



Prostaatkanker: naast PSA ook PCA

Onderzoek naar aanvullende

Zowel in wetenschappelijke tijdschriften als in publicatiebladen is het afgelopen jaar veel te doen geweest rond het 'prostaat specifiek antigeen' – kortweg PSA. Al sinds eind jaren tachtig zijn PSA-metingen de belangrijkste vorm van laboratoriumdiagnostiek voor het opsporen van prostaatkanker. Maar omdat de tests niet waterdicht zijn, wordt druk gezocht naar aanvullende diagnostiek. Potentiële nieuwe testmethoden moeten zich echter nog bewijzen in de praktijk.

Je moet het eigenlijk gezien hebben om het te geloven: op urologische congressen in Amerika lopen sommige deelnemers niet alleen met hun naamkaartje op de borst, maar ook met een fiere button. Daarop één prangende vraag: 'What's your PSA today?'. De gemiddelde Europeaan zal het antwoord op die vraag hoogstwaarschijnlijk schuldig blijven. Een Amerikaan echter niet. PSA ofwel prostaat specifiek antigeen is namelijk *hot* in de VS, waar alle mannen van boven de vijftig jaarlijks gescreend worden op prostaatkanker. Tenminste, als ze dat zelf wensen. Om het geld hoeven ze het niet te laten, want *Medicare* (het Amerikaanse ziektefonds) vergoedt de screening volledig. Die aandacht voor prostaatkanker komt niet uit de lucht vallen, want in de VS overlijden jaarlijks bijna 30.000 mannen aan de aandoening. In Nederland is het ná longkanker de tweede doodsoorzaak bij mannen: per jaar overlijden er ruim 2300 mannen aan, vooral doordat er geen afdoende therapie bestaat tegen agressieve (lees: uitgezaaide) prostaattumoren. Vroege opsporing is daarom belangrijk. Daarbij speelt naast rectaal onderzoek – een getraind arts kan dan voelen of de prostaat afwijkend is – het PSA-gehalte in het bloed een centrale rol (zie het kader 'Verdachte waarden'). Sinds eind jaren tachtig is bekend dat PSA vanuit tumorcellen weglekt naar het bloed doordat het celmembraan in die cellen beschadigd raakt. In gezonde prostaatcellen gebeurt dit niet, en een verhoging van het PSA kan dus op een prostaattumor wijzen.

Verdachte waarden

Een verhoogde PSA-waarde in het bloed kan duiden op prostaatkanker. Maar welke bloedwaarden zijn zorgelijk? Dat hangt mede af van de leeftijd en van andere indicaties, maar bij mannen van middelbare leeftijd geldt een PSA-waarde van 4-10 $\mu\text{g/ml}$ als verdacht. De exacte grenswaarden waarbij alarm wordt geslagen blijken in de praktijk trouwens vaak te verschillen van arts tot arts. Hoe dan ook, de kans op prostaatkanker bedraagt bij die verdachte waarden circa 25 procent.

In dat geval kan de kans preciezer worden bepaald met aanvullende diagnostiek, waarbij men kijkt naar de verhouding tussen het 'vrije' PSA en het totale PSA in het bloed. Hoe lager deze ratio (en hoe minder vrij PSA dus), des te groter is de kans op prostaatkanker. Om vervolgens écht zekerheid te krijgen blijft verdere medische diagnostiek noodzakelijk, waarbij biopsies worden genomen van de prostaat.

PSA-gehalte ($\mu\text{g/ml}$)	kans op prostaatkanker (%)
0-2	1
2-4	15
4-10	25
>10	>50

"Maar let wel: het kán erop wijzen", vertelt uroloog dr. Fons Ypma van het Deventer Ziekenhuis. "Een verhoogd PSA kan immers net zo goed op een goedaardige prostaatvergroting duiden, of op een onschuldige ontsteking. Voor de interpretatie van de uitslag is bovendien de leeftijd van de man cruciaal: bij iemand van zeventig

is een PSA-waarde van pakweg zes (nanogram per milliliter, red.) niets bijzonders, maar bij iemand van veertig wél."

Achttien varianten

Wat er dan precies mis is, valt op basis van alléén een PSA-test echter niet te vertellen. Daar waarschuwt Ypma zijn patiënten in Deventer of Arnhem (waar hij verbonden is aan de Andros Mannenkliniek) dan ook altijd voor. "Mannen moeten zich goed realiseren wat de betekenis is van zo'n uitslag. Een PSA-test is op zich heel mooi, maar als marker is PSA *orgaanspecifiek* en niet *tumorspecifiek*. Bij een verdachte PSA-waarde zal een man daarom meerdere prostaatpuncties moeten ondergaan, zodat biopsies geanalyseerd kunnen worden op de aanwezigheid van kankercellen. In bijna driekwart van de gevallen blijkt het dan loos alarm te zijn en waren de pijnlijke puncties achteraf gezien overbodig."

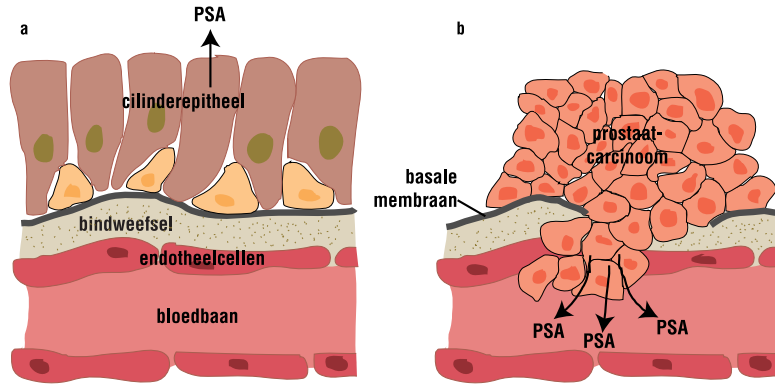
Voor de grondlegger van de PSA-test, Thomas Stanley van de Amerikaanse Stanford University, was dit afgelopen najaar zelfs reden om de noodklok te luiden. In het *Journal of Neurology* schreef hij dat het meten van PSA achterhaald dreigt te worden, omdat het onvolgende zegt over kwaadaardige prostaattumoren.

Zover wil Ypma echter niet gaan: "De PSA-test bewijst volgens mij wel degelijk zijn waarde. Of beter

Verhouding vrij PSA/totaal PSA biedt meer zekerheid

urinetest als diagnostiek

Aanvullende test kan onnodige punctie voorkomen



Prostaat specifiek antigeen (PSA) wordt geproduceerd in de prostaatklier. In gezond weefsel kan deze stof niet of nauwelijks weglekken naar de bloedbaan (a). In geval van prostaatvergroting, ontsteking of carcinoom (b) raakt het basale membraan beschadigd en stijgt de PSA-bloedspiegel.

de PSA-tests. Alleen al in Nederland worden er 18 verschillende gebruikt, waaronder varianten die onderscheid maken tussen 'vrij' en 'gebonden' PSA in het bloed. Wanneer er relatief weinig vrij PSA in het bloed voorkomt duidt dat op een tumor. Voor het monitoren en de follow-up van een antitumor behandeling zijn de tests dus eveneens heel bruikbaar én heel gangbaar."

Experimentele test

Om het aantal onnodige puncties terug te dringen grijpt Ypma sinds kort terug op een nieuwe test van de afdeling Experimentele Urologie van het Nijmeegse UMC St. Radboud. Daar ontwikkelde prof.dr. Jack Schalken een urinetest die de aanwezigheid verraadt van het zogeheten prostaatkanker-antigeen 3 (PCA3), een gen dat bij 95 procent van de kwaadaardige prostaattumoren sterk verhoogd tot expressie blijkt te komen. Voorafgaand aan deze zogeheten PCA3^{DD3}-test moet een uroloog de prostaat 'masseren', waardoor er prostaat(kanker)cellen in de urine belanden. Via een variant op de bekende polymerase ketting reactie wordt vervolgens het bood-

schapper-RNA vermenigvuldigd en gedetecteerd. Studies in Nijmegen en elders wijzen erop dat je met deze aanpak gezonde prostaatklieren kan onderscheiden van tumorcellen. De zogeheten 'negatief voorspellende waarde' van de test ligt volgens de studies tussen de 60 à 80 procent. Anders gezegd: bij 60 tot 80 procent van de patiënten zou je een punctie achterwege kunnen laten.

Ypma: "Op dit moment gaat het om een experimentele test, die nog moet worden gevalideerd en gestandaardiseerd. Desondanks gebruiken wij de PCA3^{DD3}-urinetest soms als aanvulling wanneer de PSA-waarde daar aanleiding toe geeft. Dat gebeurt in samenwerking met Nijmegen, als onderdeel van het onderzoek naar de nieuwe test. Er bestaat op dit moment ook nog geen PCA3^{DD3}-kit, waardoor de analyses nog kostbaar en arbeidsintensief zijn."

PSA blijft

Urologie-hoogleraar prof.dr. Jean de la Rosette van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam reageert desgevraagd wat terughoudend op de Nijmeegse urinetest. "Begrijp me niet verkeerd: op papier zien de behaalde resultaten er heel mooi uit. Het komt bovendien uit een goede koker en het lijkt ook een hele goede vondst", aldus De la Rosette. "Maar het is wél een vondst die zich nog moet bewijzen in de klinische praktijk. Zolang nieuwe vormen van

diagnostiek of behandeling nog niet zijn gevalideerd en dus nog niet *evidence based* zijn, moet je er altijd kritisch naar blijven kijken. Zelf hoop ik van harte dat de PCA3^{DD3}-aankpak de 'ultieme' test wordt voor de diagnostiek van prostaattumoren, maar ik wil gewoon niet te vroeg juichen. Dat is in het verleden al te vaak gebeurd in de medische wereld."

Overigens is de Nijmeegse test niet de enige in zijn soort. Sinds november vorig jaar participeert het Erasmus MC in Rotterdam bijvoorbeeld in een Europese studie ('P-Mark') naar nieuwe voorspellende en diagnostische tests voor prostaatkanker. De Europese Commissie heeft 3,4 miljoen euro gestoken in dit project, waaraan Nederlandse, Finse, Zweedse en Engelse onderzoeksinstituten deelnemen. De resultaten van die studie laten voorlopig nog op zich wachten. Bij de diagnostiek van prostaatkanker zal de PSA-test dus zeker niet buiten beeld raken – daar zijn zowel Ypma als De la Rosette van overtuigd. De Amsterdamse hoogleraar heeft daarom nog een belangrijke boodschap voor de huisartsen in Nederland: "Als urologen zijn we natuurlijk heel gespist op de grenswaarden die worden gehanteerd voor PSA. Huisartsen nemen het daarmee vaak wat ruimer. Zij mogen zich gerust meer bewust worden van het belang van het grijze gebied en hun bijdrage in deze. Want juist daar is wellicht de grootste winst te halen bij de (vroeg)diagnostiek van het prostaatkarcinoom." ●

Arthur van Zuyleen

Referenties

- B.M. van Putten, 'PSA-test voorspelt de ernst van prostaatkanker slecht', NRC Handelsblad, 18-09-04.
- W.J. Kirkels, 'Nut en onnut van PSA-screening', Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskunde 2005; 30: 28-31.
- D. Hessels et al, 'De rol van PCA3^{DD3} in de diagnostiek van prostaatkanker', Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneeskunde 2005; 30: 32-37.