

MAGLUMI® Набір реагентів для визначення ракового антигену 15-3

ПРИЗНАЧЕННЯ

Набір дає змогу виконувати імунохемілюмінесцентний аналіз (ІХЛА) *in vitro* з метою визначення кількісного вмісту ракового антигену 15-3 (CA 15-3) в сироватці крові людини за допомогою повністю автоматичних хемілюмінесцентних імуноаналізаторів серії MAGLUMI (включаючи Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus і MAGLUMI X8).

СТИСЛИЙ ОПИС І ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

CA 15-3 отримують, комбінуючи молекулярні структури та спеціально розроблені для цього тести. Цифри 15-3 вказують на антитіла, що використовуються в імуних аналізах для цих антигенів¹. CA 15-3 – це білковий антиген, який містить вуглеводи, під назвою муцин (MUC). Муцини – це великі трансмембранні глікопротеїни із зовнішньоклітинними доменами, побудовані із O-зчепленого високоглікозильованого білкового ядра, що складається з різної кількості висококонсервативних повторюваних ділянок довшиною 20 амінокислот. Вони діляться на 7 сімейств, від MUC1 до MUC7, згідно з їхніми генетичними й біомолекулярними характеристиками². CA 15-3 належить до сімейства MUC1. Хоча ген MUC1 знаходять у різних тканинах, він, очевидно, виробляє ідентичний ядерний білок. Відмінною особливістю різних тканин-джерел є ступінь глікозилювання (вміст вуглеводів). У тканині молочних залоз вміст вуглеводів становить приблизно 50 %. Наразі фізіологічні функції протеїнів MUC1 достеменно не визначено, але схоже, що вони зменшують взаємодію між клітинами, отже, можуть також гальмувати лізис пухлинних клітин³. У злоякісних пухлинах молочних залоз спостерігається гіперекспресія гена MUC1, завдяки чому генний продукт CA 15-3 може служити маркером раку молочних залоз². Концентрацію CA 15-3 в крові можна використовувати для скринінгу не лише раку молочної залози, але й інших злоякісних утворень, зокрема раку підшлункової залози, легень, яєчників, прямої кишки та печінки. Проте повідомлялось також про підвищення рівня CA 15-3 у випадках доброякісних захворювань печінки та молочних залоз (хибно-позитивні результати)⁴. Цей маркер більш корисний для прогнозу раку молочних залоз та для відстеження ефективності лікування, адже було помічено тенденцію зростання концентрації в сироватці та частоти виявлення підвищеного рівня цього маркера в пацієнтів пропорційно до вираженості (стадії) захворювання та / або розміру пухлини. Повідомлялось, що рівень CA 15-3 в сироватці є незалежним прогностичним фактором для пацієнтів з метастатичним раком молочної залози⁴⁻⁵.

ПРИНЦИП ДІЇ ТЕСТУ

В основі тесту на CA 15-3 лежить імунохемілюмінесцентний аналіз за типом сендвіча.

Зразок (або калібратор / контрольний зразок, якщо застосовно), буферна речовина, магнітні мікросфери, вкриті моноклональними антитілами до анти-CA 15-3, ретельно перемішуються, інкубуються та проходять цикл відмивання після осадження в магнітному полі. Після цього додаються мітки ABE1 з моноклональними антитілами до анти-CA 15-3, відбувається реакція для утворення комплексів за типом сендвіча, а після неї – інкубування. Після осадження в магнітному полі зливається супернатант і виконується цикл відмивання. Після цього додається стартер 1 і 2 для запуску хемілюмінесцентної реакції. Інтенсивність світлового сигналу вимірюється фотоелектронним помножувачем у відносних світлових одиницях (BCO), що є пропорційним до концентрації CA 15-3 в досліджуваному зразку (або в калібраторі / контрольному зразку, якщо застосовно).

СКЛАД НАБОРУ

Надані матеріали

Компоненти	Вміст	100 тестів (КОД: 130201010M)	50 тестів (КОД: 130601010M)
Магнітні мікросфери	Магнітні мікросфери, вкриті моноклональними антитілами до анти-CA 15-3, містять бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор низького рівня	Антиген CA 15-3, містить бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Калібратор високого рівня	Антиген CA 15-3, містить бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (<0,1 %).	2,5 мл (mL)	2,0 мл (mL)
Буфер	Містить бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (<0,1 %).	12,5 мл (mL)	7,5 мл (mL)
Мітка ABE1	Мітки ABE1, вкриті моноклональними антитілами до анти-CA 15-3, містять бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (<0,1 %).	12,5 мл (mL)	7,5 мл (mL)
Внутрішній контроль якості	Антиген CA 15-3, містить бичачий сироватковий альбумін, NaN ₃ (<0,1 %).	2,0 мл (mL)	2,0 мл (mL)

Усі реагенти надаються в готовому до використання стані.

Необхідні аксесуари, які не входять до комплекту постачання

Серія MAGLUMI:

Реакційні модулі (пробірки)	КОД: 630003
Стартовий реагент 1+2	КОД: 130299004M, 130299027M
Концентрат для промивання	КОД: 130299005M
Оптичний контроль	КОД: 130299006M
Реакційна колба	КОД: 130105000101

Аксесуари можна замовити в компанії Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) або її вповноважених представників.

КАЛІБРУВАННЯ

Відстеження: цей метод було стандартизовано шляхом порівняння з речовиною, що використовується компанією SNIBE для внутрішнього контролю якості.

Застосування спеціально призначених калібраторів дає змогу адаптувати значення відносних світлових одиниць (BCO) до відповідної референсної кривої. Результати визначаються за калібрувальною кривою, яка будується залежно від використовуюваного інструмента на підставі калібрування за двома точками й референсної кривої (за 10 калібруваннями), що надається на чипі радіочастотної ідентифікації реагенту.

Повторне калібрування потрібно виконати в таких випадках:

- після кожної заміни партії (реагенту або стартера 1 і 2);
- раз на 2 тижні та / або перед початком використання нового набору реагентів (рекомендовано);
- після технічного обслуговування інструмента;
- якщо показники контрольних зразків виходять за межі норми;

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Необхідно дотримуватись урядових нормативів або сертифікаційних вимог щодо інтервалів контролю якості.

Внутрішній контроль якості застосовується лише до систем MAGLUMI. Інструкції з використання й цільові показники наведено в розділі **Контроль якості для CA 15-3 (ІХЛА)**. Оцінка результатів має здійснюватися виходячи з власних стандартів і досвіду користувача.

Докладну інформацію щодо введення значень для контролю якості можна знайти в інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

Для моніторингу ефективності системи й графіків змін потрібні матеріали для контролю якості серійного виробництва. З контрольними зразками слід поводитися так само, як і зі зразками пацієнта. Рівень ефективності вважається задовільним, якщо значення аналізованих компонентів не виходять за межі допустимого діапазону

регулювання, визначеного для системи, або користувачького діапазону, відповідно до схеми контролю якості, складеної у внутрішній лабораторії. Якщо контроль якості показав, що результати виходять за межі норми або встановленого лабораторією діапазону, такі значення не слід заносити до звітів. У такому випадку слід:

- перевірити, чи не сплив термін придатності матеріалів;
- переконатися, що було проведено планове технічне обслуговування;
- упевнитися, що було дотримано інструкцій із використання під час виконання тестів;
- виконати тест повторно, використовуючи свіжі контрольні зразки;
- за потреби звернутися по допомогу до місцевої служби технічної підтримки або дистриб'юторів.

ЗБІР І ПІДГОТОВКА ЗРАЗКІВ

- Використовуються стандартні пробірки або пробірки із розділювальним гелем. Кров потрібно збирати асептичним методом, з дотриманням загальноприйнятих застережень щодо венепункції.
- Перш ніж починати центрифугування, переконайтеся, що процес коагуляції в зразку повністю завершився. Деякі зразки, особливо взяті в пацієнтів, які приймають антикоагулянти або препарати проти тромбоемболії, можуть потребувати більше часу для коагуляції.
- Якщо почати центрифугування до повної коагуляції, присутність фібрину в зразку може призвести до отримання хибних результатів. Зразки не мають містити фібрин або інші тверді домішки.
- Для аналізу не мають використовуватися гемолізовані або високоліпімічні зразки, як і зразки, що містять тверді домішки або мають явні ознаки мікробного забруднення. Усі зразки потрібно перевіряти на наявність бульбашок повітря; для забезпечення оптимального результату бульбашки потрібно видалити перед початком аналізу.
- Не надавайте зразки повторному заморожуванню й розморожуванню. Зразки сироватки можна заморожувати й розморожувати двічі. Після зберігання зразки потрібно ретельно перемішати перед аналізом (у вихровому змішувачі). Заморожені зразки після розморожування потрібно РЕТЕЛЬНО перемішати у вихровому змішувачі на НИЗЬКІЙ швидкості. З усіма питаннями звертайтеся до місцевого представництва компанії SNIBE.
- Центрифуговані зразки з ліпідним шаром на поверхні потрібно перенести в чашу для зразків або в допоміжну пробірку. Переносити очищені зразки до пробірки слід дуже обережно, щоб до неї не потрапив ліпідний матеріал.
- Усі зразки (узяті в пацієнта й контрольні) мають бути проаналізовані протягом 3 годин після завантаження в систему MAGLUMI. З усіма питаннями щодо умов збереження зразків у системі можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.
- Зразки, очищені від розділювача, еритроцитів і згустків, можуть зберігатися до 5 днів при температурі 2–8 °C або в замороженому вигляді до 3 місяців при температурі –20 °C чи нижчій.
- Перед відправленням зразків рекомендовано очистити їх від згустків, еритроцитів або розділювача. Зразки, призначені для перевезення, мають бути упаковані й промарковані відповідно до застосовних вимог державного, федерального й міжнародного законодавства досовно транспортування клінічних зразків й інфікованих речовин. Зразки мають транспортуватися в замороженому стані.
- Об'єм зразка, необхідний для одноразового визначення СА 15-3, становить 20 мкл (μL).

ПОПЕРЕДЖЕННЯ Й ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ДЛЯ КОРИСТУВАЧІВ

IVD

- Призначено для діагностики *In Vitro*.
- Дотримуйтеся вказівок на вкладці з інструкцією з використання. Інакше достовірність результатів тесту не гарантується.
- **Застереження щодо безпеки**
- **УВАГА.** Цей виріб передбачає обробку біологічних матеріалів людини. Усі людські біологічні матеріали слід вважати потенційно інфікованими й поводитися з ними відповідно до вимог стандарту 29 CFR 1910.1030 «Професійні ризики, пов'язані з патогенами, що передаються з кров'ю». Під час роботи з матеріалами, що містять або можуть містити інфіковані речовини, слід застосовувати 2-й рівень біологічного захисту або інші відповідні методики біологічної безпеки.
- Усі зразки, біологічні реагенти й матеріали, що використовуються під час проведення тестів, мають вважатися такими, що ймовірно можуть переносити інфекції. Зважаючи на це, утилізувати їх потрібно з дотриманням прийнятих у вашому закладі правил. Утилізацію матеріалів слід здійснювати в безпечний і прийнятний спосіб відповідно до нормативних вимог, виконання яких є пріоритетнішим.
- Цей виріб містить азид натрію. Вміст і контейнери мають бути утилізовані відповідно до вимог місцевих, регіональних і державних нормативів.
- Докладні відомості наведено в паспорті безпеки речовини, що надається на вимогу.
- **Застереження щодо роботи із системою**
- Не використовуйте набір реагентів після закінчення терміну його придатності.
- Не використовуйте компоненти реагентів з різних наборів або партій одночасно.
- Перед першим завантаженням у систему набір реагентів потрібно перемішати, щоб повернути магнітні мікросфери, які осіли під час транспортування, до стану суспензії.
- Інструкції щодо перемішування магнітних мікросфер наведено в розділі цього вкладища, присвяченому підготовці реагентів.
- Щоб не допустити забруднення, потрібно вдягати чисті рукавички під час роботи з набором реагентів і зразками.
- З часом на прокладці можуть накопичуватися висохлі залишки рідин. Сольовий осад, що утворюється внаслідок цього, не впливає на результат аналізу.
- З усіма питаннями щодо умов роботи із системою можна звертатися до інформаційної служби компанії SNIBE.

ЗБЕРІГАННЯ Й СТАБІЛЬНІСТЬ

- У герметичній упаковці: зберігати при температурі 2–8 °C до кінця терміну придатності.
- У відкритому стані при 2–8 °C: мінімальний термін стабільності – 4 тижні.
- У середині системи: мінімальний термін стабільності – 4 тижні.
- Для забезпечення максимально ефективного використання набору рекомендовано ставити відкриті набори в холодильник після завершення всіх аналізів протягом дня. Якщо контрольні зразки перебувають у межах норми, можна продовжувати користуватися набором навіть після закінчення терміну зберігання у відкритому стані або в системі.
- Зберігайте набір у вертикальному положенні, щоб у майбутньому полегшити повернення магнітних мікросфер до стану суспензії.
- Бережіть від прямих сонячних променів.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ТЕСТУ

Підготовка реагентів

- Ресуспензування магнітних мікросфер відбувається автоматично після завантаження набору, чим забезпечується повне рівномірне відновлення суспензії перед використанням.
- Для отримання максимально ефективних результатів потрібно точно дотримуватись інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI. Кожний параметр тестування визначається за допомогою чипа радіочастотної ідентифікації на наборі реагентів. Докладну інформацію наведено в інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

РОЗВЕДЕННЯ

Можливість автоматичного розведення в аналізаторі для цього набору реагентів не передбачена.

Зразки, концентрація яких виходить за межі діапазону вимірювання, можуть бути розведені вручну. Після розведення вручну потрібно помножити результат на коефіцієнт розведення. Використовуйте відповідні розріджувачі або зверніться до компанії SNIBE щодо виконання розведення вручну.

Понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій

У тестах на СА 15-3 понаддозовий «хук»-ефект у випадку високих концентрацій до 10 000 од/мл(U/mL) не спостерігався.

ОБМЕЖЕННЯ

- Запорукою отримання достовірних результатів є досконале володіння операціями аналізу й чітке дотримання всіх інструкцій. Для отримання дійсних результатів необхідно точно дотримуватись інструкцій щодо виконання процедури та ретельно виконувати всі операції. Будь-які відхилення від процедури можуть призвести до хибних результатів.
- Для аналізів із застосуванням антитіл можливий вплив з боку гетерофільних антитіл у зразку пацієнта. У пацієнтів, які регулярно контактували з тваринами або отримували імунотерапію, можуть бути антимішачі антитіла (НАМА), наслідком чого можуть бути хибно підвищені або знижені значення. Крім того, у зразках пацієнтів можуть бути присутні також інші гетерофільні антитіла, наприклад, антикозячі антитіла людини. Для визначення статусу пацієнта може знадобитися додаткова клінічна або діагностична інформація.
- Пацієнти зі злоякісними утвореннями можуть мати значення СА 15-3 у нормальному діапазоні. Концентрація СА 15-3 може бути підвищеною в разі цирозу печінки, гепатиту або тирозинемії. Тому визначення СА 15-3 більш корисне для терапевтичного моніторингу та спостереження після лікування, а також для порівняння з гістологічними результатами. Рівень СА 15-3 в сироватці можна інтерпретувати лише в контексті клінічної картини й інших діагностичних процедур. Аналіз на СА 15-3 не слід використовувати як єдиний критерій в обстеженнях на наявність онкологічних захворювань.

РЕЗУЛЬТАТИ

Розрахунок результатів

Аналізатор автоматично розраховує концентрацію СА 15-3 в кожному зразку на підставі калібрувальної кривої, яка будується за методом двоточкового калібрування й референсною кривою. Одиницею вимірювання є од/мл(U/mL). Докладну інформацію наведено в інструкції з використання, що додається до повністю автоматичного хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії MAGLUMI.

Інтерпретація результатів

Після обстеження 280 клінічно здорових осіб у Китаї було визначено допустимі норми для тестів на СА 15-3, значення яких наведено нижче:

<25 од/мл(U/mL) (95-й перцентиль).

Можливі розбіжності в результатах різних лабораторій, що пояснюються відмінностями в складі популяції й методиках дослідження. Рекомендовано в кожній лабораторії визначити власний діапазон нормальних значень.

ТЕХНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точність

Точність для тестів на СА 15-3 визначалася відповідно до вимог документа EP5-A2, виданого Інститутом клінічних і лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). У двох окремих паралельних випробуваннях протягом 20 днів досліджувалися 3 пули з людською сироваткою і 3 контрольні зразки з різною концентрацією аналізованих компонентів. Результати представлено в наведеній нижче таблиці:

Зразок	Середнє (од/мл(U/mL)) (N = 80)	У межах випробування		Між випробуваннями		Загалом	
		Станд. відх. (од/мл(U/mL))	% коеф. вар.	Станд. відх. (од/мл(U/mL))	% коеф. вар.	Станд. відх. (од/мл(U/mL))	% коеф. вар.
Пул із сироваткою 1	31,049	1,820	5,86	1,493	4,81	2,354	7,58
Пул із сироваткою 2	103,993	4,215	4,05	4,940	4,75	6,494	6,24
Пул із сироваткою 3	518,611	10,332	1,99	29,020	5,60	30,804	5,94
Контроль 1	27,800	1,464	5,27	1,236	4,45	1,916	6,89
Контроль 2	79,253	3,828	4,83	3,804	4,80	5,397	6,81
Контроль 3	166,412	4,441	2,67	11,800	7,09	12,608	7,58

Межа холостої проби

Межа холостої проби для тестів на СА 15-3 становить 1,6 од/мл(U/mL).

Межа виявлення

Межа виявлення для тестів на СА 15-3 становить 2,0 од/мл(U/mL).

Діапазон вимірювання

1,6–1000 од/мл(U/mL) (визначається за межею холостої проби та максимумом референсної кривої). Значення, нижчі від межі холостої проби, позначаються у звітах як <1,6 од/мл(U/mL). Значення, що виходять за верхню межу діапазону вимірювання, позначаються як >1000 од/мл(U/mL).

Лінійність

Тест має лінійну залежність в інтервалі від 2,0 од/мл(U/mL) до 1000 од/мл(U/mL), визначену за методикою, запропонованою в документі EP6-A від Інституту клінічних і лабораторних стандартів. У результаті змішування зразка сироватки, що містить 1050 од/мл(U/mL) СА 15-3, зі зразком сироватки СА 15-3 (0,0 од/мл(U/mL)) було підготовлено дев'ять рівномірно розподілених за рівнем зразків. Середній показник видобування для зразків був у межах від 90 % до 110 %.

Порівняння методик

132 зразків із різним вмістом СА 15-3 – від 1,958 до 953,074 од/мл(U/mL) – було досліджено за допомогою тесту на СА 15-3 (у) та іншої імунологічної проби серійного виробництва (х). Дані щодо лінійної регресії підсумовано таким чином: $y = 0,922x + 2,8224$, $r^2 = 0,9827$.

Аналітична специфічність

Специфічність аналізу визначалась додаванням СА 125 (250 од/мл(U/mL)), СА 19-9 (250 од/мл(U/mL)) та СА 72-4 (250 од/мл(U/mL)) до зразків сироватки із вказаною концентрацією. Факту спотворення результатів не виявлено.

Інтерференція

Речовини, концентрація яких не перевищує вказані нижче значення, не впливають на результат аналізу:

Інтерференція	Концентрація
Білірубін	65 мг/дл (mg/dL)
Гемоглобін	3000 мг/дл (mg/dL)
Тригліцериди	1500 мг/дл (mg/dL)
Ревматоїдний фактор	1500 МО/мл (IU/mL)
Цисплатин	165 мкг/мл (µg/mL)
Блеоміцин	30 мкг/мл (µg/mL)
Карбоплатин	500 мкг/мл (µg/mL)
Флюороурацил	400 мкг/мл (µg/mL)
Цитарабін	30 мкг/мл (µg/mL)
Метотрексат	909 мкг/мл (µg/mL)
Мітоміцин С	100 мкг/мл (µg/mL)
Паклітаксел	67 мкг/мл (µg/mL)
Вінбластин сульфат	500 мкг/мл (µg/mL)
Доксорубіцин гідрохлорид	40 мкг/мл (µg/mL)
Тамоксифен	0,0228 мкг/мл (µg/mL)
Циклофосфамід	1000 мкг/мл (µg/mL)

ПОСИЛАННЯ

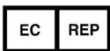
- Shao, Y., Sun, X., He, Y., Liu, C., & Liu, H. (2015). Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer. PloS one, 10(7), e0133830.
- Manuali, E., De Giuseppe, A., Feliziani, F., Forti, K., Casciari, C., Marchesi, M. C. & Król, M. (2012). CA 15-3 cell lines and tissue expression in canine mammary cancer and the correlation between serum levels and tumour histological grade. BMC veterinary research, 8(1), 86.
- David, J. M., Hamilton, D. H., & Palena, C. (2016). MUC1 upregulation promotes immune resistance in tumor cells undergoing brachyury-mediated epithelial-mesenchymal transition. Oncolimmunology, 5(4), e1117738.

4. Bahrami-Ahmadi, A., Makarian, F., Mortazavizadeh, M. R., Yazdi, M. F., & Chamani, M. (2012). Symptomatic metastasis prediction with serial measurements of CA 15.3 in primary breast cancer patients. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(9), 850.
5. Darlix, A., Lamy, P. J., Lopez-Crapez, E., Braccini, A. L., Firmin, N., Romieu, G. & Jacot, W. (2016). Serum HER2 extra-cellular domain, S100 β and CA 15-3 levels are independent prognostic factors in metastatic breast cancer patients. *BMC cancer*, 16(1), 428.



Шеньчжень Нью Індастріз Біомедікал Інжинірінг Ко., Лтд.

№23 Джінксіу Еаст Роад, Пінгшан Дістрікт, 518122 Шеньчжень, Китайська Народна Республіка
Тел.: +86 755 21536601 Факс: +86 755 28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany
Тел.: +49-40-2513175 Факс: +49-40-255726



Уповноважений представник в Україні:

ТОВ «Кратія Медтехніка», вул. Багговутівська, 17-21, 04107, м. Київ, Україна.
Тел.: 0 800 21-52-32 (безоплатно можуть телефонувати абоненти фіксованого та мобільного телефонного зв'язку з будь-якої точки України).
Електронна пошта: ua@cratia.ua

ПОЯСНЕННЯ СИМВОЛІВ

	Див. інструкцію з використання		Виробник
	Температурний діапазон (зберігати при температурі 2–8 °C)		Кінцева дата терміну придатності
	Вмісту достатньо для <n> тестів		Бережіть від прямих сонячних променів
	Цим боком догори		Уповноважений представник в Європейському союзі
	Медичний виріб для діагностики in vitro		Склад набору
	Номер за каталогом		Код партії
	Знак відповідності технічним регламентам		

Дата останнього перегляду інструкції із застосування: червень 2020 року.