


REF		SYSTEM
05950929 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Ελληνικά

Πληροφορίες συστήματος

Για τον αναλυτή **cobas e 411**: αριθμός εξέτασης 1000
Για τους αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** και **cobas e 602**: Κωδικός αριθμός εφαρμογής 281

Σημείωση

Η μετρούμενη τιμή HE4 στο δείγμα κάποιου ασθενούς μπορεί να διαφέρει, ανάλογα με την εφαρμοζόμενη μέθοδο προσδιορισμού. Συνεπώς, τα εργαστηριακά ευρήματα πρέπει πάντοτε να αναφέρονται τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο προσδιορισμού της HE4. Οι τιμές HE4 που προσδιορίζονται στα δείγματα ασθενών με χρήση διαφορετικών μεθόδων προσδιορισμού δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες μεταξύ τους και μπορεί να αποτελέσουν την αιτία εσφαλμένων ιατρικών ερμηνειών. Εάν η διαδικασία προσδιορισμού της HE4 που χρησιμοποιείται αλλάξει κατά την παρακολούθηση της θεραπείας, τότε οι τιμές HE4 που λαμβάνονται κατά τη μετάβαση στη νέα διαδικασία πρέπει να επιβεβαιωθούν με παράλληλες μετρήσεις με χρήση και των δύο μεθόδων.

Προοριζόμενη χρήση

Ανοσολογική μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της HE4 σε ορό και πλάσμα ανθρώπου. Η ανάλυση χρησιμοποιείται ως βοήθημα στην παρακολούθηση της υποτροπής ή προοδευτικής νόσου σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται διαδοχική μέτρηση των τιμών HE4 των ασθενών, σε συνδυασμό με άλλα κλινικά ευρήματα που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση του καρκίνου των ωοθηκών.

Η μέθοδος προορίζεται επιπλέον για χρήση σε συνδυασμό με την ανάλυση Elecsys CA 125 II ως βοήθημα στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παρουσιάζουν πνευλική μάζα. Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους, σύμφωνα με τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής διαχείρισης.

Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" προορίζεται για χρήση στους ανοσολογικούς αναλυτές Elecsys και **cobas e**.

Περιλήψη

Η ανθρώπινη επιδιδυμική πρωτεΐνη 4 (HE4, γνωστή επίσης ως WFDC2) ανήκει στην οικογένεια των όζινων πρωτεϊνών ορού γάλακτος με τετρασουλφιδικό πυρήνα (WFDC), με πιθανολογούμενες ιδιότητες αναστολέα της θρυψίνης.^{1,2} Στην ώριμη γλυκοζυλιωμένη μορφή της, η πρωτεΐνη έχει μοριακό βάρος περίπου 20-25 kDa και αποτελείται από μια μονή πεπτιδική αλυσίδα, η οποία περιέχει δύο περιοχές WFDC.^{3,4}

Η έκφραση της HE4 περιγράφηκε αρχικά ως ειδική για την επιδιδυμίδα.^{4,5} Πρόσφατα ευρήματα καταδεικνύουν ότι η HE4 έχει χαμηλή έκφραση στα επιθήλια των αναπνευστικών και αναπαραγωγικών ιστών, αλλά υψηλή έκφραση σε καρκινικούς ιστούς ωοθηκών.⁶ Υψηλά επίπεδα έκκρισης μπορούν επίσης να βρεθούν στον ορό ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών.⁷

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί παγκοσμίως την έβδομη αιτία θανάτου που σχετίζεται με καρκίνο στις γυναίκες.⁸ Είναι η πιο θανατηφόρα μορφή γυναικολογικού καρκίνου, αλλά είναι δυνητικά ιάσιμος εφόσον διαγνωστεί έγκαιρα⁹ και αντιμετωπιστεί από χειρουργούς εξοικειωμένους με την αντιμετώπιση καρκίνου των ωοθηκών.^{9,10} Ωστόσο, τα συμπτώματα καρκίνου των ωοθηκών συνήθως είναι ασαφή και μη ειδικά. Συνεπώς, η πλειονότητα των καρκίνων των ωοθηκών ανιχνεύεται σε όψιμο στάδιο και το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των ασθενών μειώνεται από 90 % στο στάδιο I σε χαμηλότερο από 20 % στο στάδιο IV.¹¹

Ως μεμονωμένος δείκτης νεοπλασίας, η HE4 έδειξε υψηλή ευαισθησία για τον καρκίνο των ωοθηκών, ειδικά κατά το στάδιο I της νόσου, το πρώιμο μη

συμπτωματικό στάδιο. Σε συνδυασμό, οι δείκτες CA 125 και HE4 έδωσαν την υψηλότερη ευαισθησία, 76.4 %, σε ειδικότητα 95 %.^{12,13}

Ο συνδυασμός CA 125 και HE4 μπορεί να βοηθήσει στο να προσδιοριστεί κατά πόσον μια πνευλική μάζα είναι καλοήθης ή κακοήθης σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο συνδυασμός των δύο δεικτών CA 125 και HE4 είναι ακόμα πιο ακριβής προγνωστικός δείκτης κακοήθειας από ό,τι είναι ο καθένας χωριστά.¹² Οι Huhntinen et al. ανέφεραν ευαισθησία 78.6 % σε ειδικότητα 95 % σε καρκινώματα των ωοθηκών έναντι κύστεων του ενδομητρίου.¹⁴ Οι Moore et al. ανέφεραν 94 % ακρίβεια στον προσδιορισμό κακοήθων έναντι καλοήθων πνευλικών μαζών κατά τον συνδυασμό των τιμών CA 125 και HE4 σε έναν αλγόριθμο που ονομάζεται ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – Αλγόριθμος κινδύνου κακοήθειας των ωοθηκών).¹⁵

Επιπλέον, τα επίπεδα HE4 συσχετίζονται με κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία και με κατάσταση υποτροπής σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί ως πάσχουσες από καρκίνο των ωοθηκών μέσω απεικόνισης αζονικής τομογραφίας. Κατά συνέπεια, η HE4 θα μπορούσε να αποτελέσει ένα σημαντικό πρώιμο δείκτη για υποτροπή της νόσου.¹⁶

Αρχή της μεθόδου

Αρχή διπλής ανοσοσήμανσης («σάντουιτς»). Συνολική διάρκεια της ανάλυσης: 18 λεπτά.

- 1η επώαση: 10 μL δείγματος, ένα βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της HE4 και ένα μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της HE4 σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου^{a)} σχηματίζουν σύμπλοκο «σάντουιτς».
- 2η επώαση: Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη, το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στον θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων ή του ηλεκτρονικού γραμμικού κώδικα.

a) Σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδύλο)ρουθηνίου(II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας

Το σετ φορέων αντιδραστηρίων έχει σημειωθεί ως HE4.

M Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη (διαφανές πάμα), 1 φιαλίδιο, 6,5 mL:

Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη 0.72 mg/mL, συντηρητικό.

R1 Αντίσωμα έναντι της HE4~βιοτίνη (γκρι πάμα), 1 φιαλίδιο, 10 mL:

Βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της HE4 0.75 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mmol/L, pH 6.5, συντηρητικό.

R2 Αντίσωμα έναντι της HE4~Ru(bpy)₃²⁺ (μαύρο πάμα), 1 φιαλίδιο, 10 mL:

Μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της HE4 σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου 1.5 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 100 mmol/L, pH 7.4, συντηρητικό.

Προφυλάξεις και προειδοποιήσεις

Για in vitro διαγνωστική χρήση.

Να τηρούνται οι συνθήκες προφυλάξεις οι οποίες απαιτούνται κατά τον χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων.

Η απόρριψη όλων των αποβλήτων θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Διατίθεται, κατόπιν αιτήσεως, φύλλο δεδομένων ασφάλειας για επαγγελματίες χειριστές.

Αποφύγετε το σχηματισμό αφρού σε όλα τα αντιδραστήρια και τους τύπους δειγμάτων (δείγματα, βαθμονομητές και διαλύματα ελέγχου).

Χειρισμός του αντιδραστήριου

Τα αντιδραστήρια που περιέχονται στο κιτ αποτελούν μια έτοιμη προς χρήση μονάδα και δεν πρέπει να διαχωρίζονται.

Όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται για τη σωστή χρήση καταχωρούνται μέσω του αντίστοιχου γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Φύλαξη και σταθερότητα

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8 °C.

Να μην καταψύχεται.

Το κιτ αντιδραστηρίων Elecsys πρέπει να φυλάσσεται **σε όρθια θέση**, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης διαθεσιμότητα των μικροσφαιριδίων κατά την αυτόματη ανάμιξη πριν από τη χρήση.

Σταθερότητα:	
κλειστό, σε θερμοκρασία 2-8 °C	έως την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης
μετά το άνοιγμα, σε θερμοκρασία 2-8 °C	12 εβδομάδες
στους αναλυτές	28 ημέρες

Συλλογή δειγματος και προετοιμασία

Μόνο τα παρακάτω δείγματα αναλύθηκαν και βρέθηκαν αποδεκτά.

Όρος που συλλέγεται σε τυπικά σωληνάρια δειγματοληψίας ή σε σωληνάρια που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Πλάσμα με Li-ηπαρίνη, K₂- και K₃-EDTA, καθώς και σωληνάρια πλάσματος με Li-ηπαρίνη που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Κριτήριο: Κλίση 0.9-1.1 + σταθερός συντελεστής ± 10 pmol/L, συντελεστής συσχέτισης ≥ 0.95 .

Σταθερό επί 48 ώρες σε θερμοκρασία 2-8 °C, επί 5 ώρες στους 15-25 °C και επί 12 εβδομάδες στους -20 °C (± 5 °C). Τα δείγματα μπορούν να καταψυχθούν δύο φορές.

Οι αναφερόμενοι τύποι δειγμάτων αναλύθηκαν με χρήση των σωληναρίων δειγματοληψίας που ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο τη στιγμή της ανάλυσης, δηλαδή δεν εξετάστηκαν όλα τα διαθέσιμα σωληνάρια όλων των κατασκευαστών. Τα συστήματα δειγματοληψίας των διαφόρων κατασκευαστών ενδέχεται να περιέχουν διαφορετικά υλικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης σε κάποιες περιπτώσεις. Όταν αναλύετε δείγματα σε πρωτογενή σωληνάρια (συστήματα δειγματοληψίας), να ακολουθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή των σωληναρίων.

Φυγοκεντρήστε τα δείγματα που περιέχουν ίζημα προτού εκτελέσετε την ανάλυση.

Μη χρησιμοποιείτε θερμο-αδρανοποιημένα δείγματα.

Μη χρησιμοποιείτε δείγματα ή διαλύματα ελέγχου που έχουν σταθεροποιηθεί με αζίδιο.

Βεβαιωθείτε ότι τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου βρίσκονται σε θερμοκρασία 20-25 °C πριν από τη μέτρηση.

Λόγω πιθανής εξάτμισης, τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου που βρίσκονται στον αναλυτή πρέπει να αναλύονται/μετρώνται εντός 2 ωρών.

Παρεχόμενα υλικά

Για τα αντιδραστήρια, δείτε την ενότητα "Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας".

Απαιτούμενα υλικά που δεν παρέχονται

- REF 05950945190, HE4 CalSet, για 4 x 1 mL
- REF 05950953190, PreciControl HE4, για 4 x 1 mL

- REF 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL αραιωτικό δειγμάτων
- Συνήθης εργαστηριακός εξοπλισμός
- Αναλυτής MODULAR ANALYTICS E170 ή **cobas e**

Για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών με τον αλγόριθμο ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – Αλγόριθμος κινδύνου κακοήθειας των ωοθηκών):

- REF 11776223322, Elecsys CA 125 II, 100 προσδιορισμοί
- REF 11776240322, CA 125 II CalSet, 4 x 1 mL
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, για 4 x 3 mL
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL αραιωτικό δειγμάτων
- REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL αραιωτικό δειγμάτων

Παρελκόμενα αναλυτή **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL πρόσθετο νερού
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 υποδοχείς αντίδρασης
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 ρύγχη δειγματοληψίας
- REF 11800507001, Clean-Liner

Παρελκόμενα αναλυτών MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** και **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 υποδοχείς για την προθέρμανση των διαλυμάτων ProCell M και CleanCell M πριν από τη χρήση
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL διάλυμα καθαρισμού για το τελικό στάδιο λειτουργίας και την έκπλυση κατά την αλλαγή αντιδραστήριου
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL διάλυμα καθαρισμού μονάδας ανίχνευσης
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 θήκες x 84 υποδοχείς αντίδρασης ή ρύγχη δειγματοληψίας, σάκοι αποβλήτων
- REF 03023150001, WasteLiner, σάκοι αποβλήτων
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Παρελκόμενα για όλους τους αναλυτές:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL διάλυμα καθαρισμού συστήματος

Ανάλυση

Για την καλύτερη δυνατή απόδοση της ανάλυσης, ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται σε αυτό το έντυπο και αφορούν τον αναλυτή που χρησιμοποιείτε. Ανατρέξτε στο αντίστοιχο εγχειρίδιο χρήσης για οδηγίες ανάλυσης ειδικές για τον συγκεκριμένο αναλυτή.

Η ομογενοποίηση του εναιωρήματος των μικροσφαιριδίων εκτελείται αυτόματα πριν από τη χρήση. Καταχωρήστε τις ειδικές παραμέτρους της ανάλυσης μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων. Στη σπάνια περίπτωση κατά την οποία η ανάγνωση του γραμμικού κώδικα είναι αδύνατη, πληκτρολογήστε τον 15ψήφιο αριθμό (εκτός από τον αναλυτή **cobas e 602**).

Αναλύστε MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** και **cobas e 602**: Είναι απαραίτητο το διάλυμα PreClean M.

Αφήστε τα ψυχρά αντιδραστήρια να φθάσουν σε θερμοκρασία 20 °C περίπου και τοποθετήστε τα στο δίσκο αντιδραστηρίων (20 °C) του αναλυτή. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού. Το σύστημα ρυθμίζει αυτόματα τη θερμοκρασία των αντιδραστηρίων και το άνοιγμα ή το κλείσιμο των φιαλιδίων.

Βαθμονόμηση

Ιχνηλασιμότητα: Αυτή η μέθοδος έχει τυποποιηθεί έναντι της μεθόδου HE4 EIA της Fujirebio Diagnostics, Inc.

Κάθε σετ αντιδραστηρίων Elecsys διαθέτει μια ετικέτα με γραμμικό κώδικα, η οποία περιέχει τα στοιχεία της βαθμονόμησης της συγκεκριμένης παρτίδας αντιδραστηρίων. Η προκαθορισμένη πρότυπη καμπύλη προσαρμόζεται στον αναλυτή με χρήση του αντίστοιχου CalSet.

Συχνότητα βαθμονόμησης: Η βαθμονόμηση πρέπει να εκτελείται μία φορά για κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων, με χρήση νέου αντιδραστηρίου (δηλαδή προτού παρέλθουν 24 ώρες από την καταχώρηση του kit αντιδραστηρίων στον αναλυτή).

Το διάστημα βαθμονόμησης μπορεί να παραταθεί με βάση αποδεκτή επαλήθευση της βαθμονόμησης από το εργαστήριο.

Η ανανέωση της βαθμονόμησης συνιστάται να γίνεται ως εξής:

- μετά από 12 εβδομάδες εφόσον χρησιμοποιείται η ίδια παρτίδα αντιδραστηρίων
- μετά από 7 ημέρες (εφόσον χρησιμοποιείται το ίδιο kit αντιδραστηρίων στον αναλυτή)
- όπως απαιτείται, εάν π.χ. τα ευρήματα της διαδικασίας ελέγχου ποιότητας βρίσκονται εκτός των καθορισμένων ορίων

Έλεγχος ποιότητας

Για τον έλεγχο ποιότητας, χρησιμοποιήστε το PreciControl HE4.

Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και άλλο κατάλληλο υλικό ελέγχου.

Οι αναλύσεις των διαλυμάτων ελέγχου, για τα διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης, θα πρέπει να εκτελούνται ως μεμονωμένοι προσδιορισμοί τουλάχιστον μία φορά κάθε 24 ώρες όταν χρησιμοποιείται το αντιδραστήριο, μία φορά για κάθε kit αντιδραστηρίων και μετά από κάθε βαθμονόμηση.

Τα διαστήματα ελέγχου και τα όρια πρέπει να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις κάθε εργαστηρίου. Οι τιμές που λαμβάνονται θα πρέπει να καθορίζονται εντός των καθορισμένων ορίων. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθιερώσει μέτρα για διορθωτικές ενέργειες οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται εάν οι τιμές βρεθούν εκτός των καθορισμένων ορίων.

Εάν είναι απαραίτητο, επαναλάβετε τη μέτρηση των συγκεκριμένων δειγμάτων.

Ακολουθήστε τους ισχύοντες κρατικούς κανονισμούς και τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο ποιότητας.

Υπολογισμός

Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας σε κάθε δείγμα σε pmol/L.

Περιορισμοί και αλληλεπιδράσεις

Η ανάλυση δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ίκτερου (χολερυθρίνη < 1130 μmol/L ή < 66 mg/dL), αιμόλυσης (Hb < 0.621 mmol/L ή < 1.0 g/dL) ή λιπαιμίας (Intralipid < 2000 mg/dL) και από την παρουσία βιοτίνης (< 205 nmol/L ή < 50 ng/mL).

Κριτήριο: Ανάκτηση εντός ± 10 % της αρχικής τιμής.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με υψηλές δόσεις βιοτίνης (δηλαδή > 5 mg/ημέρα) προτού παρέλθουν τουλάχιστον 8 ώρες από την τελευταία χορήγηση βιοτίνης.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με ρευματοειδείς παράγοντες, σε συγκέντρωση έως και 1500 IU/mL.

Δεν παρατηρήθηκε hook effect υψηλής δόσης, σε συγκεντρώσεις HE4 έως και 40000 pmol/L.

Πραγματοποιήθηκαν in vitro εξετάσεις σε 18 κοινά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση.

Εξετάστηκαν ειδικά αντικαρκινικά φάρμακα σε συγκεντρώσεις που εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση.

Κριτήριο: Ανάκτηση εντός ± 10 % της αρχικής τιμής.

Φάρμακο	Συγκέντρωση (μg/mL)
Καρβοπλατίνη	600
Σισπλατίνη	180
Κυκλοφωσφαμίδη	500
Δεξαμεθαζόνη	20
Δοξορουβικίνη	120
Λευκοβορίνη	750

Φάρμακο	Συγκέντρωση (μg/mL)
Μελφαλάνη	15
Δινάτριο άλας μεθοτρεξάτης	150
Πακλιταξέλη	265
Φθοριοουρακίλη	900
Μπεβασιζουμάμπη (Avastin)	750
Ερλοπινίβη (Tarceva)	150
Ρπουξιμάμπη (MabThera)	750
Τραστουζουμάμπη (Herceptin)	600

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις λόγω εξαιρετικά υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι των αντισωμάτων που είναι ειδικά για την αναλυόμενη ουσία, της στρεπταβιδίνης ή του ρουθηνίου. Οι επιδράσεις αυτές έχουν ελαχιστοποιηθεί μέσω κατάλληλου σχεδιασμού της ανάλυσης.

Για διαγνωστικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα θα πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και άλλα ευρήματα του ασθενούς.

Όρια και εύρη

Εύρος μέτρησης

15.0-1500 pmol/L (οριζόμενο από το όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από το όριο ανίχνευσης δίδονται ως < 15.0 pmol/L. Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το εύρος μέτρησης δίδονται ως > 1500 pmol/L (ή έως και 30000 pmol/L για δείγματα αραιωμένα κατά 20 φορές).

Κατώτατα όρια μέτρησης

Όριο τυφλού, όριο ανίχνευσης και όριο ποσοτικοποίησης

Όριο τυφλού = 5.00 pmol/L

Όριο ανίχνευσης = 15.0 pmol/L

Όριο ποσοτικοποίησης = 20.0 pmol/L με συνολικό επιτρεπόμενο σφάλμα 30 %

Το όριο τυφλού, το όριο ανίχνευσης και το όριο ποσοτικοποίησης προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τις απαιτήσεις EP17-A του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων).

Το όριο τυφλού είναι η τιμή του 95ου εκατοστημορίου που ελήφθη από $n \geq 60$ μετρήσεις δειγμάτων χωρίς αναλυόμενη ουσία τα οποία προέρχονταν από αρκετές ανεξάρτητες σειρές. Το όριο τυφλού αντιστοιχεί στη συγκέντρωση κάτω από την οποία βρίσκονται τα δείγματα χωρίς αναλυόμενη ουσία με πιθανότητα 95 %.

Το όριο ανίχνευσης καθορίζεται με βάση το όριο τυφλού και την τυπική απόκλιση των δειγμάτων χαμηλής συγκέντρωσης. Το όριο ανίχνευσης αντιστοιχεί στην ελάχιστη συγκέντρωση αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να ανιχνευθεί (τιμή υψηλότερη από το όριο τυφλού με πιθανότητα 95 %).

Το όριο ποσοτικοποίησης ορίζεται ως η ελάχιστη ποσότητα αναλυόμενης ουσίας σε ένα δείγμα που μπορεί να υπολογιστεί ποσοτικά με ακρίβεια, με συνολικό επιτρεπόμενο σφάλμα ≤ 30 %.

Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη με χρήση 5 δειγμάτων ορού ίππου και αραιωμένων δειγμάτων ορού ανθρώπου, το καθένα για το όριο τυφλού και το όριο ανίχνευσης αντίστοιχα. Τα δείγματα εξετάστηκαν σε 6 σειρές αναλύσεων επί 3 ημέρες σε 2 αναλυτές, δίνοντας συνολικά $n = 60$ τιμές. Το όριο τυφλού και το όριο ανίχνευσης υπολογίστηκαν σε 0.358 pmol/L και 0.661 pmol/L αντίστοιχα. Για τον υπολογισμό του ορίου ποσοτικοποίησης, αραιώθηκαν 3 δείγματα ορού ανθρώπου και μετρήθηκαν σε 6 σειρές αναλύσεων επί 3 ημέρες σε 2 αναλυτές. Σε συνολικό επιτρεπόμενο σφάλμα ≤ 30 %, το όριο ποσοτικοποίησης ήταν 4.42 pmol/L.

Γραμμικότητα

Η ανάλυση Elecsys HE4 είναι γραμμική καθ' όλο το εύρος μέτρησης από 15.0-1500 pmol/L. Παρασκευάστηκαν δείγματα σύμφωνα με το πρωτόκολλο EP6-A του CLSI, μέσω αραιώσεων 3 δειγμάτων ορού και 3 δειγμάτων πλάσματος, το καθένα με το Diluent MultiAssay σε πολλαπλά βήματα που κυμαίνονταν από > 1500 pmol/L έως το όριο τυφλού.

Αραίωση

Τα δείγματα με συγκεντρώσεις HE4 υψηλότερες από το εύρος μέτρησης μπορούν να αραιωθούν με το Diluent MultiAssay. Η συνιστώμενη αραιώση είναι 1:20 (είτε αυτόματα στους αναλυτές είτε από τον χειριστή). Η συγκέντρωση του αραιωμένου δείγματος πρέπει να είναι > 75 pmol/L.

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τον χειριστή, το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιαστεί με το συντελεστή αραιώσης.

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τους αναλυτές, το λογισμικό λαμβάνει αυτόματα υπ' όψιν του την αραιώση κατά τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του δείγματος.

Τιμές αναφοράς

Μια μελέτη σε ένα κλινικό κέντρο στη Γερμανία με την ανάλυση Elecsys HE4 σε ορούς από 358 φαινομενικά υγιείς γυναίκες έδωσε τα παρακάτω αποτελέσματα:

Ηλικία (έτη)	N	HE4 (pmol/L)	
		Διάμεσος	95 ^ο εκατοστημόριο
< 40	127	42.0	60.5
40-49	65	44.3	76.2
50-59	60	47.9	74.3
60-69	60	55.0	82.9
≥ 70	46	62.1	104

Η ποσοστιαία κατανομή (%) των τιμών της ανάλυσης HE4, οι οποίες προσδιορίστηκαν σε δύο κλινικά κέντρα στην Ισπανία και στη Γερμανία με την ανάλυση Elecsys HE4 σε 896 δείγματα γυναικών, συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα:

	N	Τιμές ανάλυσης Elecsys HE4 (pmol/L)				
		0.0-70.0	70.1-140	140.1-500	500.1-1500	> 1500
N (ποσοστιαία κατανομή)						
Φαινομενικά υγιείς						
Προεμμηνοπαυσιακές	90	76 (84.4 %)	13 (14.4 %)	1 (1.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Μετεμμηνοπαυσιακές	106	63 (59.4 %)	40 (37.7 %)	3 (2.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Καλοήθεις παθήσεις						
Προεμμηνοπαυσιακές	177	160 (90.4 %)	16 (9.0 %)	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Μετεμμηνοπαυσιακές	102	62 (60.8 %)	31 (30.4 %)	9 (8.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Εγκυμοσύνη	50	50 (100 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Μη γυναικολογική νόσος	35	16 (45.7 %)	6 (17.1 %)	6 (17.1 %)	7 (20.0 %)	0 (0.0 %)
ΣΚΑ ^{b)}	23	9 (39.1 %)	11 (47.8 %)	3 (13.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Καρκίνος						
Καρκίνος ωοθηκών Προεμμηνοπαυσιακές	39	12 (30.8 %)	7 (17.9 %)	13 (33.3 %)	5 (12.8 %)	2 (5.1 %)
Καρκίνος ωοθηκών Μετεμμηνοπαυσιακές	97	10 (10.3 %)	19 (19.6 %)	34 (35.1 %)	28 (28.9 %)	6 (6.2 %)
Καρκίνος ενδομητρίου	49	18 (36.7 %)	20 (40.8 %)	9 (18.4 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Καρκίνος μαστού	47	22 (46.8 %)	19 (40.4 %)	5 (10.6 %)	1 (2.1 %)	0 (0.0 %)
Καρκίνος γαστρεντερικού συστήματος	46	19 (41.3 %)	20 (43.5 %)	6 (13.0 %)	1 (2.2 %)	0 (0.0 %)
Καρκίνος πνευμόνων	23	5 (21.7 %)	7 (30.4 %)	10 (43.5 %)	1 (4.3 %)	0 (0.0 %)
Καρκίνος ουροδόχου κύστης	12	3 (25.0 %)	4 (33.3 %)	4 (33.3 %)	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)

b) ΣΚΑ = συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη αυτή, το 84 % των φαινομενικά υγιών προεμμηνοπαυσιακών γυναικών έδωσε τιμή χαμηλότερη ή ίση με 70 pmol/L στην ανάλυση Elecsys HE4, ενώ το 97 % των φαινομενικά υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών έδωσε τιμή χαμηλότερη ή ίση με 140 pmol/L στην ανάλυση Elecsys HE4.

Στη μελέτη αυτή, τα 95^α εκατοστημόρια για τις φαινομενικά υγιείς προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (όλων των ηλικιών) ήταν 92.1 pmol/L και 121 pmol/L αντίστοιχα.

Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να διερευνήσει την εγκυρότητα των τιμών αναφοράς για το δικό του πληθυσμό ασθενών και, εάν απαιτείται, να καθορίσει δικό του εύρος τιμών αναφοράς.

Παρακολούθηση της κατάστασης της νόσου σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με καρκίνο των ωοθηκών

Η αποτελεσματικότητα της ανάλυσης Elecsys HE4 ως βοήθημα στην παρακολούθηση της κατάστασης της νόσου σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών προσδιορίστηκε μέσω της εκτίμησης των αλλαγών στα επίπεδα HE4 σε διαδοχικά δείγματα ορού από 100 ασθενείς σε σύγκριση με τις αλλαγές στην κατάσταση της νόσου. Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη η οποία περιλάμβανε 375 ζεύγη παρατηρήσεων με ≥ 3 αιμοληψίες ανά ασθενή. Ως θετική μεταβολή HE4 ορίστηκε η αύξηση της τιμής η οποία ήταν τουλάχιστον 20 % μεγαλύτερη από την προηγούμενη τιμή της ανάλυσης. Το 58.0 % (29/50) των δειγμάτων ασθενών με θετική μεταβολή συσχετίστηκε με την εξέλιξη της νόσου ενώ το 84.0 % (273/325) των διαδοχικών δειγμάτων ασθενών χωρίς σημαντική μεταβολή στην τιμή HE4 συσχετίστηκε με απουσία εξέλιξης. Η συνολική συμφωνία ήταν 80.5 % (302/375). Ο παρακάτω πίνακας αναπαριστά τα δεδομένα σε μορφή 2 x 2.

Μεταβολή στην κατάσταση της νόσου ανά διαδοχικό ζεύγος			
Αύξηση της συγκέντρωσης της HE4	Εξέλιξη	Απουσία εξέλιξης	Σύνολο
> 20 %	29	52	81
≤ 20 %	21	273	294
Σύνολο	50	325	375

Εκτίμηση κινδύνου σε ασθενείς με πνευλική μάζα

Η αποτελεσματικότητα της ανάλυσης Elecsys HE4 σε συνδυασμό με την ανάλυση Elecsys CA 125 II, για την εκτίμηση κινδύνου εμφάνισης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς που παρουσιάζουν πνευλική μάζα, προσδιορίστηκε σε μια διεθνή πολυκεντρική κλινική δοκιμή με χρήση δειγμάτων αποθήκης. Αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος (ROMA = Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, Αλγόριθμος κινδύνου κακοήθειας των ωοθηκών) για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Ο αλγόριθμος λαμβάνει υπόψη τις τιμές HE4 και CA 125, καθώς και την κατάσταση σε σχέση με την εμμηνοπαυση της ασθενούς. Ο αλγόριθμος υπολογίζει μια προγνωστική πιθανότητα ανεύρεσης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών κατά τη χειρουργική επέμβαση.

Υπολογισμός προγνωστικού δείκτη (PI)¹⁷

Ο προγνωστικός δείκτης (PI) υπολογίζεται χωριστά για προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, με χρήση των εξισώσεων (1) και (2) παρακάτω. Για τον υπολογισμό του PI, οι τιμές ανάλυσης που λαμβάνονται από την ανάλυση Elecsys HE4 και την ανάλυση Elecsys CA 125 II εισάγονται στις παρακάτω εξισώσεις, ανάλογα με την κατάσταση σε σχέση με την εμμηνοπαυση των γυναικών.

(1) Προεμμηνοπαυσιακές:

$$PI = -12.0 + 2.38 * \ln[HE4] + 0.0626 * \ln[CA125]$$

(2) Μετεμμηνοπαυσιακές:

$$PI = -8.09 + 1.04 * \ln[HE4] + 0.732 * \ln[CA125]$$

όπου, LN = φυσικός λογάριθμος. Μην χρησιμοποιείτε LOG = Log₁₀.

Υπολογισμός της τιμής ROMA¹⁷

Για να υπολογίσετε την τιμή ROMA (δηλ. την προγνωστική πιθανότητα), εισαγάγετε την υπολογισμένη τιμή του PI στην εξίσωση (3):

(3) Τιμή ROMA (%) = $\exp(PI) / [1 + \exp(PI)] * 100$ όπου, $\exp(PI) = e^{PI}$

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Αυτές οι εξισώσεις χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των τιμών ROMA με την ανάλυση Elecsys HE4 από 28.8-3847 pmol/L και με την ανάλυση Elecsys CA 125 II από 6.42-5000 U/mL.

Προκειμένου να επικυρωθούν οι υπολογισμοί των PI και ROMA, πριν από την αναφορά των αποτελεσμάτων ασθενούς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα παρακάτω παραδείγματα:

Κατάσταση σε σχέση με την εμφάνιση	Τιμές Elecsys		Υπολογισμός PI	PI	ROMA %
	HE4 (pmol/L)	CA 125 II (U/mL)			
Προεμμηνοπαυσιακές	37.5	74.9	-12.0 + (2.38*3.624) + (0.0626*4.316)	-3.10388	4.29
	387	21.8	-12.0 + (2.38*5.957) + (0.0626*3.082)	2.371517	91.5
Μετεμμηνοπαυσιακές	66.7	11.3	-8.09 + (1.04*4.200) + (0.732*2.425)	-1.94683	12.5
	383	22.7	-8.09 + (1.04*5.948) + (0.732*3.122)	0.381799	59.4

Στρωματοποίηση σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου

Σε μια μελέτη, συμπεριλήφθηκαν συνολικά 384 δείγματα ασθενών αποθήκης και προσδιορίστηκε η προγνωστική πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, καθώς και η δυνατότητα διαχωρισμού σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου με βάση τις τιμές ROMA.

Χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας των ωοθηκών, προκειμένου να στρωματοποιηθούν οι γυναίκες σε ομάδες κινδύνου για την ανεύρεση επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών. Χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω σημεία αποκοπής (cutoff) προκειμένου να παρέχουν ένα επίπεδο ειδικότητας ίσο με 75 % για τον συνδυασμό των αναλύσεων Elecsys HE4 και Elecsys CA 125 II:

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Τιμή ROMA ≥ 11.4 % = υψηλός κίνδυνος ανεύρεσης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών

Τιμή ROMA < 11.4 % = χαμηλός κίνδυνος ανεύρεσης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Τιμή ROMA ≥ 29.9 % = υψηλός κίνδυνος ανεύρεσης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών

Τιμή ROMA < 29.9 % = χαμηλός κίνδυνος ανεύρεσης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών

Η στρωματοποίηση του κινδύνου και των 384 ασθενών (194 προ- και 190 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών) που παρουσίασαν πνευλική μάζα, με χρήση των τιμών ROMA για τον συνδυασμό των αναλύσεων Elecsys HE4 και Elecsys CA 125 II, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Ομάδες ασθενών που παρουσίασαν πνευλική μάζα	Προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς			Μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς		
	N	ROMA < 11.4 %	ROMA ≥ 11.4 %	N	ROMA < 29.9 %	ROMA ≥ 29.9 %
EOC σταδίου I-II ^{c)}	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)
EOC σταδίου I-III ^{c,d)}	21	7 (33.3 %)	14 (66.7 %)	34	9 (26.5 %)	25 (73.5 %)
EOC σταδίου I-IV	25	7 (28.0 %)	18 (72.0 %)	53	10 (18.9 %)	43 (81.1 %)
EOC σταδίου III-IV	9	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	37	4 (10.8 %)	33 (89.2 %)
EOC μη καθορισμένου σταδίου	12	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)	44	2 (4.5 %)	42 (95.5 %)
Καλοήθης	157	118 (75.2 %)	39 (24.8 %)	93	71 (76.3 %)	22 (23.7 %)

c) EOC = επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών

d) EOC σταδίου I-III^{c)} και σταδίου I-III^{c,d)} (αρνητικό επίπλευ, θετικοί λεμφαδένες)

Η ευαισθησία για τη στρωματοποίηση ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών σταδίου I-IV στην ομάδα υψηλού κινδύνου ήταν 84.3 % στην καθορισμένη ειδικότητα του 75 %, με αποτέλεσμα το 75.6 % των γυναικών με καλοήγη πνευλική μάζα να ταξινομηθεί στην ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Οι θετικές και οι αρνητικές προγνωστικές τιμές ήταν 64.9 % και 90 % αντίστοιχα.

AUC (Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη) (95 % CI):

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες = 0.858 (0.779-0.937)

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες = 0.923 (0.885-0.962)

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τα παρακάτω

- Το επίπεδο HE4 δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απόλυτη ένδειξη παρουσίας ή απουσίας κακοήθους νόσου και η ανάλυση Elecsys HE4 δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο.
- Τα αποτελέσματα της ανάλυσης Elecsys HE4 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα κλινικά δεδομένα, π.χ. συμπτώματα, κλινικό ιστορικό κ.λπ.
- Εάν τα αποτελέσματα της ανάλυσης Elecsys HE4 δεν συμφωνούν με κλινικές ενδείξεις, συνιστάται η πραγματοποίηση επιπλέον εξετάσεων για επιβεβαίωση του αποτελέσματος.
- Τα αποτελέσματα της ανάλυσης Elecsys HE4 δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά με μεθόδους άλλων κατασκευαστών για τους προσδιορισμούς της HE4.
- Τα αποτελέσματα της ανάλυσης Elecsys CA 125 II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά με μεθόδους άλλων κατασκευαστών για τους προσδιορισμούς του CA 125 στον υπολογισμό του ROMA.
- Ασθενείς με επιβεβαιωμένο καρκίνο των ωοθηκών ενδέχεται να παρουσιάζουν τιμές στην ανάλυση Elecsys HE4 εντός του ίδιου εύρους με υγιείς γυναίκες. Ορισμένοι ιστολογικοί τύποι καρκίνου των ωοθηκών (π.χ. βλεννώδεις όγκοι ή όγκοι γεννητικών κυττάρων) σπανίως εκφράζουν την HE4, συνεπώς η χρήση της ανάλυσης Elecsys HE4 δεν συνιστάται για την παρακολούθηση ασθενών με γνωστό καρκίνο των ωοθηκών με βλεννώδεις όγκους ή όγκους γεννητικών κυττάρων.⁶ Αντιστρόφως, αυξημένα επίπεδα αντιγόνου HE4 ενδέχεται να βρίσκονται σε άτομα με νεφρικές, ηπατικές και μη κακοήθεις παθήσεις.
- Ο αλγόριθμος ROMA δεν έχει επικυρωθεί για τις παρακάτω ομάδες ασθενών: ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε θεραπεία για κακοήθεια, ασθενείς που υποβάλλονται επί του παρόντος σε χημειοθεραπεία και ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Εάν η ανάλυση Elecsys HE4 ή/και η ανάλυση Elecsys CA 125 II δεν αποδώσουν όπως ενδείκνυται ή προκύψει σφάλμα στον υπολογισμό των αποτελεσμάτων, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μη ακριβή εκτίμηση του κινδύνου και ακατάλληλη αντιμετώπιση της ασθενούς. Ειδικότερα, ένα ψευδώς χαμηλό αποτέλεσμα στην ανάλυση ή στις αναλύσεις θα μπορούσε να οδηγήσει στην εκτίμηση ότι η ασθενής διατρέχει μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, πράγμα που θα κατέτασσε την ασθενή σε λιγότερο εξειδικευμένο επίπεδο περίθαλψης.

Ειδικά στοιχεία απόδοσης

Παρακάτω δίνονται αντιπροσωπευτικά στοιχεία απόδοσης για τους αναλυτές. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται στα διάφορα εργαστήρια ενδέχεται να διαφέρουν.

Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση αντιδραστηρίων Elecsys, δειγμάτων και προτύπων ελέγχου, σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο (EP5-A2) του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων): 2 σειρές αναλύσεων την ημέρα εις διπλούν η κάθε μία επί 21 ημέρες (n = 84). Ελήφθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Αναλυτής cobas e 411					
Δείγμα	Μέση τιμή pmol/L	Αναπαραγωγιμότητα		Ενδιάμεση επαναληψιμότητα	
		SD pmol/L	CV %	SD pmol/L	CV %
Ορός ανθρώπου 1	25.3	0.450	1.8	0.945	3.7
Ορός ανθρώπου 2	53.7	0.988	1.8	2.28	4.2
Ορός ανθρώπου 3	142	2.33	1.6	6.11	4.3
Ορός ανθρώπου 4	779	11.3	1.5	32.6	4.2
Ορός ανθρώπου 5	1437	18.9	1.3	39.4	2.7

Αναλυτής cobas e 411					
		Αναπαραγωγι- μότητα		Ενδιάμεση επαναληψιμότη- τα	
Δείγμα	Μέση τιμή pmol/L	SD pmol/L	CV %	SD pmol/L	CV %
PreciControl HE4 1	45.7	0.661	1.4	1.92	4.2
PreciControl HE4 2	345	5.67	1.6	11.8	3.4

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 και cobas e 602					
		Αναπαραγωγι- μότητα		Ενδιάμεση επαναληψιμότη- τα	
Δείγμα	Μέση τιμή pmol/L	SD pmol/L	CV %	SD pmol/L	CV %
Ορός ανθρώπου 1	27.4	0.481	1.8	0.798	2.9
Ορός ανθρώπου 2	57.7	1.06	1.8	1.59	2.8
Ορός ανθρώπου 3	155	2.28	1.5	3.95	2.6
Ορός ανθρώπου 4	852	13.5	1.6	25.2	3.0
Ορός ανθρώπου 5	1390	26.9	1.9	44.9	3.2
PreciControl HE4 1	45.2	0.670	1.5	1.52	3.4
PreciControl HE4 2	345	6.06	1.8	11.2	3.2

Σύγκριση μεθόδου

Μετά από σύγκριση της μεθόδου Elecsys HE4 (y) με μια μη αυτόματη μέθοδο HE4 (x), με χρήση κλινικών δειγμάτων, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις:

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 1502

Passing/Bablok¹⁸ Γραμμική παλινδρόμηση

$$y = 1.018x + 5.52$$

$$y = 1.10x + 1.64$$

$$r = 0.808$$

$$r = 0.978$$

Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 22 και 1150 pmol/L περίπου.

Μετά από σύγκριση της μεθόδου Elecsys HE4 (y) με μια αυτοματοποιημένη μέθοδο HE4 (x), με χρήση κλινικών δειγμάτων, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις:

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 703

Passing/Bablok¹⁸ Γραμμική παλινδρόμηση

$$y = 0.900x + 6.41$$

$$y = 0.875x + 11.0$$

$$r = 0.836$$

$$r = 0.985$$

Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 20 και 1400 pmol/L περίπου.

Αναλυτική ειδικότητα

Βρέθηκαν οι παρακάτω διασταυρούμενες αντιδράσεις, που ελέγχθηκαν σε συγκεντρώσεις HE4 ίσες με 65 και 155 pmol/L:

Πρωτεΐνες (οικογένεια WFDC)	Συγκέντρωση που ελέγχθηκε pmol/L	Διασταυρούμενη αντίδραση %
Ελαφίνη ^{e)} /SKALP ^{f)}	54500	0.025
SLPI ^{g)}	20833	0.088

e) Ελαφίνη = αναστολέας ειδικός για την ελαστάση

f) SKALP = αντιλευκοπρωτεϊνική δερματικής προέλευσης

g) SLPI = αναστολέας εκκρινικών πρωτεϊνών των λευκοκυττάρων

Βιβλιογραφία

- Israeli O, Goldring-Avram A, Rienstein S, et al. In silico chromosomal clustering of genes displaying altered expression patterns in ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:35-42.
- Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-174.
- Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
- Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
- Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
- Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-2169.
- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-3700.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180.
- Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:589-598.
- Clarke-Pearson, DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *NEJM* 2009;361(2):170-177.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2008;110:196-201.
- Huhtinen K, Suviö P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315-1319.
- Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol* 2011;118(2,Part1):280-288.
- Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2010;31:113-119.
- Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;111:40-46.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του συγκεκριμένου αναλυτή, στα αντίστοιχα φύλλα εφαρμογής, στις πληροφορίες προϊόντος και στα φύλλα μεθόδου όλων των απαραίτητων συστατικών (εάν είναι διαθέσιμα για τη χώρα σας).

Σε αυτό το φύλλο μεθόδου χρησιμοποιείται πάντοτε μια τελεία (στιγμή) ως υποδιαστολή, προκειμένου να σηματοδοτεί το όριο μεταξύ του ακέραιου και του κλασματικού μέρους ενός δεκαδικού αριθμού. Δεν χρησιμοποιούνται τελείες ως διαχωριστικά στις χιλιάδες.




Το ROMA είναι σήμα κατατεθέν της Fujirebio Diagnostics, Inc.

Τα αντιγόνα και αντιδραστήρια HE4 που χρησιμοποιούνται στα προϊόντα HE4 της Roche διαθέτουν άδεια από τη Fujirebio Diagnostics, Inc.


Σύμβολα

Η Roche Diagnostics χρησιμοποιεί τα ακόλουθα σύμβολα και σήματα πέραν αυτών που παρατίθενται στο πρότυπο ISO 15223-1 (για τις Η.Π.Α.: βλέπε <https://usdiagnostics.roche.com> για τον ορισμό των συμβόλων που χρησιμοποιούνται):

CONTENT	Περιεχόμενα του κιτ
SYSTEM	Αναλυτές στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιδραστήρια
REAGENT	Αντιδραστήριο
CALIBRATOR	Βαθμονομητής
	Όγκος μετά την ανασύσταση ή την ανάμιξη
GTIN	Διεθνής Κωδικός Μονάδας Εμπορίας

Οι προσθήκες, οι διαγραφές ή οι αλλαγές υποδεικνύονται από μια λωρίδα υπόδειξης αλλαγής στο περιθώριο.
© 2017, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

