



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit der vorgelegten Urschrift wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 11. NOV. 2019

Rolf Glenz

als amtlich bestellter Notarvertreter der
Notarin Claudia Seeler in Mannheim



**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ****(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys SCC, Elecsys and cobas e analyzers) производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 07 November 2019**

Stefan Grigarczik
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2019

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

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Dr. Ursula Redeker, Sprecherin; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Severin Schwan

REF		SYSTEM
07126972 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1390
Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и
cobas e 602: Номер кода аппликации 164

Внимание:

Измеренное значение антигена плоскоклеточной карциномы (SCCA) в заданном образце, определенное в процессе анализа у разных производителей, может отличаться из-за различий в методах анализа и специфичности реагентов. Значения, определенные в образцах различными методами анализа, не могут взаимозаменяться.¹ Прежде чем производить изменение метода анализа, лаборатория должна подтвердить исходные данные пациентов, находящихся под периодическим наблюдением. Поэтому лабораторные данные всегда должны содержать информацию об используемом методе определения плоскоклеточной карциномы (SCC). Реактивные детерминанты SCC естественным путем попадают в частицы кожи, слюну и прочие биологические жидкости и без затруднений могут распространяться с пылью или аэрозольно, например, при чихании.² Загрязнение образцов или одноразовых материалов и инструмента с SCCA может приводить к ложно завышенным показателям SCC.

Прежде чем производить измерения SCC, одноразовые наконечники для дозаторов и чаши инструмента необходимо заменить на только что извлеченные из упаковки. Следует избегать загрязнения инструмента и окружающей среды посредством использования процедур по очистке в соответствии с Руководством оператора. Рекомендуется интерпретировать положительный результат в сочетании с клинической историей пациента и подтверждать его, проводя повторные измерения с использованием свежих образцов. При проведении анализа необходимо использовать перчатки при работе с реагентами, образцами и т.д. Также рекомендуется ношение маски для лица.

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека. Анализ используется в качестве помощи в лечении пациентов с плоскоклеточной карциномой. Результаты должны быть интерпретированы вместе с другими методами в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями.

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

Теоретическое обоснование

SCC представляет собой злокачественную опухоль из плоских клеток эпителия. Плоские клетки эпидермиса составляют основную часть эпидермиса, но также присутствуют в слизистой оболочке пищеварительного тракта, легких и других частях тела. SCC относится к виду рака, присутствующему в различных тканях, главным образом, в легких, шейке матки, вагине, а также губах, во рту и пищеводе. Несмотря на общее название, плоскоклеточная карцинома, SCCs различных локаций показывают огромные различия в их симптомах, прогнозе и реакции на лечение. Антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA) - субфракция TA-4, опухолевый антиген, впервые описанный Като (Kato) и Ториго (Torigoe) в 1977 г.³ TA-4, выделенный из ткани плоскоклеточной карциномы шейки матки, был охарактеризован как гликопротеин с молекулярной массой 48 кДа и состоит, по меньшей мере, из 14 субфракций. SCCA, являющийся одной из этих субфракций, представляет собой гликопротеин с молекулярной массой

42 кДа,⁴ который определяется посредством иммуногистохимического исследования плоскоклеточных тканей легких, вульвы, эктоцервикса, пищевода и кожи.⁵ Соответствующий ген SCCA содержит два антигена, нейтральный SCCA1 и кислотный SCCA2, определяемые в сыворотке.^{6,7} Биологическая функция SCCA заключается в ингибировании ферментации, при которой SCCA1 является ингибитором папаинподобных цистеиновых протеаз (катепсины L, S и K), а SCCA2 является ингибитором хмोटрипсиноподобных сериновых протеиназ, катепсина G и химазы.^{7,8,9}

Исследования SCCA1 и SCCA2 показали, что для оптимальной клинической чувствительности предпочтительно проведение анализа второго поколения, распознающего все серологические формы.^{10,11} Также было определено, что SCCA1 и SCCA2 характеризуются коэкспрессией в плоскоклеточном эпителии языка, гланд, пищевода, шейки матки и вагины.⁵ Также при плоскоклеточной карциноме легких, головы и шеи, SCCA1 и SCCA2 характеризуются коэкспрессией в умеренно- и высокодифференцированных опухолях.⁵ Анализ Elecsys SCC измеряет общее количество SCCA (SCCA1 и SCCA2) в человеческой сыворотке и плазме эквимолекулярно.

Общая клиническая значимость SCCA:

Были проведены исследования SCCA в злокачественных плоскоклеточных новообразованиях, включая легкие, шейку матки, пищевод, голову и шею, заднепроходный канал и кожный покров.^{12,13,14} Более высокие степени рака коррелируют с более высокими показателями SCCA, особенно при раке легких и раке шейки матки, и сообщается, что измерение показателей антигена при последовательных определениях помогает в оценке рецидива заболевания, остаточных явлений заболевания после проведения лечения и ответа на лечение.^{15,16}

Употребление алкоголя, табакокурение, возраст и инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ), особенно ВПЧ-16, коррелирует с SCC головы и шеи,¹⁷ легких,¹⁸ и аногенитальной области.¹⁹ SCCA обнаруживается в нормальном плоскоклеточном эпителии, а также в низких концентрациях в крови каждого человека. Он не является опухолевым специфическим белком.²⁰ Однако, повышенный уровень SCCA может сигнализировать о плоскоклеточных видах рака, а также о доброкачественных заболеваниях.²¹ В рамках исследований пациентов с доброкачественными заболеваниями, уровни SCCA, выходящие за пределы нормальных значений, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, пациентов на диализе и пациентов с дерматологическими заболеваниями, такими как псориаз и экзема.²² Почечная недостаточность и дерматологические заболевания являются наиболее важными источниками ложноположительных результатов с данным биологическим маркером.²³

SCCA при раке легких:

Сообщается, что SCCA является биологическим маркером немелкоклеточного рака легких (NSCLC), главным образом, вида плоскоклеточных карцином. SCC при раке легких наиболее тесно коррелирует с табакокурением в анамнезе, чем с другими видами рака легких.²⁴ Основываясь на литературных данных, обнаружилось, что повышенные показатели SCCA в сыворотке являлись индикаторами NSCLC, если были исключены почечная недостаточность и дерматологические заболевания.²⁵ Также сообщалось, что использование SCCA при раке легких сигнализирует о рецидиве и остаточных явлениях заболевания после проведения лечения и ответа на лечение.^{26,27}

SCCA при раке шейки матки:

Наиболее общим результатом гистологического исследования является обнаружение SCC, при котором наиболее предпочтительным биологическим маркером при гистологическом исследовании является SCCA. Обнаружилось, что показатели SCCA в сыворотке коррелируют со стадией опухоли, ее размером, резидуальной частью опухоли после лечения, рецидивом или прогрессом заболевания, а также показателями выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком.^{28,29} Согласно рекомендациям Европейской группы по изучению опухолевых маркеров, SCCA считается оптимальным маркером для

последующего наблюдения пациентов с раком шейки матки.³⁰ Особая значимость в прогнозировании, мониторинге³¹ и выявления пациентов с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы при плоскоклеточной карциноме была описана в литературе.³²

Также выяснилось, что измерение SCCA в сочетании с hsCRP приводит к более высокой вероятности обнаружения рецидива в рамках последующего наблюдения пациентов с раком шейки матки.³³

SCCA при раке головы и шеи:

Рак головы и шеи относится к группе биологически сходных видов рака, которые обнаруживаются, например, в губах, ротовой или носовой полости, глотке и гортани. 90 % раковых заболеваний головы и шеи являются плоскоклеточными карциномами, происходящими из слизистой оболочки (эпителия) данных областей. У пациентов с первичными опухолями, показатели SCCA в сыворотке были связаны с поражением лимфоузлов при значительно более высоких показателях у пациентов с раком молочной железы. Многофакторные анализы показали, что SCCA является существенным независимым признаком выживаемости без признаков заболевания, а показатели предшествующего лечения являются независимыми прогностическими индикаторами у пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи.³⁴

Принцип метода

Принцип "сэндвича". Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 15 мкл образца и биотинилированное моноклональное SCC-специфичное антитело инкубируются.
- 2-я инкубация: После добавления моноклонального SCC-специфичного антитела, промаркированного рутиевым комплексом^{a)} и микрочастицами, покрытыми стрептавидином, полученный иммунокомплекс становится связанным с твердым состоянием через взаимодействие биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются не связавшиеся вещества. После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2х-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутиевый(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка SCC.

- M** Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1** Анти-SCC-антитело-биотин (серый колпачок), 1 флакон, 9 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к SCC (мыши) 0.9 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 7.5; консервант.
- R2** Анти-SCC-Ab-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 10 мл:
Моноклональное антитело к SCC (мыши), меченное рутиевым комплексом 1.6 мг/л; фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 7.5; 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.

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Приготовление рабочего раствора реагента

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

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить набор с реагентами Elecsys необходимо в **вертикальном** положении, чтобы гарантировать полную доступность микрочастиц в процессе автоматического перемешивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на борту анализатора	7 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 разделяющим гелем.

Плазма, обработанная Li-гепарином, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА, а также пробирки с Li-гепаринизированной плазмой и разделяющим гелем.

Критерий: Угловой коэффициент в пределах 0.9-1.1, коэффициент корреляции ≥ 0.95.

Стабильность на протяжении 14 дней при 2-8 °C, 5 дней при 20 °C, 12 недель при -20 °C (± 5 °C). Замораживать не более 1 раза.

Критерии соответствия: Для сыворотки и плазмы: < 1 нг/мл ± 0.2 нг/мл > 1 нг/мл ± 15 %.

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 от различных производителей могут содержать различные материалы, 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 контроли, стабилизированные с помощью азида.

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- [REF] 07126999190, SCC CalSet, 4 x 1.0 мл
 - [REF] 07360070190, PreciControl Lung Cancer, 4 x 3.0 мл или [REF] 07127006190, PreciControl SCC, 4 x 1.0 мл
 - [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл дилуэнта для образцов или [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл дилуэнта для образцов
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170 или cobas e
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:

- **REF 11662988122, ProCell**, 6 x 380 мл системный буфер
 - **REF 11662970122, CleanCell**, 6 x 380 мл, чистящий раствор для иммерсионной ячейки
 - **REF 11630346122, Elecsys SysWash**, 1 x 500 мл, средство для добавления в воду для промывки
 - **REF 11933159001, Адаптер для SysClean**
 - **REF 11708802001, AssayCup**, 60 x 80 реакционных пробирок
 - **REF 11708799001, AssayTip**, 30 x 120 наконечников для дозатора
 - **REF 11800507001, чистый складной**
- Вспомогательные материалы для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602:

- **REF 04860340190, ProCell M**, 2 x 2 л, системный буфер
 - **REF 04860293190, CleanCell M**, 2 x 2 л, раствор для промывания иммерсионных ячеек
 - **REF 03023141001, PC/CC-Cups**, 12 флаконов для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
 - **REF 03005712190, ProbeWash M**, 12 x 70 мл, промывающий раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
 - **REF 03004699190, PreClean M**, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
 - **REF 12102137001, AssayTip/AssayCup**, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
 - **REF 03023150001, WasteLine**, мешки для отходов
 - **REF 03027851001, SysClean Adapter M**
- Вспомогательные материалы для всех анализаторов:
- **REF 11286500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean**, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

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 микроплат перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную (кроме анализатора cobas e 602).

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602: Необходимо использовать раствор PreClean M.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C) на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывания/закрывания флаконов.

Калибровка

Проверяемость: Данный метод стандартизован относительно теста ARCHITECT SCC компании Abbott Diagnostics.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки определенной серии реагентов. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью набора калибраторов CalSet.

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

Калибровочный интервал может быть расширен на основании допустимой проверки калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 4 недели при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней (при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов)

- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для выполнения процедуры контроля качества используйте PrediControl Lung Cancer.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроли для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при использовании теста, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. Полученные значения должны попадать в установленные пределы. 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 каждой пробе в нг/л.

Ограничения – интерференции

Было проверено влияние следующих веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены погрешности вплоть до отклоненных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Критерий оценки: Извлечение в пределах ± 0.2 нг/л от первоначальных значений ≤ 1 нг/л и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения > 1 нг/л.

Вещества:

Соединение	Тестируемые концентрации
Бигибутин	≤ 20 мг/л или ≤ 342 мкг/л
Гемоглобин	≤ 1000 мг/л или ≤ 0.625 ммоль/л
Интрапигид	≤ 1000 мг/л
Биотин	≤ 70 нг/л
Ревматоидные факторы	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 70 г/л
IgA	≤ 5 г/л
IgM	≤ 10 г/л
Альбумин	≤ 70 г/л

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

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях SCCA до 1000 нг/л.

In vitro протестировано 16 широко применяемых фармакологических препаратов, а также специальные противосудорожные препараты при лечении рака легких, шейки матки, головы и шеи.

Широко применяемые фармакологические препараты:

Препараты	Тестируемые концентрации
Ацетилен	1600 мг/л
Ампициллин-Na	1000 мг/л
Аскорбиновая кислота	300 мг/л
Циклоспорин	5 мг/л
Цефокситин	2500 мг/л
Гепарин	5000 Ед/л

Препараты	Тестируемые концентрации
Леводопа	20 мг/л
Метилдопа	20 мг/л
Метронидазол	200 мг/л
Фенилбутазон	400 мг/л
Доксициклин	50 мг/л
Ацетилсалициловая кислота	1000 мг/л
Рифампицин	60 мг/л
Ацетаминофен	200 мг/л
Ибупрофен	500 мг/л
Теofilлин	100 мг/л

Специальные противораковые препараты (первоначально используемые при лечении рака легких, шейки матки, головы и шеи):

Лекарственное средство	Тестируемые концентрации
5-флуороурацил	900 мг/л
Бевацизумаб	700 мг/л
Карбоплатин	600 мг/л
Цетуксимаб	600 мг/л
Цисплатин	180 мг/л
Циклофосфамид	500 мг/л
Дексаметазон	20 мг/л
Доцетаксел	112.5 мг/л
Доксорубин	120 мг/л
Эпостин альфа	0.378 мг/л
Эрлотиниб	150 мг/л
Этопосид	300 мг/л
Гефитиниб	250 мг/л
Гемцитабин гидрохлорид	1500 мг/л
Ифосфамид	7200 мг/л
Метотрексат	150 мг/л
Метоклопрамид	7.5 мг/л
Неупоген	0.9 мг/л
Паклитаксел	265 мг/л
Топотекан гидрохлорид	2.25 мг/л
Винкристин сульфат	3 мг/л
Винорельбин тартрат	53.1 мг/л

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутину. Состав тест-системы 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

0.1-70 нг/мл (определяется по значению предела измерения холостой пробы и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела измерения холостой пробы определяются как < 0.1 нг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 70 нг/мл (или до 1400 нг/мл для образцов с 20-кратным разведением).

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Анализ Elecsys SCC разработан для измерений при следующих нижних пределах:

Предел измерения холостой пробы = 0.1 нг/мл

Предел обнаружения = 0.2 нг/мл

Предел количественного определения = 0.6 нг/мл с общей допустимой погрешностью ≤ 20 %

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических 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 определяется как наименьшее количество анализируемого вещества в образце, которое можно точно количественно измерить с коэффициентом изменения ≤ 20 %.

Было проведено внутреннее исследование на основе инструкций протокола EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). Предел измерения холостой пробы и предел обнаружения были рассчитаны следующим образом:

	Анализатор cobas e 411	Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601, cobas e 602
Предел измерения холостой пробы (нг/мл)	0.066	0.051
Предел обнаружения (нг/мл)	0.086	0.083

При пределе количественного определения ≥ 4 образцов человеческой сыворотки измерялись в течение 5 дней с 5 повторениями на 1 анализаторе. При внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 % предел количественного определения составил 0.24 нг/мл.

Линейность

Анализ Elecsys SCC является линейным в диапазонах измерения от 0.1-70 нг/мл. Образцы были подготовлены согласно CLSI EP6-A, было разведено 3 образца сыворотки и 3 образца плазмы с помощью Diluent Universal в несколько этапов в диапазоне > 70 нг/мл до предела измерения холостой пробы.

Разведение

Образцы с концентрацией SCCA выше диапазона измерений можно развести с использованием разбавителя Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:20 (автоматически на анализаторах, либо вручную). Концентрация в разведенном образце должна быть > 3 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

Европейцы:

Исследование, проводимое в Европе на 3 площадках с применением анализа Elecsys SCC и 153 образцов сыворотки, взятых у практически здоровых взрослых европейцев (75 мужчин, 78 женщин) в возрасте от 20 до 79 лет, показало следующие результаты:

SCCA (нг/мл)			
5 ^я процентиль	Медиана	95 ^я процентиль (95 % CI) ^{b)}	97.5 ^я процентиль (95 % CI)
0.6	1.1	2.3 (1.9-3.8)	2.7 (2.2-4.4)

b) CI = доверительный интервал

Китайцы:

Исследование, проводимое в Китае с применением анализа Elecsys SCC и 146 образцов сыворотки или плазмы, взятых у практически здоровых взрослых китайцев (55 мужчин, 91 женщина) в возрасте от 20 до 70 лет, показало следующие результаты:

SCCA (нг/мл)			
5 ^я процентиль	Медиана	95 ^я процентиль (95 % CI)	97.5 ^я процентиль (95 % CI)
0.5	1.1	2.7 (2.2-3.3)	3.0 (2.5-4.1)

Рекомендуется установление каждой лабораторией собственного ожидаемого референсного диапазона для изучаемой популяции.

Показатели SCCA в различных когортах (здоровые, доброкачественные и злокачественные заболевания)

Распределение процентного соотношения (%) значений анализа SCC определено в 5 клинических центрах в Европе и Китае по результатам анализа Elecsys SCC 1751 образца сыворотки и 223 образцах плазмы приведено в таблице ниже:

	N	Пропорция > 2.3 нг/мл (%)	Среднее значение	Станд. откл.	25й процентиль	Медиана	75й процентиль
Доброкачественные состояния							
Заболевания легких	123	8.9	1.4	1.30	0.8	1.1	1.6
Гинекологические заболевания	60	6.7	1.3	0.73	0.9	1.2	1.4
Заболевания кожного покрова	24	54.2	2.8	1.37	1.6	2.5	3.8
Заболевания почек	44	50.0	5.4	6.7	1.5	2.3	4.9
Заболевания печени	39	23.1	1.7	0.84	1.0	1.5	2.1
Рак							
Подтип SCC немелкоклеточного рака легких (NSCLC)	215	43.3	5.0	8.64	1.2	1.9	4.3
Аденокарцинома NSCLC	261	14.6	2.5	8.3	0.7	1.0	1.7
Мелкоклеточный рак легкого (SCLC)	189	10.1	1.3	1.54	0.7	1.0	1.5
SCC шейки матки	127	67.7	17.4	36.50	1.6	7.4	19.7
SCC головы и шеи	154	40.3	2.7	2.95	1.3	2.0	2.9
Другие злокачественные заболевания*	203	22.7	2.6	4.72	0.8	1.2	1.9

* К другим злокачественным заболеваниям относятся урологические, гинекологические, желудочно-кишечные и кожные опухоли, нейроэндокринные опухоли, медуллярные тиреоидные карциномы и мезотелиома.

Корреляция между показателями SCCA в различных видах доброкачественных и злокачественных заболеваний легких
Корреляция между показателями, полученными в ходе анализа Elecsys SCCA и стадий у 216 пациентов, показана в следующей таблице:

Стадия	N	Среднее SCCA нг/мл
Стадия I-II SCC	40	2.15

Стадия	N	Среднее SCCA нг/мл
Стадия III SCC	131	5.54
Стадия IV SCC	39	6.29
Отличные от SCC подтипы NSCLC	393	2.62
Доброкачественные заболевания легких	123	1.39

Чувствительность SCC у пациентов с раком легких на стадиях I-IV в сравнении с пациентами с доброкачественными заболеваниями легких при заданной специфичности 95 % вместе с площадью под фармакокинетической кривой (AUC) приведены в таблице ниже:

	Дискриминационный уровень нг/мл	Чувствительность (%) (95 % CI)	AUC (95 % CI)
Плоскоклеточная карцинома легкого (все стадии) в сравнении с доброкачественными заболеваниями легких	2.6	39.1 (32.5-45.9)	0.738 (0.686-0.791)

Корреляция между показателями SCCA в различных видах доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки

Корреляция между показателями, полученными в ходе анализа Elecsys SCCA и стадий у 216 пациентов, показана в следующей таблице:

Стадия	N	Среднее SCCA нг/мл
Стадия I-II SCC	76	8.35
Стадия III SCC	34	17.13
Стадия IV SCC	16	54.40
Прочие гинекологические заболевания, отличные от SCC	30	3.33
Доброкачественные гинекологические заболевания	60	1.30

Чувствительность SCC у пациентов с раком шейки матки на стадиях I-IV в сравнении с пациентами с доброкачественными гинекологическими заболеваниями при заданной специфичности 95 % вместе с площадью под фармакокинетической кривой (AUC) приведены в таблице ниже:

	Дискриминационный уровень нг/мл	Чувствительность (%) (95 % CI)	AUC (95 % CI)
--	---------------------------------	--------------------------------	---------------

Плоскоклеточная карцинома шейки матки (все стадии) в сравнении с доброкачественными гинекологическими заболеваниями	2.8	61.4 (52.4-69.9)	0.863 (0.812-0.913)
---	-----	---------------------	------------------------

Необходимо учитывать следующее

- Если результаты SCCA не соответствуют клинической картине, предлагается дополнительное тестирование для подтверждения анализа.
- В диагностических целях результаты должны использоваться в сочетании с другими данными; например, симптомами, результатами других тестов, клиническими наблюдениями и т.д.
- Повышение концентрации SCCA наблюдалось у пациентов с почечной дисфункцией и доброкачественными заболеваниями кожного покрова. Существует значительная корреляция между концентрацией SCCA в сыворотке крови и концентрацией креатинина в сыворотке крови у пациентов с почечной дисфункцией.³⁵ Определение концентрации креатинина в сыворотке крови должно осуществляться в случае высокой концентрации SCCA, не соответствующей диагностическим и клиническим характеристикам пациента.
- Показатели SCCA также чувствительны ко времени забора крови (до, вместо после введения анестезии) и процедуре (прокол вены вместо артериального сосуда).³⁶
- Концентрация SCCA, вне зависимости от полученных показателей, не должна рассматриваться как абсолютный признак наличия или отсутствия злокачественного заболевания. Для пациентов с наличием подозрений на рак или раком должны также рассматриваться результаты других тестов и процедур в процессе диагностики и организации лечения.
- Концентрация SCCA в заданном образце, определенная в процессе анализа у разных производителей, может отличаться из-за различий в методах анализа, калибровке и специфичности реагентов.

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 и контролей согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 серии в дублях для каждого в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение нг/мл	Воспроизводимость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
Человеческая сыворотка 1	0.570	0.022	3.8	0.027	4.8
Человеческая сыворотка 2	1.70	0.028	1.7	0.049	3.0
Человеческая сыворотка 3	2.00	0.036	1.8	0.062	3.1

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение нг/мл	Воспроизводимость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
Человеческая сыворотка 4	39.0	0.61	1.6	0.89	2.3
Человеческая сыворотка 5	61.7	0.696	1.1	1.28	2.0
PreciControl LC ^{c)} 1	1.75	0.020	1.1	0.047	2.7
PreciControl LC 2	20.5	0.197	1.0	0.575	2.8

c) LC = рак легких (мультимаркерный контроль, включая биологические маркеры Elecsys CYFRA 21-1, NSE, ProGRP и SCC)

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение нг/мл	Воспроизводимость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
Человеческая сыворотка 1	0.513	0.020	3.9	0.022	4.2
Человеческая сыворотка 2	1.60	0.031	1.9	0.033	2.1
Человеческая сыворотка 3	1.89	0.038	2.0	0.046	2.5
Человеческая сыворотка 4	39.7	0.691	1.7	0.800	2.0
Человеческая сыворотка 5	66.9	0.927	1.4	1.22	1.8
PreciControl LC 1	1.64	0.023	1.4	0.034	2.1
PreciControl LC 2	19.8	0.249	1.3	0.354	1.8

Сравнение методов

При сопоставлении теста Elecsys SCC (y) и метода ARCHITECT SCC (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции:

Количество исследованных образцов сыворотки крови: 193

Регрессия по Пассингу/Баблоку³⁷

$$y = 1.13x + 0.15$$

$$r = 0.937$$

Уровень концентрации в образцах был от 0.3 до 68.7 нг/мл.

При сопоставлении теста Elecsys SCC (y) и метода Kryptor SCC (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 180

Регрессия по Пассингу/Баблоку³⁷

$$y = 1.50x + 0.48$$

$$r = 0.988$$

Уровень концентрации в образцах был от 0.5 до 70 нг/мл.

Список литературы

- Sandri MT, Salvatici M, Mauro C, et al. Detection of squamous cell carcinoma antigen with two systems in the follow-up of patients with cervical cancer. *Int J Biol Markers* 2013;28(3):313-317.
- Torre GC. SCC antigen in malignant and nonmalignant squamous lesions. *Tumor Biol* 1998;19:517-526.
- Kato H, Torigoe T. Radioimmunoassay for Tumor Antigen of Human Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Cancer* 1977;40:1621-1628.
- Kato H, Morioka H, Aramaki S, et al. Radioimmunoassay for Tumor-Antigen of Human Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Cell Mol Biol* 1979;25:51-56.
- Cataltepe S, Gomstein ER, Schick C, et al. Co-expression of the Squamous Cell Carcinoma Antigens 1 and 2 in Normal Adult Human Tissues and Squamous Cell Carcinomas. *J Histochem Cytochem* 2000;48(1):113-122.
- Schneider SS, Schick C, Fish KE, et al. A serine proteinase inhibitor locus at 18q21.3 contains a tandem duplication of the human squamous cell carcinoma antigen gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3147-3151.
- Röjler E, Kosinska U, Andersson I, et al. Rearrangement of Squamous Cell Carcinoma Antigen Genes. Detection of SCCA Fusion Transcripts. *Tumor Biol* 2003;24:46-52.
- Schick C, Bromme D, Batuski AJ, et al. The reactive site loop of the serpin SCCA1 is essential for cysteine proteinase inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13465-13470.
- Schick C, Kamachi Y, Bartuski AJ, et al. Squamous Cell Carcinoma Antigen 2 is a Novel Serpin That Inhibits the Chymotrypsin-like Proteinases Cathepsin G and Mast Cell Chymatase. *J Biol Chem* 1997;272:1849-1855.
- Einarsson R. Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) Isomers - Markers for Squamous Cell Carcinoma. *Adv Clin Exp Med* 2005;14:643-648.
- de Bruijn HWA, ten Hoor KA, Röjler E, et al. Squamous cell carcinoma antigen forms in cervical cancer. *Tumor Biol* 2003;24(suppl 1):83.
- Yagi H, Danno K, Maruguchi Y, et al. Significance of Squamous Cell Carcinoma (SCC) - Related Antigens in Cutaneous SCC. *Arch Dermatol* 1987;123:902-906.
- Yoshimura Y, Harada T, Oka M, et al. Squamous cell carcinoma antigen in the serum of oromaxillary cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17:49-53.
- Petrelli NJ, Shaw N, Bhargava A, et al. Squamous Cell Carcinoma Antigen as a Marker for Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *J Clin Oncol* 1988;6:782-785.
- Henry RJW, Dodd JK, Tyler JPP, et al. SCC Tumor Marker and Its Relationship to Clinical Stage in Squamous Cervical Cancer. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1987;27:338-340.
- Kenter G, Bonfrer JMG, Heintz APM. Pretreatment tumor-antigen Ta-4 in serum of patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 1987;56:157-158.
- Mork J, Lie K, Glatte E, et al. Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2011;344:1125-1131.
- Yu Y, Yang A, Hu S, et al. Correlation of HPV-16/18 infection of human papillomavirus with lung squamous cell carcinomas in Western China. *Oncol Rep* 2009;21:1627-1632.
- Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997;337:1350-1358.
- Molina R, Filella X, Augé JM, et al. Tumor Markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer as an Aid in Histological Diagnosis and Prognosis. *Tumor Biol* 2003;24:209-218.
- Molina R, Filella X, Torres MD, et al. SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1990;36:251-254.
- Duk JM, van Voorst Vader PC, ten Hoor KA, et al. Elevated levels of squamous cell carcinoma antigen in patients with benign disease of the skin. *Cancer* 1989;64:1652-1656.
- Filella X, Cases A, Molina R, et al. Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990;5:85-88.
- Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008;17:198-204.
- Molina R, Augé JM, Escudero JM, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as Tumor Markers in Patients with Lung Cancer: Comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumor Biol* 2008;29:371-380.
- Ebert W, Muley TH, Drings P. Does the assessment of serum markers in patients with lung cancer aid in the clinical decision making process? *Anticancer Res* 1996;16:2161-2168.
- Barak V, Holdenrieder S, Nisman B, et al. Relevance of circulating biomarkers for the therapy monitoring and follow-up investigations in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Biomarkers* 2009/2010;8:191-196.
- Lozza L, Merola M, Fontanelli R, et al. Cancer of the uterine cervix: clinical value of squamous cell carcinoma antigen (SCC) measurements. *Anticancer Research* 1997;17:525-530.
- Kato H, Morioka H, Aramaki S, et al. Prognostic significance of the tumor antigen TA-4 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:350-354.
- Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radvke M, et al. Tumor Markers in Gynecological Cancers - EGTM Recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2807-2810.
- van de Lande J, Davelaar EM, von Mensdorff-Pouilly S, et al. SCC-Ag, lymph node metastases and sentinel node procedure in early stage squamous cell cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;112:119-125.
- Gadducci A, Tana R, Cosio S, et al. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:10-20.
- Hoogendam JP, Zaai A, Rutten EGGM, et al. Detection of cervical cancer recurrence during follow-up: A multivariable comparison of 9 frequently investigated serum biomarkers. *Gynecologic Oncology* 2013;131:655-660.
- Molina R, Torres MD, Moragas M, et al. Prognostic significance of SCC antigen in the serum of patients with head and neck cancer. *Tumor Biol* 1996;17:81-90.
- Cases A, Filella X, Molina R, et al. Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients. *Nephron* 1991;57:183-186.
- Kahn N, Riedlinger J, Roessler M, et al. Blood-sampling collection prior to surgery may have a significant influence upon biomarker concentrations measured. *Clin Proteom* 2015;12:19.1-7.
- 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.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям 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.



Антитела SCC, используемые в продуктах SCC компании Roche, лицензированы компанией Fujirebio Diagnostics, Inc.

Символы

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

Elecsys SCC

cobas®

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.

© 2017, Roche Diagnostics



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



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

Линейность

Анализ Elecsys SCC является линейным в диапазонах измерения от 0.1-70 нг/мл. Образцы были подготовлены согласно CLSI EP6-A. было разведено 3 образца сыворотки и 3 образца плазмы с помощью Diluent Universal в несколько этапов в диапазоне > 70 нг/мл до предела измерения холостой пробы.

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 0.1-70 нг/мл. в пределах не более 15%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 10%

Тест на открытие

Измеренное значение сравнивали с расчетным
Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, нг/мл
20 %	78072 - 182168
50%	182555 - 425961
80%	287038 - 669755

pH (при 25 °C)

R1	7.40 - 7.60
R2	7.40 - 7.60
M	7.4 ± 0.05

Плотность

R1	1,013 г/см ³ ± 10%
R2	1,013 г/см ³ ± 10%
M	1,01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать. (максимальный срок годности – 18 месяцев)

Хранить набор с реагентами Elecsys необходимо в вертикальном положении, чтобы гарантировать полную доступность микрочастиц в процессе автоматического перемешивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:

в не вскрытом виде при 2-8 °C	До истечения указанного срока годности.
После вскрытия при 2-8 °C	12 недель
На борту анализатора	7 недель

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys SCC, Elecsys and cobas e analyzers)

Упаковка

Кассета с реагентами на три отделения (флакона): M, R1, R2, 1 шт. в упаковке:

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 6,5 мл (объем пустого флакона не менее 20 мл), флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 9 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 10 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): не более 20 мл

Размеры (длина/ширина/высота): не более 84 мм/ 37 мм/ 105 мм

Толщина стенки не менее 0,5 мм.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: Реагенты и калибраторы упакованы в картонную коробку, размеры которой (длина x ширина x высота) не более 98мм x74 мм x 115мм

Вес: не более 108 г

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC 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		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Содержит достаточно для 100-испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для использования *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 производства
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

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

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in-vitro
8. Штрих-код
9. QR-код
10. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

«Реагенты в кассете для количественного определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys SCC, Elecsys and cobas e analyzers)»

Регистрационное удостоверение № _____

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, D- 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 № 07126972190

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 антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys SCC, Elecsys and cobas e analyzers)» 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 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 антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys SCC, Elecsys and cobas e analyzers)» соответствуют спецификациям,

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

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.

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:

*Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478 от 09.08.2018 г. (далее по тексту Cobas e 411 (rack/disk), Cobas e 411).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas 8000" (cobas 8000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764, от 19.09.2016 (состоит из модулей cobas c701/702 и cobas e602) (далее по тексту Платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e602).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Cobas 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 от 04.09.2015 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601)

(далее по тексту Платформа модульная cobas 6000, cobas 6000, e601).

**** Набором калибраторов для количественного определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях cobas e (SCC CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства Roche Diagnostics GmbH**

Набором контрольных сывороток для контроля качества количественного определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на анализаторах и модулях cobas e (PeciControl SCC Elecsys and cobas e analyzers)

Набор контрольных сывороток для контроля качества определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC), прогастрин релизинг пептида (ProGRP), фрагментов цитокератина 19 (CYFRA 21-1) и нейрон-специфической енолазы (NSE) иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на анализаторах и модулях cobas e (PeciControl Lung Cancer Elecsys and cobas e analyzers)

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,
[Штамп: 11 ноября 2019 г.]

[Подпись]
Рольф Гленц
(Rolf Glenz)
Временно исполняющий обязанности нотариуса
Клаудии Зеелер (Claudia Seeler) 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

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке и плазме крови человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys SCC, Elecsys and cobas e analyzers)**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 07 ноября 2019 года

[подпись]

Штефан Григарчик

(Stefan Grigarczik)

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2019

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм, Германия (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim, Germany); 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: д-р Урсула Редекер, председатель; Андреас Шмитц
Председатель наблюдательного совета: д-р Северин Шван

Список литературы

- 1 Сэндри М.Т., Сэлватици М., Мауро К. (Sandri MT, Salvatici M, Mauro C) и др. "Обнаружение антигена плоскоклеточной карциномы в двух системах при наблюдении пациентов с раком шейки матки". "Международный журнал биологических маркеров" 2013;28(3):313-317.
- 2 Тор Д.К. (Torre GC). "Антиген SCC в злокачественных и доброкачественных поражениях". Журнал "Биология опухоли" 1998;19:517-526.
- 3 Като Х., Ториго Т. (Kato H, Torigoe T). "Радиоиммунологический анализ для опухолевого антигена человеческой цервикальной плоскоклеточной карциномы". Журнал "Рак" 1977;40:1621-1628.
- 4 Като Х., Мориока Х., Арамаки С. (Kato H, Morioka H, Aramaki S) и др. "Радиоиммунологический анализ для опухолевого антигена человеческой цервикальной плоскоклеточной карциномы". Журнал "Клеточная и молекулярная биология" 1979;25:51-56.
- 5 Каталтеп С., Горнштейн Е.Р., Шик К. (Cataltepe S, Gornstein ER, Schick C) и др. "Козэкспрессия антигенов плоскоклеточной карциномы 1 и 1 в нормальных взрослых тканях человека и плоскоклеточных карциномах". "Журнал гистохимии и цитохимии" 2000;48(1):113-122.
- 6 Шнейдер С.С., Шик К., Фиш К.Е. (Schneider SS, Schick C, Fish KE) и др. "Серин протеиназа ингибитор локуса на 18q21.3 содержит дублирование тандема гена антигена человеческой плоскоклеточной карциномы". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1995;92:3147-3151.
- 7 Ройджер Е., Косинска У., Андерсон И. (Röijer E, Kosinska U, Andersson I) и др. "Перестройка генов антигена плоскоклеточной карциномы. Обнаружение SCCA слитных транскриптов". Журнал "Биология опухоли" 2003;24:46-52.
- 8 Шик К., Бромм Д., Батуски А.Д. (Schick C, Bromme D, Batuski AJ) и др. "Реактивная петля сайта серпинов SCCA1 имеет важное значение для ингибирования цистеинпротеазы". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1998;95:13465-13470.
- 9 Шик К., Камачи И., Бартуски А.Д. (Schick C, Kamachi Y, Bartuski AJ) и др. "Антиген 2 плоскоклеточной карциномы является новым Серпином, который угнетает химотрипсинподобную протеиназу катепсина G и тучные клетки Химатаза". "Журнал биологической химии" 1997;272:1849-1855.
- 10 Эйнарссон Р. (Einarsson R). "Изомеры антигена плоскоклеточной карциномы (SCCA) - Маркеры плоскоклеточной карциномы". Журнал "Достижения в области клинической и экспериментальной медицины" 2005;14:643-648.
- 11 де Бруин Х.В.А., тен Хур К.А., Ройджер Е. (de Bruijn HWA, ten Hoor KA, Röijer E) и др. "Формы антигена плоскоклеточной карциномы в раке шейки матки". Журнал "Биология опухоли" 2003;24(прил. 1),83.
- 12 Яги Х., Дэнно К., Маругучи И. (Yagi H, Danno K, Maruguchi Y) и др. "Значение плоскоклеточной карциномы (SCC) - родственные антигены в кожной SCC". Журнал "Архивы хирургии" 1987;123:902-906.
- 13 Эшимура И., Харада Т., Ока М. (Yoshimura Y, Harada T, Oka M) и др. "Плоскоклеточная карцинома антигена в сыворотке орораксильярного рака". "Международный журнал челюстно-лицевой хирургии" 1988;17:49-53.
- 14 Петрилли Н.Д., Шоу Н., Бхаргава А. (Petrelli NJ, Shaw N, Bhargava A) и др. "Антиген плоскоклеточной карциномы в качестве маркеров для плоскоклеточного рака анального канала". "Журнал клинической онкологии" 1988;6:782-785.
- 15 Хенри Р.Д.В., Додд Д.К., Тайлер Д.П.П. (Henry RJW, Dodd JK, Tyler JPP) и др. "Опухолевый маркер SCC и его связь с клинической стадией в плоскоклеточной карциноме шейки матки". "Австралий и Новозеландский журнал акушерства и гинекологии" 1987;27:338-340.

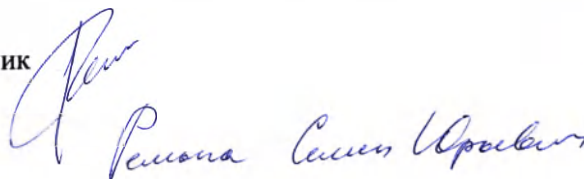
- 16 Кентер Д., Бонфрер Д.М.Д., Хейнтс А.П.М. (Kenter G, Bonfrer JMG, Heintz APM). "Предварительная обработка опухолевого антигена Та-4 в сыворотке пациентов с плоскоклеточной карциномой шейки матки". "Британский журнал рака" 1987;56:157-158.
- 17 Морк Д., Ли К., Глэтре Е. (Mork J, Lie K, Glattre E) и др. "Человеческая папилломавирусная инфекция как фактор риска для плоскоклеточной карциномы головы и шеи". "Журнал Новой Англии о медицине" 2011;344:1125-1131.
- 18 Ю И., Янг А., Ху С. (Yu Y, Yang A, Hu S) и др. "Корреляция ВПЧ-16/18 инфекции вируса папилломы человека с легочной плоскоклеточной карциномой в Западной Китае". Журнал "Онкологические отчеты" 2009;21:1627-1632.
- 19 Фреш М., Глимелиус Б., ван ден Брул А.Д.К. (Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC) и др. "Передающиеся половым путем инфекции как причина рака анального канала". "Журнал Новой Англии о медицине" 1997;337:1350-1358.
- 20 Молина Р., Филелла К., Ауг Д.М. (Molina R, Filella X, Auge JM) и др. "Опухолевые маркеры (CEA, СА 125, CYFRA 21-1, SCC и NSE) у пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого в качестве помощи в гистологической диагностике и прогнозировании". Журнал "Биология опухоли" 2003;24:209-218.
- 21 Молина Р., Филелла К., Торрес М.Д. (Molina R, Filella X, Torres MD) и др. "Антиген SCC измеренный при злокачественных и доброкачественных заболеваниях". Журнал "Клиническая химия" 1990;36:251-254.
- 22 Дюк Д.М., ван Вурст Вадер П.К., тен Хур К.А. (Duk JM, van Voorst Vader PC, ten Hoor KA) и др. "Повышенные уровни антигена плоскоклеточной карциномы у больных с доброкачественными заболеваниями кожи". Журнал "Рак" 1989;64:1652-1656.
- 23 Филелла К., Кейсес А., Молина Р. (Filella X, Cases A, Molina R) и др. "Опухолевые маркеры у пациентов с хронической почечной недостаточностью". "Международный журнал биологических маркеров" 1990;5:85-88.
- 24 Кенфилд С.А., Вей Е.К., Стэмпфер М.Д. (Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ) и др. "Сравнение аспектов курения среди четырех гистологических типов рака легких". Журнал "Борьба с табакокурением" 2008;17:198-204.
- 25 Молина Р., Ауг Д.А., Эскудеро Д.М. (Molina R, Auge JA, Escudero JM) и др. "Муцины СА 125, СА 19,9, СА 15,3 и TAG-72,3, как опухолевые маркеры у больных с раком легких: Сравнение с CYFRA 21-1, CEA, SCC и NSE". Журнал "Биология опухоли" 2008;29:371-380.
- 26 Эберт В., Мулей Т.Х., Дрингс П. (Ebert W, Muley TH, Drings P). "Помогает ли оценка сывороточных маркеров у пациентов с раком легких в процессе принятия клинических решений?" Журнал "Противораковые исследования" 1996;16:2161-2168.
- 27 Барак В., Холденриедер С., Нисман Б. (Barak V, Holdenrieder S, Nisman B) и др. "Актуальность циркулирующих биомаркеров для мониторинга терапии и последующих исследований у пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого". Журнал "Исследование рака" 2009/2010;6:191-196.
- 28 Лозза Л., Мерола М., Фонтанелли Р. (Lozza L, Merola M, Fontanelli R) и др. "Рак шейки матки: клиническое значение измерений антигена плоскоклеточной карциномы (SCC)". Журнал "Противораковые исследования" 1997;17:525-530.
- 29 Като Х., Мориока Х., Арамаки С. (Kato H, Morioka H, Aramaki S) и др. "Прогностическое значение опухолевого антигена ТА-4 в плоскоклеточной карциноме шейки матки". "Американский журнал акушерства и гинекологии" 1983;145:350-354.
- 30 Бонфрер Д.М.Д., Даффи М.Д., Рэдтк М. (Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke M) и др. "Опухолевые маркеры при гинекологических раках - Рекомендации EGTM". Журнал "Противораковые исследования" 1999;19:2807-2810.
- 31 ван де Лэнд Д., Дейвелаар Е.М., вон Менсдорфф-Поулли С. (van de Lande J, Davelaar EM, von Mensdorff-Pouilly S) и др. "SCC-Ag, метастазы в лимфатических узлах и процедура

сигнального лимфоузла на ранней стадии плоскоклеточной карциномы шейки матки". Журнал "Гинекологическая онкология" 2009;112:119-125.

- 32 Гэддучи А., Тана Р., Косио С. (Gadducci A, Tana R, Cosio S) и др. "Анализ сыворотки опухолевых маркеров в прогностической оценке, мониторинге лечения и последующей деятельности пациентов с раком шейки матки: Обзор литературы". Журнал "Критические обзоры в онкологии/гематологии" 2008;66:10-20.
- 33 Хугендэм Д.П., Заал А., Руттен Е.Д.Д.М. (Hoogendam JP, Zaal A, Rutten EGGM) и др. "Обнаружение рецидива цервикальной карциномы при наблюдении: многофакторное сравнение 9 часто исследуемых сывороточных биомаркеров". Журнал "Гинекологическая онкология" 2013;131:655-660.
- 34 Молина Р., Торрес М.Д., Морагас М. (Molina R, Torres MD, Moragas M) и др. "Прогностическое значение антигена SCC в сыворотке крови пациентов с раком головы и шеи". Журнал "Биология опухоли" 1996;17:81-90.
- 35 Кейсес А., Филелла К., Молина Р. (Cases A, Filella X, Molina R) и др. "Опухолевые маркеры у пациентов с хронической почечной недостаточностью и гемодиализом". Журнал "Нефрон" 1991;57:183-186.
- 36 Кахн Н., Риедлингер Д., Роесслер М. (Kahn N, Riedlinger J, Roessler M) и др. "Сбор образцов крови до операции может иметь существенное влияние на измеренные концентрации биомаркеров". Журнал "Клинические протеомики" 2015;12:19,1-7.
- 37 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.

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

Перевод выполнил переводчик
Ремыга Семен Юрьевич



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать второго ноября две тысячи девятнадцатого года

Я, Микадзе Манана Рамазовна, нотариус города Москвы, свидетельствую под
подписи переводчика Ремыги Семена Юрьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/823-н/77-2019- 10-2820

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.



М.Р.Микадзе



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 18 (восемнадцать) ли
Нотариус

