



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 09.07.2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



Elecsys CYFRA 21-1

Roche

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для количественного определения фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CYFRA 21-1 cobas e analyzers/CYFRA)»

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

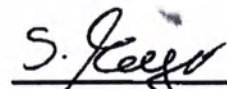
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 08 July 2021

i.V.



Dr. Susanne Meyer

Referee Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberda; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

REF



SYSTEM

07299966190

07299966500

300

cobas e 402

Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
CYFRA	10030

Обратите внимание

Значение CYFRA 21-1, измеренное в анализируемом образце, может различаться в зависимости от используемого метода тестирования. Поэтому в результатах лабораторного исследования необходимо всегда указывать используемый метод тестирования CYFRA 21-1. Показатели CYFRA 21-1, определенные в анализируемых образцах с использованием различных методов тестирования, не могут быть напрямую сопоставлены друг с другом, а их интерпретация может оказаться ошибочной.

Если в ходе мониторинга терапии метод определения уровня CYFRA 21-1 был изменен, то значения CYFRA 21-1, полученные новым методом, должны быть подтверждены параллельным измерением с использованием обоих методов.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения фрагментов цитокератина 19 в сыворотке и плазме крови человека.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Цитокератины представляют собой структурные белки, образующие субъединицы промежуточных филаментов эпителиальных клеток. К настоящему времени идентифицировано 20 различных цитокератинов, наиболее известным из которых является CYFRA 21-1, представляющий собой фрагмент цитокератина 19. Интактные полипептиды цитокератинов плохо растворимы, но растворимые фрагменты, такие как CYFRA 21-1, часто высвобождаются в кровь при онкологических заболеваниях и могут быть обнаружены в сыворотке крови.¹ Несмотря на то что данный фрагмент экспрессируется в различных органах, повышение его концентрации в основном наблюдается при заболеваниях легких. CYFRA 21-1 является маркером выбора для немелкоклеточного рака легкого (в первую очередь для плоскоклеточного и крупноклеточного подтипов рака).^{2,3,4,5,6} При аденокарциноме легкого наиболее полезным оказалось сочетание CYFRA 21-1 и ракового эмбрионального антигена (CEA).^{7,8}

Основным показателем для определения CYFRA 21-1 является мониторинг течения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).⁹ Успешная терапия сопровождается быстрым снижением уровня маркера в сыворотке крови до нормы.^{9,10}

Повышенные уровни CYFRA 21-1 также наблюдались при доброкачественных заболеваниях (например при пневмонии, сепсисе)^{11,12,13} и дисфункции почек.¹⁴ Следовательно, оценка функции почек (например путем измерения уровня креатинина в сыворотке крови) должна учитываться в случаях, когда высокий уровень CYFRA 21-1 не соответствует клиническим данным и результатам диагностического обследования пациента.

В тесте Elecsys CYFRA 21-1 используется 2 специфических моноклональных антитела (KS 19.1 и BM 19.21), с помощью которых измеряют уровень фрагмента цитокератина 19 с молекулярной массой около 30000 Да.¹⁵

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 12 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к цитокератину 19, и специфичное к цитокератину 19 моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом[®], образуют сэндвич-комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидаина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

а) Трис(2,2'-биридил)рутения(II)-комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e rack промаркирована как CYFRA.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 13.2 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

R1 Анти-цитокератин 19-Ат-биотин, 1 флакон, 19.7 мл: Биотинилированное моноклональное антитело к цитокератину 19 (KS 19.1; мышиное), 1.5 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.

R2 Анти-цитокератин 19-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 18.8 мл: Моноклональное антитело к цитокератину 19 (BM 19.21; мышиное), меченное рутениевым комплексом, 2 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами. Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Избегайте образования пены при работе со всеми типами реагентов и проб (исследуемые образцы, калибраторы и контрольные материалы).

Приготовление рабочего раствора

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Elecsys CYFRA 21-1

cobas®

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + точка пересечения с осью ординат в пределах $\leq \pm 0.3$ нг/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 7 дней при 20-25 °C, 30 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Образцы рекомендуется перемешивать, аккуратно вращая флакон или поместив флакон на роликовый шейкер (максимум 5 минут).

Перемешивание образцов с использованием электрических вибрирующих шейкеров необходимо проводить не более 5 секунд. Более длительное время перемешивания приводит к занижению значений.

Загрязнение образца слюной приводит к ошибочно завышенным результатам.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Ввиду возможного испарения образцы и калибраторы на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 11820974322, CYFRA 21-1 CalSet, 4 x 1.0 мл
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, 4 x 3.0 мл или
- REF 07360070190, PreciControl Lung Cancer, 4 x 3.0 мл
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
- Общее лабораторное оборудование

Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализаторов cobas e 402 и cobas e 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор

- REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету cobas e на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты cobas e.

Калибровка

Прослеживаемость: Данный метод стандартизирован относительно метода Enzytun-Test CYFRA 21-1.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации упаковки cobas e на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты cobas e на анализаторе
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленных пределов

Контроль качества

Для контроля качества используйте контрольный материал PreciControl Tumor Marker или PreciControl Lung Cancer.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в нг/мл или в мкг/л).

Ограничения — интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были

проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1112 мкмоль/л или ≤ 65 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интрилипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 205 нмоль/л или ≤ 50 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1200 МЕ/мл

Критерий: для концентраций 0.1-1 нг/мл отклонение составляет ± 0.1 нг/мл. Для концентраций > 1 нг/мл отклонение составляет $\pm 10\%$.

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 часов после последнего введения биотина.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях CYFRA 21-1 до 2000 нг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов
In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны перечисленные ниже отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые в онкологии

Лекарственное вещество	Испытанная концентрация мг/л
Доксорубин	120
Циклофосфамид	1000
Цисплатин	225
5-фторурацил	500
Метотрексат	1000
Тамоксифен	50
Митомин	25
Карбоплатин	1000
Этопозид	400
Паклитаксел	265
Клотримазол	0.3
Дексаметазон	20
Лейковорин	750
Мелфалан	15
Тарцева	150

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутину. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0.1-500 нг/мл (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела измерения холостой пробы отображаются как < 0.1 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 500 нг/мл (или до 1000 нг/мл для образцов с 2-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.1 нг/мл

Предел обнаружения = 0.3 нг/мл

Предел количественного определения = 0.5 нг/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95^{го} перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$.

На основании протокола EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) проведено внутреннее исследование. По результатам этого исследования предел измерения холостой пробы и предел обнаружения составили:

Предел измерения холостой пробы = 0.069 нг/мл

Предел обнаружения = 0.125 нг/мл

Для установления предела количественного определения измерения ≥ 4 образцов сыворотки крови человека проводились в течение 5 дней, по 5 повторений в день, на одном анализаторе. При коэффициенте вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности $\leq 20\%$ предел количественного определения составил 0.324 нг/мл.

Разведение

Образцы с концентрациями CYFRA 21-1 выше диапазона измерений можно развести дилуэтом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:2 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 225 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

Если разведение выполнено анализатором, программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения при расчете концентрации в образце.

Ожидаемые значения

Нормальными считаются значения CYFRA 21-1 ≤ 2.37 нг/мл.

В следующей таблице представлены результаты, полученные в трех отдельных когортах. Первое исследование характеризует распределение ожидаемых результатов на основании анализа образцов, отобранных у 240 клинически здоровых мужчин и женщин, поровну разделенных на курящих и некурящих. Второе исследование характеризует распределение ожидаемых результатов на основании анализа образцов, отобранных у 195 пациентов с доброкачественными, неонкологическими заболеваниями, а третье исследование характеризует распределение ожидаемых результатов на основании анализа образцов, отобранных у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, включая рак легких.

Elecsys CYFRA 21-1

cobas®

Elecsys CYFRA 21-1: распределение значений в зависимости от когорты

	Количество участников исследования	0.3-2.37 нг/мл	2.38-5.0 нг/мл	5.01-20.0 нг/мл	20.01-100 нг/мл	> 100 нг/мл
Клинически здоровые участники	240					
Все клинически здоровые участники	240	228	12	0	0	0
Некурящие	120	111	9	0	0	0
Курящие	120	117	3	0	0	0
Клинически здоровые женщины	125	119	6	0	0	0
Некурящие	63	59	4	0	0	0
Курящие	62	60	2	0	0	0
Клинически здоровые мужчины	115	109	6	0	0	0
Некурящие	57	52	5	0	0	0
Курящие	58	57	1	0	0	0
Доброкачественные заболевания	195					
Доброкачественное заболевание легких	75	70	5	0	0	0
ХСН ^{b)}	40	29	11	0	0	0
Доброкачественное заболевание почек	40	8	24	8	0	0
Доброкачественное заболевание печени	40	35	4	1	0	0
Онкологические заболевания	440					
Рак легкого	120	53	33	27	5	2
Рак мочевого пузыря	40	13	9	12	5	1
Рак молочной железы	40	32	5	3	0	0

Elecsys CYFRA 21-1: распределение значений в зависимости от когорты

	Количество участников исследования	0.3-2.37 нг/мл	2.38-5.0 нг/мл	5.01-20.0 нг/мл	20.01-100 нг/мл	> 100 нг/мл
Рак шейки матки	40	28	11	1	0	0
ПКРП ^{c)}	40	21	12	6	1	0
Опухоли желудочно-кишечного тракта	40	23	10	6	1	0
Опухоли головы и шеи	40	29	11	0	0	0
Рак предстательной железы	40	37	1	2	0	0
Рак яичника	40	25	8	5	2	0

b) ХСН = хроническая сердечная недостаточность

c) ПКРП = плоскоклеточный рак пищевода

Явно повышенная концентрация CYFRA 21-1 также может наблюдаться в образцах, отобранных у пациентов с острой пневмонией, туберкулезом и интерстициальными заболеваниями легких. Концентрации выше диапазона референсных значений также наблюдаются при циррозе печени и почечной недостаточности.¹⁶

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	0.872	0.026	3.0	0.030	3.4
Сыворотка крови человека 2	3.56	0.043	1.2	0.052	1.4
Сыворотка крови человека 3	71.3	0.695	1.0	0.816	1.1
Сыворотка крови человека 4	245	3.17	1.3	3.59	1.5

Elecsys CYFRA 21-1

cobas®

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801

Образец	Среднее значение нг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 5	439	5.99	1.4	6.95	1.6
PC ^{d)} Tumor Marker1	2.85	0.041	1.4	0.052	1.8
PC Tumor Marker2	26.8	0.244	0.9	0.351	1.3
PC Lung Cancer1	3.40	0.041	1.2	0.049	1.4
PC Lung Cancer2	30.5	0.355	1.2	0.416	1.4

d) PC = контрольный материал PreciControl

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys CYFRA 21-1, [REF] 0729966190 (анализатор cobas e 801; у), с тестом Elecsys CYFRA 21-1, [REF] 11820966122 (анализатор cobas e 601; х), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 146

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁷ Линейная регрессия

$$y = 1.02x - 0.290$$

$$y = 1.07x - 2.33$$

$$r = 0.983$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.395 до 467 нг/мл.

б) При сравнении теста Elecsys CYFRA 21-1, [REF] 0729966190 (анализатор cobas e 402; у), с тестом Elecsys CYFRA 21-1, [REF] 0729966190 (анализатор cobas e 801; х), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 171

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁷ Линейная регрессия

$$y = 1.03x + 0.029$$

$$y = 1.01x + 0.448$$

$$r = 0.978$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 0.106 до 455 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Моноклональные антитела к цитокератину 19 распознают фрагмент пептида цитокератина 19. Не обнаружено перекрестной реактивности с цитокератинами 8 и 18.¹⁸

Справочная информация

- Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. Lung Cancer 2013;80(1):45-9.
- Boeck S, Wittwer C, Heinemann V, et al. Cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) as a novel serum biomarker for response and survival in patients with advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2013;108(8):1684-94.
- Barak V, Goike H, Panaretakis KW, et al. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. Clin Biochem 2004;37(7):529-540.
- Bodenmueller H. The biochemistry of CYFRA 21-1 and other cytokeratin-tests. Scand J Clin Lab Invest 1995;55, Suppl 221:60-66.
- Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, et al. Comparison of Cytokeratin Fragment 19 (CYFRA 21-1) Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and Tissue Polypeptide Specific Antigen (TPS) as Tumor Markers in Lung Cancer. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993;31:689-694.
- Bodenmueller H, Donie F, Kaufmann M, et al. The tumor markers TPA, TPS TPACYK and CYFRA 21-1 react differently with the keratins 8, 18 and 19. Int J Biol Markers 1994;9:70-74.

- Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A, et al. Cytokeratin 19 Fragment CYFRA 21-1 Compared with Carcinoembryonic Antigen, Squamous Cell Carcinoma Antigen and Neuron-Specific Enolase in Lung Cancer. Results of an International Multicentre Study. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994;32(3):189-199.
- Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M, et al. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer 2006;107(12):2842-2849.
- Ebert W, Muley T. CYFRA 21-1 in the follow-up of inoperable non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. Anticancer Res 1999;19(4A):2669-2672.
- Vollmer RT, Govindan R, Graziano S, et al. Serum CYFRA21-1 in advanced stage non-small cell lung cancer: an early measure of response. Clin Cancer Res 2003;9:1728-1733.
- Nakayama M, Satoh H, Ishikawa H, et al. Cytokeratin 19 fragments in patients with non-malignant respiratory diseases. Chest 2003;123(6):2001-2006.
- Fujita J, Ohtsuki Y, Bandoh S, et al. Elevation of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) in serum of patients with radiation pneumonitis, possible marker of epithelial cell damage. Respirator Med 2004;98(4):294-300.
- Molina R, Agusti C, Filella X, et al. Study of a New Tumor Marker, CYFRA21-1, in Malignant and Nonmalignant Diseases. Tumor Biol 1994;15:318-325.
- Nakahama H, Tanaka Y, Fujita Y, et al. CYFRA 21-1 and ProGRP, tumor markers of lung cancer are elevated in chronic renal failure patients. Respirology 1998;3:207-210.
- Stieber P, Hasholzner U, Bodenmueller H, et al. CYFRA 21-1: A new marker in lung cancer. Cancer 1993;72:707-713.
- Hasholzner U, Schambeck C, Fabricius PG, et al. Clinical Relevance of the New Tumor Marker CYFRA 21-1 in Urinary Bladder Cancer Compared with TPA and TPS. Laboratoriumsmedizin 1993;17:324-327.
- 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.
- Bodenmueller H, Ofenloch-Hähnle B, Lane EB, et al. Lung Cancer associated Keratin 19 Fragments: Development and Biochemical Characterization of the new Serum Assay Enzymun-Test CYFRA 21-1. Int J Biol Markers 1994;9:75-81.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2020, Roche Diagnostics

07299966500V5.0

Elecsys CYFRA 21-1

cobas®



Roche Diagnostics GmbH, Сандхофер Штрассе 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com



Elecsys CYFRA 21-1

cobas®

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения фрагментов цитокератина 19 в сыворотке и плазме крови человека.

Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7%

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 0,1 нг/мл - 500 нг/мл в пределах 90-110%.

Тест на открытие

Восстановление смешанного образца 1 Cal 1 Cyfra и 2 Cal 2 Cyfra в пределах 90 - 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, нг/мл
20%	60 - 160
50%	210 - 320
80%	350 - 450

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,3 нг/мл.

pH

R1 (при 25 °C)	7,3 - 7,1
R2 (при 25 °C)	7,3 - 7,1
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,927 - 1,133 г/см ³
R2	0,927 - 1,133 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете следует хранить при 2-8°C до истечения указанного срока годности (максимально 21 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.).

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CYFRA 21-1 cobas e analyzers/CYFRA)

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link.

Одна кассета рассчитана на 300 тестов.

Кассета cobas e промаркирована как CYFRA.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с

прозрачной крышкой - M, объем реагента во флаконе 13,2 мл, флакон с черной крышкой - R1, объем реагента во флаконе 19,7 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 18,8 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 21 мл ±10%

Размеры (длина/ширина/высота): 78 ±10% мм x 22 ±10% мм x 81,65 ±10% мм

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина (всей крышки), мм, 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 мм ±10%

Флакон с реагентом R1 (черная крышка):

Длина (всей крышки), мм, 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 мм ±10%

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина (всей крышки), мм, 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки), мм, 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки), мм, 28,8 мм ±10%

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота)): 95±10% мм x 34 ±10% мм x 114 ±10% мм.

Вес: 132 ±10% г

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	СЕ-маркировка		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для п-испытаний
	QR-код		Хранить вертикально

Маркировка картонной упаковки

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Содержит достаточно для 300 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата изготовления
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. QR-код
9. Логотип изготовителя
10. Содержит достаточно для 300 испытаний
11. ACN (номер теста).

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CYFRA 21-1 cobas e analyzers/CYFRA)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2
Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 07299966190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на

регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CYFRA 21-1 cobas e analyzers/CYFRA) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными, и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилуминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CYFRA 21-1 cobas e analyzers/CYFRA) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

Модули иммунохимические cobas e:

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения:

"cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801)

Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c 303, cobas e 402)

Используются совместно с: Набор калибраторов для количественного определения фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилуминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических Elecsys и cobas e (CYFRA 21-1 CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, 09.07.2021

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys CYFRA 21-1

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys CYFRA 21-1 cobas e analyzers/CYFRA)»

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 08 июля 2021 года

[подпись]

Д-р Сусанна Майер (Dr. Susanne Meyer)

Специалист отдела нормативно-правового
регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116
68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberdar); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Справочная информация

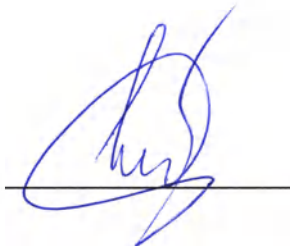
1. Окамура К., Такаяма К., Изуми М. (Okamura K, Takayama K, Izumi M) и др. "Диагностическая ценность опухолевых маркеров СЕА и CYFRA 21-1 при первичном раке легкого". Журнал "Рак легких" 2013;80(1):45-9.
2. Боек С., Виттвер К., Хайнеманн В. (Boeck S, Wittwer C, Heinemann V) и др. "Цитокератин 19-фрагменты (CYFRA 21-1) как новый сывороточный биомаркер ответа и выживаемости у пациентов с распространенным раком поджелудочной железы". "Британский журнал рака" 2013;108(8):1684-94.
3. Барак В., Гойке Х., Панаретакис К.В. (Barak V, Goike H, Panaretakis KW) и др. "Клиническая польза цитокератинов как опухолевых маркеров". Журнал "Клиническая биохимия" 2004;37(7):529-540.
4. Боденмюллер Х. (Bodenmueller H). "Биохимия CYFRA 21-1 и других цитокератин-тестов". "Скандинавский журнал клинических исследований" 1995;55, Прил. 221:60-66.
5. Штибер П., Динеманн Х., Хашолзнер У. (Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U) и др. "Сравнение фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1), тканевого полипептидного антигена (TPA) и тканевого полипептидного специфического антигена (TPS) в качестве опухолевых маркеров при раке легкого". "Европейский журнал клинической химии и клинической биохимии" 1993;31:689-694.
6. Боденмюллер Х., Дони Ф., Кауфманн М. (Bodenmueller H, Donie F, Kaufmann M) и др. "Опухолевые маркеры TPA, TPS TPACYK и CYFRA 21-1 по-разному реагируют с кератинами 8, 18 и 19". "Международный журнал биологических маркеров" 1994;9:70-74.
7. Эберт В., Динеманн Х., Фатех-Могхадам А. (Ebert W, Dienemann H, Fateh-Moghadam A) и др. "Цитокератин 19 Фрагмент CYFRA 21-1 по сравнению с карциноэмбриональным антигеном, склемоцитарным карцинома-антигеном и нейронозным эннолазом при раке легких. Результаты международного многоцентрового исследования". "Европейский журнал клинической химии и клинической биохимии" 1994;32(3):189-199.
8. Ардиззони А., Кафферата М.А., Тисео М. (Ardizzoni A, Cafferata MA, Tiseo M) и др. "Снижение уровня сывороточного карциноэмбрионального антигена и фрагмента цитокератина 19 во время химиотерапии предсказывает объективный ответ и выживаемость у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого". Журнал "Рак" 2006;107(12):2842-2849.
9. Эберт В., Мьюли Т. (Ebert W, Muley T). "CYFRA 21-1 в наблюдении за неоперабельными пациентами с немелкоклеточным раком легкого, получающими химиотерапию". Журнал "Противораковые исследования" 1999;19(4A):2669-2672.
10. Воллмер Р.Т., Говиндан Р., Грациано С. (Vollmer RT, Govindan R, Graziano S) и др. "CYFRA21-1 в сыворотке крови при немелкоклеточном раке легкого на поздней стадии: ранняя мера реагирования". Журнал "Клинические исследования рака" 2003;9:1728-1733.
11. Накаяма М., Сатох Х., Ишикава Х. (Nakayama M, Satoh H, Ishikawa H) и др. "Фрагменты цитокератина 19 у пациентов с незлокачественными респираторными заболеваниями". Журнал "Грудная клетка" 2003;123(6):2001-2006.
12. Фуджита Д., Оцуки И., Бэндох С. (Fujita J, Ohtsuki Y, Vandoh S) и др. "Повышение фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке крови пациентов с радиационным пневмонитом, возможный маркер повреждения эпителиальных клеток". Журнал "Респираторная медицина" 2004;98(4):294-300.
13. Молина Р., Агусты К., Фелелла К. (Molina R, Agusti C, Filella X) и др. "Исследование нового , опухолевого маркера, CYFRA21-1, при злокачественных и незлокачественных заболеваниях". Журнал "Биология опухоли" 1994;15:318-325.
14. Накахама Х., Танака И., Фуджита И. (Nakahama H, Tanaka Y, Fujita Y) и др. "CYFRA 21-1 и ProGRP, опухолевые маркеры рака легких, повышены у пациентов с хронической почечной недостаточностью". Журнал "Респирология" 1998;3:207-210.
15. Штибер П., Хашолзнер У., Боденмюллер Х. (Stieber P, Hasholzner U, Bodenmueller H) и др. "CYFRA 21-1: Новый маркер рака легких". Журнал "Рак" 1993;72:707-713.
16. Хашолзнер У., Шамбек К., Фабрициус П.Д. (Hasholzner U, Schambeck C, Fabricius PG) и др. "Клиническая значимость нового опухолевого маркера CYFRA 21-1 при раке мочевого пузыря по сравнению с TPA и TPS". Журнал "Лабораторная медицина" 1993;17:324-327.
17. Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований

сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

18. Боденмюллер Х., Офенлох-Ханле Б., Лейн Е.Б. (Bodenmueller H, Ofenloch-Hähnle B, Lane EB) и др. "Фрагменты кератина 19, ассоциированные с раком легких: Разработка и биохимическая характеристика нового сывороточного анализа Enzymun-Test CYFRA 21-1". "Международный журнал биологических маркеров" 1994;9:75-81.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация
Город Москва

Шестнадцатого сентября две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы свидетельствую
подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021-

44-1845

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 16 (шестнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова

