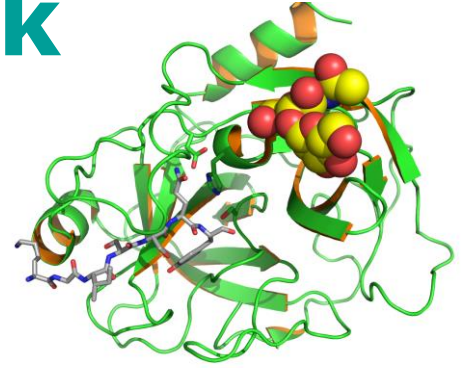


Laboratoriumdiagnostiek Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)



ijssel[^]land
ziekenhuis

Hier gaat het om u.

Irma Kuipers, klinisch chemicus
15 november 2022

Disclosure sheet

Vereniging Medische Staf

(Disclosure slide voor sprekers op nascholingsbijeenkomsten GAIA^[1])

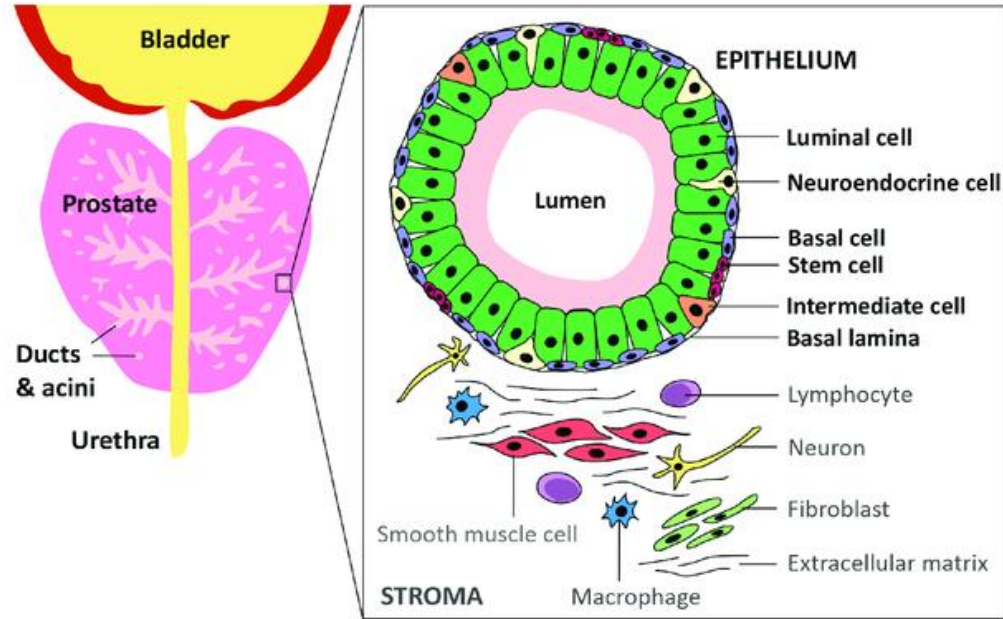
Disclosure belangen spreker: Irma Kuipers
Presentatie: Laboratoriumdiagnostiek PSA

Geen potentiële belangenverstrengeling	x
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties ¹	geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of anderen (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk....	geen

<http://knmg.artsennet.nl/Opleiding-en-herregistratie/GAIA-accreditatie/Aanbieders-nascholing.htm>

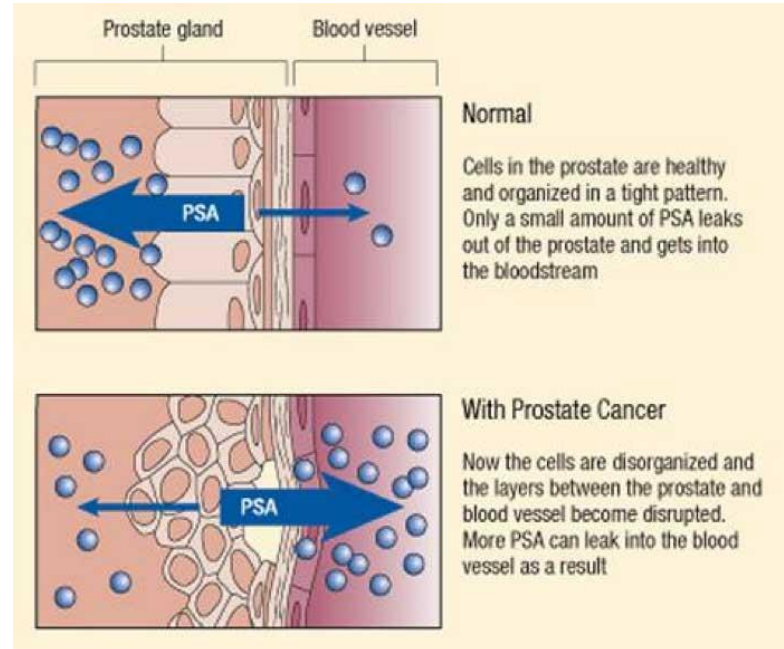
Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)

- › Synoniemen:
 - › Gamma-seminoproteïne kallikrein-3 (KLK3)
 - › P-30 antigeen
- › Glycoproteïne enzym: peptidase
 - › Hoog pH (semen) -> inactief PSA
 - › Laag pH (vagina) -> actief PSA -> afbraak semenogeline en fibronectine
- › Resultaat:
 - › langzame vervloeiing van semen en cervicaal mucus in de vagina
 - › gecontroleerde vrijgave van zaadcellen



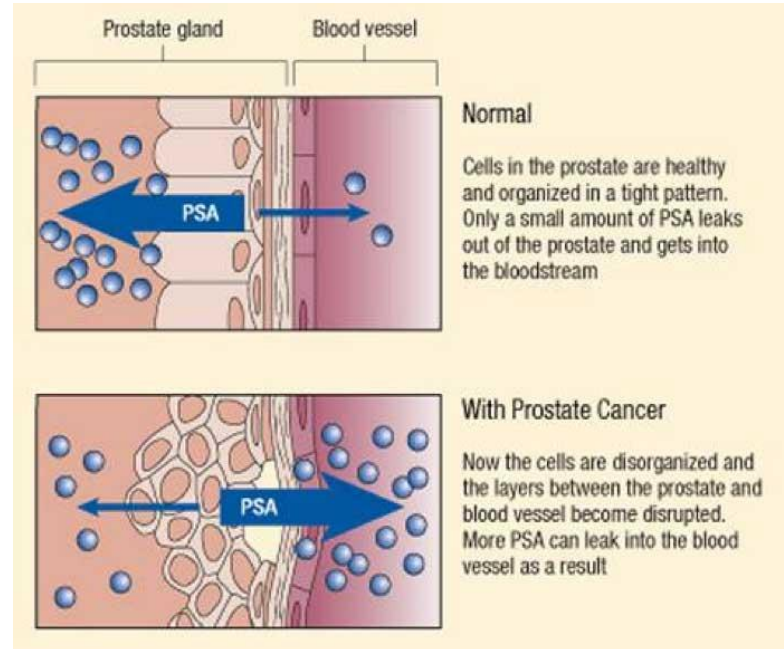
Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)

- › Gezonde situatie:
 - › PSA wordt vrijgegeven in het lumen van de prostaatklier (= proenzym)
 - › propeptide eraf maakt actief PSA
 - › proteolyse maakt inactief (vrij) PSA
 - kleine fractie vrij PSA in bloedstroom



Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)

- › Prostaatkanker:
 - › Basaal membraan is verstoord, de structuur is kapot
 - › Proenzym en diverse afgeleiden stromen direct circulatie in, zonder correct proteolyse proces
 - › Resultaat: grotere gebonden fractie

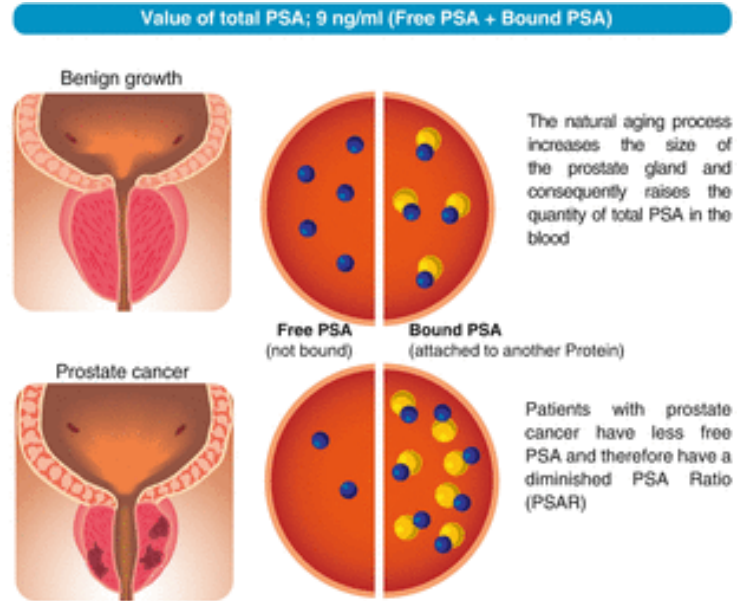


Prostaat Specifiek Antigeen (PSA)

- › Prostaatkanker:
 - › Basaal membraan is verstoord, de structuur is kapot
 - › Proenzym en diverse afgeleiden stromen direct circulatie in, zonder correct proteolyse proces
 - › Resultaat: grotere gebonden fractie

Patients over 60 years of age with large prostates can have higher than normal values without this signifying the presence of prostate cancer

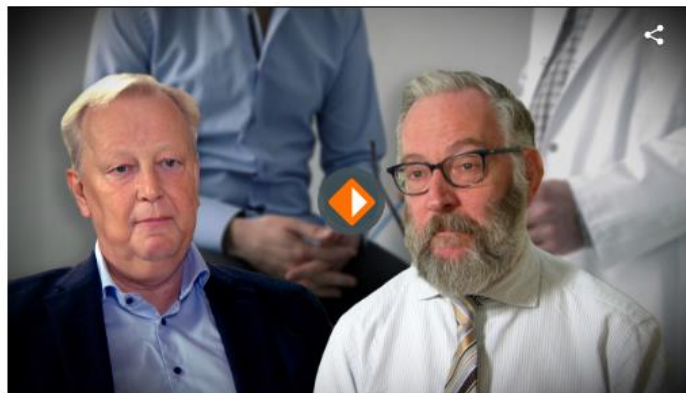
Example:
2 patients with the same Total PSA (9 ng/ml)
But one of them with a Diminished ratio of Free PSA/Total PSA



Meten is weten?

› Vrij 11 nov 2022

➔ MELDPUNT



GEZONDHEID



Eindelijk een bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker?

VR 11 NOV 2022

De Europese Commissie wil dat mannen periodiek gecontroleerd worden op prostaatkanker. Dat kan door middel van eenvoudig bloedonderzoek en lijkt dus een vanzelfsprekendheid. Toch zijn veel Nederlandse urologen hierop tegen. De kosten en bijwerkingen van alle onderzoeken en behandelingen zouden niet opwegen tegen de voordelen. Voor- en tegenstanders discussiëren in Meldpunt.

Hevige discussie

Al jaren woedt er een hevige discussie over het screenen op prostaatkanker. Het is de meest voorkomende kankersoort onder mannen. Alleen al in Nederland stelt men jaarlijks meer dan 12.000 keer de diagnose. Zo'n 3.000 mannen komen hieraan te overlijden. Dat is ongeveer evenveel als vrouwen die overlijden aan borstkanker. Maar volgens nieuwe



Wat willen we eigenlijk weten?

- › Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in Nederland
 - 3.000 sterfgevallen/jaar in NL
- › Het risico om te sterven aan prostaatkanker is <3%
- › Verhoogd PSA is niet specifiek voor kanker en bij prostaatkanker is PSA niet altijd verhoogd
 - Sensitiviteit ~ 66%, Specificiteit ~ 43% (bij benadering, bij mannen >50jr)
 - sommige agressieve vormen van prostaatcarcinoom kenmerken zich juist door lage PSA-concentraties
- › Wat te doen bij een mild verhoogde uitslag? Biopt? Vervolgen?
 - Biopt heeft gering risico op infectie/complicaties
 - Biopt kan alsnog de tumor missen
 - Hoeveel schade ontstaat er bij vervolgen (wachten)?
- › “Zoekt en gij zult vinden”
 - Screenen vergroot de kans op de diagnose prostaatkanker
 - Overdiagnose? Wat win je met behandeling? Welke risico's neem je met behandelen?
 - › Impotentie, incontinentie, darmproblemen, ...

Normaal...?

- › “normale” PSA waarde
 - Serum PSA ~ hoeveelheid epitheelweefsel van prostaat (grootte prostaat)
 - PSA concentraties zijn leeftijdsgebonden omdat prostaatgrootte leeftijdsgebonden is
 - Hogere referentiewaarden voor oudere mannen?
 - › verhoogde specificiteit, maar verminderde sensitiviteit

Afkapwaarden

PSA	< 3,0 µg/l (Hybritech)
-----	------------------------

Verder beleid

- Vroegdiagnostiek:
 - PSA < 3 µg/l: verder onderzoek en controle zijn niet nodig.
 - PSA ≥ 3 µg/l: verwijs, als er geen aanwijzingen zijn voor een recente prostatitis, naar de uroloog.

Referentiewaarden

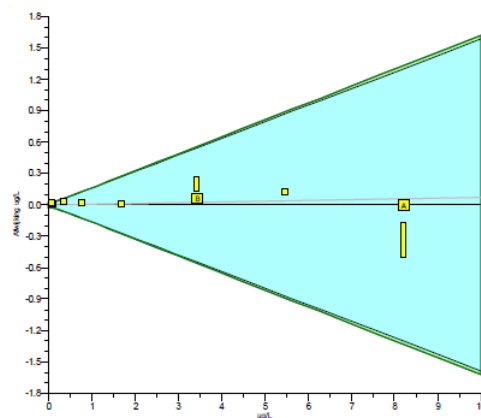
Eenheid	Leeftijd	Man
ug/l	40J	< 2.0
ug/l	49J	< 2.5
ug/l	50J	< 2.5
ug/l	59J	< 3.5
ug/l	60J	< 3.5
ug/l	69J	< 4.5
ug/l	70J	< 4.5
ug/l	79J	< 6.5
ug/l		< 6.5

Meten is weten?

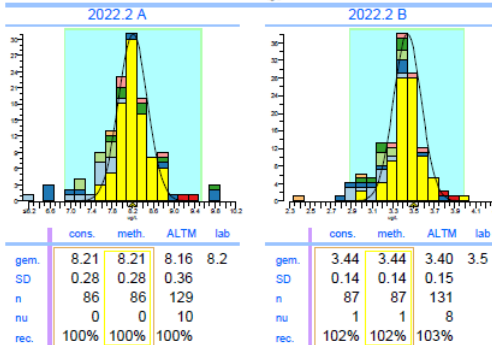
Tumormerkstoffen 2022.2

PSA totaal

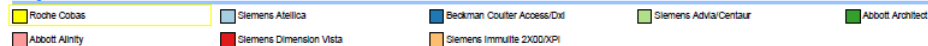
eenheid : ug/L



	2022.2	cumulatief
Juistheid	+0.48%	+1.2%
Precisie	1.1%	1.7%
Aantal	2	10
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	6.0	6.0
Sigma-SA	6.0	6.0
Scorepictogram		
Regressielijn		$0.00 + 1.007 \cdot x$
Consensusgroep	Roche Cobas	
Methode	Roche Cobas	
Analyser	Roche Cobas e801	
Uw factor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.01 + 1.001 \cdot x$	

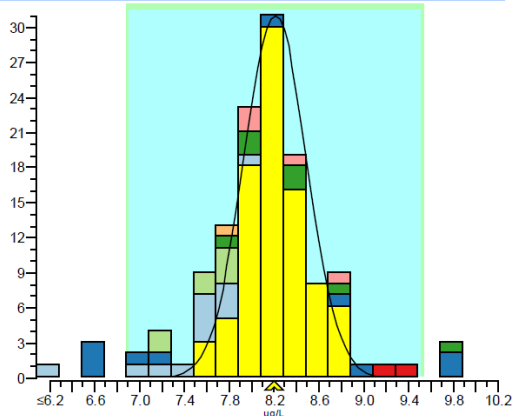


Legenda



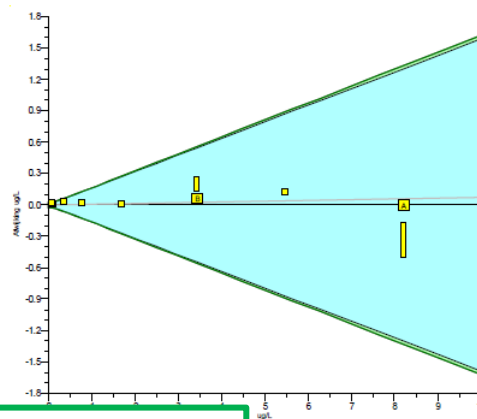
Tumormerkstoffen 2022.2

2022.2 A



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	8.21	8.21	8.16	8.2
SD	0.28	0.28	0.36	
n	86	86	129	
nu	0	0	10	
rec.	100%	100%	100%	

cons. = consensuswaarde obv diverse methoden
meth. = consensuswaarde obv gebruikte methode
ALTM = *all labs trimmed mean* (vs gouden standaard)
lab = eigen uitslag

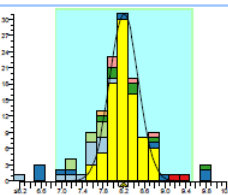


PSA totaal

eenheid : ug/L

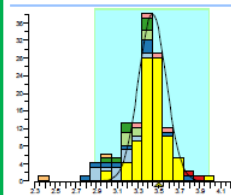
	2022.2	cumulatief
Juistheid	+0.48%	+1.2%
Precisie	1.1%	1.7%
Aantal	2	10
Uitbijters	0	0
Sigma-TE	6.0	6.0
Sigma-SA	6.0	6.0
Scorepictogram		
Regressielijn		$0.00 + 1.007 \cdot x$
Consensusgroep	Roche Cobas	
Methode	Roche Cobas	
Analysator	Roche Cobas e801	
Uw factor	$0.00 + 1.000 \cdot x$	
Methodefactor	$0.01 + 1.001 \cdot x$	

2022.2 A



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	8.21	8.21	8.16	8.2
SD	0.28	0.28	0.36	
n	86	86	129	
nu	0	0	10	
rec.	100%	100%	100%	

2022.2 B



	cons.	meth.	ALTM	lab
gem.	3.44	3.44	3.40	3.5
SD	0.14	0.14	0.15	
n	87	87	131	
nu	1	1	8	
rec.	102%	102%	103%	

Legenda

Roche Cobas	Siemens Atellica	Beckman Coulter Access/Dxl	Siemens Advia/Centaur	Abbott Architect
Abbott Alinity	Siemens Dimension Vista	Siemens Immulite 2000/XPI		

Meten is weten?

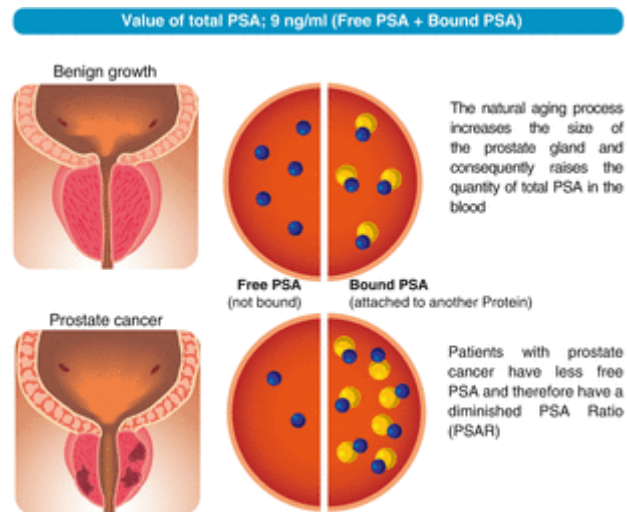
› Vervolgen -> wanneer is de waarde gestegen?

- kritisch verschil
 - › = verschil tov vorige uitslag waarbij met 95% zekerheid kan worden gesteld dat de waarde verschilt
 - › = $2,77 \times \sqrt{(VC_a^2 + VC_b^2)}\%$
- Biologische variatie (VC_a) = natuurlijke schommelingen (in (intra) of tussen (inter) individuen)
- Analytische variatie (VC_a) = bepaling-specifieke schommelingen (precisie van de meting)
- PSA IJsselland: $2,77 \times \sqrt{(3,0^2 + 7,5^2)} = \mathbf{22\%}$

Gemeten	Verschilt tov
3,0 ug/l	<2,4 of >3,7 ug/l
5,0 ug/l	<3,9 of >6,1 ug/l
10,0 ug/l	<7,8 of >12,2 ug/l

Vrij PSA

- › Percentage vrij PSA (f/t PSA ratio) kan worden ingezet bij uitslagen in het "grijze gebied" (4,1 – 10 ug/l)
 - Bijvoorbeeld*:
 - › kans op kanker bij ratio <10% = ±56%
 - › Kans op kanker bij ratio >25% = ±8%
- › Echter,
 - Geen absolute cutoff voor onderscheid met benigne prostaat hyperplasie (sensitiviteit gaat ten koste van specificiteit)
 - Geen routine bepaling
 - › Instabieler dan totaal PSA
 - › Kosten 5-10x hoger dan totaal PSA
- › FMS richtlijn Prostaatcarcinoom 2014
 - Initiele bepaling: totaal PSA
 - Overweeg bij een negatieve uitslag vrij PSA (of PCA3 in urine)
 - › NB: PCA3 moet worden afgenomen door een uroloog na prostaat massage en wordt niet vergoed door zorgverzekeraars.



* JAMA. 1998;279(19):1542
J Gen Intern Med. 2000;15(10):739
Urology. 2006;67(4):762

En nu?

- › PSA is analytisch gezien een relatief goedkope en eenvoudige bepaling
 - › Kosten ong. €7
 - › Vrijwel dagelijks gemeten in alle klinisch chemische laboratoria
- › PSA is qua interpretatie complex
 - › Matige sensitiviteit en specificiteit
 - › Diverse keuzemogelijkheden bij zowel positieve als negatieve uitslagen
- › Op dit moment is er geen beter alternatief voorhanden voor screening op prostaatkarcinoom
- › Bevolkingsonderzoek???
- › Welke verwachtingen worden hiermee geschept?
 - › Wegen de kosten en baten tegen elkaar op?
- › Advies (persoonlijke titel!):
 - › **Laat niet “even” een PSA (mee) prikken, bespreek vooraf met de patiënt wat de uitkomsten kunnen zijn en welke keuzes er dan gemaakt kunnen worden.**

Spiegelinformatie

› Algemene informatie over 2020+2021

- 16 huisartspraktijken: **25.081** aanvragen
- Overige aanvragen 1^e lijn ("losse" huisartsen): **6.629**
- Totaal: **31.710** aanvragen, **12.026** mannen
 - › Totaal aantal PSA aanvragen: **1.123** (**9%** van aanvragen bij mannen bevat PSA)

› Top 3 PSA aanvragers

(percentueel, obv totaal aantal aanvragen voor mannen)

- › Praktijk 1: **22%** (69 op 315 aanvragen)
- › Praktijk 2: **17%** (43 op 258 aanvragen)
- › Praktijk 3: **12%** (77 op 622 aanvragen)

Spiegelinformatie

- › Algemene informatie over 2020+2021
 - 16 huisartspraktijken: **25.081** aanvragen
 - **12.026** aanvragen bij mannen
 - › Totaal aantal PSA aanvragen: **1.123 = 9%**
 - › Aantal uitslagen verhoogd: **173 = 15%**
- › Top 3 PSA aanvragers
(percentueel, obv totaal aantal aanvragen voor mannen)
 - › Praktijk 1: **22%**, waarvan **22%** verhoogd
 - › Praktijk 2: **17%**, waarvan **21%** verhoogd
 - › Praktijk 3: **12%**, waarvan **25%** verhoogd

Spiegelinformatie

› 1123 PSA aanvragen vanuit 1^e lijn in 2020+2021

Leeftijdsgroep	Aantal PSA aanvragen	Aantal PSA verhoogd	Aantal PSA normaal	% verhoogd
t/m 20 jaar	1	0	1	0%
t/m 30 jaar	3	0	3	0%
t/m 40 jaar	27	2	25	7%
t/m 50 jaar	142	12	130	8%
t/m 60 jaar	274	51	223	19%
t/m 70 jaar	464	71	393	15%
t/m 80 jaar	184	27	157	15%
t/m 90 jaar	28	10	18	36%

