

MAGLUMI[®] CA 15-3 (CLIA)

USO PREVISTO

El kit es un inmunoensayo de quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de antígeno de cáncer 15-3 (CA 15-3) en suero humano mediante el uso del analizador para inmunoensayo de quimioluminiscencia completamente automático serie MAGLUMI (entre los que se encuentran Maglumi 600, Maglumi 800, Maglumi 1000, Maglumi 1000 Plus, Maglumi 2000, Maglumi 2000 Plus, Maglumi 4000, Maglumi 4000 Plus, MAGLUMI X8, MAGLUMI X3 y MAGLUMI X6) y el sistema integrado de la serie Biolumi (se incluyen Biolumi CX8).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

El CA 15-3 deriva de una combinación de la estructura molecular y los ensayos desarrollados para su detección. Los números 15-3 se refieren a los anticuerpos empleados en inmunoensayos para estos antígenos¹. El CA 15-3 es un antígeno de proteína que contiene carbohidratos llamados mucina (MUC). Las mucinas son glucoproteínas transmembranarias grandes con dominios extracelulares formados por una región central altamente O-glucosilada que consta de un número variable de unidades repetidas de 20 aminoácidos altamente conservados, y se clasifican en 7 familias: MUC1 a MUC7, de acuerdo con sus características genéticas y biomoleculares². El CA 15-3 pertenece a la familia MUC1. Aunque el gen MUC1 se encuentra en varios tejidos, produce una proteína aparentemente idéntica. La variación en el grado de glucosilación (contenido de carbohidratos) es la característica con la que se distingue entre diferentes fuentes de tejido. En el tejido mamario, el contenido de carbohidratos es de, aproximadamente, un 50 %. Las funciones fisiológicas exactas de las proteínas MUC1 no se conocen en su totalidad, pero, al parecer, reducen la interacción entre células y también pueden inhibir la lisis de las células tumorales³.

El gen MUC1 está más expresado en los tumores malignos de mama, lo que permite el uso del producto del gen CA 15-3 como marcador tumoral de cáncer de mama². Las concentraciones de CA 15-3 en la sangre se pueden utilizar para la detección, no solo de cáncer de mama, sino también de otros tumores malignos, incluidos de páncreas, pulmón, ovario, colon e hígado. Sin embargo, también se informaron concentraciones elevadas en enfermedades benignas de hígado y mamas (resultados falsos positivos)⁴. Es más útil para determinar el pronóstico de cáncer de mama y para controlar la eficacia del tratamiento, ya que se ha demostrado que la concentración sérica y la proporción de pacientes con valores elevados de este marcador tienden a aumentar con la gravedad (etapa) de la enfermedad o el tamaño del tumor. Se ha informado que el nivel de CA 15-3 en suero es un factor de pronóstico independiente en pacientes con cáncer de mama metastásico⁴⁻⁵.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de CA 15-3 es un inmunoensayo de quimioluminiscencia sándwich.

La muestra (o calibrador/control, si corresponde), el búfer y las microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CA 15-3 se mezclan por completo, se incuban, y se realiza un ciclo de lavado después de una precipitación en un campo magnético. Luego, se agrega aminobutíletilisoluminol (ABEI) marcado con anticuerpo monoclonal anti-CA 15-3, para formar un complejo tipo sándwich, y se incuban. Después de la precipitación en un campo magnético, el sobrenadante se decanta y, luego, se realiza un ciclo de lavado. Posteriormente, se agregan los iniciadores 1 + 2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades relativas de luz (RLU, del inglés relative light units), que es proporcional a la concentración de CA 15-3 presente en la muestra (o calibrador o control, si corresponde).

COMPONENTES DEL KIT

Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF: 130201010M)	50 pruebas (REF: 130601010M)
Microperlas magnéticas	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CA 15-3, con contenido de albúmina sérica bovina (BSA, del inglés bovine serum albumin), NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador bajo	Antígeno CA 15-3, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Calibrador alto	Antígeno CA 15-3, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
Búfer	Con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 ml	7,5 ml
Marca de ABEI	ABEI marcado con anticuerpo monoclonal anti-CA 15-3, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	12,5 ml	7,5 ml
Control de calidad interno	Antígeno CA 15-3, con contenido de BSA, NaN ₃ (< 0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml

Todos los reactivos se entregan listos para usarse.

Accesorios necesarios, pero no suministrados

Serie MAGLUMI y Biolumi:

Módulo de reacción	REF.: 630003
Iniciador 1 + 2	REF.: 130299004M, 130299027M
Concentrado para lavado	REF.:130299005M
Comprobación de luz	REF.:130299006M
Vaso de reacción	REF: 130105000101

Pida accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestros representantes autorizados.

CALIBRACIÓN

Trazabilidad: Este método se estandarizó de acuerdo con la sustancia de referencia interna de SNIBE.

La prueba de calibradores específicos de ensayo permite que los valores de RLU ajusten la curva principal asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento por calibración de dos puntos y una curva principal (10 calibraciones) proporcionada a través de un CHIP de identificación por radiofrecuencia (RFID, del inglés radio frequency identification) del reactivo.

Se recomienda recalibrar en las siguientes situaciones:

- Después de cada cambio de lotes (reactivo o iniciador 1 + 2).
- Cada dos semanas o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivos (recomendado).
- Después de que se requiere mantenimiento de los instrumentos.
- Si los controles están fuera del rango esperado.

CONTROL DE CALIDAD

Siga los reglamentos gubernamentales o los requisitos de acreditación concernientes a la frecuencia de control de calidad.

El control de calidad interno solo es aplicable con el sistema MAGLUMI y Biolumi. Para obtener instrucciones de uso y valor objetivo, consulte **Información de control de calidad de CA 15-3 (CLIA)**. El usuario debe evaluar los resultados con sus propios estándares y conocimientos.

Para información detallada sobre cómo ingresar los valores del control de calidad, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Para supervisar el rendimiento del sistema y las tendencias del cuadro, se necesitan materiales de control de calidad disponibles comercialmente. Trate todas las muestras de control de calidad del mismo modo que las muestras del paciente. Se logra un nivel satisfactorio de rendimiento cuando los valores de analito obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, según lo determinado por un esquema de control de calidad interna del laboratorio adecuado. Si los resultados del control de calidad no entran dentro de los valores esperados o dentro de los valores establecidos del laboratorio, no informe los resultados. Realice las siguientes acciones:

- Verifique que los materiales no hayan caducado.
- Verifique que se haya realizado el mantenimiento necesario.
- Verifique que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Vuelva a ejecutar el ensayo con nuevas muestras de control de calidad.
- Si es necesario, comuníquese con sus distribuidores o los ejecutivos de soporte técnico locales para obtener asistencia.

PREPARACIÓN Y OBTENCIÓN DE MUESTRAS

- Utilice tubos de muestreo estándar o tubos que contengan gel de separación. Extraiga la sangre asépticamente luego de seguir las precauciones universales para la venopunción.
- Asegúrese de que la formación completa de coágulos en las muestras haya tenido lugar antes de la centrifugación. Algunas muestras, en particular las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o trombolítico, podrían tener un tiempo de coagulación mayor.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se complete la coagulación, la presencia de fibrina puede producir resultados erróneos. Las muestras deben estar libres de fibrina y otras partículas.
- No use muestras hemolizadas o con marcada lipemia, ni tampoco muestras que contengan partículas o exhiban contaminación microbiana evidente. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimínelas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite congelar y descongelar las muestras reiteradamente. La muestra de suero puede congelarse y descongelarse dos veces. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes del uso (mezclador Vortex). Las muestras congeladas deben mezclarse **COMPLETAMENTE** después de la descongelación por agitación a **BAJA** velocidad. Pida más información a su representante local de SNIBE si tiene alguna duda.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben trasladarse a un vaso de muestra o un tubo secundario. Se debe tener cuidado para transferir solo la muestra clarificada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de pacientes y controles) deben analizarse en un plazo de tres horas después de colocarlas en el sistema MAGLUMI y Biolumi. Consulte el servicio de SNIBE para obtener más detalles sobre las restricciones de almacenamiento de muestras.
- Las muestras extraídas del separador, los glóbulos rojos o el coágulo pueden almacenarse hasta 5 días a una temperatura de entre 2 y 8 °C, y almacenarse hasta tres meses congeladas a -20 °C o menos.
- Antes del envío de las muestras, se recomienda retirarlas de los glóbulos rojos, el coágulo o el separador. Al enviarse, las muestras deben embalarse y etiquetarse de conformidad con regulaciones estatales, federales e internacionales que abarquen el transporte de sustancias infecciosas y muestras clínicas. Las muestras deben enviarse congeladas.
- El volumen de muestra requerido para una sola determinación de CA 15-3 es de 20 µl.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

IVD

- Para usarse en diagnóstico *in vitro*.
- Siga el prospecto cuidadosamente. La confiabilidad de los resultados del ensayo no se puede garantizar si existe alguna desviación respecto de las instrucciones de este prospecto.

Precauciones de seguridad

- **PRECAUCIÓN:** Este producto requiere la manipulación de muestras humanas. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y que se manipulen de conformidad con lo dispuesto en 29 CFR 1910.1030 Exposición ocupacional a patógenos transmitidos por la sangre. Se debe usar el nivel de bioseguridad 2 u otras prácticas de bioseguridad adecuadas para materiales que contienen agentes infecciosos o que se sospecha que los contienen.
- Todas las muestras, los reactivos biológicos y los materiales utilizados en el ensayo deben considerarse potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos. Por lo tanto, deben eliminarse de acuerdo con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y en cumplimiento de los requisitos regulatorios imperantes.
- Este producto contiene azida de sodio. Los contenidos y recipientes deben desecharse en conformidad con todas las regulaciones locales, regionales y nacionales.
- Consulte las hojas de datos de seguridad que están disponibles a pedido.

Precauciones de manipulación

- No use kits de reactivos con la fecha de caducidad vencida.
- No intercambie los componentes de diferentes reactivos o lotes.
- Antes de cargar el kit de reactivos en el sistema por primera vez, el kit de reactivos se debe mezclar para volver a suspender las microperlas magnéticas que se asentaron durante el envío.
- Para obtener instrucciones sobre cómo mezclar microperlas magnéticas, consulte la sección Preparación del reactivo de este prospecto.
- Para evitar la contaminación, use guantes limpios cuando trabaje con un kit de reactivos y muestras.
- En el transcurso del tiempo, los líquidos residuales pueden secarse en la superficie septal. Estos son, generalmente, sales secas que no tienen ningún efecto sobre la eficacia del ensayo.
- Para obtener un análisis detallado de las precauciones de manipulación durante el funcionamiento del sistema, consulte la información de servicio de SNIBE.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Sellado: Almacenamiento a una temperatura de entre 2 y 8 °C hasta la fecha de caducidad.
- Apertura a entre 2 y 8 °C: La estabilidad mínima es de cuatro semanas.
- En el sistema: La estabilidad mínima es de cuatro semanas.
- Para asegurar el mejor rendimiento del kit, se recomienda colocar los kits abiertos en el refrigerador después de la finalización de los trabajos de prueba intradía. Es posible seguir utilizando el kit después del período de apertura o en el sistema si los controles se encuentran dentro de los rangos esperados.
- Se debe mantener en posición vertical para el almacenamiento y para facilitar la posterior resuspensión adecuada de las microperlas magnéticas.
- Se debe mantener alejado de la luz solar.

PROCEDIMIENTO DE PRUEBA

Preparación del reactivo

- La resuspensión de las microperlas magnéticas se realiza de forma automática cuando el kit se carga correctamente, de modo que las microperlas magnéticas se vuelvan a suspender totalmente de forma homogénea antes del uso.
- Para asegurar el desempeño adecuado del test, siga estrictamente las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente. Cada parámetro del test está identificado mediante un CHIP RFID en el kit del reactivo. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

DILUCIÓN

La dilución de la muestra mediante el analizador no está disponible en este kit de reactivos.

Las muestras con concentraciones que estén por encima del rango de medición pueden diluirse manualmente. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Elija diluyentes aplicables o pida asesoramiento a SNIBE antes de la dilución manual.

Efecto prozona de dosis alta

No se observó un efecto prozona de dosis alta para concentraciones de CA 15-3 de hasta 10 000 U/ml.

LIMITACIONES

- Se requiere una manipulación hábil y el cumplimiento estricto de las instrucciones para obtener resultados confiables. Las instrucciones del procedimiento deben seguirse exactamente y con sumo cuidado para obtener resultados válidos. Cualquier modificación del procedimiento podría alterar los resultados.
- Para ensayos que emplean anticuerpos, existe la posibilidad de interferencia de anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Los pacientes que han estado expuestos regularmente a animales o han recibido inmunoterapia pueden contener anticuerpos humanos antirratón (HAMA, del inglés human anti-mouse antibodies), lo cual puede ocasionar un falso aumento o una falsa disminución de los valores. Además, otros anticuerpos heterófilos, como anticuerpos humanos anticabra, también podrían estar presentes en las muestras de los pacientes. Puede ser necesaria información clínica o de diagnóstico adicional para determinar el estado del paciente.
- Los pacientes con tumores malignos pueden presentar valores de CA 15-3 dentro del rango normal. Las concentraciones de CA 15-3 pueden ser elevadas en casos de cirrosis, hepatitis o tirosinemia. Por lo tanto, la determinación de CA 15-3 es más adecuada para el control terapéutico y el seguimiento, así como para una comparación con los resultados histológicos. Los niveles de CA 15-3 en suero solo se pueden interpretar en contexto con el cuadro clínico y otros procedimientos de diagnóstico. El ensayo de CA 15-3 no debería usarse como el único criterio para detección de cáncer.

RESULTADOS

Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de CA 15-3 de cada muestra mediante una curva de calibración que se genera con un procedimiento de curva principal de calibración de dos puntos. Los resultados se expresan en U/ml. Para más información, consulte las Instrucciones de funcionamiento del analizador correspondiente.

Interpretación de los resultados

El rango esperado para el ensayo de CA 15-3 se obtuvo mediante la realización de pruebas con 280 personas aparentemente sanas en China, y dio el siguiente valor esperado:

< 25 U/ml (percentil 95).

Los resultados pueden diferir entre laboratorios debido a variaciones en la población y el método de prueba. Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos esperados.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Precisión

La precisión del ensayo de CA 15-3 se determinó como se describe en el documento EP5-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, del inglés Clinical & Laboratory Standards Institute). Se probaron tres grupos de suero humano y tres controles con diferentes concentraciones de analito en duplicado en dos ejecuciones independientes por día durante 20 días de pruebas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (U/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		SD (U/ml)	% de CV	SD (U/ml)	% de CV	SD (U/ml)	% de CV
Grupo de suero 1	31,049	1,820	5,86	1,493	4,81	2,354	7,58
Grupo de suero 2	103,993	4,215	4,05	4,940	4,75	6,494	6,24
Grupo de suero 3	518,611	10,332	1,99	29,020	5,60	30,804	5,94
Control 1	27,800	1,464	5,27	1,236	4,45	1,916	6,89
Control 2	79,253	3,828	4,83	3,804	4,80	5,397	6,81
Control 3	166,412	4,441	2,67	11,800	7,09	12,608	7,58

Límite de blanco (LoB)

El LoB del ensayo de CA 15-3 es de 1,6 U/ml.

Límite de detección (LoD)

El LoD del ensayo de CA 15-3 es de 2,0 U/ml.

Rango de medición

1,6-1000 U/ml (se define por el límite de blanco y el límite superior de la curva principal). Los valores que están por debajo del límite de blanco se observan como < 1,6 U/ml. Los valores que están por encima del rango de medición se observan como > 1000 U/ml.

Linealidad

El ensayo es lineal entre 2,0 U/ml y 1000 U/ml, sobre la base de un estudio realizado con la orientación del documento EP6-A del CLSI. Se prepararon nueve niveles de muestras distribuidos uniformemente por adición de una muestra de suero de CA 15-3 (0,0 U/ml) a una muestra de suero que contenía 1050 U/ml de CA 15-3. La media de recuperación de la muestra osciló entre el 90 % y el 110 %.

Comparación de métodos

Se realizaron pruebas a un total de 132 muestras en el rango de 1,958 a 953,074 U/ml mediante el ensayo de CA 15-3 (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen como: $y = 0,922x + 2,8224$, $r^2 = 0,9827$.

Especificidad analítica

La especificidad del ensayo se obtuvo mediante la incorporación de CA 125 (250 U/ml), CA 19-9 (250 U/ml) y CA 72-4 (250 U/ml) a las muestras de suero con las concentraciones indicadas. No se encontraron interferencias.

Interferencias

Las sustancias hasta las siguientes concentraciones no interfirieron con el ensayo:

Interferencias	Concentración
Bilirrubina	65 mg/dl
Hemoglobina	3000 mg/dl
Triglicéridos	1500 mg/dl
RF	1500 IU/ml
Cisplatino	165 µg/ml
Bleomicina	30 µg/ml
Carboplatino	500 µg/ml
Fluorouracilo	400 µg/ml
Citarabina	30 µg/ml
Metotrexato	909 µg/ml
Mitomicina C	100 µg/ml
Paclitaxel	67 µg/ml
Sulfato de vinblastina	500 µg/ml
Clorhidrato de doxorrubicina	40 µg/ml
Tamoxifeno	0,0228 µg/ml
Ciclofosfamida	1000 µg/ml

REFERENCIAS

1. 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.
2. 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.
3. David, J. M., Hamilton, D. H., & Palena, C. (2016). MUC1 upregulation promotes immune resistance in tumor cells undergoing brachyury-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Oncimmunology*, 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, S100β and CA 15-3 levels are independent prognostic factors in metastatic breast cancer patients. *BMC cancer*, 16(1), 428.



Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.

No.23, Jinxiu East Road, Pingshan District, 518122 Shenzhen, P.R. China

Tel.: +86-755-21536601 Fax: +86-755-28292740



Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

Tel.: +49-40-2513175 Fax: +49-40-255726

EXPLICACIÓN DE SÍMBOLOS

	Consulte las instrucciones de uso		Fabricante
	Límite de temperatura (Almacenar a una temperatura de entre 2 y 8 °C)		Fecha de caducidad
	Contiene suficiente para		Mantener alejado de la luz solar
	Este lado hacia arriba		Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Componentes del kit
	Número de catálogo		Código de lote