

Prise de position de la Société suisse d'Urologie (SGU-SSU) à l'intention de ses membres quant aux recommandations du Swiss Medical Board concernant le PSA

Le Swiss Medical Board et l'Académie suisse des Sciences médicales (ASSM) ont publié le 11 novembre 2011 les recommandations suivantes.

„Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est souvent effectué dans le cadre du dépistage précoce d'un cancer de la prostate, la maladie cancéreuse la plus fréquente chez les hommes. Toutefois, comme l'explique le Swiss Medical Board, chez les hommes qui ne présentent ni symptômes ni facteurs de risque, le taux de PSA ne convient pas comme indicateur du cancer de la prostate. De ce fait en l'absence de symptômes, le Swiss Medical Board recommande de renoncer au dosage du PSA. „

La SGU-SSU (www.urologie.ch) s'oppose au renoncement complet du test PSA avec les arguments suivants:

1. Le cancer de la prostate est la tumeur la plus fréquente chez l'homme et la deuxième cause de décès due à une maladie cancéreuse ("Prostate cancer kills"). En Suisse, 4.3 % des hommes meurent d'un cancer de la prostate, environ 1.4 % avant l'âge de 65 ans, ce qui fait un total d'environ 1500 hommes par an.
2. A l'heure actuelle, il n'y a pas de test sanguin fiable pour démontrer ou exclure un cancer de la prostate. Mais il n'existe pas de cancer de la prostate qui ne sécrète pas de PSA.
3. Le test le plus utilisé, le PSA, a des faiblesses et a été utilisé de par le passé avec peu de discernement.
4. Depuis l'introduction du test PSA, la mortalité due au cancer de la prostate a diminué. L'étude scientifique la plus étendue et la plus sérieuse démontre que le test PSA a réduit le taux de mortalité, même si le test a été utilisé en tant que screening systématique (sans discernement). (ERSPC). Il est vrai que le test PSA découvre également des cancers sans signification et qui sont ensuite traités. Place au rôle important de la surveillance active.
5. Les études qui ont abouti à ces conclusions ont été évaluées du point de vue épidémiologique, par contre, la qualité de la manière dont a été menée l'étude et donc, l'impact, n'ont pas été pris en considération, ce qui a abouti à des conclusions erronées.
6. La recommandation actuelle du Swiss Medical Board de renoncer complètement au test PSA est aussi peu sérieuse que celle du screening systématique. Elle est basée sur des données recueillies pendant 10 ans prenant en compte la thérapie conservatrice. Elle ne fait de différence ni selon l'âge et l'espérance de vie de l'homme. Un homme de 50 ans a p.ex.

une espérance de vie de 32 ans. Ne pas faire le test PSA chez un homme averti sans symptômes de mictions, c'est prendre le risque qu'il meurt d'un cancer de la prostate.

7. La SGU-SSU ne recommande pas non plus un screening systématique de PSA. De cas en cas (p.ex. lors de valeurs élevées, des antécédentes familiales), le test PSA est indiqué. Il est vrai qu'il ne faut pas traiter tout cancer précocement découvert, mais il est souhaitable de découvrir ce qui doit être traité.

8. Lors du contrôle après le traitement de tumeurs (p.ex. après prostatectomie radicale), le test PSA est vraiment indiqué et précieux.

9. Lors de l'analyse coût-efficacité, que personne au monde n'ose s'y avancer, le Swiss Medical Board s'est servi de données non validées et a omis de prendre en considération des aspects partiels importants (p.ex. la perte de qualité de vie en fin de vie lors d'un cancer de la prostate).

Conclusions:

- La recommandation du Swiss Medical Board est peu différenciée et ignore des faits importants («jeter l'enfant avec le bain»).
- L'utilisation avec discernement du test PSA rend d'appréciables services. (Le test PSA n'a jamais été aussi bon comme on le prétendait de par le passé, mais il n'est pas aussi mauvais qu'on le prétend aujourd'hui. Il n'y a rien de meilleur à disposition actuellement.)
- Il faut que le test PSA soit appliqué avec intelligence, lors du dépistage précoce, lors de la décision du traitement et du suivi.

Pour la SGU-SSU:

Prof. Dr George Thalmann

Prof. Dr Franz Recker, Président Task Force Cancer de la Prostate

Prof. Dr. Thomas Gasser, Président SGU-SSU

Montreux, 16.11.2011

Ergänzende Informationen von Prof. Dr. Franz Recker:

Prof. Recker hat noch eine vertiefte, differenzierte Analyse zu den Empfehlungen der US Preventive Task Force verfasst, die denjenigen des Medical Boards sehr ähnlich sind. Naturgemäß sind diese Aussagen etwas komplizierter und verlangen eine stärkere Auseinandersetzung mit der Materie. Interessierten Mitgliedern wird sie von Prof. Recker freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

U.S. Preventive Task Force recommendation

oder

„Das Kind mit dem Bade ausschütten“

Die U.S. Preventive Task Force hat im Oktober 2011 die Ablehnung des PSA Testes mit Herabstufung auf Recommendation D veröffentlicht. Es ist wesentlich, die Begründung nachzuvollziehen und die Datenlage vertieft nach zu verfolgen. Die Argumentation lautete:

1...the findings of the two largest trials highlight the uncertainty that remains about the precise effect that screening may have, and demonstrate that if any benefit does exist, it is very small after 10 years.... (PLCO and ERSPC 1,2.)

2....the European trial found a statistically insignificant 0.06% reduction for men aged 50-74 years, while the U.S., trial found a statistically insignificant 0.03% absolute increase in prostate cancer death....

3...a meta analysis of all published trials found no significant reduction in prostate cancer death.....(Ilic BJUI 2011 ,3)

4...prostate cancer causes death in older ages

Vorausgeschickt werden muss, dass der PSA Test einen beinahe inflationären Gebrauch in den USA erfährt mit der Folge, dass mittlerweile das Lebenszeitrisko auf 17% angestiegen ist, die Diagnose Prostatakrebs zu haben. Bedauerlicherweise führen Forensische Ängste führen dazu, dass selbst 75 jährige noch auf ein Mikrokarzinom hin untersucht werden.

Ad 1, und 2 :

Es wird von der U.S.PSTF eine Beurteilung beinahe ausschliesslich anhand von 10 Jahres Ergebnissen von Studien gefällt.

1. Diese Zeitspanne von 10 Jahren wird dem natürlichen Verlauf der Erkrankung nicht gerecht. Selbst konservativ behandelte Männer erreichen diese Lebenszeitspanne meist noch. Die tägliche klinische Praxis ist die, dass als Grundvoraussetzung für ein lokal kuratives Therapieverfahren eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren gilt! Den Ausschluss des PSA Testes z.B. auch auf 50-65 jährige anzuwenden mit Lebenserwartungen zwischen 18 und 29 Jahren, entbehrt jeder Grundlage (Tab. 1).

2. Der unterschiedlichen Qualität der Studienkonzepte und ihrer wirklichen Durchführung wird in keinsten Weise Rechnung getragen.

Die Empfehlungen basieren insbesondere auf dem PLCO Trial, der die von ihm selbst entwickelte Fragestellung des Screening Benefits nicht in der Lage ist zu beantworten. Die statistischen Voraussetzungen (Prorok et al 2000)(4) wurden im Studienverlauf in keinsten Weise erfüllt und endeten in einer absoluten Unterpowerung (unverständlicherweise nicht dokumentiert oder erwähnt im NEJM 2009).

Warum: 37000 Männer pro Gruppe hätten bei einer Differenz von 27% zugunsten Screening nach 10 Jahren Follow -up ausgereicht, wenn die Compliance der Screening Gruppe 90% und die Kontamination der Kontrollgruppe höchstens 20% betragen hätte. Realiter verunmöglichten die Compliance (Selfpayment / decicision making Hausärzte/Patient) von

nur 50% bzw. eine hohe 45% Kontamination das Ziel. (Tabl. 2) Ausserdem erreichten nur 67% ein Follow-up von 10 Jahren. Da initial zuwenige Männer teilnahmen, wurden die 55-60 jährigen nachträglich aufgenommen, was eine Verlängerung des FU auf 13 Jahre mit sich brachte. Zusätzlich waren 44% der Männer vor Aufnahme in die Studie schon mindestens 1 mal PSA getestet, sodass ein Teil der Tumoren ausgefiltert wurden. Aufgedeckt wird all dies anhand der Prostatektomiepräparate durch den fehlenden stage shift im Screening, wenn man die PLCO % mit der ERSPC vergleicht (T3: 6.2% vs. 4.5%, ERSPC:20.5% vs. 9.5%; high Gleason score 11.5% vs. 8.4%; ERSPC: 13.4% vs. 6.6%). D.h. der PLCO Trial kann weder jetzt noch in Zukunft seine Fragestellung lösen und darf nicht länger zur Frage Screening Benefit herangezogen werden.

Die ERSPC Ergebnisse einer Intention To Treat Reduktion 20% bzw. 27-30% unter Ausschluss der Non Attender und Contamination nach 9 Jahren sind absolut vorläufig. Die Auswertung der 11 Jahresdaten steht bevor. Eine Quantifizierung wird erst nach 12-14 Jahren erlaubt sein. Wesentlich ist, dass die Entwicklung in allen Zentren in die gleiche Richtung einer Mortalitätsreduktion durch Vorsorge zeigte. Die längsten Daten aus Göteborg (14 Jahre) dokumentieren mit ca. 50% Mortalitätsreduktion den Überlebensbenefit. Die NNS 293, NNDiagnose 12, NNT 8 sind vergleichbar/besser mit anderen Tumorentitäten (5). Da die Ergebnisse aller ERSPC Zentren in die gleiche Richtung gehen, wird ein Vergleich der jeweiligen PSA cutoffs und Intervalle nach 12-14 Jahren interessant sein.

Ad 3: Die U.S.PSTF Aussage basiert zudem auf der Cochrane Metaanalyse von Ilic (BJUI 2011). „Eine Aussage kann nur so gut sein wie das eingespiesene Datenmaterial“. Es werden die Daten von PLCO, ERSPC, Quebec, Norrköping u. Stockholm verwendet.

Die 1987 von Hausärzten initiierte Norrköping Studie ist sogar lt. Autorenschaft „underpowered“ und damit nicht aussagekräftig. Sie basiert zudem grösstenteils auf digital rektalen Untersuchungen und soll die Frage PSA klären! Ausserdem erhielten nur 25% der Karzinomträger eine kurative Therapie. Der Einschluss einer solchen Studie in die Metaanalyse kann keinen Beitrag zur Frage Screening ja oder nein leisten!

Auch in der Stockholm Studie ist die nähere Analyse enttäuschend. Es wurden 62 von 65 Tumoren durch DRU entdeckt! PSA wurde nur rudimentär eingesetzt. Lediglich 11 von 65 Tumoren wurden überhaupt kurativ behandelt! Paradoxe Weise zeigte die Kontrollgruppe mehr Prostata Tumoren als die vermeintliche Screening Gruppe!

Der Einbezug derartiger Studien Qualitäten erlaubt der Metaanalyse kein Gewicht, zumal ausserdem die Quebec Daten einfließen, die schon mehrfach „zerlegt“ wurden. Sie hat ausgeprägte methodische Unsicherheiten und kann zur Frage Screening keine Antwort geben (6,7) Der Beizug einer derartigen Metaanalyse zur Entscheidungsfindung der U.S.PSTF entbehrt einem tieferen Verständnis des Karzinoms. Vielleicht ist dies Folge dessen, dass in dem U.S. Gremium kein einziger Prostataexperte Einsitz hatte. Hingegen wurde die klar strukturierte und durchgeführte SPCG 4 Studie und die SEER Daten und deren Aufarbeitung von Etzioni den Benefit des Screenings (8,9) nicht herangezogen. Die NNT von 7 bei bis zu 65 jährigen in 12.8 jahren FU zeigt einerseits die Wirksamkeit, andererseits auch dass allen Screeningverfahren anhaftende Ausmass unnötiger Diagnosen u. Behandlungen. Draisma zeigt diese mehr als ernst zu nehmendes Problem der Überbehandlung in 54% der Fälle auf. Hier gilt es, die Active Surveillance zu forcieren.

Ad 4: In der CH sterben 4.3% am Prostata Karzinom, davon knapp mehr als ein Drittel (ca.1.6%) vor dem 65 Lebensjahr (Tabl 3). Es braucht 1. den informierten Mann zwischen 50-65/70 Jahren (fam.Vorbelastung 45), der selbst anhand ausführlicher Informationen („Harms, Benefit“) entscheidet, ob PSA Test ja oder nein und 2. den intelligenten PSA Einsatz. Z.B. kann der ERSPC www.prostatecancer-riskcalculator.com/via.html unnötige

Biopsien reduzieren. Findet sich die Dg. Karzinom, so muss in Zukunft wesentlich vermehrt anhand von Gleason Score, Anzahl positiver Biopsien, Tumor Load, PSA Dichte und Lebenserwartung des Mannes entschieden werden, ob Therapie oder Active Surveillance (Epstein/Steyerberg). Das Ausmass der Übertherapie ist ein dringlichst anzugehendes Problem.

„Nicht jedes früh erkannte Karzinom muss behandelt werden, abder das Behandlungswürdige muss früh erkannt werden“

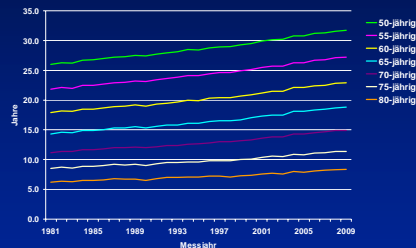
Den PSA test abzuschaffen wäre „das Kind mit dem Bade ausschütten“. Wenn der Hintergrund sein sollte, die gesundheitliche Diskussion der Ressourcen zu bündeln, sind sämtliche Screening Verfahren „abzuklopfen“ (Mamma/Colon/Statine usw.). Hier würde das Prostatacreening absolut keine schlechte Rolle einnehmen!

1. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-9.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8.
3. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt TJ. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int*;107(6):882-91.
4. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials.* 2000;21(6 Suppl):273S-309S.
5. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*;11(8):725-32.
6. Boer R., Schroder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence for mortality reduction *Prostate* 1999,40(2):130-4
7. Alexander FE, Prescott RJ. Reply to Labrie et al. Results of the mortality analysis of the Quebec Randomized/controlled trial (RCT) *Prostate* 1999,40(2):135-7
8. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*;60(5):277-300.
9. Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, et al. Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline. *Cancer Causes Control.* 2008;19(2):175-81.

www.prostatecancer-riskcalculator.com (ERSPC)

www.urologie.ch

Changing life expectancy (Switzerland 1981-2009)



Tabl 1: Lebenserwartung in Abhängigkeit vom erreichten Lebensalter

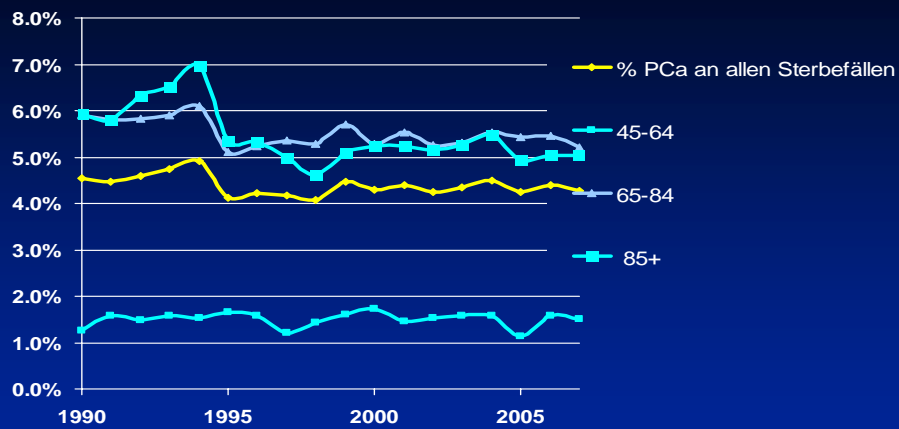
Table 6 Percent Mortality Reduction Required When Compliance Is 100% in Both Groups, Based on a Mortality Reduction of 20% in the Presence of Noncompliance, as a Function of P_S and P_C

Compliance in the Control Group (P_C)	Compliance in the Screened Group (P_S)					1.0
	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	
0.5	—	100	67	50	40	33
0.6	90	71	53	42	34	29
0.7	77	56	43	36	30	26
0.8	59	45	37	31	27	24
0.9	48	39	32	28	24	22
1.0	40	33	29	25	22	20

Controlled Clinical Trials 21:273-309,2000

Tabl 2 Statistische Voraussetzungen zur Erzielung einer genügenden Power (PLCO)

PCa death in men (% of all deaths) (Switzerland 1990-2007)



Bundesamt für Statistik, Statistik der Todesursachen, 2010



Tabl 3 Altersverteilung der Toten am Prostatakarzinom