

REF 05950929 190

100 tyrimų

Ženklų „•“ pažymėti analizatoriai, su kuriais galima naudoti rinkinį

Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
•	•	•	•	•

Lithuanian

Atkreipkite dėmesį

Paciento mėginyje gauta HE4 reikšmė gali skirtis, priklausomai nuo naudoto tyrimo metodo. Todėl laboratorijos išvadose visada turi būti pateikta informacija apie tai, koks HE4 tyrimo metodas buvo naudojamas. Jei buvo naudojami skirtingi tyrimo metodai, pacientų mėginiuose gautų HE4 reikšmių negalima tiesiogiai lyginti tarpusavyje, tai taip pat gali būti klaidingų medicininių interpretacijų priežastis. Jei gydymo kontrolės metu HE4 tyrimo metodika pasikeičia, iki metodikos pakeitimo gautos HE4 reikšmės turi būti patvirtintos, lygiagrečiai atliekant matavimus abiem metodais.

Paskirtis

Imunologinis tyrimas, skirtas HE4 kiekybiniam koncentracijos nustatymui žmogaus serume ir plazmoje. Šis tyrimas yra taikomas kaip pagalbinė priemonė epitelinių kiaušidžių vėžio sergančių pacientų stebėjimui dėl vėžio atsinaujinimo ar progresavimo. Serijinis pacientų HE4 reikšmių vertinimas turi būti derinamas su kitais klinikiniais duomenimis, kurie yra stebimi kiaušidžių vėžio atvejais. Rekomenduojama šį tyrimą derinti kartu su Elecsys CA 125 II tyrimu, kai norima įvertinti priešmenopauzinio ir pomenopauzinio amžiaus moterų, kurioms buvo nustatytas darinys dubens srityje, riziką sirgti epiteliniu kiaušidžių vėžiu. Rezultatai turi būti interpretuojami atsižvelgiant į kitus metodus bei laikantis standartinių klinikinės priežiūros reikalavimų. Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti Elecsys ir cobas e imunologiniuose analizatoriuose.

Santrauka

Žmogaus antsklidžio baltymas 4 (HE4, dar vadinamas WFDC2) priklauso išrūgų rūgštinių baltymų su keturių disulfidinių jungčių šerdimi (anglų k., whey acidic four-disulfide core, WFDC) šeimai, kurie, kaip spėjama, gali turėti tripsiną inhibuojančių savybių.^{1,2} Atitinkamas genas koduoja 13 kDa baltymą. Subrendusios glikozilintos formos baltymas yra maždaug 20-25 kDa molekulinės masės ir yra sudarytas iš vienos peptidinės grandinės, turinčios du WFDC domenų.³ Pirmą kartą HE4 buvo nustatytas distalinės antsklidžio dalies epitelyje.⁴ Geno ekspresija kvėpavimo takų ir reprodukcinių sistemos audiniuose, įskaitant ir kiaušides, yra nežymi, tačiau kiaušidžių vėžio audinyje jo ekspresija yra didelė.⁵ Didelė išsiskyrusi koncentracija aptinkama pacientų, sergančių kiaušidžių vėžiu, serume.⁶ Manoma, kad HE4 gali būti naudingas vertinant riziką epitelinio kiaušidžio vėžio atvejais. Kiaušidžių vėžys yra ketvirtąje vietoje visame pasaulyje pagal moterų mirties atvejus, sukeltus vėžio. Tai yra pati letaliausia ginekologinio vėžio forma ir lengviausiai išgydoma jeigu yra nustatoma ankstyvuojų susirgimo periodu.^{7,8} ir gydoma chirurgų, turinčių patirties gydant tokio vėžio formas.^{9,10} Tačiau kiaušidžių vėžio simptomai yra susiję su gimdos priklausiniuose esančiais dariniais ir dažniausiai yra neaiškūs ir nespecifiški. Dėl to 70-75 % visų kiaušidžių vėžio atvejų yra nustatomi vėlyvose stadijose. Tarptautinės vėžio tyrimo agentūros duomenimis, 5 metų išgyvenamumas sergant kiaušidžių vėžiu yra 46 %. Tačiau, jeigu liga diagnozuojama anksti, išgyvenamumo rodiklis išauga iki 94 %. HE4 vertinant kaip vieną vėžio žymenį, jis yra jautriausias nustatant kiaušidžių vėžį, ypač I ligos stadijoje, ankstyvoje besimptomėje stadijoje. Derinant CA 125 ir HE4 žymenis, 95 % specifiškumui gaunamas didžiausias jautrumas - 76.4 %. HE4 taip pat yra jautresnis ankstyvos stadijos endometrio vėžio atveju, palyginus su CA 125. Padidėjusi serumo HE4 koncentracija, esant normaliai CA 125 koncentracijai, gali rodyti kiaušidžių ar kito tipo vėžio, pavyzdžiui endometrio vėžio, buvimą.^{11,12} Kombinuojant su kitais vėžio žymenimis, tokiais kaip CA 125, HE4 gali būti naudingas, vertinant pre- ir pomenopauzinio amžiaus moterų darinius dubens srityje - ar jie yra gerybiniai, ar piktybiniai. Bet kokių atveju dviejų žymenų,

CA 125 ir HE4, naudojimas yra tikslesnė piktybinio proceso numatymo priemonė, nei jų naudojimas po vieną.¹¹ Huhtinen ir kt. paskelbė, kad kiaušidžių karcinomos ar endometrinio cistų atvejais jautrumas yra 78.6 % o specifiškumas 95 %.¹³ Kompiuterinės tomografijos būdu buvo patvirtinta, kad HE4 kiekis moterims sergančioms kiaušidžių karcinoma, koreliuoja su klinikiniu atsaku į taikomą gydymą, taip pat jis parodo ir vėžio atsinaujinimo procesą. Todėl HE4 galėtų būti svarbus ankstyvas ligos atsinaujinimo indikatorius.¹⁴

Tyrimo principas

Sluoksniinės struktūros principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių

- 1-oji inkubacija: 10 µL mėginio, biotinilintas monokloninis HE4 specifinis antikūnas ir monokloninis HE4 specifinis antikūnas, žymėtas rutenio kompleksu^a, reaguoją sudarydami sluoksniinės struktūros kompleksą.
- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidiną dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell/ProCell M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemiluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos su reagentų brūkšninio kodu.

a) Tris(2,2'-bipiridil) rutenio(II) kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

- M Streptavidinu dengtos mikrodalės (permatomas dangtelis), 1 buteliukas, 6.5 mL:
Streptavidinu dengtos mikrodalės, 0.72 mg/mL, konservantas.
- R1 Anti-HE4-Ak-biotinas (su pilku dangteliu), 1 buteliukas, 10 mL:
Biotinilinti monokloniniai anti-HE4 antikūnai (pelės) 0.75 mg/L;
fosfato buferis 100 mmol/L, pH 6.5; konservantas.
- R2 Anti-HE4-Ab-Ru (bpy)₃²⁺ (juodas dangtelis), 1 buteliukas, 10 mL:
Monokloniniai anti-HE4 antikūnai (pelės), žymėti rutenio kompleksu 1.5 mg/L; fosfato buferis 100 mmol/L, pH 7.4; konservantas.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirtas naudoti in vitro diagnostikai.

Laikykitės įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.

Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų.

Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam tyrimo atlikimui, gali būti nuskaityta nuo atitinkamo reagento brūkšninio kodo.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Laikykite Elecsys HE4 reagentų rinkinį **statmenai**, kad mikrodalės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu. Stabilumas:

neatidarius, 2-8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
atidarius, 2-8 °C temperatūroje	12 savaičių
analizatoriuose	28 dienos

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Li-heparino, K₂- ir K₃-EDTA plazma, taip pat Li-heparino plazmos mėgintuvėliai su skiriančiuoju geliu.

Kriterijus: nuokrypis 0.9-1.1 + sankirtos taškas ≤ ± 10 pmol/L, koreliacijos koeficientas ≥ 0.95.

Stabilūs 48 valandas 2-8 °C temperatūroje, 5 valandas 15-25 °C temperatūroje, 12 savaičių -20 °C temperatūroje. Mėginius galima užšaldyti du kartus.



Išvardytų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite. Nenaudokite mėginių, inaktyvintų dėl karščio poveikio. Nenaudokite mėginių ir kontrolinių medžiagų, kurių stabilizavimui buvo naudotas azidas.

Užtikrinkite, kad mėginiai, kalibratoriai ir kontrolinės medžiagos prieš matavimą būtų aplinkos temperatūros (20-25 °C).

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių, kalibratorių ir kontrolinių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- [REF] 05950945190, HE4 CalSet, skirtas 4 x 1 mL
- [REF] 05950953190, PreciControl HE4, skirtas 2 x 1 mL kiekvienam iš PreciControl HE4 1 ir 2
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL mėginių skiediklis
- Bendra laboratorijos įranga
- Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 arba **cobas e** analizatorius

Epitelinio kiaušidžių vėžio rizikos vertinimui pagal algoritmą ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm):

- [REF] 11776223322, CA 125 II, 100 tyrimų
- [REF] 11776240322, CA 125 II CalSet, 4 x 1 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, skirtas 2 x 3 mL kiekvienam iš PreciControl Tumor Marker 1 ir 2
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL mėginių skiediklis arba [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL mėginių skiediklis

Elecsys 2010 ir **cobas e** 411 analizatorių priedai:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL sistemos buferis
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL matavimo kameros valymo tirpalas
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL plovimui skirtas vandens priedas
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, adapteris
- [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 reakcijų indeliai
- [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 pipetų antgaliai

MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 ir **cobas e** 602 analizatorių priedai:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L sistemos buferis
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 puodelių ProCell M ir CleanCell M paruošiamajam sušildymui prieš naudojimą
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL valymo tirpalas finalizavimo etapui ir praplovimui reagentų keitimo metu
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 dėtuves x 84 reakcijos indeliai ar pipetų antgaliai, atliekų maišeliai
- [REF] 03023150001, WasteLiner, atliekų maišeliai
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M, adapteris

Priedai visiems analizatoriams:

- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų naudojimo instrukcijų atitinkamam analizatoriui. Specifines analizatorių tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Mikrodalelės pakartotinai suspenduojamos automatiškai, prieš panaudojimą. Specifinius tyrimo parametrus nuskaitykite iš reagento brūkšninio kodo. Išimtiniais atvejais, kai neįmanoma nuskaityti brūkšninio kodo, įveskite 15-os ženklų skaitmenų seką.

Atvėsintus reagentus sušildykite iki maždaug 20 °C temperatūros ir įstatykite į analizatoriaus reagentų diską (20 °C). Venkite putų susidarymo. Sistema **automatiškai** reguliuoja reagentų temperatūrą ir buteliukų atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal HE4 EIA metodą iš Fujirebio Diagnostics, Inc.

Kiekviename Elecsys HE4 reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšninio kodo, joje – konkrečiai tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant HE4 CalSet.

Kalibravimo dažnis: kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo reagentų rinkinio registravimo analizatoriuje).

Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 1 mėnesio (28 dienų), naudojant tos pačios partijos reagentus
- po 7 dienų (analizatoriuje naudojant tą patį reagentų rinkinį)
- pagal poreikį: pvz.: jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl HE4.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolės turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienam reagentų rinkiniui, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautas reikšmės turėtų pateikti į nustatytas ribas.

Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reikėtų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaiciavimas

Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją pmol/L.

Apribojimai - poveikiai

Tyrimui įtakos neturi: gelta (bilirubinas < 1130 μmol/L arba < 66 mg/dL), hemolizė (Hb < 0.621 mmol/L arba < 1.0 g/dL), lipemija (intralipidai < 2000 mg/dL) ir biotinas (< 205 nmol/L arba < 50 ng/mL).

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės ribose.

Pacientams, gydomiems didelėmis biotino dozėmis (t.y. > 5 mg/parai), kraujo mėginį galima imti praėjus ne mažiau kaip 8 valandoms po paskutinės biotino dozės suvartojimo.

Reumatoidinio faktoriaus įtaka nebuvo pastebėta, kai jo koncentracija siekė iki 1500 IU/mL.

Didelės dozės „kablo“ efektas nepasireiškia, kai HE4 koncentracija yra iki 40000 pmol/L.

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 18 dažniausiai naudojamų medikamentų.

Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Buvo tiriami specialūs, vėžio gydymui skirti vaistai, jų koncentracijos išvardintos žemiau pateiktoje lentelėje. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės ribose.

Vaistas	Koncentracija (μg/mL)
Karboplatina	600
Cisplatina	180
Ciklofosfamidai	500
Deksametazonas	20
Doksorubicinas	120
Leukovorinas	750
Melfalanai	15
Metotreksato dinatrio druska	150
Paklitakselis	265
Fluorouracilas	900
Bevacizumabas (Avastin)	750
Erlotinibas (Tarceva)	150
Rituksimabas (MabThera)	750
Trastuzumabas (Herceptin)	600

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių antikūnų prieš specifinius analitės antikūnus, rutenį ar streptavidiną titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.



Diagnozuojant rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

15.0-1500 pmol/L (apibrėžiamos pagal nustatymo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau nustatymo ribos, yra pateikiamos, kaip < 15.0 pmol/L. Reikšmės, esančios virš matavimų ribos, yra pateikiamos, kaip > 1500 pmol/L (arba iki 30000 pmol/L 20 kartų atskiestuose mėginiuose).

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Tuščioji riba (angl. Limit of Blank - LoB), aptikimo riba (angl. Limit of Detection - LoD) ir kiekio nustatymo riba (angl. Limit of Quantitation - LoQ)

Tuščioji riba = 5.00 pmol/L
Aptikimo riba = 15.0 pmol/L
Kiekio nustatymo riba = 20.0 pmol/L su bendra leistina paklaida 30 %

Tuščioji riba, aptikimo riba ir kiekio nustatymo riba buvo nustatyta pagal CLSI (Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas, angl. Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A reikalavimus.

Tuščioji riba yra 95-osios procentilės vertė, gauta iš mėginių, kuriuose nebuvo analizuojamosios medžiagos $n \geq 60$ matavimų keliose nepriklausomose serijose. Tuščioji riba atitinka mažiausią koncentraciją, žemiau kurios tikimybė aptikti mėginius be analizuojamosios medžiagos jų aptikimo riba yra 95 % tikimybė.

Aptikimo riba yra nustatoma pagal tuščiąją ribą ir mažos koncentracijos mėginių standartinį nuokrypį. Nustatymo riba atitinka žemiausią analitės koncentraciją, kurią galima nustatyti (reikšmė virš tuščiojo matavimo ribos su 95 % tikimybe). Kiekybinio įvertinimo riba yra apibrėžiama kaip mažiausias analitės kiekis mėginyje, kurį galima tiksliai nustatyti, kai bendra leidžiama paklaida yra ≤ 30 %.

LoB ir LoD vertės nustatyti tyrime buvo naudojami 5 arklio serumo ir skiesto žmogaus serumo mėginiai. Mėginiai buvo išmatuoti atliekant 6 tyrimus per 3 dienas, 2 analizatoriais, $n = 60$ reikšmių. Pagal apskaičiavimus buvo gautos 0.358 pmol/L ir 0.661 pmol/L LoB ir LoD reikšmės. Nustatant LoQ reikšmę 3 žmogaus serumo mėginiai buvo praskiesti ir išmatuoti atliekant 6 tyrimus per 3 dienas, 2 analizatoriais. Visuminė leistina ≤ 30 % LoQ paklaida buvo 4.42 pmol/L.

Tiesiškumas

Elecsys HE4 tyrimo metodas yra tiesiškas matavimo intervale 15.0-1500 pmol/L. Mėginiai buvo paruošti pagal CLSI EP6-A, atskiedžiant 3 serumo ir 3 plazmos mėginius su Elecsys Diluent MultiAssay skiedikliu per kelis etapus, nuo > 1500 pmol/L iki LoB.

Skiedimas

Mėginiai, kurių HE4 koncentracija viršija matavimų ribą, gali būti skiedžiami su Diluent MultiAssay. Rekomenduojamas atskiedimas yra 1:20 (nustatomas automatiškai Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ir **cobas e** analizatoriuose arba rankiniu būdu). Atskiesto mėginio koncentracija turi būti > 15 pmol/L. Po rankiniu būdu atliekamo skiedimo rezultatą padauginkite iš skiedimo koeficiento. Jei atskiedimas atliekamas analizatoriuje, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ir **cobas e** programa automatiškai įvertina atskiedimą tada, kai apskaičiuojama mėginių koncentracija.

Tikėtinis reikšmės

Tyrimas atliktas viename klinikiniam centre Vokietijoje, Elecsys HE4 matavimo metodu buvo tiriamas 358 sveikų moterų serumas ir buvo gauti tokie rezultatai:

	HE4 (pmol/L)		
Amžius (metai)	N	Mediana	95-ta procentilė
< 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

Procentinis (%) HE4 tyrimo reikšmių pasiskirstymas buvo nustatytas atlikus matavimus dviejuose klinikinuose centruose Ispanijoje ir Vokietijoje, Elecsys HE4 matavimo metodu buvo tiriami 896 moterų mėginiai ir buvo gauti žemiau esančioje lentelėje pateikti rezultatai:

		Elecsys HE4 reikšmės (pmol/L)				
		0.0-70.0	70.1-140	140.1-500	500.1-1500	≥ 1500
N (procentinis pasiskirstymas)						

Faktiškai sveikos

Premenopauzinio amžiaus	90	76 (84.4 %)	13 (14.4 %)	1 (1.1 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Pomenopauzinio amžiaus	106	63 (59.4 %)	40 (37.7 %)	3 (2.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)

Gerybinės ligos

Premenopauzinio amžiaus	177	160 (90.4 %)	16 (9.0 %)	1 (0.6 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Pomenopauzinio amžiaus	102	62 (60.8 %)	31 (30.4 %)	9 (8.8 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Nėštumas	50	50 (100 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)
Neginekologinės ligos	35	16 (45.7 %)	6 (17.1 %)	6 (17.1 %)	7 (20.0 %)	0 (0.0 %)
SŠN ^b	23	9 (39.1 %)	11 (47.8 %)	3 (13.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)

Vėžys

Kiaušidžių vėžys Premenopauzinio amžiaus	39	12 (30.8 %)	7 (17.9 %)	13 (33.3 %)	5 (12.8 %)	2 (5.1 %)
Kiaušidžių vėžys Pomenopauzinio amžiaus	97	10 (10.3 %)	19 (19.6 %)	34 (35.1 %)	28 (28.9 %)	6 (6.2 %)
Endometro vėžys	49	18 (36.7 %)	20 (40.8 %)	9 (18.4 %)	1 (2.0 %)	1 (2.0 %)
Krūties vėžys	47	22 (46.8 %)	19 (40.4 %)	5 (10.6 %)	1 (2.1 %)	0 (0.0 %)
Virškinamojo trakto vėžys	46	19 (41.3 %)	20 (43.5 %)	6 (13.0 %)	1 (2.2 %)	0 (0.0 %)
Plaučių vėžys	23	5 (21.7 %)	7 (30.4 %)	10 (43.5 %)	1 (4.3 %)	0 (0.0 %)
Šlapimo pūslės vėžys	12	3 (25.0 %)	4 (33.3 %)	4 (33.3 %)	1 (8.3 %)	0 (0.0 %)

b) SŠN = stazinis širdies nepakankamumas

Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad 84 % tiriamų sveikų premenopauzinio amžiaus moterų gautas Elecsys HE4 tyrimo rezultatas buvo mažesnis už 70 pmol/L, o 97 % sveikų pomenopauzinio amžiaus moterų gautas Elecsys HE4 tyrimo rezultatas buvo mažesnis už 140 pmol/L.

Šiame tyrime sveikų pre- ir pomenopauzinio amžiaus moterų (visų amžiaus grupių) 95-oji procentilė buvo atitinkamai 92.1 pmol/L ir 121 pmol/L.

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Pacienčių, kurioms diagnozuotas kiaušidžių vėžys, ligos būklės stebėjimas

Elecsys HE4 tyrimo efektyvumas atliekant pacienčių, sergančių kiaušidžių vėžiu, ligos būklės monitoringą buvo tiriamas vertinant HE4 koncentracijos pasikeitimus serijiniuose 100 pacienčių serumo mėginiuose ir lyginant ligos eigos pasikeitimus. Kiekvienos pacientės kraujas tyrimui buvo imamas ≥ 3 kartus, iš viso tyrime buvo atlikti 375 poriniai stebėjimai. HE4 reikšmės pasikeitimas buvo laikomas teigiamu, kai reikšmė buvo bent 20 % didesnė nei ankstesnė tyrimo reikšmė. 58.0 % (29/50) pacienčių mėginių kurie kito į teigiamą pusę, koreliavo su ligos progresavimu, tuo tarpu kai 84.0 % (273/325) pacienčių mėginių, be HE4 reikšmės kitimo koreliavo su vėžio neprogresavimu. Bendras atitikimas 80.5 % (302/375). Šioje lentelėje duomenys pateikiami 2 x 2 formatu.



Ligos eigos pasikeitimas kiekvienai sekančiai porai			
HE4 koncentracijos padidėjimas	Progresavimas	Nėra progresavimo	Viso
> 20 %	29	52	81
≤ 20 %	21	273	294
Viso	50	325	375

Pacienčių, kurioms diagnozuotas dubens srities darinys, rizikos vertinimas

HE4 tyrimo, atliekamo kartu su Elecsys CA 125 II tyrimu, efektyvumas vertinant pacienčių, kurioms diagnozuotas dubens srities darinys, riziką sirgti epitelinio kiaušidžių vėžiu, buvo nustatytas tarptautiniame daugelyje centrų atliktame klinikiniam tyrimo, tyrimui buvo naudojami išsaugoti mėginiai. Epitelinio kiaušidžių vėžio rizikos vertinimui buvo sukurtas algoritmas (ROMA = Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Vertinant pagal šį algoritmą atsižvelgiama į HE4 ir CA 125 reikšmes, o taip pat į pacientės menopauzinę būseną. Naudojant šį algoritmą, galima apskaičiuoti prognozinę tikimybę aptikti epitelinį kiaušidžių vėžį operacijos metu.

Prognozinio indekso (PI) skaičiavimas¹⁵

Prognozinis indeksas premenopauzinio ir pomenopauzinio amžiaus pacientėms apskaičiuojamas atskirai pagal žemiau pateiktas (1) ir (2) lygtis. Tyrimų rezultatai, gauti naudojant Elecsys HE4 ir Elecsys CA 125 II tyrimus, yra įrašomi į pateiktas lygtis ir priklausimai nuo moters menopauzinės būsenos yra apskaičiuojamas PI.

(1) Premenopauzinio amžiaus: $PI = -12.0 + 2.38 \cdot LN[HE4] + 0.0626 \cdot LN[CA125]$

(2) Pomenopauzinio amžiaus: $PI = -8.09 + 1.04 \cdot LN[HE4] + 0.732 \cdot LN[CA125]$
čia, LN = natūrinis logaritmas. Nenaudokite LOG = Log₁₀

ROMA vertės apskaičiavimas¹⁵

ROMA vertės skaičiavimui (t.y. prognozinė tikimybė), lygtyje (3) įrašykite apskaičiuotą PI:

(3) ROMA vertė (%) = $\exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \cdot 100$
kur, $\exp(PI) = e^{PI}$

PASTABA: šios lygtys buvo naudojamos skaičiuojant ROMA vertes su Elecsys HE4 tyrimais nuo 28.8-3847 pmol/L ir su Elecsys CA 125 II tyrimu nuo 6.42-5000 U/mL:

Žemiau pateikti pavyzdžiai skirti tik PI ir ROMA skaičiavimo patvirtinimui prieš paskelbiant pacientų rezultatus:

Menopauzinė būseną	Elecsys reikšmės		PI skaičiavimas	PI	ROMA %
	HE4 (pmol/L)	CA 125 II (U/mL)			
Premenopauzinio amžiaus	37.5	74.9	$-12.0 + (2.38 \cdot 3.624) + (0.0626 \cdot 4.316)$	-3.10388	4.29
	387	21.8	$-12.0 + (2.38 \cdot 5.957) + (0.0626 \cdot 3.082)$	2.371517	91.5
Pomenopauzinio amžiaus	66.7	11.3	$-8.09 + (1.04 \cdot 4.200) + (0.732 \cdot 2.425)$	-1.94683	12.5
	383	22.7	$-8.09 + (1.04 \cdot 5.948) + (0.732 \cdot 3.122)$	0.381799	59.4

Priskyrimas didelės ir mažos rizikos grupėms

Į tyrimą buvo įtraukti viso 384 pacienčių išsaugoti mėginiai, buvo nustatyta kiaušidžių vėžio prognozinė tikimybė, ir galimybė suskirstyti pacientės į mažos ir didelės rizikos grupes atsižvelgiant į ROMA vertes.

Piktybinio proceso kiaušidėse rizikos algoritmas buvo naudojamas sluoksniuojant - suskirstant moteris į rizikos grupes pagal epitelinio kiaušidžių vėžio aptikimo tikimybę. Kad būtų užtikrintas 75 % specifiškumo lygis abiejuose Elecsys HE4 ir Elecsys CA 125 II tyrimuose, buvo naudojamos tokios ribinės reikšmės (cut-points):

Premenopauzinio amžiaus moterys

ROMA vertė ≥ 11.4 % = didelė rizika aptikti epitelinį kiaušidžių vėžį

ROMA vertė < 11.4 % = maža rizika aptikti epitelinį kiaušidžių vėžį

Pomenopauzinio amžiaus moterys

ROMA vertė ≥ 29.9 % = didelė rizika aptikti epitelinį kiaušidžių vėžį

ROMA vertė < 29.9 % = maža rizika aptikti epitelinį kiaušidžių vėžį

Visų 384 pacienčių (194 pre- ir 190 pomenopauzinio amžiaus), kurioms diagnozuotas dubens srities darinys, HE4 tyrimo, atliekamo kartu su Elecsys CA 125 II tyrimu, priskyrimas rizikos grupėms pagal ROMA vertes pateikiamas šioje lentelėje:

Pacienčių grupės, kuriose stebėti dubens srities dariniai	Premenopauzinio amžiaus pacientės			Pomenopauzinio amžiaus pacientės		
	N	ROMA < 11.4 %	ROMA ≥ 11.4 %	N	ROMA < 29.9 %	ROMA ≥ 29.9 %
I-II stadijos EKV ^c	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)	16	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)
I-IIIC stadijos EKV ^d	21	7 (33.3 %)	14 (66.7 %)	34	9 (26.5 %)	25 (73.5 %)
I-V stadijos EKV	25	7 (28.0 %)	18 (72.0 %)	53	10 (18.9 %)	43 (81.1 %)
III-IV stadijos EKV	9	1 (11.1 %)	8 (88.9 %)	37	4 (10.8 %)	33 (89.2 %)
EKV be stadijos	12	2 (16.7 %)	10 (83.3 %)	44	2 (4.5 %)	42 (95.5 %)
Gerybinis	157	118 (75.2 %)	39 (24.8 %)	93	71 (76.3 %)	22 (23.7 %)

c) EKV = epitelinis kiaušidžių vėžys

d) I-IIIC stadijos ir I-IIIC stadijos (taukinėje - neigiamas, limfmazgiuose - teigiamas) EKV

Jautrumas stratifikuojant pacientės, sergančias I-IV stadijos epitelinio kiaušidžių vėžiu, buvo 84.3 %, kai nustatytas specifiškumas buvo 75 %, tokiu būdu 75.6 % moterų, kurioms buvo nustatytas gerybinis dubens srities darinys, pagal klasifikaciją pateko į mažos rizikos grupę. Teigiama ir neigiama prognozinė vertė buvo atitinkamai 64.9 % ir 90 %.

AUC (95 %-CI):

Premenopauzinio amžiaus moterys = 0.858 (0.779-0.937)

Pomenopauzinio amžiaus moterys = 0.923 (0.885-0.962)

Reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius:

- HE4 koncentracijos rodiklis negali būti naudojamas kaip absoliutus vėžio buvimo ar nebuvimo įrodymas, o Elecsys HE4 tyrimo negalima taikyti patikros dėl vėžio tyrimams.
- Elecsys HE4 tyrimo rezultatai turi būti vertinami tik kartu su klinikiniais duomenimis; t.y. simptomais, ligos istorija ir kt.
- Tuo atveju, kai Elecsys HE4 rezultatai nesutampa su klinikiniais įrodymais, rezultato patvirtinimui būtina atlikti papildomus tyrimus.
- Negalima lyginti Elecsys HE4 tyrimo rezultatų su rezultatais, gautais naudojant kitų gamintojų HE4 nustatymo metodus.
- Negalima naudoti Elecsys CA 125 II tyrimo rezultatų, kartu su rezultatais, gautais naudojant kitų gamintojų metodus, skirtus CA 125 nustatymui ir ROMA apskaičiavimui.
- Pacienčių, kurioms kiaušidžių vėžio diagnozė jau yra patvirtinta, Elecsys HE4 reikšmės gali būti tokiose pačioje intervale kaip ir sveikų moterų. Kai kurie histologiniai kiaušidžių vėžio tipai (pvz. mukoziniai ar germinaliniai ląstelių navikai) retai kada ekspresuoja HE4, todėl nerekomenduojama naudoti Elecsys HE4 metodą pacientų, sergančių mukoziniais ar germinaliniais ląstelių navikais, ligos eigos stebėjimui.⁵ Ir priešingai, inkstų, kepenų ir nepiktybinėmis ligomis sergančių pacientų mėginiuose gali būti aptinkama padidėjusi HE4 antigeno koncentracija.
- ROMA nebuvo validuota šioms pacientų grupėms: pacientams anksčiau gydytiems dėl piktybinės ligos, pacientams šiuo metu gydomiems chemoterapija ir pacientams, kurie jaunesni nei 18 metų. Nepavykus pagal indikacijas atlikti Elecsys HE4 ir (arba) Elecsys CA 125 II tyrimų arba, jeigu skaičiavimo metu įvyks klaida, yra tikimybė kad bus neteisingai įvertinta rizika, todėl pacientui bus suteikta netinkama pagalba. Atskirais atvejais, gavus klaidingai mažą tyrimo rezultatą gali būti nuspręsta, kad pacientės rizika sirgti epitelinio kiaušidžių vėžiu yra mažesnė, todėl pacientė gali būti priskirta grupei, kurioje užtikrinama tik mažiau specializuoto lygio priežiūra.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys.

Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.



Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas, naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas, pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) protokolą (EP5-A2): 2 atlikimai per dieną, po du kartus, kiekvienas vykdomas 21 dieną (n = 84). Buvo gauti šie rezultatai:

Elecsys 2010 ir cobas e 411 analizatoriai					
Mėginys	Vidurkis pmol/L	Atkartojamumas ^{e)}		Tarpinis glaudumas	
		SD pmol/L	CV %	SD pmol/L	CV %
Žmogaus serumas 1	25.3	0.450	1.8	0.945	3.7
Žmogaus serumas 2	53.7	0.988	1.8	2.28	4.2
Žmogaus serumas 3	142	2.33	1.6	6.11	4.3
Žmogaus serumas 4	779	11.3	1.5	32.6	4.2
Žmogaus serumas 5	1437	18.9	1.3	39.4	2.7
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

e) Atkartojamumas = glaudumas tyrimo atlikimo metu

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 ir cobas e 602 analizatoriai					
Mėginys	Vidurkis pmol/L	Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
		SD pmol/L	CV %	SD pmol/L	CV %
Žmogaus serumas 1	27.4	0.481	1.8	0.798	2.9
Žmogaus serumas 2	57.7	1.06	1.8	1.59	2.8
Žmogaus serumas 3	155	2.28	1.5	3.95	2.6
Žmogaus serumas 4	852	13.5	1.6	25.2	3.0
Žmogaus serumas 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

Metodų palyginimas

Palyginus Elecsys HE4 tyrimą (y) su rankiniu būdu atliekamu HE4 metodu (x), naudojant klinikinius mėginius, gautos tokios koreliacijos: Tirtų mėginių skaičius: 1502

Passing/Bablok¹⁶
y = 1.018x + 5.52
τ = 0.808

Tiesinė regresija
y = 1.10x + 1.64
r = 0.978

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 22 iki 1150 pmol/L.

Palyginus Elecsys HE4 tyrimą (y) su automatinio būdu atliekamu HE4 metodu (x), naudojant klinikinius mėginius, gautos tokios koreliacijos: Tirtų mėginių skaičius: 703

Passing/Bablok¹⁶
y = 0.900x + 6.41
τ = 0.836

Tiesinė regresija
y = 0.875x + 11.0
r = 0.985

Mėginių koncentracijų reikšmės buvo apytiksliai nuo 20 iki 1400 pmol/L.

Analitinis specifiškumas

Buvo gautos tokios kryžinės reakcijos, atliekant tyrimus su HE4 koncentracijos reikšmėmis 65 ir 155 pmol/L:

Baltymai (WFDC šeimos)	Tirta koncentracija pmol/L	Kryžminis reaktyvumas %
Elafin ^{f)} /SKALP ^{g)}	54500	0.025
SLPI ^{h)}	20833	0.088

f) Elafin = elastazės specifinis inhibitorius

g) SKALP = odos kilmės antileukoproteinazė (angl. skin-derived antileukoproteinase)

h) SLPI = sekretinis leukocitų proteazės inhibitorius (angl., secretory leucocyte protease inhibitor)

Nuorodos

- Israeli O, Goldring-Avram A, Riesen 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.
- 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.
- Pickle LW, Hao Y, Jemal A, et al. A new method of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the current calendar year. CA Cancer J Clin 2007;57:30-42.
- Cancer Mondial Statistical Information System: <http://www-dep.iarc.fr/>
- 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, Willems PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer 2006;106:589-598.
- 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, Suvitie P, Hissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. Br J Cancer 2009;100:1315-1319.
- 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.
- Passing H, Bablok W, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose, produkto informacijoje ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose.

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.



ROMA yra registruotas Fujirebio Diagnostics, Inc. prekinis ženklas. HE4 antigenai ir antikūnai, naudojami Roche HE4 productuose, yra licencijuoti Fujirebio Diagnostics, Inc.

Reikšmingi papildymai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėte. Tuos reagentų brūkšninio kodo testo parametrus, kurie jau buvo nuskaityti (automatiškai), reikėtų pakeisti rankiniu būdu.
© 2012, Roche Diagnostics



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

