
**Wet bevolkingsonderzoek:
prostaatkanker ERSPC-Rotterdam (3)**





Aan de minister van Welzijn, Volksgezondheid en Sport

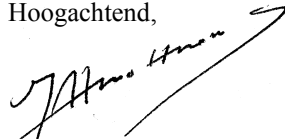
Onderwerp : Aanbieding advies *Wet bevolkingsonderzoek: prostaatanker*
ERSPC-Rotterdam (3)
Uw kenmerk : PG/ZP 2 765 039
Ons kenmerk : U-728/WvV/tvdk/272-F10
Bijlagen : 1
Datum : 24 juli 2007

Meneer de minister,

Op 27 april 2007 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus MC te Rotterdam. Dit op grond van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). De aanvrager wil onderzoeken of een urinetest op een nieuwe tumormarker – prostaatankerantigeen 3 (PCA3) – beter voldoet voor screening op prostaatanker dan de bestaande PSA-test. Deze screeningstrial is een aanvulling op het eerder vergunde onderzoek voor de *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*.

Hierbij ontvangt u het advies dat is opgesteld door de Commissie WBO van de Gezondheidsraad.

Hoogachtend,



prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 66 40
E-mail: wa.van.veen@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Wet bevolkingsonderzoek: prostaatkanker ERSPC-Rotterdam (3)

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2007/03WBO, Den Haag, 24 juli 2007

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: prostaatcancer ERSPC-Rotterdam (3).
Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/03WBO.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-90-5549-653-2

Inhoud

1	Inleiding <i>9</i>
1.1	Screening op prostaatanker <i>9</i>
1.2	Vergunningaanvraag en toetsing aan de WBO <i>10</i>
2	Projectvoorstel <i>13</i>
2.1	Achtergrond <i>13</i>
2.2	Voorgesteld project <i>15</i>
3	Toetsing vergunningaanvraag <i>17</i>
3.1	Wetenschappelijke deugdelijkheid <i>17</i>
3.2	Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen <i>18</i>
3.3	Nut en risico <i>19</i>
3.4	Belang van de volksgezondheid <i>21</i>
4	Conclusie <i>23</i>
	Literatuur <i>25</i>
	Bijlage <i>29</i>
A	De commissie <i>31</i>

Inleiding

1.1 Screening op prostaatkanker

Dit advies betreft een verzoek om wetenschappelijk onderzoek te doen naar een nieuwe test voor screening op prostaatkanker. Deze screeningstrial is een aanvulling op het eerder vergunde Rotterdamse onderzoek voor de *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*.

Prostaatkanker is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen, met een aandeel van 21 procent in het totale aantal nieuwe gevallen. In 2003 werd bij 7900 mannen prostaatkanker vastgesteld (www.ikc.nl). Jaarlijks sterven bijna 2400 aan deze ziekte (www.cbs.nl). De kosten van de zorg in 2003 voor prostaatkanker in Nederland worden geraamd op 92 miljoen euro.¹ Het natuurlijk beloop van prostaatkanker is grillig en niet goed te voorspellen. Veel mannen worden er oud mee en sterven aan iets anders. Anderen overlijden al korte tijd nadat de ziekte werd vastgesteld.

In 1986 kwam een bloedtest op prostaatspecifiek antigeen (PSA) beschikbaar. PSA is een eiwit dat in het bloed wordt uitgescheiden door cellen van de prostaat. Als de PSA-concentratie verhoogd is kan dit wijzen op prostaatkanker. PSA is mondiaal geaccepteerd als tumormarker. Maar er kan ook iets anders schuilgaan achter een verhoogde PSA-waarde, zoals een goedaardige vergroting van de prostaat.

Het is nog geen uitgemaakte zaak of vroege opsporing en behandeling sterfte en lijden aan prostaatkanker kan verminderen. Uitsluitsel wordt verwacht van

twee gerandomiseerde *trials* die nog gaande zijn. De *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) trial* van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten omvat 74 000 mannen van 55 tot 75 jaar van wie de helft jaarlijks screening met de PSA-test en een rectaal toucher krijgt aangeboden en de andere helft alleen de gebruikelijke gezondheidszorg krijgt. Begin 2005 werden bevindingen van de eerste screeningsronde gepubliceerd. Acht procent van de gescreende mannen had een PSA-waarde groter dan 4 nanogram per milliliter (ng/ml) en 7,5 procent had voor prostaatkanker verdachte bevindingen bij rectaal toucher. Bij 1,4 procent van de gescreende mannen werd prostaatkanker vastgesteld, meestal in een vroeg stadium (83 procent klinisch beperkt tot de prostaat). Het was nog te vroeg om een effect op sterfte te kunnen vaststellen.²

De *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)* wordt uitgevoerd in acht Europese landen en gecoördineerd vanuit Rotterdam.^{3,4} ERSPC omvat bijna 200 000 mannen, voornamelijk in de leeftijd van 55 tot 70 jaar. De mannen in de experimentele groep krijgen eens per vier jaar een PSA-test aangeboden. Bij een PSA-waarde van 3 ng/ml of hoger volgt een verwijzadvies. In de meeste centra zijn twee of drie screeningsronden voltooid. De onderzoekers verwachten dat ERSPC groot genoeg is om een gunstig effect van screenen op sterfte aan prostaatkanker aan te kunnen tonen.⁴ Behalve het effect van screenen op sterfte worden de gevolgen voor kwaliteit van leven onderzocht.^{5,6} De uitkomsten van de *trial* worden verwacht tussen 2008 en 2010.

Het is dus nog niet bekend of screening nut heeft. Nadelige effecten staan wel vast. Er is een aanzienlijke kans op foutpositieve resultaten. Bijna 20 procent van de ERSPC-deelnemers in Nederland had een verhoogde PSA-waarde maar bij slechts een op de vier van deze groep was er in de beslissende test (prostaatbiopsie) inderdaad sprake van prostaatkanker. Dit betekent dat de PSA-test bij 15 procent van alle deelnemers een foutpositieve uitslag had.⁷ De PSA-test heeft een grote gevoeligheid voor prostaatkanker, maar de specificiteit schiet kennelijk tekort. Screening leidt tot veel achteraf gezien nodeloos vervolgonderzoek.

1.2 Vergunningaanvraag en toetsing aan de WBO

Op 27 april 2007 vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport advies over een vergunningaanvraag van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam. De aanvrager wil onderzoeken of een urinetest op een nieuwe tumormarker – PCA3 – beter voldoet voor screening op prostaatkanker dan de PSA-test. Zijn verwachting is dat de PCA3-test minder foutpositieve uitkomsten oplevert zonder dat dit de gevoeligheid voor prostaatkanker aantast.

De Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) trad op 1 juli 1996 in werking.⁸ De wet is bedoeld om mensen te beschermen tegen bevolkingsonderzoeken die een gevaar kunnen vormen voor de gezondheid, en voorziet daarom in een vergunningstelsel. Dit betekent dat bepaalde categorieën bevolkingsonderzoek verboden zijn zonder vergunning van de minister (artikel 3, eerste lid, WBO). De wet verplicht de minister de Gezondheidsraad te horen, alvorens te beslissen over vergunningverlening (artikel 6 en artikel 9, derde lid). Daartoe stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie WBO in (bijlage A).

De WBO is alleen van toepassing op ‘bevolkingsonderzoek’. Dit is in de wet (artikel 1, onder c) gedefinieerd als:

Geneeskundig onderzoek van personen dat wordt verricht ter uitvoering van een aan de gehele bevolking of aan een categorie daarvan gedaan aanbod dat gericht is op het ten behoeve of mede ten behoeve van de te onderzoeken personen opsporen van ziekten van een bepaalde aard of van bepaalde risico-indicatoren.

De WBO heeft pas gevolgen als het gaat om vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Vergunningplichtig is onder meer bevolkingsonderzoek naar kanker (artikel 2, eerste lid, WBO). Een vergunning wordt geweigerd als:

- het onderzoek naar wetenschappelijke maatstaven ondeugdelijk is
- het niet in overeenstemming is met wettelijke regels voor medisch handelen
- het te verwachten nut van het onderzoek niet opweegt tegen de risico’s voor de gezondheid van de te onderzoeken personen (artikel 7, eerste lid, WBO).

Voor bevolkingsonderzoek dat tevens wetenschappelijk onderzoek is, geldt bovendien dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek niet vordert (artikel 7, tweede lid, WBO).

Komt het beoogde project in aanmerking voor deze toetsing? De commissie oordeelt dat het project te typeren is als bevolkingsonderzoek in de zin van de WBO. In de eerste plaats is er sprake van een ‘aanbod’ zoals bedoeld in artikel 1, onder c. Het project behelst screening op prostaatkanker van mannen tussen 63 en 75 jaar. Bovendien gebeurt de screening ‘mede ten behoeve van de te onderzoeken personen’, want de deelnemers krijgen onderzoeksresultaten en adviezen te horen. Het bevolkingsonderzoek is vergunningplichtig, want het behelst screening op kanker.

De volgende vraag is of dit vergunningplichtige bevolkingsonderzoek tevens wetenschappelijk onderzoek is, zoals bedoeld in artikel 3, derde lid, WBO. Ook dat is het geval.

Projectvoorstel

2.1 Achtergrond

Omdat de specificiteit van de PSA-test tekortschiet hebben tal van onderzoekers geprobeerd om de screening op prostaatkanker te verbeteren. Allereerst door aan PSA gerelateerde parameters te ontwikkelen: PSA-waarde gecorrigeerd voor leeftijd; stijgingssnelheid en verdubbelingstijd van de PSA-waarde, PSA-dichtheid, PSA-fracties en -isomeren. Tot dusver zonder succes.^{9,10} Er wordt ook veel onderzoek gedaan naar andere tests gericht op eiwitten om de specificiteit te verbeteren.¹¹ Verder komen de laatste jaren markers op DNA- en RNA-niveau in beeld.¹²

Het voorgestelde project heeft tot doel de prestaties te bestuderen van een test op prostaatkankerantigeen 3 (PCA3). Dit gen werd in 1999 voor het eerst beschreven door Nijmeegse onderzoekers, onder de naam *DD3*.¹³ PCA3 is sterk verhoogd in kwaadaardige cellen van de prostaat. Deze overexpressie bood de mogelijkheid een test op prostaatkanker te ontwikkelen. In meer dan 95 procent van de weefselmonsters – verkregen van patiënten bij wie de prostaat operatief verwijderd was – werd overexpressie van *PCA3-messenger-RNA* (mRNA) aangetoond, terwijl PCA3-mRNA niet of nauwelijks tot expressie komt in normaal prostaatweefsel en goedaardige prostaatvergroting van dezelfde patiënt. Ook kon deze expressie niet aangetoond worden in andere vormen van kanker of monsters van gezonde organen.¹³

Tests op deze prostaatkanker-specifieke tumormarker zijn nog uitsluitend gedaan bij mannen die in aanmerking kwamen voor prostaatbiopsie, doorgaans wegens een verhoogde PSA-waarde (> 3 of 4 nanogram per milliliter). Bij deze biopsie wordt met een naald stukjes weefsel van de prostaat genomen. Met de bevindingen bij weefselonderzoek van de biopten als ‘gouden standaard’ voor de aanwezigheid van prostaatkanker komt de PCA3-test als accurater naar voren dan de PSA-test.¹²

In een onderzoek van de Nijmeegse groep ondergingen 108 mannen die wegens een PSA > 3 ng/ml in aanmerking voor prostaatbiopsie kwamen, tevens een PCA3-test (zie tabel).

	prostaatkanker aanwezig	geen prostaatkanker	totaal
PCA3-test pos	16	14	30
neg	8	70	78
totaal	24	84	108

Bij 24 van de 108 mannen werd prostaatkanker aangetoond in het biopt. In deze voorgeselecteerde populatie was de (relatieve) gevoeligheid van de PCA3-test 67 procent (16/24), de (relatieve) specificiteit 83 procent (70/84) en de voorspellende waarde van een negatieve PCA3-test 90 procent (70/78). Andere, grotere valideringsstudies gaven ongeveer dezelfde uitkomsten.¹⁴⁻¹⁹

De beschikbaarheid van de PCA3-test opent de mogelijkheid om het aantal biopsieën te verkleinen. Bij ongeveer 75 procent van de mannen met een verhoogde PSA-waarde die biopsie ondergaan wordt er géén prostaatkanker vastgesteld. Dit percentage achteraf bezien overbodige biopsieën zou kunnen worden teruggebracht tot ongeveer 15 via getrapte screening: door na een verhoogde PSA-waarde eerst de urinetest (PCA3) te doen en alleen biopsie te adviseren als ook de urinetest positief is. Behalve als achter-de-handtest zou de PCA3-bepaling als zelfstandige test toegepast kunnen worden. De precieze toepassingsmogelijkheden zijn echter nog niet verder onderzocht. Daarbij moet ook de vraag betrokken worden welk type prostaatkanker ‘gemist’ wordt met de urinetest. Tot op heden is er nog niets beschreven over de waarde van de PCA3-score als screeningstest.

Voor het bepalen van PCA3 dient men de eerste urine na een prostaatmassage af te nemen. Deze ‘massage’ bestond eerst uit een uitgebreid rectaal toucher. De bepaling gebeurde in het bezinksel verkregen na het centrifugeren van de urine. De test is nu zo verbeterd dat volstaan kan worden met driemaal licht ‘aanraken’ van de prostaat. Verder is centrifugeren niet meer nodig en is er een geautomati-

seerde laboratoriumbepaling ontwikkeld.¹⁴ De PCA3-score is een verhoudingscijfer voor het aantal PCA3-mRNA-kopieën ten opzichte van het aantal PSA-mRNA-kopieën vermenigvuldigd met duizend.

2.2 Voorgesteld project

Het project heeft tot doel PCA3 te valideren als zelfstandige screeningstest in de algemene bevolking en aanbevelingen te doen voor aanpassing van de screeningsstrategie. De onderzoeksvraag is of bij screening op prostaatkanker de PCA3-test beter presteert dan de PSA-test in termen van detectiecijfer (het aantal gevallen van prostaatkanker dat per duizend gescreende mannen wordt opgespoord), voorspellende waarden, relatieve sensitiviteit, relatieve specificiteit, en parameters voor tumoruitbreiding (pTNM-stadium) en agressiviteit van de ontdekte tumoren (zoals Gleason-patroon, Gleason-score, MD Anderson graad, exacte locatie van het positieve biopsie). De grenswaarden voor een positieve test zijn respectievelijk een score >10 en een waarde van 3 ng/ml. Het project is een aanvulling op de lopende Europese screeningstrial ERSPC. Voor het project worden 1650 deelnemers aan de derde en vierde screeningsronde van ERSPC in Rotterdam en omgeving uitgenodigd. Zij hebben een leeftijd tussen de 63 en 74 jaar. De mannen die meedoen aan het voorgestelde project krijgen allen zowel een PSA-test als de nieuwe, geautomatiseerde urinetest. Als de PSA- of de PCA3-test positief is, wordt biopsie geadviseerd. Op basis van het totale aantal gevallen van prostaatkanker, opgespoord met ofwel de PSA-test ofwel de PCA3-test, wordt de relatieve sensitiviteit van de tests berekend. De PCA3-scores worden in Nijmegen bepaald.

Toetsing vergunningaanvraag

3.1 Wetenschappelijke deugdelijkheid

Als een screeningstest weinig specifiek is, kan men overwegen de grenswaarde voor een positieve testuitkomst te verhogen om het aantal foutpositieve uitkomsten te verkleinen. De aanvrager heeft hier niet toe besloten. De commissie heeft daar begrip voor. Een grotere specificiteit betekent onvermijdelijk een geringere sensitiviteit. De screening is erop gericht om sterfte en lijden aan prostaatkanker te verminderen. Dit heeft alleen kans van slagen als die gevallen van prostaatkanker ontdekt worden die nog goed te behandelen zijn, maar die zonder screening wel tot ziekte en sterfte zouden hebben geleid. Welke prostaatkankers precies ‘klinisch relevant’ zijn, is nog niet goed bekend. Wel is gebleken dat prostaatkanker vaker tot de prostaat beperkt is en goed behandelbaar, naarmate de PSA-waarde bij screening lager is, zonder dat dit leidt tot frequentere opsporing van ‘onschuldige’ prostaatkanker (slapend, indolent, *minimal cancer*) dan bij een verhoogd PSA-gehalte.^{9,20-24} Dit zou betekenen dat verhogen van de grenswaarde juist het doel van screening ondermijnt.

Het voorgestelde project roept bij de commissie weinig vragen op. Het heeft de opzet van een *paired screen-positive design*, waarbij elke deelnemer beide tests ondergaat. Omdat de accuraatheid van een test kan afhangen van de setting en de onderzoekspopulatie kunnen tests het zuiverst vergeleken worden bij toepassing bij een en dezelfde persoon. Er kan dan ook met minder proefpersonen worden volstaan dan bij een experiment op basis van randomisatie.²⁵ Randomisa-

tie is niet nodig voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag, mits er wordt voldaan aan de gangbare methodologische eisen voor onderzoek naar een diagnostische test.^{26,27} Blijkens de aanvraag gebeurt dit. Zo zal de beoordeling van prostaatbipten, de gouden standaard, ‘blind’ gebeuren, dus zonder te weten of de aanleiding voor prostaatbiopsie een verhoogde PSA-waarde was of een verhoogde PCA3-score.

Het project duurt een jaar en is een transversaal (dwarsdoorsnede-)onderzoek. Daarmee kunnen de relatieve sensitiviteit en relatieve specificiteit berekend worden maar niet de (absolute) sensitiviteit. Voor de laatstgenoemde testparameter zijn gegevens nodig over het aantal intervalkankers: gevallen van prostaatkanker die aan het licht komen na een negatieve screeningsuitkomst gedurende het screeningsinterval van vier jaar. Deze komen via koppeling met de kankerregistratie met een vertraging van een tot anderhalf jaar beschikbaar.

De commissie vindt dat het in de aanvraag beschreven project voldoet aan de eis van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’.

3.2 Overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen

Het vereiste dat in deze paragraaf aan de orde komt (artikel 7, eerste lid, WBO) heeft betrekking op regels die in diverse wetten te vinden zijn. De commissie concentreert zich op het Besluit bevolkingsonderzoek, dat eveneens van toepassing is op het beoogde project.²⁸ Het besluit stelt concrete eisen ter bescherming van proefpersonen: de schriftelijke informatie moet onder meer betrekking hebben op het doel, de aard en de duur van het onderzoek. Deze informatie moet zo verstrekt worden dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene deze heeft begrepen. Het kunnen geven van weloverwogen toestemming vraagt verder om bedenktijd. Zonder schriftelijke toestemming is deelname aan wetenschappelijk onderzoek verboden.

De *informed consent*-procedure, het informatieformulier en het toestemmingsformulier geven de commissie geen aanleiding meer tot opmerkingen. Op haar voorstel heeft de aanvrager al enkele aanpassingen aangebracht. Ook overigens ziet de commissie geen wettelijke beletselen voor uitvoering van het onderzoek zoals voorgesteld in de aanvraag. Volgens de commissie voldoet het project hiermee aan de eis van ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’.

3.3 Nut en risico

3.3.1 Wetenschappelijk nut

Het voorgestelde project heeft primair tot doel het vergaren van nieuwe kennis over de doelmatigheid van screening op prostaatkanker. Als de lopende screeningstudies (ERSPC, PLCO) aantonen dat screening een doeltreffende benadering is om sterfte aan prostaatkanker te verminderen, is het van groot belang te weten of dit doelmatiger kan – met minder foutpositieve uitkomsten – dan met de huidige benadering. De schaal waarop nu al in en buiten Nederland wordt gescreend, vooruitlopend op de uitkomsten van de Europese en Amerikaanse trials, onderstreept de relevantie van het project.

3.3.2 Voor- en nadelen voor deelnemers

Deelnemers kunnen geen voordeel van het onderzoek verwachten. Het is immers nog niet aangetoond dat met screening sterfte aan prostaatkanker verminderd wordt.

Wél duidelijk is dat screening altijd nadelen heeft. Hieraan meedoen kan de kwaliteit van leven ongunstig beïnvloeden. Tijdelijk, door een ongunstige uitslag van de screening en door onbedoelde effecten van diagnostiek. Prostaatbiopsie kan leiden tot bloedverlies in urine of sperma, of tot koorts, maar zelden tot ernstiger complicaties. Wegens de kans op bloedvergiftiging krijgen mannen die gebiopteerd worden preventief twee tabletten van een antibioticum.

Uit het gekozen onderzoeksontwerp (het *paired screen-positive design*) vloeit voort dat alle deelnemers beide tests ondergaan en wanneer een van beide tests positief uitvalt, ook een prostaatbiopsie. Dit betekent dat een extra aantal biopsieën wordt uitgevoerd: niet alleen volgens het ERSPC-protocol bij een verhoogde PSA-waarde, maar ook bij mannen met PCA3-score > 10 en een PSA-waarde < 3,0 ng/ml.

Is er een ander onderzoeksontwerp waarbij dit bezwaar van extra biopsieën minder geldt? Het klassieke experiment op basis van randomisatie biedt geen soelaas volgens de aanvrager. De commissie is het daarmee eens. Zo'n gerandomiseerde *trial* verkleint voor de deelnemers wel de kans op een biopsie, maar niet het aantal mannen dat prostaatbiopsie zou moeten ondergaan. Verder is het aantal mannen dat in het kader van de Europese studie nog beschikbaar is voor het voorgestelde project beperkt, namelijk degenen die in aanmerking komen voor de derde en vierde screeningsronde. Randomisatie zou de omvang van de

studiegroep zodanig verkleinen dat betrouwbare analyse moeilijk wordt. En tot slot zou een nieuw experiment op basis van randomisatie niet wenselijk zijn omdat dit het onderzoeksprotocol van de hoofdstudie verbreekt.

Hoe groot het extra aantal biopsieën is (bij een PCA3-score > 10 en een PSA-waarde < 3,0 ng/ml), is niet bekend. Onderzoek naar de PCA3-test is tot dusver alleen bij mannen met een verhoogde PSA-waarde gedaan. Hierbij bleek de hoogte van de PCA3-score duidelijk samen te hangen met het vóórkomen van prostaatkanker.²⁹ Deze samenhang met het vóórkomen van prostaatkanker geldt eveneens voor het PSA-niveau, ook bij niet-verhoogde PSA-waarden.^{2,17,30,31} Bij een verhoogde PSA heeft, afhankelijk van het afkappunt, 30 tot 70 procent ook een verhoogde PCA3-score.^{12,19} Bij een PSA-waarde < 3 ng/ml zal dit percentage aanzienlijk lager zijn. Hoeveel lager kan alleen uit onderzoek, zoals voorgesteld, blijken. Tegenover het nadeel voor deelnemers van extra biopsieën staat het potentiële voordeel dat juist bij lage PSA-waarden de kans groter is dat prostaatkanker goed te behandelen is, met genezing als inzet.

De verschillende therapieën voor prostaatkanker (operatie, bestraling) leiden bij een aanzienlijk deel van de mannen tot incontinentie, impotentie of darmproblemen.^{5,32} De kans op overbehandeling is niet te verwaarlozen en stijgt bij herhaalde screening. In de eerste en tweede screeningsronde van de ERSPC-Rotterdam bleek 32 respectievelijk 43 procent van de kankers die gevonden werden, ‘onschuldig’ te zijn.³³ Zij veroorzaken vrijwel zeker gedurende tien jaar geen last. Er hoeft dan dus ook voorlopig niet geopereerd of bestraald te worden. Regelmatige controle zou volstaan. Onderzocht wordt hoe nodeloze behandeling voorkomen kan worden door agressieve en niet-agressieve kankers beter te onderscheiden. Hiertoe is een formule ontwikkeld waarin de hoogte van de PSA-waarde, het volume van de prostaat en de hoeveelheid gezond weefsel in een biopt zijn verwerkt.^{34,35}

Een tweede nadeel is overdiagnose. Het aantal bekende prostaatkankerpatiënten stijgt sterk in landen waar gescreend wordt. In Nederland is de afgelopen vijftien jaar het aantal nieuwe gevallen per jaar bijna 50 procent gestegen, na correctie voor veroudering en groei van de bevolking. Vooral gelocaliseerde prostaatkanker wordt steeds vaker vastgesteld.³⁶ Door screening wordt de diagnose ‘prostaatkanker’ eerder gesteld dan in een situatie zónder screening.^{36,37} Als screening de diagnose vervroegt maar het leven niet verlengt, is men alleen maar langer bekend met de ziekte. De lengte van deze zogenoemde *lead time* hangt af van de leeftijd en bedraagt ruim twaalf jaar voor een man van 55 jaar bij eenmalige screening. Frequentie herhaling van de test vergroot de *lead time* nog verder. Jaarlijks screenen is niet zinvol. ERSPC heeft uitgewezen dat het niet nodig is

om vaker dan eens per vier jaar te screenen.^{37,38} Mannen met een lage PSA-waarde (< 1 ng/ml) zouden gedurende acht jaar niet gescreend hoeven te worden.

Met de PCA3-test worden minder gevallen van prostaatkanker opgespoord dan met PSA, althans bij PSA-waarden van 3 ng/ml of hoger. In dit traject was de relatieve gevoeligheid ongeveer 70 procent bij mannen die waren verwezen voor biopsie.¹⁴⁻¹⁹ Als de ‘gemiste’ kankers de minder agressieve tumoren zijn, vermindert dit de kans op overdiagnose.¹² Het voorgestelde project kan hierover meer informatie verschaffen. Dit geldt ook voor de vraag hoe gevoelig de PCA3-test is bij PSA-waarden < 3 ng/ml.

3.3.3 *Conclusie*

De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het voorgestelde project.

3.4 **Belang van de volksgezondheid**

In hoofdstuk 1 stelde de commissie vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie betreft van wetenschappelijk onderzoek en vergunningplichtig bevolkingsonderzoek. Voor deze combinatie geldt dat vergunning kan worden geweigerd als het belang van de volksgezondheid een dergelijk onderzoek ‘niet vordert’.

Van deze omstandigheid is naar het oordeel van de commissie geen sprake. Het project is gericht op een serieus volksgezondheidsprobleem.

Conclusie

In dit advies aan de minister van VWS heeft de Gezondheidsraad in het kader van de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) een vergunningaanvraag beoordeeld van het Erasmus MC te Rotterdam. Het betreft een aanvullend onderzoek naar vroege opsporing van prostaatkanker onder 1650 Rotterdamse deelnemers aan de *European Randomized study of Screening for Prostate Cancer*. In dit aanvullende onderzoek wordt de diagnostische waarde van een nieuwe (urine)test op de tumormarker PCA3 vergeleken met de bestaande PSA-test.

De commissie stelt vast dat het in de aanvraag beschreven project een combinatie is van vergunningplichtig bevolkingsonderzoek en wetenschappelijk onderzoek. Zij oordeelt dat het project voldoet aan de wettelijke eisen van ‘wetenschappelijke deugdelijkheid’ en ‘overeenstemming met wettelijke regels voor medisch handelen’. De commissie vindt het risico en de belasting voor de deelnemers aanvaardbaar, gelet op het wetenschappelijk belang van het voorgestelde project. De eis van ‘het belang van de volksgezondheid’ staat vergunningverlening niet in de weg.

De commissie stelt de minister dan ook voor de gevraagde vergunning te verlenen.

Literatuur

- 1 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J, Meeding WJ, Polder JJ. Kosten van Ziekten in Nederland 2003. Zorg voor euro's - 1. RIVM; 2006: 270751010.
 - 2 Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D e.a. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 433-438.
 - 3 Koning de HJ, Auvinen A, Berenguer SA, Calais da S, Ciatto S, Denis L e.a. Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97(2): 237-244.
 - 4 Koning de HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98(2): 268-273.
 - 5 Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD e.a. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer* 2005; 116(2): 291-296.
 - 6 Korfage IJ, de Koning HJ, Roobol M, Schröder FH, Essink-Bot ML. Prostate cancer diagnosis: The impact on patients' mental health. *Eur J Cancer* 2005;
 - 7 Schroder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der KT, Kranse R. Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer--validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001; 57(1): 83-90.
-

- 8 . Besluit van 5 juni 1996 tot vaststelling van het tijdstip van inwerkingtreding van de Wet op het
bevolkingsonderzoek alsmede van het Besluit bevolkingsonderzoek. Staatsblad 1996; nr 335, Den
Haag: SDU Uitgeverij.
- 9 Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ e.a. Prostate
cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free
prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1):
2245-2249.
- 10 Schenk-Braat EAM, Bangma GH. De zoektocht naar betere markers voor prostaatkanker dan
prostaatspecifiek antigeen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1286-1290.
- 11 van Gils MP, Stenman UH, Schalken JA, Schroder FH, Luidert TM, Lilja H e.a. Innovations in serum
and urine markers in prostate cancer current European research in the P-Mark project. *Eur Urol* 2005;
48(6): 1031-1041.
- 12 Hessels D, Mulders PFA, Karthaus HFM, Witjes JA, Schalken JA. De rol van PCA3/DD3 in de
diagnostiek van prostaatkanker. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005; 30(1): 32-37.
- 13 Bussemakers MJ, van BA, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA e.a. DD3: a new
prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999; 59(23): 5975-5979.
- 14 Groskopf J, Aubin SM, Deras IL, Blase A, Bodrug S, Clark C e.a. APTIMA PCA3 molecular urine
test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 2006; 52(6):
1089-1095.
- 15 van Gils MP, Hessels D, van HO, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL e.a. The time-resolved
fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch
multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res* 2007; 13(3): 939-943.
- 16 Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM e.a. PCA3 molecular urine assay for
prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007; 69(3): 532-535.
- 17 Fradet Y, Saad F, Aprikian A, Dessureault J, Elhilali M, Trudel C e.a. uPM3, a new molecular urine
test for the detection of prostate cancer. *Urology* 2004; 64(2): 311-315.
- 18 Saad F. UPM3: review of a new molecular diagnostic urine test for prostate cancer. *Can J Urol* 2005;
12 Suppl 1: 40-43.
- 19 Tinzl M, Marberger M, Horvath S, Chypre C. DD3/PCA3 RNA analysis in urine--a new perspective
for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 46(2): 182-186.
- 20 Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL e.a. Pathological characteristics of
prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 2006; 175(3 Pt 1):
902-906.
- 21 Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, Smith DS, Thorson P, Yan Y e.a. Prostate-specific antigen
cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor
features. *Urology* 2002; 60(3): 469-473.
- 22 Antenor JA, Roehl KA, Eggener SE, Kundu SD, Han M, Catalona WJ. Preoperative PSA and
progression-free survival after radical prostatectomy for Stage T1c disease. *Urology* 2005; 66(1):
156-160.
-

- 23 Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, Berger AP, Frauscher F, Bartsch G e.a. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology* 2005; 66(5): 1029-1033.
- 24 Zhu H, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Biopsy of men with PSA level of 2.6 to 4.0 ng/mL associated with favorable pathologic features and PSA progression rate: a preliminary analysis. *Urology* 2005; 66(3): 547-551.
- 25 Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006; 332(7549): 1089-1092.
- 26 Abel U, Koch A. The role of randomization in clinical studies: myths and beliefs. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(6): 487-497.
- 27 Bossuyt PM, Lijmer JG, Mol BW. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
- 28 Besluit van 1 augustus 1995, houdende vaststelling van een algemene maatregel van bestuur als bedoeld in de artikelen 3, derde lid, en 4, tweede lid, van de Wet op het bevolkingsonderzoek (Besluit bevolkingsonderzoek). *Staatsblad* 399. Den Haag: Sdu; 1995.
- 29 Groskopf J, Deras L, Blase A, Aubin MJ, Koo S, Fradet Y e.a. (1709) The PCA3 score is independent of prostate gland volume and can synergize with other patient information for predicting biopsy outcome. *American Urological Association* 2007;
- 30 Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL e.a. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2239-2246.
- 31 Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS e.a. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(8): 529-534.
- 32 Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137(11): 917-929.
- 33 Postma R, Schroder FH, van Leenders GJ, Hoedemaeker RF, Vis AN, Roobol MJ e.a. Cancer Detection and Cancer Characteristics in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) - Section Rotterdam A Comparison of Two Rounds of Screening. *Eur Urol* 2007;
- 34 Steyerberg EW, Roobol MJ, Kattan MW, van der Kwast TH, de Koning HJ, Schroder FH. Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol* 2007; 177(1): 107-112.
- 35 Roobol MJ, Zappa M, Maattanen L, Ciatto S. The value of different screening tests in predicting prostate biopsy outcome in screening for prostate cancer data from a multicenter study (ERSPC). *Prostate* 2007; 67(4): 439-446.
- 36 Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Biomarkers en kankerbestrijding. Gebruik van biomarkers bij erfelijkheidsonderzoek, diagnostiek en behandeling. Amsterdam: Thieme; 2007.
-

- 37 Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen I, Damhuis RA, Schröder FH e.a. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(12): 868-878.
- 38 Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, de Vries SH, Cruijsen-Koeter I, van der Kwast TH e.a. Screening for prostate cancer without digital rectal examination and transrectal ultrasound: results after four years in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *Prostate* 2006; 66(6): 625-631.

A De commissie

Bijlage

De commissie

-
- prof. dr. H. Rigter, *voorzitter*
hoogleraar afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg; Erasmus MC, Rotterdam
 - dr. J.H. Dekker
huisarts; Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. J.J.M. van Delden
hoogleraar medische ethiek; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. mr. dr. J.C.J. Dute
hoogleraar gezondheidsrecht, Erasmus MC, Rotterdam; Universiteit van Amsterdam
 - prof. dr. L.P. ten Kate
emeritus hoogleraar klinische genetica; VU medisch centrum, Amsterdam
 - prof. dr. M.H. Prins
hoogleraar klinische epidemiologie; Universiteit Maastricht
 - dr. P.G. Reulings, *adviseur*
Inspectie voor de Gezondheidszorg, Amsterdam
 - prof. dr. F. Sturmans
emeritus hoogleraar epidemiologie; Erasmus MC, Rotterdam
 - dr. P.M.M. Beemsterboer, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
 - W.A. van Veen, arts, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

