



PSA

For use on IMMULITE® 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 PSA

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the quantitative measurement of prostate-specific antigen (PSA) in human serum, as an aid in the detection of prostate cancer when used in conjunction with digital rectal examination (DRE) in men aged 50 years or older. This assay is further indicated as an adjunctive test to aid in the management of prostate cancer patients.

Catalog Number: **L2KPS2** (200 tests)
L2KPS6 (600 tests)

Test Code: **PSA** Color: **Brown**

The concentration of PSA in a given specimen determined with different assays can vary due to differences in assay methods and reagent specificity. The results reported by the laboratory to the physician must include the identity of the assay used. Values obtained with different PSA assays cannot be used interchangeably. Before changing assays, the laboratory must confirm the baseline values for patients being serially monitored.

Summary and Explanation

Prostate specific antigen (PSA) first identified and characterized by Wang et al in 1979 is a glycoprotein monomer with protease activity.^{1,2} PSA has an isoelectric point of approximately 6.9 and a molecular weight of approximately 33–34 kilodaltons containing approximately 10% carbohydrate by weight.^{1,2} Subsequently the amino acid sequence of PSA was reported,³ and the gene has been cloned.⁴ PSA is biochemically and immunologically distinct from PAP and does not exhibit enzymatic phosphatase activity.⁵

PSA is localized in the cytoplasm of prostatic ductal epithelium and in secretions of the ductal lumina.⁶ Because PSA is a secretory protein of the prostate, it can be recovered and purified both from

prostatic tissue and from seminal plasma.⁷ PSA has been found to be primarily associated with prostate tissue, and elevated serum PSA has been found in patients with prostate cancer, benign prostatic hypertrophy, and inflammatory conditions of other adjacent genitourinary tissues but not in healthy men, men with nonprostatic carcinoma, healthy women or women with cancer.^{5,8}

Serum PSA alone is not suitable as a screen for prostate cancer because elevated PSA concentrations are also observed in patients with benign prostatic hypertrophy (BPH)⁸; nor is it recommended as a guide in disease staging. The combination of PSA measurement and rectal examination with ultrasonography in the event of abnormal findings may provide a better method of detecting prostate cancer than rectal examination alone. Measurement of PSA offers several advantages over digital rectal examination or ultrasonography in detecting prostate cancer: the result is objective, quantitative, and obtained independent of the examiner's skill, and the procedure is more acceptable to patients than other procedures.⁹

PSA determinations can be useful in detecting metastatic or persistent disease in patients following surgical or medical treatment of prostate cancer.^{10,11} Persistent elevation of PSA following treatment or an increase in the pretreatment PSA concentrations is indicative of recurrent or residual disease.^{12–16} Hence PSA is widely accepted as an aid in the management of prostate cancer patients.^{12–16} Concurrent measurement of PAP may contribute additional information.¹⁷

The American Cancer Society has recommended that both the PSA blood test and digital rectal examination be offered annually, beginning at age 50, to men who have at least a 10-year life expectancy, as well as younger men who are at high risk. Patients should be given information regarding potential risks and benefits of early detection and treatment. Men in high risk groups, such as those with two or more affected first-degree

relatives may consider screening at a younger age, perhaps 45.²⁷

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 PSA is a solid-phase, chemiluminescent immunometric assay.

The solid phase (bead) is coated with goat anti-PSA polyclonal antibody. Patient sample and the reagent are incubated together with the bead coated with anti-PSA polyclonal antibody. PSA in the patient sample is bound to the alkaline phosphatase (bovine calf intestine)–conjugated murine anti-PSA monoclonal antibody and the PSA antibody on the bead to form an antibody-sandwich complex. Unbound enzyme conjugate is then removed by a centrifugal wash. Finally, chemiluminescent substrate is added to the bead and signal is generated in proportion to the bound enzyme.

Incubation Cycles: 1 × 30 minutes

Specimen Collection

Samples should be obtained before biopsy, prostatectomy or prostatic massage, since manipulation of the prostate gland may lead to elevated PSA levels persisting for up to 3 weeks.¹⁸

Studies have shown conflicting results on the existence of an effect of digital rectal examination on PSA level.^{19,20} Therefore, when possible, obtain PSA samples before digital rectal examination.

EDTA plasma is not recommended for use.

The use of an ultracentrifuge is recommended to clear lipemic samples.

Hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen before receipt by the laboratory; hence the results should be interpreted with caution.

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants. IMMULITE 2000 PSA has not been tested with all possible variations of tube types.

Volume Required: 10 µL serum

Storage: 48 hours at 2–8°C or for longer at –20°C.²¹

Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.



CAUTION! POTENTIAL BIOHAZARD

Contains human source material. Each donation of human blood or blood component was tested by FDA-approved methods for the presence of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) as well as for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to hepatitis C virus (HCV). The test results were negative (not repeatedly reactive). No test offers complete assurance that these or other infectious agents are absent; this material should be handled using good laboratory practices and universal precautions.²⁸⁻³⁰

CAUTION: This device contains material of animal origin and should be handled as a potential carrier and transmitter of disease.

Reagents: Store at 2–8°C. Dispose of in accordance with applicable laws.

Follow universal precautions, and handle all components as if capable of transmitting infectious agents. Source materials derived from human blood were tested and found nonreactive for syphilis; for antibodies to HIV 1 and 2; for hepatitis B surface antigen; and for antibodies to hepatitis C.

Sodium azide, at concentrations less than 0.1 g/dL, has been added as a preservative. On disposal, flush with large volumes of water to prevent the buildup of potentially explosive metal azides in lead and copper plumbing.

Chemiluminescent Substrate: Avoid contamination and exposure to direct sunlight. (See insert.)

Water: Use distilled or deionized water.

Materials Supplied

Components are a matched set. The barcode labels are needed for the assay.

PSA Bead Pack (L2PS12)

With barcode. 200 beads, coated with polyclonal goat anti-PSA antibody. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KPS2: 1 pack **L2KPS6:** 3 packs

PSA Reagent Wedge (L2PSA2)

With barcode. 11.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to monoclonal murine anti-PSA antibody in buffer, with preservative. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KPS2: 1 wedge **L2KPS6:** 3 wedges

Before use, tear off the top of the label at the perforations, without damaging the barcode. Remove the foil seal from the top of wedge; snap the sliding cover down into the ramps on the reagent lid.

PSA Adjustors (LPSL, LPSH)

Two vials (Low and High) 1.5 mL each of PSA in a chicken serum/buffer matrix, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KPS2: 1 set **L2KPS6:** 2 sets

Before making an adjustment, place the appropriate Aliquot Labels (supplied with the kit) on test tubes so that the barcodes can be read by the on-board reader.

Kit Components Supplied Separately

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

For the on-board dilution of high samples. One vial containing concentrated (ready-to-use), nonhuman protein/buffer matrix, with preservative. Storage: 30 days (after opening) at 2–8°C or 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 mL

Barcode labels are provided for use with the diluent. Before use, place an appropriate label on a 16 × 100 mm test

tube, so that the barcodes can be read by the on-board reader.

L2M2Z: 3 labels **L2M2Z4:** 5 labels

L2SUBM: Chemiluminescent Substrate

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Probe Cleaning Kit

LRXT: Reaction Tubes (disposable)

L2ZT: 250 Sample Diluent Test Tubes (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Sample Diluent Tube Caps

Also Required

Distilled or deionized water; test tubes; controls.

Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual.

See the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual for preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Recommended Adjustment Interval:
4 weeks

Quality Control Samples: Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency.

Use controls or sample pools with at least two levels (low and high) of PSA.

Siemens Healthcare Diagnostics recommends the use of commercially available quality control materials with at least 2 levels (low and high). A satisfactory level of performance is achieved when the analyte values obtained are within the Acceptable Control Range for the system, or within an established range determined by an appropriate internal laboratory quality control scheme.

Expected Values in Detection of Prostate Cancer

In a retrospective study at one clinical site for prostate cancer detection purposes, samples were collected from 477 men, aged 50 or older. Of these, 20 (4%) were Asian; 8 (2%) were African American; 440 (92%) were Caucasian; 7 (< 1%) were other and 2 (< 1%) provided no ethnic information. All patients also underwent digital rectal examination (DRE). Of these, 52 were biopsied for elevated

(> 4.0 ng/mL) PSA and/or suspicious DRE. The following table summarizes these clinical studies:

No. of Subjects (%)	No. of Biopsies (%)	No. of Prostate Cancers	% Positive Biopsies (95% CI)
All Subjects			
477	52	18	34.6%
PSA > 4.0			
70	38	15	39.5%
14.7%	54.3%		(24.0%–55.7%)
DRE +			
54	17	8	47.1%
11.3%	31.5%		(25.3%–72.2%)
PSA > 4.0 DRE +			
23	12	6	50.0%
4.8%	52.2%		(23.6%–76.4%)
PSA ≤ 4.0 DRE +			
31	5	2	40.0%
6.5%	16.1%		(7.6%–81.1%)
PSA > 4.0 DRE –			
47	26	9	34.6%
9.9%	55.3%		(18.0%–54.2%)
PSA ≤ 4.0 DRE –			
376	9	1	11.1%
78.8%	2.4%		(0.3%–48.3%)

The study demonstrated that PSA testing, when used in conjunction with DRE, was more effective in detecting prostate cancer than DRE alone. PSA determinations detected 50% (9/18) of cancers that DRE did not; PSA elevations greater than 4 ng/mL may warrant additional testing even if the DRE is negative. However, the converse is also true: a subject with suspicious DRE and a normal PSA may also require additional testing since DRE detected 11% (2/18) of cancers that PSA determinations did not.

In the same study, 376 participants were identified as asymptomatic subjects. The following table contains the distribution of PSA values by age decade for these asymptomatic subjects in the clinical study who had both a negative PSA and DRE, and therefore, were not biopsied as well as for those subjects who were negative for cancer biopsy. There is no certainty

that all of these subjects were indeed free of prostate disease. Therefore, these data should be interpreted with caution since it is questionable whether these subjects represent a truly normal population. There are presently no data proving that the use of age-specific reference ranges are safe or effective.

Distribution of PSA Levels	n	PSA Median	PSA 95 th tile
All subjects	376	0.78	2.98
50–59 age group	159	0.60	2.30
60–69 age group	143	0.91	2.84
≥70 age group	74	1.17	3.17

In studies performed at four clinical sites, 2618 samples collected from 1965 patients were tested. Shown below is the distribution of IMMULITE PSA results from this study.

Number of Subjects / Samples	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Female Subjects					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Healthy					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Nonmalignant Diseases					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Malignant Diseases					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Healthy Male Subjects					
473/473	99.4%	0.6%	0%	0%	0%

Non-Malignant Diseases					
548/548	76.2%	19.3%	3.5%	0.9%	0%
BPH					
333/333	67.9%	25.8%	5.4%	0.9%	0%
Other Prostatic Diseases					
66/66	80.3%	18.2%	1.5%	0%	0%
Other Nonprostatic Diseases					
149/149	93.2%	5.4%	0%	1.3%	0%

Non-Prostatic Malignancies					
312/312	93.0%	6.1%	0.6%	0.3%	0%

Prostate Cancer (single specimens)					
274/274	42.3%	21.2%	13.1%	7.3%	16.1%

Number of Subjects / Samples	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
Prostate Cancer (serially monitored)					
105/758	54.8%	11.7%	10.7%	7.5%	15.3%
Stage A					
17/174	64.9%	9.8%	9.2%	3.5%	12.6%
Stage B					
31/200	54.0%	14%	12%	8.5%	11.5%
Stage C					
19/102	56.9%	6.9%	7.8%	8.8%	19.6%
Stage D					
38/282	48.2%	13.1%	11.7%	8.9%	18.0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

Limitations

Serum PSA concentrations should not be interpreted as absolute evidence for the presence or absence of malignant disease, nor should serum PSA be used alone as a screening test for malignant disease.⁸

Prediction of malignant prostatic disease recurrence should be based on a complete clinical evaluation of the patient, which may also include serial serum PSA determinations.

Samples should be obtained before biopsy, prostatectomy or prostatic massage, since manipulation of the prostate gland may lead to elevated PSA levels persisting up to 3 weeks.¹⁸

PSA expression may be altered due to hormonal therapy for prostate cancer. Consequently, a low PSA result following a prostatic cancer treatment which includes hormonal therapy may not adequately reflect the presence of residual or recurrent disease.²⁵

Some individuals have antibodies to mouse protein which can cause interference in immunoassays that employ antibodies derived from mice. In particular, specimens from patients who have received preparations of mouse

monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). These specimens may show erroneous results in such assays.²²⁻²⁴ Therefore, results should be interpreted with caution for such patients.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

Performance Data

The following sections contain data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in ng/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

Working Range: 0.04–150 ng/mL
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Analytical Sensitivity: 0.04 ng/mL

High-dose Hook Effect:
None up to 4277 ng/mL

Precision: Samples were processed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates. Results are expressed in ng/mL.

	Mean	Within-Run		Total	
		SD	CV	SD	CV
1	2.8	0.10	3.6%	0.14	5.0%
2	7.4	0.23	3.1%	0.36	4.9%
3	11.4	0.34	3.0%	0.60	5.3%
4	25	0.70	2.8%	1.1	4.4%
5	65	1.4	2.2%	2.5	3.9%
6	126	3.2	2.5%	4.7	3.7%

Linearity: Samples were assayed under various dilutions. Results are expressed in ng/mL.

	Dilution	Observed	Expected	%O/E
1	16 in 16	1.03	—	—
	8 in 16	0.48	0.52	92%
	4 in 16	0.23	0.26	91%
	2 in 16	0.13	0.13	100%
	1 in 16	0.06	0.06	100%
2	16 in 16	7.8	—	—
	8 in 16	3.96	3.90	101%
	4 in 16	2.05	1.95	105%
	2 in 16	0.98	0.98	100%
	1 in 16	0.51	0.49	105%
3	16 in 16	27.2	—	—
	8 in 16	13.9	13.6	102%
	4 in 16	7.0	6.8	103%
	2 in 16	3.6	3.4	106%
	1 in 16	1.7	1.7	100%
4	16 in 16	99	—	—
	8 in 16	48	50	96%
	4 in 16	25	25	100%
	2 in 16	13	12	108%
	1 in 16	6.7	6.2	108%
5	16 in 16	126	—	—
	8 in 16	61	63	97%
	4 in 16	33	32	103%
	2 in 16	17	16	106%
	1 in 16	8.9	7.9	113%

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with four PSA solutions (107, 208, 653 and 817 ng/mL) were assayed. Results are expressed in ng/mL.

	Spiking Solution	Observed	Expected	%O/E
1	—	0.46	—	—
	A	6.0	5.8	103%
	B	11.2	10.8	104%
	C	33	33	100%
	D	42	41	102%
2	—	6.4	—	—
	A	11.8	11.5	103%
	B	16	17	94%
	C	42	39	108%
	D	49	47	104%
3	—	26	—	—
	A	28	30	93%
	B	32	35	91%
	C	56	58	97%
	D	65	66	98%

Bilirubin: Presence of bilirubin in concentrations up to 200 mg/L has no effect on results, within the precision of the assay.

Biotin: Specimens that contain biotin at a concentration of 1500 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% or less than or equal to 0.075 ng/mL change in PSA results, whichever is greater.

Biotin concentrations greater than this may lead to falsely depressed results for patient samples.

Biotin Test Level (ng/mL)	PSA Concentration (ng/mL)		
	0.16	3.73	10.12
	Bias (%) or Change in Results (ng/mL)		
1500	-0.02 ng/mL	-8%	-9%
3500	-0.02 ng/mL	-11%	-11%

Hemolysis: Presence of packed red blood cells in concentrations up to 30 μ L/mL has no effect on results, within the precision of the assay.

Lipemia: Presence of triglycerides in concentrations up to 5000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Specificity: The assay is highly specific for prostate-specific antigen, with a particularly low crossreactivity to other naturally occurring compounds and chemotherapeutic agents that might be present in patient samples.

Compound	ng/mL Added	% Cross-reactivity
AFP	10,000	ND
Amethopterin	100,000	ND
CEA	100	ND
Cisplatin	100,000	ND
Cyclophosphamide	1,000,000	ND
Diethylstilbestrol	10,000,000	ND
Doxazosin mesylate	1,000,000	ND
Doxorubicin Hydrochloride	100,000	ND
Ferritin	10,000	ND
Finasteride	10,000,000	ND
5-Fluorouracil	1,000,000	ND
Flutamide	100,000	ND
HCG	10,000	ND
Lactalbumin	1,000,000	ND
Leuprolide acetate	100,000	ND
Megesterol	1,000,000	ND
Mitomycin C	100,000	ND
PAP	1000	ND
Prolactin	500	ND
Vincristine	1,000,000	ND

ND: not detectable

Method Comparison: Four nonisotopic PSA assays were compared using Deming regression analysis. Samples used were within the working range of the assays. The table below presents the results of the Deming regressions, with columns as Y, and rows as X.

IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
------------	-----------------	------------------------	-----------------------------

IMMULITE PSA

<i>n</i>		477	474	473
Slope (95% CI)		0.94 (0.93 to 0.95)	0.99 (0.98 to 1.00)	1.08 (1.07 to 1.10)
Intercept (95% CI)		-0.11 (-0.15 to -0.07)	0.05 (0.02 to 0.09)	0.06 (0.02 to 0.11)
Correlation Coefficient		0.992	0.993	0.991

IMMULITE 2000 PSA

<i>n</i>	477		474	473
Slope (95% CI)	1.06 (1.05 to 1.08)		1.06 (1.05 to 1.08)	1.16 (1.14 to 1.17)
Intercept (95% CI)	0.12 (0.08 to 0.16)		0.15 (0.11 to 0.20)	0.18 (0.14 to 0.23)
Correlation Coefficient	0.992		0.988	0.990

IMMULITE 3rd Generation PSA

<i>n</i>	474	474		472
Slope (95% CI)	1.01 (1.00 to 1.03)	0.94 (0.93 to 0.96)		1.10 (1.09 to 1.11)
Intercept (95% CI)	-0.06 (-0.09 to -0.02)	-0.15 (-0.19 to -0.10)		-0.00 (-0.05 to 0.05)
Correlation Coefficient	0.993	0.988		0.990

IMMULITE 2000 3rd Generation PSA

<i>n</i>	473	473	472	
Slope (95% CI)	0.92 (0.91 to 0.94)	0.86 (0.85 to 0.87)	0.91 (0.90 to 0.92)	
Intercept (95% CI)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.16 (-0.20 to -0.12)	0.00 (-0.04 to 0.04)	
Correlation Coefficient	0.991	0.990	0.990	

The following graph presents the comparison between IMMULITE 2000 PSA and IMMULITE PSA on 477 patient samples. (Concentration range: nondetectable to approximately 20 ng/mL.) By linear regression:

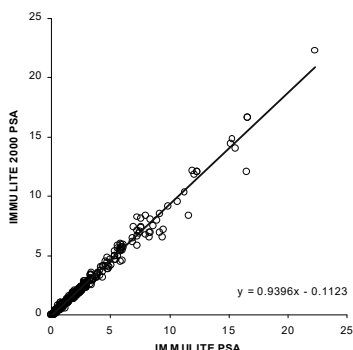
$$(IML\ 2000) = 0.94 (IML) - 0.11\ \text{ng/mL}$$

$$r = 0.992$$

Means:

2.05 ng/mL (IMMULITE 2000)

2.30 ng/mL (IMMULITE)



References

- 1) Wang MC et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-63.
- 2) Kuriyama M et al. Prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in prostate cancer. In: *International Advances in Surgical Oncology*. New York: Alan R. Liss Inc. 1982; 5:29-49.
- 3) Watt WK, Lee PJ et al. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:3166-70.
- 4) Lundwall A. Characterization of the gene for prostate specific antigen a human glandular kallikrein. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:1151-9.
- 5) Papsidero LD et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980;40:2428-31.
- 6) Nadji M et al. Prostate-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 1981;48:1229-32.
- 7) Wang MC et al. Prostate antigen of human cancer patients. In: *Methods in cancer research*. Academic Press Inc. 1982; 19:179-97.
- 8) Kuriyama M et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40:4658-62.
- 9) Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New Engl J Med* 1991;324:1156-61.
- 10) Brawer MK, Lange PH. Prostate-specific antigen: its role in early

detection staging and monitoring prostatic carcinoma. *J Endocrinol* 1989;3:227-36.

- 11) Killian CS et al. Prognostic importance of prostate specific antigen for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. *Cancer Res* 1985;45:886-91.
- 12) Stamey TA. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. In: Stamey TA editor. *Monographs in Urology*. Princeton NY: Medical Directions Publishing Co. Inc. 1989; 10(4):50-64.
- 13) Ercole CJ et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138:1181-4.
- 14) Chan DW et al. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* 1987;33:1916-20.
- 15) Lange PH et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-9.
- 16) Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23.
- 17) Kuriyama M et al. Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue-specific antigens. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:99-105.
- 18) Stamey TA, Yang N et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
- 19) Brawer MK et al. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1110-2.
- 20) Hughes HR et al. Serum prostatic specific antigen: *in vitro* stability and the effect of ultrasound rectal examination *in vivo*. *Ann Clin Biochem* 1987;24:(Suppl)206-8.
- 21) Jacobs DS, Grady HD, editors. *Laboratory Test Handbook*. 4th ed. Hudson (Cleveland): Lexi-Comp Inc., 1996; 193.
- 22) Primus FJ et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine antibody for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
- 23) Hansen HJ et al. Solving the problem of antibody interference in commercial "sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen. *Clin Chem* 1989;35:146-51.
- 24) Schroff RJ et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
- 25) Morgan WR et al. Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991;145:319-23.
- 26) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard*. 4th ed. NCCLS Document H3-A4 Wayne PA: NCCLS 1998.
- 27) Smith RA, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(1):34-49.
- 28) Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne

pathogens in healthcare settings. MMWR, 1988;37:377–82, 387–8. 29) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3. 30) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.

Technical Assistance

For Technical Assistance, contact your national distributor.

www.siemens.com/diagnostics

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485.

Tables and Graphs

Precision (ng/mL)

	Within-Run ¹			Total ²	
	Mean ³	SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	2.8	0.10	3.6%	0.14	5.0%
2	7.4	0.23	3.1%	0.36	4.9%
3	11.4	0.34	3.0%	0.60	5.3%
4	25	0.70	2.8%	1.1	4.4%
5	65	1.4	2.2%	2.5	3.9%
6	126	3.2	2.5%	4.7	3.7%

Linearity (ng/mL)

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	16 in 16 ⁵	1.03	—	—
	8 in 16	0.48	0.52	92%
	4 in 16	0.23	0.26	91%
	2 in 16	0.13	0.13	100%
	1 in 16	0.06	0.06	100%
2	16 in 16	7.8	—	—
	8 in 16	3.96	3.90	101%
	4 in 16	2.05	1.95	105%
	2 in 16	0.98	0.98	100%
	1 in 16	0.51	0.49	105%

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
3	16 in 16	27.2	—	—
	8 in 16	13.9	13.6	102%
	4 in 16	7.0	6.8	103%
	2 in 16	3.6	3.4	106%
	1 in 16	1.7	1.7	100%
4	16 in 16	99	—	—
	8 in 16	48	50	96%
	4 in 16	25	25	100%
	2 in 16	13	12	108%
	1 in 16	6.7	6.2	108%
5	16 in 16	126	—	—
	8 in 16	61	63	97%
	4 in 16	33	32	103%
	2 in 16	17	16	106%
	1 in 16	8.9	7.9	113%

Recovery (ng/mL)

	Spiking Solution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	—	0.46	—	—
	A	6.0	5.8	103%
	B	11.2	10.8	104%
	C	33	33	100%
	D	42	41	102%
2	—	6.4	—	—
	A	11.8	11.5	103%
	B	16	17	94%
	C	42	39	108%
	D	49	47	104%
3	—	26	—	—
	A	28	30	93%
	B	32	35	91%
	C	56	58	97%
	D	65	66	98%

Specificity

Compound ¹	ng/mL Added ²	% Cross-reactivity ³
AFP	10,000	ND
Amethopterin	100,000	ND
CEA	100	ND
Cisplatin	100,000	ND
Cyclophosphamide	1,000,000	ND
Diethylstilbestrol	10,000,000	ND
Doxazosin mesylate	1,000,000	ND
Doxorubicin Hydrochloride	100,000	ND
Ferritin	10,000	ND
Finasteride	10,000,000	ND
5-Fluorouracil	1,000,000	ND
Flutamide	100,000	ND
HCG	10,000	ND
Lactalbumin	1,000,000	ND
Leuprolide acetate	100,000	ND
Megesterol	1,000,000	ND
Mitomycin C	100,000	ND
PAP	1000	ND
Prolactin	500	ND
Vincristine	1,000,000	ND

ND: not detectable⁴

Method Comparison:

Deming regression analysis¹

The table below presents the results of the Deming regressions, with columns as Y, and rows as X.²

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
IMMULITE PSA				
<i>n</i> ³		477	474	473
Slope ⁴		0.94	0.99	1.08
(95% CI) ⁵		(0.93 to 0.95)	(0.98 to 1.00)	(1.07 to 1.10)
Intercept ⁶		-0.11	0.05	0.06
(95% CI)		(-0.15 to -0.07)	(0.02 to 0.09)	(0.02 to 0.11)
Correlation Coefficient ⁷		0.992	0.993	0.991

IML PSA IML 2000 PSA IML 3rd Gen. PSA IML 2000 3rd Gen. PSA

IMMULITE 2000 PSA

<i>n</i>	477		474	473
Slope	1.06		1.06	1.16
(95% CI)	(1.05 to 1.08)		(1.05 to 1.08)	(1.14 to 1.17)
Intercept	0.12		0.15	0.18
(95% CI)	(0.08 to 0.16)		(0.11 to 0.20)	(0.14 to 0.23)
Correlation Coefficient	0.992		0.988	0.990

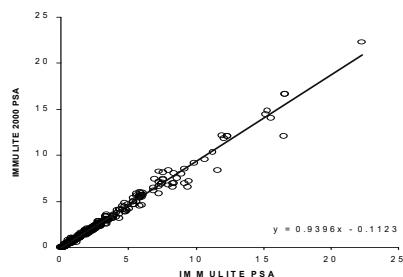
IMMULITE 3rd Generation PSA

<i>n</i>	474	474		472
Slope	1.01	0.94		1.10
(95% CI)	(1.00 to 1.03)	(0.93 to 0.96)		(1.09 to 1.11)
Intercept	-0.06	-0.15		-0.00
(95% CI)	(-0.09 to -0.02)	(-0.19 to -0.10)		(-0.05 to 0.05)
Correlation Coefficient	0.993	0.988		0.990

IMMULITE 2000 3rd Generation PSA

<i>n</i>	473	473	472	
Slope	0.92	0.86	0.91	
(95% CI)	(0.91 to 0.94)	(0.85 to 0.87)	(0.90 to 0.92)	
Intercept	-0.06	-0.16	0.00	
(95% CI)	(-0.10 to -0.02)	(-0.20 to -0.12)	(-0.04 to 0.04)	
Correlation Coefficient	0.991	0.990	0.990	

Method Comparison Graph



(IML 2000) = 0.94 (IML) – 0.11 ng/mL
 $r = 0.992$

Deutsch. Precision: ¹Intra-Assay, ²Gesamt, ³Mittelwert, ⁴S (Standardabweichung), ⁵CV (Variationskoeffizient). **Linearity:** ¹Verdünnung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E, ⁵16 in 16. **Recovery:** ¹Lösung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E. **Specificity:** ¹Verbindung, ²zugewetzte Menge, ³% Kreuzreaktivität, ⁴NN: Nicht nachweisbar. **Method Comparison:** **Deming Regression Analysis:** ¹Regressionsanalyse nach Deming, ²Die nachfolgende Tabelle zeigt Ergebnisse der Regression nach Deming mit den Spalten als Y-Werte und den Reihen als X-Werte, ³n, ⁴Steigung, ⁵(95% Vertrauensbereich), ⁶y-Achsenabschnitt, ⁷Korrelationskoeffizient.

Español. Precision: ¹Intraensayo, ²Total, ³Media, ⁴DS, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E, ⁵16 en 16. **Recovery:** ¹Solución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E. **Specificity:** ¹Compuesto, ²Cantidad añadida, ³% Reacción cruzada, ⁴ND: no detectable. **Method Comparison: Deming Regression Analysis:** ¹Regresión de Deming analysis, ²La tabla a continuación representa los resultados de las regresiones de Deming Deming regressions, donde las columnas representan al eje Y y las filas el eje X. ³n, ⁴Pendiente, ⁵(95% CI), ⁶Punto de corte, ⁷Coefficiente de correlación.

Français. Precision: ¹Intraessai, ²Total, ³Moyenne, ⁴SD, ⁵CV. **Linearity:** ¹Dilution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A, ⁵16 dans 16. **Recovery:** ¹Solution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composé, ²ajouté, ³Réaction croisée%, ⁴ND: non détectable. **Method Comparison: Deming Regression Analysis:** ¹Régression de Deming, ²Le tableau suivant présente les résultats des régressions de Deming avec les colonnes pour Y et les lignes pour X. ³n, ⁴Pente, ⁵(95% CI), ⁶Intercept, ⁷Coefficient de corrélation.

Italiano. Precision: ¹Intra-serie, ²Totale, ³Media, ⁴SD (Deviazione Standard), ⁵CV (Coefficiente di Variazione). **Linearity:** ¹Diluizione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A, ⁵16 in 16. **Recovery:**

¹Soluzione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴%O/A. **Specificity:** ¹Composto, ²quantità aggiunta, ³Percentuale di Crossreattività, ⁴ND: non determinabile. **Method Comparison: Deming Regression Analysis:** ¹Regressione di Deming, ²La tabella di seguito riportata presenta i risultati delle regressioni di Deming, con le colonne utilizzate per le Y e le righe per le X. ³n, ⁴Curva, ⁵(95% CI), ⁶Intercepta, ⁷Coefficiente di Correlazione.

Português. Precision: ¹Entre-ensaios, ²Total, ³Média, ⁴Desvio padrão, ⁵Coefficiente de variação. **Linearity:** ¹Diluição, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E, ⁵16 em 16. **Recovery:** ¹Solução, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴%O/E. **Specificity:** ¹Composto, ²Quantidade adicionada, ³Percentagem de reacção cruzada, ⁴ND: não detectável. **Method Comparison: Deming Regression Analysis:** ¹Regressão de Deming, ²A tabela seguinte apresenta os resultados da regressão de Deming, com as colunas como Y, e as linhas como X. ³n, ⁴Declive, ⁵(95% CI), ⁶Intercepção, ⁷Coefficiente de Correlação.

Deutsch

PSA

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — zur quantitativen Bestimmung von Prostataspezifischem Antigen (PSA) in humanem Serum, als Hilfestellung in der Diagnose von Prostatakarzinomen in Kombination mit der rektalen Palpation (DRE: Digital Rectal Examination) bei Männern von 50 Jahren oder älter. Dieser Assay ist weiterhin als zusätzlicher Test in der Verlaufskontrolle von Patienten mit Prostatakarzinom indiziert.

Artikelnummern:

L2KPS2 (200 Tests) **L2KPS6** (600 Tests)

Testcode: **PSA** Farbe: **braun**

Unterschiede in der jeweiligen Methodik oder der Spezifität der Reagenzien können dazu führen, dass die mit Testsystemen von verschiedenen Herstellern ermittelten Konzentrationen an PSA für dieselben Proben nicht einheitlich sind. In den vom Labor an den Arzt gemeldeten Ergebnissen muss das verwendete Testsystem ausgewiesen werden. Die mit verschiedenen PSA - Testsystemen erzielten Werte sind nicht austauschbar. Vor dem Umstieg auf ein anderes Testsystem müssen die Basiswerte für die seriell überwachten Patienten vom Labor verifiziert werden.

Klinische Relevanz

Das prostataspezifische Antigen (PSA), zuerst entdeckt und charakterisiert durch Wang et al. im Jahr 1979, ist ein Glykoproteinmonomer mit Proteaseaktivität.^{1,2} PSA hat seinen isoelektrischen Punkt bei 6,9 und ein Molekulargewicht von 33–34 Kilodalton. Sein Kohlenhydratanteil beträgt 10%.^{1,2} Die Aminosäuresequenz des PSA ist bekannt³, das Gen wurde kloniert.⁴ PSA unterscheidet sich sowohl biochemisch als auch immunologisch vom PAP; es hat keine Phosphataseaktivität.⁵

PSA kommt im Zytoplasma des Epithels der Drüsenausführungsgänge der Prostata und im Spermialplasma vor.⁶ Da PSA ein sekretorisches Protein der Prostata ist, kann es sowohl aus Prostatagewebe als auch aus Spermialplasma gewonnen und gereinigt werden.⁷ PSA wurde ursprünglich nur im Prostatagewebe nachgewiesen. Erhöhte PSA-Werte werden bei Patienten mit Prostatakarzinom, benigner Prostatahyperplasie (BPH), Prostatitis und Entzündungen des Urogenitaltraktes gefunden. Bei gesunden Männern und männlichen Patienten mit Tumoren anderer Lokalisation, sowie gesunden und krebserkrankten Frauen, treten keine erhöhten PSA-Werte auf.^{5,8}

Das Serum-PSA alleine, ist für ein Screening auf Prostatakarzinom nicht geeignet, da erhöhte Werte auch bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) auftreten.⁸ Ebenso sollte es nicht als Einzelparameter für das Staging

verwendet werden. Die Kombination des PSA-Spiegels eines Patienten mit auffälliger Klinik mit dem Ultraschallbefund, verbessert die Diagnostik des Prostatakarzinoms gegenüber der alleinigen rektalen Untersuchung. Die Messung des PSA bietet einige Vorzüge gegenüber der rektalen Palpation oder der Ultraschall-Untersuchung in der Diagnose des Prostatakarzinoms: die Ergebnisse sind quantitativ, objektiv und werden unabhängig von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ermittelt. Weiterhin wird die PSA-Messung von Patienten eher akzeptiert, als andere Untersuchungsmethoden.⁹

Die Bestimmung des Gesamt-PSA kann in der Verlaufs- und Therapiekontrolle des Prostatakarzinoms Metastasen oder das Fortdauern der Erkrankung hilfreich sein.^{10,11} Ein anhaltender hoher PSA-Spiegel nach Behandlung oder der Anstieg des prätherapeutischen PSA-Spiegels, weist auf ein Rezidiv bzw. einen Resttumor hin.¹²⁻¹⁶ Daher ist die PSA-Bestimmung in der Verlaufs- und Therapiekontrolle von Prostatakarzinompatienten von großer Wichtigkeit.¹²⁻¹⁶ Die gleichzeitige Bestimmung des PAP kann zusätzliche Informationen bringen.¹⁷

Die „American Cancer Society“ empfiehlt, sowohl die PSA Bestimmung im Serum, als auch die rektale Palpation bei Männern ab 50 Jahren, die eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben, sowie bei jüngeren Risikopatienten, jährlich durchzuführen. Patienten sollten über Vorteile und Risiken einer frühzeitigen Erkennung und Therapie aufgeklärt werden. Für Männer in Hochrisiko-gruppen, wie solche mit zwei oder mehr erkrankten Verwandten ersten Grades, ist ein Screening schon in jüngeren Jahren, z.B. ab 45 Jahren, in Erwägung zu ziehen.²⁷

Methodik

IMMULITE 2000 PSA ist ein Festphasen Chemilumineszenz immunometrischer Assay.

Die feste Phase (Kugel) ist mit einem polyklonalen Anti-PSA Antikörper von der Ziege beschichtet. Patientenprobe und Reagenz werden zusammen mit der Kugel, die mit polyklonalen Anti-PSA

Antikörpern beschichtet ist, inkubiert. In dieser Zeit wird das PSA in der Patientenprobe von den Antikörpern auf der beschichteten Kugel und den mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugierten monoklonalen Anti-PSA Antikörpern von der Maus aus dem Reagenz gebunden. Es bildet sich ein Antikörper-Sandwich-Komplex. Ungebundenes Enzymkonjugat wird anschließend durch einen Zentrifugal-Waschschritt entfernt. Zuletzt wird Chemilumineszenz-Substrat zur Kugel hinzugefügt und das Messsignal wird proportional zum gebundenen Enzym gebildet.

Inkubationszyklen: 1 × 30 Minuten

Probengewinnung

Die Blutentnahme sollte vor einer Biopsie, Prostatektomie oder Prostata Massage erfolgen, da jede Manipulation an der Prostata zu erhöhten PSA-Werten führen kann. Erhöhte PSA-Werte können noch bis zu 3 Wochen nach Manipulation der Prostata gefunden werden.¹⁸

Zum Einfluß der rektalen Untersuchung der Prostata auf die PSA-Serumkonzentration gibt es widersprüchliche Studien.^{19,20}

Sicherheitshalber sollte die Blutabnahme vor einer rektalen Untersuchung der Prostata erfolgen.

Die Verwendung von EDTA-Plasma ist nicht empfehlenswert.

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

Bei hämolysierten Proben besteht die Möglichkeit einer unsachgemäßen Handhabung vor Eintreffen im Labor, daher sind die Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnungen führen. Um fehlerhaften Analyseergebnissen infolge von Gerinnungen vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantien-Therapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und /oder Antikoagulantien) ab. IMMULITE 2000 PSA sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden.

Erforderliche Menge: 10 µl Serum

Lagerung: 48 Stunden bei 2–8°C, oder zur längeren Lagerung bei –20°C.²¹

Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zur *in vitro*-Diagnostik.



VORSICHT! BIOLOGISCHES RISIKOMATERIAL

Enthält Material humanen Ursprungs. Alle Blutspenden oder Blutkomponenten menschlicher Herkunft wurden nach FDA-genehmigten Methoden auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen die HI-Viren Typ 1 (HIV-1) und Typ 2 (HIV-2) sowie von Hepatitis B-Oberflächenantigenen (HBsAg) und Antikörpern gegen den Hepatitis C-Virus (HCV) getestet. Die Testergebnisse waren negativ (nicht wiederholt reaktiv). Durch keinen Test kann das Vorhandensein dieser oder anderer infektiöser Stoffe vollständig ausgeschlossen werden. Dieses Material ist mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen und gemäß der allgemein anerkannten guten Laborpraxis zu handhaben.²⁸⁻³⁰

VORSICHT: Dieses Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und ist daher als potenziell infektiös zu behandeln.

Reagenzien: Bei 2–8°C lagern. Unter Einhaltung der geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

Die generell geltenden Vorsichtsmaßnahmen sind einzuhalten und alle Komponenten als potenziell infektiös zu behandeln. Alle aus menschlichem Blut gewonnenen Materialien wurden auf Syphilis, Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2, Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Hepatitis-C-Antikörper untersucht und negativ befundet.

Bestimmten Komponenten wurde Natriumazid (< 0,1 g/dl) hinzugefügt. Um die Bildung von explosiven Metallaziden in Blei- und Kupferrohren zu vermeiden, sollten die Reagenzien nur zusammen mit großen Wassermengen in die Kanalisation gespült werden.

Chemilumineszenz-Substratmodul:

Kontaminationen sowie direkte Einwirkung von Sonnenlicht sind zu vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Nur destilliertes bzw. deionisiertes Wasser benutzen.

Im Lieferumfang enthalten

Die Bestandteile sind aufeinander abgestimmt. Die Aufkleber auf der Innenverpackung werden zur Testdurchführung gebraucht.

PSA Kugel-Container (L2PS12)

Der barcodierte Kugel-Container enthält 200 Kugeln, beschichtet mit polyklonalen anti-PSA Antikörper (Ziege). Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

L2KPS2: 1 Container

L2KPS6: 3 Container

PSA - Reagenzbehälter (L2PSA2)

Mit Barcode. Reagenz-Container enthält 11,5 ml alkalische Phosphatase (Kalb). Konjugiert mit monoklonalem anti-PSA Antikörpern (Maus) in Pufferlösung, mit Konservierungsmittel. Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar

L2KPS2: 1 Behälter **L2KPS6:** 3 Behälter

Vor Gebrauch den Aufkleber an der Perforation abreißen, ohne dabei die Barcodierung zu beschädigen. Die Folie von der Oberseite des Containers entfernen. Den Schiebedeckel nach unten in die Führung des Reagenziendeckels einrasten lassen.

PSA Kalibratoren (LPSL, LPSH)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) à 1,5 ml PSA, in Hühnerserum-Puffermatrix mit Konservierungsmittel. 30 Tage nach Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

L2KPS2: 1 Set **L2KPS6:** 2 Sets

Vor der Kalibrierung die entsprechenden Aufkleber (dem Kit beiliegend) auf Röhrchen kleben, so daß die Barcodes vom Barcodereader des Systems gelesen werden können.

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

Multidiluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Zur on-board Verdünnung von Patientproben. Eine Flasche mit einem gebrauchsfertigen Konzentrat aus einer non-humanen Protein/ Puffer-Matrix versetzt mit Konservierungsmittel. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C haltbar.

L2M2Z: 25 ml **L2M2Z4:** 55 ml

Zum Einsatz des Verdünnungsreagenz (Diluents) werden Barcode Etiketten mitgeliefert. Vor Verwendung ein entsprechendes Etikett so auf ein 16 × 100 mm Teströhrchen kleben, dass es vom eingebauten Barcode Reader gelesen werden kann.

L2M2Z: 3 Etiketten **L2M2Z4:** 5 Etiketten

L2SUBM: Chemilumineszenz-Substratmodul

L2PWSM: Waschmodul

L2KPM: Reinigungsmodul

LRXT: Einmal-Reaktionsgefäße

L2ZT: 250 Teströhrchen (16 × 100 mm) für die Probenverdünnung

L2ZC: 250 Röhrchenverschlüsse für die Probenverdünnung

Ebenfalls benötigt Transferpipetten für die Proben; destilliertes bzw. deionisiertes Wasser; Kontrollen

Testdurchführung

Für eine optimale Funktion des Gerätes ist unbedingt zu beachten, dass die Wartungen, wie im Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme beschrieben, regelmäßig durchgeführt werden.

Die Angaben zur Vorbereitung, Einrichtung, Verdünnung, Kalibration, Test- und Qualitätskontrollverfahren entnehmen Sie bitte dem Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:

4 Wochen

Qualitätskontrollserien: Jeweils gültige gesetzlichen Bestimmungen oder Akkreditierungsanforderungen sind bei der Festlegung der Intervalle zur Durchführung der Qualitätskontrollen zu berücksichtigen.

Kontrollen oder Seren mit PSA in zumindest zwei Konzentrationen (niedrige und hohe) verwenden.

Siemens Healthcare Diagnostics empfiehlt die Verwendung von kommerziell verfügbaren Qualitätskontrollen in mindestens 2 Konzentrationen (niedrig und hoch). Der Systembetrieb gilt dann als zufriedenstellend, wenn die Analytwerte innerhalb des für das System zulässigen Kontrollbereichs oder des für die laborinternen Qualitätskontrollverfahren festgelegten zulässigen Bereichs liegen.

Referenzwerte zur Erkennung von Prostatakarzinom

In einer retrospektiven Studie an einem klinischen Zentrum mit Behandlungsschwerpunkt Prostatakarzinom wurden Proben von insgesamt 477 Männern, die 50 Jahre oder älter sind, gesammelt. Hiervon waren 20 (4%) Asiaten; 8 (2%) waren Afro-Amerikaner; 440 (92%) waren Kaukasier; 7 (< 1%) waren anderer ethnografischer Herkunft und 2 (< 1%) machten keine Angaben. Alle Probanden wurden mittels rektaler Prostatapalpation (DRE: Digital Rectal Examination) untersucht. Hiervon wurden 52 Probanden aufgrund erhöhter PSA Werte (> 4,0 ng/ml) und/ oder auffälligem Tastbefund biopsiert. In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Studie zusammengefasst.

Anzahl Probanden (%)	Anzahl Biopsien (%)	Anzahl Prostatakarzinome	% positive Biopsien (95% Vertrauensbereich)
Alle Probanden			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
DRE +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 DRE +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)

Anzahl Probanden (%)	Anzahl Biopsien (%)	Anzahl Prostatakarzinome	% positive Biopsien (95% Vertrauensbereich)
PSA > 4,0 DRE –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

Die Studie zeigt, dass die PSA Messung in Verbindung mit der rektalen Palpation ein Prostatakarzinom effektiver zu diagnostizieren vermag, als die Prostatapalpation alleine. Mittels PSA Bestimmung wurden 50% (9/18) der Prostatakarzinome mit unauffälligem Tastbefund erkannt. PSA Werte über 4 ng/ml rechtfertigen deshalb weitere Untersuchungen auch bei unauffälligem Tastbefund. Aber auch im umgekehrten Fall, auffälliger Tastbefund und normaler PSA Wert, sind weitere Untersuchungen erforderlich, denn mittels DRE wurden 11% (2/18) der PSA negativen Prostatakarzinome erkannt.

In der gleichen Studie wurden 376 Probanden als asymptomatisch eingestuft. In der folgenden Tabelle wird diese Gruppe in Altersklassen aufgeteilt. Es wurden Probanden mit unauffälligem Tastbefund und normalem PSA Wert, also ohne Biopsie, berücksichtigt, als auch solche mit negativer Biopsie. Es lässt sich nicht vollständig sicherstellen, dass wirklich alle Probanden frei von Erkrankungen der Prostata sind. Deswegen sollten diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, denn es ist fraglich, ob das untersuchte Kollektiv wirklich eine normale Population repräsentiert. Zur Zeit gibt es keine gesicherten Daten, die belegen, dass die Verwendung altersabhängiger Referenzbereiche sicher und effektiv ist.

Verteilung der PSA Werte	n	PSA Median	PSA 95%ile
Alle Probanden	376	0,78	2,98
50–59 Jahre	159	0,60	2,30
60–69 Jahre	143	0,91	2,84
≥70 Jahre	74	1,17	3,17

In einer Studie an vier klinischen Zentren wurden 2618 Proben von 1965 Patienten gemessen. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der IMMULITE PSA Werte in dieser Studie.

Anzahl Probanden / Proben	0-4 ng/ml	4-10 ng/ml	10-20 ng/ml	20-40 ng/ml	>40 ng/ml
Frauen					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Gesunde					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Nicht maligne Erkrankungen					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Maligne Erkrankungen					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%
Gesunde Männer					
473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
Nicht maligne Erkrankungen					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
BPH					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Andere Prostataerkrankungen					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Benigne nicht prostatistische Erkrankungen					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
Maligne nicht prostatistische Erkrankungen					
312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
Prostatakarzinom (Einzelprobe)					
274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
Prostatakarzinom (Verläufe)					
105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Stage A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Stage B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Stage C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Stage D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

Diese Grenzwerte sind lediglich als *Richtlinien* aufzufassen. Jedes Labor sollte seine eigenen Referenzbereiche etablieren.

Grenzen der Methode

Die Serum-Konzentration des PSA sollte nicht als alleiniges diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer malignen Erkrankung interpretiert werden.⁸

Aussagen zur Rezidivierung einer malignen Erkrankung der Prostata sollten sich stets auf alle verfügbaren klinischen Daten des Patienten einschließlich Verlaufsuntersuchungen der Serumkonzentration des PSA stützen.

Die Blutentnahme sollte vor einer Biopsie, Prostatektomie oder Prostatamassage erfolgen, da jede Manipulation an der Prostata zu erhöhten PSA-Werten führen kann. Erhöhte PSA-Werte können noch bis zu 3 Wochen nach Manipulation der Prostata gefunden werden.¹⁸

Die Freisetzung von PSA kann unter dem Einfluss einer Hormontherapie des Prostatakarzinoms schwanken. Möglicherweise reflektiert ein niedriger PSA-Wert nach Behandlung des Prostata-CA und hormoneller Therapie eventuell vorhandenes Restgewebe oder ein Rezidiv nicht völlig korrekt.²⁵

Einige Patienten können Antikörper gegen Mäuseproteine tragen, die zu Interferenzen in Immunoassays auf der Basis monoklonaler Antikörper von der Maus führen können. Dies gilt besonders für Patienten, denen im Rahmen der Diagnose oder Therapie monoklonale Maus-Antikörper verabreicht wurden und dadurch sogenannte HAMA's (Humane Anti-Maus-Antikörper) entwickelt haben. Diese Proben können in solchen Assays verfälschte Ergebnisse zeigen.²²⁻²⁴ Daher sollten die Resultate dieser Patienten nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Heterophile Antikörper in Humansenen können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des *in vitro* Immunoassays verursachen. (*Clin. Chem.* 1988;34:27-33) Proben von Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tierserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die

verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen seltenen Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit repräsentativen Daten für den Assay. Die Ergebnisse sind als ng/ml ausgedrückt. (Alle Daten wurden — sofern nicht anders angegeben — aus Serumproben in Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

Messbereich: 0,04–150 ng/ml
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Analytische Sensitivität: 0,04 ng/ml

High-Dose-Hook-Effect:
Bis 4277 ng/ml keiner

Präzision: Proben wurden innerhalb von 20 Tagen mit jeweils zwei Testansätzen in Doppelbestimmung gemessen (insgesamt 40 Bestimmungen und 80 Einzelmessungen). (Siehe Tabelle „Precision“.)

Linearität: Proben wurden in verschiedenen Verdünnungen getestet. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Linearity“.)

Wiederfindung: Es wurden Proben gemessen, denen im Verhältnis 1:19 vier PSA Lösungen (107, 208, 653 und 817 ng/ml) zugesetzt wurden. (Siehe Tabelle „Recovery“ für repräsentative Daten.)

Bilirubin: Bilirubin hat in Konzentrationen bis zu 200 mg/l keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Biotin: Proben mit einer Biotin-Konzentration von 1500 ng/ml zeigen eine Änderung der PSA-Werte von weniger als oder gleich 10 % bzw. weniger als oder gleich 0,075 ng/ml, je nachdem, welcher Wert größer ist.

Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch niedrigen Ergebnissen für Patientenproben führen.

Biotinspiegel im Test (ng/ml)	PSA-Konzentration (ng/ml)		
	0,16	3,73	10,12
	Bias (%) oder Veränderung der Werte (ng/ml)		
1500	–0,02 ng/ml	–8%	–9%
3500	–0,02 ng/ml	–11%	–11%

Hämolyse: Erythrozytenkonzentrate haben in Konzentrationen bis zu 30 µl/ml keinen Einfluss auf die Messung, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride hat in Konzentrationen bis zu 5000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Spezifität: Der Assay ist hochspezifisch für prostataspezifisches Antigen (PSA) mit vernachlässigbarer Kreuzreaktivität zu natürlicherweise vorkommenden Substanzen oder Chemotherapeutika, die in Patientenproben vorkommen können. (Siehe Tabelle “Specificity“.)

Methodenvergleich: Alle vier nichtisotopischen Assays der wurden mittels Regressionsanalyse nach Deming verglichen. Alle berücksichtigten Proben haben Konzentrationen innerhalb der Messbereiche der Assays. Die Tabelle zeigt Ergebnisse der Regression nach Deming mit den Spalten als Y-Werte und den Reihen als X-Werte. (Siehe Tabelle „Method Comparison: Deming Regression“.)

Die Grafik zeigt den Vergleich zwischen IMMULITE 2000 PSA und IMMULITE PSA an 477 Patientenproben.

(Konzentrationsbereich: nicht nachweisbar bis ca. 20 ng/ml. Siehe Grafik.) Durch lineare Regression:

(IML 2000) = 0,94 (IML) – 0,11 ng/ml
r = 0,992

Mittelwert:
2,05 ng/ml (IMMULITE 2000)
2,30 ng/ml (IMMULITE)

Anwendungsberatung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihre Niederlassung.

www.siemens.com/diagnostics

Español

PSA

Utilidad del análisis: Para el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE 2000 — para la medición cuantitativa de antígeno prostático específico (PSA) en suero humano, como ayuda en la detección del cáncer de próstata cuando se utilice junto con la exploración mediante tacto rectal (DRE) en varones a partir de 50 años. Este ensayo está además indicado como test complementario y de ayuda en el control de los pacientes con cáncer de próstata.

Referencia: **L2KPS2** (200 tests)

L2KPS6 (600 tests)

Código del Test: **PSA**

Código de Color: **Marrón**

La concentración de PSA para un espécimen determinado con diferentes ensayos puede variar debido a las diferencias en el método de ensayo y a la especificidad de los reactivos. Los resultados emitidos por un laboratorio deben incluir la identidad del ensayo utilizado. Los valores de PSA obtenidos con diferentes ensayos no son intercambiables. Antes de cambiar de método, el laboratorio debe confirmar los valores de los pacientes que se están monitorizando seriamente.

Resumen y Explicación del Test

El antígeno prostático específico (PSA), fue identificado y caracterizado por primera vez por Wang, et al en 1979, como una glicoproteína monomérica con actividad proteasa^{1,2}. El PSA tiene un punto isoelectrico de 6,9 y un peso molecular de 33–34 kilodaltons; un 10% de su peso consiste en carbohidratos^{1,2}. Se ha determinado su secuencia de aminoácidos³, y se ha clonado su gen⁴. El PSA es bioquímica e

inmunológicamente diferente del PAP y no exhibe actividad fosfatasa⁵.

El PSA se localiza en el citoplasma del epitelio del conducto prostático y en las secreciones del mismo⁶. Debido a que el PSA es una proteína secretada de la próstata, se puede aislar y purificar a partir de tejido prostático y líquido seminal⁷. El PSA sólo ha sido encontrado en tejido prostático; y se han encontrado niveles elevados de PSA sérico en pacientes con cáncer de próstata, hipertrofia benigna de próstata y enfermedades inflamatorias de tejidos genitourinarios adyacentes, pero no se detecta en varones sanos, varones con carcinoma no prostático, mujeres sanas o mujeres con cáncer^{5,8}.

El PSA en suero por sí solo no es válido para el diagnóstico de cáncer de próstata debido a que pueden ser encontradas concentraciones elevadas de PSA en pacientes con hipertrofia prostática benigna (BPH)⁸, no se recomienda como guía en enfermedad estacionaria. La combinación de la determinación de PSA y el tacto rectal con ultrasonidos puede ser un mejor método para detectar de cáncer de próstata que el tacto rectal en solitario⁹. La medida cuantitativa del PSA ofrece importantes ventajas frente al tacto rectal y la ecografía en el cáncer de próstata: el resultado es objetivo, cuantitativo, y obtenido independientemente de la habilidad del examinador, y el procedimiento es mejor aceptado en el paciente que otros procedimientos⁹.

Las determinaciones del PSA inmunoreactivo total pueden ser útiles para detectar enfermedades persistentes o metástasis en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento médico o quirúrgico^{10,11}. Una elevación persistente de PSA después del tratamiento, o un incremento de las concentraciones de PSA en el pretratamiento indican una enfermedad residual o recurrente¹²⁻¹⁶. Por ello el PSA es ampliamente aceptado como una ayuda en el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata¹²⁻¹⁶. La determinación conjunta de PAP puede generar información adicional¹⁷.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda el uso conjunto anual de un análisis de PSA en sangre y un examen

mediante tacto rectal a partir de los 50 años, en varones que tengan al menos 10 años de esperanza de vida así como varones que se tengan más probabilidad de riesgo. Se les debe facilitar información a los pacientes sobre los riesgos potenciales y los beneficios de una detección y tratamiento precoz. Y en varones que se encuentran en grupos de alto riesgo el screening puede considerarse a edades más tempranas por ejemplo 45 años²⁷.

Principio del análisis

IMMULITE 2000 PSA es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida.

La fase sólida (bola) está recubierta con un anticuerpo policlonal de cabra frente a PSA. La muestra del paciente y el reactivo son incubados junto con la bola recubierta con anticuerpo policlonal frente a PSA. El PSA de la muestra del paciente se une a un anticuerpo monoclonal de ratón frente a PSA conjugado con fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) y el anticuerpo frente a PSA de la bola para formar un complejo de anticuerpos tipo sandwich. El conjugado enzimático no unido es entonces eliminado mediante lavado y centrifugación. Finalmente, es añadido el sustrato quimioluminiscente a la bola y la señal es generada de manera proporcional a la cantidad de enzima unida.

Ciclos de incubación: 1 × 30 minutos

Recogida de la muestra

Las muestras deben ser obtenidas antes de biopsia, prostatectomía o masaje prostático, ya que manipulaciones de la glándula prostática pueden provocar elevación de los valores de PSA que persisten durante 3 semanas¹⁸.

Algunos estudios han mostrado resultados contradictorios en los niveles de PSA tras tacto rectal^{19,20}. Por tanto, si es posible, obtener las muestras para PSA antes del tacto rectal.

El plasma EDTA no está recomendado para su uso.

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas.

Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra antes de ser recibida por el laboratorio; en este caso, los resultados deben interpretarse con precaución.

La centrifugación de las muestras de suero antes de que se forme el coágulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erróneos debidos a la presencia de fibrina, asegurarse que se ha formado el coágulo completamente antes de centrifugar las muestras. Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a terapia anticoagulante, pueden requerir mayor tiempo de coagulación.

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El PSA IMMULITE 2000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos.

Volumen de Muestra: 10 µl de suero

Conservación: 2–8°C durante 48 horas o para almacenar por períodos más prolongados a –20°C²¹.

Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.



¡PRECAUCIÓN! RIESGO BIOLÓGICO POTENCIAL

Contiene material de origen humano. Cada donación de sangre humana o componente sanguíneo ha sido probada por métodos aprobados por la FDA con el fin de detectar la presencia de anticuerpos de los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), así como el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo frente al virus de la hepatitis C (VHC). Los resultados de estas pruebas fueron negativos (no repetidamente reactivos). Ninguna prueba ofrece total garantía de que en las muestras no haya estos agentes infecciosos u otros; por tanto, este material se deberá manipular conforme a las prácticas recomendables de laboratorio y las precauciones universales.²⁸⁻³⁰

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debería manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

Reactivos: Mantener a 2–8°C. Desechar de acuerdo con las normas aplicables.

Siga las precauciones universales y manipule todos los componentes como si fueran capaces de transmitir agentes infecciosos. Los materiales derivados de sangre humana han sido analizados y son negativos para sífilis; para anticuerpos frente al HIV 1 y 2; para el antígeno de superficie de hepatitis B y para los anticuerpos de hepatitis C.

Se ha usado Azida sodica, en concentraciones menores de 0,1 g/dl, como conservante. Para su eliminación, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitución de residuos de azidas metálicas, potencialmente explosivos, en las canerías de cobre y plomo.

Sustrato quimioluminiscente: evite la contaminación y exposición a la luz directa del sol. (Ver el prospecto.)

Agua: Use agua destilada o desionizada.

Materiales Suministrados

Los componentes representan un set completo. Las etiquetas con códigos de barras son necesarias para el ensayo

Cartucho de bolas de PSA (L2PS12)

Con códigos de barras. 200 bolas, recubiertas con policlonales de cabra anti-PSA antibody. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KPS2: 1 cartucho **L2KPS6:** 3 cartuchos

Vial de Reactivo de PSA (L2PSA2)

Con código de barras. 11,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con una anticuerpo monoclonal murino anti-PSA en una solución tampón con conservante. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KPS2: 1 vial **L2KPS6:** 3 viales

Antes de usar, cortar la parte superior de la etiqueta en la perforación, sin dañar el código de barras. Quitar el precinto del orificio del vial; encajar la cubierta deslizante en las rampas de la tapa del reactivo.

Ajustadores de PSA (LPSL, LPSH)

Dos viales (Low y High) 1,5 ml cada uno, conteniendo PSA en una matriz de suero de pollo/tampón, con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de abrirse, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

L2KPS2: 1 juego **L2KPS6:** 2 juegos

Antes de hacer un ajuste, colocar las etiquetas a las alícuotas apropiadas (suministradas con el kit) sobre tubos de ensayo, de forma tal que los códigos de barras puedan ser leídos por el lector.

Componentes del kit que se suministran por separado

Multidiluyente 2 (L2M2Z L2M2Z4)

Para la dilución en el equipo de las muestras de pacientes. Un vial de un concentrado listo para su uso de una matriz proteica no humana con conservantes. Conservación: 30 días (después de su apertura) a 2–8°C o 6 meses (alícuotado) a –20°C.

L2M2Z: 25 ml **L2M2Z4:** 55 ml

Se suministran etiquetas con códigos de barras para usarse con este diluyente. Antes de uso, colocar la etiqueta con el código de barras en un tubo de ensayo de 16 × 100 mm, así los códigos de barras pueden ser identificados por el lector del instrumento.

L2M2Z: 3 etiquetas **L2M2Z4:** 5 etiquetas

L2SUBM: Substrato quimioluminiscente
L2PWSM: Lavado de sonda
L2KPM: Kit de limpieza de sonda
LRXT: Tubos de reacción (desechables)
L2ZT: 250 Tubos De Prueba Del Diluyente De la Muestra (16 × 100 mm)
L2ZC: 250 Casquillos Del Tubo Del Diluyente De la Muestra

También necesarios
 Agua destilada o desionizada; tubos de ensayo; controles

Ensayo

Aviso: para obtener un funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos del mantenimiento general según lo definido en el Manual del Operador de los sistemas IMMULITE 2000.

Consulte el Manual del Operador de los sistemas IMMULITE 2000 para la preparación, instalación, diluciones, ajuste, ensayo y procedimientos de control de calidad.

Intervalo de ajuste recomendado:
 4 semanas

Muestras de Control de calidad: Seguir las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Use controles o pools de muestras con dos niveles diferentes, como mínimo, de PSA (bajo y alto).

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con al menos 2 niveles (bajo y alto). Un nivel de funcionamiento satisfactorio se consigue cuando los valores obtenidos del analito están dentro del rango de control aceptable para el sistema, o dentro del rango establecido determinado por un programa adecuado de control de calidad interno de laboratorio.

Valores esperados en la Detección del Cáncer de Próstata

En un estudio retrospectivo realizado en un centro clínico para la detección de cáncer de próstata, se recogieron muestras de 477 varones con edades superior a 50 años. De estos, 20 (4%) eran

asiáticos; 8 (2%) eran afroamericanos; 440 (92%) procedían del Cáucaso; 7 (< 1%) de otras procedencias y 2 (< 1%) se desconocía la información étnica. Se les sometió a todos los pacientes a exploración mediante tacto rectal (DRE). De estos, se biopsió a 52 debido a un valor elevado de PSA (> 4,0 ng/ml) y/o tacto rectal (DRE) sospechoso. La siguiente tabla resume estos estudios clínicos:

No. de individuos (%)	No. de Biopsias (%)	No. de cánceres de Próstata	% Biopsias Positivas (95% CI)
Todos los Individuos			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
DRE +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 DRE +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)
PSA > 4,0 DRE –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

Este estudio demostró que el uso combinado del ensayo de PSA junto al tacto rectal (DRE) era más efectivo en la detección del cáncer de próstata que el tacto rectal (DRE) aislado. Las determinaciones de PSA detectaron el 50% (9/18) de los cánceres que el tacto rectal no fue capaz de detectar. Los incrementos por encima de 4 ng/ml pueden garantizar un análisis adicional incluso con tacto rectal negativo. Sin embargo el caso contrario también es posible: individuo con tacto rectal sospechoso y valor normal de PSA puede

requerir un análisis adicional ya que el tacto rectal (DRE) detectó el 11% (2/18) de los cánceres que las determinaciones de PSA que no fueron capaces de identificar.

En ese mismo estudio, se identificaron 376 participantes como individuos asintomáticos. La siguiente tabla recoge la distribución de los valores de PSA por décadas de edades de estos individuos asintomáticos, que resultaron negativos tanto en PSA y tacto rectal en el estudio clínico y que por lo tanto no fueron biopsiados, así como para aquellos individuos con biopsia negativa. No hay certeza de que todos estos individuos estuvieran realmente libres de enfermedad prostática. Por lo tanto, estos datos deben ser interpretados con cautela ya que es cuestionable si estos individuos representan una población verdaderamente normal. No hay datos que demuestren que el uso de rangos específicos por edades sea más seguro o eficaz

Distribucion de los valores de PSA	n	Mediana de PSA	PSA 95%il
Todos los individuos	376	0,78	2,98
50–59 grupo de edad	159	0,60	2,30
60–69 grupo de edad	143	0,91	2,84
≥70 grupo de edad	74	1,17	3,17

En estudios realizados en cuatro centros clínicos, se recogieron para analizar 2618 muestras de 1965 pacientes. Lo que se muestra más abajo es la distribución de los resultados de PSA IMMULITE obtenidos de este estudio.

Número de individuos / Muestras	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
Mujeres					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Sanas					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Sin enfermedad maligna					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Con enfermedad maligna					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%
Varones sanos					
473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%

Número de individuos / Muestras	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
Sin enfermedad maligna					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
BPH					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Otras enfermedades prostáticas					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Otras enfermedades no prostáticas					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
Sin enfermedad maligna no prostática					
312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
Con cáncer de Próstata (especímenes únicos)					
274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
Con Cáncer de Prostata (monitorizados seriadamente)					
105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Estadio A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Estadio B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Estadio C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Estadio D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

Considerar estos límites como valor *guía*. Cada laboratorio de be establecer sus propios rangos de referencia.

Limitaciones

Las concentraciones de PSA en suero no deberán interpretarse como una prueba absoluta de la presencia o ausencia de una enfermedad maligna. El ensayo para PSA en suero por sí mismo no es suficiente como un análisis de detección de enfermedades malignas⁸.

La predicción de la recurrencia de una enfermedad prostática maligna deberá basarse en una evaluación clínica completa del paciente, la cual también puede incluir determinaciones seriales de PSA sérico.

Las muestras deberán obtenerse antes de una biopsia, prostatectomía o masaje prostático, ya que la manipulación de la glándula prostática puede producir niveles elevados de PSA que pueden persistir por hasta 3 semanas¹⁸.

La expresión de PSA puede estar alterada debido al tratamiento hormonal para el cáncer de próstata. Consecuentemente, la obtención de un resultado bajo de PSA, después de que el paciente recibe un tratamiento para el cáncer de próstata que incluye una terapia hormonal, puede no reflejar correctamente la presencia de una enfermedad residual o recurrente²⁵.

Algunos individuos tienen anticuerpos frente a proteínas de ratón pueden provocar interferencias en los inmunoensayos que utilicen anticuerpos de ratones. En particular, las muestras de pacientes a las que se les suministre preparaciones que contengan de anticuerpos monoclonales de ratón con fines terapéuticos ó de diagnóstico pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA). Estas muestras pueden mostrar resultados erróneos en estos tratamientos²²⁻²⁴. Pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón y por lo tanto los resultados deben interpretarse con cautela.

Los anticuerpos heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos animales pueden presentar este tipo de interferencia que potencialmente ocasione un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico, los resultados obtenidos con este ensayo siempre deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

Características analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo, consulte las tablas y los gráficos. Los resultados se expresan en ng/ml. (A no ser que se indique lo contrario, todos los resultados fueron generados en muestras de suero recogidas en tubos sin geles o activadores de la coagulación.)

Rango de trabajo: 0,04–150 ng/ml
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilidad: 0,04 ng/ml

Efecto de gancho a altas dosis:
Ninguno hasta 4277 ng/ml

Precisión: Las muestras fueron procesadas por duplicado durante 20 días, en dos tandas de trabajo por día, para un total de 40 tandas y 80 replicados. (Ver la tabla de "Precision".)

Linealidad: Las muestras fueron analizadas con varias diluciones. (Ver la tabla de "Linearity" para resultados representativos.)

Recuperación: Se han analizado las muestras cargadas 1 a 19 con cuatro soluciones. (107, 208, 653 y 817 ng/ml) de PSA. (Ver la tabla de "Recovery" para resultados representativos.)

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina, en concentraciones hasta 200 mg/l, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Biotina: Las muestras que contienen biotina a una concentración de 1500 ng/ml muestran un cambio inferior o igual al 10% o inferior o igual a 0,075 ng/ml en los resultados de PSA, el que sea superior.

Las concentraciones de biotina superiores a esta pueden producir resultados falsamente disminuidos en las muestras de los pacientes.

Nivel de la prueba de biotina (ng/ml)	Concentración de PSA (ng/ml)		
	0,16	3,73	10,12
	Sesgo (%) o cambio en los resultados (ng/ml)		
1500	-0,02 ng/ml	-8%	-9%
3500	-0,02 ng/ml	-11%	-11%

Hemolisis: La presencia de eritrocitos hasta concentraciones de 30 µl/ml no tiene efecto en los resultados, en lo concerniente a la precisión del ensayo.

Lipemia: La presencia de triglicéridos en concentraciones hasta 5000 mg/dl no tiene efecto alguno en los resultados, en lo correspondiente a la precisión del ensayo.

Especificidad: El ensayo es altamente específico para el antígeno prostático específico, con muy baja reacción cruzada con otros componentes naturales y agentes derivados del tratamiento con quimioterapia que pudieran estar presentes en las muestras de los pacientes. (Ver la tabla de "Specificity").

Comparación con otros métodos: Los cuatro ensayos no isotópicos fueron comparados utilizando un análisis por regresión de Deming. Las muestras utilizadas se encontraban dentro del rango de trabajo. La tabla a continuación representa los resultados de las regresiones de Deming y las regresiones, donde las columnas representan al eje Y y las filas el eje X. (Ver la tabla de "Method Comparison: Deming Regression").

En el siguiente gráfico se muestra la comparación entre el PSA IMMULITE 2000 PSA y el PSA IMMULITE en 477 muestras de pacientes. (Intervalo de concentración: desde no detectables hasta, aproximadamente 20 ng/ml. Ver el gráfico.) Por regresión lineal:

(IML 2000) = 0,94 (IML) – 0,11 ng/ml
 $r = 0,992$

Medias:

2,05 ng/ml (IMMULITE 2000)
2,30 ng/ml (IMMULITE)

Asistencia técnica

Póngase en contacto con el distribuidor nacional.

www.siemens.com/diagnostics

El Sistema de Calidad de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está certificado por la ISO 13485.

Français

IMMULITE 2000 PSA

Domaine d'utilisation : dosage quantitatif de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sérum humain. Réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 2000, ce test constitue une aide, lors d'une utilisation conjointe avec un examen par toucher rectal, pour la détection de cancer de la prostate chez les hommes âgés de 50 ans et plus. De plus, ce test complémentaire constitue une aide au suivi des patients atteints de cancer de la prostate.

Ce réactif est enregistré auprès de l'AFSSAPS.

Référence catalogue :

L2KPS2 (200 tests) **L2KPS6** (600 tests)

Code produit : **PSA**

Code couleur : **marron**

Pour un échantillon donné, la concentration d'antigène PSA mesuré avec les dosages provenant de différents fabricants peut varier en fonction des méthodes utilisées et de la spécificité des réactifs. Les résultats transmis par le laboratoire au médecin doivent impérativement mentionner la méthode de dosage utilisée. Les valeurs obtenues avec différentes méthodes de dosage de PSA ne sont pas interchangeables. Avant de changer de technique, le laboratoire doit impérativement confirmer les valeurs obtenues avec la technique précédente pour les patients suivis régulièrement.

Introduction

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine monomérique possédant une activité protéasique qui a été identifiée et caractérisée pour la première fois par Wang et coll en 1979.^{1,2} Le PSA a un point isoélectrique d'environ 6,9, un poids moléculaire de 33 000 à 34 000 Daltons et contient environ 10% de carbohydrates.^{1,2} La séquence en acides aminés du PSA a été déterminée³ et le

gène a été cloné.⁴ Le PSA est biochimiquement et immunologiquement différent du PAP et il ne présente pas l'activité enzymatique d'une phosphatase.⁵

Le PSA est localisé dans le cytoplasme de l'épithélium du canal prostatique et dans les sécrétions de la lumière de ce canal.⁶ Le PSA étant une protéine sécrétée par la prostate, il peut être isolé et purifié à partir du tissu prostatique et à partir du liquide séminal.⁷ Le PSA est spécifique du tissu prostatique, des taux élevés ont été trouvés chez les malades atteints d'un cancer de la prostate, d'une hypertrophie prostatique bénigne ou d'inflammation des tissus génito-urinaires, mais jamais chez des hommes sains ou atteints de carcinomes non prostatiques et chez des femmes en bonne santé ou atteintes d'un cancer.^{5,8}

Il est déconseillé d'utiliser le dosage du PSA sérique seul en tant que test de dépistage, des taux élevés étant également observables chez des patients atteints d'hypertrophie prostatique bénigne,⁸ ainsi que comme une aide à la détermination du stade de la maladie. Par contre, l'association du dosage du PSA et de l'examen rectal par échographie, dans des cas pathologiques, fournira un meilleur diagnostic du cancer prostatique que l'examen rectal seul. Le dosage PSA présente plusieurs avantages par rapport à l'examen par toucher rectal ou les ultrasons pour la détection de cancer de la prostate : le résultat est objectif, quantitatif et ne dépend pas de l'expérience de l'examineur, c'est une procédure comparativement mieux acceptée par les patients.⁹

Les dosages de PSA sont très utiles pour détecter une récurrence métastatique ou une maladie résiduelle chez des patients suivis pour traitement médical ou chirurgical d'un cancer de la prostate.^{10,11} Une élévation persistante du taux de PSA chez des patients sous traitement ou une augmentation des concentrations en PSA par rapport aux valeurs avant traitement sont des signes d'une maladie résiduelle ou d'une récurrence.¹²⁻¹⁶ Le dosage du PSA est largement reconnu comme une aide à la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate.¹²⁻¹⁶ Un dosage complémentaire de PAP peut apporter des informations supplémentaires.¹⁷

L'American Cancer Society recommande de proposer chaque année un test sanguin PSA et un examen par toucher rectal à partir de l'âge de 50 ans, aux hommes ayant au moins 10 ans d'espérance de vie ainsi qu'à des hommes plus jeunes présentant un risque important. Les patients doivent être avertis des risques potentiels et des bénéfices de la détection précoce et du traitement. Les hommes appartenant au groupe présentant un risque important, tels que ceux ayant 2 parents ou plus atteints, peuvent commencer plus jeunes le dépistage, peut-être à 45 ans.²⁷

Principe du test

IMMULITE 2000 PSA est un dosage chimiluminescent immunométrique, en phase solide.

La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux de chèvre anti-PSA. L'échantillon du patient et le réactif sont incubés ensemble avec la bille revêtue d'anticorps polyclonaux anti-PSA. Le PSA dans l'échantillon du patient est lié à l'anticorps monoclonal murin anti-PSA conjugué à la phosphatase alcaline (intestins de veau) et à l'anticorps anti-PSA de la bille pour former un complexe anticorps-sandwich. Le conjugué enzymatique non lié est ensuite éliminé par lavage avec centrifugation axiale. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté à la bille et le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

Cycles d'incubation : 1 × 30 minutes

Recueil des échantillons

Les prélèvements devront avoir été réalisés avant biopsie, prostatectomie ou à distance d'un toucher rectal, dans la mesure où une manipulation de la prostate peut se traduire par des taux élevés d'antigène prostatique spécifique (PSA), susceptibles de persister pendant 3 semaines.¹⁸

Des études sont parvenues à des conclusions contradictoires quant à l'incidence d'un examen rectal sur le taux.^{19,20} Aussi, dans la mesure du possible, réaliser les prélèvements pour le dosage PSA avant un toucher rectal.

Le plasma EDTA est déconseillé.

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anti-coagulants, peuvent nécessiter un temps plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret PSA IMMULITE 2000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

Volume nécessaire : 10 µl de sérum

Conservation : Stable à 2–8°C pendant 48 heures ou pour une conservation prolongée à –20°C.²¹

Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.



AVERTISSEMENT ! RISQUE BIOLOGIQUE POTENTIEL

Contient du matériel d'origine humaine. Chaque don de sang ou de composant sanguin humain a été testé selon des méthodes homologuées par la FDA afin de détecter la présence d'anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2), ainsi que la présence d'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et d'anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC). Les résultats de ces tests se sont révélés négatifs (ou positifs mais de façon non répétable). Aucun test ne peut garantir totalement l'absence d'agents infectieux tels que ceux-ci ou d'autres. Par conséquent, ce matériel doit être manipulé conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et aux précautions universelles.²⁸⁻³⁰

ATTENTION : Ce dispositif contient un matériau d'origine animale et doit être manipulé comme un transporteur et transmetteur potentiels de maladies.

Conserver les réactifs à 2–8°C. Éliminer les déchets conformément aux lois en vigueur.

Suivre les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement infectieux. Les réactifs dérivés de produits humains et utilisés dans ce coffret ont subi un dépistage négatif concernant les anticorps anti-VIH1 et 2, anticorps anti-HCV, antigène de surface de l'hépatite B, ainsi qu'un dépistage négatif vis à vis d'un test sérologique pour la Syphilis.

De l'azide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur ; lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques explosifs dans les canalisations.

Substrat chimiluminescent : éviter la contamination et l'exposition directe au soleil. (Voir notice.)

Eau : utiliser de l'eau distillée ou désionisée.

Matériel fourni

Les composants de la trousse ne peuvent être utilisés que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

Cartouche de billes PSA (L2PS12)

Avec code-barres. 200 billes revêtues d'anticorps polyclonal de chèvre anti-PSA. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KPS2 : 1 cartouche

L2KPS6 : 3 cartouches

Cartouche à réactif PSA (L2PSA2)

Avec code-barres. 11,5 ml d'anticorps monoclonal murin anti-PSA marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau), dans un tampon avec conservateur. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KPS2 : 1 cartouche

L2KPS6 : 3 cartouches

Avant l'emploi, retirer la partie supérieure de l'étiquette au niveau des perforations en ayant soin de ne pas endommager le code-barres. Retirer le film protecteur situé sur la partie supérieure de la cartouche-réactif ; insérer le couvercle coulissant entre les glissières sur le dessus de la cartouche-réactif.

Ajusteurs PSA (LPSL, LPSH)

Deux flacons (« haut » et « bas ») 1,5 ml chacun de PSA dans une matrice tampon/sérum de poulet avec conservateur. Stables à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KPS2 : 1 jeu **L2KPS6** : 2 jeux

Avant de procéder à un ajustement, placer les étiquettes correspondant à l'aliquot (fournies avec le coffret) sur des tubes de sorte que les code-barres soient lisibles par le lecteur.

Composants du coffret fournis séparément

Multi-diluant 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Pour la dilution à bord des échantillons de concentration élevée. Un flacon contenant une matrice concentrée de tampon / protéines non-humaines avec conservateur (prêt à l'emploi). Stockage: 30 jours (après ouverture) à 2–8°C ou

6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2M2Z : 25 ml **L2M2Z4** : 55 ml

Les étiquettes code-barres sont fournies avec le Diluant. Avant utilisation, placer l'étiquette appropriée sur un tube de 16 × 100 mm de façon que le code-barre puisse être lu par le lecteur de l'appareil.

L2M2Z : 3 étiquettes

L2M2Z4 : 5 étiquettes

L2SUBM : Substrat chimiluminescent

L2PWSM : Solution de lavage

L2KPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LRXT : Godets réactionnels (jetables)

L2ZT : 250 Tubes À essai De Diluant échantillon (16 × 100 mm)

L2ZC : 250 Bouchons pour tubes de diluants

Egalement requis

Eau distillée ou désionisée ; tubes ; contrôles

Protocole de dosage

Noter que pour des performances optimales, il est important de réaliser toutes les procédures de maintenance de routine selon les instructions du Manuel de l'opérateur des systèmes IMMULITE 2000.

Voir le Manuel de l'opérateur des systèmes IMMULITE 2000 pour la préparation, le démarrage du système, la dilution, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Intervalle d'ajustement recommandé : 4 semaines

Echantillons pour le contrôle de qualité

Suivre les réglementations gouvernementales et les exigences relatives aux accréditations en matière de fréquence de contrôle qualité.

Utiliser des contrôles ou des pools de sérums avec au moins deux niveaux de concentration (faible ou élevé) de PSA.

Siemens Healthcare Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de contrôle de qualité en vente dans le commerce et comprenant au moins 2 niveaux (bas et haut). Un niveau de performance satisfaisant est atteint lorsque les valeurs d'analyte obtenues se situent dans l'intervalle de contrôle acceptable du système ou dans un intervalle déterminé par un schéma de

contrôle de qualité approprié interne au laboratoire.

Valeurs attendues pour la détection des cancers de la prostate

Dans une étude rétrospective, réalisée dans un site clinique, sur la détection du cancer de la prostate, des échantillons provenant de 477 hommes, âgés de 50 ans et plus, ont été prélevés. Parmi ceux-ci 20 (4%) étaient asiatiques; 8 (2%) étaient afro-américains; 440 (92%) étaient caucasiens; 7 (< 1%) d'autres et 2 (< 1%) n'ont pas fourni d'information ethnique. Tous les patients ont également subi un toucher rectal, dont 52 ont eu une biopsie pour un taux élevé de PSA (> 4,0 ng/ml) et/ou un toucher rectal suspect. Le tableau suivant résume ces études cliniques :

Nombre de sujets	Nombre de biopsies	Nbre de cancers de la prostate	% de biopsies positives (95% CI)
Tous les sujets			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
Toucher rectal +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 Toucher rectal +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 Toucher rectal +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)
PSA > 4,0 Toucher rectal –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 Toucher rectal –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

L'étude démontre que le test PSA, utilisé conjointement avec le toucher rectal, est plus efficace pour la détection du cancer

de la prostate que le toucher rectal seul. Les dosages de PSA ont détecté 50 % (9/18) de cancers que le toucher rectal ne détectait pas; des augmentations du PSA au-delà de 4 ng/ml peuvent nécessiter des tests supplémentaires même si le toucher rectal est négatif. Cependant, l'inverse est également vrai : un sujet avec un toucher rectal suspect et un PSA normal peut aussi nécessiter des tests supplémentaires puisque le toucher rectal a détecté 11 % (2/18) de cancers que le dosage de PSA ne détectaient pas.

Dans cette même étude, 376 participants ont été indentifiés comme asymptomatiques. Le tableau suivant présente la distribution des valeurs de PSA par tranche d'âge pour ces sujets, asymptomatiques lors de l'étude clinique, ayant eu le dosage de PSA et le toucher rectal négatifs et n'ayant donc pas subi de biopsie, ainsi que les sujets trouvés négatifs lors de la biopsie. Il n'y a aucune certitude que ces sujets soient réellement exempts de maladies prostatiques. Aussi, ces données doivent être interprétées avec précaution puisque l'on peut se poser la question si ces sujets représentent une population vraiment normale. Il n'y a pas actuellement de données prouvant que l'utilisation de valeurs normales par tranche d'âge est sûre ou efficace.

Distribution des taux de PSA	n	PSA Médiane	PSA 95 th ile
Tous les sujets	376	0,78	2,98
50–59 ans	159	0,60	2,30
60–69 ans	143	0,91	2,84
≥70 anq	74	1,17	3,17

Dans des études réalisées dans quatre sites cliniques, 2618 échantillons provenant de 1965 patients ont été testés. La distribution des résultats du test IMMULITE PSA est indiquée ci-dessous.

Nbre sujets / Echantillons	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
Femmes					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
En bonne santé					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Pathologies bénignes					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Pathologies malignes					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%
Hommes en bonne santé					
473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
Pathologies bénignes					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
HBP					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Autres pathologies prostatiques					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Autres pathologies non prostatiques					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
Pathologies malignes non-prostatiques					
312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
Cancer de la prostate (échantillons isolés)					
274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
Cancer de la prostate (séries d'échantillons)					
105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Stade A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Stade B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Stade C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Stade D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

Utiliser ces valeurs à titre *indicatif* uniquement. Chaque laboratoire devrait établir ses propres valeurs de référence.

Limites

Une concentration sérique de PSA ne peut indiquer de façon absolue la

présence ou l'absence de cancer. Le dosage du PSA sérique ne doit pas être utilisé seul comme test de dépistage d'un cancer.⁸

Le diagnostic de récurrence d'un cancer de la prostate doit se baser sur une évaluation clinique complète du patient, des mesures répétées du PSA sérique font partie des dosages à effectuer.

Les échantillons doivent être obtenus avant biopsie, prostatectomie ou toucher rectal. De telles interventions peuvent entraîner une augmentation de l'antigène prostatique spécifique (PSA), susceptible de durer 3 semaines.¹⁸

L'expression du PSA peut être modifiée par un traitement hormonal du cancer de la prostate. Par conséquent, un taux faible de PSA après un traitement par thérapie hormonale d'un cancer de la prostate n'indique pas obligatoirement l'absence d'un cancer résiduel ou récurrent.²⁵

Certaines personnes ont des anticorps dirigés contre les protéines de souris qui peuvent interférer avec les immunodosages utilisant des anticorps murins. En particulier, les échantillons provenant de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux murins pour diagnostic ou thérapie peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). Ces échantillons peuvent donner des résultats erronés avec de tels dosages.²²⁻²⁴ Aussi, les résultats pour de tels patients doivent être interprétés avec précaution.

Les anticorps hétérophiles du sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines faisant partie des composants du coffret et interférer avec les immunodosages *in vitro*. [Voir Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence pouvant potentiellement donner un résultat anormal. Ces réactifs ont été mis au point afin de minimiser le risque d'interférence, cependant des interactions potentielles entre des sérums rares et les composants du test peuvent se produire. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage doivent toujours être utilisés en

association avec un examen clinique, l'histoire médicale du patient et d'autres résultats.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances de ce test. Les résultats sont donnés en ng/ml. (En l'absence d'indication contraire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques recueillis en tubes, sans gel ni activateur de la coagulation.)

Domaine de mesure : 0,04–150 ng/ml [WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilité analytique : 0,04 ng/ml

Effet-crochet : aucun jusqu'à 4277 ng/ml

Précision : les échantillons sont dosés en double pendant 20 jours, deux séries par jours, soit 40 séries et 80 résultats au total. (Voir le tableau « Precision ».)

Linéarité : des échantillons ont été dosés à différentes concentrations. (Voir le tableau « Linearity » pour des données représentatives.)

Récupération : les échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec quatre solutions (107, 208, 653 et 817 ng/ml). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

Bilirubine : La présence de bilirubine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 200 mg/l.

Biotine : Les échantillons qui contiennent de la biotine à une concentration de 1500 ng/ml présentent une variation des résultats de PSA inférieure ou égale à 10% ou inférieure ou égale à 0,075 ng/ml, selon la plus élevée de ces valeurs.

Les concentrations de biotine supérieures à cela peuvent donner des résultats faussement bas pour les échantillons des patients.

Niveau de valeurs de biotine (ng/ml)	Concentration PSA (ng/ml)		
	0,16	3,73	10,12
	Biais (%) ou variation des résultats (ng/ml)		
1500	-0,02 ng/ml	-8%	-9%
3500	-0,02 ng/ml	-11%	-11%

Hémolyse : La présence d'agrégat d'hématies jusqu'à une concentration de 30 µl/ml, n'a aucun effet sur les résultats quant à la précision du dosage.

Lipémie : La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 5000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Spécificité : Le dosage est hautement spécifique du PSA, avec une réactivité croisée particulièrement faible avec d'autres substances naturelles ou médicamenteuses susceptibles d'être retrouvées dans les échantillons. (Voir le tableau « Specificity ».)

Comparaison de méthode : Les quatre dosages de PSA non isotopiques ont été comparés en utilisant une analyse de régression de Deming. Les échantillons utilisés étaient compris dans le domaine de mesure. Le tableau présente les résultats des régressions de Deming avec les colonnes pour Y et les lignes pour X. (Voir le tableau « Method Comparison: Deming Regression ».)

Le graphique suivant présente la comparaison entre les tests IMMULITE 2000 PSA et IMMULITE PSA sur 477 échantillons de patients (dont les concentrations allaient de non détectable à environ 20 ng/ml. Voir graphique.) Par régression linéaire :

(IML 2000) = 0,94 (IML) – 0,11 ng/ml
r = 0,992

Moyennes :
2,05 ng/ml (IMMULITE 2000)
2,30 ng/ml (IMMULITE)

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

Le Système Qualité de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485.

Italiano

IMMULITE 2000 PSA

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con i Sistemi IMMULITE 2000 — per la misurazione quantitativa dell'Antigene

Prostatico Specifico (PSA) nel siero umano, quale ausilio nell'individuazione del cancro della prostata se utilizzato unitamente all'esplorazione rettale (DRE) in uomini di 50 anni o più. Questo dosaggio è inoltre indicato quale test aggiuntivo nella gestione di pazienti affetti da cancro della prostata.

Codice: **L2KPS2** (200 test)

L2KPS6 (600 test)

Codice del Test: **PSA** Colore: **marrone**

La concentrazione di PSA in un dato campione determinata con dosaggi di produttori diversi può variare a causa delle differenze nei metodi utilizzati nei diversi dosaggi e nella specificità del reagente. I risultati comunicati dal laboratorio al medico devono includere le caratteristiche del dosaggio utilizzato. I valori ottenuti con diversi dosaggi del PSA non possono essere interscambiati. Prima di passare da un dosaggio all'altro, il laboratorio deve confermare i valori di base per i pazienti controllati serialmente.

Riassunto e Spiegazione del Test

L'Antigene Prostatico Specifico (PSA), inizialmente identificato e caratterizzato da Wang, et al. nel 1979 è una glicoproteina monomera con attività proteasica.^{1,2}

Il PSA ha un punto isoelettrico di circa 6,9 ed un peso molecolare di circa 33–34 chilo dalton; contiene approssimativamente il 10% di carboidrati.^{1,2} E' stata individuata la sequenza aminoacidica del PSA,³ ed è stato clonato il gene.⁴ Il PSA è biochimicamente ed immunologicamente distinto dal PAP e non presenta attività enzimatico-fosfatasi.⁵

Il PSA è localizzato nel citoplasma dell'epitelio prostatico duttale ed in secrezioni del lumen duttale.⁶ Poiché il PSA è una proteina secreta dalla prostata, può essere recuperata e purificata sia dal tessuto prostatico che dal plasma seminale.⁷ E' stato scoperto che il PSA è unicamente associato al tessuto prostatico; un PSA sierico elevato è stato riscontrato in pazienti con cancro della prostata, ipertrofia prostatica benigna, ed

infiammazioni di altri tessuti genito-urinari adiacenti, ma non in individui sani, uomini con carcinoma non prostatico, donne sane o donne affette da cancro.^{5,8}

Il PSA sierico da solo non è idoneo quale screening del cancro prostatico poiché concentrazioni elevate di PSA vengono osservate anche in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH),⁸ non è consigliato neppure quale guida nel verificare lo stato della malattia. Nel caso di rilevazioni anomale a seguito di esplorazione digito-rettale, la combinazione della misurazione del PSA e dell'esame citato, può costituire un metodo migliore per identificare il cancro della prostata di quanto non sia l'esame rettale della prostata di per sé stesso. Il dosaggio del PSA offre diversi vantaggi rispetto all'esplorazione digitale o all'ultrasonografia nell'individuazione del cancro della prostata: il risultato è obiettivo, quantitativo ed indipendente dall'abilità dell'utilizzatore e la procedura risulta più accettabile per il paziente rispetto ad altre.⁹

Determinazioni del PSA immunoreattivo totale possono essere utili nell'individuazione di patologie metastatiche o persistenze a seguito di interventi chirurgici o terapie del cancro prostatico.^{10,11} Un aumento persistente del PSA a seguito di terapie o un aumento nelle concentrazioni di PSA nel pretrattamento è indicativo di una malattia residua o ricorrente.¹²⁻¹⁶ Pertanto, il PSA è ampiamente accettato come ausilio nella gestione dei pazienti con carcinoma prostatico.¹²⁻¹⁶ La misurazione simultanea di PAP può fornire ulteriori informazioni.¹⁷

L'American Cancer Society consiglia di effettuare annualmente sia il test del PSA su sangue che l'esplorazione digito-rettale, a cominciare dai 50 anni, sia per uomini che presentino un'aspettativa di vita di almeno 10 anni, che per uomini più giovani ad elevato rischio. I pazienti devono essere informati sui rischi potenziali e sui benefici di un'individuazione e di un trattamento precoci. Gli uomini ad elevato rischio quali coloro che hanno uno o più parenti di primo grado affetti da questa patologia possono considerare di effettuare lo screening molto prima, intorno ai 45 anni.²⁷

Principio del Dosaggio

IMMULITE 2000 PSA è un dosaggio immunometrico in chemiluminescenza e in fase solida.

La fase solida (sferetta) è coattata con anticorpo policlonale di capra anti-PSA. Il campione e il reagente vengono incubati insieme alla sferetta coattata con anticorpo policlonale anti-PSA. Il PSA nel campione è legato alla fosfatasi alcalina (intestino di vitello) – coniugata all'anticorpo monoclonale murino anti-PSA e l'anticorpo PSA sulla sferetta per formare un complesso. Il coniugato enzimatico non legato è quindi rimosso attraverso un lavaggio a centrifuga. Infine, il substrato chemiluminescente viene aggiunto alla sferetta e viene prodotto un segnale in proporzione all'enzima legato.

Cicli d'incubazione: 1 × 30 minuti

Prelievo del Campione

I campioni devono essere ottenuti prima della biopsia, della prostatectomia o del massaggio prostatico, poichè la manipolazione della prostata può causare livelli di PSA elevati che persistono fino a 3 settimane.¹⁸

Studi hanno dimostrato risultati contrastanti sull'esistenza di un effetto sui valori del PSA a seguito di un esame digito-rettale, utilizzando i dosaggi del PSA convenzionali.^{19,20} Per questo motivo, è consigliabile prelevare i campioni di PSA prima di detto esame.

Non utilizzare plasma EDTA.

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici.

I campioni emolizzati possono indicare un trattamento non idoneo del campione prima dell'arrivo al laboratorio; per questo motivo, i risultati devono essere interpretati con prudenza.

La centrifugazione dei campioni di siero prima che la coagulazione sia completa può produrre fibrina. Per evitare risultati errati dovuti alla presenza di fibrina, assicurarsi che il processo di coagulazione sia completo prima di centrifugare i campioni. Alcuni campioni, in modo particolare quelli di pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti, possono richiedere tempi di coagulazione più lunghi.

Provette per il prelievo di sangue di produttori diversi possono dare valori differenti, a seconda dei materiali e degli additivi usati, incluso gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. L'IMMULITE 2000 PSA non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette.

Volume richiesto: 10 µL di siero

Conservazione: Stabile a 2–8°C per 48 ore o per una conservazione prolungata a –20°C.²¹

Avvertenze e Precauzioni

Ad uso diagnostico *in vitro*.



ATTENZIONE! POTENZIALE PERICOLO BIOLOGICO

Contiene materiale di origine umana. Ciascuna donazione di sangue o componenti ematici umani è stata testata con metodi approvati dalla FDA per rilevare la presenza di anticorpi al virus dell'immunodeficienza umana tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), nonché per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e gli anticorpi al virus dell'epatite C (HCV). I risultati del test sono stati negativi (non ripetutamente reattivi). Nessun test offre assicurazione completa che questi o altri agenti infettivi siano assenti; questo materiale va trattato utilizzando le corrette prassi di laboratorio e le precauzioni universali.²⁸⁻³⁰

ATTENZIONE: Questo dispositivo contiene sostanze di origine animale e deve essere considerato come potenziale portatore e trasmettitore di agenti patogeni.

Reagenti: Conservare i reagenti a 2–8°C. Eliminare in conformità alle leggi vigenti.

Seguire le precauzioni generali e manipolare tutti i componenti come se fossero potenzialmente infetti. I materiali di origine umana sono stati testati con esito negativo per la Sifilide, per gli Anticorpi Anti-HIV 1 e 2, per l'Antigene di Superficie dell'Epatite B e per gli anticorpi Anti-Epatite C.

E' stata aggiunta Sodio Azide a concentrazioni inferiori a 0,1 g/dL come conservante. Al momento dell'eliminazione irrorare con molta acqua per evitare la formazione di azidi

metalliche potenzialmente esplosive nelle tubature di piombo e di rame.

Substrato Chemiluminescente: Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce solare diretta. (Vedi metodica.)

Acqua: Utilizzare solo acqua distillata o deionizzata.

Materiali Forniti

I componenti costituiscono un unico set. Le etichette all'interno della confezione sono necessarie per eseguire i dosaggi.

Contenitore di Sferette PSA (L2PS12)

Con codice a barre. 200 sferette coattate con un anticorpo policlonale di capra anti-PSA. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KPS2: 1 confezione

L2KPS6: 3 confezioni

Porta Reagente PSA (L2PSA2)

Con codice a barre. 11,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con un anticorpo monoclonale murino anti-PSA in un tampone, con conservanti. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KPS2: 1 porta reagente

L2KPS6: 3 porta reagenti

Prima dell'utilizzo rimuovere la parte superiore dell'etichetta lungo la perforazione senza danneggiare il codice a barre. Togliere il foglio protettivo dalla parte superiore del flacone. Far scattare nella corretta posizione il coperchio scorrevole lungo le guide del coperchio del reagente.

Calibratori PSA (LPSL, LPSH)

Due flaconi (Basso ed Alto) con 1,5 mL di PSA in una matrice/ tampone di siero pollino, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KPS2: 1 set **L2KPS6:** 2 set

Prima di ricalibrare collocare le etichette giuste sulle provette delle aliquote (fornite col kit), cosicché i codici a barre possano essere registrati dal lettore.

Componenti del kit forniti Separatamente

Multidiluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Per la diluizione interna di campioni prelevati. Un flacone di tampone proteico non umano concentrato (pronto all'uso) con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 mL

Vengono fornite le provette da utilizzarsi con il diluente. Prima dell'utilizzo, collocare un'etichetta appropriata su una provetta 16 × 100 mm cosicché i codici a barre possano essere letti dal lettore interno

L2M2Z: 3 etichette **L2M2Z4:** 5 etichette

L2SUBM: Substrato Chemiluminescente

L2PWSM: Tampone di lavaggio dell'Ago

L2KPM: Kit di Pulizia dell'Ago

LRXT: Tubi di Reazione (monouso)

L2ZT: 250 Provette (16 × 100 mm) per

Diluente del Campione

L2ZC: 250 Tappini per Provette per

Diluente del Campione

Materiali richiesti

Acqua distillata o deionizzata; provette di vetro; controlli

Procedura del Dosaggio

Attenzione: per ottenere prestazioni ottimali, è importante effettuare tutte le procedure di manutenzione di routine come definite nel Manuale dell'Operatore dei Sistemi IMMULITE 2000.

Consultare il Manuale dell'Operatore dei Sistemi IMMULITE 2000 per preparazione, messa a punto, diluizione, calibrazione, dosaggio e procedure di controllo di qualità.

Intervallo di Calibrazione Consigliato:
4 settimane

Campioni per il Controllo di Qualità:

Per la frequenza del controllo di qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento.

Utilizzare controlli o pool di sieri con almeno due livelli (Alto e Basso) di PSA.

Siemens Healthcare Diagnostics consiglia l'utilizzo di materiali di controllo della qualità disponibili in commercio con almeno 2 livelli (bassi e alti). Un livello soddisfacente di prestazioni si raggiunge

quando i valori dell'analita ottenuti rientrano nei range di accettabilità del Controllo per il sistema o nei range stabiliti all'interno del laboratorio attraverso un programma appropriato di valutazione del controllo di qualità.

Valori Attesi nell'Individuazione del Cancro Prostatico

In uno studio retrospettivo in un Centro clinico per l'individuazione del cancro della prostata, sono stati prelevati campioni da 477 uomini di 50 anni e più. Di questi, 20 (4%) erano Asiatici; 8 (2%) erano Afro-Americani; 440 (92%) erano Caucasici; 7 (< 1%) erano di altre etnie e 2 (< 1%) non hanno fornito informazioni sull'etnia. Tutti i pazienti erano stati sottoposti ad esplorazione digito-rettale (DRE). Di questi, 52 erano stati sottoposti a biopsia per PSA elevato (> 4,0 ng/mL) e/o sospetta DRE. La tabella di seguito riassume questi studi clinici:

No. Pazienti (%)	No. Biopsie (%)	No. casi di Cancro della Prostata	% Biopsie Positive (95% CI)
Tutti i pazienti			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
DRE +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)
PSA > 4,0 DRE +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,1%		(7,6%–81,1%)
PSA > 4,0 DRE –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

Lo studio ha dimostrato che il test del PSA qualora utilizzato unitamente alla DRE si

dimostra più efficace nell'individuazione del cancro della prostata di quanto non sia la DRE da sola. Le determinazioni del PSA hanno individuato il 50% (9/18) dei casi di cancro che non erano stati individuati dalla DRE; valori di PSA più elevati di 4 ng/mL possono rendere necessari test ulteriori anche se la DRE è negativa. Tuttavia è valido anche il caso contrario: un paziente con sospetta DRE e valori di PSA normali può richiedere test ulteriori poiché la DRE ha individuato l'11% (2/18) dei casi di cancro che non erano stati individuati dalle determinazioni del PSA.

Nello stesso studio sono stati identificati 376 partecipanti come soggetti asintomatici. La tabella riportata di seguito contiene la distribuzione dei valori di PSA divisi per decadi di età per i pazienti asintomatici che presentavano un PSA ed una DRE negativi, e quindi, non sottoposti a biopsia cosiccome quei pazienti che sono risultati negativi alla biopsia. Non siamo certi che tutti questi pazienti siano privi di patologie prostatiche. Quindi, questi dati devono essere interpretati con attenzione poiché è opinabile se questi pazienti possano o no essere rappresentativi di una popolazione normale. Ad oggi non esistono dati che provino che l'utilizzo di range di riferimento specifici per età siano sicuri o efficaci.

Distribuzione dei Livelli di PSA	n	PSA Valore Mediano	PSA 95%ile
Tutti i pazienti	376	0,78	2,98
Gruppo 50–59	159	0,60	2,30
Gruppo 60–69	143	0,91	2,84
Gruppo ≥70	74	1,17	3,17

In studi effettuati presso quattro centri, sono stati testati 2618 campioni prelevati da 1965 pazienti. Di seguito è riportata la distribuzione dei risultati del test IMMULITE PSA in questo studio.

Numero di Pazienti / Campioni	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
-------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Donne					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Sane					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%

Affette da Patologie non Maligne

Numero di Pazienti / Campioni	0-4 ng/mL	4-10 ng/mL	10-20 ng/mL	20-40 ng/mL	>40 ng/mL
28/28	100%	0%	0%	0%	0%

Affette da Patologie Maligne

76/76	100%	0%	0%	0%	0%
-------	------	----	----	----	----

Uomini Sani

473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
---------	-------	------	----	----	----

Affetti da Patologie non Maligne

548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
---------	-------	-------	------	------	----

BPH

333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
---------	-------	-------	------	------	----

Altre Patologie Prostatiche

66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
-------	-------	-------	------	----	----

Altre Patologie non Prostatiche

149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
---------	-------	------	----	------	----

Patologie Maligne non Prostatiche

312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
---------	-------	------	------	------	----

Cancro della Prostata (campioni singoli)

274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
---------	-------	-------	-------	------	-------

Cancro della Prostata (monitorato serialmente)

105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
---------	-------	-------	-------	------	-------

Stadio A

17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
--------	-------	------	------	------	-------

Stadio B

31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
--------	-------	-----	-----	------	-------

Stadio C

19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
--------	-------	------	------	------	-------

Stadio D

38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
--------	-------	-------	-------	------	-------

Totale:

1965/2618	1962	275	138	83	160
-----------	------	-----	-----	----	-----

Detti valori dovrebbero essere considerati solo come *suggerimento*. Ogni laboratorio dovrebbe stabilire i propri range di riferimento.

Limiti

Le concentrazioni di PSA nel siero non dovrebbero essere interpretate come evidenza assoluta della presenza o assenza di patologie maligne, e le concentrazioni di PSA nel siero non dovrebbero essere utilizzate da sole come prova per rilevare la presenza di una patologia maligna.⁸

La previsione di una recidiva di una patologia prostatica maligna dovrebbe essere basata su una valutazione clinica completa del paziente, che può anche includere determinazioni seriali del PSA nel siero.

I campioni devono essere ottenuti prima della biopsia, della prostatectomia o del massaggio prostatico, poichè la manipolazione della prostata può causare livelli di PSA elevati che persistono fino a 3 settimane.¹⁸

L'espressione del PSA libero può essere alterata a causa della terapia ormonale per il cancro della prostata. Di conseguenza, è possibile che un risultato basso in seguito al trattamento del cancro prostatico tramite terapia ormonale non rispecchi in maniera idonea la presenza della malattia recidiva o residua.²⁵

Alcuni individui presentano anticorpi anti proteine di topo che possono interferire negli immunodosaggi che fanno uso di anticorpi murini. In particolare, i campioni di pazienti cui sono stati somministrati preparati di anticorpi monoclonali murini per la diagnosi o la terapia possono contenere anticorpi umani anti-topo (HAMA). Questi campioni possono presentare risultati errati con questi dosaggi.²²⁻²⁴ Per tali pazienti i risultati devono essere interpretati con cautela.

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con i dosaggi *in vitro*. [Vedi Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Campioni di pazienti routinariamente esposti agli animali o a prodotti derivati da siero di animali possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di risultati anomali. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare il rischio di interferenze, tuttavia, possono verificarsi interazioni potenziali tra sieri rari e componenti del test. A scopo diagnostico, i risultati ottenuti con questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

Prestazioni del Dosaggio

Vedi tabelle e grafici per dati *rappresentativi* delle prestazioni del dosaggio. I risultati sono espressi in ng/mL. (Se non diversamente annotato, tutti i risultati sono stati generati da campioni di siero raccolti in provette senza barriere di gelo additivi che favoriscano la coagulazione.)

Fattore di Calibrazione: 0,04–150 ng/mL [WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilità Analitica: 0,04 ng/mL

Effetto Gancio a Dosi Elevate: Nessuno fino a 4277 ng/mL

Precisione: I campioni sono stati processati nel corso di 20 giorni, due sedute al giorno, per un totale di 40 sedute ed 80 replicati. (Vedi Tabella "Precision".)

Linearità: I campioni sono stati dosati a varie diluizioni. (Vedi Tabella "Linearity" per dati rappresentativi.)

Recupero: Sono stati dosati campioni 1:19 ai quali sono state aggiunte quattro soluzioni di PSA (107, 208, 653 e 817 ng/mL). (Vedi Tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

Bilirubina: La presenza di bilirubina in concentrazioni fino a 200 mg/L non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Biotina: I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 1500 ng/mL mostrano una variazione inferiore o uguale al 10% o inferiore o uguale a 0,075 ng/mL nei risultati del PSA, a seconda di quale sia maggiore.

Concentrazioni di biotina superiori a questa potrebbero portare a risultati falsamente elevati nei campioni dei pazienti.

Livello test biotina (ng/mL)	Concentrazione PSA (ng/mL)		
	0,16	3,73	10,12
	Bias (%) o variazione nei risultati (ng/mL)		
1500	-0,02 ng/mL	-8%	-9%
3500	-0,02 ng/mL	-11%	-11%

Emolisi: La presenza di globuli rossi impaccati in concentrazioni fino a

30 µL/mL non ha effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 5000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Specificità: Il dosaggio IMMULITE 2000 PSA libero è molto specifico per l'antigene prostatico specifico, con una crossreattività particolarmente bassa verso altri composti che si trovano in natura e agenti chemioterapici che possono essere presenti nei campioni dei pazienti. (Vedi Tabella "Specificity".)

Comparazione di Metodi: Tutte e quattro i dosaggi non-isotopici del PSA sono stati comparati utilizzando l'analisi della regressione di Deming. I campioni utilizzati rientravano all'interno del range di lavoro dei dosaggi. La tabella di seguito riportata presenta i risultati delle regressioni di Deming, con le colonne utilizzate per le Y e le righe per le X. (Vedi Tabella "Method Comparison: Deming Regression".)

Il grafico seguente presenta la comparazione tra PSA IMMULITE 2000 e PSA IMMULITE su 477 campioni. (Range di concentrazione: da non rilevabile a circa 20 ng/mL. Vedi grafico.) Mediante regressione lineare:

(IML 2000) = 0,94 (IML) - 0,11 ng/mL
 $r = 0,992$

Valore medio:
2,05 ng/mL (IMMULITE 2000)
2,30 ng/mL (IMMULITE)

Assistenza Tecnica

All'estero: Si prega di contattare il proprio Distributore Nazionale.

www.siemens.com/diagnostics

Il Sistema Qualità della Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. è certificato ISO 13485.

Português

PSA

Utilização: Para uso em diagnóstico *in vitro* com os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000 — para o doseamento

quantitativo do antígeno específico da próstata (PSA) no soro humano, como auxiliar na detecção do cancro da próstata quando usado em conjunto com o toque rectal (TR) em homens com 50 ou mais anos. Este teste é também indicado como auxiliar na monitorização de doentes com cancro da próstata.

Números de catálogo:

L2KPS2 (200 testes),

L2KPS6 (600 testes)

Código do teste: **PSA** Cor: **Castanho**

A concentração de PSA numa determinada amostra com doseamentos de diferentes fabricantes pode variar devido a diferenças em métodos de doseamento e especificidade do reagente. Os resultados apresentados pelo laboratório ao médico devem incluir a identificação do doseamento utilizado. Valores obtidos com diferentes doseamentos de PSA não podem ser comparados. Antes de mudar o doseamento, o laboratório deve confirmar os valores de base para doentes que estão a ser monitorizados.

Sumário e explicação do teste

O antígeno específico da próstata (PSA-“prostate specific antigen”), identificado e caracterizado por Wang, et al. Em 1979, é uma glicoproteína monomérica com actividade proteolítica^{1,2}. O PSA tem um ponto isoeléctrico de aproximadamente 6,9 e um P.M. de 33–34 kD; contém aproximadamente 10% de hidratos de carbono por massa^{1,2}. A sequência de aminoácidos é conhecida³, e o gene já foi clonado⁴. O PSA é bioquímica e imunologicamente distinto do PAP e não apresenta actividade enzimática de fosfatase⁵.

O PSA localiza-se no citoplasma das células do epitélio do ducto prostático e em secreções de lumina ductal⁶. Uma vez que o PSA é uma proteína segregada pela próstata, pode ser obtido e purificado a partir de tecido da próstata e do plasma seminal⁷. O PSA tem sido associado exclusivamente ao tecido da próstata; e valores elevados de PSA têm sido encontrados em doentes com tumor na

próstata, hipertrofia benigna da próstata, e condições inflamatórias de outros tecidos genitais adjacentes, mas não em homens saudáveis, homens com tumores não prostáticos, mulheres saudáveis ou mulheres com cancro^{5,8}.

O PSA serológico por si só não é suficiente para o rastreio de cancro na próstata, uma vez que também se encontram concentrações elevadas de PSA em doentes com hipertrofia benigna da próstata (BPH-“benign prostatic hypertrophy”) ⁸, nem tão pouco é recomendado como indicador do estado da doença. A combinação do dosamento de PSA com o exame rectal por ultrasonografia, no caso de se encontrarem situações anormais, pode fornecer um método de melhor detecção de tumor na próstata do que só o exame rectal. O doseamento de PSA oferece várias vantagens sobre o toque rectal ou a ultrasonografia na detecção do cancro da próstata: o resultado é objectivo, quantitativo, e obtido independentemente da perícia do examinador, e é melhor aceite pelos doentes que os outros procedimentos⁹.

O doseamento do PSA total imunoreactivo pode ser útil na detecção de metástases ou de doença persistente em doentes após cirurgia ou tratamento do tumor da próstata^{10,11}. Uma elevação persistente dos níveis de PSA após tratamento ou um aumento das concentrações de PSA pré-tratamento é um indicador de recorrência ou de doença residual¹²⁻¹⁶. Assim o PSA é largamente aceite como um apoio no acompanhamento de doentes com tumor na próstata¹²⁻¹⁶. Um doseamento de PAP poderá contribuir com informação adicional¹⁷.

A Sociedade Americana do Cancro recomendou que o teste sanguíneo do PSA e o exame rectal sejam efectuados anualmente, a partir dos 50 anos, a homens com uma expectativa de vida mínima de 10 anos, bem como a homens mais novos com alto risco. Os doentes devem receber informações acerca dos potenciais riscos e benefícios de uma detecção e tratamento precoces. Homens em grupos de risco, como os que tenham dois ou mais familiares de primeiro grau afectados, devem considerar a hipótese de efectuar o rastreio numa idade inferior, provavelmente aos 45 anos²⁷.

Princípio do procedimento

A PSA IMMULITE 2000 é um ensaio imunométrico de fase sólida quimioluminescente.

A fase sólida (esfera) é revestida com anticorpo policlonal de cabra anti-PSA. A amostra do paciente e o reagente são então incubados com a esfera revestida com anticorpo policlonal anti-PSA. O PSA na amostra de paciente liga-se à fosfatase alcalina (de intestino de vitela) e conjugado de anticorpo monoclonal murino anti-PSA e o anticorpo de PSA na esfera de modo a formar um complexo de sandwich/anticorpo. A enzima conjugada não ligada é então removida por lavagem centrífuga. Finalmente é adicionada substrato quimioluminescente à esfera obtendo-se um sinal proporcional à enzima ligada.

Ciclos de incubação: 1 × 30 minutos

Colheita

As amostras devem ser obtidas antes do exame rectal, biópsia, prostatectomia ou massagem prostática, uma vez que a manipulação da próstata pode levar a níveis elevados de PSA que persistem até 3 semanas¹⁸.

Os estudos demonstraram resultados conflituosos sobre a existência de um efeito do toque rectal no nível de PSA usando os doseamentos convencionais de PSA^{19,20}. Portanto quando possível obtenha amostras de PSA antes do toque rectal.

O plasma EDTA não é recomendado para uso.

Recomenda-se o uso de uma ultra centrífuga para clarear amostras lipémicas.

Amostras hemolisadas podem indicar tratamento incorrecto de uma amostra antes do envio para o laboratório; portanto os resultados devem ser interpretados com cuidado.

A centrifugação de amostras de soro antes da formação completa do coágulo pode resultar na presença de fibrina. Para prevenir resultados errados devido à presença de fibrina, certifique-se que a formação do coágulo foi completa antes da centrifugação das amostras. Algumas amostras, em especial as de doentes que

recebem terapia anticoagulante podem requerer um maior tempo de formação do coágulo.

Os tubos para colheita sanguínea de diferentes fabricantes, podem originar diferentes valores, dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, ativadores do coágulo e/ou anti coagulantes. IMMULITE 2000 PSA não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos.

Volume de amostra: 10 µL de soro

Estabilidade: Estável 48 horas a 2–8°C ou para armazenamentos mais prolongados a –20°C²¹.

Precauções

Para uso de diagnóstico *in vitro*.



PRECAUÇÃO! POTENCIAL RISCO BIOLÓGICO

Contém material de origem humana. Cada dádiva de sangue ou componente de sangue humano foi testada pelos métodos aprovados pela FDA quanto à presença de anticorpos dos vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) e tipo 2 (VIH-2), bem como do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e dos anticorpos do vírus da hepatite C (VHC). Os resultados dos testes foram negativos (não repetidamente reativos). Nenhum teste oferece total garantia de que estes ou outros agentes infecciosos estejam ausentes; este material deve ser manuseado de acordo com as boas práticas laboratoriais e precauções universais.²⁸⁻³⁰

PRECAUÇÃO: Este dispositivo contém material de origem animal e deve ser manuseado como potencial portador e transmissor de doenças.

Reagentes: Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as normas aplicadas.

Manipule com as devidas precauções todos os materiais capazes de transmitir doenças infecciosas. As matérias primas, obtidas de soro humano, foram testadas, dando resultados negativos para a sífilis, para os anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2; para o antígeno de superfície da

hepatite B (HBsAg) e para os anticorpos do vírus da hepatite C.

A azida sódica foi adicionada como conservante a concentrações inferiores a 0,1 g/dL. Quando eliminar o produto, utilize água em abundância para evitar a acumulação de azidas metálicas potencialmente explosivas nas canalizações de chumbo e cobre.

Substrato quimioluminescente: Evite contaminação e exposição directa à luz directa (ver bula).

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. Os códigos de barras no interior das caixas são necessárias para o ensaio.

Embalagem de pérolas de PSA (L2PS12)

Com código de barras. Contém 200 pérolas revestidas com anticorpo policlonal anti-PSA de cabra. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KPS2: 1 embalagem

L2KPS6: 3 embalagens

Embalagem de reagentes de PSA (L2PSA2)

Com código de barras. Contém 11,5 mL de fosfatase alcalina (intestino de bezerro bovino) conjugada com um anticorpo monoclonal anti-PSA de murino com conservante. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KPS2: 1 embalagem

L2KPS6: 3 embalagens

Antes de utilizar, retire a etiqueta de protecção da tampa deslizante; levante a tampa, remova o remanescente da etiqueta com o cuidado de não danificar o código de barras. Remova o selo de alumínio do topo da embalagem, encaixe a tampa deslizante nas ranhuras e verifique se a tampa desliza.

Ajustes PSA (LPSL LPSH)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) cada um contendo 1,5 mL de PSA numa matriz de soro/tampão de galinha com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses

(aliquotado) a –20°C.

L2KPS2: 1 conjunto **L2KPS6:** 2 conjuntos

Antes de realizar qualquer ajuste, coloque as etiquetas da alíquota apropriada (fornecidas com o “kit”) em tubos de amostra de forma que os códigos de barras possam ser lidos pelo dispositivo de leitura do aparelho.

Componentes do kit fornecidos separadamente

Multidiluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Para diluição no instrumento de amostras de doentes. Um frasco, de concentrado (pronto a usar) constituído por uma matriz de base proteica não humana, com conservante. Estabilidade: 30 dias (após abertura) a 2–8°C ou 6 meses (em alíquotas) a –20°C.

L2M2Z: 25 mL **L2M2Z4:** 55 mL

Etiquetas de código de barras são fornecidas para usar com o diluyente.

Antes de usar, colocar a etiqueta apropriada num tubo de teste (16 × 100 mm) de modo a que o código de barras possa ser lido pelo dispositivo de leitura do aparelho.

L2M2Z: 3 etiquetas **L2M2Z4:** 5 etiquetas

L2SUBM: Substrato quimioluminescente
L2PWSM: Solução de lavagem

L2KPM: Kit de limpeza do pipetador

LRXT: Tubos de reacção (descartáveis)

L2ZT: 250 Tubos de diluyente da amostra (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Tampas para tubos de diluyente da amostra

Também necessário

Água destilada ou desionizada; tubos de amostra; controlos

Procedimento do doseamento

Ter em atenção que para obter um desempenho óptimo, é importante efectuar todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual de Operador dos sistemas IMMULITE 2000.

Consultar o Manual de Operador dos sistemas IMMULITE 2000 relativamente aos procedimentos de preparação, diluição, ajuste, doseamento e procedimentos de controlo de qualidade.

Intervalo entre ajustes aconselhável:
4 semanas.

Amostras de controlo de qualidade:
Observe os regulamentos governamentais ou os requisitos de acreditação quanto à frequência do controlo de qualidade.

Utilize controlos ou “pools” com pelo menos dois níveis (alto e baixo) de PSA.

A Siemens Healthcare Diagnostics recomenda a utilização de materiais de controlo de qualidade comercialmente disponíveis com pelo menos 2 níveis (baixo e alto). É alcançado um nível de desempenho satisfatório quando os valores dos analitos obtidos estiverem dentro dos Limites de Controlo Aceitáveis para o sistema ou dentro dos limites estabelecidos e determinados pelo regime de controlo de qualidade laboratorial interno adequado.

Valores Esperados na Detecção do Cancro da Prostata

Num estudo retrospectivo realizado num local com o propósito de detectar o cancro da prostata, as amostras foram colhidas de 477 homens, com 50 ou mais anos. Destes, 20 (4%) eram Asiáticos; 8 (2%) eram Afro Americanos; 440 (92%) eram Caucasianos; 7 (< 1%) eram de outras etnias e 2 (< 1%) não tinham informações acerca da etnia. Todos os doentes efectuaram exame rectal. Destes, 52 efectuaram biopsia devido ao valor do PSA (> 4,0 ng/mL) e/ou toque rectal suspeito. Os resultados destes estudos estão contidos nas tabelas seguintes.

No. de Casos (%)	No. de Biopsias (%)	No. de Cancros Prostata	% Biopsias Positivas (95% CI)
Todos os casos			
477	52	18	34,6%
PSA > 4,0			
70	38	15	39,5%
14,7%	54,3%		(24,0%–55,7%)
TR +			
54	17	8	47,1%
11,3%	31,5%		(25,3%–72,2%)

No. de Casos (%)	No. de Biopsias (%)	No. de Cancros Prostata	% Biopsias Positivas (95% CI)
PSA > 4,0 TR +			
23	12	6	50,0%
4,8%	52,2%		(23,6%–76,4%)
PSA ≤ 4,0 TR +			
31	5	2	40,0%
6,5%	16,5%		(7,6%–81,1%)
PSA > 4,0 TR –			
47	26	9	34,6%
9,9%	55,3%		(18,0%–54,2%)
PSA ≤ 4,0 TR –			
376	9	1	11,1%
78,8%	2,4%		(0,3%–48,3%)

O estudo demonstra que o teste de PSA quando usado em combinação com o TR, é mais efectivo na detecção do cancro da prostata que apenas o TR. As determinações de PSA detectam 50% (9/18) dos cancros que o TR não detecta; valores de PSA superiores a 4 ng/mL devem sugerir testes adicionais mesmo que o TR seja negativo. Contudo, o contrário também é verdade: uma situação com um TR suspeito e um PSA normal deve também requerer testes adicionais visto o TR detectar 11% (2/18) dos cancros que as determinações de PSA não detectam.

No mesmo estudo, 376 participantes foram identificados como assintomáticos. A tabela seguinte contém a distribuição dos valores de PSA por idades (décadas) para estes indivíduos assintomáticos que nos estudos efectuados tiveram resultados negativos para o PSA e TR, e portanto não foram sujeitos a biopsia, assim como os indivíduos que tiveram uma biopsia negativa. Não há contudo a certeza que todos estes indivíduos não tenham alguma doença prostática. Assim, estes dados devem ser interpretados com precaução visto ser questionável que estes indivíduos representem uma população verdadeiramente normal. Não existem presentemente dados que provem que o uso de valores de referência em função da idade seja segura ou efectiva.

Distribuição dos níveis de PSA	n	PSA Mediana	PSA 95%
Todos indivíduos	376	0,78	2,98
Grupo 50–59 anos	159	0,60	2,30
Grupo 60–69 anos	143	0,91	2,84
Grupo ≥70 anos	74	1,17	3,17

Nos estudos clínicos efectuados em 4 locais, foram testadas 2618 amostras colhidas de 1965 doentes. A tabela seguinte mostra a distribuição dos resultados do IMMULITE PSA destes estudos.

Número de indivíduos / amostras	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
---------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Mulheres

253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Saudáveis					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Doenças não malignas					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Doenças malignas					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Homens Saudáveis

473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
---------	-------	------	----	----	----

Doenças não malignas

548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
HBP					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Outras Doenças Prostáticas					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Otras Doenças Não Prostáticas					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%

Doenças Malignas Não Prostáticas

312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
---------	-------	------	------	------	----

Cancro da Prostata (amostra unica)

274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%
---------	-------	-------	-------	------	-------

Cancro da Prostata (amostras seriadas)

105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
---------	-------	-------	-------	------	-------

Número de indivíduos / amostras	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
---------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Estadio A

17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
--------	-------	------	------	------	-------

Estadio B

31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
--------	-------	-----	-----	------	-------

Estadio C

19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
--------	-------	------	------	------	-------

Estadio D

38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
--------	-------	-------	-------	------	-------

Total:

1965/2618	1962	275	138	83	160
-----------	------	-----	-----	----	-----

Estes valores devem ser considerados apenas como *directrizes*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores.

Limitações

As concentrações plasmáticas de PSA não devem ser interpretadas como evidência absoluta da presença ou ausência de doença maligna e o PSA sérico não deverá ser usado isoladamente como teste de triagem para doença maligna⁸.

A previsão de recorrência da doença prostática maligna deverá estar baseada numa avaliação clínica completa do doente, que pode também incluir determinações seriadas de PSA plasmático.

As amostras devem ser obtidas antes do exame rectal, biópsia, prostatectomia ou massagem prostática, uma vez que a manipulação da próstata pode levar a níveis elevados de PSA que persistem até 3 semanas¹⁸.

A expressão do PSA pode ser alterada devido à terapia hormonal para o cancro da próstata. Consequentemente, um resultado baixo de PSA após um tratamento de cancro da próstata que incluía terapia hormonal pode não reflectir adequadamente a presença de doença residual ou recorrente²⁵.

Alguns indivíduos possuem anticorpos para a proteína do rato que podem causar interferência nos imuno-ensaios que empregam anticorpos derivados do rato.

As amostras de doentes que receberam preparações de anticorpos monoclonais de ratos para diagnósticos ou terapia, em particular, podem conter anticorpos anti-rato (HAMA). Essas amostras podem mostrar resultados incorrectos em tais doseamentos²²⁻²⁴. Portanto, os resultados destes doentes devem ser interpretados com precaução.

Os anticorpos heterófilos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas presentes no ensaio, causando interferência com os imunoenaios *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Amostras de doentes expostas em rotina a produtos ou soros de animais podem demonstrar este tipo de interferência, potencial causador de resultados anómalos. Estes reagentes foram formulados para minimizar o risco de interferência, contudo podem ocorrer potenciais interações entre soros (raros) e componentes do teste. Para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser sempre analisados em combinação com o exame clínico, história de medicação do doente e outros achados que possam correlacionar.

Características do ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados representativos do desempenho do doseamento. Os resultados são apresentados em ng/mL. (Salvo referência em contrário, todos os dados provêm de amostras de soro colhidas em tubos sem anticoagulantes, barreiras de gel ou aditivos promotores da coagulação.)

Calibração: 0,04–150 ng/mL
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilidade Analítica: 0,04 ng/mL

Efeito Hook de Alta Dose: Nenhum até 4277 ng/mL

Precisão: Amostras foram processadas em duplicado num período de 20 dias, dois ensaios por dia, perfazendo um total de 40 ensaios e 80 réplicas. (Ver a tabela de "Precision".)

Linearidade: As amostras foram doseadas sob várias diluições. (Ver a tabela de "Linearity" para dados representativos.)

Recuperação: As amostras foram adicionadas na relação de 1 para 19 com quatro soluções PSA (107, 208, 653 e 817 ng/mL) antes do doseamento. (Ver tabela de "Recovery" para dados representativos.)

Bilirrubina: A presença de bilirrubina em concentrações até 200 mg/L não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

Biotina: As amostras que contêm biotina a uma concentração de 1500 ng/mL apresentam uma alteração inferior a ou igual a 10% ou inferior a ou igual a 0,075 ng/mL nos resultados de PSA, conforme o valor maior.

Concentrações de biotina superiores a esta poderão originar resultados falsamente diminuídos para as amostras de doentes.

Nível do teste de biotina (ng/mL)	Concentração de PSA (ng/mL)		
	0,16	3,73	10,12
	Compensação (%) ou alteração nos resultados (ng/mL)		
1500	-0,02 ng/mL	-8%	-9%
3500	-0,02 ng/mL	-11%	-11%

Hemolise: A Presença de eritrócitos em concentrações até 30 µL/mL não tem efeito no resultado, dentro da precisão do ensaio.

Lipemia: A presença de triglicerídeos em concentrações até 5000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Especificidade: O doseamento é altamente específico para o antígeno específico da próstata, com uma reactividade cruzada particularmente baixa para outros compostos que ocorrem naturalmente e agentes quimioterapêuticos que podem estar presentes em amostras de doentes. (Ver tabela de "Specificity".)

Comparação de métodos: Todos os quartos testes não isotópicos para o PSA foram comparados usando uma análise de regressão de Deming. As amostras usadas estão dentro da zona de trabalho do ensaio. A tabela apresenta os resultados da regressão de Deming, com as colunas como Y, e as linhas como X.

(Ver tabela de "Method Comparison: Deming Regression".)

Os gráficos seguintes mostram a comparação entre o IMMULITE 2000 PSA e IMMULITE PSA em 477 amostras. (Zona de trabalho: não detectável a aproximadamente 20 ng/mL. Ver gráfico.)
Regressão linear:

(IML 2000) = 0,94 (IML) – 0,11 ng/mL
 $r = 0,992$

Médias:
2,05 ng/mL (IMMULITE 2000)
2,30 ng/mL (IMMULITE)

Assistência Técnica

Por favor contacte o seu Distribuidor Nacional.

www.siemens.com/diagnostics

O Sistema da Qualidade da Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está registado sob a norma ISO 13485.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2020 Siemens Healthcare Diagnostics.
All rights reserved.

Origin: UK



Siemens Healthcare
Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis,
Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom



2020-05-29

PIL2KPS – 23

cc#EU23657, cc#EU23657A, cc#EU23664

Understanding the Symbols

Understanding the Symbols	En English
Erklärung der Symbole	De Deutsch
Descripción de los símbolos	Es Español
Explication des symboles	Fr Français
Definizione dei simboli	It Italiano
Descrição dos símbolos	Pt Português

The following symbols may appear on the product labeling: / Die folgenden Symbole können auf dem Produktetikett erscheinen: / Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto: / Les symboles suivants peuvent apparaître sur les étiquettes des produits: / Sull'etichetta del prodotto possono essere presenti i seguenti simboli: / Os seguintes símbolos podem aparecer no rótulo dos produtos:

Symbol Definition

En: *in vitro* diagnostic medical device

De: Medizinisches Gerät zur *in vitro* Diagnose

Es: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

Fr: Dispositif médical de diagnostic *in vitro*

It: Dispositivo medico per diagnostica *in vitro*

Pt: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*



En: Catalog Number

De: Katalognummer

Es: Número de referencia

Fr: Numéro de référence catalogue

It: Codice catalogo

Pt: Número de catálogo



En: Manufacturer

De: Hersteller

Es: Fabricante

Fr: Fabricant

It: Produttore

Pt: Fabricante



En: Authorized Representative in the European Community

De: Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union

Es: Representante autorizado en la Unión Europea

Fr: Représentant agréé pour l'Union européenne

It: Rappresentante autorizzato nella Comunità europea

Pt: Representante Autorizado na Comunidade Europeia

**Symbol Definition**

En: CE Mark
De: CE-Kennzeichen
Es: Marca CE
Fr: Marque CE
It: Marchio CE
Pt: Marca CE



En: CE Mark with identification number of notified body
De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle
Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado
Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié
It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato
Pt: Marca CE, com número de identificação do organismo notificado



En: Consult instructions for use
De: Bedienunghinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização



En: Caution! Potential Biohazard
De: Vorsicht! Biologisches Risikomaterial
Es: ¡Precaución! Riesgo biológico Potencial
Fr: Avertissement ! Risque biologique potentiel
It: Attenzione! Potenziale Pericolo Biologico
Pt: Atenção! Potenciais Riscos Biológicos



En: Temperature limitation (2–8°C)
De: Temperaturgrenze (2–8°C)
Es: Limitación de temperatura (2–8°C)
Fr: Limites de température (2–8°C)
It: Limiti di temperatura (2–8°C)
Pt: Limites de temperatura (2–8°C)

**Symbol Definition**

En: Upper limit of temperature ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
De: Obere Temperaturgrenze ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite superior de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite supérieure de température ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
It: Limite superiore di temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite máximo de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)



En: Lower limit of temperature ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
De: Mindesttemperatur ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite inferior de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite inférieure de température ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
It: Limite inferiore di temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite mínimo de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)



En: Do not freeze ($> 0^{\circ}\text{C}$)
De: Nicht einfrieren ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Es: No congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Fr: Ne pas congeler ($> 0^{\circ}\text{C}$)
It: Non congelare ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Pt: Não congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)



En: Do not reuse
De: Nicht zur Wiederverwendung
Es: No reutilizar
Fr: Ne pas réutiliser
It: Non riutilizzare
Pt: Não reutilizar



En: Keep away from sunlight
De: Vor Sonneneinstrahlung schützen
Es: Proteger de la luz solar
Fr: Maintenir hors de portée de la lumière du soleil
It: Non esporre alla luce del sole
Pt: Manter afastado da luz solar



En: Batch code
De: Chargenbezeichnung
Es: Número de lote
Fr: Numéro de code du lot
It: Codice lotto
Pt: Código de lote



Symbol Definition

En: Contains sufficient for (n) tests
De: Es reicht für (n) Tests
Es: Contiene suficiente para (n) pruebas
Fr: Contient du matériel suffisant pour (n) tests
It: Contiene materiale sufficiente per (n) test
Pt: Contém o suficiente para (n) testes

2008-01

En: Date format (year-month)
De: Datumsformat (Jahr-Monat)
Es: Formato de fecha (año-mes)
Fr: Format de la date (année-mois)
It: Formato data (anno-mese)
Pt: Formato de data (ano-mês)



En: Use by
De: Verwendbar bis
Es: Fecha de caducidad
Fr: A utiliser avant
It: Usare entro
Pt: Usar até



En: Health Hazard
De: Gesundheitsgefährdung
Es: Peligro para la salud
Fr: Dangereux pour la santé
It: Pericolo per la salute
Pt: Perigo para a saúde



En: Exclamation Mark
De: Ausrufezeichen
Es: Signo de exclamación
Fr: Point d'exclamation
It: Punto esclamativo
Pt: Ponto de exclamação



En: Corrosion
De: Korrosion
Es: Corrosión
Fr: Corrosion
It: Corrosione
Pt: Corrosão



En: Skull and Crossbones
De: Totenkopf mit gekreuzten Knochen
Es: Calavera y tibias cruzadas
Fr: Tête de mort sur tibias croisés
It: Teschio e tibie incrociate
Pt: Caveira sobre tibias cruzadas



En: Environment
De: Umwelt
Es: Medio ambiente
Fr: Environnement
It: Ambiente
Pt: Ambiente

Symbol Definition

BEAD PACK

En: Bead Pack
De: Kugel-Container
Es: Cartucho de bolas
Fr: Cartouche de billes
It: Contenitore di biglie
Pt: Embalagem de esferas

TEST UNIT

En: Test Unit
De: Testeinheit
Es: Unidades de análisis
Fr: Unité de test
It: Test Unit
Pt: Unidades de Teste

REAG WEDGE

En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter

REAG WEDGE A

Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif

REAG WEDGE B

It: Porta Reagente

REAG WEDGE D

Pt: Embalagem de Reagente

ADJUSTOR

En: Adjustor
De: Kalibrator
Es: Ajustador
Fr: Ajusteur
It: Calibrator
Pt: Ajuste

ADJUSTOR L

En: Adjustor, low
De: Kalibrator, niedrig
Es: Ajustador, bajo
Fr: Ajusteur, bas
It: Calibrator, basso
Pt: Ajuste, baixo

ADJUSTOR H

En: Adjustor, high
De: Kalibrator, hoch
Es: Ajustador, alto
Fr: Ajusteur, haut
It: Calibrator, alto
Pt: Ajuste, alto

ADJUSTOR AB

En: Adjustor Antibody
De: Kalibrator Antikörper
Es: Anticuerpo Ajustador
Fr: Anticorps de l'Ajusteur
It: Anticorpo del Calibratore
Pt: Anticorpo do Ajuste

Symbol Definition

DIL

En: Sample Diluent
De: Proben-
verdünnungsreagenz
Es: Diluyente para
muestras
Fr: Diluant échantillon
It: Diluente per
Campioni
Pt: Diluente de Amostra

CONTROL

En: Control
De: Kontrolle
Es: Control
Fr: Contrôle
It: Controllo
Pt: Controlo

CONTROL 1

CONTROL 2

CONTROL 3

CONTROL +

En: Positive Control
De: Positivkontrolle
Es: Control Positivo
Fr: Contrôle positif
It: Controllo positivo
Pt: Controlo Positivo

CONTROL + L

En: Low Positive
Control
De: Schwachpositiv-
kontrolle
Es: Control Positivo
bajo
Fr: Contrôle positif
faible
It: Controllo Positivo
Basso
Pt: Controlo Positivo
Baixo

CONTROL -

En: Negative Control
De: Negativkontrolle
Es: Control Negativo
Fr: Contrôle négatif
It: Controllo negativo
Pt: Controlo Negativo

CONTROL AB

En: Control Antibody
De: Kontroll-Antikörper
Es: Anticuerpo Control
Fr: Anticorps du
contrôle
It: Anticorpo di
Controllo
Pt: Anticorpo do
Controlo

Symbol Definition

PRE A

En: Pretreatment
Solution

PRE B

De: Vorbehandlungs-
lösung
Es: Solución de
Pretratamiento
Fr: Solution de
prétraitement
It: Soluzione di
pretrattamento
Pt: Solução de Pré-
tratamento

DITHIOTHREITOL

En: Dithiothreitol
Solution
De: Dithiothreitol-
Lösung
Es: Solución de
Ditiotreitol
Fr: Solution de
Dithiothreitol
It: Soluzione di
Ditiotreitol
Pt: Solução de
Ditiotreitol

BORATE-KCN BUF

En: Borate-KCN
Buffer Solution
De: Borat-KCN-Puffer
Es: Solución Tampón
Borato-KCN
Fr: Solution tampon
Borate-Cyanure de
Potassium
It: Soluzione
Tampone Borato-KCN
Pt: Solução
Tamponizada de
Borato-KCN