

## Artikelen

### De bepaling van totaal PSA m.b.v. de ACS:180 in perspectief

B.D. van ZELST<sup>1</sup>, B.G. BLIJENBERG<sup>1</sup> en F.H. SCHRÖDER<sup>2</sup>

**Dit artikel beschrijft de evaluatie van de nieuwe bepaling voor totaal PSA van de firma Bayer voor meting op de ACS:180. Hiertoe is deze PSA-E bepaling vergeleken met de PSA-2 (de voorganger van de PSA-E) en diverse andere gangbare PSA-bepalingen zoals die op de Elecsys, Access en IMx. Zowel klinische monsters als screeningsmonsters zijn hiervoor gebruikt. Tevens is er gekeken naar de detectielimiet, de dag-tot-dag variatie en de standaardisatie van de methode. Voor de screeningsmonsters vonden wij een correlatiecoëfficiënt voor PSA-E vs. respectievelijk PSA-2, Access-PSA, Elecsys-PSA en IMx-PSA van 0,92; 0,98; 0,96 en 0,97 met de bijbehorende hellingen van 1,14; 0,94; 0,89 en 1,04. Voor de klinische monsters vonden wij een correlatiecoëfficiënt voor PSA-E vs. respectievelijk de PSA-2, Elecsys-PSA en IMx-PSA van 0,92; 0,98 en 0,97 met de bijbehorende hellingen van 1,12; 0,92 en 0,91. Deze data geven aan dat, wat vergelijking betreft, de PSA-E zich goed kan meten met de andere PSA-bepalingen en een vooruitgang lijkt t.o.v. de PSA-2. Ook wat betreft de detectielimiet, dag-tot-dag variatie en standaardisatie voldoet de PSA-E, naar ons inzicht, aan de eisen die tegenwoordig aan dit soort bepalingen gesteld worden.**

*Trefwoorden: PSA; ACS:180; methodevergelijking; evaluatie*

Zonder twijfel is prostaat-specifiek antigeen (PSA) al sinds jaren de meest belangrijke tumor marker in de klinische oncologie. Dit blijkt niet alleen uit de immense aantallen publikaties die er sinds de eerste in de 70-er jaren van de vorige eeuw verschenen zijn, maar ook uit de grote belangstelling die er in de commerciële wereld voor de bepaling van PSA bestaat, en de aandacht die prostaatkanker en daarmee verbonden PSA, in de lekenpers krijgt. Het is daardoor niet verwonderlijk dat er op dit moment vele bepalingen van PSA in omloop zijn. Semjonow vermeldt er in zijn recente publikatie een 40-tal, een aantal dat overeen-

stemt met het aantal dat vermeld wordt in de overzichten die behoren bij de enquêtes georganiseerd door de Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (1).

De firma Chiron Diagnostics, onlangs overgenomen door Bayer, heeft zich ook op het gebied van PSA actief opgesteld, zowel commercieel als wetenschappelijk (2). Reeds aan het eind van de jaren tachtig introduceerde Ciba-Corning een eerste generatie PSA-test voor de ACS:180. Nu terugkijkend, is het interessante aan deze uitvoering dat de methode op de markt gebracht werd voordat de elementen die de discussies met betrekking tot de analyse van PSA domineerden in de 90-tiger jaren, te weten de equimolaire meting van het vrije en gebonden PSA en de standaardisatie van de bepaling, actueel werden. Beide aspecten hebben het lot van genoemde uitvoering bepaald. Hoewel Bluestein et al. in de evaluatie van de ACS:180 PSA-bepaling, bij vergelijking met de toen dominante, en min of meer als equimolair beschouwde, Hybritech Tandem-R PSA, richtingscoëfficiënten variërend van 0,91 – 1,38 beschreven, afhankelijk van het PSA-bereik, werden in de literatuur hogere waarden gevonden (3). Wijzelf vonden 1,88 (4). De oorzaak was gelegen in het niet-equimolaire karakter van de methode. Vooral het vrije PSA zorgde voor een te hoog resultaat.

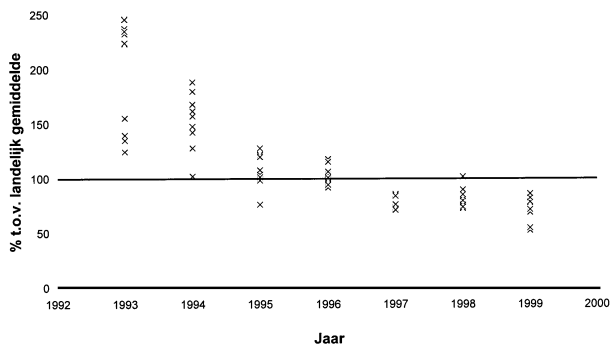
Het een en ander was voor Ciba-Corning een reden om in 1996 de zogenaamde ACS:180 PSA-2 te introduceren; voor zover ons bekend dezelfde methode maar opnieuw gekalibreerd. De door Tewari et al. gepresenteerde regressievergelijkingen leken inderdaad beter bij vergelijking met Hybritech Tandem-R:  $y(\text{ACS}) = 1,04x(\text{Tandem}) + 0,08$  (bereik 0 – 12 µg/l, n = 930) en  $y(\text{ACS}) = 1,07(\text{Tandem}) - 0,65$  (bereik 0 – 100 µg/l, n = 1257) (5).

De herkalibratie en de, als gevolg daarvan gevonden, uitstekende correlatie met Hybritech Tandem-R, hebben, naar onze mening, niet betekend dat de problemen rond de juistheid opgelost waren. Het fraaist wordt dit wellicht gedemonstreerd aan de hand van de resultaten van door de Stichting Landelijke Werkgroep Bindingsanalyse (LWBA) georganiseerde enquêtes. Zoals bekend worden bij deze enquêtes humane serummonsters gebruikt waardoor een goede onderlinge vergelijking mogelijk is van de verschillende methoden. Vergelijking van de resultaten van de jaren 1994, 1995 en 1996 (= PSA 1<sup>ste</sup> generatie) met die van 1997, 1998 en 1999 (= PSA-2) laat dit duidelijk zien (figuur 1).

*Afdeling Klinische Chemie<sup>1</sup> en Afdeling Urologie<sup>2</sup>, Academisch Ziekenhuis Rotterdam*

Correspondentie: B.D. van Zelst, Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, Afdeling AKC, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

E-mail: vanzelst@akc.azr.nl



**Figuur 1.** De afwijkingen in procenten gevonden in de LWBA-enquêtes, voor de ACS:180 PSA-bepalingen t.o.v. het landelijk gemiddelde. Tot en met 1996 is de PSA-1 gebruikt, daarna de PSA-2.

Op het punt van verschijnen staat nu de derde generatie ACS:180 PSA te weten de PSA-E ofwel equimolair PSA. Het betreft een nieuw ontwikkelde methode waarbij voor een andere combinatie antilichamen is gekozen. Het een en ander zou borg moeten staan voor een equimolaire meting van het vrije en het gebonden PSA. Hieronder staan de bevindingen beschreven die wij onlangs met deze bepaling opdeden.

## MATERIAAL en METHODEN

### Monsters

Er is gebruik gemaakt van 29 sera van patiënten met klinisch bewezen benigne prostaat hyperplasie (BPH) en 30 sera van patiënten met histologisch bewezen prostaat kanker (PCa). De sera waren zó gekozen dat de PSA-concentratie tussen de 0 en 20  $\mu\text{g/l}$  lag. Tevens is gebruik gemaakt van 83 monsters van de European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Deze monsters zijn vers gemeten op de Access. Op de andere systemen zijn deze gebruikt na bewaren bij  $-80^{\circ}\text{C}$ .

De dag-tot-dag variatie werd gemeten met behulp van serumpools. Hiertoe zijn monsters met bekende PSA-concentraties gemengd met vrouwen serum. Vrouwen sera zijn eveneens gebruikt voor de bepaling van de analytische sensitiviteit. Tevens is gebruik gemaakt van sera afkomstig van patiënten die een radicale prostatectomie hadden ondergaan. Hierbij lag minimaal twee jaar tussen het tijdstip van operatie en dat van de serumwinning, een periode waarin het totaal-PSA  $< 0,1 \mu\text{g/l}$  bleef. Bij alle sera is er gebruik gemaakt van restanten.

### Materialen

#### Stanford 90:10 PSA Calibrator

Na oplossen bevat deze kalibrator 500  $\mu\text{g/l}$  PSA: 90% PSA-ACT complex en 10% vrij PSA. In totaal negen verdunningen, liggend tussen PSA 2 en 30  $\mu\text{g/l}$ , werden gemaakt met 1% bovine serum albumine (BSA) in met fosfaat gebufferd fysiologisch zout (PBS). Deze procedure was gelijk aan die beschreven in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (6).

### Vrij PSA

Er werd gebruik gemaakt van Certified Reference Material 613 Prostate Specific Antigen. Van een geconcentreerde oplossing, bevattend 400  $\mu\text{g}$  vrij PSA/l, werden negen verdunningen gemaakt met 1% bovine serum albumine (BSA) in met fosfaat gebufferd fysiologisch zout (PBS) op een zodanige manier dat een reeks met PSA-waarden, liggend tussen 2 en 30  $\mu\text{g/l}$ , ontstond.

### LWBA-monsters 2000/1 t/m 2000/4

Dit zijn de enquêtemonsters die jaarlijks zes keer aan laboratoria die deelnemen aan LWBA-enquêtes, verstuurd worden voor o.a. een PSA-bepaling. Er is hier gebruik gemaakt van de eerste vier rondes van het jaar 2000.

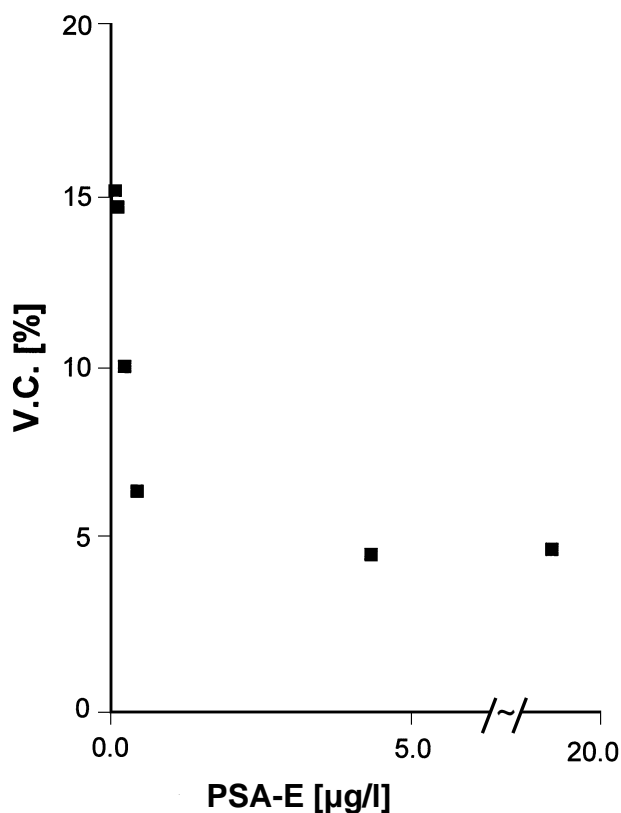
### Methoden

De monsters en kalibratoren zijn gemeten met behulp van onderstaande PSA-bepalingen:

- De ACS:180 PSA-E bepaling (Bayer Corporation, Tarrytown, NY, USA) is een geautomatiseerde immunochemiluminometrische bepaling, waarin volgens het sandwich-principe een polyclonaal en een monoclonaal antilichaam gebruikt worden. De lineariteitsgrens van de ACS:180 PSA-E is charge-nummer afhankelijk en ligt ongeveer bij 100  $\mu\text{g/l}$ .
- De ACS:180 PSA-2 bepaling (Chiron Diagnostics, East Walpole, MA, USA) is een geautomatiseerde immunochemiluminometrische bepaling, waarin volgens het sandwich-principe een polyclonaal en een monoclonaal antilichaam gebruikt worden. De lineariteitsgrens van de ACS:180 PSA-2 is charge-nummer afhankelijk en ligt ongeveer bij 200  $\mu\text{g/l}$ .
- De IMx Total PSA bepaling (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) is een geautomatiseerde "microparticle enzyme immunoassay" (MEIA), waarin volgens het sandwich-principe twee monoclonale antilichamen gebruikt worden. De IMx Total PSA is lineair tot 50  $\mu\text{g/l}$ .
- De Elecsys PSA bepaling (Roche GmbH, Mannheim, Duitsland) is een geautomatiseerde electrochemiluminometrische bepaling, waarin volgens het sandwich-principe twee monoclonale antilichamen gebruikt worden. De Elecsys PSA is lineair tot 100  $\mu\text{g/l}$ .
- De Access PSA bepaling (Beckman Coulter Inc, Fullerton, CA, USA) is een geautomatiseerde chemiluminometrische bepaling, waarin volgens het sandwich-principe twee monoclonale antilichamen gebruikt worden. De Access PSA is lineair tot 150  $\mu\text{g/l}$ .

### Statistiek

De analytische sensitiviteit is weergegeven als het gemiddelde van de monsters plus twee maal de standaarddeviatie. Voor de berekening van de regressielijn werd gebruik gemaakt van de methode volgens Passing en Bablok (7). De gelijkheid van de verschillende PSA-bepalingen werd getoetst met de procedure van Bland en Altman (8).



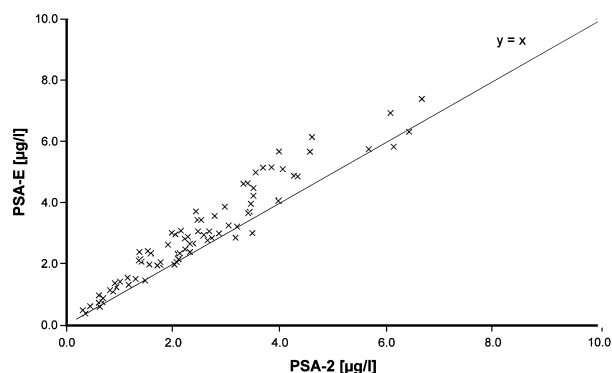
**Figuur 2.** De variatiecoëfficiënt van de PSA-E bepaling, waarbij de PSA-concentratie is uitgezet tegen de variatiecoëfficiënt.

## RESULTATEN

De resultaten van de dag-tot-dag variatie voor de PSA-E zijn zichtbaar in figuur 2. De variatiecoëfficiënt voor de laagste PSA- concentratie (0,05 µg/l) is 15,2%. Vanaf een PSA-concentratie van ca. 4,5 µg/l bedraagt de variatiecoëfficiënt, zoals te zien is, 4-5%. De analytische sensitiviteit is bepaald voor zowel PSA-2 als PSA-E op de ACS:180. Tevens is dit gedaan voor de PSA-bepalingen van de Access en van de Elecsys. In tabel 1 staan de resultaten vermeld.

Vervolgens is er een vergelijking uitgevoerd met monsters afkomstig van deelnemers aan de ERSPC. Deze sera zijn alle gemeten op de hiervoor beschreven methoden. Op grond van praktische redenen zijn de monsters op de Access vers gemeten. De overige bepalingen zijn uitgevoerd na bewaren bij -80°C, waarbij de monsters voor PSA-2 en PSA-E tegelijk zijn gemeten. De monsters zijn op de IMx en de Elecsys gemeten na een tweede keer ontdooien. De vergelijking van PSA-2 met PSA-E is in figuur 3 verwerkt. In tabel 2 staan de regressielijnen waarbij PSA-E met PSA-2, Elecsys, Access en IMx vergeleken is.

Verder zijn er 29 BPH-monsters en 30 PCa-monsters gemeten met behulp van de PSA-2, PSA-E, IMx en de Elecsys. Op de Elecsys zijn deze monsters vers gemeten. Op de overige systemen zijn deze monsters gemeten na bewaren bij -80°C. In figuur 4 zijn de BPH-monsters en de PCa-monsters samen in één grafiek uitgezet voor de PSA-2 en de PSA-E- bepaling. Eveneens in tabel 2 staan de regressielijnen van alle gebruikte systemen voor de BPH- en PCa- monsters.



**Figuur 3.** ERSPC-monsters gemeten met de PSA-2 en de PSA-E bepaling. De vergelijkende lijn wordt omschreven als  $y$  (PSA-E) = 1,14x (PSA-2) + 0,05 met een correlatiecoëfficiënt van 0,92.

Vervolgens zijn de diverse verdunningen van de kalibratiesera Stanford 90:10 PSA Calibrator en CRM 613 PSA gemeten. In figuur 5 en 6 zijn de resultaten voor de PSA-E, PSA-2, Access en Elecsys grafisch verwerkt voor respectievelijk de Stanford-kalibrator en voor de CRM 613-kalibrator.

Tot slot zijn de monsters die behoren bij de eerste vier LWBA-rondes voor het jaar 2000, acht in totaal, gemeten met PSA-E en PSA-2 en zijn de resultaten vergeleken met het landelijk gemiddelde. Deze resultaten zijn weergegeven in tabel 3.

## DISCUSSIE

In deze publikatie hebben wij een evaluatie beschreven van de binnenkort op de Nederlandse markt te verschijnen nieuw-ontwikkelde methode voor de bepaling van vrij en totaal-PSA van Bayer Diagnostics (Tarrytown, USA). Wij hebben ons hierbij beperkt tot totaal-PSA en gebruik gemaakt van de ACS:180.

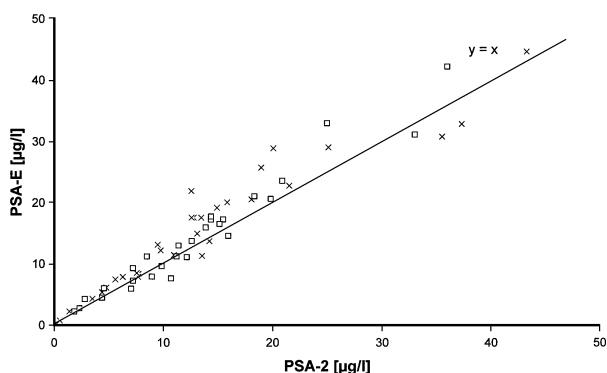
Zoals in de inleiding beschreven is, kent de combinatie PSA/ACS:180 een zekere historische ontwikkeling, al zal Bayer, en daarvoor Chiron Diagnostics, daar niet altijd even gelukkig mee zijn geweest. Figuur 1 geeft daarvan enigszins een indruk. Met enige overdrijving zou men zelfs kunnen spreken van "remmende voorsprong" bij de ontwikkelingen die de PSA/ACS:180 methode gekend heeft. De in dezen relevante aspecten, equimolariteit en standaardisering, zijn daarom mede aanleiding voor Bayer geweest om de ontwikkeling van PSA-E in gang te zetten.

Wij zijn begonnen met een 2-tal analytische aspecten te onderzoeken, te weten de dag-tot-dag variatie over het meetgebied 0-20 µg/l en de detectielimiet. De

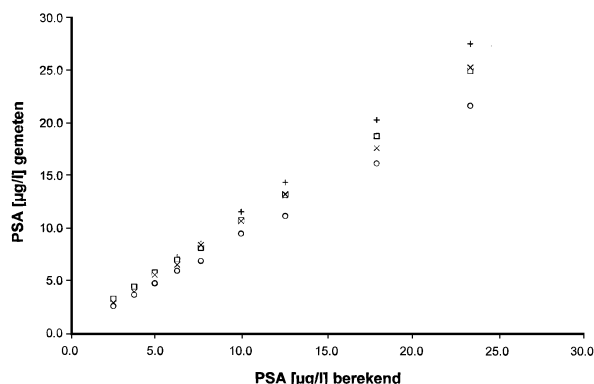
**Tabel 1.** Analytische sensitiviteit voor de verschillende systemen

	PSA-E	PSA-2	Access-PSA	Elecsys-PSA
Vrouwen-serum	0,07	0,07	0,02	0,03
Mannen-serum	0,07	0,09	0,07	0,09

Resultaten in µg/l (n=10).



**Figuur 4.** 30 PCa-monsters en 29 BPH-monsters gemeten met de PSA-2 en de PSA-E bepaling. De vergelijkende lijn wordt omschreven als  $y(\text{PSA-E}) = 1,12x(\text{PSA-2}) + 0,29$  met een correlatiecoëfficiënt van 0,92. x: PCa-monsters; □: BPH-monsters.



**Figuur 5.** Het Stanford referentiemateriaal gemeten met de PSA-E, PSA-2, Access-PSA en de Elecsys-PSA. □: PSA-E; x: PSA-2; o: Elecsys; +: Acces.

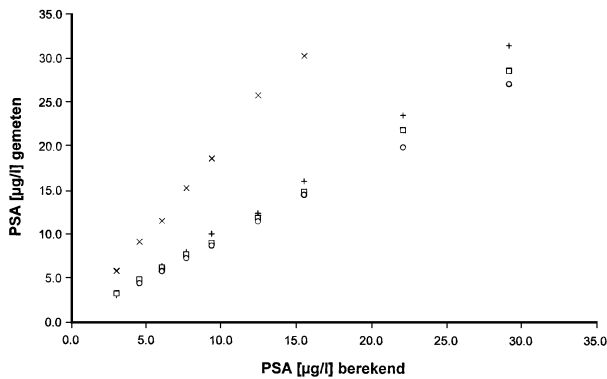
**Tabel 2.** Statistische bewerking volgens Bablok en Passing en volgens Bland en Altman voor de ERSPC-monsters (n = 83)

	vs PSA-E			Gem y-x (µg/l)
PSA-2	$y(\text{PSA-E}) = 1,14x(\text{PSA-2})$	+ 0,05	r = 0,92	0,50 [ 0,40 - 0,60 ]
Access	$y(\text{PSA-E}) = 0,94x(\text{Access})$	+ 0,08	r = 0,98	-0,14 [(-0,20)-(-0,08)]
Elecsys	$y(\text{PSA-E}) = 0,89x(\text{Elecsys})$	+ 0,02	r = 0,96	-0,33 [(-0,42)-(-0,25)]
IMx	$y(\text{PSA-E}) = 1,04x(\text{IMx})$	+ 0,08	r = 0,97	0,18 [ 0,11 - 0,25 ]
<i>Statistische bewerking volgens Bablok en Passing voor de klinische monsters (BPH + PCa)</i>				
PSA-2	$y(\text{PSA-E}) = 1,12x(\text{PSA-2})$	+ 0,29	r = 0,92	n = 59
Elecsys	$y(\text{PSA-E}) = 0,92x(\text{Elecsys})$	+ 0,38	r = 0,98	n = 59
IMx	$y(\text{PSA-E}) = 0,91x(\text{IMx})$	+ 0,60	r = 0,97	n = 53
<i>Statistische bewerking volgens Bablok en Passing voor de klinische monsters (BPH)</i>				
PSA-2	$y(\text{PSA-E}) = 1,13x(\text{PSA-2})$	+ 0,57	r = 0,91	n = 29
Elecsys	$y(\text{PSA-E}) = 0,92x(\text{Elecsys})$	+ 0,46	r = 0,97	n = 29
IMx	$y(\text{PSA-E}) = 0,88x(\text{IMx})$	+ 0,97	r = 0,98	n = 28
<i>Statistische bewerking volgens Bablok en Passing voor de klinische monsters (PCa)</i>				
PSA-2	$y(\text{PSA-E}) = 1,13x(\text{PSA-2})$	- 0,10	r = 0,93	n = 30
Elecsys	$y(\text{PSA-E}) = 0,91x(\text{Elecsys})$	+ 0,40	r = 0,98	n = 30
IMx	$y(\text{PSA-E}) = 0,93x(\text{IMx})$	+ 0,37	r = 0,96	n = 25

resultaten in figuur 2 en tabel 1 geven aan dat, naar onze mening, de nieuwe methode vergelijkbaar is met methodes die recentelijk op de markt zijn verschenen zoals de Access-PSA, Elecsys-PSA en IMx Total PSA. Hetzelfde geldt voor enkele andere methodes die al wat langer op de markt zijn. Wat betreft de verschillende variatiecoëfficiënten baseren wij ons op eigen onderzoeken die wij niet gepubliceerd hebben met de genoemde systemen. Daarnaast op onderzoeken die wij wel hebben beschreven met andere methodes (9,10).

Met betrekking tot de detectielimiet (analytische sensitiviteit), weergegeven in tabel 1, kan men twisten over de vraag hoe de analytische sensitiviteit het best gemeten kan worden (11,12). Wij hebben ons pragmatisch opgesteld en de berekening gevolgd die firma's in het algemeen gebruiken, en tevens gekozen

voor een biologische matrix die de klinische onderzoekspraktijk het dichtst benadert. Of aan het door ons gevonden verschil tussen mannen- en vrouwenspectrum betekenis gehecht moet worden, hebben wij niet onderzocht. Terzijde zij opgemerkt dat de periode van twee jaar na radicale prostatectomie enigszins willekeurig is. Het is bekend dat ook na een dergelijke periode bij de operatie achtergebleven prostaatweefsel nog tot ontwikkeling kan komen. Vervolgens hebben wij met behulp van verschillende serumverzamelingen vergelijkingen gemaakt tussen PSA-E en de huidige PSA-2 versie en tussen PSA-E en enkele courante methodes. Bij bestudering van de grafieken 3 en 4 en de statistische gegevens vermeld in tabel 2, vonden wij, 1) een goede vergelijkbaarheid met de Access-PSA, Elecsys-PSA en IMx Total PSA, zij het dat de juistheid een punt van aandacht zou kunnen zijn, en 2)



**Figuur 6.** Het CRM-613 referentiemateriaal gemeten met de PSA-E, PSA-2, Access-PSA en de Elecsys-PSA. □: PSA-E; x: PSA-2; o: Elecsys; +: Access.

PSA-E is ca. 14% hoger dan PSA-2. Met betrekking tot de juistheidsverschillen echter vonden wij bij alle vergelijkingen van PSA-E een significant verschil. Dit verschil is soms gering (Access), soms wat groter (Elecsys) en duidelijk het grootst bij vergelijking met PSA-2. Het is niet mogelijk om in dezen een uitspraak te doen ten gunste of ten ongunste van één van de door ons onderzochte methodes omdat voor PSA geen referentiemethode en referentiemateriaal bestaan zoals omschreven in het hiërarchisch methodensysteem (13). Onduidelijk is, omdat wij daar geen onderzoek naar hebben gedaan, of genoemde verschillen een klinische betekenis hebben. Er is op dit moment een onderzoek gaande in ons ziekenhuis waarin de methodische verschillen in relatie tot eventuele klinische consequenties in kaart gebracht worden. Wij hopen daar later over te kunnen rapporteren. Tot slot dient opgemerkt te worden dat het totaal aan aantallen monsters beperkt was. Een hoger aantal zou misschien nog enige verschuiving kunnen geven.

Het verschil van ca. 14% tussen PSA-E en PSA-2 komt in kwalitatieve zin overeen met de enquêteresultaten van de LWBA van de laatste jaren al zit er nogal wat spreiding in deze resultaten (figuur 1). Alle Nederlandse laboratoria die met Bayer-reagentia aan genoemde enquêtes deelnemen, beschikken vanaf 1997 over de PSA-2 uitvoering volgens opgave van Bayer. Opvallend is, volgens de gegevens vermeld in tabel 3, dat de enquêteresultaten behaald met PSA-E beter overeenkomen met het landelijk gemiddelde dan die van PSA-2, die vergelijkbaar zijn met de resultaten weergegeven in figuur 1.

Bovenvermelde discrepantie is niet compatibel met de resultaten van het kalibratie-experiment met Stanford 90:10 PSA Calibrator (figuur 5) en de vergelijkingen die gepubliceerd zijn met PSA-2, en Hybritech Tandem-R (5,14). Een verklaring hiervoor kunnen wij niet geven al dient opgemerkt te worden dat bij het kalibratie-experiment gewerkt is met artificieel materiaal en bij de Hybritech-vergelijkingen de juiste biologische matrix, zijnde serum, is gebruikt. Het heeft geen zin om te kijken naar enquêtes georganiseerd door de Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, enquêtes die ook in Nederland een zekere populariteit genieten, want hierin wordt veelal gebruik gemaakt van met vrij

**Tabel 3.** De LWBA-enquêtes van het jaar 2000 voor de PSA-2 en de PSA-E bepaling

LWBA	PSA-2	PSA-E	LG (V.C.%)
2000/1 C	3,26	4,88	4,78 (12,5)
2000/1 D	1,54	2,38	2,30 (13,9)
2000/2 C	0,26	0,49	0,50 (23,7)
2000/2 D	2,05	3,21	3,27 (15,7)
2000/3 C	7,60	10,06	10,20 (13,8)
2000/3 D	15,01	17,70	18,50 (13,6)
2000/4 C	0,45	1,05	0,97 (24,0)
2000/4 D	< 0,10	0,21	0,20 (41,0)

Resultaten PSA in µg/l; LG: Landelijk Gemiddelde.

PSA verrijkt onderzoeksmateriaal. Het beeld dat dan ontstaat is vergelijkbaar met de resultaten die wij vonden bij vergelijking van de met de diverse methodes gemeten oplossingen die alleen vrij PSA bevatten (figuur 6). Het is immers bekend dat PSA-2 gevoeliger is voor vrij dan voor gebonden PSA. In het algemeen kan echter gezegd worden dat bij de Duitse rondzendingen de verschillen tussen de Bayer-groep en de gemiddelden zelfs groter zijn dan in de LWBA-enquêtes gevonden worden.

Wij hebben niet expliciet onderzoek gedaan naar de vraag of de nieuwe methode PSA wel of niet equimolair meet. Het lijkt echter zeer waarschijnlijk dat dit het geval is. Algemeen wordt aangenomen dat de oorspronkelijke Hybritech Tandem-E die "vertaald" is naar de Access, PSA min of meer equimolair meet. Daarnaast claimen Abbott en Roche ook equimolariteit voor hun methodes. In alle gevallen correleert PSA-E goed met deze methodes. Verder ondersteunen de figuren 5 en 6 deze uitspraak gezien het feit dat de toepassing van een standaard voornamelijk bestaande uit gecompliceerd PSA (Stanford 90:10 PSA Calibrator) en één bestaande uit vrij PSA (CRM 613 PSA), goed vergelijkbare resultaten laten zien voor PSA-E, Access-PSA en Elecsys-PSA. Er dient in dit verband opgemerkt te worden dat het begrip equimolariteit ook enigszins artificieel is. Niet alleen dat de matrix van het onderzoeksmateriaal (Stanford 90:10 PSA Calibrator en CRM 613 PSA) deze kwalificatie verdient, ook het feit dat PSA met meer eiwitten dan alleen  $\alpha_1$ -antichymotrypsine (ACT) een complex vormt, maakt dat de definitie van equimolariteit nuancering behoeft. Het is niet in alle gevallen bekend bij de verschillende bepalingmethoden welke antilichamen met welke PSA-vormen anders dan vrij en ACT-gebonden PSA reageren.

Concluderend willen wij stellen dat de derde generatie PSA-bepaling (PSA-E) een stap vooruit is ten opzichte van de bestaande versie (PSA-2) en wat betreft precisie en juistheid een goede afspiegeling is van de huidige state-of-the-art met betrekking tot totaal-PSA. Deze laatste kwalificatie geldt in onze ogen ook de praktische hanteerbaarheid. De methode is snel (ongeveer 15 minuten) en vergt weinig voorbereiding.

## Dankbetuiging

Deze evaluatie werd mogelijk gemaakt door de firma Bayer. Hiervoor werden een ACS:180 analyzer geplaatst en reagentia verstrekt.

## Literatuur

1. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996; 7: 3-16.
2. Zhou Am, Tewari PC, Bluestein BI, Caldwell GW, Larsen FL. Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem* 1993; 39: 2483-2491.
3. Bluestein B, Zhou A, Tewari P, Comerci C, Schubert W, Larsen F. Multi-site clinical evaluation of an automated chemiluminescent immunoassay for prostate specific antigen (ACS PSA). *Tumor Marker Oncol* 1992; 7: 41-60.
4. Bangma CH, Blijenberg BG, Schröder FH. Variabiliteit van uitslagen van prostaatspecifiek antigeen met 6 bepalingmethoden. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 813-817.
5. Tewari P, Keelan M, Farrington K, Christensen S, Comerci C, Bluestein B, Maimonis P. ACS PSA2, a new immunoassay to measure prostate specific antigen in serum. *Proc XVI Int Congr Clin Chem*, London 1996; p.151.
6. Blijenberg BG, Storm BN, Boeken Kruger AE, Schröder FH. On the standardization of total prostate-specific antigen: an exercise with two reference preparatons. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 545-552.
7. Passing H, Bablok W. A new biomedical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 709-720.
8. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.
9. Blijenberg BG, Bangma CH, Kranse R, Eman I, Schröder FH. Analytical evaluation of the new Prostatu<sup>TM</sup> PSA free/total assay for prostate-specific antigen as part of a screening study for prostate cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 111-114.
10. Blijenberg BG, Kranse R, Eman I, Schröder FH. Some analytical considerations on the measurement of prostate-specific antigen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 817-821.
11. Stamey TA. Lower limits of detection, biological detection limits, functional sensitivity, or residual cancer detection limit? Sensitivity reports on prostate-specific antigen assays mislead clinicians. *Clin Chem* 1996; 42: 849-852.
12. Junker R, Brandt B, Semjonow A, Erren M, Zechel C, Assman G. The biologic lower detection limit of six ultrasensitive PSA assays. *Anticancer Research* 1999; 19: 2625-2628.
13. Büttner J. Reference materials and reference methods in laboratory medicine: a challenge to international cooperation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 571-577.
14. Brawer MK, Bankson DD, Haver VM, Petteway JC. Comparison of three commercial PSA assays: results of standardization of the Ciba Corning method. *Prostate* 1997; 30: 269-273.
15. Hänseler E, Keller B, Keller H. Variance function as basis for assessment of test performance: methodological studies with two assays of prostate-specific antigen. *Clin Chem* 1994; 40: 2046-2052.
16. Mora-Brugues J, Gascon-Roche N, Rodriguez-Espinosa J, Cortes-Rius M, Gonzelez-Sastre F. Evaluation of Ciba Corning ACS:180 automated immunoassay system. *Clin Chem* 1994; 40: 407-410.
17. Römer M, Haeckel R, Capelli M, Rocipon J. The analytical performance of the Ciba Corning ACS:180 automated immunoassay system. A multicentre evaluation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 395-407.
18. Cattini R, Robinson D, Gill O, Jolley N, Bacarese-Hamilton T. Measurement of prostate-specific antigen in serum using four different immunoassays. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 181-185.
19. Schambeck CM, Schmeller N, Stieber P, Jansen HM, Pahl H, Schneider W, Fateh-Moghadam A. Methodological and clinical comparison of the ACS prostate-specific antigen assay and the Tandem-E prostate specific antigen assay in prostate cancer. *Urology* 1995; 46: 195-199.
20. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacomo, AF. Reference material for PSA: The IFCC standardization study. *Clin Biochem* 1998; 31: 475-481.
21. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery-what we have learned and where we are going. *Urol* 1999; 162: 293-306.
22. Blijenberg BG, Storm BN, van Zelst BD, Boeken Kruger AE, Schröder FH. New developments in the standardization of total prostate-specific antigen. *Clin Biochem* 1999; 32: 627-634.

## Summary

*The measurement of total-PSA on the ACS:180 in perspective. Zelst BD van, Blijenberg BG and Schröder FH. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 3-8.*

This article describes the evaluation of the new assay for total PSA of the Bayer company for measurement on the ACS:180. We compared this PSA-E assay with the PSA-2 (the precursor assay) and with other PSA assays like the ones on the Elecsys, Access and IMx. We used screening samples as well as clinically defined samples. We also studied the detection limit, day-to-day variation and standardization of the method. The screening samples yielded a correlation coefficient for PSA-E vs. respectively PSA-2, Access-PSA, Elecsys-PSA and IMx-PSA of 0.92, 0.98, 0.96 and 0.97 with corresponding slopes of 1.14, 0.94, 0.89 and 1.04. The clinical samples yielded a correlation coefficient for PSA-E vs. respectively PSA-2, Elecsys-PSA and IMx-PSA of 0.92, 0.98 and 0.97 with corresponding slopes of 1.12, 0.92 and 0.91. These data show that the new Bayer assay is certainly compatible with other routinely used PSA assays and, in addition, concerning accuracy, an improvement compared to PSA-2. Looking at the data of the detection limit, day-to-day variation and standardization, we feel that the PSA-E is capable of meeting the demands of immuno-assays for total PSA.

*Key-words: PSA; ACS:180; assay comparison; evaluation*