

Literatuur

1. Eekers D, Groot M de, Laschet A, Roelofs E, Kester A, Delaere K, Lambin P, Gils F van, Nap M, Kate J ten. PSA, the additional value of the FT-ratio, A quality instrument for an institute, aangeboden ter publikatie.
2. Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LFA, Lein M *et al.* Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem* 2002; 48: 1279-1287.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 19-21

Externe kwaliteitsbewaking van PSA

E.G.W.M. LENTJES

Prostaatspecifiek antigeen (PSA) is een veelgevraagde tumormarker en al vele jaren onderdeel van het bepalingenpakket van vele laboratoria. Vandaar dat PSA ook al meer dan 10 jaar deel uitmaakt van de Sectie Endocrinologie van de SKML, voorheen de Landelijke Werkgroep Bindingsanalyse (LWBA), die belast is met de rondzending van monsters voor de externe kwaliteitsbewaking. Sinds 1994 vormen de tumormarkers een apart onderdeel van de rondzendingen en worden de monsters apart klaargemaakt van de endocrinologiemonsters. Het humane serum-uitgangsmateriaal voor de rondzendingen wordt opgehoogd met patiëntenmateriaal waarin een hoge concentratie van, in dit geval, PSA aanwezig is. Voorheen werd nog wel eens zaadvloeistof gebruikt, wat aanleiding gaf tot forse verschillen tussen de methodes. Helaas zijn, ondanks het gebruik van patiëntenserum en het gebruik van internationale standaarden, de verschillen, die weliswaar kleiner zijn geworden, nog steeds aanwezig. Om dit enigszins te begrijpen volgt hierna een korte schets van de biochemie van PSA, waarna de resultaten van PSA in de rondzendingen worden beschreven.

PSA-biochemie

PSA is een glycoproteïne van 28.400 Da en bevat voor 8% koolhydraatketens. Het is een enzym, een serineprotease, lid van de kallikreïnefamilie en aangeduid als hK3, en heeft als taak het semen vloeibaar te maken. De synthese van PSA vindt plaats in het epitheel van de ductuli en acini van de prostaat, waarna het terecht komt in de zaadvloeistof, waar de concentratie van PSA kan variëren van 0,5 tot 2 g/l. Er zijn inmiddels nog andere syntheseplaatsen (en ook functies) van PSA beschreven, wat PSA dus minder prostaatspecifiek maakt.

Lab. Endocrinologie, UMC Utrecht

Correspondentie: Dr. E.G.W.M. Lentjes, UMCU locatie WKZ, Lab. Endocrinologie, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht
E-mail: EGWM.Lentjes@umcutrecht.nl

De belangrijkste moleculaire vorm van PSA in het bloed is het 80-90-kDa-complex van PSA met alfa-1-antichymotrypsine (PSA-ACT). Het vrije PSA (f-PSA) maakt een klein en variabel deel (van 5 tot soms wel 50%) uit van het totale PSA. Daarnaast zijn er nog geringe hoeveelheden van complexen met andere proteaseremmers als alfa-2-macroglobuline (PSA-A2M) en inter-alfa-trypsine-inhibitor (PSA-IATI) en alfa-1-antitrypsine (PSA-AAT). In zaadvloeistof komt PSA voor een groot deel in de vrije vorm voor en ongeveer 5% gebonden aan proteïne-C-inhibitor. Een groot deel van dit vrije PSA kan, wanneer in serum gebracht, binnen enkele uren tot een dag binden aan A2M en ACT. Niet alle vrije PSA zal complexeren omdat een deel in de 'nicked', of niet-biologisch-actieve vorm aanwezig is. Deze inactieve vormen zijn meer aanwezig bij benigne prostaathypertrofie (BPH) dan bij een prostaatcarcinoom.

Inmiddels kunnen er in het PSA-molecuul een vijftal epitopen worden herkend en voor vier ervan is het aminozuurdomein bekend. De monoklonale antistoffen tegen PSA zijn in een ISOBM-workshop (1999) ingedeeld in zes groepen. Antistoffen in groep 1 herkennen het vrije PSA en die in de andere groepen de PSA-complexen, met uitzondering van het PSA-A2M-complex, waarin PSA blijkbaar geheel wordt afgeschermd voor de antistoffen.

PSA-analyse

Monoklonale antistoffen die op de juiste epitopen aangrijpen, zonder de hindering van ACT, zullen een equimolair signaal geven met zowel vrij als gecomplexeerd PSA. Polyklonale antistoffen zullen eerder een niet-equimolaire respons geven, maar sommige fabrikanten van PSA-methoden hebben dit weten te corrigeren. De reactiekinetiek van de antistoffen met de vrije vorm zal anders verlopen dan met de complexen, waar de sterische hindering zorgt voor een tragere binding. Dit betekent dat het format van de bepaling belangrijk wordt en dat o.a. de tijd van evenwichtinstelling gaat bepalen of er een equimolaire binding is tussen de vrije en complexe vormen.

Tabel 1. Overzicht methodes in 2004

Firma	Methode	t-PSA % aandeel	f-PSA % aandeel
Abbott	Architect	10	1
Abbott	Axsym	15	24
Bayer	Centaur	9	2
Beckman	Access	12	2
DPC	Immuline1	4	4
DPC	Immuline2K	24	31
Roche	Elecsys	20	23
Rest		6	0

Een ander probleem is de kalibratie. Er is een wisselende verhouding van vrij en complex PSA in het bloed, wat het standaardiseren van de PSA-bepaling moeilijk maakt. Voor PSA is er gekozen voor een standaard met 90% ACT-complex en 10 % vrij PSA (Stanford University Reference Material). Dit materiaal is overgenomen door de WHO als de 'First International standard' voor totaal PSA 96/670) en bevat 1 µg/ampul. Hiermee bleek de intermethode-variantie lager te worden.

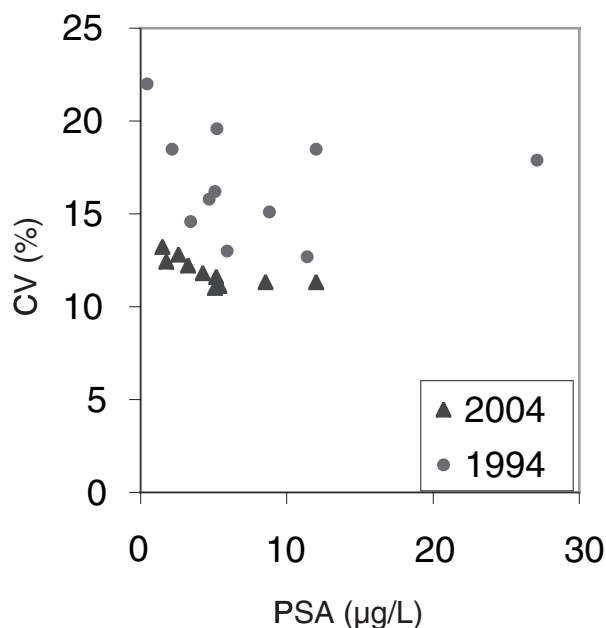
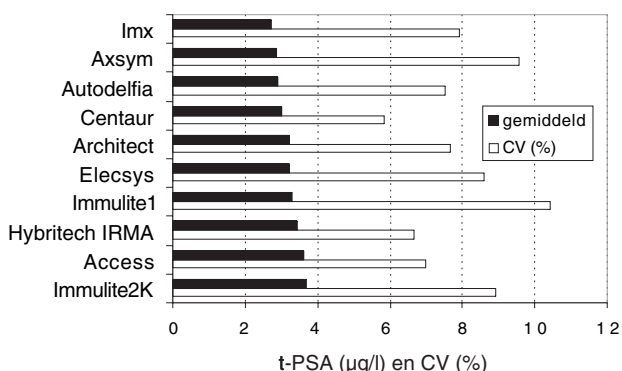
Het zal duidelijk zijn dat er nog al wat variabelen zijn die zorgen voor verschillen tussen de methoden. Afgezien van allerlei pre-analytische condities die de PSA-concentratie in het bloed kunnen beïnvloeden, zijn er nog vele andere storingen mogelijk: de variatie in de antistofsamenvoeging, de reactieomstandigheden, de verhouding van de vrij en gecompliceerde PSA, de kalibratie etc.

PSA-rondzendingen

In Nederland worden zes keer per jaar twee monsters verstuurd door de LWBA. Deze monsters hebben als basis humaan serum en daaraan toegevoegd worden sera met hoge concentraties PSA van individuele patiënten. De monsters worden gelyofiliseerd en verstuurd bij kamertemperatuur naar de deelnemers. Na elke ronde vindt er een rapportage plaats naar de deelnemers. Alle afzonderlijke resultaten en de resultaten per methode worden vermeld en in een Youden-plot weergegeven. Eenmaal per jaar worden de resultaten van een heel jaar gecombineerd en weergegeven in een jaaroverzicht. In het programma is t-PSA al geruime tijd vertegenwoordigd, de vrije PSA is dat nog maar sinds 2 jaar.

Afgelopen jaar hebben circa 120 deelnemers deelgenomen aan de PSA-metingen, met ongeveer 15 methoden. Momenteel is er nog maar een enkele deelnemer die een handmatige assay uitvoert (Hybritech IRMA). Meer dan 99% maakte in 2004 gebruik van een immuno-analyzer: zie tabel 1. Voor de f-PSA waren er gemiddeld 48 deelnemers in 2004 en werden alleen immuno-analysers gebruikt (tabel 1).

De tussenlaboratoriumspreiding voor t-PSA lag in 2004 tussen de 11 en 13% in het meetgebied van respectievelijk 12 en 1 µg/l. Vergeleken met 10 jaar geleden is dat een duidelijke verbetering (figuur 1). Hieraan zal zeker hebben bijgedragen het algemeen gebruik van de Stanford-standaard. Voor f-PSA zien we de tussenlaboratoriumspreiding in het meetgebied van 0,05-0,5 µg/l dalen van 35 naar 15%.

**Figuur 1.** Spreiding tussen de methoden van t-PSA in 1994 en in 2004.**Figuur 2.** Het gemiddelde meetniveau (dichte balk) en de gemiddelde variatiecoëfficiënt van t-PSA per methode berekend over de 6 LWBA-ronden van 2003.

De afzonderlijke methoden laten in figuur 2 een duidelijk verschil in variatiecoëfficiënt en in meetniveau zien. Het maximale gemiddelde verschil bedraagt 1 µg/l (op een meetniveau van gemiddeld 3 µg/l). Het verschil tussen de minimale en maximale waarde van de individuele deelnemers is, zoals uit de gerapporteerde Youden-plots blijkt, ongeveer een factor 2 (niet in de figuur weergegeven).

Doordat nu ook de f-PSA in het programma is opgenomen kan ook het percentage vrij PSA worden berekend per methode. Dit is te zien voor 2003 in figuur 3. Drie methoden, Axsym, Architect en Elecsys blijven voor elk rondzendmonster dicht bij elkaar, terwijl de Immuline over het gehele gebied relatief lage f-PSA-percentages laat zien. De Immuline meet t-PSA relatief hoog (zie ook figuur 2), terwijl f-PSA relatief laag wordt gemeten. Of dit puur een kwestie van standaardisatie is of dat de verschillen met andere methoden berust op het niet equimolair meten van het vrije en complex-gebonden PSA is hier niet uit op te maken. DPC Immuline gebruikt als enige een combinatie van polykloonaal en monokloonaal in de assay,

terwijl de andere drie methoden twee monoklonalen gebruiken als 'capture' en 'tracer antibody'. Bedacht moet worden dat het hier om gemanipuleerde monsters gaat en afwijkingen van de patronen zullen op een andere manier moeten worden geverifieerd.

Conclusie

PSA is een molecuul dat in diverse vormen circuleert in het bloed: vrij en gebonden aan protease-inhibitoren. De onderlinge verhouding van de vormen kan sterk variëren, wat het equimolair meten van deze vormen noodzakelijk maakt. Kalibratie van de methode ten opzichte van de WHO 1^e I.S. voor PSA heeft de methoden dichter bij elkaar gebracht, maar er zijn nog steeds duidelijke methoden verschillen. Voor f-PSA zijn ze nog veel groter. De externe rondzendingen kunnen helpen door de onderlinge verschillen duidelijk zichtbaar te maken en op de lange termijn de robuustheid van methoden te laten zien.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 21-27

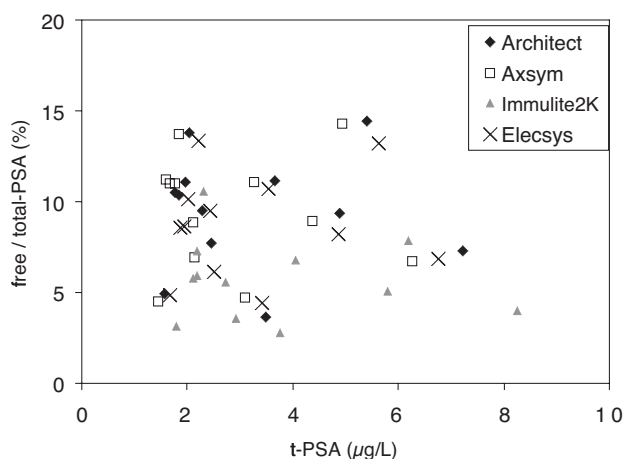
PSA na bestraling, tijdelijke stijgingen, definities en uitkomsten

F.C.J.M. van GILS

Prostaatcancer kan op een aantal manieren worden benaderd. Afhankelijk van de leeftijd, stadium van de ziekte, gradering van de tumor, de hoogte van het PSA en comorbiditeit wordt, in overleg met de patiënt, gekozen voor zorgvuldig afwachten ('watchful waiting'), radicale behandeling, bestaande uit operatie (radicale prostatectomie) of bestraling, dan wel hormoonbehandeling, waarbij voorkomen wordt dat testosteron de tumor kan stimuleren. Ook wordt regelmatig hormonale behandeling met een andere behandelmodaliteit gecombineerd.

Bestraling

Curatieve bestraling kan gegeven worden middels inwendige (brachytherapie) dan wel uitwendige behandeling. Brachytherapie wordt toegepast in een vroeg stadium van de ziekte, waarbij er een beperkt tumorvolume is en geen kapsel doorbraak (laagrisicogroep). Deze behandeling is in essentie even curatief als radicale prostatectomie of uitwendige bestraling. Opgemerkt moet worden dat een gerandomiseerd onderzoek in deze patiëntengroep nooit is uitgevoerd en



Figuur 3. Correlatie tussen het percentage vrij PSA en totaal PSA. Hiervoor zijn de rondgemiddelden gebruikt uit de LWBA-rondzendingen van 2003.

moelijk uitvoerbaar is. Echter, de series waarbij de 10-jaaroverlevingscurven worden beschreven zijn redelijk vergelijkbaar (1-3). Deze getallen liggen tussen de 80 en 90%. Bij deze behandeling wordt de patiënt kortdurend opgenomen, waarbij via transperineale weg met behulp van holle naalden jodium-125-zaadjes worden geïmplanteerd, die permanent blijven zitten (figuur 1). Als inwendige bestraling of radicale prostatectomie niet geïndiceerd dan wel mogelijk is kan een uitwendige bestraling worden toegepast. Hierbij wordt middels een meerbundeltechniek de prostaat, met eventuele zaadblaasjes, bestraald (figuur 2). De periode dat de patiënt vijf maal per week naar het bestralingsinstituut dient te komen is ongeveer zeven weken.



Figuur 1. Brachytherapie: scanogram van een patiënt, waar jodium-125-zaadjes in de prostaat zijn geïmplanteerd.

Afdeling Radiotherapie (MAASTRO clinic); onderzoeksinstituut GROW/Academisch Ziekenhuis Maastricht

Correspondentie: Dr. F.C.J.M. van Gils, MAASTRO clinic, Postbus 4446, 6401 CX Heerlen
E-mail: francis.vangils@maastro.nl