

# CA 125 II

Antígeno 125 do cancro

11776223 322

100 testes

cobas

## Português

### Nota

O valor do CA 125 medido na amostra de um paciente pode variar consoante o procedimento de teste utilizado. Por isso, o resultado laboratorial deve sempre incluir uma declaração sobre o método de doseamento de CA 125 utilizado. Os valores de CA 125 obtidos nas amostras de pacientes através de outros procedimentos não podem ser comparados directamente uns com os outros, pois podem originar interpretações médicas erróneas. Quando se muda de procedimento de doseamento do CA 125 durante a monitorização da terapêutica, os valores de CA 125 obtidos com o novo procedimento devem ser confirmados através de medições paralelas com os dois métodos. Para os EUA: Atenção: Segundo a lei federal norte-americana, a venda e distribuição deste dispositivo é restrita a laboratórios de análises clínicas ou a pedido de um médico; a sua utilização é restrita a médicos ou por prescrição destes

### Função

Imunoensaio para a determinação quantitativa *in vitro* dos determinantes reactivos OC 125 em soro e plasma humanos.

Estes determinantes estão associados a uma glicoproteína de peso molecular elevado no soro e no plasma de mulheres com cancro dos ovários invasivo epitelial primário (exceptuando os tumores com baixo risco).

O teste Elecsys CA 125 II está indicado para utilização como adjuvante na detecção do carcinoma residual ou recorrente do ovário em doentes que tenham sido submetidos a terapêutica de primeira linha e para os quais estejam a ser consideradas intervenções para uma segunda observação.

O ensaio Elecsys CA 125 II aplica-se ainda em medições em série de CA 125 II para o auxílio no tratamento de doentes com cancro.

O imunoensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay ou "ECLIA") foi concebido para ser utilizado nos analisadores de imunoensaios Elecsys 1010/2010 e MODULAR ANALYTICS E170 (Módulo Elecsys) da Roche.

### Características

O CA 125 pertence à família dos marcadores tumorais definidos por híbrido. Os valores medidos são definidos pela utilização do anticorpo monoclonal (MAb - Monoclonal Antibody) OC 125.

O determinante antigénico CA 125 situa-se numa glicoproteína de peso molecular elevado (200-1.000 kD), isolada a partir de cultura de células ou soro. O determinante antigénico CA 125 tem uma estrutura proteica com cadeias laterais de hidratos de carbono associadas.<sup>1</sup>

O MAb OC 125 foi obtido a partir de linfócitos de ratinhos que tinham sido imunizados com a OVCA (ovarian carcinoma cell line - linha celular do carcinoma dos ovários) 433, uma linha celular de adenocarcinoma do ovário.<sup>2</sup>

No teste Elecsys, o OC 125 é utilizado como anticorpo de detecção. O AcM M11 é utilizado como anticorpo de captura (anticorpo de fase sólida); é empregue em doseamentos do CA 125 de segunda geração desde 1992.

O CA 125 encontra-se numa percentagem elevada dos tumores dos ovários não-mucinosos de origem epitelial<sup>3</sup> e pode ser detectado no soro.<sup>4,5</sup> Não ocorre no epitélio de superfície dos ovários normais (adultos e fetais). O carcinoma do ovário corresponde a cerca de 20% dos tumores do foro ginecológico; a incidência é de 15/100.000.<sup>6</sup>

O CA 125 foi observado no líquido amniótico e no epitélio celómico, ambos tecidos de origem fetal. Nos tecidos de origem adulta, foi demonstrada a presença de CA 125 no epitélio do oviduto, no endométrio e na endocérvix.<sup>7</sup>

Por vezes, observam-se também valores elevados em várias doenças benignas do foro ginecológico, como é o caso dos quistos do ovário, das metaplasias dos ovários, da endometriose, do útero miomatoso ou da inflamação do colo do útero. Também podem ocorrer ligeiros aumentos deste marcador no início da gravidez e em várias doenças benignas (p. ex., pancreatite aguda e crónica, doenças gastrintestinais benignas, insuficiência renal, doenças auto-imunes e outras). Foram obtidos valores acentuadamente elevados em doenças hepáticas benignas como a cirrose e a hepatite. Podem ocorrer aumentos extremos nas ascites provocadas por doenças malignas e benignas. Apesar de os valores mais elevados de CA 125 ocorrerem em doentes com carcinoma dos ovários, também se observam valores claramente elevados nas doenças malignas do endométrio, mama, tracto gastrintestinal e outras.

Apesar de o CA 125 ser um marcador relativamente inespecífico<sup>8,9,10,11,12</sup>, ele é actualmente o marcador tumoral mais importante para monitorização da terapêutica e da evolução das pacientes com carcinoma seroso dos ovários. Num primeiro diagnóstico, a sensibilidade do CA 125 depende da etapa da doença segundo a escala da FIGO (Federation of Gynecology and Obstetrics); quanto mais avançada for a fase, mais elevados são os níveis de CA 125.<sup>13</sup> A sensibilidade e especificidade de diagnóstico do Elecsys CA 125 II foram calculadas comparando doentes com carcinoma do ovário, no primeiro diagnóstico (fase I a IV da escala FIGO) com indivíduos com doenças benignas do foro ginecológico. Num valor de cutoff de 65 U/ml, o teste tem uma sensibilidade total de 79% (com uma especificidade baixa de 82%). O valor de cutoff terá de ser aumentado se se pretender obter uma especificidade mais elevada. O valor clínico óptimo é atingido com 150 U/ml (sensibilidade de 69%, especificidade de 93%). Se o valor de cutoff (190 U/ml) estiver definido para uma especificidade de 95%, conforme as recomendações de van Dalen et al.<sup>14</sup>, obtém-se uma sensibilidade de 63%.

### Princípio do teste

Técnica de sandwich. Duração total do ensaio: 18 minutos.

- 1ª incubação: 20 µl de amostra, um anticorpo monoclonal biotilado específico de CA 125 e um anticorpo monoclonal específico de CA 125 marcado com complexo de ruténio<sup>a</sup> reagem entre si e formam um complexo sandwich.
- 2ª incubação: Após a incorporação das micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interacção da biotina e da estreptavidina.
- A mistura de reacção é aspirada para a célula de leitura, onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo. Os elementos não ligados são então removidos com ProCell. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador.
- Os resultados são determinados com base numa curva de calibração, que é gerada especificamente pelo analisador por uma calibração de 2 pontos, e uma curva principal incluída no código de barras do reagente.

a) Complexo Tris(2,2'-bipiridil)ruténio(II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reagentes - soluções de trabalho

Dispositivo de reagentes Elecsys CA 125 II, Ref. 11776223 - 100 testes

- |    |   |
|----|---|
| M  | Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 ml:<br>Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0,72 mg/ml; capacidade de ligação: 470 ng biotina/mg micropartículas; conservante.              |
| R1 | Anticorpo anti-CA 125 ~biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 9 ml:<br>Anticorpo monoclonal biotilado anti-CA 125 (M 11; ratinho) 1 mg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,4; conservante.  |
| R2 | Anticorpo anti-CA 125~Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> (tampa preta), 1 frasco, 9 ml:<br>Anticorpo monoclonal anti-CA 125 (OC 125; ratinho) marcado com complexo de ruténio 1 mg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 7,4; conservante. |

### Precauções e advertências

Para utilização em diagnóstico *in vitro*.

Respeite as precauções normais de manuseamento de reagentes laboratoriais.

Elimine todos os resíduos de acordo com os regulamentos locais.

Ficha de segurança fornecida a pedido, para uso profissional.

**Evite a formação de espuma com todos os reagentes e com todo o tipo de amostras (amostras de pacientes, calibradores e controlos).**

### Preparação dos reagentes

Os reagentes do dispositivo foram incluídos numa unidade pronta a ser utilizada que não pode ser separada.

Toda a informação necessária ao correcto funcionamento é introduzida no analisador através dos respectivos códigos de barras do reagente.

### Conservação e estabilidade

Conservar a 2-8°C.

Coloque o dispositivo de reagentes Elecsys CA 125 II **na vertical** para assegurar a total disponibilidade das micropartículas durante a mistura automática, antes da utilização.



### Estabilidade:

em frasco fechado a 2-8°C:	até ao fim do prazo de validade indicado
após abertura a 2-8°C:	12 semanas
no analisador MODULAR ANALYTICS E170:	6 semanas
no analisador Elecsys 2010:	6 semanas
no analisador Elecsys 1010:	4 semanas (guardado alternadamente no frigorífico e no analisador - temperatura ambiente 20-25°C; até 20 horas no total quando aberto)

### Colheita e preparação das amostras

Apenas as amostras indicadas em seguida foram testadas e consideradas aceitáveis.

O soro é colhido em tubos de amostra padrão ou com gel separador. Plasma tratado com heparina (lítio, sódio e amónio), EDTA-K<sub>3</sub> e citrato de sódio. Se utilizar plasma tratado com citrato de sódio, os resultados têm de ser corrigidos a +10%.

Critério: Recuperação dentro de 90-110% do valor sérico ou declive 0,9-1,1 + intercepção dentro de  $\pm 2 \times$  sensibilidade analítica + coeficiente de correlação  $> 0,95$ .

Estabilidade: 5 dias a 2-8°C, 3 meses a -20°C.<sup>15</sup>

Os diferentes tipos de amostras incluídos na lista foram testados com base numa selecção de tubos de colheita de amostras comercialmente disponíveis na altura em que o teste foi realizado, i.e. nem todos os tubos dos diferentes fabricantes disponíveis no mercado foram testados. Os sistemas de colheita de amostras de diferentes fabricantes podem, por sua vez, conter materiais diferentes que, em alguns casos, podem afectar os resultados dos testes. Ao utilizar amostras em tubos primários (sistemas de colheita de amostras), consulte as instruções do fabricante dos tubos.

As amostras que contêm precipitado têm de ser centrifugadas antes da realização do ensaio. Não utilize amostras inactivadas por calor. Não utilize amostras e controlos estabilizados com azida.

Antes da determinação, certifique-se de que as amostras dos pacientes, os calibradores e os controlos estão à temperatura ambiente (20-25°C).

Devido a possíveis efeitos de evaporação, as amostras, os calibradores e os controlos colocados no analisador deverão ser analisados no prazo de duas horas.

### Materiais fornecidos

Consulte a secção "Reagentes - soluções de trabalho".

### Materiais necessários (mas não fornecidos)

- Ref. 11776240, Elecsys CA 125 II CalSet, 4 x 1 ml
- Ref. 11776452, Elecsys PreciControl Tumor Marker, para 2 x 3 ml cada de PreciControl Tumor Marker 1 e 2
- Ref. 11732277, Elecsys Diluent Universal, 2 x 18 ml de diluente de amostras ou Ref. 03183971, Elecsys Diluent Universal, 2 x 40 ml de diluente de amostras
- Equipamento normal de laboratório
- Analisadores Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Acessórios para os analisadores Elecsys 1010 e 2010:

- Ref. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml de tampão do sistema
- Ref. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml de aditivo para água de lavagem
- Ref. 11933159, Adaptador para SysClean
- Ref. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvetes de reacção ou Ref. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 de cuvetes de reacção
- Ref. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pontas de pipeta

Acessórios para o analisador MODULAR ANALYTICS E170:

- Ref. 12135019, ProCell M, 1 x 2 l de tampão do sistema
- Ref. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 l de solução de limpeza para a célula de leitura
- Ref. 03023141, PC/CC-Cups, 50 cuvetes para pré-aquecimento do ProCell M e do CleanCell M antes de usar

- Ref. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml de solução de limpeza para finalização da análise e lavagem durante a mudança de reagentes
- Ref. 12102137, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 tabuleiros x 84 cuvetes de reacção ou pontas de pipeta, sacos para lixo
- Ref. 03023150, WasteLiner, sacos para lixo
- Ref. 03027651, SysClean Adapter M

Acessórios para todos os analisadores:

- Ref. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml de solução de limpeza do sistema

Apenas disponível nos EUA:

- Ref. 03046788, (EUA: 03044788) Elecsys CA 125 II CalCheck, 3 intervalos de concentração

### Realização do ensaio

Para assegurar a correcta execução do ensaio, é importante cumprir as instruções fornecidas neste documento para o analisador utilizado. Consulte o manual do operador apropriado para obter informações mais específicas sobre o ensaio feito no analisador.

A ressuspensão das micropartículas é efectuada automaticamente antes de usar. Introduza os parâmetros específicos do teste através dos códigos de barras dos reagentes. Se, em algum caso excepcional, não for possível ler o código de barras, o código numérico de 15 dígitos deverá ser introduzido manualmente.

**Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010:** Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20°C e coloque-os no disco dos reagentes (20°C) do analisador. Evite a formação de espuma. O sistema regula **automaticamente** a temperatura dos reagentes e a abertura/fecho dos frascos.

**Analisador Elecsys 1010:** Eleve a temperatura dos reagentes refrigerados até aprox. 20-25°C e coloque-os no disco dos reagentes/amostras do analisador (temperatura ambiente a 20-25°C). Evite a formação de espuma. **Abra** as tampas dos frascos **manualmente** antes de usar e **feche manualmente** depois de usar. Conserve a 2-8°C depois de usar.

### Calibração

**Rastreabilidade:** Este método foi padronizado contra o método Enzymun-Test CA 125 II. Por sua vez, este método foi padronizado contra o método CA 125 II RIA da Fujirebio Diagnostics.

Cada dispositivo de reagentes do teste Elecsys CA 125 II contém um código de barras com informações específicas para a calibração do lote de reagentes em questão. A curva principal previamente definida é adaptada ao analisador através do dispositivo Elecsys CA 125 II CalSet.

**Frequência das calibrações:** Uma calibração por lote de reagentes utilizando reagente recém-colocado (i.e., dentro de um máximo de 24 horas após ter sido registado no analisador). Devem ser feitas as seguintes recalibrações:

**Analisadores MODULAR ANALYTICS E170 e Elecsys 2010:**

- passado 1 mês (28 dias) quando se utiliza o mesmo lote de reagentes
- passados 7 dias (quando se utiliza o mesmo dispositivo de reagentes no analisador)

**Analisador Elecsys 1010:**

- com cada dispositivo de reagentes
- passados 7 dias (temperatura ambiente de 20-25°C)
- passados 3 dias (temperatura ambiente de 25-32°C)

**Para todos os analisadores:**

- conforme necessário: p. ex., em resultados de ensaios de controlo de qualidade fora dos limites especificados.

### Controlo de qualidade

Para o controlo de qualidade, utilize o Elecsys PreciControl Tumor Marker 1 e 2. Adicionalmente pode ser utilizado outro material de controlo adequado.

Efectue os controlos dos diversos intervalos de concentração como determinações simples, pelo menos uma vez em cada 24 horas, quando o teste estiver a ser utilizado, uma vez por dispositivo de reagentes e a seguir a cada calibração. Os intervalos e limites de controlo devem ser adaptados às exigências específicas de cada laboratório. Os valores obtidos devem situar-se dentro dos limites definidos.

Cada laboratório deve estabelecer as medidas correctivas a tomar no caso de os valores se situarem fora dos limites.



# CA 125 II

Antigénio 125 do cancro

**cobas****Cálculo**

O analisador calcula automaticamente a concentração de analito de cada amostra (em U/ml, U/l ou kU/l).

**Limitações – interferências**

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 1.129 µmol/l ou < 66 mg/dl), hemólise (Hb < 2,0 mmol/l ou < 3,2 g/dl), lipemia (Intralipid < 2.000 mg/dl) e biotina < 143 nmol/l ou < 35 ng/ml.

Critério: recuperação dentro de ± 10% do valor inicial.

Nos doentes em tratamento com doses elevadas de biotina (i.e. > 5 mg/dia), as amostras só deverão ser colhidas no mínimo 8 horas após a última administração de biotina.

Não foi observada interferência do factor reumatóide até uma concentração de 1.200 U/ml.

Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" em concentrações de CA 125 até 50.000 U/ml.

Foram efectuados testes in vitro com 27 fármacos frequentemente utilizados.

Não se encontrou qualquer interferência com o ensaio.

Tal como acontece com todos os testes que contêm anticorpos monoclonais de rato, este teste pode produzir resultados errados em amostras colhidas em pacientes tratados com este tipo de anticorpos (p. ex. OC 125) ou que os receberam para fins de diagnóstico.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para o ruténio.

O teste contém aditivos que minimizam estes efeitos.

Em casos isolados, podem ocorrer interferências devido a títulos extremamente elevados de anticorpos para a estreptavidina.

Quando o objectivo é o diagnóstico, os resultados devem ser sempre interpretados em conjunto com a anamnese do paciente, o exame clínico e outros resultados.

**Intervalo de medição**

0,600-5.000 U/ml (definido pelo limite de detecção inferior e pelo máximo da curva principal). Os valores inferiores ao limite de detecção são indicados como < 0,600 U/ml e os valores acima do intervalo de medição como > 5.000 U/ml (ou até 25.000 U/ml no caso das amostras diluídas 5 vezes).

**Diluição**

As amostras com concentrações de CA 125 acima do intervalo de medição podem ser diluídas com o Elecsys Diluent Universal. A diluição recomendada é de 1:5 (feita automaticamente pelos analisadores MODULAR ANALYTICS E170 ou Elecsys 1010/2010 ou manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 1.000 U/ml. Após a diluição manual, multiplique o resultado pelo factor de diluição. Após a diluição pelos analisadores, o software do analisador MODULAR ANALYTICS E170 e dos analisadores Elecsys 1010/2010 toma automaticamente em consideração a diluição ao calcular a concentração da amostra.

*Nota:* Em casos isolados, observam-se resultados não lineares dependentes da amostra em amostras diluídas quando as concentrações de analito das amostras ficam fora do intervalo de medição.

**Valores teóricos**

Estudos efectuados com o teste Elecsys CA 125 II em 593 amostras de mulheres saudáveis (pré e pós-menopausa) originaram um valor de 35 U/ml (percentil 95). Um resultado ≥ 35 U/ml é um indicador de que a doença continua presente (ver secção "Função").

Cada laboratório deve verificar a transferibilidade dos valores teóricos para a sua própria população de pacientes e, se necessário, determinar os seus próprios intervalos de referência.

**Dados específicos sobre o desempenho**

São apresentados a seguir dados representativos do desempenho nos analisadores. Os resultados podem diferir de laboratório para laboratório.

**Precisão**

A reprodutibilidade foi determinada com reagentes Elecsys, uma pool de soros humanos e controlos de acordo com um protocolo modificado (EP5-A) do NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards): 6 vezes por dia durante 10 dias (n = 60), precisão intra-ensaio no analisador MODULAR ANALYTICS E170 (n = 21). Obtiveram-se os seguintes resultados:

Elecsys 1010/2010		Precisão intra-ensaio		Precisão total	
Amostra	Média U/ml	DP U/ml	CV %	DP U/ml	CV %
Soro humano 1	7,83	0,26	3,3	0,33	4,2
Soro humano 2	38,3	0,82	2,1	1,17	3,1
Soro humano 3	70,8	1,46	2,1	1,75	2,5
PreciControl TM <sup>b1</sup>	39,0	0,75	1,9	0,99	2,5
PreciControl TM2	121,4	1,71	1,4	3,28	2,7

b) Tumor Marker

MODULAR ANALYTICS E170		Precisão intra-ensaio			Precisão total		
Amostra	Média U/ml	DP U/ml	CV %	Média U/ml	DP U/ml	CV %	
Soro humano 1	21,1	0,23	1,1	20,1	0,37	1,8	
Soro humano 2	198	1,39	0,7	199	3,43	1,7	
Soro humano 3	1816	29,3	1,6	1786	45,4	2,5	
PreciControl TM1	51,1	0,48	0,9	50,1	0,78	1,6	
PreciControl TM2	115	1,23	1,1	116	1,68	1,5	

**Sensibilidade analítica (limite de detecção inferior)**

0,60 U/ml

O limite de detecção representa o nível de analito mais baixo mensurável passível de ser distinguido de zero. É calculado como o valor situado dois desvios padrão (DP) acima do padrão mais baixo (calibrador principal, padrão 1 + 2 DP, precisão intra-ensaio, n = 21).

**Comparação dos métodos**

Uma comparação do teste Elecsys CA 125 II (y) com o método Fujirebio Diagnostics CA 125 II RIA (x) utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações:

Número de amostras medidas: 139

Passing/Bablok <sup>16</sup>	Regressão linear
$y = 0,93x + 5,57$	$y = 0,96x + 5,82$
$\tau = 0,81$	$r = 0,981$
$DP (dm68) = 3,41$	$Sy.x = 9,93$

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 4 e 500 U/ml.

**Especificidade analítica**

O teste do marcador tumoral Elecsys CA 125 II baseia-se nos anticorpos monoclonais M 11 e OC 125, que só estão disponíveis da empresa Fujirebio Diagnostics, nos titulares de licença e seus representantes. As características de desempenho do teste que utiliza estes anticorpos não podem ser aplicadas a métodos de testes que utilizam outros anticorpos.

**Bibliografia**

- Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, Klug TL. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Research 1986;46:6143-6148.
- Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981;68:1331.
- Kabawat, SE, Bast RC Jr, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. Am J Clin Pathol 1983;79:98-104.
- Bast RC, Klug TL, St. John E, Jenmison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1983;309:883-887.
- Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM, Knapp RC, Zurawski VR Jr. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res 1984;44:1048-1053.
- Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P, Meier W, Hofmann K, Fateh-Moghadam A. Significance of the tumor markers CA 125 II, CA 72-4, CASA and CYFRA 21-1 in ovarian carcinoma. Anticancer Res 1994;14(6B):2743-2746.



# CA 125 II

Antigénio 125 do cancro

cobas

7. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gyn Path* 1983;2:275-285.
8. Daoud E, Bodor G, Weaver Ch, Ladenson JH, Scott MG. (Washington University Case Conference) CA-125 Concentrations in Malignant and Nonmalignant Disease. *Clin Chem* 1991;37(11):1968-1974.
9. Kenemans P, Bon GG, Kessler A, Verstraeten AA, van Kamp GJ. Multicenter Technical and Clinical Evaluation of a Fully Automated Enzyme Immunoassay for CA 125. *Clin Chem* 1992;38/8:1466-1471.
10. Hasholzner U, Stieber P, Baumgartner L, Pahl H, Meier W, Fateh-Moghadam A. Methodological and Clinical Evaluation of Three Automatized CA 125 Assays Compared with CA 125 II RIA (Fujirebio). *Tumordiagn Ther* 1994;15:114-117.
11. Ruibal A, Encabo G, Martinez-Miralles E, et al. CA 125 seric levels in nonmalignant pathologies. *Bull Cancer (Paris)* 1984;71(2):145-146.
12. Zahner J, Schmitz FJ, Schmitz G, Reinauer H. CA 125 - ein Tumormarker in der Inneren Medizin? *Lab med* 1995;19:185-188.
13. Stieber P, Fateh-Moghadam A. Sensible Use of Tumormarkers. p.58 Dtsch: Tumormaker und ihr sinnvoller Einsatz. S. 56 Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 1536869 (engl), 1320947 (dtsh). ISBN 3-926725-07-9 dtsh/engl. Juergen Hartmann Verlag Marloffstein-Rathsberg (1993).
14. Van Dalen A. Quality Control and Standardization of Tumor Marker Tests. Letter to the Editor: *Tumor Biol* 1993;14:131-135.
15. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. List of Analytes; Preanalytical Variables. Brochure in: *Samples: From the Patient to the Laboratory*. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:8. ISBN 3-928865-22-6.
16. Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

## NOTA PARA O COMPRADOR: LIMITED LICENSE

A aquisição deste produto permite que o comprador o utilize exclusivamente para diagnóstico in vitro humano pela tecnologia ECL. Nenhuma patente geral ou outra licença de qualquer tipo, à excepção deste direito específico de uso de compra, é concedida por este meio. Este produto não pode ser usado pelo comprador na pesquisa/desenvolvimento em ciências da vida, em testes de auto-diagnóstico, na identificação/desenvolvimento de drogas ou em qualquer utilização ou teste veterinário, alimentar, de água ou ambiental.

Para mais informações, consulte o manual do operador adequado ao analisador, as folhas de aplicação respectivas, a informação do produto e os folhetos informativos de todos os componentes necessários.

As alterações ou os acréscimos significativos estão assinalados por uma barra de alteração na margem. As alterações dos parâmetros de teste do código de barras do reagente que já foram introduzidas devem ser editadas manualmente.  
©2005 Roche Diagnostics

CE

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

