

Kasuistik

Ugeskr Læger 2022;184:V05220360

Kliniske implikationer af falsk forhøjet prostataspecifikt antigen

Josefine Freyberg¹, Hiba Iraq¹, Thomas Helgstrand^{2, 3}, Redas Trepikas⁴ & Esther Agnete Jensen⁵

1) Klinisk Biokemisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Urinvejskirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 3) Copenhagen Prostate Cancer Center, Urinvejskirurgisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Onkologisk Afdeling, Sjælland Universitetshospital, Roskilde 5) Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved, Slagelse og Ringsted Sygehuse

Ugeskr Læger 2022;184:V05220360

Heterofile antistoffer kan interagere i biokemiske analyser, hvor man anvender immunkemiske metoder såsom og målinger af prostataspecifikt antigen (PSA) og thyroideastimulerende hormon (TSH) [1, 2]. Derved kan der måles falsk forhøjede, eller sjældnere falsk for lave, resultater med mulige kliniske konsekvenser. Her beskrives to patientforløb, hvor der blev målt falsk forhøjet PSA-niveau, og de kliniske implikationer det medførte.

SYGEHISTORIER

I. En 73-årig asymptomatisk mand fik målt PSA-niveauet til 58 µg/l. Prostata blev vurderet til at være moderat forstørret med diskret palpabel knude. Prostatabiopsier var uden malignitet, og knoglescintigrafi (KS) var uden metastasesuspekter læsioner. Efterfølgende PSA-kontrol viste stigning til 70 µg/l, og MR-skanning af prostata viste moderat suspekt forandring (sv.t. Prostate Imaging - Reporting and Data System (PI-RADS)-score på 3). MR-guidede biopsier var uden malignitet, og rektal eksploration (RE) blev gentaget uden malignitetssuspicio. Ved efterfølgende PSA-kontroller var der fortsat stabile målinger med værdier på 58-70 µg/l, og en kontrol-MR-skanning af prostata viste benigne læsioner (PI-RADS score 2). Herefter blev forløbet afsluttet.

Patienten blev 6 mdr. senere genhenvist asymptomatisk med PSA > 2.000 µg/l. RE var normal, og KS samt CT af thorax og abdomen (CTTAB) gav ikke mistanke om metastaser. Prostatabiopsier var uden malignitet. Patienten blev henvist til second opinion i en anden region, hvor PSA-niveauet blev målt til 1,8 µg/l. Det blev konkluderet, at PSA-målingerne var påvirket af interferens, og at patienten ikke havde prostatakraft.

II. En 64-årig mand blev diagnosticeret med prostatakraft med et PSA-niveau på 35 µg/l. KS, MR-skanning af columna og CTTAB var alle uden mistanke om metastaser. Tumorklassifikationen var cT1cN0M0. Patienten blev tilbudt kurativt intenderet strålebehandling med neoadjuverende medicinsk kastration i form af luteinising hormone-releasing hormone-agonist. Ved en efterfølgende kontrol blev PSA målt til 62 µg/L, og på en MR-skanning blev der set enkelte sklerotiske foci tydende på metastaser. Der blev suppleret med antiandrogen behandling (tbl. bicalutamid).

Et år efter blev PSA-niveauet målt til 36 µg/l, og på KS var der regression af forandringerne. Cholin-PET var uden sikre tegn til metastaser, og bicalutamidbehandlingen blev seponeret. Ved næste kontrol blev PSA-niveauet målt til 39 µg/l. Patienten blev vurderet til at have kastrationsresistent prostatakraft og blev tilbudt androgenreceptor-pathwayinhibitor i form af enzalutamid. Kort efter fik patienten hjertestop grundet STEMI. Han blev genoplivet og behandlet med ballonudvidelse og stents. Han blev fulgt over 30 måneder, hvor målingerne af PSA-niveauet lå på 36-79 µg/l, og CTTAB og KS blev udført fire gange, uden at der blev fundet tegn til metastaser. Pga.

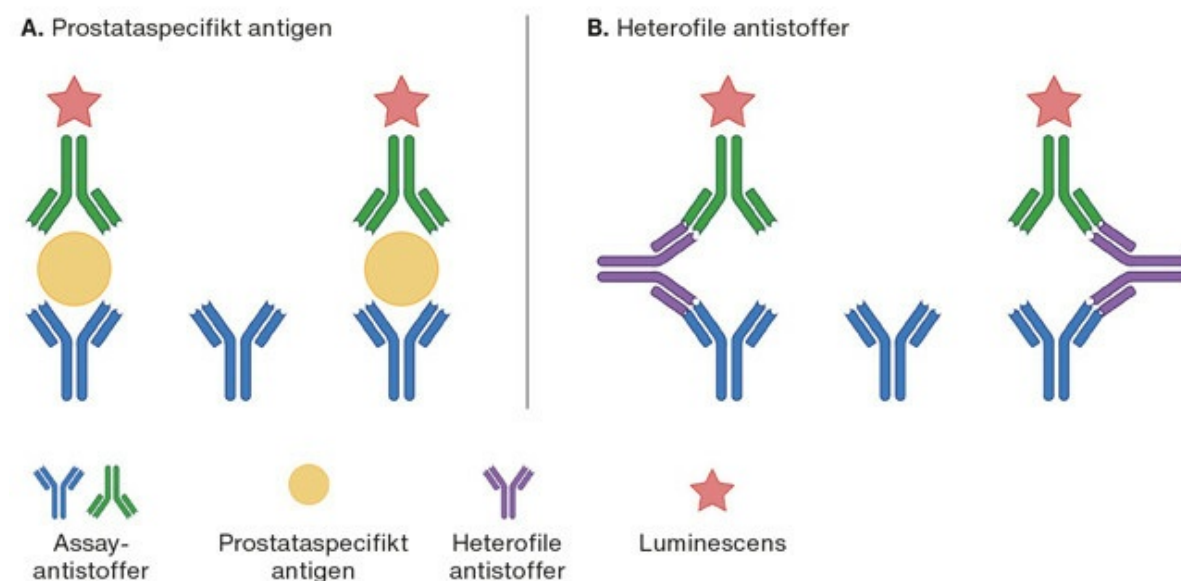
analysetekniske problemer blev interferens i analysen undersøgt. PSA blev analyseret med samme type apparat på et andet hospital og med to andre metoder. Resultaterne viste koncentrationer på 77-80 µg/l på den oprindelige metode og < 0,1 µg/l på de to andre metoder.

DISKUSSION

Heterofile antistoffer (HA) er svage immunoglobuliner med nonspecifik affinitet. De kan medføre falsk forhøjede værdier i flere immunkemiske analyser såsom målinger af følgende: PSA, TSH, humant choriogonadotropin og troponin I [2]. Andre former for interferens kan ses ved f.eks. forhøjet lipidniveau, hæmolyse eller stort indtag af biotin. Begge patienter fik målt PSA ved sandwich-chemiluminescence-immunoassay på Siemens' Dimension Vista-apparatur. Her bindes PSA mellem to assayantistoffer, hvilket medfører emission af lys, hvis intensitet er direkte proportional med koncentrationen af PSA [2] (Figur 1). HA kan krydsbinde assayantistofferne og dermed medføre falsk forhøjede værdier. HA-interferens kan undersøges ved at måle PSA-niveauet med to eller flere forskellige analysemetoder, hvor tilsvarende resultater taler imod interferens.

FIGUR 1 A. Illustration af binding af prostataspecifikt antigen mellem assayantistoffer ved sandwich-chemiluminescence-immunoassay. **B.** Her ses, hvordan heterofile antistoffer binder til assayantistofferne, hvilket dermed kan medføre falsk forhøjede målinger.

Illustration skabt i Biorender.com.



De kliniske implikationer ved interferens i PSA-analysen kan være mange. Hos patienten i sygehistorie I medførte interferens unødige diagnostiske undersøgelser med flere transrektalt guidede biopsier, som udsatte patienten for unødigt psykisk belastning og risiko for infektion [3, 4]. Patienten i sygehistorie II ville formentlig have fået reduceret kastrationsbehandlingen til 6 mdr., hvis PSA-niveauet havde været lavere. Der var usikkerhed om metastasering på KS, men havde dette været afkræftet, kunne patienten have undgået behandling med enzalutamid og bicalutamid. Begge disse stoffer samt kastrationsbehandlingen kan medføre betydelige kardielle, metaboliske og psykiske bivirkninger.

Prævalensen af falsk forhøjet PSA er estimeret til 0,3% for PSA-stigning fra < 0,1 ng/ml til 0,1-1,0 ng/ml [5]. Interferens med heterofile antistoffer er sjælden og giver normalt meget høje koncentrationer. Hvis de kliniske

fund ikke korrelerer med biokemien, bør analyseinterferens altid overvejes, og der bør rettes henvendelse til den lokale klinisk biokemiske afdeling.

Korrespondance *Josefine Freyberg*. E-mail: josje@regionsjaelland.dk

Antaget 9. august 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. september 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05220360

SUMMARY

Clinical implications of falsely elevated prostate-specific antigen

Josefine Freyberg, Hiba Iraqi, Thomas Helgstrand, Redas Trepiakas & Esther Agnete Jensen

Ugeskr Læger 2022;184:V05220360

Heterophile antibodies can cause falsely elevated levels of prostate-specific antigen (PSA), which is illustrated in this case report with two patient cases. In the first case, the falsely elevated PSA resulted in thorough and unnecessary examinations with multiple transrectal biopsies causing psychological distress and a risk of infection. In the second case, a patient was diagnosed with prostate cancer, and falsely rising levels of PSA possibly resulted in prolonged treatment with medical castration. These cases underline the importance of suspecting interference, when clinical findings and PSA levels do not match.

REFERENCER

1. Pedrosa W, Teixeira L. Interference of heterophilic antibodies with free prostate-specific antigen in the Beckman-Coulter (Unicel DxI) assay, inverting the free/total prostate-specific antigen ratio. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 4):344-5.
2. Domínguez A, Bayó M, Muñoz-Rodríguez J et al. Repeated spurious elevation of serum prostate-specific antigen values solved by chemiluminescence analysis: a possible interference by heterophilic antibodies. *Korean J Urol.* 2015;56(11):785-7.
3. Kawa SM, Benzon Larsen S, Helgstrand JT et al. What is the risk of prostate cancer mortality following negative systematic TRUS-guided biopsies? *BMJ Open.* 2020;10(12):e040965.
4. Friberg AS, Brasso K, Larsen SB et al. Risk of depression after diagnostic prostate cancer workup – a nationwide, registry-based study. *Psychooncology.* 2021;30(11):1939-1947.
5. Anderson CB, Pyle AL, Woodworth A et al. Spurious elevation of serum PSA after curative treatment for prostate cancer: clinical consequences and the role of heterophilic antibodies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(2):182-8.