



ichroma™ Cyfra21-1

USO PRETENDIDO

O **ichroma™ Cyfra21-1** é um imunoenensaio fluorescente (FIA) para determinação quantitativa de Cyfra21-1 em soro/plasma humano. Este teste é útil como auxílio no diagnóstico de pacientes de câncer.

Uso somente em diagnóstico *in vitro*.

INTRODUÇÃO

Cyfra21-1 é um fragmento de Citoqueratina-19, um tipo de queratina, também conhecido como Queratina-19. Cyfra21-1 é solúvel no soro e expresso em todos os fluidos corporais. Está particularmente relacionado a células epiteliais, sendo utilizado como marcador tumoral de câncer de pulmão. É um marcador sensível e específico de CPCNP (Carcinoma pulmonar de células não-pequenas), especialmente do subtipo celular escamoso.¹⁻³ Além disso, é relatado que Cyfra21-1 está aumentado em doenças pulmonares benignas, como a PAP (proteínose alveolar pulmonar) autoimune, bem como câncer de bexiga e câncer de mama.⁴ Tal fato dificultou o uso da determinação sérica de Cyfra21-1 para diagnóstico concreto de câncer de pulmão. Entretanto, uma vez que foi apresentado como marcador de câncer de pulmão em 1993, pesquisas acerca de sua utilidade têm sido realizadas, e muitos estudos reconhecem seu valor como marcador de carcinoma pulmonar de células não-pequenas. Os níveis séricos de Cyfra21-1 têm sido úteis em monitorar a recorrência de câncer em indivíduos.⁵ A avaliação da Cyfra21-1 pré-tratamento fornece aos médicos informações prognósticas relevantes sobre os pacientes tratados com medicamentos.⁶ Portanto, a medição contínua dos níveis sanguíneos de Cyfra21-1 durante a imunoterapia pode auxiliar os médicos a avaliarem os resultados do tratamento precoce e, principalmente, diferenciar a progressão real da doença de uma pseudo progressão.

PRINCÍPIO

O teste utiliza um método de imuno detecção do tipo sanduíche.

O anticorpo detector presente no tampão se liga ao antígeno presente na amostra, formando complexos antígeno-anticorpo que migram para a matriz de nitrocelulose para serem capturados pela streptavidina imobilizada na tira de teste.

Quanto mais antígeno estiver presente na amostra, mais complexos antígeno-anticorpo serão acumulados na tira teste, levando a uma maior intensidade do sinal da fluorescência do anticorpo detector, a qual é processada no instrumento para testes ichroma™ mostrando a concentração de Cyfra21-1 na amostra.

COMPONENTES

ichroma™ Cyfra21-1 consiste em 'Cassetes', 'Tubos Detectores', e 'Diluyente do Detector'.

- O cassete contém uma tira teste, a membrana que apresenta streptavidina na linha teste e IgG de coelho na linha controle. Cada cassete é individualmente selado em um invólucro de folha de alumínio contendo um dessecante. Os invólucros de alumínio estão embalados em uma caixa.
- O detector contém 2 grânulos contendo conjugado fluorescente anti-Cyfra21-1 humana, conjugado biotina-anti-Cyfra21-1 humana, conjugado fluorescente anti-IgG de coelho, albumina de soro bovino (BSA), sacarose como estabilizante, azul de bromofenol, IgG de camundongo como bloqueador e azida

sódica como conservante em tampão Tris-HCl. Todos os detectores estão embalados em uma bolsa.

- O diluyente do detector contém Tween20 como surfactante, NaCl e azida sódica como conservante em solução tampão fosfato-salina (PBS), e é pré-dispensado em um frasco. O diluyente do detector é embalado em uma caixa.

ALERTAS E PRECAUÇÕES

- Uso somente em diagnóstico *in vitro*.
- Seguir cuidadosamente as instruções e procedimentos descritos nesta Instrução de Uso.
- Usar somente amostras frescas e evitar exposição direta à luz do sol.
- Os números dos lotes de todos os componentes do teste (cassete, tubo detector, diluyente do detector e ID chip) devem ser correspondentes.
- Não misturar materiais de diferentes lotes do produto ou usar o produto após a data de validade, em qualquer um dos casos poderá oferecer resultados incorretos.
- Não reutilizar o cassete ou o tubo detector. Um cassete deve ser utilizado para o teste de apenas uma amostra. O tubo detector deve ser utilizado para o processamento de apenas uma amostra.
- O cassete deve permanecer em seu invólucro original até imediatamente antes do uso. Não usar o cassete caso o invólucro esteja danificado ou aberto.
- Amostras congeladas devem ser descongeladas uma única vez. Para o transporte, as amostras devem ser embaladas de acordo com as normas locais. Amostras com hemólise e/ou hiperlipemia severas não devem ser utilizadas.
- Caso os componentes e/ou a amostra estejam armazenados em refrigeração, **deixe o cassete, o tubo detector, o diluyente do detector e a amostra atingirem a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos antes de sua utilização.**
- Os instrumentos para testes ichroma™ podem gerar leve vibração durante o uso.
- Os cassetes, os tubos detectores, o diluyente do detector e as ponteiras usados devem ser manuseados cuidadosamente e descartados por um método apropriado conforme as normas locais.
- O tubo detector e o diluyente do detector contêm azida sódica (NaN₃), e podem causar sérios problemas de saúde como convulsões, diminuição da pressão sanguínea e frequência cardíaca, perda de consciência, dano pulmonar e falha respiratória. Evite o contato com pele, olhos e roupas. Em caso de contato, lave a área imediatamente com água corrente.
- Não foi observada interferência por biotina no **ichroma™ Cyfra21-1** quando a concentração de biotina na amostra foi menor que 100 ng/mL. Se o paciente estiver tomando biotina em uma dose superior a 0,03 mg/dia, recomenda-se que o teste seja realizado 24 horas após a descontinuação da administração da biotina.
- O kit **ichroma™ Cyfra21-1** irá fornecer resultados precisos e confiáveis se sujeito às seguintes condições:
 - O kit **ichroma™ Cyfra21-1** deve ser usado somente em conjunto com o instrumento para testes ichroma™.
 - O kit **ichroma™ Cyfra21-1** deve ser usado somente com os anticoagulantes recomendados.

Anticoagulantes recomendados

K₂ EDTA, K₃ EDTA, Heparina Sódica

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

- O teste pode apresentar resultado(s) falso-positivo devido à reação cruzada e/ou adesão não-específica de certos componentes da amostra aos anticorpos detectores/captura.
- O teste pode apresentar resultado(s) falso-negativo. A não-

responsividade do antígeno aos anticorpos é mais comum onde o epítipo é mascarado por algum componente desconhecido, de modo a não ser detectado ou capturado pelos anticorpos. A instabilidade ou degradação do antígeno com o tempo e/ou temperatura pode levar ao resultado falso-negativo, uma vez que se torna irreconhecível pelos anticorpos.

- Outros fatores podem interferir no teste e levar a resultados errôneos, tais como erros de procedimento/técnico, degradação dos componentes do teste/reagentes ou presença de substâncias interferentes nas amostras-teste.
- Qualquer diagnóstico clínico baseado no resultado do teste deve ser suportado pela avaliação de um médico, incluindo sintomas clínicos e outros resultados relevantes.

ARMAZENAGEM E ESTABILIDADE

Componente	Temperatura	Validade	Nota
Cassete	2 - 30 °C	20 meses	Uso único
Tubo Detector	2 - 30 °C	20 meses	Uso único
Diluyente do Detector	2 - 30 °C	20 meses	Fechado
		20 meses	Aberto

- Após a abertura da embalagem do cassete, o teste deve ser realizado imediatamente.

MATERIAIS FORNECIDOS

Componentes do kit **ichroma™ Cyfra21-1**:

- Caixa do cassete:
 - Cassetes 25
 - Tubos Detectores 25
 - Diluyente do Detector 1
 - ID Chip 1
 - Instrução de uso 1

MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

Os itens seguintes podem ser adquiridos separadamente do kit **ichroma™ Cyfra21-1**.

- Instrumentos para testes **ichroma™** :
 - **ichroma™ II**
 - **ichroma™ III**
 - **ichroma™ M2**
 - **ichroma™-50**
 - **ichroma™-50 PLUS**
- **Boditech Cyfra21-1 Control**

Por favor, contate a **BIOSYS LTDA.** para maiores informações.

COLETA E PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Os tipos de amostras utilizados com o kit **ichroma™ Cyfra21-1** são **soro/plasma humano**.

- É recomendado testar as amostras dentro de 24 horas após a coleta quando forem armazenadas à temperatura ambiente.
- As amostras de soro e plasma devem ser separadas por centrifugação do sangue total dentro de 3 horas após a coleta.
- As amostras (soro, plasma) podem ser armazenadas por 1 semana a 2-8°C antes da realização do teste. Se um período maior que 1 semana de armazenamento for necessário, as amostras de soro e plasma devem ser imediatamente congeladas a -20°C.
- As amostras de soro ou plasma congeladas a -20°C por até 3 meses não apresentam diferença de desempenho.
- O congelamento e descongelamento sucessivos podem resultar em mudanças nos valores do teste. Não congele uma amostra congelada previamente.

CONFIGURAÇÃO DO TESTE

- Verifique os componentes do kit **ichroma™ Cyfra21-1**: Cassetes,

Tubos Detectores, Diluyente do Detector, ID Chip e Instrução de Uso.

- Assegure que o número do lote do cassete é o mesmo do tubo detector, do diluyente do detector, assim como o do ID Chip.
- Se armazenados na geladeira, mantenha o cassete, o tubo detector e o diluyente do detector a **temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos antes da realização do teste**. Coloque-os sobre uma superfície limpa, isenta de poeira e plana.
- Ligue o equipamento para testes **ichroma™**.
- Insira o ID Chip na porta para ID Chip do equipamento.
(Favor consultar o 'Manual de Operações para Instrumentos de Testes **ichroma™**' para obter informação completa e instruções de operação.)

PROCEDIMENTO DO TESTE

► **ichroma™ II, ichroma™ M2**

Modo Multi Teste

- 1) Transfira 150 µL do diluyente do detector com o auxílio de uma pipeta para o tubo detector contendo 2 grânulos. Quando o grânulo estiver completamente dissolvido no tubo, significa que o tampão de detecção foi formado.
(O tampão de detecção deve ser usado imediatamente dentro de 30 segundos).
- 2) Transfira 10 µL de amostra (soro/plasma/controle) utilizando uma pipeta para o tubo detector.
- 3) Feche a tampa do tubo detector e homogenize a amostra vigorosamente por agitação cerca de 20 vezes.
(A mistura da amostra deve ser usada imediatamente dentro de 30 segundos).
- 4) Pipete 75 µL da mistura da amostra e dispense-a no poço de amostra do cassete.
- 5) Mantenha o cassete à temperatura ambiente por 12 minutos.
⚠ Escaneie o cassete carregado com a amostra imediatamente após o término do tempo de incubação. Caso não seja feito, poderão ocorrer resultados inexatos.
- 6) Para realizar a leitura, insira o cassete no suporte do equipamento para testes **ichroma™**. Verifique a posição adequada do cassete antes de inseri-lo no suporte. Uma seta está marcada no cassete especialmente para este propósito.
- 7) Pressione o botão "Start" no instrumento para testes **ichroma™** para iniciar o processo de escâner. (**ichroma™ M2** inicia o teste imediatamente após inserção do cassete.)
- 8) O instrumento para testes **ichroma™** iniciará a leitura do cassete imediatamente.
- 9) Leia o resultado do teste na tela do instrumento para testes **ichroma™**.

Modo de Teste Único

- 1) O procedimento do teste é o mesmo para Modo Multi Teste do item 1) ao item 4).
- 2) Insira o cassete carregado com a amostra no suporte para cassetes do instrumento para testes **ichroma™**. Verifique a posição adequada do cassete antes de inseri-lo no suporte. Uma seta está marcada no cassete especialmente para este propósito.
- 3) Pressione o botão 'Start' no instrumento para testes **ichroma™**. (O **ichroma™ M2** inicia o teste imediatamente após a inserção do cassete).
- 4) O cassete será carregado para o interior do instrumento para teste **ichroma™** e será automaticamente escaneado após 12 minutos.
- 5) Leia o resultado do teste na tela do instrumento para testes **ichroma™**.

► **ichroma™ III**

- 1) O procedimento de teste é o mesmo que o 'Modo de Teste Único'.

► **ichroma™-50, ichroma™-50 PLUS**

- 1) Insira a ponteira da estação para ponteiras.
- 2) Insira o tubo detector na estação para reagente e cubra-a para segurar o tubo detector no local.
- 3) Abra a tampa do diluente do detector e insira-o na estação do diluente.
- 4) Insira o suporte para cassetes contendo os cassetes na estação para cassetes.
- 5) Insira o tubo com a amostra no rack para tubos de coleta e coloque-o na estação de amostragem (parte de carregamento).
- 6) Aperte o botão localizado na parte superior da região do número do teste do cassete e selecione o ID Chip que deseja usar.
- 7) Quando o cassete selecionado estiver ativado, selecione o número do teste do cassete.
- 8) Aperte o botão localizado no lado superior da região de reagente, para selecionar o ID Chip.
- 9) Quando o cassete selecionado estiver ativado, selecione o número do tubo detector.
- 10) Defina o número de ponteiras.
- 11) Aperte o botão 'Start' na parte superior esquerda na tela principal para iniciar o teste.

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

- O instrumento para testes ichroma™ calcula o resultado do teste automaticamente e exibe a concentração de Cyfra21-1 na amostra em termos de ng/mL.
- Valor de corte: 3,3 ng/mL
- Faixa de medição: 1-500 ng/mL

CONTROLE DE QUALIDADE

- Testes de controle de qualidade são parte das boas práticas laboratoriais para confirmar os resultados esperados e a validade do ensaio e devem ser realizados em intervalos regulares.
- O controle de qualidade também deve ser realizado sempre que houver alguma dúvida em relação à validade dos resultados.
- Os controles não são fornecidos com o kit **ichroma™ Cyfra21-1**. Para mais informações sobre a obtenção dos controles, entre em contato com a [BioSys Ltda.](#)
(Por favor, consulte as instruções de uso do kit do controle.)

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

■ **Sensibilidade Analítica**

- Limite do Branco (LoB) 0,26 ng/mL
- Limite de Detecção (LoD) 0,37 ng/mL
- Limite de Quantificação (LoQ) 1,00 ng/mL

■ **Especificidade Analítica**

- Interferência
Os materiais interferentes listados na tabela a seguir foram adicionados às amostras teste nas concentrações descritas abaixo. Os resultados obtidos com o **ichroma™ Cyfra21-1** não apresentaram interferência significativa com esses materiais.

Material de interferência	Concentração
Hemoglobina	1000 mg/dL
Bilirrubina, não-conjugada	0,7 mM/L
Triglicerídeos	50 g/L
Ácido Ascórbico	0,3 mM/L
Glicose	1000 mg/dL
Colesterol	400 mg/dL
Biotina	100 ng/mL

- **Reatividade cruzada**

As biomoléculas listadas na tabela a seguir foram adicionadas às amostras teste em concentrações muito maiores que os níveis

fisiológicos normais no sangue. Os resultados obtidos com o **ichroma™ Cyfra21-1** não apresentaram reação cruzada significativa com essas biomoléculas.

Material de reatividade cruzada	Concentração
CEA	500 ng/mL
CA19-9	5000 U/mL
CA125	5000 U/mL
PSA	400 ng/mL
AFP	800 ng/mL

■ **Precisão**

- **Estudo unicêntrico**

Repetibilidade (precisão na corrida)

Precisão no laboratório (precisão total)

Precisão lote a lote

3 lotes do **kit ichroma™ Cyfra21-1** foram testados por 20 dias. Cada material padrão foi testado 2 vezes por dia. Para cada teste, cada material foi testado em duplicata.

- **Estudo multicêntrico**

Reprodutibilidade

1 lote do **ichroma™ Cyfra21-1** foi testado por 5 dias em 3 locais diferentes (1 pessoa por local, 1 instrumento por local). Cada material padrão foi testado 1 vez em 5 replicatas por dia.

Estudo unicêntrico						
Cyfra21-1 [ng/mL]	Repetibilidade		Precisão no laboratório		Precisão lote a lote	
	Média	CV (%)	Média	CV (%)	Média	CV (%)
3	3,01	5,33	3,01	5,64	3,01	5,47
30	29,89	5,83	29,75	5,95	29,91	5,69
250	247,64	5,74	246,02	5,93	248,59	6,15

Estudo multicêntrico			
Cyfra21-1 [ng/mL]	Reprodutibilidade		
	Média	Desvio Padrão	CV (%)
3	3,00	0,16	5,43
30	29,86	1,67	5,60
250	251,53	14,34	5,70

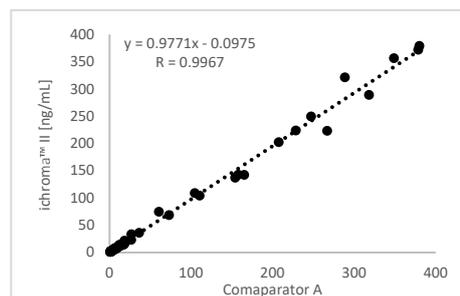
■ **Acurácia**

A acurácia foi confirmada testando 3 lotes diferentes **ichroma™ Cyfra21-1**. Os testes foram repetidos 10 vezes em cada concentração do controle padrão.

Cyfra21-1 [ng/mL]	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Média	Recuperação (%)
250,00	245,19	245,13	233,03	241,11	96%
225,30	207,72	221,63	219,15	216,17	96%
174,00	174,69	178,07	172,82	175,19	101%
79,00	73,55	76,07	72,16	73,92	94%
27,70	29,04	26,68	28,09	27,94	101%
3,00	2,88	2,95	2,99	2,94	98%

■ **Comparabilidade**

A concentração de Cyfra21-1 em 100 amostras clínicas foi quantificada de modo independente com o **ichroma™ Cyfra21-1 (ichroma™ II)** e com o **Comparador A**, conforme indicado nos respectivos procedimentos. Os resultados dos testes foram comparados e a sua comparabilidade investigada por regressão linear e pelo coeficiente de correlação (R). Os resultados estão apresentados a seguir.



GARANTIA

Esta instrução de uso deve ser lida atentamente antes da utilização do produto e as instruções nela contidas devem ser rigorosamente cumpridas. A confiabilidade dos resultados do teste não poderá ser garantida em caso de desvio às instruções.

DESCARTE

Seguir as disposições da resolução sobre o regulamento técnico para gerenciamento de resíduos de serviços de saúde, bem como outras práticas de biossegurança equivalentes.

REFERÊNCIA

1. Wang R, Wang G, Zhang N, Li X, Liu Y. Clinical evaluation and cost-effectiveness analysis of serum tumor markers in lung cancer. *Biomed Res Int* 2013; 2013:195692.
2. Park SY, Lee JG, Kim J, Park Y, Lee SK, Bae MK, et al. Preoperative serum CYFRA 21-1 level as a prognostic factor in surgically treated adenocarcinoma of lung. *Lung Cancer* 2013;79:156-60.
3. Stieber P, Bodenmüller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Ofenloch-Hähnle B, et al. Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small cell lung cancer. *Clin Biochem* 1993;26:301
4. Arai T., Inoue Y., Sugimoto C. et al. (2014) CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology* 19, 246–252 10.1111/resp.12210
5. P Stieber 1, A Zimmermann, J Reinmiedl, C Müller, H Hoffmann, H Dienemann, et al. CYFRA 21-1 in the early diagnosis of recurrent disease in non small cell lung carcinomas (NSCLC). *Anticancer Res.* Jul-Aug 1999;19(4A):2665-8.
6. Dall’Olio FG, Abbati F, Facchinetti F, et al.. CEA and CYFRA 21-1 as prognostic biomarker and as a tool for treatment monitoring in advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920952994.

Observação: Favor consultar a tabela abaixo para identificar os diversos símbolos:

	Quantidade suficiente para <n> ensaios
	Consultar as instruções para utilização
	Validade
	Código do lote
	Número de catálogo
	Cuidado, consulte documentos anexos
	Fabricante
	Representante autorizado da Comunidade Europeia
	Produto para a saúde para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Limite de temperatura
	Não reutilizar
	Este produto cumpre as exigências da Diretiva 98/79/CE relativa aos dispositivos médicos para diagnóstico <i>in vitro</i>

Boditech Med Incorporated
 43, Geodudanji 1-gil, Dongnae-myeon, Chuncheon-si, Gang-won-do
 Republic of Korea
 Tel: +(82) -33-243-1400
 Fax: +(82) -33-243-9373
www.boditech.co.kr

Fabricado por: Boditech Med Incorporated
Importado e Distribuído por: BioSys Ltda
Rua Coronel Gomes Machado, 358, Centro, Niterói, RJ
Cep: 24020-112
CNPJ: 02.220.795/0001-79
MS – nº 10350840446
SAC: +55 21 3907-2534 / 0800 015 1414
sac@biosys.com.br www.biosys.com.br