

Algemeen Medische Informatie

Prostaatcarcinoom

Prostaatcarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker onder mannen en de derde oorzaak van sterfte door kanker onder mannen boven de 55 jaar (long- en coloncarcinoom gaan voor) (Frydenberg *et al*, 1997; RIVM, 1997; Sagalowsky en Wilson, 1998). Deze gegevens tonen al aan dat prostaatcarcinoom relatief lang kan bestaan zonder of alvorens tot de dood te leiden. In Nederland worden jaarlijks 5.500 nieuwe diagnoses gesteld en overlijden 2.375 mannen aan de aandoening (RIVM, 1997). Elk jaar gaan er 18.300 levensjaren verloren door prostaatcarcinoom; gemiddeld wordt het leven er dus zo'n acht jaar mee bekort. De laatste jaren is er in Nederland een forse stijging van de detectiefrequentie; dit wordt toegeschreven aan intensievere diagnostiek met als resultaat steeds meer subklinische gevallen van prostaatcarcinoom (Giard *et al*, 1998). Zoals borstkanker zeldzamer is in Oost-Azië, is prostaatcarcinoom daar eveneens weinig voorkomend; immigratie naar bijvoorbeeld de Verenigde Staten leidt tot risico's die vergelijkbaar zijn met die in het immigratieland (Bol, 1998; Sagalowsky en Wilson, 1998).

Ziektebeeld

De prostaat of voorstanderklier is zo groot als een kastanje en gelegen om de urethra (pisbuis) bij de uitgang van de blaas. In het orgaan wordt vocht aangemaakt dat samen met het zaad tijdens een orgasme het ejaculaat vormt. Een gezwel gaat vrijwel altijd uit van het klierweefsel, in eerste instantie in de periferie. Verschijnselen kunnen lang uitblijven; tot voor enkele tientallen jaren hadden vier op de vijf patiënten bij detectie een vergevorderd of zelfs reeds gemetastaseerd carcinoom. In volgorde van frequentie zijn die verschijnselen: problemen bij het plassen, het niet geheel ledigen van de blaas, vaak plassen, volledige urineretentie, rug-of heuppijn, en bloed bij de urine (Sagalowsky en Wilson, 1998). Obstructieproblemen wijzen gelukkig lang niet altijd op een carcinoom; vaak zal benigne prostaatvergroting de oorzaak zijn. De prostaat kan dan worden verwijderd; meestal geschiedt dit via de urethra: transurethrale radicale prostatectomie (TURP).

Het rectaal toucher (met de gehandschoende vinger palperen van het rectum en de prostaat) is nog steeds de diagnostische procedure bij uitsteking. Meestal is een carcinoom harder, knobbeliger en onregelmatiger dan gewoon prostaatweefsel. Daarnaast is bepaling in het serum van prostaat-specifiek antigeen (PSA) de meeste gevoelige bepaling voor vroege detectie; het is in twee derde van de gevallen verhoogd (meer dan 4 nanogram/ml) (Frydenberg *et al*, 1997). Voor routinescreening is het echter niet bruikbaar vanwege de vele fout-positieve en fout-negatieve uitslagen; ofwel in epidemiologische termen: respectievelijk te geringe specificiteit en sensitiviteit (Sagalowsky en Wilson, 1998). De kans dat bij een verhoogde PSA daadwerkelijk prostaatcarcinoom bestaat is slechts een kwart tot een half (Frydenberg *et al*, 1997).

Met toucher plus PSA kunnen meer dan drie op de vijf vroege gevallen opgespoord worden. Op grond van een veronderstelde afwijking kan een biopsie worden genomen vanuit het rectum op geleide van ultrageluid (Frydenberg *et al*, 1997). Echoscopie is overigens ook ongeschikt voor screening door een te geringe specificiteit (te veel fout-positieve uitslagen). Inmiddels zijn MRI en CT-scan als diagnostische middelen beschikbaar; deze geavanceerde technieken zouden echter wel eens minder precies kunnen zijn dan toucher of PSA-bepaling (Frydenberg *et al*, 1997; Sagalowsky en Wilson, 1998).

Biopsie via het rectum is preciezer, maar geeft meer kans op bac-

teriële verontreiniging dan via het perineum (streek tussen scrotum en anus). Weefsel bemachtigen via de urethra is niet logisch omdat afwijkingen meestal niet beginnen rond dat orgaan. Directe metastasering van de tumor kan optreden naar de zaadblazen of de basis van de urineblaas. Er zijn diverse regionale lymfeklierstations waar versleepte tumorcellen kunnen uitgroeien. Hematogene versleping vindt vaak plaats naar de botten, in afnemende volgorde naar bekken, lendewervels, borstwervels en ribben. In mindere mate vindt metastasering via het bloed plaats naar respectievelijk longen, lever en bijnieren (Sagalowsky en Wilson, 1998).

Stagering van de ziekte vindt plaats volgens het TNM-systeem (Tumorgroote, Noduli – lymfeklieren – en Metastasen), vergelijkbaar met borstkanker (Bol, 1998). Botmetastasen moeten omvangrijk zijn alvorens zij met routineröntgenfoto's zichtbaar zijn. Ook botopnamen met radioactief materiaal zijn niet specifiek omdat bot hyperactief kan zijn door andere oorzaken als ontsteking, fractuur-genezing of arthritis (fout-positieve uitslagen). Chirurgische staging geschiedt door verwijdering van regionale lymfeklieren, eventueel tegelijk met operatie aan de prostaat of implantatie van radioactieve kralen (Sagalowsky en Wilson, 1998).

Therapie

Er zijn drie strategieën bij lokale, niet-uitgezaaide prostaatcarcinoom: alert afwachten, chirurgie en bestraling (Frydenberg *et al*, 1997). Bij de eerste richt regelmatige controle zich op veranderingen bij toucher of in PSA-spiegel. De filosofie is dat de meeste mannen met prostaatcarcinoom weinig lijden onder de aandoening, dat ze veel kans lopen door een andere oorzaak te overlijden en dat de ongewenste effecten van allerlei therapieën erg belastend zijn (Blasko en Lange, 1997; Frydenberg *et al*, 1997). Een afwachtende houding is echter meer op zijn plaats bij bijvoorbeeld een 70-jarige man die statistisch minder dan tien jaar te leven heeft dan bij een man van 40 (zeker indien er grote afwijkingen bestaan).

De klassieke chirurgische ingreep is wegneming van de prostaat en de zaadblazen, meestal via een snede in de onderbuik, maar soms ook via het perineum (Frydenberg *et al*, 1997). Bij een lokale tumor overleven zes van de zeven mannen de ingreep tien jaar of langer. De ervaring van de chirurg is van doorslaggevend belang. Bijwerkingen zijn, vroeger meer dan nu, incontinentie voor urine en impotentie. Momenteel kan vaker de neurovasculaire verbinding van de zwellichamen van de penis gehandhaafd worden.

Genoemde ernstige bijwerkingen van de chirurgie en het feit dat niet ieder geopereerd kan worden, hebben reeds vroeg bestralingstherapie gestimuleerd; hierbij kunnen eventueel ook de bekkenlymfeklieren worden bestraald (Frydenberg *et al*, 1997). Maar bestraling kent ook complicaties, zoals acute ontsteking van de endeldarm en de urethra; aanpassing van het doseringsschema kan hier uitkomst brengen. Chronische complicaties van uitwendige bestraling zijn: impotentie (30-60%), endeldarmontsteking (10-15%) en rectale problemen als vernauwingen, fistels of bloedingen (Sagalowsky en Wilson, 1998). Inwendige bestraling via implantatie van radioactief materiaal is een manier om complicaties tegen te gaan (Blasko en Lange, 1997). De implantaten kunnen listig gedistribueerd worden over de prostaat dankzij driedimensionele beeldvorming. Eventueel kan hormoontherapie aan de bestraling voorafgaan.

Een recent onderzoek onder bijna 60.000 patiënten liet zien dat de tienjaarsoverleving voor hen met stadium I met alle strategieën

ten minste 90% was, bij stadium II ten minste 76% en bij stadium III ten minste 45% (Lu-Yao en Yao, 1997). Steeds kwam prostatectomie als beste uit de bus.

Hormonen

Eventueel voorafgaand aan bestraling maar vooral bij gemetastaseerd prostaatkarcinoom valt hormoontherapie te overwegen (Blasko en Lange, 1997; Sagalowsky en Wilson, 1998). Omdat groei van gezond prostaatweefsel onder invloed staat van androgenen uit de testikels en de bijniere, was het een logische stap om te trachten deze invloed uit te schakelen. Hiertoe staan vier wegen open: 1. het wegnemen van de organen die androgenen produceren (testikels en bijniere); 2. het remmen van de synthese van androgenen in die beide organen; 3. het remmen van de productie van gonadotropine (en/of adrenocorticotropine) in de hypofyse (die de androgenenproductie sturen); dit kan onder andere door oestrogeentoediening of hypofysectomie; 4. het verhinderen van de binding van androgenen aan hun receptoren in de prostaat (Sagalowsky en Wilson, 1998).

De werking – hier valt nauwelijks van bijwerking te spreken – houdt onder andere impotentie, libidoverlies en zelfs ‘opvliegers’ in (Frydenberg *et al*, 1997). Het zal duidelijk zijn dat hier sprake is van een kans op levensverlenging die mogelijkterwils ten koste van de kwaliteit van leven gaat. Daarentegen kunnen de effecten van het gemetastaseerde carcinoom ook zeer negatief zijn voor de levenskwaliteit. De keuzen dienen in goed overleg tussen patiënt en de zinnen en de arts(en) tot stand te komen. Overigens is levensverlenging nog niet objectief vastgesteld (Frydenberg *et al*, 1997).

Een van de krachtigste remmers van de gonadotropinesynthese is diethylstilbestrol (DES), dat indertijd in opspraak kwam door de gevolgen voor dochters van vrouwen die het middel kregen (Brands *et al*, 1990). Bij oudere mannen die het voorgeschreven krijgen, is risico voor het nageslacht niet waarschijnlijk. In lage doses kan DES het plasma-testosteron tot castratieniveau terugbrengen. Het veroorzaakt echter een verhoogde kans op sterfte door cardiovasculaire oorzaken. De tactiek van het nihileren van de androgenen geeft overigens bij twee derde van de patiënten met botmetastasen verlichting van de pijn.

Screening, ja of nee?

De mogelijkheid tot screening komt altijd in de aandacht wanneer een aandoening veel voorkomt en veel kosten genereert. Hoge frequentie reduceert de kans op foute uitslagen; de directe kosten van prostaatkanker worden in de VS geschat op 3 miljard gulden per jaar. Los van menselijk lijden maakt dit screening tot een ‘hot issue’ en is er uiteraard een fel debat gaande tussen voor- en tegenstanders van screeningsprogramma’s. Daarbij speelt een rol hoe betrouwbaar de testen zijn en of aan mannen met een positieve uitslag daadwerkelijk iets te bieden is.

De voorstanders van opsporing argumenteren dat reeds bestaande, niet-belastende onderzoeken meer gezwellen kunnen aanwijzen voordat deze aanleiding tot klachten geven (Frydenberg *et al*, 1997). Hoe eerder de detectie, des te meer genezingskans is de redenering. In de tijd dat voornamelijk onderzocht werd bij klachten – en dat alleen met rectaal toucher – was slechts 1% positief en van dit percentage patiënten had slechts één derde een behandelbare tumor. Nu kan de detectiegraad op 5% liggen (door combinatie met PSA-bepaling) en heeft twee derde tot bijna 100% van de patiënten een curabel carcinoom (mede door de verbeterde behandelingsmethoden). Daarnaast wijzen voorstanders op de grote uiteindelijke sterfte onder mannen met het carcinoom en de grote problemen die ziekte en therapie van verder voortgeschreden prostaatkanker met zich meebrengen.

De tegenstanders vinden het onbewezen dat de uiteindelijke mor-

taliteit zal dalen (Frydenberg *et al*, 1997). Ze wijzen erop dat het natuurlijke beloop van de aandoening nauwelijks bekend is. Wanneer overleden mannen om enigerlei reden geobduceerd worden, vindt men bij velen van hen prostaatkanker, van kiem tot vergevorderd carcinoom. Het betreft daarbij een kwart van de vijftigers en bijna de helft van de mannen boven 70 jaar. Dat de overleving door vroege detectie beter zou zijn, schrijven ze toe aan de ogenschijnlijk langere tijd die dan verloopt tussen diagnose en overlijden. Maar dat is een artefact omdat niet het overlijden verder weg wordt geschoven, maar het onderkennen vervroegd.

Het wachten is op de resultaten van prospectieve onderzoeken zoals van het Nationale Kanker Instituut in de VS en het Europese Kanker Programma onder respectievelijk 74.000 en 50.000 mannen (Frydenberg *et al*, 1997). Deze zijn deels wel en deels niet gescreend op prostaatkanker. In 2010 zou naar verwachting in de gescreende groep de algemene sterfte 20% lager moeten zijn. Het lijkt me echter lastig om trouwe ‘ongescreenden’ te vinden die zich ook de komende 11 jaar van het testen op prostaatkanker zullen onthouden. Een interessante uitkomst van deze exercities kan de identificatie van risicofactoren zijn en van groepen met veel risico.

Etiologie en preventie

De oorzaken van prostaatkanker zijn onbekend, hoewel net als bij borstkanker wordt gezocht naar etnische en geografische factoren, invloed van vet eten, roken en erfelijkheid (Frydenberg *et al*, 1997; Bol, 1998). Er is geen verband gevonden met roken. Wel is een erfelijke component opgespoord. Ashkenazim (joden uit Midden- en Oost-Europa) hebben een hoge frequentie van de genen BRCA1 en BRCA2, die geassocieerd zijn met een relatief hoog risico op borstkanker (Bol, 1998). Maar tevens komen ovarium- en prostaatkanker meer voor onder dragers van deze genen. Voor prostaatkanker werd een prevalentie van 16% gevonden op de leeftijd van 70 jaar, tegen 3,8% onder niet-dragers, hetgeen een viervoudige kans betekent (Struwing *et al*, 1997). Extrapolatie naar de algemene bevolking betekent overigens niet dat hier een grote mogelijkheid ligt voor screening, gezien de zeldzaamheid van genoemde predisponerende genen onder de bevolking (Bol, 1998). Er is echter wat voor te zeggen om mannen boven de veertig uit families met veel gevallen van borst-, ovarium- of prostaatkarcinoom periodiek te onderzoeken.

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

Literatuur

- BLASKO JC, LANGE PH. Prostate cancer – the therapeutic challenge of locally advanced disease. *New Engl J Med* 1997; 337: 340-341.
- BOL P. Borstkanker. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1998; 105: 330-331.
- BRANDS N, DIRECKS A, HOEN E ^T, RED. Van wondermiddel tot desillusie: ervaringen en feiten rondom DES-hormoon. Amsterdam: SUA, 1990.
- FRYDENBERG M, STRICKER PD, KAYE KW. Prostate cancer diagnosis and management. *Lancet* 1997; 349: 1681-1687.
- GIARD RWM, COEBERGH JWW, CASPARIE-VAN VELZEN IJAMG. Sterke stijging van de detectiefrequentie van prostaatkanker in Nederland gedurende de periode 1990-1996. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1958-1962.
- LU-YAO GL, YAO SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906-910.
- SAGALOWSKY AI, WILSON JD. Hyperplasia and carcinoma of the prostate. In: Fauci AS, Isselbacher K, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998: 598-602.
- STRUWING JP, HARTGE P, WACHOLDER S, ET AL. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New Engl J Med* 1997; 336: 1401-1408.
- RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU (RIVM). Ruwaard D, Kramers PGN, red. *Volksgesondheid Toekomst Verkenning 1997*. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.