

## Bij welke totaal-PSA-grenzen heeft de F/T-ratio meerwaarde

J. ten KATE<sup>1</sup>, D. EEKERS<sup>2</sup>, M. de GROOT<sup>3</sup>, M. NAP<sup>4</sup> en F. van GILS<sup>2</sup>

PsA werd in 1986 op de markt gebracht en wordt klinisch zeer frequent gebruikt. De kleine letter s in het PsA is geen vergissing van de drukker, maar is hier even opzettelijk aangebracht om de aandacht te vestigen op het feit dat de specificiteit van de merker nogal te wensen overlaat. Vanwege die lage specificiteit is het zoeken naar additionele merkers steeds doorgegaan. Na acceptatie door de FDA in 1994 als merker voor het prostaatcarcinoom voor mannen van boven de 50 jaar in combinatie met digitaal rectaal onderzoek, werd in 1998 het vrij PSA toegevoegd voor totaal-PSA-waarden welke tussen de 4 en 10 ng/ml liggen. Het gebruik van het percentage vrij PSA heeft ook in Nederland haar intree gedaan. De manier waarop deze nieuwe parameter wordt ingezet blijkt zeer verschillend te zijn. De twee meest zuidelijke ziekenhuizen in ons land (Maastricht en Heerlen) hebben besloten om bij iedere PSA-aanvraag automatisch een fPSA toe te voegen. Zij bleken tijdens het symposium in Utrecht de enige twee ziekenhuizen waar deze strategie wordt gehanteerd. Dat levert een unieke dataset, op basis waarvan een gedegen analyse kon worden gemaakt over de meerwaarde van deze parameter voor de diagnostiek van het prostaatcarcinoom.

Vanuit de database van de klinische pathologie (PALGA) werden alle resultaten van de prostaatbiopoten van twee jaren geselecteerd, 408 gevallen werden op deze manier in de studie gebruikt. De aan de biopoterdatum voorafgaande PSA, inclusief de F/T-ratio, werd aan deze resultaten gekoppeld, waarbij de PSA-uitslag op z'n langst 3 maanden het biopt vooraf mag gaan. De uitslag van de klinische pathologie werd als gouden standaard gebruikt, zodat op deze manier ROC-curves konden worden geconstrueerd.

Een aantal 'areas under the curve' (AUC's) van totaal PSA en van de F/T-ratio staan gegeven in tabel 1. Het is duidelijk dat de F/T-ratio een evidente meerwaarde heeft voor de twee getoonde ranges, maar niet voor de hele totaal-PSA-range. Op basis van een statistische analyse konden we aantonen, dat bij PSA-waarden tot

40 ng/ml de F/T-waarden een significant hogere AUC opleveren (1). Op basis van deze gegevens kan geanalyseerd worden dat het aantal biopoten met ca. 20% gereduceerd kan worden, zonder dat de sensitiviteit geweld wordt aangedaan, en deze winst dus niet ten koste gaat van fout-negatieve gevallen (zie tabel 2).

Deze resultaten zijn in lijn met de resultaten van Stephan et al. (2) die op basis van zijn multicenter-onderzoek kon aantonen dat het gebruik van de F/T-ratio ook een enorme toename van de AUC tot gevolg had. Hij ging nog een stap verder door gebruik te maken van een 'neural network', waarbij hij als input gebruik maakte van het prostaatvolume, de uitslag van het digitaal-rectaal onderzoek, de leeftijd, de PSA-concentratie en de F/T-ratio. In de PSA-range van 2-20 ng/ml zag hij een toename van de AUC van 0,57, via 0,70 naar 0,85 voor resp. totaal PSA, F/T-ratio en op basis van gebruik van een 'artificial neural network'. De waarden 0,57 en 0,70 komen goed overeen met onze bevindingen. De AUC van 0,87 op basis van het 'neural network' is een verdere verbetering. Het objectiveren van de keuze 'to b(iopt) or not to b(iopt)', wordt dus kennelijk met meer betrouwbaarheid gemaakt op basis van een 'artificial neural network' (ANN) dan op basis van een persoonlijke inschatting van een arts in samenspraak met zijn / haar patiënt. Het aantal biopoten kan op deze manier nog verder teruggedrongen worden, zonder dat het ten koste gaat van de sensitiviteit.

We zouden met elkaar na moeten denken over hoe deze kennis binnen de gezondheidszorg ingevoerd kan worden; of moet dat niet? Aan ons de keus.

N.B. Voor ieder soort assay zal het ANN opnieuw aangeleerd en gevalideerd moeten worden.

**Tabel 1.** 'Area under the curve' (AUC) van PSA en de F/T ratio voor verschillende ranges van PSA

PSA-range	PSA	F/T-ratio
hele range	0,744	0,727
4-10 ng/ml	0,564	0,740
2-15 ng/ml	0,576	0,705

**Tabel 2.** Sensitiviteit en specificiteit van PSA en de F/T-ratio bij PSA-waarden tussen de 2 en 40 ng/ml, bij verschillende afkapwaarden

PSA-range (n)	Afkapwaarde	Sensitiviteit	Specificiteit
2-40 (324)	4 ng/ml	93	13
	>18%	78	53
	>25%	93	32

Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium, Maaslandziekenhuis, Sittard<sup>1</sup>, Maastricht Clinic, Maastricht<sup>2</sup>, Klinisch Chemisch Laboratorium, Atriummc, Heerlen, nu: Amphibia Ziekenhuis, Breda<sup>3</sup> en Klinische Pathologie, Atriummc Heerlen<sup>4</sup>

Correspondentie: Dr. J. ten Kate, Maaslandziekenhuis, Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium, Postbus 5500, 6130 MB Sittard  
E-mail: j.tenkate@orbisconcern.nl

## 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.