

IMMULITE®

Third Generation PSA

For use on the IMMULITE®
and IMMULITE® 1000 systems

SIEMENS

IMMULITE®/IMMULITE 1000 Third Generation PSA

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® and IMMULITE 1000 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: **LKUP1** (100 tests)

Test Code: **sPS** Color: **Red**

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; it contains approximately 10% carbohydrate by weight.^{1,2} 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 exclusively associated with prostate tissue;¹⁷ 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

Determinations of total immunoreactive PSA 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}

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 risks 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/IMMULITE 1000 Third Generation PSA is a solid-phase, sequential chemiluminescent immunometric assay.

The solid phase (bead) is coated with specific murine anti-PSA monoclonal antibody. The patient sample is incubated with the bead during the first cycle, at which time PSA in the sample binds to the monoclonal antibody-coated bead. Unbound serum is then removed by a centrifugal wash. The reagent containing alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal goat anti-PSA antibody specific for PSA is introduced in the second cycle and binds to PSA 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: 2 × 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 using conventional PSA assays.¹⁸ Studies have shown conflicting results on the existence of an effect of digital rectal examination on PSA level using conventional PSA assays.^{19,20} Therefore, when possible, obtain PSA samples before digital rectal examination.

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/IMMULITE 1000 Third Generation PSA has not been tested with all possible variations of tube types.

Volume Required: 50 µL serum. (Sample cup must contain at least 100 µL more than the total volume required.)

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.

Third Generation PSA Test Units (LUP1)

Each barcode-labeled unit contains one bead coated with monoclonal murine anti-PSA antibody. Stable at 2–8°C until expiration date.

LKUP1: 100 units

Allow the Test Unit bags to come to room temperature before opening. Open by cutting along the top edge, leaving the ziplock ridge intact. Reseal the bags to protect from moisture.

Third Generation PSA Reagent Wedges (LUPA, LUPB)

With barcodes. **LUPA:** 7.5 mL protein buffer/serum matrix, with preservative.

LUPB: 7.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal goat anti-PSA antibody in buffer, with preservative. Store capped and refrigerated: stable at 2–8°C until expiration date. Recommended usage is within 30 days after opening when stored as indicated.

LKUP1: 1 set

Third Generation PSA Adjustors (LUPL, LUPH)

Two vials (Low and High), 3 mL each, of PSA in a serum matrix, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

LKUP1: 1 set

Kit Components Supplied Separately

PSA Sample Diluent (LPSZ)

For the manual dilution of patient samples. 25 mL PSA-free nonhuman serum/buffer matrix, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

LSUBX: Chemiluminescent Substrate

LPWS2: Probe Wash Module

LKPM: Probe Cleaning Kit

LCHx-y: Sample Cup Holders (barcoded)

LSCP: Sample Cups (disposable)

LSCC: Sample Cup Caps (optional)

LUPCM: Single-level Third Generation PSA Control Module

Also Required

Sample transfer pipets, distilled or deionized water, controls

Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE and IMMULITE 1000 Operator's Manual.

See the IMMULITE or IMMULITE 1000 Operator's Manual for preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Visually inspect each Test Unit for the presence of a bead before loading it onto the system.

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

All expected values were generated on the IMMULITE analyzer.

In two retrospective studies at two clinical sites for prostate cancer detection purposes, samples were collected from 1477 men, aged 50 or older. Of these, 64 (4%) were Asian; 242 (16%) were African American; 1150 (78%) were

Caucasian; 7 (< 1%) were other and 14 (< 1%) provided no ethnic information. 1468 out of 1477 patients also underwent digital rectal examination (DRE). Of these, 88 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			
1468	88	35	39.8%
PSA > 4.0			
161	64	28	43.8%
11.0%	39.8%		(31.4%–56.7%)
DRE +			
106	31	15	48.4%
7.2%	29.2%		(31.0%–66.9%)
PSA > 4.0 DRE +			
35	16	10	62.5%
2.4%	45.7%		(35.4%–82.2%)
PSA ≤ 4.0 DRE +			
71	15	5	33.3%
4.8%	21.1%		(14.2%–61.6%)
PSA > 4.0 DRE –			
126	48	18	37.5%
8.6%	38.1%		(24.0%–52.6%)
PSA ≤ 4.0 DRE –			
1236	9	2	22.2%
84.2%	0.7%		(2.8%–60.6%)

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 51% (18/35) 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 14% (5/35) of cancers that PSA determinations did not.

In the same studies, 1236 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	1236	0.98	3.28
50–59 age group	612	0.81	2.73
60–69 age group	458	1.11	3.45
≥ 70 age group	166	1.35	3.65

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%

Number of Subjects / Samples	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	> 40 ng/mL
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%
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.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.¹⁸

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

This device is not intended to be used for early detection of prostate cancer.

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

All data, except comparisons between the IMMULITE and IMMULITE 1000 analyzers, were generated on the IMMULITE analyzer. 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.)

Calibration Range: 0.005–20 ng/mL

The assay is traceable to an internal standard manufactured using qualified materials and measurement procedures.

Analytical Sensitivity: 0.005 ng/mL

Functional Sensitivity: 0.01 ng/mL, as demonstrated by the studies summarized in the Precision section. (Functional sensitivity is defined as the lowest concentration that can be measured with an interassay CV of 20%.)

High-dose Hook Effect: None up to 90,000 ng/mL

Precision: Samples were assayed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates.

	Mean	Within-Run		Total	
		SD	CV	SD	CV
1	0.012	0.0016	13%	0.0017	14%
2	0.026	0.002	7.7%	0.002	7.7%
3	0.50	0.017	3.4%	0.020	4.0%
4	1.0	0.03	3.0%	0.04	4.0%
5	3.8	0.14	3.7%	0.16	4.2%
6	7.6	0.35	4.6%	0.37	4.9%
7	16.1	0.68	4.2%	0.88	5.5%

In a second study,²⁶ six samples (prepared by adding known quantities of PSA-ACT to bovine serum albumin) were processed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates.

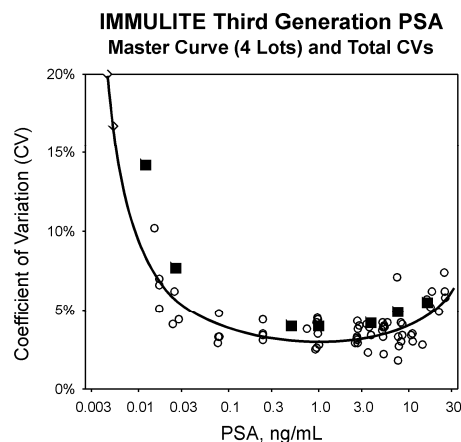
	Mean	Within-Run	Total
		CV	CV
1	0.0030	19.9%	20.9%
2	0.0043	14.4%	14.7%
3	0.029	4.1%	4.5%
4	0.144	4.9%	6.1%
5	0.290	5.4%	5.8%
6	3.066	3.4%	4.8%

In a third study, conducted at Mount Sinai Hospital in Toronto, Canada, nine samples (from post-prostatectomy patients) were assayed with the IMMULITE Third Generation PSA in 13 runs over 10 days.

	Mean	SD	CV
1	0.0038	0.0009	24%
2	0.0062	0.0022	35%
3	0.0100	0.0019	19%
4	0.0145	0.0017	12%
5	0.022	0.0030	14%
6	0.054	0.0053	10%
7	0.220	0.0108	4.9%
8	0.380	0.0133	3.5%
9	1.62	0.0609	3.8%

Precision Profile: The graph shows a within-run (intraassay) precision-dose profile for the IMMULITE Third Generation PSA, based on Master Curve data from four consecutive lots. Each point (open circle) represents the within-run CV, based on dose, for an individual sample, calculated from 10 or 20 replicates. The bowl-shaped contour line traces the approximate path of these points, as anchored by the zero calibrator. (The open diamonds at the upper left represent extrapolations, to 5 and 6 SDs, of the average imprecision at zero dose.)

For reference, the run-to-run (interassay or "total") CVs in the three precision studies tabulated above have been plotted on the same graph, as solid squares.



Linearity: Samples were assayed under various dilutions.

	Dilution	Observed	Expected	%O/E
1	128 in 128	0.247	—	—
	64 in 128	0.135	0.124	109%
	32 in 128	0.069	0.062	111%
	16 in 128	0.032	0.031	103%
	8 in 128	0.016	0.015	107%
	4 in 128	0.008	0.008	100%
	2 in 128	0.004	0.004	100%
2	1 in 128	< 0.003	0.002	—
	16 in 16	0.498	—	—
	8 in 16	0.243	0.249	98%
	4 in 16	0.127	0.124	102%
	2 in 16	0.061	0.062	98%
	1 in 16	0.033	0.031	106%

	Dilution	Observed	Expected	%O/E
3	64 in 64	0.734	—	—
	32 in 64	0.386	0.367	105%
	16 in 64	0.193	0.184	105%
	8 in 64	0.094	0.092	102%
	4 in 16	0.052	0.046	113%
	2 in 64	0.023	0.023	100%
	1 in 16	0.013	0.011	118%
4	16 in 16	1.84	—	—
	8 in 16	0.958	0.920	104%
	4 in 16	0.498	0.460	108%
	2 in 16	0.228	0.230	99%
	1 in 16	0.104	0.115	90%
5	128 in 128	2.23	—	—
	64 in 128	1.15	1.16	99%
	32 in 128	0.551	0.580	95%
	16 in 128	0.267	0.290	92%
	8 in 128	0.130	0.145	90%
	4 in 128	0.067	0.073	92%
	2 in 128	0.031	0.036	86%
	1 in 128	0.016	0.018	89%
6	16 in 16	5.44	—	—
	8 in 16	2.68	2.72	99%
	4 in 16	1.35	1.36	99%
	2 in 16	0.707	0.680	104%
	1 in 16	0.356	0.340	105%
7	16 in 16	18.2	—	—
	8 in 16	9.76	9.10	107%
	4 in 16	4.71	4.55	104%
	2 in 16	2.32	2.28	102%
	1 in 16	1.19	1.14	104%

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with three PSA solutions (10.2, 46 and 91 ng/mL) were assayed.

	Solution	Observed	Expected	%O/E
1	—	0.01	—	—
	A	0.56	0.52	108%
	B	2.08	2.31	90%
	C	4.41	4.56	97%
2	—	6.82	—	—
	A	6.81	6.99	97%
	B	8.35	8.78	95%
	C	10.1	11.0	92%
3	—	11.0	—	—
	A	11.2	11.0	102%
	B	13.4	12.8	105%
	C	14.8	15.1	98%
4	—	13.0	—	—
	A	13.4	12.9	104%
	B	16.0	14.7	109%
	C	17.6	17.0	104%

Specificity: The antibody is highly specific for PSA.

Compound	Amount Added	% Cross-reactivity
AFP	10,000 ng/mL	ND
CEA	100 ng/mL	ND
Ferritin	10,000 ng/mL	ND
HCG	100,000 mIU/mL	ND
Lactalbumin	10,000,000 ng/mL	ND
PAP	1000 ng/mL	ND
Prolactin	200 ng/mL	ND

ND: not detectable

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 3500 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results.

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 3000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

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

n		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

n		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

n		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

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

IMMULITE 2000 3rd Generation PSA

n		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 assay was also compared to Kit A on 162 samples. (Concentration range: approximately 0.1 to 13 ng/mL.) By linear regression:

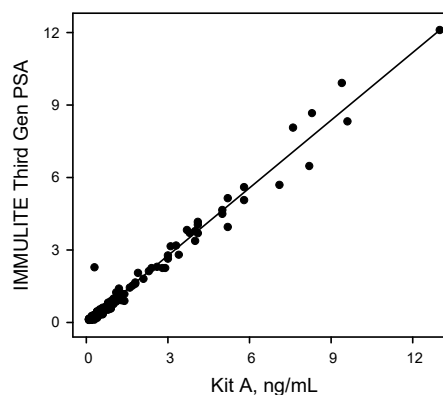
$$(\text{IML 3rd Gen PSA}) = 0.93 (\text{Kit A}) - 0.04 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.989$$

Means:

1.3 ng/mL (IMMULITE 3rd Gen PSA)

1.4 ng/mL (Kit A)



The assay was compared to Kit B on 285 samples. (Concentration range: approximately 0.3 to 20 ng/mL.) By linear regression:

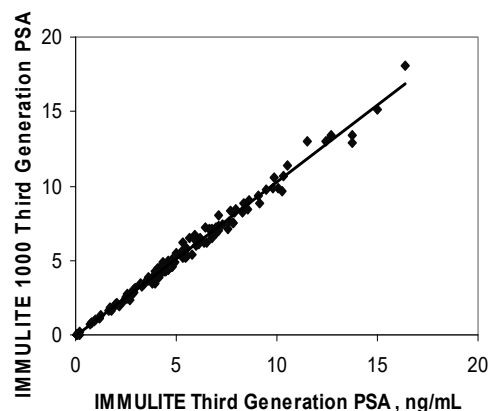
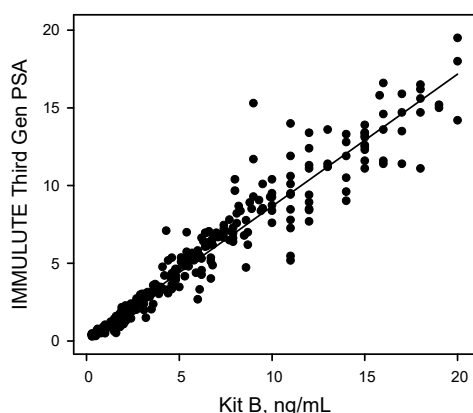
$$(\text{IML 3rd Gen PSA}) = 0.85 (\text{Kit B}) + 0.16 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.964$$

Means:

5.4 ng/mL (IMMULITE)

6.2 ng/mL (Kit B)



The assay was compared to IMMULITE PSA (LKPS) on 474 samples. (Concentration range: nondetectable to approximately 20 ng/mL.) By linear regression:

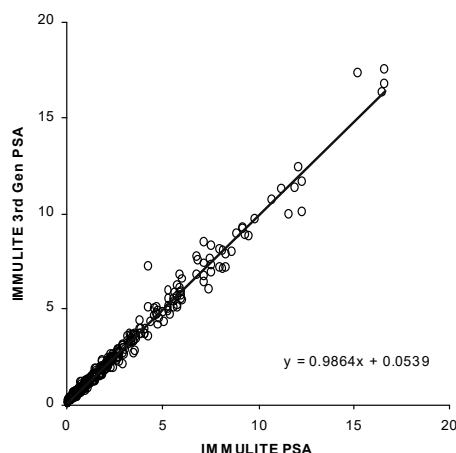
$$(\text{IML 3rd Gen PSA}) = 0.99 (\text{IML PSA}) + 0.05 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.993$$

Means:

2.20 ng/mL (IML 3rd Gen PSA)

2.22 ng/mL (IML PSA)



IMMULITE 1000 vs. IMMULITE

A total of 159 specimens were tested by the IMMULITE/IMMULITE 1000 Third Generation PSA assays on the two systems. (Concentration range: approximately 0.04 to 18.1 ng/mL.) By linear regression:

$$(\text{IML 1000}) = 1.03 (\text{IML}) - 0.07 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.996$$

Means:

5.01 ng/mL (IMMULITE 1000)

4.92 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. Prostatic-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, NJ: Medical Directions Publishing, 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) Iwakiri J, Grandbois K, et al. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. J Urol 1993;149:783-6. 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) Ferguson RA, Yu H, Kalyvas M, Zammit S, Diamandis EP. Ultrasensitive detection of prostate-specific antigen by a time-resolved immunofluorometric assay and the IMMULITE immunochemiluminescent third-generation assay. Clin Chem 1996;42:675-84. 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)

		<u>Within-Run</u> ¹		<u>Total</u> ²	
	Mean ³	SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	0.012	0.0016	13%	0.0017	14%
2	0.026	0.002	7.7%	0.002	7.7%
3	0.50	0.017	3.4%	0.020	4.0%
4	1.0	0.03	3.0%	0.04	4.0%
5	3.8	0.14	3.7%	0.16	4.2%
6	7.6	0.35	4.6%	0.37	4.9%
7	16.1	0.68	4.2%	0.88	5.5%

Precision 2 (ng/mL)

		<u>Within-Run</u> ¹	<u>Total</u> ²
	Mean ³	CV ⁵	CV
1	0.0030	19.9%	20.9%
2	0.0043	14.4%	14.7%
3	0.029	4.1%	4.5%
4	0.144	4.9%	6.1%
5	0.290	5.4%	5.8%
6	3.066	3.4%	4.8%

Precision 3 (ng/mL)

	Mean ³	SD ⁴	CV ⁵
1	0.0038	0.0009	24%
2	0.0062	0.0022	35%
3	0.0100	0.0019	19%
4	0.0145	0.0017	12%
5	0.022	0.0030	14%
6	0.054	0.0053	10%
7	0.220	0.0108	4.9%
8	0.380	0.0133	3.5%
9	1.62	0.0609	3.8%

Linearity: Samples were assayed under various dilutions.

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	128 in 128 ⁵	0.247	—	—
	64 in 128	0.135	0.124	109%
	32 in 128	0.069	0.062	111%
	16 in 128	0.032	0.031	103%
	8 in 128	0.016	0.015	107%
	4 in 128	0.008	0.008	100%
	2 in 128	0.004	0.004	100%
	1 in 128	< 0.003	0.002	—
2	16 in 16	0.498	—	—
	8 in 16	0.243	0.249	98%
	4 in 16	0.127	0.124	102%
	2 in 16	0.061	0.062	98%
	1 in 16	0.033	0.031	106%
3	64 in 64	0.734	—	—
	32 in 64	0.386	0.367	105%
	16 in 64	0.193	0.184	105%
	8 in 64	0.094	0.092	102%
	4 in 16	0.052	0.046	113%
	2 in 64	0.023	0.023	100%
	1 in 16	0.013	0.011	118%
4	16 in 16	1.84	—	—
	8 in 16	0.958	0.920	104%
	4 in 16	0.498	0.460	108%
	2 in 16	0.228	0.230	99%
	1 in 16	0.104	0.115	90%
5	128 in 128	2.23	—	—
	64 in 128	1.15	1.16	99%
	32 in 128	0.551	0.580	95%
	16 in 128	0.267	0.290	92%
	8 in 128	0.130	0.145	90%
	4 in 128	0.067	0.073	92%
	2 in 128	0.031	0.036	86%
	1 in 128	0.016	0.018	89%
6	16 in 16	5.44	—	—
	8 in 16	2.68	2.72	99%
	4 in 16	1.35	1.36	99%
	2 in 16	0.707	0.680	104%
	1 in 16	0.356	0.340	105%
7	16 in 16	18.2	—	—
	8 in 16	9.76	9.10	107%
	4 in 16	4.71	4.55	104%
	2 in 16	2.32	2.28	102%
	1 in 16	1.19	1.14	104%

Recovery (ng/mL)

	Solution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	—	0.01	—	—
	A	0.56	0.52	108%
	B	2.08	2.31	90%
	C	4.41	4.56	97%
2	—	6.82	—	—
	A	6.81	6.99	97%
	B	8.35	8.78	95%
	C	10.1	11.0	92%
3	—	11.0	—	—
	A	11.2	11.0	102%
	B	13.4	12.8	105%
	C	14.8	15.1	98%
4	—	13.0	—	—
	A	13.4	12.9	104%
	B	16.0	14.7	109%
	C	17.6	17.0	104%

Specificity

Compound ¹	Amount Added ²	% Cross-reactivity ³
AFP	10,000 ng/mL	ND
CEA	100 ng/mL	ND
Ferritin	10,000 ng/mL	ND
HCG	100,000 mIU/mL	ND
Lactalbumin	10,000,000 ng/mL	ND
PAP	1000 ng/mL	ND
Prolactin	200 ng/mL	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 (95% CI) ⁴		0.94 (0.93 to 0.95)	0.99 (0.98 to 1.00)	1.08 (1.07 to 1.10)
Intercept (95% CI) ⁵		-0.11 (-0.15 to -0.07)	0.05 (0.02 to 0.09)	0.06 (0.02 to 0.11)
Correlation Coefficient ⁶		0.992	0.993	0.991

IMMULITE 2000 PSA

	477		474	473
<i>n</i>				
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

	474	474		472
<i>n</i>				
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

IML
PSA

IML 2000
PSA

IML
3rd Gen.
PSA

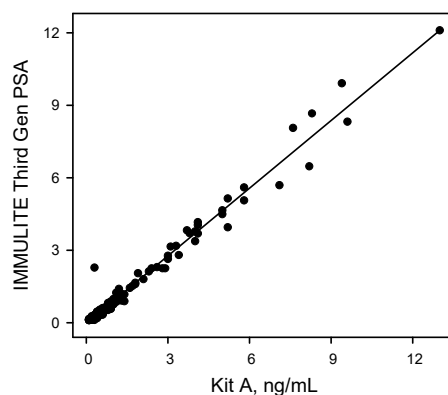
IML 2000
3rd Gen.
PSA

IMMULITE 2000 3rd Generation PSA

	473	473	472	
<i>n</i>				
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	

Method Comparison 1:

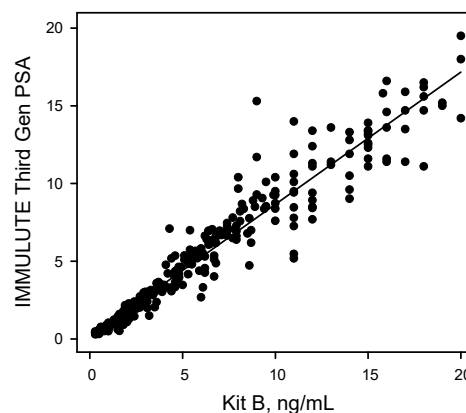
IMMULITE 3rd Gen PSA vs. Kit A



(IML 3rd Gen PSA) = 0.93 (Kit A) - 0.04 ng/mL
r = 0.989

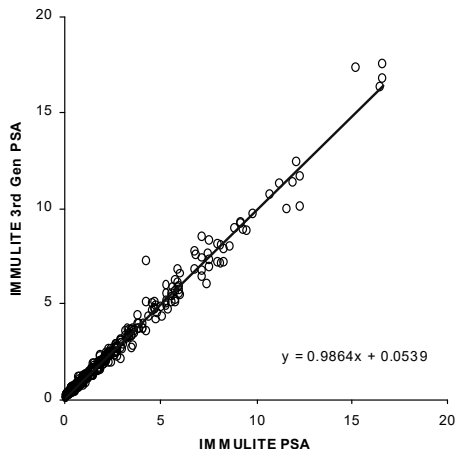
Method Comparison 2:

IMMULITE 3rd Gen PSA vs. Kit B



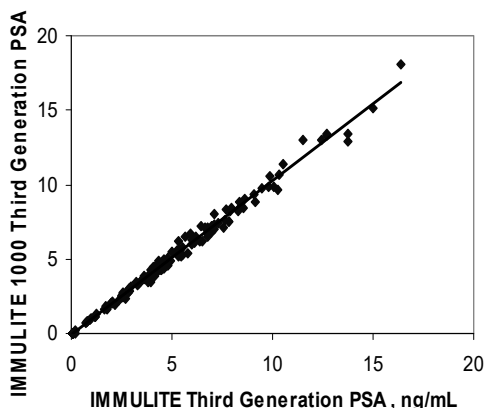
(IML 3rd Gen PSA) = 0.85 (Kit B) + 0.16 ng/mL
r = 0.964

Method Comparison 3: IMMULITE 3rd Gen PSA vs. IMMULITE PSA



(IML 3rd Gen PSA) = 0.99 (IML PSA) +
0.05 ng/mL
r = 0.993

Method Comparison 4: IMMULITE 1000 vs. IMMULITE



(IML 1000) = 1.03 (IML) – 0.07 ng/mL
r = 0.996

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, ²zugesetzte 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, 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), ⁶Intercetta, 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 reação 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 3. Generation IMMULITE

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE und IMMULITE 1000 Systeme für die quantitative Bestimmung von prostataspezifischem Antigen (PSA) in humanem Serum. In Kombination mit der rektalen Palpation (DRE: Digital Rectal Examination) dient die Bestimmung bei Männern ab 50 Jahren als Hilfestellung bei der Diagnose eines Prostatakarzinom. Dieser Assay ist weiterhin als zusätzlicher Test in der Verlaufskontrolle von Patienten mit Prostatakarzinom geeignet.

Artikelnummern: **LKUP1** (100 Tests)

Testcode: **sPs** Farbe: **rot**

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 eine Glykoproteinmonomer mit Proteaseaktivität.^{1,2} PSA hat seinen isoelektrischen Punkt bei ca. 6,9 und ein Molekulargewicht von ca. 33–34 Kilodalton. Sein Kohlenhydratanteil beträgt 10 %.^{1,2} Die Aminosäuresequenz des PSA ist bekannt,³ 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 Seminalplasma vor.⁶ Da PSA ein sekretorisches Protein der Prostata ist, kann es sowohl aus Prostatagewebe als auch aus Seminalplasma gewonnen und gereinigt werden.⁷ PSA wurde ursprünglich nur im Prostatagewebe nachgewiesen.¹⁷ 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 „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 Hochrisikogruppen, 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

Der IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA 3. Generation ist ein sequentieller Festphasen Chemilumineszenz immunometrischer Assay.

Die feste Phase (Kugel) ist mit einem monoklonalen Anti-PSA Antikörper von der Maus beschichtet. Im ersten Zyklus wird die Patientenprobe mit der Kugel inkubiert. In dieser Zeit bindet das PSA in der Patientenprobe an die mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Kugel. Ungebundenes Serum wird durch einen Zentrifugal-Waschschritt entfernt. Im zweiten Zyklus wird ein polyklonaler Anti-PSA Antikörper von der Ziege zugegeben, der mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugiert ist. Dieser bindet an das freie PSA an der Kugel, 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: 2 × 30 Minuten

Probengewinnung

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 Zum Einfluss der rektalen Untersuchung der Prostata auf die PSA-Serum-Konzentration gibt es

widersprüchliche Studien.^{19,20}

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

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 Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analysenergebnissen infolge von Gerinnseln 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/ IMMULITE 1000 PSA 3. Gen sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden.

Erforderliche Menge: 50 µl Serum. (Das Probenröhrchen muss mindestens 100 µl mehr als das insgesamt benötigte Volumen enthalten.)

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-Oberflächenantigen (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.

Einzelne Komponenten dieses Testbestecks enthalten Natriumazid < 0,1 g/dl. Zur Vermeidung explosiver Metallazide beim Kontakt mit Blei und Kupfer ist beim Verwerfen des Materials mit reichlich Wasser nachzuspülen.

Chemilumineszenz-Substratmodul: Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

Im Lieferumfang enthalten

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

PSA 3. Gen.-Testeinheiten (LUP1)

Jedes mit Barcode-Etikett versehenes Testeinheit enthält eine mit monoklonalem PSA Antikörper (Maus) beschichtete Kugel. Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

LKUP1: 100 Testeinheiten

Verpackte Testeinheiten vor dem Öffnen stehen lassen, bis sie Zimmertemperatur erreicht haben. Oben entlang der Kante aufschneiden, ohne den Plastikverschluss zu beschädigen. Verpackungen wieder dicht verschließen, damit der Inhalt trocken bleibt.

PSA 3. Gen.- Reagenzbehälter (LUPA, LUPB)

Mit Barcode. **LUPA:** Enthält 7,5 ml Proteinpuffer-Serum-Matrix, mit Konservierungsmitteln. **LUPB:** Enthält 7,5 ml PSA-Antikörper (polyklonal, Ziege), konjugiert mit alkalischer Phosphatase, mit Konservierungsmitteln. Verschluss und gekühlt lagern. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar. Bei entsprechender Lagerung beträgt die empfohlene Verwendungsdauer maximal 30 Tage nach dem Öffnen.

LKUP1: 1 Set

PSA 3. Gen. - Kalibratoren (LUPL, LUPH)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch), jeweils mit 3 ml PSA in einer Serummatrix. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

LKUP1: 1 Set

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

PSA Verdünnungspuffer (LPSZ)

Zur manuellen Verdünnung von Patientenproben. Enthält: 25 ml PSA-freie nichthumane Serum/Puffermatrix, gebrauchsfertig. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

LSUBX: Chemilumineszenz-Substrat

LPWS2: Pipettenwaschlösung

LKPM: Pipettenreinigungsset

LCHx-y: Halterungen für die Probenschalen (mit Barcodierung)

LSCP: Probenschalen (Einwegartikel)

LSCC: Verschlüsse für die Probenschalen (optional)

LUPCM: 3. Generations PSA Kontroll-modul, 1 Konzentration

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 IMMULITE oder IMMULITE 1000-Handbuch beschrieben, regelmäßig durchgeführt werden.

Das Handbuch für das IMMULITE bzw. IMMULITE 1000 enthält die Anweisungen für: Vorbereitung, Geräteeinstellungen, Verdünnungen, Kalibrierung, Testdurchführung und Qualitätskontrollen.

Überprüfen Sie jede Testeinheit auf das Vorhandensein der Polystyrol-Kugel vor dem Einsetzen in das Gerät.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:
4 Wochen

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

Kontrollen oder Seren mit PSA in mindestens 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

Alle Daten für Referenzwerte wurden mit dem IMMULITE System ermittelt.

In zwei retrospektiven Studien an zwei klinischen Zentren mit Behandlungsschwerpunkt Prostatakarzinom wurden Proben von insgesamt 1477 Männern die 50 Jahre oder älter sind, gesammelt. Hiervon waren 64 (2 %) Asiaten; 242 (16 %) waren Afro-Amerikaner; 1150 (78 %) waren Kaukasier; 7 (< 1 %) waren anderer Herkunft und 14 (< 1 %) machten keine Angaben. 1468 von 1477 wurden mittels rektaler Prostatapalpation (DRE: Digital Rectal Examination) untersucht. Hiervon wurden 88 Probanden aufgrund erhöhter PSA Werte (> 4,0 ng/ml) und / oder auffälligem Tastbefund biopsiert.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Studien zusammengefasst.

Anzahl Probanden (%)	Anzahl Biopsien (%)	Anzahl Prostatakarzinome	% Positive Biopsien (95% Vertrauensbereich)
Alle Probanden			
1468	88	35	39,8 %
PSA > 4,0			
161	64	28	43,8 %
11,0 %	39,8 %		(31,4 %–56,7 %)
DRE +			
106	31	15	48,4 %
7,2 %	29,2 %		(31,0 %–66,9 %)
PSA > 4,0 DRE +			
35	16	10	62,5 %
2,4 %	45,7 %		(35,4 %–82,2 %)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
71	15	5	33,3 %
4,8 %	21,1 %		(14,2 %–61,1 %)
PSA > 4,0 DRE –			
126	48	18	37,5 %
8,6 %	38,1 %		(24,0 %–52,6 %)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
1236	9	2	22,2 %
84,2 %	0,7 %		(2,8 %–60,6 %)

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 51 % (18/35) 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 14 % (5/35) der PSA negativen Prostatakarzinome erkannt.

In der gleichen Studie wurden 1236 Probanden als asymptomatisch eingestuft. In der folgenden Tabelle wird diese Gruppe in Altersklassen aufgeteilt. Es wurden Probanden mit unauffälligem Tastbefund und normalen 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. Deshalb sollten diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, denn es ist fraglich, ob das untersuchte Kollektiv 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	1236	0,98	3,28
50–59 Jahre	612	0,81	2,73
60–69 Jahre	458	1,11	3,45
≥ 70 Jahre	166	1,35	3,65

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 %
Benigne 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 %
---------	--------	-------	-----	-----	-----

Benigne 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 %
---------	--------	-------	-------	-------	-----

Anzahl Probanden/ Proben	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	> 40 ng/ml
-----------------------------	--------------	---------------	----------------	----------------	---------------

Prostatakarzinom (Einzelproben)

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 %
---------	--------	--------	--------	-------	--------

Stadium A

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

Stadium B

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

Stadium C

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

Stadium 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.¹⁸

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

Die PSA-Bestimmung mit dem IMMULITE PSA sollte nicht zum Screening eingesetzt werden.

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 HAMAs (Humane Anti-Maus-Antikörper) entwickelt haben. Diese Proben können in solchen Assays verfälschte Ergebnisse zeigen. Daher sollten die Resultate dieser Patienten nur mit Vorsicht interpretiert werden.²²⁻²⁴

Heterophile Antikörper in Humanseren können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des *in vitro*-Immunoassay führen. (*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 potentielle 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. Alle Daten, mit Ausnahme der Methodenvergleiche zwischen dem IMMULITE und IMMULITE 1000 System, wurden mit dem IMMULITE System ermittelt. 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 bis: 0,005–20 ng/ml

Die Methode ist rückführbar auf einen internen Standard, der mittels qualifizierter Materialien und Messmethoden hergestellt wurde.

Analytische Sensitivität: 0,005 ng/ml

Funktionelle Sensitivität: 0,01 ng/ml, entsprechend den Daten der Tabelle „Precision“. (Die funktionelle Sensitivität ist als die niedrigste, bei einem Variationskoeffizienten von 20 % messbare Konzentration definiert.)

High Dose Hook Effekt: Keiner bis zu 90 000 ng/ml

Precision: Proben wurden innerhalb von 20 Tagen mit jeweils zwei Testansätzen in Doppelbestimmung gemessen (insgesamt 40 Bestimmungen und 80 Einzelmessungen; siehe 1. Tabelle unter „Precision“).

In einer zweiten Studie²⁶ wurde sechs Proben (präpariert durch Hinzufügen bekannter Mengen an PSA-ACT zum BSA) in Doppelbestimmung innerhalb von 20 Tagen, mit zwei Testansätzen pro Tag gemessen (insgesamt 40 Bestimmungen und 80 Einzelmessungen; siehe 2. Tabelle unter „Precision“).

In einer dritten, am Mount Sinai Hospital in Toronto (Kanada) durchgeführten Studie wurden neun Proben von Patienten nach Prostatektomie mit dem IMMULITE 3. Gen. PSA Assay in 13 Testansätzen an 10 Tagen gemessen. (Siehe 3. Tabelle unter „Precision“.)

Präzisionsprofil: Die Kurve zeigt ein Intra-Assay Präzisionsprofil des IMMULITE 3. Gen. Assays in Abhängigkeit von der Konzentration, basierend auf Master-Curve Daten von vier aufeinanderfolgenden Chargen. Jeder Punkt (offener Kreis) repräsentiert den Intra-Assay Korrelationskoeffizienten in Abhängigkeit von der Konzentration für jede einzelne Probe, berechnet nach 10 oder 20 Wiederholungen. Die Kurve stellt eine Regression an den Verlauf dieser Punkte dar, die durch die Daten des Null-Kalibrators einen festen Bezugspunkt hat. (Die Rauten am linken oberen Ende stellen Extrapolationen der 5 und 6SD der durchschnittlichen Inpräzision der Null-Konzentration dar.)

Zur Übersicht sind die Intra-Assay oder Gesamt- Variationskoeffizienten der drei oben beschriebenen Studien in der gleichen Grafik als Quadrate aufgeführt. (Siehe Grafik unter „Precision“.)

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

Wiederfindung: Die getesteten Proben waren mit drei PSA-Lösungen 1:19 versetzt. (10,2, 46 und 91 ng/ml). (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Recovery“.)

Spezifität: Hochspezifischer Anti-PSA-Antikörper. (Siehe Tabelle „Specificity“.)

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, die Biotin in einer Konzentration von 3500 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %.

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 3000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Methodenvergleich: Die Korrelation aller vier nichtisotopischen PSA-Tests wurde im Rahmen von Vergleichsstudien untersucht und die lineare Korrelation ermittelt. (Siehe Tabelle „Method Comparison: Deming Regression“.)

Zusätzlich wurde der IMMULITE PSA 3.Gen. mit anderen PSA Testkits verglichen:

Auf der Basis von 162 Proben im Konzentrationsbereich von ca. 0,1 zu 13 ng/ml mit einem nicht-isotopischen Kit eines Wettbewerbers (Kit A) (siehe Grafik 1). Lineare Regression:

$(\text{IML PSA 3. Gen.}) = 0,93 (\text{Kit A}) - 0,04 \text{ ng/ml}$
 $r = 0,989$

Mittelwert:
1,3 ng/ml (IMMULITE PSA 3. Gen.)
1,4 ng/ml (Kit A)

Anhand von 285 Proben im Konzentrationsbereich von ca. 0,3 zu 20 ng/ml mit Kit B (siehe Grafik 2). Lineare Regression:

$(\text{IML PSA 3. Gen.}) = 0,85 (\text{Kit B}) + 0,16 \text{ ng/ml}$
 $r = 0,964$

Mittelwert:
5,4 ng/ml (IMMULITE PSA 3. Gen.)
6,2 ng/ml (Kit B)

Vergleich zum IMMULITE PSA (LKPS) erfolgte anhand von 474 Proben (Konzentrationsbereich von nicht nachweisbar bis ca. 20 ng/ml) (siehe Grafik 3). Lineare Regression:

$(\text{IML PSA 3. Gen.}) = 0,99 (\text{IML PSA}) + 0,05 \text{ ng/ml}$
 $r = 0,993$

Mittelwert:
2,20 ng/ml (IMMULITE PSA 3. Gen.)
2,22 ng/ml (IMMULITE PSA)

IMMULITE 1000 vs. IMMULITE

Insgesamt wurden 159 Proben mit dem IMMULITE und dem IMMULITE 1000 PSA 3. Generation Assays getestet. (Konzentrationsbereich ca. 0,04–18,1 ng/ml. Siehe Grafik „IMMULITE 1000 vs. IMMULITE“.) Durch lineare Regression:

$(\text{IML 1000}) = 1.03 (\text{IML}) - 0.07 \text{ ng/ml}$
 $r = 0.996$

Mittelwert:
5.01 ng/ml (IMMULITE 1000)
4.92 ng/ml (IMMULITE)

Anwendungsberatung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihre Niederlassung.

www.siemens.com/diagnostics

Das Qualitätsmanagement-System der Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. ist zertifiziert nach DIN EN ISO 13485.

PSA Tercera Generación

Utilidad del análisis: Para su uso en el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE e IMMULITE 1000 — para la medición cuantitativa del antígeno prostático específico (PSA) en suero humano, como ayuda en la detección de cáncer de próstata cuando es usado conjuntamente con el examen por tacto rectal (TR) en hombres mayores de 50 años. Está estrictamente indicado para su uso *in vitro* como ayuda en el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata.

Referencia: **LKUP1** (100 tests)

Código del Test: **sPS**

Código de Color: **Rojo**

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

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 isoeléctrico 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 prostático¹⁷; 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 si solo no es valido para el diagnostico de cancer 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 cancer de próstata que el tacto rectal en solitario. Las determinaciones de PSA ofrecen ciertas ventajas sobre el examen por tacto rectal o la detección de cancer de prostata por ultrasonidos: estos resultados son objetivos, cuantitativos y es obtenido de manera independiente a las habilidades de la persona que hace el examen, además de ser un procedimiento mucho mas comodo que los otros para el paciente⁹.

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

La Asociación Americana contra el cáncer ha recomendado que ambos test sanguíneo para PSA y tacto rectal sean realizados anualmente a varones por encima de los 50 años y con una esperanza de vida superior a los 10 años, así como a varones jovenes con alto riesgo. A los pacientes les debería ser ofrecida información respecto a los potenciales riesgos y beneficios de la detección temprana y tratamiento de la

enfermedad. Los hombres dentro de los grupos de riesgo, aquellos con dos o más afecciones dentro del primer nivel, podría ser considerado su screening a una edad inferior, por ejemplo 45 años²⁷.

Principio del análisis

IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA Tercera Generación es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente secuencial en fase sólida.

La fase sólida (bola) está recubierta con anticuerpo monoclonal de ratón específico frente a PSA. La muestra del paciente es incubada con la bola durante el primer ciclo, en el cual el PSA de la muestra se une a la bola recubierta de anticuerpo monoclonal. El suero no unido es eliminado mediante lavado y centrifugación. El reactivo, que contiene un anticuerpo policlonal de cabra específico frente al PSA conjugado con fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) es añadido en el segundo ciclo y se une al 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: 2 × 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 semanas utilizando procedimientos convencionales para PSA¹⁸. Algunos estudios han mostrado resultados contradictorios en los niveles de PSA tras tacto rectal, utilizando procedimientos convencionales para PSA^{19,20}. Por tanto, si es posible, obtener las muestras para PSA antes del tacto rectal.

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 completamente, 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 Tercera Generación IMMULITE/IMMULITE 1000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos.

Volumen de Muestra: 50 µl de suero. (La copa de muestra debería contener al menos 100 µl más que el volumen total de muestra requerido.)

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 universales²⁸⁻³⁰.

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 explosivas, en las cañerías de cobre y plomo.

Substrato quimioluminiscente: Evitar la contaminación y exposición a la luz directa del sol (ver el prospecto).

Agua: Usar agua destilada o desionizada.

Materiales Suministrados

Los componentes representan un juego completo. Las etiquetas con códigos de barras contienen información necesaria para el ensayo.

Unidades de análisis de PSA Tercera Generación (LUP1)

Cada unidad etiquetada con código de barras contiene una bola recubierta con anticuerpo monoclonal murino anti PSA. Estable de 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

LKUP1: 100 unidades

Espere a que las bolsas de las unidades de análisis alcancen la temperatura ambiente antes de abrirlas. Ábralas cortando por el extremo superior, dejando el borde del cierre de cremallera intacto. Vuelva a cerrar las bolsas herméticamente para protegerlas de la humedad.

Viales de Reactivos de PSA Tercera Generación (LUPA, LUPB)

Con códigos de barras. **LUPA:** 7,5 ml matriz proteica tamponada, con conservante. **LUPB:** 7,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de cordero) conjugada a un anticuerpo policlonal de cabra anti PSA tamponado con conservante. Guardar tapado y refrigerado: estable de 2–8°C hasta la fecha de caducidad. Se recomienda usar dentro de los siguientes 30 días después de abrir cuando se guarda según lo indicado.

LKUP1: 1 juego

Ajustadores de PSA Tercera Generación (LUPL, LUPH)

Dos viales, denominados bajo y alto, conteniendo 3 ml cada uno de PSA en una matriz de suero, con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de abrirse, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

LKUP1: 1 juego

Componentes del kit que se suministran por separado

Diluyente de muestra de PSA (LPSZ)

Para la dilución manual de las muestras de los pacientes. Un vial conteniendo 25 ml de una matriz de suero de pollo/tampón libre de PSA, con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de abrirse, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

LSUBX: Substrato quimioluminiscente

LPWS2: Lavado de sonda

LKPM: Kit de limpieza de sonda

LCHx-y: Soportes de recipientes de muestras (con códigos de barras)

LSCP: Recipientes de muestras (desechables)

LSCC: Tapas para los recipientes de muestras (opcionales)

LUPCM: Módulo Control de PSA de Tercera Generación (uno nivel)

También necesarios

Pipetas de transferencia de muestras; agua destilada o desionizada; controles

Ensayo

Aviso: para obtener el funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos del mantenimiento general según lo definido en el manual del operador de IMMULITE o IMMULITE 1000.

Ver el Manual del Operador del IMMULITE o IMMULITE 1000 para preparación, procesamiento, diluciones, ajuste, procedimientos de ensayo y control de calidad.

Inspeccionar visulamente cada unidad de rección para asegurarse de que hay una bola antes de introducirla en el Sistema.

Intervalo de ajuste recomendado:
4 semanas

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

Usar controles o pooles de muestras con al menos dos niveles (bajo y alto) de PSA.

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 para la detección de cáncer de prostata

Todos los valores esperados fueron generados en el analizador IMMULITE.

A partir de dos estudios clinicos retrospectivos para la detección de cáncer de prostata, fueron recogidas muestras de 1477 hombres, de 50 o mas años de edad. De ellos 64 (4%) eran Asiaticos; 242 (16%) Afro-Americanos; 1150 (78%) Caucasianos; 7 (< 1%) otros y 14 (< 1%) sin información sobre su etnia. 1468 de estos 1477 pacientes también fueron sometidos a tacto rectal (TR). De estos, 88 fueron sometidos a biopsia al tener elevado el PSA (> 4,0 ng/ml) y/o sospecha TR. La siguiente tabla recoge estos estudios.

No. de Sujetos (%)	No. de Biopsias (%)	No. de Cancer Prostata	% Biopsias Positivas (95% CI)
Todos los Sujetos			
1468	88	35	39,8%
PSA > 4.0			
161	64	28	43,8%
11,0%	39,8%		(31,4%–56,7%)
DRE +			
106	31	15	48,4%
7,2%	29,2%		(31,0%–66,9%)
PSA > 4.0 TR +			
35	16	10	62,5%
2,4%	45,7%		(35,4%–82,2%)
PSA <= 4.0 TR +			
71	15	5	33,3%
4,8%	21,1%		(14,2%–61,6%)
PSA > 4.0 TR –			
126	48	18	37,5%
8,6%	38,1%		(24,0%–52,6%)
PSA <= 4.0 TR –			
1236	9	2	22,2%
84,2%	0,7%		(2,8%–60,6%)

El estudio demostró que el test para PSA, cuando es usado cojointamente con TR, fue mas efectivo en la detección del cáncer de próstata que el TR solo. Las determinaciones de PSA detectaron 51% (18/35) de cancer que no lo hizo por TR. Elevaciones de PSA superiores a 4 ng/ml deberían ser garantizadas por algún test adicional aunque el TR sea negativo. Además, lo contrario también verdad: Un sujeto con sospecha positiva a TR y PSA normal puede requerir también algún test adicional en base a 14% (5/35) de detección positiva a TR con cancer que no fué detectada por la determinación para PSA.

En el mismo estudio, 1236 sujetos fueron identificados asintomaticos. La siguiente tabla contiene la distribución de los valores para el PSA por décadas de edad para estos sujetos asintomaticos en el estudio clínico con ambos parametros negativos PSA, TR y por otro lado, aquellos que no se les practicó biopsia, así como aquellos que resultaron negativos a la biopsia. No hay total

certeza de que todos estos individuos estuviesen libres de enfermedad prostática. Por otro lado estos datos deben ser interpretados con precaución dado que se debe valorar que estos sujetos representen un margen normal de población. Actualmente no se poseen datos que demuestren totalmente que el uso de los rangos de referencia específicos por edad, sea seguro o efectivo.

Distribución de niveles PSA	n	Mediana PSA	PSA 95 th ile
Todos los sujetos	1236	0,98	3,28
50–59 años	612	0,81	2,73
60–69 años	458	1,11	3,45
≥70 años	166	1,35	3,65

En estudios realizados en 4 centros clínicos, de 2618 muestras recogidas 1965 pacientes fueron analizados. La tabla inferior muestra la distribución de los resultados de IMMULITE PSA en este estudio.

Numero de Sujetos / 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%
Enfermedades no malignas					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Enfermedades Malignas					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Hombres sanos

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

Enfermedades no malignas

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%
---------	-------	------	----	------	----

Enf. Malignas no prostáticas

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

Numero de Sujetos / muestras	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	> 40 ng/ml
------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	------------

Cancer de Próstata (muestras individuales)

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

Cancer de Próstata (monitorización seriada)

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

Estado A

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

Estado B

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

Estado C

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

Estado D

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

Total:

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

Considere estos limites como *guía*. Cada laboratorio debería establecer sus propios rangos de referencia.

Limitaciones

Las concentraciones de PSA en suero no deberán interpretarse como prueba absoluta de la presencia o ausencia de una enfermedad maligna⁸.

La predicción de la reaparición de una enfermedad prostática maligna deberá basarse en una completa evaluación clínica del paciente que también puede incluir determinaciones seriadas de PSA en suero.

Las muestras deberán obtenerse antes de la biopsia, prostatectomía o masaje prostático¹⁸.

La expresión de PSA puede verse alterada debido al tratamiento hormonal para el cáncer de próstata.

Consecuentemente, la obtención de un resultado bajo de PSA después del tratamiento hormonal puede no reflejar correctamente la presencia de una enfermedad residual o recurrente²⁵.

Este reactivo no está indicado para la detección temprana del cáncer de próstata.

Algunos individuos tienen anticuerpos frente a proteínas de ratón que pueden provocar interferencias en los

inmunoensayos que utilicen anticuerpos de ratón. En particular, las muestras de pacientes a las que se les suministre preparaciones que contengan 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.

Anticuerpos heterofílicos en suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas incluidas en los componentes del ensayo causando interferencia con el inmunoensayo *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Muestras de pacientes rutinariamente expuestas a animales o productos séricos animales pueden demostrar que este tipo de interferencia provoca un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia; sin embargo interacciones potenciales entre sueros raros y componentes del test pueden ocurrir. Para diagnóstico, los resultados obtenidos de este ensayo deberían ser siempre usados en combinación con el examen clínico, historial médico del paciente, y otros hallazgos.

Características analíticas

Ver tablas y gráficos para los datos representativos de las características del ensayo. Todos los datos, excepto las comparaciones entre los analizadores IMMULITE e IMMULITE 1000, fueron generados en el analizador IMMULITE. Los resultados son expresados en ng/ml (a menos que se diga lo contrario, todos fueron obtenidos a partir de muestras de suero recogidas en tubos sin gel o aditivos coagulantes).

Rango de Calibración: 0,005–20 ng/ml

El ensayo es trazable a un estándar interno fabricado usando procedimientos de medida y materiales cualificados.

Sensibilidad Analítica: 0,005 ng/ml

Sensibilidad Funcional: 0,01 ng/ml, como demuestran los estudios recogidos en la sección de precisión. (Sensibilidad Funcional se define como la concentración mas baja que puede ser medida con un interensayo de CV inferior al 20%.)

Efecto Hook: Ninguno hasta 90 000 ng/ml

Precisión: Las muestras se analizaron por duplicado durante 20 días, a dos rondas por día, para un total de 40 rondas y 80 replicados. (Véase la tabla “Precisión 1”.)

En un segundo estudio²⁶, se procesaron seis muestras por duplicado durante 20 días (preparadas por la adición de cantidades conocidas de PSA-ACT y albúmina de suero bovino), dos rondas por día, para un total de 40 rondas y 80 replicados. (Véase la tabla “Precisión 2”.)

En un tercer estudio realizado en el Hospital Mount Sinai en Toronto, Canadá, se analizaron nueve muestras (de pacientes después de prostatectomías) con el IMMULITE PSA Tercera Generación, en 13 rondas durante 10 días. (Véase la tabla “Precisión 3”.)

Perfil de Precisión: El gráfico muestra un perfil de precisión de dosis al intraensayo para el IMMULITE PSA Tercera Generación que se basa en los datos de la Curva Patrón de cuatro lotes consecutivos. Cada punto (círculo vacío) representa el coeficiente de variación (CV) intraensayo, basado en la dosis, para una muestra individual calculada a partir de 10 o 20 replicados. La curva en forma de parábola invertida traza la trayectoria aproximada de estos puntos, tomando en cuenta el calibrador cero. (Los rombos vacíos de la parte superior izquierda representan extrapolaciones, a 5 y 6 DE, de la imprecisión promedio a la dosis cero.)

Para referencia, los coeficientes de variación (interensayo o “total”) en los tres estudios de precisión que se tabularon anteriormente, han sido graficados en el mismo gráfico como cuadrados rellenos. (Ver grafica de Perfil de Precisión.)

Linealidad: las muestras fueron analizadas con varias diluciones. (Véase la tabla “Linealidad” para resultados representativos.)

Recuperación: Se adicionó a las muestras 1 a 19 tres soluciones de PSA (10,2, 46 y 91 ng/ml). (Ver la tabla "Recuperación" para resultados representativos.)

Especificidad: El anticuerpo es altamente específico para PSA. (Véase la tabla "Especificidad".)

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 en una concentración de 3500 ng/ml han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados.

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 3000 mg/dl no tiene efecto alguno en los resultados, en lo correspondiente a la precisión del ensayo.

Comparación de Metodos: Los cuatro ensayos de PSA no isotópicos fueron comparados usando analisis de regresión Deming. Las muestras analizadas estaban dentro del rango de trabajo del ensayo. La tabla inferior muestra los resultados de la regresión Deming, donde las columnas representan al eje Y y las filas el eje X. (Ver la tabla de "Method Comparison: Deming Regression".)

El ensayo se comparó con el Kit A en 162 muestras. (Intervalo de concentración: aproximadamente 0,1 a 13 ng/ml. Ver el gráfico 1.) Por regresión lineal:

$$(IML\ 3^{rd}\ Gen\ PSA) = 0,93 (Kit\ A) - 0,04\ ng/ml$$
$$r = 0,989$$

Medias:
1,3 ng/ml (IMMULITE 3rd Gen PSA)
1,4 ng/ml (Kit A)

El ensayo se comparó con el Kit B en 285 muestras. (Intervalo de concentración: aproximadamente 0,3 a 20 ng/ml. Ver el gráfico 2.) Por regresión lineal:

$$(IML\ 3^{rd}\ Gen\ PSA) = 0,85 (Kit\ B) + 0,16\ ng/ml$$
$$r = 0,964$$

Medias:
5,4 ng/ml (IMMULITE)
6,2 ng/ml (Kit B)

El ensayo se comparó con el ensayo IMMULITE PSA (LKPS) en 474 muestras. (Intervalo de concentración: aproximadamente de no detectable a 20 ng/ml. Ver el gráfico 3.) Por regresión lineal:

$$(IML\ 3^{rd}\ Gen\ PSA) = 0,99 (IML\ PSA) + 0,05\ ng/ml$$
$$r = 0,993$$

Medias:
2,20 ng/ml (IMMULITE 3rd Gen PSA)
2,22 ng/ml (IMMULITE PSA)

IMMULITE 1000 vs. IMMULITE

Se analizaron un total de 159 de muestras con el ensayo IMMULITE/ IMMULITE 1000 PSA Tercera Generación en los dos sistemas. (Intervalo de concentración: aproximadamente 0,04 a 18,1 ng/ml. Véase el gráfico "IMMULITE 1000 vs. IMMULITE".) Por regresión lineal:

$$(IML\ 1000) = 1.03 (IML) - 0.07\ ng/ml$$
$$r = 0.996$$

Medias:
5.01 ng/ml (IMMULITE 1000)
4.92 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

PSA 3ème Génération

Domaine d'utilisation : dosage quantitatif de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sérum. Réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000 et constitue une aide au diagnostic du cancer de la prostate quand il est utilisé en conjonction avec le toucher rectal chez les hommes âgés de 50 ans et plus. Il est également indiqué comme aide au suivi des patients atteints de cancer de la prostate.

Ce réactif est enregistré auprès de l'AFSSAPS.

Référence catalogue : **LKUP1** (100 tests)

Code produit : **sPS** Code couleur : **rouge**

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 déterminée,³ 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,¹⁷ 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 en tant que test de dépistage, des taux élevés étant

également observables chez des patients atteints d'hypertrophie prostatique bénigne (HBP),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 du PSA offre plusieurs avantages sur le toucher rectal ou l'échographie dans le dépistage du cancer de la prostate : le résultat est objectif, quantitatif et indépendant des connaissances de l'examineur. Par ailleurs sa réalisation est beaucoup plus acceptable par le patient que les autres examens.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

The American Cancer Society a recommandé que soient proposés le dosage du PSA associé au toucher rectal annuellement aux hommes de 50 ans, à ceux dont l'espérance de vie dépasse 10 années ainsi qu'aux patients plus jeunes qui présentent des risques. Les patients doivent être informés des risques et des bénéfices d'une détection et d'un traitement précoces. Pour les hommes à risque, comme ceux dont l'un des parents du premier ou deuxième degré ont été atteints, un dépistage à un âge plus jeune doit être envisagé, 45 ans par exemple.²⁷

Principe du test

Le test IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA 3^{ème} Génération est un dosage immunométrique séquentiel chimiluminescent en phase solide.

La phase solide (bille) est recouverte d'anticorps spécifiques monoclonaux murins anti-PSA. L'échantillon du patient est incubé avec la bille lors du premier cycle au cours duquel le PSA contenu dans l'échantillon se lie à la bille revêtue d'anticorps monoclonaux. Le sérum non lié est alors éliminé par lavage avec centrifugation axiale. Le réactif contenant l'anticorps polyclonal de chèvre anti-PSA spécifique du PSA conjugué à la phosphatase alcaline (intestin de veau) est ajouté lors du second cycle et se lie au PSA de la bille pour former un complexe sandwich-anticorps. 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 : 2 × 30 minutes

Recueil des échantillons

Les prélèvements devront avoir été réalisés à distance d'une biopsie, d'une prostatectomie ou d'un massage prostatique, dans la mesure où toute 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 toucher rectal sur le taux de PSA mesuré par immunodosage.^{19,20} Aussi, dans la mesure du possible, réaliser les prélèvements pour le dosage du PSA à distance d'un toucher rectal.

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 3^{ème} génération IMMULITE/IMMULITE 1000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles.

Volume nécessaire : 50 µl de sérum.
(L'unité- échantillon doit contenir au moins 100 µl de plus que le volume total nécessaire.)

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

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

Réactifs : conserver les réactifs à 2–8°C. Éliminer les déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Respecter 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 test sérologique pour la Syphilis et des tests de dépistage pour les anticorps anti-VIH1 et 2, anti-HCV et pour l'antigène de surface de l'hépatite B, qui se sont tous avérés négatifs.

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.

Tests unitaires PSA 3ème Génération (LUP1)

Avec code-barre. Chaque unité contient une bille revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-PSA. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

LKUP1 : 100 unités

Porter les sachets à température ambiante avant d'ouvrir. Ouvrir le sachet avec des ciseaux en préservant le dispositif de fermeture. Refermer les sachets pour les protéger de l'humidité.

Cartouches de réactif PSA 3ème génération (LUPA, LUPB)

Avec code-barres. **LUPA** : 7,5 ml d'une matrice protéique sérum/tampon avec conservateur. **LUPB** : 7,5 ml d'un anticorps polyclonal de chèvre anti-PSA marqué à la phosphatase alcaline (provenant d'intestins de veau), dans un tampon avec conservateur. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption. A utiliser de préférence dans les 30 jours qui suivent l'ouverture, si les recommandations de stockage sont

respectées.

LKUP1 : 1 jeu

Ajusteurs PSA 3ème Génération (LUPL, LUPH)

2 flacons d'ajusteurs (« haut » et « bas ») de 3 ml chacun contenant du PSA dans une matrice sérique, avec conservateur. Stable à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

LKUP1 : 1 jeu

Composants du coffret fournis séparément

Diluant échantillon PSA (LPSZ)

Pour la dilution manuelle des échantillons de tau élevé. Un flacon contenant 25 ml d'une matrice sérique non humaine sans PSA, avec conservateur. Stable à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

LSUBX : Substrat chimiluminescent

LPWSM : Solution de lavage

LKPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LCHx-y : Supports pour godets échantillons (avec code-barre)

LSCP : Godets échantillons (à usage unique)

LSCC : bouchons pour godets échantillons (optionnel)

LUPCM : Contrôle PSA de troisième génération à un niveau de concentration

Egalement requis

Pipettes pour le transfert des échantillons ; eau distillée ou désionisée ; 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 d'Utilisation IMMULITE ou IMMULITE 1000.

Voir le manuel d'utilisation de l'IMMULITE ou de l'IMMULITE 1000 pour la préparation, le démarrage du système, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Vérifier visuellement que chaque Unité-Test contient bien une bille avant de la charger dans l'automate.

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 de référence pour la détection des cancers de la prostate

Toutes les valeurs de référence ont été générées par l'analyseur IMMULITE.

Dans deux études rétrospectives sur deux sites cliniques dans le but du dépistage du cancer de la prostate, 1477 hommes âgés de 50 ans et plus ont été prélevés. 64 (4 %) étaient d'origine asiatique, 242 (16 %) d'origine africaine, 1150 (78 %) d'origine caucasienne, 7 (< 1 %) d'une autre origine et 14 (< 1 %) n'ont pas donné de renseignement sur leur origine. 1468 des 1477 ont eu un toucher rectal. De ceux-ci, 88 ont eu une biopsie en raison d'un PSA élevé (> 4 ng/ml) ou d'un toucher rectal (TR) suspect. Le tableau suivant résume les résultats de cette étude:

Nbre. de Sujets (%)	Nbre. de Biopsies (%)	Nbre. de Cancers Prostate	% Biopsies Positives (95 % IC)
Tous Sujets			
1468	88	35	39,8 %
PSA > 4.0			
161	64	28	43,8 %
11,0 %	39,8 %		(31,4 %–56,7 %)

Nbre. de Sujets (%)	Nbre. de Biopsies (%)	Nbre. de Cancers Prostate	% Biopsies Positives (95 % IC)
TR +			
106	31	15	48,4 %
7,2 %	29,2 %		(31,0 %–66,9 %)
PSA > 4.0 TR +			
35	16	10	62,5 %
2,4 %	45,7 %		(35,4 %–82,2 %)
PSA <= 4.0 TR +			
71	15	5	33,3 %
4,8 %	21,1 %		(14,2 %–61,6 %)
PSA > 4.0 TR –			
126	48	18	37,5 %
8,6 %	38,1 %		(24,0 %–52,6 %)
PSA <= 4.0 TR –			
1236	9	2	22,2 %
84,2 %	0,7 %		(2,8 %–60,6 %)

Cette étude a montré que le dosage du PSA associé au TR est plus efficace dans le dépistage du cancer de la prostate que le TR seul. Le dosage du PSA permet le dépistage de 51 % (18/35) des cancers ce que le TR ne permet pas. Une augmentation du PSA supérieure à 4 ng/ml est une alarme supplémentaire même si le TR est négatif. Cependant l'inverse n'est pas vrai: un patient ayant un TR suspect et un PSA normal nécessite des investigations supplémentaires puisque le TR permet le dépistage de 14 % des cancers (5/35) alors que le PSA ne le permet pas.

Dans cette même étude 1236 sujets ont été identifiés comme asymptomatiques. Le tableau suivant montre la distribution des valeurs de PSA par décades pour ces sujets asymptomatiques ayant un TR et un taux de PSA nomaux et qui par conséquent n'ont pas eu de biopsie. Cependant il n'y a aucune certitude que ceux-ci soient exempts d'attentes prostatiques. C'est pour cette raison que ces données doivent être prises avec précaution puisqu'il n'est pas certain que cette population puisse être considérée comme normale. Il n'y a pas de données prouvant que l'utilisation de valeurs de référence suivant l'âge soit efficace.

Distribution des valeurs de PSA	n	PSA Médiane	PSA 95 th ile
Tous sujets	1236	0,98	3,28
groupe 50–59 ans	612	0,81	2,73
group 60–69 ans	458	1,11	3,45
group ≥ 70 ans	166	1,35	3,65

Une étude a été effectuée sur 4 sites cliniques différents et a porté sur 2618 échantillons prélevés chez 1965 patients. Le tableau suivant montre les résultats obtenus avec le test PSA IMMULITE:

Nombre de Sujets / Échantillons	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 %
Saines					
149/149	100 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Maladies Non-Malignes					
28/28	100 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Maladies Malignes					
76/76	100 %	0 %	0 %	0 %	0 %

Hommes sains

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

Maladies Non-Malignes

548/548	76,2 %	19,3 %	3,5 %	0,9 %	0 %
HBP					
333/333	67,9 %	25,8 %	5,4 %	0,9 %	0 %
Autres Maladies Prostatiques					
66/66	80,3 %	18,2 %	1,5 %	0 %	0 %
Autres Maladies Non-Prostatiques					
149/149	93,2 %	5,4 %	0 %	1,3 %	0 %

Maladies Malignes Non-Prostatiques

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

Cancer de la Prostate (un seul échantillon)

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

Cancer de la Prostate (suivi sérié)

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

Nombre de Sujets / Échantillons	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	> 40 ng/ml
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
-----------	------	-----	-----	----	-----

Considérer ces données comme *indicatrices* seulement. Chaque laboratoire doit déterminer ses propres valeurs de référence.

Limites

Une concentration sérique de PSA ne peut indiquer de façon absolue la présence ou l'absence de 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 massage prostatique.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

Ce test n'est pas destiné à être utilisé pour dépister précocement un cancer.

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.

Des anticorps hétérophylles présents dans le sérum humain peuvent réagir avec des immunoglobulines présentent dans certains composants de la trousses et interférer dans le test. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Des patients exposés en permanence à des animaux ou des produits d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence et données des résultats erronés. Les réactifs de cette trousses ont été fabriqués pour minimiser ce risque cependant, des interactions potentielles peuvent se produire avec de rares sérums et les composants de la trousses. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce test doivent être utilisés en conjonction avec les données cliniques, l'anamnèse de la maladie et les autres examens.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du test. Toutes les données, exceptées les comparaisons entre les analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000, ont été générées par l'analyseur IMMULITE. Les résultats sont indiqués en ng/ml. (En l'absence de précision supplémentaire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques prélevés sur tubes sans anticoagulant, ni gel, ni activateur de la coagulation.)

Domaine de mesure : 0,005–20 ng/ml

Le dosage peut être retracé à un standard interne, manufacturé à l'aide de matériaux et procédures de mensuration qualifiées.

Sensibilité analytique : 0,005 ng/ml

Sensibilité fonctionnelle : 0,01 ng/ml, comme le montrent les études résumées dans le chapitre « Précision ». (La sensibilité fonctionnelle est définie comme la plus faible concentration qui puisse être dosée avec un coefficient de variation de inter-essais de 20 %.)

Effet-crochet : aucun jusqu'à 90 000 ng/ml

Précision : les valeurs ont été établies à partir de doublets dosés dans deux séries différentes chaque jour pendant 20 jours soit au total 40 séries et 80 résultats. (Voir le tableau « Precision 1 ».)

Dans une deuxième étude, 6 échantillons (préparés en ajoutant des quantités connues d'ACT-PSA à de la sérum albumine bovine) ont été dosés en double dans chaque série pendant 20 jours, à raison de deux séries par jour, soit au total 40 séries et 80 résultats. Les résultats statistiques de cette étude publiée ont été reproduits et sont exprimés en ng/ml. (Voir le tableau « Precision 2 ».)

Dans une troisième étude,²⁶ menée à l'hôpital du Mont Sinai de Toronto au Canada, 9 échantillons (de patients ayant eu une prostatectomie) ont été dosés dans 13 séries pendant 10 jours. Le tableau ci-dessous présente les résultats, les moyennes sont exprimées en ng/ml. (Voir le tableau « Precision 3 ».)

Profil de précision : A partir des résultats de CV intrasérie, obtenus lors de quatre études de courbes-maîtresses. 10 ou 20 résultats par échantillon. La ligne courbe trace le passage approximatif de ces points (cercles vides). Comme référence, les CVs interséries (« total ») sont représentés par des carrés pleins. (Voir le graphique « Precision Profile ».)

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

Test de récupération : des échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions de PSA (10,2, 46 et 91 ng/ml). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

Spécificité : l'anticorps utilisé est hautement spécifique de PSA. (Voir le tableau « Specificity ».)

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 contenant de la biotine à une concentration de 3500 ng/ml présentent un changement de résultats inférieur ou égal à 10 %.

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 3000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Comparaison de méthodes : les quatre tests PSA ont été comparés selon l'analyse de régression de Deming. Les échantillons utilisés étaient tous dans le domaine de mesure des tests. Le tableau ci-dessous présentent les résultats de cette analyse de régression selon Deming avec les Y en colonne et les X en rang. (Voir le tableau « Method Comparison: Deming Regression ».)

Le test a été comparé au kit A sur 162 échantillons. (Dont les concentrations allaient d'environ 0,1 à 13 ng/ml. Voir graphique 1.) Par régression linéaire :

$(\text{IML } 3^{\text{rd}} \text{ Gen PSA}) = 0,93 (\text{Kit A}) - 0,04 \text{ ng/ml}$
 $r = 0,989$

Moyennes :
1,3 ng/ml (IMMULITE 3rd Gen PSA)
1,4 ng/ml (Kit A)

Le test a été comparé au kit B sur 285 échantillons. (Dont les concentrations allaient d'environ 0,3 à 20 ng/ml. Voir graphique 2.) Par régression linéaire :

$(\text{IML } 3^{\text{rd}} \text{ Gen PSA}) = 0,85 (\text{Kit B}) + 0,16 \text{ ng/ml}$
 $r = 0,964$

Moyennes :
5,4 ng/ml (IMMULITE 3rd Gen PSA)
6,2 ng/ml (Kit B)

Le test a été comparé à la méthode IMMULITE PSA (LKPS) sur 474 échantillons. (Dont les concentrations allaient d'environ 0,1 à 20 ng/ml. Voir graphique 3.) Par régression linéaire :

$(\text{IML } 3^{\text{rd}} \text{ Gen PSA}) = 0,99 (\text{IML PSA}) + 0,05 \text{ ng/ml}$
 $r = 0,993$

Moyennes :
2,20 ng/ml (IMMULITE 3rd Gen PSA)
2,22 ng/ml (IMMULITE PSA)

IMMULITE 1000 vs IMMULITE

Un total de 159 spécimens a été testé avec le dosage PSA 3^{ème} Génération sur les systèmes IMMULITE et IMMULITE 1000. (Dont les concentrations allaient d'environ 0,04 à 18,1 ng/ml. Voir la

« IMMULITE 1000 vs IMMULITE » graphique.) Par régression linéaire :

$(\text{IML } 1000) = 1.03 (\text{IML}) - 0.07 \text{ ng/ml}$
 $r = 0.996$

Moyennes :
5.01 ng/ml (IMMULITE 1000)
4.92 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

PSA di Terza Generazione

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con gli Analizzatori IMMULITE ed IMMULITE 1000 — 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: **LKUP1** (100 test)

Codice del Test: **sPS** Colore: **Rosso**

La concentrazione di PSA in un dato campione determinata con dosaggi di diversi produttori può variare a causa delle differenze nei metodi utilizzati 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 monitorati in serie.

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 chilodalton; 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-fosfatase.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;¹⁷ 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 stadio 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. La misurazione del PSA offre diversi vantaggi rispetto all'esplorazione digito-rettale o all'ecografia nella rilevazione del cancro della prostata: il risultato è obiettivo, quantitativo ed è ottenuto indipendentemente dalle capacità dell'utilizzatore, la procedura risulta ai pazienti più accettabile di altre.⁹

Determinazioni del PSA immunoreattivo totale possono essere utili nell'individuazione di patologie metastatiche o persistenze a seguito di interventi chirurgici o terapie mediche del cancro della prostata.^{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 Quindi, il PSA è largamente accettato quale ausilio nella gestione di pazienti affetti da cancro della prostata.¹²⁻¹⁶

L'American Cancer Society consiglia di praticare annualmente sia il test del PSA su sangue che l'esplorazione digito-rettale, a cominciare da 50 anni, per uomini che presentino un'aspettativa di vita di almeno 10 anni o uomini più giovani a rischio. Ai pazienti devono essere fornite informazioni circa i rischi potenziali ed i benefici rappresentati da una rilevazione e terapia precoci. Uomini che appartengano a gruppi ad elevato rischio, quali quelli che presentano uno o più parenti di primo grado affetti dalla patologia, possono prendere in considerazione di effettuare lo screening più precocemente, ad esempio intorno ai 45 anni.²⁷

Principio del Dosaggio

Il dosaggio IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA di Terza Generazione è un dosaggio immunometrico sequenziale chemiluminescente in fase solida.

La fase solida (sferetta) è coattata con un anticorpo monoclonale murino anti-PSA specifico. Il campione è incubato con la sferetta durante il primo ciclo, quando il PSA nel campione si lega alla sferetta coattata con un anticorpo monoclonale. Il siero non legato è quindi rimosso attraverso un lavaggio a centrifuga. Il reagente con fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugato con un anticorpo policlonale di capra anti-PSA specifico per il PSA è introdotto nel secondo ciclo e si lega al 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: 2 × 30 minuti

Prelievo del Campione

I campioni devono essere ottenuti prima della biopsia, della prostatectomia, o del massaggio prostatico, poiché la manipolazione della ghiandola prostatica potrebbe portare a livelli elevati di PSA che persistono fino a 3 settimane.¹⁸ Studi hanno dimostrato risultati contrastanti sull'esistenza di un effetto sui valori di PSA in seguito ad esplorazione digito-rettale, utilizzando i dosaggi del PSA convenzionali.^{19,20} Per questo motivo, è consigliabile prelevare i campioni di PSA prima dell'esplorazione digito-rettale.

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

I campioni emolizzati posson 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/IMMULITE 1000 PSA di Terza Generazione non é stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette.

Volume richiesto: 50 µL di siero.
(Il porta campioni deve contenere almeno 100 µL più del volume totale richiesto.)

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 a 2–8°C. Eliminare in conformità alle leggi applicabili.

Seguire le precauzioni universali, e manipolare tutti i componenti come se potessero trasmettere agenti infettivi. Sono stati dosati i materiali di origine umana e sono stati trovati non reattivi 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 acqua distillata o deionizzata.

Materiali Forniti

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

Test Unit PSA di Terza Generazione (LUP1)

Ogni test unit con codice a barre contiene una sferetta coattata con un anticorpo monoclonale murino anti-PSA. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

LKUP1: 100 unit

Le buste delle test unit devono essere portate a temperatura ambiente prima dell'apertura. Aprire tagliando lungo il bordo superiore, lasciando intatta la chiusura ermetica. Risigillare le buste per proteggerle contro umidità.

Porta Reagenti PSA di Terza Generazione (LUPA, LUPB)

con codice a barre. **LUPA:** 7,5 mL di una matrice/tampone di proteina sierica, con conservanti. **LUPB:** 7,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con un anticorpo policlonale di capra anti-PSA in un tampone, con conservanti.

Conservare sigillato nel frigorifero: stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

Si consiglia di utilizzare il prodotto entro 30 giorni dall'apertura se conservato nella maniera indicata.

LKUP1: 1 set

Calibratori PSA di Terza Generazione (LUPL, LUPH)

Due flaconi (Basso ed Alto), ciascuno con 3 mL di PSA in una matrice di siero, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, e per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

LKUP1: 1 set

Componenti del kit forniti Separatamente

Diluente del PSA (LPSZ)

Per la diluizione manuale dei campioni dei pazienti. Un flacone 25 mL di matrice/tampone sierico non umano con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, e per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

LSUBX: Substrato Chemiluminescente

LPWS2: Tampone di lavaggio dell'Ago

LKPM: Kit di Pulizia dell'Ago

LCHx-y: Tubi porta campioni (con codice a barre)

LSCP: Porta Campioni (monouso)

LSCC: Coperchi per Porta Campioni (opzionali)

LUPCM: Controllo ad un livello del PSA di Terza Generazione

Materiali richiesti

Pipette per la dispensazione dei campioni; acqua distillata o deionizzata; controlli

Procedura del Dosaggio

Attenzione: per prestazioni ottimali, è importante effettuare le procedure di manutenzione di routine cosiccome definite nel Manuale dell'Operatore IMMULITE o IMMULITE 1000.

Vedi Manuale dell'Operatore IMMULITE o IMMULITE 1000 per preparazione, setup, diluizioni, calibrazione, dosaggio e controllo di qualità.

Controllate ogni test unit verificando la presenza della sferetta prima di caricarla sullo strumento.

Intervallo di Calibrazione Consigliato:
4 settimane

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'analisi 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

Tutti i valori attesi sono stati generati utilizzando l'IMMULITE.

In due studi retrospettivi presso due Centri clinici per la rilevazione del cancro della prostata, sono stati raccolti campioni da 1477 uomini, di 50 anni o più. Di questi, 64 (4%) erano Asiatici; 242 (16%) erano Afro-Americani; 1150 (78%) erano Caucasici; 7 (< 1%) erano di altre etnie e 14 (< 1%) non hanno fornito informazioni sull'etnia. 1468 pazienti su 1477 erano stati sottoposti anche ad esplorazione digito-rettale (DRE). Di questi, 88 erano

stati sottoposti a biopsia per un valore elevato di PSA (> 4,0 ng/mL) e/o sospetta DRE. La tabella di seguito riportata riassume questi studi clinici.

No. di Pazienti (%)	No. di Biopsie (%)	No. di casi di Cancro della Prostata	% Biopsie Positive (95% CI)
Tutti i Pazienti			
1468	88	35	39,8%
PSA > 4.0			
161	64	28	43,8%
11,0%	39,8%		(31,4%–56,7%)
DRE +			
106	31	15	48,4%
7,2%	29,2%		(31,0%–66,9%)
PSA > 4.0 DRE +			
35	16	10	62,5%
2,4%	45,7%		(35,4%–82,2%)
PSA ≤ 4.0 DRE +			
71	15	5	33,3%
4,8%	21,1%		(14,2%–61,6%)
PSA > 4.0 DRE –			
126	48	18	37,5%
8,6%	38,1%		(24,0%–52,6%)
PSA ≤ 4.0 DRE –			
1236	9	2	22,2%
84,2%	0,7%		(2,8%–60,6%)

Lo studio ha dimostrato che il test del PSA, se utilizzato unitamente alla DRE, si è rivelato più efficace nell'individuazione del cancro della prostata di quanto non sia stata la DRE da sola. Le determinazioni del PSA hanno individuato 51% (18/35) casi di cancro non rilevati dalla DRE; valori elevati di PSA maggiori di 4 ng/mL possono richiedere ulteriori test anche se la DRE è negativa. Tuttavia, è vero anche il contrario; un paziente con sospetta DRE ed un valore di PSA normale può anche richiedere ulteriori test poiché la DRE ha individuato 14% (5/35) dei casi di cancro che le determinazioni di PSA non sono stati in grado di rilevare.

Negli stessi studi, sono stati individuati 1236 partecipanti come soggetti asintomatici. La tabella seguente contiene la distribuzione dei valori di PSA per

decade di età per questi soggetti asintomatici che presentavano sia un PSA che una DRE negativi e, quindi, non erano stati sottoposti a biopsia e per quei soggetti che presentavano una biopsia negativa. Non è sicuro che tutti questi pazienti siano realmente privi di patologie prostatiche, quindi, questi dati devono essere interpretati con cautela poiché è discutibile se essi rappresentino la popolazione normale. Non ci sono ad oggi dati che provino che l'utilizzo di range di riferimento età-specifici siano sicuri ed efficaci.

Distribuzione dei Livelli di PSA	n	PSA Mediana	PSA 95%ile
Tutti i pazienti	1236	0,98	3,28
Da 50 a 59 anni	612	0,81	2,73
Da 60 a 69 anni	458	1,11	3,45
≥ 70 anni	166	1,35	3,65

In studi effettuati presso quattro Centri clinici, sono stati testati 2618 campioni provenienti da 1965 pazienti. Di seguito è riportata la distribuzione dei risultati IMMULITE PSA di 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%
Patologie non Maligne					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Patologie Maligne					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Uomini Sani

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

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%
---------	-------	------	----	------	----

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

Patologie non Maligne

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
-----------	------	-----	-----	----	-----

Considerare questi limiti solo come *linee guida*. Ogni laboratorio dovrebbe stabilire i propri range di riferimento.

Limiti

Le concentrazioni di PSA nel siero non devono essere interpretate come evidenza assoluta della presenza o assenza di una patologia maligna.⁸

La previsione di una recidiva relativa ad un carcinoma prostatico maligno 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.¹⁸

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

Questo dispositivo non è idoneo per la diagnosi precoce del cancro della prostata.

Alcuni individui presentano anticorpi anti proteine di topo che possono interferire negli immunodosaggi che fanno uso di anticorpi murini. In particolare, 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 dare 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 all'interno delle componenti del dosaggio provocando interferenze con gli immunodosaggi *in vitro*. [Vedi Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassay. *Clin Chem* 1988;34:27-33]. I campioni provenienti da pazienti routinariamente esposti agli animali o a prodotti contenenti siero animale possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di interferenze. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare i rischi 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 ed ad altre indagini di laboratorio.

Prestazioni del Dosaggio

Vedi tavole e grafici per dati *rappresentativi*. Tutti i dati, ad eccezione delle comparazioni tra gli analizzatori IMMULITE ed IMMULITE 1000 sono stati generati utilizzando l'IMMULITE. I risultati sono indicati in ng/mL. (Laddove non diversamente specificato, tutti i dati sono stati generati su campioni di siero raccolti in provette senza gel separatore o additivi che favoriscano la formazione di coaguli.)

Fattore di Calibrazione:

0,005–20 ng/mL

Il dosaggio è standardizzato verso uno standard interno preparato usato con materiali e secondo procedure di qualità.

Sensibilità Analitica: 0,005 ng/mL

Sensibilità Funzionale: 0,01 ng/mL, come dimostrato dagli studi riassunti nella sezione sulla Precisione. (La sensibilità

funzionale viene definita come la concentrazione più bassa che può essere misurata con un CV inter-dosaggio del 20%.)

Effetto Gancio per Dosi Elevate:

Nessuno fino a 90 000 ng/mL

Precisione: Sono stati dosati campioni in doppio in 20 giorni, due sedute al giorno, per un totale di 40 sedute ed 80 replicati.

In un secondo studio,²⁶ sei campioni (preparati mediante l'aggiunta di quantità note di PSA-ACT all'albumina sierica bovina) sono stati dosati in doppio in 20 giorni, due sedute al giorno, per un totale di 40 sedute ed 80 replicati.

In un terzo studio, condotto presso il Mount Sinai Hospital a Toronto, Canada, i campioni (di pazienti sottoposti a prostatectomia) sono stati dosati in 13 sedute in 10 giorni. (Vedi tabella "Precision".)

Profilo di Precisione: Il grafico mostra un profilo di precisione-dose intra-dosaggio per il PSA di Terza Generazione IMMULITE basato sui dati della Curva Master da quattro lotti consecutivi. Ogni punto (cerchio aperto) rappresenta il CV intra-seduta, basato sulla dose, per un singolo campione, calcolato da 10 a 20 replicati. La linea di imprecisione risulta dalla congiunzione dei punti (dose) a partire dal calibratore zero. (I simboli tondi alla sinistra in alto rappresentano l'estrapolazione a 5 e 6 SD) dell'imprecisione media alla dose zero.

Per riferimento, i CV da seduta a seduta (inter-dosaggio o "totale") i tre studi di precisione più sopra tabulati sono stati tracciati sullo stesso grafico come quadratini. (Vedi grafico "Precision Profile".)

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

Recupero: Sono stati dosati campioni cui sono state aggiunte soluzioni 1:19 di PSA (10,2, 46 e 91 ng/mL). (Vedi tabella "Linearità" per dati rappresentativi.)

Specificità: L'anticorpo è molto specifico per il PSA. (Vedi tabella "Specificity".)

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 3500 ng/mL dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%.

Emolisi: La presenza di globuli rossi impaccati in concentrazioni fino a 30 μ L/mL non ha effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 3000 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

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

Il dosaggio è stato comparato al Kit A su 162 campioni. (Range di concentrazione: circa da 0,1 a 13 ng/mL. Vedi grafico 1.) Mediante regressione lineare:

$$(PSA\ IML\ 3^{\circ}\ Gen) = 0,93\ (Kit\ A) - 0,04\ ng/mL$$
$$r = 0,989$$

Valore medio:

1,3 ng/mL (PSA IMMULITE 3° Gen)

1,4 ng/mL (Kit A)

Il dosaggio è stato comparato al Kit B su 285 campioni di pazienti. (Range di concentrazione: da 0,3 fino a 20 ng/mL. Vedi grafico 2.) Mediante regressione lineare:

$$(PSA\ IML\ 3^{\circ}\ Gen) = 0,85\ (Kit\ B) + 0,16\ ng/mL$$
$$r = 0,964$$

Valore medio:

5,4 ng/mL (IMMULITE)

6,2 ng/mL (Kit B)

Il dosaggio è stato comparato al PSA IMMULITE (LKPS) su 474 campioni di pazienti. (Range di concentrazione: da non rilevabile fino a 20 ng/mL. Vedi grafico 3.) Mediante regressione lineare:

$$(PSA\ IML\ 3^{\circ}\ Gen) = 0,99\ (IML\ PSA) + 0,05\ ng/mL$$
$$r = 0,993$$

Valore medio:

2,20 ng/mL (IMMULITE 3° Gen PSA)

2,22 ng/mL (IMMULITE PSA)

IMMULITE 1000 vs IMMULITE

Sono stati dosati un totale di 159 campioni con il dosaggio IMMULITE ed IMMULITE 1000 PSA di Terza Generazione utilizzando entrambi i sistemi. (Range di concentrazione: da 0,04 fino a 18,1 ng/mL. Vedi grafico "IMMULITE 1000 vs. IMMULITE".) Con regressione lineare:

$$(IML\ 1000) = 1.03 (IML) - 0.07\ ng/mL$$
$$r = 0.996$$

Valore medio:

5.01 ng/mL (IMMULITE 1000)

4.92 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 3ª Geração

Utilização: Para o diagnóstico *in vitro* nos analisadores IMMULITE e

IMMULITE 1000 — 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: **LKUP1** (100 testes)

Código do teste: **SPS** Cor: **Vermelho**

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 os 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 próstata¹⁷; 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 prostata: 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 cancro 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.

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

O IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA de 3ª Geração é um ensaio imunométrico de fase sólida sequencial quimioluminescente.

A fase sólida (esfera) é revestida com anticorpo monoclonal murino específico anti-PSA. A amostra do doente é então incubada com a esfera durante o primeiro ciclo no qual o PSA na amostra se liga ao anticorpo monoclonal na esfera revestida. O soro não ligado é então removido por lavagem centrífuga. O reagente contendo

fosfatase alcalina (de intestino de vitela) conjugada a anticorpo policlonal de cabra anti-PSA específico para PSA é introduzido no segundo ciclo ligando-se ao PSA na esfera de modo a formar um complexo sandwich/anticorpo. A enzima conjugada não ligada é então removida por lavagem centrífuga. Finalmente é adicionado substrato quimioluminescente à esfera obtendo-se um sinal proporcional à enzima ligada.

Ciclos de incubação: 2 × 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.

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, activadores do coágulo e/ou anti coagulantes. IMMULITE/ IMMULITE 1000 PSA 3ª Geração não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos.

Volume de amostra: 50 µL de soro.
(A cuvete de amostra deve conter um mínimo de 100 µL a mais que o volume total exigido.)

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

Precauções

Para uso em 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 universais²⁸⁻³⁰.

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 (ver bula).

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. As etiquetas no interior das caixas são necessárias para o ensaio.

Unidades de Teste de PSA 3ª Geração (LUP1)

Cada unidade de código de barras contém uma esfera revestida com anticorpo monoclonal de murino anti-PSA. Estável até a data de validade a 2–8°C.

LKUP1: 100 unidades

Permita que as bolsas de Unidade de Teste fiquem à temperatura ambiente antes de as abrir. Abra cortando pela ranhura superior, mantendo o fecho intacto. Sele novamente as saquetas para proteger contra a humidade.

Embalagens de reagentes de PSA 3ª Geração (LUPA, LUPB)

Com código de barras. **LUPA:** Contém 7,5 mL de matriz de soro de base proteica tamponada com conservante.

LUPB: Contém 7,5 mL de fosfatase alcalina (intestino de bezerro bovino) conjugada com anticorpo policlonal de cabra de anti-PSA tamponizada. Armazene tapado e refrigerado: Estável até à data de validade a 2–8°C.

Recomenda-se a utilização até 30 dias após aberto quando armazenado de acordo com as indicações.

LKUP1: 1 conjunto

Ajustes de PSA 3ª Geração (LUPL, LUPH)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) cada um contendo 3 mL de PSA numa matriz de soro, com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

LKUP1: 1 conjunto

Componentes do Dispositivo fornecidos separadamente

Diluyente de amostra para PSA (LPSZ)

Para a diluição manual de amostras de doentes. Contém 25 mL de uma matriz de

soro não humano tamponada, com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

LSUBX: Substrato quimioluminescente

LPWS2: Solução de lavagem

LKPM: Dispositivo de limpeza do pipetador

LCHx-y: Contentores de cuvetes de amostra (com código de barras)

LSCP: Cuvetes de amostra (descartáveis)

LSCC: Tampa de cuvetes de amostra (opcional)

LUPCM: Um Módulo de Controlo de PSA de terceira geração de nível único

Também necessário

Pipetas de transferência de amostra; água destilada ou desionizada; controlos

Procedimento de doseamento

Têr em atenção que para obter um desempenho óptimo, é importante efectuar todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual de Operador do IMMULITE ou IMMULITE 1000.

Ver o Manual do Operador do IMMULITE ou IMMULITE 1000 para preparação, setup, diluições, ajustes, procedimento do ensaio e controlo de qualidade.

Confirme a presença da esfera em cada Unidade de Teste antes de a colocar no sistema.

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

Todos os valores vsperados foram obtidos no IMMULITE.

Em dois estudos retrospectivos realizados em dois locais com o propósito de detectar o cancro da prostata, as amostras foram colhidas de 1477 homens, com 50 ou mais anos. Destes, 64 (4%) eram Asiáticos; 242 (16%) eram Africo Americanos; 1150 (78%) eram Caucasianos; 7 (< 1%) eram de outras etnias e 14 (< 1%) não tinham informações acerca da etnia. 1468 dos 1477 doentes também efectuaram exame rectal. Destes, 88 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			
1468	88	35	39,8%
PSA > 4.0			
161	64	28	43,8%
11,0%	39,8%		(31,4%–56,7%)
TR +			
106	31	15	48,4%
7,2%	29,2%		(31,0%–66,9%)
PSA > 4.0 TR +			
35	16	10	62,5%
2,4%	45,7%		(35,4%–82,2%)
PSA <= 4.0 TR +			
71	15	5	33,3%
4,8%	21,1%		(14,2%–61,6%)
PSA > 4.0 TR –			
126	48	18	37,5%
8,6%	38,1%		(24,0%–52,6%)
PSA <= 4.0 TR –			
1236	9	2	22,2%
84,2%	0,7%		(2,8%–60,6%)

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 51% (18/35) 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 14% (5/35) dos cancros que as determinações de PSA não detectam.

No mesmo estudo, 1236 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	1236	0,98	3,28
Grupo 50–59 anos	612	0,81	2,73
Grupo 60–69 anos	458	1,11	3,45
Grupo ≥ 70 anos	166	1,35	3,65

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%
-------	-------	-------	------	----	----

Outras 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 única)

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%
---------	-------	-------	-------	------	-------

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 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 de exame rectal, biópsia, prostatectomia¹⁸.

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.

Este dispositivo não se destina a ser usado para a detecção precoce do cancro da próstata.

Alguns indivíduos possuem anticorpos para a proteína do rato que podem causar interferência nos imunoensaios 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 imunoensaios *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-se.

Características do ensaio

Ver tabelas e gráficos para dados representativos da performance do doseamento. Todos os resultados, excepto os de comparações entre os analisadores IMMULITE e IMMULITE 1000, foram obtidos no IMMULITE. 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: 0,005–20 ng/mL

O ensaio é monitorizado com padrão interno feito com materiais qualificados e procedimentos de medição.

Sensibilidade Analítica: 0,005 ng/mL

Sensibilidade funcional: 0,01 ng/mL.

Conforme demonstrado pelos estudos resumidos na secção Precisão.

(A sensibilidade funcional é definida como a concentração mais baixa que pode ser medida com um CV de inter-ensaio de 20%.)

Efeito Hook de Alta Dose: Nenhum até 90 000 ng/mL

Precisão: As amostras foram doseadas em duplicado durante 20 dias, 2 ensaios por dia, perfazendo um total de 40 ensaios e 80 réplicas.

Num segundo estudo²⁶, seis amostras (preparadas adicionando-se quantidades conhecidas de PSA à albumina do soro bovino) foram processadas em duplicado durante 20 dias, dois ensaios por dia num total de 40 ensaios e 80 réplicas. Os cálculos estatísticos deste estudo são reproduzidos com as médias expressas em ng/dL.

Num terceiro estudo, conduzido no Hospital Mount Sinai em Toronto, Canadá, as amostras (de doentes pos-prostatectomia) foram avaliados em 13 ensaios durante 10 dias. (Consulte a tabela “Precisão”.)

Perfil de Precisão: O gráfico mostra o perfil de precisão entre-ensaios em função da dose para o IMMULITE PSA 3ª Geração, baseado numa curva padrão para quatro lotes consecutivos. Cada ponto (círculos abertos) representa o CV entre-ensaio, com base na dose, para uma amostra calculados a partir de 10 a 20 réplicas. A linha concava traça aproximadamente o percurso destes pontos a partir do calibrador zero. (Os losangos abertos que se encontram no canto superior esquerdo representam extrapolações, de 5 e 6 DPs, da média de imprecisão para a dose zero.)

Para referência, os CVs ensaio-a-ensaio (inter-ensaio ou “totais”) dos três estudos de precisão tabelados acima foram representados no mesmo gráfico, como quadrados. (Consulte o gráfico “Perfil de Precisão”.)

Linearidade: As amostras foram doseadas sob várias diluições. (Consulte a tabela “Linearidade” para dados representativos.)

Recuperação: Às amostras foram adicionadas na razão de 1 para 19 com três soluções (10,2, 46 e 91 ng/mL) antes do doseamento. (Ver tabela de “Recovery” para dados representativos.)

Especificidade: O doseamento é específico para PSA. (Ver tabela de “Specificity”.)

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 contenham biotina a uma concentração de 3500 ng/mL demonstram uma alteração igual ou inferior a 10% nos resultados.

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 3000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Comparação de métodos: Os quatro doseamentos não isotópicos para o PSA foram comparados usando uma regressão de Deming. As amostras usadas encontravam-se na zona de trabalho do

ensaio. As tabelas seguintes apresentam os resultados da regressão de Deming, com as colunas como Y, e as colunas como X. (Ver tabela de “Method Comparison: Deming Regression”).

O doseamento foi comparado com o Kit A em 162 amostras. (Zona de trabalho: aproximadamente 0,1 a 13 ng/mL.

Ver gráfico 1.) Regressão linear:

$$(IML\ 3^{\circ}\ Ger\ PSA) = 0,93 (Kit\ A) - 0,04\ ng/mL$$
$$r = 0,989$$

Médias:

1,3 ng/mL (IMMULITE 3ª Ger PSA)

1,4 ng/mL (Kit A)

O doseamento foi comparado com o Kit B em 285 amostras. (Zona de trabalho: aproximadamente 0,3 a 20 ng/mL.

Ver gráfico 2.) Regressão linear:

$$(IML\ 3^{\circ}\ Ger\ PSA) = 0,85 (Kit\ B) + 0,16\ ng/mL$$
$$r = 0,964$$

Médias:

5,4 ng/mL (IML 3ª Ger PSA)

6,2 ng/mL (Kit B)

O doseamento foi comparado com o IMMULITE PSA (LKPS) em 474 amostras. (Zona de trabalho: aproximadamente não detectável a 20 ng/mL. Ver gráfico 3.)

Regressão linear:

$$(IML\ 3^{\circ}\ Ger\ PSA) = 0,99 (IML\ PSA) + 0,05\ ng/mL$$
$$r = 0,993$$

Médias:

2,20 ng/mL (IMMULITE 3ª Ger PSA)

2,22 ng/mL (IMMULITE PSA)

IMMULITE 1000 vs IMMULITE

Num total de 159 amostras foi testada a PSA 3ª Geração no IMMULITE/ IMMULITE 1000. (Zona de trabalho: aproximadamente 0,04 a 18,1 ng/mL. Ver gráfico “IMMULITE 1000 vs. IMMULITE”.)

Regressão linear:

$$(IML\ 1000) = 1.03 (IML) - 0.07\ ng/mL$$
$$r = 0.996$$

Médias:

5.01 ng/mL (IMMULITE 1000)

4.92 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.

© 2019 Siemens Healthcare Diagnostics.
All rights reserved.

Made in: UK



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



2019-10-07

PILKUP – 24

cc#EU23657

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*

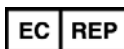


Symbol Definition

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



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



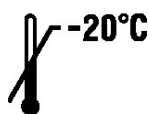
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização

**Symbol Definition**

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)



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

**Symbol Definition**

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



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



Symbol Definition

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

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: Calibratore
Pt: Ajuste

ADJUSTOR L

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

ADJUSTOR H

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

Symbol Definition

ADJUSTOR AB

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

DIL

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

CONTROL

CONTROL 1

CONTROL 2

CONTROL 3

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

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: Schwachpositivkontrolle
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

Symbol Definition

CONTROL AB

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

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 Ditiotreitolo
Fr: Solution de Dithiothreitol
It: Soluzione di Ditiotreitolo
Pt: Solução de Ditiotreitolo

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