

Dimension Vista® System

Dimension Vista® 500, Dimension Vista® 1000T, Dimension Vista® 1500, Dimension Vista® 3000T Systems

Flex® reagent cartridge

CEA

See shaded sections: Updated information from 2019-05 version.

Issue Date 2020-08

Carcinoembryonic Antigen

Warning: The concentration of CEA in a given specimen determined with assays from different manufacturers can vary due to differences in assay methods and reagent specificity. The results reported by the laboratory to the physician must include the identity of the CEA assay used. Values obtained with different assay methods cannot be used interchangeably. If, in the course of monitoring a patient, the assay method used for determining CEA levels serially is changed, additional sequential testing should be carried out. Prior to changing assays, the laboratory MUST confirm baseline values for patients being serially monitored.

Intended Use: The CEA method is an *in vitro* diagnostic test for the quantitative measurement of carcinoembryonic antigen in human serum and sodium or lithium heparinized plasma on the Dimension Vista® System.

Measurements of carcinoembryonic antigen are used as an aid in the management of cancer patients in whom changing CEA concentrations have been observed.

Summary: Carcinoembryonic antigen (CEA) was first isolated from a colon carcinoma specimen in 1965.¹ The antigen is identical to the CEA produced by digestive tract tissue of the normal fetus. CEA is a heterogeneous cell surface glycoprotein (molecular mass 150 – 300 kDa, 45 – 55% carbohydrate) belonging to the immunoglobulin “gene superfamily”.² The heterogeneous nature of CEA accounts for the differences in diagnostic cutoff values reported for different immunoassays. It is therefore essential that serial measurements employ the same immunoassay.³

CEA is present at low concentrations in normal adult serum. Elevated levels of serum CEA are seen in smokers, in benign liver disease (hepatitis, cirrhosis), benign gastric and intestinal disease (polyposis, ulcerative colitis), benign breast disease, pulmonary infection, emphysema and renal failure. Abnormally elevated levels of serum CEA are seen in cancers of the colon, rectum, lung, breast, liver, pancreas, stomach and ovary.⁴ Abnormal serum CEA levels have been found to be a better indicator for monitoring colorectal cancer than for other cancers.⁵

Globally, cancer of the colon and rectum is the third highest occurring cancer in males, the fourth highest occurring cancer in females and has a high morbidity and mortality. It is most curable when detected at an early stage. Clinically CEA levels are not useful in screening since fewer than 25% of patients with colon cancer have elevated CEA levels on diagnosis.^{6,7} After surgical resection of the colon, CEA is very useful in monitoring the success of treatment and in surveillance for recurrence and metastasis. Serial monitoring for a period of 2 years is the recommended protocol since return to elevated serum CEA levels is often the first abnormality observed.⁸

Principles of Procedure: The CEA method is a homogeneous, sandwich chemiluminescent immunoassay based on LOCI® technology. The LOCI® reagents include two synthetic bead reagents and a biotinylated anti-CEA monoclonal antibody fragment. The first bead reagent (Chemibeads) is coated with an anti-CEA monoclonal antibody and contains a chemiluminescent dye. The second bead reagent (Sensibeads) is coated with streptavidin and contains a photosensitizer dye. Sample is incubated with biotinylated antibody and Chemibeads to form bead-CEA-biotinylated antibody sandwiches. Sensibeads are added and bind to the biotin to form bead-pair immunocomplexes. Illumination of the complex at 680 nm generates singlet oxygen from Sensibeads which diffuses into the Chemibeads, triggering a chemiluminescent reaction. The resulting signal is measured at 612 nm and is a direct function of the CEA concentration in the sample.^{9,10}

Reagents

Wells ^{a,b}	Form	Ingredient	Concentration ^c	Source
1 – 4	Liquid	CEA biotinylated antibody	5 µg/mL	Mouse monoclonal
5 – 8	Liquid	CEA Chemibeads	100 µg/mL	Mouse monoclonal
9 – 12	Liquid	Streptavidin		
		Sensibeads	100 µg/mL	Recombinant <i>E. coli</i>

a. Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.

b. Wells 1 – 12 contain buffers, stabilizers and preservatives.

c. Nominal value per well in a cartridge.

Risk and Safety:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precautions: Used LOCI® reaction vessels contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion.

For *in vitro* diagnostic use.

Reagent Preparation: All reagents are liquid and ready to use.

Store at: 2 – 8 °C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed wells on the instrument are stable for 30 days.

Open well stability: 7 days for wells 1 – 12

Specimen Collection and Handling: Recommended specimen types: serum and plasma (lithium and sodium heparin).

Samples and controls stabilized with sodium azide cannot be used.

Collect serum and plasma using recommended procedures.¹¹ Follow the instructions provided with your specimen collection device for use and processing.

Samples should be stored at 4 °C and analyzed within one week.¹²

For longer storage, samples may be frozen at -20 °C or colder for 4 months. Specimens should be free of particulate matter. Lipemic or frozen samples, which become turbid after thawing, must be clarified by centrifugation (10 minutes at approximately 15000 x g) prior to testing.

The purpose of specimen storage information is to provide guidance to customers; however, customers may validate their own procedures for storing patient samples.

Procedure

Materials Provided

CEA Flex® reagent cartridge, Cat. No. K6453

Materials Required But Not Provided

LOCI 5 CAL, Cat. No. KC600 or LOCI 6 CAL, Cat. No. KC604
Quality Control Materials

Test Steps

Sampling, reagent delivery, mixing, and processing are automatically performed by the Dimension Vista® System. For details of this processing, refer to your Dimension Vista® Operator's Guide.

	Test Conditions
Sample Volume (delivered to the vessel)	2 µL
Biotinylated Antibody Volume	20 µL
Chemibead Reagent Volume	20 µL
Sensibead Reagent Volume	100 µL
Temperature	37.0 °C
Reaction time	10 minutes
Wavelength	680 nm Illumination 612 nm Emission
Type of Measurement	Chemiluminescence
Calibration	
Calibration Material	LOCI 5 CAL, Cat. No. KC600 or LOCI 6 CAL, Cat. No. KC604
Calibration Scheme	5 levels, n = 3
Units	ng/mL [µg/L] ^d
Typical Calibration Levels	Level 1 (CAL A): 0 ng/mL [µg/L] Level 2 (CAL B): 5 ng/mL [µg/L] Level 3 (CAL C): 100 ng/mL [µg/L] Level 4 (CAL D): 500 ng/mL [µg/L] Level 5 (CAL E): 1050 ng/mL [µg/L]
Calibration Frequency	Every 30 days for any one lot Calibration interval may be extended based on acceptable verification of calibration.

A new calibration is required:

- For each new lot of Flex® reagent cartridges
- After major maintenance or service, if indicated by quality control results
- As indicated in laboratory quality control procedures
- When required by government regulations

d. Système International d'Unités [SI units] are in brackets.

Quality Control

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency.

At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known carcinoembryonic antigen concentrations. Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

Results: The instrument calculates the concentration of carcinoembryonic antigen in ng/mL [µg/L] using the calculation scheme described in your Dimension Vista® Operator's Guide.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Analytical Measurement Range (AMR): 0.2 – 1000.0 ng/mL [µg/L]

This is the range of analyte values that can be measured directly from the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

- Samples with results in excess of 1000 ng/mL [µg/L] should be repeated on dilution.

Manual Dilution: Dilute with Laboratory reagent grade water up to 1:10 to obtain results within AMR range. Enter dilution factor on the instrument. Reassay. Resulting readout is corrected for dilution.

Autodilution (AD): The autodilute sample volume is 20 µL for serum/plasma (dilution factor = 10). Refer to your Dimension Vista® Operator's Guide.

- Samples with results less than 0.2 ng/mL [µg/L] will be reported as “less than 0.2 ng/mL [µg/L]” by the instrument.

Limitations of Procedure

The instrument reporting system contains flags and comments to provide the user with information regarding instrument processing errors, instrument status information and potential errors in carcinoembryonic antigen results. Refer to your Dimension Vista® Operator’s Guide for the meaning of report flags and comments. Any report containing flags and/or comments should be addressed according to your laboratory’s procedure manual and not reported.

Patient samples may contain heterophilic antibodies that could react in immunoassays to give falsely elevated or depressed results. This assay has been designed to minimize interference from heterophilic antibodies.^{13,14} Nevertheless, complete elimination of this interference from all patient specimens cannot be guaranteed. A test result that is inconsistent with the clinical picture and patient history should be interpreted with caution.

Results of this test should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including clinical history, data from additional tests and other appropriate information. Elevated levels of CEA may occur in non neoplastic conditions; therefore, this test is not intended for diagnosis or screening for cancer.

Expected Values: Non-smokers: 0.0 – 3.0 ng/mL [µg/L]
Smokers: 0.0 – 5.0 ng/mL [µg/L]

The expected values were calculated non-parametrically and represent results determined from a population of healthy adults (n = 347; 96% of 198 non-smokers and 96.6% of 149 smokers).

Distribution of CEA results:

	n	0.0 – 3.0 (%)	3.1 – 5.0 (%)	5.1 – 10.0 (%)	>10.0 (%)
Non-Smokers	198	190 (96.0)	8 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Smokers	149	113 (75.8)	31 (20.8)	5 (3.4)	0 (0.0)
Total	347	303 (87.2)	39 (11.2)	5 (1.4)	0 (0.0)
Colorectal cancer	74*	48 (64.9)	6 (8.1)	7 (9.4)	13 (17.6)

* The 74 colorectal cancer samples were the first samples available for each serial patient. These were not baseline samples.

Each laboratory should establish its own expected values for CEA as performed on the Dimension Vista® System.

Maximum Observed Repeatability

The expected maximum observed standard deviations for repeatability (within-run precision) using n = 5 replicates at the following analyte concentrations are:

CEA concentration	Acceptable SD Maximum
5.2 ng/mL [µg/L]	1 ng/mL [µg/L]
547 ng/mL [µg/L]	42 ng/mL [µg/L]

A system malfunction may exist if the acceptable SD maximum is exceeded.

CEA Serial Monitoring Performance

Stored retrospective serial samples from 75 male and female colorectal cancer patients were obtained from a supplier to the medical device industry. One patient was excluded from statistical analysis when it was determined that all inclusion criteria were not met. A minimum of 3 serial samples were obtained from each of the 74 available patients (total number of samples 291).

The reference change value (RCV) was used to determine if a significant change in CEA occurred.¹⁵ For this calculation, the RCV for each assay (Dimension Vista® CEA and the predicate) was derived by taking into account the published biological variation for CEA and the within lab precision of the specific assay.¹⁶ The RCV for the Vista® CEA method was calculated to be 36.2% and that of the predicate to be 36.7%.

Changes in CEA concentrations and in disease status were analyzed on a per visit basis. Patients were categorized as Active/Progressive, Responding, Stable, or No Evidence of Disease (NED) by the attending physicians based on the clinical information (medical imaging, physical examination, and other clinical investigations). All 74 patient sets were analyzed to determine how the change in disease status per sequential pair (n = 217) varied according to RCV. Table 1 shows the distribution of results for the 291 samples when compared to disease status.

Table 1. Per Visit Dimension Vista® CEA Value vs. Disease State

Change in CEA	Change in Disease State				
	Responding n (%)	Stable n (%)	No Evidence of Disease n (%)	Progression n (%)	Total
>36.2% increase	6 (2.8%)	14 (6.5%)	6 (2.8%)	32 (14.8%)	58 (26.7%)
No significant Change	12 (5.5%)	33 (15.2%)	62 (28.6%)	22 (10.1%)	129 (59.5%)
>36.2% decrease	5 (2.3%)	15 (6.9%)	6 (2.8%)	4 (1.8%)	30 (13.8%)
Total	23 (10.6%)	62 (28.6%)	74 (34.1%)	58 (26.7%)	217 (100.0%)

Per visit clinical performance results for the Dimension Vista® CEA test and predicate device are given in Table 2 & 3. In this evaluation, disease status was classified as “Progression” and “No Progression” with “No Progression” consisting of responding, stable, and no evidence of disease. Using these classifications, sensitivity and specificity were determined.

Table 2: Per Visit Dimension Vista® CEA RCV vs. Disease State

	Progression	No-Progression	Total
>36.2% increase	32	26	58
≤36.2% increase	26	133	159
Total	58	159	217

	Estimate	Exact 95% Confidence Interval
% Overall Agreement	76.0%	(69.8% – 81.6%)
% Sensitivity	55.2%	(41.5% – 68.3%)
% Specificity	83.6%	(77.0% – 89.0%)

Table 3: Per Visit Predicate CEA RCV vs. Disease State

	Progression	No-Progression	Total
>36.7% increase	32	32	64
≤36.7% increase	26	127	153
Total	58	159	217

	Estimate	Exact 95% Confidence Interval
% Overall Agreement	73.3%	(66.9% – 79.0%)
% Sensitivity	55.2%	(41.5% – 68.3%)
% Specificity	79.9%	(72.8% – 85.8%)

The per visit concordances were pooled by taking the correlation structure within each patient series into consideration.¹⁷ Efficacy is demonstrated when the sum of sensitivity and specificity is greater than one. Non-parametric estimates for the 95% confidence intervals were derived using a bootstrap resampling technique with 2000 iterations. For the Dimension Vista® CEA method the bootstrap 95% CI was 1.2416 to 1.5227 for the sum of Sensitivity + Specificity, and for the comparative method the bootstrap 95% CI for the sum of the Sensitivity + Specificity was 1.2180 to 1.4771.¹⁸ This demonstrated that both tests are effective.

All specimens were also analyzed to determine agreement between the two assays using their respective RCV. These results are shown in Table 4.

Table 4: Dimension Vista® CEA Comparison to Predicate CEA Assay (on a per visit basis)

	Predicate CEA		Total
	>36.7% increase	≤36.7% increase	
Vista CEA			
>36.2% increase	55	3	58
≤36.2% increase	9	150	159
Total	64	153	217

	Estimate	Exact 95% Confidence Interval
% Overall Agreement	94.5% (205/217)	(90.5% – 97.1%)
% Positive Agreement	85.9% (55/64)	(75.0% – 93.4%)
% Negative Agreement	98.0% (150/153)	(94.4% – 99.6%)

Specific Performance Characteristics

The following data represent typical performance for the Dimension Vista® System.

Material	Precision ^{19a}		
	Mean ng/mL [µg/L]	Standard Deviation (%CV) Repeatability	Within-Lab
Liquichek™ Immunoassay Plus Control			
Level 1	2.1	0.1 (2.9)	0.1 (3.4)
Level 2	26.2	0.6 (2.2)	0.8 (2.9)
Serum pool 1	0.9	0.02 (2.3)	0.02 (2.6)
Serum pool 2	12.8	0.3 (2.6)	0.4 (3.1)
Serum pool 3	67.5	1.3 (1.9)	1.6 (2.4)
Serum pool 4	478.2	6.2 (1.3)	10.0 (2.1)
Serum pool 5	756.4	13.6 (1.8)	24.9 (3.3)
Plasma pool	239.7	5.2 (2.2)	8.6 (3.6)

e. CLSI/NCCLS EP5-A2 was used. During each day of testing, two separate runs, with two test samples, for each test material, were analyzed for 20 days.

Liquichek™ is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618.

Method Comparison²⁰

Comparative Method	Slope	Regression Statistics ^f		n
		Intercept ng/mL [µg/L]	Correlation Coefficient	
ACCESS® CEA	1.01	9.01	0.989	141 ^g
ACCESS® CEA	1.04	0.44	0.970	46 ^h

ACCESS® Immunoassay System is a registered trademark of Beckman Coulter, Inc.
f. CLSI/NCCLS EP9-A2 was used. The method used to fit the linear regression line was ordinary least squares.
g. The range of 141 values in the correlation study was 0.8 – 974 ng/mL [µg/L].
h. The range of 46 values in the correlation study was 0.8 – 17.1 ng/mL [µg/L].

Serum and Plasma Equivalency

No clinically significant difference was observed between serum (x) and plasma (y) samples as shown in the following regression analyses.

Sample comparison	Slope	Intercept ng/mL [µg/L]	Correlation Coefficient	N
Lithium heparin versus serum	1.00	1.45	0.997	54 ⁱ
Sodium heparin versus serum	0.99	2.55	0.998	54 ⁱ

i. The range of CEA values in the correlation study was 1.2 to 992.6 ng/mL [µg/L].

Specificity

Hemolysis, Icterus, Lipemia (HIL) Interference

The CEA method was evaluated for interference according to CLSI/NCCLS EP7-A2.²¹

Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Bias exceeding 10% is considered interference.

Substance Tested	Substance Concentration	Carcinoembryonic antigen ng/mL [µg/L]	Bias* %
Hemoglobin (hemolysate)	Hemoglobin (monomer) 1000 mg/dL [0.62 mmol/L]	5 500	< 10 < 10
Bilirubin (unconjugated)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	5 500	< 10 < 10
Bilirubin (conjugated)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	5 500	< 10 < 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	5 500	< 10 < 10

Intralipid® is a registered trademark of Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany
* Analyte results should not be corrected based on this bias.

Interfering Substances

The CEA method was evaluated for interference according to CLSI/NCCLS EP7-A2.²¹ Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Bias exceeding 10% is considered interference.

Analyte Concentration	Biotin Test Level (ng/mL)			
	100	250	500	1200
	% Bias			
5 ng/mL	0.4	-1.2	-2.3	-17.6

- Specimens that contain biotin at a concentration of 500 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to falsely depressed 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.²² Subjects who take up to 300 mg of biotin per day may have plasma biotin levels as high as 1160 ng/mL.²³

Non Interfering Substances

The following substances do not interfere with the CEA method when present in serum and plasma at the concentrations indicated. Inaccuracies (biases) due to these substances are less than 10% at carcinoembryonic concentration of 1.3 to 541 ng/mL [µg/L].

Substance	Test Concentration	SI Units
Acetaminophen	20 mg/dL	1324 µmol/L
Amikacin	8 mg/dL	137 µmol/L
Ampicillin	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ascorbic Acid	6 mg/dL	342 µmol/L
Bevacizumab (Avastin®)	125 mg/dL	8.4 µmol/L
Bleomycin	3.3 mg/dL	23.6 µmol/L
Caffeine	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepine	3 mg/dL	127 µmol/L
Carboplatin	90.1 mg/dL	2.4 mmol/L
Chloramphenicol	5 mg/dL	155 µmol/L
Chlordiazepoxide	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Chlorpromazine	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Cholesterol	500 mg/dL	13 mmol/L
Cimetidine	2 mg/dL	79.2 µmol/L
Creatinine	30 mg/dL	2.7 mmol/L
Cyclophosphamide	360.4 mg/dL	12.9 mmol/L
Dextran 40	6 g/dL	1500 µmol/L
Diazepam	0.51 mg/dL	18 µmol/L
Digoxin	6.1 ng/mL	7.8 nmol/L
Doxorubicin	16.5 mg/dL	284 µmol/L
Erythromycin	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Ethanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Ethosuximide	25 mg/dL	1770 µmol/L
5-Fluorouracil	130.9 mg/dL	10.1 mmol/L
Folinic acid (Leucovorin)	6.5 mg/dL	127 µmol/L
Furosemide	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicin	1 mg/dL	21 µmol/L
Hemoglobin	2 g/L	0.12 mmol/L
Heparin	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofen	50 mg/dL	2425 µmol/L
Immunoglobulin G (IgG)	5 g/dL	50 g/L
Irinotecan hydrochloride	100 mg/dL	1.6 mmol/L
Lidocaine	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Lithium	2.2 mg/dL	3.2 mmol/L
Methotrexate	450.5 mg/dL	9.9 mmol/L
Nicotine	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Octreotide (Sandostatin®)	50 mg/dL	504 µmol/L

Oxaliplatin (Eloxatin®)	10 mg/dL	252 µmol/L
Pericillin G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Phenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Phenytoin	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidone	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxyphene	0.16 mg/dL	4.91 µmol/L
Protein: Albumin	6 g/dL	60 g/L
Protein: Total	8 g/dL	80 g/L
Rheumatoid Factors	500 IU/mL	500 IU/mL
Salicylic Acid	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Tamoxifen	6 mg/dL	162 µmol/L
Theophylline	4 mg/dL	222 µmol/L
Triglycerides	3060 mg/dL	34.6 mmol/L
Urea	500 mg/dL	83 mmol/L
Uric Acid	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Valproic Acid	50 mg/dL	3467 µmol/L
Vinblastine	4 mg/dL	44 µmol/L
Vincristine	0.44 mg/dL	4.8 µmol/L

Hook effect

One step sandwich immunoassays are susceptible to a high-dose “hook effect”, where an excess of antigen prevents simultaneous binding of the capture and detection antibodies to a single analyte molecule.²⁴ The CEA method generated signal high enough to trigger the Above Assay Range flag and thus did not hook back to generate falsely low value with CEA up to 225,000 ng/mL [µg/L].

Cross-reactivity

The following substances were evaluated for cross-reactivity with the CEA method when present in serum and plasma in the amounts indicated. Systematic inaccuracies (bias) due to these substances are less than 10% at CEA concentration of 5 ng/mL [µg/L].

Substance	Concentration
NCA	500 ng/mL
NCA-2	100 ng/mL

Spiking Recovery

Known amounts of CEA, approximately 5, 15, 75, and 500 ng/mL [µg/L], were added to a human serum pool with a baseline CEA value of 3.4 ng/mL. The sample concentrations were measured and the percent recovery ranged from 94.0% to 100.4% with a mean recovery of 97.1%.

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Value obtained} - \text{Baseline}}{\text{Amount Added}} \times 100$$

Dilution Recovery

Five serum samples with CEA values from 157.5 to 751.5 ng/mL [µg/L] were diluted 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, and 1:10 with Reagent grade water and assayed for recovery. The recoveries ranged from 98 % to 109 % with a mean of 102.9%.

Limit of Detection

The Limit of Detection (LoD - the lowest concentration that can be detected reliably) for CEA is 0.2 ng/mL [µg/L]. It was determined consistent with CLSI guideline EP17-A.²⁵ and with proportions of false positives (α) less than 5% and false negatives (β) less than 5%; based on 15 determinations, with 4 blank and 4 low level samples. The Limit of Blank (LoB) is the highest concentration that is likely to be observed for a blank sample and is 0.12 ng/mL [µg/L].

Symbols Key: See Adjacent Panel.

Bibliography: See Adjacent Panel.

Dimension®, Dimension Vista®, LOCI® and Flex® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics

All rights reserved.

Dimension Vista® System

Flex® reagent cartridge

CEA

Siehe schraffierte Abschnitte: Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2019-05.

Ausgabedatum 2020-08

Carzinoembryonales Antigen

Vorsicht: Aufgrund der Unterschiede bei den Testverfahren und der Reagenzspezifität sind die mit Assays von verschiedenen Herstellern in derselben Probe gemessenen CEA-Konzentrationen nicht miteinander vergleichbar. Daher muss das Labor dem Arzt im Ergebnisbericht auch mitteilen, welcher CEA-Assay verwendet wurde. Mit unterschiedlichen Testverfahren ermittelte Werte sind nicht gegeneinander austauschbar. Wird daher im Verlauf der Überwachung eines Patienten ein anderes Testverfahren zur seriellen Bestimmung der CEA-Spiegel eingesetzt, müssen weitere sequenzielle Tests durchgeführt werden. Vor einem Wechsel der Assays MUSS das Labor die Ausgangswerte der Patienten, die seriell überwacht werden, bestätigen.

Verwendungszweck: Der CEA-Test ist ein *In-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung des karzinoembryonalen Antigens in Humanserum und Natrium- bzw. Lithiumheparinplasma auf dem Dimension Vista®-System.

Messungen des carzinoembryonalen Antigens werden zur Behandlungsunterstützung bei Krebspatienten eingesetzt, bei denen Veränderungen der CEA-Konzentrationen beobachtet worden sind.

Zusammenfassung: Das carzinoembryonale Antigen (CEA) wurde erstmals im Jahr 1965 aus einer Colonkarzinomprobe isoliert.¹ Das Antigen ist identisch mit dem im Verdauungstrakt normaler Föten produzierten CEA. CEA ist ein heterogenes Zelloberflächen-Glykoprotein (Molekulargewicht 150 – 300 kDa, 45 – 55 % Kohlenhydrate) aus der Immunglobulin-Gen-Superfamilie.² Die unterschiedlichen diagnostischen Cutoff-Werte bei verschiedenen Immunoassays sind durch die Heterogenität des CEA bedingt. Aus diesem Grund muss bei seriellen Untersuchungen unbedingt derselbe Immunoassay verwendet werden.³

Im normalen Serum von Erwachsenen ist CEA in niedrigen Konzentrationen vorhanden. Erhöhte Serum-CEA-Konzentrationen werden bei Rauchern, benignen Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose), benignen Magen- und Darmerkrankungen (Polyposis, Colitis ulcerosa), benignen Erkrankungen der Brust, Lungeninfektionen, Emphysem und Nierenversagen beobachtet. Zu abnormal erhöhten Serum-CEA-Spiegeln kommt es bei Kolon-, Rektum-, Lungen-, Mamma-, Leber-, Pankreas-, Magen- und Ovarialkarzinomen.⁴ A abnormale Serum-CEA-Konzentrationen als Indikator sind für die Überwachung von Kolorektalkarzinomen besser geeignet als für die Überwachung anderer Krebsarten.⁵

Weltweit sind Krebserkrankungen von Kolon und Rektum bei Männern die dritthäufigste und bei Frauen die vierthäufigste Krebsart und mit hohen Morbiditäts- und Sterblichkeitsraten assoziiert. Bei der Entdeckung im Frühstadium ist dieser Krebs am besten heilbar. Für Screening-Untersuchungen ist die Bestimmung der CEA-Spiegel nicht klinisch relevant, da nur 25 % der Patienten mit Kolonkarzinom bei Diagnosestellung erhöhte CEA-Konzentrationen aufweisen.^{6,7} Nach einer chirurgischen Kolonresektion eignet sich CEA sehr gut zur Überwachung des Therapieerfolgs und zur Kontrolle auf Rezidive und Metastasen. Serielle Überwachungen für einen Zeitraum von 2 Jahren werden empfohlen, da erneut erhöhte Serum-CEA-Spiegel oft die erste beobachtete Abweichung sind.⁸

Grundlagen des Verfahrens: Die CEA-Methode ist ein homogener Chemilumineszenz-Immunoassay nach dem Sandwich-Prinzip auf Basis der LOCI®-Technologie. Bei den LOCI®-Reagenzien handelt es sich um zwei synthetische Reagenzien (Kügelchen) und ein biotinyliertes Fragment eines monoklonalen Anti-CEA-Antikörpers. Beim ersten Reagenz (Chemibeads) sind die Kügelchen mit monoklonalen Anti-CEA-Antikörpern beschichtet und enthalten einen Chemilumineszenzfarbstoff. Die Kügelchen des zweiten Reagenz (Sensibeads) sind mit Streptavidin beschichtet und enthalten einen Photosensibilisator-Farbstoff. Die Probe wird mit den biotinylierten Antikörpern und Chemibeads inkubiert, um Sandwich-Komplexe aus Kügelchen und biotinyliertem CEA-Antikörper zu bilden. Dann werden Sensibeads hinzugefügt, die sich an das Biotin binden und so genannte Bead-Pair-Immunokomplexe bilden. Bei einer Belichtung des Komplexes mit 680 nm erzeugen die Sensibeads Singulett-Sauerstoff, der in die Chemibeads diffundiert und eine Chemilumineszenzreaktion auslöst. Das hierdurch erzeugte Signal ist bei 612 nm messbar und der CEA-Konzentration in der Probe direkt proportional.^{9,10}

Reagenzien

Zellen ^{a,b}	Form	Inhaltsstoff	Konzentration ^c	Ursprung
1 – 4	Flüssig	Biotinylierter CEA-Antikörper	5 µg/ml	Maus, monoklonal
5 – 8	Flüssig	CEA-Chemibeads	100 µg/ml	Maus, monoklonal
9 – 12	Flüssig	Streptavidin-Sensibeads	100 µg/ml	Rekombinante <i>E. coli</i>

a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.

b. Zellen 1 bis 12 enthalten Puffer, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

c. Nominalwert pro Zelle in einer Kassette.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501
Warnung!
Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf siemens.com/healthcare

Vorsichtsmaßnahmen: Gebrauchte LOCI®-Reaktionsgefäße enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; mit entsprechender Vorsicht handhaben und Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden.

Zur *In-vitro*-Diagnostik.

Vorbereitung der Reagenzien: Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Lagerung bei: 2 – 8 °C

Verfalldatum: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschlussene Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 7 Tage für Zellen 1 – 12

Probenentnahme und -handhabung: Empfohlene Probentypen: Serum und Plasma (Lithium- und Natriumheparin).

Mit Natriumazid stabilisierte Proben und Kontrollsubstanzen können nicht verwendet werden.

Serum und Plasma nach empfohlenen Verfahren entnehmen.¹¹ Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.

Proben müssen bei 4 °C aufbewahrt und innerhalb einer Woche analysiert werden.¹²

Für eine längere Lagerung können die Proben bei -20 °C oder darunter 4 Monate lang aufbewahrt werden. Die Proben müssen partikelfrei sein. Lipämische oder tiefgefrorene Proben, die nach dem Auftauen eine Trübung aufweisen, müssen vor dem Test durch Zentrifugation geklärt werden (10 Minuten bei etwa 15000 x g).

Die Hinweise darüber wie die Proben aufzubewahren sind, dienen als Hilfestellung. Benutzer können Verfahren zur Aufbewahrung von Patientenproben auch selbst validieren.

Verfahrensweise

Mitgelieferte Materialien

CEA Flex®-Reagenzkassette, Kat-Nr. K6453

Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

LOCI 5 CAL, Kat-Nr. KC600 oder LOCI 6 CAL, Kat-Nr. KC604

Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probenentnahme, Reagenzzugabe, Mischung und Verarbeitung werden vom Dimension Vista®-System automatisch durchgeführt. Genaue Informationen zu diesen Vorgängen entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista®-Bedienungshandbuch.

Testbedingungen

Probenvolumen (in das Gefäß abgegeben)	2 µl
Volumen biotinylierter Antikörper	20 µl
Volumen Chemibead-Reagenz	20 µl
Volumen Sensibead-Reagenz	100 µl
Temperatur	37,0 °C
Reaktionszeit	10 Minuten
Wellenlänge	680 nm Belichtung 612 nm Emission
Messverfahren	Chemilumineszenz

Kalibration

Kalibrationsmaterial	LOCI 5 CAL, Kat-Nr. KC600 oder LOCI 6 CAL, Kat-Nr. KC604
Kalibrationschema	5 Level, n = 3
Einheiten	ng/ml [µg/l] ^d
Typische Kalibrationsstufen	Stufe 1 (CAL A): 0 ng/ml [µg/l] Stufe 2 (CAL B): 5 ng/ml [µg/l] Stufe 3 (CAL C): 100 ng/ml [µg/l] Stufe 4 (CAL D): 500 ng/ml [µg/l] Stufe 5 (CAL E): 1050 ng/ml [µg/l]
Kalibrationshäufigkeit	Nach 30 Tagen mit derselben Charge Das Kalibrationsintervall kann bei akzeptablen Qualitäts- oder Kalibrationskontrollergebnissen verlängert werden.

Eine neue Kalibration ist erforderlich:

- Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten
- Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahe legen
- Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors
- Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

d. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

Richten Sie sich bei der Häufigkeit der Qualitätskontrollen nach behördlichen Vorschriften bzw. den Zulassungsbestimmungen.

In der Praxis sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrationsstufen eines Qualitätskontrollmaterials (QK-Materials) mit bekannten Konzentrationen an carzinoembryonalem Antigen analysiert werden. Bei Ergebnissen außerhalb der akzeptablen Grenzwerte nach laborinternen QK-Vorschriften vorgehen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet die Konzentration des carzinoembryonalen Antigens in ng/ml [µg/l] nach dem in Ihrem Dimension Vista®-Bedienungshandbuch angegebenen Berechnungsschema.

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich (AMR): 0.2 – 1000.0 ng/ml [µg/l]

Dies ist der Bereich von Analysewerten, der ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, in der Probe direkt ermittelt werden kann, und entspricht dem Messbereich.

- Proben mit Ergebnissen von über 1000 ng/ml [µg/l] sollten verdünnt und erneut analysiert werden.

Manuelle Verdünnung: Um Ergebnisse innerhalb des AMR-Bereichs zu erhalten, muss die Probe mit Wasser von Reagenzqualität im Verhältnis von höchstens 1:10 verdünnt werden. Den Verdünnungsfaktor in das Gerät eingeben und den Test wiederholen. Die Verdünnung wird im Ergebnisausdruck berücksichtigt.

Automatische Verdünnung (AD): Das automatische Probenverdünnungsvolumen beträgt 20 µl für Serum und Plasma (Verdünnungsfaktor = 10). Siehe Dimension Vista®-Bedienungshandbuch.

- Für Proben mit Ergebnissen unter 0.2 ng/ml [µg/l] meldet das Gerät „unter 0.2 ng/ml [µg/l]“.

Grenzen des Verfahrens

Das integrierte Meldesystem des Geräts informiert den Nutzer durch Codes und Hinweise über Bearbeitungsfehler des Geräts, den Gerätestatus und mögliche Fehler bei den Ergebnissen der Tests auf carcinoembryonales Antigen. Informationen zur Bedeutung der Fehlercodes und weitere Hinweise finden Sie im Bedienungshandbuch des Dimension Vista®-Systems. Berichte, die Fehlercodes und/oder Hinweise enthalten, sollten nicht weitergeleitet, sondern nach den im jeweiligen Labor geltenden Richtlinien korrigiert werden.

Patientenproben können heterophile Antikörper enthalten, die in Immunoassays zu falsch erhöhten oder zu niedrigen Ergebnissen führen können. Dieser Test wurde so entwickelt, dass eine Interferenz durch heterophile Antikörper minimal ist.^{13,14} Dennoch kann nicht bei allen Patientenproben eine Interferenz vollständig ausgeschlossen werden. Ein vom klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten abweichendes Testergebnis sollte deshalb mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Ergebnisse dieses Tests sollten immer unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbilds im Zusammenhang mit der Vorgeschichte des Patienten, Daten aus weiteren Tests und entsprechenden anderen Befunden interpretiert werden. Erhöhte CEA-Konzentrationen können auch bei nicht-neoplastischen Erkrankungen auftreten; daher darf dieser Test nicht in der Krebsdiagnostik oder zu Screeningzwecken eingesetzt werden.

Erwartete Werte: Nichtraucher: 0.0 – 3.0 ng/ml [µg/l]
Raucher: 0.0 – 5.0 ng/ml [µg/l]

Dieser Referenzbereich wurde nichtparametrisch berechnet und repräsentiert die Ergebnisse einer Population gesunder Erwachsener (n= 347; 96 % der 198 Nichtraucher und 96.6 % der 149 Raucher).

Verteilung der CEA-Ergebnisse:

	n	0.0 – 3.0 (%)	3.1 – 5.0 (%)	5.1 – 10.0 (%)	>10.0 (%)
Nichtraucher	198	190 (96.0)	8 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Raucher	149	113 (75.8)	31 (20.8)	5 (3.4)	0 (0.0)
Gesamt	347	303 (87.2)	39 (11.2)	5 (1.4)	0 (0.0)
Kolorektalkarzinom	74*	48 (64.9)	6 (8.1)	7 (9.4)	13 (17.6)

* Die 74 Proben von Kolorektalkarzinomen waren die ersten Proben, die für jeden seriell überwachten Patienten verfügbar waren. Es handelte sich nicht um Ausgangsproben.

Jedes Labor sollte seine eigenen erwarteten Werte für CEA auf dem Dimension Vista®-System ermitteln.

Maximale ermittelte Wiederholbarkeit

Die erwarteten maximal beobachteten Standardabweichungen für die Wiederholbarkeit (Präzision innerhalb der Serie) bei n = 5 Replikaten betragen bei folgenden Analytkonzentrationen:

CEA-Konzentration	Maximal akzeptable SA
5.2 ng/ml [µg/l]	1 ng/ml [µg/l]
547 ng/ml [µg/l]	42 ng/ml [µg/l]

Werden die akzeptablen SA-Höchstwerte überschritten, kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln:

Leistungsfähigkeit beim seriellen CEA-Monitoring

Vorhandene retrospektive serielle Proben von 75 männlichen und weiblichen Patienten mit Kolorektalkarzinomen wurden von einem Zulieferer für die Medizingerätebranche erworben. Ein Patient wurde aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, nachdem sich herausgestellt hatte, dass er nicht alle Einschlusskriterien erfüllte. Von jedem der 74 verfügbaren Patienten wurden mindestens 3 serielle Proben entnommen (insgesamt 291 Proben).

Der „Reference Change Value“ (RCV) wurde dazu verwendet, eventuelle signifikante Veränderungen beim CEA zu bestimmen.¹⁵ Hierfür wurde der RCV jedes Assays (Dimension Vista®-CEA und Vergleichsmethode) unter Berücksichtigung der veröffentlichten biologischen Abweichung für CEA und die laborinterne Präzision des jeweiligen Assays abgeleitet.¹⁶ Für das Vista®-CEA-Verfahren wurde ein RCV von 36.2 % und für die Vergleichsmethode ein RCV von 36.7 % erreicht.

Veränderungen bei den CEA-Spiegeln und beim Krankheitsstatus wurden pro Untersuchung analysiert. Die Patienten wurden von den behandelnden Ärzten anhand der klinischen Daten (medizinische Bildgebung, körperliche Untersuchung, sonstige klinische Tests) in die Kategorien Aktiv/Progressiv, Responder, Stabil oder Keine Krankheitsanzeichen (No Evidence of Disease, NED) eingeteilt. Alle 74 Patienten-Datensätze wurden analysiert, um zu ermitteln, inwiefern sich Veränderungen beim Krankheitsstatus pro sequenziellem Paar (n = 217) auf den RCV auswirkten. Tabelle 1 zeigt die Verteilung der Ergebnisse bei 291 Proben beim Vergleich mit dem Krankheitsstatus.

Tabelle 1. Pro Besuch Dimension Vista®-CEA-Wert gegenüber Krankheitsstatus

Veränderung beim Krankheitsstatus					
	Responder n (%)	Stabil n (%)	Keine Krankheitsanzeichen n (%)	Progression n (%)	Gesamt
Veränderung beim CEA					
>36.2 % Anstieg	6 (2.8 %)	14 (6.5 %)	6 (2.8 %)	32 (14.8 %)	58 (26.7 %)
Keine signifikante Veränderung	12 (5.5 %)	33 (15.2 %)	62 (28.6 %)	22 (10.1 %)	129 (59.5 %)
>36.2 % Rückgang	5 (2.3 %)	15 (6.9 %)	6 (2.8 %)	4 (1.8 %)	30 (13.8 %)
Gesamt	23 (10.6 %)	62 (28.6 %)	74 (34.1 %)	58 (26.7 %)	217 (100.0 %)

Die Ergebnisse der klinischen Leistung pro Untersuchung für den Dimension Vista®-CEA-Test und die Vergleichsmethode sind in den Tabellen 2 u 3 wiedergegeben. Bei dieser Untersuchung war als Krankheitsstatus „Progression“ bzw. „Keine Progression“ definiert, wobei „Keine Progression“ die Möglichkeiten Responder, Stabil und Keine Krankheitsanzeichen umfasste. Anhand dieser Klassifizierung wurden Sensitivität und Spezifität bestimmt.

Tabelle 2: Pro Besuch Dimension Vista®-CEA-RCV gegenüber Krankheitsstatus

	Progression	Keine Progression	Gesamt
> 36.2 % Anstieg	32	26	58
≤ 36.2 % Anstieg	26	133	159
Gesamt	58	159	217

	Schätzung	95%-Konfidenzintervall, genau
% Gesamtübereinstimmung	76.0 %	(69.8 % – 81.6 %)
% Sensitivität	55.2 %	(41.5 % – 68.3 %)
% Spezifität	83.6 %	(77.0 % – 89.0 %)

Tabelle 3: Pro Besuch Vergleichsmethode-CEA-RCV gegenüber Krankheitsstatus

	Progression	Keine Progression	Gesamt
> 36.7 % Anstieg	32	32	64
≤ 36.7 % Anstieg	26	127	153
Gesamt	58	159	217

	Schätzung	95%-Konfidenzintervall, genau
% Gesamtübereinstimmung	73.3 %	(66.9 % – 79.0 %)
% Sensitivität	55.2 %	(41.5 % – 68.3 %)
% Spezifität	79.9 %	(72.8 % – 85.8 %)

Die Konkordanzen pro Untersuchung wurden unter Berücksichtigung der Korrelationsstruktur innerhalb jeder Patientenserie gepoolt.¹⁷ Wirksamkeit ist dann gegeben, wenn die Summe von Sensitivität und Spezifität größer als eins ist. Nichtparametrische Schätzungen für die 95%-Konfidenzintervalle wurden mit einem Bootstrap-Resampling-Verfahren auf der Basis von 2000 Iterationen ermittelt. Für das Dimension Vista®-CEA-Verfahren lag das Bootstrap-95%-KI zwischen 1.2416 und 1.5227 für die Summe von Sensitivität + Spezifität, während das Bootstrap-95%-KI für die Summe von Sensitivität + Spezifität für die Vergleichsmethode zwischen 1.2180 und 1.4771 lag.¹⁸ Dies bewies, dass beide Tests effektiv sind.

Alle Proben wurden auch auf die Übereinstimmung der beiden Assays hinsichtlich des jeweiligen RCV analysiert. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Vergleich Dimension Vista®-CEA mit Vergleichsmethode-CEA-Test (pro Untersuchung)

Vergleichsmethode-CEA			
Vista-CEA	> 36.7 % Anstieg	≤ 36.7 % Anstieg	Gesamt
> 36.2 % Anstieg	55	3	58
≤ 36.2 % Anstieg	9	150	159
Gesamt	64	153	217

	Schätzung	95%-Konfidenzintervall, genau
% Gesamtübereinstimmung	94.5 % (205/217)	(90.5 % – 97.1 %)
% Positive Übereinstimmung	85.9 % (55/64)	(75.0 % – 93.4 %)
% Negative Übereinstimmung	98.0 % (150/153)	(94.4 % – 99.6 %)

Spezifische Leistungsmerkmale

Die Daten stellen die typische Leistung des Dimension Vista®-Systems dar.

Präzision ^{19a}			
Material	Mittelwert ng/ml [µg/l]	Standardabweichung (% VK) Wiederholbarkeit	Innerhalb des Labors
Liquichek™ Immunoassay Plus-Kontrolle			
Level 1	2.1	0.1 (2.9)	0.1 (3.4)
Level 2	26.2	0.6 (2.2)	0.8 (2.9)
Serumpool 1	0.9	0.02 (2.3)	0.02 (2.6)
Serumpool 2	12.8	0.3 (2.6)	0.4 (3.1)
Serumpool 3	67.5	1.3 (1.9)	1.6 (2.4)
Serumpool 4	478.2	6.2 (1.3)	10.0 (2.1)
Serumpool 5	756.4	13.6 (1.8)	24.9 (3.3)
Plasmapool	239.7	5.2 (2.2)	8.6 (3.6)

e. Zugrunde gelegt wurde CLSI/NCCLS EP5-A2. Zwanzig Tage lang wurden an jedem Testtag zwei separate Durchläufe mit zwei Testproben für jedes Testmaterial analysiert.

Liquichek™ ist eine Marke der Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Methodenvergleich²⁰

Regressionsstatistik ^d				
Vergleichsmethode	Steigung	Achsabschnitt ng/ml [µg/l]	Korrelationskoeffizient	n
ACCESS® CEA	1.01	9.01	0.989	141 ^e
ACCESS® CEA	1.04	0.44	0.970	46 ^h

ACCESS® Immunoassay System ist eine eingetragene Marke von Beckman Coulter, Inc.

f. Es wurde CLSI/NCCLS EP9-A2 verwendet. Die lineare Regressionslinie wurde mit einer Analyse der kleinsten Quadrate angepasst.

g. Der Bereich für 141 Werte lag in der Korrelationsstudie zwischen 0.8 und 974 ng/ml [µg/l]

h. Der Bereich für 46 Werte lag in der Korrelationsstudie zwischen 0.8 und 17.1 ng/ml [µg/l]

Äquivalenz von Serum und Plasma

Wie die unten stehenden Regressionsanalysen zeigen, wurde kein klinisch signifikanter Unterschied zwischen Serum-(x) - und Plasma-(y) Proben festgestellt.

Probenvergleich	Steigung	Achsabschnitt ng/ml [µg/l]	Korrelationskoeffizient	N
Lithiumheparin-Plasma i. Vgl. zu Serum	1.00	1.45	0.997	54 ⁱ
Natriumheparin-Plasma i. Vgl. zu Serum	0.99	2.55	0.998	54 ⁱ

i. Der Bereich für CEA-Werte lag in der Korrelationsstudie zwischen 1.2 und 992.6 ng/ml [µg/l].

Spezifität

HIL-Interferenz (Hämolyse, Ikterus, Lipämie)

Das CEA-Verfahren wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert.²¹

Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied in Prozent zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz). Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.

Getestete Substanz	Konzentration der Substanz	Carzinoembryonales Antigen ng/ml [µg/l]	Abweichung* %
Hämoglobin (Hämolysat)	Hämoglobin (monomer) 1000 mg/dl [0.62 mmol/l]	5 500	< 10 < 10
Bilirubin (unkonjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	5 500	< 10 < 10
Bilirubin (konjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	5 500	< 10 < 10
Lipämie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	5 500	< 10 < 10

Intralipid® ist eine eingetragene Marke der Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland.

* **Analysewerte dürfen nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.**

Störsubstanzen

Der CEA-Test wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert.²¹ Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied in Prozent zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz). Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.

Analyt-Konzentration	Biotin-Teststufe (ng/ml)			
	100	250	500	1200
	% Abweichung			
5 ng/mL	0.4	-1.2	-2.3	-17.6

- Proben, die Biotin in einer Konzentration von 500 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch niedrigen 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.²² Studienteilnehmer, die bis zu 300 mg Biotin pro Tag einnehmen, können einen Biotin-Plasmaspiegel von 1160 ng/ml erreichen.²³

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf CEA-Testergebnisse, wenn sie in den genannten Konzentrationen in Serum und Plasma enthalten sind. Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich auf unter 10 % bei Konzentrationen zwischen 1.3 und 541 ng/ml [µg/l] carzinoembryonales Antigen.

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacin	8 mg/dl	137 µmol/l
Ampicillin	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	6 mg/dl	342 µmol/l
Bevacizumab (Avastin®)	125 mg/dl	8.4 µmol/l
Bleomycin	3.3 mg/dl	23.6 µmol/l
Koffein	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepin	3 mg/dl	127 µmol/l
Carboplatin	90.1 mg/dl	2.4 mmol/l
Chloramphenicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazin	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	13 mmol/l
Cimetidin	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2.7 mmol/l
Cyclophosphamid	360.4 mg/dl	12.9 mmol/l
Dextran 40	6 g/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.51 mg/dl	18 µmol/l
Digoxin	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Doxorubicin	16.5 mg/dl	284 µmol/l
Erythromycin	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
5-Fluorouracil	130.9 mg/dl	10.1 mmol/l
Folinsäure (Leukovorin)	6.5 mg/dl	127 µmol/l
Furosemid	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	1 mg/dl	21 µmol/l
Hämoglobin	2 g/l	0.12 mmol/l
Heparin	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofen	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunglobulin G (IgG)	5 mg/dl	50 g/l
Irinotecan-Hydrochlorid	100 mg/dl	1.6 mmol/l
Lidocain	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Methotrexat	450.5 mg/dl	9.9 mmol/l
Nikotin	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Octreotid (Sandostatin®)	50 mg/dl	504 µmol/l
Oxaliplatin (Eloxatin®)	10 mg/dl	252 µmol/l

Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytoin	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0.16 mg/dl	4.91 µmol/l
Protein: Albumin	6 g/dl	60 g/l
Protein: Gesamt	8 g/dl	80 g/l
Rheumafaktoren	500 IU/ml	500 IU/ml
Salicylsäure	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Tamoxifen	6 mg/dl	162 µmol/l
Theophyllin	4 mg/dl	222 µmol/l
Triglyceride	3060 mg/dl	34.6 mmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l
Vinblastin	4 mg/dl	44 µmol/l
Vincristin	0.44 mg/dl	4.8 µmol/l

Hook-Effekt

Ein-Schritt-Sandwich-Assays sind bei hohen Konzentrationen anfällig für den „Hook-Effekt“, bei dem ein Antigen-Überschuss die simultane Bindung der Bindungs- und Markierungantikörper an ein einziges Analytmolekül verhindert.²⁴ Im CEA-Verfahren wurde ein Signal erzeugt, das hoch genug war, um die Fehlermeldung Above Assay Range auszulösen, so dass bei CEA-Werten bis 225,000 ng/ml [µg/l] keine falsch reduzierten Werte ausgegeben wurden.

Kreuzreaktivität

Die folgenden Substanzen wurden bei Vorhandensein in den genannten Konzentrationen in Serum und Plasma auf Kreuzreaktivität mit den CEA-Testergebnissen evaluiert. Systematische Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich bei einer CEA-Konzentration von 5 ng/ml [µg/l] auf unter 10 %.

Substanz	Konzentration
NCA	500 ng/ml
NCA-2	100 ng/ml

Wiederfindung nach Zusatz

Bekannte Mengen von CEA, und zwar 5, 15, 75 und 500 ng/ml [µg/l] wurden gepoolten Humanserumproben mit CEA-Ausgangskonzentrationen von 3.4 ng/ml zugesetzt. Die Konzentrationen der Proben wurden gemessen, und die prozentuale Wiederfindung betrug 94.0 % bis 100.4 % mit einer mittleren Wiederfindung von 97.1 %.

$$\% \text{ Wiederfindung} = \frac{\text{Gemessener Wert} - \text{Ausgangskonzentration}}{\text{Hinzugefügte Menge}} \times 100$$

Wiederfindung nach Verdünnung

Fünf Serumproben mit CEA-Werten zwischen 157.5 und 751.5 ng/ml [µg/l] wurden im Verhältnis 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 und 1:10 mit Wasser von Reagenzqualität verdünnt und die Wiederfindung bestimmt. Die Wiederfindung reichte von 98 % bis 109 % mit einem Mittelwert von 102.9 %.

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze (LoD – die niedrigste Konzentration, die zuverlässig nachgewiesen werden kann) liegt für CEA bei 0.2 ng/ml [µg/l]. Sie wurde anhand der CLSI-Richtlinie EP-17A²⁵ berechnet und beträgt mit einem Anteil an falsch positiven (α) bzw. falsch negativen (β) Ergebnissen jeweils unter 5 %; basierend auf 15 Bestimmungen mit 4 Leerproben und 4 Proben mit niedrigen Konzentrationen. Der Grenzwert für die Leerprobe (Limit of Blank, LoB) ist die höchste Konzentration, die in einer Leerprobe beobachtet werden kann. Er beträgt 0.12 ng/ml [µg/l].

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension®, Dimension Vista®, LOCI® und Flex® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics

Alle Rechte vorbehalten.

Dimension Vista® System

Flex® reagent cartridge

CEA

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2019-05.

Date d'édition 2020-08

Antigène carcinoembryonnaire

Avertissement : La concentration d'ACE dans un échantillon donné, déterminée par des dosages provenant de divers fabricants, peut varier en raison des différences de méthodologie et de la spécificité des réactifs. Les résultats transmis au médecin par le laboratoire doivent inclure le nom du dosage d'ACE utilisé. Les valeurs obtenues avec différentes méthodes de dosage ne sont pas interchangeables. Si, pendant le suivi d'un patient, la méthode de dosage utilisée pour déterminer en série les niveaux d'ACE est modifiée, un test séquentiel supplémentaire doit être effectué. Avant de modifier les dosages, le laboratoire DOIT confirmer les valeurs de référence pour les patients suivis en série.

Utilisation : La méthode ACE est un test diagnostique *in vitro* pour la mesure quantitative de l'antigène carcinoembryonnaire dans le sérum et le plasma (héparine-sodium ou héparine-lithium) humains sur le système Dimension Vista®.

Les mesures de l'antigène carcinoembryonnaire sont utilisées pour faciliter la prise en charge des patients atteints de cancer pour lesquels des concentrations fluctuantes d'ACE ont été observées.

Résumé : L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) a été isolé pour la première fois en 1965 dans un échantillon de carcinome du côlon.¹ Il est identique à l'ACE produit par les tissus de l'appareil digestif du fœtus normal. L'ACE est une glycoprotéine hétérogène présente à la surface des cellules (masse moléculaire de 150 à 300 kDa, 45 à 55% de glucide) appartenant à la « superfamille génétique » des immunoglobulines.² La nature hétérogène de l'ACE explique les différences entre les valeurs de seuil diagnostique rapportées pour les différents immunodosages. Il est par conséquent essentiel que les mesures en série utilisent le même immunodosage.³

L'ACE est présent à faibles concentrations dans le sérum adulte normal. Des niveaux élevés d'ACE sérique sont observés chez les fumeurs, dans les cas d'affections bénignes du foie (hépatite, cirrhose) et du sein, dans les troubles gastriques et intestinaux bénins (polyposse, recto-colite hémorragique), dans les infections pulmonaires, ainsi que dans les emphysemes et les insuffisances rénales. Des niveaux anormalement élevés d'ACE sérique sont observés dans les cancers du côlon, du rectum, du poumon, du sein, du foie, du pancréas, de l'estomac et des ovaires.⁴ L'analyse des anomalies du niveau d'ACE sérique s'est avérée plus efficace pour surveiller le cancer colorectal que pour d'autres types de cancers.⁵

Le cancer du côlon et du rectum représente le troisième type de cancer le plus fréquent chez les hommes, le quatrième chez les femmes et possède des taux élevés de morbidité et de mortalité. Il est plus fréquemment guérissable lorsqu'il est détecté précocement. Cliniquement, les niveaux d'ACE ne sont pas utiles au dépistage, car moins de 25 % des patients atteints de cancer du côlon présentent des niveaux élevés d'ACE au diagnostic.^{6,7} Après résection chirurgicale du côlon, le niveau d'ACE est très utile pour évaluer le traitement, ainsi que pour contrôler les récidives et l'apparition de métastases. Le protocole recommandé implique le suivi en série sur 2 années, car le retour à des niveaux élevés d'ACE sérique constitue souvent la première anomalie observée.⁸

Principe de la méthode : La méthode ACE est un immunodosage homogène en sandwich à chimiluminescence basé sur la technologie LOCI®. Les réactifs LOCI® comprennent deux réactifs à billes synthétiques et un fragment d'anticorps monoclonal anti-ACE biotinylé. Le premier réactif à billes (« Chemibead ») est recouvert d'un anticorps monoclonal anti-ACE et contient un colorant chimiluminescent. Le second réactif à billes (« Sensibead ») est recouvert de streptavidine et contient un colorant photosensibilisateur. L'échantillon est incubé avec l'anticorps biotinylé et les « Chemibeads » pour former des structures en sandwich bille-ACE-anticorps biotinylé. Les « Sensibeads » sont rajoutées et se lient à la biotine pour former des immunocomplexes de paires de billes. L'illumination du complexe à 680 nm génère de l'oxygène singulet à partir des « Sensibeads ». Il se diffuse dans les « Chemibeads » en déclenchant une réaction de chimiluminescence. Le signal obtenu, mesuré à 612 nm, dépend directement de la concentration d'ACE dans l'échantillon.^{9,10}

Réactifs

Puits ^{a,b}	Forme	Composant	Concentration ^c	Source
1 – 4	Liquide	Anticorps biotinylé avec ACE	5 µg/ml	Souris monoclonale
5 – 8	Liquide	Chemibeads avec ACE	100 µg/ml	Souris monoclonale
9 – 12	Liquide	Streptavidine		
		Sensibeads	100 µg/ml	<i>E. coli recombinante</i>

a. Les puits sont numérotés de manière consécutive à partir de l'extrémité large de la cartouche.

b. Les puits 1 à 12 contiennent des tampons, des stabilisateurs et des conservateurs.

c. Valeur nominale par puits dans une cartouche.

Risque et sécurité :

H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501
Avertissement
Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin. Éliminer les contenants et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone

Les fiches de sécurité sont disponibles sur [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Précautions : Après utilisation, les récipients de réaction LOCI® contiennent des liquides biologiques humains. Manipuler avec soin pour éviter tout risque d'ingestion ou de contact avec la peau.

Pour diagnostic *in vitro*.

Préparation des réactifs : Tous les réactifs sont liquides et prêts à l'emploi.

Conservé entre 2 et 8 °C

Péremption : Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits fermés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 7 jours pour les puits 1 à 12

Prélèvement et manipulation des échantillons : Types d'échantillons recommandés : sérum et plasma (héparine-lithium et héparine-sodium).

Il n'est pas possible d'utiliser d'échantillons et de contrôles stabilisés à l'aide d'azoture de sodium.

Recueillir le sérum et le plasma conformément aux procédures recommandées.¹¹ Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de collecte des échantillons.

Les échantillons doivent être conservés à 4 °C et analysés dans un délai d'une semaine.¹²

Pour un stockage à long terme, ils peuvent être congelés à -20 °C ou à une température inférieure pendant 4 mois. Les échantillons ne doivent pas contenir de matières particulaires. Les échantillons lipidiques ou congelés qui deviennent troubles après décongélation doivent être clarifiés par centrifugation (10 minutes à environ 15000 x g) avant dosage.

Les informations de stockage des échantillons sont destinées à servir de référence aux utilisateurs ; ceux-ci peuvent toutefois valider leurs propres procédures de conservation des échantillons de patients.

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs ACE Flex®, N° de réf. K6453

Matériel requis mais non fourni

LOCI 5 CAL, N° de réf. KC600 ou LOCI 6 CAL, N° de réf. KC604

Matériel de contrôle de qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange et le traitement sont automatiquement réalisés par le système Dimension Vista®. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur du système Dimension Vista®.

Conditions du dosage

Volume d'échantillon (distribué dans le récipient)	2 µl
Volume d'anticorps biotinylé	20 µl
Volume de réactif Chemibead	20 µl
Volume de réactif Sensibead	100 µl
Température	37,0 °C
Temps de réaction	10 minutes
Longueur d'onde	Illumination à 680 nm Émission à 612 nm

Type de mesure

Chimiluminescence

Étalonnage

LOCI 5 CAL, N° de réf. KC600 ou LOCI 6 CAL, N° de réf. KC604

5 niveaux, n = 3

Schéma d'étalonnage

Unités

ng/ml [µg/l]^d

Niveaux d'étalonnage types

Niveau 1 (Calibrateur A) : 0 ng/ml [µg/l]
Niveau 2 (Calibrateur B) : 5 ng/ml [µg/l]
Niveau 3 (Calibrateur C) : 100 ng/ml [µg/l]
Niveau 4 (Calibrateur D) : 500 ng/ml [µg/l]
Niveau 5 (Calibrateur E) : 1050 ng/ml [µg/l]

Tous les 30 jours pour chaque lot
L'intervalle de étalonnage peut être allongé si la vérification de la étalonnage est acceptable.

Fréquence d'étalonnage

Un nouvel étalonnage est requis :

- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex®
- Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle de qualité
- Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire
- Selon les réglementations nationales en vigueur.

d. Les unités SI (Système International d'Unités) sont indiquées entre crochets.

Contrôle de qualité

Suivre les exigences d'accréditation ou les réglementations gouvernementales en termes de fréquence du contrôle de qualité.

Analyser au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux de matériel de contrôle de qualité, avec des concentrations connues d'antigène carcinoembryonnaire. Suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.

Résultats : L'instrument calcule la concentration d'antigène carcinoembryonnaire en ng/ml [µg/l] à l'aide du schéma de calcul décrit dans le guide de l'opérateur de Dimension Vista®.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Intervalle de mesure analytique (IMA) : 0.2 à 1000.0 ng/ml [µg/l]

Il s'agit de le domaine des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable, en dehors de la méthode d'analyse usuelle, et équivalent à le domaine de dosage.

- Les échantillons avec des résultats dépassant 1000 ng/ml [µg/l] doivent être redosés après dilution.

Dilution manuelle : Diluer dans de l'eau de qualité réactif du laboratoire jusqu'à 1:10 pour obtenir des résultats compris dans l'AMR. Saisir le facteur de dilution sur l'instrument. Redoser. Le résultat lu tient compte de la dilution.

Dilution automatique (DA) : Le volume d'échantillon autodilué est de 20 µl pour le sérum/plasma (facteur de dilution = 10). Voir le guide de l'opérateur de Dimension Vista®.

- Les échantillons avec des résultats inférieurs à 0.2 ng/ml [µg/l] sont rapportés par l'instrument comme « inférieurs à 0.2 ng/ml [µg/l] ».

Limites de la procédure

Le système de création de rapports de l'instrument contient des indicateurs et des commentaires pour fournir à l'utilisateur des informations sur les erreurs de traitement et le statut de l'instrument, ainsi que sur les erreurs potentielles dans les résultats d'antigène carcinoembryonnaire. Pour connaître la signification de ces indicateurs et commentaires, voir le guide de l'opérateur du système Dimension Vista®. Tout rapport renvoyant des indicateurs et/ou des commentaires doit être traité en fonction du manuel des procédures du laboratoire et ne doit pas être reporté.

Les échantillons du patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles susceptibles de réagir dans les immunodosages et de fausser les résultats vers le haut ou vers le bas. Ce dosage a été conçu pour limiter l'interférence des anticorps hétérophiles.^{13,14} Toutefois, l'élimination complète de cette interférence ne peut pas être garantie sur tous les échantillons du patient. Un résultat de test qui n'est pas cohérent avec le tableau clinique et les antécédents du patient doit être interprété avec prudence.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations. Des niveaux élevés d'ACE peuvent être observés en cas de maladies non néoplasiques ; ce test ne convient donc pas pour le diagnostic ou le dépistage du cancer.

Valeurs attendues : Non-fumeurs : 0.0 – 3.0 ng/ml [µg/l]
Fumeurs : 0.0 – 5.0 ng/ml [µg/l]

Les valeurs attendues ont été calculées selon la méthode non paramétrique. Elles représentent les résultats déterminés à partir d'une population d'adultes sains (n= 347 ; 96 % de 198 non-fumeurs et 96.6% de 149 fumeurs).

Répartition des résultats d'ACE :

	n	0.0 à 3.0 (%)	3.1 à 5.0 (%)	5.1 – 10.0 (%)	> 10.0 (%)
Non fumeurs	198	190 (96.0)	8 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fumeurs	149	113 (75.8)	31 (20.8)	5 (3.4)	0 (0.0)
Total	347	303 (87.2)	39 (11.2)	5 (1.4)	0 (0.0)
Cancer colorectal	74*	48 (64.9)	6 (8.1)	7 (9.4)	13 (17.6)

* Les 74 échantillons de cancer colorectal étaient les premiers échantillons disponibles pour chaque patient de la série. Ce n'étaient pas des échantillons de base.

Chaque laboratoire doit établir ses propres valeurs attendues pour l'ACE comme sur le système Dimension Vista®.

Répétabilité observée maximale

Les écarts types observés maximums attendus en termes de répétabilité (précision intra série) avec n = 5 réplicats aux concentrations d'analytes suivantes sont :

Concentration en ACE	ET maximum acceptable
5.2 ng/ml [µg/l]	1 ng/ml [µg/l]
547 ng/ml [µg/l]	42 ng/ml [µg/l]

Un dysfonctionnement du système peut survenir si l'écart type maximum acceptable est dépassé.

Performances du suivi en série d'ACE

Les échantillons sériels rétrospectifs conservés, prélevés sur 75 patients et patientes souffrant de cancer colorectal ont été obtenus auprès d'un fournisseur de l'industrie des dispositifs médicaux. Un patient a été exclu de l'analyse statistique lorsqu'on a déterminé qu'il ne remplissait pas l'ensemble des critères d'inclusion. Au moins 3 échantillons en série ont été obtenus pour chacun des 74 patients disponibles (291 échantillons au total).

La valeur de modification de référence (VMR) a été utilisée pour déterminer si une modification importante de l'ACE était intervenue.¹⁵ Pour ce calcul, la VMR de chaque dosage (ACE Dimension Vista® et le prédicat) est calculée en prenant en considération la variation biologique publiée pour l'ACE et la précision intra-laboratoire du dosage spécifique.¹⁶ La VMR pour la méthode ACE Vista® a été évaluée à 36.2 % et celle du prédicat à 36.7 %.

Les modifications de concentrations d'ACE et de statut de la maladie ont été analysées sur une base par visite. Les patients ont été classés comme actif/évolutif, réactif, stable ou sans preuve de maladie (SPM) par les médecins traitants, en fonction des informations cliniques (imagerie médicale, examen physique et autres études cliniques). Les 74 groupes de patients ont été analysés afin de déterminer comment évolue le statut de la maladie par paire séquentielle (n = 217) en fonction de la VMR. Le tableau 1 présente la distribution des résultats pour les 291 échantillons en comparaison du statut de la maladie.

Tableau 1 : Valeur ACE Dimension Vista® par visite et statut de la maladie

Modification du statut de la maladie					
Modification en ACE	Réactif n (%)	Stable n (%)	Pas de preuve de maladie n (%)	Progression n (%)	Total
> 36.2 % d'augmentation	6 (2.8 %)	14 (6.5 %)	6 (2.8 %)	32 (14.8 %)	58 (26.7 %)
Pas de modification importante	12 (5.5 %)	33 (15.2 %)	62 (28.6 %)	22 (10.1 %)	129 (59.5 %)
> 36.2 % de diminution	5 (2.3 %)	15 (6.9 %)	6 (2.8 %)	4 (1.8 %)	30 (13.8 %)
Total	23 (10.6 %)	62 (28.6 %)	74 (34.1 %)	58 (26.7 %)	217 (100.0 %)

Les résultats des performances cliniques par visite pour le test ACE Dimension Vista® et dispositif de prédicat sont indiqués dans les tableaux 2 et 3. Dans cette évaluation, le statut de la maladie a été classé comme « Progression » et « Progression nulle » avec la catégorie « Progression nulle » composée de réactif, stable et sans preuve de maladie. Les sensibilités et spécificités ont été déterminées à l'aide de ces classifications.

Tableau 2 : VMR ACE Dimension Vista® par visite et statut de la maladie

	Progression	Progression nulle	Total
> 36.2 % d'augmentation	32	26	58
≤ 36.2 % d'augmentation	26	133	159
Total	58	159	217

	Estimation	Intervalle de confiance exact de 95 %
% de concordance globale	76.0 %	(69.8 % – 81.6 %)
% Sensibilité	55.2 %	(41.5 % – 68.3 %)
% Spécificité	83.6 %	(77.0 % – 89.0 %)

Tableau 3 : VMR prédicat ACE par visite et statut de la maladie

	Progression	Progression nulle	Total
> 36.7% d'augmentation	32	32	64
≤ 36.7% d'augmentation	26	127	153
Total	58	159	217

	Estimation	Intervalle de confiance exact de 95 %
% de concordance globale	73.3%	(66.9% – 79.0%)
% Sensibilité	55.2%	(41.5% – 68.3%)
% Spécificité	79.9%	(72.8% – 85.8%)

Les concordances par visite ont été rassemblées en pools, en prenant en compte la structure de corrélation au sein de chaque série de patients.¹⁷ L'efficacité est démontrée lorsque la somme de la sensibilité et la spécificité est supérieure à un. On a calculé des estimations non paramétriques pour des intervalles de confiance de 95% grâce à une technique de rééchantillonnage d'auto-amorçage avec 2000 itérations. Pour la méthode ACE Dimension Vista®, l'IC de 95 % de l'auto-amorçage se situait entre 1.2416 et 1.5227 pour la somme sensibilité + spécificité ; pour la méthode comparative, l'IC de 95 % de l'auto-amorçage pour la somme sensibilité + spécificité se situait entre 1.2180 et 1.4771.¹⁸ Cela a démontré que les deux tests étaient efficaces.

Tous les échantillons ont également été analysés afin de s'assurer que les deux dosages concordent, et ce en utilisant leurs VMR respectives. Ces résultats sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison entre ACE Dimension Vista® et le dosage prédicat ACE (sur une base par visite)

Prédicat ACE			
Vista ACE	> 36.7% d'augmentation	≤ 36.7% d'augmentation	Total
> 36.2% d'augmentation	55	3	58
≤ 36.2% d'augmentation	9	150	159
Total	64	153	217

	Estimation	Intervalle de confiance exact de 95 %
% de concordance globale	94.5% (205/217)	(90.5% – 97.1%)
% de concordance positive	85.9% (55/64)	(75.0% – 93.4%)
% de concordance négative	98.0% (150/153)	(94.4% – 99.6%)

Caractéristiques de performances spécifiques

Les données suivantes représentent la performance type du système Dimension Vista®.

Précision ^{19,a}			
Matériel	Moyenne ng/ml [µg/l]	Répétabilité	Écart type (CV %)
Immunodosage Liquechek™ avec contrôle			
Niveau 1	2.1	0.1 (2.9)	0.1 (3.4)
Niveau 2	26.2	0.6 (2.2)	0.8 (2.9)
Pool de sérum 1	0.9	0.02 (2.3)	0.02 (2.6)
Pool de sérum 2	12.8	0.3 (2.6)	0.4 (3.1)
Pool de sérum 3	67.5	1.3 (1.9)	1.6 (2.4)
Pool de sérum 4	478.2	6.2 (1.3)	10.0 (2.1)
Pool de sérum 5	756.4	13.6 (1.8)	24.9 (3.3)
Pool de plasma	239.7	5.2 (2.2)	8.6 (3.6)

e. La directive EP5-A2 du document CLSI/NCCLS a été utilisée. Chaque jour de test, deux dosages séparés, avec deux échantillons de test pour chaque matériel de test, ont été effectués pendant 20 jours. Liquechek™ est une marque commerciale de Bio-Rad Laboratories , Irvine, CA 92618, USA.

Comparaison des méthodes²⁰

Statistiques de régression'				
Méthode comparative	Pente	Ordonnée à l'origine ng/ml [µg/l]	Coefficient de corrélation	n
ACE ACCESS®	1.01	9.01	0.989	141 ^a
ACE ACCESS®	1.04	0.44	0.970	46 ^b

Le système d'immunodosage ACCESS® est une marque déposée de Beckman Coulter, Inc.
f. La directive EP9-A2 du document CLSI/NCCLS été utilisée. L'ajustement de la ligne de régression linéaire a été réalisé au moyen de la méthode des moindres carrés ordinaires.
g. Les 141 valeurs de l'étude de corrélation s'échelonnaient de 0.8 – 974 ng/ml [µg/l].
h. Les 46 valeurs de l'étude de corrélation s'échelonnaient de 0.8 – 17.1 ng/ml [µg/l].

Équivalence sérum et plasma

Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée entre les échantillons de sérum (x) et de plasma (y), comme indiqué dans les analyses de régression suivantes.

Ordonnée à l'origine			
Comparaison d'échantillon	Pente	ng/ml [µg/l]	Coefficient de corrélation
Héparine-lithium et sérum	1.00	1.45	0.997
Héparine-sodium et sérum	0.99	2.55	0.998

i. Les valeurs d'ACE de l'étude de corrélation s'échelonnaient de 1.2 – 992.6 ng/ml [µg/l].

Spécificité

Interférence HIL (hémolyse, ictère, lipémie)

Les interférences générées par la méthode ACE ont été évaluées d'après le document CLSI/NCCLS EP7-A2.²¹

Le biais est la différence de résultats entre l'échantillon de contrôle (sans l'interférent) et l'échantillon de test (avec l'interférent) exprimée en pourcentage. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une interférence.

Substance testée	Concentration de la substance	Antigène carcinoembryonnaire ng/ml [µg/l]	Biais* %
Hémoglobine (hémolysat)	Hémoglobine (monomère)	5	< 10
	1000 mg/dl [0.62 mmol/l]	500	< 10
Bilirubine (indirecte)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	5	< 10
		500	< 10
Bilirubine (directe)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	5	< 10
		500	< 10
Lipémie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	5	< 10
		500	< 10

Intralipid® est une marque déposée de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne

* Les résultats de l'analyte ne doivent pas être corrigés en fonction du biais

Substances interférentes				
La méthode CEA a été évaluée pour définir les interférences conformément au document EP7-A2 du CLSI/ NCCLS. ²¹ Le biais représente la différence dans les résultats entre l'échantillon de contrôle (sans la substance interférente) et l'échantillon de test (contenant la substance interférente) exprimée en pourcentage. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une interférence,				
Concentration d'analyte	Niveau de test de biotine (ng/ml)			
	100	250	500	1200
	% Biais			
5 ng/mL	0.4	-1.2	-2.3	-17.6
• Les échantillons qui contiennent de la biotine à une concentration de 500 ng/ml démontrent une variation des résultats inférieure ou égale à 10 %. Les concentrations de biotine supérieures peuvent provoquer des résultats faussement faibles sur les échantillons de 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. ²² Chez les sujets qui prennent jusqu'à 300 mg de biotine par jour, les niveaux de biotine plasmatique peuvent atteindre 1160 ng/ml. ²³				

Substances non interférentes		
Les substances suivantes n'interfèrent pas avec la méthode ACE lorsqu'elles sont présentes dans le sérum et le plasma aux concentrations indiquées. Les imprécisions (biais) dues à ces substances sont inférieures à 10 % avec une concentration d'antigène carcinoembryonnaire de 1.3 – 541 ng/ml [µg/l].		
Substance	Concentration du dosage	Unités SI
Paracétamol (acétaminophène)	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacine	8 mg/dl	137 µmol/l
Ampicilline	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acide ascorbique	6 mg/dl	342 µmol/l
Bevacizumab (Avastin®)	125 mg/dl	8.4 µmol/l
Bléomycine	3.3 mg/dl	23.6 µmol/l
Caféine	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazépine	3 mg/dl	127 µmol/l
Carboplatine	90.1 mg/dl	2.4 mmol/l
Chloramphénicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazépoxide	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazine	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholestérol	500 mg/dl	13 mmol/l
Cimétidine	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Créatinine	30 mg/dl	2.7 mmol/l
Cyclophosphamide	360.4 mg/dl	12.9 mmol/l
Dextran 40	6 g/dl	1500 µmol/l
Diazépam	0.51 mg/dl	18 µmol/l
Digoxine	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Doxorubicine	16.5 mg/dl	284 µmol/l
Érythromycine	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Éthanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Éthosuximide	25 mg/dl	1770 µmol/l
5-Fluoro-uracile	130.9 mg/dl	10.1 mmol/l
Acide folinique (Leucovorine)	6.5 mg/dl	127 µmol/l
Furosémide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicine	1 mg/dl	21 µmol/l
Hémoglobine	2 g/l	0.12 mmol/l
Héparine	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofène	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunoglobuline G (IgG)	5 g/dl	50 g/l
Chlorhydrate d'irinotécan	100 mg/dl	1.6 mmol/l
Lidocaïne	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Méthotrexate	450.5 mg/dl	9.9 mmol/l
Nicotine	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Octréotide (Sandostatine®)	50 mg/dl	504 µmol/l

Oxaliplatine (Éloxatine®)	10 mg/dl	252 µmol/l
Pénicilline G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phénobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phénytoïne	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphène	0.16 mg/dl	4.91 µmol/l
Protéine : Albumine	6 g/dl	60 g/l
Protéine : Total	8 g/dl	80 g/l
Facteurs rhumatoïdes	500 IU/ml	500 IU/ml
Acide salicylique	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Tamoxifène	6 mg/dl	162 µmol/l
Théophylline	4 mg/dl	222 µmol/l
Triglycérides	3060 mg/dl	34.6 mmol/l
Urée	500 mg/dl	83 mmol/l
Acide urique	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acide valproïque	50 mg/dl	3467 µmol/l
Vinblastine	4 mg/dl	44 µmol/l
Vincristine	0.44 mg/dl	4.8 µmol/l

Effet crochet	
Les immunodosages en sandwich à une seule étape sont sensibles à un « effet crochet » en cas de forte dose, où un excès d'antigène empêche la liaison simultanée des anticorps de capture et de détection à une molécule d'analyte unique. ²⁴ La méthode ACE a généré un signal suffisamment élevé pour déclencher l'alerte « Supérieur au domaine de mesure » et n'a donc pas généré de valeur d'ACE faussement basse jusqu'à 225,000 ng/ml [µg/l].	
Réactivité croisée	
La réactivité croisée des substances suivantes a été évaluée avec la méthode ACE lorsqu'elles sont présentes dans le sérum et le plasma aux volumes indiqués. Les imprécisions systématiques (biais) dues à ces substances sont inférieures à 10% à une concentration d'ACE de 5 ng/ml [µg/l].	
Substance	Concentration
NCA	500 ng/ml
NCA-2	100 ng/ml

Test de récupération	
Des volumes connus d'ACE, approximativement 5, 15, 75 et 500 ng/ml [µg/l], ont été ajoutés à un pool de sérum humain avec une valeur ACE de référence de 3.4 ng/ml. Les concentrations des échantillons ont été mesurées et le pourcentage de récupération était compris entre 94.0 % et 100.4 %, avec une récupération moyenne de 97.1%.	
$\% \text{ Récupération} = \frac{\text{Valeur obtenue} - \text{Référence}}{\text{Volume ajouté}} \times 100$	

Récupération avec dilution	
Cinq échantillons de sérum avec des valeurs d'ACE de 157.5 – 751.5 ng/ml [µg/l] ont été dilués à 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 et 1:10 dans de l'eau de qualité réactif et analysés pour évaluer leur récupération. Les récupérations variaient de 98% – 109% avec une moyenne de 102.9%.	
Limite de détection	
La limite de détection (LDD, plus faible concentration qui puisse être détectée de façon fiable) est de 0.2 ng/ml [µg/l] pour l'ACE. Elle a été déterminée conformément à la recommandation EP17-A du CLSI. ²⁵ et avec des proportions de faux positifs (α) et de faux négatifs (β) inférieures à 5% ; sur la base de 15 déterminations, avec 4 échantillons blancs et 4 échantillons bas. La limite du blanc (LDB) représente la plus faible concentration susceptible d'être observée pour un échantillon blanc et est de 0.12 ng/ml [µg/l].	
Explication des symboles : Voir le panneau ci-contre.	
Bibliographie : Voir le panneau ci-contre.	
Dimension®, Dimension Vista®, LOCI® et Flex® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.	
©2008 Siemens Healthcare Diagnostics	
Tous droits réservés.	

Dimension Vista® System

Flex® reagent cartridge

CEA

Vedere le sezioni ombreggiate: informazioni aggiornate dalla versione 2019-05.

Data di edizione 2020-08

Antigene carcinoembrionico

Avvertenza: La concentrazione di CEA in un dato campione determinata con analisi di produttori diversi può variare in base alle differenze nei metodi di analisi e alla specificità del reagente. I risultati riferiti dal laboratorio per il medico devono comprendere l'identità dell'analisi CEA utilizzata. I valori ottenuti con metodi di analisi diversi non sono intercambiabili. Qualora nel corso del monitoraggio di un paziente, il metodo utilizzato per determinare i livelli di CEA a livello seriale venga modificato, dovranno essere condotti test sequenziali aggiuntivi. Prima di modificare le analisi, il laboratorio DEVE confermare i valori di baseline dei pazienti monitorati a livello seriale.

Uso previsto: Il metodo CEA è un test diagnostico *in vitro* per la misurazione quantitativa dell'antigene carcinoembrionico nel siero e nel plasma sodio o litio eparinizzato umani sul sistema Dimension Vista®. Le misurazioni di antigene carcinoembrionico vengono utilizzate come ausilio nella gestione di pazienti affetti da cancro nei quali si siano osservate variazioni delle concentrazioni di CEA.

Riassunto: L'antigene carcinoembrionico (CEA) è stato isolato per la prima volta nel 1965 in un carcinoma del colon.¹ L'antigene è identico al CEA prodotto dal tessuto del tratto digestivo del feto normale. Il CEA è una glicoproteina di superficie cellulare eterogenea (massa molecolare 150 – 300 kDa, di cui 45 – 55% di carboidrati) che appartiene alla superfamiglia dei geni delle immunoglobuline.² La natura eterogenea del CEA giustifica le differenze nei valori di soglia diagnostica riportati nei diversi immunodosaggi. Risulta pertanto fondamentale che le misurazioni seriali utilizzino la stessa analisi immunologica.³

Il CEA è presente in basse concentrazioni nel siero di un adulto normale. Elevati livelli di CEA nel siero vengono riscontrati nei fumatori, nelle patologie benigne del fegato (epatite, cirrosi), nelle patologie benigne gastriche e intestinali (poliposi, colite ulcerosa), in patologie benigne della mammella, infezioni polmonari, enfisemi e insufficienza renale. Livelli enormemente elevati di CEA nel siero vengono riscontrati nei casi di cancro al colon, retto, polmone, mammella, fegato, pancreas, stomaco e ovaia.⁴ I livelli anormali di CEA nel siero si sono dimostrati un indicatore migliore per il monitoraggio del cancro colon-retto rispetto ad altri tipi di cancro.⁵

A livello globale, il cancro del colon e del retto è il terzo tipo di cancro più diffuso nella popolazione maschile, il quarto in quella femminile e presenta un'elevata morbidità e mortalità. È maggiormente curabile quando viene individuato in uno stadio precoce. Clinicamente, i livelli di CEA non sono utili allo screening, in quanto meno del 25% dei pazienti affetti da cancro del colon presentano alla diagnosi livelli di CEA elevati.^{6,7} Dopo la resezione chirurgica del colon, il CEA è molto utile nel monitoraggio del successo di trattamento e nella sorveglianza delle recidive e delle metastasi. Il protocollo consigliato è quello del monitoraggio seriale per un periodo di 2 anni, in quanto il ritorno a livelli elevati di CEA nel siero rappresenta spesso la prima anomalia osservata.⁸

Principi del metodo: Il metodo CEA è un immunodosaggio chemiluminescente "a sandwich" omogeneo basato sulla tecnologia LOCI®. I reagenti LOCI® comprendono due reagenti sintetici a granuli e un frammento di anticorpo monoclonale anti-CEA biotinilato. Il primo reagente a granuli (Chernibead) è rivestito con un anticorpo monoclonale anti-CEA e contiene un colorante chemiluminescente. Il secondo reagente a granuli (Sensibead) è rivestito con streptavidina e contiene un colorante fotosensibilizzante. Il campione viene incubato con l'anticorpo biotinilato e con Chernibead per formare dei sandwich di anticorpi biotinilati-CEA-granuli. Vengono aggiunti i Sensibead e si legano alla biotina per formare immunocomplessi di coppie di granuli. L'illuminazione del complesso a 680 nm genera ossigeno singoletto dai Sensibead che si diffonde nei Chernibead, innescando una reazione chemiluminescente. Il segnale che ne deriva viene misurato a 612 nm ed è una funzione diretta della concentrazione di CEA nel campione.^{9,10}

Reagenti Pozzetti ^{a,b}	Forma	Componente	Concentrazione ^c	Origine
1 – 4	Liquida	Anticorpo biotinilato CEA	5 µg/ml	Monoclonale di topo
5 – 8	Liquida	Chernibead CEA	100 µg/ml	Monoclonale di topo
9 – 12	Liquida	Streptavidina		
		Sensibead	100 µg/ml	<i>E. coli</i> ricombinante

a. I pozzetti sono numerati in sequenza a partire dall'estremità larga della cartuccia.

b. I pozzetti da 1 a 12 contengono tamponi, stabilizzatori e conservanti.

c. Valore nominale per pozzetto in una cartuccia.

Rischio e sicurezza:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauzioni: Le provette di reazione LOCI® usate contengono liquidi di origine umana; maneggiare con cura per evitarne il contatto con la pelle o l'ingestione.

Per uso diagnostico *in vitro*.

Preparazione del reagente: Tutti i reagenti sono liquidi e pronti per l'uso.

Conservare a: 2 – 8 °C.

Scadenza: Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti chiuse, fare riferimento alla confezione. I pozzetti sigillati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 7 giorni per i pozzetti da 1 a 12

Raccolta e manipolazione dei campioni: Tipi di campioni consigliati: siero e plasma (litio e sodio eparina).

Non è possibile utilizzare campioni e controlli stabilizzati con sodio azide.

Raccogliere siero e plasma secondo le procedure consigliate.¹¹ Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite con esso.

I campioni devono essere conservati a una temperatura di 4 °C e analizzati entro una settimana.¹²

Per conservare i campioni più a lungo, è possibile congelarli a una temperatura di -20 °C o inferiore per 4 mesi. I campioni devono essere privi di materiale corpuscolato. I campioni lipemici o congelati, che sono diventati torbidi dopo lo scongelamento, devono essere chiarificati mediante centrifugazione (10 minuti a circa 15000 x g) prima di procedere al test.

Lo scopo delle informazioni sulla conservazione dei campioni è di fornire una guida agli utenti. Tuttavia gli utenti possono convalidare le proprie procedure personali per la conservazione dei campioni dei pazienti.

Procedura

Materiale fornito

Cartuccia reagente Flex® CEA, Num. cat. K6453

Materiale necessario ma non fornito

LOCI 5 CAL, Num. cat. KC600 o LOCI 6 CAL, Num. cat. KC604

Materiali di controllo qualità

Fasi del test

Il sistema Dimension Vista® effettua automaticamente il campionamento, l'erogazione del reagente, la miscelazione e il processo di analisi. Per ulteriori informazioni su tale processo, fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension Vista®

Condizioni del test

Volume di campione (erogato nella provetta)	2 µl
Volume anticorpo biotinilato	20 µl
Volume di reagente Chernibead	20 µl
Volume di reagente Sensibead	100 µl
Temperatura	37,0 °C
Tempo di reazione	10 minuti
Lunghezza d'onda	Illuminazione 680 nm Emissione 612 nm
Tipo di misurazione	Chemiluminescenza

Calibrazione

LOCI 5 CAL, Num. cat. KC600 o LOCI 6 CAL, Num. cat. KC604
5 livelli, n = 3

Unità
ng/ml [µg/l]^a
Livelli di calibrazione tipici
Livello 1 (CAL A): 0 ng/ml [µg/l]
Livello 2 (CAL B): 5 ng/ml [µg/l]
Livello 3 (CAL C): 100 ng/ml [µg/l]
Livello 4 (CAL D): 500 ng/ml [µg/l]
Livello 5 (CAL E): 1050 ng/ml [µg/l]

Frequenza di calibrazione

Ogni 30 giorni per ciascun lotto
Se i risultati della verifica di calibrazione sono accettabili, è possibile ampliare l'intervallo di calibrazione.

Occorre effettuare una nuova calibrazione:

- Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex®
- In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità
- Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio
- Quando richiesto in base alle normative in vigore

d. Le unità SI (Système International d'Unités) sono tra parentesi.

Controllo qualità

Per la frequenza del controllo qualità, seguire le disposizioni vigenti o i requisiti di accreditamento.

Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di controllo qualità (CQ) a concentrazioni note di antigene carcinoembrionico. Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili.

Risultati: Lo strumento calcola la concentrazione di antigene carcinoembrionico in ng/ml [µg/ml] utilizzando lo schema di calcolo illustrato nella Guida per l'operatore di Dimension Vista®.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l'esito di altri accertamenti.

Intervallo di misura analitica (AMR): 0.2 – 1000.0 ng/ml [µg/l]

È l'intervallo dei valori di analisi che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento che non sia parte integrante del processo di analisi abituale ed è equivalente all'intervallo di misura.

- I campioni con risultati superiori a 1000 ng/ml [µg/ml] devono essere diluiti e rianalizzati.

Diluizione manuale: Diluire con acqua di grado reagente di laboratorio fino a 1:10 per ottenere risultati compresi nell'AMR. Immettere nello strumento il fattore di diluizione. Ripetere l'analisi. La lettura che ne risulta è quella corretta per la diluizione.

Autodiluizione (AD): Il volume del campione autodiluito è di 20 µl per il siero/plasma (fattore di diluizione = 10). Fare riferimento alla Guida per l'operatore di Dimension Vista®.

- I campioni con risultati inferiori a 0.2 ng/ml [µg/l] saranno riferiti come "inferiore a 0.2 ng/ml [µg/l]" dallo strumento.

Limiti della procedura

Il sistema di refertazione dello strumento include avvisi e commenti che servono a fornire all'utente le informazioni relative agli errori di analisi dello strumento, allo stato dello strumento e ai possibili errori nei risultati dell'antigene carcinoembrionico. Per il significato degli avvisi e dei commenti dei referti, consultare il Manuale per l'operatore di Dimension Vista®. I referti contenenti flag e/o commenti devono essere trattati secondo il manuale di procedura del proprio laboratorio e non vanno refertati.

È possibile che i campioni prelevati dai pazienti contengano anticorpi eterofili in grado di reagire negli immunodosaggi producendo risultati errati per eccesso o per difetto. Questo test è stato configurato per ridurre al minimo l'interferenza da anticorpi eterofili.^{13,14} Tuttavia, non può essere garantita la completa eliminazione di questa interferenza da tutti i campioni prelevati dai pazienti. Il risultato di un test in contrasto con il quadro clinico e l'anamnesi del paziente deve essere interpretato con cautela.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della presentazione clinica totale del paziente, inclusi l'anamnesi clinica, i risultati di altri test e altre informazioni pertinenti. Elevati livelli di CEA si possono trovare anche in condizioni non neoplastiche. Questo test non è pertanto destinato alla diagnosi o allo screening del cancro.

Valori attesi: Non fumatori: 0.0 – 3.0 ng/ml [µg/l]
Fumatori: 0.0 – 5.0 ng/ml [µg/l]

I valori attesi sono stati calcolati in modo non parametrico e rappresentano i risultati ottenuti da una popolazione di adulti sani (n = 347; il 96% di 198 non fumatori e il 96.6% di 149 fumatori).

Distribuzione dei risultati CEA:

	n	0.0 – 3.0 (%)	3.1 – 5.0 (%)	5.1 – 10.0(%)	>10.0(%)
Non fumatori	198	190 (96.0)	8 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fumatori	149	113 (75.8)	31 (20.8)	5 (3.4)	0 (0.0)
Totale	347	303 (87.2)	39 (11.2)	5 (1.4)	0 (0.0)
Cancro colon-rettale	74*	48 (64.9)	6 (8.1)	7 (9.4)	13 (17.6)

* I 74 campioni di cancro colon-rettale sono stati i primi campioni disponibili per ciascun paziente seriale. Non erano disponibili campioni di base.

Ciascun laboratorio deve determinare il proprio intervallo di riferimento per il metodo CEA eseguito sul sistema Dimension Vista®.

Ripetibilità massima osservata

Le massime deviazioni standard osservate attese per la ripetibilità (precisione intra-serie) con l'utilizzo di n = 5 ripetizioni alle seguenti concentrazioni di analita sono:

Concentrazione CEA	SD massima accettabile
5.2 ng/ml [µg/l]	1 ng/ml [µg/l]
547 ng/ml [µg/l]	42 ng/ml [µg/l]

Il superamento della deviazione standard (SD) massima accettabile può essere dovuto a un malfunzionamento del sistema.

Prestazione del monitoraggio seriale di CEA

I campioni seriali retrospettivi conservati, prelevati da 75 pazienti, fra uomini e donne, affetti da cancro colon-rettale sono stati ottenuti da un fornitore operante nel settore dei dispositivi medici. Uno dei pazienti è stato escluso dall'analisi statistica nel momento in cui è stato determinato che non rispondeva ad alcun criterio di inclusione. Da ognuno dei 74 pazienti disponibili sono stati ottenuti un minimo di 3 campioni seriali (291 campioni in totale).

Per determinare se si fosse verificata una variazione significativa nel CEA è stato utilizzato il valore della variazione di riferimento o RCV (Reference Change Value).¹⁵ Ai fini del calcolo, il valore RCV per ogni analisi (Dimension Vista® CEA e predicato) è stato ottenuto prendendo in considerazione la variazione biologica pubblicata per il CEA e la precisione intra-laboratorio dell'analisi specifica.¹⁶ Il valore RCV così calcolato per il metodo CEA Vista® è stato di 36.2% e quello del predicato di 36.7%.

Le variazioni relative alle concentrazioni di CEA e allo stato della malattia sono state analizzate sulla base di ogni visita. In base alle informazioni cliniche (immagini mediche, esame fisico e altre indagini cliniche), i medici curanti hanno suddiviso i pazienti in categorie, quali: Attivo/Progressivo, Rispondente, Stabile o Nessuna evidenza di malattia. Le serie di campioni dei 74 pazienti sono state analizzate per determinare in che modo si verificassero le variazioni relative allo stato della malattia per coppia sequenziale (n = 217) in base all'RCV. La Tabella 1 mostra la distribuzione dei risultati per 291 campioni rispetto allo stato della malattia.

Tabella 1. Valore del metodo CEA Dimension Vista® per visita rispetto allo stato della malattia

Variazione nel CEA	Variazione nello stato della malattia				
	Rispondente n (%)	Stabile n (%)	Nessuna evidenza di malattia n (%)	Progressivo n (%)	Totale
Aumento >36.2%	6 (2.8%)	14 (6.5%)	6 (2.8%)	32 (14.8%)	58 (26.7%)
Nessuna variazione significativa	12 (5.5%)	33 (15.2%)	62 (28.6%)	22 (10.1%)	129 (59.5%)
Riduzione >36.2%	5 (2.3%)	15 (6.9%)	6 (2.8%)	4 (1.8%)	30 (13.8%)
Totale	23 (10.6%)	62 (28.6%)	74 (34.1%)	58 (26.7%)	217 (100.0%)

I risultati delle prestazioni cliniche per visita relativi al test CEA Dimension Vista® e al predicato sono riportati nelle Tabelle 2 e 3. In questa valutazione, lo stato della malattia è stato classificato come "Progressivo" e "Non progressivo" dove "Non progressivo" comprende Rispondente, Stabile e Nessuna evidenza di malattia. Utilizzando queste classificazioni, sono state determinate la sensibilità e la specificità.

Tabella 2: RCV del metodo CEA Dimension Vista® per visita rispetto allo stato della malattia

	Progressivo	Non progressivo	Totale
Aumento >36.2%	32	26	58
Aumento ≤36.2%	26	133	159
Totale	58	159	217

	Stima	Intervallo di confidenza 95% esatto
% concordanza complessiva	76.0%	(69.8% – 81.6%)
% sensibilità	55.2%	(41.5% – 68.3%)
% specificità	83.6%	(77.0% – 89.0%)

Tabella 3: RCV del metodo CEA predicato per visita rispetto allo stato della malattia

	Progressivo	Non progressivo	Totale
Aumento >36,7%	32	32	64
Aumento ≤36,7%	26	127	153
Totale	58	159	217

	Stima	Intervallo di confidenza 95% esatto
% concordanza complessiva	73.3%	(66.9% – 79.0%)
% sensibilità	55.2%	(41.5% – 68.3%)
% specificità	79.9%	(72.8% – 85.8%)

Le concordanze per visita sono state raggruppate prendendo in considerazione la struttura di correlazione all'interno di ciascuna serie di pazienti.¹⁷ L'efficacia viene dimostrata quando la somma di sensibilità e specificità è maggiore di uno. Le stime non parametriche per gli intervalli di confidenza al 95% sono state ottenute utilizzando la tecnica del bootstrap resampling con 2000 iterazioni. Per il metodo CEA Dimension Vista®, l'intervallo di confidenza (CI) al 95% con tecnica bootstrap era compreso tra 1.2416 e 1.5227 per la somma di Sensibilità + Specificità e per il metodo comparativo l'intervallo di confidenza al 95% con tecnica bootstrap per la somma di Sensibilità + Specificità era compreso tra 1.2180 e 1.4771.¹⁸ Ciò dimostrava che entrambi i test erano efficaci.

Tutti i campioni sono stati inoltre analizzati per determinare la concordanza tra le due analisi utilizzando i rispettivi valori RCV. I risultati sono illustrati nella Tabella 4.

Tabella 4: Confronto tra CEA Dimension Vista® e test CEA predicato (su una base per visita)

CEA Vista	CEA predicato		Totale
	Aumento >36.7%	Aumento ≤36.7%	
Aumento >36,2%	55	3	58
Aumento ≤36.2%	9	150	159
Totale	64	153	217

	Stima	Intervallo di confidenza 95% esatto
% concordanza complessiva	94.5% (205/217)	(90.5% – 97.1%)
% concordanza positiva	85.9% (55/64)	(75.0% – 93.4%)
% concordanza negativa	98.0% (150/153)	(94.4% – 99.6%)

Caratteristiche specifiche di prestazione

I dati seguenti rappresentano le prestazioni tipiche per il Sistema Dimension Vista®.

Materiale	Precisione ^{19,a}		Deviazione standard (% CV)	
	Media	Ripetibilità	Intra-laboratorio	
	ng/ml [µg/l]			
Liquichek™ Immunoassay Plus Control				
Livello 1	2.1	0.1 (2.9)	0.1 (3.4)	
Livello 2	26.2	0.6 (2.2)	0.8 (2.9)	
Pool di siero 1	0.9	0.02 (2.3)	0.02 (2.6)	
Pool di siero 2	12.8	0.3 (2.6)	0.4 (3.1)	
Pool di siero 3	67.5	1.3 (1.9)	1.6 (2.4)	
Pool di siero 4	478.2	6.2 (1.3)	10.0 (2.1)	
Pool di siero 5	756.4	13.6 (1.8)	24.9 (3.3)	
Pool di plasma	239.7	5.2 (2.2)	8.6 (3.6)	

e. Sono state utilizzate le linee guida del CLSI/NCCLS EP5-A2. Durante ogni giorno di test, per 20 giorni sono state eseguite due analisi separate, con due campioni di test, per ogni materiale di test. Liquichek™ è un marchio di Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618.

Comparazione dei metodi²⁰

Metodo comparativo	Statistiche di regressione ^d		
	Pendenza	Intercetta ng/ml[µg/l]	Coefficiente di correlazione n
CEA ACCESS®	1.01	9.01	0.989 141 ^a
CEA ACCESS®	1.04	0.44	0.970 46 ^a

ACCESS® Immunoassay System è un marchio registrato di Beckman Coulter, Inc.
f. Sono state utilizzate le linee guida del CLSI/NCCLS EP9-A2. Il metodo utilizzato per il calcolo della linea di regressione lineare è stato quello dei minimi quadrati ordinari.
g. L'intervallo dei 141 valori nello studio delle correlazioni era 0.8 – 974 ng/ml [µg/l].
h. L'intervallo dei 46 valori nello studio delle correlazioni era 0.8 – 17.1 ng/ml [µg/l].

Equivalenza tra siero e plasma

Non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa tra i campioni di siero (x) e di plasma (y) come illustrato nelle seguenti analisi di regressione.

Confronto tra campioni	Pendenza	Intercetta ng/ml[µg/l]	Coefficiente di correlazione	N
Lito eparina rispetto al siero	1.00	1.45	0.997	54 ⁱ
Sodio eparina rispetto al siero	0.99	2.55	0.998	54 ⁱ

i. L'intervallo dei valori CEA nello studio delle correlazioni era compreso tra 1.2 e 992.6 ng/ml [µg/l].

Specificità

Interferenza emolisi, ittero, lipemia (HIL)

Il metodo CEA è stato valutato per le interferenze in conformità al CLSI/NCCLS EP7-A2.²¹

Gli errori sistematici (bias), definiti come differenza tra il campione di controllo (senza sostanza interferente) e il campione di test (con sostanza interferente), sono espressi in percentuale. Un bias superiore al 10% è considerato un'interferenza.

Sostanza analizzata	Concentrazione della sostanza	Antigene carcinoembrionico ng/ml[µg/l]	Bias* %
Emoglobina (emolisato)	Emoglobina (monomero)	5	< 10
	1000 mg/dl [0.62 mmol/l]	500	< 10
Bilirubina (non coniugata)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	5	< 10
		500	< 10
Bilirubina (coniugata)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	5	< 10
		500	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	5	< 10
		500	< 10

Intralipid® è un marchio registrato di Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germania

* I risultati dell'analisi non devono essere corretti in base a questo bias.

Sostanze interferenti				
Le interferenze sul metodo CEA sono state valutate in base al CLSI/NCCLS EP7-A2. ²¹ Il bias o inaccuratezza sistematica è la differenza tra il campione di controllo (senza sostanza interferente) e il campione di test (con sostanza interferente), espressa in percentuale. Un errore sistematico superiore al 10% viene considerato "interferenza".				
Concentrazione di analita	Concentrazione di analita			
	100	250	500	1200
	Bias %			
5 ng/mL	0.4	-1.2	-2.3	-17.6
• Specimens that contain biotin at a concentration of 500 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to falsely depressed 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. ²² Subjects who take up to 300 mg of biotin per day may have plasma biotin levels as high as 1160 ng/mL. ²³				

Sostanze non interferenti		
Le seguenti sostanze non interferiscono con il metodo CEA, se presenti nel siero e nel plasma nelle concentrazioni indicate. A una concentrazione di antigene carcinoembrionico di 1.3 – 541 ng/ml [µg/l], le imprecisioni (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori al 10%.		
Sostanza	Concentrazione del test	Unità SI
Acetaminofene	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacina	8 mg/dl	137 µmol/l
Ampicillina	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acido ascorbico	6 mg/dl	342 µmol/l
Bevacizumab (Avastin®)	125 mg/dl	8.4 µmol/l
Bleomicina	3.3 mg/dl	23.6 µmol/l
Caffeina	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepina	3 mg/dl	127 µmol/l
Carboplatina	90.1 mg/dl	2.4 mmol/l
Cloramfenicolo	5 mg/dl	155 µmol/l
Clordiazepossido	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Clorpromazina	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Colesterolo	500 mg/dl	13 mmol/l
Cimetidina	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Creatinina	30 mg/dl	2.7 mmol/l
Ciclofosfamide	360.4 mg/dl	12.9 mmol/l
Destrano 40	6 g/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.51 mg/dl	18 µmol/l
Digossina	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Doxorubicina	16.5 mg/dl	284 µmol/l
Eritromicina	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Etanolo	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Etosuccimide	25 mg/dl	1770 µmol/l
5-Fluorouracile	130.9 mg/dl	10.1 mmol/l
Acido folinico (Leucovorin)	6.5 mg/dl	127 µmol/l
Furosemide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicina	1 mg/dl	21 µmol/l
Emoglobina	2 g/l	0.12 mmol/l
Eparina	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofene	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunoglobulina G (IgG)	5 g/dl	50 g/l
Irinotecan idrocloride	100 mg/dl	1.6 mmol/l
Lidocaina	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Litio	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Metotrexato	450.5 mg/dl	9.9 mmol/l
Nicotina	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Octreotide (Sandostatin®)	50 mg/dl	504 µmol/l
Oxaliplatino (Eloxatin®)	10 mg/dl	252 µmol/l

Penicillina G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbitale	8 mg/dl	354 µmol/l
Fenobarbitale	10 mg/dl	431 µmol/l
Fenitoina	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propossifene	0.16 mg/dl	4.91 µmol/l
Proteina: Albumina	6 g/dl	60 g/l
Proteina: totale	8 g/dl	80 g/l
Fattori reumatoidi	500 IU/ml	500 IU/ml
Acido salicilico	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Tamoxifene	6 mg/dl	162 µmol/l
Teofillina	4 mg/dl	222 µmol/l
Trigliceridi	3060 mg/dl	34.6 mmol/l
Urea	500 mg/dl	83 mmol/l
Acido urico	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acido valproico	50 mg/dl	3467 µmol/l
Vinblastina	4 mg/dl	44 µmol/l
Vincristina	0.44 mg/dl	4.8 µmol/l

Effetto gancio
Gli immunodosaggi monofase a sandwich vanno soggetti ad un “effetto gancio” ad alte dosi, in cui un eccesso di antigene impedisce che gli anticorpi di cattura e rilevazione si leghino simultaneamente a una singola molecola di analita.²⁴ Il metodo CEA ha generato un segnale sufficientemente elevato da attivare l'avviso “Superiore all’intervallo di misura” e quindi non ha generato valori falsamente bassi con il CEA fino a 225,000 ng/ml [µg/l].

Cross-reattività
Per le seguenti sostanze è stata valutata la cross-reattività con il metodo CEA, laddove presenti nel siero e nel plasma nelle quantità indicate. A una concentrazione di CEA di 5 ng/ml [µg/l], le imprecisioni sistematiche (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori al 10 %.

Sostanza	Concentrazione
NCA	500 ng/ml
NCA-2	100 ng/ml

Recupero per l’aggiunta
A un pool di siero umano con valori di baseline del CEA di 3.4 ng/ml, sono state aggiunte quantità note di CEA, approssimativamente 5, 15, 75 e 500 ng/ml [µg/l]. Alla misurazione delle concentrazioni nel campione il recupero percentuale variava dal 94.0% al 100.4% con un recupero medio del 97.1%.

$$\% \text{ recupero} = \frac{\text{Valore ottenuto} - \text{Baseline}}{\text{Quantità aggiunta}} \times 100$$

Recupero per la diluizione
Cinque campioni di siero con valori CEA da 157.5 a 751.5 ng/ml [µg/l] sono stati diluiti in 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 e 1:10 con acqua di grado reagente e rianalizzati per il recupero. I recuperi variavano dal 98% al 109%, con una media del 102.9%.

Limite di rilevazione
Il limite di rilevazione (LoD - la concentrazione più bassa che è possibile rilevare in modo affidabile) per il CEA è 0.2 ng/ml [µg/l]. Tale limite è stato determinato conformemente alla linea guida CLSI EP17-A²⁵ e con percentuali di falsi positivi (α) inferiori al 5% e di falsi negativi (β) inferiori al 5%, sulla base di 15 determinazioni, con 4 campioni di bianco e 4 campioni di livello basso. Il limite di bianco (LoB) è la concentrazione più elevata che è verosimile osservare per un bianco campione ed è di 0.12 ng/ml [µg/l].

Interpretazione simboli: Vedere la sezione aggiunta.
Bibliografia: Vedere la sezione aggiunta.
Dimension®, Dimension Vista®, LOCI® e Flex® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.
©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tutti i diritti riservati.

Dimension Vista® System

Flex® reagent cartridge

CEA

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2019-05.

Fecha de la edición 2020-08

Antígeno carcinoembrionario

Advertencia: La concentración de ACE en una muestra dada determinada con análisis de diferentes fabricantes puede variar debido a diferencias en el método de análisis y en la especificidad de los reactivos. Los resultados comunicados por el laboratorio al médico deben incluir la identidad del análisis de ACE utilizado. Los valores obtenidos con métodos de análisis diferentes no pueden utilizarse de forma intercambiable. Si durante la monitorización de un paciente se cambia el método de análisis utilizado para la determinación seriada de las concentraciones de ACE, deben realizarse análisis secuenciales adicionales. Antes de cambiar de análisis, el laboratorio DEBE confirmar los valores basales para los pacientes sometidos a monitorización seriada.

Uso previsto: El método ACE es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa del antígeno carcinoembrionario en el suero humano o el plasma heparinizado con sodio o litio en el sistema Dimension Vista®.

Las determinaciones del antígeno carcinoembrionario se utilizan como ayuda en la gestión diagnóstico-terapéutica de pacientes con cáncer en los que se han observado cambios en las concentraciones de ACE.

Resumen: El antígeno carcinoembrionario (ACE) se aisló inicialmente de una muestra de carcinoma de colon en 1965.¹ El antígeno es idéntico al ACE producido por el tejido del tracto digestivo del feto normal. El ACE es una glucoproteína heterogénea de la superficie celular (masa molecular, 150 – 300 kDa, 45 – 55% de carbohidratos) que pertenece a la "superfamilia génica" de las inmunoglobulinas.² La naturaleza heterogénea del ACE explica las diferencias en los valores diagnósticos límite comunicados para los distintos inmunoensayos. Por consiguiente, es esencial que las determinaciones seriadas utilicen el mismo inmunoensayo.³

El ACE está presente en concentraciones bajas en el suero normal del adulto. Se observan niveles séricos elevados de ACE en los fumadores, los trastornos hepáticos benignos (hepatitis, cirrosis), las enfermedades intestinales y gástricas benignas (poliposis, colitis ulcerosa), la mastopatía benigna, las infecciones pulmonares, el enfisema y la insuficiencia renal. Se observan niveles anormalmente elevados de ACE sérico en el cáncer de colon, recto, pulmón, mama, hígado, páncreas, estómago y ovario.⁴ Se ha comprobado que las concentraciones séricas anormales de ACE funcionan como un indicador más adecuado para la monitorización del cáncer colorrectal que para la monitorización de otros tipos de cáncer.⁵

De forma global, el cáncer de colon y recto es el tercer cáncer más frecuente en los varones y el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres, y tiene una morbilidad y una mortalidad elevadas. Es más curable cuando se detecta en un estadio temprano. Desde el punto de vista clínico, la concentración de ACE no es de utilidad en la detección sistemática, ya que menos del 25% de los pacientes con cáncer de colon tienen concentraciones elevadas de ACE en el momento del diagnóstico.^{6,7} Después de la resección quirúrgica del colon, el ACE es muy útil para monitorizar el éxito del tratamiento, así como en la vigilancia de las recidivas y las metástasis. La monitorización seriada durante un período de 2 años es el protocolo recomendado, ya que a menudo la primera anomalía observada es la recuperación de unas concentraciones séricas elevadas de ACE.⁸

Principios del procedimiento: El método ACE es un inmunoensayo de quimioluminiscencia tipo sándwich homogéneo basado en la tecnología LOCI®. Los reactivos LOCI® incluyen dos reactivos sintéticos en microesferas y un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-ACE biotinilado. El primer reactivo en microesferas (Chemibeads) está recubierto con un anticuerpo monoclonal anti-ACE y contiene un colorante quimioluminiscente. El segundo reactivo en microesferas (Sensibeads) está recubierto con estreptavidina y contiene un colorante fotosensibilizante. La muestra se incuba con el anticuerpo biotinilado y con Chemibeads para formar sándwiches de microesfera-ACE-anticuerpo biotinilado. Se añaden Sensibeads, que se unen a la biotina para formar inmunocomplejos de pares de microesferas. La iluminación del complejo a 680 nm genera oxígeno singlete de las Sensibeads que se difunde en las Chemibeads y desencadena una reacción de quimioluminiscencia. La señal resultante se mide a 612 nm y es una función directa de la concentración de ACE presente en la muestra.^{9,10}

Reactivos				
Pocillos ^{a,b}	Forma	Ingrediente	Concentración ^c	Origen
1 – 4	Líquida	Anticuerpo anti-ACE biotinilado	5 µg/mL	Ratón monoclonal
5 – 8	Líquida	Chemibeads con anti-ACE	100 µg/mL	Ratón monoclonal
9 – 12	Líquida	Estreptavidina		
		Sensibeads	100 µg/mL	<i>E. coli</i> recombinante

a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.

b. Los pocillos 1 – 12 contienen tampones, estabilizantes y conservantes.

c. Valor nominal por pocillo en un cartucho.

Riesgos y seguridad:

¡Advertencia!
Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauciones: Los vasos de reacción LOCI® utilizados contienen fluidos corporales de origen humano; manéjelos con el cuidado adecuado para evitar el contacto con la piel o la ingestión.

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Preparación del reactivo: Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso.

Conservar a: 2 – 8 °C

Caducidad: Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. En el instrumento, los pocillos sellados son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 7 días para los pocillos 1 – 12

Recogida de muestras y manipulación: Tipos de muestras recomendados: suero y plasma (heparina de sodio y litio).

No pueden utilizarse muestras y controles estabilizados con azida de sodio.

El suero y el plasma deben obtenerse siguiendo los procedimientos recomendados.¹¹ Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras.

Las muestras deben almacenarse a 4 °C y analizarse en el plazo de una semana.¹²

Para un almacenamiento más prolongado, las muestras pueden congelarse a -20 °C o menos durante 4 meses. Las muestras deben estar libres de partículas. Las muestras lipémicas o congeladas, que presentan un aspecto turbio después de descongelarse, deben aclararse mediante centrifugación (10 minutos a aproximadamente 15000 x g) con anterioridad a las pruebas.

El objetivo de la información del almacenamiento de muestras es orientar a los usuarios; sin embargo, los usuarios pueden validar sus propios procedimientos para almacenar muestras de pacientes.

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex® de ACE, ref. K6453

Materiales necesarios pero no suministrados

LOCI 5 CAL, ref. KC600 o LOCI 6 CAL, ref. KC604

Materiales de control de calidad

Proceso del análisis

El sistema Dimension Vista® realiza de forma automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla y el procesamiento. Para obtener más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension Vista®.

Condiciones del análisis

Volumen de muestra (dispensado en el recipiente)	2 µL
Volumen de anticuerpo biotinilado	20 µL
Volumen de reactivo Chemibeads	20 µL
Volumen de reactivo Sensibead	100 µL
Temperatura	37.0 °C
Tiempo de reacción	10 minutos
Longitud de onda	680 nm iluminación 612 nm emisión
Tipo de medición	Quimioluminiscencia

Calibración

LOCI 5 CAL, ref. KC600 o LOCI 6 CAL, ref. KC604

5 niveles, n = 3

Unidades ng/mL [µg/L]^d

Niveles habituales de calibración Nivel 1 (calibrador A): 0 ng/mL [µg/L]
Nivel 2 (calibrador B): 5 ng/mL [µg/L]
Nivel 3 (calibrador C): 100 ng/mL [µg/L]
Nivel 4 (calibrador D): 500 ng/mL [µg/L]
Nivel 5 (calibrador E): 1050 ng/mL [µg/L]

Frecuencia de calibración Cada 30 días para cualquier lote
El intervalo de calibración puede extenderse basándose en una verificación aceptable de la calibración.

Se requiere una nueva calibración:

- Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex®.
- Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican.
- Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio.
- Cuando es obligatorio según las reglamentaciones gubernamentales.

d. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.

Control de calidad

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocidas de antígeno carcinoembrionario. Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

Resultados: El instrumento calcula la concentración de antígeno carcinoembrionario en ng/mL [µg/L] según el esquema de cálculo ilustrado en el Manual del usuario del sistema Dimension Vista®.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Rango de medición analítico (AMR): 0.2 – 1000.0 ng/mL [µg/L]

Se trata del rango de valores del analito que puede medirse directamente a partir de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual, y es equivalente al intervalo del ensayo.

- Las muestras con resultados que superen los 1000 ng/mL [µg/L] deben repetirse con dilución.

Dilución manual: Diluya con agua de grado reactivo de laboratorio hasta una proporción de 1:10 para obtener resultados dentro del AMR. Introduzca el factor de dilución en el instrumento. Repita el análisis. La lectura resultante se corregirá en función de la dilución.

Autodilución (AD): El volumen de muestra para autodilución es de 20 µL para suero/plasma (factor de dilución = 10). Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension Vista®.

- El instrumento registrará las muestras con resultados inferiores a 0.2 ng/mL [µg/L] como “inferiores a 0.2 ng/mL [µg/L]”.

Limitaciones del procedimiento

El sistema de generación de informes del instrumento incluye alarmas y comentarios que proporcionan al usuario información relativa a los errores de procesamiento del instrumento, información del estado de éste y posibles errores en los resultados del antígeno carcinoembrionario. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension Vista® para conocer el significado de las alarmas y los comentarios de los informes. Cualquier informe que contenga alarmas y/o comentarios se debe tratar siguiendo el manual de procedimiento de su laboratorio y no se debe informar sobre él.

Las muestras de paciente pueden contener anticuerpos heterófilos que podrían reaccionar en los inmunoensayos y dar resultados falsamente elevados o reducidos. Este análisis se ha diseñado para reducir al mínimo la interferencia causada por anticuerpos heterófilos.^{13,14} No obstante, no se puede garantizar la eliminación total de estas interferencias en las muestras de todos los pacientes. Si un resultado de la prueba se contradice con el cuadro clínico y la historia del paciente, deberá interpretarse con precaución.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse a la luz de la sintomatología clínica del paciente, incluyendo la historia clínica, datos de pruebas adicionales y otra información pertinente. Los niveles elevados de ACE pueden aparecer en afecciones no neoplásicas; por tanto, esta prueba no está destinada al diagnóstico o la detección del cáncer.

Valores esperados: No fumadores: 0.0 – 3.0 ng/mL [µg/L]
Fumadores: 0.0 – 5.0 ng/mL [µg/L]

Los valores esperados se calcularon de forma no paramétrica y representan los resultados determinados de una población de adultos sanos (n = 347; 96% de 198 no fumadores y 96.6% de 149 fumadores).

Distribución de los resultados de ACE:

	n	0.0 – 3.0 (%)	3.1 – 5.0 (%)	5.1 – 10.0(%)	>10.0(%)
No fumadores	198	190 (96.0)	8 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fumadores	149	113 (75.8)	31 (20.8)	5 (3.4)	0 (0.0)
Total	347	303 (87.2)	39 (11.2)	5 (1.4)	0 (0.0)
Cáncer colorrectal	74*	48 (64.9)	6 (8.1)	7 (9.4)	13 (17.6)

* Las 74 muestras de cáncer colorrectal fueron las primeras muestras disponibles para cada paciente de la serie. No hubo muestras basales.

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados para el ACE con el sistema Dimension Vista®.

Repetibilidad máxima observada

Las desviaciones estándar máximas que se esperan en función de los datos recogidos para la repetibilidad (precisión intra-ensayo) utilizando 5 duplicados con las siguientes concentraciones nominales de analito son:

Concentración de ACE	D.E. máxima aceptable
5.2 ng/mL [µg/L]	1 ng/mL [µg/L]
547 ng/mL [µg/L]	42 ng/mL [µg/L]

Es posible que el sistema no funcione correctamente si se excede la D.E. máxima aceptable.

Rendimiento de monitorización seriada de ACE

Se obtuvieron las muestras en serie retrospectivas almacenadas de 75 varones y mujeres con cáncer colorrectal procedentes de un proveedor del sector de los productos sanitarios. Se excluyó un paciente del análisis estadístico cuando se determinó que no se cumplían todos los criterios de inclusión. Se obtuvo un mínimo de 3 muestras en serie de cada uno de los 74 pacientes disponibles (el número total de muestras fue de 291).

Se utilizó el valor de cambio de referencia (RCV) para determinar si se había producido un cambio significativo en el ACE.¹⁵ Para este cálculo, se calculó el RCV de cada análisis (ACE de Dimension Vista® y el predicado) teniendo en cuenta la variación biológica publicada de ACE y la precisión intralaboratorio del análisis específico.¹⁶ Se calculó que el RCV del método ACE del sistema Vista® era el 36.2% y el del predicado 36.7%.

Los cambios de las concentraciones de ACE y el estado de la enfermedad se analizaron en cada visita. Se clasificaron los pacientes como activo/progresivo, responde, estable o sin evidencia de enfermedad (NEED) por los médicos responsables según la información clínica (imágenes médicas, examen físico y otras pruebas clínicas). Se analizaron los 74 conjuntos de pacientes para determinar la variación del cambio en el estado de la enfermedad por par secuencial (n = 217) según el RCV. La tabla 1 muestra la distribución de resultados de las 291 muestras comparados con el estado de la enfermedad.

Tabla 1. Valor de ACE de Dimension Vista® por visita respecto al estado de la enfermedad					
	Cambio en el estado de la enfermedad				
Cambio en ACE	Responde n (%)	Estable n (%)	Sin evidencia de enfermedad n (%)	Progreso n (%)	Total
Aumento >36.2%	6 (2.8%)	14 (6.5%)	6 (2.8%)	32 (14.8%)	58 (26.7%)
Sin cambio significativo	12 (5.5%)	33 (15.2%)	62 (28.6%)	22 (10.1%)	129 (59.5%)
Disminución >36.2%	5 (2.3%)	15 (6.9%)	6 (2.8%)	4 (1.8%)	30 (13.8%)
Total	23 (10.6%)	62 (28.6%)	74 (34.1%)	58 (26.7%)	217 (100.0%)

Los resultados clínicos por visita para el análisis de ACE de Dimension Vista® y el dispositivo predicado se indican en las tablas 2 y 3. En esta evaluación, el estado de la enfermedad se clasificó como “Progreso” y “Sin progreso” teniendo en cuenta “Sin progreso” incluía responde, estable y sin evidencia de enfermedad. Se determinaron la sensibilidad y la especificidad utilizando estas clasificaciones.

Tabla 2: RCV del Dimension Vista® por visita respecto al estado de la enfermedad				
	Progreso	Sin progreso	Total	
Aumento >36.2%	32	26	58	
Aumento ≤ 36.2%	26	133	159	
Total	58	159	217	
Intervalo de confianza del 95% exacto				
% de concordancia global	76.0%		(69.8% – 81.6%)	
% de sensibilidad	55.2%		(41.5% – 68.3%)	
% de especificidad	83.6%		(77.0% – 89.0%)	

Tabla 3: RCV de ACE del predicado por visita respecto al estado de la enfermedad			
	Progreso	Sin progreso	Total
Aumento > 36.7%	32	32	64
Aumento ≤ 36.7%	26	127	153
Total	58	159	217
		Estimación	Intervalo de confianza del 95% exacto
% de concordancia global		73.3%	(66.9% – 79.0%)
% de sensibilidad		55.2%	(41.5% – 68.3%)
% de especificidad		79.9%	(72.8% – 85.8%)

Las concordancias por visita se establecieron teniendo en cuenta la estructura de correlación de cada serie de paciente.¹⁷ La eficacia queda demostrada cuando la suma de la sensibilidad y la especificidad es superior a uno. Las estimaciones no paramétricas de los intervalos de confianza del 95% se calcularon utilizando una técnica de muestreo con bootstrap con 2000 iteraciones. Para el método ACE de Dimension Vista® el IC del 95% de bootstrap fue de 1.2416 a 1.5227 para la suma de la sensibilidad y la especificidad, mientras que para el método comparativo el IC del 95% de bootstrap para la suma de la sensibilidad y la especificidad fue de 1.2180 a 1.4771.¹⁸ Estos datos demostraron la eficacia de ambos análisis.

También se analizó la concordancia entre los dos análisis de todas las muestras utilizando sus respectivos RCV. Estos resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Comparación de método ACE de Dimension Vista® con el análisis de ACE predicado (para cada visita)			
	ACE predicado		
ACE de Vista	Aumento >36.7%	Aumento ≤ 36.7%	Total
Aumento > 36.2%	55	3	58
Aumento ≤ 36.2%	9	150	159
Total	64	153	217
			<i>Intervalo de confianza del 95% exacto</i>
<i>Estimación</i>			
% de concordancia global	94.5% (205/217)		(90.5% – 97.1%)
% de concordancia positiva	85.9% (55/64)		(75.0% – 93.4%)
% de concordancia negativa	98.0% (150/153)		(94.4% – 99.6%)

Características específicas de funcionamiento

Los siguientes datos representan el funcionamiento típico del sistema Dimension Vista®.

Material	Precisión ^{19a}		
	Media ng/mL [µg/L]	Desviación estándar (%CV)	
		Repetibilidad	Intra-laboratorio
Liquichek™ Immunoassay Plus Control			
Nivel 1	2.1	0.1 (2.9)	0.1 (3.4)
Nivel 2	26.2	0.6 (2.2)	0.8 (2.9)
Mezcla de sueros 1	0.9	0.02 (2.3)	0.02 (2.6)
Mezcla de sueros 2	12.8	0.3 (2.6)	0.4 (3.1)
Mezcla de sueros 3	67.5	1.3 (1.9)	1.6 (2.4)
Mezcla de sueros 4	478.2	6.2 (1.3)	10.0 (2.1)
Mezcla de sueros 5	756.4	13.6 (1.8)	24.9 (3.3)
Mezcla de plasmas	239.7	5.2 (2.2)	8.6 (3.6)

e. Se utilizó la directriz EP5-A2 del CLSI/NCCLS. Durante 20 días se analizaron cada día dos ensayos independientes, con dos muestras de análisis para cada material de análisis. Liquichek™ es una marca comercial de Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618.

Comparación del método²⁰

Método comparativo	Estadística de regresión ^d			
	Pendiente	Intersección ng/mL [µg/L]	Coefficiente de correlación	n
ACE de ACCESS®	1.01	9.01	0.989	141 ^a
ACE de ACCESS®	1.04	0.44	0.970	46 ^b

ACCESS® Immunoassay System es una marca registrada de Beckman Coulter, Inc.
f. Se utilizó la directriz EP9-A2 del CLSI/NCCLS. El método utilizado para ajustar la línea de regresión lineal fue el método de mínimos cuadrados ordinarios.
g. El intervalo de 141 valores en el estudio de correlación fue de 0.8 – 974 ng/mL [µg/L].
h. El intervalo de 46 valores en el estudio de correlación fue de 0.8 – 17.1 ng/mL [µg/L].

Equivalencia de suero y plasma

No se observaron diferencias clínicamente significativas entre las muestras de suero (x) y plasma (y), como se muestra en los siguientes análisis de regresión.

Comparación de muestras	Pendiente	Intersección ng/mL [µg/L]	Coefficiente de correlación	N
Heparina de litio frente al suero	1.00	1.45	0.997	54 ⁱ
Heparina de sodio frente al suero	0.99	2.55	0.998	54 ⁱ

i. El intervalo de los valores de ACE en el estudio de correlación fue de 1.2 a 992.6 ng/mL [µg/L].

Especificidad

Interferencia de hemólisis, ictericia, lipemia (HIL)

Se valoró el método ACE en términos de interferencia según la directriz EP7-A2 del CLSI/NCCLS.²¹

La deriva es la diferencia en los resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra de análisis (que contiene el interferente) expresada en porcentaje. Se considera interferencia una deriva superior al 10%.

Sustancia analizada	Concentración de la sustancia	Antígeno carcinoembrionario ng/mL [µg/L]	Deriva* %
Hemoglobina (hemolizado)	Hemoglobina (monómero)	5	< 10
	1000 mg/dL [0.62 mmol/L]	500	< 10
Bilirrubina (no conjugada)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	5	< 10
		500	< 10
Bilirrubina (conjugada)	60 mg/dL [1026 µmol/L]	5	< 10
		500	< 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	5	< 10
		500	< 10

Intralipid® es una marca registrada de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Alemania
* Los resultados del analito no deben corregirse en función de esta deriva.

Sustancias que causan interferencia				
Se valoró el método CEA en términos de interferencia según la directriz EP7-A2 del CLSI/NCCLS. ²¹ La deriva es la diferencia en los resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra analizada (que contiene el interferente) expresada en porcentaje. Se considera interferencia una deriva superior al 10%.				
Concentración de analitos	Nivel de análisis de biotina (ng/mL)			
	100	250	500	1200
	% Deriva			
5 ng/mL	0.4	-1.2	-2.3	-17.6
• Las muestras que contienen biotina en una concentración de 500 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 disminuidos 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, respectivamente. ²² Los individuos que toman hasta 300 mg de biotina al día pueden presentar unos niveles de biotina en plasma de hasta 1160 ng/mL. ²³				

Sustancias que no causan interferencia

Las siguientes sustancias no interfieren con el método ACE cuando están presentes en el suero y el plasma en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes (derivas) debidas a estas sustancias son inferiores al 10% en la concentración de antígeno carcinoembrionario de 1.3 a 541 ng/mL [µg/L].

Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades (SI)
Acetaminofeno	20 mg/dL	1324 µmol/L
Amicacina	8 mg/dL	137 µmol/L
Ampicilina	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ácido ascórbico	6 mg/dL	342 µmol/L
Bevacizumab (Avastin®)	125 mg/dL	8.4 mmol/L
Bleomicina	3.3 mg/dL	23.6 µmol/L
Cafeína	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepina	3 mg/dL	127 µmol/L
Carboplatino	90.1 mg/dL	2.4 mmol/L
Cloranfenicol	5 mg/dL	155 µmol/L
Clordiazepóxido	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Clorpromazina	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Colesterol	500 mg/dL	13 mmol/L
Cimetidina	2 mg/dL	79.2 µmol/L
Creatinina	30 mg/dL	2.7 mmol/L
Ciclofosfamida	360.4 mg/dL	12.9 mmol/L
Dextrano 40	6 g/dL	1500 µmol/L
Diazepam	0.51 mg/dL	18 µmol/L
Digoxina	6.1 ng/mL	7.8 nmol/L
Doxorrubicina	16.5 mg/dL	284 µmol/L
Eritromicina	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Etanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Etosuximida	25 mg/dL	1770 µmol/L
5-fluorouracilo	130.9 mg/dL	10.1 mmol/L
Ácido fólico (Leucovorin)	6.5 mg/dL	127 µmol/L
Furosemida	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicina	1 mg/dL	21 µmol/L
Hemoglobina	2 g/L	0.12 mmol/L
Heparina	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofeno	50 mg/dL	2425 µmol/L
Inmunoglobulina G (IgG)	5 g/dL	50 g/L
Clorhidrato de irinotecan	100 mg/dL	1.6 mmol/L
Lidocaína	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Litio	2.2 mg/dL	3.2 mmol/L
Metotrexato	450.5 mg/dL	9.9 mmol/L
Nicotina	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Octreotida (Sandostatin®)	50 mg/dL	504 µmol/L
Oxaliplatino (Eloxatin®)	10 mg/dL	252 µmol/L
Penicilina G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Fenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Fenitoína	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidona	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxifeno	0.16 mg/dL	4.91 µmol/L
Proteína: Albúmina	6 g/dL	60 g/L
Proteína: Total	8 g/dL	80 g/L
Factores reumatoides	500 IU/mL	500 IU/mL
Ácido salicílico	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Tamoxifeno	6 mg/dL	162 µmol/L
Teofilina	4 mg/dL	222 µmol/L
Triglicéridos	3060 mg/dL	34.6 mmol/L

Urea	500 mg/dL	83 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Ácido valproico	50 mg/dL	3467 µmol/L
Vinblastina	4 mg/dL	44 µmol/L
Vincristina	0.44 mg/dL	4.8 µmol/L

Efecto de saturación

Los inmunoensayos sándwich de un paso son susceptibles a un efecto de saturación (hook effect) a concentraciones altas, en el cual un exceso de antígeno impide la unión simultánea de los antígenos de captura y detección a una única molécula de analito.²⁴ El método ACE generó una señal suficientemente elevada para activar el indicador de valor superior al intervalo de ensayo y, por tanto, no se saturó para generar valores falsamente reducidos con niveles de ACE de hasta 225,000 ng/mL [µg/L].

Reactividad cruzada

Se evaluó la reactividad cruzada de las siguientes sustancias con el método ACE cuando están presentes en el suero y el plasma en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes (derivas) debidas a estas sustancias son inferiores al 10% en la concentración de ACE de 5 ng/mL [µg/L].

Sustancia	Concentración
NCA	500 ng/mL
NCA-2	100 ng/mL

Recuperación tras adición

Se añadieron cantidades conocidas de ACE, aproximadamente 5, 15, 75 y 500 ng/mL [µg/L], a una mezcla de sueros humanos con valores basales de ACE de 3.4 ng/mL. Se midieron las concentraciones de las muestras y el porcentaje de recuperación oscilaba entre el 94.0% y el 100.4% con una recuperación media del 97.1%.

% de recuperación = $\frac{\text{valor obtenido} - \text{basal}}{\text{cantidad añadida}} \times 100$

Recuperación tras dilución

Cinco muestras de plasma o de suero con valores de ACE de 157.5 a 751.5 ng/mL [µg/L] se diluyeron en proporciones 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 y 1:10 con agua de grado reactivo y se analizaron para determinar la recuperación. Las recuperaciones variaron entre el 98% y el 109%, con una media de 102.9%.

Límite de detección

El límite de detección (LoD, la concentración mínima que se puede detectar de manera fiable) del ACE es de 0.2 ng/mL [µg/L]. Este límite se determinó de acuerdo con la directriz EP17-A del CLSI²⁵, con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5% y falsos negativos (β) inferiores al 5%; basado en 15 determinaciones, con 4 muestras en blanco y 4 muestras de bajo nivel. El límite de blancos (LoB) es la concentración máxima que es probable que se observe para una muestra de blanco y es de 0.12 ng/mL [µg/L].

Clave de los símbolos: Véase el panel adyacente.

Bibliografía: Véase el panel adyacente.

Dimension®, Dimension Vista®, LOCI® y Flex® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics

Reservados todos los derechos.

Bibliography / Literatur / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía:

1. Gold P, Freedman SO. Demonstration of Tumor Specific Antigens in Human Colonic Carcinomata by Immunological Tolerance and Absorption Techniques. *J Exp Med*.1965; 121: 439-462.
2. Chan DW, Booth RA, Diamandis EP. Tumor Markers in Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition. 2006; 768-769.
3. Paus E, Almasbak H et al. A Single-chain Fv-based Immunofluorometric Assay Specific for the CEA Variant NCA-2. *J Immunol Methods*. 2003; 286: 125-139.
4. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, Fourth Edition. 2006; 220-222.
5. NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic *Quality Requirements [Section 2]*. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines on Quality Requirements for the Use of Tumor Markers. Catharine Sturgeon, Elizabeth Hammond, Soo-Ling Ch'ng, György Sölétormos, Daniel F Hayes.
6. Perkins GL, Slater ED et al. Serum Tumor Markers. *Am Family Physician*.2003; 68: 1075-1082.
7. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic Antigen in the Staging and Follow-up of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Invest*.2005; 23: 338-351.
8. Fakih MG. CEA Monitoring in Colorectal Cancer. *Oncology*. 2006; 20.
9. Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et al. Luminescent oxygen channeling assay (LOCI™): sensitive, broadly applicable homogenous immunoassay method. *Clin Chem* 42:9 1996, 1518-1526.
10. Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et al. Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA*, Vol 91, pp 5426 – 5430, June 1994 *Biochemistry*.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
12. Young DS. Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests, Second Edition. AACC Press Washington DC 1997.
13. Kricka LJ. Human Anti-Animal Antibody Interferences in Immunological Assays *Clin Chem* 1999; 45:7; 942-956.
14. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab)₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem* 1992; 38:1737-1742.
15. Fraser Callum G. PhD, Biological Variation: From Principles to Practice, Washington, DC: AACC Press, 2001 [pp. 71 – 78].
16. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress." *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491-500. <<http://www.westgard.com/biodatabase1.html>>
17. B. Emir, S. Wieand, John Q.S., and S. Cha. "Analysis of repeated markers used to predict progression of cancer". *Statistics in Medicine*. 1998 [2563-2578].
18. Davison AC, Hinkley DV. Bootstrap methods and their application. Cambridge, NY : Cambridge University Press, 1997.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute /NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
22. Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinet*. 2017;2(4): 247–256.
23. Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):817-825.
24. Ryall RG, Story CJ, and Turner DR. Reappraisal of the causes of the "hook effect" in two-site immunoradiometric assays. *Anal Biochem* 1982;127:308-315.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.

**Symbols Key
Symbolschlüssel
Explication des Symboles
Interpretazione simboli
Clave de los Símbolos**



Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar



Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad



Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote



Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo



Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso



Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbicante / Fabricante



Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea



Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos



In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic *in vitro* / Dispositivo medico-diagnostico *in vitro* / Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*



Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura



Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso



Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril



CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE



Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido



Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución



Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10_EFIS



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare

