

**CEA****Antígeno Carcinoembrionário (CLIA)****Informações do pedido**

Número do catálogo	Tamanho da embalagem
CEA111	Testes 2x50
CEA112	Testes 2x100
CEA113	Testes 2x30

**Uso pretendido**

O ensaio CEA da série CL é um Imunoensaio quimioluminescente (CLIA) para determinação quantitativa de antígeno carcinoembrionário (CEA) em soro humano ou plasma.

**Resumo**

O antígeno carcinoembrionário (CEA), descrito pela primeira vez em 1965 por Gold e Freedman, é um antígeno associado a um tumor.<sup>1,2</sup> Genes que codificam o CEA localizados no cromossomo 19, é uma espécie de compostos ricos em proteína de polissacarídeo, os estudos mostram que os componentes de CEA contêm fucose, manose, galactose e ácido siálico.<sup>3</sup>

O CEA é encontrado principalmente no trato gastro-intestinal do feto e no soro fetal. Também ocorre em pequenas quantidades no intestino, pâncreas e tecido hepático de adultos saudáveis. A formação de CEA é reprimida após o nascimento e, por conseguinte, os valores de CEA no soro são dificilmente mensuráveis em adultos saudáveis. Alta concentração de CEA é frequentemente encontrada em casos de adenocarcinoma colorretal.<sup>5</sup> O resultado dos estudos clínicos indicam que o CEA, embora originalmente entendido como específico para câncer do trato digestivo<sup>6</sup> também pode ser elevado em outras doenças malignas e não malignas em alguns distúrbios. Elevações ligeiras e moderadas de CEA ocorrem em doenças benignas do intestino, do pâncreas, do fígado e dos pulmões.<sup>7-9</sup> Assim, o CEA não é o marcador específico de tumores malignos. No entanto, a detecção de CEA no sangue indica o crescimento do tumor.<sup>10</sup> Após a ressecção do tumor, o nível de CEA deve ser inferior até ao normal. Um valor de CEA persistentemente crescente pode estar associado com a doença maligna progressiva e uma resposta terapêutica deficiente.<sup>10, 11</sup> Essa situação indica a recorrência local ou metástases à distância de células cancerosas. Estudos têm demonstrado que níveis elevados de CEA sérico preveem recorrência de câncer colorretal e metástases hepáticas, mais cedo do que exames clínicos e de imagem.<sup>12, 13</sup> Portanto, pacientes com aumento do nível de CEA devem fazer novamente um exame físico completo. O kit de reagentes de CEA (CLIA) é utilizado principalmente para acompanhamento da condição do tumor ou câncer, não é recomendado para o diagnóstico de tumores malignos, e não deve ser utilizado para o rastreio geral de tumor.

**Princípio do ensaio**

O ensaio de CEA da série CL é um ensaio sanduíche de dois locais para determinar o nível de CEA.

No primeiro passo, a amostra, as micropartículas paramagnéticas revestidas com anticorpo monoclonal anti-CEA (rato) e anticorpos anti-CEA monoclonal (rato)-conjugado de fosfatase alcalina são adicionados em um recipiente de reação. Após a

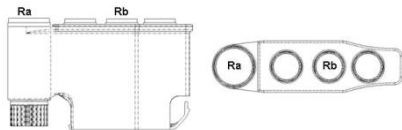
incubação, o CEA presente na amostra liga-se tanto às micropartículas revestidas do anticorpo anti-CEA como ao anticorpo anti-CEA conjugado de fosfatase alcalina marcado para formar um complexo de sanduíche. A micropartícula é fixada magneticamente enquanto outras substâncias não ligadas são removidas por lavagem.

No segundo passo, a solução de substrato é adicionada ao recipiente de reação. Ela é catalisada por anticorpo anti-CEA (rato)-conjugado de fosfatase alcalina no imunocomplexo retido na micropartícula. A reação de quimioluminescência resultante é medida como unidades relativas de luz (RLU) por um fotomultiplicador incorporado no sistema. A quantidade de CEA presente na amostra é proporcional às unidades relativas de luz (RLUs) geradas durante a reação. A concentração de CEA pode ser determinada através de uma curva de calibração.

**Componentes do reagente**

Ra	Micropartículas paramagnéticas revestidas com anticorpo monoclonal anti-CEA (rato) em tampão de TRIS com conservantes.
Rb	Monoclonal anti-CEA anticorpo (rato)-alcalina conjugado de fosfatase em tampão de MES com conservantes.

A posição de cada componente do reagente é mostrada na figura abaixo (vista frontal à esquerda e vista de cima à direita):

**Armazenamento e estabilidade**

O kit de reagentes de CEA fechado (CLIA) é estável até a data de validade indicada, quando armazenados a 2-8°C. O kit de reagentes de CEA (CLIA) pode ser armazenado e utilizado a bordo por no máximo 56 dias após a abertura a 2-8°C.

**Preparação do reagente**

Ra: Pronto para usar

Rb: Pronto para usar

**Materiais necessários, mas não fornecidos**

Analizador de Imunoensaio por Quimioluminescência Série CL Mindray

N.º do cat. CEA211: Calibradores de CEA Mindray, 1x2,0 mL para cada calibrador CO, C1 e C2.

N.º do cat. CEA212: Calibradores de CEA Mindray, 1x1,2 mL C0, 1x1,0 mL C1 e 1x1,0 mL C2.

N.º do cat. TML321/TML322/TML323/TML324: Multicontrol do Marcador de Tumor (L), 1x5,0 mL/3x5,0 mL/6x5,0 mL/12x5,0 mL.

N.º do cat. TMH321/TMH322/TMH323/TMH324: Multicontrol do Marcador de Tumor (H), 1x5,0 mL/3x5,0 mL/6x5,0 mL/12x5,0 mL.

N.º do cat. WB411: Tampão de Lavagem Mindray, 1x10 L.

N.º do cat. CS511/CS512: Solução de Substrato Mindray, 4x115 mL/4x75 mL.

Recipientes de Reação Mindray

**Instrumento aplicável**

Analizador de Imunoensaio de Quimioluminescência Mindray Série CL.

**Coleta e Preparação do Espécime**

colhido em EDTA, heparina lítica e ou sódica são recomendados para este ensaio.

Centrifugue as amostras após a formação do coágulo ser finalizada. Transfira os sobrenadantes para dentro de tubos para armazenamento ou teste dentro de duas horas após a centrifugação.

As amostras devem ser testadas o mais rápido possível após sua coleta. Se o teste não for concluído dentro de 8 horas, as amostras devem ser bem fechadas e refrigerada a 2-8°C. Se o teste atrasar mais de 72 horas, as amostras devem ser congeladas a -20°C ou menos.

Evite ciclos de congelamento e descongelamento repetidos.

**Procedimento do ensaio**

Para um melhor desempenho deste ensaio, os operadores devem ler o manual de operação do sistema relacionado com cuidado, para obter informações suficientes, tais como instruções de operação, manutenção e gerenciamento de amostras, medidas de segurança e manutenção. Prepare todo o material necessário para esse ensaio também.

Antes de carregar o kit de reagentes de CEA (CLIA) na máquina pela primeira vez, o frasco de reagente fechado deve ser invertido suavemente por pelo menos 30 vezes para ressuspender as micropartículas que se assentaram durante o transporte ou armazenamento. Inspeção visualmente o frasco para assegurar que as micropartículas foram novamente suspensas. Se as micropartículas permanecerem aderidas ao frasco, continue invertendo até que as micropartículas sejam completamente ressuspensas. Se as micropartículas não puderem ser novamente suspensas, recomenda-se não usar este frasco de reagente. Entre em contato com o Serviço ao Cliente Mindray. Não inverta o frasco de reagente aberto. Este ensaio necessita de 8 µL de amostra para um único teste. Esse volume não inclui o volume morto do recipiente da amostra. Volume adicional é necessário para a realização de testes adicionais da mesma amostra. Os operadores devem consultar o manual de operação do sistema e requisitos específicos do ensaio para determinar o volume mínimo da amostra.

**Calibração**

O CEA da série CL (CLIA) foi padronizado de acordo com a Referência da OMS para Reagentes do Antígeno Carcinoembrionário (CEA), Humano. Primeira Preparação de Referência Internacional (código NIBSC: 73/601).

A informação específica de curva de calibração principal do kit de reagentes de CEA (CLIA) é armazenada no código de barras bidimensional anexado à embalagem do reagente. É usado em conjunto com os calibradores para a calibração do lote de reagentes específico. Ao realizar a calibração, primeiro digitalize a informação da curva de calibração principal a partir do código de barras no sistema, e, em seguida, use os calibradores em três níveis. Curva de calibração válida é necessária antes de qualquer teste de CEA. A recalibração é recomendada a cada

quatro semanas, ou quando um novo lote de reagentes for usado, ou quando os controles de qualidade estiverem fora do intervalo especificado. Para instruções detalhadas de calibração, consulte o manual de operações do sistema.

**Controle de qualidade**

Recomenda-se que os controles de qualidade sejam executados uma vez a cada 24 horas, se os testes estiverem em uso, ou após cada calibração. A frequência de controle de qualidade deve ser adaptada às necessidades individuais de cada laboratório. Os dois níveis recomendados de controle de qualidade para este ensaio são Multicontrol de Marcador Tumoral Mindray (L) e Multicontrol de Marcador Tumoral (H). Os resultados do controle de qualidade devem estar dentro dos intervalos aceitáveis. Se um controle estiver fora de seu intervalo especificado, os resultados do teste associado serão inválidos e as amostras deverão ser testadas novamente. A recalibração pode ser necessária, examine o sistema de ensaio observando o manual de operação do sistema. Se os resultados do controle de qualidade continuar fora do intervalo especificado, entre em contato com o Atendimento ao Cliente Mindray para obter ajuda.

**Cálculo**

O analisador calcula automaticamente a concentração do analito de cada amostra na curva de calibração principal lida a partir do código de barras, e um Conjunto de Curva Logística de 4 Parâmetros (4PLC) com as unidades de luz relativas (RLUs) geradas a partir de calibradores de três níveis dos valores de concentração definidos. Os resultados são mostrados em ng/mL.

Fatores de conversão: ng/mL x 1 = µg/L

**Diluição**

Amostras com concentrações de CEA acima do limite superior podem ser diluídas com o Diluente da Amostra da Mindray. A diluição recomendada é 1:40 (realizada manualmente ou automaticamente pelo analisador). A concentração da amostra diluída deve ser > 5 ng/mL. Após a diluição manual, multiplique o resultado pelo fator de diluição. Após a diluição automática realizada pelo analisador, o sistema multiplica automaticamente o resultado pelo fator de diluição ao calcular a concentração da amostra.

**Valores esperados**

Um extenso estudo sobre uma coorte de 567 indivíduos saudáveis (334 homens e 233 mulheres) determinou o intervalo de referência do ensaio de CEA da série CL.

Categoria	N	Límite superior de do intervalo central de 95%
Masculino	334	5,2 ng/mL
Feminino	233	3,3 ng/mL
Total	567	4,5 ng/mL

Devido à variação de geografia, raça, sexo e idade é altamente recomendável que cada laboratório estabeleça seu próprio intervalo de referência.

**Limitações**

O limite superior deste ensaio é 1000 ng/dL. Uma amostra com uma concentração de CEA menor do que o limite superior pode ser determinada quantitativamente, enquanto que uma amostra com

uma concentração maior do que o limite superior será avaliada como >1000 ng/mL ou diluindo as amostras com o Diluente da Amostra da Mindray.

A concentração de CEA livre numa dada amostra, determinada com ensaios de diferentes fabricantes, pode variar devido a diferenças nos métodos de ensaio, calibração e especificidade dos reagentes. Os resultados do ensaio devem ser utilizados em conjunto com outros dados, tais como sintomas, resultados de outros testes, história clínica, etc.

### Características de desempenho

#### Sensibilidade analítica/Limite de detecção

O kit reagente de CEA (CLIA) tem uma sensibilidade analítica de  $\leq 0,2$  ng/mL. A sensibilidade analítica é definida como a menor concentração de analito que pode ser diferenciado de uma amostra que não contém nenhum analito. É definida como a concentração de CEA em dois desvios padrão acima da média de 20 medições de RLU de uma amostra isenta de analito.

#### Intervalo para relatório

O intervalo para relatório é definido pela sensibilidade analítica e o limite superior da curva de calibração principal. O intervalo para relatório do kit reagente de CEA (CLIA) é 0,2-1000 ng/mL (ou se o limite superior estiver acima de 40000 ng/mL para amostras diluídas 40 vezes).

#### Especificidade

Hemoglobina até 500 mg/dL, bilirrubina até 20 mg/dL, triglicérides até 1500 mg/dL e proteína total até 10,1g/dL não vão interferir no ensaio de CEA da série CL. Estas substâncias mostraram menos de 10% de interferências na concentração indicada.

Nenhuma interferência óbvia foi observada a partir de fator reumatóide até 100 UI/mL ou anticorpo antinuclear até 4.000 U/L ou anticorpos anti-ratos humanos (HAMA)

Testes in-vitro foram realizados em sete remédios normalmente usados. Estes compostos apresentaram interferência inferior a 10% no ensaio de CEA da série CL, aos níveis a seguir indicados.

Composto de teste	Substância de interferência Concentração
Cloridrato de doxorubicina	5,2 mg/dL
5-fluorouracil	34,8 mg/dL
Comprimidos de metotrexato	1,6 mg/dL
Vimblastina	1,2 µg/mL
Vincristina	0,7 µg/mL
cis-platina, platino, DDP	1,5 µg/mL
Ciclofosfamida	3000 µg/mL

O Calibrador de CEA Mindray C0 foi suplementado com outros marcadores de tumor, como a alfa-fetoproteína (AFP), antígeno de câncer 125 (CA125), antígeno de câncer 15-3 (CA15-3), antígeno de carboidrato 19-9 (CA19-9), PSA e ferritina (FERR) em níveis específicos indicados na tabela abaixo. Nenhuma reatividade cruzada óbvia foi observada visto que todos os resultados foram  $\leq 5,0$  ng/mL. Os resultados encontram-se na tabela abaixo.

Tumor Marcador	Reagentes cruzados Concentração	CEA relatado (ng/mL)	Aceitação Critério
AFP	1000 ng/mL	0,00	CEA relatado $\leq 5,0$ ng/mL
CA125	1000 U/mL	0,00	
CA15-3	100 U/mL	0,00	
CA19-9	1000 U/mL	0,00	
PSA	100 ng/mL	0,00	
FERR	1000 ng/mL	0,00	

#### Gancho de alta dosagem

Para o ensaio de CEA da série CL, nenhum efeito de gancho da dose alta foi observado quando as amostras que contêm até cerca de 60.000 ng/mL de CEA foram testadas.

#### Exatidão

Uma amostra da Referência da OMS para Reagentes do Antígeno Carcinoembrionário (CEA), Humano, Primeira Preparação de Referência Internacional (código NIBSC: 73/601) com valor rastreável e definido foi utilizado para verificar a precisão deste ensaio. Os resultados mostraram que o desvio relativo foi inferior a  $\pm 10\%$ . Os resultados são mostrados na tabela abaixo

Amostra	CEA medido Valor (ng/mL)	CEA definido Valor (ng/mL)	Relativo Desvio
CEA OMS	91,99	94,89	-3,06%

#### Precisão

O ensaio de CEA da série CL é projetado para ter uma precisão de  $\leq 10\%$  (CV dentro do dispositivo). A precisão foi determinada de acordo com o Protocolo EP5-A2 do Comitê Nacional para Padrões de Laboratório Clínico (NCCLS). Dois níveis de controles de qualidade foram testados em duplicado em duas experiências separadas por dia, por um total de 20 dias, utilizando-se um único lote de reagentes e uma única curva de calibração. Os dados de linearidade estão resumidos na tabela abaixo.

Amostra	CEA médio (ng/mL)	No CV em execuções	Entre-CV em execuções	No CV no dispositivo
1	9,78	3,37 %	4,46 %	8,03 %
2	103,96	3,86 %	4,13 %	7,23 %

#### Linearidade

Uma alta concentração de amostra de CEA (aproximadamente 1000 ng/mL) foi misturada com uma amostra de concentração baixa ( $< 0,4$  ng/mL) em diferentes proporções, gerando uma série de diluições. O CEA de cada diluição foi determinado utilizando o ensaio de CEA da série CL da Mindray. A linearidade foi demonstrada na gama de 0,4 ng/mL a 1000 ng/mL, o coeficiente de correlação  $r$  é  $\geq 0,9900$ . Os dados de linearidade são resumidos na tabela abaixo.

Concentração (ng/mL)	1	2	3	4	5	6
CEA esperado	0,38	202,06	403,74	605,42	807,11	1008,79
CEA medido	0,38	207,22	391,51	647,68	854,03	1008,79

#### Comparação de métodos

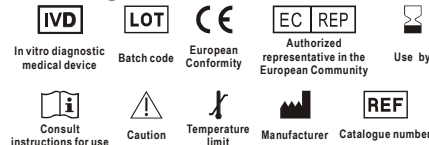
O ensaio de CEA da série CL da Mindray foi comparado com um kit de diagnóstico disponível no mercado com um estudo de correlação com cerca de 1425 espécimes. Os dados estatísticos obtidos pelo modo de computação de Deming são mostrados na tabela abaixo.

Intervalo de concentração (ng/mL)	Queda	Intercepto	Correlação Coeficiente
0,35-931,42	0,956	0,017	0,991

#### Avisos e precauções

- Apenas para diagnóstico in vitro.
- Siga todas as regras de manipulação de reagentes laboratoriais e tome as precauções de segurança necessárias.
- Devido às diferenças na metodologia e especificidade do anticorpo, os resultados do teste de uma mesma amostra podem ser diferentes ao usar kits de reagentes a partir de diferentes fabricantes, no sistema Mindray, ou usando kits de reagentes Mindray em outros sistemas.
- Não utilize kits de reagentes vencidos.
- Não utilize reagentes misturados de diferentes lotes
- Sempre mantenha a embalagem do reagente na posição vertical, para garantir que não haja micropartícula perdida antes da utilização.
- Pacote de reagente aberto por mais de 56 dias não é recomendado para uso.
- A confiabilidade dos resultados do ensaio não pode ser garantida se as instruções deste folheto não forem seguidas.
- Todos os resíduos de amostras e de reação deverão ser considerados potencialmente de risco biológico. A manipulação das amostras e resíduos de reação deve estar de acordo com os regulamentos e orientações locais.
- A Folha de Dados de Segurança de Material (MSDS) está disponível mediante solicitação.

#### Símbolos gráficos



#### Referências

- 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.
- Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med, 1965, 122: 467-481.
- Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. Cell, 1989, 57:

327-334.

- Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med, 1986, 104: 66-73.
- American Society for Clinical Oncology Tumor Marker Expert Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol, 1996, 14: 2843-2877.
- Go VLW, Zameck N. The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. Cancer, 1982, 50: 2618-2623.
- Thomas P, Toth CA, Saini KS, Jeesup M, Steele Jr. G. The structure, metabolism and function of the carcinoembryonic antigen gene family. Biochim Biophys Acta, 1990, 1032: 177-189.
- Stieber P, Fateh-Moghadam A. Sensible use of tumor markers. Boehringer Mannheim, N.º do cat. 1536869 (Ingl.), 1320947 (Alemão). ISBN 3-926725-07-9 Alemão/Inglês. Juergen Hartmann Verlag Marloffstein-Rathsberg (1993).
- Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press, 1992, ISBN 0-89603-209-4.
- von Kleist S, Chavanel G, Burtin P. Identification of an antigen from normal human tissue that cross-reacts with the carcinoembryonic antigen. Proc Natl Acad Sci USA, 1972, 69: 2492-2494.
- Matsuoka Y, Hara M, Takatsu K, Kitagawa M. Presence of antigen related to the carcinoembryonic antigen in feces of normal adults. GANN, 1973, 64: 203-206.
- Wolmark N, Fisher B, Wileand HS, Henry RS, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. Ann Surg, 1984, 199: 375-381.
- Approved Guideline - Procedures for the handling and processing of blood specimens. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004, H18-A3.

© 2013 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

Todos os direitos reservados

**Fabricante:** Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

**Endereço:** Mindray Building, Keji 12th Road South, Hi-tech Industrial Park, Nanshan, ShenZhen 518057, P.R. China.

**E-mail:** service@mindray.com

**Website:** www.mindray.com

**Tel:** +86-755-26582888

**Fax:** +86-755-26582680

**Representantes da UE:** Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)

**Endereço:** Eiffestraße 80, Hamburgo 20537, Alemanha

**Tel:** 0049-40-2513175

**Fax:** 0049-40-255726