

CA 19-9

Antígeno carboidrato 19-9

11776193 122

100 testes

cobas**Português****Nota**

O valor do CA 19-9 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 19-9 utilizado. Os valores de CA 19-9 obtidos nas amostras de pacientes através de outros procedimentos de teste não podem ser comparados directamente uns com os outros, pois podem originar interpretações médicas erróneas. Quando se muda de procedimento de doseamento do CA 19-9 durante a monitorização da terapêutica, os valores de CA 19-9 obtidos com o novo procedimento devem ser confirmados através de medições paralelas com os dois métodos.

Função

Imunoensaio para a determinação quantitativa in vitro do CA 19-9 em soro e plasma humanos.

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

Os valores medidos do CA 19-9 são definidos através do uso do anticorpo monoclonal 1116-NS-19-9. Medem-se os determinantes reactivos 1116-NS-19-9 num glicolípido com um peso molecular aproximado de 10.000 daltons. Esta mucina corresponde a um hapteno dos determinantes do grupo sanguíneo Lewis-a e é um componente de uma série de células das membranas das mucosas.^{1,2}

3 a 7% da população apresenta a configuração do grupo sanguíneo Lewis a-negativo/b-negativo, não sendo capaz de expressar a mucina com o determinante reactivo CA 19-9. Este facto tem de ser tomado em linha de conta na interpretação dos resultados.³

A mucina ocorre nos epitélios gástrico, intestinal e pancreático do feto. Podem também observar-se concentrações reduzidas no tecido adulto do fígado, pulmões e pâncreas.^{3,4}

Os valores do ensaio do CA 19-9 são úteis no diagnóstico diferencial e na monitorização dos pacientes com carcinoma do pâncreas (70 a 87% de sensibilidade).^{5,6,7} Não existe qualquer correlação entre a massa tumoral e os valores do ensaio do CA 19-9. Contudo, os pacientes com níveis séricos de CA 19-9 superiores a 10.000 U/ml apresentam, quase sempre, metástases distais.³

A determinação do CA 19-9 não pode ser utilizada para detecção precoce do carcinoma do pâncreas.^{8,9,10}

No carcinoma hepatobiliar, os valores do CA 19-9 apresentam uma sensibilidade de 50 a 75%. É aconselhável a determinação concomitante de CA 72-4 e de CEA nos casos de carcinoma gástrico. No carcinoma colorectal, basta a determinação de CEA; a determinação de CA 19-9 pode ser útil em casos de CEA negativos, que são muito raros.³

Dado que a mucina é excretada exclusivamente através do fígado, mesmo a colestase mais ligeira pode estar na base de níveis séricos de CA 19-9 claramente elevados em alguns casos. Também se observam valores elevados de CA 19-9 numa série de doenças benignas e inflamatórias do aparelho gastrointestinal e do fígado, bem como na fibrose cística.^{3,6,7}

Princípio do teste

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

- 1ª incubação: 10 µl de amostra, um anticorpo monoclonal biotinilado específico anti-CA 19-9 e um anticorpo monoclonal específico anti-CA 19-9 marcado com complexo de ruténio^a 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)₃²⁺)

Reagentes - soluções de trabalho

Dispositivo de reagentes Elecsys CA 19-9, Ref. 11776193 - 100 testes

- M Micropartículas revestidas de estreptavidina (tampa transparente), 1 frasco, 6,5 ml:
Micropartículas revestidas de estreptavidina, 0,72 mg/ml, capacidade de fixação: 470 ng biotina/mg micropartículas; conservante.
- R1 Anticorpo anti-CA 19-9-biotina (tampa cinzenta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpos monoclonais biotinilados anti-CA 19-9 (ratinho) 3 mg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 6,5; conservante.
- R2 Anticorpo anti-CA 19-9-Ru(bpy)₃²⁺ (tampa preta), 1 frasco, 10 ml:
Anticorpo monoclonal anti-CA 19-9 (ratinho) marcado com complexo de ruténio 4 mg/l; tampão fosfato 100 mmol/l, pH 6,5; 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 19-9 **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:	8 semanas
nos analisadores MODULAR ANALYTICS E170:	6 semanas
nos analisadores Elecsys 2010:	8 semanas
nos analisadores 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 tubos com gel separador.

Plasma tratado com heparina-Li, -Na, -NH₄⁺ e EDTA-K₃. O plasma tratado com citrato de sódio não pode ser utilizado.

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

Estabilidade: 30 dias a 2-8°C, 3 meses a -20°C.¹¹

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. 11776215, Elecsys CA 19-9 CalSet, para 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

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 19-9.

Cada dispositivo de reagentes do teste Elecsys CA 19-9 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 19-9 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.

Cálculo

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

Limitações – interferências

O ensaio não é afectado pela icterícia (bilirrubina < 1.129 µmol/l ou < 66 mg/dl), hemólise (Hb < 1,4 mmol/l ou < 2,2 g/dl), lipemia (Intralipid < 1.500 mg/dl) e biotina < 100 ng/ml.

Critério: Recuperação dentro de ± 15% 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 1.500 UI/ml.

Não foi observado qualquer efeito "high-dose hook" em concentrações de CA 19-9 até 500.000 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 ou que os receberam para fins de diagnóstico.

O teste contém aditivos que minimizam estes efeitos.

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

0,600-1.000 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 > 1.000 U/ml (ou até 10.000 U/ml no caso das amostras diluídas 10 vezes).

Diluição

As amostras com concentrações de CA 19-9 acima do intervalo de medição podem ser diluídas com o Elecsys Diluent Universal. A diluição recomendada é de 1:10 (feita automaticamente pelos analisadores).



CA 19-9

Antigénio carboidrato 19-9

cobas

MODULAR ANALYTICS E170 y Elecsys 1010/2010 ou manualmente). A concentração da amostra diluída tem de ser > 50 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.

Valores teóricos

De 381 amostras de indivíduos saudáveis (n = 187) e dadores de sangue (n = 194), foram obtidos os seguintes valores de CA 19-9:

27 U/ml (percentil 95°)

34 U/ml (percentil 97,5°)

39 U/ml (percentil 99°)

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	
	Média U/ml	DP U/ml	CV %	DP U/ml	CV %
Amostra					
Soro humano 1	11,1	0,40	3,6	0,45	4,1
Soro humano 2	46,6	1,52	3,3	1,75	3,8
Soro humano 3	185,4	5,31	2,9	5,42	2,9
PreciControl TM ^b 1	19,2	0,85	4,4	0,93	4,8
PreciControl TM2	60,6	1,75	2,9	2,28	3,8

b) TM = Tumor Marker

MODULAR ANALYTICS E170	Precisão intra-ensaio			Precisão total		
	Média U/ml	DP U/ml	CV %	Média U/ml	DP U/ml	CV %
Amostra						
Soro humano 1	5,20	0,10	1,9	5,57	0,45	8,0
Soro humano 2	30,2	0,47	1,6	30,6	0,72	2,3
Soro humano 3	379	9,27	2,5	371	10,0	2,7
PreciControl TM1	21,1	0,34	1,6	21,4	0,56	2,6
PreciControl TM2	76,6	0,89	1,2	76,3	1,42	1,9

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 19-9 (y) com o método Enzymun-Test CA 19-9 (x) utilizando amostras clínicas, teve como resultado as seguintes correlações:

Número de amostras medidas: 78

Passing/Bablok¹² Regressão linear

y = 0,99x + 0,87

y = 0,99x + 2,68

τ = 0,766

r = 0,944

DP (md68) = 4,46

Sy.x = 11,9

As concentrações das amostras variaram entre aprox. 4,5 e 216 U/ml.

Especificidade analítica

O ensaio do marcador tumoral Elecsys CA 19-9 baseia-se no anticorpo monoclonal 1116-NS-19-9, que só está disponível na 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

- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fulner P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 1979;5:957-972.
- Hansson GC, Zopf D. Biosynthesis of the cancer-associated sialyl-Lea antigen. *J Biol Chem* 1985;260:9388-9392.
- Stieber P, Fateh-Moghadam A. Sensible Use of Tumormarkers. Dtsch: Tumormaker und ihr sinnvoller Einsatz. Boehringer Mannheim, Cat. No. 1536869 (engl), 1320947 (dtsc). ISBN 3-926725-07-9 dtsc/engl. Juergen Hartmann Verlag Marloffstein-Rathsberg (1993).
- Herlyn M, et al. Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. Presence of antigen in sera of patients with colorectal, gastric and pancreatic carcinoma. *J Clin Immunol* 1982;2:135-140.
- Ritts RE Jr, Del Villano BC, Go VLV, Herbermann RB, Klug TL, Zurawski VR Jr. Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984;33:339-345.
- Farini R, et al. CA 19-9 in the differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:429-432.
- Safi F, Roscher R, Beger HG. The clinical relevance of the tumor marker CA 19-9 in the diagnosing and monitoring of pancreatic carcinoma. *Bull Cancer Paris* 1990;77(1):83-91.
- Steinberg WM, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:343-349.
- Fritsche HA Jr, Gelder FB. Serum tumor markers for pancreatic carcinoma. *Immunol-Ser* 1990;53:289-296.
- Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85(4):350-355.
- 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 3-928865-22-6:10-11.
- 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 exceção 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



Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

