

# MAGLUMI<sup>®</sup> CYFRA 21-1 (CLIA)

## USO INDICADO

El kit es un inmunoensayo por quimioluminiscencia *in vitro* para la determinación cuantitativa de CYFRA 21-1 en suero humano con el analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI (se incluyen 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 ensayo de CYFRA 21-1 que detecta fragmento de citoqueratina 19 (CK19) es ampliamente usado como un marcador tumoral del cáncer de pulmón con un pH isoelectrico de 5,2 y un peso molecular de 40000 Da<sup>1</sup>.

Como una proteína ácida, CYFRA 21-1 se expresa de modo elevado en células cancerosas; después de la apoptosis de las células cancerosas, entra en la circulación sanguínea debido a los bajos niveles en suero del organismo sano, y la reacción negativa, CYFRA 21-1 tiene efecto débil en el cribado de pacientes con cáncer pulmonar en etapa temprana<sup>2</sup>. Tras la formación de lesión de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), los niveles séricos de CYFRA 21-1 fueron anómalamente elevados, con más del 87 % de especificidad; combinados con detección de CEA, la sensibilidad del diagnóstico de NSCLC puede aumentarse a más del 80 %. Además, en el tratamiento de quimioterapia de NSCLC, la vida media de CYFRA 21-1 es muy corta y relacionada adversamente con la respuesta al tratamiento de pacientes, demostrando que bajo circunstancias de inhibición, las células cancerosas emiten menos fragmentos de células de queratina que reducen directamente que la CYFRA21-1 entre en la circulación de la sangre; sin embargo, los niveles elevados preoperatorios de CYFRA 21-1 están estrechamente relacionados con las etapas T y N en el estadije tumoral. Cuanto mayor sea el nivel de expresión, mayor será la estadificación T, y lo mismo ocurre con el tamaño del tumor, lo que sugiere que CYFRA 21-1 puede ser utilizada como un marcador tumoral de NSCLC para evaluar el efecto y el pronóstico del tratamiento de NSCLC. Los resultados de este estudio mostraron que el cambio del nivel de expresión de CYFRA 21-1 fue uno de los factores más importantes para predecir el pronóstico de pacientes con NSCLC después de quimioterapia IP<sup>3-4</sup>. CYFRA 21-1 resultó ser un valioso marcador, especialmente para el NSCLC, y el ensayo se comercializa. Por medio de la mayor cantidad de pacientes, no solo en el momento del diagnóstico principal, sino especialmente durante el seguimiento, será posible establecer la sensibilidad diagnóstica de CYFRA 21-1 calculando las diferencias absolutas y relativas a los prevalores respectivos teniendo en cuenta los antecedentes clínicos de los pacientes<sup>4-6</sup>.

## PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El ensayo de CYFRA 21-1 es un inmunoensayo por quimioluminiscencia tipo sándwich.

La muestra (o calibrador/control, si corresponde), el anticuerpo monoclonal anti-CYFRA 21-1 marca de ABEI, el búfer y las microperlas magnéticas recubiertas con otro anticuerpo monoclonal anti-CYFRA 21-1 se mezclan bien y se incuban completamente, formando complejos tipo sándwich. Después de la precipitación en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y luego se realiza un ciclo de lavado. Posteriormente, se agrega el Sustrato 1+2 para iniciar una reacción quimioluminiscente. La señal luminosa se mide con un fotomultiplicador como unidades de luz relativa (RLU, por sus siglas en inglés), que es proporcional a la concentración de CYFRA 21-1 presente en la muestra (o calibrador/control, si procede).

## COMPONENTES DEL KIT

### Material proporcionado

Componentes	Contenido	100 pruebas (REF.: 130201013M)	50 pruebas (REF.: 130601013M)
<b>Microperlas magnéticas</b>	Microperlas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal anti-CYFRA 21-1, con BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador bajo</b>	Contiene BSA y antígeno CYFRA 21-1, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Calibrador alto</b>	Contiene BSA y antígeno CYFRA 21-1, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,5 ml	2,0 ml
<b>Búfer</b>	Con BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	10,5 ml	6,5 ml
<b>Marca de ABEI</b>	Anticuerpo monoclonal anti-CYFRA 21-1 marcado con ABEI, que contiene BSA, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	10,5 ml	6,5 ml
<b>Control de calidad interno</b>	Contiene BSA y antígeno CYFRA 21-1, NaN <sub>3</sub> (<0,1 %).	2,0 ml	2,0 ml

Todos los reactivos se proporcionan listos para usar.

## 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

Por favor, realice los pedidos de los accesorios a Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd. (SNIBE) o a nuestros representantes autorizados.

## CALIBRACIÓN

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado contra la sustancia de referencia interna de SNIBE.

El test de prueba de calibradores específicos permite que los valores RLU se ajusten a la curva maestra asignada. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración que es específica del instrumento y generada por una calibración de 2 puntos, y se proporciona una curva maestra (10 calibraciones) mediante el reactivo CHIP de identificación por radiofrecuencia (RFID, por sus siglas en inglés).

Se recomienda la recalibración si se produce cualquiera de las siguientes condiciones:

- Después de cada cambio de lotes (reactivo o sustrato 1+2).
- Cada semana y/o cada vez que se utiliza un nuevo kit de reactivo (recomendado).

- Después de requerir servicio del instrumento.
- Si los resultados del control se encuentran fuera del rango esperado.

## CONTROL DE CALIDAD

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

El control de calidad interno solo corresponde para el sistema MAGLUMI y Biolumi. Para obtener instrucciones de uso y el valor diana, consulte la **Información de control de calidad de CYFRA 21-1 (CLIA)**. El usuario debe juzgar los resultados según sus propias normas 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 el gráfico de tendencias, son necesarios materiales de control de calidad disponibles comercialmente. Trate todas las muestras de control de calidad con las mismas medidas aplicables a las muestras del paciente. El nivel satisfactorio de rendimiento se obtiene cuando los valores obtenidos del análisis se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro de su rango, tal cual queda determinado por un plan adecuado de control de calidad interno del laboratorio. Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informe los resultados. Lleve a cabo lo siguiente:

- Verifique que los materiales no hayan caducado.
- Compruebe que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegúrese de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repita el ensayo con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, póngase en contacto con sus distribuidores o técnicos locales para recibir asistencia.

## OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE MUESTRAS

- Utilice tubos de muestreo estándares o tubos que contengan gel de separación. Recoja la sangre asépticamente siguiendo las precauciones universales para venopunción.
- Asegúrese de que se haya efectuado la formación completa del coágulo en las muestras de suero antes de llevar a cabo la centrifugación. Algunas muestras, especialmente las de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante o trombolítico, pueden presentar un mayor tiempo de coagulación.
- Si la muestra se centrifuga antes de que se forme un coágulo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos. Las muestras no deben contener fibrina ni otra sustancia particulada.
- No use muestras hemolizadas o sumamente lipémicas ni muestras que contengan material particulado o que tengan una evidente contaminación microbiana. Inspeccione todas las muestras en busca de burbujas y elimine las burbujas antes del análisis para obtener resultados óptimos.
- Evite repetir los ciclos de congelamiento y descongelamiento. La muestra sérica se puede congelar y descongelar solo dos veces. Las muestras deben mezclarse cuidadosamente después de la descongelación.
- Las muestras centrifugadas con una capa lipídica en la parte superior deben ser trasladadas a un recipiente para muestras o a un tubo secundario. Debe tenerse cuidado en transferir únicamente la muestra aclarada sin el material lipémico.
- Todas las muestras (muestras de los pacientes y controles) deben ser analizadas dentro de las 3 horas siguientes tras ser instaladas en el sistema MAGLUMI y Biolumi. Consulte el servicio SNIBE para un análisis más detallado de las limitaciones de almacenamiento de muestras del sistema.
- Las muestras removidas del separador, las células o los coágulos se pueden almacenar hasta por 4 semanas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.
- Las muestras se pueden almacenar hasta por 6 meses congeladas a -20 °C o a temperaturas inferiores. Las muestras almacenadas deben mezclarse bien antes de su uso (mezclador Vórtex).
- Antes del envío de las muestras, se recomienda que estas se retiren del separador de suero, los glóbulos rojos o coágulos. Cuando se despachan, las muestras deben ser envasadas y etiquetadas de acuerdo con las regulaciones estatales, federales e internacionales aplicables al transporte de muestras clínicas y sustancias infecciosas. Las muestras deben ser enviadas congeladas.
- El volumen de muestra requerido para una única determinación de CYFRA 21-1 es 20 µl.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES PARA LOS USUARIOS

**IVD**

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Siga las instrucciones del folleto cuidadosamente. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si se presenta cualquier desviación de las instrucciones de este prospecto.

### Precauciones de seguridad

- **ATENCIÓN:** Este producto requiere la manipulación de muestras de origen humano. Se recomienda que todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y deben manejarse de acuerdo con la norma 29 CFR 1910.1030 sobre Exposición ocupacional a patógenos de transmisión hemática. Se deben utilizar prácticas de Bioseguridad Nivel 2 u otras prácticas de bioseguridad adecuadas para los materiales que contienen o se sospecha que contienen agentes infecciosos
- Todas las muestras, los reactivos y los materiales biológicos utilizados en el ensayo deben ser considerados como potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos. Por lo tanto, deben ser eliminados de conformidad con las prácticas de su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y cumpla con los requisitos reglamentarios vigentes.
- Este producto contiene azida sódica. La eliminación del contenido y de los recipientes debe realizarse conforme a todas las normas locales, regionales y nacionales.
- Consulte las hojas de datos de seguridad que están disponibles a petición.

### Precauciones de manipulación

- No utilice los kits de reactivos después de la fecha de caducidad.
- No intercambie los componentes de reactivos de diferentes reactivos o lotes.
- Antes de cargar el kit de reactivos en el sistema por primera vez, el kit requiere ser mezclado para volver a dejar en estado de suspensión las microperlas magnéticas que se han asentado durante el envío.
- Para obtener instrucciones sobre la mezcla de las microperlas magnéticas, consulte la sección de Preparación del reactivo de este prospecto.
- Para evitar la contaminación, utilice guantes limpios cuando manipule un kit de reactivos y las muestras.
- Con el tiempo, pueden secarse líquidos residuales en la superficie del diafragma. Estas son generalmente sales secas que no tienen ningún efecto sobre la eficacia del ensayo.
- Para una discusión detallada de las precauciones de manipulación durante el funcionamiento del sistema, consulte la información de servicio de SNIBE.

## ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Sellado: Almacenado a entre 2 °C y 8 °C hasta la fecha de caducidad.
- Abierto a entre 2 °C y 8 °C: La estabilidad mínima es 4 semanas.
- Dentro: La estabilidad mínima es 4 semanas.
- Para asegurar el mejor desempeño del kit, se recomienda colocar los kits abiertos en el refrigerador tras finalizar el trabajo de prueba del día. Todavía es posible seguir utilizando el kit más allá del período de apertura o del período que permanece dentro si los controles se encuentran dentro de los rangos esperados.

- Mantenga el kit en posición vertical durante el almacenamiento para facilitar la resuspensión posterior adecuada de las microperlas magnéticas.
- Mantenga el kit lejos de la luz solar.

## PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

### Preparación del reactivo

- La resuspensión de las microperlas magnéticas se realiza automáticamente cuando el kit se carga correctamente, asegurando que las microperlas magnéticas estén totalmente resuspendidas de manera homogénea antes de su 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

En este kit de reactivos no está disponible la dilución de las muestras mediante el analizador.

Las muestras con concentraciones superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente. Después de la dilución manual, multiplique el resultado por el factor de dilución. Por favor, elija diluyentes aplicables o solicite asesoría a SNIBE antes de una dilución manual.

### Efecto gancho en altas dosis

No se detectó efecto gancho en altas dosis para las concentraciones de CYFRA 21-1 de hasta 12000 ng/ml.

## LIMITACIONES

- Para obtener resultados confiables es necesaria una técnica habilidosa y el apego estricto a las instrucciones.
- La contaminación bacteriana o la inactivación por el calor de las muestras puede afectar los resultados del test.
- Un resultado dentro del rango esperado no descarta la presencia de enfermedades y debe ser interpretado junto con otros procedimientos de diagnóstico.
- Los resultados del test se informan cuantitativamente. Sin embargo, el diagnóstico de una enfermedad no debe basarse en el resultado de un único test, sino que debe determinarse en relación con los resultados clínicos en asociación con el juicio médico.
- Cualquier decisión terapéutica también debe tomarse caso por caso.
- Las muestras de pacientes con anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA, *Human Anti-Mouse Antibodies*) pueden arrojar valores erróneos elevados o disminuidos. Aunque se añaden agentes neutralizantes de HAMA, las concentraciones séricas extremadamente altas de HAMA pueden influir ocasionalmente en los resultados.

## RESULTADOS

### Cálculo de los resultados

El analizador calcula automáticamente la concentración de CYFRA 21-1 en cada muestra por medio de una curva de calibrado que es generada por un procedimiento de curva maestra de calibración de 2 puntos. Los resultados se informan en unidades de ng/ml. Para más información, consulte las instrucciones de uso del analizador de inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático serie MAGLUMI.

### Interpretación de los resultados

El rango esperado para el ensayo de CYFRA 21-1 se obtuvo mediante el análisis de 335 personas aparentemente sanas en China, y arrojó el siguiente valor esperado: <3,3 ng/ml (percentil 95°).

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

## CARACTERÍSTICAS DE DESEMPEÑO

### Precisión

La precisión del ensayo de CYFRA 21-1 se determinó de conformidad con CLSI EP5-A2. Se analizaron 2 *pools* de suero humano y 3 *pools* de control con diferente concentración de analito, en duplicado en dos ejecuciones independientes por día, durante 20 días de prueba. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Muestra	Media (ng/ml) (N = 80)	Dentro de la ejecución		Entre ejecuciones		Total	
		DE (ng/ml)	% CV	DE (ng/ml)	% CV	DE (ng/ml)	% CV
Pool 1 con suero	20,777	0,913	4,39	1,154	5,55	1,472	7,08
Pool 2 con suero	51,521	0,881	1,71	2,361	4,58	2,520	4,89
Control 1	5,642	0,368	6,52	0,395	7,00	0,540	9,57
Control 2	33,637	1,145	3,40	1,229	3,65	1,680	4,99
Control 3	93,947	1,386	1,48	4,579	4,87	4,784	5,09

### Límite de blanco (LoB)

El LoB para el ensayo de CYFRA 21-1 es 0,1 ng/ml.

### Límite de detección (LoD)

El LoD para el ensayo de CYFRA 21-1 es 0,5 ng/ml.

### Rango de medición

0,1 – 1000 ng/ml (definido por el límite de blanco y el máximo de la curva maestra). Los valores por debajo del límite de blanco se informan como <0,1 ng/ml. Los valores por encima del rango de medición se informan como >1000 ng/ml.

### Linealidad

El ensayo es lineal entre 0,5 ng/ml y 1000 ng/ml basado en un estudio realizado con la ayuda de CLSI EP6-A. Se prepararon nueve niveles igualmente distribuidos de muestras agregando a una muestra de suero con 1100 ng/ml de CYFRA 21-1 una muestra de suero libre de CYFRA 21-1 (0,0 ng/ml). La recuperación media de la muestra varió entre 90 % y 110 %.

### Comparación de métodos

Se analizaron un total de 160 muestras en el rango de 0,569 y 947,284 ng/ml mediante un ensayo de CYFRA 21-1 (y) y un inmunoensayo disponible comercialmente (x). Los datos de las regresiones lineales resultantes se resumen del siguiente modo:  $y = 0,9660x + 1,7349$ .  $r^2 = 0,9714$ .

### Especificidad analítica

No se encontró reactividad cruzada cuando se añadieron los siguientes analitos potenciales de reacción cruzada.

Marcadores tumorales	Concentración
a-Fetoproteína (AFP)	800 ng/ml
CA 125	3500 U/ml
CA 15-3	532 U/ml
CA 19-9	3700 U/ml

Antígeno carcinoembrionario (CEA)	500 ng/ml
-----------------------------------	-----------

### Interferencia endógena

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

Interferencia	Concentración
Bilirrubina	65 mg/dl
Hemoglobina	1500 mg/dl
Triglicéridos	1500 mg/dl
RF	1500 IU/ml
Mitomicina-C	1000 ng/ml
Doxorrubicina	1000 ng/ml
Fluorouracilo	1000 ng/ml
Fluorouracilo	1000 ng/ml
Cisplatino	165 µg/ml
Bleomicina	30 µg/ml
Carboplatino	500 µg/ml
Citarabina	30 µg/ml
Metotrexato	909 µg/ml
Paclitaxel	67 µg/ml
Sulfato de vinblastina	500 µg/ml
Tamoxifeno	0,0228 µg/ml
Ciclofosfamida	1000 µg/ml

### REFERENCIAS

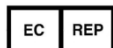
- Dohmoto, K., Hojo, S., Fujita, J., Ueda, Y., Bandoh, S., Yamaji, Y & Takahara, J. (2000). Mechanisms of the release of CYFRA21-1 in human lung cancer cell lines. *Lung Cancer*, 30(1), 55-63.
- Cabrera-Alarcon, J. L., Carrillo-Vico, A., Santotoribio, J. D., Leon-Justel, A., Sanchez-Gil, R., Gonzalez-Castro, A., & Guerrero, J. M. (2011). CYFRA 21-1 as a tool for distant metastasis detection in lung cancer. *Clinical laboratory*, 57(11), 1011.
- Liu, S., Zheng, F., Zhang, X., Yu, B., Fang, C., & Yin, Y. (2016). The expression change and clinical significance of serum CEA, CYFRA21-1, ProGRP before and after IP regimen in the treatment of non small cell lung cancer. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 9(2).
- Moro, D., Villemain, D., Vuillez, J. P., Delord, C. A., & Brambilla, C. (1995). CEA, CYFRA21-1 and SCC in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 13(2), 169-176.
- Stieber, P., Hasholzner, U., Bodenmüller, H., Nagel, D., Sunder-Plassmann, L., Dienemann, H & Fateh-Moghadam, A. (1993). CYFRA 21-1: a new marker in lung cancer. *Cancer*, 72(3), 707-713.
- Stieber, P., Nagel, D., Ritzke, C., Rössler, N., Kirsch, C. M., Eiermann, W., & Fateh-Moghadam, A. (1992). Significance of bone alkaline phosphatase, CA 15-3 and CEA in the detection of bone metastases during the follow-up of patients suffering from breast carcinoma. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 30(12), 809-814.



**Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd.**

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

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



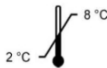











**Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europa)**

Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

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

### EXPLICACIONES DE SÍMBOLOS

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