

7. Rapport Herstructurering Opleiding Klinische Chemie. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Utrecht, maart 2008.
8. Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, van der Horst M, Kootstra-Ros JE, van Loon D, Volmer M, Wulkan R. Een kwaliteitsprogramma met externe rondzending voor interpretatie van laboratoriumuitslagen. Ned Tijdschrift Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 192-194.
9. White CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical practice guidelines for evaluation of anemia. *Kidney Intern* 2008; 74: 54-56.
10. Wigman J, Notermans R, Van Assen M. Operational excellence verlangt continue verbeteren. *Operational Management*, 2008; 24: 8-13.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 168-173

## PSA 1960 - 2010: een bijzondere periode

B.G. BLIJENBERG

In dit artikel wordt de geschiedenis van prostaat-specifiek antigeen (PSA) beschreven vanaf de eerste publicatie uit 1960. Sindsdien is er een immense belangstelling gegroeid voor deze tumormerkstof op velerlei gebied: urologie, biochemie, klinische chemie en epidemiologie. Gekozen is voor het bespreken van enkele aspecten, te weten de geschiedenis van het onderzoek met betrekking tot PSA, de analytische aspecten van de bepaling en de toepassing ervan.

*Trefwoorden: prostaatspecifiek antigeen; PSA; geschiedenis*

In dit artikel zal een beschrijving worden gegeven van enige bijzondere aspecten van de geschiedenis van prostaatspecifiek antigeen (PSA) aan de hand van literatuuronderzoek en eigen ervaringen (1-5). Het is niet de bedoeling en ook nauwelijks doenlijk om in kort bestek volledig te zijn. Daarvoor is de ontwikkeling van allerhande zaken rond PSA, zoals beschreven in de overweldigende hoeveelheid literatuur, in dezen te complex.

Kijken wij naar de literatuur en gebruiken wij daarvoor PubMed met als zoekterm prostate-specific antigen, dan ontstaat het volgende beeld. In totaal zijn er over PSA gedurende de periode 1984 - 2009, 18.725 artikelen gepubliceerd. Verdelen wij deze periode in drie willekeurig gekozen segmenten dan blijkt dat van 1984 - 1989 er in totaal 58 artikelen zijn te vinden, van 1994 - 1999, 2.262 en van 2004 - 2009, 6.945. Met recht kan gesproken worden van een stormachtige ontwikkeling en groei.

Zulks kan ook gezegd worden van de commerciële aandacht voor de bepaling van PSA. Rond 1990 waren er circa 5 verschillende methodes in omloop en

bijna tien jaar later ongeveer 75 (persoonlijke mededeling A. Semjonow, Universitätsklinik, Münster, Duitsland). Zeker dient hier ook te worden vermeld de grote aandacht die PSA in de media heeft gekregen. Alles overziende wordt duidelijk dat in het klinisch-chemische bepalingenpakket er nauwelijks een parameter te vinden is die in zo korte tijd, vanaf omstreeks 1990, zo veel en zo divers aandacht heeft gekregen als PSA.

In het onderstaande is gekozen voor een drietal onderdelen, te weten de ontwikkeling van het onderzoek betreffende PSA gedurende de eerste decennia vanaf 1960, de activiteiten met betrekking tot de analyse van PSA, met name gedurende het tijdvak van ca. 1990 tot heden, en tot slot de toepassing van PSA als tumormerkstof, vooral bij de vroege opsporing van prostaatkanker. De basis van deze keuze is goeddeels gelegen in het gegeven dat het Erasmus MC in deze onderwerpen, met name bij de methodologie en de toepassingen, een rol heeft gespeeld en nog speelt. Uiteraard is over PSA meer te vermelden dan alleen deze onderdelen.

### Geschiedenis

Het begin van de geschiedenis van PSA kan gevoeglijk gesteld worden op het jaar 1960, het jaar waarin Flocks en medewerkers voor het eerst rapporteerden over de identificatie van antigenen specifiek voor prostaatweefsel (6). Flocks toonde ook aan dat de antigenen van benigne en maligne prostaatweefsel vergelijkbaar waren. Nadere karakterisering is door hem niet beschreven.

De eerste twee decennia na 1960 laten een verwarrend beeld zien met betrekking tot het prostaatonderzoek. Verwarrend vanwege de verschillende uitgangspunten van de bij dit onderzoek betrokken onderzoeksgroepen en vanwege een verschillend woordgebruik van geïsoleerde eiwitten of eiwitfracties afkomstig van weefsel, semen of bloed. Daarnaast waren de gebruikte isolatietechnieken in de eerste jaren nog weinig geavanceerd en liet met name de immunochemische karakterisering van eiwitfracties te wensen over.

---

*Oud-stafid Afdeling Klinische Chemie, Erasmus MC, Rotterdam*

E-mail: b.g.blijenberg@planet.nl

Ablin en medewerkers borduurden rond 1970 voort op het werk van Flocks hetgeen resulteerde in de ontdekking van twee antigenen die specifiek voor de prostaat bleken te zijn, één zijnde prostaat-zure-fosfatase en een tweede dat nadere karakterisering behoeft en later PSA bleek te zijn. Zij gebruikten normaal, benigne en maligne prostaatweefsel voor hun onderzoek (7, 8). Ongeveer dezelfde tijd rapporteerden Hara en medewerkers onderzoek vanuit een forensische invalshoek, in 1966 en later in 1971, helaas in het Japans waardoor het in eerste instantie weinig aandacht kreeg (9, 10). Zij gaven het door hen geïsoleerde eiwit uit humaan semen de naam  $\gamma$ -seminoproteïne. In het decennium na 1970 wordt het prostaatonderzoek gedomineerd door het Roswell Park Cancer Institute in Buffalo (Verenigde Staten) onder leiding van Chu (2).

Li en Beling isoleerden en karakteriseerden in 1973 een component uit humaan semen met majeure antigenen eigenschappen die zij E1 noemden op basis van elektroforetische mobiliteit (11). Dit antigeen zou semenspecifiek zijn en waarschijnlijk niet afkomstig uit de prostaat. Onafhankelijk daarvan beschreef Sensabaugh (Berkeley, Verenigde Staten), die ook op zoek was naar een goede forensische merkstof, in 1978 de isolatie uit semen van een eiwit dat hij p30 noemde vanwege de geschatte moleculaire massa van 30.000 D (12). Gebruikmakend van hetzelfde antilichaam als Li en Beling, toonde Sensabaugh aan dat p30 en E1 gelijke eiwitten waren. Hij beschreef de prostaat als de bron van p30. De isolatiemethode van Sensabaugh is later, na verfijning, door de National Committee on Clinical Laboratory Standardization (NCCLS) gebruikt voor de bereiding van PSA-referentiepreparaten, de zogenaamde Stanford Calibrators zoals geïnitieerd door Stamey (zie onder).

Wang en medewerkers waren ten slotte in 1979 degenen die een prostaatspecifiek antigeen uit prostaatweefsel isoleerden en zuiverden (13). Zij vonden een moleculaire massa van 33.000 - 34.000 D en noemden het in eerste instantie PA. Nadere karakterisering benadrukte de specificiteit van dit antigeen voor de prostaat, vandaar de sindsdien in gebruik zijnde afkorting PSA. In 2002 werd het artikel van Wang opnieuw gepubliceerd als 'milestone article' in de Journal of Urology (14). In verschillende publicaties is later beschreven dat 'Wang-PSA',  $\gamma$ -seminoproteïne, E1 en p30 identiek zijn (15, 16). Papsidero et al. toonden PSA in serum van gemetastaseerde prostaatkankerpatiënten aan en ook dat dit identiek was met PSA in prostaatweefsel (17). Hierna ontwikkelden Kuriyama en Papsidero in 1980 de eerste gevoelige immunochemische bepalingmethode voor PSA in serum (18).

Beschouwt men het vorenstaande, dan is duidelijk dat de immense belangstelling die voor PSA na de jaren '80 van de vorige eeuw is ontstaan, een betrekkelijk lange 'incubatieperiode' heeft gekend voordat er sprake kon zijn van een klinische toepassing. Van verschillende kanten is bijgedragen aan de kennis met betrekking tot PSA. Er is daardoor ook nogal eens sprake geweest van rivaliteit en animositeit tussen verschillende onderzoekers, getuige bijvoorbeeld de heftige woordenwisseling tussen Ablin en Chu op het ISOBM-congres in Montreal in 1995. Het betrof hier de wetenschappe-

lijke eer voor de ontdekking van PSA. Beide onderzoekers dienen echter in dit verband te worden genoemd, al kan niet worden ontkend dat de groep van Chu in dezen een vooraanstaande en praktische rol heeft gespeeld, hetgeen ook moge blijken uit de toekenning van een patent op de ontdekking en identificatie van PSA aan Chu in 1984.

### Methodologie

Al werd de eerste PSA-bepaling in 1980 gepubliceerd, 1986 kan gevoelig worden beschouwd als het beginjaar van grootschalige PSA-activiteiten, zowel commercieel als wetenschappelijk. In dat jaar namelijk werd de eerste commerciële methode ter bepaling van PSA op de markt gebracht die erkend werd door de Amerikaanse Food and Drugs Association (FDA) : de Hybritech-Tandem-R, een radio-immunochemische methode. Vermeld werd de toepassing als merkstof bij het vervolgen van patiënten met prostaatkanker. In 1994 werd deze toepassing door de FDA uitgebreid: "...as an aid in the diagnosis of prostate cancer in conjunction with digital rectal examination".

Na de introductie van de radiochemische uitvoering werd ook een enzym-immunochemische versie in omloop gebracht: Hybritech-Tandem-E. Reeds in 1981 was Hybritech begonnen met de ontwikkeling van een methode gebaseerd op een combinatie van twee monoklonale antilichamen tegen PSA (19).

Hybritech heeft in de jaren na de commerciële introductie een zeer dominante rol gespeeld in de 'PSA-wereld'. De vroege lancering van de Tandem-methode gecombineerd met de vertrouwenwekkende erkenning door de FDA hebben hieraan zeker bijgedragen, waardoor zeer veel klinisch onderzoek in den beginne werd gepubliceerd dat was uitgevoerd met de Hybritech-methoden. Concurrerende fabrikanten konden dan ook vaak weinig anders doen dan de door hen ontwikkelde methoden te ijken op de Tandem-PSA, een ontwikkeling die vanwege het commerciële aspect en vanwege het niet voorhanden zijn van een eenduidige standaard alsmede een welomschreven referentiemethode, niet voldeed aan de eisen gesteld in het in de klinische chemie ontwikkelde referentiesysteem (20).

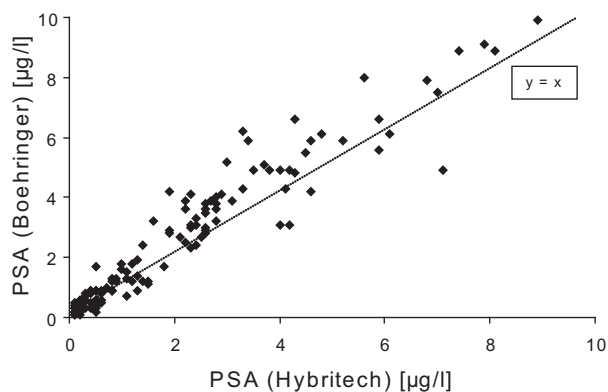
Er is nog een tweede aspect dat in dezen dient te worden genoemd, zij het een indirect. Hybritech kwam al vroeg uit met een publicatie over de referentiewaarden voor PSA (21). De bovengrenswaarde van 4  $\mu\text{g/l}$ , komend uit een onderzoek uit 1986 met 472 mannen zonder aanwijzing van prostaatpathologie, heeft vele jaren min of meer een 'heilige' status gehad. Later onderzoek, waarbij de leeftijd van de referentiegroep werd meegenomen, heeft deze waarde aanzienlijk gनुanceerd.

De dominante positie van de Hybritech PSA-methoden ten spijt, betekende het een en ander nog niet dat in het begin van de jaren '90 van de vorige eeuw de resultaten van de verschillende methoden goed vergelijkbaar waren. Integendeel, diverse publicaties gaven verschillen van een factor twee in juistheid aan. Daarnaast betekende een afstemming op Hybritech nog niet vanzelfsprekend een goede correlatie met Hybritech, zoals bleek bij de evaluatie van een in 1992 geïntroduceerde methode van de firma Boehringer, in Rotterdam (zie figuur 1).

Hierbij werd een willekeurig aantal niet nader gedefinieerde serummonsters gebruikt, met PSA-waarden in een klinisch belangrijk bereik: 0 - 10 µg/l. De figuur is een goede weergave van de analytisch-chemische verwarring die er in die jaren heerste met betrekking tot de kwaliteit van in omloop zijnde PSA-methoden (toen naar schatting een tiental, inclusief 'home made'-methoden). Hoewel deze eerste Boehringer-versie (die maar kort op de markt is geweest en na ca. twee jaar werd vervangen door een nieuwere versie) was gekalibreerd op Hybritech en uitvoerig geëvalueerd in verschillende centra, werd tevens een bovengrens voor het referentiegebied van 6 µg/l aanbevolen, hetgeen tot veel kritiek heeft geleid.

In 1992 nam Stamey het initiatief tot het organiseren van een internationale 'Stanford-conference on PSA' om te komen tot een gemeenschappelijke standaard voor de bepaling van PSA. Bij deze conferentie waren verschillende officiële gremia (WHO, NCCLS, enz.) en vooraanstaande onderzoekers aanwezig, maar met name ook de industrie. Bij de tweede Stanford-conference in 1994 werden besluiten genomen waarmee deze industrie aan het werk kon (22). Het eindresultaat was erkenning van deze besluiten, zijnde de voorgestelde PSA-kalibratoren voor vrij en totaal-PSA, door de WHO in 1999 (23). De meeste fabrikanten van PSA-methoden namen deze referentiepreparaten op in hun kalibratieprotocol. Ook in Europa werd van 1996 tot eind 1998 een programma ter ontwikkeling van een PSA-referentiepreparaat uitgevoerd, in het kader van het Standard Reference and Testing Programme van het Communautair Referentiebureau van de Europese Gemeenschap. Dit heeft geleid tot het Certified Reference Material CRM 613. Waarschijnlijk door de afwezigheid van de industrie (behalve de producent van het materiaal) en door de eerdere ontwikkeling van de 'Stanford Calibrator', is het gebruik van dit preparaat beperkt gebleven. Niettemin is het als BCR 613 nog steeds opgenomen in de catalogus van het Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) van de Europese Commissie.

Min of meer tegelijkertijd was een geheel andere ontwikkeling in gang gezet door de International Society for Developmental Biology and Medicine



**Figuur 1.** Vergelijking totaal-PSA Hybritech versus Boehringer (n = 214). De lijn  $y = x$  is getekend in de figuur. De regressievergelijking volgens Passing en Bablok luidt:  $y = 1,64 x (43)$ .

(ISOBM) op basis van eerder gepubliceerd werk van Lilja en Stenman (onafhankelijk van elkaar) in 1991 (24, 25). Lilja en Stenman waren de eersten die aantoonde dat PSA bestond uit twee fracties: het vrije PSA en het PSA dat voornamelijk is gebonden aan  $\alpha_1$ -antichymotrypsine. De gedachte ontstond dat de, inmiddels vele, bekend zijnde antilichamen verschillend reageerden met de genoemde PSA-fracties. Uit deze gedachte is het grote internationale ISOBM-onderzoek voortgekomen naar de werking van in totaal 83 PSA-antilichamen. Dit resulteerde in een publicatie in 1999 (26). Het sleutelbegrip dat hierna opgeld deed, al was het al eerder gedefinieerd, was het begrip equimolariteit, waarmee werd bedoeld de gelijkwaardige meting van vrij en gecomplexeerd PSA (27, 28).

Beide ontwikkelingen hebben zeker bijgedragen aan de verbetering van de vergelijkbaarheid tussen de op de markt zijnde methoden ter bepaling van PSA. Een fabrikant kon hierna nauwelijks meer beweren dat zijn methode niet-equimolair en niet-herleidbaar naar de WHO-kalibratoren was. Echter, het doel van volledige gelijkwaardigheid van de verschillende methodes is nog niet bereikt, vanwege het ontbreken van een referentie-bepaling voor totaal PSA, evenals een voor vrij (29, 30).

Illustratief in dezen is een vergelijking van de resultaten van twee SKML-enquêtes voor totaal PSA, gehouden in begin 1997, voor de invoering van de resultaten van beide studies, en in 2007, na de invoering ervan. Het een en ander is weergegeven in tabel 1.

Los van de genoemde veranderingen die qua vergelijkbaarheid duidelijke verbeteringen zijn, laat de tabel ook zien dat methoden kunnen komen en gaan. De in de kolom '2007' vermelde leveranciers vertegenwoordigen circa 95 % van alle deelnemers (circa 125) aan de SKML-enquêtes voor totaal PSA.

Apart dient de firma Beckman-Coulter te worden genoemd. Beckman heeft in 1998 de firma Hybritech overgenomen en vervolgens de Tandem-methode omgewerkt tot een methode toepasbaar op de Access Automatic Immunoanalyzer. De basis van deze methode, die werd ingevoerd in 2000, is gelijk aan de Tandem-versie. Dat wil zeggen dezelfde antilichamen en dezelfde kalibratieprocedure zoals ontwikkeld in 1985.

**Tabel 1.** Resultaten SKML-enquêtes voor totaal-PSA in 1997 en 2007

	1997	2007	WHO 2007
Abbott	5,1	4,4	ja
Bayer	-	4,3	ja
Beckman	-	5,2	ja en nee
Boehringer	4,6	-	-
Chiron	4,0	-	-
DPC	5,7	5,3	ja
Hybritech	5,6	-	-
Roche	-	4,5	ja
Wallac	5,1	-	-

- Twee serummonsters met ongeveer gelijke PSA-concentraties uitgedrukt in µg/l
- Gemiddelde waarden per groep van ten minste 6 deelnemers
- WHO: kalibratie traceerbaar naar WHO-standaard totaal-PSA (WHO 96/670)

Met betrekking tot de keuze van de beide antilichamen heeft Beckman, eigenlijk Hybritech, geluk gehad: de Access-methode is gebleken equimolair te zijn. De kalibratie van de genoemde methode, die een stabiel niveau heeft sinds 1985 zoals Beckman beweert (een groot goed!), liet echter een afwijking van ongeveer 20% zien in geval de WHO-kalibrator voor totaal-PSA werd toegepast (31, 32). De druk op Beckman, vanuit de markt, om te kiezen voor een kalibratie op basis van de WHO-kalibratoren werd echter zodanig groot, dat vanaf juli 2006 werd aangeboden om te kiezen voor ofwel de 'oude' kalibratie of die op basis van de WHO-kalibrator.

Alle analytische aandacht die in de jaren rond 2000 aan PSA is besteed heeft er toe geleid dat in de SKML-enquêtes de variatie rond het landelijk gemiddelde voor totaal PSA de laatste jaren ongeveer 10% is, terwijl die voor vrij PSA (een bepaling die sinds eind jaren '90 door vele laboratoria ook wordt gevoerd) ongeveer 20% bedraagt. Getalsmatig dient dan ook voorzichtigheid te worden betracht bij het hanteren van beslissingen in de klinische praktijk. Dit geldt daarmee ook voor de veel gebruikte ratio vrij/totaal PSA.

### Toepassingen

Hoewel reeds bij de ontwikkeling van de eerste bepalingsmethode voor PSA een toetsing aan klinisch gedefinieerde serummonsters werd uitgevoerd, komt aan Stamey de eer toe dit uitvoerig en systematisch te hebben gedaan. In een studie uit 1987 werd het gebruik van PSA als tumormerkstof onderzocht aan de hand van 2200 serummonsters afkomstig van prostaatkankerpatiënten (33). Later, in 1989, werd in een vier-tal publicaties in de *Journal of Urology* uitgebreid onderzoek beschreven (niet vermeld in de literatuurlijst). De algehele conclusie luidde dat PSA-concentraties correleerden met de mate van uitbreiding van prostaatkanker, gerelateerd waren aan het tumorvolume en dat PSA een betere tumormerkstof was dan prostaat-zurefosfatase. Tevens werd aangetoond dat PSA niet meer detecteerbaar was na radicale prostatectomie.

In latere jaren zijn hierop nog honderden publicaties gevolgd met vele patiëntengroepen, andere en nieuwere PSA-methoden, de toepassing van de ratio vrij/totaal PSA enz., te veel om hier gedetailleerd te beschrijven. Volstaan wordt met een korte weergave van de huidige status van PSA.

- PSA is inmiddels de meest gebruikte tumormerkstof in de klinische oncologie.
- PSA is een goede tumormerkstof, zij het geen ideale, vanwege de soms beperkte klinische sensitiviteit en specificiteit.
- De waarden voor de sensitiviteit en specificiteit zijn afhankelijk van het doel (diagnose, prognose) en de patiëntengroep. Ze zijn bijvoorbeeld hoog bij recidief na radicale prostatectomie.
- Deze sensitiviteit en specificiteit kunnen worden verbeterd door de ratio vrij/totaal PSA te gebruiken en door PSA-resultaten te combineren met andere bevindingen als prostaatvolume en veranderingen van PSA met de tijd ('PSA velocity').
- PSA is niet volledig prostaatspecifiek.

Een belangrijke studie over de biologische variatie van totaal PSA werd in 2005 gepubliceerd. Een kritische analyse van 27 artikelen die tussen 1988 en 2004 verschenen zijn gaf als meest markante resultaten (34) de volgende.

- De biologische variatie heeft implicaties voor screening, diagnose en monitoring.
- Een betrouwbare schatting van de biologische variatie is 20% voor het PSA-bereik van 0,1 tot 20 µg/l bij mannen ouder dan 50 jaar.
- Het tijdsinterval tussen twee metingen dient ten minste één maand te zijn.
- De biologische variatie is methode-onafhankelijk.

Uit het voorafgaande blijkt dat PSA in eerste instantie gedurende jaren in de kliniek is gebruikt als tumormerkstof bij de behandeling en het vervolgen van patiënten met prostaatkanker. Langzamerhand groeide echter de gedachte om PSA ook te gebruiken bij de vroege opsporing van prostaatkanker, een gedachte die zijn oorsprong vond in Amerikaanse statistieken over het voorkomen en verloop van prostaatkanker onder de bevolking in de Verenigde Staten. Catalona was de eerste die in 1991 in een uitvoerige studie publiceerde over de waarde van PSA als screeningstest voor de opsporing van prostaatkanker (35, 36).

In Europa ging in 1994 de European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) van start (37). De studie is een samenwerkingsverband tussen een aantal disciplines: urologie, maatschappelijke gezondheidszorg, epidemiologie, pathologische anatomie en klinische chemie. Deze ambitieuze studie kende een aantal uitgangspunten waaronder de vragen, is screening op prostaatkanker mogelijk en zo ja, hoe? Is screening zinnig (kwaliteit van leven) en daarmee verband houdend de vraag of op basis van de uitkomsten beleid kan worden ontwikkeld. Ook werden serumbanken opgezet om toekomstige ontwikkelingen te kunnen bestuderen.

Gegeven de epidemiologische criteria bleek het nodig om circa 200.000 mannen te onderzoeken, te verdelen in een onderzoeksgroep en een controlegroep. Het geheel is een samenwerking geworden tussen een achttal Europese centra, in België, Finland, Frankrijk, Italië, Nederland, Spanje, Zweden en Zwitserland. Coördinerend centrum: Rotterdam, onder leiding van prof. dr. Fritz H. Schröder. Voor de begeleiding van alle activiteiten alsmede voor de bespreking van tussentijdse resultaten werd een aantal commissies in het leven geroepen, waaronder een PSA Committee (zie [www.erspc.org](http://www.erspc.org)). De laatste commissie is in 1996 ter borging van de kwaliteit van de bepaling van PSA in de diverse centra een samenwerking aangegaan met de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML) (38). Ten einde het verloop van de ziekte in kaart te krijgen was de oorspronkelijke duur van de studie geschat op ten minste 15 jaar. Begonnen werd met drie biopsiecriteria: PSA  $\geq$  4,0 µg/l, rectaal toucher (DRE) en ultrasonografie (TRUS) waarna in 1997 werd besloten alleen PSA  $\geq$  3,0 µg/l te gebruiken. Beleid en voortgang werden, behalve ad hoc, afgestemd bij vergaderingen voor alle betrokkenen, tweemaal per jaar.

Inmiddels is de studie 364 wetenschappelijke publicaties (zie [www.erspc.org](http://www.erspc.org)), vele proefschriften en voordrachten verder. Veel van de gegevens die bij deze onderzoeken zijn verkregen werden gebruikt voor de ontwikkeling van een zogenaamde Prostaatwijzer (zie [www.prostaatwijzer.nl](http://www.prostaatwijzer.nl)). Met dit instrument is het mogelijk om een inschatting te maken van het individuele risico voor een man tussen 55 en 75 jaar op de aanwezigheid van een detecteerbaar prostaatacarcinoom. In 2009 werd de bewerking van de epidemiologische gegevens afkomstig uit alle deelnemende ERSPC-centra gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*, met als conclusie een reductie van de prostaatkankersterfte in de screeninggroep van 20% (39). Daar staat echter tegenover dat deze reductie gepaard gaat met een hoog risico op overdiagnose en overbehandeling. Voor een eventuele aanbeveling voor een bevolkingsonderzoek op prostaatkanker dienen, daarnaast, ook aspecten als kwaliteit van leven, kosten en kosteneffectiviteit in kaart te worden gebracht. Eventuele winst door frequenter te screenen, of een lagere PSA-waarde als biopsie criterium te gebruiken, dient nader geanalyseerd te worden.

### Slot

Er is veel bereikt op het gebied van PSA, zowel klinisch als chemisch. PSA is anno 2009 niet meer weg te denken uit klinische onderzoeksprotocollen met betrekking tot prostaathistologie. Het is echter ook duidelijk dat een kritische benadering van PSA-waarden wenselijk is en dat andere bevindingen noodzakelijk zijn voor een goede beoordeling van prostaathistologie.

Het zoeken naar betere merkstoffen is gaande. De afgelopen jaren heeft de biochemie met betrekking tot PSA veel aandacht gekregen (40). Het is inmiddels bekend dat vrij PSA bestaat uit een aantal eiwitten, net zoals bekend is dat PSA aan meer eiwitten kan worden gekoppeld dan alleen  $\alpha_1$ -antichymotrypsine (41). Onduidelijk is nog hoe het een en ander kan worden ingepast in het metabolisme van PSA, zo er al een verband bestaat tussen de diverse eiwitten. Deze kennis heeft tot nu toe nog niet geleid tot bruikbare toepassingen. Hoop was bijvoorbeeld gevestigd op de meting van voorvormen van PSA, zoals (-2), (-5) en (-7) proPSA, eiwitten die tot de vrije PSA-fractie behoren. Enige verbetering van sensitiviteit en/of specificiteit was waarneembaar bij gedefinieerde patiëntengroepen, maar niet van dien aard dat van een doorbraak kon worden gesproken en dat PSA kon worden vervangen (42).

In het bovenstaande is getracht enigszins aan te geven hoeveel aandacht PSA als tumormerkstof heeft gekregen in verschillende disciplines en in welke richtingen dit onderzoek zich de afgelopen halve eeuw heeft bewogen. Met recht kan men spreken van een bijzondere periode.

### Dankbetuiging

Dank is verschuldigd aan prof. dr. C.H. Bangma voor het kritisch doornemen van dit manuscript en aan dr. H.A. Ross van de SKML voor de organisatie en begeleiding van de PSA-enquêtes speciaal voor ERSPC.

### Literatuur

1. Ambruster DA. Prostate-specific antigen: biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 1993; 39: 181-195.
2. Chu TM. Prostate-specific antigen and early detection of prostate cancer. *Tumor Biol* 1997; 18: 123-134.
3. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate-specific antigen: a decade of discovery – What we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306.
4. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Shamel LB, Semjonow A. *Reviews Urol* 2007; 9: 113-123.
5. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int* 2007; 101: 5-10.
6. Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissues. *J Urol* 1960; 84: 134-143.
7. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign, and malignant human prostatic tissue. *Cancer* 1972; 29: 1570-1574.
8. Ablin RJ. A retrospective and prospective overview of prostatic-specific antigen. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 583-594.
9. Hara M, Inoue T, Koyanagi Y et al. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. *Nippon Haigaku Zasshi* 1966; 20: 356.
10. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyara T. Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein: an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Legal Med* 1971; 25:322-324.
11. Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril* 1973; 24: 134-144.
12. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci* 1978; 23: 106-115.
13. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate-specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-163.
14. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate-specific antigen. *J Urol* 2002; 167: 960-964.
15. Wang MC, Papsidero LD, Chu TM. Prostate-specific antigen, p30, gamma-seminoprotein, and E1. *Prostate* 1994; 24: 107-110.
16. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 253-59.
17. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40: 2428-2432.
18. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive immunoassay. *Cancer Res* 1980; 40: 4658-4662.
19. Myrtle JF, Ivor LP. Measurement prostate-specific antigen (PSA) by a two-site immunometric method (Hybritech Tandem\_R/Hybritech Tandem-E). In: Catalona W, Coffey DS, Karr JP eds. *Clinical aspects of prostate cancer: assessment of new diagnostic and management procedures*. Pp. 161-171, New York: Elsevier Publishing Corp, 1989.
20. Blijenberg BG. De standaardisatie van de PSA-bepaling. *Tijdschr NVKC* 1994; 19: 271-274.
21. Myrtle JF. Normal level of prostate-specific antigen (PSA). In: idem 19. Pp. 183-189.
22. Stamey TA. Second Stanford conference on international standardization of prostate-specific immunoassays: Sept 1 and 2, 1994. *Urology* 1995; 45: 173-184.
23. Rafferty B, Rigsby P, Rose M, Stamey TA, Gaines Das R. Reference reagents for prostate-specific antigen (PSA) : establishment of the first international standards for free PSA and PSA (90: 10). *Clin Chem* 2000; 46: 1310-1317.

24. Lilja H, Christensson A, Dahlen U et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618-1625.
25. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin in serum of patients with prostate cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222-226.
26. ISOBM TD-3 International workshop on monoklonal antibodies against prostate-specific antigen. *Tumor Biol* 1999; 20 (Suppl 1) : 1-94.
27. Graves HC. Standardization of immunoassays for prostate-specific antigen. A problem of prostate-specific antigen complexation or a problem of assay design? *Cancer* 1993; 72: 3141-3144.
28. Blijenberg BG, Van Zelst BD, Schröder FH. Omtrent de equimolariteit van prostaatspecifiek antigeen. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005; 30: 41-48.
29. Stenman UH. Immunoassay standardization: is it possible, who is responsible, who is capable. *Clin Chem* 2001; 47: 815-820.
30. Sturgeon CM, Ellis AR. Improving the comparability of immunoassays for prostate-specific antigen (PSA): Progress and problems. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 85-92.
31. Stephan C, Kahrs AM, Klotzek S et al. Towards metrological traceability in the determination of prostate-specific antigen (PSA) : kalibrating Beckman Coulter Hybritech Access PSA assays to WHO standards compared with the traditional Hybritech standards. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 623-629.
32. Jansen FH, Roobol M, Bangma CH, Van Schaik RHN. Clinical impact of new prostate-specific antigen WHO standardization on biopsy rates and cancer detection. *Clin Chem* 2008; 54: 1999-2006.
33. Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as serum marker for adenoma carcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-916.
34. Söletormos G, Semjonow A, Sibley PEC et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 1342-1351.
35. Catalona WJ, Smith DS, Ratcliff TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostatic cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-1161.
36. Schröder FH, Boyle P. Screening for prostate cancer - necessity or nonsense? *Eur J Cancer* 1993; 29A: 656-661.
37. Denis LJ, Murphy GP, Schröder FH. Report of the consensus workgroup on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer*; 75: 1187-1207.
38. Blijenberg BG, Lilja H, Neels H, Stenman UH. Quality assessment for prostate-specific antigen (PSA) in relation to ERSPC: report of the PSA Committee. *BJU Int* 2003; 92 Suppl 2: 66-70.
39. Schröder FH, Hugosson J, Roobol ML et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-1328.
40. Lilja H. Biology of prostate-specific antigen. *Urology* 2003; 27-33.
41. Mikolajczyk SD, Song S, Wong JW et al. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnosis? *Clin Biochem* 2004; 17 37: 519-528.
42. Raaijmakers R, de Vries SH, Blijenberg BG. et al. hK2 and free PSA, a prognostic combination in predicting minimal prostate cancer in screen-detected men within the PSA range 4 – 10 ng/ml. *Eur Urol* 2007; 52: 1358- 364.
43. Passing H, Bablok W. A new biomedical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 709-720.

---

#### Summary

*Blijenberg BG. PSA 1960-2010: a fascinating period. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 168-173

In this paper the history of prostate-specific antigen is described, starting with the first publication from 1960. Since then, a huge amount of interest has developed for this tumour marker in various disciplines: urology, biochemistry, clinical chemistry and epidemiology. A choice was made for the following aspects, the history of the research related to PSA, the analytical aspects as well as the application of the marker.

*Key words: prostate-specific antigen; PSA; history*