

SOLO PER USO PROFESSIONALE**Solo su prescrizione medica****PRINCIPIO****AVVERTENZA**

La concentrazione di PSA rilevata in un dato campione mediante test di produttori diversi può variare a causa di differenze tra le metodiche d'analisi e tra le specificità dei reagenti. Pertanto i risultati riportati dal laboratorio devono specificare il produttore del kit di PSA utilizzato. I valori ottenuti con metodiche d'analisi diverse non sono intercambiabili. Qualora, durante il monitoraggio di un paziente, venga utilizzata una diversa metodica d'analisi per la determinazione seriale delle concentrazioni di PSA, si consiglia di effettuare ulteriori test sequenziali per confermare i valori iniziali.

Le concentrazioni di PSA dipendono dallo standard utilizzato per calibrare il dosaggio. Le concentrazioni di PSA basate sulla calibrazione rispetto alla preparazione di riferimento OMS 96/670 differiscono sensibilmente dalle concentrazioni di PSA basate sulla calibrazione rispetto al dosaggio originale Hybritech Tandem-R. Le concentrazioni non sono intercambiabili. Se la calibrazione viene modificata, la prassi di laboratorio accettata prevede di definire un nuovo valore basale per il monitoraggio dei pazienti.¹

USO PREVISTO

Il test Access Hybritech PSA è un immunodosaggio in chemiluminescenza con particelle paramagnetiche per la determinazione quantitativa dei livelli totali di antigene prostata-specifico (PSA) nel siero umano con Access Immunoassay Systems. Utilizzato insieme all'esplorazione rettale (Digital Rectal Examination - DRE), questo kit è indicato per la misurazione dei valori del PSA nel siero quale ausilio diagnostico per l'individuazione del cancro della prostata negli uomini a partire dai 50 anni di età, sebbene per la diagnosi di eventuali neoplasie sia necessaria la biopsia prostatica. Il test è inoltre indicato per la misurazione seriale di PSA quale ausilio nella prognosi e nella gestione di pazienti affetti da carcinoma prostatico.

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE

Fatta eccezione per il tumore della pelle, il cancro prostatico è il tipo di tumore più comune riscontrato nei soggetti di sesso maschile degli Stati Uniti, con un'incidenza di circa un caso su ogni dieci uomini.^{2,3} È anche la seconda causa principale di mortalità per cancro fra gli individui americani di sesso maschile.³ Un test affidabile per il rilevamento del cancro prostatico in fase iniziale, ossia quando la patologia è confinata alla ghiandola ed è possibile somministrare un trattamento efficace, può essere di enorme aiuto per il medico.⁴ Storicamente, la maggior parte dei tumori prostatici risulta progredita oltre la ghiandola al momento della diagnosi.⁵ L'esplorazione rettale (DRE) è una delle tecniche più utilizzate per il rilevamento del cancro prostatico; ciononostante, la DRE non consente di rilevare un numero significativo di tumori, compresi molti carcinomi organo-confinati, perché generalmente effettuata presso uno studio medico.^{5,6,7}

Uno studio clinico prospettico multicentrico effettuato su 6.374 uomini ha fornito ulteriori informazioni sull'utilizzo del test Hybritech PSA e del DRE nell'individuazione di uomini affetti da cancro della prostata.⁸ Il paragrafo "Valori attesi" mostra un sommario dei risultati di questo studio.

È stato inoltre dimostrato che il PSA ha altre applicazioni cliniche. Nella gestione dei pazienti affetti da cancro alla prostata, la misurazione seriale di PSA si è rivelata utile per individuare tumori residui o ricorrenti dopo una prostatectomia

radicale.⁹ Inoltre, il PSA può servire da marker accurato per monitorare lo sviluppo del quadro clinico dei pazienti non sottoposti a terapia,¹⁰ nonché per valutare la risposta alla terapia.^{11,12,13,14} Di conseguenza, la misurazione seriale delle concentrazioni di PSA può essere uno strumento importante per monitorare i pazienti affetti da cancro della prostata e determinare l'efficacia potenziale ed effettiva dell'intervento chirurgico o di altre terapie. Altri marker biochimici, quali la fosfatasi acida prostatica (PAP) e l'antigene carcino-embrionale (CEA) mancano di specificità sufficiente per monitorare la malattia e non sono adatti per individuare gli stadi iniziali del cancro alla prostata.¹⁵

L'antigene prostatico specifico (PSA) è stato individuato e purificato da Wang e collaboratori nel 1979.¹⁶ Il PSA è una glicoproteina a catena singola con peso molecolare pari a 34.000 dalton circa, contenente il 7% di carboidrati per peso.¹⁶ Il PSA è presente nel siero essenzialmente in tre forme.¹⁷ Si ritiene che una forma di PSA venga avviluppata dall'inibitore della proteasi, l'alfa-2 macroglobulina¹⁷ e risulta mancare di immunoreattività. Una seconda forma è complessata ad un altro inibitore della proteasi, l'alfa-1 antichimotripsina (ACT).^{17,18,19} La terza forma di PSA non è complessata ad un inibitore della proteasi ed è definita PSA libero.^{17,18,19} Le ultime due forme sono determinabili immunologicamente con kit di PSA disponibili in commercio e sono denominate collettivamente PSA totale. Le concentrazioni relative delle due forme rilevabili nei campioni di pazienti e fra di essi sono variabili e ignote.²⁰ Tuttavia, si è riscontrato che la concentrazione di PSA libero solitamente è compresa tra il 5 e il 50% del PSA totale del siero.²¹

Altri studi hanno inoltre mostrato che i vari dosaggi immunologici reagiscono in modo diverso a queste due forme nel siero.^{20,21} In particolare, esistono due tipi distinti di dosaggi immunologici, basati sulla relativa risposta alle forme di PSA. Le analisi a risposta equimolare individuano le forme libere e complessate di PSA nella stessa misura, mentre si è osservato che i dosaggi non equimolari o a risposta obliqua producono un segnale per molecola di PSA libero da due a tre volte maggiore che non con il PSA-ACT. Il kit Access Hybritech PSA è un dosaggio equimolare nel quale il recupero del campione non è influenzato dal rapporto delle forme di PSA nel siero. Pertanto, il risultato ottenuto non è modificato dalle concentrazioni relative di PSA libero e PSA-ACT presenti nel campione. I risultati ottenuti con l'analisi Access Hybritech PSA non si possono applicare ai kit di altri produttori.

Studi immunoistochimici hanno dimostrato che il PSA si trova principalmente nel citoplasma delle cellule acinose prostatiche e nell'epitelio duttale.²² Il PSA è presente nel tessuto prostatico sano, iperplastico benigno e in quello maligno, nonché nel liquido prostatico e nel plasma seminale.²³ Il PSA non è stato rilevato nelle neoplasie dei polmoni, del colon, del retto, dello stomaco, del pancreas o della tiroide.²⁴ Il PSA purificato non presenta attività di fosfatasi acida e non reagisce con anticorpi anti-PAP e viceversa.²⁵ Quindi è biochimicamente e immunologicamente distinto dal PAP.

Concentrazioni elevate di PSA nel siero sono solo un possibile indice della presenza di cancro della prostata che può essere confermata solo dalla biopsia. Le concentrazioni di PSA nel siero possono essere elevate anche nel caso di ipertrofia prostatica benigna (IPB), di infiammazioni della prostata o di altri tessuti adiacenti. Generalmente, il PSA non è elevato negli uomini apparentemente sani o affetti da carcinoma non prostatico. E' pertanto necessario che i medici discutano con i pazienti dei rischi e dei vantaggi del test PSA.

A metà degli anni '90, è stato proposto per il PSA uno standard (90% PSA-ACT e 10% PSA libero) inteso ad attenuare la risposta non-equimolare di alcuni test per il PSA. Il materiale utilizzato è a base di plasma seminale umano, cui viene assegnato un coefficiente di estinzione molare diverso dallo standard per il PSA originale Hybritech Tandem. Col tempo, l'intento di definire uno "Standard di Equimolarità" è sfociato nell'adozione del preparato OMS 96/670 quale nuovo "Standard di massa" per il PSA.²⁶ La calibrazione rispetto al Primo Standard Internazionale per il PSA (OMS 96/670) comporta una variazione del dosaggio del 20% circa con relativo spostamento sulla curva della calibrazione Hybritech. Il cut-off clinico per il PSA (4,0 ng/mL) si basa sulla calibrazione Hybritech. Con la calibrazione eseguita rispetto allo Standard dell'OMS 96/670 con un cut-off rettificato di 3,1 ng/mL si è in grado di correlare i risultati con i valori clinici del test originale Hybritech Tandem.

I valori di PSA compresi fra 0,00 e 20,0 ng/mL ottenuti con la taratura Hybritech e i valori attesi corrispondenti per la taratura WHO 96/670 sono forniti nella seguente tabella di conversione.

Tabella 1.0 Valori PSA con taratura Hybritech e taratura WHO

Valori PSA con calibrazione Hybritech (ng/mL)	Valori PSA con calibrazione OMS (ng/mL)	Descrizione
0,00	0,00	Non applicabile
0,35	0,30	Velocità PSA: richiede biopsia se PSA < 4,0 ng/mL ^{27,28}
0,75	0,64	Velocità PSA sospetta di cancro alla prostata se PSA 4,0–10,0 ng/mL ^{27,28}
2,0	1,6	Velocità PSA per cancro alla prostata aggressivo ^{27,29}
2,5	2,0	Valore di PSA totale: richiede biopsia ^{29,30,31}
4,0	3,1	Valore di PSA totale: richiede biopsia ⁸
10,0	7,8	Limite superiore della soglia per la biopsia ⁸
20,0	15,6	Stratificazione del rischio di cancro alla prostata ^{32,33}

METODOLOGIA

Il dosaggio Access Hybritech PSA è un dosaggio immunoenzimatico a due siti (“sandwich”). Un campione viene aggiunto in una cuvetta di reazione con un coniugato di fosfatasi alcalina anti-PSA di topo monoclonale e particelle paramagnetiche rivestite con un secondo anticorpo monoclonale di topo anti-PSA. Il PSA nel campione si lega all'anticorpo monoclonale anti-PSA immobilizzato sulla fase solida mentre, nel contempo, il coniugato di fosfatasi alcalina anti-PSA monoclonale reagisce con un sito antigenico diverso sul campione PSA.

Dopo l'incubazione nella cuvetta di reazione, il materiale legato alla fase solida viene trattenuto in un campo magnetico, mentre il materiale non legato viene scartato. Il substrato chemiluminescente viene quindi aggiunto alla cuvetta e la luce generata dalla reazione viene misurata tramite un luminometro. La produzione di luce è direttamente proporzionale alla concentrazione di PSA presente nel campione. La quantità di analita nel campione viene determinata mediante una curva di calibrazione a più punti memorizzata.

CAMPIONE

RACCOLTA E PREPARAZIONE DEL CAMPIONE

1. Campione ideale è il siero. **Non** utilizzare campioni di plasma.
2. I campioni per il test di PSA libero devono essere prelevati prima di manipolazioni prostatiche, quali l'esplorazione rettale (DRE), il massaggio prostatico, l'ecografia transrettale (TRUS) e la biopsia prostatica. Il DRE può provocare un aumento temporaneo dei valori di PSA sia libero che totale.³⁴ Si consiglia pertanto la ripetizione del test di PSA totale in caso di valori elevati di dubbia interpretazione.³⁵ È stato inoltre dimostrato che l'agobiopsia transrettale provoca innalzamenti persistenti del PSA;³⁵ si consiglia pertanto un periodo di attesa di 6 settimane tra l'agobiopsia e il prelievo del campione per il test del PSA.
3. Utilizzare soltanto sangue prelevato con tecniche mediche comunemente accettate e versato in una provetta di raccolta senza anticoagulanti. I campioni vanno prelevati in modo da evitare l'emolisi.

4. Lasciar coagulare completamente il campione di sangue e separare il siero mediante centrifugazione.
5. **Qualora esista la possibilità che i campioni siano utilizzati per l'analisi del PSA libero, testarli (centrifugarli) e refrigerarli entro 3 ore dal prelievo di sangue.**³⁶
6. Se il campione di siero deve essere analizzato entro 24 ore dal prelievo, è necessario conservare il campione in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. I campioni conservati per tempi superiori (fino a 5 mesi) devono essere congelati a -20 °C o ad una temperatura più bassa.^{36,37} I campioni che devono essere conservati per un tempo superiore a 5 mesi devono essere congelati a -70 °C.^{36,37,38} L'operazione di congelamento-scongelamento dei campioni, anche se ripetuta, non influenza i valori di PSA libero, PSA totale o PSA libero percentuale.³⁶ Si consiglia tuttavia di ricongelare tempestivamente i campioni scongelati.
7. Campioni di siero torbidi o contenenti particelle devono essere centrifugati prima di procedere all'analisi.
8. Per preparare i campioni osservare le seguenti linee guida:
 - Assicurarsi che la fibrina e la sostanza cellulare residua siano state rimosse prima di effettuare l'analisi.
 - Per la centrifugazione, seguire le istruzioni del produttore delle provette di prelievo del sangue.
9. Ciascun laboratorio deve determinare l'accettabilità delle proprie provette di prelievo e dei prodotti per la separazione del siero. Tali prodotti possono presentare variazioni da produttore a produttore e, talvolta, da lotto a lotto.

REAGENTI

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

Kit di reagenti Access Hybritech PSA

N. rif. 37200: 100 determinazioni, 2 confezioni, 50 test/confezione

- Pronta per l'uso.
- Conservare in posizione verticale a una temperatura compresa tra 2 e 10 °C.
- Mantenere a una temperatura di 2-10 °C per almeno due ore prima dell'utilizzo sullo strumento.
- Stabile fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta se conservato a una temperatura compresa tra 2 e 10 °C.
- Stabili per 28 giorni dopo l'apertura se conservati a 2-10 °C.
- Segni di possibile deterioramento sono la rottura dello strato elastomerico sulla confezione o valori di controllo fuori range.
- Scartare la confezione di reagente qualora risulti danneggiata (per es., rottura dello strato elastomerico).

Pozzetto	Contenuto	Ingredienti
R1a:	3,37 mL	Particelle paramagnetiche rivestite di anticorpi monoclonali di topo anti-PSA sospese in tampone TRIS salino, con tensioattivo, albumina sierica bovina (BSA), sodio azide < 0,1% e 0,1% ProClin* 300.
R1b:	3,1 mL	Coniugato anticorpo monoclonale di topo anti-PSA - fosfatasi alcalina (bovina) diluito in tampone fosfato salino, con tensioattivo, BSA, proteine (murine), sodio azide < 0,1% e 0,25% ProClin 300.


*ProClin è un marchio commerciale di LANXESS Corp.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- Per uso diagnostico *in vitro*.

- Campioni di pazienti e prodotti emoderivati possono essere analizzati di routine con rischio minimo osservando la procedura indicata. Tuttavia, maneggiare questi prodotti come fonte potenziale di infezione, indipendentemente dall'origine, dal trattamento o da precedente certificazione, adottando le precauzioni adeguate e seguendo le corrette pratiche cliniche di laboratorio. Per la decontaminazione, utilizzare un disinfettante adeguato. Per la conservazione e lo smaltimento di queste sostanze e dei loro contenitori, attenersi scrupolosamente alle locali norme di legge in materia.
- Per i pericoli presentati dal prodotto consultare i seguenti paragrafi: **COMPOSIZIONE DEL REAGENTE e CLASSIFICAZIONE PERICOLI GHS.**

INGREDIENTI REATTIVI

 **ATTENZIONE**

Il conservante sodio azide può formare composti esplosivi nelle tubazioni metalliche di scarico. Vedere il bollettino NIOSH: Explosive Azide Hazard (16/8/76) (Bollettino dell'Istituto Nazionale per la Sicurezza e la Salute sul Lavoro: Rischio di esplosione del sodio azide).

Per evitare il possibile accumulo di azidi, lavare i tubi di scarico con acqua dopo lo smaltimento del reagente puro. Il sodio azide deve essere eliminato conformemente alle normative locali applicabili.

CLASSIFICAZIONE DEI PERICOLI GHS

PMP (Scompartimento R1a)

PERICOLO



H316	Provoca lieve irritazione cutanea.
H317	Può provocare una reazione allergica cutanea.
H318	Provoca gravi lesioni oculari.
H412	Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.
P273	Non disperdere nell'ambiente.
P280	Indossare guanti/indumenti protettivi e proteggere gli occhi/il viso.
P305+P351+P338	IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.
P310	Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico.
P333+P313	In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.
P362+P364	Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima dell'uso.
	Alcol lauril-etossilato 1 - 5%

miscela di: 5-cloro-2-metil - 4-isotiazol-3-one [n. CE 247-500-7]; 2-metil-4-isotiazol-3- one [n. CE 220-239-6] (3:1) < 0,05%

MxPSA - ALP
(Scompartimento R1b)

AVVERTENZA



H317	Può provocare una reazione allergica cutanea.
H412	Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.
P273	Non disperdere nell'ambiente.
P280	Indossare guanti/indumenti protettivi e proteggere gli occhi/il viso.
P333+P313	In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.
P362+P364	Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima dell'uso.

Sodio azide < 0,15%

miscela di: 5-cloro-2-metil - 4-isotiazol-3-one [n. CE 247-500-7]; 2-metil-4-isotiazol-3- one [n. CE 220-239-6] (3:1) < 0,05%

	La scheda tecnica sulla sicurezza è disponibile all'indirizzo beckmancoulter.com/techdocs
--	--

MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI CON IL KIT REAGENTE

1. Calibratori Access Hybritech PSA
N. rif. 37205
Sono disponibili due opzioni di calibrazione con i calibratori Access Hybritech PSA, ossia la calibrazione Hybritech o la calibrazione OMS.
Calibrazione Hybritech: concentrazioni di zero e approssimativamente di 0,5, 2,0, 10, 75 e 150 ng/mL
Calibrazione OMS: concentrazioni di zero e approssimativamente di 0,4, 1,7, 8, 58 e 121 ng/mL
2. Controllo di qualità (QC) Access Hybritech PSA o altro materiale di controllo disponibile in commercio.
N. rif. 37209
Il controllo di qualità (QC) Access Hybritech PSA viene fornito con due set di intervalli, un intervallo di calibrazione Hybritech e un intervallo di calibrazione OMS.
Calibrazione Hybritech: concentrazioni approssimativamente di 1,0, 15 e 90 ng/mL
Calibrazione OMS: concentrazioni approssimativamente di 0,8, 12 e 73 ng/mL
3. Diluente per campioni Access Hybritech PSA
N. rif. 37206
4. Substrato Access
N. rif. 81906
5. Tampone di lavaggio Access II, n. rif. A16792

Tampone di lavaggio UniCel DxI II, n. rif. A16793

Tampone di lavaggio per sistemi per dosaggi immunometrici UniCel DxI Access II, n. rif. A79784
(confezione di diluente da usare con la funzione di diluizione integrata nel sistema UniCel DxI).

APPARECCHIATURE E MATERIALI

R1 Kit di reagenti Access Hybritech PSA

CALIBRAZIONE

INFORMAZIONI SULLA CALIBRAZIONE

Per tutti i test è necessaria una curva di taratura attiva. Per il test Access Hybritech PSA, è necessaria una taratura ogni 28 giorni. Per istruzioni dettagliate su principi di taratura, configurazione dei calibratori, inserimento di richieste test sui calibratori e visualizzazione dei dati di taratura, consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

Le concentrazioni di PSA dipendono dallo standard di taratura utilizzato per il test. Le concentrazioni di PSA basate sulla taratura eseguita rispetto al Preparato Standard dell'OMS 96/670 differiranno significativamente dalle concentrazioni di PSA basate sulla taratura eseguita rispetto al test originale Hybritech Tandem-R. Le concentrazioni non sono intercambiabili. Qualora si cambi la taratura, le prassi di laboratorio comunemente accettate prevedono che vengano stabiliti nuovi valori di base per il monitoraggio dei pazienti.³⁹

CONTROLLO DI QUALITÀ

I materiali per il controllo qualità simulano le caratteristiche dei campioni dei pazienti e sono fondamentali per il monitoraggio della validità del sistema di analisi immunochimiche. Dato che i campioni possono essere elaborati in qualsiasi momento in formato "accesso random", piuttosto che in formato "batch", i materiali per il controllo qualità devono essere inclusi in ciascun periodo di 24 ore.⁴⁰ Comprendono il controllo di qualità Access Hybritech PSA QC o altri materiali per il controllo qualità disponibili in commercio che coprono almeno due livelli di analita. Il controllo di qualità Access Hybritech PSA QC viene fornito con due serie di range, un range di calibrazione Hybritech e un range di calibrazione OMS. Il range di QC deve corrispondere alla calibrazione utilizzata. L'uso più frequente di questi o di altri controlli è lasciato alla discrezione dell'utente nel rispetto delle buone prassi di laboratorio o dei requisiti di accreditamento del laboratorio e dei regolamenti da applicare. Per la ricostituzione e conservazione, seguire le istruzioni del produttore relative. Ogni laboratorio deve stabilire i propri valori medi e i propri intervalli di accettabilità, allo scopo di garantire prestazioni ottimali. I risultati del controllo qualità che non rientrano negli intervalli accettabili potrebbero indicare risultati di test non validi. Esaminare tutti i risultati di test generati fino a ottenere l'ultimo punto accettabile per il test di controllo qualità per l'analita. Per la visualizzazione dei risultati del controllo qualità consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

PROCEDURE DI ANALISI

COMMENTI PROCEDURALI

1. Consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system per la descrizione specifica di: installazione, avvio, principi di funzionamento, caratteristiche specifiche del sistema, istruzioni operative, procedure di taratura, limiti operativi e precauzioni, rischi, manutenzione e riparazione guasti.
2. Mescolare il contenuto delle confezioni nuove (sigillate) di reagenti capovolgendole delicatamente più volte prima di caricarle nello strumento. Non capovolgere confezioni aperte (forate).
3. Per ogni determinazione utilizzare venticinque (25) µL di campione oltre ai volumi morti del bicchierino per campioni e del sistema. Per ciascuna sessione analitica effettuata con lo strumento di diluizione presente nel sistema DxI utilizzare cinquanta (50) µL di campione oltre ai volumi morti del bicchierino per campioni e del sistema. Per il volume minimo di campione necessario consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

4. L'unità di misura di default del sistema per riportare i risultati dei campioni è ng/mL.

PROCEDURA

Per informazioni su: gestione dei campioni, configurazione dei test, richiesta test e visualizzazione dei risultati dei test, consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I risultati dei test dei pazienti vengono determinati automaticamente dal software di sistema. La quantità di analita nel campione viene determinata dalla produzione di fotoni misurata mediante i dati di calibrazione memorizzati. È possibile esaminare i risultati dei test dei pazienti utilizzando la schermata opportuna. Per istruzioni complete sulla valutazione dei risultati dei campioni, consultare i manuali del sistema e/o la guida in linea corrispondenti.

PRESENTAZIONE DEI RISULTATI

RISULTATI ATTESI

Valori attesi per l'individuazione di neoplasia prostatica

È stato condotto uno studio clinico prospettico multicentrico per valutare l'efficacia del PSA insieme all'esplorazione rettale (DRE) quale ausilio per l'individuazione del cancro della prostata.⁸ Allo studio hanno preso parte in totale 6.374 uomini di età uguale o superiore a 50 anni. Sebbene in questa sperimentazione i risultati PSA siano stati ottenuti con il test Hybritech Tandem PSA, il test Access Hybritech PSA è stato sviluppato utilizzando gli stessi anticorpi monoclonali utilizzati nel test Hybritech Tandem PSA ed è stato standardizzato per fornire la stessa validità clinica. La calibrazione OMS è stata stabilita sulla base del Primo Standard Internazionale per il PSA (OMS 96/670) ed è equiparata alla standardizzazione Hybritech Tandem (calibrazione Hybritech) mediante opportune rettifiche proporzionali affinché offrisse la medesima validità clinica della calibrazione Hybritech con il test Access Hybritech PSA.

Questo studio ha dimostrato che la maggioranza (il 72% o 93/130) dei casi di cancro individuati dal PSA e dal DRE erano prostata-circoscritti (Stadio A o B); ma ha anche dimostrato che il test per il PSA, utilizzato insieme al DRE, è più efficace nell'individuazione della neoplasia prostatica rispetto al solo DRE. È stata riscontrata una neoplasia nel 21% (126/588) dei soggetti sintomatici con un PSA elevato e/o un DRE sospetto e nel 23% (104/452) dei soggetti asintomatici con un PSA elevato e/o DRE sospetto. Le determinazioni di PSA hanno individuato il 41% (94/230) dei casi di cancro che il DRE non aveva rilevato; valori elevati di PSA superiori a 4^h ng/mL possono giustificare il ricorso a un secondo test anche se il DRE risulta negativo. Tuttavia, lo stesso vale per il contrario; anche pazienti con un DRE sospetto e un PSA normale possono richiedere un secondo test poiché il DRE ha individuato il 21% (48/230) dei casi di cancro che non erano stati riscontrati dalle misurazioni di PSA. Lo studio ha anche dimostrato che la maggior parte (68% o 69/102) dei casi di cancro individuati dal PSA quando la concentrazione era superiore a 4^h ng/mL erano prostata-circoscritti (Stadio A o B). La Tabella 2.0 mostra un sommario dei risultati di questo studio.

^h I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

Tabella 2.0 Tabella riassuntiva dei risultati dello studio clinico ^h (Numero di pazienti esaminati = 6374)

	di soggetti n (%)	di biopsie n	di tumori n	% biopsie positive (IC 95%) [†]	N. di prostataec- tomie n	N. di rapporti sugli stadi patologici n	N. di tumori organo- circoscritti (studio A o B) n (%)	N. di tumori allo stadio avanzato (studio C o D) n (%)
Tutti i soggetti	6.374 (100%)	1.040	230	22 (19,6-24,6)	135	130	93 (72%)	37 (28%)
PSA > 4,0	923 (14%)	594	182	31 (26,9-34,3)	104	102	69 (68%)	33 (32%)

Tabella 2.0 Tabella riassuntiva dei risultati dello studio clinico ^h (Numero di pazienti esaminati = 6374)(segue)

	di soggetti n (%)	di biopsie n	di tumori n	% biopsie positive (IC 95%) [†]	N. di prostatec- tomie n	N. di rapporti sugli stadi patologici n	N. di tumori organo- circo- scritti (studio A o B) n (%)	N. di tumori allo stadio avanzato (stadio C o D) n (%)
DRE +	946 (15%)	626	136	22 (18,5-25,0)	83	78	53 (68%)	25 (32%)
PSA ≤ 4,0 DRE-	4.750 (75%)	0	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
PSA > 4,0 DRE-	678 (11%)	414	94	23 (18,7-26,8)	52	52	40 (77%)	12 (23%)
PSA ≤ 4,0 DRE+	701 (11%)	446	48	11 (7,9-13,6)	31	28	24 (86%)	4 (14%)
PSA > 4,0 DRE+	245 (4%)	180	88	49 (41,6-56,2)	52	50	29 (58%)	21 (42%)

Legenda:

PSA misurata in (ng/mL)

[†] Intervallo di confidenza del 95% (limite Inferiore – limite Superiore)

+ sospetto di cancro

DRE: esplorazione rettale

- non sospetto di cancro

N/A: non disponibile - Non fa parte del protocollo di studio

^h

I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

La tabella 3.0 riporta la distribuzione dei valori PSA per età relativa a quei soggetti asintomatici dello studio clinico che risultavano negativi al test PSA e presentavano un DRE non sospetto e che quindi non sono stati sottoposti a biopsia, nonché a quei soggetti che risultavano carcinoma-negativi alla biopsia. Premesso che non è accertato che tutti questi soggetti non presentassero effettivamente patologie prostatiche, questi dati devono essere interpretati con cautela, poiché non si può affermare con certezza che tali soggetti rappresentino una popolazione realmente sana. Al momento non esistono dati che provino la sicurezza o l'efficacia dell'utilizzo di range di riferimento età-specifici.

Tabella 3.0 Distribuzione % di PSA (ng/mL) per età in soggetti asintomatici apparentemente sani^h

Età (anni)	Numero di soggetti	Concentrazione PSA (ng/mL)			
		0 - 4,0		> 4,0	
		%	(n)	%	(n)
50-59	1.273	97	(1.240)	3	(33)
60-69	1.120	92	(1.032)	8	(88)
70-79	298	90	(268)	10	(30)
> 80	30	90	(27)	10	(3)
TOTALE	2.721	94	(2.567)	6	(154)

^h

I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

Dei 6.374 pazienti studiati, 1.040 sono stati sottoposti a biopsia a causa di valori PSA elevati (> 4,0^h ng/mL) o di DRE sospetto. La Tabella 4.0 mostra la percentuale di pazienti sottoposti a biopsia e affetti da cancro come indicato dai risultati di PSA e DRE.

Tabella 4.0 Percentuale di pazienti sottoposti a biopsia e affetti da cancro come indicato dai risultati del test^h

Categoria Risultati	Percentuale di soggetti sottoposti a biopsia e affetti da cancro		Numero di soggetti sottoposti a biopsia e affetti da cancro
	%	(95% CI) ^{††}	
PSA > 4,0	31	(26,9-34,4)	182/594
DRE+	22	(18,5-25,0)	136/626
PSA ≤ 4,0 DRE+	11	(7,9-13,6)	48/446
PSA > 4,0 DRE+	49	(41,6-56,2)	88/180
PSA ≤ 4,0 DRE -	N/D		N/D
PSA > 4,0 DRE -	23	(18,7-26,8)	94/414

†† Intervallo di confidenza del 95% (limite Inferiore – limite Superiore)

^h I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

L'efficacia del PSA e del DRE nella rilevazione di neoplasie organo-circoscritte (Stadio A o B) è indicata nella Tabella 5.0.

Tabella 5.0 Rilevamento del cancro prostata-circoscritto^h

		PSA		TOTALE
		POSITIVO (> 4,0 ng/mL)	NEGATIVO (0-4,0 ng/mL)	
DRE	POSITIVO	29 (31,2%)	24 (25,8%)	53 (57%)
	NEGATIVO	40 (43,0%)	0 (0%)	40 (43%)
	TOTALE	69 (74%)	24 (26%)	93 (100%)

^h I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

Le concentrazioni di PSA nel siero, indipendentemente dai valori, non devono essere interpretate come prove definitive della presenza o assenza di cancro della prostata. Inoltre, il test per il PSA deve essere eseguito insieme al DRE, poiché è la combinazione di PSA e DRE che ha permesso di individuare il maggior numero di neoplasie. Nella diagnosi di neoplasia e per una corretta gestione dei pazienti vanno presi in considerazione anche altri test e procedure clinicamente accettabili, tuttavia per la diagnosi definitiva di cancro è necessaria la biopsia prostatica.

Valori attesi per la prognosi e la gestione dei pazienti

La Tabella 6.0 mostra la distribuzione relativa delle concentrazioni di PSA in soggetti sani, in pazienti con carcinoma prostatico e in pazienti affetti da patologie benigne. In questo studio, il 99% dei soggetti sani presentava concentrazioni di PSA pari o inferiori a 4,0^h ng/mL. La classificazione "Other" (Altro) nella categoria Cancerous (Patologie cancerose) indica leucemia, carcinoma osseo, carcinoma epatico, carcinoma cutaneo e altre patologie cancerose. La classificazione "Misc. Genitourinary" (Varie urogenitali) della categoria Non-Cancerous (Patologie non cancerose) indica pazienti affetti dalle seguenti patologie: patologia renale, orchite, prostatite, uretrite e altre affezioni dell'apparato urogenitale.

Tabella 6.0 Distribuzione % di PSA (ng/mL)^h

Categoria Clinica	n	0-4,00 (ng/mL)	4,01-10,0 (ng/mL)	10,01-20,0 (ng/mL)	20,01-40 (ng/mL)	> 40 (ng/mL)
Soggetti sani						
Uomini < 40 anni	265	100	0	0	0	0
Uomini ≥ 40 anni	207	97	3	0	0	0
Totale Uomini	472	99	1	0	0	0
Donne	388	100	0	0	0	0
TOTALE	860	99	1	0	0	0
Patologie cancerose						
Prostata						
Stadio A	70	37	33	13	6	11
Stadio B	90	29	21	12	8	30
Stadio C	128	19	9	10	13	49
Stadio D	265	12	9	11	9	59
Totale Prostata	553	19	14	11	10	46
Gastrointestinali	187	95	5	0	0	0
Genitourinarie	323	98	2	0	0	0
Mammario	91	99	1	0	0	0
Polmonare	147	95	5	0	0	0
Renale	54	96	4	0	0	0
Altro	114	95	5	0	0	0
TOTALE	1.469	68	7	4	4	17
Patologie non cancerose						
IPB	352	80	18	2	< 1	0
Varie Urogenitali	408	93	7	0	0	0
Altro	394	98	2	0	0	0
TOTALE	1.154	91	8	< 1	< 1	0

^h I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

NOTE SULLA PROCEDURA

LIMITAZIONI

1. I campioni possono essere misurati accuratamente nel range analitico compreso fra il limite minimo di rilevazione e il valore del calibratore più elevato (approssimativamente 0,008-150 ng/mL per calibrazione Hybritech o 0,008-121 ng/mL per calibrazione OMS).

- Se un campione contiene una quantità inferiore al limite minimo di rilevazione per l'analisi, riportare i risultati come inferiori a quel valore (p.e., < 0,008 ng/mL sia per la calibrazione Hybritech che per la calibrazione OMS). Se si utilizza lo strumento di diluizione presente nel sistema Dxl, il sistema riporterà i risultati calibrati con Hybritech che sono inferiori a 127,5 ng/mL come < 127,5 ng/mL e i risultati calibrati con OMS che sono inferiori a 110,5 ng/mL come < 110,5 ng/mL.
 - Se un campione contiene una quantità superiore al valore indicato per il calibratore più elevato Access Hybritech PSA Calibrator (S5), riportare i risultati come superiori a quel valore (p.e. > 150 ng/mL per taratura Hybritech o >121 ng/mL per taratura OMS). In alternativa, diluire un volume di campione con 4 o 9 volumi del diluente per campioni Access Hybritech PSA Sample Diluent o di tampone di lavaggio II. Per istruzioni su come inserire una diluizione di campione in una richiesta test consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system. Il sistema riporta i risultati adattati alla diluizione. La funzione di diluizione sulla stazione del sistema Dxl automatizza il processo di diluizione, utilizzando un volume di campione in 9 volumi di UniCel Dxl Access Immunoassay Systems Wash Buffer II, consentendo la quantificazione dei campioni fino a circa 1.500 ng/mL per la calibrazione Hybritech e 1.210 ng/mL per la calibrazione WHO. Il sistema riporta i risultati modificati in base alla diluizione.
2. Nei test anticorpali, esiste la possibilità di interferenza degli anticorpi eterofili presenti nei campioni dei pazienti. I pazienti regolarmente a contatto con animali o sottoposti a immunoterapia o a procedure diagnostiche a base di immunoglobuline o frammenti di immunoglobuline possono produrre anticorpi, p.e. HAMA, che interferiscono con gli immunodosaggi. Inoltre, i campioni dei pazienti possono presentare altri anticorpi eterofili quali gli anticorpi umani anti-capra.^{41,42}

Tali anticorpi interferenti possono portare a risultati errati. Valutare attentamente i risultati di pazienti che potrebbero presentare questi anticorpi.

3. I risultati del test Access Hybritech PSA devono essere interpretati alla luce del quadro clinico completo del paziente che comprenda: sintomatologia, anamnesi clinica, risultati di altri test e altre informazioni appropriate. Le concentrazioni di PSA nel siero non devono essere interpretate come prove assolutamente certe della presenza o assenza di cancro della prostata. Concentrazioni elevate possono registrarsi nel siero di pazienti affetti da iperplasia prostatica benigna o da altre patologie non maligne, nonché da neoplasia prostatica. Similmente, concentrazioni basse di PSA non sono necessariamente indici dell'assenza della neoplasia. I valori di PSA del siero devono essere utilizzati insieme agli altri dati del quadro clinico del paziente e di altre procedure diagnostiche, quali l'esplorazione rettale (DRE). Alcune forme precoci di cancro della prostata non verranno rilevate dal test del PSA e lo stesso vale per il DRE. La biopsia della prostata è il metodo standard utilizzato per confermare la presenza o assenza di neoplasia prostatica. Nel monitoraggio di pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un cancro della prostata, le previsioni di recidiva della neoplasia non si dovranno basare esclusivamente sui valori ottenuti dalle misurazioni seriali del PSA nel siero.
4. Il test Access Hybritech PSA non presenta alcun effetto "gancio" fino a 50.000 ng/mL sia con taratura Hybritech che con taratura OMS.
5. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo di un valore di cutoff diverso da 4,0 ng/mL per la taratura Hybritech o da 3,1 ng/mL per la taratura OMS.
6. I farmaci inibitori della 5 alfa-reduttasi possono influenzare i livelli di PSA di alcuni pazienti. Anche altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (IPB) possono influenzare tali livelli. È necessario pertanto fare attenzione nell'interpretare i risultati dei pazienti che assumono tali farmaci.
7. Le concentrazioni di PSA dipendono dallo standard di taratura utilizzato per il test. Le concentrazioni di PSA basate sulla taratura eseguita rispetto al Preparato Standard dell'OMS 96/670 differiranno significativamente dalle concentrazioni di PSA basate sulla taratura eseguita rispetto al test originale Hybritech Tandem-R. Le concentrazioni non sono intercambiabili. Qualora si cambi la taratura, le prassi di laboratorio comunemente accettate prevedono che vengano stabiliti nuovi valori di base per il monitoraggio dei pazienti.³⁹

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

RECUPERO DI DILUIZIONE (LINEARITÀ)

Dieci campioni di siero contenenti concentrazioni elevate di PSA sono stati diluiti con il diluente per campioni Access Hybritech PSA Sample Diluent e analizzati in quadruplicato a diluizioni multiple. Sono state quindi analizzate per regressione lineare le concentrazioni di PSA ottenute rispetto a quelle attese. I coefficienti di correlazione (r) sono variati tra 0,9996 e 1,000.

PROVE DI RECUPERO

A ciascuno dei cinque sieri di uomini sani si sono aggiunte concentrazioni di PSA che coprono il range dell'analisi, al fine di ottenere quattro concentrazioni corrette per ciascun siero. Si sono quindi misurate le concentrazioni di PSA nei sieri corretti. La percentuale di recupero è stata calcolata come (concentrazione osservata / concentrazione attesa) x 100%. Per la taratura Hybritech i recuperi medi dei cinque sieri erano compresi fra il 96,9% e il 101,7% con una media di recupero medio del 98,5%. Per la taratura WHO i recuperi medi dei cinque sieri erano compresi fra il 96,6% e il 101,6% con una media di recupero medio del 98,2%.

IMPRECISIONE

Questo test mostra un'imprecisione totale inferiore o pari al 7% a concentrazioni superiori a 1,4 ng/mL, e una DS inferiore o pari a 0,1 ng/mL a concentrazioni inferiori o pari a 1,4 ng/mL per calibrazione Hybritech e per calibrazione OMS. Uno studio ha determinato la riproducibilità del test Access Hybritech PSA analizzando tre controlli di PSA di origine umana in triplicato in 40 serie di analisi con UniCel DxI Access Immunoassay System. I dati presentati sono stati calcolati in base alle linee guida NCCLS EP5-A.

Tabella 7.0 Imprecisione con la calibrazione Hybritech^h

Campione	Media generale (n=132) (ng/mL ^h)	Intra-serie (DS)	Intra-serie (CV%)	Imprecisione totale (CV%)
1	0,98	0,04	4,53	5,17
2	5,04	0,21	4,10	4,41
3	37,67	1,46	3,89	4,20

^h I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

Tabella 8.0 Imprecisione con la taratura OMS

Campione	Media generale (n=132) (ng/mL)	Intra-serie (DS)	Intra-serie (CV%)	Imprecisione totale (CV%)
1	0,79	0,04	4,44	5,07
2	3,95	0,16	4,04	4,34
3	28,99	1,13	3,91	4,22

SPECIFICITÀ ANALITICA / INTERFERENZE

Campioni contenenti fino a 500 mg/dL (5 g/L) di emoglobina, 20 mg/dL (0,2 g/L) di bilirubina, 1.500 mg/dL (15 g/L) di trigliceridi e concentrazioni di proteine totali di 4,2-12,1 g/dL (42-121 g/L) non influiscono sulla concentrazione di Access Hybritech PSA in esame.

Ai campioni di siero contenenti PSA sono state aggiunte varie concentrazioni di farmaci analizzate in quadruplicato. I farmaci e le concentrazioni più elevate sono elencati di seguito. Alle concentrazioni elencate, tali farmaci non hanno mostrato interferenze con il recupero del PSA dai campioni di siero.

Tabella 9.0 Test Interferenza Farmaci (Farmaci comuni)

Farmaco	Concentrazione	Farmaco	Concentrazione
acetamminofene	0,2 mg/mL	goserelina acetato	2,5 ng/mL
aspirina	0,5 mg/mL	idrocodone bitartrato	240 ng/mL
biotina	50 ng/mL	ibuprofene	0,4 mg/mL
captopril	4 µg/mL	leuprolide acetato	8 ng/mL
cimetidina	0,1 mg/mL	lovastatina	270 ng/mL
ciproflossacina	46 µg/mL	megesterolo acetato	39,6 µg/mL
clemastina furmarato	2,7 µg/mL	metotressato	13,2 µg/mL
clomipramina cloridrato	2,7 µg/mL	metoprololo tartrato	2,7 µg/mL
ciclofosfamide	0,33 mg/mL	naprossene sodico	1 mg/mL
dossorubicina cloridrato	6,6 µg/mL	nifedipina	270 ng/mL
doxicilina iclato	2,6 µg/mL	paclitaxel	0,85 mg/mL
soluzione di estramustina fosfato	81,7 µg/mL	prednisone	1,65 µg/mL
finasteride	370 ng/mL	sildenafil	0,2 mg/mL
fluossetina cloridrato	0,55 µg/mL	sulfametossazolo	117 µg/mL
flutamide	78 ng/mL	(associato a) trimetoprima	23,4 µg/mL
furosemide	20 µg/mL	terazosina cloridrato	1,45 mg/mL

SENSIBILITÀ ANALITICA

Il livello minimo rilevabile di PSA distinguibile da zero (calibratore Access Hybritech PSA Calibrator S0) con il 95% di confidenza è < 0,008 ng/mL sia per taratura Hybritech che per taratura OMS. Tale valore viene determinato elaborando, in analisi multiple, una curva di taratura completa a sei punti, controlli e 20 replicati del calibratore zero. Il valore di sensibilità analitica viene calcolato dalla curva nel punto che si trova a due deviazioni standard dal segnale medio misurato sul calibratore zero.

Sensibilità funzionale (Limite di Quantificazione)

In letteratura, la sensibilità funzionale (clinica) del test PSA è definita in termini di precisione.⁴³ È stato quindi effettuato uno studio con l'antigene presente nel calibratore Access Hybritech PSA Calibrator sulla matrice del calibratore Access Hybritech PSA Calibrator. Lo studio, effettuato con due strumenti (una curva di calibrazione per ciascuno strumento) e due lotti di reagente, comprendeva 11 analisi e sei replicati per analisi. Una serie di dati provenienti da detto studio ha evidenziato una sensibilità funzionale < 0,019 ng/mL (dose limite superiore con un intervallo di confidenza del 95%) al 20% di CV inter-serie sia per la calibrazione Hybritech che per la calibrazione WHO.

Confronto fra Access Immunoassay Systems^h

La tabella che segue mostra i dati statistici della regressione Deming per il test Access Hybritech PSA sugli Access Immunoassay Systems.

Access Systems	N	Range di osservazione (ng/mL)	Intercetta (95% IC)	Pendenza (95% IC)	Coefficiente di correlazione r^2
Access 2 vs. Access	122	0,008-136,5	-0,12 (-0,29 a 0,042)	0,999 (0,995 a 1,002)	0,999
Synchron LXi 725 v. Access 2	64	0,1-146,5	-0,05 (-0,51 a 0,41)	0,912 (0,904 a 0,920)	0,998
UniCel DxI 800 v. Access 2	111	0,29-147,8	0,05 (-0,61 a 0,71)	0,959 (0,946 a 0,972)	0,990
UniCel DxI 600i v. Access 2	107	0,18-136,8	-0,18 (-0,382 a 0,021)	0,966 (0,960 a 0,974)	0,998
UniCel DxI 600 v. UniCel DxI 800	218	0,10-145,15	0,39 (-0,18 a 0,96)	1,005 (0,992 a 1,019)	0,990

^h I dati si basano sulla taratura Hybritech Tandem con un cutoff di 4,0 ng/mL. Il cutoff corrispondente della taratura OMS è 3,1 ng/mL.

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Per un paziente/utente/terza parte nell'Unione Europea e in paesi con identico regime normativo (Regolamento 2017/746/UE sui dispositivi medico-diagnostici in vitro): se, durante l'utilizzo di questo dispositivo o a seguito del suo utilizzo, si fosse verificato un grave incidente, si prega di segnalarlo al produttore e/o al suo rappresentante autorizzato e all'autorità nazionale incaricata.

La Sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile nel database EUDAMED all'indirizzo: ec.europa.eu/tools/eudamed

Beckman Coulter, il logo stilizzato ed i marchi commerciali dei prodotti e servizi di Beckman Coulter menzionati qui, sono marchi commerciali o marchi commerciali registrati di Beckman Coulter, Inc., negli Stati Uniti e in altri paesi.

Hybritech e Tandem sono marchi commerciali di Hybritech Incorporated, un'affiliata di Beckman Coulter, Inc.

È possibile che siano attivi uno o più brevetti. - Visitare il sito www.beckmancoulter.com/patents.

CRONOLOGIA REVISIONI

Revisione A

Nuova versione delle istruzioni per l'uso (IFU) conforme al regolamento relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVDR).

Revisione B

Traduzioni aggiornate.

Revisione C

Aggiunta di traduzioni.

Revisione D

Aggiornamento della dichiarazione sui marchi commerciali ProClin.

Revisione E

Traduzioni aggiornate.

LEGENDA DEI SIMBOLI

Il Glossario dei simboli è disponibile alla pagina beckmancoulter.com/techdocs (documento numero C02724).

BIBLIOGRAFIA


1. Sturgeon CM, et al., National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. In Chapter 3: Tumor Markers in Prostate Cancer by Lilja H., et al. Clin Chem. 2008 Dec;54(12):e11-79.
2. SEER Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>. Accessed March 2021.
3. American Cancer Society, Key Statistics for Prostate Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed March 2021.
4. Walsh PC. Why make an early diagnosis of prostate cancer. J Urol 1992;147: 853-854.
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. New Engl J Med 1991;324: 1156-1161.
6. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project-Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. Cancer 1991;67: 2949-2958.
7. Lee F, McHugh TA, Solomon MH, Dorr RP, Siders DB, Kirscht JL, Christensen LL, Mitchell A. Transrectal ultrasound, digital rectal examination, and prostate-specific antigen: Preliminary results of an early detection program for prostate cancer. Scand J Urol Nephrol 1991;137 (Suppl): 101-105.
8. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994; 151: 1283-1290.
9. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. New Engl J Med 1987;317: 909-916.
10. Stamey TA, Kabalin JN. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. J Urol 1989;141: 1070-1075.
11. Killian CS, Yang N, Emrich LJ, Vargas FP, Kuriyama M, Wang MC, Slack NH, Papsidero LD, Murphy GP, Chu TM. Prognostic importance of prostate-specific antigen for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. Cancer Res 1985;45: 886-891.
12. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha FS, Redwine E, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol 1989;141: 1076-1083.
13. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients. J Urol 1989;141: 1084-1087.
14. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. J Urol 1989;141: 1088-1090.
15. Schacht MJ, Garnett JE, Grayhack JT. Biochemical markers in prostatic cancer. Urol Clin No Amer 1984;11: 253-267.
16. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159-163.

17. Lilja H. Structure, function and regulation of the enzyme activity of prostate specific antigen. *World J Urol* 1993; 11: 188-191.
18. Lilja H, Christensson A, Dahlen V, et al. Prostate-specific antigen in human serum occurs predominately in complex with alpha 1 antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991;37:1618-1625.
19. Graves HC. Standardization of immunoassays for prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 72: 3141-3144.
20. Graves HC. Issues on standardization of immunoassays for prostate-specific antigen. *Clin Invest Med* 1993; 16: 415-424.
21. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology* 1995;45: 729-744.
22. Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TA, Murphy GP, Wang MC, Morales AR. Prostate specific antigen: An immunological marker for prostate neoplasms. *Cancer* 1981; 48: 1229-1232.
23. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostatic antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2: 89-96.
24. Frankel AE, Rouse RV, Wang MC, Chu TM, Herzenberg LA. Monoclonal antibodies to a human prostate antigen. *Cancer Res* 1982; 42: 3714-3717.
25. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients *Cancer Res* 1980; 40: 2428-2432.
26. Stamey TA, Teplow DB, Graves HC. Identity of PSA purified from seminal fluid by different methods: comparison by amino acid analysis and assigned extinction coefficients. *Prostate* 1995;27:198-203.
27. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*. 1992; 267:2215-20.
28. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1521-7.
29. Punglia RS, D' Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Eng J Med*. 2003;349:335-342
30. Catalona WJ, Smith BS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostatic examination: Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277:1452-1455.
31. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, et al. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/mL: Relationship to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165:757-760.
32. Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, Robinson MR, Appleyard, I. The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol* 1988 Dec;62(6):584-9.
33. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280:969,1998.
34. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW, Catalona WJ. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol* 1997; 157: 195-198.

35. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol 1992; 147: 810-814.
36. Woodrum DL, French C, Shamel LB. Stability of free PSA in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions. Urology 1996; 48 (Suppl): 33-39.
37. Woodrum DL, French CF, Hill TM, Roman SJ, Slatore HL, Shaffer JL, York LG, Eure KL, Loveland KG, Gasior GH, Southwick PC, Shamel LB. Analytical performance of the Tandem®-R free PSA immuno-assay measuring free prostate specific antigen. Clin Chem 1997; 43:1203-1208.
38. Woodrum DL, York L. Two year stability of free and total PSA in frozen serum samples. Urology 1998; 52: 247-251.
39. Lilja H, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG): Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic, Prostate Cancer (Section B), Draft 2006. National Academy of Clinical Biochemistry.
40. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC ⇒ QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
41. Kricka L. Interferences in immunoassays - still a threat. Clin Chem 2000; 46: 1037-1038.
42. Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48: 613 - 621.
43. Approved Guidelines - Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation, EP17-A. October 2004. National Committee for Clinical Laboratory Standards.

EC	REP
----	-----

 Beckman Coulter Ireland Inc., Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Co. Clare, Ireland +(353) (0) 65 683 1100

 Beckman Coulter, Inc., 250 S. Kraemer Blvd., Brea, CA 92821 U.S.A.
+(1) 800-854-3633
www.beckmancoulter.com