

IMMULITE®

PSA

For use on the IMMULITE®
and IMMULITE® 1000 systems

SIEMENS

IMMULITE®/IMMULITE 1000 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: **LKPS1** (100 tests)
LKPS5 (500 tests)

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

Caution: In the United States, Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician.

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

Summary and Explanation

Prostate specific antigen (PSA) first identified and characterized by Wang et al in 1979 is a glycoprotein monomer with protease activity.^{1,2} PSA has an isoelectric point of approximately 6.9 and a molecular weight of approximately 33–34 kilodaltons containing approximately 10% carbohydrate by weight.^{1,2} Subsequently the amino acid sequence of PSA was reported³, and the gene has been cloned.⁴ PSA is biochemically and immunologically distinct from PAP and does not exhibit enzymatic phosphatase activity.⁵

PSA is localized in the cytoplasm of prostatic ductal epithelium and in secretions of the ductal lumina.⁶ Because PSA is a secretory protein of the prostate, it can be recovered and purified both from prostatic tissue and from seminal plasma.⁷ PSA has been found to be primarily associated with prostate tissue, and elevated serum PSA has been found in patients with prostate cancer, benign prostatic hypertrophy, and inflammatory conditions of other adjacent genitourinary tissues but not in healthy men, men with nonprostatic carcinoma, healthy women or women with cancer.^{5,8}

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

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

The American Cancer Society has recommended that both the PSA blood test and digital rectal examination be offered annually, beginning at age 50, to men who have at least a 10-year life expectancy, as well as younger men who

are at high risk. Patients should be given information regarding potential risks and benefits of early detection and treatment. Men in high risk groups, such as those with two or more affected first-degree relatives may consider screening at a younger age, perhaps 45.²⁷

Principle of the Procedure

IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA is a solid-phase, chemiluminescent immunometric assay

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

Incubation Cycles: 1 × 30 minutes

Specimen Collection

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

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

EDTA plasma is not recommended for use.

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

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

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of

samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants. IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA has not been tested with all possible variations of tube types.

Volume Required: 10 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.

PSA Test Units (LPS1)

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

LKPS1: 100 units **LKPS5:** 500 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.

PSA Reagent Wedge (LPS2)

With barcode. 7.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to monoclonal murine 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.

LKPS1: 1 wedge **LKPS5:** 5 wedges

PSA Adjustors (LPSL, LPSH)

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

LKPS1: 1 set **LKPS5:** 2 sets

Kit Components Supplied Separately

PSA Sample Diluent (LPSZ)

For the manual dilution of patient samples. One vial 25 mL of a PSA-free chicken serum/buffer matrix, with preservative. Storage: 30 days (after opening) at 2–8°C or 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)

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 and one prospective study performed at three clinical sites for prostate cancer detection purposes, samples were collected from 3810 men, aged 50 or older. Of these, 64 (2%) were Asian; 242 (6%) were African American; 3483 (91%) were Caucasian; 7 (<1%) were other and

14 (<1%) provided no ethnic information. 3438 out of 3810 patients also underwent digital rectal examination (DRE). Of these, 252 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			
3438	252	81	32.1%
PSA > 4.0			
417	225	74	32.9%
12.1%	54.0%		(26.8%–39.1%)
DRE +			
157	50	24	48.0%
4.6%	31.8%		(33.6%–62.6%)
PSA > 4.0 DRE +			
64	34	19	55.9%
1.9%	53.1%		(37.9%–72.8%)
PSA ≤ 4.0 DRE +			
93	16	5	31.3%
2.7%	17.2%		(13.2%–57.1%)
PSA > 4.0 DRE –			
353	191	55	28.8%
10.3%	54.1%		(22.5%–35.5%)
PSA ≤ 4.0 DRE –			
2928	11	2	18.2%
85.2%	0.4%		(2.3%–51.8%)

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 68% (55/81) 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 6% (5/81) of cancers that PSA determinations did not.

In the same studies, 2928 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	2928	1.00	3.30
50–59 age group	1338	0.93	3.00
60–69 age group	1144	1.20	3.40
≥70 age group	446	1.40	3.60

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

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

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

Healthy Male Subjects					
473/473	99.4%	0.6%	0%	0%	0%
Non-Malignant Diseases					
548/548	76.2%	19.3%	3.5%	0.9%	0%
BPH					
333/333	67.9%	25.8%	5.4%	0.9%	0%
Other Prostatic Diseases					
66/66	80.3%	18.2%	1.5%	0%	0%
Other Nonprostatic Diseases					
149/149	93.2%	5.4%	0%	1.3%	0%

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

Number of Subjects / Samples	0–4 ng/mL	4–10 ng/mL	10–20 ng/mL	20–40 ng/mL	>40 ng/mL
Prostate Cancer (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, nor should serum PSA be used alone as a screening test for malignant disease.⁸

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

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

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

Some individuals have antibodies to mouse protein which can cause interference in immunoassays that employ antibodies derived from mice. In particular, specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). These specimens may show erroneous results in such assays.²²⁻²⁴ Therefore, results should be interpreted with caution for such patients.

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

Performance Data

The following sections contain data *representative* of the assay's performance. All data, except the comparison 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.)

Working "Reportable" Range:

0.04–150 ng/mL

[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Analytical Sensitivity: 0.03 ng/mL

High-dose Hook Effect: None up to 4317 ng/mL

Intraassay (Within-Run) Precision:

Samples representing a broad spectrum of PSA values were assayed in 20 runs for each of 3 lots at each of four sites, using 10 replicates per run. The within-run means and CVs were averaged across these 240 runs. Results are expressed in ng/mL.

	Mean	SD	CV
1	0.21	0.0128	6.1%
2	0.46	0.0207	4.5%
3	1.4	0.057	4.1%
4	2.8	0.09	3.2%
5	4.7	0.15	3.2%
6	8.8	0.27	3.1%
7	44	1.55	3.5%
8	112	4.14	3.7%
9	157	5.97	3.8%

Interassay (Run-to-Run) Precision: The same data set was reanalyzed to determine run-to-run CVs for samples assayed *in singlicate*. The results were averaged across the four study sites and three lots. Results are expressed in ng/mL.

	Mean	SD	CV
1	0.21	0.0195	9.3%
2	0.46	0.0304	6.6%
3	1.4	0.087	6.2%
4	2.8	0.143	5.1%
5	4.7	0.24	5.1%
6	8.8	0.41	4.7%
7	44	2.73	6.2%
8	112	6.3	5.6%
9	157	10.3	6.6%

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

	Dilution	Observed	Expected	%O/E
1	8 in 8	81.1	—	—
	4 in 8	47.3	40.5	117%
	2 in 8	23.2	20.3	114%
	1 in 8	12.5	10.1	124%
2	8 in 8	81.2	—	—
	4 in 8	45.5	40.6	112%
	2 in 8	21.7	20.3	107%
	1 in 8	11.0	10.2	108%
3	8 in 8	150	—	—
	4 in 8	76.3	75.0	102%
	2 in 8	40.5	37.5	108%
	1 in 8	18.4	18.8	98%

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with three PSA solutions (50, 151 and 659 ng/mL) were assayed.

	Spiking Solution	Observed	Expected	%O/E
1	—	0.32	—	—
	A	2.6	2.8	93%
	B	6.8	7.9	86%
	C	32.6	33.3	98%
2	—	26.2	—	—
	A	27.1	27.4	99%
	B	30.2	33.5	90%
	C	51.1	57.9	88%
3	—	27.7	—	—
	A	29.4	28.8	102%
	B	33.6	33.9	99%
	C	60.3	59.3	102%

Specificity: The assay is highly specific for prostate-specific antigen.

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

ND: not detectable

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% or less than or equal to 0.075 ng/mL change in PSA results, whichever is greater.

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

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

IMMULITE 2000 PSA

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

IMMULITE 3rd Generation PSA

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

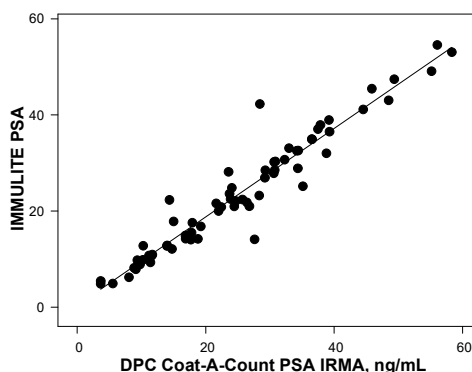
	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
IMMULITE 2000 3rd Generation PSA				
<i>n</i>	473	473	472	
Slope (95% CI)	0.92 (0.91 to 0.94)	0.86 (0.85 to 0.87)	0.91 (0.90 to 0.92)	
Intercept (95% CI)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.16 (-0.20 to -0.12)	0.00 (-0.04 to 0.04)	
Correlation Coefficient	0.991	0.990	0.990	

The assay was also compared to Coat-A-Count® PSA IRMA on 69 patient samples. (Concentration range: approximately 5 to 55 ng/mL.)
By linear regression:

$$(\text{IML}) = 0.92 (\text{CAC IRMA}) + 0.35 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.964$$

Means:
23.5 ng/mL (IMMULITE)
25.1 ng/mL (CAC IRMA)



In three additional studies, IMMULITE PSA was compared to three commercial kits, Kit A, Kit B and Kit C. The studies were performed at different sites on different sets of patient serum samples (see Expected Values). Samples with PSA concentrations exceeding the working range of an assay were reassayed under dilution by that assay. Results were subjected to linear regression analysis, with those below the detection limit of an assay being assigned that concentration for purposes of the analysis. In each of these pairwise comparisons, regression analysis was performed on three subsets of the data encompassing different

concentration ranges: (a) all results, (b) results not exceeding the working range of either assay, and (c) results for data pairs involving an IMMULITE result of 20 ng/mL or less. Slope, intercept, correlation coefficient (*r*), and number of samples are tabulated below for each of these analyses, where

$$\text{IMMULITE} = \text{slope} \times (\text{Kit X}) + \text{intercept}$$

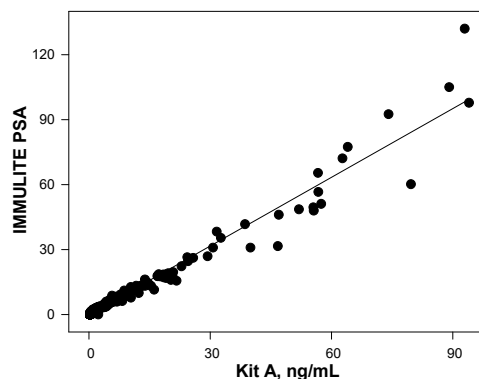
with the intercept expressed in ng/mL. Results are also displayed graphically for subsets (b) and (c). (See "Site 1", "Site 2" and "Site 3" graphs.)

Site 1: Kit A

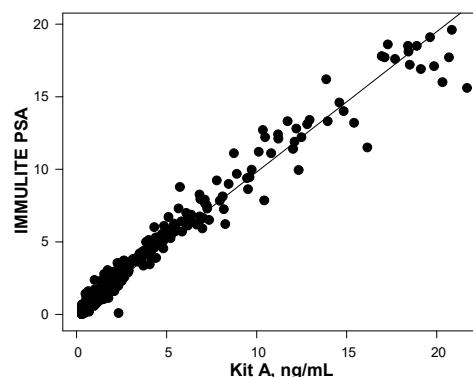
	Slope	Intercept	<i>r</i>	<i>n</i>
All Results (PSA Range: ND – 9567 ng/mL by IMMULITE)	1.01	0.21	0.994	710
Results Not Exceeding Either Working Range	1.06	- 0.10	0.981	673
Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE)	0.97	0.14	0.985	648

Site 1: IMMULITE PSA vs. Kit A

Results not exceeding either working range:



Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE):

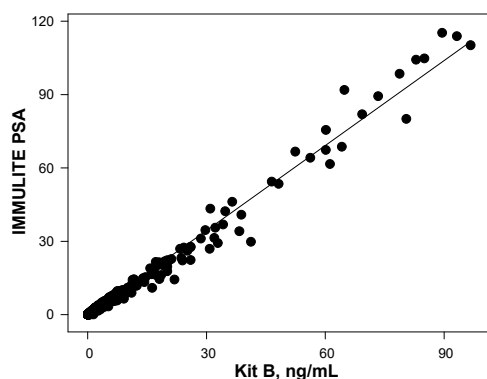


Site 2: Kit B

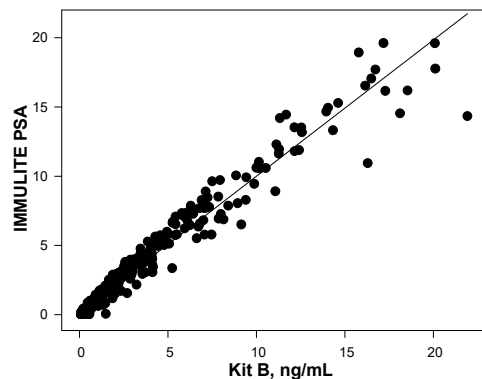
	Slope	Intercept	r	n
All Results (PSA Range: ND – 6725 ng/mL by IMMULITE)	1.14	– 0.16	0.998	644
Results Not Exceeding Either Working Range	1.16	– 0.27	0.992	621
Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE)	0.98	0.16	0.981	573

Site 2: IMMULITE PSA vs. Kit B

Results Not Exceeding Either Working Range:



Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE):

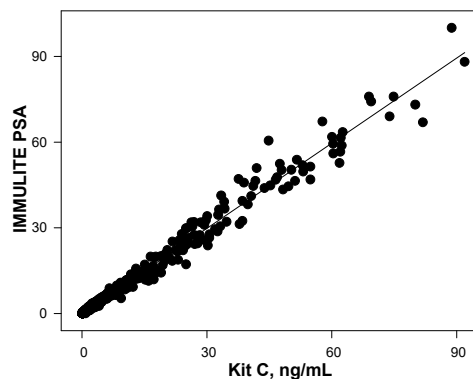


Site 3:

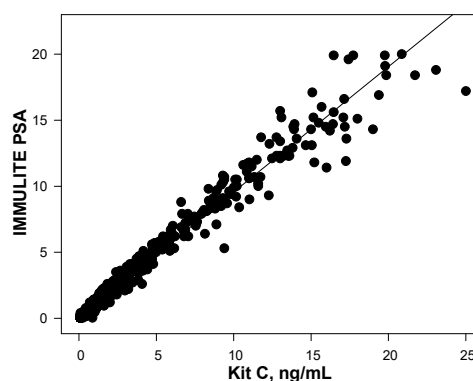
	Slope	Intercept	r	n
All Results (PSA Range: ND – 1061 ng/mL by IMMULITE)	0.96	0.14	0.988	1261
Results Not Exceeding Either Working Range	0.99	0.01	0.993	1239
Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE)	0.95	0.07	0.987	1152

Site 3: IMMULITE PSA vs. Kit C

Results Not Exceeding Either Working Range:



Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE):



IMMULITE 1000 vs. IMMULITE

A total of 159 specimens were tested by the IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA assays on the two systems.
(Concentration range: approximately 0.04 to 134.5 ng/mL.) By linear regression:

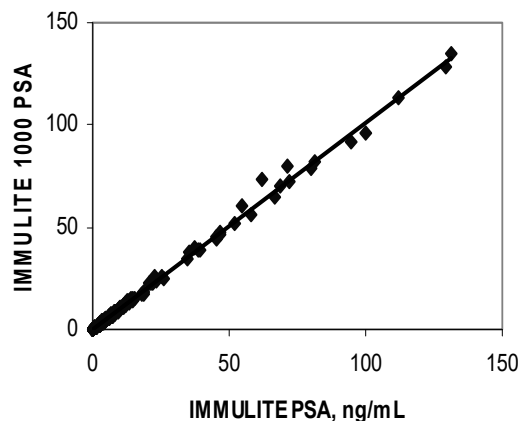
$$(IML\ 1000) = 1.01 (IML) + 0.04\ ng/mL$$

$$r = 0.998$$

Means:

16.1 ng/mL (IML 1000)

15.9 ng/mL (IML)



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 NY: Medical Directions Publishing Co. Inc. 1989; 10(4):50-64.
- 13) Ercole CJ et al. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138:1181-4.
- 14) Chan DW et al. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem* 1987;33:1916-20.
- 15) Lange PH et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141:873-9.
- 16) Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145:907-23.
- 17) Kuriyama M et al. Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue-specific antigens. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:99-105.
- 18) Stamey TA, Yang N et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
- 19) Brawer MK et al. The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1110-2.
- 20) Hughes HR et al. Serum prostatic specific antigen: in vitro stability and the effect of ultrasound rectal examination in vivo. *Ann Clin Biochem* 1987;24:(Suppl)206-8.
- 21) Jacobs DS, Grady HD, editors. *Laboratory Test Handbook*. 4th ed. Hudson (Cleveland): Lexi-Comp Inc., 1996; 193.
- 22) Primus FJ et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine antibody for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
- 23) Hansen HJ et al. Solving the problem of antibody interference in commercial "sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen. *Clin Chem* 1989;35:146-51.
- 24) Schroff RJ et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
- 25) Morgan WR et al. Prostate specific antigen values after radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: impact of adjuvant treatment (hormonal and radiation). *J Urol* 1991;145:319-23.
- 26) National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard*. 4th ed. NCCLS Document H3-A4 Wayne PA: NCCLS 1998.
- 27) Smith RA, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(1):34-49.
- 28) Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*, 1988;37:377-82, 387-8.
- 29) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
- 30) Federal Occupational Safety and Health Administration, *Bloodborne Pathogens Standard*, 29 CFR 1910.1030.

Technical Assistance

In the United States, contact
Siemens Healthcare Diagnostics
Technical Services department.
Tel: 877.229.3711. Outside the United
States, 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

Intraassay (Within-Run) Precision (ng/mL)

	Mean ¹	SD ²	CV ³
1	0.21	0.0128	6.1%
2	0.46	0.0207	4.5%
3	1.4	0.057	4.1%
4	2.8	0.09	3.2%
5	4.7	0.15	3.2%
6	8.8	0.27	3.1%
7	44	1.55	3.5%
8	112	4.14	3.7%
9	157	5.97	3.8%

Interassay (Run-to-Run) Precision (ng/mL)

	Mean ¹	SD ²	CV ³
1	0.21	0.0195	9.3%
2	0.46	0.0304	6.6%
3	1.4	0.087	6.2%
4	2.8	0.143	5.1%
5	4.7	0.24	5.1%
6	8.8	0.41	4.7%
7	44	2.73	6.2%
8	112	6.3	5.6%
9	157	10.3	6.6%

Linearity (ng/mL)

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	8 in 8 ⁵	81.1	—	—
	4 in 8	47.3	40.5	117%
	2 in 8	23.2	20.3	114%
	1 in 8	12.5	10.1	124%
2	8 in 8	81.2	—	—
	4 in 8	45.5	40.6	112%
	2 in 8	21.7	20.3	107%
	1 in 8	11.0	10.2	108%
3	8 in 8	150	—	—
	4 in 8	76.3	75.0	102%
	2 in 8	40.5	37.5	108%
	1 in 8	18.4	18.8	98%

Recovery (ng/mL)

	Spiking Solution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	—	0.32	—	—
	A	2.6	2.8	93%
	B	6.8	7.9	86%
	C	32.6	33.3	98%
2	—	26.2	—	—
	A	27.1	27.4	99%
	B	30.2	33.5	90%
	C	51.1	57.9	88%
3	—	27.7	—	—
	A	29.4	28.8	102%
	B	33.6	33.9	99%
	C	60.3	59.3	102%

Specificity

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

ND: not detectable⁴

Method Comparison: Deming regression analysis¹

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

	IML PSA	IML 2000 PSA	IML 3rd Gen. PSA	IML 2000 3rd Gen. PSA
IMMULITE PSA				
n^3		477	474	473
Slope ⁴ (95% CI) ⁵		0.94 (0.93 to 0.95)	0.99 (0.98 to 1.00)	1.08 (1.07 to 1.10)
Intercept ⁶ (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 ⁷		0.992	0.993	0.991

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

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

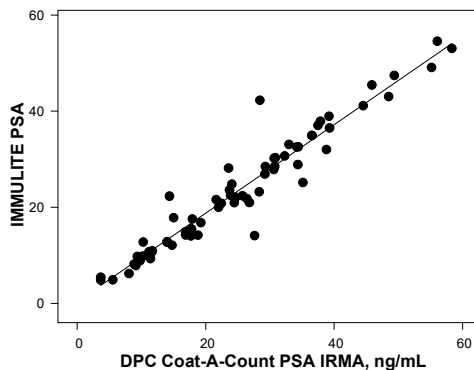
IMMULITE 3rd Generation PSA

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

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	

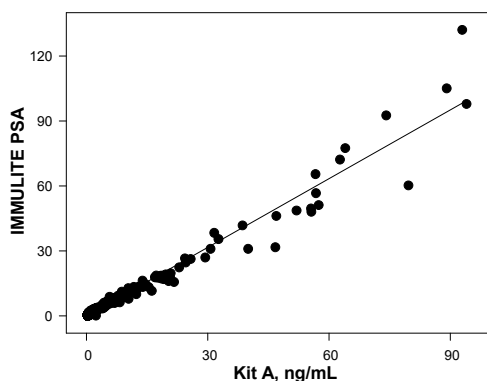
**Method Comparison:
IMMULITE vs. CAC IRMA**



$$(IML) = 0.92 (CAC IRMA) + 0.35 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.964$$

Site 1: IMMULITE PSA vs. Kit A
Results not exceeding either working range:¹

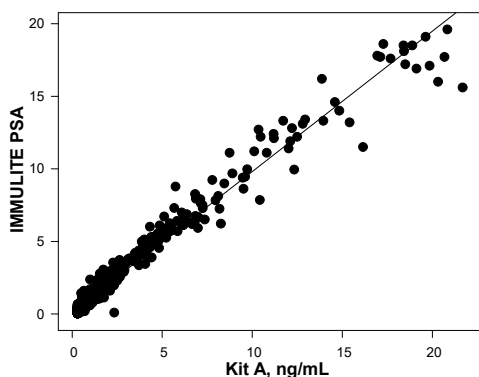


$$(IMMULITE) = 1.06 (Kit A) - 0.10 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.981$$

$$n = 673$$

Site 1: IMMULITE PSA vs. Kit A
Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE):²

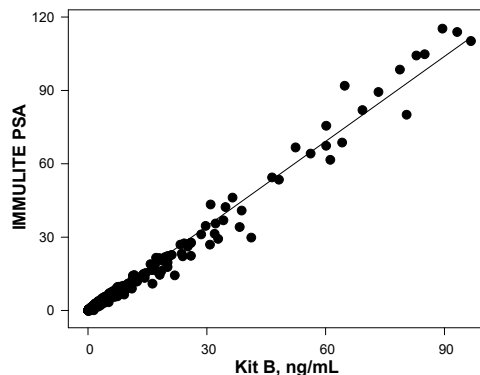


$$(IMMULITE) = 0.97 (Kit A) + 0.14 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.985$$

$$n = 648$$

Site 2: IMMULITE PSA vs. Kit B
Results not exceeding either working range:¹

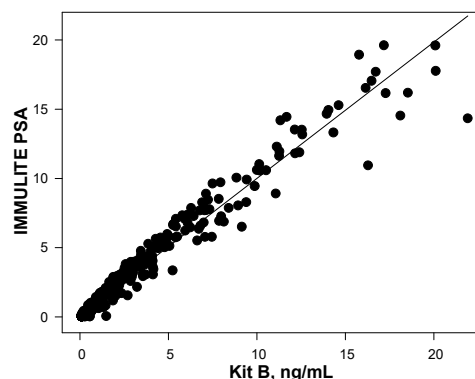


$$(IMMULITE) = 1.16 (Kit B) - 0.27 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.992$$

$$n = 621$$

Site 2: IMMULITE PSA vs. Kit B
Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE):²

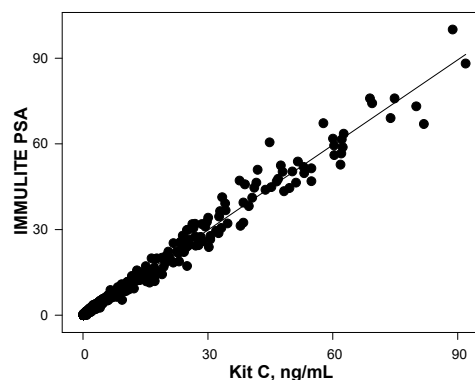


$$(IMMULITE) = 0.98 (Kit B) + 0.16 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.981$$

$$n = 573$$

Site 3: IMMULITE PSA vs. Kit C
Results not exceeding either working range:¹

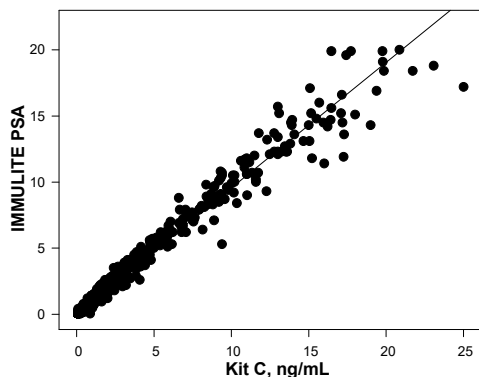


$$(IMMULITE) = 0.99 (Kit C) + 0.01 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.993$$

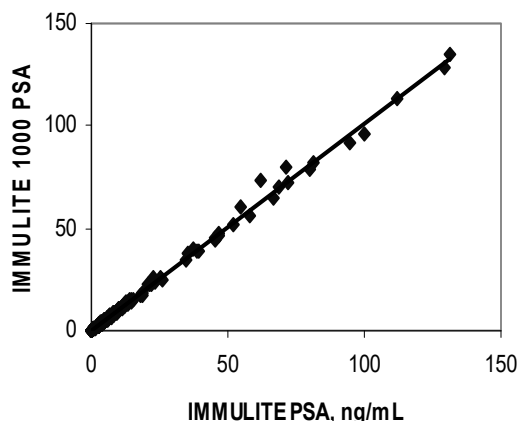
$$n = 1239$$

Site 3: IMMULITE PSA vs. Kit C
Results ≤ 20 ng/mL (by IMMULITE):²



(IMMULITE) = 0.95 (Kit C) + 0.07 ng/mL
 $r = 0.987$
 $n = 1152$

IMMULITE 1000 vs. IMMULITE:



(IML 1000) = 1.01 (IML) + 0.04 ng/mL
 $r = 0.998$

Deutsch. Intraassay (Within-Run) Precision:
¹Mittelwert, ²S (Standardabweichung), ³CV (Variationskoeffizient). **Interassay (Run-to-Run) Precision:** ¹Mittelwert, ²S (Standardabweichung), ³CV (Variationskoeffizient). **Linearity:** ¹Verdünnung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E, ⁵8 in 8. **Recovery:** ¹Lösung, ²Beobachten (B), ³Erwarten (E), ⁴% B/E. **Specificity:** ¹Verbindung, ²zugesezte 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. **Site 1, 2, 3: IMMULITE PSA vs. Kit A, B, C:** ¹Werte, die in keinem der Assays den Messbereich überschreiten. ²Werte ≤ 20 ng/mL (IMMULITE).

Español. Intraassay (Within-Run) Precision:

¹Media, ²DS, ³CV. **Interassay (Run-to-Run) Precision:** ¹Media, ²DS, ³CV. **Linearity:** ¹Dilución, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴% O/E, ⁵8 en 8. **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. **Site 1, 2, 3: IMMULITE PSA vs. Kit A, B, C:** ¹Resultados que no exceden el rango de trabajo ni ensayo. ²Resultados por debajo de ≤ 20 ng/mL (por IMMULITE).

Français. Intraassay (Within-Run) Precision:

¹Moyenne, ²SD, ³CV. **Interassay (Run-to-Run) Precision:** ¹Moyenne, ²SD, ³CV. **Linearity:** ¹Dilution, ²Observé (O), ³Attendu (A), ⁴% O/A, ⁵8 dans 8. **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. **Site 1, 2, 3: IMMULITE PSA vs. Kit A, B, C:** ¹Résultats n'étant pas au-delà du domaine de mesure de l'un ou l'autre coffret. ²Résultats ≤ 20 ng/mL (pour IMMULITE).

Italiano. Intraassay (Within-Run) Precision:

¹Media, ²SD (Deviazione Standard), ³CV (Coefficiente di Variazione). **Interassay (Run-to-Run) Precision:** ¹Media, ²SD (Deviazione Standard), ³CV (Coefficiente di Variazione). **Linearity:** ¹Diluizione, ²Osservato (O), ³Atteso (A), ⁴% O/A, ⁵8 in 8. **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. **Site 1, 2, 3: IMMULITE PSA vs. Kit A, B, C:** ¹Risultati non Eccedenti i Range di Lavoro. ²Risultati ≤ 20 ng/mL (con IMMULITE)

Português. Intraassay (Within-Run)

Precision: ¹Média, ²Desvio padrão, ³Coefficiente de variação. **Interassay (Run-to-Run) Precision:** ¹Média, ²Desvio padrão, ³Coefficiente de variação. **Linearity:** ¹Diluição, ²Observado (O), ³Esperado (E), ⁴% O/E, ⁵8 em 8. **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. **Site 1, 2, 3: IMMULITE PSA vs. Kit A, B, C:** ¹Resultados que não excedem ambas as zonas de trabalho. ²Resultados ≤20 ng/mL (pelo IMMULITE).

Deutsch

PSA

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE und IMMULITE 1000 — zur quantitativen Bestimmung von Prostataspezifischem Antigen (PSA) in humanem Serum, als Hilfestellung in der Diagnose von Prostatakarzinomen in Kombination mit der rektalen Palpation (DRE: Digital Rectal Examination) bei Männern von 50 Jahren oder älter. Dieser Assay ist weiterhin als zusätzlicher Test in der Verlaufskontrolle von Patienten mit Prostatakarzinom indiziert.

Artikelnummern:

LKPS1 (100 Tests) **LKPS5** (500 Tests)

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

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

Klinische Relevanz

Das prostataspezifische Antigen (PSA), zuerst entdeckt und charakterisiert durch Wang et al. im Jahr 1979, ist ein Glykoproteinmonomer mit

Proteaseaktivität. PSA hat seinen isoelektrischen Punkt bei 6,9 und ein Molekulargewicht von 33–34 Kilodalton. Sein Kohlenhydratanteil beträgt 10 %. Die Aminosäuresequenz des PSA ist bekannt, das Gen wurde kloniert. PSA unterscheidet sich sowohl biochemisch als auch immunologisch vom PAP; es hat keine Phosphataseaktivität.

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

Das Serum-PSA alleine, ist für ein Screening auf Prostatakarzinom nicht geeignet, da erhöhte Werte auch bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) auftreten. 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. Ein anhaltender hoher PSA-Spiegel nach Behandlung oder der Anstieg des prätherapeutischen PSA-Spiegels, weist

auf ein Rezidiv bzw. einen Resttumor hin. Daher ist die PSA-Bestimmung in der Verlaufs- und Therapiekontrolle von Prostatakarzinom-patienten von großer Wichtigkeit. Die gleichzeitige Bestimmung des PAP kann zusätzliche Informationen bringen.

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

Methodik

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

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

Inkubationszyklen: 1 × 30 Minuten

Probengewinnung

Die Blutentnahme sollte vor einer Biopsie, Prostatektomie oder 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-Serumkonzentration gibt es widersprüchliche Studien.^{19,20}

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

Die Verwendung von EDTA-Plasma ist nicht empfehlenswert.

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

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

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu 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 sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden.

Erforderliche Menge: 10 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.

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

Chemilumineszenz-Substrat:

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-Testeinheiten (LPS1)

Jede mit Barcode-Etikette versehene Einheit enthält eine mit polyklonalem PSA Antikörper von der Ziege beschichtete Kugel. Bei 2–8°C bis zum Ablaufdatum haltbar.

LKPS1: 100 Testeinheiten

LKPS5: 500 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 - Reagenzbehälter (LPS2)

Mit Barcodes. 7,5 ml mit alkalischer Phosphatase (Kälberdarm) konjugierte monoklonale Anti-PSA Antikörper von der Maus in Puffer mit Konservierungsmittel. Verschlösse und gekühlt lagern: Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar. Bei entsprechender Lagerung beträgt die empfohlene Verwendungsdauer maximal 30 Tage nach dem Öffnen.

LKPS1: 1 Behälter **LKPS5:** 5 Behälter

PSA Kalibratoren (LPSSL, LPSH)

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

LKPS1: 1 Set **LKPS5:** 2 Sets

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten**PSA Probenverdünnungsreagenz (LPSZ)**

Zur manuellen Verdünnung von Patientenproben. Ein Fläschchen enthält 25 ml einer PSA-freien Hühnerserum-Puffermatrix mit Konservierungsmittel. Lagerung: 30 Tage (nach Öffnen) bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

LSUBX: Chemilumineszenz-Substratmodul

LPWS2: Waschmodul

LKPM: Reinigungsmodul

LCHx-y: Probenträger (barcodiert)

LSCP: Probenröhrchen (Einweg)

LSCC: Deckel für Probenröhrchen (optional)

Weiterhin benötigt werden Transfer-Pipetten, destilliertes oder demineralisiertes Wasser und 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 jedes Testeinheit auf das Vorhandensein der Polystyrol-Kugel vor dem Einsetzen in das Gerät.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:
4 Wochen

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

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

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

Referenzwerte zur Erkennung von Prostatakarzinom

Alle Daten für Referenzwerte wurden mit dem IMMULITE System ermittelt.

In zwei retrospektiven Studien und einer prospektiven Studie an drei klinischen Zentren mit Behandlungsschwerpunkt Prostatakarzinom wurden Proben von insgesamt 3810 Männern, die 50 Jahre oder älter sind, gesammelt. Hiervon waren 64 (2 %) Asiaten; 242 (6 %) waren Afro-

Amerikaner; 3483 (91 %) waren Kaukasier; 7 (< 1 %) waren anderer ethnografischer Herkunft und 14 (< 1 %) machten keine Angaben. 3438 von 3810 wurden mittels rektaler Prostatapalpation (DRE: Digital Rectal Examination) untersucht. Hiervon wurden 252 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			
3438	252	81	32,1%
PSA > 4,0			
417	225	74	32,9%
12,1%	54,0%		(26,8%–39,1%)
DRE +			
157	50	24	48,0%
4,6%	31,8%		(33,6%–62,6%)
PSA > 4,0 DRE +			
64	34	19	55,9%
1,9%	53,1%		(37,9%–72,8%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
93	16	5	31,3%
2,7%	17,2%		(13,2%–57,1%)
PSA > 4,0 DRE –			
353	191	55	28,8%
10,3%	54,1%		(22,5%–35,5%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
2928	11	2	18,2%
85,2%	0,4%		(2,3%–51,8%)

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 68 % (55/81) 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 6 % (5/81) der PSA negativen Prostatakarzinome erkannt.

In der gleichen Studie wurden 2928 Probanden als asymptomatisch eingestuft. In der folgenden Tabelle wird diese Gruppe in Altersklassen aufgeteilt. Es wurden Probanden mit unauffälligem Tastbefund und normalem PSA Wert, also ohne Biopsie, berücksichtigt, als auch solche mit negativer Biopsie. Es lässt sich nicht vollständig sicherstellen, dass wirklich alle Probanden frei von Erkrankungen der Prostata sind. Deswegen sollten diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, denn es ist fraglich, ob das untersuchte Kollektiv wirklich eine normale Population repräsentiert. Zur Zeit gibt es keine gesicherten Daten, die belegen, dass die Verwendung altersabhängiger Referenzbereiche sicher und effektiv ist.

Verteilung der PSA Werte	n	PSA Median	PSA 95%ile
Alle Probanden	2928	1,00	3,30
50–59 Jahre	1338	0,93	3,00
60–69 Jahre	1144	1,20	3,40
≥70 Jahre	446	1,40	3,60

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%

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

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

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

Da Referenzwerte von der Auswahl des Probandenkollektivs und von regionalen Gegebenheiten abhängig sind, sollte jedes Labor eigene Referenzwerte ermitteln.

Grenzen der Methode

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

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

Die Blutentnahme sollte vor einer Biopsie, Prostatektomie oder Prostatamassage

erfolgen, da jede Manipulation an der Prostata zu erhöhten PSA-Werten führen kann. Erhöhte PSA-Werte können noch bis zu 3 Wochen nach Manipulation der Prostata gefunden werden.¹⁸

Die Freisetzung von PSA kann unter dem Einfluss einer Hormontherapie des Prostatakarzinoms schwanken.

Möglicherweise reflektiert ein niedriger PSA-Wert nach Behandlung des Prostata-CA und hormoneller Therapie eventuell vorhandenes Restgewebe oder ein Rezidiv nicht völlig korrekt.²⁵

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

Heterophile Antikörper in Humansenen können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des *in vitro* Immunoassays verursachen. (Clin Chem 1988;34:27-33) Proben von Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tierserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen seltenen Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit repräsentativen Daten für den Assay. 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: 0,04–150 ng/ml
[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Analytische Sensitivität: 0,03 ng/ml

High-Dose-Hook-Effekt: Keiner bis zu 4317 ng/ml

Intraassay-Präzision: Es wurden Proben eingesetzt, deren PSA Konzentrationen über den gesamten Messbereich verteilt sind. Die Messungen erfolgten in 4 Zentren, es wurden jeweils 20 Läufe mit insgesamt 3 Chargen durchgeführt, es wurden 10-fach Bestimmungen in jedem Ansatz durchgeführt. Die Intra-Assay-Mittelwerte und Variationskoeffizienten (VK) wurden aus den 240 Geräteläufen gemittelt. (Siehe Tabelle „Intraassay (Within-Run) Precision“.)

Interassay-Präzision: Der gleiche Datensatz wurde erneut analysiert, um die Variationskoeffizienten (VK) von Lauf zu Lauf in Einzelbestimmung zu ermitteln. Die Ergebnisse wurden über die 4 Zentren und 3 Chargen gemittelt. (Siehe Tabelle „Interassay (Run-to-Run) Precision“.)

Linearität: Proben wurden in verschiedenen Verdünnungen getestet. Die Werte sind in ng/ml angegeben. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Linearity“.)

Wiederfindung: Die getesteten Proben waren mit drei PSA-Lösungen (50, 151 und 659 ng/ml) 1:19 versetzt. (Repräsentative Daten entnehmen Sie bitte der Tabelle „Recovery“.)

Spezifität: Der Assay ist hochspezifisch für Prostata-spezifisches Antigen (PSA). (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 mit einer Biotin-Konzentration von 3500 ng/ml zeigen eine Änderung der PSA-Werte von weniger als oder gleich 10 % bzw. weniger als oder gleich 0,075 ng/ml, je nachdem, welcher Wert größer ist.

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

Der Assay wurde auch mit dem Coat-A-Count PSA IRMA an 69 Patientenproben verglichen. (Konzentrationsbereich ca. 5 bis 55 ng/ml. Siehe graphische Darstellung.)
Lineare Regression:

$(IML) = 0,92 (CAC\ IRMA) + 0,35\ ng/ml$
 $r = 0,964$

Mittelwerte:
23,5 ng/ml (IMMULITE)
25,1 ng/ml (CAC IRMA)

In drei weiteren Studien wurde der IMMULITE PSA assay mit drei weiteren, kommerziell verfügbaren PSA Immunoassays verglichen (Kit A, Kit B and Kit C). Die Studien wurden an mehreren Zentren mit unterschiedlichen Patientenkollektiven durchgeführt (siehe auch „Referenzbereiche“). Proben mit Konzentrationen oberhalb des Messbereichs wurden nach Verdünnung im jeweiligen Assay erneut gemessen. Die Ergebnisse wurden mittels linearer Regression ausgewertet. Werte unterhalb der Nachweisgrenze gingen mit dem Wert der unteren Nachweisgrenze in die Berechnung ein. Für jeden dieser paarweisen Vergleiche wurden die Regressionsanalysen an 3 Untergruppen mit unterschiedlichen Konzentrationsbereichen durchgeführt: (a) alle Ergebnisse, (b) Ergebnisse, die den Messbereich eines Assays nicht überschreiten und (c) Ergebnisse von Datenpaaren mit IMMULITE Werten von 20 ng/ml oder niedriger. Steigung,

y-Achsenabschnitt, Korrelationskoeffizient (r) und Anzahl der Proben sind nachfolgend für jede Analyse aufgeführt, wobei

IMMULITE =

$Steigung \times (Kit\ X) + y\text{-Achsenabschnitt}$

mit Y-Achsenabschnitt in ng/ml ist. Für die Untergruppen (b) und (c) sind die Daten grafisch dargestellt. (Siehe „Site 1“, „Site 2“ und „Site 3“ Grafiken.)

Site 1: Kit A

	Steigung	y-Achsenabschnitt	r	n
Alle Werte (PSA Bereich: nn – 9567 ng/ml IMMULITE)	1,01	0,21	0,994	710
Werte, die in keinem der Assays den Messbereich überschreiten*	1,06	– 0,10	0,981	673
Werte ≤ 20 ng/ml (IMMULITE)*	0,97	0,14	0,985	648

*Siehe graphische Darstellung (Tables and Graphs)

Site 2: Kit B

	Steigung	y-Achsenabschnitt	r	n
Alle Werte (PSA Bereich: nn – 6725 ng/ml IMMULITE)	1,14	– 0,16	0,998	644
Werte, die in keinem der Assays den Messbereich überschreiten*	1,16	– 0,27	0,992	621
Werte ≤ 20 ng/ml (IMMULITE)*	0,98	0,16	0,981	573

*Siehe graphische Darstellung (Tables and Graphs).

Site 3: Kit C

	Steigung	y-Achsenabschnitt	r	n
Alle Werte (PSA Bereich: nn – 1061 ng/ml IMMULITE)	0,96	0,14	0,988	1261
Werte, die in keinem der Assays den Messbereich überschreiten*	0,99	0,01	0,993	1239
Werte ≤ 20 ng/ml (IMMULITE)*	0,95	0,07	0,987	1152

*Siehe graphische Darstellung (Tables and Graphs).

IMMULITE 1000 vs. IMMULITE:

Insgesamt wurden 159 Proben mit dem IMMULITE und dem IMMULITE 1000 PSA Assay getestet. (Konzentrationsbereich ca. 0,04–134,5 ng/ml. Siehe Grafik „IMMULITE 1000 vs. IMMULITE“.)

Durch lineare Regression:

$$(IML\ 1000) = 1.01 (IML) + 0.04\ ng/ml$$

$$r = 0.998$$

Mittelwerte:

16.1 ng/ml (IML 1000)

15.9 ng/ml (IML)

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.

Español

PSA

Utilidad del análisis: Para su uso en el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE e IMMULITE 1000 — para la medición cuantitativa de antígeno prostático específico (PSA) en suero humano, como ayuda en la detección del cáncer de próstata cuando se utilice junto con la exploración mediante tacto rectal (DRE) en varones a partir de 50 años. Este ensayo está además indicado como test complementario y de ayuda en el control de los pacientes con cáncer de próstata.

Referencia: **LKPS1** (100 tests)

LKPS5 (500 tests)

Código del Test: **PSA**

Código de Color: **Marrón**

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

Resumen y explicación

El antígeno protático específico (PSA), fue identificado y caracterizado por primera vez por Wang, et al en 1979, como una glicoproteína monomérica con actividad proteasa^{1,2}. El PSA tiene un punto isoelectrico de 6,9 y un peso molecular de 33–34 kilodaltons; un 10% de su peso consiste en carbohidratos^{1,2}. Se ha determinado su secuencia de aminoácidos³, y se ha clonado su gen⁴. El PSA es bioquímica e inmunológicamente diferente del PAP y no exhibe actividad fosfatasa⁵.

El PSA se localiza en el citoplasma del epitelio del conducto prostático y en las secreciones del mismo⁶. Debido a que el PSA es una proteína secretada de la próstata, se puede aislar y purificar a partir de tejido prostático y líquido seminal⁷. El PSA sólo ha sido encontrado en tejido 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 solitario⁹. La medida cuantitativa del PSA ofrece importantes ventajas frente al tacto rectal y la ecografía en el cáncer de próstata: el resultado es objetivo, cuantitativo, y obtenido independientemente de la habilidad del examinador, y el procedimiento es mejor aceptado en el paciente que otros procedimientos⁹.

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

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda el uso conjunto anual de un análisis de PSA en sangre y un examen mediante tacto rectal a partir de los 50 años, en varones que tengan al menos 10 años de esperanza de vida así como varones que se tengan más probabilidad de riesgo. Se les debe facilitar información a los pacientes sobre los riesgos potenciales y los beneficios de una detección y tratamiento precoz. Y en varones que se encuentran en grupos de alto riesgo el screening puede considerarse a edades más tempranas por ejemplo 45 años²⁷.

Principio del análisis

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

La fase sólida (bola) está recubierta con un anticuerpo policlonal de cabra frente a PSA. La muestra del paciente y el reactivo son incubados junto con la bola recubierta con anticuerpo policlonal frente a PSA. El PSA de la muestra del paciente se une a un anticuerpo monoclonal de ratón frente a PSA conjugado con fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) y el anticuerpo frente a PSA de la bola para formar un complejo de anticuerpos tipo

sandwich. El conjugado enzimático no unido es entonces eliminado mediante lavado y centrifugación. Finalmente, es añadido el sustrato quimioluminiscente a la bola y la señal es generada de manera proporcional a la cantidad de enzima unida.

Ciclos de incubación: 1 × 30 minutos

Recogida de la muestra

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

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

El plasma EDTA no está recomendado para su uso.

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

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

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

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El PSA IMMULITE/IMMULITE 1000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos.

Volumen de Muestra: 10 µl de suero.
(El recipiente de la muestra debe

contener, como mínimo, 100 µl más que el volumen total 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 universales.²⁸⁻³⁰

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

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

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

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

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

Agua: Use agua destilada o desionizada.

Materiales Suministrados

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

Unidades de análisis de PSA (LPS1)

Cada unidad etiquetada con código de barras se encuentra recubierta con un anticuerpo policlonal de cabra anti-PSA. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

LKPS1: 100 unidades

LKPS5: 500 unidades

Dejar que las bolsas con las unidades de reacción alcancen la temperatura ambiente antes de su apertura. Abrir cortando el borde superior dejando intacto el cierre de cremallera. Cierre las bolsas hermeticamente para protegerlas de la humedad

Vial de Reactivo de PSA (LPS2)

Con código de barras. 7,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con anticuerpo monoclonal murino anti-PSA en una solución tampón, con conservante. Guardar tapado y refrigerado: estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad. Se recomienda el uso dentro de los 30 días después de su apertura siempre que se almacene como se indica

LKPS1: 1 vial **LKPS5:** 5 viales

Ajustadores de PSA (LPSL, LPSH)

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

LKPS1: 1 juego **LKPS5:** 2 juegos

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 su apertura. Para almacenamiento más prolongado, alicuotar y congelar: estable a –20°C durante 6 meses.

LSUBX: Sustrato 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)

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 reacción para asegurarse de que hay una bola antes de introducirla en el Sistema.

Intervalo de ajuste recomendado:
4 semanas

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

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

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

Valores esperados en la Detección del Cáncer de Próstata

Todos los valores esperados fueron generados en el analizador IMMULITE.

En dos estudios retrospectivos y uno prospectivo realizado en tres centros clínicos para la detección de cáncer de próstata, se recogieron muestras de 3810 varones con edades superior a 50 años. De estos, 64 (2%) eran asiáticos; 242 (6%) eran afroamericanos; 3483 (91%) procedían del Caucaso; 7 (< 1%) de otras procedencias y 14 (< 1%) se desconocía la información étnica. A 3438 de los 3810 se les sometió a exploración mediante tacto rectal (DRE). De estos, se biopsió a 252 debido a un valor elevado de PSA (> 4,0 ng/ml) y/o tacto rectal (DRE) sospechoso. La siguiente tabla resume estos estudios clínicos:

No. De individuos (%)	No. De biopsias (%)	No. De cánceres de Prostata	% Biopsias positivas (95% CI)
Todos los individuos			
3438	252	81	32,1%
PSA > 4,0			
417	225	74	32,9%
12,1%	54,0%		(26,8%–39,1%)
DRE +			
157	50	24	48,0%
4,6%	31,8%		(33,6%–62,6%)
PSA > 4,0 DRE +			
64	34	19	55,9%
1,9%	53,1%		(37,9%–72,8%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
93	16	5	31,3%
2,7%	17,2%		(13,2%–57,1%)
PSA > 4,0 DRE –			
353	191	55	28,8%
10,3%	54,1%		(22,5%–35,5%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
2928	11	2	18,2%
85,2%	0,4%		(2,3%–51,8%)

Este estudio demostró que el uso combinado del ensayo de PSA junto al tacto rectal (DRE) era más efectivo en la

detección del cáncer de próstata que el tacto rectal (DRE) aislado. Las determinaciones de PSA detectaron el 68% (55/81) de los cánceres que el tacto rectal no fue capaz de detectar. Los incrementos por encima de 4 ng/ml pueden garantizar un análisis adicional incluso con tacto rectal negativo. Sin embargo el caso contrario también es posible: individuo con tacto rectal sospechoso y valor normal de PSA puede requerir un análisis adicional ya que el tacto rectal (DRE) detectó el 6% (5/81) de los cánceres que las determinaciones de PSA que no fueron capaces de identificar.

En ese mismo estudio, se identificaron 2928 participantes como individuos asintomáticos. La siguiente tabla recoge la distribución de los valores de PSA por décadas de edades de estos individuos asintomáticos, que resultaron negativos tanto en PSA y tacto rectal en el estudio clínico y que por lo tanto no fueron biopsiados, así como para aquellos individuos con biopsia negativa para cáncer de próstata. No hay certeza de que todos estos individuos estuvieran realmente libres de enfermedad prostática. Por lo tanto, estos datos deben ser interpretados con cautela ya que es cuestionable si estos individuos representan una población verdaderamente normal. No hay datos que demuestren que el uso de rangos específicos por edades sea más seguro o eficaz

Distribución de los valores de PSA	n	Mediana PSA	PSA 95%ile
Todos los individuos	2928	1,00	3,30
Grupo de edad comprendido entre 50–59	1338	0,93	3,00
Grupo de edad comprendido entre 60–69	1144	1,20	3,40
Grupo de edad ≥70	446	1,40	3,60

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

Número de individuos / Muestras	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
---------------------------------	-----------	------------	-------------	-------------	-----------

Mujeres

253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Sanas					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Sin enfermedad maligna					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Con enfermedad maligna					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Varones sanos

473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
Sin enfermedad maligna					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
BPH					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Otras enfermedades prostáticas					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Otras enfermedades no prostáticas					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%

Sin enfermedad maligna no prostática

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

Con cáncer de Próstata (especímenes únicos)

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

Con Cáncer de Prostata (monitorizados seriadamente)

105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Estadio A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Estadio B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Estadio C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Estadio D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%

Total:

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

Estos límites han de considerarse sólo como una *guía*. Cada laboratorio deberá establecer sus propios intervalos de referencia.

Limitaciones

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

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

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

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

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

Los anticuerpos heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos animales pueden presentar este

tipo de interferencia que potencialmente ocasione un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico, los resultados obtenidos con este ensayo siempre deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

Características analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo, consulte las tablas y los gráficos. Todos los datos, excepto las comparaciones entre los analizadores IMMULITE e IMMULITE 1000, fueron generados en el analizador IMMULITE. Los resultados se expresan en ng/ml. (A no ser que se indique lo contrario, todos los resultados fueron generados en muestras de suero recogidas en tubos sin geles o activadores de la coagulación.)

Rango de trabajo “informable”:

0,04–150 ng/ml

[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilidad: 0,03 ng/ml

Efecto de gancho a altas dosis:

Ninguno hasta 4317 ng/ml

Precisión intraensayo (dentro de una tanda):

Las muestras que representan un amplio rango de valores de PSA, fueron procesadas durante 20 series por cada uno de los 3 lotes en cada uno de los cuatro centros, utilizando 10 replicados por serie. La media intraserie y los CV fueron calculados para las 240 series de trabajo. (Ver la tabla de “Intraassay (Within-Run) Precision”.)

Precisión entre ensayos (de una tanda a otra):

El mismo conjunto de datos fue reanalizado por sencillo para determinar los CVs interserie. Se realizó un promedio de los resultados de los tres lotes y en los cuatro centros de estudio. (Ver la tabla de “Interassay (Run-to-Run) Precision”.)

Linealidad:

las muestras fueron analizadas con varias diluciones. (Ver la tabla de “Linearity” para resultados representativos.)

Recuperación:

Se han analizado las muestras cargadas 1 a 19 con tres soluciones. (50, 151 y 659 ng/ml) de PSA.

(Ver la tabla de “Recovery” para resultados representativos.)

Especificidad: El ensayo es altamente específico para el antígeno prostático específico. (Ver la tabla de “Specificity”.)

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

Biotina: Las muestras que contienen biotina a una concentración de 3500 ng/ml muestran un cambio inferior o igual al 10% o inferior o igual a 0,075 ng/ml en los resultados de PSA, el que sea superior.

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

Se comparó el ensayo frente al método Coat-A-Count PSA IRMA en 69 muestras de pacientes. (Con un rango de concentración aproximado de: 5 a 55 ng/ml. Ver el gráfico.)

La regresión lineal fue:

$(IML) = 0,92 (CAC IRMA) + 0,35 \text{ ng/ml}$
 $r = 0,964$

Medias:
 23,5 ng/ml (IMMULITE)
 25,1 ng/ml (CAC IRMA)

En tres estudios adicionales, los kits IMMULITE PSA fueron comparados con tres kits comerciales, Kit A, Kit B y Kit C. Los estudios fueron realizados en diferentes centros y con conjuntos distintos de sueros de pacientes (ver la sección de valores esperados). Las muestras con concentraciones de PSA por encima del rango se reensayaron

diluidas. Se realizaron análisis de regresión lineal con los resultados obtenidos. En cada comparación pareja, se realizó el análisis mediante regresión en tres subconjuntos de datos cubriendo distinto rango de concentración (a) todos los resultados, (b) resultados que no exceden el rango de trabajo ó el ensayo, y (c) resultados para pares de valores que implican un resultado IMMULITE de 20 ng/ml ó menor. La pendiente, el punto de corte y el coeficiente de correlación (r), y el número de muestras se encuentran tabulados a continuación para cada uno de estos análisis, donde:

IMMULITE =

$\text{pendiente} \times (\text{Kit X}) + \text{punto de corte}$

Con el punto de corte expresado en ng/ml. Los resultados también son mostrados gráficamente por subconjuntos (b) y (c). (Ver “Site 1”, “Site 2” and “Site 3” graphs.)

Centro 1: Kit A

	Pendiente	Punto de Corte	r	n
Todos los resultados Rango de PSA : ND – 9567 ng/ml por IMMULITE)	1,01	0,21	0,994	710
Resultados que no exceden el rango de trabajo ni ensayo*	1,06	– 0,10	0,981	673
Resultados por debajo de ≤ 20 ng/ml (por IMMULITE)*	0,97	0,14	0,985	648

*Ver el gráfico (Tables and Graphs)

Centro 2: Kit B

	Pendiente	Punto de Corte	r	n
Todos los resultados Rango de PSA : ND – 6725 ng/ml por IMMULITE)	1,14	– 0,16	0,998	644
Resultados que no exceden el rango de trabajo ni ensayo*	1,16	– 0,27	0,992	621
Resultados por debajo de ≤ 20 ng/ml (por IMMULITE)*	0,98	0,16	0,981	573

*Ver el gráfico (Tables and Graphs)

Centro 3: Kit C

	Pendiente	Punto de Corte	r	n
Todos los resultados Rango de PSA : ND – 1061 ng/ml por IMMULITE)	0,96	0,14	0,988	1261
Resultados que no exceden el rango de trabajo ni ensayo*	0,99	0,01	0,993	1239
Resultados por debajo de ≤ 20 ng/ml (por IMMULITE)*	0,95	0,07	0,987	1152

*Ver el gráfico (Tables and Graphs)

IMMULITE 1000 vs. IMMULITE

Se analizaron un total de 159 de muestras con el ensayo IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA en los dos sistemas. (Intervalo de concentración: aproximadamente 0,04 a 134,5 ng/ml. Véase el gráfico "IMMULITE 1000 vs. IMMULITE".)

Por regresión lineal:

$$(IML\ 1000) = 1.01 (IML) + 0.04\ ng/ml$$
$$r = 0.998$$

Medias:

16.1 ng/ml (IML 1000)

15.9 ng/ml (IML)

Asistencia técnica

Póngase en contacto con el distribuidor nacional.

www.siemens.com/diagnostics

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

Français

IMMULITE PSA

Domaine d'utilisation : dosage quantitatif de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sérum humain. Réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les analyseurs IMMULITE et IMMULITE 1000, ce test constitue une aide, lors d'une utilisation conjointe avec un examen par toucher rectal, pour la détection de cancer de la prostate chez les hommes âgés de 50 ans et plus. De plus, ce test complémentaire constitue une aide au

suivi des patients atteints de cancer de la prostate.

Ce réactif est enregistré auprès de l'AFSSAPS.

Référence catalogue : LKPS1 (100 tests)
LKPS5 (500 tests)

Code produit : **PSA**

Code couleur : **marron**

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

Introduction

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est une glycoprotéine monomérique possédant une activité protéasique qui a été identifiée et caractérisée pour la première fois par Wang et coll en 1979.^{1,2} Le PSA a un point isoélectrique d'environ 6,9, un poids moléculaire de 33 000 à 34 000 Daltons et contient environ 10 % de carbohydrates.^{1,2} La séquence en acides aminés du PSA a été déterminée³ et le gène a été cloné.⁴ Le PSA est biochimiquement et immunologiquement différent du PAP et il ne présente pas l'activité enzymatique d'une phosphatase.⁵

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

carcinomes non prostatiques et chez des femmes en bonne santé ou atteintes d'un cancer.^{5,8}

Il est déconseillé d'utiliser le dosage du PSA sérique seul en tant que test de dépistage, des taux élevés étant également observables chez des patients atteints d'hypertrophie prostatique bénigne⁸, 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.⁹ Le dosage PSA présente plusieurs avantages par rapport à l'examen par toucher rectal ou les ultrasons pour la détection de cancer de la prostate : le résultat est objectif, quantitatif et ne dépend pas de l'expérience de l'examineur, c'est une procédure comparativement mieux acceptée par les patients.⁹

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

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

Principe du test

IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA est un dosage chimiluminescent immunométrique, en phase solide.

La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps polyclonaux de chèvre

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

Cycles d'incubation : 1 × 30 minutes

Recueil des échantillons

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

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

Le plasma EDTA est déconseillé.

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

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

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

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les

matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret PSA IMMULITE/IMMULITE 1000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles.

Volume nécessaire : 10 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

ATTENTION : 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. Eliminer 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 (LPS1)

Chaque unité contient une bille revêtue d'un anticorps polyclonal de chèvre anti-PSA. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

LKPS1 : 100 unités **LKPS5 :** 500 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.

Cartouche à réactif PSA (LPS2)

Avec code-barres. 7,5 ml d'anticorps monoclonal murin anti-PSA marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau), dans un tampon avec conservateur. Conserver à 2–8°C. A utiliser de préférence dans les 30 jours qui suivent l'ouverture, si les recommandations de stockage sont respectées.

LKPS1 : 1 cartouche

LKPS5 : 5 cartouches

Ajusteurs PSA (LPSL, LPSH)

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

LKPS1 : 1 jeu **LKPS5 :** 2 jeux

Composants du coffret fournis séparément

Diluant échantillon PSA (LPSZ)

Pour la dilution manuelle des échantillons. Un flacon contenant 25 ml de matrice de sérum de poulet 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 : portoirs pour godets échantillons (avec code-barre)

LSCP : godets échantillons (à usage unique)

LSCC : bouchons pour godets échantillons (optionnel)

Egalement requis

Pipettes de 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 et une étude prospective réalisées dans trois sites cliniques pour la détection du cancer de la prostate, des échantillons provenant de 3810 hommes, âgés de 50 ans et plus, ont été prélevés. Parmi ceux-ci, 64 (2 %) étaient asiatiques; 242 (6 %) étaient afro-américains; 3483 (91 %) étaient caucasiens; 7 (< 1 %) d'autres et 14 (< 1 %) n'ont pas fourni d'information ethnique. 3438 des 3810 patients ont également subi un toucher rectal, dont 252 ont eu une biopsie pour un taux élevé (> 4,0 ng/ml) et/ou un toucher rectal suspect. Le tableau suivant résume ces études cliniques.

Nombre de sujets	Nombre de biopsies	Nbre de cancers de la prostate	% de biopsies positives (95% CI)
Tous les sujets			
3438	252	81	32,1%
PSA > 4,0			
417	225	74	32,9%
12,1%	54,0%		(26,8%–39,1%)
Toucher rectal +			
157	50	24	48,0%
4,6%	31,8%		(33,6%–62,6%)
PSA > 4,0 Toucher rectal +			
64	34	19	55,9%
1,9%	53,1%		(37,9%–72,8%)
PSA ≤ 4,0 Toucher rectal +			
93	16	5	31,3%
2,7%	17,2%		(13,2%–57,1%)

Nombre de sujets	Nombre de biopsies	Nbre de cancers de la prostate	% de biopsies positives (95% CI)
PSA > 4,0 Toucher rectal –			
353	191	55	28,8%
10,3%	54,1%		(22,5%–35,5%)
PSA ≤ 4,0 Toucher rectal –			
2928	11	2	18,2%
85,2%	0,4%		(2,3%–51,8%)

L'étude démontre que le test PSA, utilisé conjointement avec le toucher rectal, est plus efficace pour la détection du cancer de la prostate que le toucher rectal seul. Les dosages de PSA ont détecté 50 % (9/18) de cancers que le toucher rectal ne détectait pas; des augmentations du PSA au-delà de 4 ng/ml peuvent nécessiter des tests supplémentaires même si le toucher rectal est négatif. Cependant, l'inverse est également vrai : un sujet avec un toucher rectal suspect et un PSA normal peut aussi nécessiter des tests supplémentaires puisque le toucher rectal a détecté 6 % (5/81) de cancers que le dosage de PSA ne détectaient pas.

Dans ces mêmes études, 2928 participants ont été identifiés comme asymptomatiques. Le tableau suivant présente la distribution des valeurs de PSA par tranche d'âge pour ces sujets, asymptomatiques lors de l'étude clinique, ayant eu le dosage de PSA et le toucher rectal négatifs et n'ayant donc pas subi de biopsie, ainsi que les sujets trouvés négatifs lors de la biopsie. Il n'y a aucune certitude que ces sujets soient réellement exempts de maladies prostatiques. Aussi, ces données doivent être interprétées avec précaution puisque l'on peut se poser la question si ces sujets représentent une population vraiment normale. Il n'y a pas actuellement de données prouvant que l'utilisation de valeurs normales par tranche d'âge est sûre ou efficace.

Distribution des taux de PSA	n	PSA Médiane	PSA 95 th %ile
Tous les sujets	2928	1,00	3,30
50–59 ans	1338	0,93	3,00
60–69 ans	1144	1,20	3,40
≥70 ans	446	1,40	3,60

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

Nbre sujets / Echantillons	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
Femmes					
253/253	100%	0%	0%	0%	0%
En bonne santé					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Pathologies bénignes					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Pathologies malignes					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%
Hommes en bonne santé					
473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
Pathologies bénignes					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
HBP					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Autres pathologies prostatiques					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Autres pathologies non prostatiques					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%
Pathologies malignes non prostatiques					
312/312	93,0%	6,1%	0,6%	0,3%	0%
Cancer de la prostate (échantillons isolés)					
274/274	42,3%	21,2%	13,1%	7,3%	16,1%

Nbre sujets / Echantillons	0–4 ng/ml	4–10 ng/ml	10–20 ng/ml	20–40 ng/ml	>40 ng/ml
Cancer de la prostate (séries d'échantillons)					
105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Stade A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Stade B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Stade C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Stade D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Total:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

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

Limites

Une concentration sérique de PSA ne peut indiquer de façon absolue la présence ou l'absence de cancer. Le dosage du PSA sérique ne doit pas être utilisé seul comme test de dépistage d'un cancer.⁸

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

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

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

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

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

Performances du test

Les paragraphes suivants présentent 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 donnés en ng/ml. (En l'absence de précision supplémentaire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques prélevés sur tubes sans gel, ni activateur de la coagulation.)

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

Sensibilité analytique : 0,03 ng/ml

Effet-crochet : aucun jusqu'à 4317 ng/ml

Précision intra-dosage (au sein d'une même série) : Des échantillons représentant un large spectre de valeurs de PSA ont été dosés chacun 10 fois pour chaque série pendant 20 séries pour chacun des trois lots de chacun des 4 sites. Les moyennes et CV ont été calculés sur ces 240 séries. (Voir le tableau « Intraassay Precision ».)

Précision inter-dosage (entre plusieurs séries) : Les mêmes données ont été réanalysées pour déterminer les CV interassay pour des échantillons dosés *une fois*. La moyenne des résultats a été calculée pour les 4 sites d'étude et les trois lots. (Voir le tableau « Interassay Precision ».)

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

Récupération : les échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions (50, 151 et 659 ng/ml). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

Spécificité : Le dosage est hautement spécifique du 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 qui contiennent de la biotine à une concentration de 3500 ng/ml présentent une variation des résultats de PSA inférieure ou égale à 10 % ou inférieure ou égale à 0,075 ng/ml, selon la plus élevée de ces valeurs.

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 méthode : Les quatre dosages de PSA non isotopiques ont été comparés en utilisant une analyse de régression de Deming. Les échantillons utilisés étaient compris dans le domaine de mesure. Le tableau présente les résultats des régressions de Deming avec

les colonnes pour Y et les lignes pour X. (Voir le tableau « Method Comparison: Deming Regression ».)

Le dosage a également été comparé au test Coat-A-Count IRMA PSA sur 69 échantillons de patient. (Dont les concentrations allaient d'environ 5 à 55 ng/ml. Voir graphique.)

Par régression linéaire :

$$(IML) = 0,92 (CAC IRMA) + 0,35 \text{ ng/ml} \\ r = 0,964$$

Moyennes :
23,5 ng/ml (IMMULITE)
25,1 ng/ml (CAC IRMA)

Dans trois études additionnelles, le coffret IMMULITE PSA a été comparé à trois coffrets disponibles dans le commerce, coffret A, coffret B et coffret C. Les études ont été réalisées dans différents sites sur différentes séries de sérums de patient (voir Valeurs attendues). Les échantillons dont les concentrations en PSA étaient au-delà du domaine de mesure ont été redosés après dilution. Les résultats ont été analysés par régression linéaire, ceux inférieurs à la limite de détection du dosage étant désignés à cette valeur pour l'analyse. Dans chaque paire de comparaison, l'analyse de régression a été effectuée sur trois groupes de données comprenant différents intervalles de concentration: (a) tous les résultats, (b) résultats n'étant pas au-delà du domaine de mesure de l'un ou l'autre test et (c) résultats pour les paires de données incluant un résultat pour IMMULITE de 20 ng/ml ou inférieur. Les pentes, intercepts, coefficient de corrélation (r) et nombres d'échantillons sont indiqués dans le tableau ci-dessous pour chacune de ces analyses, où

$$\text{IMMULITE} = \text{pente} \times (\text{coffret X}) + \text{intercept}$$

avec l'intercept donné en ng/ml. Les résultats sont également représentés graphiquement pour les groupes (b) et (c). (Voir les graphiques "Site 1", "Site 2" et "Site 3".)

Site 1: Coffret A

	Pente	Intercept	r	n
Tous les résultats (Intervalle: ND – 9567 ng/ml pour IMMULITE)	1,01	0,21	0,994	710
Résultats n'étant pas au-delà du domaine de mesure de l'un ou l'autre coffret*	1,06	– 0,10	0,981	673
Résultats ≤ 20 ng/ml (pour IMMULITE)*	0,97	0,14	0,985	648

*Voir graphique (Tables and Graphs)

Site 2 : Coffret B

	Pente	Intercept	r	n
Tous les résultats (Intervalle: ND – 6725 ng/ml pour IMMULITE)	1,14	– 0,16	0,998	644
Résultats n'étant pas au-delà du domaine de mesure de l'un ou l'autre coffret*	1,16	– 0,27	0,992	621
Résultats ≤ 20 ng/ml (pour IMMULITE)*	0,98	0,16	0,981	573

*Voir graphique (Tables and Graphs)

Site 3 : Coffret C

	Pente	Intercept	r	n
Tous les résultats (Intervalle: ND – 1061 ng/ml pour IMMULITE)	0,96	0,14	0,988	1261
Résultats n'étant pas au-delà du domaine de mesure de l'un ou l'autre coffret*	0,99	0,01	0,993	1239
Résultats ≤ 20 ng/ml (pour IMMULITE)*	0,95	0,07	0,987	1152

*Voir graphique (Tables and Graphs)

IMMULITE 1000 vs IMMULITE

Un total de 159 spécimens a été testé avec le dosage PSA sur les systèmes IMMULITE et IMMULITE 1000. (Dont les concentrations allaient d'environ 0,04 à 134,5 ng/ml. Voir la « IMMULITE 1000 vs IMMULITE » graphique.) Par régression linéaire :

(IML 1000) = 1.01 (IML) + 0.04 ng/ml
r = 0.998

Moyennes :
16.1 ng/ml (IML 1000)
15.9 ng/ml (IML)

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

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

Italiano

IMMULITE PSA

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con gli Analizzatori IMMULITE ed IMMULITE 1000 — per la determinazione 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 ulteriore test nella gestione di pazienti affetti da cancro della prostata.

Codice: **LKPS1** (100 test)

LKPS5 (500 test)

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

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

Riassunto e Spiegazione del Test

L'Antigene Prostatico Specifico (PSA), inizialmente identificato e caratterizzato da Wang, et al. nel 1979 è una glicoproteina monomera con attività proteasica.^{1,2} Il PSA ha un punto isoelettrico di circa 6,9

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

Il PSA è localizzato nel citoplasma dell'epitelio prostatico duttale ed in secrezioni del lumen duttale.⁶ Poiché il PSA è una proteina secreta dalla prostata, può essere recuperata e purificata sia dal tessuto prostatico che dal plasma seminale.⁷ E' stato scoperto che il PSA è unicamente associato al tessuto prostatico;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 più efficace per identificare il cancro della prostata di quanto non sia l'esame rettale della prostata di per se stesso.⁹ Il dosaggio del PSA offre diversi vantaggi rispetto all'esplorazione digitale o all'ultrasonografia nell'individuazione del cancro della prostata: il risultato è obiettivo, quantitativo ed indipendente dalle capacità dell'utilizzatore e la procedura risulta più accettabile per il paziente rispetto ad altre.⁹

Determinazioni del PSA immunoreattivo totale possono essere utili nell'individuazione di patologie metastatiche o persistenze a seguito di interventi chirurgici o terapie del cancro prostatico.^{10,11} Un aumento persistente del PSA a seguito di terapie o un aumento nelle concentrazioni di PSA nel pretrattamento è indicativo di una malattia residua o ricorrente.¹²⁻¹⁶ Pertanto, il PSA è

ampiamente accettato come ausilio nella gestione dei pazienti con carcinoma prostatico.¹²⁻¹⁶ La misurazione simultanea di PAP può fornire ulteriori informazioni.¹⁷

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

Principio della Procedura

IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA è un dosaggio immunometrico in chemiluminescenza e in fase solida.

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

Cicli d'incubazione: 1 × 30 minuti

Prelievo del Campione

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

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

Non si consiglia l'utilizzo di plasma EDTA.

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

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

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

Provette per il prelievo di sangue di produttori diversi possono dare valori differenti, a seconda dei materiali e degli additivi usati, incluso gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. L'IMMULITE/IMMULITE 1000 PSA non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette.

Volume richiesto: 10 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. Scartare 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 solo acqua distillata o deionizzata.

Materiali Forniti

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

Test Unit PSA (LPS1)

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

LKPS1: 100 unit **LKPS5:** 500 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 proteggere le sferette dall'umidità.

Porta Reagente PSA (LPS2)

Con codice a barre. 7,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con un anticorpo monoclonale murino 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.

LKPS1: 1 Porta Reagente

LKPS5: 5 Porta Reagenti

Calibratori PSA (LPSL, LPSH)

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

LKPS1: 1 set **LKPS5:** 2 set

Componenti del kit forniti Separatamente

Diluente del PSA (LPSZ)

Per la diluizione manuale dei campioni dei pazienti. Un flacone 25 mL di una matrice/ tampone di siero pollino priva di PSA. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura, o 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)

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 definito 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.

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

Intervallo di Calibrazione Consigliato:
4 settimane

Campioni per il Controllo di Qualità:

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

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

Siemens Healthcare Diagnostics consiglia l'utilizzo di materiali di controllo della qualità disponibili in commercio con almeno 2 livelli (bassi e alti). Un livello soddisfacente di prestazioni si raggiunge quando i valori dell'analita ottenuti rientrano nei range di accettabilità del Controllo per il sistema o nei range stabiliti all'interno del laboratorio attraverso un programma appropriato di valutazione del controllo di qualità.

Valori Attesi nell'Individuazione del Cancro Prostatico

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

In due studi retrospettivi ed in uno studio prospettivo effettuato in tre centri clinici per l'individuazione del cancro della prostata, i campioni sono stati prelevati da 3810 uomini, di 50 anni o più. Di questi, 64 (2%) erano Asiatici, 242 (6%) erano Afro-Americani, 3483 (91%) erano Caucasici; 7 (< 1%) erano di altra etnia e 14 (< 1%) non hanno fornito dati sull'etnia di appartenenza. 3438 pazienti su 3810 sono stati anche sottoposti ad esplorazione rettale (DRE). Di questi, 252 erano stati sottoposti a biopsia per valori elevati di PSA (> 4,0 ng/mL) e/o sospetta DRE. La seguente tabella riassume questi studi clinici.

No. di Pazienti (%)	No. di Biopsie (%)	No. di Casi di Cancro della Prostata	% Biopsie Positive (95% CI)
Tutti i Pazienti			
3438	252	81	32,1%
PSA > 4,0			
417	225	74	32,9%
12,1%	54,0%		(26,8%–39,1%)
DRE +			
157	50	24	48,0%
4,6%	31,8%		(33,6%–62,6%)
PSA > 4,0 DRE +			
64	34	19	55,9%
1,9%	53,1%		(37,9%–72,8%)
PSA ≤ 4,0 DRE +			
93	16	5	31,3%
2,7%	17,2%		(13,2%–57,1%)
PSA > 4,0 DRE –			
353	191	55	28,8%
10,3%	54,1%		(22,5%–35,5%)
PSA ≤ 4,0 DRE –			
2928	11	2	18,2%
85,2%	0,4%		(2,3%–51,8%)

Lo studio ha dimostrato che il test del PSA qualora utilizzato unitamente alla DRE si dimostra più efficace nell'individuazione del cancro della prostata di quanto non sia la DRE da sola. Le determinazioni del PSA hanno individuato il 68% (55/81) di casi di cancro che non erano stati individuati dalla DRE; valori di PSA più elevati di 4 ng/mL possono rendere necessari test ulteriori poiché la DRE ha individuato il 6% (5/81) dei casi di cancro non diagnosticati dalle determinazioni del PSA.

Negli stessi studi, 2928 partecipanti sono stati identificati come soggetti asintomatici. La tabella seguente contiene la distribuzione dei valori di PSA divisi per decade di età per questi pazienti asintomatici che presentavano un PSA ed una DRE negativi, e quindi, non sottoposti a biopsia cosiccome quei pazienti che sono risultati negativi alla biopsia. Non siamo certi che tutti questi pazienti siano privi di patologie prostatiche, quindi, questi

dati devono essere interpretati con attenzione poiché è opinabile se questi pazienti possano o no essere rappresentativi di una popolazione normale. Ad oggi non esistono dati che provino che l'utilizzo di range di riferimento specifici per età siano sicuri o efficaci.

Distribuzione dei Livelli di PSA	n	PSA Valore Mediano	PSA 95°ile
Tutti i pazienti	2928	1,00	3,30
Gruppo dai 50–59	1338	0,93	3,00
Gruppo dai 60–69	1144	1,20	3,40
Gruppo ≥70	446	1,40	3,60

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

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

Donne

253/253	100%	0%	0%	0%	0%
Sane					
149/149	100%	0%	0%	0%	0%
Affette da Patologie non Maligne					
28/28	100%	0%	0%	0%	0%
Affette da Patologie Maligne					
76/76	100%	0%	0%	0%	0%

Uomini Sani

473/473	99,4%	0,6%	0%	0%	0%
Patologie non Maligne					
548/548	76,2%	19,3%	3,5%	0,9%	0%
BPH					
333/333	67,9%	25,8%	5,4%	0,9%	0%
Altre Patologie Prostatiche					
66/66	80,3%	18,2%	1,5%	0%	0%
Altre Patologie non Prostatiche					
149/149	93,2%	5,4%	0%	1,3%	0%

Patologie Prostatiche 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%

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

Cancro della Prostata (monitoraggio seriale)

105/758	54,8%	11,7%	10,7%	7,5%	15,3%
Stadio A					
17/174	64,9%	9,8%	9,2%	3,5%	12,6%
Stadio B					
31/200	54,0%	14%	12%	8,5%	11,5%
Stadio C					
19/102	56,9%	6,9%	7,8%	8,8%	19,6%
Stadio D					
38/282	48,2%	13,1%	11,7%	8,9%	18,0%
Totale:					
1965/2618	1962	275	138	83	160

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

Limiti

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

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

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

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

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

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

Prestazioni del Dosaggio

Vedi tabelle e grafici per dati *rappresentativi* delle prestazioni del dosaggio. Tutti i dati, ad eccezione delle comparazioni tra gli analizzatori IMMULITE ed IMMULITE 1000 sono stati generati utilizzando l'IMMULITE. I risultati sono espressi in ng/mL. (Se non diversamente annotato, tutti i risultati sono stati generati da campioni di siero prelevati in provette senza barriere di gel o additivi che favoriscano la coagulazione.)

Fattore di Calibrazione:

0,04-150 ng/mL

[WHO NIBSC 1st IS 96/670]

Sensibilità Analitica: 0,03 ng/mL

Effetto Gancio a Dosi Elevate:

Nessuno fino a 4317 ng/mL

Precisione Intradosaggio (All'interno della stessa seduta): I campioni che rappresentano un vasto spettro di valori di PSA sono stati dosati in 20 sedute per ognuno dei 3 lotti per ciascuno dei quattro centri, utilizzando 10 replicati per seduta. Le medie intra-seduta ed i CV sono stati mediati tra queste 240 sedute. (Vedi Tabella "Intraassay (Within-Run Precision").)

Precisione Interdosaggio (Da una seduta all'altra): E' stato rianalizzato lo stesso set di dati per determinare i CV da seduta a seduta per campioni dosati in singolo. I risultati sono stati mediati da quattro studi effettuati in Centri diversi su tre lotti. I risultati sono espressi in ng/mL. (Vedi tabella "Interassay (Run-to-Run Precision").)

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

Recupero: Sono stati dosati campioni 1:19 cui sono state aggiunte soluzioni di PSA (50, 151 e 659 ng/mL). (Vedi tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

Specificità: Il dosaggio è altamente specifico per l'Antigene Prostatico Specifico. (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 mostrano una variazione inferiore o uguale al 10% o inferiore o uguale a 0,075 ng/mL nei risultati del PSA, a seconda di quale sia maggiore.

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 sono stati comparati utilizzando l'analisi della regressione di Deming. I campioni utilizzati rientravano nel range di lavoro dei dosaggi. La tabella presenta i risultati delle regressioni Deming con le colonne utilizzate per le Y e

le righe per le X. (Vedi Tabella "Method Comparison: Deming Regression".)

Il dosaggio è stato anche comparato al dosaggio Coat-A-Count PSA IRMA su 69 campioni. (Range di concentrazione: circa da 5 a 55 ng/mL. Vedi grafico.)

Mediante regressione lineare:

$$(IML) = 0,92 (CAC IRMA) + 0,35 \text{ ng/mL} \\ r = 0,964$$

Medie:

23,5 ng/mL (IMMULITE)

25,1 ng/mL (CAC IRMA)

In tre studi aggiuntivi, il PSA IMMULITE è stato comparato a tre kit commerciali Kit A, Kit B e Kit C. Gli studi sono stati effettuati presso centri diversi su gruppi di sieri di pazienti diversi (vedi Valori Attesi). I campioni con concentrazioni di PSA superiori al range di lavoro di un dosaggio sono stati ridosati a diluizioni diverse nel corso del dosaggio. I risultati sono stati sottoposti a regressione lineare, con quelli al di sotto del limite di rilevazione di un dosaggio cui è stata attribuita quella concentrazione per l'analisi specifica. Per ognuna di queste coppie di comparazioni, è stata effettuata l'analisi della regressione con tre sottogruppi di dati che comprendevano range di concentrazioni differenti: (a) tutti i risultati, (b) risultati che non superavano il range di lavoro di nessuno dei dosaggi, e (c) risultati per coppie di dati che comprendevano un risultato IMMULITE di 20 ng/mL o inferiore. Curva, intercetta, coefficiente di correlazione "r" e numero di campioni sono più sotto riportati per ognuno di queste analisi, dove

$$IMMULITE = \text{curva} \times (\text{Kit X}) + \text{intercetta}$$

Con l'intercetta espressa in ng/mL. I risultati sono anche presentati graficamente per i sottogruppi (b) e (c). (Vedi grafici "Centro 1", "Centro 2" e "Centro 3".)

Centro 1: Kit A

	Curva	Intercetta	r	n
Tutti i risultati (Range PSA: NR – 9567 ng/mL con IMMULITE)	1,01	0,21	0,994	710
Risultati non Eccedenti i Range di Lavoro*	1,06	– 0,10	0,981	673
Risultati ≤ 20 ng/mL (con IMMULITE)*	0,97	0,14	0,985	648

*Vedi grafico (Tables and Graphs)

Centro 2: Kit B

	Curva	Intercetta	r	n
Tutti i risultati (Range PSA: NR – 6725 ng/mL con IMMULITE)	1,14	– 0,16	0,998	644
Risultati non Eccedenti i Range di Lavoro*	1,16	– 0,27	0,992	621
Risultati ≤ 20 ng/mL (con IMMULITE)*	0,98	0,16	0,981	573

*Vedi grafico (Tables and Graphs)

Centro 3: Kit C

	Curva	Intercetta	r	n
Tutti i risultati (Range PSA: NR – 1061 ng/mL con IMMULITE)	0,96	0,14	0,988	1261
Risultati non Eccedenti i Range di Lavoro*	0,99	0,01	0,993	1239
Risultati ≤ 20 ng/mL (con IMMULITE)*	0,95	0,07	0,987	1152

*Vedi grafico (Tables and Graphs)

IMMULITE 1000 vs. IMMULITE

Sono stati dosati un totale di 159 campioni con il dosaggio IMMULITE ed IMMULITE 1000 PSA utilizzando entrambi i sistemi. (Range di concentrazione: da 0,04 fino a 134,5 ng/mL. Vedi grafico "IMMULITE 1000 vs. IMMULITE".)

Con regressione lineare:

$$(IML\ 1000) = 1.01 (IML) + 0.04\ ng/mL$$
$$r = 0.998$$

Medie:

16.1 ng/mL (IML 1000)

15.9 ng/mL (IML)

Assistenza Tecnica

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

www.siemens.com/diagnostics

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

Português

PSA

Utilização: Para 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:

LKPS1 (100 testes), **LKPS5** (500 testes)

Código do teste: **PSA**.

Cor: **Castanho**

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

Sumário e explicação do teste

O antígeno específico da próstata (PSA-"prostate specific antigen"), identificado e caracterizado por Wang, et al. Em 1979, é uma glicoproteína monomérica com actividade proteolítica. 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. A sequência de aminoácidos é conhecida, e o gene já foi clonado. O PSA é bioquímica e imunologicamente distinto do PAP e não apresenta actividade enzimática de fosfatase.

O PSA localiza-se no citoplasma das células do epitélio do ducto prostático e em secreções de lumina ductal. 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 seminal. O PSA tem sido associado exclusivamente ao tecido da próstata; e valores elevados de PSA têm sido encontrados em doentes com tumor na próstata, hipertrofia benigna da próstata, e condições inflamatórias de outros tecidos genitais adjacentes, mas não em homens saudáveis, homens com tumores não prostáticos, mulheres saudáveis ou mulheres com cancro.

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"), nem tão pouco é recomendado como indicador do estado da doença. A combinação do dosamento de PSA com o exame rectal por ultrasonografia, no caso de se encontrarem situações anormais, pode fornecer um método de melhor detecção de tumor na próstata do que só o exame rectal. O doseamento de PSA oferece várias vantagens sobre o toque rectal ou a ultrasonografia na detecção do cancro da próstata: o resultado é objectivo, quantitativo, e obtido independentemente da perícia do examinador, e é melhor aceite pelos doentes que os outros procedimentos⁹.

O doseamento do PSA total imunoreactivo pode ser útil na detecção de metástases ou de doença persistente em doentes após cirurgia ou tratamento do tumor da próstata. 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 residual. Assim o PSA é largamente aceite como um apoio no acompanhamento de doentes com com

tumor na próstata. Um doseamento de PAP poderá contribuir com informação adicional.

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

Princípio do procedimento

A PSA IMMULITE/IMMULITE 1000 é um ensaio imunométrico de fase sólida quimioluminescente.

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

Ciclos de incubação: 1 × 30 minutos

Colheita

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

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

O plasma EDTA não é recomendado para uso.

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

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

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

Os tubos para colheita sanguínea de diferentes fabricantes, podem originar diferentes valores, dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, activadores do coágulo e/ou anti coagulantes. IMMULITE/ IMMULITE 1000 PSA não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos.

Volume de amostra: 10 µL de soro. (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 de diagnóstico *in vitro*.



PRECAUÇÃO! POTENCIAL RISCO BIOLÓGICO

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

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

Reagentes: Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as leis aplicáveis.

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

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

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

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais fornecidos

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

Unidades de Teste de PSA (LPS1)

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

LKPS1: 100 unidades

LKPS5: 500 unidades

Deixe que as saquetas 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.

Embalagem de reagentes de PSA (LPS2)

Com código de barras. Contém 7,5 mL de fosfatase alcalina (de intestino de bezerro bovino) conjugada a anticorpo monoclonal murino anti-PSA. 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.

LKPS1: 1 embalagem

LKPS5: 5 embalagens

Ajustes de PSA (LPSL, LPSH)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) cada um contendo 1,5 mL de PSA numa matriz de soro/tampão de galinha com conservante. Estável, após a abertura, durante 30 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

LKPS1: 1 conjunto **LKPS5:** 2 conjuntos

Componentes do kit fornecidos separadamente

Diluinte de amostra para PSA (LPSZ)

Para a diluição manual de amostras de doentes. Um frasco com 25 mL de uma matriz de soro/tampão de galinha sem PSA. 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: Kit 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)

Também necessário

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

Procedimento do 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 esperados foram obtidos no IMMULITE.

Em dois estudos retrospectivos e um prospectivo realizados em três locais com o propósito de detectar o cancro da prostata, as amostras foram colhidas de 3810 homens, com 50 ou mais anos.

Destes, 64 (2%) eram Asiáticos; 242 (6%) eram Africo Americanos; 3483 (91%) eram Caucasianos; 7 (< 1%) eram de outras etnias e 14 (< 1%) não tinham informações acerca da etnia. 3438 dos 3810 doentes também efectuaram exame rectal. Destes, 252 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			
3438	252	81	32,1%
PSA > 4,0			
417	225	74	32,9%
12,1%	54,0%		(26,8%–39,1%)
TR +			
157	50	24	48,0%
4,6%	31,8%		(33,6%–62,6%)
PSA > 4,0 TR +			
64	34	19	55,9%
1,9%	53,1%		(37,9%–72,8%)
PSA ≤ 4,0 TR +			
93	16	5	31,3%
2,7%	17,2%		(13,2%–57,1%)
PSA > 4,0 TR –			
353	191	55	28,8%
10,3%	54,1%		(22,5%–35,5%)
PSA ≤ 4,0 TR –			
2928	11	2	18,2%
85,2%	0,4%		(2,3%–51,8%)

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 68% (55/81) 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 6% (5/81) dos cancros que as determinações de PSA não detectam.

No mesmo estudo, 2928 participantes foram identificados como assintomáticos. A tabela seguinte contem a distribuição dos valores de PSA por idades (décadas) para estes individuos assintomáticos que nos estudos efectuados tiveram resultados negativos para o PSA e TR, e portanto não foram sujeitos a biopsia, assim como os individuos que tiveram uma biopsia negativa. Não há contudo a certeza que todos estes individuos não tenham alguma doença prostática. Assim, estes dados devem ser interpretados com precaução visto ser questionavel que estes individuos 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 individuos	2928	1,00	3,30
Grupo 50–59 anos	1338	0,93	3,00
Grupo 60–69 anos	1144	1,20	3,40
Grupo ≥70 anos	446	1,40	3,60

Nos estudos clinicos 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 Prostaticas

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

Otras Doenças Não Prostaticas

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

Doenças Malignas Não Prostaticas

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

Cancro da Prostata (amostra unica)

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

Cancro da Prostata (amostras seriadas)

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

Estadio A

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

Estadio B

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

Estadio C

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

Estadio D

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

Total:

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

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

Limitações

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

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

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

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

Alguns indivíduos possuem anticorpos para a proteína do rato que podem causar interferência nos imuno-ensaios que empregam anticorpos derivados do rato. As amostras de doentes que receberam preparações de anticorpos monoclonais de ratos para diagnósticos ou terapia, em particular, podem conter anticorpos anti-rato (HAMA). Essas amostras podem mostrar resultados incorrectos em tais doseamentos²²⁻²⁴. Portanto, os resultados destes doentes devem ser interpretados com precaução.

Os anticorpos heterófilos no soro humano podem reagir com as imunoglobulinas presentes no ensaio, causando interferência com os 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 interacções entre soros (raros)

e componentes do teste. Para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser sempre analisados em combinação com o exame clínico, história de medicação do doente e outros achados que possam correlacionar.

Características do ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados *representativos* do desempenho do doseamento. 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.)

Zona de Trabalho “Reportável”:

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

Sensibilidade Analítica: 0,03 ng/mL

Efeito Hook de Alta Dose:

Nenhum até 4317 ng/mL

Intra-ensaio (Dentro do mesmo ensaio):

Amostras representando um amplo espectro de valores de PSA foram ensaiadas em 20 ensaios para cada 3 lotes em 4 locais, usando 10 réplicas por ensaio. As médias e os CVs são calculados através dos 240 ensaios. (Ver a tabela de “Intraassay (Within-Run) Precision”.)

Inter-ensaio (Ensaio-a-Ensaio): Os mesmos dados são novamente analisados para determinar os CVs ensaio-a-ensaio das amostras ensaiadas. Os resultados foram calculados através dos 4 estudos e 3 lotes. (Ver a tabela de “Interassay (Run-to-Run) Precision”.)

Linearidade: As amostras foram ensaiadas com várias diluições. (Ver a tabela de “Linearity” para dados representativos.)

Recuperação: As amostras foram adicionadas na razão de 1 para 19 com três soluções de PSA (50, 151 e 659 ng/mL) e ensaiadas. (Ver tabela de “Recovery” para dados representativos.)

Especificidade: O ensaio é altamente específico para o antígeno específico da próstata. (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 contêm biotina a uma concentração de 3500 ng/mL apresentam uma alteração inferior a ou igual a 10% ou inferior a ou igual a 0,075 ng/mL nos resultados de PSA, conforme o valor maior.

Hemolise: A presença de eritrócitos em concentrações até 30 μ L/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: Todos os quartos testes não isotópicos para o PSA foram comparados usando uma análise de regressão de Deming. As amostras usadas estão dentro da zona de trabalho do ensaio. A tabela apresenta os resultados da regressão de Deming, com as colunas como Y, e as linhas como X. (Ver tabela de “Method Comparison: Deming Regression”.)

O ensaio foi também comparado com o dispositivo da Coat-A-Count PSA IRMA em 69 amostras de doentes. (Gama de concentrações: aproximadamente 5 a 55 ng/mL. Ver gráfico.) Por regressão linear:

$$(IML) = 0,92 (CAC IRMA) + 0,35 \text{ ng/mL}$$
$$r = 0,964$$

Médias:

23,5 ng/mL (IMMULITE)

25,1 ng/mL (CAC IRMA)

Em três estudos adicionais o IMMULITE PSA foi comparado com três dispositivos comerciais, Dispositivo A, Dispositivo B e Dispositivo C. Os estudos foram realizados em diferentes locais com diferentes conjuntos de soros (ver Valores Esperados). Amostras com concentrações de PSA que excederam a zona de trabalho foram diluídas e analisadas de novo. Os resultados foram sujeitos a uma análise por regressão linear sendo os valores abaixo do limite de detecção do ensaio assinalados. Em cada uma destas comparações, a análise foi efectuada em três subconjuntos com diferentes gamas de concentrações: (a) todos os resultados,

(b) resultados que não excedam a zona de trabalho de cada ensaio, e (c) pares de resultados que envolvam um resultado do IMMULITE menor ou igual a 20 ng/mL. O declive, intercepção, coeficiente de correlação (r), e número das amostras estão representados nas tabelas seguintes para cada uma das análises, onde

$$\text{IMMULITE} = \text{declive} \times (\text{Kit X}) + \text{intercepção}$$

Com a intercepção expressa em ng/mL. Os resultados são também apresentados graficamente por subconjuntos (b) and (c). (Ver gráficos "Local 1", "Local 2" e "Local 3".)

Local 1: Dispositivo A

	Declive	Intercepção	r	n
Todos os resultados (Gama de PSA: ND – 9567 ng/mL pelo IMMULITE)	1,01	0,21	0,994	710
Resultados que não excedem ambas as zonas de trabalho*	1,06	– 0,10	0,981	673
Resultados ≤ 20 ng/mL (pelo IMMULITE)*	0,97	0,14	0,985	648

* Ver gráfico (Tables and Graphs)

Local 2: Dispositivo B

	Declive	Intercepção	r	n
Todos os resultados (Gama de PSA: ND – 6725 ng/mL pelo IMMULITE)	1,14	– 0,16	0,998	644
Resultados que não excedem ambas as zonas de trabalho*	1,16	– 0,27	0,992	621
Resultados ≤ 20 ng/mL (pelo IMMULITE)*	0,98	0,16	0,981	573

* Ver gráfico (Tables and Graphs)

Local 3: Dispositivo C

	Declive	Intercepção	r	n
Todos os resultados (Gama de PSA: ND – 1061 ng/mL pelo IMMULITE)	0,96	0,14	0,988	1261
Resultados que não excedem ambas as zonas de trabalho*	0,99	0,01	0,993	1239
Resultados ≤ 20 ng/mL (pelo IMMULITE)*	0,95	0,07	0,987	1152

* Ver gráfico (Tables and Graphs)

IMMULITE 1000 vs. IMMULITE

Num total de 159 amostras foi testada a PSA no IMMULITE/IMMULITE 1000.

(Zona de trabalho: aproximadamente 0,04 a 134,5 ng/mL. Ver gráfico "IMMULITE 1000 vs. IMMULITE".)

Regressão linear:

$$(\text{IML } 1000) = 1.01 (\text{IML}) + 0.04 \text{ ng/mL}$$

$$r = 0.998$$

Médias:

16.1 ng/mL (IML 1000)

15.9 ng/mL (IML)

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 and Coat-A-Count are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2020 Siemens Healthcare Diagnostics.

All rights reserved.

Origin: UK



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



2020-05-29

PILKPS – 21

cc#EU23657, cc#EU23657A, cc#EU23664

Understanding the Symbols

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

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

Symbol Definition



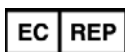
En: *In vitro* diagnostic medical device
De: Medizinisches Gerät zur *In-vitro* Diagnose
Es: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*
Fr: Dispositif médical de diagnostic *in vitro*
It: Dispositivo medico per diagnostica *in vitro*
Pt: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*



En: Catalog Number
De: Katalognummer
Es: Número de referencia
Fr: Numéro de référence catalogue
It: Codice catalogo
Pt: Número de catálogo



En: Manufacturer
De: Hersteller
Es: Fabricante
Fr: Fabricant
It: Produttore
Pt: Fabricante



En: Authorized Representative in the European Community
De: Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union
Es: Representante autorizado en la Unión Europea
Fr: Représentant agréé pour l'Union européenne
It: Rappresentante autorizzato nella Comunità europea
Pt: Representante Autorizado na Comunidade Europeia

Symbol Definition



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



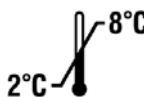
En: CE Mark with identification number of notified body
De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle
Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado
Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié
It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato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



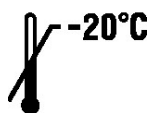
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização



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



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

**Symbol Definition**

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



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



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



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



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



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

**Symbol Definition**

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

2008-01

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



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



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



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



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



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



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

Symbol Definition

BEAD PACK	En: Bead Pack De: Kugel-Container Es: Cartucho de bolas Fr: Cartouche de billes It: Contenitore di biglie Pt: Embalagem de esferas
TEST UNIT	En: Test Unit De: Testeinheit Es: Unidades de análisis Fr: Unité de test It: Test Unit Pt: Unidades de Teste
REAG WEDGE	En: Reagent Wedge De: Reagenzbehälter Es: Vial de reactivo Fr: Cartouche à réactif It: Porta Reagente Pt: Embalagem de Reagente
REAG WEDGE A	
REAG WEDGE B	
REAG WEDGE D	
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
ADJUSTOR AB	En: Adjustor Antibody De: Kalibrator Antikörper Es: Anticuerpo Ajustador Fr: Anticorps de l'Ajusteur It: Anticorpo del Calibratore Pt: Anticorpo do Ajuste

Symbol Definition

DIL	En: Sample Diluent De: Proben-verdünnungsreagenz Es: Diluyente para muestras Fr: Diluant échantillon It: Diluente per Campioni Pt: Diluente de Amostra
CONTROL	En: Control De: Kontrolle Es: Control Fr: Contrôle It: Controllo Pt: Controlo
CONTROL 1	
CONTROL 2	
CONTROL 3	
CONTROL +	En: Positive Control De: Positivkontrolle Es: Control Positivo Fr: Contrôle positif It: Controllo positivo Pt: Controlo Positivo
CONTROL + L	En: Low Positive Control De: 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
CONTROL AB	En: Control Antibody De: Kontroll-Antikörper Es: Anticuerpo Control Fr: Anticorps du contrôle It: Anticorpo di Controllo Pt: Anticorpo do Controlo

Symbol Definition

PRE A

En: Pretreatment Solution

PRE B

De: Vorbehandlungs-lösung

Es: Solución de Pretratamiento

Fr: Solution de prétraitement

It: Soluzione di pretrattamento

Pt: Solução de Pré-tratamento

DITHIOTHREITOL

En: Dithiothreitol Solution

De: Dithiothreitol-Lösung

Es: Solución de 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