



CEA

For use on IMMULITE® 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 CEA

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the quantitative measurement of carcinoembryonic antigen (CEA) in serum, as an aid in the management of cancer patients and in the assessment of prognosis.

Catalog Number: **L2KCE2** (200 tests), **L2KCE6** (600 tests)

Test Code: **CEA** Color: **Light Green**

Summary and Explanation

Carcinoembryonic antigen (CEA) comprises a heterogeneous family of glycoproteins ranging in weight from 175,000 to 200,000 daltons due to varying carbohydrate and amino acid content. Its biological function is not well defined, but it may play a role in intercellular recognition, regulation of the immune response, and metastasis of colorectal cancer.⁶ The name derives from the previous belief that CEA occurred only in gastrointestinal carcinomas and the fetal digestive tract. Elevated levels have since been detected in a number of malignant and nonmalignant conditions of the gastrointestinal tract and other sites. These conditions include various hepatic diseases; inflammatory lesions, particularly of the gastrointestinal tract; infections; trauma; infarction; collagen vascular disease; renal impairment; and smoking (current and past).² CEA also occurs at low levels in normal colon and other tissues. Serum values in healthy adults are generally less than 5 ng/mL.⁷ Though serum values exceeding five times the normal range usually indicate malignancy, values seen in malignant and nonmalignant conditions can overlap considerably, ruling out the use of CEA as a screen for malignancy. The value of CEA measurement lies, instead, in patient prognosis, status assessment, and monitoring.

Until 1980, the only assay method for CEA used in the United States was a radioimmunoassay requiring extraction. Since then, several other nonextraction RIAs and sandwich-type EIAs have been developed for use on serum and plasma samples.

CEA levels at diagnosis of colorectal carcinoma (CRC) correlate with prognosis.⁵ Elevated preoperative serum CEA predicts increased risk of recurrence⁶ or hepatic metastases.⁴ The site of the primary cancer may influence interpretation of elevated CEA: in colon carcinomas, high CEA levels indicate a poor prognosis, but not necessarily so in rectal carcinomas.⁹ In addition, monitoring levels during chemotherapy before surgery can be informative, and failure of CEA to fall during preoperative radio-therapy usually indicates the presence of a tumor outside the field of radiation and a poorer prognosis.³ Preoperative elevated CEA has also been observed to correlate inversely with estimated mean time to recurrence,⁴ and to correlate directly with degree of tumor stage, thickness, and differentiation in CRC patients at diagnosis.^{3,4,9} CEA is not always elevated, however, in sera of those with poorly differentiated CRCs, which produce less CEA but which are more aggressive than moderately or well-differentiated carcinomas.^{3,6} Rising CEA is deemed the most accurate indicator of recurrence in CRC.^{5,8} Levels decrease to normal in nearly all patients after complete resection of CRCs, usually within 4 to 6 weeks after surgery.³ Failure to decline after surgery may suggest incomplete resection,⁵ and increasing levels can precede recurrent CRCs an average of 4 to 6 months before they are clinically evident in about two-thirds of cases.^{3,5,8} Rising CEA levels have also been used to assist in selecting candidates for second-look surgery, in conjunction with antibody imaging using radiolabeled antibodies against CEA to provide information on tumor location.³ Several studies have suggested a correlation between the rate of rise in CEA and the presence or probability of hepatic metastases: more rapid rises are seen with hepatic metastases than with

localized recurrences and resectable localized tumors. In some cases, it has been CEA that signaled the asymptomatic recurrences.⁴

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 CEA is a solid-phase, two-site sequential chemiluminescent immunometric assay.

Incubation Cycles: 2 × 30 minutes

Specimen Collection

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

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

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

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants. IMMULITE 2000 CEA has not been tested with all possible variations of tube types. Consult the section on Alternate Sample Types for details on tubes that have been tested.

Volume Required: 15 µL serum

Storage: 7 days at 2–8°C or for longer periods at –20°C.

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.¹⁵⁻¹⁷

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



**H318,
P280, P264,
P305 +
P351 +
P310**

Danger! Causes serious eye damage.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Wash hands thoroughly after handling. IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician. **Contains:** tetrasodium ethylene diamine tetraacetate; CEA Reagent Wedge A

Harmful to aquatic life with long lasting effects.

**H412
P273, P501**

Avoid release to the environment. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations. **Contains:** sodium azide; CEA Adjustors

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.

CEA Bead Pack (L2CE12)

With barcode. 200 beads, coated with monoclonal murine anti-CEA antibody. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KCE2: 1 pack **L2KCE6:** 3 packs

CEA Reagent Wedge (L2CEA2)

With barcode. 11.5 mL buffer/murine serum matrix, with preservative; 11.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal rabbit anti-CEA antibody in buffer, with preservative. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KCE2: 1 wedge **L2KCE6:** 3 wedges

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

CEA Adjustors (LCEL, LCEH)

Two vials (Low and High) of lyophilized CEA in a CEA-free human serum, with preservative. Reconstitute each vial with **3.0 mL** distilled or deionized water. Let stand for 30 minutes. Mix by gentle swirling or inversion until the lyophilized material is fully dissolved. Stable at 2–8°C for 7 days after reconstitution, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KCE2: 1 set **L2KCE6:** 2 sets

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

Kit Components Supplied Separately

Multi-Diluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

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

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

Barcode labels are provided for use with the diluent. Before use, place an appropriate label on a 16 × 100 mm test tube, so that the barcodes can be read by the on-board reader.

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

L2SUBM: Chemiluminescent Substrate

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Probe Cleaning Kit

LRXT: Reaction Tubes (disposable)

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

L2ZC: 250 Sample Diluent Tube Caps

Also required

Distilled or deionized water; test tubes; controls

Assay Procedure

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

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

Recommended Adjustment Interval:
2 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 CEA.

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

Based on its relationship to IMMULITE CEA (see Method Comparison), the IMMULITE 2000 CEA procedure can be expected to have essentially the same reference ranges.

A reference range study for IMMULITE CEA was performed using serum samples from adult volunteers, including both men and nonpregnant women ranging from approximately 20 to 70 years of age (central 95%: 22–64 years, median: 40 years). The subjects were in apparent good health, based on a questionnaire.

Blood samples were collected in France, Germany, the Netherlands and Portugal. Results were generated by an independent laboratory in the Netherlands using IMMULITE kits. (The samples were collected in plain glass tubes without anticoagulants, gel barriers, or clot-promoting additives, and assayed in singlicate.)

Medians and 95th percentiles for relevant subgroups are tabulated below. Percentiles were determined nonparametrically.

Group	Median	95%ile	Units	n
Male Smokers	2.1	6.2	ng/mL	153
Male Nonsmokers	1.1	3.4	ng/mL	226
Female Smokers	1.3	4.9	ng/mL	81
Female Nonsmokers	0.8	2.5	ng/mL	262

Results from another study with the IMMULITE CEA assay are shown in the two tables below. The study was conducted at three sites in the United States. Included are individual results from 153 subjects in apparent good health (both smokers and nonsmokers); individual results from 243 patients with various nonmalignant diseases; and a total of 1382 samples (some collected during serial monitoring) from 657 patients with various types of cancer.

Patient Category	n	Median	95 %ile
Normal subjects			
Nonsmokers	86	1.2	4.1
Smokers	67	2.1	9.8
Nonmalignant Diseases			
Pulmonary Diseases	32	2.8	11.2
Renal Diseases	19	1.5	6.3
Hepatitis	47	1.9	8.5
Thyroid Diseases	65	1.1	4.9
Other Nonmalignant Diseases	80	1.9	13.6
Malignant Diseases			
Bladder Cancer	27	1.5	83.1
Breast Cancer	46	4.1	2230
Colorectal Cancer	944	5.1	849
Esophageal Cancer	44	4.5	323
Lung Cancer	52	4.8	355
Ovarian Cancer	50	1.3	24.6
Renal Cancer	39	1	3.5
Pancreatic Cancer	19	19.4	495
Stomach Cancer	25	56.5	277
Prostate Cancer	29	1.2	13.2
Rectal Cancer	21	1.4	23.8
Other Cancers	86	2	233

Patient Category	n	Percent of Samples in Range (ng/mL)			
Group		0–3.0	3.1–5.0	5.1–10	>10
Normal Subjects					
Nonsmokers	86	90.7%	7.0%	2.3%	0.0%
Smokers	67	71.6%	14.9%	9.0%	4.5%
Nonmalignant Diseases					
Pulmonary Diseases	32	62.5%	12.5%	18.8%	6.3%
Renal Diseases	19	73.7%	15.8%	10.5%	0.0%
Hepatitis	47	74.5%	10.6%	12.8%	2.1%
Thyroid Diseases	65	92.3%	3.1%	4.6%	0.0%
Other Nonmalignant Diseases	80	70.0%	12.5%	10.0%	7.5%
Malignant Diseases					
Bladder Cancer	27	70.4%	18.5%	3.7%	7.4%
Breast Cancer	46	43.5%	13.0%	10.9%	32.6%
Colorectal Cancer	944	36.1%	13.1%	15.8%	35.0%
Esophageal Cancer	44	34.1%	22.7%	9.1%	34.1%
Lung Cancer	52	38.5%	13.5%	7.7%	40.4%
Ovarian Cancer	50	86.0%	2.0%	6.0%	6.0%
Renal Cancer	39	89.7%	7.7%	0.0%	2.6%
Pancreatic Cancer	19	31.6%	5.3%	0.0%	63.2%
Stomach Cancer	25	36.0%	0.0%	8.0%	56.0%
Prostate Cancer	29	69.0%	24.1%	3.4%	3.4%
Rectal Cancer	21	71.4%	14.3%	0.0%	14.3%
Other Cancers	86	58.1%	12.8%	8.1%	20.9%

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

Limitations

Patients with confirmed carcinoma often have pretreatment CEA levels in the same range as healthy persons. Elevated CEA levels are frequently observed in smokers, in cancer patients and in patients with a variety of nonmalignant diseases and inflammatory conditions. Therefore, a serum CEA level, regardless of its value, should not be interpreted as absolute evidence for the presence or absence of malignant disease. The CEA value should

be used in conjunction with information available from clinical evaluation and other diagnostic procedures. The IMMULITE 2000 CEA assay should not be used as a cancer screening test.

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.¹²⁻¹⁴ 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* 1998;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

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

Calibration Range: Up to 550 ng/mL

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

Analytical Sensitivity: 0.15 ng/mL

High-dose Hook Effect:

None up to 250,000 ng/mL

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

Linearity: Samples were assayed under various dilutions. (See "Linearity" table for representative data.)

Recovery: Samples spiked 1 to 19 with three CEA solutions (2520, 4160 and 5580 ng/mL) were assayed. (See "Recovery" table for representative data.)

Specificity: The antibodies used in the IMMULITE 2000 CEA procedure are highly specific for CEA. (See "Specificity" table.)

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

Biotin:

Biotin Test Level (ng/mL)	CEA Concentration (ng/mL)	
	3.6	210
	Bias (%)	
2.0	2	3
5.0	12	0
9.0	7	4
19.0	17	0
32.0	19	16
100	23	22
1500	25	23

Specimens that contain biotin at a concentration of 2 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to falsely elevated results for patient samples.

The recommended adult daily dietary intake for biotin is 30 µg/day. Over the counter dietary supplements promoted for use in hair, skin and nail health may contain 5–100 mg of biotin, with recommendations to take multiple pills per day. Pharmacokinetic studies in healthy adults have shown that, in subjects ingesting 5 mg, 10 mg, and 20 mg of biotin, serum concentrations of biotin can reach up to 73 ng/mL, 141 ng/mL, and 355 ng/mL, respectively.¹⁸ Subjects who take up to 300 mg of biotin per day may

have plasma biotin levels as high as 1160 ng/mL.¹⁹

Hemolysis: Presence of hemoglobin in concentrations up to 381 mg/dL 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.

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 10 volunteers into plain, heparinized, EDTA and Becton Dickinson SST® vacutainer tubes. Equal volumes of the matched samples were spiked with various concentrations of carcinoembryonic antigen, to obtain values throughout the calibration range of the assay, and then assayed by the IMMULITE 2000 CEA procedure.

(Heparin) = 0.96 (Serum) – 0.45 ng/mL
r = 0.992

(EDTA) = 1.0 (Serum) – 0.91 ng/mL
r = 0.995

(SST) = 0.99 (Plain Tubes) + 0.97 ng/mL
r = 0.990

Means:

40.9 ng/mL (Serum)
38.9 ng/mL (Heparin)
40.0 ng/mL (EDTA)
41.4 ng/mL (SST)

Method Comparison: The assay was compared to IMMULITE CEA assay on 48 samples. (Concentration range: approximately 2.1 to 550 ng/mL. See graph.) By linear regression:

(IML 2000) = 1.06 (IML) + 5.0 ng/mL
r = 0.989

Means:

204 ng/mL (IMMULITE 2000)
187 ng/mL (IMMULITE)

References

- 1) Beard DB, Haskell CM. Carcinoembryonic antigen in breast cancer. Am J Med 1986 Feb;80:241-5.
- 2) Begent R. The value of carcinoembryonic antigen measurement in clinical practice. Ann Clin Biochem 1984;21: 231-8.
- 3) Begent R, Rustin GJS. Tumour markers: from carcinoembryonic antigen to products of hybridoma technology. Cancer Surv 1989;8(1):107-21.
- 4) Cooper EH, de Mello Jr. JP, Giles GR. Biochemical markers in gastrointestinal malignancies. Arq Gastroenterol 1989;26(4):131-40.
- 5) Fantini GA, DeCosse JJ.

Surveillance strategies after resection of carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1990;171:267-73. 6) Jessup JM, Thomas P. Carcinoembryonic antigen: function in metastasis by human colorectal carcinoma. Cancer Metastasis Rev 1989;8:263-80. 7) Nisselbaum JS, Smith CA, Schwartz D, Schwartz MK. Comparison of Roche RIA, Roche EIA, Hybritech EIA, and Abbott EIA methods for measuring carcinoembryonic antigen. Clin Chem 1988;34(4):761-4. 8) Sardi A, Agnone CM, Nieroda CA, Mojzisek C, Hinkle G, Ferrara P, et al. Radioimmunoguided surgery in recurrent colorectal cancer: the role of carcinoembryonic antigen, computerized tomography, and physical examination. South Med J 1989;82:1235-9. 9) Sener SF, Imperato JP, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester J. The use of cancer registry data to study preoperative carcinoembryonic antigen level as an indicator of survival in colorectal cancer. CA 1989;39(1):50-7. 10) Shinkai T, Saijo N, Tominaga K, Eguchi K, Shimizu E, Sasaki Y, et al. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement for monitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. Cancer 1986;57:1318-23. 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards, Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture, 3rd ed, NCCLS Document H3-A3, 1991. 12) 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. 13) Hansen HJ et al. Solving the problem of antibody interference in commercial "sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen. Clin Chem 1989;35:146-51. 14) Schroff RJ et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. Cancer Res 1985;45:879-85. 15) 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. 16) 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. 17) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030. 18) Grimsey P, et al. 2017. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. Int. J. Pharmacokinet. 2(4), 247-256. 19) Piketty ML, et al. 2017. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. Clin Chem Lab Med. 55(6):817-825.

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

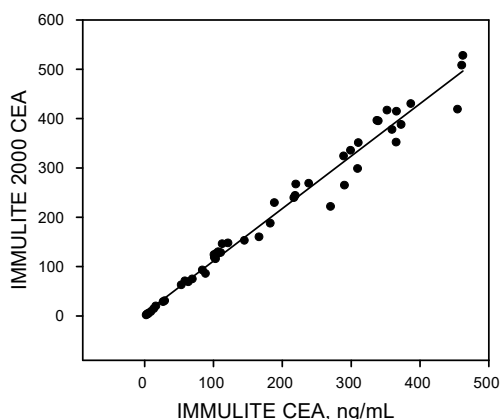
Precision (ng/mL)

	Mean ³	Within-Run ¹		Total ²	
		SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	6.0	0.18	3.0%	0.58	9.8%
2	15.8	0.58	3.7%	1.2	7.6%
3	54	1.48	2.7%	2.45	4.5%

Linearity (ng/mL)

	Dilution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	16 in 16 ⁵	12	—	—
	8 in 16	5.8	6.0	97%
	4 in 16	2.8	3.0	93%
	2 in 16	1.4	1.5	93%
	1 in 16	0.7	0.8	88%
2	16 in 16	26	—	—
	8 in 16	13	13	100%
	4 in 16	6.3	6.5	97%
	2 in 16	3.1	3.3	94%
	1 in 16	1.5	1.6	94%
3	16 in 16	44	—	—
	8 in 16	22	22	100%
	4 in 16	11	11	100%
	2 in 16	5.2	5.5	95%
	1 in 16	2.4	2.8	85%
4	16 in 16	145	—	—
	8 in 16	75	73	103%
	4 in 16	38	36	106%
	2 in 16	19	18	106%
	1 in 16	9.4	9.1	103%
5	16 in 16	243	—	—
	8 in 16	130	122	107%
	4 in 16	62	61	102%
	2 in 16	30	30	100%
	1 in 16	14	15	93%

Method Comparison



(IML 2000) = 1.06 (IML) + 5.0 ng/mL
r = 0.989

Recovery (ng/mL)

	Solution ¹	Observed ²	Expected ³	%O/E ⁴
1	—	23	—	—
	A	141	148	95%
	B	220	230	96%
	C	283	301	94%
2	—	73	—	—
	A	189	195	97%
	B	274	277	99%
	C	333	348	96%
3	—	85	—	—
	A	200	207	97%
	B	276	289	96%
	C	328	360	91%
4	—	117	—	—
	A	238	237	101%
	B	329	319	103%
	C	388	390	99%

Specificity

Compound ¹	ng/mL Added ²	% Cross reactivity ³
Chondroitin sulfate	270,000	ND
Dextran sulfate	50,000	ND
Hyaluronic acid	500,000	ND
Heparin sodium	6,000,000	ND
AFP	10,000	ND
Ferritin	10,000	ND
HCG	10,000	ND
PAP	1000	ND
PSA	1000	ND
Prolactin	500	ND

ND: not detectable⁴

Deutsch. Precision: ¹Intra-Assay, ²Gesamt, ³Mittelwert, ⁴SD, ⁵CV (Variationskoeffizient).

Linearity: ¹Verdünnung, ²Beobachtet (B), ³Erwartet (E), ⁴% B/E, ⁵8 in 8. **Recovery:** ¹Lösung, ²Beobachtet (B), ³Erwartet (E), ⁴% B/E. **Specificity:** ¹Verbindung, ²zugesezte Menge, ³% Kreuzreaktivität, ⁴NN: Nicht nachweisbar.

Method Comparison: CEA

Español. Precision: ¹Intraensayo, ²Total, ³Media, ⁴DS, ⁵CV. **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: CEA

Français. Precision: ¹Intraessai, ²Total, ³Moyenne, ⁴DS, ⁵CV. **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: ACE

Italiano. Precision: ¹Intra-serie, ²Totale, ³Media, ⁴SD, ⁵CV (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:** CEA

Português. Precision: ¹Entre-ensaios, ²Total, ³Média, ⁴SD, ⁵Coefficiente 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 reacção cruzada, ⁴ND: não detectável. **Method Comparison:** ACE

Deutsch

CEA - IMMULITE® 2000

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — zur quantitativen Messung von CEA im Serum, als Hilfestellung in der Behandlung von Krebspatienten und zur Abschätzung der Prognose.

Artikelnummern: L2KCE2 (200 tests), L2KCE6 (600 tests)

Testcode: **CEA** Farbe: **hellgrün**

Klinische Relevanz

Das carcinoembryonale Antigen (CEA) gehört zur Gruppe der tumorassoziierten Antigene und fasst eine heterogene Familie von Glycoproteinen mit Molekulargewichten von 175 000 bis 200 000 Dalton zusammen, die sich im Kohlenhydratgehalt und ihrer Aminosäuresequenz unterscheiden. Über seine biologische Funktion ist noch wenig bekannt, jedoch wird angenommen, dass es eine Rolle bei der interzellulären Erkennung, der Regulation der Immunantwort und Metastasierung

kolorektaler Tumore spielt.⁶ Seine Bezeichnung geht auf die frühere Annahme zurück, dass CEA ausschließlich in gastrointestinalen Tumoren und im fetalen Verdauungstrakt gefunden wird. Erhöhte Konzentrationen wurden seither jedoch in einer ganzen Reihe gutartiger und maligner Erkrankungen des Gastrointestinal-Traktes und anderer Organe gefunden. Dazu zählen verschiedene Erkrankungen der Leber, entzündliche Prozesse des Gastrointestinal-Traktes, Infektionen, schweren Verletzungen, Infarkten, vaskuläre Bindegewebserkrankungen, Nierenversagen, und Rauchen (sowohl akut als auch ehemals).² Daneben findet sich CEA in niedriger Konzentration im normalen Darm und anderen Geweben. Auf Basis der Serumkonzentration gesunder Erwachsener von unter 5 ng/ml⁷ sind Werte, die diesen Normalwert um das 5-fache übersteigen als Hinweis auf eine maligne Erkrankung zu werten. Da die bei gut- und bösartigen Erkrankungen gefundenen Serumkonzentrationen jedoch überlappen können, eignet sich CEA nicht als allgemeiner Screening-Parameter für maligne Entartungen. Der Wertigkeit der CEA-Bestimmung liegt vielmehr in der Prognosestellung, Statusbestimmung und Verlaufskontrolle.

Bis 1980 wurde CEA in den USA ausschließlich mit einem Radioimmunoassay nach Extraktion bestimmt. Seitdem wurden zahlreiche neue Testsysteme — RIA's, und immunometrische Verfahren (IRMA's und EIA's) — zur direkten Bestimmungen des CEA ohne Extraktion aus Serum- oder Plasmaproben entwickelt.

Die CEA-Spiegel zum Zeitpunkt des Nachweises eines kolorektalen Karzinomes (CRC) korrelieren mit der Prognose des Patienten.⁵ Erhöhte präoperative CEA-Serumkonzentrationen spiegeln ein erhöhtes Risiko des Patienten für Ein Rezidiv oder Lebermetastasen wider. Die Interpretation eines erhöhten CEA-Wertes kann durch die Lage des Primärtumors beeinflusst sein: so sind hohe CEA-Konzentrationen beim Kolonkarzinom im allgemeinen mit einer schlechten Prognose assoziiert, während dies nicht zwingend auch für Rektumkarzinome gilt.⁹ Daneben kann der Verlauf der CEA-Konzentration zur

Überwachung einer Chemotherapie vor der Operation wichtige Informationen liefern. Ein ausbleibender Abfall des CEA im Verlauf der Bestrahlung deutet auf zusätzliches Tumorgewebe außerhalb des bestrahlten Bereichs hin und geht zumeist mit einer schlechteren Prognose einher.³ Daneben wurde für CRC-Patienten bei präoperativ erhöhtem CEA eine inverse Korrelation zur Dauer eines rezidivfreien Intervalls,⁴ sowie eine direkte Korrelation mit dem Tumorstadium; der Tumormasse sowie seinem Differenzierungsgrad beschrieben.^{3,4,9} CEA ist nicht immer erhöht, unter anderem bei wenig differenziertem, aber mehr aggressivem CRC, das oft geringere CEA Mengen bildet als schwach oder hochdifferenzierte Karzinome.^{3,6} Ansteigende CEA-Serumkonzentrationen gelten bei kolorektalen Karzinom als verlässlichster Indikator für ein Tumorrezidiv.^{5,8} Nach kompletter operativer Entfernung des Tumors kehrt die CEA Serumkonzentration bei fast allen Patienten innerhalb von 4 bis 6 Wochen in den Referenzbereich zurück.³ Das Ausbleiben des CEA-Abfalls ist als Hinweis auf Tumorreste zu werten.⁵ Ansteigende CEA Konzentrationen können bei etwa zwei Drittel der Patienten 4 bis 6 Monate vor der klinischen Manifestation eines CRC-Rezidives gefunden werden.^{3,5,8} Ansteigende CEA-Spiegel wurden auch zur Auswahl von Patienten eingesetzt, bei denen eine sog. Second-Look Operation geplant wurde. Zur Tumorkalisation wurden dabei bildgebende Verfahren in Verbindung mit radioaktiv markierten CEA-Antikörpern eingesetzt.³ Im Rahmen zahlreicher Studien wurde der Zusammenhang zwischen einem Anstieg des CEA und dem Vorliegen oder Verdacht auf Lebermetastasen untersucht: in Patienten mit Metastasen in der Leber konnte hierbei ein viel rapider Anstieg des CEA beobachtet werden, als bei solchen mit Lokalrezidiven oder operablen lokalen Tumoren. In einigen Fällen zeigte CEA dabei ein asymptomatisches Rezidiv an.⁴

Methodik

Der IMMULITE 2000 CEA ist ein Festphasen-, sequenzieller Zweischnitt-, Chemilumineszenz-, Immunometrischer Assay.

Inkubation: 2 × 30 Minuten

Probengewinnung

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 mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnenseln führen. Um fehlerhaften Analysenergebnissen infolge von Gerinnenseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantientherapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und /oder Antikoagulantien) ab. IMMULITE 2000 CEA sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden. Details der getesteten Röhrchenarten sind dem Kapitel „Alternative Probenarten“ zu entnehmen.

Erforderliche Menge: 15 µl Serum

Lagerung: 7 Tage bei 2–8°C. Für eine längere Aufbewahrung bei –20°C tieffrieren.

Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Nur zur *in vitro*-Diagnostik verwenden.



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.¹⁵⁻¹⁷

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



**H318,
P280, P264,
P305 +
P351 +
P310**

Gefahr! Verursacht schwere Augenschäden.

Schutzhandschuhe/ Schutzkleidung/Augenschutz/ Gesichtsschutz tragen. Nach Gebrauch Hände gründlich waschen. BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Sofort GIFT-INFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. **Enthält:** Tetranatriummethyldiamintetraacetat; CEA-"A"-Reagenzbehälter.

**H412
P273, P501**

Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen. **Enthält:** Natriumazid; CEA-Kalibratoren

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.

CEA Kugel-Container (L2CE12)

barcodiert, Kugel-Container enthält 200 Kugeln, beschichtet mit monoklonalen anti-CEA Antikörpern (Maus). Gekühlt (2–8°C) haltbar bis zum angegebenen Verfallsdatum.

L2KCE2: 1 Container

L2KCE6: 3 Container

CEA- Reagenzbehälter (L2CEA2)

barcodiert, Reagenz-Container enthält 11,5 ml nicht humane Serum/Puffer-Matrix sowie 11,5 ml alkalische Phosphatase (Kalb), mit Konservierungsmittel. Konjugiert mit polyklonalem anti-CEA Antikörper (Kaninchen) in Pufferlösung, mit Konservierungsmittel. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

L2KCE2: 1 Container

L2KCE6: 3 Container

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

CEA-Kalibratoren (LCEL, LCEH)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) mit CEA lyophilisiertem, CEA freiem humanem Serum, mit Konservierungsmittel. Mit jeweils **3,0 ml** dest. Wasser rekonstituieren. 30 Minuten stehen lassen, anschließend vorsichtig mischen. Nach Rekonstituierung 7 Tage bei 2–8°C, sonst 6 Monate (aliquotiert) bei –20°C haltbar.

L2KCE2: 1 Set **L2KCE6:** 2 Sets

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

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

Multidiluent 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Zur on-board Verdünnung von Patientproben. Enthält nichthumane Protein/ Puffer-Matrix (mit Konservierungsmittel), versetzt. Lagerung: 30 Tage (nach Öffnen) bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

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

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

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

L2SUBM: Chemilumineszenz-Substratmodul

L2PSM: Waschmodul

L2KPM: Reinigungsmodul

LRXT: Einmal-Reaktionsgefäße

Zusätzlich erhältlich

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

L2ZC: 250 Röhrchenverschlüsse für die Probenverdünnung

Destilliertes bzw. deionisiertes Wasser; Röhrchen; Kontrollen

Testdurchführung

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

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

Kalibrationsintervall: 2 Wochen

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

Kontrollen oder Seren mit CEA 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

Basierend auf der Korrelation zum IMMULITE CEA (siehe „Methodenvergleich“) kann von den nachfolgenden Referenzbereichen für den Assay ausgegangen werden.

Mit dem IMMULITE CEA wurde eine Referenzwertstudie mit 722 gesunden, erwachsenen Männern und nicht-schwangeren Frauen, im Alter von etwa 20 bis 70 Jahren (95 % Vertrauensbereich: 22–64 Jahre, Median 40 Jahre) durchgeführt. Basierend auf eigenen Angaben in einem Fragebogen, befanden sich die Probanden in einem guten Gesundheitszustand.

Die Blutproben wurden in Frankreich, Deutschland, den Niederlanden und Portugal gesammelt und zentral in einem unabhängigen holländischen Labor mit dem IMMULITE CEA bestimmt. (Die Probenentnahme erfolgte in unbeschichteten Röhrchen ohne Antikoagulantien, Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze; die Tests wurden in Einzelbestimmungen durchgeführt.)

Mediane und 95 %-Perzentile der relevanten Untergruppen sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst. Die Bereiche wurden nicht-parametrisch bestimmt.

Gruppe	Median	95%- Perzentile	Einheit	n
Männl. Raucher	2,1	6,2	ng/ml	153
Männl. Nichtraucher	1,1	3,4	ng/ml	226
Weibl. Raucher	1,3	4,9	ng/ml	81
Weibl. Nichtraucher	0,8	2,5	ng/ml	262

Die Ergebnisse einer weiteren Studie mit dem Immulite CEA sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Studie wurde an drei Zentren in den USA durchgeführt und enthielt 153 gesunde Erwachsene (Rauchern und Nicht-Rauchern), individuelle Ergebnisse von 243 Patienten mit unterschiedlichen gutartigen Erkrankungen und insgesamt 1382 Proben (zum Teil in der Verlaufskontrolle) von 657 Patienten mit unterschiedlichen Tumoren.

Patientenkollektiv	n	Median	95%- Perzentile
Gesunde			
Nichtraucher	86	1,2	4,1
Raucher	67	2,1	9,8
Nichtmaligne Erkrankungen			
Lungenkrankheiten	32	2,8	11,2
Nierenkrankheiten	19	1,5	6,3
Hepatitis	47	1,9	8,5
Schilddrüsenkrankheiten	65	1,1	4,9
Andere nichtmaligne Krankheiten	80	1,9	13,6
Maligne Erkrankungen			
Blasen-Ca	27	1,5	83,1
Mamma-Ca	46	4,1	2230
Kolorektal-Ca	944	5,1	849
Ösophagus-Ca	44	4,5	323
Lungen-Ca	52	4,8	355
Ovarial-Ca	50	1,3	24,6
Nieren-Ca	39	1	3,5
Pankreas-Ca	19	19,4	495
Magen-Ca	25	56,5	277
Prostata-Ca	29	1,2	13,2
Anal-Ca	21	1,4	23,8
Andere Krebsarten	86	2	233

Referenzwerte: Fortsetzung

Patientenkollektiv	n	Prozentuale Verteilung der Proben nach Wertebereichen (ng/ml)			
Gruppe		0-3,0	3,1-5,0	5,1-10	>10
Gesunde					
Nichtraucher	86	90,7%	7,0%	2,3%	0,0%
Raucher	67	71,6%	14,9%	9,0%	4,5%
Nichtmaligne Erkrankungen					
Lungenkrankheiten	32	62,5%	12,5%	18,8%	6,3%
Nierenkrankheiten	19	73,7%	15,8%	10,5%	0,0%
Hepatitis	47	74,5%	10,6%	12,8%	2,1%
Schilddrüsenkrankheiten	65	92,3%	3,1%	4,6%	0,0%
Andere nichtmaligne Krankheiten	80	70,0%	12,5%	10,0%	7,5%
Maligne Erkrankungen					
Blasen-Ca	27	70,4%	18,5%	3,7%	7,4%
Mamma-Ca	46	43,5%	13,0%	10,9%	32,6%
Kolorektal-Ca	944	36,1%	13,1%	15,8%	35,0%
Ösophagus-Ca	44	34,1%	22,7%	9,1%	34,1%
Lungen-Ca	52	38,5%	13,5%	7,7%	40,4%
Ovarial-Ca	50	86,0%	2,0%	6,0%	6,0%
Nieren-Ca	39	89,7%	7,7%	0,0%	2,6%
Pankreas-Ca	19	31,6%	5,3%	0,0%	63,2%
Magen-Ca	25	36,0%	0,0%	8,0%	56,0%
Prostata-Ca	29	69,0%	24,1%	3,4%	3,4%
Anal-Ca	21	71,4%	14,3%	0,0%	14,3%
Andere Krebsarten	86	58,1%	12,8%	8,1%	20,9%

Bitte betrachten Sie diese Grenzwerte nur als *Richtwerte*. Jedes Labor sollte eigene Referenzbereiche ermitteln.

Grenzen der Methode

Oftmals zeigen Patienten mit bestätigten Karzinomen vor der Behandlung CEA-Werte innerhalb des Referenzbereiches gesunder Probanden, während sich bei Rauchern und Patienten mit gutartigen Erkrankungen sowie Entzündungen regelmäßig erhöhte CEA-Spiegel im Serum finden. Daher sollte das Ergebnis der CEA-Bestimmung unabhängig vom gemessenen Konzentration nicht als absoluten Hinweis auf das Vorliegen oder Fehlen einer malignen Erkrankung interpretiert werden. Der CEA-Wert sollte stets unter

Berücksichtigung aller verfügbaren klinischen Informationen und Labordaten verwendet werden. Der Immulite 2000 CEA Test sollte nicht zum Screening auf Krebserkrankungen eingesetzt werden.

Einige Patienten können Antikörper gegen Mäuseproteine tragen, die zu Interferenzen in Immunoassays auf der Basis monoklonaler Antikörper von der Maus führen können. Dies gilt besonders für Patienten, denen im Rahmen der Diagnose oder Therapie monoklonale Maus-Antikörper verabreicht wurden und dadurch sogenannte HAMA's (Humane Anti-Maus-Antikörper) entwickelt haben. Diese Proben können in solchen Assays verfälschte Ergebnisse zeigen.¹²⁻¹⁴ Daher sollten die Resultate dieser Patienten nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Heterophile Antikörper in Humanseren können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des *in vitro* Immunoassays verursachen. (Clin Chem 1998;34:27-33) Proben von Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tiereserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen seltenen Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Leistungsdaten

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

Meßbereich: Bis 550 ng/ml

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

Analytische Sensitivität: 0,15 ng/ml

High-Dose-Hook-Effekt:

Keiner bis zu 250 000 ng/ml

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

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

Wiederfindung: Proben wurden mit drei Lösungen (2520, 4160 und 5580 ng/ml) im Verhältnis von 1:19 versetzt. (Siehe Tabelle „Recovery“ für representative Daten.)

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

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

Biotin:

Biotin-Teststufe (ng/ml)	CEA-Konzentration (ng/ml)	
	3,6	210
	% Abweichung	
2,0	2	3
5,0	12	0
9,0	7	4
19,0	17	0
32,0	19	16
100	23	22
1500	25	23

Proben, die Biotin in einer Konzentration von 2 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch erhöhten Ergebnissen für Patientenproben führen.

Der empfohlene Referenzwert für die Aufnahme von Biotin für Erwachsene beträgt 30 µg/Tag. Rezeptfreie Nahrungsergänzungsmittel, die für gesunde Haare, Haut und Nägel vermarktet werden, können 5–100 mg Biotin enthalten, wobei eine Einnahmeempfehlung von mehreren Tabletten pro Tag besteht.

Pharmakokinetische Studien mit gesunden Erwachsenen haben gezeigt, dass die Einnahme von 5 mg, 10 mg und 20 mg zu Biotin-Serumkonzentrationen von bis zu 73 ng/ml, 141 ng/ml und 355 ng/ml führen kann.¹⁸

Studienteilnehmer, die bis zu 300 mg Biotin pro Tag einnehmen, können einen Biotin-Plasmaspiegel von 1160 ng/ml erreichen.¹⁹

Hämolyse: Hämoglobin hat in Konzentrationen bis zu 381 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride haben in Konzentrationen bis zu 3000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Alternativer Probenotyp: Um die Auswirkungen von verschiedenen Probenarten zu untersuchen, wurde Blut von 10 Freiwilligen in Röhrchen ohne Additiva, in Heparin-, EDTA- und Becton Dickinson SST Vacutainer-Röhrchen gesammelt. Gleiche Volumina der jeweiligen Proben wurden mit verschiedenen Konzentrationen an carcinoembryonale Antigen versetzt, um Werte im gesamten Kalibrationsbereich zu erhalten, und die Proben anschließend mit dem IMMULITE 2000 Assay für CEA gemessen.

(Heparin) = 0,96 (Serum) – 0,45 ng/ml
r = 0,992

(EDTA) = 1,0 (Serum) – 0,91 ng/ml
r = 0,995

(SST) = 0,99 (einfachen Röhrchen) + 0,97 ng/ml
r = 0,990

Mittelwerte:

40,9 ng/ml (Serum)
38,9 ng/ml (Heparin)
40,0 ng/ml (EDTA)
41,4 ng/ml (SST)

Methodenvergleich: Der Assay wurde unter Verwendung von 48 Patientenproben mit IMMULITE CEA verglichen. (Konzentrationsbereich ca. 2,1–550 ng/ml. Siehe Grafik.)
Lineare Regression:

(IML 2000) = 1,06 (IML) + 5,0 ng/ml
r = 0,989

Mittelwert:

204 ng/ml (IMMULITE 2000)
187 ng/ml (IMMULITE)

Anwendungsberatung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihre Niederlassung.

www.siemens.com/diagnostics

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

Español

CEA

Utilidad del análisis: Para diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE 2000 — para la dosificación cuantitativa de antígeno carcinoembrionario (CEA) en suero, como ayuda en el seguimiento de pacientes y valoración del pronóstico.

Referencia: **L2KCE2** (200 tests),
L2KCE6 (600 tests)

Código del Test: **CEA**

Código de Color: **Verde Claro**

Resumen y explicación del Test

El antígeno carcinoembrionario (CEA) comprende una familia heterogénea de glicoproteínas con un rango de pesos moleculares desde 175 000 a 200 000 daltons debido a la variación en el contenido de carbohidratos y aminoácidos. Su función biológica no está bien definida, pero parece jugar un papel en los procesos de reconocimiento celular, respuesta inmune y metástasis de cáncer colorectal⁶. Su nombre se deriva de la creencia sobre la producción exclusiva de CEA en el carcinoma gastrointestinal y tracto digestivo fetal. Desde entonces, se han detectado un número de condiciones malignas y no malignas en tracto gastrointestinal y otras localizaciones. Estas condiciones incluyen; enfermedades hepáticas; lesiones inflamatorias, particularmente del tracto gastrointestinal; infecciones; trauma; infarto; enfermedad vascular del colágeno, fallo renal, y población fumadora (tanto en el momento actual como en el pasado)². El CEA también se produce en el colon normal y otros tejidos en bajos niveles. Los valores en suero de adultos sanos son generalmente menor

5 ng/ml⁷. Aunque los valores de suero que excedan cinco veces el rango de normalidad indican normalmente una patología maligna, los valores observados en condiciones malignas y no malignas pueden solaparse considerablemente, excluyendo la posibilidad de uso del CEA como marcador de screening. Sin embargo la dosificación del CEA es útil en el pronóstico del paciente, la valoración del status y la monitorización.

Hasta 1980, el único método de ensayo utilizado en Estados Unidos era un radioinmunoensayo que requería una extracción. Desde entonces, otros ensayos de RIA y ensayos sandwich de EIA han sido desarrollados para su uso en suero o plasma.

Los niveles de CEA en el diagnóstico del carcinoma colorectal (CRC) correlaciona con el pronóstico⁵. Niveles elevados de CEA en suero predicen un riesgo aumentado de recurrencia⁶ ó de metástasis hepáticas⁴. La localización del cáncer primario puede influir en la interpretación de los niveles aumentados de CEA: en los carcinomas de colon, los niveles elevados de CEA indican un peor pronóstico pero no así en los carcinomas rectales⁹. Además la monitorización de los niveles durante la quimioterapia antes de la cirugía es informativa y el fallo en la disminución de los valores del CEA durante radioterapia preoperatoria indica la presencia de un tumor fuera del campo de radiación y un peor pronóstico³. Se ha observado además que los niveles elevados de CEA correlaciona inversamente con el tiempo medio estimado de recurrencia⁴ y correlaciona directamente con el grado de estadiaje del tumor, el tamaño y la diferenciación en pacientes con CRC en el diagnóstico^{3,4,9}. Los niveles de CEA no se encuentran siempre elevados, ya que en el suero de aquellos con CRCs poco diferenciados se produce menos CEA pero son más agresivos que los carcinomas moderadamente o bien diferenciados^{3,6}. Un nivel de CEA en alza es considerado como un indicador preciso de recurrencia en el CRC^{5,8}. Los niveles disminuyen a valores normales en casi todos los pacientes después de una resección completa en el CRC, normalmente dentro de las 4 a 6 semanas después de la cirugía³. La falta de disminución

después de la cirugía puede sugerir una resección incompleta⁵, y los niveles en aumento pueden preceder a la recurrencia en los CRC en un promedio entre 4 ó 6 meses antes de que exista evidencia clínica en dos tercios de los casos^{3,5,8}. Los incrementos de CEA también han sido utilizados para la selección de candidatos en la cirugía second look, junto con la imagen por anticuerpos que utilizan anticuerpos radiomarcados frente al CEA para aportar información sobre la localización del tumor³. Varios estudios han sugerido la correlación entre el aumento del CEA y la presencia ó probabilidad de metástasis hepáticas: se han observado incrementos más elevados con metástasis hepáticas que con recurrencias localizadas y tumores localizados operables. En algunos casos el CEA ha sido la señal de una recurrencia asintomática⁴.

Principio del Procedimiento

IMMULITE 2000 CEA es un ensayo secuencial inmunométrico con dos sitios de unión quimioluminiscente en fase sólida.

Ciclos de incubación: 2 × 30 minutos

Recogida de la muestra

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 CEA IMMULITE 2000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos tubos que se han analizado, consulte la sección de Tipos de Muestras Alternativos.

Volumen de Muestra: 15 µl de suero

Conservación: 7 días a 2–8°C durante y para períodos más prolongados congeladas a –20°C.

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 universales¹⁵⁻¹⁷.

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



H318, P280, P264, P305 + P351 + P310

¡Peligro! Provoca lesiones oculares graves. Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación. **EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS:** Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico. **Contiene:** etilen diamino tetraacetato de tetrasodio; Viales de Reactivo de CEA A.

H412, P273, P501 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. Evitar su liberación al medio ambiente. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales. **Contiene:** azida de sodio; Ajustadores de CEA

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 eliminacion, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitucion de residuos de azidas metalicas, potencialmente explosivas, en las canerias 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 juego completo. Las etiquetas incluidas en la caja son necesarias para el ensayo.

Cartucho de bolas de CEA (L2CE12)

Con códigos de barras. 200 bolas, recubiertas con anticuerpo monoclonal murino anti-CEA. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KCE2: 1 cartucho

L2KCE6: 3 cartuchos

Viales de Reactivo de CEA (L2CEA2)

Con código de barras. 11,5 ml de una matriz de solución tampón/suero murino con conservante; 11,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con un anticuerpo policlonal de conejo anti-CEA en solución tampón, con conservante. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KCE2: 1 vial **L2KCE6:** 3 viales

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

Ajustadores de CEA (LCEL, LCEH)

Dos viales (Low y High), conteniendo diferentes concentraciones de CEA en suero humano libre de CEA liofilizada, con conservante. Reconstituir cada vial añadiendo **3,0 ml** de agua destilada. Utilizar pipetas volumétricas. Mantener durante 30 minutos y mezclar suavemente por inversión. Estable a 2–8°C durante 7 días después de la reconstitución o hasta 6 meses (aliquotados) a –20°C.

L2KCE2: 1 juego **L2KCE6:** 2 juegos

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

Componentes del kit que se suministran por separado

Multidiluyente 2 (L2M2Z L2M2Z4)

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

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

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

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

L2SUBM: Substrato quimioluminiscente

L2PWSM: Lavado de sonda

L2KPM: Kit de limpieza de sonda

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

L2ZT: 250 Tubos De Prueba Del Diluyente De la Muestra (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Casquillos Del Tubo Del Diluyente De La Muestra

También necesarios

Agua destilada o desionizada; tubos de ensayo; controles

Ensayo

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

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

Intervalo de ajuste: 2 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 CEA (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

Basado en su relación con el ensayo IMMULITE CEA (ver Comparación del Método), puede esperarse que el procedimiento IMMULITE 2000 CEA tenga esencialmente los mismos intervalos de referencia.

Se realizó un estudio del intervalo de referencia para IMMULITE CEA utilizando muestras de suero de voluntarios adultos que incluían a hombres y mujeres no embarazadas de aproximadamente 20 a 70 años de edad (95% central: 22–64 años, mediana: 40 años). Basado en un cuestionario, los sujetos se encontraban en aparente buena salud.

Se recogieron muestras de sangre en Francia, Alemania, Holanda y Portugal. Los resultados fueron generados por un laboratorio independiente en Holanda usando los kits IMMULITE. (Las muestras se recogieron en tubos de vidrio sin anticoagulantes, barreras de gel ni promotores de la coagulación y se analizaron en singlicato.)

A continuación se tabulan las medianas y el 95° percentil para los subgrupos relevantes. Los percentiles fueron determinados en forma no paramétrica.

Grupo	Percentil		Unidades	n
	Mediana	95%		
Hombres fumadores	2,1	6,2	ng/ml	153
Hombres no fumadores	1,1	3,4	ng/ml	226
Mujeres fumadoras	1,3	4,9	ng/ml	81
Mujeres no fumadoras	0,8	2,5	ng/ml	262

En las dos tablas siguientes se muestran los resultados de otro estudio realizado con IMMULITE CEA. El estudio fue realizado en tres lugares en los Estados Unidos. Se incluyen los resultados individuales de 153 sujetos con aparente buena salud (tanto fumadores como no fumadores), los resultados individuales de 243 pacientes con distintas enfermedades no malignas, y un total de 1382 muestras (algunas recolectadas durante un monitoreo seriado) de 657 pacientes con varios tipos de cáncer.

Tipo de Paciente	n	Mediana	Percentil 95%
Sujetos normales			
No fumadores	86	1,2	4,1
Fumadores	67	2,1	9,8
Enfermedades no malignas			
Enfermedades pulmonares	32	2,8	11,2
Enfermedades renales	19	1,5	6,3
Hepatitis	47	1,9	8,5
Enfermedades tiroideas	65	1,1	4,9
Otras enfermedades no malignas	80	1,9	13,6
Enfermedades malignas			
Cáncer de vejiga	27	1,5	83,1
Cáncer de pecho	46	4,1	2230
Cáncer colorrectal	944	5,1	849
Cáncer esofágico	44	4,5	323
Cáncer de pulmón	52	4,8	355
Cáncer de ovario	50	1,3	24,6
Cáncer renal	39	1	3,5
Cáncer de páncreas	19	19,4	495
Cáncer de estómago	25	56,5	277
Cáncer de próstata	29	1,2	13,2
Cáncer rectal	21	1,4	23,8
Otros cánceres	86	2	233

Tipo de Paciente	n	Porcentaje de muestras en el intervalo (ng/ml)			
Grupo		0-3,0	3,1-5,0	5,1-10	>10
Sujetos normales					
No fumadores	86	90,7%	7,0%	2,3%	0,0%
Fumadores	67	71,6%	14,9%	9,0%	4,5%
Enfermedades no malignas					
Enfermedades pulmonares	32	62,5%	12,5%	18,8%	6,3%
Enfermedades renales	19	73,7%	15,8%	10,5%	0,0%
Hepatitis	47	74,5%	10,6%	12,8%	2,1%
Enfermedades tiroideas	65	92,3%	3,1%	4,6%	0,0%
Otras enfermedades no malignas	80	70,0%	12,5%	10,0%	7,5%
Enfermedades malignas					
Cáncer de vejiga	27	70,4%	18,5%	3,7%	7,4%
Cáncer de pecho	46	43,5%	13,0%	10,9%	32,6%
Cáncer colorrectal	944	36,1%	13,1%	15,8%	35,0%
Cáncer esofágico	44	34,1%	22,7%	9,1%	34,1%
Cáncer de pulmón	52	38,5%	13,5%	7,7%	40,4%
Cáncer de ovario	50	86,0%	2,0%	6,0%	6,0%
Cáncer renal	39	89,7%	7,7%	0,0%	2,6%
Cáncer de páncreas	19	31,6%	5,3%	0,0%	63,2%
Cáncer de estómago	25	36,0%	0,0%	8,0%	56,0%
Cáncer de próstata	29	69,0%	24,1%	3,4%	3,4%
Cáncer rectal	21	71,4%	14,3%	0,0%	14,3%
Otros cánceres	86	58,1%	12,8%	8,1%	20,9%

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

Limitaciones

Los pacientes con carcinoma confirmado a menudo tienen niveles de CEA, antes del tratamiento, que caen en el mismo intervalo que el de las personas sanas. Frecuentemente se observan niveles elevados de CEA en fumadores, en

pacientes con cáncer y en pacientes con una variedad de enfermedades no malignas y condiciones inflamatorias. Es por esto que, independientemente de su valor, no deberá interpretarse un nivel de CEA en suero como una prueba absoluta de la presencia o ausencia de una enfermedad maligna. El valor de CEA deberá usarse en conjunto con la información disponible de la evaluación clínica y de otros procedimientos de diagnóstico. El ensayo IMMULITE 2000 CEA no deberá usarse como un medio para detectar cáncer.

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 tratamientos pueden contener anticuerpos humanos anti-ratón¹²⁻¹⁴ 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 Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1998;34:27-33.] Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos animales pueden presentar este tipo de interferencia que potencialmente ocasione un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico, los resultados obtenidos con este ensayo siempre deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

Características analíticas

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

Intervalo de calibración:

Hasta 550 ng/ml

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

Sensibilidad: 0,15 ng/ml

Efecto de gancho a altas dosis:

Ninguno hasta 250 000 ng/ml

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

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

Recuperación: Se han analizado las muestras cargadas 1 a 19 con tres soluciones (2520, 4160 y 5580 ng/ml) de CEA. (Ver la tabla "Recuperación" para resultados representativos.)

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

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

Biotina:

Nivel de análisis de biotina (ng/ml)	Concentración de ACE (ng/ml)	
	3,6	210
	Desviación (%)	
2,0	2	3
5,0	12	0
9,0	7	4
19,0	17	0
32,0	19	16
100	23	22
1500	25	23

Las muestras que contienen biotina en una concentración de 2 ng/ml han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados. Las concentraciones de biotina superiores a esta pueden producir resultados falsamente elevados en las muestras de los pacientes.

La ingesta alimenticia de biotina recomendada en adultos es de 30 µg/día. Los suplementos alimentarios sin receta que se anuncian para mejorar el estado del cabello, la piel y las uñas pueden contener 5–100 mg de biotina, y lo que se recomienda es tomar varias píldoras al día. En estudios farmacocinéticos en adultos sanos se ha observado que, en individuos que toman 5 mg, 10 mg y 20 mg de biotina, las concentraciones en suero de biotina pueden alcanzar hasta 73 ng/ml, 141 ng/ml y 355 ng/ml, respectivamente¹⁸. Los individuos que toman hasta 300 mg de biotina al día pueden presentar unos niveles de biotina en plasma de hasta 1160 ng/ml¹⁹.

Hemólisis: La presencia de hemoglobina, en concentraciones hasta 381 mg/dl, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

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.

Tipo de Muestra Alternativa: para evaluar el efecto de los diferentes tipos de muestras alternativos, se recogió sangre de 10 voluntarios en tubos normales, tubos con Heparina, tubos con EDTA y tubos vacutainer SST de Becton Dickinson. Volúmenes iguales de las diferentes muestras fueron sobrecargadas con diferentes concentraciones de antígeno carcinoembrionario, con la finalidad de cubrir todo el rango de calibración del ensayo, y procesadas con el procedimiento CEA IMMULITE 2000.

(Heparina) = 0,96 (Suero) – 0,45 ng/ml
r = 0,992

(EDTA) = 1,0 (Suero) – 0,91 ng/ml
r = 0,995

(SST) = 0,99 (tubos simples) + 0,97 ng/ml
r = 0,990

Medias:

40,9 ng/ml (Suerio)

38,9 ng/ml (Heparina)

40,0 ng/ml (EDTA)

41,4 ng/ml (SST)

Comparación de los métodos: El ensayo se ha comparado con el SHBG IMMULITE en 48 muestras de pacientes. (Intervalo de concentración: aproximadamente 2,1 a 550 ng/ml. Véase el gráfico.) Por regresión lineal:

(IML 2000) = 1,06 (IML) + 5,0 ng/ml

r = 0,989

Medias:

204 ng/ml (IMMULITE 2000)

187 ng/ml (IMMULITE)

Asistencia técnica

Póngase en contacto con el distribuidor nacional.

www.siemens.com/diagnostics

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

Français

IMMULITE 2000 ACE

Domaine d'utilisation : Dosage quantitatif de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) dans le sérum. Réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 2000, ce test constitue une aide dans le suivi des cancers et dans l'établissement d'un pronostic.

Référence catalogue :

L2KCE2 (200 tests), **L2KCE6** (600 tests)

Code produit : **CEA**

Code couleur : **vert clair**

Introduction

L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) correspond à une famille hétérogène de glycoprotéines dont le poids moléculaire varie de 175 000 à 200 000 Daltons en fonction de leur constitution en carbohydrates et acides aminés. Sa fonction biologique n'est pas clairement définie, mais il semble jouer un rôle dans la reconnaissance intercellulaire, dans la régulation de la réponse immunitaire et

dans les métastases du cancer colorectal.⁶ Son nom provient initialement de son association aux carcinomes gastro-intestinaux et au tube digestif fœtal. Des taux élevés ont été rapportés dans de nombreuses affections malignes ou bénignes du tractus gastro-intestinal ou d'autres localisations. Citons par exemple diverses pathologies hépatiques, des lésions inflammatoires, en particulier du tractus gastro-intestinal, des infections, des traumatismes, des infarctus, des maladies vasculaires du collagène, des altérations rénales et chez les fumeurs (actuels et anciens).² On trouve également l'ACE à des taux bas dans le colon de sujets sains et dans d'autres tissus. Les valeurs sériques d'ACE chez des adultes en bonne santé sont en général inférieures à 5 ng/mL.⁷ Bien que des valeurs sériques multipliées par cinq soient en général le signe d'une pathologie maligne, il peut exister des chevauchements considérables entre les valeurs d'ACE observées dans les pathologies malignes et bénignes. Ceci exclut l'utilisation du dosage de l'ACE comme test de dépistage d'une pathologie maligne. Le dosage de l'ACE est par contre intéressant pour l'établissement d'un pronostic, l'évaluation de l'état du malade et le suivi de celui-ci.

Jusqu'en 1980, la seule méthode de dosage de l'ACE utilisée aux Etats-Unis était le dosage radioimmunologique avec extraction. Depuis lors, des dosages isotopiques sans extraction et des dosages immunoenzymatiques de type sandwich ont été développés. Ils permettent le dosage de l'ACE dans le sérum et le plasma.

Les taux d'ACE lors du diagnostic des carcinomes colorectaux (CRC) corréleront avec le pronostic.⁵ Un taux sérique élevé d'ACE en préopératoire indique un risque augmenté de récurrence⁶ ou de métastases hépatiques.⁴ La localisation du cancer primitif peut influencer l'interprétation d'un taux élevé d'ACE : dans les carcinomes du colon, une concentration élevée en ACE indique un mauvais pronostic, ce qui n'est pas nécessairement le cas dans les carcinomes rectaux.⁹ De plus, le suivi des taux d'ACE durant une chimiothérapie précédant une intervention chirurgicale est utile et l'absence de diminution du taux d'ACE durant la radiothérapie

préopératoire révèle généralement l'existence d'une tumeur en dehors de la zone irradiée et est de mauvais pronostic.³ Il a également été observé que des valeurs élevées préopératoires d'ACE peuvent être corrélées de manière inverse avec le temps moyen estimé de récurrence⁴ et corrélées directement avec le stade de la tumeur, sa taille et son état de différenciation dans les cancers colorectaux lors du diagnostic.^{3,4,9} Ainsi le taux d'ACE n'est pas toujours augmenté dans le sérum de patients souffrant de cancers colorectaux peu différenciés. Ces types de cancer produisent moins d'ACE mais sont plus agressifs que des carcinomes moyennement ou bien différenciés.^{3,6} Une augmentation du taux d'ACE est considérée comme l'indicateur le plus précis de la récurrence des cancers colorectaux (CRC).^{5,8} Les taux redeviennent normaux chez presque tous les patients après résection complète du cancer colorectal, généralement 4 à 6 semaines après l'intervention chirurgicale.³ La persistance d'un taux élevé après chirurgie peut être le signe d'une résection incomplète,⁵ une élévation des taux peut précéder dans deux tiers des cas la récurrence d'un cancer colorectal quatre à six mois avant l'apparition de signes cliniques évidents.^{3,5,8} L'augmentation des taux d'ACE est également utilisée comme aide à la sélection de patients nécessitant une chirurgie de « second look », en association avec les informations fournies par l'imagerie médicale nucléaire pour la localisation de la tumeur.³ Plusieurs études ont suggéré l'existence d'une corrélation entre le degré d'augmentation de l'ACE et la présence ou la probabilité de métastases hépatiques : des élévations plus rapides d'ACE sont observées en cas de métastases hépatiques par rapport à celles observées en cas de tumeurs récurrentes localisées et de tumeurs locales résectables. Parfois, l'ACE permet la mise en évidence de récurrences asymptomatiques.⁴

Principe du test

Le test IMMULITE 2000 ACE est un dosage immunométrique séquentiel chimiluminescent en phase solide.

Cycles d'incubation : 2 × 30 minutes

Recueil des échantillons

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 ACE IMMULITE 2000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

Volume nécessaire : 15 µl de sérum

Conditions de conservation :

7 jours à 2–8°C ou plus à –20°C.

Précautions d'emploi

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.¹⁵⁻¹⁷

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



**H318,
P280, P264,
P305 +
P351 +
P310**

**H412
P273, P501**

Danger ! Provoque des lésions oculaires graves. Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Se laver soigneusement les mains après manipulation. EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin.
Contient : éthylène diamine tétraacétate de tétrasodium ; Cartouche Réactif ACE A.

Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. Éviter le rejet dans l'environnement. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.
Contient : azide de sodium ; Ajusteurs ACE

Réactifs : Conserver les réactifs à 2–8°C. Éliminer les déchets conformément aux lois 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.

Cartouche de billes ACE (L2CE12)

Avec code-barres. 200 billes revêtues d'un anticorps monoclonal murin anti-ACE. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KCE2 : 1 cartouche

L2KCE6 : 3 cartouches

Cartouche Réactif ACE (L2CEA2)

Avec code-barre. 11,5 ml d'une matrice tampon / sérum avec un conservateur; 11,5 ml d'un anticorps polyclonal de lapin anti-ACE marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau) dans un tampon avec un conservateur. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KCE2 : 1 cartouche

L2KCE6 : 3 cartouches

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

Ajusteurs ACE (LCEL, LCEH)

Deux flacons (Haut et Bas) d'ACE lyophilisé dans du sérum humain sans ACE avec conservateur. Reconstituer chaque flacon avec **3,0 ml** d'eau distillée. Laisser reposer 30 minutes. Mélanger doucement. Stables à 2–8°C pendant 7 jours après reconstitution ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KCE2 : 1 jeu **L2KCE6** : 2 jeux

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

Composants du coffret fournis séparément

Multi-diluant 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Pour la dilution à bord des échantillons de patients. Un flacon contenant une matrice concentrée de tampon / protéines non-humaines (prêt à l'emploi), avec conservateur. Conservation: 30 jours (après ouverture) à 2–8°C ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

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

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

L2M2Z : 3 étiquettes

L2M2Z4 : 5 étiquettes

L2SUBM : Substrat chimiluminescent

L2PWSM : Solution de lavage

L2KPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LRXT : Godets réactionnels (jetables)

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

L2ZC : 250 Bouchons pour tubes de diluants

Egalement requis

Eau distillée ou désionisée ; tubes ; contrôles

Protocole de dosage

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

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

Intervalle d'ajustement : 2 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) d'ACE.

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

Compte tenu de sa corrélation avec le test IMMULITE ACE (voir « Comparaison de méthodes »), le dosage doit avoir les mêmes valeurs de référence.

Une étude des valeurs de référence pour le test IMMULITE ACE a été réalisée sur des échantillons sériques provenant de volontaires, hommes et femmes non enceintes, âgés d'environ 20 à 70 ans (centré à 95 % : 22–64 ans, médiane: 40 ans), apparemment en bonne santé d'après un questionnaire.

Les échantillons sanguins ont été prélevés en France, Allemagne, Pays Bas et Portugal. Les résultats ont été obtenus par un laboratoire indépendant des Pays-Bas en utilisant les coffrets IMMULITE. (Les échantillons ont été prélevés sur tubes de verre secs, sans anticoagulants, ni gel, ni activateur de la coagulation, et dosés en simple.)

Les médianes et les 95^{ème} percentiles pour les différents sous-groupes correspondants sont indiqué dans le tableau ci-dessous. Les percentiles ont été déterminés non paramétriquement.

Groupe	Médiane	95 %ile	Unités	n
Hommes fumeurs	2,1	6,2	ng/ml	153
Hommes non fumeurs	1,1	3,4	ng/ml	226
Femmes fumeuses	1,3	4,9	ng/ml	81
Femmes non fumeuses	0,8	2,5	ng/ml	262

Les résultats d'une autre étude avec le dosage IMMULITE ACE sont indiqués dans les deux tableaux suivants. L'étude a été réalisée dans trois sites aux Etats-Unis. Les résultats ont été obtenus à partir des échantillons individuels de 153 sujets apparemment en bonne santé (fumeurs et non fumeurs), de 243 patients ayant diverses pathologies non malignes et d'un total de 1382 échantillons (certains collectés durant une période de suivi) provenant de 657 patients atteints de divers types de cancer.

Catégorie de patient	n	Médiane	95 %ile
Sujets normaux			
Non fumeurs	86	1,2	4,1
Fumeurs	67	2,1	9,8
Pathologies non malignes			
Pathologies pulmonaires	32	2,8	11,2
Pathologies rénales	19	1,5	6,3
Hépatites	47	1,9	8,5
Pathologies thyroïdiennes	65	1,1	4,9
Autres pathologies non malignes	80	1,9	13,6
Cancers			
Cancer de la vessie	27	1,5	83,1
Cancer du sein	46	4,1	2230
Cancer colorectal	944	5,1	849
Cancer de l'œsophage	44	4,5	323
Cancer du poumon	52	4,8	355
Cancer de l'ovaire	50	1,3	24,6
Cancer du rein	39	1	3,5
Cancer du pancréas	19	19,4	495
Cancer de l'estomac	25	56,5	277
Cancer de la prostate	29	1,2	13,2
Cancer rectal	21	1,4	23,8
Autres cancers	86	2	233

Catégorie de patient	n	Pourcentage d'échantillon dans l'intervalle (ng/ml)			
Groupe		0–3,0	3,1–5,0	5,1–10	>10
Sujets normaux					
Non fumeurs	86	90,7%	7,0%	2,3%	0,0%
Fumeurs	67	71,6%	14,9%	9,0%	4,5%
Pathologies non malignes					
Pathologies pulmonaires	32	62,5%	12,5%	18,8%	6,3%
Pathologies rénales	19	73,7%	15,8%	10,5%	0,0%
Hépatites	47	74,5%	10,6%	12,8%	2,1%
Pathologies thyroïdiennes	65	92,3%	3,1%	4,6%	0,0%
Autres pathologies non malignes	80	70,0%	12,5%	10,0%	7,5%
Cancers					
Cancer de la vessie	27	70,4%	18,5%	3,7%	7,4%
Cancer du sein	46	43,5%	13,0%	10,9%	32,6%
Cancer colorectal	944	36,1%	13,1%	15,8%	35,0%
Cancer de l'œsophage	44	34,1%	22,7%	9,1%	34,1%
Cancer du poumon	52	38,5%	13,5%	7,7%	40,4%
Cancer de l'ovaire	50	86,0%	2,0%	6,0%	6,0%
Cancer du rein	39	89,7%	7,7%	0,0%	2,6%
Cancer du pancréas	19	31,6%	5,3%	0,0%	63,2%
Cancer de l'estomac	25	36,0%	0,0%	8,0%	56,0%
Cancer de la prostate	29	69,0%	24,1%	3,4%	3,4%
Cancer rectal	21	71,4%	14,3%	0,0%	14,3%
Autres cancers	86	58,1%	12,8%	8,1%	20,9%

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

Limites

Les patients ayant des carcinomes confirmés ont souvent des taux d'ACE en avant traitement du même ordre que ceux des personnes en bonne santé. Des taux élevés d'ACE sont fréquemment observés chez les fumeurs, chez des patients ayant un cancer et chez des patients ayant différentes pathologies bénignes ou inflammatoires. Aussi, un taux sérique d'ACE, quelque soit sa valeur, ne doit pas être considéré comme une preuve absolue de la présence ou de l'absence de pathologie maligne. La valeur d'ACE doit être interprétée en conjonction avec les informations cliniques disponibles et d'autres méthodes de diagnostic. Le dosage IMMULITE 2000 ACE ne doit pas être utilisé comme un test de dépistage du cancer.

Certaines personnes ont des anticorps dirigés contre les protéines de souris qui peuvent interférer avec les immunodosages utilisant des anticorps murins. En particulier, les échantillons provenant de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux murins pour diagnostic ou thérapie peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). Ces échantillons peuvent donner des résultats erronés avec de tels dosages.¹²⁻¹⁴ 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* 1998;34:27-33.] Les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence pouvant potentiellement donner un résultat anormal. Ces réactifs ont été mis au point afin de minimiser le risque d'interférence, cependant des interactions potentielles entre des sérums rares et les composants du test peuvent se produire. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage doivent toujours être utilisés en association avec un examen clinique, l'histoire médicale du patient et d'autres résultats.

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du test. 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 : jusqu'à 550 ng/ml

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

Sensibilité analytique : 0,15 ng/ml

Effet-crochet : aucun jusqu'à 250 000 ng/ml

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

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

Récupération : les échantillons testés ont été chargés dans un rapport de 1 à 19 avec trois solutions (2520, 4160 et 5580 ng/ml). (Voir le tableau « Recovery » pour des données représentatives.)

Spécificité : Les anticorps utilisés dans le dosage sont hautement spécifiques de l'ACE. (Voir le tableau « Specificity ».)

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

Biotine :

Niveau de test de biotine (ng/ml)	Concentration en ACE (ng/ml)	
	3,6	210
	Biais (%)	
2,0	2	3
5,0	12	0
9,0	7	4
19,0	17	0
32,0	19	16
100	23	22
1500	25	23

Les échantillons contenant de la biotine à une concentration de 2 ng/ml présentent un changement de résultats inférieur ou égal à 10 %. Les concentrations de biotine supérieures à cela peuvent donner des résultats faussement élevés pour les échantillons des patients.

La consommation de biotine alimentaire quotidienne recommandée chez l'adulte est de 30 µg/jour. Les suppléments alimentaires en vente libre conseillés pour améliorer la santé des cheveux, de la peau et des ongles peuvent contenir 5 à 100 mg de biotine, et il est recommandé de prendre plusieurs comprimés par jour. Des études pharmacocinétiques réalisées sur des adultes en bonne santé ont démontré que, chez les sujets qui ingèrent des doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg de biotine, les concentrations de biotine sérique peuvent atteindre 73 ng/ml, 141 ng/ml et 355 ng/ml, respectivement.¹⁸ Chez les sujets qui prennent jusqu'à 300 mg de biotine par jour, les niveaux de biotine plasmatique peuvent atteindre 1160 ng/ml.¹⁹

Hémolyse : La présence d'hémoglobine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 381 mg/dl.

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.

Autres types d'échantillons : pour estimer l'effet de l'utilisation de différents type d'échantillons, 10 volontaires ont été prélevés sur tubes secs, héparinés, EDTA et sur tubes vacutainer SST Becton Dickinson. Des volumes égaux de ces différents échantillons ont été mélangés avec plusieurs concentrations d'antigène carcino-embryonnaire pour obtenir des valeurs à l'intérieur du domaine de mesure du test puis dosés avec le protocole l'IMMULITE 2000 ACE.

(Hépariné) = 0,96 (Sérum) – 0,45 ng/ml
r = 0,992

(EDTA) = 1,0 (Sérum) – 0,91 ng/ml
r = 0,995

(SST) = 0,99 (tubes ordinaires) + 0,97 ng/ml
r = 0,990

Moyennes :
40,9 ng/ml (Sérum)
38,9 ng/ml (Hépariné)
40,0 ng/ml (EDTA)
41,4 ng/ml (SST)

Comparaison de méthode : le test a été comparé au test IMMULITE ACE sur 48 échantillons de patients. (Dont les concentrations allaient d'environ 2,1 à 550 ng/ml. Voir graphique.)
Par régression linéaire :

(IML 2000) = 1,06 (IML) + 5,0 ng/ml
r = 0,989

Moyennes :
204 ng/ml (IMMULITE 2000)
187 ng/ml (IMMULITE)

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

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

Italiano

CEA

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con i Sistemi IMMULITE 2000 — per la misurazione quantitativa dell'antigene carcinoembrionario (CEA) nel siero, quale ausilio nella gestione dei pazienti affetti da cancro e nella determinazione della prognosi.

Codice: **L2KCE2** (200 test),
L2KCE6 (600 test)

Codice del Test: **CEA**
Colore: **verde chiaro**

Riassunto e spiegazione del Test

L'antigene carcinoembrionale (CEA) comprende una famiglia eterogenea di glicoproteine che variano nel peso da 175 000 a 200 000 dalton a seconda del contenuto di carboidrati ed aminoacidi. La sua funzione biologica non è ben definita, ma può avere un ruolo nel riconoscimento intercellulare, nella regolazione della risposta immunitaria, e nelle metastasi del cancro colonrettale.⁶ Il nome è derivato dall'ipotesi che il CEA sia presente solo

nel carcinoma gastrointestinale e del tratto digestivo del feto. Sono stati rilevati livelli elevati in alcune condizioni maligne e non maligne del tratto gastrointestinale e in altri siti. Queste condizioni includono varie malattie epatiche; lesioni infiammatorie, particolarmente del tratto gastrointestinale; infezioni; infarto; malattie vascolari del collagene; problemi renali; e fumo (presente e passato).² Il CEA è presente anche a livelli bassi nel colon ed in altri tessuti. Generalmente i valori nel siero in adulti sani sono inferiori a 5 ng/mL.⁷ Benché di solito i valori del siero che eccedono cinque volte il range normale indichino la presenza di una malattia maligna, i valori riscontrati in condizioni maligne e non possono sovrapporsi considerevolmente, eliminando l'utilizzo del CEA per l'individuazione di una patologia maligna. Il valore della misurazione del CEA risiede invece nella prognosi del paziente, la valutazione dello stato e nel monitoraggio.

Fino al 1980, l'unico metodo di dosaggio per il CEA utilizzato negli Stati Uniti è stato il radioimmunosaggio con estrazione. Da allora, sono stati sviluppati alcuni dosaggi RIA che non utilizzano estrazione ed EIA tipo sandwich da utilizzarsi con campioni di siero e di plasma.

I livelli di CEA durante la diagnosi del carcinoma coloretale (CRC) correlano con la prognosi.⁵ Un CEA elevato preoperazione nel siero predispone a maggior rischio di recidiva⁶ o di metastasi epatiche.⁴ La collocazione del cancro primario può influenzare l'interpretazione del CEA elevato: nel carcinoma del colon, livelli elevati di CEA indicano una prognosi negativa, ma questo non è sempre vero nel carcinoma rettale.⁹ Inoltre, il controllo dei livelli durante la chemioterapia prima dell'intervento chirurgico può fornire informazioni, e di solito la mancata diminuzione del CEA durante la radioterapia postoperazione indica la presenza di un tumore fuori dal campo di radiazione ed una prognosi peggiore.³ E' stato osservato che un CEA preoperazione elevato correla in maniera inversa con il tempo medio stimato prima della recidiva,⁴ e correla direttamente con la fase del tumore, lo spessore, e la differenziazione nei pazienti CRC durante la diagnosi.^{3,4,9} Comunque, il CEA non è sempre elevato, nel siero di pazienti con

CRC con scarsa differenziazione, che producono meno CEA ma che sono più aggressivi dei carcinoma a differenziazione moderata o netta.^{3,6} L'aumento del CEA è considerato l'indicatore più accurato di recidiva nel CRC.^{5,8} I livelli diminuiscono verso la normalità in quasi tutti i pazienti dopo la resezione dei CRC, di solito entro 4–6 settimane dopo l'intervento.³ La mancata riduzione dopo l'intervento può indicare una resezione incompleta,⁵ e l'aumento dei livelli può precedere i CRC ricorrenti una media di 4–6 mesi prima che siano clinicamente evidenti in circa due terzi dei casi.^{3,5,8} L'aumento dei livelli di CEA è stato utilizzato anche per selezionare candidati per una chirurgia di secondo controllo, in combinazione all'imaging degli anticorpi utilizzando anticorpi radiomarcanti contro il CEA per fornire informazioni sulla posizione del tumore.³

Alcuni studi hanno suggerito la presenza di una correlazione tra il tasso di aumento del CEA e la presenza e la probabilità di metastasi epatiche: aumenti più rapidi sono riscontrati più frequentemente con metastasi epatiche che con recidive localizzate ed tumori localizzati resezionabili. In alcuni casi, è stato proprio il CEA a segnalare recidive asintomatiche.⁴

Principio del Dosaggio

Il dosaggio IMMULITE 2000 CEA è un dosaggio immunometrico sequenziale a due siti chemiluminescente in fase solida.

Cicli d'incubazione: 2 × 30 minuti

Prelievo dei Campioni

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

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

La centrifugazione dei campioni del siero prima che la coagulazione sia completa può produrre fibrina. Per evitare risultati errati dovuti alla presenza di fibrina, assicurarsi che il processo di coagulazione sia completo prima di centrifugare i campioni. Alcuni campioni, in modo particolare quelli di pazienti

sottoposti a terapia con anticoagulanti, possono richiedere tempi di coagulazione più lunghi.

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

Volume richiesto: 15 µL di siero

Conservazione: 7 giorni a 2–8°C o per una conservazione più estesa: –20°C.

Avvertenze e Precauzioni

Per 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.¹⁵⁻¹⁷

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



**H318,
P280, P264,
P305 +
P351 +
P310**

Pericolo! Provoca gravi lesioni oculari. Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Lavare accuratamente le mani dopo l'uso. IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: Sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico.
Contiene: tetraacetato di tetrasodio etilendiammina; Porta Reagente CEA A.

**H412
P273, P501**

Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. Non disperdere nell'ambiente. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.
Contiene: sodio azide; Calibratori CEA

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

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

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

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

Acqua: Utilizzare solo acqua distillata o deionizzata.

Materiali Forniti

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

Contenitore di Sferette CEA (L2CE12)

Con codice a barre. 200 sferette, coattate con un anticorpo monoclonale murino anti-CEA. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KCE2: 1 confezione

L2KCE6: 3 confezioni

Porta Reagente CEA (L2CEA2)

Con codice a barre. 11,5 mL contenente una matrice di tampone/siero murino, con conservanti; 11,5 mL contenente fosfatasi alcalina (intestino di vitello) coniugata con un anticorpo policlonale di coniglio anti-CEA in un tampone, con conservanti. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KCE2: 1 confezione

L2KCE6: 3 confezioni

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

Calibratori CEA (LCEL, LCEH)

Due flaconi (Basso ed Alto) di CEA liofilo in siero umano privo di CEA, con conservanti. Ricostituire ogni flacone con **3,0 mL** di acqua distillata o deionizzata. Lasciar riposare per 30 minuti. Mescolare agitando delicatamente o invertendo la miscela finché il materiale liofilo sia completamente dissolto. Stabile a 2–8°C per 7 giorni dopo la ricostituzione, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KCE2: 1 set **L2KCE6:** 2 set

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

Componenti del kit forniti separatamente

Multidiluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

Per la diluizione interna di campioni prelevati da pazienti. Un flacone con tampone proteico non umano concentrato (pronto all'uso), con conservanti. Conservazione: 30 giorni (dopo l'apertura) a 2–8°C oppure 6 mesi (in aliquote) a –20°C.

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

Vengono Fornite Le provette da utilizzarsi con il diluente. Prima dell'utilizzo, collocare una etichetta appropriata su una provetta 16 × 100 mm, cosicché il codice a barre possa essere letto dal lettore interno.

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

L2SUBM: Substrato Chemiluminescente

L2PWSM: Tampone di lavaggio dell'Ago

L2KPM: Kit di Pulizia dell'Ago

LRXT: Tubi di Reazione (monouso)

L2ZT: 250 Provette (16 × 100 mm) per Diluente del Campione

L2ZC: 250 Tappini per Provette per Diluente del Campione

Materiali richiesti

Acqua distillata o deionizzata; provette di vetro; controlli

Procedura del Dosaggio

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

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

Intervallo di Calibrazione: 2 settimane

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

Utilizzare controlli o pool di sieri con almeno due livelli (alto e basso) di CEA.

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

In base al suo rapporto con l'IMMULITE CEA (vedere Confronto di metodi), si può prevedere che il dosaggio avrà essenzialmente gli stessi range di riferimento.

E' stato eseguito uno studio per trovare i range di riferimento per il dosaggio CEA IMMULITE 2000 utilizzando campioni del siero di volontari adulti, inclusi uomini e donne non gravide tra i 20 ed i 70 anni (centrale 95%: 22–64 anni, media: 40 anni). I soggetti erano apparentemente in buono stato di salute, in base ad un questionario.

I campioni di sangue sono stati prelevati in Francia, Germania, Olanda e Portogallo. I risultati sono stati generati da un laboratorio indipendente in Olanda utilizzando i kit IMMULITE. (I campioni sono stati prelevati in provette di vetro senza anticoagulanti, barriere di gel o additivi che favoriscano la formazione di coaguli, e dosati in singolo.)

Di seguito sono state tabulate le mediane ed il 95° percentile per i sottogruppi rilevanti. Le percentuali sono state determinate in modo non parametrico.

Gruppo	95°		Unità	n
	Mediana	Percentile		
Fumatori uomini	2,1	6,2	ng/mL	153
Non fumatori uomini	1,1	3,4	ng/mL	226
Fumatrici	1,3	4,9	ng/mL	81
Non fumatrici	0,8	2,5	ng/mL	262

I risultati dello studio con il CEA IMMULITE sono presentati nelle due tabelle seguenti. Lo studio è stato condotto in tre laboratori negli Stati Uniti. Sono inclusi i risultati individuali da 153 soggetti apparentemente sani (fumatori e non fumatori); i risultati individuali di 243 pazienti con varie malattie non maligne; ed un totale di 1382 campioni (alcuni prelevati durante il monitoraggio in serie) da 657 pazienti con vari tipi di cancro.

Categoria del paziente	<i>n</i>	Mediana	95° Percentile
Soggetti normali			
Non fumatori	86	1,2	4,1
Fumatori	67	2,1	9,8
Patologie non maligne			
Malattie polmonari	32	2,8	11,2
Malattie dei reni	19	1,5	6,3
Epatite	47	1,9	8,5
Malattie tiroidee	65	1,1	4,9
Altre malattie non maligne	80	1,9	13,6
Patologie maligne			
Cancro della vescica	27	1,5	83,1
Cancro della mammella	46	4,1	2230
Cancro colonrettale	944	5,1	849
Cancro dell'esofago	44	4,5	323
Cancro polmonare	52	4,8	355
Cancro ovarico	50	1,3	24,6
Cancro renale	39	1	3,5
Cancro del pancreas	19	19,4	495
Cancro dello stomaco	25	56,5	277
Cancro della prostata	29	1,2	13,2
Cancro del retto	21	1,4	23,8
Altri tipi di cancro	86	2	233

Categoria del paziente	n	Percentuale dei campioni nel range (ng/mL)			
		Gruppo	0–3,0	3,1–5,0	5,1–10
Soggetti normali					
Non fumatori	86	90,7%	7,0%	2,3%	0,0%
Fumatori	67	71,6%	14,9%	9,0%	4,5%
Patologie non maligne					
Malattie polmonari	32	62,5%	12,5%	18,8%	6,3%
Malattie dei reni	19	73,7%	15,8%	10,5%	0,0%
Epatite	47	74,5%	10,6%	12,8%	2,1%
Malattie tiroidee	65	92,3%	3,1%	4,6%	0,0%
Altre malattie non maligne	80	70,0%	12,5%	10,0%	7,5%
Patologie maligne					
Cancro della vescica	27	70,4%	18,5%	3,7%	7,4%
Cancro della mammella	46	43,5%	13,0%	10,9%	32,6%
Cancro colonrettale	944	36,1%	13,1%	15,8%	35,0%
Cancro dell'esofago	44	34,1%	22,7%	9,1%	34,1%
Cancro polmonare	52	38,5%	13,5%	7,7%	40,4%
Cancro ovarico	50	86,0%	2,0%	6,0%	6,0%
Cancro dei reni	39	89,7%	7,7%	0,0%	2,6%
Cancro del pancreas	19	31,6%	5,3%	0,0%	63,2%
Cancro dello stomaco	25	36,0%	0,0%	8,0%	56,0%
Cancro della prostata	29	69,0%	24,1%	3,4%	3,4%
Cancro del retto	21	71,4%	14,3%	0,0%	14,3%
Altri tipi di cancro	86	58,1%	12,8%	8,1%	20,9%

Considerare questi limiti soltanto come *linee guida*. Ogni laboratorio dovrebbe stabilire il proprio range di riferimento.

Limitazioni

Pazienti con carcinoma confermato presentano spesso livelli di CEA prima del trattamento nello stesso range dei soggetti normali. Livelli di CEA elevati sono frequentemente osservati in fumatori, in pazienti con cancro ed in pazienti con una varietà di patologie non maligne e condizioni infiammatorie. Per questo motivo, il livello di CEA nel siero, nonostante il suo valore, non dovrebbe essere interpretato come evidenza assoluta della presenza o assenza di una patologia maligna. Il valore del CEA dovrebbe essere usato in combinazione con le informazioni disponibili dall'analisi clinica e da altre procedure diagnostiche. Il dosaggio del CEA IMMULITE 2000 non dovrebbe essere utilizzato quale prova della presenza o assenza del cancro.

Alcuni individui presentano anticorpi anti proteine di topo che possono interferire negli immunodosaggi che fanno uso di anticorpi murini. In particolare, i campioni di pazienti cui sono stati somministrati preparati di anticorpi monoclonali murini per la diagnosi o la terapia possono contenere anticorpi umani anti-topo (HAMA). Questi campioni possono presentare risultati errati in questi dosaggi.¹²⁻¹⁴ 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* 1998;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 da questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

Prestazioni del Dosaggio

Vedi tavole e grafici per dati *rappresentativi*. I risultati sono indicati in ng/mL. (Laddove non diversamente specificato, tutti i dati sono stati generati su campioni di siero raccolti in provette senza gel separatore o additivi che favoriscano la formazione di coaguli.)

Range di calibrazione: Fino a 550 ng/mL

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

Sensibilità analitica: 0,15 ng/mL

Effetto Gancio a Dosi Elevate:

Nessun effetto fino a 250 000 ng/mL

Precisione: Sono stati dosati campioni in doppio in 20 giorni, due sedute al giorno, per un totale di 40 sedute ed 80 replicati. (Vedi la Tabella "Precision".)

Linearità: Sono stati dosati campioni in varie forme diluite. (Vedi la Tabella "Linearity" per dati rappresentativi.)

Recupero: Sono stati dosati campioni 1:19 ai quali sono state aggiunte tre soluzioni (2520, 4160 e 5580 ng/mL). (Vedi la Tabella "Recovery" per dati rappresentativi.)

Specificità: Gli anticorpi utilizzati nel dosaggio CEA IMMULITE sono molto specifici per il CEA. (Vedere la tabella "Specificità".)

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

Biotina:

Livello di test biotina (ng/mL)	Concentrazione di CEA (ng/mL)	
	3,6	210
	Bias (%)	
2,0	2	3
5,0	12	0
9,0	7	4
19,0	17	0
32,0	19	16
100	23	22
1500	25	23

I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 2 ng/mL dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%. Concentrazioni di biotina superiori a questa potrebbero portare a risultati falsamente elevati nei campioni dei pazienti.

L'assunzione giornaliera raccomandata di un adulto di biotina è 30 µg/die. Gli integratori alimentari da banco promossi per la salute dei capelli, della pelle e delle unghie possono contenere 5–100 mg di biotina, con raccomandazioni relative all'assunzione di più compresse al giorno. Studi di farmacocinetica su adulti sani hanno dimostrato che, nei soggetti che assumono 5 mg, 10 mg e 20 mg di biotina, le concentrazioni sieriche di biotina possono raggiungere rispettivamente fino a 73 ng/mL, 141 ng/mL e 355 ng/mL.¹⁸ I soggetti che assumono fino a 300 mg di biotina al giorno possono presentare livelli plasmatici di biotina fino a 1160 ng/mL.¹⁹

Emolisi: La presenza di emoglobina in concentrazioni fino a 381 mg/dL non ha nessun 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.

Tipo di Campione Alternativo: Per determinare l'effetto di campioni alternativi, è stato prelevato del sangue da 10 volontari in provette semplici, eparinizzate, EDTA e Becton Dickinson vacutainer SST. Ad ugual volumi di campioni misti sono state aggiunte varie concentrazioni di antigene carcinoembrionico per ottenere valori lungo l'intero range di calibrazione del dosaggio e quindi dosati con il kit IMMULITE 2000 CEA.

(Eparina) = 0,96 (Siero) – 0,45 ng/mL
r = 0,992

(EDTA) = 1,0 (Siero) – 0,91 ng/mL
r = 0,995

(SST) = 0,99 (tubi semplici) + 0,97 ng/mL
r = 0,990

Valore medio:
40,9 ng/mL (Siero)
38,9 ng/mL (Eparina)
40,0 ng/mL (EDTA)
41,4 ng/mL (SST)

Confronto di metodi: Il dosaggio è stato comparato al dosaggio CEA IMMULITE su 48 campioni di pazienti. (Range di concentrazione: da 2,1 fino a 550 ng/mL. Vedi grafico.) Con regressione lineare:

(IML 2000) = 1,06 (IML) + 5,0 ng/mL
r = 0,989

Valore medio:
204 ng/mL (IMMULITE 2000)
187 ng/mL (IMMULITE)

Assistenza Tecnica

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

www.siemens.com/diagnostics

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

Português

CEA

Utilização: Para o doseamento *in vitro* diagnóstico do antígeno carcinoembrionário (CEA) em soro, em conjunto com os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000, como auxílio no controlo de doentes de cancro e na avaliação de prognóstico.

Números de catálogo:

L2KCE2 (200 testes),

L2KCE6 (600 testes)

Código do teste: **CEA** Cor: **Verde claro**

Sumário e explicação do teste

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é composto de uma família heterogénea de glicoproteínas variando em peso molecular de 175 000 a 200 000 daltons devido à composição variada de hidratos de carbono e aminoácidos. A sua função biológica não está bem definida, mas pode ter um papel no reconhecimento intercelular, na regulação da resposta imunológica e na metástase de cancro colorectal⁶. O nome é derivado de uma convicção prévia de que o CEA estava presente apenas em carcinomas gastrointestinais e no tracto digestivo fetal. Níveis elevados foram detectados desde então em várias condições malignas e

não malignas do tracto gastrointestinal e de outras áreas. Estas condições incluem várias doenças hepáticas, lesões inflamatórias, especialmente do tracto gastrointestinal; infecções; trauma; enfarte; doença vascular do colagénio; deterioração renal; e consumo de tabaco (actual e passado)². O CEA também ocorre, em baixos níveis, no cólon normal e outros tecidos. Os valores de soro em adultos saudáveis são geralmente inferiores a 5 ng/mL⁷. Embora valores de soro superiores a cinco vezes o valor normal geralmente indiquem um estado maligno, valores de estados maligno e não maligno podem sobrepor-se consideravelmente, excluindo o uso de CEA como indicador de malignidade. Em vez disso, o valor da medição de CEA reside no prognóstico do doente, avaliação de estado e monitorização.

Até 1980, o único método de doseamento para CEA utilizado nos Estados Unidos era um radioimunoensaio que requeria extracção. Desde então, outros radioimunoensaios sem extracção e EIA, tipo sanduíche, foram desenvolvidos para uso em amostras de soro e plasma.

Os níveis de CEA no diagnóstico de carcinoma colorectal (CRC) têm uma relação mútua com o prognóstico⁵. Níveis elevados de CEA em soro pré-operativo predizem um aumento no risco de recorrência⁶ ou metástase hepática⁴. O local do cancro primário pode influenciar a interpretação de CEA elevado: em carcinomas de cólon, altos níveis de ACE indicam um mau prognóstico, mas o mesmo não é necessariamente verdadeiro para carcinomas rectais⁹. Além disso, os níveis de monitorização durante a quimioterapia antes de cirurgia podem ser informativos, e falha na diminuição de CEA durante a radioterapia pré-operativa geralmente indica a presença de tumor fora do campo de radiação e um prognóstico ainda pior³. CEA elevado pré-operativo também tem sido observado em correlação inversa com o tempo médio estimado de recorrência⁴, e em correlação directa com o grau de desenvolvimento, espessura e diferenciação do tumor em doentes de CRC durante o diagnóstico^{3,4,9}. O CEA nem sempre é elevado, porém, em soro com os CRC pouco diferenciados, produzem menos CEA mas são mais

agressivos do que carcinomas pouco ou moderadamente diferenciados^{3,6}. A elevação do nível de CEA é considerado como o indicador mais preciso de recorrência em CRC^{5,8}. O nível decresce para normal em praticamente todos os doentes após a remoção completa de CRC, geralmente entre 4 a 6 semanas após cirurgia³. A não descida de nível após a cirurgia pode sugerir ressecção incompleta⁵, e níveis em elevação podem preceder uma recorrência de CRC em 4 a 6 meses, em média, antes de se tornarem clinicamente evidentes em cerca de dois terços dos casos^{3,5,8}. Níveis crescentes de CEA também são utilizados para auxiliar na selecção de candidatos a uma segunda cirurgia, em conjunto com técnicas de imagem usando anticorpos marcados radioactivamente contra CEA para proporcionar informação sobre localização do tumor³. Vários estudos sugerem uma correlação entre a taxa de aumento do CEA e a presença ou probabilidade de metástase hepática com recorrência localizada e tumores localizados sensíveis à ressecção. Em alguns casos, o CEA é o sinal de recorrências assintomáticas⁴.

Princípio do procedimento

IMMULITE 2000 CEA é um solid-phase, assay immunometric chemiluminescent seqüencial do dois-local.

Ciclos de incubação: 2 × 30 minutos

Colheita

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 2000 CEA não foram ainda testados com todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos. Consultar a secção Tipos de Amostras Alternativas para obter detalhes sobre os tubos que foram testados.

Volume de amostra: 15 µL soro

Estabilidade: 7 dias a 2–8°C, ou para períodos mais longos de armazenamento: –20°C.

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 universais¹⁵⁻¹⁷.

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



**H318,
P280, P264,
P305 +
P351 +
P310**

Perigo! Provoca lesões oculares graves. Usar luvas de protecção/ vestuário de protecção/ protecção ocular/protecção facial. Lavar cuidadosamente as mãos após manuseamento. **SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS:** Enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Contacte imediatamente um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. **Contém:** etilenodiamino-tetracetato tetrassódico; Embalagem de reagentes “A” de CEA.

Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. Evitar a libertação para o ambiente. Eliminar o conteúdo e o recipiente em conformidade com todos os regulamentos locais, regionais e nacionais. **Contém:** azida de sódio; Ajustes de CEA

**H412
P273, P501**

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

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

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

Substrato quimioluminescente: Evite contaminação e exposição 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.

Embalagem de pérolas de CEA (L2CE12)

Com código de barras. Contém 200 esferas revestidas com anticorpo monoclonal anti-CEA. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KCE2: 1 embalagem

L2KCE6: 3 embalagens

Embalagem de reagentes de CEA (L2CEA2)

Com código de barras. 11,5 mL com matriz de soro de rato tamponizada, com conservante; 11,5 mL com fosfatase alcalina (de intestino de vitela) conjugado com anticorpo policlonal anti-CEA de coelho, tamponizado, com conservante. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KCE2: 1 embalagem

L2KCE6: 3 embalagens

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

Ajustes de CEA (LCEL, LCEH)

Contém dois frascos (nível alto e baixo) de CEA liofilizado em base de soro humano livre de CEA, com conservante. Reconstitua cada frasco com **3,0 mL** de água destilada ou desionizada. Deixe repousar durante 30 minutos. Misture por inversão ou movimentos lentos até o material liofilizado dissolver completamente. Estável, após a reconstituição, durante 7 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20 °C.

LKCE1: 1 conjunto **LKCE5:** 2 conjuntos

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

Componentes do kit fornecidos separadamente

Multidiluyente 2 (L2M2Z, L2M2Z4)

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

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

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

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

L2M2Z: 3 etiquetas

L2M2Z4: 5 etiquetas

L2SUBM: Substrato quimioluminescente

L2PWSM: Solução de lavagem

L2KPM: Kit de limpeza do pipetador

LRXT: Tubos de reacção (descartáveis)

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

L2ZC: 250 Tampas para tubos de diluyente da amostra

Também necessário

Água destilada ou desionizada; tubos de amostra; controlos

Doseamento

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

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

Intervalo entre ajustes: 2 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 CEA.

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 de Referência

Baseado no seu relacionamento com o Kit IMMULITE CEA (veja Comparação de Métodos), pode-se esperar que os doseamentos tenham essencialmente as mesmas faixas de referência.

Foi realizado um estudo do intervalo de referência para o CEA IMMULITE usando amostras de soro de voluntários adultos, incluindo homens e mulheres não-gravidas com idade compreendida entre os 20 e os 70 anos (central 95%: 22–64 anos, mediana 40 anos), baseado num questionário, estes voluntários apresentavam-se saudáveis.

As amostras de sangue foram colhidas em França, Alemanha, Holanda e Portugal. Os resultados foram obtidos num laboratório independente na Holanda usando kits IMMULITE. (As amostras foram colhidas em tubos de vidro sem anticoagulantes, barreiras de gel, ou aditivos promotores da coagulação e doseados individualmente.)

A distribuição dos resultados dos subgrupos está tabelada abaixo. O percentil foi determinado não parametricamente.

Grupo	Percentil		Unidades	n
	Média	95%		
Homens fumadores	2,1	6,2	ng/mL	153
Homens não fumadores	1,1	3,4	ng/mL	226
Mulheres fumadoras	1,3	4,9	ng/mL	81
Mulheres não fumadoras	0,8	2,5	ng/mL	262

Os resultados de outro estudo efectuado com o doseamento de CEA IMMULITE são apresentados nas duas tabelas abaixo. O estudo foi realizado em três clínicas nos Estados Unidos. Incluídos abaixo estão os resultados individuais de 153 indivíduos em aparentemente boa saúde (fumadores e não fumadores); resultados individuais de 243 doentes com várias doenças não malignas; e um total de 1382 amostras (algumas recolhidas durante monitorização em série) de 657 doentes com vários tipos de cancro.

Categoria dos doentes	n	Média	Percentil 95%
Indivíduos Normais			
Não fumadores	86	1,2	4,1
Fumadores	67	2,1	9,8
Doenças Não malignas			
Doenças pulmonares	32	2,8	11,2
Doenças renais	19	1,5	6,3
Hepatite	47	1,9	8,5
Doenças da tiróide	65	1,1	4,9
Outras doenças não malignas	80	1,9	13,6
Doenças malignas			
Cancro da bexiga	27	1,5	831
Cancro da mama	46	4,1	2230
Cancro colorectal	944	5,1	849
Cancro de esófago	44	4,5	323
Cancro de pulmão	52	4,8	355
Cancro de ovário	50	1,3	24,6
Cancro renal	39	1	3,5
Cancro pancreático	19	19,4	495
Cancro do estômago	25	56,5	277
Cancro da próstata	29	1,2	13,2
Cancro do recto	21	1,4	23,8
Outros tipos de cancro	86	2	233

Categoria do doente	<i>n</i>	Percentagem de amostras numa faixa (ng/mL)			
Grupo		0–3,0	3,1–5,0	5,1–10	>10
Indivíduos Normais					
Não fumadores	86	90,7%	7,0%	2,3%	0,0%
Fumadores	67	71,6%	14,9%	9,0%	4,5%
Doenças Não malignas					
Doenças pulmonares	32	62,5%	12,5%	18,8%	6,3%
Doenças renais	19	73,7%	15,8%	10,5%	0,0%
Hepatite	47	74,5%	10,6%	12,8%	2,1%
Doenças da tireóide	65	92,3%	3,1%	4,6%	0,0%
Outras doenças não malignas	80	70,0%	12,5%	10,0%	7,5%
Doenças malignas					
Cancro da bexiga	27	70,4%	18,5%	3,7%	7,4%
Cancro da mama	46	43,5%	13,0%	10,9%	32,6%
Cancro colorectal	944	36,1%	13,1%	15,8%	35,0%
Cancro de esófago	44	34,1%	22,7%	9,1%	34,1%
Cancro de pulmão	52	38,5%	13,5%	7,7%	40,4%
Cancro de ovário	50	86,0%	2,0%	6,0%	6,0%
Cancro renal	39	89,7%	7,7%	0,0%	2,6%
Cancro pancreático	19	31,6%	5,3%	0,0%	63,2%
Cancro do estômago	25	36,0%	0,0%	8,0%	56,0%
Cancro da próstata	29	69,0%	24,1%	3,4%	3,4%
Cancro do recto	21	71,4%	14,3%	0,0%	14,3%
Outros tipos de cancro	86	58,1%	12,8%	8,1%	20,9%

Considere estes limites apenas como *directrizes*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios valores de referência.

Limitações

Doentes com carcinoma confirmado apresentam frequentemente níveis de CEA de pré-tratamento com os mesmos valores de pessoas saudáveis. Níveis elevados de CEA são frequentemente observados em fumadores, em doentes de cancro e em doentes com uma variedade de doenças não malignas e condições inflamatórias. Portanto, o nível de CEA no soro, independente de seu valor, não deve ser interpretado como evidência absoluta da presença ou ausência de doença maligna. O valor de CEA deve ser utilizado em conjunto com informações disponíveis providas de avaliação clínica e outros procedimentos de diagnóstico. O doseamento de CEA de IMMULITE 2000 não deve ser utilizado como um teste de rastreio de cancro.

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 doseamentos¹²⁻¹⁴. 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* 1998;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

Ver tabelas e gráficos para dados representativos da performance do doseamento. Os resultados são apresentados em ng/mL. Salvo referência em contrário, todos os dados provêm de amostras de soro colhidas em tubos sem anticoagulantes, barreiras de gel ou aditivos promotores da coagulação.

Calibração: Até 550 ng/mL

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

Sensibilidade Analítica: 0,15 ng/mL

Efeito Hook de Alta Dose:
nenhum até 250 000 ng/mL

Precisão: As amostras foram doseadas em duplicado durante 20 dias, 2 ensaios por dia, perfazendo um total de 40 ensaios e 80 réplicas. (Ver a tabela de “Precisão”.)

Linearidade: As amostras foram doseadas sob vários níveis de diluição. (Ver a tabela de “Linearidade” para dados representativos.)

Recuperação: As amostras foram adicionadas na relação de 1 para 19 com três soluções (2520, 4160 e 5580 ng/mL) antes do doseamento. (Ver tabela de “Recuperação” para dados representativos.)

Especificidade: Os anticorpos utilizados no procedimento de CEA IMMULITE são específicos para CEA. (Consulte a tabela de “Specificity”.)

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

Biotina:

Nível de Teste de Biotina (ng/mL)	Concentração de CEA (ng/mL)	
	3,6	210
	Bias (%)	
2,0	2	3
5,0	12	0
9,0	7	4
19,0	17	0
32,0	19	16
100	23	22
1500	25	23

As amostras que contenham biotina a uma concentração de 2 ng/mL demonstram uma alteração igual ou inferior a 10% nos resultados. Concentrações de biotina superiores a esta poderão originar resultados falsamente elevados para as amostras de doentes.

A ingestão diária dietética recomendada de biotina para adultos é de 30 µg/dia. Os suplementos dietéticos de venda livre promovidos para uso na saúde dos cabelos, pele e unhas podem conter de 5 a 100 mg de biotina, com recomendações para tomar vários comprimidos por dia. Estudos farmacocinéticos em adultos saudáveis mostraram que, em indivíduos que ingerem 5 mg, 10 mg e 20 mg de biotina, as concentrações séricas de biotina podem atingir até 73 ng/mL, 141 ng/mL e 355 ng/mL, respetivamente¹⁸. Os indivíduos que ingerem até 300 mg de biotina por dia podem ter níveis plasmáticos de biotina tão altos quanto 1160 ng/mL¹⁹.

Hemolise: A presença de hemoglobina em concentrações até 381 mg/dL não tem efeito em resultados, 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.

Tipo de amostra alternativa: Para determinar o efeito de amostras alternativas, foi colhido sangue de 10 voluntários em tubos secos, com EDTA, heparinizados e tubos de vacum SST da Becton Dickinson. A volumes iguais das mesmas amostras foram adicionadas várias concentrações de antígeno carcinoembrionário para obter valores ao longo da gama de calibração do ensaio. As amostras foram doseadas com o IMMULITE 2000 CEA.

(Heparina) = 0,96 (Soro) – 0,45 ng/mL
r = 0,992

(EDTA) = 1,0 (Soro) – 0,91 ng/mL
r = 0,995

(SST) = 0,99 (tubos simples) + 0,97 ng/mL
r = 0,990

Médias:

40,9 ng/mL (Soro)
38,9 ng/mL (Heparina)
40,0 ng/mL (EDTA)
41,4 ng/mL (SST)

Comparação de Métodos: O doseamento foi comparado com o Kit CEA IMMULITE em 48 amostras de doentes. (Zona de trabalho: aproximadamente 2,1 a 550 ng/mL. Vêr gráfico.)
Regressão linear:

(IML 2000) = 1,06 (IML) + 5,0 ng/mL
r = 0,989

Médias:

204 ng/mL (IMMULITE 2000)
187 ng/mL (IMMULITE)

Assistência Técnica

Por favor contacte o seu Distribuidor Nacional.

www.siemens.com/diagnostics

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

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2017-2020 Siemens Healthcare Diagnostics. All rights reserved.

Made in: UK



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



2020-08-04

PIL2KCE – 15

cc#CC-00192-LLB

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*

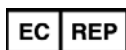


En: Catalog Number
De: Katalognummer
Es: Número de referencia
Fr: Numéro de référence catalogue
It: Codice catalogo
Pt: Número de catálogo



Symbol Definition

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



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



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



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



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

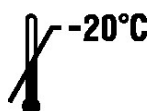


Symbol Definition

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



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



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



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



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



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

**Symbol Definition**

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



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



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

2008-01

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



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



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



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



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

**Symbol Definition**

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



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

BEAD PACK

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

TEST UNIT

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

REAG WEDGE

En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter

REAG WEDGE A

Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif

REAG WEDGE B

It: Porta Reagente

REAG WEDGE D

Pt: Embalagem de Reagente

ADJUSTOR

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

ADJUSTOR L

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

ADJUSTOR H

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

Symbol Definition

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

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

CONTROL
CONTROL 1
CONTROL 2
CONTROL 3
En: Control
De: Kontrolle
Es: Control
Fr: Contrôle
It: Controllo
Pt: Controlo

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

CONTROL + L
En: Low Positive Control
De: Schwachpositivkontrolle
Es: Control Positivo bajo
Fr: Contrôle positif faible
It: Controllo Positivo Basso
Pt: Controlo Positivo Baixo

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

Symbol Definition

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

PRE A
PRE B
En: Pretreatment Solution
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