

## Bijlage Prostaatcarcinoom

Behorende bij de NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen

### Inleiding

Prostaatcarcinoom is bij mannen de meest frequente solide tumor en na longcarcinoom de tweede oorzaak van kankersterfte. Het is een langzaam groeiend carcinoom dat zich meestal niet of laat manifesteert met klachten. Veel meer mannen overlijden *met* een prostaatcarcinoom dan *aan* een prostaatcarcinoom. Mede door de hoge prevalentie van prostaatcarcinoom verzoeken veel mannen hen hierop te controleren. Wanneer huisartsen dit verzoek honoreren zonder dat er aanwijzingen zijn voor een prostaatcarcinoom, is er sprake van vroegdiagnostiek.

Deze bijlage bij de NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen geeft richtlijnen bij vermoeden van prostaatcarcinoom en bij vragen naar vroegdiagnostiek van prostaatcarcinoom. Richtlijnen voor de palliatieve fase van prostaatcarcinoom vallen buiten het bestek van deze bijlage.

### Achtergronden

#### *Begrippen*

- *Prostaatcarcinoom*: maligniteit van de prostaat, vrijwel altijd een adenocarcinoom. Differentiatie vindt plaats aan de hand van de Gleasonscore. Dit is de optelsom van de histopathologische differentiatiegraad (variërend 1 tot 5) van de 2 meest dominant aanwezige tumorbeelden. De Gleasonscore kan variëren van 2 (goed gedifferentieerd) tot en met 10 (slecht gedifferentieerd); een score tot 6 is prognostisch gunstig, 7 wijst op een matige prognose en 8 tot en met 10 is prognostisch ongunstig.
- *PSA*: prostaatspecifiek antigeen, een eiwit dat door de prostaat wordt geproduceerd en in het bloed meetbaar is. De PSA-waarde neemt toe met de leeftijd en bij de aanwezigheid van prostatitis, goedaardige prostaatvergroting en prostaatcarcinoom.<sup>1</sup>
- *Vroegdiagnostiek*: medisch onderzoek bij mensen die geen gezondheidsklachten hebben, gericht op het vinden van ziekte, een erfelijke aandoening of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten. Een andere term voor vroegdiagnostiek is screening.<sup>2</sup>

#### *Epidemiologie*

De incidentie en prevalentie van prostaatcarcinoom nemen toe met de leeftijd. De incidentie bedraagt op de leeftijd van 50 tot 55 jaar 0,5 en op de leeftijd van 75 tot 80 jaar 7,5 per 1000 mannen per jaar. In 2010 bedroeg de sterfte aan prostaatcarcinoom 3,9% van de totale sterfte bij mannen.<sup>3</sup>

#### *Etiologie en prognose*

De etiologie van prostaatcarcinoom is onduidelijk. De belangrijkste risicofactoren zijn leeftijd boven de 50 jaar, Afro-Amerikaans ras en familiale belasting.<sup>4</sup>

Voor een deel zal deze risicoverhoging bij familiale belasting waarschijnlijk veroorzaakt worden door het feit dat familieleden van patiënten met een prostaatkarcinoom zich vaker hierop laten onderzoeken. In 5 tot 10% van alle gevallen van prostaatkarcinoom is er echter ook een erfelijke predispositie.<sup>5</sup> In tegenstelling tot enkele andere vormen van erfelijke carcinomen (zoals mamma- en ovariumcarcinoom) is de prognose van erfelijk prostaatkarcinoom gelijk aan die van prostaatkarcinoom dat buiten belaste families wordt gevonden.<sup>6</sup>

Een prostaatkarcinoom groeit meestal langzaam en ontstaat gewoonlijk in de periferie van de prostaat op enige afstand van de urethra. Het openbaart zich doorgaans niet of pas in een laat stadium door gevolgen van botmetastasen of urethraobstructie. Mictieklachten zijn zelden een uiting van een prostaatkarcinoom.

Afhankelijk van tumorstadium en -gradering en comorbiditeit worden mannen met prostaatkarcinoom actief vervolgd (*active surveillance*) of behandeld. Curatieve behandeling omvat chirurgie, inwendige (brachytherapie) of uitwendige bestraling. Bij een gemetastaseerd prostaatkarcinoom kan palliatieve hormonale behandeling en bij progressie chemotherapie worden toegepast. Erectiestoornissen en incontinentie zijn mogelijke bijwerkingen van de behandeling van prostaatkarcinoom.<sup>7</sup> De prognose van een prostaatkarcinoom hangt af van differentiatie, grootte en uitbreiding van de tumor.<sup>8</sup>

### *Vroegdiagnostiek*

Algemene vroegdiagnostiek (screening) op prostaatkarcinoom leidt niet tot minder mortaliteit of betere kwaliteit van leven.<sup>9</sup> Weliswaar brengt vroegdiagnostiek prostaatkarcinomen aan het licht, maar dit betreft vooral carcinomen in een vroeg stadium die waarschijnlijk later in het leven niet tot klachten zouden hebben geleid. Natuurlijk zullen sommige individuen voordeel hebben bij vroegdiagnostiek. Er zijn echter geen criteria waarmee deze individuen voorafgaand aan dit onderzoek zijn te selecteren. Door vroegdiagnostiek zullen dan ook veel individuen zinloos onderzoek en behandeling moeten ondergaan met risico's op complicaties en verlies van kwaliteit van leven. Ook een negatieve biopsie na een verhoogde PSA-waarde heeft een nadelige invloed op de kwaliteit van leven.<sup>10</sup> Het actief ongevraagd aanbieden van een PSA-bepaling aan mannen zonder klinische symptomen van prostaatkarcinoom wordt dan ook niet aanbevolen.<sup>11</sup>

Het kan lastig zijn om dit terughoudende beleid uit te leggen. De meerderheid van de mannen toont zich namelijk in eerste instantie tevreden over de uitvoering van vroegdiagnostiek. De gevraagde test wordt immers uitgevoerd en bij een negatieve uitslag is er geruststelling, terwijl bij een positieve uitslag vervolgonderzoek wordt ingezet. Als daarbij een carcinoom wordt vastgesteld, beredeneren veel patiënten dat het prostaatkarcinoom 'gelukkig vroeg is ontdekt en er behandeling mogelijk is'. De complicaties van behandeling worden geaccepteerd, mede omdat daarmee 'de kanker is genezen'. Negatieve feedback vanuit de patiënt ontbreekt in deze cyclus. Als patiënten hun huisarts verzoeken om een onderzoek naar prostaatkanker, is het dan ook belangrijk om voorafgaand aan een eventuele PSA-bepaling hen goed te informeren over de mogelijke consequenties van een afwijkende uitslag.

Door sommige organisaties wordt periodiek onderzoek aanbevolen aan eerstegraads verwanten (vader, zonen) van patiënten met een hereditair prostaatkarcinoom (HPC), hoewel de effectiviteit hiervan niet is aangetoond.<sup>12</sup>

Omdat mannen met aspecifieke mictieklachten geen hoger risico op prostaatkarcinoom lopen dan mannen zonder deze klachten, geldt voor hen hetzelfde beleid.<sup>13</sup>

## Richtlijnen beleid

De huisarts onderscheidt twee patiëntcategorieën: patiënten die om prostaatkankeronderzoek vragen en patiënten bij wie een prostaatkarcinoom door de arts vermoed wordt.

### *Bij vragen naar vroegdiagnostiek van prostaatkarcinoom*

#### *Anamnese*

- Vraag naar de reden van het verzoek: heeft de patiënt mictieklachten, komt prostaatkanker voor in de familie of in de omgeving?
- Vraag naar het beeld dat de patiënt bij het verloop van prostaatkanker heeft.

#### *Voorlichting*

- Leg uit dat prostaatkanker vaak voorkomt bij oudere mannen, maar bij slechts weinigen klachten geeft en die bij nog minder mannen (4 van de 100) uiteindelijk de doodsoorzaak is. Meer mannen overlijden dus met prostaatkanker dan aan prostaatkanker.
- Leg uit dat met vroegdiagnostiek een klinisch relevante kanker gevonden kan worden, waarbij vroegtijdige behandeling mogelijk gunstig is voor de patiënt. De kans dat er een tumor wordt gevonden die klinisch nooit relevant zal worden, is echter drie tot vier keer groter. Er zijn geen factoren die voorafgaand aan het onderzoek hierin een onderscheid kunnen maken.<sup>9</sup>
- Leg uit dat algemene vroegdiagnostiek niet leidt tot een verlaging van de kans om te overlijden aan prostaatkanker.<sup>9</sup> Het risico is groot dat een bij vroegdiagnostiek gevonden prostaatkanker zonder dat onderzoek nooit aan het licht zou zijn gekomen en dat deze kanker nooit klachten zou hebben gegeven.
- Leg uit dat met de PSA-waarde prostaatkanker niet kan worden aangetoond of uitgesloten. Zo hebben 80 van de 100 mannen van 50 tot 70 jaar zonder klachten een normale PSA-waarde, terwijl bij 1 van hen later toch nog prostaatkanker zal worden vastgesteld. Anderzijds hebben 16 (80%) van de 20 mannen met een verhoogde waarde geen prostaatkanker ([www.kiesbeter.nl](http://www.kiesbeter.nl)). Om prostaatkanker aan te tonen, moeten prostaatbiopten worden genomen, met daarbij risico op complicaties.<sup>14</sup>
- Geef aan dat het risico op prostaatkanker gelijk is bij mannen met en zonder mictieklachten en dat het bepalen van de PSA-waarde in beide gevallen dezelfde voor- en nadelen heeft.<sup>13</sup>
- Leg uit dat ook bij familiair voorkomen van prostaatkanker het nut van vroegdiagnostiek niet is aangetoond. Als er aanwijzingen zijn voor erfelijke prostaatkanker (prostaatkanker vastgesteld bij 3 naaste familieleden, of prostaatkanker vastgesteld bij 2 eerstegraads- (vader en zonen) of tweedegraadsverwanten (broers), met een diagnoseleeftijd van 55 jaar of jonger) kan desalniettemin nadere diagnostiek zinvol zijn. Verwijs daarvoor naar de uroloog, een klinisch geneticus of een Polikliniek Erfelijke Tumoren.<sup>5</sup>
- Leg uit aan mannen met een levensverwachting van minder dan 10 jaar (doorgaans patiënten van 75 jaar en ouder, of jongere patiënten met ernstige comorbiditeit) dat bij hen behandeling van prostaatkanker geen invloed heeft op de overleving of kwaliteit van leven. Dat is bij hen een extra reden om van vroegdiagnostiek af te zien.

Verwijs voor ondersteuning van deze uitleg naar [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl):

- Ik wil weten of onderzoek naar prostaatkanker zinvol is;
- Ik wil meer weten over prostaatkanker.

Het meegeven van dergelijke informatie vergroot de kennis en betrokkenheid van patiënten bij de besluitvorming.<sup>15</sup> Ook kunnen patiënten geattendeerd worden op de mede door het NHG ontwikkelde keuzehulp op [www.kiesbeter.nl](http://www.kiesbeter.nl).

#### *Uitvoering van vroegdiagnostiek<sup>16</sup>*

Als de patiënt op basis van de geboden informatie besluit tot vroegdiagnostiek:

- Verricht een rectaal toucher:
  - indien hierbij een vermoeden rijst op prostaatcarcinoom, verwijs dan de patiënt naar de uroloog.<sup>17</sup> Een aanvullende PSA-meting heeft dan geen meerwaarde, omdat een normale waarde de aanwezigheid van een prostaatcarcinoom niet uitsluit;<sup>18</sup>
  - indien de prostaat niet afwijkend aanvoelt en niet pijnlijk (passend bij prostatitis) is, laat dan het PSA-gehalte bepalen. Houd rekening met het gebruik van een 5-alfa-reductaseremmer, omdat bij gebruikers daarvan de PSA-waarde ongeveer 50% lager is.<sup>19</sup> Het rectaal toucher heeft geen invloed op het PSA-gehalte en kan voorafgaand aan de bepaling worden verricht.<sup>20</sup>
- Indien de PSA-waarde is bepaald, bespreek dan de uitslag en het te volgen beleid met de patiënt:<sup>21</sup>
  - PSA-waarde < 1 ng/ml bij mannen van 60 jaar of ouder: deze waarde is laag en de kans is zeer klein dat zich ooit een klinisch relevant prostaatcarcinoom zal ontwikkelen. Herhaling van de test na onbepaalde tijd heeft geen meerwaarde en wordt daarom niet aanbevolen;<sup>22</sup>
  - PSA-waarde < 3 ng/ml: deze waarde is normaal en de kans op prostaatcarcinoom is klein. Verder onderzoek is niet nodig. Het verrichten van een nieuwe PSA-meting na enkele jaren staat gelijk aan vroegdiagnostiek waarbij eerder vermelde overwegingen opgaan. Geadviseerd wordt om niet eerder dan na twee jaar opnieuw te testen.<sup>23</sup>
  - PSA-waarde ≥ 3,0 ng/ml: er is een kans op prostaatcarcinoom, maar deze waarde kan ook verhoogd zijn door een prostatitis, blaasontsteking of een goedaardige prostaatvergroting. Op basis van de PSA-waarde is geen onderscheid te maken tussen goed en slecht gedifferentieerde tumoren of tumorstadium. Handel als volgt:
    - a. bij aanwijzingen voor (recent doorgemaakte) prostatitis: bepaal het PSA-gehalte nogmaals na 6 tot 12 weken. Stel de patiënt gerust als na herhaalde bepaling de waarde genormaliseerd is (< 3 ng/ml);
    - b. wanneer er géén aanwijzingen voor (recent doorgemaakte) prostatitis zijn: verwijs naar de uroloog voor nadere diagnostiek. Conform de multidisciplinaire richtlijn *Prostaatcarcinoom* zullen urologen daarvoor gebruik maken van de Prostaatwijzer ([www.prostaatwijzer.nl](http://www.prostaatwijzer.nl)) om het risico op klinisch relevant prostaatcarcinoom in te schatten.<sup>24</sup> Hierbij kan het ook voorkomen dat de uroloog op basis van de prostaatwijzer geen prostaatbiopsie adviseert. Gebruik van de prostaatwijzer wordt niet geadviseerd in de eerste lijn, omdat validatie daarvoor nog niet is uitgevoerd.

Indien bij analyse door de uroloog geen prostaatcarcinoom wordt gevonden, wees dan alert op aanhoudende ongerustheid bij de patiënt. Bespreek dat het verrichten van een nieuwe PSA-meting na enkele jaren gelijk staat aan vroegdiagnostiek waarbij eerder vermelde argumenten opgaan.

### *Bij vermoeden van prostaatcarcinoom*

Een vermoeden van prostaatcarcinoom bestaat vooral bij afwijkende bevindingen bij rectaal toucher (prostaat met asymmetrische vorm, onregelmatige consistentie of harde noduli). Ook bij onbegrepen botpijnen dient prostaatcarcinoom in de differentiële diagnose te worden opgenomen.

Bij een vermoeden van prostaatcarcinoom bij rectaal toucher:<sup>17</sup>

- een PSA-bepaling wordt niet geadviseerd, omdat een normale waarde de diagnose niet uitsluit;<sup>18</sup>
- bij mannen met een levensverwachting van *meer dan 10 jaar* (doorgaans jonger dan 75 jaar): verwijs voor nadere diagnostiek en evaluatie van de therapeutische mogelijkheden naar de uroloog;
- bij mannen met een levensverwachting van *minder dan 10 jaar* (doorgaans patiënten van 75 jaar en ouder, of bij ernstige comorbiditeit):
  - verwijs bij aanwijzingen voor (meestal bot-)metastasen (algemene malaise, afvallen, botpijnen in rug, heup) naar de uroloog voor nadere diagnostiek en evaluatie van de therapeutische mogelijkheden;
  - overweeg een afwachtend beleid bij mannen zonder aanwijzingen voor metastasen. Leg uit dat, indien er bij nader onderzoek daadwerkelijk een prostaatcarcinoom wordt gevonden, dit meestal zeer langzaam groeit. Bovendien verbeteren de levensverwachting en de kwaliteit van leven door medische interventie waarschijnlijk niet, terwijl er wel bijwerkingen te verwachten zijn. Attendeer op de mede door het NHG ontwikkelde keuzehulp op [www.kiesbeter.nl](http://www.kiesbeter.nl). Bied zo nodig een verwijzing naar de uroloog aan om het verdere beleid te bespreken.

Bij een vermoeden van (prostaatcarcinoom met) botmetastasen (botpijnen in rug of heup, al dan niet met algemene malaise):

- verricht een rectaal toucher:
  - bij aanwijzingen voor een prostaatcarcinoom (prostaat met asymmetrische vorm, onregelmatige consistentie of harde noduli): verwijs naar de uroloog voor verdere diagnostiek en behandeling;
  - indien er geen aanwijzingen zijn voor een prostaatcarcinoom: bepaal het PSA-gehalte om te differentiëren tussen prostaatcarcinoom (waarvoor de patiënt naar de uroloog moet worden verwezen) en andere oorzaken (waarvoor de patiënt naar een oncoloog moet worden verwezen).

## Noten

### *Noot 1: PSA en afgeleide waarden*

Er is veel onderzoek gedaan naar de waarde van het gebruik van andere waarden dan het totale PSA, zoals de verhouding tussen het vrije en totale PSA (f/t PSA), PSA-velocity en de PSA-verdubbelingstijd, bij de diagnostiek van prostaatcarcinoom. Hoewel het f/t PSA wel kan differentiëren tussen BPH en prostaatcarcinoom als oorzaak van een verhoogde PSA-waarde [Catalona 1998], zijn er veel beperkingen bij de toepassing (waaronder de transportcondities van de bloedstalen en een verdunningseffect door benigne prostaathyperplasie bij grote prostaten) [Stephan 1997]. Het gebruik van PSA-velocity en PSA-verdubbelingstijd en leeftijdsspecifieke afkapwaarden voor het PSA hebben geen aangetoonde meerwaarde bij diagnostiek [Vickers 2009] en maken geen onderdeel uit van internationale richtlijnen [EAU 2010]. Bepalingen zoals het PCA3 en andere tumormarkers zijn onvoldoende onderzocht om betrouwbaar te worden ingezet in de diagnostiek van prostaatcarcinoom in de eerste lijn.

### *Noot 2: Vroegdiagnostiek/screening*

Vroegdiagnostiek en screening zijn synoniemen voor het doen van medisch onderzoek bij mensen die geen gezondheidsklachten hebben, gericht op het vinden van ziekte, een erfelijke aandoening, of risicofactoren die de kans op ziekte vergroten [Gezondheidsraad 2008].

Screening die actief wordt aangeboden, valt onder de wet op het bevolkingsonderzoek (1992) en is vergunningsplichtig. Voor prostaatkankerscreening op deze schaal is geen toestemming gegeven.

Het doen van onderzoek op verzoek van een patiënt valt niet onder deze wet. Hiervoor wordt door urologen de term vroegdiagnostiek gebruikt, om verwarring met algemene screening te voorkomen. Strikt genomen is dit onderscheid niet te maken, behoudens de afweging ten opzichte van de wet op het bevolkingsonderzoek. De werkgroep neemt de term vroegdiagnostiek over, om het onderscheid van populatiescreening te verduidelijken, maar benadrukt dat de afwegingen die daarbij gemaakt moeten worden gebaseerd zijn op de gegevens uit de screeningsstudies.

### *Noot 3: Incidentie en prevalentie*

De incidentie van prostaatcarcinoom neemt toe met de leeftijd, van 50/100.000 per jaar bij mannen tussen 50 en 55 jaar, tot 755/100.000 tussen 75 en 80 jaar. Na het tachtigste jaar daalt de incidentie [IKN 2011].

Op 1 januari 2010 hadden ruim 40.000 mannen prostaatcarcinoom; 91% daarvan was ouder dan 60 jaar en 33% ouder dan 75 jaar [IKNL 2011]. In 2010 overleden 2593 mannen aan prostaatcarcinoom. Deze sterfte omvatte in 2010 11,2% van de kankersterfte en 3,9% van de totale sterfte bij mannen [CBS 2011].

### *Noot 4: Familiair voorkomen*

Uit een meta-analyse van 28 onderzoeken (5 prospectief, 20 retrospectief en 3 *registry linkage studies*) met 200.000 deelnemers blijkt een verhoogd risico op prostaatcarcinoom bij een positieve familieanamnese - vooral wanneer het een eerstegraadsfamilieelid betreft - bij een op jonge leeftijd gestelde diagnose in de familie en bij een relatief groot aantal aangedane familieleden [Zeegers

2003]. Zo blijkt er een 2 maal zo groot risico voor zonen (RR 2,17; 95%-BI 1,90 tot 2,49) en een 3 maal zo groot risico voor broers (3,37; 2,97 tot 3,83) van prostaatcarcinoompatiënten. Het risico blijkt groter wanneer het een prostaatcarcinoom op jonge leeftijd (< 65 jaar) betreft (3,34; 2,64 tot 4,23) in vergelijking met oudere leeftijd (2,35; 2,05 tot 2,70).

Het risico neemt toe met het aantal familieleden met prostaatcarcinoom; bij 2 of meer eerstegraadsfamilieleden is het risico 5 maal verhoogd (5,08; 3,31 tot 7,79). Andere meta-analyses geven vergelijkbare resultaten, met een 3,5 maal verhoogd risico bij 2 aangedane eerstegraadsfamilieleden (3,5; 2,6 tot 4,8) [Johns 2003] en een groter risico voor broers dan voor zonen van prostaatcarcinoompatiënten [Johns 2003, Bruner 2003].

#### *Noot 5: Hereditair prostaatcarcinoom*

Van een hereditair prostaatcarcinoom (HPC) is sprake als voldaan wordt aan een van beide volgende voorwaarden:

- prostaatcarcinoom vastgesteld bij 3 naaste familieleden;
- prostaatcarcinoom vastgesteld bij 2 eerstegraads- (vader of zonen) of tweedegraadsverwanten (broers), met een diagnoseleeftijd van 55 jaar of jonger.

Naar schatting betreft 5 tot 10% van alle gevallen van prostaatcarcinoom HPC. In Nederland zijn ongeveer 200 families met HPC bekend. HPC is genetisch heterogeen: autosomaal dominant (penetrantie circa 90%), mogelijk ook autosomaal recessief of X-chromosomaal gebonden.

Waarschijnlijk is bij een aantal families het clusteren van prostaatcarcinoom toe te schrijven aan een multifactoriële herkomst. Die clustering kan puur toevallig zijn of het resultaat van overdiagnostiek. DNA-diagnostiek naar HPC is nog niet mogelijk.

Bij patiënten met HPC wordt gemiddeld enkele jaren eerder de diagnose prostaatcarcinoom gesteld in vergelijking met patiënten met een niet-erfelijke vorm van prostaatcarcinoom. Ook bij patiënten met HPC is het PSA-gehalte bruikbaar bij vroegdetectie en follow-up. HPC geeft geen verhoogd risico op andere maligniteiten dan het prostaatcarcinoom.

In Nederland stelt de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) zich ten doel het periodieke onderzoek van familieleden die een verhoogd risico op kanker hebben door een erfelijke belasting landelijk te bevorderen en te coördineren. Families waarin een erfelijk tumorsyndroom, zoals HPC, wordt vermoed dienen door de huisarts (of specialist) verwezen te worden naar een Polikliniek Erfelijke Tumoren. Na bevestiging van de diagnose worden de families door de klinisch geneticus voor registratie aangeboden bij de StOET.

De StOET adviseert bij HPC periodiek onderzoek. Het is aan te bevelen om een HPC-familie eerst te beoordelen op de wijze waarop de patiënten in de familie zijn gediagnosticeerd. Wanneer er sprake is van een clustering van patiënten met relatief goedaardige tumoren (lage Gleasonscoor-gradering; gelokaliseerd stadium; lage PSA-waarde) die werden gediagnosticeerd op basis van PSA-testen zonder directe aanleiding dan wordt een terughoudend beleid aanbevolen (ter voorkoming van overdiagnostiek).

Periodiek onderzoek:

- is alleen geïndiceerd bij eerstegraadsverwanten (dus zonen) van patiënten;
- wordt geadviseerd vanaf 50 jaar of 5 jaar voor diagnoseleeftijd jongste patiënt (indien leeftijd diagnose < 50 jaar) in de familie, tot 75-jarige leeftijd;

- wordt uitgevoerd door 2-jaarlijkse bepaling van PSA; bij verhoogde PSA-waarde (> 3 ng/ml) wordt verwijzing naar een uroloog geadviseerd voor echogeleide biopsieën.

Het nut van vroegdiagnostiek in deze groep is echter niet aangetoond [Kiemeneij 2008].

#### *Noot 6: Minder agressief dan andere familiale tumoren*

In een Frans cohort van 691 mannen met prostaatcarcinoom werd met een gestructureerde familieanalyse (vragenlijsten en achterhalen pathologisch stadium van prostaatcarcinoom bij gediagnosticeerde familieleden) de invloed van erfelijke factoren onderzocht. Aan de hand daarvan werden mannen ingedeeld in 3 groepen: erfelijk prostaatcarcinoom, niet-erfelijk familiair prostaatcarcinoom en niet-familiair voorkomend prostaatcarcinoom conform de eerder genoemde criteria [Valeri 2000].

De leeftijd van diagnosestelling, PSA-waarde, het tumorstadium en de tumorgradering werden vergeleken tussen deze groepen. Erfelijk prostaatcarcinoom bleek op jongere leeftijd te worden vastgesteld, maar niet te verschillen wat betreft het stadium en gradering van de tumoren. Een recenter, maar veel kleiner, onderzoek in Korea toonde hetzelfde beeld [Lee 2011].

#### *Noot 7: Complicaties van behandeling*

Beschrijving van de bijwerkingen van behandeling zijn in deze noot beperkt tot die van de behandeling van gelokaliseerd prostaatcarcinoom, omdat dit meestal het stadium is waarin prostaatcarcinoom gevonden wordt na een PSA-bepaling.

Prostatectomie en bestraling kunnen de volgende bijwerkingen en complicaties geven [Chou 2011]:

*Prostatectomie:* in één gerandomiseerd interventieonderzoek werd prostatectomie vergeleken met *actief volgen* in 376 nog levende mannen met gelokaliseerd prostaatcarcinoom met een follow-up van 6 tot 8 jaar [Johansson 2009]. Na prostatectomie kwamen urine-incontinentie en erectiestoornissen in respectievelijk 56% en 83% voor, vergeleken met respectievelijk 25% en 55% bij *actief volgen*. Cohortonderzoeken lieten hetzelfde beeld zien. Observatoire onderzoeken lieten zien dat de perioperatieve sterfte gemiddeld 0,5% bedroeg, oplopend tot maximaal 1% bij mannen met hoger risico (toegenomen leeftijd en comorbiditeit), terwijl cardiovasculaire complicaties in ongeveer 3% voorkwamen en vasculaire complicaties, waaronder longembolie en diepe veneuze trombose, in 2%. Ernstige chirurgische beschadiging van rectum of ureter kwam voor in 0,3 tot 0,6%. Er waren geen verschillen tussen prostatectomie en *actief volgen* wat betreft darmstoornissen of angst, depressie of bezorgdheid na 4 jaar. Prostatectomie hing niet samen met slechtere uitkomsten op de fysieke en mentale samenvattende schalen van de SF-36 (gezondheidsstatus) en ook niet met de meeste domeinen van de SF-36 [Chou 2011].

*Bestraling:* in 1 klein gerandomiseerd interventieonderzoek (n = 108) werd een verhoogd risico gevonden op urine-incontinentie voor bestraling vergeleken met *actief volgen* [Fransson 2001]. Cohortonderzoeken lieten geen verband zien tussen bestraling en urine-incontinentie. Wel bleek uit cohortonderzoeken dat het risico op erectiele disfunctie 7 tot 22% hoger was na bestraling dan na *actief volgen*, waar dit risico 50% was. Uit cohortonderzoeken bleek verder dat de darmfunctie tijdelijk verstoord was na bestraling. Bestraling hing niet samen met slechtere uitkomsten op de fysieke en mentale samenvattende schalen van de SF-36 (gezondheidsstatus), en ook niet met de meeste domeinen van de SF-36 [Chou 2011].



#### *Noot 8: Behandeling en prognose prostaatcarcinoom*

*Gelokaliseerd prostaatcarcinoom:* keuze voor actieve behandeling dan wel actief vervolgen (*active surveillance*) wordt gebaseerd op tumorstadium en -gradering, alsmede comorbiditeit.

Behandelkeuzes zijn radicale prostatectomie, uitwendige bestraling of, bij een relatief kleine prostaat (< 50 cc) brachytherapie.

In een systematisch literatuuroverzicht naar het effect van diverse behandelingen bij gelokaliseerd prostaatcarcinoom (18 RCT's, 473 observationele onderzoeken) werd geconcludeerd dat er te weinig bewijs was om een voorkeursbehandeling te adviseren [Wilt 2008].

*Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom:* ook bij uitgebreidere ziekte wordt de behandelkeuze bepaald op basis van een aantal criteria (tumorstadium en -gradering, comorbiditeit, voorkeur patiënt).

Radicale prostatectomie wordt vooral als een optie beschouwd bij jonge mannen met een lage PSA-waarde en lage Gleasonscore. Bij patiënten met een korte levensverwachting en een lage Gleasonscore kan een afwachtend beleid gevoerd worden met de start van een hormonale behandeling bij klachten of metastasen. Bij een hoge Gleasonscore wordt uitwendige radiotherapie geadviseerd met 2 jaar adjuvante hormonale behandeling.

Bij patiënten met een prostaatcarcinoom met Gleasonscore 8 tot 10 wordt een gunstig effect gezien van de combinatie van adjuvante hormonale behandeling met LHRH en externe radiotherapie.

*Behandeling gemetastaseerd prostaatcarcinoom:* bij metastasering is curatie onmogelijk. De behandelingsmogelijkheden zijn: een bilaterale orchidectomie, LHRH-analogen of -antagonisten, anti-androgenen of een (niet meer in Nederland beschikbaar) parenteraal oestrogeen. Na een paar jaar kan het prostaatcarcinoom ongevoelig worden voor hormonale behandeling (castratie resistent prostaatcarcinoom [CRPC]). Palliatieve behandeling is dan nog mogelijk [Richtlijn prostaatcarcinoom VIKC 2007].

#### *Noot 9: Vroege detectie geeft geen verlaging sterfte*

Twee meta-analyses hebben gerandomiseerde interventieonderzoeken naar screening op prostaatcarcinoom samengevat [Djulbegovic 2010, Ilic 2011]. Beide meta-analyses includeerden bijna 400.000 patiënten, waaronder die uit de European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) [Schröder 2009] en de Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) [Andriole 2009].

Dit zijn 2 grote gerandomiseerde interventiestudies naar screening op prostaatcarcinoom, uitgevoerd in respectievelijk Europa en de Verenigde Staten.

Beide meta-analyses komen tot vergelijkbare conclusies: screening op prostaatcarcinoom leidt niet tot een daling van de totale sterfte (Djulbegovic: RR 0,99 [95%-BI 0,97 tot 1,01]; Ilic: 1,00 [0,98 tot 1,02]) of een daling van de prostaatcarcinoomspecifieke sterfte (Djulbegovic: 0,88 [0,71 tot 1,09]; Ilic: 0,95 [0,85 tot 1,07]). Wel werden er meer gevallen van prostaatcarcinoom opgespoord (Djulbegovic: 1,46 [1,21 tot 1,77]; Ilic: 1,35 [1,06 tot 1,72]), en dan vooral meer carcinomen in een minder gevorderd stadium. Dit laatste zou kunnen wijzen op overdiagnostiek van prostaatcarcinoom. Vanwege de methodologische zwaktes van 2 geïncludeerde studies werd in de Cochrane-review een

sensitiviteitsanalyse gedaan waarin onderscheid is gemaakt tussen de methodologisch zwakkere en sterkere studies. Dit leidde niet tot een verandering van de resultaten [Ilic 2011].

Het ERSPC-onderzoek kreeg internationaal de meeste aandacht. Dit onderzoek werd in 7 Europese landen uitgevoerd. Recent verschenen de resultaten van een follow-up van 11 jaar [Schröder 2012b]. In dit gerandomiseerde onderzoek was er een afname van 21% in sterfte aan prostaatcarcinoom in de gescreende groep ten opzichte van de niet-gescreende groep (rate ratio 0,79; 95%-BI 0,68 tot 0,91). De totale sterfte werd echter niet beïnvloed door screening. Om één sterfgeval aan prostaatcarcinoom te voorkomen, zouden 1055 mannen moeten worden gescreend en zouden vervolgens 33 mannen met prostaatcarcinoom moeten worden behandeld [Schröder 2012a]. In dit onderzoek blijkt er dus wel enig effect van screening, maar hiervoor moeten erg veel mannen onnodig onderzocht en behandeld worden. Deze getallen kunnen gebruikt worden om aan patiënten uit te leggen hoe beperkt het effect van screening is, uitgaande van deze positieve uitslag. De werkgroep benadrukt echter dat het niveau van bewijs van de meta-analyses doorslaggevend is om vroegdiagnostiek te ontraden.

In een recente publicatie werd de impact van screening op het voorkomen van gemetastaseerde prostaatkanker beschreven [Schröder 2012a]. Screening verlaagde de cumulatieve incidentie van gemetastaseerde ziekte met 30%. De absolute risicoreductie was 3,1 per 1000 mannen (95%-BI 1,8 tot 4,4) na 12 jaar follow-up. Deze reductie ging gepaard met een aanzienlijk percentage overdiagnostiek en overbehandeling.

Recent zijn ook de analyses naar de effecten van prostaatcarcinoomscreening op kwaliteit van leven gepubliceerd [Heijnsdijk 2012]. Hierin werden de uitkomsten van de ERSPC na 11 jaar gebruikt om in een computermodel voor- en nadelen van verschillende screeningsmodaliteiten te voorspellen. De auteurs concludeerden dat de voordelen van PSA-screening werden verminderd door een verlies aan kwaliteit van leven (berekend in Quality Adjusted Life Years) ten gevolge van langetermijneffecten na prostaatkankerdiagnose.

Eerder bleek uit een Zweeds gerandomiseerd onderzoek met 692 mannen met een follow-up van gemiddeld 6,2 jaar, dat operatie van tot de prostaat beperkte tumoren (tot en met stadium T2) geen invloed heeft op sterfte, noch op de kwaliteit van leven [Steineck 2002]. Het tumorstadium van prostaatcarcinoom gevonden met screening is vergelijkbaar of gunstiger dan de in dit onderzoek geïnccludeerde tumoren. De omvang van het effect van behandeling van tumoren gevonden in het screeningsonderzoek zal mogelijk vergelijkbaar of kleiner zijn.

#### *Noot 10: Kwaliteit van leven na fout-positieve PSA*

In een Amerikaans onderzoek werden mannen met een negatieve biopsie na een afwijkende screeningstest (fout-positieven) vergeleken met mannen met een negatieve PSA-bepaling (waarde < 2,5 ng/ml) [Fowler, Jr. 2006]. Een jaar na deze test dacht 45% van de fout-positieven dat hun kans op prostaatkanker hoger was dan gemiddeld, vergeleken met 13% van de controles; 27% was verontrust door deze kans (ten opzichte van 6% van de controles). Fout-positieven bezochten vaker een uroloog (24% versus 3%), lieten frequenter een herhalings-PSA-bepaling uitvoeren (34% 2 of meer keer, versus 1%) en hadden vaker een prostaatbiopsie (15% versus 1%) in het jaar na de test. In een ander onderzoek werden fout-positieven vergeleken met mannen met een negatieve PSA-bepaling (waarde < 4 ng/ml) 2 maanden na de uitslag [Katz 2007]. Ook in dat onderzoek schatten fout-positieven hun kans op prostaatkanker hoger dan controles en waren zij vaker ongerust over prostaatkanker.

*Noot 11: PSA-test niet aanbevelen*

Het standpunt om vroegdiagnostiek af te raden, is in overeenstemming met het recent gepubliceerde advies van de U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Bij de totstandkoming van dat advies werden voor- en nadelen van screening gewogen, zonder kostenaspecten in ogenschouw te nemen [USPSTF 2012].

De USPSTF concludeerde dat ervoor kiezen om geen PSA-test te ondergaan ertoe leidt dat de patiënt net zo lang leeft, met weinig tot geen verschil in prostaatkankerspecifieke sterfte, terwijl de nadelen van PSA-testen en de daaropvolgende diagnostische procedures en behandelingen vermeden worden.

*Noot 12: Effectiviteit van vroege detectie prostaatcarcinoom bij hereditair prostaatcarcinoom (HPC)*

Het nut van prostaatkankerscreening bij HPC-families is niet aangetoond. Een klein, niet-gerandomiseerd screeningsonderzoek onder 132 mannen met HPC leidde tot een vergelijkbaar verwijzingspercentage en detectiepercentage van prostaatcarcinoom als in de ERSPC [Kiemeneij 2008]. De auteurs concludeerden dat leden van HPC-families niet agressiever gescreend dienen te worden dan de algemene populatie. De StOET hanteert nog wel een actief screeningsadvies (zie noot 5), hoewel het nut daarvan niet is aangetoond.

*Noot 13: Prevalentie van prostaatcarcinoom bij mannen met en zonder mictieklachten*

In het Krimpenonderzoek werd de prevalentie van prostaatcarcinoom onderzocht bij 1688 mannen van 50 tot 78 jaar. Prostaatbiopten werden genomen volgens een vooraf vastgesteld protocol, onafhankelijk van de aanwezigheid en ernst van mictieklachten.

De prevalentie van prostaatcarcinoom in de totale groep mannen was 3,6%, waarbij er geen verschil was tussen mannen zonder of met geringe mictieklachten (prevalentie 3,3%) en mannen met matige tot ernstige mictieklachten (prevalentie 3,7%). De auteurs concludeerden dat het verrichten van een PSA-bepaling op basis van de aanwezigheid van mictieklachten derhalve gelijk staat aan screenen in een ongeselecteerde populatie [Blanker 2003]. Ook het prospectieve ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) onderzoek, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, laat zien dat mannen met mictieklachten geen groter risico op prostaatcarcinoom hebben: bij mannen met een PSA-waarde = 3 ng/ml was het risico op de diagnose prostaatcarcinoom juist kleiner indien er mictieklachten waren dan wanneer deze klachten afwezig waren [Collin 2008]. In een Noors cohortonderzoek hingen mictieklachten wel samen met gelokaliseerd prostaatcarcinoom, maar niet met vergevorderd of fataal prostaatcarcinoom. De auteurs concludeerden hieruit dat mictieklachten niet worden veroorzaakt door prostaatcarcinoom en dat screening op vroeg prostaatcarcinoom op basis van mictieklachten dan ook niet gerechtvaardigd is [Martin 2008].

*Noot 14: Complicaties van diagnostiek*

In de PLCO-trial kwamen complicaties van het biopteren (infectie, bloeding, vorming van een stolsel en mictieklachten) voor bij 0,68% van de biopsieprocedures [Andriole 2009]. De Rotterdamse arm

van de ERSPC-trial onderzocht het voorkomen van complicaties bij 5802 biopsieprocedures. Koorts kwam voor bij 200 mannen (3,5%), urineretentie bij 20 mannen (0,4%) en 27 mannen (0,5%) werden opgenomen in het ziekenhuis, merendeels wegens prostatitis en/of urosepsis. Daarnaast kwamen hematurie met een duur langer dan 3 dagen en hematospermie vaak voor, respectievelijk in 22,6% en 50,4% van de procedures [Raaijmakers 2002]. Recentere analyse toonde dat koorts en ziekenhuisopname als complicatie van prostaatbiopsie door respectievelijk 4,2% en 0,8% van de patiënten werden gerapporteerd [Loeb 2012]. Amerikaanse data tonen dat de kans op ziekenhuisopname, gecorrigeerd voor leeftijd, ras, jaar en comorbiditeit, 2,7 keer groter was na prostaatbiopsie, dan bij mannen zonder biopsie [Loeb 2011].

#### *Noot 15: Schriftelijke informatie*

In een onderzoek onder 1960 mannen tussen 40 en 75 jaar in 11 huisartsenpraktijken in Engeland en Wales bleek dat de kennis over PSA sterk toenam na het krijgen van evidence-based informatie daarover [Watson 2006]. De kennisscore (range 0 tot 12) bij mannen die informatie ontvingen verschilde statistisch significant van die bij mannen die geen informatie ontvingen (mediaan 9 versus 3). De houding ten aanzien van het gebruik van de PSA-meting (gemeten in een balansscore tussen voor- en nadelen) was negatief (nadelen wegen zwaarder dan voordelen) bij mannen die informatie ontvingen en positief bij de controlegroep. De intentie om in het jaar na het onderzoek de PSA-meting te ondergaan verschilde echter niet relevant tussen de groepen (25,6% in interventiegroep en 29,1% in controlegroep).

Inzet van internet om te helpen bij de besluitvorming verlaagde wel de kans dat mannen een PSA-bepaling lieten verrichten [Evans 2010]. Deze toepassing werd - in een Brits gerandomiseerd onderzoek onder 514 mannen in de huisartsenpraktijk - vergeleken met schriftelijke informatie of geen informatie (maar wel een vragenlijst) over het onderwerp. De kennis over het onderwerp nam toe in beide informatiegroepen.

#### *Noot 16: Gezamenlijke besluitvorming*

Er kunnen situaties zijn dat de huisarts besluit het verzoek van de patiënt in te willigen (bijvoorbeeld wegens een verhoogd risico op prostaatkarcinoom). Voorwaarde is dat de patiënt goed geïnformeerd is over alle voor- en nadelen. Dit advies komt overeen met verschillende richtlijnen over het gebruik van de PSA-bepaling als screeningsinstrument, waarbinnen de patiënt kan aangeven toch diagnostiek te willen met behulp van een PSA-meting, ook al zijn de beschreven beperkingen aanwezig. [EAU, American Cancer Society, American College of Preventive Medicine].

#### *Noot 17: Rectaal toucher als voorspeller van prostaatkarcinoom*

Uit een meta-analyse (14 onderzoeken, 21.839 mannen) bleek dat van de patiënten bij wie op basis van rectaal toucher een prostaatkarcinoom vermoed werd, 28% bij nader onderzoek een prostaatkarcinoom had. Wanneer alleen onderzoeken van goede kwaliteit (5 onderzoeken, 4545 mannen) werden geanalyseerd was deze zogenoemde positief voorspellende waarde 47% [Hoogendam 1999]. Een afwijkend rectaal toucher is een absolute indicatie voor prostaatbiopsie volgens de richtlijn van de EAU [EAU 2010].

#### *Noot 18: Waarde van PSA bij afwijkend rectaal toucher*

In een Amerikaans onderzoek werden 6630 Amerikaanse vrijwilligers, ouder dan 50 jaar, onderzocht door middel van rectaal toucher in combinatie met een PSA-meting. Bij 4920 mannen (74%) waren beide testuitslagen normaal. Van de overgebleven 1710 stemden 1167 toe in het verrichten van een biopsie. Hieruit kwam bij 264 de diagnose prostaatcarcinoom. In 98 van deze carcinomen (37%) waren zowel het rectaal toucher afwijkend als het PSA verhoogd (> 4 ng/ml), in 48 gevallen (18%) was het rectaal toucher verdacht en het PSA-gehalte niet verhoogd en in 118 gevallen (45%) was het rectaal toucher niet afwijkend en de PSA-waarde wel verhoogd [Catalona 1994].

Alle mannen met een afwijkend (verdacht) rectaal toucher dienen daarom verwezen te worden. Het bepalen van een PSA-waarde heeft geen invloed op de beleidskeuze om te verwijzen.

#### *Noot 19: Invloed 5-alfareductaseremmers op PSA-gehalte*

De 5-alfareductaseremmers dutasteride en finasteride verlagen lokaal in de prostaat de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron. Deze middelen verlagen het PSA-gehalte bij patiënten met en zonder prostaatkanker. De PSA zakt gemiddeld met ongeveer 50% na een jaar gebruik van 5-alfareductaseremmers. Dit gegeven heeft geleid tot het ontwikkelen van de 'verdubbelingregel' om diagnostisch beleid op te baseren. Gedurende het eerste jaar van behandeling zal de daling minder zijn; gebruik van de verdubbelingregel kan dan een overschatting van de reële PSA geven. Enkele jaren gebruik kan een daling veroorzaken die groter is dan 50%. In dit geval zou de verdubbelingregel een onderschatting van de reële PSA geven. De individuele respons op deze middelen kan sterk variëren [Marks 2006]. Daarom wordt bij het gebruik van dutasteride en tamsulosine/dutasteride door de fabrikant geadviseerd voor aanvang en 6 maanden na start van de behandeling een nieuwe uitgangPSA-waarde te bepalen. Daarna wordt geadviseerd om regelmatig de PSA-waarde te bepalen en elke stijging te interpreteren als een verhoogd risico op prostaatkanker. Dit impliceert dat mannen die deze middelen krijgen, tevens worden blootgesteld aan regelmatige screening. In de uitgangspunten van deze richtlijn is aangegeven dat daarvoor geen goede gronden zijn. Aangezien de werkgroep geen meerwaarde ziet voor deze middelen (zie hoofdtekst van deze standaard en relevante noten), neemt de werkgroep dit advies niet over en handhaaft zij de 50%-regel.

#### *Noot 20: Impact rectaal toucher op PSA-waarde*

De impact van het rectaal toucher op de hoogte van de PSA-waarde werd onder andere onderzocht in onderzoek met 202 mannen van 50 tot 85 jaar die een interne polikliniek bezochten [Andruss 1995]. PSA-bepaling werd direct voor en 30 minuten na het rectaal toucher uitgevoerd.

Bepaling na rectaal toucher leverde wel een statistisch significante stijging van het PSA op (0,26 ng/ml), maar geen klinisch relevante stijging. Slechts bij 2,9% (0,6 tot 5,3%) was er een stijging van kleiner dan 4 ng/ml (normaal) naar groter dan 4 ng/ml (abnormaal). Vergelijkbare gegevens werden verkregen in een RCT met 143 patiënten (met BPH, prostaatcarcinoom of chronische prostatitis) waarin herhaalde PSA-bepalingen met en zonder tussentijds rectaal toucher werden vergeleken [Chybowski 1992] en een observationele studie onder 2.754 gezonde Amerikaanse mannen ouder dan 40 jaar die zich melden voor prostaatkanker screening [Crawford 1992].

#### *Noot 21: Vervolgbeleid*

De CBO-richtlijn Prostaatcarcinoom: diagnostiek en behandeling geeft geen afkapwaarden voor de PSA-waarde waarboven analyse noodzakelijk wordt geacht [CBO 2007]. Er wordt alleen gesproken over 'normale waarden' en 'afwijkende waarden' zonder nadere precisering.

De richtlijn van de Europese Urologen Associatie [EAU 2011] noemt wel PSA-waarden. Daarbij wordt benadrukt dat er geen langetermijngegevens beschikbaar zijn waaruit een optimale afkapwaarde voor het PSA-gehalte kan worden gegeven, waarmee niet-palpabel, maar wel klinisch relevant prostaatcarcinoom kan worden aangetoond. De kans op prostaatcarcinoom is klein bij normale bevindingen bij rectaal toucher en een PSA-waarde < 4 ng/ml [Rietbergen 1997].

#### *Noot 22: Lage PSA-waarde bij 60-plussers*

In de Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), waarin onderzocht werd of gebruik van finasteride de kans op prostaatcarcinoom verkleint, ondergingen 2950 mannen tussen 62 en 91 jaar in de placebo-arm van de studie 6 jaar na een initieel PSA-gehalte kleiner dan 4 ng/ml (met een normaal rectaal toucher en geen eerdere operatie) prostaatbiopsieën [Thompson 2004]. De kans dat daarbij prostaatcarcinoom werd aangetoond, hing af van het PSA-gehalte: van 6,6% bij mannen met een PSA < 0,5 ng/ml tot 26,9% bij hen met een PSA 3,1 tot 4,0 ng/ml.

De kans op een hooggradig carcinoom was veel lager: bij PSA-waarden < 0,5, 0,6 tot 1,0, 1,1 tot 2,0, 2,1 tot 3,0 en 3,1 tot 4,0 respectievelijk 0,8%, 1,0%, 2,0%, 4,6% en 6,7%. Hierbij zijn geen leeftijdsverschillen aangegeven. De kans om een klinisch relevant prostaatcarcinoom te ontwikkelen binnen 6 jaar na een PSA < 2,0 ng/ml is dus kleiner dan 4%.

In een Zweeds cohortonderzoek werden mannen van 60 jaar oud vervolgd na afname van bloed en vragenlijsten [Vickers 2010]. Van de 1162 deelnemende mannen was 65% 25 jaar later overleden. De kans op overlijden aan prostaatcarcinoom in dit cohort was 3%. Van alle deelnemers overleed 62% aan andere oorzaken dan prostaatcarcinoom, van wie 7% wel prostaatcarcinoom had maar er niet aan overleden was. Vierendertig procent van de mannen was nog in leven; van hen had 10% prostaatcarcinoom. In een patiëntcontroleonderzoek binnen dit cohortonderzoek werden mannen, overleden aan of levend met prostaatcarcinoom, vergeleken met mannen zonder prostaatcarcinoom. Uit opgeslagen bloed werd de PSA-waarde bepaald voor patiënten en controles. De kans dat mannen met een PSA-waarde < 1 ng/ml ooit een klinisch relevant prostaatcarcinoom ontwikkelen was klein: slechts 0,5% had tot op 85-jarige leeftijd een metastase gekregen en slechts 0,2% bleek dezelfde periode aan prostaatcarcinoom te zijn overleden.

#### *Noot 23: PSA-afkapwaarde*

De afkapwaarde is in 2014 afgestemd op de multidisciplinaire richtlijn (MDR) *Prostaatcarcinoom* (<http://www.oncoline.nl/prostaatcarcinoom>) en vastgesteld op 3 ng/ml.

In de in 2012 vastgestelde (en in 2013 gepubliceerde) NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen werd de afkapwaarde van 4 ng/ml geadviseerd. De werkgroep beargumenteerde dat de toepassing van deze grenswaarde (4 ng/ml) ertoe zou leiden dat er mannen met een klinisch relevante

prostaatkanker worden gemist. Dit aantal is echter klein en werd door de werkgroep afgezet tegen het groot aantal fout-positieve screeningstesten en het aantal mogelijke niet-klinisch relevante prostaatcarcinomen dat in deze groep gevonden zou worden.

De opbrengst van de 2 afkapwaarden kan worden afgeleid uit de Nederlandse en Finse tak van de ERSPC [Schröder 2012a]. In de Nederlandse tak werd 3 ng/ml als grenswaarde toegepast voor het doen van vervolgdagnostiek; in de Finse tak werd 4 ng/ml gebruikt. Bij een lagere grenswaarde is de cumulatieve incidentie weliswaar hoger, maar dit betreft vaker niet-relevante tumoren (*tabel 1*) en gaat gepaard met een grote groep mannen met een fout-positieve uitslag.

Tabel 1 Resultaten van screening op prostaatcarcinoom bij verschillende PSA-afkapwaarden

<i>Omschrijving</i>	<i>Nederland</i>	<i>Finland</i>
Aantal deelnemers	34.833	80.379
Gebruikte afkapwaarde	3 ng/ml	4 ng/ml
Aantal bepalingen (screeningsarm)	37.375	52.142
% afwijkend	23,8%	11,4%
Positief voorspellende waarde	21,7%	30,2%
% fout-positief PSA	(78,3%)	(69,8%)
Aantal prostaatcarcinomen in screeningsarm (cumulatieve incidentie)	2028 (11,6%)	2838 (8,9%)
% T3-T4	11,6%	11,9%
% Gleasonscore	7 5,7%	10,3%
% Gleasonscore 7 of hoger	25,1%	33,1%

Toepassing van de Prostaatwijzer in de tweede lijn werd in de NHG-Standaard als optioneel benoemd, omdat onbekend was welke status deze prostaatwijzers in de MDR Prostaatkarcinoom zou krijgen.

In 2014 verscheen de door de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVvU) geïnitieerde multidisciplinaire richtlijn (MDR) Prostaatkarcinoom. Daarin is de afkapwaarde van het PSA bepaald op 3 ng/ml, conform de Europese richtlijnen voor urologen. Onder deze waarde is geen vervolgonderzoek nodig. Boven deze waarde wordt geadviseerd om met behulp van de Prostaatwijzer in te schatten welke kans de patiënt heeft op een prostaatkarcinoom (zie noot 23 voor een toelichting op de Prostaatwijzers).

Hoewel de eerdere afkapwaarde van 4 ng/ml goed beargumenteerd is en er sinds de publicatie van de standaard in 2013 geen nieuwe evidence op dit gebied is verschenen, is er toch voor gekozen om deze aan te passen aan de waarde die in de MDR Prostaatkarcinoom gehanteerd wordt. Weliswaar zal deze verlaging van de PSA-afkapwaarde leiden tot meer (over)diagnostiek en vals-positieve waarden, maar het bestaan van verschillende afkapwaarden zou leiden tot onduidelijkheid en onbegrip bij patiënten (en wellicht ook huisartsen). Door deze verlaging zullen meer prostaatkarcinomen worden opgespoord, maar dit zal ook overdiagnostiek tot gevolg hebben, omdat vooral niet-significante tumoren worden gevonden en een grotere groep patiënten 'fout-positief' zal zijn. Dit laatste heeft een negatieve impact op het functioneren; er is in deze groep grotere ongerustheid en meer herhalingsdiagnostiek (zowel PSA-bepalingen als her-biopsieën, zie noot 10).

Keerzijde van de verlaging van de afkapwaarde van het PSA is, dat in de MDR Prostaatacarcinoom aan urologen nadrukkelijk wordt aanbevolen om de Prostaatwijzer te gebruiken bij een PSA-waarde  $\geq 3$  ng/ml om daarmee het risico op een prostaatacarcinoom in te schatten. Dit risico wordt mede bepaald door o.a. het volume van de prostaat. Toepassing van de Prostaatwijzer door urologen zal resulteren in een kleiner aantal noodzakelijke biopsieën dan op grond van alleen de PSA-waarde geïndiceerd zou zijn. Per saldo zal het aantal patiënten dat een biopsie krijgt door deze verlaging van de PSA-afkapwaarde met toepassing van de Prostaatwijzer niet veel groter zijn dan handhaven van de 4 ng/ml grens zonder toepassing van de Prostaatwijzer. Daarmee is de aanpassing van de afkapwaarde door de werkgroep acceptabel bevonden.

#### *Noot 24: Prostaatwijzer*

De onderzoeksgroep van de Rotterdamse tak van de ERSPC heeft in de afgelopen jaren de data uit het screeningsonderzoek gebruikt om verschillende voorspellingsmodellen (risico op prostaatacarcinoom) te ontwikkelen en deze beschikbaar gesteld voor algemeen gebruik via een website. Hieruit zijn (onder andere) de volgende prostaatwijzers tot stand gekomen.

De Prostaatwijzer-1 schat met behulp van de leeftijd, familieanamnese en de ernst van plasklachten (IPSS-score) de kans dat prostaatkanker gevonden wordt. Deze Prostaatwijzer is bedoeld voor mannen die vooraf informatie willen verzamelen over hun kans op prostaatkanker en de relevantie van eventueel onderzoek daarnaar. Op de website staan de voor- en nadelen van screening duidelijk uitgelegd. Gebruik van deze Prostaatwijzer gebeurt op initiatief van de patiënt.

De Prostaatwijzer-2 geeft een risicoschatting op prostaatkanker op basis van de PSA-waarde en wordt daarmee een instrument voor de patiënt én zijn huisarts: er moet immers een PSA-bepaling worden gedaan. De onderliggende algoritmes voor deze prostaatwijzers zijn gebaseerd op de data van de Rotterdamse tak van de ERSPC [Kranse 2008] en zijn extern gevalideerd in andere populaties [Dong 2008, Trottier 2011, Cavadas 2010, van Vugt 2011].

Prostaatwijzer-2 is niet geschikt voor gebruik in de huisartsenpraktijk omdat het de kans op een positieve prostaatbiopsie overschat [Van Vugt 2011]; er wordt dus een aantal mannen onnodig gebiopteerd wanneer dit algoritme wordt gebruikt om doorverwijzing te bepalen.

Om dit aantal patiënten te verlagen, zijn aanvullende analyses verricht vanuit de ERSPC studiegroep, waarbij ook het prostaatvolume wordt meegenomen in de analyse [Roobol 2012]: de Prostaatwijzer-3+DRE. Het prostaatvolume wordt daarbij geschat met behulp van het rectaal toucher, ondanks de beperkingen die daaraan verbonden zijn. Het prostaatvolume wordt grofweg gecategoriseerd in klein (< 25 ml), normaal en groot volume (> 60 ml). Toevoeging van deze variabele vergroot de diagnostische accuratesse van de Prostaatwijzer voor mannen die niet eerder gescreend werden (Area under the Receiver Operator Curve (AUC) 0,79) [Roobol 2012]. Het model voorspelt de kans op hooggradig prostaatacarcinoom (Gleasonscore 7 of hoger, of tumorstadium groter dan T2b) nog beter voor mannen die niet eerder gescreend (gebiopteerd) werden: AUC 0,85. Met dit algoritme kan het aantal mannen dat gebiopteerd wordt ongeveer 26% lager uitvallen, terwijl slechts een beperkt aantal prostaatacarcinomen (14% van alle tumoren en 7% van de hooggradige tumoren) daardoor gemist wordt [Roobol 2012].



Het algoritme achter de Prostaatwijzer-3+DRE is in 6 andere cohorten getest en had ook daarbij een voordeel boven een algoritme met alleen de PSA-waarde, of PSA-waarde en rectaal toucher (afwijkend versus niet afwijkend) [Roobol 2011].

De volumebepaling met rectaal toucher binnen de ERSPC gebeurde door arts-onderzoekers. Het is onbekend hoe de kwaliteit van die volumebepaling zich verhoudt tot de volumebepaling middels rectaal toucher verricht door huisartsen. Gebruik van de Prostaatwijzer-3+DRE is echter nog niet onderzocht in de huisartsenpraktijk.

Voor de urologische polikliniek zijn andere prostaatwijzers beschikbaar, waarin de resultaten van de transrectale echo worden meegenomen. Bij verwijzing van patiënten kan de huisarts aan de uroloog vragen om de prostaatwijzer toe te passen bij de besluitvorming voor het doen van prostaatbiopten. Ook voor die prostaatwijzers geldt namelijk dat het aantal onnodige biopten wordt verminderd. De bespreking van die prostaatwijzers valt buiten het bestek van deze richtlijn. Met het algoritme in Prostaatwijzer-3+DRE kan het aantal mannen dat gebiopteerd wordt zo'n 26% lager uitvallen, terwijl slechts een beperkt aantal prostaatkankers daardoor gemist wordt, wanneer 12,5% berekend risico op het vinden van prostaatkanker en 5% kans op het vinden van een klinisch-relevante prostaatkanker worden gebruikt als afkappunt waarboven nadere diagnostiek plaatsvindt [Roobol 2011]. Een hogere afkapwaarde (15%) gaat gepaard met 36% minder biopten, maar ook met een hoger aantal gemiste prostaatcarcinomen (21% van alle en 11% van de hooggradige prostaatcarcinomen). De werkgroep is tot consensus gekomen dat deze prostaatwijzers nog niet geschikt zijn voor toepassing in de huisartsenpraktijk.

Conclusie: toepassing van de Prostaatwijzer in de huisartsenpraktijk wordt vooralsnog ontraden.

## Literatuur

Zie voor NHG-producten [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.

Andruss CM, Dinella TJ, MacPherson DS. Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting. The internal Medicine Clinic Research Consortium. *Arch. Intern Med* 1995;155:389-92.

Blanker MH, Groeneveld FPMJ, Bosch JL, Thomas S, Prins A, Bohnen AM. Prevalentie van prostaatkanker gelijk bij mannen van 50 jaar of ouder met en zonder mictieklachten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003;147:973-8.

Bruner DW, Moore D, Parlanti A, Dorgan J, Engstrom P. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003;107:797-803.

CBO. CBO-richtlijn Prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling. 2007 (Bron: [www.cbo.nl/Downloads/705/rl\\_prostaat\\_carc\\_2007.pdf](http://www.cbo.nl/Downloads/705/rl_prostaat_carc_2007.pdf)).

CBS. Permanent Onderzoek LeefSituatie (POLS) (2011). <https://www.cbs.nl/>.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA* 1998;279:1542.

Cavadas V, Osorio L, Sabell F, Teves F, Branco F, Silva-Ramos M. Prostate cancer prevention trial and European randomized study of screening for prostate cancer risk calculators: a performance comparison in a contemporary screened cohort. *Eur Urol* 2010;58:551-8.

Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762-71.

Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992;148:83-6.

Collin SM, Metcalfe C, Donovan J, Lane JA, Davis M, Neal D, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int* 2008;102:1400-6.

Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, et al. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *JAMA* 1992;267:2227-8.

Djulfbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulfbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.

Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008;180:150-4.

EAU. Guidelines on Conservative treatment of non-neurologenic male LUTS (2010). [http://www.uroweb.org/gls/pdf/12\\_Male\\_LUTS](http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS).

EAU. Guidelines on the Treatment of Non-neurogenic Male LUTS (2011) <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>

Evans R, Joseph-Williams N, Edwards A, Newcombe RG, Wright P, Kinnersley P et al. Supporting informed decision making for prostate specific antigen (PSA) testing on the web: an online randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2010;12:e27.

Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Walker-Corkery B, Caubet JF, Bates DW, Lee JM, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med* 2006;21:715-21.

Fransson P. Fatigue in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy: a prospective 5-year long-term patient-reported evaluation. *J Cancer Res Ther* 2010;6:516-20.

Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/05. ISBN 978-90-5549-706-5.

Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367:595-605.

Hoogendam A, Buntinx F, De Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999;16:621-6.

IKNL. Nederlandse kankerregistratie: incidentie van prostaatkanker (Bron: Nederlandse Kankerregistratie (NKR) beheerd door IKNL 2011, [www.iknl.nl](http://www.iknl.nl)).

Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2011;107:882-91.

Johansson E, Bill-Axelson A, Holmberg L, Onelöv E, Johansson JE, Steineck G; Scandinavian Prostate Cancer Group Study no. 4. *Eur Urol* 2009;55:422-30.

Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003;91:789-94.

Katz DA, Jarrard DF, McHorney CA, Hillis SL, Wiebe DA, Fryback DG. Health perceptions in patients who undergo screening and workup for prostate cancer. *Urology* 2007;69:215-20.

Kiemeny LA, Broeders MJ, Pelger M, Kil PJ, Schröder FH, Witjes JA, et al. Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families. *Int J Cancer* 2008;122:871-6.

Kranse R, Roobol M, Schröder FH. A graphical device to represent the outcomes of a logistic regression analysis. *Prostate* 2008;68:1674-80.

Lee SH, Park KK, Chung MS, Chung BH. Clinical features of familial or hereditary prostate cancer in Korean men: a pilot study. *Korean J. Urol* 2011;52:9-12.

Loeb S, Carter HB, Brendt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011;186:1830-4.

Loeb S, Van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012;61:1110-4.

Marks LS, Andriole GL, Fitzpatrick JM, Schulman CC, Roehrborn CG. The interpretation of serum prostate specific antigen in men receiving 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: a review and clinical recommendations. *J Urol* 2006;176:868-74.

Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer* 2008;123:1924-8.

Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826-30.

Rietbergen JB, Kranse R, Kirkels WJ, De Koning HJ, Schroder FH. Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. *Br J Urol* 1997;79 Suppl 2:57-63.

Roobol MJ, Schroder FH, Hugosson J, Jones JS, Kattan MW, Klein EA et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol* 2011.

Roobol MJ, Van Vugt HA, Loeb S, Zhu X, Bul M, Bangma CH et al. Prediction of prostate cancer risk: the role of prostate volume and digital rectal examination in the ERSPC risk calculators. *Eur Urol* 2012;61:577-83.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.

Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Maattanen L, Auvinen A et al. Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012a;62:745-52.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012b;366:981-90.

Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347:790-6.

Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997;79:104-9.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.

Trottier G, Roobol MJ, Lawrentschuk N, Bostrom PJ, Fernandes KA, Finelli A, et al. Comparison of risk calculators from the Prostate Cancer Prevention Trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer in a contemporary Canadian cohort. *BJU Int* 2011;108:E237-E244.

USPSTF 2012. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-34.

Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, Delannoy A, Mangin P, Fournier G, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate* 2000;45:66-71.

Van Vugt HA, Roobol MJ, Kranse R, Maattanen L, Finne P, Hugosson J, et al. Prediction of prostate cancer in unscreened men: external validation of a risk calculator. *Eur J Cancer* 2011;47:903-9.

Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:398-403.

Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521.

VIKIC. Richtlijn Prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling. 2007

(Bron: [www.cbo.nl/Downloads/705/rl\\_prostaat\\_carc\\_2007.pdf](http://www.cbo.nl/Downloads/705/rl_prostaat_carc_2007.pdf)).

Watson E, Hewitson P, Brett J, Bukach C, Evans R, Edwards A, et al. Informed decision making and prostate specific antigen (PSA) testing for prostate cancer: a randomised controlled trial exploring the impact of a brief patient decision aid on men's knowledge, attitudes and intention to be tested. *Patient Educ Couns* 2006;63:367-79.

Wilt TJ, N'Dow J. Benign prostatic hyperplasia. Part 1--diagnosis. *BMJ* 2008;336:146-9.

Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003;97:1894-903.