



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5437-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 24 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-3110-3368/17-6

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3368/17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma SIEMENS HEALTHCARE S.A solicita autorización de modificación del registro de los Productos para diagnóstico de uso "in vitro" denominados: 1) ADVIA Centaur HER-2/neu; 2) HER-2/neu Calibrator, y 3) HER-2/neu Quality control Material.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 el por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la modificación del Certificado N° 5008 del producto para diagnóstico de uso

in vitro denominado: 1) ADVIA Centaur HER-2/neu; 2) HER-2/neu Calibrator; 3) HER-2/neu Quality control Material.

ARTICULO 2º.- Acéptese NUEVO NOMBRE COMERCIAL: 1) **ADVIA Centaur H2n**; 2) **ADVIA Centaur H2n Calibrator**; 3) **ADVIA Centaur H2n QC Material** y NUEVA INDICACIÓN DE USO: Para ser utilizado en los diferentes modelos de los sistemas ADVIA Centaur.

ARTICULO 3º.- Autorízanse los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-17657161-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Practíquese la atestación de la presente disposición al Certificado de Inscripción N° 5008.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-3368/17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.24 10:31:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledé
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517564
Date: 2018.05.24 10:31:21 -03'00'

SIEMENS

MANUAL INSTRUCCIONES

000038
ORIGINAL CE

ADVIA Centaur®
ADVIA Centaur® XP
ADVIA Centaur® XPT
Immunoassay Systems



HER-2/neu (H2n)

Revisión actual y fecha ^a	Rev. G, 2014-08
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur® HER-2/neu REF 00915031
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT
Materiales requeridos pero que no se proveen	ADVIA Centaur H2n Calibrator REF 00913551
Tipos de muestras	Suero
Rango del ensayo	0,5–350 ng/ml
Almacenamiento de reactivos	2–8°C
Estabilidad de reactivos en el sistema	41 días

^a En la Rev. B o posterior, una barra vertical en el margen indica una actualización técnica de la versión anterior.

Uso previsto

Para uso como diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de la proteína HER-2/neu en suero humano, mediante los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT. Los valores correspondientes a HER-2/neu obtenidos pueden usarse en el seguimiento y monitoreo de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyo nivel sérico inicial de HER-2/neu sea superior a 15 ng/ml. Los valores de HER-2/neu deben utilizarse en combinación con la información procedente de los procedimientos clínicos y de diagnóstico relacionados en el manejo del cáncer de mama. No se ha establecido plenamente la utilidad clínica de la medición de HER-2/neu en el suero como indicador de pronóstico para la recidiva temprana y en el manejo de pacientes sometidos a inmunoterapia. Esta prueba solamente se debe llevar a cabo por un médico o según sus órdenes. Este ensayo no está previsto para su uso en ningún otro sistema.

10629878_ES Rev. G, 2014-08

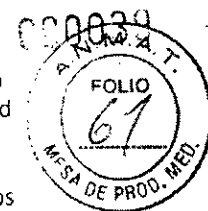
1 / 20

IF-2018-1765106-1-AN-DNP-M#ANMAT
M. N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

página 1 de 38

Resumen y explicación

El oncogén *HER-2/neu* (erbB-2) codifica una proteína con un peso molecular de 185.000 dalton (p185). Este oncogén pertenece a una familia de receptores de la superficie celular con actividad de la tirosina quinasa intracelular, y su estructura guarda relación con la del receptor del factor de crecimiento epidérmico (erbB-1). La proteína *HER-2/neu* se compone de un dominio citoplasmático, un dominio transmembrana y un dominio extracelular (DEC)¹⁻³. Desde mediados de los años 80 se tiene constancia de que el oncogén *HER-2/neu* y la proteína que produce desempeñan un papel en el desarrollo y la metástasis del cáncer de mama^{4,5}. Se ha observado que el DEC que desprende es una glucoproteína, a la que habitualmente se denomina p105 y que tiene un peso molecular que oscila entre 97 kilodalton y 115 kilodalton⁶⁻⁸. Se han publicado numerosos datos que demuestran que el DEC se desprende a la sangre de los individuos normales y sus niveles se elevan en un subconjunto de mujeres con cáncer de mama metastásico⁹⁻¹². Además, se han publicado datos que indican que la proteína *HER-2/neu* se expresa en exceso en otros tipos de tumores de origen epitelial, entre ellos el cáncer de pulmón, el hepatocelular, el pancreático, el de colon, el de estómago, el de ovario, el de cuello de útero y el de vejiga¹³⁻²².



Principios del procedimiento

El ensayo ADVIA Centaur *HER-2/neu* es un inmunoensayo en sandwich de dos puntos completamente automático, que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. El reactivo Lite se compone de un anticuerpo murino monoclonal, TA-1, marcado con éster de acridina. El reactivo conjugado con fluoresceína se compone del anticuerpo murino monoclonal, NB-3, marcado con fluoresceína. Estos dos anticuerpos monoclonales son específicos de epítomos únicos del CED de la *HER-2/neu*. La fase sólida se compone del anticuerpo murino monoclonal de captura antiluoresceína purificado, que se acopla covalentemente con partículas paramagnéticas. La muestra es incubada con el reactivo conjugado con fluoresceína y el reactivo Lite simultáneamente durante 5,5 minutos. Después de esta incubación se añade la fase sólida y se incuba la mezcla durante 2,75 minutos más. Luego de la incubación final, el complejo inmuno formado se lava con agua antes del inicio de la reacción quimioluminiscente.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Conservación	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur H2n ReadyPack®; reactivo Lite	2,5 ml/cartucho de reactivo anticuerpo murino monoclonal dirigido contra la <i>HER-2/neu</i> humana (~1,8 µg/ml) marcado con éster de acridinio en tampón fosfato con albúmina de suero bovino, azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 41 días
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para ADVIA Centaur H2n; reactivo de fase sólida	12,5 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal de ratón anti-fluoresceína (~30 µg/ml) acoplado con partículas paramagnéticas en un tampón de fosfato con albúmina de suero bovino y azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 41 días
Cartucho de reactivo primario ADVIA Centaur H2n ReadyPack; reactivo conjugado con fluoresceína	2,5 ml/cartucho de reactivo anticuerpo murino monoclonal dirigido con la <i>HER-2/neu</i> humana (~7,0 µg/ml) marcado con fluoresceína en tampón PIPES con albúmina de suero bovino y azida sódica (< 0,1%)	2-8°C	Sin abrir: Estable hasta la fecha de caducidad indicada en la caja En el sistema: 41 días

Reactivo	Descripción	Conservación	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack para ADVIA Centaur; Multi-Diluent 1 ^a <small>M-DIL 1</small> (Multi-diluyente 1)	25,0 ml cartucho de reactivo suero equino con azida sódica (0,1%) y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de caducidad indicada en el cartucho En el sistema: 28 días consecutivos después de acceder al cartucho de reactivo auxiliar
AD VIA Centaur Multi-Diluent 1 ^a <small>M-DIL 1</small> (Multi-diluyente 1)	50 ml vial suero equino con azida sódica (0,1%) y conservantes	2-8°C	Sin abrir: Hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Véase *Materiales opcionales*

Advertencias y precauciones

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) se encuentran en www.siemens.com/diagnostics.



PRECAUCIÓN

Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manejarse como posible portador y transmisor de enfermedades.

Contiene azida sódica como conservante. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre o plomo, y formar azidas metálicas explosivas. Al momento de eliminarlos, evacúe los reactivos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas. La eliminación por los sistemas de drenaje debe realizarse en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Deseche los materiales peligrosos o contaminados biológicamente según las prácticas adoptadas por su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable, de conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Para uso en diagnóstico *in vitro*.

Preparación de reactivos

Todos los reactivos son líquidos y están listos para usarse.

Use este procedimiento para mezclar cartuchos de reactivos primarios ADVIA Centaur HER-2*lineu* que no estén perforados.

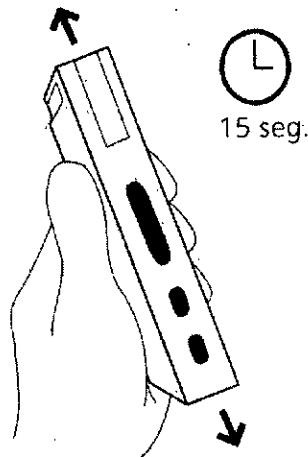


PRECAUCIÓN

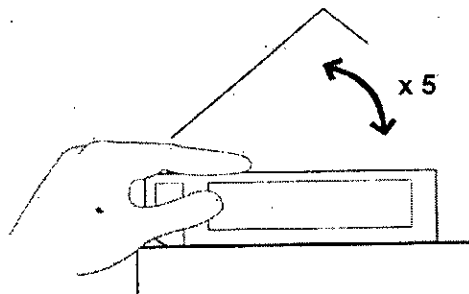
No utilizar este procedimiento para los cartuchos de reactivos ADVIA Centaur HER-2*lineu* que estén perforados. Desechar los cartuchos de reactivos ADVIA Centaur HER-2*lineu* perforados que se hayan quitado del sistema.

000041

1. Sostenga con firmeza el cartucho de reactivo con el pulgar de un lado y con los otros dedos del otro lado. Agite rápidamente durante 15 segundos, con un movimiento de vaivén.



2. Sostenga con firmeza el cartucho de reactivo, con la boquilla hacia arriba, y coloque con fuerza en la parte superior de la rama cinco veces para reducir la espuma causada por haberlo agitado.



Inspeccione visualmente la parte inferior del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y vuelvan a estar en suspensión.



PRECAUCIÓN

Deseche los cartuchos de reactivo al final del intervalo de estabilidad en el sistema. No utilice los reactivos después de la fecha de caducidad.

Conservación y estabilidad

Conserve los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2–8°C.

- Proteja los cartuchos de reactivo de todas las fuentes de calor y de luz. Los cartuchos de reactivo cargados en el sistema están protegidos de la luz. Almacene los cartuchos de reactivos sin utilizar a 2–8°C lejos de fuentes de calor y lumínicas.

Todos los reactivos permanecen estables a 2–8°C hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

H2n
201042

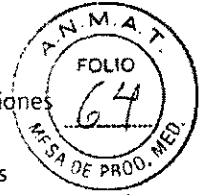
Recolección y manejo de muestras

Se recomienda usar tipos de muestras de suero para este ensayo.

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ofrece las siguientes recomendaciones para la manipulación y conservación de las muestras de sangre²³:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Para preparar los sueros, dejar que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Los tubos deben mantenerse siempre tapados y en posición vertical.
- No deben utilizarse muestras que hayan sido almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2-8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 24 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C. Las muestras congeladas se tienen que descongelar, mezclar a fondo y centrifugar antes de usarlas para que así los resultados sean coherentes. No congelar y descongelar repetidas veces.

La finalidad de la información sobre manipulación y conservación es orientar a los usuarios. Cada laboratorio es responsable de utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios cuando se establezcan criterios de estabilidad alternativos para satisfacer necesidades específicas.



Procedimiento

Materiales suministrados

Se proporcionan los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
00915031	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack con reactivo Lite, fase sólida y reactivo conjugado con fluoresceína ADVIA Centaur H2n Tarjeta de curva maestra para ADVIA Centaur H2n	50

Materiales requeridos pero que no se proveen

Los materiales que se enumeran a continuación son necesarios para realizar este ensayo, pero no se proporcionan:

Elemento	Descripción
REF 00913551	ADVIA Centaur H2n Calibrator 2 x 2,0 ml de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAT <input type="checkbox"/> L 2 x 2,0 ml de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAT <input type="checkbox"/> H

Materiales opcionales

Los materiales que se enumeran a continuación pueden utilizarse para realizar este ensayo, pero no se proporcionan:

Elemento	Descripción	
REF 07907174 (110313)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 (Multi-diluyente 1)	M-DIL 1 6 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 25 ml/cartucho
REF 07293184 (110312)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 (Multi-diluyente 1)	M-DIL 1 2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 25 ml/cartucho
REF 09348792 (672177)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 (Multi-diluyente 1)	M-DIL 1 50 ml/vial
REF 00913276	ADVIA Centaur H2n quality control material	2 x 2,0 ml de control 1 CONTROL 1 2 x 2,0 ml de control 2 CONTROL 2
REF 131217	ADVIA Centaur H2n Master Curve Material	7 x 1 ml



Procedimiento para el ensayo

Para obtener instrucciones detalladas sobre la realización del procedimiento, consulte las instrucciones de uso del sistema.

El sistema efectúa automáticamente los pasos siguientes:

- Dispensa 20 µl de muestra en una cubeta.
- Dispensa 50 µl de reactivo conjugado con fluoresceína y 50 µl de reactivo Lite simultáneamente e incuba la mezcla durante 5,5 minutos a 37°C.
- Dispensa 250 µl de reactivo de fase sólida e incuba durante 2,75 minutos a 37°C.
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua de grado reactivo de tipo II.

Nota Para obtener información sobre agua de calidad reactivo, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

- Dispensa 300 µl de reactivo ácido y 300 µl de reactivo base para iniciar la reacción de quimioluminiscencia.
- Presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Existe una relación directa entre la cantidad de HER2-*Ineu* presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (URL) detectadas por el sistema.

Preparación del sistema

Aségrese de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Cargue los cartuchos de reactivos ReadyPack sin perforar en el área de cartucho de reactivo primario teniendo en cuenta las flechas como guía de colocación. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Si se necesita una dilución automática de la muestra, cargue ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 en la entrada de reactivo auxiliar.

Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 20 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen inutilizable en el contenedor de muestra ni el volumen adicional requerido cuando se realizan duplicados u otras pruebas sobre la misma muestra. Para obtener información detallada sobre la determinación del volumen mínimo requerido, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Antes de colocar las muestras en el sistema, comprobar que:

- Las muestras no contienen fibrina u otras materias en partículas. Elimine las partículas por centrifugación a 1000 x g durante 15-20 minutos.
- Las muestras no contienen burbujas.

Estabilidad en el sistema

Los reactivos para ensayos ADVIA Centaur H2n son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 41 días.

Cómo realizar la calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur H2n, utilizar ADVIA Centaur H2n Calibrator. Realice la calibración según se describe en las instrucciones de uso del calibrador.

Frecuencia de la calibración

Calibre el ensayo al finalizar el intervalo de calibración de 14 días.

Además, el ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu requiere una calibración a dos puntos:

- Cuando se cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios.
- Cuando se reemplacen componentes del sistema.
- Cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango.

Calibración de curva maestra

El ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de cartuchos de reactivos ReadyPack. Para cada lote nuevo de reactivos, use el lector de código de barras o el teclado para ingresar los valores de curva maestra en el sistema. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

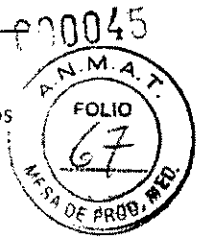
Realizar el control de calidad

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Para controlar el funcionamiento del sistema y generar gráficas de tendencias, como requisito mínimo deben analizarse dos niveles de material de control de calidad cada día en que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Para el control de calidad del ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu, utilice el material de control de HER-2/neu o uno equivalente. Consultar en la hoja de valores diana los valores esperados sugeridos.



Acciones correctivas

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no comunique los resultados. Adopte las siguientes medidas:

- Compruebe que los materiales no hayan caducado.
- Compruebe que se haya realizado el mantenimiento requerido.
- Compruebe que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Vuelva a realizar el ensayo con muestras de control de calidad nuevas.

Si es necesario, pida ayuda a su proveedor de asistencia técnica o distribuidor local.

Resultados

Cálculo de los resultados

Para obtener información detallada sobre cómo el sistema calcula los resultados, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Diluciones

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Las muestras de suero con niveles de HER-2/neu superiores a 350 ng/ml deben diluirse y volver a analizarse para obtener resultados exactos.
- Las muestras de pacientes pueden ser diluidas automáticamente por el sistema o preparadas manualmente.
- Para diluciones automáticas, asegúrese de que esté cargado ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 y configure los parámetros del sistema de la siguiente manera:
Punto de dilución: \leq 350 ng/ml
Factor de dilución: 10, 20
- Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.
- Diluya manualmente las muestras de los pacientes cuando los resultados de los pacientes excedan aquellos valores obtenidos por dilución automática, o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilice Multi-Diluent 1 para diluir manualmente muestras de pacientes, y a continuación cargue la muestra diluida en el soporte de muestras, en sustitución de la muestra sin diluir.
- Asegúrese de que los resultados se corrijan matemáticamente para la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Interpretación de los resultados

Los resultados de este ensayo siempre deben ser interpretados en conjunto con el historial clínico del paciente, la presentación clínica y otros resultados.

Limitaciones



ADVERTENCIA

No use los ensayos ADVIA Centaur HER-2/neu como prueba de detección ni para diagnóstico. Los niveles normales de HER-2/neu no siempre impiden la presencia de la enfermedad.



Nota

No debe considerarse el HER-2/neu como evidencia absoluta de la presencia o ausencia de cáncer. Antes del tratamiento, los pacientes con carcinoma de mama confirmado tienen con frecuencia niveles de HER-2/neu dentro del rango observado en pacientes sanos. Además, se pueden observar niveles elevados de HER-2/neu en pacientes con patologías no malignas o patologías no malignas distintas del cáncer de mama. Las mediciones de HER-2/neu deben ser usadas siempre en conjunto con otros procedimientos para diagnóstico, incluyendo la información de la evaluación clínica del paciente.

Los anticuerpos heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con inmunoglobulinas reactivas, lo que interfiere con los inmunoensayos *in vitro*²⁴. Los pacientes que con frecuencia están expuestos a animales o a productos de suero animal pueden desarrollar anticuerpos heterofílicos que pueden causar interferencia en inmunoensayos y, por lo tanto, probablemente se observen valores anómalos.

Las evidencias sugieren que los pacientes sometidos a angiografía de retina con fluoresceína pueden retener cantidades de fluoresceína en el cuerpo hasta 36 a 48 horas posteriores al tratamiento. En los casos de pacientes con insuficiencia renal, incluyendo algunos diabéticos, la retención podría durar más. Tales muestras pueden producir niveles falsamente disminuidos cuando se analicen con este ensayo, y no deben ser evaluadas²⁵.

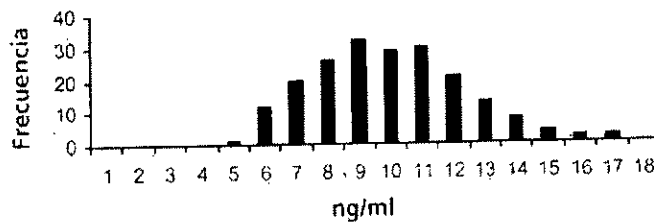
Proceda con precaución cuando interprete los niveles de ADVIA Centaur HER-2/neu durante el embarazo²⁶.

Valores previstos

Para establecer las características de rendimiento del ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu, se analizaron muestras de 200 mujeres aparentemente sanas. El Límite superior normal (LSN) para este grupo, definido como el 95^{no} percentil de los resultados observados, fue de 15,2 ng/ml.

Al igual que en todos los ensayos de diagnóstico *in vitro*, cada laboratorio debe determinar sus propios rangos de referencia para la evaluación diagnóstica de los resultados de los pacientes²⁷.

Figura 1: Distribución de los valores del ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu en mujeres sanas



00047



Se evaluó la utilidad clínica del ensayo Bayer Immuno 1® HER-2/neu, el producto en que se basó el ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu, en la monitorización de pacientes con cáncer de mama metastásico con muestras de suero retrospectivas de tres centros clínicos de los Estados Unidos. Se midieron los valores de HER-2/neu en 60 pacientes con cáncer de mama metastásico a lo largo de un periodo de 6–12 meses. Estos resultados se separaron en grupos en los que se observaron valores de HER-2/neu análogos a la evolución clínica de la enfermedad o bien valores de HER-2/neu que no eran análogos a la evolución clínica de la enfermedad. De una visita a otra se analizaron las medidas en serie. Los cambios en serie en la HER-2/neu guardaron correlación con los cambios en el estado clínico de todos los pacientes cuyos valores de HER-2/neu anteriores al tratamiento superaron los 15 ng/ml. Para cada par de mediciones en serie, se consideró un aumento igual o mayor al 15% para indicar el progreso de la enfermedad, y un cambio menor a un aumento del 15% se consideró para indicar la falta de progreso o la no reaparición. La tabla siguiente presenta la correspondencia global del cambio en la HER-2/neu en serie en comparación con los cambios en el estado clínico.

Monitorización de pacientes con cáncer de mama en para detectar cambios en el estado de la enfermedad: Correspondencia entre los cambios en la HER-2/neu en serie y el estado clínico

Estado clínico	Bayer Immuno 1 HER-2/neu		Total
	Progreso	Sin progreso	
≥ 15% de aumento	66	33	99
< 15% de aumento	45	109	154
Total	111	142	253

Concordancia = $(109 + 66)/253 = 69,2\%$ (IC 63,3–74,6%)

Valor predictivo (falta de progresión) = $109/154 = 70,8\%$ (IC 63,2–77,4%)

Valor predictivo (progresión) = $66/99 = 66,7\%$ (IC 56,9–75,2%)

Los perfiles de dos pacientes seleccionados con cáncer de mama metastásico en los que los se aprecian cambios longitudinales en los valores de Bayer Immuno 1 HER-2/neu guardan correlación con los cambios en el estado de la enfermedad están representados en las figuras 2 y 3.

Figura 2: Monitorización de un paciente de 38 años con cáncer de mama en la etapa IV con el ensayo Bayer Immuno 1 HER-2/neu

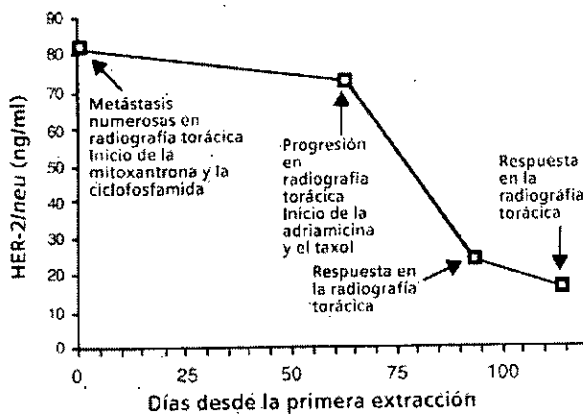
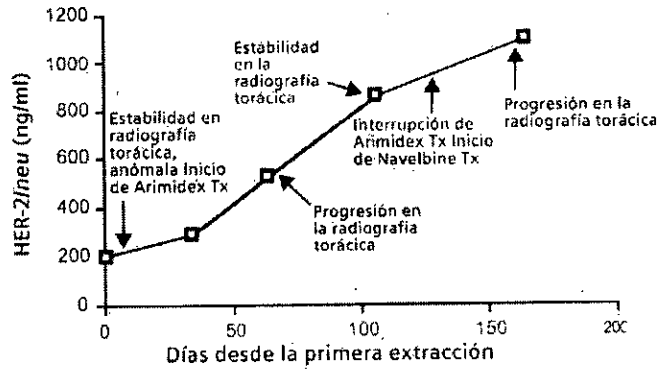


Figura 3: Monitorización de un paciente de 74 años con cáncer de mama en la etapa IV con el ensayo Bayer Immuno 1 HER-2/neu



Características del rendimiento

Intervalo de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur H2n mide las concentraciones de HER-2/neu de 0,5–350 ng/ml.

Especificidad

Se analizó la potencial interferencia de sustancias terapéuticas agregando estas sustancias a dos acumulaciones de suero que contenían aproximadamente 15 ng/ml y 125 ng/ml de HER-2/neu. Los agentes terapéuticos tuvieron un pico en estas acumulaciones de suero a la concentración final indicada en la tabla siguiente. Estas acumulaciones con las sustancias agregadas se analizaron para detectar HER-2/neu y se calculó el porcentaje de recuperación de las acumulaciones a las que no se les agregaron sustancias.

Sustancia	Cantidad agregada (µg/ml)	% medio de recuperación
Cisplatino	175	99,2
Ciclofosfamida	800	102,2
Dietilestilbestrol	25	99,2
HCl de doxorubicina	50	99,5
Etópósido	10	100,6
5-Fluorourácilo	1	102,4
Herceptina	400	100,4
Acetato de megestrol	10	99,2
Metotrexato	500	103,5
Mitomicina.C	75	102,6
Paclitaxel	50	99,8
Tamoxifeno	60	97,1
Vinblastina	1,5	99,7
Vincristina	1,5	99,3

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-P del CLSI²⁸.

La reactividad cruzada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER-1) niveles de hasta 10.467 ng/ml fue insignificante a 0,04%.

Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu mide concentraciones en suero de HER-2/neu de hasta 350 ng/ml con una concentración mínima detectable (sensibilidad analítica) de 0,5 ng/ml. La sensibilidad analítica es definida como la concentración de HER-2/neu que corresponde a los ULR que son dos desviaciones estándar mayores a la media de ULR de 20 determinaciones réplicas del estándar cero de HER-2/neu. Esta respuesta es un estimativo de la concentración mínima detectable con una exactitud del 95%.



Precisión

Se analizaron 6 muestras 4 veces, 1 serie al día, en 1 sistema, a lo largo de un periodo de 10 días (n = 40 para cada muestra). El % de CV total osciló entre 3,2 y 5,7%. El CV durante el análisis estuvo por debajo de 5,6% en todas las muestras. La siguiente tabla es un resumen de los resultados.

Muestra	Media (ng/ml)	DE durante análisis	CV % durante análisis	DE total	CV % total
1-Calibrador bajo	10,9	0,61	5,6	0,62	5,7
2-Suero humano acumulado 1	15,4	0,55	3,6	0,71	4,6
3-Control 1	16,7	0,58	3,5	0,75	4,5
4-Control 2	112,9	3,66	3,2	4,99	4,4
5-Calibrador alto	113,4	3,67	3,2	3,67	3,2
6-Suero humano acumulado 2	141,1	4,21	3,0	6,85	4,9

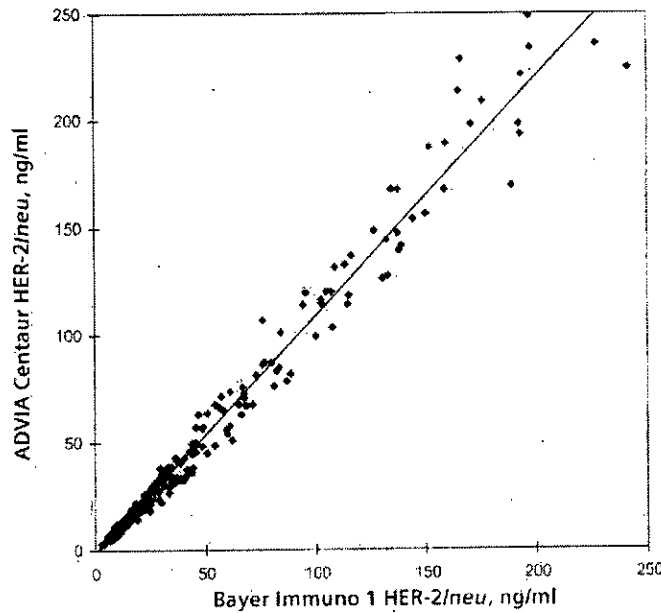
Comparación Exactitud/Método

Para 580 muestras en un rango de 3,0 a 249 ng/ml, la relación del ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu con el ensayo Bayer Immuno 1 HER-2/neu se describe en la siguiente ecuación:

$$\text{ADVIA Centaur HER-2/neu} = 1,11 (\text{Bayer Immuno 1}) - 1,38 \text{ ng/mL}$$

$$\text{Coeficiente de correlación (r)} = 0,99$$

Figura 4: Comparación de métodos con el ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu y el ensayo Bayer Immuno 1-HER-2/neu



Interferencias

Las sustancias interferentes endógenas, como las concentraciones altas de hemoglobina, lípidos y bilirrubina no tienen efecto sobre los límites de las variaciones aleatorias dentro del análisis. Las recuperaciones medias estuvieron dentro del 2% del nivel de control para todas las sustancias interferentes analizadas.

Sustancia	Cantidad	% de recuperación
Bilirrubina conjugada	25 mg/dl	100,1
Bilirrubina no conjugada	25 mg/dl	101,5
Triglicéridos	0,9 g/dl	101,4
Hemoglobina	1,0 g/dl	98,5
Colesterol	500 mg/dl	100,4

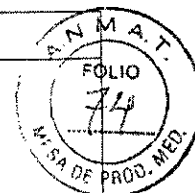
Recuperación de dilución

Cinco muestras con concentraciones de HER-2/neu en el rango de 245,1 a 379,3 ng/ml se diluyeron 1:2; 1:4; 1:8; 1:10; 1:16 y 1:20 con Multi-Diluent 1 y se analizaron para recuperación y paralelismo. Las recuperaciones oscilaron entre el 84 y el 106% con una media de 96%.



Muestra	Dilución	Observada (ng/ml)	Esperada (ng/ml)	Recuperación %
1	—	379,3		
	1:2	190,5	189,6	100
	1:4	93,0	94,8	98
	1:8	44,9	47,4	95
	1:10	36,3	37,9	96
	1:16	21,2	23,7	89
	1:20	17,1	19,0	90
	Media			95
2	—	303,8		
	1:2	157,3	151,9	104
	1:4	74,5	76,0	98
	1:8	35,5	38,0	93
	1:10	27,4	30,4	90
	1:16	17,8	19,0	94
	1:20	13,2	15,2	87
	Media			94
3	—	273,5		
	1:2	145,3	136,7	106
	1:4	67,7	68,4	99
	1:8	34,2	34,2	100
	1:10	26,5	27,3	97
	1:16	15,1	17,1	88
	1:20	12,4	13,7	91
	Media			97
4	—	272,6		
	1:2	137,4	136,3	101
	1:4	67,8	68,2	100
	1:8	32,9	34,1	96
	1:10	25,8	27,3	95
	1:16	15,7	17,0	92
	1:20	11,5	13,6	84
	Media			95

Muestra	Dilución	Observada (ng/ml)	Esperada (ng/ml)	Recuperación %
5	—	245,1		
	1:2	125,8	122,6	103
	1:4	62,0	61,3	101
	1:8	30,8	30,6	100
	1:10	23,6	24,5	96
	1:16	14,4	15,3	94
	1:20	11,0	12,3	90
	Media			97
Media			96	

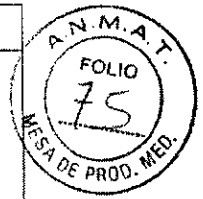


Recuperación por adición

Se añadieron distintas cantidades de HER-2/neu a 6 muestras con niveles endógenos de HER-2/neu que oscilaron entre 4,7 y 9,0 ng/ml. La cantidad de HER-2/neu añadido varió entre 21,9 y 262,5 ng/ml. Cuando se compararon con el valor esperado, los valores medios medidos (recuperados) de HER-2/neu fueron del 95,3%, con un rango del 88,7 al 100,9%.

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Observada (ng/ml)	Esperada (ng/ml)	Recuperación %
1	—	8,2		
	262,5	246,5	270,7	91,1
	175,0	176,4	183,2	96,3
	87,5	90,1	95,7	94,1
	43,8	50,1	52,0	96,3
	21,9	29,2	30,1	97,0
	Media			95,0
2	—	4,7		
	262,5	254,6	267,2	95,3
	175,0	171,2	179,7	95,3
	87,5	90,8	92,2	98,5
	43,8	43,0	48,5	88,7
	21,9	26,3	26,6	98,9
	Media			95,3
3	—	9,0		
	262,5	261,7	271,5	96,4
	175,0	175,1	184,0	95,2
	87,5	90,3	96,5	93,6
	43,8	53,3	52,8	100,9
	21,9	29,7	30,9	96,1
	Media			96,4

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Observada (ng/ml)	Esperada (ng/ml)	Recuperación %
4	—	6,9		
	262,5	261,4	269,4	97,0
	175,0	171,4	181,9	94,2
	87,5	88,4	94,4	93,6
	43,8	49,4	50,7	97,4
	21,9	28,0	28,8	97,2
	Media			95,9
5	—	6,9		
	262,5	245,7	269,4	91,2
	175,0	172,1	181,9	94,6
	87,5	86,6	94,4	91,7
	43,8	46,9	50,7	92,5
	21,9	26,7	28,8	92,7
	Media			92,5
6	—	7,2		
	262,5	248,7	269,7	92,2
	175,0	181,7	182,2	99,7
	87,5	92,2	94,7	97,4
	43,8	48,5	51,0	95,1
	21,9	28,4	29,1	97,6
	Media			96,4
Media				95,3



Efecto de gancho por dosis alta

Las muestras de pacientes con niveles altos de Her-2/neu pueden causar descensos paradójicos de las unidades relativas de luz (URL). Esto se denomina efecto de gancho por dosis alta. No obstante, en este ensayo, las muestras de pacientes con niveles de HER-2/neu de hasta 20.000 ng/ml darán resultados superiores a 350 ng/ml.

Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur HER-2/neu es conforme a un estándar interno fabricado con material altamente purificado. Los valores asignados de los calibradores y los rangos de los controles de HER-2/neu son conformes a esta normalización. Actualmente, no hay un estándar de referencia para este ensayo.

Resolución de problemas

Se recomienda hacer lo siguiente cuando se observe una mala reproducibilidad en los valores de la HER-2/neu en suero a niveles bajos o si el rendimiento del ensayo no es satisfactorio:

- Asegúrese de que los números de lote del reactivo y del calibrador del ensayo y las fechas de caducidad coincidan con los ingresados en el sistema.
- Asegúrese de que los calibradores, los materiales de control de calidad y los reactivos del ensayo hayan sido preparados de acuerdo con los procedimientos recomendados.
- Asegúrese de mezclar bien los cartuchos de reactivos primarios.

- Asegúrese de que se hayan seguido los procedimientos recomendados de recolección y manipulación de muestra.
- Asegúrese de que se hayan seguido los procedimientos recomendados de limpieza.
- Asegúrese de que se haya usado agua de grado reactivo de tipo II cuando el sistema funcione.

Nota Para obtener información sobre agua de calidad reactivo, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

- Revise visualmente que no haya obstrucciones, pérdidas ni deformaciones en las agujas y tuberías.
- Tome más medidas correctivas siguiendo los procedimientos establecidos por el laboratorio.
- Calibre el sistema usando calibradores, muestras de control de calidad y reactivos nuevos.
- Si es necesario, pida ayuda a su proveedor de asistencia técnica o distribuidor local.

Asistencia técnica

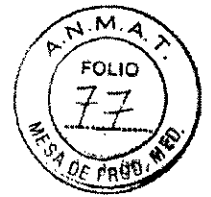
Para obtener asistencia, no dude en ponerse en contacto con su distribuidor o proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. Hayes DF, et al. Elevated circulating c-neu oncogene product in patients with breast cancer. Abstract presented at the 12th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (December 8-9, 1989).
2. Carney WP, Hamer PJ, Petit D, et al. Detection and quantitation of the human neu oncoprotein. *J Tumor Marker Oncol.* 1991;6:53-72.
3. Zabrecky JR, Lam T, McKenzie SJ, Carney W. The extracellular domain of p185/neu is released from the surface of human breast carcinoma cells, SK-BR-3. *J Biol Chem.* 1991;266:1716-1720.
4. Kath R, Höffken K, Otte C, et al. The neu-oncogene product in serum and tissue of patients with breast carcinoma. *Ann Oncol.* 1993;4:585-590.
5. Isola JJ, Holli K, Oksa H, Teramoto Y, Kallioniemi OP. Elevated erbB-2 oncoprotein levels in preoperative and follow-up serum samples define an aggressive disease course in patients with breast cancer. *Cancer.* 1994;73:652-658.
6. Kandl H, Seymour L, Bezwoda WR. Soluble c-erbB-2 fragment in serum correlates with disease stage and predicts for shortened survival in patients with early-stage and advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1994;70:739-742.
7. Leitzel K, Teramoto Y, Sampson E, et al. Elevated soluble c-erbB-2 antigen levels in serum and effusions of a proportion of breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1992;10:1436-1443.
8. Brandt-Rauf PW, Pincus MR, Carney WP. The c-erbB-2 protein in oncogenesis: Molecular structure to molecular epidemiology. *Crit Rev Oncol.* 1994;5:313-329.
9. Watanabe N, Miyamoto M, Tokuda Y, et al. Serum c-erbB-2 in breast cancer patients. *Acta Oncol.* 1994;33:901-904.
10. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Eng J Med.* 1994;330:1260-1266.
11. Anderson TI, Paus E, Nesland JM, McKenzie SJ, Borresen AL. Detection of c-erbB-2 related protein in sera from breast cancer patients. Relationship to ERBB2 gene amplification and c-erbB-2 protein overexpression in tumour. *Acta Oncol.* 1995;34:499-504.

12. Molina R, Jo J, Zanón G, et al. Utility of c-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: Comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3. *Br J Cancer*. 1996;74:1126-1131.
13. Brandt-Rauf PW, Luo JC, Carney WP, et al. Detection of increased amounts of the extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein in serum during pulmonary carcinogenesis in humans. *Int J Cancer*. 1994;56:383-386.
14. Vogel W, Kath R, Kosmehl H, Olschowsky E, Höffken K. The neu oncogene product in serum and tissue of patients with metastatic gastrointestinal carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996;122:118-121.
15. Okada N, Ohshio G, Yamaki K, Imamura T, Imamura M. Elevated serum c-erbB-2 protein levels in patients with pancreatic cancer: Correlation to metastasis and shorter survival. *Oncol*. 1995;52:392-396.
16. Meden H, Kuhn W. Overexpression of the oncogene c-erbB-2 (HER-2/neu) in ovarian cancer: a new prognostic factor. *Euro J Obst, Gyn and Repro Biol*. 1997;71:173-179.
17. Luo JC, Ming-Whei Y, Chien-Jen C, et al. Serum c-erbB-2 oncopeptide in hepatocellular carcinogenesis. *Med Sci Res*. 1993;21:305-307.
18. Myers RB, Srivastava S, Oelschlager DK, Grizzle WE. Serum levels of erbB-2 protein in patients with prostatic adenocarcinoma. *Proceedings AACR 1995*;36:645.
19. Wu JT, Astill ME, Zhang P. Detection of the extracellular domain of c-erbB-2 oncoprotein in sera from patients with various carcinomas: Correlation with tumor markers. *J Clin Lab Anal*. 1993;7:31-40.
20. Chariyalertsak S, Sugano K, Ohkura H, Mori Y. Comparison of c-erbB-2 oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. *Tumour Biol*. 1994;15:294-303.
21. Fajac A, Benard J, Lhomme C, et al. c-erbB-2 gene amplification and protein expression in ovarian epithelial tumors: Evaluation of their respective prognostic significance by multivariate analysis. *Int J Cancer*. 1995;64:146-151.
22. Nakano T, Oka K, Ishikawa A, Morita S. Correlation of cervical carcinoma c-erbB-2 oncogene with cell proliferation parameters in patients treated with radiation therapy for cervical carcinoma. *Cancer*. 1997;79:513-520.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 1999. NCCLS Document H18-A2.
24. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988;34:27-33.
25. Inloes R, Clark D, Drobnies A. Interference of fluorescein, used in retinal angiography with certain clinical laboratory tests. *Clin Chem*. 1987;33:2126-2127.
26. Meden H, Mielke S, Schauer A, Kuhn W. Serum levels of the c-erbB-2 (HER-2/neu) encoded oncoprotein fragment p105 in normal pregnancies. *In Vivo*. 1997;11(1):51-4.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 1995. NCCLS Document C28-A.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Proposed Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 1986. NCCLS Document EP7-P.



Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:



Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>	REF	Número de referencia
	Fabricante legal		Representante autorizado en la Unión Europea
	Símbolo de la CE		Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Arriba
	Fecha de caducidad		Contiene material para (n) pruebas
	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado <i>Preparación de los reactivos</i> en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
	Definición de curva maestra		Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
	Detalles del lote		Punto verde
	Reciclar		Imprimido con tinta de soja

00057

Marcas comerciales


ADVIA Centaur, ReadyPack y Bayer Immuno 1 son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.


© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,609,822; 5,788,928



Made in: USA

 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

 Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

**Global Siemens
Headquarters**
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

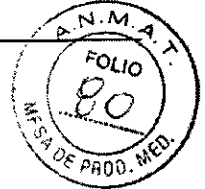
**Global Siemens
Healthcare Headquarters**
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

ADVIA Centaur® CP
Immunoassay System

000058

HER-2/neu (H2n)



Resumen del ensayo

Tipo de muestra	Suero
Volumen de la muestra	20 µl
Calibrador	H2n
Sensibilidad y rango del ensayo	0,5–350 ng/ml

Contenido

REF	Contenido	Número de pruebas
00915031	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack® que contiene reactivo lile, fase sólida y reactivo conjugado con fluoresceína para H2n de ADVIA Centaur® Tarjetas de curva maestra para H2n de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	50

Uso previsto

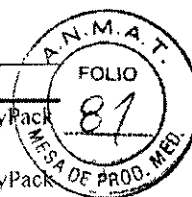
El ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de la proteína HER-2/neu en suero humano con el sistema ADVIA Centaur CP. Los valores obtenidos de HER-2/neu pueden utilizarse en el seguimiento y el control de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyo nivel inicial de HER-2/neu en suero es superior a 15 ng/ml. Los valores de HER-2/neu deben usarse junto con información obtenida por procedimientos diagnósticos clínicos y de otra naturaleza en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama. No se ha establecido claramente la utilidad clínica de la determinación de los valores de HER-2/neu en suero como indicador pronóstico de recidiva temprana y en el seguimiento de pacientes tratadas con inmunoterapia. Esta prueba debe ser utilizada por un médico o bajo prescripción facultativa. Este ensayo no está destinado a su uso en ningún otro sistema.

Materiales necesarios pero no provistos

REF	Descripción	Contenido
00913551	Calibrador para H2n	2 x 2,0 ml de calibrador bajo <input type="checkbox"/> CAL L 2 x 2.0 ml de calibrador alto <input type="checkbox"/> CAL H

Reactivos opcionales

REF	Descripción	Contenido
07907174 (110313)	Multidiluyente 1 para ADVIA Centaur [M-DIL 1]	6 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 25 ml/cartucho
07293184 (110312)	Multidiluyente 1 para ADVIA Centaur [M-DIL 1]	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 25 ml/cartucho
09348792 (672177)	Multidiluyente 1 [M-DIL 1]	50 ml/vial
00913276	Material de control de calidad para H2n	2 x 2.0 ml de control 1 [CONTROL 1] 2 x 2.0 ml de control 2 [CONTROL 2]
131217	Material de curva maestra para H2n	7 x 1 ml



Resumen y explicación de la prueba

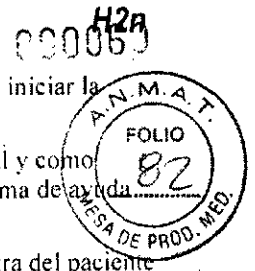
El oncogén HER-2/*neu* (*erbB-2*) codifica una proteína con un peso molecular de 185.000 daltons (p185). Este oncogén pertenece a una familia de receptores de la superficie celular con actividad de tirosina-cinasa intracelular, y está relacionado estructuralmente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*erbB-1*). La proteína HER-2/*neu* está compuesta de un dominio citoplásmico, un dominio transmembrana y un dominio extracelular (ECD)¹⁻³. Desde mediados del decenio de 1980, se ha descrito que el oncogén HER-2/*neu* y su producto proteínico intervienen en el desarrollo del cáncer de mama y de sus metástasis^{4,5}. Se ha demostrado que el ECD liberado es una glucoproteína, generalmente denominada p105, que tiene un peso molecular que varía entre 97 kDa y 115 kDa⁶⁻⁸. Numerosos informes han mostrado que el ECD se libera en la sangre de los sujetos normales y está elevado en un subgrupo de mujeres con cáncer de mama metastásico⁹⁻¹². Además, hay informes que indican que existe una sobreexpresión de la proteína HER-2/*neu* en otros tipos de tumores de origen epitelial, como los cánceres de pulmón, hepatocelular, páncreas, colon, estómago, ovario, cuello uterino y vejiga¹³⁻²².

Principio del ensayo

El ensayo HER-2/*neu* de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo de tipo sándwich de dos puntos, totalmente automático, que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia directa. El reactivo lite está compuesto por el anticuerpo monoclonal de ratón TA-1 marcado con éster de acridinio. El reactivo conjugado con fluoresceína está compuesto por el anticuerpo monoclonal de ratón NB-3 marcado con fluoresceína. Estos dos anticuerpos monoclonales son específicos de epítomos únicos del ECD de HER-2/*neu*. La fase sólida está compuesta de anticuerpo de captura monoclonal de ratón purificado anti-fluoresceína unido de forma covalente a partículas paramagnéticas. La muestra se incuba con reactivo conjugado con fluoresceína y reactivo lite simultáneamente durante 5,5 minutos. Después de esta incubación, se añade la fase sólida y se incuba la mezcla durante 2,75 minutos más. Después de esta incubación final, se lava con agua el inmunocomplejo formado antes del inicio de la reacción quimioluminiscente.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- dispensa 20 µl de muestra en una cubeta
- dispensa 50 µl de reactivo conjugado con fluoresceína y 50 µl de reactivo lite y los incuba simultáneamente durante 6,3 minutos a 37°C
- dispensa 250 µl de fase sólida e incuba la solución durante 3,0 minutos a 37°C
- separa, aspira y lava las cubetas con solución de lavado 1



- dispensa 300 µl de reactivo ácido (R1) y 300 ml de reactivo base (R2) para iniciar la reacción de quimioluminiscencia
- presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema o en el sistema de ayuda en pantalla

Existe una relación directa entre la cantidad de HER-2/*neu* presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema.

Recogida y manipulación de las muestras

Para este ensayo, el tipo de muestra recomendado es suero.

El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, antes NCCLS) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre²³:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Para preparar suero, debe dejarse que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Mantener los tubos tapados y en posición vertical en todo momento.
- No deben utilizarse muestras que hayan sido almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura de 2 a 8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 24 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C. Las muestras congeladas deben descongelarse, mezclarse bien y centrifugarse antes de su uso con el fin de garantizar la homogeneidad de los resultados. Las muestras no deben congelarse y descongelarse repetidamente.

Antes de colocarlas en el sistema, asegurarse de que las muestras tengan las características siguientes:

- Las muestras no contienen fibrina ni otras materias particuladas. Retirar la materia particulada mediante centrifugación a 1000 x g durante un periodo de 15 a 20 minutos.
- Las muestras no contienen burbujas.

Reactivos




Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2-8°C.

Mezclar todos los cartuchos de reactivos primarios manualmente antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el *Manual del usuario*.



Mantener protegido de la luz solar.

Mantener protegidos los cartuchos de reactivos de toda fuente de luz. Los cartuchos de reactivos cargados en el instrumento están protegidos de la luz. Conservar los cartuchos de reactivos no usados a una temperatura entre 2-8°C protegidos de toda fuente de luz.

Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Conservación	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para H2n de ADVIA Centaur	Reactivo lite	2,5 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-HER-2/ <i>neu</i> humana (~1,8 µg/ml) marcado con éster de acridinio en tampón fosfato con seroalbúmina bovina y azida sódica (<0,1%)	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración</i> .
	Fase sólida	12,5 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-fluoresceína (~30 µg/ml) unido a partículas paramagnéticas en tampón fosfato con seroalbúmina bovina y azida sódica (<0,1%)	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración</i> .
	Reactivo conjugado con fluoresceína	2,5 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal de ratón anti-HER-2/ <i>neu</i> humana (~7,0 µg/ml) marcado con fluoresceína en tampón PIPES con seroalbúmina bovina y azida sódica (<0,1%)	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar <i>Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración</i> .
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack de ADVIA Centaur* 	Multidiluyente 1	25,0 ml/ cartucho de reactivo	suero equino con azida sódica (0,1%) y conservantes	2-8°C	Hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o bien 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar.

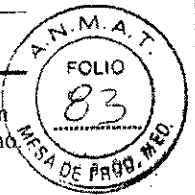
* Consultar *Reactivos opcionales*.

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en www.siemens.com/diagnostics.

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

NOTA: La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Cuando se eliminan los reactivos, enjuagar con agua abundante para evitar la acumulación de azidas, si la eliminación es a través de los desagües sanitarios de acuerdo con la normativa vigente.

Para uso diagnóstico *in vitro*.



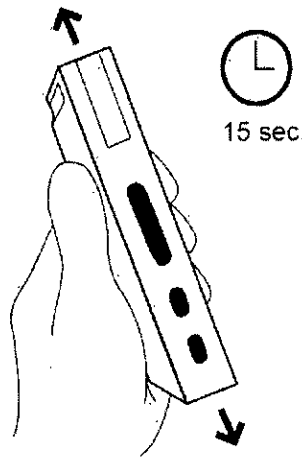
Carga de reactivos

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

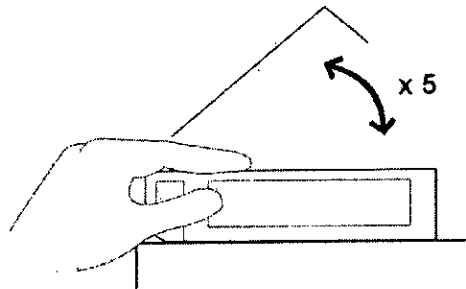
Usar este procedimiento para mezclar los cartuchos de reactivos primarios H2n de ADVIA Centaur que no estén perforados.

PRECAUCIÓN: No utilizar este procedimiento con cartuchos de reactivos para H2n de ADVIA Centaur que estén perforados. Desechar los cartuchos de reactivos para H2n de ADVIA Centaur perforados que se hayan retirado del sistema.

1. Sujetar firmemente el cartucho de reactivo con el pulgar por un lado y con los demás dedos por el otro. Agitar con fuerza durante 15 segundos, con un movimiento hacia delante y hacia atrás.



2. Sujetar firmemente el cartucho de reactivo por un extremo, con la película hacia arriba, y golpear con fuerza sobre una superficie cinco veces para reducir las burbujas producidas al agitarlo.



Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión.

Cargar los cartuchos de reactivos primarios en el área de reactivos primarios. Las flechas en el extremo de la etiqueta se pueden usar como guía para la colocación. No obstante, la colocación de los cartuchos de reactivos primarios en la izquierda, en la derecha y en el centro no es necesaria, ya que en el sistema ADVIA Centaur CP sólo hay una aguja de reactivo. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar Multidiluyente I de ADVIA Centaur en el área para reactivos auxiliares.

Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración

Estabilidad en el instrumento	Intervalo de calibración
60 días	28 días



Además, el ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur CP requiere una calibración a dos puntos:

- cuando cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios
- cuando se reemplacen componentes del sistema
- cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango

PRECAUCIÓN:

- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el instrumento.
- No usar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Calibración de curva maestra

El ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur CP requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de cartuchos de reactivos ReadyPack. Utilizar el lector de código de barras o el teclado para introducir los valores de la curva maestra en el sistema para cada nuevo lote de reactivos. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Control de calidad

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Para controlar el funcionamiento del sistema y generar gráficas de tendencias, como requisito mínimo deben analizarse dos niveles de material de control de calidad cada día en que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Para el control de calidad del ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur CP, usar el control de calidad para HER-2/neu o un material de control de calidad equivalente. Consultar en la hoja de valores previstos los valores esperados sugeridos. Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores esperados o de los valores establecidos del laboratorio, no notificar los resultados. Realizar las acciones siguientes:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Verificar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, ponerse en contacto con el distribuidor o proveedor de asistencia técnica local.

Volumen de la muestra

Este ensayo requiere 20 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.



Procedimiento del ensayo

Para obtener información detallada sobre el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Notas sobre procedimientos

Cálculos

Para obtener información detallada sobre cómo calcula el sistema los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Diluciones

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras de suero con niveles de HER-2/neu superiores a 350 ng/ml.
- Preparar las muestras de pacientes manualmente o usar la característica de dilución automática.
- Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el Multidiluyente 1 de ADVIA Centaur y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

Punto de dilución: ≤ 350 ng/ml

Factor de dilución: 10, 20

Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

- Diluir manualmente las muestras de paciente cuando los resultados del paciente superen los valores obtenidos mediante dilución automática o cuando se requiera una dilución manual conforme al protocolo del laboratorio.
- Utilizar Multidiluyente 1 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Efecto de saturación a concentraciones elevadas

Las muestras de pacientes con niveles altos de HER-2/neu pueden causar disminuciones paradójicas de la cantidad de unidades relativas de luz (RLU). Este fenómeno se conoce como efecto de saturación a concentraciones elevadas. Sin embargo, en este ensayo, niveles de HER-2/neu de hasta 20.000 ng/ml darán resultados superiores a 350 ng/ml.

Eliminación

Desechar los materiales peligrosos y contaminados biológicamente de acuerdo con la normativa del centro. Desechar todos los materiales de manera segura y aceptable conforme a la normativa vigente.

Limitaciones

NOTA: Los niveles de HER-2/*neu* no deben interpretarse como prueba absoluta de la presencia o ausencia de neoplasia maligna. Antes del tratamiento, las pacientes con carcinoma de mama confirmado a menudo tienen niveles de HER-2/*neu* dentro del rango observado en mujeres sanas. Además, pueden observarse niveles elevados de HER-2/*neu* en pacientes con enfermedades no malignas o con enfermedades malignas distintas del cáncer de mama. Las mediciones de HER-2/*neu* deben utilizarse siempre en combinación con otros procedimientos diagnósticos, incluida la información derivada de la evaluación clínica de la paciente.

ADVERTENCIA: No usar el ensayo HER-2/*neu* de ADVIA Centaur CP como prueba de detección selectiva ni como prueba diagnóstica. Los niveles normales de HER-2/*neu* no siempre excluyen la presencia de enfermedad.

Los anticuerpos heterofílicos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*²⁴. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden desarrollar anticuerpos heterofílicos que podrían causar una interferencia en los inmunoensayos y, por tanto, podrían observarse valores anormales.

Los datos disponibles sugieren que las pacientes que se someten a una angiografía de retina con fluoresceína pueden retener en el cuerpo cierta cantidad de fluoresceína hasta 36 a 48 horas después del tratamiento. En los casos de pacientes con insuficiencia renal, incluidas muchas diabéticas, la retención puede prolongarse mucho más. Estas muestras pueden producir valores falsamente bajos cuando se analizan con este ensayo, por lo que no deben evaluarse²⁵.

Los resultados del ensayo HER-2/*neu* de ADVIA Centaur durante el embarazo deben interpretarse con cautela²⁶.

Las sustancias interferentes endógenas, como hemoglobina, lípidos y bilirrubina en concentraciones elevadas, no tienen ningún efecto más allá de los límites de las variaciones intraserie aleatorias. Las recuperaciones medias se encontraban dentro del 2% del nivel de control para todas las sustancias interferentes analizadas.

Sustancia	Cantidad	Recuperación %
Bilirrubina conjugada	25 mg/dl	100.1
Bilirrubina no conjugada	25 mg/dl	101.5
Triglicéridos	0,9 g/dl	101.4
Hemoglobina	1,0 g/dl	98.5
Colesterol	500 mg/dl	100.4

NOTA: Las sustancias interferentes endógenas se determinaron con el ensayo HER-2/*neu* de ADVIA Centaur en el sistema ADVIA Centaur.

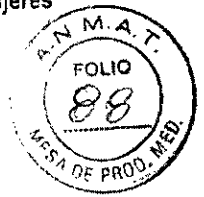
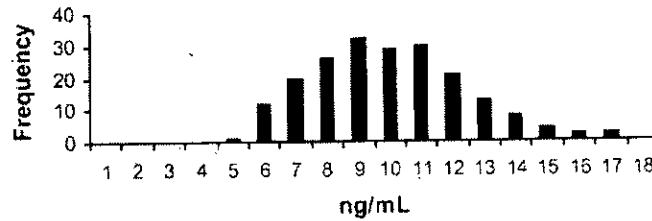
Resultados esperados

Para establecer las características de rendimiento del ensayo HER-2/*neu* de ADVIA Centaur, se analizaron muestras de suero de 200 mujeres aparentemente sanas. El límite superior de la normalidad (LSN) para este grupo, definido como el percentil 95 de los resultados observados, era 15,2 ng/ml.

Al igual que en todos los ensayos de diagnóstico *in vitro*, cada laboratorio debe determinar sus propios rangos de referencia para la evaluación diagnóstica de los resultados de los pacientes²⁷.



Figura 1. Distribución de los valores del ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur para mujeres sanas



Se evaluó la utilidad clínica del ensayo HER-2/neu de Bayer Immuno 1, el dispositivo alternativo al ensayo HER-2/neu de ADVIA-Centaur, en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama metastásico utilizando muestras de suero retrospectivas de tres centros clínicos de Estados Unidos. Se midieron los valores de HER-2/neu en 60 pacientes con cáncer de mama metastásico durante un periodo de 6 a 12 meses. A continuación, se separaron estos resultados en grupos de pacientes con valores de HER-2/neu paralelos y no paralelos al curso clínico de la enfermedad. Se analizaron mediciones seriadas entre visitas. Los cambios seriados de los valores de HER-2/neu estaban relacionados con cambios en el estado clínico en todas las pacientes cuyos valores de HER-2/neu previos al tratamiento superaban los 15 ng/ml. Para cada par de determinaciones seriadas, se consideró que un aumento igual o superior al 15% era indicativo de progresión y que un cambio inferior al 15% era indicativo de ausencia de progresión. La siguiente tabla muestra la correspondencia global del cambio de los valores seriados de HER-2/neu en comparación con los cambios del estado clínico.

Supervisión de las pacientes con cáncer de mama para controlar los cambios de estado de la enfermedad: Correspondencia entre los cambios de los valores seriados de HER-2/neu y el estado clínico

Estado clínico	HER-2/neu de Bayer Immuno 1		Total
	Progresión	Sin progresión	
Aumento ≥ 15%	66	33	99
Aumento < 15%	45	109	154
Total	111	142	253

Concordancia = $(109 + 66)/253 = 69.2\%$ (IC 63.3%-74.6%)

Valor pronóstico (sin progresión) = $109/154 = 70.8\%$ (IC 63.2%-77.4%)

Valor pronóstico (progresión) = $66/99 = 66.7\%$ (IC 56.9%-75.2%)

En las Figuras 2 y 3 se muestran los perfiles de dos pacientes seleccionadas con cáncer de mama metastásico en las que los cambios longitudinales de los valores de HER-2/neu de Bayer Immuno 1 estaban relacionados con cambios en el estado de la enfermedad.

Este estudio no se repitió en el sistema ADVIA-Centaur CP. No obstante, estudios independientes establecieron la equivalencia entre los sistemas ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP. Consultar Comparación de métodos.

000067



Figura 2. Seguimiento de una paciente de 38 años de edad con cáncer de mama en estadio IV con el ensayo HER-2/neu de Bayer Immuno 1

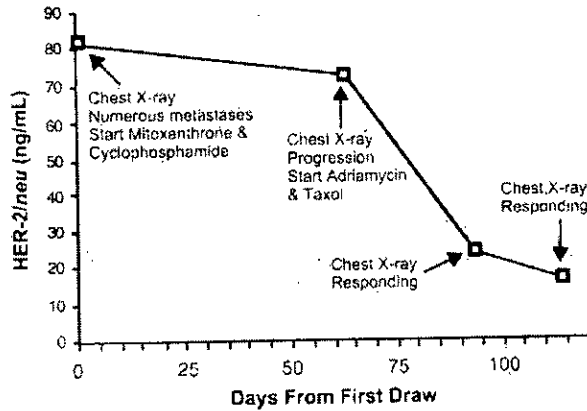
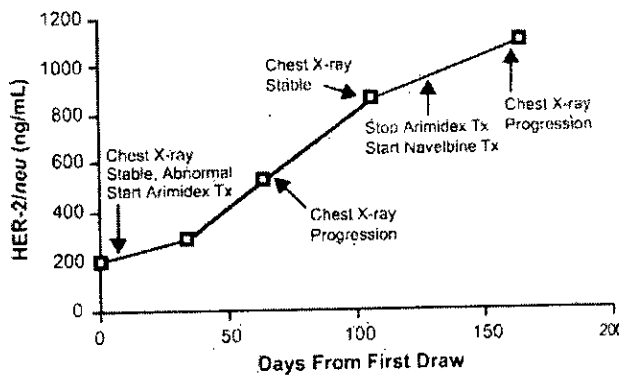


Figura 3. Seguimiento de una paciente de 74 años de edad con cáncer de mama en estadio IV con el ensayo HER-2/neu de Bayer Immuno 1



Características de la prueba

Especificidad

La posible interferencia de agentes terapéuticos se analizó añadiendo estas sustancias a dos mezclas de suero que contenían aproximadamente 15 ng/ml y 125 ng/ml de HER-2/neu. Los agentes terapéuticos se añadieron a estas mezclas de suero a la concentración final indicada en la tabla siguiente. Se analizaron estas mezclas enriquecidas para determinar la concentración de HER-2/neu y se calculó el porcentaje de recuperación con respecto a la mezcla no enriquecida.

Sustancia	Cantidad añadida (µg/ml)	Recuperación media (%)
Cisplatino	175	99.2
Ciclofosfamida	800	102.2
Diétilstilbestrol	25	99.2
Doxorrubicina HCl	50	99.5
Etopósido	10	100.6
5-fluorouracilo	1	102.4
Herceptina	400	100.4
Acetato de megestrol	10	99.2

030063

Sustancia	Cantidad añadida (µg/ml)	Recuperación media (%)
Metotrexato	500	103.5
Mitomicina C	75	102.6
Paclitaxel	50	99.8
Tamóxifeno	60	97.1
Vinblastina	1.5	99.7
Vincristina	1,5	99,3



NOTA: Las sustancias interferentes se determinaron para el ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur en el sistema ADVIA Centaur de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI²⁸.

La reactividad cruzada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR o HER-1) en concentraciones de hasta 10,467 ng/ml fue insignificante a un 0,04%.

Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur mide concentraciones de HER-2/neu en suero hasta 350 ng/ml con una concentración mínima detectable (sensibilidad analítica) de 0.5 ng/ml. La sensibilidad analítica se define como la concentración de HER-2/neu que corresponde al valor de RLU de dos desviaciones estándar mayor que la media de RLU de 20 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo HER-2/neu. Esta respuesta es una estimación de la concentración detectable mínima con una confianza del 95%.

Comparación de métodos

Para 288 muestras con concentraciones dentro del rango de 6,2 a 309,5 ng/ml, la relación entre el ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur CP y el ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur se define por la siguiente ecuación:

$$\text{HER-2/neu de ADVIA Centaur CP} = 1.01 (\text{ADVIA Centaur}) + 0.26 \text{ ng/ml}$$

$$\text{Coeficiente de correlación (r)} = 0.995$$

Recuperación con dilución

Se diluyeron cinco muestras con concentraciones de HER-2/neu dentro del rango de 212,0 a 338,6 ng/ml, a 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 y 1:20 con Multidiluyente 1 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 91,5% y el 111,7%, con una media del 100,5%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Recuperación (%)
1	—	255,1		
	1:2	125,7	127,6	98,5
	1:4	71,3	63,8	111,7
	1:8	34,2	31,9	107,4
	1:10	26,3	25,5	103,0
	1:16	16,1	15,9	101,0
	1:20	12,9	12,8	101,2
	Media			103,8

000069



Muestra	Dilución	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Recuperación (%)
2	—	212,0		
	1:2	113,9	106,0	107,4
	1:4	54,1	53,0	102,0
	1:8	27,0	26,5	101,9
	1:10	21,1	21,2	99,7
	1:16	12,6	13,3	94,7
	1:20	10,3	10,6	96,9
	Media			100,4
3	—	338,6		
	1:2	174,7	169,3	103,2
	1:4	88,9	84,7	105,0
	1:8	42,2	42,3	99,7
	1:10	34,6	33,9	102,1
	1:16	20,8	21,2	98,3
	1:20	16,0	16,9	94,8
	Media			100,5
4	—	264,2		
	1:2	132,7	132,1	100,5
	1:4	65,0	66,1	98,4
	1:8	30,2	33,0	91,5
	1:10	26,0	26,4	98,6
	1:16	15,2	16,5	91,9
	1:20	12,4	13,2	93,7
	Media			95,8
5	—	318,7		
	1:2	172,8	159,4	108,5
	1:4	83,8	79,7	105,2
	1:8	40,0	39,8	100,4
	1:10	32,8	31,9	102,8
	1:16	19,7	19,9	99,0
	1:20	15,5	15,9	97,1
	Media			102,2
Media			100,5	

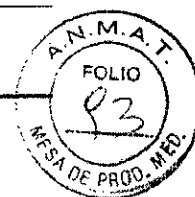
La recuperación por adición se determinó para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur CP.

Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de HER-2/neu a 6 muestras con niveles endógenos de HER-2/neu que variaban entre 4,7 y 9,0 ng/ml. La cantidad añadida de HER-2/neu varió entre 21,9 y 262,5 ng/ml. En comparación con el valor esperado, la media de los valores medidos (recuperados) de HER-2/neu fue del 95,3%, con un rango del 88,7% al 100,9%.

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Recuperación (%)
1	—	8,2		
	262,5	246,5	270,7	91,1
	175,0	176,4	183,2	96,3
	87,5	90,1	95,7	94,1
	43,8	50,1	52,0	96,3
	21,9	29,2	30,1	97,0
	Media			95,0
2	—	4,7		
	262,5	254,6	267,2	95,3
	175,0	171,2	179,7	95,3
	87,5	90,8	92,2	98,5
	43,8	43,0	48,5	88,7
	21,9	26,3	26,6	98,9
	Media			95,3
3	—	9,0		
	262,5	261,7	271,5	96,4
	175,0	175,1	184,0	95,2
	87,5	90,3	96,5	93,6
	43,8	53,3	52,8	100,9
	21,9	29,7	30,9	96,1
	Media			96,4
4	—	6,9		
	262,5	261,4	269,4	97,0
	175,0	171,4	181,9	94,2
	87,5	88,4	94,4	93,6
	43,8	49,4	50,7	97,4
	21,9	28,0	28,8	97,2
	Media			95,9
5	—	6,9		
	262,5	245,7	269,4	91,2
	175,0	172,1	181,9	94,6
	87,5	86,6	94,4	91,7
	43,8	46,9	50,7	92,5
	21,9	26,7	28,8	92,7
	Media			92,5

Muestra	Cantidad añadida (ng/ml)	Cantidad observada (ng/ml)	Cantidad esperada (ng/ml)	Recuperación (%)
6	—	7,2		
	262,5	248,7	269,7	92,2
	175,0	181,7	182,2	99,7
	87,5	92,2	94,7	97,4
	43,8	48,5	51,0	95,1
	21,9	28,4	29,1	97,6
	Media			96,4
Media				95,3



NOTA: La recuperación por adición se determinó usando el ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur en el sistema ADVIA Centaur.

Precisión

La precisión se evaluó conforme al protocolo EP5-A2 del CLSI²⁹. Se analizaron 3 muestras en 4 repeticiones, 2 veces al día durante 20 días (n=160 para cada muestra) en 2 sistemas ADVIA Centaur CP. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Muestra	Media (ng/ml)	CV intraserie (%)	CV interserie (%)	% de CV total
Control 1	14,8	4,5	3,2	5,5
Control 2	101,7	4,8	3,4	5,9
Mezcla de suero humano	285,8	4,2	3,3	5,4

Normalización

El ensayo HER-2/neu de ADVIA Centaur CP es conforme a un estándar interno fabricado con material altamente purificado. Los valores asignados de calibradores y los rangos de los controles para HER-2/neu son conformes a esta normalización. Actualmente no existe ningún estándar de referencia para este ensayo.

Evaluación de los resultados

Cuando se observe una reproducibilidad deficiente de los valores de HER-2/neu en suero a niveles bajos o si el rendimiento del ensayo no es satisfactorio, se recomienda lo siguiente:

- Asegurarse de que los números de lote y fechas de caducidad del reactivo del ensayo y del calibrador coincidan con los introducidos en el sistema.
- Asegurarse de que los calibradores, los materiales de control de calidad y los reactivos del ensayo se hayan preparado de acuerdo con los procedimientos recomendados.
- Asegurarse de que se hayan mezclado adecuadamente los cartuchos de reactivos primarios.
- Asegurarse de que se hayan seguido los procedimientos recomendados para la obtención y manipulación de muestras.
- Asegurarse de que se hayan seguido los procedimientos recomendados para la limpieza del sistema.
- Comprobar visualmente la aguja y los tubos para ver si hay obstrucciones, fugas o deformidades como tubos estrangulados o plegados.
- Tomar medidas correctoras adicionales siguiendo los procedimientos de laboratorio establecidos.

- Calibrar el sistema utilizando reactivos de ensayo, calibradores y muestras de control de calidad nuevos.
- Para obtener servicio al cliente, ponerse en contacto con el proveedor local de servicio técnico.



Asistencia técnica

Para obtener servicio al cliente, ponerse en contacto con el proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. Hayes DF, et al. Elevated circulating *c-neu* oncogene product in patients with breast cancer. Abstract presented at the 12th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (December 8-9, 1989).
2. Carney WP, et al. Detection and quantitation of the human *neu* oncoprotein. *J Tumor Marker Oncol* 1991; 6:53-72.
3. Zabrecky JR, et al. The extracellular domain of p185*neu* is released from the surface of human breast carcinoma cells, SK-BR-3. *J Biol Chem* 1991; 266:1716-1720.
4. Kath R, et al. The *neu*-oncogene product in serum and tissue of patients with breast carcinoma. *Ann Oncol* 1993; 4:585-590.
5. Isola JJ, et al. Elevated *erbB-2* oncoprotein levels in preoperative and follow-up serum samples define an aggressive disease course in patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 73:652-658.
6. Kandl H, et al. Soluble *c-erbB-2* fragment in serum correlates with disease stage and predicts for shortened survival in patients with early-stage and advanced breast cancer. *Brit J Cancer* 1994; 70:739-742.
7. Leitzel K, et al. Elevated soluble *c-erbB-2* antigen levels in serum and effusions of a proportion of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1992; 10:1436-1443.
8. Brandt-Rauf PW, et al. The *c-erbB-2* protein in oncogenesis: Molecular structure to molecular epidemiology. *Crit Rev Oncol* 1994; 5:313-329.
9. Watanabe N, et al. Serum *c-erbB-2* in breast cancer patients. *Acta Oncol* 1994; 33:901-904.
10. Muss HB, et al. *c-erbB-2* expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Eng J Med* 1994; 330:1260-1266.
11. Anderson TI, et al. Detection of *c-erbB-2* related protein in sera from breast cancer patients. Relationship to ERBB2 gene amplification and *c-erbB-2* protein overexpression in tumour. *Acta Oncol* 1995; 34:499-504.
12. Molina R, et al. Utility of *c-erbB-2* in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: Comparison with carcinoembryonic antigen and CA 15.3. *Br J Cancer* 1996; 74:1126-1131.
13. Brandt-Rauf PW, et al. Detection of increased amounts of the extracellular domain of the *c-erbB-2* oncoprotein in serum during pulmonary carcinogenesis in humans. *Int J Cancer* 1994; 56:383-386.
14. Vogel W, et al. The *neu* oncogene product in serum and tissue of patients with metastatic gastrointestinal carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122:118-121.
15. Okada N, et al. Elevated serum *c-erbB-2* protein levels in patients with pancreatic cancer: Correlation to metastasis and shorter survival. *Oncol* 1995; 52:392-396.
16. Meden H, et al. Overexpression of the oncogene *c-erbB-2* (HER-2/*neu*) in ovarian cancer: a new prognostic factor. *Euro J Obst. Gyn and Repro Biol* 1997; 71:173-179.
17. Luo JC, et al. Serum *c-erbB-2* oncopeptide in hepatocellular carcinogenesis. *Med Sci Res* 1993; 21:305-307.
18. Myers RB, et al. Serum levels of *erbB-2* protein in patients with prostatic adenocarcinoma. *Proceedings AACR* 1995; 36:645.
19. Wu JT, et al. Detection of the extracellular domain of *c-erbB-2* oncoprotein in sera from patients with various carcinomas: Correlation with tumor markers. *J Clin Lab Anal* 1993; 7:31-40.
20. Chariyalertsak S, et al. Comparison of *c-erbB-2* oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. *Tumor Biol* 1994; 15:294-303.
21. Fajac A, et al. *c-erbB-2* gene amplification and protein expression in ovarian epithelial tumors: Evaluation of their respective prognostic significance by multivariate analysis. *Int J Cancer* 1995; 64:146-151.
22. Nakano T, et al. Correlation of cervical carcinoma *c-erbB-2* oncogene with cell proliferation parameters in patients treated with radiation therapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1997; 79:513-520.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens: Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
24. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988; 34:27-33.

000073



- 25. Inloes R, Clark D, Drobnics A. Interference of fluorescein, used in retinal angiography with certain clinical laboratory tests. Clin Chem 1987; 33:2126-2127.
- 26. Meden H, Mielke S, Schauer A, Kuhn W. Serum levels of the c-erbB-2 (HER-2/neu) encoded oncoprotein fragment p105 in normal pregnancies. In Vivo 1997; 11(1):51-4.
- 27. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
- 28. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS document EP7-A2.
- 29. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document EP5-A2.

ADVIA Centaur y ReadyPack son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2009 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Reservados todos los derechos.

US País 5.401.638; 5.609.822; 5.788.928

Made in: USA

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA



Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

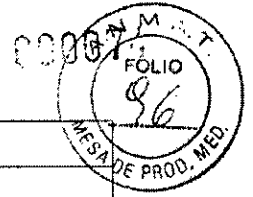
Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 München
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 91 31 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

Definición de los símbolos

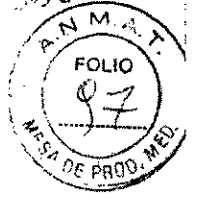
Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:



Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>		Número de referencia
	Fabricante legal		Representante autorizado en la Unión Europea
	Símbolo de la CE		Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Arriba
	Fecha de caducidad		Contiene material para (n) pruebas
	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado <i>Preparación de los reactivos</i> en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
	Definición de curva maestra		Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
	Detalles del lote		Punto verde
	Reciclar		Imprimido con tinta de soja

H2n

Sistema ADVIA Centaur CR 00075





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-17657161-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 20 de Abril de 2018

Referencia: 1-47-3110-3368-17-6

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.20 15:54:08 -03'00'

Mariela Garcia
Jefe II
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.20 15:54:12 -03'00'