

23. Kovalevskaya G, Birken S, Kakuma T, O'Connor JF. Early pregnancy human chorionic gonadotropin (hCG) isoforms measured by an immunometric assay for chorionicarcoma-like hCG. *J Endocrinology* 1999; 161: 99-106.
24. Cole LA, Shahabi S, Butler SA, Mitchell H, Newlands ES, Behrman HR, Verrill HL. Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic diseases. *Clin Chem* 2001; 47: 308-315.
25. Cole LA, Sutton JM, Higgins TN, Cembrowski GS. Between-method variation in human chorionic gonadotropin test results. *Clin Chem* 2004; 50: 874-882.
26. Stenman UH, Bidard JM, Birken S, Mann K, Nisula B, O'Connor J. Standardization of protein immunoprocures. Choriogonadotropin (CG). *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1993; 216: 42-78.
27. Kovalevskaya G, Birken S, Kakuma T, Ozaki N, Sauer M, Lindheim S, Cohen M, Kelly A, Schlatterer J, O'Connor JF. Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary characterization of the hyperglycosylated hCG epitope. *J Endocrinology* 2002; 172: 497-506.
28. Berger P, Schwarz S, Spottl G, Wick G, Mann K. Variants of human chorionic gonadotropin from pregnant women and tumor patients recognized by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 347-351.
29. Stenman U-H. Standardization of assays for human chorionic gonadotropin. *Clin Chem* 2004; 50: 789-800.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 16-17

Prostaatspecifiek antigeen: biochemie

R.H.J. BRUIJNS

Prostaatspecifiek antigeen (PSA) is een zeer complex molecuul. Opheldering van de biochemie van het PSA heeft er zeker toe bijgedragen dat het bij uitstek de marker geworden is voor het management van prostaatcarcinoom. PSA is een glycoproteïne met een molecuulmassa van 28.400 Da (1) en bestaat uit 237 aminozuren (2). In het serum komen vijf isovormen voor, twee biologisch actieve welke verschillen in de mate van glycosylering, en drie biologisch inactieve vormen (3). PSA bezit serineproteaseactiviteit vergelijkbaar met chymotrypsine (4) en behoort tot de familie van de kallikreïnes.

Monoklonale antilichamen gericht tegen PSA zijn in 1999 geïdentificeerd door de 'International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine' (ISOBM)-TD-3-workshop (5). Groep 1 omvat de antilichamen welke reageren met het vrij PSA-epitop terwijl groepen 2-6 reageren met de epitopen van de gecomplexeerde vorm.

PSA wordt gesynthetiseerd in de ductus en de epithelcellen van de prostaat, vanwaar het wordt gesecreteerd naar de zaadvloeistof in een concentratie van 0,5-2,0 g/l (6). Uit recente literatuur werd al snel duidelijk dat de prostaat niet het enige weefsel is waar PSA voorkomt (vandaar ook de nieuwe notatie met kleine 's'). PSA wordt ook gevonden in de schildklier (7), bij borsttumoren (8) en bij neuroblastoomcel-

lijnen (9). De biologische functie van het PSA is in de vervloeiing van het semencoagulum middels proteolyse, waardoor de spermatozoa vrijkomen; het speelt zodoende een belangrijke rol in het bevruchtingsproces (10). De meest voorkomende vorm aanwezig in het bloedplasma is het 80-90-kDa-complex van PSA gebonden aan het α_1 -antichymotrypsine (ACT). Vrij PSA vertegenwoordigt een klein ($\pm 15\%$) maar variabel deel van het totale PSA. Kleinere fracties van PSA zijn gebonden aan andere proteaseremmers, het merendeel aan α_2 -macroglobuline (A2M), maar ook aan de inter- α -trypsin-inhibitor (IATI) en in hoge concentraties aan het α_1 -antitrypsine (AAT). In de zaadvloeistof is zo'n 5% van het PSA tevens gebonden aan de 'protein C inhibitor' (11). Vrijwel alle commerciële assays voor PSA kunnen het vrij PSA, PSA-ACT, de PSA-AAT-complexen en waarschijnlijk ook de PSA-IATI aantonen. De PSA-A2M-complexen worden niet aangetoond omdat het PSA ingevangen wordt door het A2M en zodoende niet herkend kan worden door het monoklonale antilichaam.

In vitro wordt tot 60% van het uit zaadvloeistof afkomstige vrij PSA binnen 1-3 uur gebonden aan het A2M bij 37 °C. Binding aan het ACT duurt ongeveer 24 uur en aan AAT 48 uur. Na prostatectomie zal de serum-PSA-waarde binnen 4 weken tot onder de 0,01 $\mu\text{g/l}$ dalen. Stijging boven deze waarde is dan indicatief voor een terugval in de ziekte (12). Als de PSA-waarde gedurende drie jaar onder de 0,01 $\mu\text{g/l}$ blijft is de kans dat er weer een prostaatcarcinoom ontstaat kleiner dan 8% (13). Commercieel verkrijgbare assay's voor de bepaling van het totale PSA hebben een zeer lage detectielimiet (0,003 $\mu\text{g/l}$ tot 1,0 $\mu\text{g/l}$). Het merendeel van de commercieel verkrijgbare kalibra-

Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, Academisch Ziekenhuis Groningen

Correspondentie: Dr. Ing. R.H.J. Bruijns, AZG, Pathologie en Laboratoriumgeneeskunde, Postbus 30001, 9700 RB Groningen
E-mail: r.h.j.bruijns@lc.azg.nl

toren is gebaseerd op de 'Stanford University Reference Materials' met de 90:10-verhouding van het PSA-ACT-complex en vrij PSA. Dit heeft ervoor gezorgd dat de interassayvariatie van totaal PSA drastisch is afgenomen. Deze kalibrator is tevens door de WHO geaccepteerd als de eerste internationale standaard voor totaal PSA en staat nu bekend als de 'National Institute of Biological Standards and Control (NIBSC) reference 96/668' (14).

Toename van de PSA-concentratie over de jaren kan behulpzaam zijn bij de differentiatie tussen benigne en maligne ziekteprocessen. Hiertoe dient de PSA minimaal drie maal bepaald te worden met een interval van 12 tot 18 maanden (15). Aangezien de PSA een leeftijdsafhankelijke toename vertoont zal de jaarlijkse mediane toename in een gezonde populatie ongeveer 0,09 µg/l bedragen. Als de PSA-toename meer dan 0,75 µg/l per jaar bedraagt dan is dit indicatief voor maligniteit. Serum-PSA stijgt ongeveer 30 minuten na ultrasonografie, prostaat massage of naaldbiopsie (16). Hierdoor wordt er meestal pas 3 dagen na onderzoek bloed afgenomen voor de PSA-bepaling na massage en zelfs tot 6 weken gewacht na naaldbiopsie. Ook na ejaculatie kunnen verhoogde waarden gevonden worden (17). Tevens dient er rekening mee gehouden te worden dat onder invloed van hormoontherapie PSA-waarden kunnen stijgen. Serum-PSA-concentraties, ongeacht de waarde, zijn niet bewijzend voor aanwezigheid of afwezigheid van prostaat kanker. PSA-testen dienen bij voorkeur vergezeld te worden door een rectaal onderzoek omdat de combinatie meer kankers detecteert. Prostaatbiopsie is noodzakelijk voor de definitieve diagnose, prostaat kanker.

Literatuur

1. Belanger A, Halbeek H van, Graves HC, Grandbois K, Stamey TA, Huang L, Poppe I, Labrie F. Molecular mass and carbohydrate structure of prostate specific antigen: studies for establishment of an international PSA standard. *Prostate* 1995; 27: 187-197.
2. Lundwall A, Lilja H. Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* 1987; 214: 317-322.
3. Zhang WM, Leinonen J, Kalkkinen N, Dowell B, Stenman UH. Purification and characterization of different molecular forms of prostate-specific antigen in human seminal fluid. *Clin Chem* 1995; 41: 1567-1573.
4. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3166-3170.
5. Paus E, Nustad K, Borner OP. Epitope mapping and affinity estimation of 83 antibodies against prostate-specific antigen. *Tumour Biol* 1999; 20 Suppl 1: 52-69.
6. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2: 89-96.
7. Magklara A, Cheung CC, Asa SL, Diamandis EP. Expression of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in the thyroid gland. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 171-180.
8. Blankenstein MA, Veldkamp AI, Jongh-Leuvenink J de, Duijnhoven JLP van. Detection of prostate-specific antigen (PSA) in breast cancer cytosols. Abstract XVI Int. Congress on Clinical Chemistry, London, UK, 1996.
9. Mannello F, Malatesta M, Luchetti F, Papa S, Battistelli S, Gazzanelli G. Immunoreactivity, ultrastructural localization, and transcript expression of prostate-specific antigen in human neuroblastoma cell lines. *Clin Chem* 1999; 45: 78-84.
10. Fichtner J, Graves HC, Thatcher K, Yemoto C, Shortliffe LM. Prostate specific antigen releases a kinin-like substance on proteolysis of seminal vesicle fluid that stimulates smooth muscle contraction. *J Urol* 1996; 155: 738-742.
11. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology* 1995; 45: 729-744.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 131-138.
13. Stein A, deKernion JB, Smith RB, Dorey F, Patel H. Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 942-946.
14. World Health Organisation. *WHO Report 1999*. WHO Expert Committee on Biological Standardisation. Geneva: World Health Organisation, 1999.
15. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358-1368.
16. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992; 147: 810-814.
17. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 511-516.