

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25626>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Diagnostiek van prostaatkanker bij mictieklachten in de urologische praktijk: huidige stand van zaken en toekomstige ontwikkelingen

René G. Aarnink, Jean J.M.C.H. de la Rosette, J. Alfred Witjes, Frans M.J. Debruyne, Hessel Wijkstra*

Samenvatting

In dit artikel wordt de huidige diagnostiek besproken zoals toegepast bij een patiënt die zich met mictieklachten bij de uroloog meldt. Aan bod komen de drie diagnostische tests voor prostaatkankerdetectie die momenteel standaard gebruikt worden in de urologische kliniek: een serum Prostaat-Specifiek Antigeen bepaling, een rectaal toucher en een transrectaal echografisch onderzoek om de interne structuur van de prostaat te beoordelen en bipten te geleiden. Aan de hand van een groep van 232 patiënten, bij wie PSA, rectaal onderzoek, transrectale echografie én bipten zijn verricht, wordt de waarde van de tests geëvalueerd met betrekking tot de voorspellende waarde voor prostaatkanker. Daaruit blijkt de noodzaak om bipten te nemen om prostaatkanker aan te tonen dan wel uit te sluiten, waarbij het merendeel (70%) van de bipten (ondanks klinische verdenking) geen maligniteit aantoonde. Toekomstige ontwikkelingen zijn erop gericht om enerzijds de huidige diagnostiek te verbeteren, anderzijds om nieuwe diagnostische middelen te identificeren.

Summary: Diagnosis of prostate cancer in patients with prostate related problems in urological clinic: current status and future developments. This paper presents the current diagnostics of patients with prostate related problems (lower urinary tract symptoms) who visit the urology clinic. The diagnostic triad for prostate cancer detection is presented, consisting of a serum Prostate-Specific Antigen test, a digital rectal examination to palpate the prostate, and transrectal ultrasound of the prostate to visualise internal structures and guide the urologist in taking biopsies. The results of the tests for a biopsied population of 232 patients illustrate the shortcomings of the individual tests in predicting the presence of a malignancy. Biopsies are needed to prove or rule out prostate cancer in case of a suspicion. Future developments in early detection of prostate cancer are directed to improve the clinical use of the current diagnostic triad, and to identify new diagnostic tools.

* Dr. ir. René G. Aarnink, biomedisch ingenieur; dr. Jean J.M.C.H. de la Rosette, uroloog; dr. J. Alfred Witjes, uroloog; prof. dr. Frans M.J. Debruyne, uroloog, Hoofd Afd. Urologie; dr. ir. Hessel Wijkstra, biomedisch ingenieur, Afdeling Urologie Academisch Ziekenhuis Nijmegen

Trefwoorden: mictieklachten, prostaatkanker, prostaat specifiek antigeen, rectaal onderzoek, transrectale echografie.

Tijdschr Gerontol Geriatr 1997; 28:264-71

Inleiding

Prostaatkanker komt steeds vaker voor, en de incidentie zal met de vergrijzing van de bevolking verder toenemen. De toename in incidentie kan voor een deel verklaard worden door het toepassen van nieuwe methoden om de maligniteit op te sporen zoals de invoering van Prostaat-Specifiek Antigeen (PSA) als eerste screeningsparameter, en de toepassing van chirurgische technieken zoals de transurethrale resectie van de prostaat, waarbij het verwijderde weefsel onderzocht wordt op de aanwezigheid van kwaadaardige prostaatcellen.¹ Momenteel is prostaatkanker al de meest voorkomende orgaantumoren en de verwachting is dat hij binnen 10 jaar de meest voorkomende kanker bij mannen zal zijn, zoals reeds het geval is voor mannen boven 75 jaar.² In 1989 werden in Nederland 4112 nieuwe gevallen gemeld, terwijl in dat jaar 2079 sterfgevallen werden gerelateerd aan de aanwezigheid van prostaatkanker.¹ Binnen de Europese Gemeenschap bleek in 1990 12% van alle nieuwe gevallen van kanker bij de man prostaatkanker te zijn, en werd 10% van alle kanker gerelateerde sterfgevallen toegeschreven aan prostaatkanker.³ In figuur 1 wordt een overzicht gepresenteerd van de lokale prostaatkankerincidentie zoals geregistreerd in de regio van het Integraal Kankercentrum Oost in de periode van 1989 tot 1993.² De toename in prostaatkankerincidentie in de regio Amsterdam over de periode 1989-1994 was 38%;⁴ ook in de Verenigde Staten is de incidentie van prostaatkanker fors toegenomen, met 40% tussen 1989 en 1991.⁵ Uit figuur 1 blijkt dat een soortgelijke trend bestaat voor de regio waartoe het Academisch Ziekenhuis Nijmegen behoort, waarbij de incidentie sterker toeneemt dan de sterfte aan prostaatkanker. De toename in prostaatkankerincidentie kan voor een deel toegeschreven worden aan de belangstelling voor vroegtijdige opsporing met het doel het sterftecijfer gerela-

teerd aan deze ziekte terug te dringen. Hoewel de groeisnelheid van prostaatcancer langzaam is, waardoor sterfte hieraan zich vaak pas 10 jaar na diagnose voordoet,^{6,7} is vroegtijdige opsporing essentieel om curatieve behandeling mogelijk te maken. Prostaatcancer die zich beperkt tot het orgaan kan in principe curatief behandeld worden door middel van een radicale prostatectomie,⁷ en studies naar de invloed van vroegtijdige detectie op overleving zijn in gang, waarbij eveneens onderzocht wordt of er sprake is van 'overbehandeling' bij een agressief opsporingsprogramma voor prostaatcancer.^{8,9} Naast vroegtijdige opsporing is het belangrijk inzicht te krijgen in de uitgebreidheid van de gevonden tumor. De juiste stadiëring van de tumor biedt dan een mogelijkheid om de patiënt de optimale behandeling te bieden.

Binnen de urologie worden op dit moment drie tests (PSA, rectaal toucher (RT), en transrectale echografie (TRUS)) gebruikt om de aanwezigheid van een kwaadaardige tumor in de prostaat te onderzoeken. Bij alle patiënten met prostaatproblemen wordt een PSA-bepaling gedaan. PSA is een eiwit dat wordt gevonden in het cytoplasma van epitheliale cellen in de prostaat. Dit eiwit kan naar het bloed lekken, zodat het in een bloedmonster eenvoudig bepaald kan worden. De PSA-bepaling in urine bleek minder gevoelig te zijn om het onderscheid tussen goedaardige en kwaadaardige aandoeningen te kunnen maken.¹⁰ Door het serum PSA-gehalte te bepalen in een grote groep van mannen die geen klachten aangaven is de normaal waarde van PSA bepaald; deze is echter afhankelijk van de gebruikte methode om de PSA-waarde te bepalen.¹¹ Een verhoogd PSA-gehalte in het bloed geeft een verhoogde activiteit van de prostaat aan, hetgeen een aanwijzing zou kunnen zijn van een kwaadaardig proces. Echter, PSA is een marker die niet

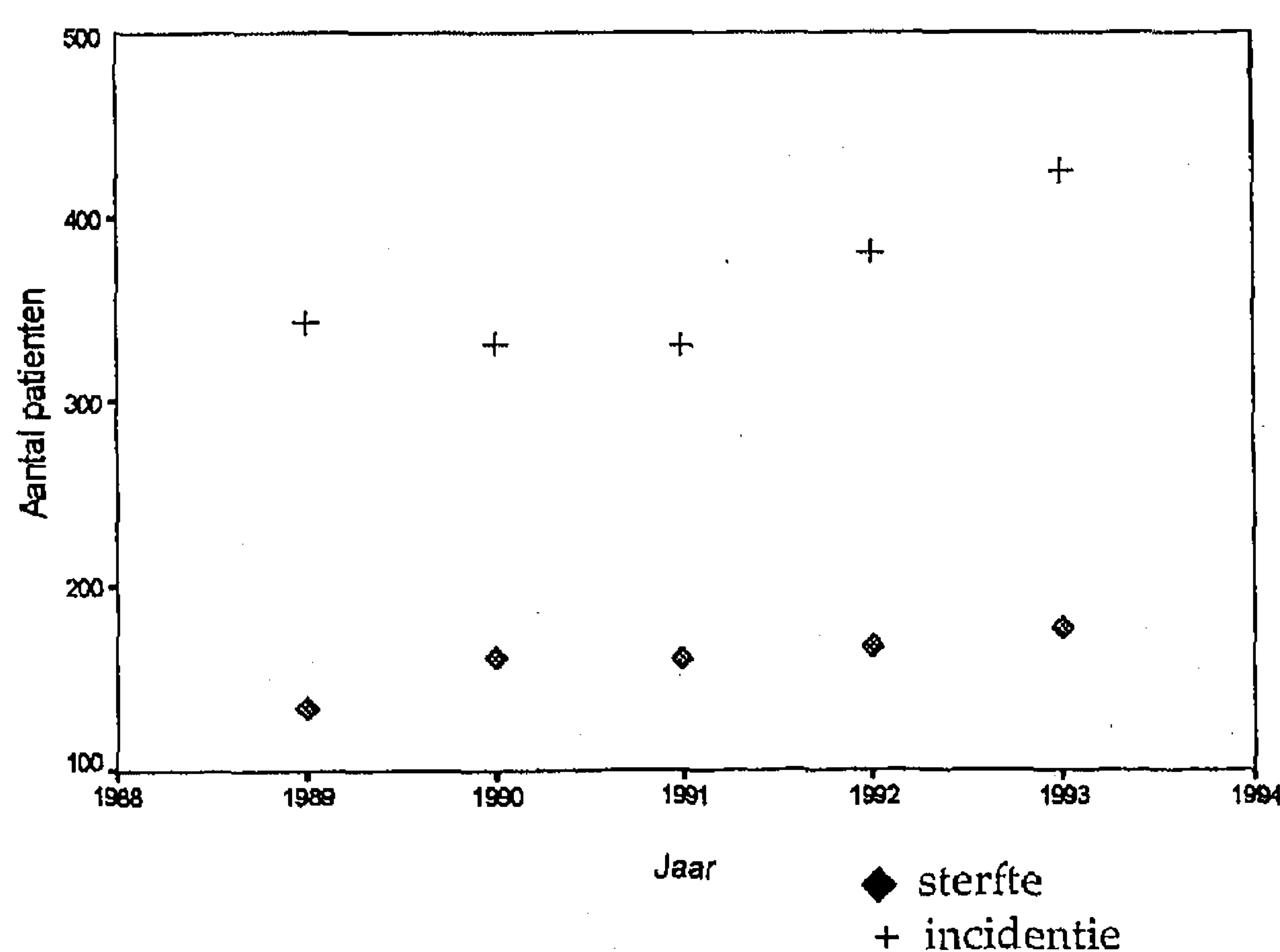
tumor-specifiek is: een verhoogde PSA-waarde zou ook kunnen duiden op een verhoogde activiteit van epitheliale cellen veroorzaakt door goedaardige prostaatvergroting, ontsteking etc. Een verhoogde PSA-waarde is echter wel een reden voor additioneel onderzoek om kwaadaardigheid uit te sluiten.

Een tweede test is het digitaal rectaal onderzoek. Via de endeldarm wordt de prostaat afgetast om onregelmatigheden op te sporen. Deze kunnen bestaan uit lokale verhardingen of asymmetrie tussen de linker- en rechterkwab van de prostaat. Rectaal onderzoek kan, in tegenstelling tot PSA, een aanwijzing geven over de eventuele plaats en uitgebreidheid van de tumor(en). Daarbij wordt echter alleen de dorsale kant van de prostaat betast, zodat informatie over de ventrale zijde ontbreekt.

De uitslag van de PSA-bepaling is enkele dagen na de afname van het bloed bekend, van het rectaal onderzoek reeds tijdens het onderzoek. Als (één van) beide tests aangeven dat er een kans op aanwezigheid van kwaadaardige tumoren bestaat, wordt een derde test uitgevoerd: met transrectale echografie wordt een afbeelding gemaakt om begrenzing en interne structuren van de prostaat te kunnen beoordelen. Hierbij wordt met name gekeken naar de textuur, de aanwezigheid van donkere gebieden (laesies), de symmetrie tussen linker- en de rechterkwab, en het kapsel. Vaak is een vergelijking van de echotextuur van de linkerkwab met die van de rechter een goede manier om echografische afwijkingen op te sporen. Echografie wordt ook gebruikt om de grootte van de prostaat te beoordelen: het volume kan belangrijk zijn om te beoordelen of een verhoogde PSA-waarde wellicht veroorzaakt wordt door goedaardige prostaatvergroting.

Aangezien geen van de tests voldoende gevoelig is om kanker te bewijzen dan wel uit te sluiten, wordt bij verdenking op prostaatcancer vanwege een of meer afwijkende tests altijd een biopsie van de prostaat genomen. Onder echogeleide wordt een dunne naald in de (verdachte plek van de) prostaat gebracht waarmee een pijpje prostaatweefsel wordt verwijderd. Via histologisch onderzoek wordt vervolgens de diagnose gesteld.

In dit artikel willen wij bovenstaande werkwijze illustreren aan de hand van patiënten die bij de uroloog kwamen vanwege mictieproblemen of op doorverwijzing van elders: de resultaten zijn toegespitst op de groep patiënten die de uroloog bezocht vanwege prostaatklachten of vanwege een verdenking op prostaatcancer gerezen tijdens eerder onderzoek door b.v. de huisarts of de geriater. Al deze patiënten hebben in onze kliniek een standaard workup gehad met RT en PSA. Hieruit zijn de patiënten met een verden-



Figuur 1. Overzicht van de incidentie van prostaatcancer en de sterfte aan deze ziekte in de regio van het Integraal Kankercentrum Oost in de periode 1989-1994.

king op prostaatkanker geselecteerd; prostaatbipten zijn genomen om de uiteindelijke diagnose te kunnen stellen. De klinische gegevens worden geëvalueerd en de sensitiviteit en specificiteit van de individuele tests en combinaties worden bepaald. Met deze getallen worden de tekortkomingen van de huidige diagnostische tests beschreven, waarmee de noodzaak tot het nemen van bipten duidelijk wordt gemaakt. Daarnaast willen we perspectieven presenteren die van invloed kunnen zijn bij de toekomstige diagnostiek.

Methoden

Voor het bepalen van de PSA-waarde is gebruik gemaakt van de Hybritech Tandem-R analysetechniek. De grens tussen normaal en verhoogd PSA voor deze kit is gesteld op 4 ng/ml, een grens waaronder 99% van de PSA-waarden van asymptomatische gezonde mannelijke vrijwilligers vielen.¹¹ Het rectaal toucher werd uitgevoerd met de patiënt in linkerzijligging. Het echo-onderzoek werd verricht in dezelfde positie met de Kretz Combison 330 scanner met een transrectale probe van 7.5 Mhz, waarop een punctienaaldgeleider was aangebracht. Het traject van de naald werd op het echobeeld geprojecteerd om verdachte gebieden aan te prikken. Bipten werden genomen met een biopsieapparaat waarmee de naald in de prostaat werd geschoten met behulp van een spanveer. Met een 18 gauge naald kan op deze wijze een pijpje prostaatweefsel worden verkregen. Het biopt werd histopathologisch onderzocht op de aanwezigheid van kwaadaardige cellen en evt. van ontstekingscellen. Indien geen afwijkende cellen werden aangetroffen werd de diagnose goedaardig afgegeven.

Patiëntengroep

De hier beschreven groep werd onderzocht tussen juli 1992 en januari 1993 en bestond uit 268 mannen bij wie in totaal 808 bipten zijn genomen. In alle gevallen werden systematische bipten van de linker- en de rechterkwab genomen, eventueel aangevuld met gerichte bipten indien RT of TRUS verdachte gebieden weergaven. Inclusie-criteria voor deze analyse waren: eenduidige histologie (goedaardig, kwaadaardig of prostaatontsteking), alle klinische gegevens bekend, en opgenomen echobeelden van bipten. Bipten werden uitgesloten van analyse als er geen eenduidige histologie beschikbaar was (verdacht of necrotisch weefsel) of als klinische gegevens ontbraken (b.v. PSA). Uit de verzamelde gegevens worden vervolgens bepaald: de sensitiviteit (het percentage correct aangeduide kwaadaardige aandoeningen), de specificiteit (het percentage correct aangeduide goedaardige aandoeningen), de negatief predictieve waarde

(het percentage werkelijk negatieven als de test zegt dat het negatief is), en de positief predictieve waarde (het percentage werkelijk positieven als de test zegt dat het positief is). Bovendien is de receiver operator characteristic (ROC) afstand bepaald, hetgeen een maat is voor de classificatie: de toegevoegde waarde van de test wordt weerspiegeld door de afstand tussen het punt (sensitiviteit, specificiteit) en de lijn sensitiviteit + specificiteit = 100%; indien deze afstand nul of negatief is, heeft de test geen (toegevoegde) diagnostische waarde. Hoe groter de waarde, hoe meer de test bijdraagt aan de klinische besluitvorming.

Resultaten

Uiteindelijk zijn opeenvolgende data verzameld en geanalyseerd van 232 mannen die bovengestand onderzoek hebben ondergaan en bij wie gemiddeld drie bipten zijn genomen. Van de bipten luidde bij 158 de diagnose kwaadaardig, bij 373 goedaardig en 186 bipten vertoonden kenmerken van prostaatontsteking (prostatitis). Vertaald naar patiënten levert dit de volgende verhouding: 69 met kwaadaardige aandoening, en 163 met goedaardige prostaatdoeningen, waarvan 54 met prostatitis.

In tabel 1 is een samenvatting van de resultaten van de verschillende tests gepresenteerd. De sensitiviteit en de specificiteit van PSA (< 4 ng/ml versus \geq 4 ng/ml), RT en TRUS zijn respectievelijk: 96% en 14%, 87% en 60%, 84% en 67%. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de echografische interpretatie plaatsvond met voorkennis van de uitslagen van PSA en rectaal onderzoek (zie discussie).

Uit tabel 1 kunnen ook de waarden voor het correct voorspellen van de diagnose worden berekend: TRUS levert de hoogste positief predictieve waarde, die echter niet veel hoger ligt dan die

Tabel 1. Diagnostische tests voor opsporing van prostaatkanker toegepast in een patiëntengroep met klinische verdenking (Diagnostic tests for prostate cancer detection in a group of patients with a clinical suspicion of malignancy).

	Histologie	
	Goedaardig	Kwaadaardig
PSA < 4	23	3
PSA \geq 4	140	66

	Histologie	
	Goedaardig	Kwaadaardig
RT		
Goedaardig	98	9
Kwaadaardig	65	60

	Histologie	
	Goedaardig	Kwaadaardig
TRUS		
Goedaardig	109	11
Kwaadaardig	54	58

van RT. De positief predictieve waarde voor PSA bij een normaal waarde lager dan 4 ng/ml was beduidend lager, hetgeen leidt tot een grote groep patiënten die onnodig bipten ondergaan. Patiënten met één positieve test hebben een kans van 6% op een maligne tumor, in geval van 2 positieve tests is de kans 18%, en indien alle drie tests positief zijn is deze 68%. Als we echografie niet als diagnostisch middel maar alleen als geleider van bipten beschouwen is de kans op maligniteit bij positief RT of verhoogd PSA 10%, als beide positief zijn 53%. In tabel 2 zijn de resultaten van de verschillende tests en combinaties daarvan samengevoegd. Daarnaast zijn ook de ROC resultaten gepresenteerd van de tests voor een screeningspopulatie onderzocht in Rotterdam, die zijn verkregen voor een ongeselecteerde groep mannen tussen 55 en 75 jaar (zie discussie). Vaak wordt het PSA-gebied tussen 4.0 ng/ml en 10 ng/ml als grijs gebied beschouwd. Als we de grens voor een normaal PSA optrekken naar 10 ng/ml (hetgeen de mediane waarde is bij de groep patiënten met goedaardige prostaataandoeningen, zie tabel 3), zien we een verbetering in specificiteit (48%), die ten koste gaat van de sensitiviteit: 80%. Dit zou betekenen dat 14 patiënten gemist zouden worden als dit de ondergrens voor het verrichten van bipten zou zijn, terwijl 78 patiënten terecht verschoond zouden blijven van bipten (tabel 4). Van deze 14 patiënten hadden er 13 een verdacht rectaal toucher en 10 vertoonden een verdachte laesie op echografisch beeld. Bij één patiënt (leeftijd: 67 jaar) met een PSA van 6.1 ng/ml zou de diagnose maligniteit in dit geval zijn gemist.

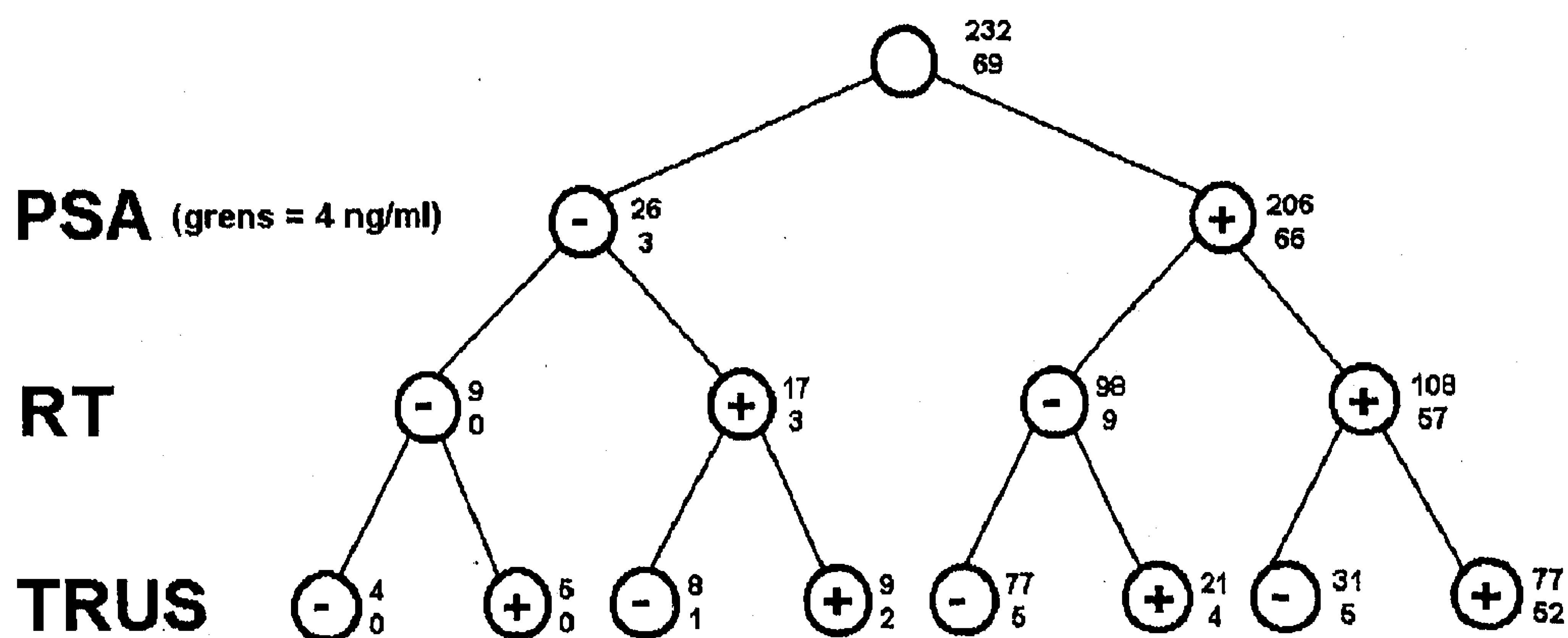
In figuur 2 is grafisch weergegeven hoe de klinische besluitvorming plaatsvond. Hoewel PSA chronologisch gezien de tweede test is, is de eerste schifting gebaseerd op PSA, omdat deze bepaling vaak gebruikt wordt als eerste screeningsparameter vanwege de hoge sensitiviteit. In elke

knoop wordt een beslissing genomen: wel of geen verdenking op kwaadaardigheid. De drie tumoren bij patiënten met een negatief PSA konden via rectaal onderzoek worden gevonden waarvan er twee zichtbaar waren met echografie. Een belangrijk punt is dat er in het analyseren van de data geen gebruik gemaakt is van de plaats-indicatie van het rectaal en echografisch onderzoek. Als het onderzoek aan een van beide zijden van de prostaat een verdenking liet zien, werd het onderzoek als positief beoordeeld. Uitgesplitst naar de zijden van de prostaat, werd bij rectaal onderzoek een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 71% gevonden, terwijl voor echografie een sensitiviteit en een specificiteit van 76% werd berekend uit de analyse. Voor beide tests treedt dus bij het gebruik van plaatsinformatie een verbetering op in specificiteit, terwijl het ten koste gaat van de sensitiviteit: in

Tabel 2. Overzicht voorspellende waarden van individuele tests en combinaties: de klinische test wordt als positief beschouwd als alle genoemde tests positief zijn. De receiver operator characteristic distance (ROC) is een maat voor de nauwkeurigheid van de classificatie. De laatste kolom geeft de ROC weer van de studie zoals gepresenteerd in Rotterdam (Overview of predictive values of single tests and combinations: a combined test is considered positive if all tests are positive. ROC distance is a reflection of the accuracy of the test. The last column presents the ROC values for the study presented in Rotterdam).

	Sens.	Spec.	PPW	NPW	ROC	ROC*
PSA	96%	14%	32%	88%	7.1	21.9
RT	87%	60%	48%	92%	33.2	17.7
TRUS	84%	67%	52%	91%	36.1	7.1
PSA en/of RT	100%	6%	30%	100%	4.2	13.4
PSA en RT	83%	69%	53%	90%	36.8	18.4
PSA, RT, TRUS	75%	85%	68%	89%	42.4	15.6

*ROC: Rotterdam¹⁵



Figuur 2. Grafische representatie van de klinische beslissingsboom zoals toegepast in de urologische kliniek bij mannen met mictieklachten. Bij elke knoop wordt een beslissing genomen over de aanwezigheid van kwaadaardigheid, waarbij het aantal patiënten dat de knoop passeert vermeld staat en daaronder het aantal patiënten met bewezen prostaatkanker.

sommige gevallen wordt de tumor dus in de verkeerde kwab 'gezien'. Het gebruik van PSA als diagnostische test levert geen extra informatie op over de plaats van de tumor en de test is dus niet verder gedifferentieerd naar locatie.

Discussie

De huidige klinische werkwijze in de diagnostiek van prostaatziekten bestaat uit drie tests, die sequentieel worden toegepast. Dit houdt in dat hier geen uitspraak kan worden gedaan over de individuele predictieve waarde van de verschillende tests, omdat voorkennis uit de eerste twee wordt meegenomen in de interpretatie van de echografie-test. De voorkennis van de PSA-waarde en de uitslag van het rectaal onderzoek zullen daarmee invloed hebben op de uiteindelijke beoordeling. In een andere studie is de diagnostische waarde van alleen echografie getest, waarbij een sensitiviteit van 68% en een specificiteit van 50% werden gevonden.¹² Hiermee wordt duidelijk aangetoond dat de beoordeling van echografie beïnvloed wordt door de uitkomsten van PSA en rectaal onderzoek ('sequentiële' sensitiviteit en specificiteit zijn 85% en 61% respectievelijk).

De predictieve waarden van de tests en combinaties ervan zijn gerelateerd aan de uitslag van weefsel-onderzoek door middel van biopten. Hoewel dit dé test is om kwaadaardigheid aan te tonen, kan bij goedaardige diagnose prostaatcancer niet met 100% zekerheid worden uitgesloten. Het is mogelijk dat het kwaadaardig weefsel niet is aangeprikt; vooral kleine tumoren kunnen daarbij gemist worden. De doeltreffendheid van de biopsiestrategie is getest in een simulatiestudie, waarbij prostaatmodellen werden gemaakt die vervolgens werden aangeprikt volgens de

systematische biopsie-strategie.¹³ Deze techniek bleek effectiever te zijn dan puur random biop-ten, hoewel kleine tumoren nog altijd gemist kunnen worden. Daarom is het aan te bevelen om herhalingsbiopten te nemen bij patiënten bij wie de verhoogde PSA-waarde persisteert of verder toeneemt.

PSA wordt vaak gebruikt als eerste screeningsparameter voor het opsporen van prostaatcancer; PSA heeft immers de hoogste sensitiviteit voor deze ziekte en is de minst invasieve test. Aangezien de hoogste predictieve waarden voor transrectale echografie werden gevonden, zou ten onrechte geconcludeerd kunnen worden dat echografie als belangrijkste screeningsparameter gebruikt zou moeten worden. Niet alleen zijn de tests sequentieel toegepast, de patiëntengroep is ook geselecteerd: elke patiënt had een klinische verdenking op kwaadaardigheid, ingegeven door een of meer positieve tests.

Aangezien prostaatcancer, zeker in de beginfase, zelden tot klachten tijdens het plassen leidt, zijn er studies gestart om de waarde van de individuele tests bij de algemene populatie te bepalen.¹⁴ Uit studies naar prostaatcancer bij een ongeselecteerde groep mannen tussen 55 en 75 jaar uitgevoerd in Rotterdam bleek dat de combinatie van PSA en RT de belangrijkste tests zijn bij het opsporen van prostaatcancer in een screeningspopulatie (N=1726).¹⁵ Bij 3.8% van de mannen (N=67) werd een kwaadaardige aandoening gevonden, terwijl bij 18% (N=308) de uitslagen van de tests aanleiding gaven tot het nemen van biopten. In tabel 2 zijn ook van dit onderzoek de predictieve waarden (ROC) weergegeven voor de individuele tests en combinaties daarvan. Echografisch onderzoek tijdens screening van deze voornamelijk asymptomatische mannen bleek een beperkte additionele waarde te hebben voor het opsporen van prostaattumoren. PSA blijkt in een asymptomatische groep mannen meer bij te dragen aan de uiteindelijke diagnose (grotere ROC-afstand) dan in een symptomatische. Dit zou verklaard kunnen worden doordat de symptomen veroorzaakt kunnen zijn door goedaardige vergroting, waarbij kwaadaardig-

Tabel 3. PSA-statistieken van (sub)populatie uit patiëntengroep: BMP geeft de gehele populatie weer, M is de subpopulatie van patiënten met maligne histologie, BP is de subpopulatie met goedaardige histologie (Benigne of prostatitis), en B is de subpopulatie met alleen goedaardige histologie. PSA statistieken zijn weergegeven in ng/ml, bepaald volgens de Hybritech tandem R methode. (PSA statistics of the patient population with differentiation in histology: BMP reflects the entire population, M is the population with malignancy, Bp is the non-malignant part of the population, and B reflects the benign part of the population. PSA values have been determined with the Hybritech Tandem R method, and are presented in ng/ml.).

	BMP	M	BP	B
Gemiddelde	46	122	14	11
Mediaan	12	31	10	10
Minimum	0.1	1.6	0.1	1
Maximum	1300	1300	190	50

Tabel 4. Verhoogde normaal waarde PSA: 10 ng/ml als grens voor normaal PSA gehalte. (Results of PSA test with elevated normal value: 10 ng/ml as cut-off point between benign and malignant test outcome.).

	Histologie Goedaardig	Kwaadaardig
PSA < 10	78	14
PSA ≥ 10	85	55
sensitiviteit = 80%		
specificiteit = 48%		
pos. predictieve waarde = 39%		
neg. predictieve waarde = 85%		

heid uitgesloten dient te worden. In een asymptomatische groep worden geen mannen onderzocht die klachten hebben vanwege een vergrote prostaat.

Bij de analyse van de data is prostatitis meegenomen als goedaardige aandoening; hoewel prostatitis niet 'hetzelfde' is als een goedaardige aandoening, en ook een andere behandeling behoeft, is het klinisch gezien mogelijk om de ziekte als een goedaardige aandoening te beschouwen. Prostatitis kan een verhoogde PSA-waarde tot gevolg hebben, hetgeen wordt geïllustreerd door de PSA statistieken in tabel 3. Zo bleek 1 patiënt een PSA-waarde te hebben van 190 ng/ml, hetgeen uitermate verdacht is voor prostaatcarcinoom. Evenwel drie afzonderlijke biopsiesessies toonden bij deze man geen maligniteit aan.

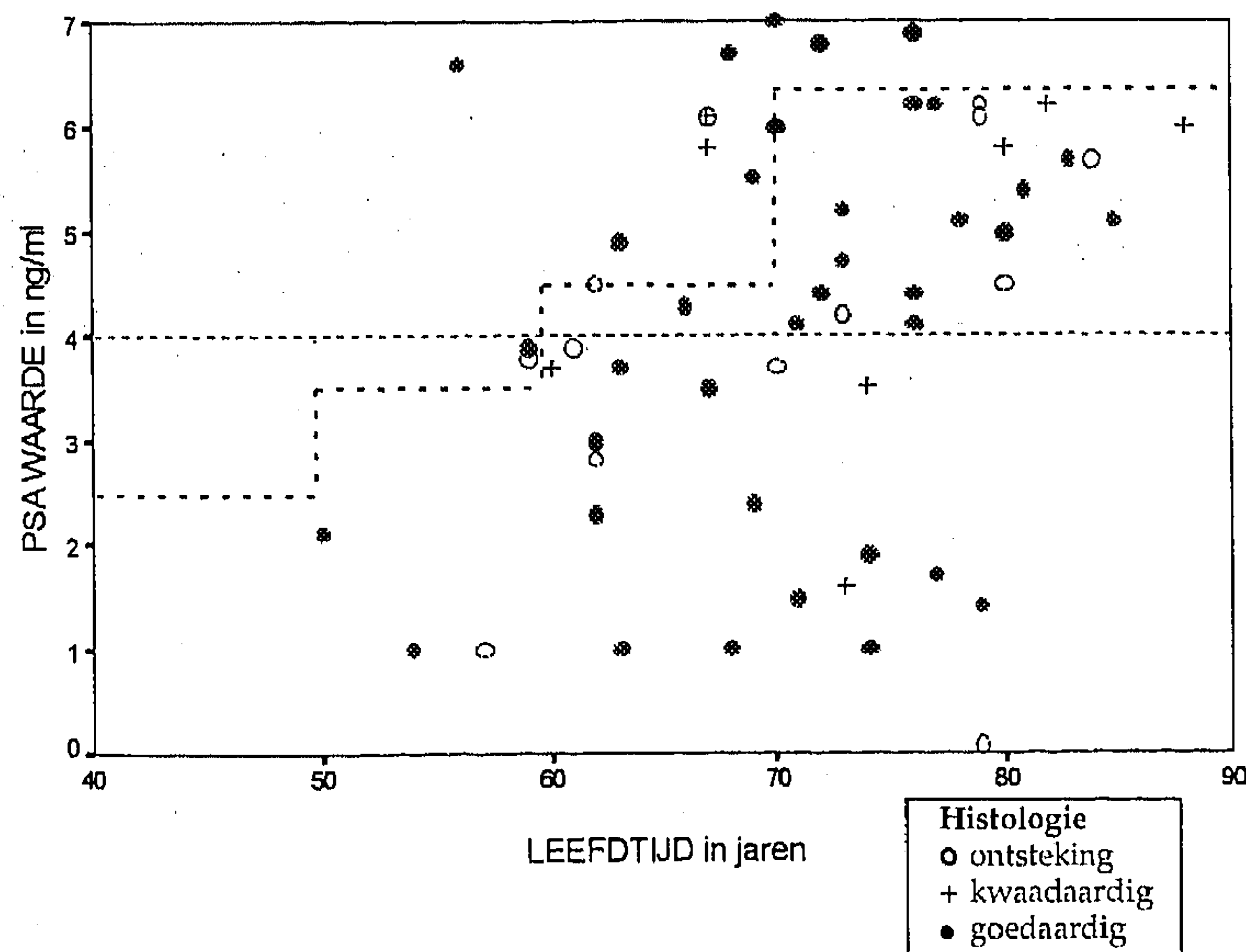
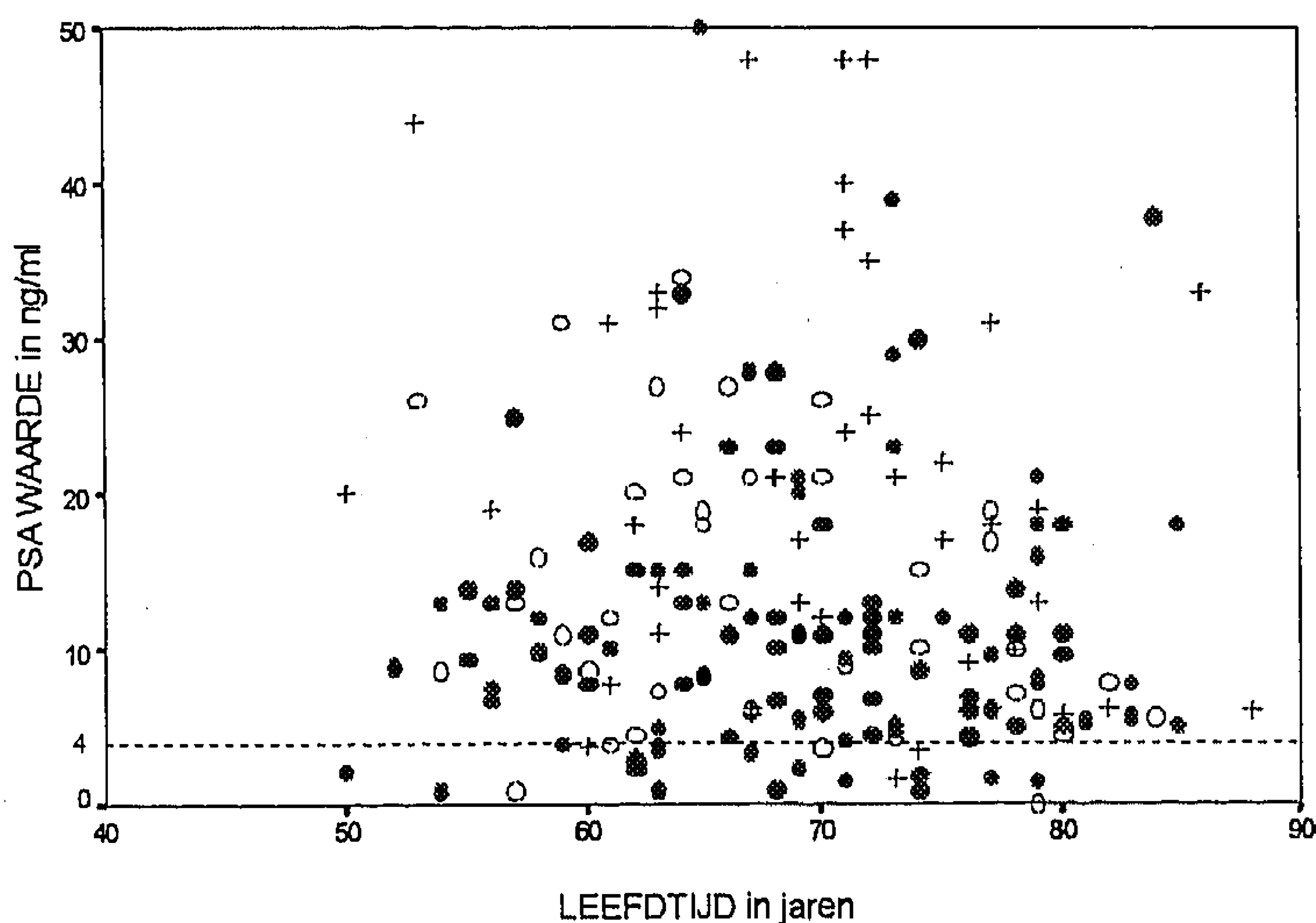
Omdat de specificiteit van PSA voor het opspo-

ren van kwaadaardige aandoeningen teleurstellend laag is, zijn er studies verricht naar het klinisch gebruik van PSA om de voorspellende waarde te verbeteren. Alle hebben ze tot doel de gevoeligheid van PSA voor kwaadaardige aandoeningen te verbeteren, alsmede het aantal patiënten dat ten onrechte biopsien ondergaat te reduceren.¹⁶

De eerste methode maakt gebruik van het feit dat behalve kwaadaardige tumoren, ook vergrote prostaten kunnen leiden tot een verhoogde PSA-waarde. Door nu de PSA-waarde te relateren aan de grootte van de prostaat, is het mogelijk om de PSA-verhoging veroorzaakt door een toegenomen aantal epitheliale cellen beter te scheiden van die ten gevolge van kwaadaardige tumoren. Vooral in het grijze gebied met een PSA tussen 4 en 10 ng/ml bleek dit een verbetering te geven,

hoewel dit door sommige onderzoekers niet bevestigd kon worden.¹⁷ Het probleem bij het bepalen van de PSA-dichtheid is het nauwkeurig bepalen van het prostaatvolume. Hoewel echografie een veelgebruikt middel is om de afmetingen en de grootte van de prostaat te bepalen, kan de meting subjectief zijn, afhankelijk van de ervaring van de onderzoeker met echografie van de prostaat. Daarnaast is een nauwkeurige volumebepaling tijdrovend hetgeen eveneens van invloed kan zijn op het resultaat.

Een tweede manier om het gebruik van PSA in de kliniek te verbeteren is het invoeren van leeftijdsafhankelijke normaalwaarden. In plaats van een vaste bovengrens van 4 ng/ml werd voorgesteld om de volgende normaalwaarden per leeftijdscategorie te gebruiken: <2.5 ng/ml voor leeftijd van 40 tot 50 jaar, <3.5 ng/ml voor 50 tot 60 jaar, <4.5 ng/ml voor 60 tot 70 jaar en <6.5 ng/ml voor oudere mannen.¹⁸ Enerzijds ondervangt dit voorstel het feit dat 20% van de mannen met prostaatcarcinoom een PSA-waarde hebben <4 ng/ml door de normaal grens voor jonge mannen te verlagen, anderzijds wordt gecorrigeerd voor vergrote prostaten bij ouder wordende mannen door de normaalgrens voor mannen boven de 60 jaar op te trekken. Figuur 3a illustreert de PSA-waarde tegen de leeftijd van de patiënt ten tijde van het prostaatonderzoek. Hierbij is een differentiatie aangebracht naar de uitslag van de histologie, waarbij PSA-waarden tot 50 ng/ml zijn weergegeven, de maximale waarde gevonden in de



Figuur 3. Presentatie van PSA-waarden tegen de leeftijd van de patiënt op het tijdstip van onderzoek. De waarden zijn weergegeven tot 50 ng/ml, de hoogste waarde gevonden bij een patiënt met niet maligne diagnose, waarbij onderscheid is gemaakt in histologie. In 3b zijn vervolgens de leeftijdsafhankelijke normale grenzen in PSA-waarde uitgezet.

groep met goedaardige aandoening. Hierboven werden alleen PSA-waarden gevonden die correponderden met prostatitis of een kwaadaardigheid in de prostaat. In figuur 3b is de besluitvorming van leeftijdsafhankelijke PSA normale waarden weergegeven. Hoewel 20 patiënten bij deze besluitvorming geen bipten zouden hebben gehad op indicatie van PSA, zouden 3 patiënten zijn gemist waarbij wel een tumor werd aangetroffen na histologisch onderzoek.

Een derde mogelijkheid om de klinische toepassing van PSA te verbeteren gaat uit van de toename van PSA in de tijd: gedurende een langere tijd wordt de patiënt gevolgd waarbij eens of meerdere keren per jaar een bloedmonster wordt genomen. Als een PSA-stijging van 0.75 ng/ml of meer per jaar wordt gevonden, is verdenking op prostaatkanker op zijn plaats.¹⁹ Hierbij wordt gebruik gemaakt van het gegeven dat kwaadaardig weefsel sneller groeit dan goedaardig, in combinatie met een grotere lekkage van PSA naar het bloed bij kwaadaardigheid.

De meest recente ontwikkeling in het verbeteren van het klinisch gebruik van PSA is gebaseerd op het onderscheid in vrij en gebonden PSA.²⁰ Door de verhouding hiertussen te bepalen, lijkt het mogelijk een beter onderscheid te maken tussen goedaardige en kwaadaardige aandoeningen dan met het 'normale' PSA-gehalte in met name het grijze gebied bij standaard gebruik van PSA. Mannen met een goedaardige prostaataandoening blijken meer vrij PSA te hebben en mannen met prostaatkanker meer gebonden PSA. In dit geval dient echter een andere PSA bepaling te worden toegepast; de veel gebruikte Hybritech methode bijvoorbeeld, meet vrij en gebonden PSA 'equimolair'.

Toekomst

Behalve naar de klinische toepassing van PSA, is er ook onderzoek verricht naar het verbeteren van de diagnostische nauwkeurigheid van echografie. Hierbij wordt het echobeeld met de computer beoordeeld door een analyse te maken van de grijswaarden in het echobeeld. Daarmee wordt de textuur in het beeld gekwantificeerd en uitgedrukt in parameters die vervolgens worden gebruikt om goedaardig van kwaadaardig weefsel te onderscheiden. Na een eerste trainingsfase om de computer te leren hoe het onderscheid gemaakt kan worden, resulterend in een beslissboom waarin de drempels in de parameters worden beschreven,²¹ is dit systeem toegepast bij patiënten vóór radicale prostatectomie om de lokalisatie(s) van de tumor(en) te voorspellen aan de hand van grijswaarde-informatie. Correlatie van de resultaten met de histopathologische resultaten toonde een sensitiviteit van 75% en specificiteit van 78%, waarbij een diagnostische

nauwkeurigheid van 74% werd behaald.¹² De beoordeling van de echobeelden door een ervaren uroloog had een sensitiviteit van 68% en een specificiteit van 50%, waarmee de verbetering door computeranalyse wordt geïllustreerd. Vergeleken met de klinische toepassing van echografie in deze studie is dit een verbetering van 2% (74% om 72% nauwkeurigheid, respectievelijk), waarbij de computerbeoordeling puur gebaseerd is op echo-informatie, terwijl het klinisch oordeel zoals in dit artikel gepresenteerd is, ook gebruik maakt van de uitkomsten van de andere tests. De invloed van die uitkomsten wordt geïllustreerd door de lagere sensitiviteit en specificiteit van echografie alleen. Hoe en of een dergelijk systeem voor geautomatiseerde interpretatie van echobeelden zijn plaats zal vinden in de klinische evaluatie van mictieklachten is momenteel onderwerp van studie.

Een ander belangrijk onderwerp van studie is het verbeteren van de diagnose met behulp van moleculaire markers. Enerzijds wordt getracht om markers te identificeren die een maat kunnen vormen voor progressie van prostaatkanker, zodat adequater kan worden ingesprongen op mogelijke behandelingsalternatieven: bij verminderde expressie van CD44 moleculen werd een verhoogde kans gevonden op terugkeer van de tumor of op overlijden aan prostaatkanker.²² Anderzijds wordt gezocht naar een marker die gebruikt kan worden bij de opsporing van prostaatkanker die gevoeliger is dan PSA, b.v. DD3, een marker met overexpressie bij aanwezigheid van prostaatkanker die momenteel nader wordt onderzocht.²³ Het identificeren van een prostaat-tumor-specifieke marker voor de detectie en vervolging van kwaadaardige tumoren die op klinisch toepasbare wijze bepaald kan worden, zou een grote doorbraak betekenen op dit terrein.

Ook worden studies gedaan naar de toepassing van Magnetic-Resonance Imaging (MRI) bij de diagnose van prostaatkanker. Met name de aankleuring van tumoren met contrastmiddelen lijkt een zinvolle toevoeging omdat met dynamische karakterisering meer informatie over het biologische gedrag van tumoren kan worden verkregen. Daarnaast kan met spectroscopie een onderscheid worden gemaakt tussen goedaardig en kwaadaardig weefsel op basis van de citraat/ choline verhouding.²⁴ In deze studie werd aangetoond dat prostaatkanker over het algemeen gekarakteriseerd werd door een verhoogd cholinegehalte, terwijl het citraatgehalte lager was dan bij mannen met goedaardige prostaataandoeningen. Deze eigenschappen worden dus versterkt zichtbaar gemaakt door de verhouding tussen beide gehalten verkregen met spectroscopie te bepalen.

Conclusie

De in dit artikel gepresenteerde resultaten zijn verkregen uit analyse van de gegevens van een groep mannen met verdenking op aanwezigheid van prostaatacarcinoom, aangegeven door een verhoogde PSA-waarde en/of verdacht rectaal toucher. Bij het testen van mannen uit de algemene populatie kunnen de resultaten verschillen, zoals geïllustreerd aan de hand van de screeningsstudies uitgevoerd in Rotterdam. Beide tests geven duidelijk de tekortkomingen van de huidige diagnostische middelen aan (resp. 70% en 78% werd op verdenking van carcinoom gebiopteerd, waarna vervolgens histologisch geen kwaadaardigheid werd gevonden). Toekomstige ontwikkelingen bij de diagnose van prostaatkanker zullen zich richten op het zoeken naar biologische markers die meer specifiek zijn voor prostaattumoren, de toepassing van nieuwe beeldvormende technieken zoals MRI en MR-spectroscopie, en verbeteringen in de beeldvorming met echografie.

De (vroegtijdige) opsporing van prostaatkanker op zich is geen doel, maar de curatieve behandeling van deze ziekte bij die patiënten die er daadwerkelijk voordeel bij hebben staat voorop. Om dit doel te bereiken, zijn investeringen in de verbetering van de vroegtijdige-opsporingstechnieken noodzakelijk en gerechtvaardigd, om enerzijds het sterftecijfer aan prostaatkanker te reduceren, en anderzijds de geneeskundige kosten voor prostaatziekten te optimaliseren.

Literatuur

1. Gulden KWJ van der, Kiemeny LALM, Verbeek ALM, Straatman H. Mortality trend from prostate cancer in the Netherlands (1950-1989). *Prostate* 1994; 24:33-8.
2. Regionale Kankerregistratie IKO. Rapportage Kankerincidentie 1989-1993, Nijmegen: Thoben Offset, 1996.
3. Estève J, Kricke A, Ferlay J, Parkin DM, Eds. Facts and figures of cancer in the European community. Lyon International Agency for Research on Cancer, 1993.
4. Visser O, Horenblas S. Incidentie en behandeling van prostaatacarcinoom in de regio van het Integraal Kankercentrum Amsterdam, 1989-1994. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140:2627-31.
5. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection of rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273:548-52.
6. Meinhardt W, Horenblas S, Newling DWW. Het beloop van prostaatacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139:1271-5.
7. Poppel H van, Ridder D de, Baert L. Diagnostische en therapeutische aanpak van het lokaal beperkt prostaatacarcinoom. *Tijdschr Geneesk* 1992; 48:1567-74.
8. Scholten HJ. A fair trial? Het Europese gerandomiseerde prostaatkankeronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139:1302-3.
9. Matthys J, Denis JL, Oosterlinck, Keuppens F. De controverse rond prostaatscreening. *Tijdschr Geneesk* 1995; 51:691-5.
10. Breul J, Pickl U, Hartung R. Prostate-specific antigen in urine. *Eur Urol* 1994; 26(1): 18-21.
11. Bangma CH, Blijenberg BG, Schroder FH. Variabiliteit van uitslagen van prostaat specifiek antigeen (PSA) met 6 bepalingmethoden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138:813-7.
12. Giesen RJB, Huynen AL, Aarnink RG, et al. Computer analysis of transrectal ultrasound images of the prostate for the detection of carcinoma: a prospective study in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154:1397-400.
13. Daneshgari F, Taylor GD, Miller GJ, Crawford ED. Computer simulation of the probability of detecting low volume carcinoma of the prostate with six random systematic core biopsies. *Urology* 1995; 45:604-9.
14. Schröder FH, Denis LJ, Kirkels W, Koning HJ de, Standaert B. European randomized study of screening for prostate cancer, progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies. *Cancer* 1995; 76:129-34.
15. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer 1. Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology* 1995; 46:773-8.
16. Hoekx L, Michielsen D, Wyndaele JJ. Het gebruik van PSA bij de vroegtijdige opsporing van prostaatacarcinoom. *Tijdschr Geneesk* 1995; 51:1671-4.
17. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993; 150:369-73.
18. Partin AW and Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate-specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152:1358-68.
19. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215-20.
20. van Iersel MP, Witjes WPJ, Thomas CMG, Segers MFG, Oosterhof GON, Debruyne FMJ. Review on the simultaneous determination of total Prostate-Specific Antigen and free Prostate-Specific Antigen. *The Prostate* 1996; 7:48-57.
21. Huynen AL, Giesen RJB, Rosette JJMCH de la, Aarnink RG, Debruyne FMJ, Wijkstra H. Analysis of ultrasonographic prostate images for the detection of prostatic carcinoma: the Automated Urologic Diagnostic Expert System. *Ultrasound in Med. Biol.* 1994; 20:1-10.
22. Noordzij MA The application of prognostic tissue markers to prostate cancer: clinical and experimental studies. Thesis University of Rotterdam 1997.
23. Bussemakers MJG, Bokhoven A van, Debruyne FMJ, Isaacs WB. DD3: a new prostate specific marker, strongly overexpressed in prostatic tumors. *J Urol* 1997; 157: 21.
24. Heerschap A, Jager G, Graaf M van der, et al. In-vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue. *Anticancer Res* 1997; p.1455-1460.

Correspondentie:

Dr. Ir. René Aarnink, Afdeling Urologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, Tel. 024-3617663.

Aanvaard: september 1997