

REF			SYSTEM
07026706190	07026706500	300	cobas e 402 cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (<i>application code number</i> – codice di applicazione)
AFP	10121

Nota

Il valore di AFP di un campione prelevato da un paziente può differire a seconda del metodo impiegato. Il risultato trovato nel laboratorio deve quindi sempre contenere un'indicazione relativa al metodo di determinazione di AFP utilizzato. I valori di AFP di campioni prelevati da pazienti che sono stati dosati con metodi diversi non possono essere paragonati l'uno con l'altro e possono causare interpretazioni mediche errate.

Se nel corso del monitoraggio di una terapia avviene un cambio del metodo di determinazione di AFP, i valori ottenuti durante la fase di passaggio vanno confermati mediante misurazioni parallele con entrambi i metodi.

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione quantitativa *in vitro* dell' α_1 -fetoproteina nel siero e nel plasma umani.

Questo test è da utilizzare nei seguenti casi:

- a supporto della diagnosi di carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*: HCC).
- a supporto della gestione dei pazienti con tumori a cellule germinali non seminomatosi.
- come componente, in combinazione con altri parametri, per la valutazione del rischio di trisomia 21 (sindrome di Down). Per la diagnosi di aberrazioni cromosomiche sono necessarie ulteriori analisi.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiLuminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori **cobas e**.

Sommario

L'alfa1-fetoproteina (AFP), una glicoproteina simile all'albumina e con peso molecolare di ca. 70 kDa, viene prodotta nel sacco vitellino durante la vita fetale, nelle cellule epatiche non differenziate e nel tratto gastrointestinale fetale.^{1,2}

I tumori che sintetizzano l'AFP sono principalmente tumori a cellule germinali non seminomatosi (*non-seminomatous germ cell tumor*: NSGCT) testicolari, tumori del sacco vitellino dell'ovaio e carcinomi epatocellulari (*hepatocellular carcinoma*: HCC). Inoltre l'AFP svolge un ruolo importante nella valutazione del rischio di trisomia 21 nel secondo trimestre di gravidanza, insieme all'hCG+ β e ad altri parametri.³

Cancro testicolare

L'attento monitoraggio dei marcatori tumorali sierici AFP e gonadotropina corionica umana (hCG) è essenziale nella gestione dei pazienti con tumori a cellule germinali (GCT), perché questi marcatori sono importanti per la diagnosi, come indicatori prognostici, nel monitoraggio della risposta alla terapia e nella rilevazione di recidive precoci.⁴ Inoltre, l'hCG e l'AFP sono parametri importanti per la stima del tasso di sopravvivenza dei pazienti con NSGCT in fase avanzata; sono anche raccomandati dalla *National Academy of Clinical Biochemistry* per la gestione di tali pazienti.⁵

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è spesso la conseguenza di una patologia del fegato in fase avanzata e può svilupparsi nei pazienti affetti o meno da cirrosi.⁶ L'AFP è riconosciuta da tempo come biomarcatore dell'HCC e svolge un ruolo di primo piano nella diagnosi del carcinoma epatocellulare. Valori di AFP notevolmente elevati possono indicare un carcinoma primario delle cellule epatiche, ed è stato dimostrato che i livelli di AFP aumentano con la dimensione tumorale.⁷ La diagnosi di HCC si basa principalmente sulla presenza di caratteristiche tipiche, visibili

mediante indagini di diagnostica per immagini con mezzo di contrasto, valutazione istopatologica e rilevazione dei livelli di AFP nel siero.⁸ Mentre la concentrazione di AFP risulta elevata durante l'epatocarcinogenesi, l'AFP può anche essere rilevata in presenza di altri tumori, come il cancro testicolare, embrionale o gastrico.^{9,10} Nei pazienti con HCC, le sensibilità rilevate per l'AFP sono comprese tra il 39 ed il 65 % e le specificità sono comprese tra il 76 ed il 94 %.¹¹ La divergenza nella sensibilità e nella specificità dell'AFP riscontrata in questi studi è probabilmente da ricondurre a vari fattori, tra cui eziologie differenti, progettazioni variabili degli studi e valori di cutoff differenti. Poiché i valori di AFP possono anche aumentare durante la rigenerazione del fegato, si riscontrano valori di AFP moderatamente elevati in caso di cirrosi epatica causata dall'alcol e di epatite virale acuta.¹² Molte linee guida di prassi clinica consigliano il monitoraggio dei pazienti a rischio di sviluppare l'HCC mediante ecografie addominali in associazione con la determinazione dell'AFP.^{13,14,15}

Trisomia 21

La misurazione dell'AFP concorre alla valutazione del rischio di trisomia 21 (sindrome di Down) nel secondo trimestre di gravidanza, insieme all'hCG+ β e ad altri parametri quali l'età gestazionale ed il peso materno esatti.³ In caso di gravidanza interessata da trisomia 21, la concentrazione di AFP nel siero materno risulta diminuita, mentre la concentrazione di hCG+ β nel siero materno risulta circa raddoppiata rispetto alla mediana normale.¹⁶ Il rischio di gravidanza interessata da trisomia 21 nel secondo trimestre può essere calcolato con un software idoneo (vedere la sezione "Materiali necessari (ma non forniti)", applicando l'algoritmo descritto da Cuckle et al.¹⁷ ed i corrispondenti parametri test-specifici.^{18,19,20,21,22}

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: 6 μ L di campione, un anticorpo monoclonale biotinilato specifico anti-AFP e un anticorpo monoclonale specifico anti-AFP, marcato con un complesso di rutenio^{a)}, reagiscono formando un complesso sandwich.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina, il complesso si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati in base ad una curva di calibrazione, che viene generata in modo specifico per lo strumento con una calibrazione a 2 punti e con una curva master fornita tramite **cobas link**.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas e pack** è contrassegnato con AFP.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 fialone, 14.1 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti-AFP~biotina, 1 fialone, 19.7 mL: anticorpi (murini) monoclonali biotinilati anti-AFP 4.5 mg/L; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 6.0; conservante.
- R2 Anticorpi anti-AFP~Ru(bpy)₃²⁺, 1 fialone, 19.7 mL: anticorpi (murini) monoclonali anti-AFP marcati con un complesso di rutenio 12.0 mg/L; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 6.0; conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

- H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.
- H412 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Prevenzione:

- P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.
- P273 Non disperdere nell'ambiente.
- P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

- P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.
- P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

- P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi contenuti nella confezione formano un'unità inseparabile e sono pronti all'uso.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas** link.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e** pack in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	16 settimane

Prelievo e preparazione dei campioni

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, K₂-EDTA e K₃-EDTA.

È possibile impiegare provette per plasma che contengono gel di separazione.

Criterio di valutazione: slope 0.9-1.1 + intercetta entro $\leq \pm 1.5$ IU/mL + coefficiente di correlazione ≥ 0.95 .

Stabilità: 5 giorni a 20-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 6 mesi a -20 °C (± 5 °C). I campioni possono essere congelati 3 volte.

L'appropriatezza dei campioni di plasma per la stima del rischio di trisomia 21 non è stata valutata.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 04487761190, AFP CalSet II, per 4 x 1.0 mL
- [REF] 11776452122, PreciControl Tumor Marker, per 4 x 3.0 mL, oppure [REF] 11731416190, PreciControl Universal, per 4 x 3.0 mL
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL di diluente per campioni
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Analizzatore **cobas e**
- Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402** e **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema
- Per il calcolo del rischio di trisomia 21:
 - Un software appropriato, ad es. [REF] 05126193, SsdwLab (V5.0 o superiore), licenza per utente singolo [REF] 05195047, SsdwLab (V5.0 o superiore), licenza per più utenti
 - [REF] 03271749190, HCG+ β , 100 test
 - [REF] 07251025190, Elecsys HCG+ β , 300 test
 - [REF] 03302652190, HCG+ β CalSet, per 4 x 1.0 mL

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il 1° Standard di Riferimento IRP 72/225 dell'OMS.

La curva master preimpostata viene adattata all'analizzatore impiegando l'appropriato CalSet.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reattivo con reattivo fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Tumor Marker oppure PreciControl Universal.

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico della concentrazione dell'analita di ogni campione (in IU/mL, in ng/mL, in kIU/L oppure, inoltre, in IU/L).

Fattori di conversione: $IU/mL \times 1.21 = ng/mL$
 $ng/mL \times 0.83 = IU/mL$

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	$\leq 1112 \mu\text{mol/L}$ oppure $\leq 65 \text{ mg/dL}$
Emoglobina	$\leq 1.37 \text{ mmol/L}$ oppure $\leq 2200 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotina	$\leq 738 \text{ nmol/L}$ oppure $\leq 180 \text{ ng/mL}$
Fattori reumatoidi	$\leq 1500 \text{ IU/mL}$

Criterio di valutazione: recupero di $\pm 0.4 \text{ IU/mL}$ del valore iniziale $\leq 4 \text{ IU/mL}$ e di $\pm 10 \%$ del valore iniziale $> 4 \text{ IU/mL}$.

Ai pazienti sottoposti a terapia con alti dosaggi di biotina ($> 5 \text{ mg/die}$), il campione dovrà essere prelevato almeno 8 ore dopo l'ultima somministrazione di biotina.

Nessun effetto hook è stato riscontrato in caso di concentrazioni di AFP fino ad 1 milione IU/mL (1.21 milioni ng/mL).

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

Inoltre, sono stati testati i seguenti farmaci antitumorali speciali. Non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

Farmaci antitumorali speciali

Farmaco	Concentrazione testata (mg/L)
Doxorubicina	75
Ciclofosfamide	1000
Cisplatino	225
5-Fluorouracile	500
Metotrexato	1000
Tamoxifene	50
Mitomicina	25
Carboplatino	1000
Etoposide	400
Taxolo	5.5

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Limiti ed intervalli

Intervallo di misura

0.75-1000 IU/mL oppure 0.908-1210 ng/mL (definito dal limite del bianco e dal massimo valore della curva master). I valori al di sotto del limite del bianco vengono indicati come $< 0.75 \text{ IU/mL}$ oppure $< 0.908 \text{ ng/mL}$. I valori al di sopra dell'intervallo di misura vengono indicati come $> 1000 \text{ IU/mL}$ oppure $> 1210 \text{ ng/mL}$ (oppure, su campioni diluiti 1:50, fino a 50000 IU/mL oppure 60500 ng/mL).

Limiti inferiori di misura

Limite del bianco, limite di sensibilità e limite di quantificazione

Limite del bianco = 0.75 IU/mL

Limite di sensibilità = 1.5 IU/mL

Limite di quantificazione = 2.25 IU/mL

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in $n \geq 60$ misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse. Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione rappresenta la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un CV della precisione intermedia $\leq 20 \%$.

È stato effettuato uno studio interno basato sulle informazioni contenute nel protocollo EP17-A2 del CLSI. Nella determinazione del limite del bianco e del limite di sensibilità sono stati ottenuti i seguenti risultati:

limite del bianco = 0.614 IU/mL

limite di sensibilità = 0.712 IU/mL

Per il limite di quantificazione sono stati misurati ≥ 4 campioni di siero umano per 5 giorni, con 5 replicati al giorno, su 1 analizzatore. Con un CV della precisione intermedia $\leq 20 \%$, il limite di quantificazione era pari a 1.05 IU/mL.

Diluizione

I campioni con concentrazioni di AFP al di sopra dell'intervallo di misura possono essere diluiti con Diluent Universal. È raccomandata la diluizione 1:50 (automaticamente dagli analizzatori o manualmente). La concentrazione del campione diluito deve essere $> 20 \text{ IU/mL}$ ($> 24.2 \text{ ng/mL}$).

Dopo la diluizione manuale, moltiplicare il risultato per il fattore di diluizione.
Dopo la diluizione automatica, il software calcola automaticamente la concentrazione del campione.

Valori di riferimento

Qui di seguito sono riportati i risultati degli studi con il test Elecsys AFP:

a) Studio multicentrico "Analizzatore Elecsys 2010", settembre 1997, e studio relativo all'intervallo di riferimento, condotto in Germania ed in Francia; dati valutati nel settembre 1998.

Dall'analisi dei campioni di siero prelevati da 646 soggetti sani, sono stati ottenuti i seguenti valori di AFP:

≤5.8 IU/mL oppure ≤7.0 ng/mL per il 95 % dei risultati.

Mediane per l'AFP per settimane di gravidanza complete (settimane complete dall'inizio dell'ultima mestruazione):

Settimane	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
IU/mL	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
ng/mL	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

b) Studio multicentrico per la determinazione dei valori di riferimento, per valutare il rischio di trisomia 21 nel siero materno (n. di studio: BO1P019, marzo 2003).

Sono stati valutati i valori dei campioni di siero prelevati da un totale di 1753 donne in gravidanza (settimane gestazionali rilevanti 14-18).

Le misurazioni con il test Elecsys HCG+β e con il test Elecsys AFP sono state condotte in 5 centri clinici in Belgio, in Francia ed in Germania.

Per ogni campione è riportata l'età gestazionale (in giorni) determinata mediante ecografia. Applicando l'analisi di regressione log-lineare di tutti i 1753 valori di AFP contro l'età gestazionale, sono state calcolate le seguenti mediane per la metà delle rispettive settimane (ad esempio, settimana 14 + 3 giorni):

Settimane	14	15	16	17	18
IU/mL	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
ng/mL	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Nota: per gli esami prenatali si consiglia di rivalutare periodicamente le mediane (da 1 a 3 anni) e ad ogni cambio di metodo.

L'applicabilità dei valori di riferimento ai campioni di plasma non è stata verificata.

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

Elecsys AFP a supporto della diagnosi di HCC

In uno studio prospettico multicentrico (n. di studio Roche: RD002542 e RD002543), il cui scopo era valutare la performance clinica del test Elecsys AFP a supporto della diagnosi di HCC, sono stati esaminati 376 pazienti affetti da una patologia del fegato: di questi, 168 erano affetti da HCC e 208 da una patologia del fegato ma non con diagnosi di HCC (controllo).

	Età mediana	Sesso (% di maschi)	Razza				
			Asiatici (%)	Caucasici (%)	Neri (%)	Altro (%)	Non specificata (%)
Controllo	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
HCC	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

a) Intervallo delle concentrazioni di AFP in casi di HCC: confronto con i controlli

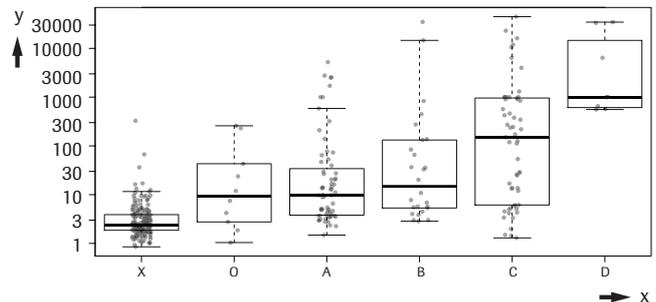
Nella tabella e nel grafico che seguono è riportato l'intervallo delle concentrazioni di AFP nei campioni prelevati da pazienti con HCC, secondo la classificazione BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer classification*),²³ in confronto ai controlli. Per i 168 pazienti con diagnosi di HCC, la concentrazione di AFP è aumentata con la progressione della malattia, specialmente nello stadio tardivo della malattia. Tutte le concentrazioni

riportate nella tabella sono espresse in IU/mL e (ng/mL), mentre nel grafico sono espresse in IU/mL. La linea spessa nei box plot rappresenta il valore mediano.

Stadio della malattia	N	Min/max	Media ± DS	Mediana	25 ^o -75 ^o perc. ^{b)}
Controllo ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45 ±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Precoce (stadio 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305 ±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Stadio BCLC 0	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
Stadio BCLC A	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340 ±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Tardivo (stadi B, C e D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478 ±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
Stadio BCLC B	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
Stadio BCLC C	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798 ±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
Stadio BCLC D	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799 ±18201)	999 (1209)	-

b) Non calcolato se la dimensione del campione è di 20 o meno

c) Nella rappresentazione grafica riportata qui di seguito, questo gruppo è contrassegnato con "X"



x ---> X: controllo; O: stadio 0; A: stadio A; B: stadio B; C: stadio C; D: stadio D
y ---> AFP (IU/mL)

b) Concentrazione di AFP ed eziologia della malattia

Nella tabella e nel grafico che seguono è riportata la concentrazione di AFP come funzione dell'eziologia per i due gruppi di pazienti (controllo: da 1-A a 1-F; HCC: da 2-A a 2-F). Tutte le concentrazioni riportate nella tabella sono espresse in IU/mL e (ng/mL), mentre nel grafico sono espresse in IU/mL. La linea spessa nei box plot rappresenta il valore mediano.

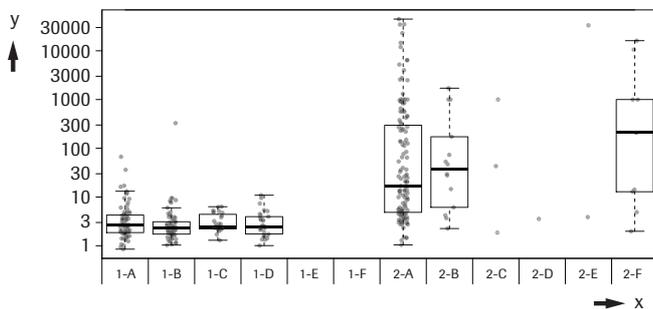
Classifica	Eziologia ^{d)}	N	Min/max	Media ± DS	Mediana	25 ^o -75 ^o perc.
1-A	Cirrosi	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Epatite B	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Epatite C	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	NASH ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	ALD ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Altri	0	-	-	-	-
2-A	Cirrosi	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)

Classifica	Eziologia ^{d)}	N	Min/max	Media ± DS	Mediana	25 ^o -75 ^o perc.
2-B	Epatite B	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-
2-C	Epatite C	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	NASH	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	ALD	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Altri	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

d) Tutte le eziologie, tranne la cirrosi, sono non cirrotiche

e) *Non-alcoholic steatohepatitis*: steatoepatite non alcolica

f) *Alcoholic liver disease*: epatopatia alcolica



y ---> AFP (IU/mL)

c) Performance clinica del test Elecsys AFP per la rilevazione dell'HCC

Qui di seguito sono riportate la sensibilità e la specificità del test Elecsys AFP per quanto riguarda la rilevazione dell'HCC ad un cutoff di 165 IU/mL (200 ng/mL) e 16.5 IU/mL (20 ng/mL), oltre ai risultati dell'analisi ROC (*Receiver Operating Characteristics*).

		Tutti HCC	Fase precoce dell'HCC ^{g)}	Fase tardiva dell'HCC ^{h)}
AFP cutoff 200 ng/mL	Sensibilità (IC al 95 %)	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Specificità (IC al 95 %)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP cutoff 20 ng/mL	Sensibilità (IC al 95 %)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Specificità (IC al 95 %)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC AUC ⁱ⁾		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

g) Stadi BCLC 0, A

h) Stadi BCLC B,C,D

i) *Area under the Curve*: area sotto la curva

d) Valori di AFP in presenza di diversi tipi di patologie benigne e maligne

Nella tabella e nel grafico che seguono è riportata la concentrazione di AFP in IU/mL e (ng/mL) in un panel di campioni prelevati da pazienti affetti da una patologia del fegato benigna, un disturbo del sistema immunitario o una patologia maligna diversa dall'HCC (N totale: 397; età mediana: 54 anni; 58 % donne, 39 % asiatici e 61 % caucasici).

Classifica	Eziologia	N	Min/max	Media ± DS	Mediana	25 ^o -75 ^o perc.
A	Patologia del fegato benigna ^{j)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)

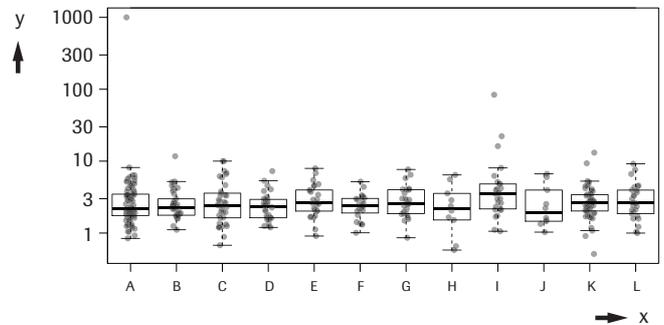
Classifica	Eziologia	N	Min/max	Media ± DS	Mediana	25 ^o -75 ^o perc.
B	Artrite reumatoide	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Morbo di Crohn	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Colite ulcerosa	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Altre malattie autoimmuni ^{k)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Cancro polmonare	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Cancro mammario	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Cancro renale	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Colangiocarcinoma	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Cancro pancreatico	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Altri tumori gastrointestinali ^{l)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63 ±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Cancri ginecologici ^{m)}	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

j) Epatopatia policistica, cisti semplici, iperplasia nodulare focale, emangioma, adenoma epatocellulare, epatopatia alcolica non cirrotica

k) Lupus eritematoso sistemico, autoimmunotiroide

l) Cancro coloretale, gastrico ed esofageo

m) Cancro ovarico, endometriale e cervicale



y ---> AFP (ng/mL)

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, pool di sieri umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801					
Campioni	Ripetibilità				
	Media		DS		CV
	IU/mL	ng/mL	IU/mL	ng/mL	%
Siero umano 1	1.87	2.26	0.027	0.032	1.4
Siero umano 2	5.34	6.46	0.060	0.073	1.1

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801					
Campione	Ripetibilità				
	Media		DS		CV
	IU/mL	ng/mL	IU/mL	ng/mL	
Siero umano 3	46.1	55.8	0.506	0.612	1.1
Siero umano 4	485	587	4.72	5.71	1.0
Siero umano 5	935	1131	11.8	14.3	1.3
PC ⁿ⁾ Tumor Marker1	8.71	10.5	0.083	0.100	0.9
PC Tumor Marker2	87.8	106	0.906	1.10	1.0
PC Universal1	8.80	10.6	0.096	0.116	1.1
PC Universal2	46.2	55.9	0.517	0.626	1.1

n) PC = PreciControl

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801					
Campione	Precisione intermedia				
	Media		DS		CV
	IU/mL	ng/mL	IU/mL	ng/mL	
Siero umano 1	1.87	2.26	0.040	0.048	2.1
Siero umano 2	5.34	6.46	0.102	0.123	1.9
Siero umano 3	46.1	55.8	0.840	1.02	1.8
Siero umano 4	485	587	7.66	9.27	1.6
Siero umano 5	935	1131	18.7	22.6	2.0
PC Tumor Marker1	8.71	10.5	0.154	0.186	1.8
PC Tumor Marker2	87.8	106	1.27	1.54	1.4
PC Universal1	8.80	10.6	0.136	0.165	1.5
PC Universal2	46.2	55.9	0.741	0.897	1.6

Confronto tra metodi

a) Il confronto del test Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (analizzatore **cobas e 801**; y), con il test Elecsys AFP, [REF] 04481798190 (analizzatore **cobas e 601**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (IU/mL):

Numero di campioni di siero misurati: 165

Passing/Bablok²⁴ Regressione lineare

$$y = 0.961x - 0.106$$

$$y = 0.964x - 0.589$$

$$r = 0.980$$

$$r = 0.999$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 0.783 e 954 IU/mL.

b) Il confronto del test Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (analizzatore **cobas e 402**; y), con il test Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (analizzatore **cobas e 801**; x), ha prodotto le seguenti correlazioni (IU/mL):

Numero di campioni di siero misurati: 159

Passing/Bablok²⁴ Regressione lineare

$$y = 0.980x + 0.154$$

$$y = 0.982x - 0.029$$

$$r = 0.988$$

$$r = 1.00$$

Le concentrazioni dei campioni erano comprese fra 1.07 e 960 IU/mL.

Letteratura

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.

- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Arditi A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- 8 Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alphafetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 24 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.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information

e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reagente
	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2021, Roche Diagnostics



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

