Het gebruik van PSA als screeningstool in de huisartsenpraktijk

Van Edom Glenn, Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. Verhoeven Veronique, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2018 – 2019]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Inhoudstabel

Abstract…… 4

1. Inleiding……5
1.1. Literatuuronderzoek: zoekstrategie……. ……5
1.2. Het prostaatcarcinoom ……5
1.3. PSA-screening ……5
1.4. Follow up van screening……5
1.5. Alternatieve screeningsmethoden…….. 5
1.6. Mijn studie……6

2. Methoden……7

3. Resultaten……8
3.1 Patiëntenverdeling……8
3.2 Prostaatcarcinomen in de screeningsgroep…… 8
3.3 Prostaatcarcinomen uit de diagnosegroep…… 9
3.4 PSA waarden……10
3.5 Patiënten met klachten…… 10

4. Beperkingen……11

5. Conclusies…… 12

Abstract
Dit onderzoek is gestart als een praktijkverbeterend project en betreft het gebruik van PSA in de huisartsenpraktijk. PSA is een stof welke verhoogd kan zijn in geval van een prostaatcarcinoom, maar kan om verschillende andere redenen ook verhoogd zijn. Over het algemeen raden de richtlijnen niet aan dit als screeningstool te gebruiken. Er is echter geen duidelijke indicatie om deze wel toe te passen. Hierdoor word dit in de praktijk toch nog vaak uitgevoerd.

Oorspronkelijk was er geen verschil in mortaliteit aangetoond bij gewone opvolging versus screening met PSA metingen. Recent zijn er nieuwe onderzoeken die toch een afname van de mortaliteit suggereren. Hierdoor is het gebruik van PSA opnieuw ter sprake gekomen en zou het mogelijk kunnen zijn dat de richtlijnen hierop aangepast moeten worden.

Omwille van deze reden heb ik terug gekeken naar de PSA metingen van de laatste 10 jaar welke in de praktijk zijn uitgevoerd bij mannen tussen de leeftijden van 50-75 jaar. Hierna werden al de metingen welke uitgevoerd waren omwille van diagnostische redenen ook nog apart genomen (n:24) om dan enkel een zuivere screeningspopulatie over te houden (n:156). Voor deze beide groepen is dan naar de uiteindelijke diagnose gekeken en bepaald hoe vaak deze metingen correct een carcinoom hebben gevonden.

Omdat er bij negatieve PSA resultaten uiteraard geen echografie is uitgevoerd ter controle van de diagnose, kunnen we enkel de positief voorspellende waarde van de test op een betrouwbare wijze bepalen. Als we deze bepalen komen we bij de screening uit op een positief voorspellende waarde van 0,04. Wanneer we dit vergelijken met een mammografie als screening bij borstcarcinoom welke een waarde van 0,147, dan is dit een groot verschil.

Hoewel de onderzochte populatie slechts een beperkte grootte had lijkt dit onderzoek de huidige richtlijnen wel te bevestigen. In dit onderzoek is ook enkel rekening gehouden met het vinden van de carcinomen en niet met nog al de andere factoren die betrekking hebben op het oordeel of een algemene screening zinvol is. Als we deze andere elementen bestaande uit onder andere de overdiagnose, de overbehandeling, de bijbehorende neveneffecten en de kostprijs samen nemen lijkt dit het nut van een algemene screening nog verder te ontkrachten.

Als we echter naar de diagnostische groep kijken, dan zien we dat daar de positief voorspellende waarde van een PSA meting voor een carcinoom stijgt naar 0,22. Omwille van deze reden zouden we een argument kunnen maken dat het meten van PSA samen met een PPA (palpatio per anum) en de aanwezige klachten gebruikt kunnen worden als besliskundige tools. De combinatie hiervan zou dan de huisarts kunnen helpen om een goed beleid uit te stippelen. Zo kan er besloten worden om ofwel initieel een ambulant conservatief beleid uit te stippelen of om te verwijzen voor verdere diagnostiek. Om dit aan te tonen is dit onderzoek echter niet voldoende en dienen verdere studies uitgevoerd te worden.

1. Inleiding

1.1 Literatuuronderzoek: zoekstrategie

In mijn literatuuronderzoek zocht ik in eerste instantie via domus medica en CEBAM naar richtlijnen omtrent de screening naar het prostaatcarcinoom en is dit erna uitgebreid. Deze richtlijnen omvatten verschillende Belgische, Nederlandse en Europese versies. Voor specifieke informatie die niet in deze richtlijnen te vinden was heb ik verder gezocht naar reviews of artikels die deze informatie bevatten. Hiervoor heb ik gebruik gemaakt van pubmed met verschillende combinaties van de woorden prostaat carcinoom en de mesh termen PSA, mass screening, early diagnosis of cancer, sensitivity and specificity. Het artikel diende tenminste op het jaar 2014 of later gepubliceerd te zijn. Eventueel is er ook doorgezocht naar artikels de welke opgenomen waren in de bronnen van interessante publicaties.

1.2 Het Prostaatcarcinoom

Het prostaatcarcinoom is de meest voorkomende kanker bij mannen[1]. Tussen de jaren 2011 en 2015 zouden ze een incidentie hebben welke zich bevindt tussen de 70 en de 90 nieuwe gevallen per 100 000 mannen. Ook gegevens over de prevalentie zijn beschikbaar (zie tabel 1)[1]. De ernst van dit type carcinoma wordt bepaald door de gleasonscore. Deze score wordt berekend door de 2 grootste zones binnen een tumor te bepalen. Dan wordt er door de anatomopatholoog aan deze beide een waarde toegekend gaande van 1-5. Deze cijfers worden dan opgeteld om de score te bekomen[2]. Deze score zal een factor zijn in het bepalen van de prognose en van het verdere beleid.

1.3 PSA-screening

Heden heerst er een negatief advies omtrent het gebruik van PSA als screeningstool voor het opsporen van prostaatcarcinoma 's[3,4,5]. Dit advies, welke afkomstig is van het rapport van het federaal kennis centrum, is gestoeld op verschillende redenen. Deze omvatten een beperkte betrouwbaarheid, een beperkte reductie in mortaliteit, het risico op vroegtijdige of overbodige behandeling[3] en mogelijke complicaties van verdere diagnostiek[4]. Ook is er geen enkele hoogte van PSA aangetoond waarop men zeker kan zijn dat het een prostaatcarcinoom betreft[6], maar zou wel de hoogste sensitiviteit vertonen tussen de leeftijden van 65-69 jaar[7].

Hoewel er nog vele argumenten zijn in het nadeel van de screening, werd de reductie in de mortaliteit mogelijks onderschat. In de oudere studies zouden fouten geslopen zijn[8] enkele nieuwere studies zouden dit bevestigen[9]. Hierbij moet ook zeker vermeld worden dat niet alle studies een daling in de mortaliteit opmerken. Zo zijn er nog studies die na 10jaar geen verschil meer zien op dit vlak.[16]

1.4 Follow up van screening

Na een afwijkende PSA meting zal naargelang de hoogte hiervan deze waarde worden gecontroleerd, waarna deze zal worden doorverwezen. Hier zullen de patiënten in eerste instantie een transrectale echografie krijgen en naargelang deze uitslag zal een biopsie uitgevoerd worden.

1.5 Alternatieve screeningsmethoden

Hieronder worden enkele alternatieve opties vanuit de literatuur beschreven die mogelijks een alternatief zouden kunnen aanbieden voor een veralgemeend screeningsprogramma.

- Het gebruik maken van slechts 3 metingen zou mogelijks een idee kunnen geven omtrent het risico tot het krijgen van een prostaatcarcinoom. Deze zouden kunnen plaatsvinden op de leeftijden van 42, 50 en 60 jaar met een cut-off waarde van hoger dan het 10de percentiel van de algemene bevolking voor het PSA. Hiermee zouden 44% van de sterfte van een prostaatcarcinoom opgespoord kunnen worden[10].
- Er zijn verschillende andere mogelijkheden in ontwikkeling. Enkele voorbeelden hiervan zijn PSA isoform assays (PHI,…), opsporing van geassocieerde genen in de urine (S2,3PSA,…), glycan geassocieerde biomerkers en circulerende tumorcellen. Deze zijn echter nog niet allemaal gevalideerd.
- Het gebruik van vrij PSA om onnodige biopsies te vermijden. Er werd aangetoond dat het % vrij PSA mogelijks de uitkomst van een eventuele biopsie kan voorspellen tussen een PSA waarde van 10,1-20 ng/ml[11]. Voor lagere waarden is lijkt het echter niet zinvol te zijn[12].

	35-39j	40-44j	45-49j	50-54j	55-59j	60-64j	65-69j	70-74j	75-79j	80-84j	85+	Tot.
2011	3	12	84	444	888	1473	1720	1668	1491	826	478	9087
2012	2	12	70	395	827	1323	1663	1453	1325	796	438	8304
2013	2	9	84	385	746	1256	1666	1347	1232	767	417	7913
2014	2	18	71	321	725	1167	1682	1378	1323	853	406	7948
2015	1	13	77	321	749	1190	1791	1496	1346	907	472	8366

Tabel 1 prevalentie in België[1]

*van 2013-2015 zijn jaarlijks 2-3 patiënten jonger dan 35 niet getoond.

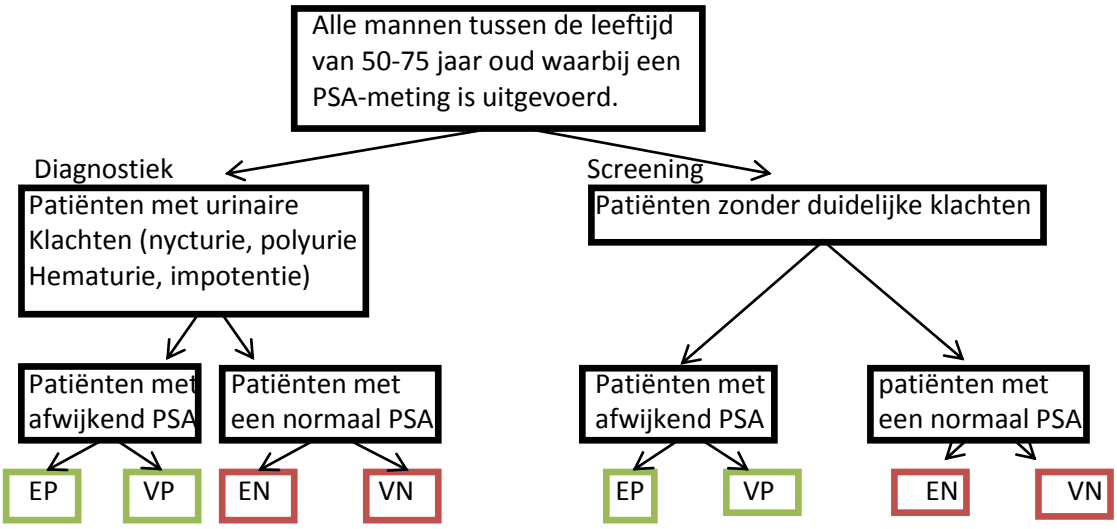
1.6 Mijn studie

Hoewel er recent terug discussie is over de rol van PSA screening, wordt screening momenteel volgens de richtlijnen niet aanbevolen. In onze praktijk gebeurde deze screening echter nog wel regelmatig. Dit zorgt ervoor dat er toch jaarlijks een aanzienlijke hoeveelheid metingen worden uitgevoerd. Omwille van deze reden wilde ik retrospectief kijken wat nu de uitkomsten waren van deze test voor de patiënt. Op deze manier wil ik proberen een besluit te vormen of, in deze praktijk, het zinvol was om deze screening uit te voeren.

2. Methode

De populatie van deze studie zijn al de mannelijke patiënten van onze praktijk bestaande uit twee vaste artsen en een HAIO, die een PSA meting gekregen hebben. De gegevens werden opgevraagd via de online site van het AML labo en werden beperkt tot de periode van 1 januari 2008 tot en met 31 december 2017. Hiervoor worden al de mogelijke zoektermen van de PSA metingen gebruikt behalve diegene onder de categorie therapeutisch. Deze behoren immers niet tot screening. Van hieruit zal er manueel gefilterd worden naar metingen uitgevoerd tussen de leeftijd van 50 en 75 jaar. Verder terug gaan dan 10 jaar in het verleden werd niet gedaan om de kans dat iedere patiënt een vergelijkbaar traject heeft doorlopen te optimaliseren. In die tijd kunnen technieken immers aanzienlijk veranderen.

Hierna zal deze groep patiënten worden opgesplitst in twee subgroepen. De eerste groep betreft een zuivere screeningsgroep terwijl de tweede een groep is waarbij een meting is uitgevoerd naar aanleiding van lower urinary tract klachten (LUTS klachten). Onder LUTS klachten zullen ook problemen zoals urineretentie, incontinentie, nycturie en plasmoeilijkheden geclassificeerd worden. Zie het onderstaande schema voor een duidelijk overzicht.



*EP: echt positief, VP: vals positief, EN: echt negatief, VN: vals negatief (enkel betreffende de echt en vals positieven is betrouwbaar iets te zeggen gezien bij de negatieven vaak geen verder onderzoek is gebeurd).

Schema 1: overzicht indeling van de patiëntenpopulatie

Vanaf het moment de een patiënt in een databank is opgenomen zal deze gecodeerd worden. Persoonlijke gegevens zoals namen en adressen zullen niet overgenomen worden. Leeftijden zullen wel worden geïncludeerd, maar geboortedatums zullen niet vermeld worden.

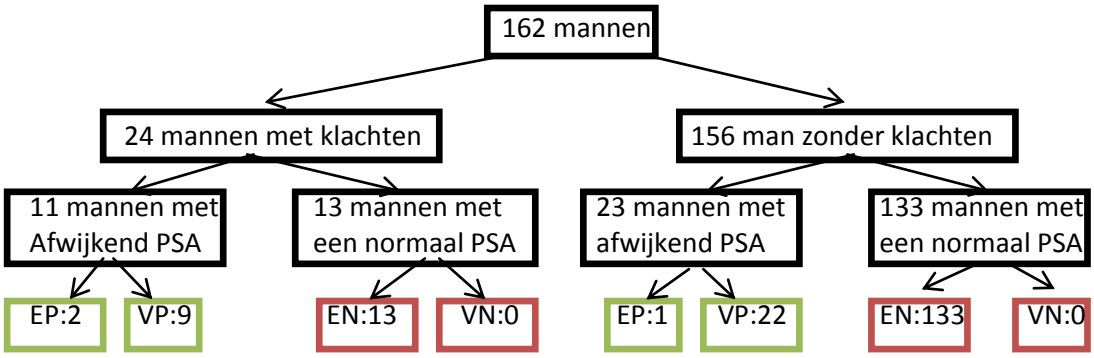
Hierna wordt verdere relevante informatie gebruikt om de databank verder aan te vullen. Deze informatie is de hoogte van de PSA, het verloop van de PSA, eventuele uiteindelijke diagnosen, het type van de doorgemaakte klachten, eventuele comorbiditeiten, eventuele behandeling en de eventuele neveneffecten van de ingestelde behandeling of diagnostiek. Als laatste zullen de

bekomen gegevens bekeken worden om te kunnen concluderen of de metingen zinvol waren in het kader van screening en zullen ook de screenings-en klachten groep met elkaar vergeleken worden.

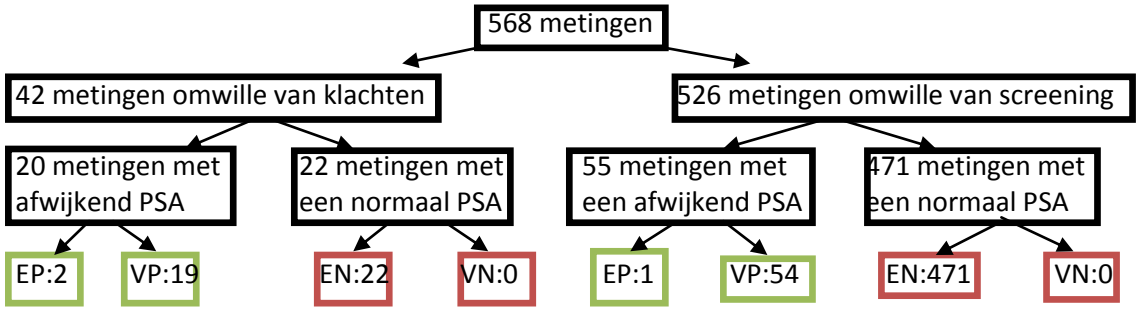
3. Resultaten

3.1 Patientenverdeling

In totaal zijn er, na de selectie op de correcte leeftijd, 162 patiënten opgenomen in de studie. Hierbij zijn er 568 metingen uitgevoerd. Bij een in totaal van 24 patiënten zijn er 42 metingen uitgevoerd omwille van diagnostische redenen. Verder zijn er verspreid over 156 patiënten 526 PSA metingen uitgevoerd omwille van screening. Vele patiënten welke een meting kregen omwille van diagnostische redenen kregen voor deze periode reeds andere metingen omwille van screeningsredenen. Uit al deze patiënten zijn er drie prostaatcarcinomen gevonden. Eén van deze is gevonden vanuit de screening en twee van deze vanuit de diagnostiek.



*schema 2: aantal patiënten per subgroep (enkele gevallen in beide groepen)



*schema 3: aantal metingen per subgroep (enkele vallen in beide groepen)

3.2 Prostaatcarcinomen in de screeningsgroep

In totaal werd er dus bij één patiënt in de screeningsgroep (1/526, 0.64%) een carcinoom gevonden. Deze groep betreft een populatie van 162 mannen waarvan er in totaal 22 waren die een of meerdere malen vals positief testten.

Bij het carcinoom valt op dat de PSA waarden reeds meerdere jaren gestegen waren en progressief zijn blijven doorstijgen voor de diagnose van carcinoom gesteld werd. Eerder werd het bestempeld als een adenoom. Deze evolutie van adenoom naar carcinoom verliep over een periode van 7 jaar en kende een evolutie van de PSA van 3,26 naar 10,42 voor er ingegrepen werd. Verder moet vermeld worden dat vlak voor de start van de behandeling er tevens klachten van urineretentie werden ontwikkeld. Hierdoor kan het argument worden gemaakt dat een eventuele meting van de PSA op

dat ogenblik de behandeling slechts beperkt vertraagd zou hebben. Deze patiënt is toen behandeld met een prostatectomie, radiotherapie, casodex en decapeptyl. De klachten die hij hiervan ondervond bestaan uit warmteopwellingen en urine incontinentie. Op het moment van de diagnose was de man 75 jaar oud.

Deze screeningsgroep bevat ook een aantal metingen van een patiënt, die steeds normale metingen had tot hij op 75 jaar uit onze studiecohorte verdwijnt. Ondanks steeds normale metingen, werd bij hem op 78-jarige leeftijd een letsel op CT scan gezien (een toevalsbevinding). Ook op dat moment waren de PSA waarden niet significant verhoogd. Er waren geen LUTS klachten. Deze patiënt is zover bekend enkel behandeld met een radicale cystoprostatectomie met urethrectomie en een Brickerstoma. Geen klachten van deze behandeling werden gemeld. Op het moment van diagnose was de man 78 jaar oud. Omwille van de te hoge leeftijd wordt er met deze patiënt verder in de studie geen rekening gehouden. Hij zou normaal dus tot de vals negatieven behoren, die verder in dit onderzoek buiten beschouwing worden gelaten.

Uit onze gegevens construeerden we een 2x2 tabel; hierbij moet wel worden aangegeven dat de getallen bij normaal PSA onzeker zijn: bij deze mensen is immers geen aanvullend onderzoek gebeurd. We kunnen wel de voorspellende waarde van een positieve test berekenen, nl 1/22 of 0.04.

	Prostaatcarcinoom	Geen prostaat carcinoom gekend op het moment van afsluiten van deze studie
Verhoogd PSA	1	22
Normaal PSA	(0)	(133)

Tabel 2: aantal patiënten uit de screeningsgroep per categorie

3.3 Prostaatcarcinomen uit de diagnostiekgroep

In deze subgroep van patiënten is bij 8,33% van de patiënten, waarbij een PSA meting met oog op diagnostiek gebeurd is, een prostaatcarcinoom gevonden.

Het eerste carcinoom is gevonden met klachten van een zwakke straal. De vaststelling in het dossier is gebeurd kort na zijn 76ste verjaardag. Gezien dat de leeftijd slechts minimaal buiten de criteria (<1 maand) valt en er reeds weinig carcinomen zijn vastgesteld heb ik besloten deze alsnog op te nemen in de studie. Het carcinoom werd gevonden met een PSA waarde van 6,08 en is behandeld geweest met decapeptyl en radicale radiotherapie. Hierbij dient wel vermeld te worden dat in de periode hiervoor hij reeds meerdere jaren hogere PSA metingen vertoonde met waarden gaande van 6,43 tot 7,97. Dit , zover bekend, zonder een andere urogenitale diagnose in de voorgeschiedenis.

Het tweede carcinoom is gevonden bij een patiënt met klachten van een zwakke straal en nadruppelen. De diagnose is op 61 jarige leeftijd gesteld en is behandeld met een radicale prostatectomie. Deze diagnose is vlak na het einde van het verzamelen van de data gesteld en meer info over verdere behandeling of klachten van de behandeling is niet gekend. Ook bij deze man was een verhoogd PSA reeds gekend en heeft deze langere tijd rond de 8,53 gehangen. Dit ging echter gepaard met ook een prostatitis 2 jaar voor de diagnose carcinoom. Na een stabiel hoge PSA is deze met het ontstaan van de LUTS klachten wel door gestegen naar 40,04. Gezien deze laatste meting tot

de diagnose heeft geleid en deze meting voor het einde van de dataverzameling genomen is tel ik deze patiënt mee in de studie als carcinoom.

	Prostaatcarcinoom	Geen prostaat carcinoom
Verhoogd PSA	2	9
Normaal PSA	0	13

Tabel 3: aantal patiënten uit de groep met klachten per categorie

Hoewel in deze tabel er veel meer zekerheid over de cijfers is in vergelijking met de vorige tabel, kan er jammer genoeg niet gegarandeerd worden dat bij al deze patiënten effectief een echografie of een biopsie is uitgevoerd. Het is in meerdere van de dossiers duidelijk geworden dat vermelding van deze beeldvorming soms ontbreekt en toch uitgevoerd zou zijn. Omwille van deze reden zal ook hier enkel de positief voorspellende waarde berekend worden op 0,22.

3.4 PSA waarden

Hieruit kan dus gezien worden dat er bij deze patiëntenpopulatie er in het geval van een prostaatcarcinoom bij 100% een verhoogde PSA kan worden gevonden. Tevens kan worden gesteld dat in diezelfde 100% een progressieve verhoging gevonden kan worden.

Als we uit gaan van een positieve PSA meting vanaf 3,50 scoren in totaal bij 47 patiënten op één of meerdere metingen positief. Veruit de meest voorkomende gekende oorzaak van deze stijging van het PSA betrof een benigne prostaat hypertrofie. Verdere mogelijkheden die in kleinere hoeveelheden voorkwamen waren prostaatcarcinoom en prostatitis. Bij een aanzienlijk deel is geen diagnose vastgesteld in het dossier waaruit een PSA verhoging kan worden afgeleid.

3.5 Patiënten met klachten

In totaal zijn er 24 patiënten met LUTS klachten. We zien dat in deze groep van de patiënten er tevens vaker een verhoging word gevonden van het PSA. Dit in verhouding met het totaal aantal van de patiënten die zich in deze subgroep bevinden. Gezien ze zich presenteren met klachten is het dan ook een logisch gevold dat er hier vaker een diagnose die verband houd met de prostaat en welke de klachten kan veroorzaken.

4. Beperkingen

Een eerste beperking is dat de kwaliteit van dit onderzoek sterk afhankelijk is van de volledigheid van het medisch dossier, de brieven van de specialisten en de online databank van het AML. Hoewel er ongetwijfeld gegevens of brieven zullen missen vermoed ik wel dat deze 3 elkaar goed kunnen aanvullen. Ondanks dat een perfect beeld dus niet mogelijk is, lijkt het me wel aannemelijk dat deze overlappende aanvullingen de tekorten op dit vlak voldoende zullen beperken.

Een tweede beperking betreft de populatie grootte. Er zijn een aanzienlijke hoeveelheid PSA metingen verzameld en deze kunnen wel gebruikt worden om een algemeen besluit hieromtrent te trekken in onze praktijk. Er dient echter wel opgelet te worden omwille van de kleine hoeveelheid prostaatcarcinomen. Gezien het aantal op dit vlak redelijk klein is, is dit uiteraard niet geschikt om sluitende conclusies te geven omtrent het Belgische beleid. Verder onderzoek is noodzakelijk op grotere schaal om hier meer zekerheid over te kunnen geven.

De gegevens geven een realistisch beeld van de situatie in een kleine huisartsenpraktijk en dit kan dus ook een vertekend beeld geven omtrent de patiëntenpopulatie. Gezien de gegevens grotendeels verzameld zijn door 2 artsen zal het aantal gegevens bepaald worden door hun indicatiestelling. Verder moet er zeker ook vermeld worden dat het onmogelijk is om absoluut zeker te zijn bij een groot deel van de uiteindelijke diagnosen.

Wat nog een vermelding verdiend is dat in deze praktijk veel waarde gehecht is aan het gebruik van een echografie. Hoewel dit een waardevol onderzoek is, blijft de gouden standaard een biopsie. Het is echter zeker niet mogelijk en ethisch om dit onderzoek bij al de patiënten uit te voeren.

Als laatste hebben we ook enkel en alleen naar het vinden van carcinomen gekeken met behulp van de PSA meting. Hoewel dit een belangrijk argument is om te kunnen besluiten of algemene screening zinvol is bij de algemene bevolking zijn er nog andere aspecten die hier niet in worden bekeken. Deze houden onder andere de kostprijs, de neveneffecten van (verdere) diagnostische onderzoeken, de belasting voor de patiënt en de impact op de overleving in.

5. Conclusies

Zoals eerder vermeld moet er zeker worden opgelet bij het interpreteren van de waarden o.a. omwille van het lage aantal carcinomen. Waarop ook gelet moet worden is dat we slechts enkel de positief voorspellende waarde betrouwbaar hebben kunnen bepalen. Om een idee te krijgen hoe goed deze waarde is kunnen we deze vergelijken met de waarde voor een mammografie bij het borstcarcinoom[13].

	sensitiviteit	specificiteit	Positief voorspellende waarde	Negatief voorspellende waarde
Mammografie	0,50	0,955	0,147	0,992
PSA bepaling bij screening	x	x	0,04	X
PSA bepaling bij klachten	x	x	0,22	x

Tabel 4: PSA screening vergeleken met borstkankerscreening via mammografie.

Zoals in bovenstaande tabel te zien valt is de positief voorspellende waarde bij screening laag. Dit zeker in vergelijking met de waarde van een mammografie. Als we dan echter naar de PSA bij klachten kijken valt op dat deze zeer goed scoort. Hierbij moet natuurlijk wel de nota gemaakt worden dat hier een zuiver screeningstool vergeleken word met een diagnostisch hulpmiddel en moeten we voorzichtig zijn om hier besluiten uit te trekken.

Is het algemeen screenen in deze praktijk nu echter zinvol gebleken? Alles samen genomen moet ik zeggen dat dit niet het geval lijkt te zijn. Zoals reeds gezegd is de positief voorspellende waarde zeer laag als we dit vergelijken met een ander screeningsprogramma. Verder is er in de gehele populatie slechts één carcinoom gevonden. Terwijl het nog maar de vraag is of het in dit geval een verschil zal geven op de overleving, zal het zeker een verschil kunnen geven op de levenskwaliteit. De patiënt zal er zich immers nu van bewust zijn een kanker te hebben en zal mogelijks worden blootgesteld aan bijwerkingen van de behandelingen.

Als we dan nog een keer in de literatuur kijken kunnen we de rechtstreekse gevolgen van deze screening bekijken. Bij een algemene screening (bij een leeftijd van 55-69jaar) zien we dat we twee sterftes en 3 cases met uitzaaiingen per 1000 patiënten kunnen vermijden. Dit komt overeen met een daling van het risico op overlijden met 29%[15]. Een probleem is dan weer dat de overgrote hoeveelheid van de gevonden tumoren laaggradig zijn. Bij dit type tumor lijkt er geen significant verschil te zijn tussen close follow up en radicale prostatectomie[9].

voordelen	Nadelen
twee sterfgevallen minder drie patiënten minder met uitzaaiingen	25 overbodige behandelingen 64 gevallen met een vroegere behandeling waarbij bijwerkingen zijn opgetreden Negen gevallen van ingrijpende veranderingen in het seksleven Zes gevallen van urine-incontinentie Één geval van darmproblemen

Tabel 5: Voor-en nadelen van een algemene van een algemene PSA screening per 1000 man[15].

Dit onderzoek was enkel gericht op het aantonen van eventuele prostaatcarcinomen. Enkel op dit vlak al is het gebruik van PSA dubieus. Als we echter ook nog eens zouden rekening houden met andere factoren buiten deze studie en gaan kijken naar de combinatie van een hoge graad aan overdiagnose (40%)[15], de mogelijkse gevolgen van de behandeling, de kostprijs[9] van de screening en de verdere onderzoeken en de extra belasting voor de patiënt lijken niet op te wegen tegenover deze vermindering in mortaliteit en uitzaaiingen. Alles samen genomen lijkt dit onderzoek dus niet te voldoen aan de algemene criteria waaraan een screeningsprogramma moet voldoen[14]. Omwille van deze reden wil ik de adviezen van de richtlijnen bevestigen en besluiten dat een veralgemeende screening niet zinvol is geweest.

Hiermee wil ik echter nog niet beweren dat PSA metingen niet zinvol zijn. Als we terug naar de prostaatcarcinomen kijken welke we hebben geaccepteerd in de studie zien we dat 2/3 klachten ontwikkelden voor de diagnose gesteld is. We zouden zeker het argument kunnen maken dat het ene carcinoom van de screeningsgroep, eventueel met enkele maanden vertraging, ook zonder screening zou zijn gevonden gezien deze 1 maand na de diagnose LUTS klachten ontwikkelde. Van hieruit zou er kunnen gesteld worden dat al de carcinomen in de te onderzoeken leeftijd van deze praktijk klachten ontwikkelden.

Hoewel het niet mogelijk is om sluitende conclusies te trekken uit dit onderzoek zou ik toch de mogelijkheid willen voorstellen om een PSA meting te gebruiken als een hulpmiddel in de besliskunde. Gezien de voorspellende waarde voor een carcinoom aanzienlijk stijgt bij patiënten die omwille van klachten komen zou in combinatie met een PPA hier een sterker argument kunnen worden gemaakt. Zo zou naargelang het type klacht, de PSA waarde en de uitkomst van het rectaal toucher kunnen besloten worden op een initieel ambulante behandeling of op een verwijzing waarbij eventueel verder onderzoek zou kunnen worden uitgevoerd.

Deze laatste optie zou naar de toekomst toe zeker een plaats kunnen hebben als alternatief ten opzichte van een algemene screening om onnodige verwijzingen of onderzoeken te kunnen vermijden. We zouden dan kunnen vermoeden dat dit zal leiden tot minder overdiagnoses, minder overbodige behandelingen met dus ook minder patiënten met nevenwerkingen en een financieel beter beleid. De vraag zal echter zijn of dit op grotere schaal betrouwbaar genoeg zal blijven om een verlaging in de mortaliteit te behouden. De studie die hier is uitgevoerd beschikt echter niet over de gegevens om dit alsook op een goede wijze aan te tonen en zal voor gebruik verder onderzocht moeten worden.

Bronvermelding

1) Cijfers over kanker. Belgisch kanker register. Beschikbaar via: https://kankerregister.org/Cijfers_over_kanker. Geraadpleegde op 16 december 2017

2) Gleason score, Prostate conditions education council. Beschikbaar via: https://www.prostateconditions.org/about-prostate-conditions/prostate-cancer/newly-diagnosed/gleason-score, geraadpleegd op 16 december 2017

3) Briat G, Prostaatcarcinoom of niet? Nieuwe tools voor een goed geïnformeerde beslissing, Federaal kennis centrum, 2014, Beschikbaar via https://kce.fgov.be/nl/press-release/prostaatkankerscreening-of-niet-nieuwe-tools-voor-een-goed-ge%C3%AFnformeerde-beslissing, Geraadpleegd op 17 december 2017

4) NHG-standaard mictieklachten bij mannen. Nederlands huisartsen genootschap. 2017, Beschikbaar via: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-mictieklachten-bij-mannen, Geraadpleegd op 17 december 2017

5) Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, et all., Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. annals of oncology, 2015, 26 supplement 5, V69-77

6) Janbaziroudsari H, Mirzaei A, Malieki N, et all., association of serum prostate-specific antigen levels with the results of the prostate needle biopsy, Bulletin du cancer, 2016, V103:I9,730-734

7) Leal J, Welton NJ, Martin RM, et all., Estimating the sensitivity of a prostate cancer screening programme for different PSA cut-off levels: a UK case study, Cancer epidemiology, 2018, V52, 99-105

8) Zolot J, Study finds overall prostate cancer mortality decreases with PSA screening, American journal of nursing, 2017, V117, I12, 16

9) Sadi M.S., PSA screening for prostate cancer, Revista da associaçao médica Brasileira, 2017, V63, I8, p 722-725

10) Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, et all. strategy of prostate cancer based on relation between antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study, BMJ, 2013, 346, f2023

11) Chen R., Zhou L., Cai X., et all Percent free prostate-specific antigen is effective to predict prostate biopsy outcome in chinese men with prostate-specific antigen between 10.1 and 20.0 ng ml^{-1}, asian journal of andrology, 2015, V17, I6, 1017-1021

12) Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HL, Wang YJ, value of free/totak prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate specific antigen between 4 and 10 ng/ml: a meta analysis, Medicine (Baltimore), 2018, 97 (13), e249

13) Berg WA, Blume JD, Cormack JB., et all vrouwen met verhoogd risico van borstkanker

screenen met mammografie en echografie?, Minerva-EBM. 2009, V8, nr 10, 146-147

14) criteria voor verantwoorde screening, Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu, 2012, Beschikbaar via https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoeken-en-screeningen/screening-theorie/criteria-voor-verantwoorde-screening, Geraadpleegd geraadpleegd op 13 mei 2018

15) Informatie over de opsporing van prostaatkanker met PSA op basis van de Belgische gegevens: informatie voor de arts. Federaal kennis centrum. Beschikbaar via https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_Prostaatkanker_14HD_0.pdf. Geraadpleegd op 6 maart 2019

16) Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et all, effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trail, JAMA, 2018, 319(9), 883-895

Goedgekeurd protocol

- We beginnen met het opstellen van een onderzoeksvraag. Screening naar prostaatkanker dmv PSA is controversieel, in onze praktijk wordt hiervan echter gebruik gemaakt. Vandaar dat de vraag bepaald is als volgt: indien we toch PSA metingen willen uitvoeren, verschilt de outcome van onze screening in symptomatische en asymptomatische patienten?

- In eerste instantie zal er een literatuurstudie uitgevoerd worden. Dit zal voornamelijk gericht worden op de gegevens omtrent het gebruik van PSA, over prostaatcarcinomen en eventuele alternatieven voor de standaard screening met behulp van het PSA. Dit zullen de patiënten van de2 vaste artsen van de praktijk en de HAIO bevatten.

- De volgende stap is het opmaken van de patiëntenpopulatie. Via de lab online functie kunnen de patiënten opgespoord worden. De patiënten welke opgenomen zullen worden in de studie zijn mannen van de leeftijd tussen 50 en 75 jaar oud, welke een meting van de PSA hebben ondergaan gedurende de laatste 10 jaar.

- Hierna kunnen we beginnen met deze populatie op te splitsen in 2 groepen welke we met elkaar kunnen vergelijken. De eerste groep bestaat uit patiënten welke geen urogenitale klachten hebben. Bij de tweede groep is er een PSA meting gedaan naar aanleiding van een LUTS klacht.

- Deze 2 groepen zullen elks in een databank bewaard worden. Vanaf het moment dat een patiënt in 1 van deze databanken opgenomen is zullen deze gecodeerd zijn. Persoonlijke gegevens zoals namen en adressen zullen niet overgenomen worden. Leeftijden worden wel meegenomen, geboortedatums zullen niet vermeld worden.

- De volgende stap is het toevoegen van verdere relevante informatie. Deze omvatten het verloop van de PSA, de eventuele uiteindelijke diagnosen, de type klachten, eventuele comorbiditeiten, de eventuele behandeling en de eventuele neveneffecten van de behandeling of diagnostiek.

- Als laatste zullen deze 2 groepen met elkaar vergeleken worden op de verschillende variabelen en zullen we besluiten of het voor onze praktijk zinvol is geweest om de algemene PSA screening uit te voeren.

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen

ETHISCH COMITE

Prof. dr. V. Verhoeven
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 38 97

Het gebruik van PSA als screeningstool in de huisartsenpraktijk (manama huisartsgeneeskunde Glenn Van Edom)

datum	ons kenmerk	contactpersoon
26/03/2018	18/09/101	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Peggy Jacobs ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen heeft bovenvermelde studie besproken en geeft een gunstig advies dd. 26/03/2018.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  Dr. Van Edom
- Protocol aangepaste versie dd. 22/03/2018
  versie 2

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
  o Nooit opgestart
  o Vroegtijdig stopgezet
  o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

cc: Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
Dr. G. Van Edom, NVT, Lindekensweg6 - 2160 Wommelgem

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 18/09/101

datum	ons kenmerk	contactpersoon
26/03/2018	18/09/101	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Peggy Jacobs ethisch.comite@uza.be

Samenstelling Ethisch Comité sinds 24/10/2017.
Deze studie werd besproken op vergadering van 26/03/2018.

	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
CRAS Patrick	Voorzitter/Neuroloog	M	+
Ondervoorzitter			
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	V	+
Leden EC UZA			
BERVOETS An	Dermatoloog	V	+
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	V	+
DE BAETSELIER Elyne	Verpleegkundige	V	+
HENS Kristien	Ethicus	V	-
MICHIELS Barbara	Huisarts	V	+
MICHIELSEN Peter	Gastro-enteroloog	M	+
SMETS Erika	Oftalmoloog	V	-
SPECENIER Pol	Oncoloog	M	-
THEUNIS Bea	Apotheker	V	-
VAN DE WIELE Miranda	Patiëntenbegeleiding	V	+
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M	+
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M	+
VERLOOY Joris	Pediater	M	+
Toegevoegde leden UA			
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	V	+
GRANAAS Kristina	Medewerkster Dep. Onderzoek	V	+
Uitgenodigde Experten			
DE WINTER Benedicte	Farmacoloog	V	+
GOETHALS Sofie	Biobank manager	V	-
IDES Kris	Kinesitherapeut	M	+
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M	+
MICHIELSENS Inge	Jurist	V	-
VAN BORTEL Paulus	Filosoof	M	-

The Ethics Committee states that no individual member of the Ethics Committee who may have an affiliation with the study or sponsor, has voted in the deliberations for this trial.

The Ethics Committee states that it is organised and operates according to the ICH/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and their own written operating procedures.