

- M Vi hạt phủ streptavidin, 1 chai, 5.8 mL:
Vi hạt phủ streptavidin 0.72 mg/mL; chất bảo quản.
- R1 Anti-ProGRP-Ab~biotin, 1 chai, 9.5 mL:
Kháng thể đơn dòng kháng ProGRP đánh dấu biotin (chuột)
3.5 mg/L; đệm phosphate 40 mmol/L, pH 7.0; chất bảo quản.
- R2 Anti-ProGRP-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 chai, 9.5 mL:
Kháng thể đơn dòng kháng ProGRP (chuột) đánh dấu phức hợp
ruthenium 2.0 mg/L; đệm phosphate 40 mmol/L, pH 7.0; chất
bảo quản.

Thận trọng và cảnh báo

Sử dụng bởi chuyên viên y tế trong chẩn đoán in vitro. Áp dụng các cảnh báo thông thường cần thiết cho việc xử lý các loại thuốc thử phòng thí nghiệm.

Chất thải lây nhiễm hoặc nhiễm khuẩn:

Cảnh báo: xử lý chất thải như vật liệu có tiềm năng nguy hiểm về mặt sinh học. Loại bỏ chất thải tuân theo hướng dẫn và quy trình đã được chấp thuận của phòng xét nghiệm.

Tác hại môi trường:

Áp dụng tất cả quy định xử lý phù hợp của địa phương để xác định cách loại bỏ an toàn.

Bảng dữ liệu an toàn hóa chất có sẵn để cung cấp cho chuyên viên sử dụng khi có yêu cầu.

Hộp này chứa các thành phần được xếp loại theo Quy định (EC) Số 1272/2008:



Cảnh báo

H317 Có thể gây phản ứng dị ứng da.

Phòng tránh:

P261 Tránh hít bụi/hơi khói/khí/sương mù/hơi/bụi phun.

P272 Quần áo làm việc bị nhiễm không được phép mang ra khỏi nơi làm việc.

P280 Đeo găng tay bảo vệ.

Xử trí:

P333 + P313 Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/chăm sóc y tế.

P362 + P364 Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt rửa trước khi sử dụng lại.

Xử lý:

P501 Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở một nhà máy xử lý chất thải đã được chấp thuận.

Nhãn an toàn sản phẩm theo hướng dẫn của GHS Châu Âu.

Số điện thoại liên lạc: tất cả quốc gia: +49-621-7590

Tránh để các dung dịch thuốc thử và các mẫu (mẫu xét nghiệm, mẫu chuẩn và mẫu chứng) bị tạo bọt.

Sử dụng thuốc thử

Các thuốc thử trong hộp được đựng trong một bộ các chai sẵn sàng để sử dụng và không thể tách riêng.

Tất cả thông tin cần thiết cho việc chạy thuốc thử có sẵn thông qua **cobas** link.

Bảo quản và độ ổn định

Bảo quản ở 2-8 °C.

Không trữ đông.

Đặt hộp thuốc thử **cobas e** pack theo **hướng thẳng đứng** nhằm đảm bảo tính hữu dụng của toàn bộ các vi hạt trong khi trộn tự động trước khi sử dụng.

Độ ổn định:	
chưa mở nắp ở 2-8 °C	đến ngày hết hạn sử dụng
Trên máy phân tích cobas e 801	16 tuần

Lấy và chuẩn bị mẫu

ProGRP có thể bị phân hủy trong huyết thanh bởi protease nội sinh được sinh ra trong quá trình đông máu. Do đó ProGRP được xem là ổn định trong huyết tương hơn so với trong huyết thanh. Mẫu huyết tương là mẫu vật liệu được ưu tiên theo tài liệu.¹⁹ **Tuy nhiên, có thể sử dụng huyết thanh để thực hiện xét nghiệm Elecsys ProGRP vì các kháng thể trong xét nghiệm gắn kết trong một vùng ít bị phân cắt bởi protease.¹**

Chỉ những mẫu được liệt kê dưới đây đã được thử nghiệm và được chấp nhận.

Huyết thanh được lấy bằng cách sử dụng các ống chuẩn lấy mẫu hoặc các ống chứa gel tách.

Huyết tương chống đông bằng Li-heparin, K₂-EDTA và K₃-EDTA.

Có thể sử dụng ống huyết tương chống đông bằng Li-heparin- chứa gel tách.

Tiêu chuẩn: Hệ số góc 0.9-1.1 + hệ số tương quan ≥ 0.95.

Mẫu ổn định trong 9 giờ ở 20-25 °C, 72 giờ ở 2-8 °C, 12 tuần ở -20 °C (± 5 °C). Mẫu có thể được giải đông hai lần.

(Tiêu chuẩn chấp nhận: Với huyết thanh và huyết tương:

< 60 pg/mL ± 6 pg/mL, > 60 pg/mL ± 10 %. Ngoài ra, đối với huyết thanh lên đến 10 % mẫu: < 60 pg/mL ± 18 pg/mL > 60 pg/mL ± 30 %.)

Các loại mẫu phẩm được liệt kê đã được thử nghiệm cùng với bộ các ống nghiệm lấy mẫu chọn lọc, có bán trên thị trường vào thời điểm xét nghiệm, nghĩa là không phải tất cả các ống lấy mẫu của các nhà sản xuất đều được thử nghiệm. Các bộ ống chứa mẫu của các nhà sản xuất khác nhau có thể làm từ những vật liệu khác nhau có khả năng ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm trong một số trường hợp. Khi xử lý mẫu trong các ống chính (ống chứa mẫu), phải tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống.

Ly tâm các mẫu có kết tủa trước khi thực hiện xét nghiệm.

Không sử dụng các mẫu bị bất hoạt bởi nhiệt.

Không sử dụng mẫu thử và mẫu chứng được ổn định bằng azide.

Đảm bảo nhiệt độ của các mẫu bệnh phẩm và mẫu chuẩn ở 20-25 °C trước khi tiến hành đo.

Do có khả năng xảy ra các hiệu ứng bay hơi, các mẫu bệnh phẩm và mẫu chuẩn trên các thiết bị phân tích phải được đo trong vòng 2 giờ.

Vật liệu cung cấp

Xem phần "Thuốc thử – dung dịch tham gia xét nghiệm" mục thuốc thử.

Vật liệu cần thiết (không cung cấp sẵn)

- [REF] 06505970190, ProGRP CalSet, 4 x 1.0 mL
- [REF] 06505988190, PreciControl ProGRP, 4 x 1.0 mL
- [REF] 07360070190, PreciControl Lung Cancer, 4 x 3.0 mL
- [REF] 07299010190, Diluent MultiAssay, 45.2 mL dung dịch pha loãng mẫu
- Trang thiết bị thông thường của phòng thí nghiệm
- Máy phân tích **cobas e** 801

Các phụ kiện cho máy phân tích **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L dung dịch hệ thống
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L dung dịch rửa buồng đo
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 cốc để cung cấp ProCell II M và CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L dung dịch rửa
- [REF] 05694302001, khay Assay Tip/Assay Cup, 6 khay x 6 chồng khay x 105 assay tip và 105 assay cup, 3 tấm lót chất thải

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cốc adapter để chứa ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean cho quy trình làm sạch bộ phát hiện bằng dòng chảy
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cốc adapter để chứa ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean cho quy trình làm sạch bộ tiến rửa bằng dòng chảy
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL dung dịch rửa hệ thống

Xét nghiệm

Để tối ưu hiệu năng xét nghiệm, nên tuân theo hướng dẫn trong tài liệu này cho các máy tương ứng. Tham khảo hướng dẫn vận hành cho từng xét nghiệm đặc hiệu tương ứng.

Thiết bị tự động trộn các vi hạt trước khi sử dụng.

Đặt hộp **cobas e** pack được làm lạnh (bảo quản ở 2-8 °C) lên bộ nạp/xuất hộp thuốc thử. Tránh tạo bọt. Hệ thống sẽ tự động điều hòa nhiệt độ của thuốc thử và đóng/mở nắp hộp **cobas e** pack.

Chuẩn

Thông tin ghi nhận dữ liệu: Phương pháp này đã được chuẩn hóa theo xét nghiệm ARCHITECT ProGRP của Abbott Diagnostics.

Đường chuẩn chính đã được xác định trước sẽ được tái lập trên máy phân tích bằng cách dùng chất chuẩn CalSet có liên quan.

Tần suất chuẩn định: Cần thực hiện chuẩn mỗi lô thuốc thử với hộp thuốc thử mới (nghĩa là không quá 24 giờ từ khi hộp **cobas e** pack được đăng ký trên máy phân tích).

Tần suất chuẩn định có thể kéo dài dựa trên việc thẩm định quy trình chuẩn đã được chấp thuận bởi phòng thí nghiệm.

Thực hiện chuẩn lại khi:

- sau 12 tuần nếu sử dụng các hộp thuốc thử cùng lô
- sau 28 ngày nếu sử dụng cùng hộp **cobas e** pack đó trên máy phân tích
- khi cần thiết: ví dụ: khi kết quả mẫu chứng nằm ngoài thang

Kiểm tra chất lượng

Để kiểm tra chất lượng, sử dụng PreciControl Lung Cancer hoặc PreciControl ProGRP.

Các loại mẫu chứng thích hợp khác cũng có thể được sử dụng.

Chạy các mẫu chứng với nồng độ khác nhau tối thiểu là một lần cho mỗi 24 giờ khi xét nghiệm vẫn đang sử dụng, một lần với mỗi hộp **cobas e** pack và sau mỗi lần chuẩn.

Khoảng cách giữa các lần chạy mẫu chứng và giá trị giới hạn nên tùy thuộc vào yêu cầu riêng của từng phòng thí nghiệm. Kết quả mẫu chứng phải nằm trong thang. Mỗi phòng xét nghiệm nên thiết lập các biện pháp hiệu chỉnh nếu các giá trị mẫu chứng nằm ngoài thang đo.

Nếu cần, tiến hành đo lại các mẫu có liên quan.

Tuân thủ các quy định chính phủ và hướng dẫn của địa phương về kiểm tra chất lượng.

Tính toán

Máy phân tích tự động tính toán nồng độ chất phân tích trong mỗi mẫu đo dưới dạng pg/mL.

Yếu tố hạn chế - ảnh hưởng

Sự ảnh hưởng của các chất nội sinh và hợp chất được phẩm sau đây lên hiệu năng xét nghiệm đã được thử nghiệm. Nhiều đã được thử nghiệm lên đến nồng độ được liệt kê và quan sát thấy không có ảnh hưởng nào đến kết quả.

Các chất nội sinh

Hợp chất	Nồng độ thử nghiệm
Albumin	≤ 200 g/L
Bilirubin	≤ 1129 µmol/L hoặc ≤ 66 mg/dL
Hemoglobin	≤ 0.621 mmol/L hoặc ≤ 1000 mg/dL
Introlipid	≤ 2000 mg/dL

Hợp chất	Nồng độ thử nghiệm
Biotin	≤ 100 nmol/L hoặc ≤ 35 ng/mL
Các yếu tố thấp khớp	≤ 540 IU/mL
IgG	≤ 17 g/L
IgA	≤ 10 g/L
IgM	≤ 2.9 g/L

Tiêu chuẩn: Cho nồng độ 3-60 pg/mL, độ lệch là ≤ 6 pg/mL. Cho nồng độ > 60 pg/mL, độ lệch là ≤ 10 %.

Ở bệnh nhân dùng liều cao biotin (nghĩa là > 5 mg/ngày), không nên lấy mẫu cho đến ít nhất 8 giờ sau khi dùng liều biotin cuối.

Hiệu ứng mẫu phẩm có nồng độ cao không ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm với nồng độ ProGRP lên đến 100000 pg/mL.

Hợp chất được phẩm

Thử nghiệm in vitro được tiến hành trên 16 loại được phẩm thường sử dụng. Không có hiện tượng nhiễu tới xét nghiệm.

Ngoài ra còn thử nghiệm các thuốc đặc biệt sau. Không có hiện tượng nhiễu tới xét nghiệm.

Thuốc đặc biệt

Thuốc	Nồng độ thử nghiệm
Avastin	750 µg/mL
Carboplatin	600 µg/mL
Cisplatin	180 µg/mL
Cyclophosphamide	500 µg/mL
Dexamethasone	20 µg/mL
Docetaxel	112.5 µg/mL
Doxorubicin	72 µg/mL
Epoetin	25 mU/L
Erlotinib	150 µg/mL
Etoposide	300 µg/mL
Gefitinib	250 µg/mL
Gemcitabine hydrochloride	1500 µg/mL
Ifosfamide	2400 µg/mL
Lomustine	172.5 µg/mL
Methotrexate	1000 µg/mL
Metoclopramide	7.5 µg/mL
Neupogen	0.9 µg/mL
Paclitaxel	330 µg/mL
Topotecan hydrochloride	2.25 µg/mL
Vincristine sulfate	3.0 µg/mL
Vinorelbine tartrate	53.1 µg/mL

Trong một số hiếm trường hợp, nhiễu có thể xảy ra do nồng độ kháng thể kháng thể đặc hiệu kháng chất phân tích, kháng streptavidin hay ruthenium quá cao của mẫu phẩm phân tích. Xét nghiệm đã được thiết kế phù hợp để giảm thiểu các hiệu ứng này.

Với mục tiêu chẩn đoán, kết quả xét nghiệm cần được đánh giá kèm theo bệnh sử, thăm khám lâm sàng và các phát hiện khác.

Giới hạn đo và khoảng đo

Khoảng đo

3-5000 pg/mL (được xác định bằng giới hạn phát hiện và mức tối đa của đường chuẩn). Giá trị dưới giới hạn phát hiện được ghi nhận là < 3 pg/mL. Giá trị trên khoảng đo được ghi nhận là > 5000 pg/mL (hoặc lên đến 50000 pg/mL cho mẫu pha loãng 10 lần).

Giới hạn dưới của phương pháp đo

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng

Giới hạn mẫu trắng = 2 pg/mL

Giới hạn phát hiện = 3 pg/mL

Giới hạn định lượng = 9 pg/mL

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng được xác định theo quy định EP17-A2 của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute: Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm).

Giới hạn mẫu trắng là giá trị ở phân vị thứ 95 thu được từ việc đo số mẫu $n \geq 60$ mẫu không chứa chất phân tích, được xác định qua một số loạt chạy độc lập. Giới hạn mẫu trắng tương ứng với nồng độ mà dưới khoảng đó mẫu không chứa chất phân tích được phát hiện với xác suất 95 %.

Giới hạn phát hiện được xác định dựa trên giới hạn mẫu trắng và độ lệch chuẩn của những mẫu thử có nồng độ thấp. Giới hạn phát hiện tương ứng với nồng độ chất phân tích thấp nhất có thể phát hiện được (giá trị lớn hơn giới hạn mẫu trắng với xác suất 95 %).

Giới hạn định lượng là nồng độ chất phân tích thấp nhất có thể đo được cho để lặp lại với hệ số biến thiên độ chính xác trung gian ≤ 20 %.

Một nghiên cứu nội bộ được thực hiện dựa trên hướng dẫn từ đề cương EP17-A2 của CLSI. Giới hạn mẫu trắng và Giới hạn phát hiện xác định được như sau:

Giới hạn mẫu trắng = 1.00 pg/mL

Giới hạn phát hiện = 1.75 pg/mL

Đối với Giới hạn định lượng 7 mẫu huyết thanh người được đo trong hơn 5 ngày lặp lại 5 lần mỗi ngày trên một máy phân tích. Với độ chính xác trung gian CV ≤ 20 %, Giới hạn định lượng là 1.35 pg/mL.

Pha loãng

Mẫu thử có nồng độ ProGRP trên khoảng đo có thể được pha loãng bằng Diluent MultiAssay. Tỷ lệ pha loãng khuyến cáo là 1:10 (pha loãng tự động bằng máy hoặc bằng tay). Nồng độ mẫu sau pha loãng phải > 150 pg/mL.

Sau khi pha loãng thủ công, nhân kết quả với hệ số pha loãng.

Sau khi pha loãng bằng máy phân tích, phần mềm tự động đưa hệ số pha loãng vào khi tính toán nồng độ mẫu.

Giá trị sinh học

Một nghiên cứu ở Châu Âu và Trung Quốc với xét nghiệm Elecsys ProGRP trên 1085 mẫu từ người lớn biểu hiện khỏe mạnh (607 nữ, 478 nam) tuổi từ 20 đến 79 tuổi cho các kết quả sau đây (Nghiên cứu của Roche Số RD001525 và RD000788).

Do suy thận được biết là làm tăng nồng độ ProGRP,²⁰ chỉ những bệnh nhân có chỉ số eGFR (Tốc độ lọc cầu thận ước lượng) ≥ 30 được tính toán theo công thức CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)²¹ được xem xét trong nghiên cứu này.

Giá trị ProGRP trong huyết thanh và huyết tương (kết hợp của Châu Âu và Trung Quốc):

	ProGRP (pg/mL)			
	Phân vị thứ 5	Trung vị	Phân vị thứ 95 (95 % CI) ^{b)}	Phân vị thứ 97.5 (95 % CI)
Huyết thanh $n = 1010$	22.1	40.1	68.3 (64.2-74.4)	77.7 (74.4-86.5)
Huyết tương chống đông bằng Li-heparin $n = 698$	25.7	41.4	68.0 (63.7-74.5)	77.0 (73.0-101.1)
Huyết tương chống đông bằng EDTA $n = 844$	22.8	36.4	59.5 (55.8-63.4)	67.5 (63.4-76.9)

b) CI = khoảng tin cậy

Giá trị ProGRP (kết hợp của huyết thanh và huyết tương) theo vùng nghiên cứu:

	ProGRP (pg/mL)			
	Phân vị thứ 5	Trung vị	Phân vị thứ 95 (95 % CI)	Phân vị thứ 97.5 (95 % CI)
Trung Quốc $n = 146$	28.3	42.7	65.7 (59.9-86.5)	74.4 (65.2-107.1)
Châu Âu $n = 939$	21.5	39.5	66.3 (62.8-72.6)	77.7 (74.5-92.1)

Mỗi phòng xét nghiệm nên nghiên cứu tính chuyển đổi của các giá trị sinh học theo quần thể bệnh nhân của mình và nếu cần nên xác định khoảng tham chiếu riêng.

Các giá trị ProGRP ở người khỏe mạnh và các loại rối loạn lành tính và ác tính khác

Sự phân bố theo phần trăm (%) các trị số xét nghiệm ProGRP được xác định tại 4 trung tâm lâm sàng ở châu Âu và 2 trung tâm lâm sàng ở Trung Quốc với xét nghiệm Elecsys ProGRP trên 2767 mẫu huyết thanh được tóm tắt trong bảng dưới đây:

	Tổng cộng	Giá trị Elecsys ProGRP (pg/mL)				
		< 3.0	3.0-50	50.1-100	100.1-200	> 200
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Khỏe mạnh						
Người hút thuốc	192	0 (0)	153 (79.7)	39 (20.3)	0 (0)	0 (0)
Người đã từng hút thuốc	74	0 (0)	57 (77.0)	16 (21.6)	1 (1.4)	0 (0)
Người không hút thuốc	618	0 (0)	474 (76.7)	136 (22.0)	8 (1.3)	0 (0)
Các tình trạng lành tính ^{c)}						
Bệnh phổi lành tính	100	0 (0)	76 (76.0)	23 (23.0)	1 (1.0)	0 (0)
Bệnh thận	9	0 (0)	5 (55.6)	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0)
Các bệnh lành tính khác	143	0 (0)	113 (79.0)	28 (19.6)	2 (1.4)	0 (0)
Ung thư						
SCLC	206	0 (0)	31 (15.0)	20 (9.7)	19 (9.2)	136 (66.0)
NSCLC	853	0 (0)	619 (72.6)	209 (24.5)	12 (1.4)	13 (1.5)
NSCLC/SCLC hỗn hợp	8	0 (0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0)	4 (50.0)
U trung biểu mô	28	0 (0)	25 (89.3)	3 (10.7)	0 (0)	0 (0)
Tủy tuyến giáp	15	0 (0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0)	12 (80.0)
Ung thư thần kinh nội tiết	22	0 (0)	9 (40.9)	5 (22.7)	3 (13.6)	5 (22.7)

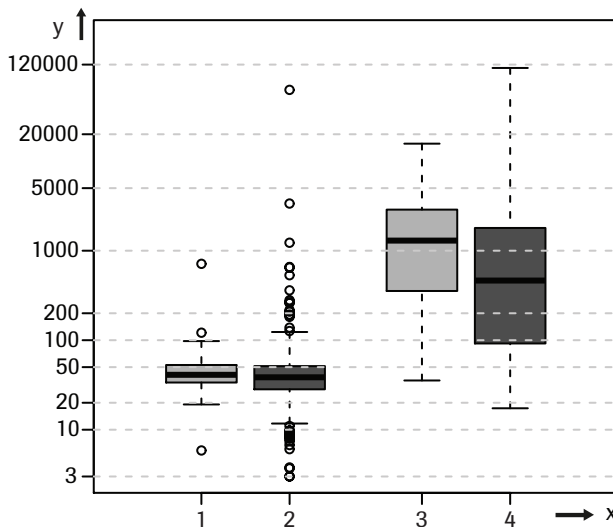
	Tổng cộng	Giá trị Elecsys ProGRP (pg/mL)				
		< 3.0	3.0-50	50.1-100	100.1-200	> 200
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Vú	52	0 (0)	40 (76.9)	12 (23.1)	0 (0)	0 (0)
Buồng trứng	36	0 (0)	25 (69.4)	9 (25.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
Tuyến tiền liệt	31	0 (0)	18 (58.1)	9 (29.0)	4 (12.9)	0 (0)
Trực tràng	64	0 (0)	46 (71.9)	15 (23.4)	3 (4.7)	0 (0)
U ác tính khác ^{d)}	115	0 (0)	86 (74.8)	25 (21.7)	4 (3.5)	0 (0)

c) Các bệnh lành tính khác bao gồm các bệnh về gan, chuyển hóa, tự miễn và viêm. Bệnh phổi lành tính bao gồm viêm phổi, hen suyễn, COPD và lao.

d) U ác tính khác bao gồm u thận, gan, tụy, đường tiêu hóa, dạ dày và cổ tử cung và u lympho.

Sử dụng ProGRP để chẩn đoán phân biệt ung thư phổi nguyên phát

Khả năng phân biệt của ProGRP đối với ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) so với ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) được điều tra trong một nghiên cứu trên 1059 bệnh nhân ở 5 trung tâm tại Châu Âu và Trung Quốc (206 ung thư phổi tế bào nhỏ, 853 ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), và nồng độ ProGRP tương quan với xác định của mô học sinh thiết. Sự phân bố các giá trị được trình bày trong đồ thị và bảng 2 x 2 dưới đây:



x = 1: NSCLC, Trung Quốc (n = 105),

2: NSCLC, Châu Âu (n = 748),

3: SCLC, Trung Quốc (n = 37),

4: SCLC, Châu Âu (n = 169)

y = ProGRP huyết thanh (pg/mL)

	NSCLC	SCLC	N
ProGRP ≤ 80.1 pg/mL	811	45	856 (80.8 %)
ProGRP > 80.1 pg/mL	42	161	203 (19.2 %)
N	853 (80.5 %)	206 (19.5 %)	1059 (100 %)

Giá trị ngưỡng với độ đặc hiệu 95 % (dựa trên nhóm NSCLC) là 80.1 pg/mL. Tương quan giữa giá trị Elecsys ProGRP và giai đoạn cho

189, 853, 100 bệnh nhân lần lượt mắc SCLC, NSCLC, và bệnh phổi lành tính được trình bày trong bảng sau:

Tình trạng lâm sàng	N	phân vị thứ 5 pg/mL	Trung vị ProGRP pg/mL	phân vị thứ 95 pg/mL
Giai đoạn I-II SCLC	11	17.9	75.9	1215
Giai đoạn III SCLC	66	32.9	545	3277
Giai đoạn IV SCLC	112	35.3	748	21410
Giai đoạn I-IV NSCLC	853	16.7	38.7	80.1
Bệnh phổi lành tính	100	14.8	36.0	80.8

Độ nhạy của ProGRP ở bệnh nhân giai đoạn I-IV ung thư phổi tế bào nhỏ so với ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và với bệnh phổi lành tính ở độ đặc hiệu được xác định trước 95 % cũng như các giá trị vùng dưới đường cong (AUC) được trình bày trong bảng dưới đây.

	Ngưỡng pg/mL	Độ nhạy %	AUC (95 % CI)
SCLC so với NSCLC	80.1	78.2	0.898 (0.868-0.928)
SCLC so với bệnh phổi lành tính	80.8	78.2	0.913 (0.882-0.943)
SCLC so với các u ác tính khác	191	66.0	0.864 (0.830-0.898)

Theo dõi đáp ứng điều trị ở bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ

Tính hữu dụng của xét nghiệm Elecsys ProGRP trong hỗ trợ theo dõi đáp ứng điều trị ở các bệnh nhân mắc ung thư phổi tế bào nhỏ được xác định trong một nghiên cứu lâm sàng ở 6 trung tâm tại Châu Âu và Trung Quốc được tiến hành trên tổng số 1209 mẫu máu thu thập từ 314 bệnh nhân trong đợt điều trị ban đầu và lần thứ hai (chủ yếu lần lượt là phác đồ bộ đôi platinum và topotecan). Chẩn đoán hình ảnh (CT-scan) được thực hiện theo tiêu chuẩn địa phương. Nồng độ ProGRP được ghi nhận xung quanh mỗi thời điểm ảnh. Nồng độ ProGRP trước điều trị tương quan với nồng độ ProGRP thu được tại thời điểm đáp ứng khối u tối đa nhìn thấy được trên hình ảnh ("đáp ứng tốt nhất"; n = 215 bệnh nhân).

Bảng sau đây cung cấp một cái nhìn tổng quan của các biến thiên về nhân khẩu học trong phân tích này:

Biến thiên		Châu Âu	Trung Quốc	Tất cả các vùng
Tuổi	N	145	70	215
	Trung bình	62.7	61.0	62.1
	Tối thiểu/Tối đa	36/83	27/83	27/38
Giới tính	Nữ	67	18	85
	Nam	78	52	130
Dân tộc	Người da trắng	128	0	128
	Người Trung Quốc	0	70	70

Biến thiên		Châu Âu	Trung Quốc	Tất cả các vùng
Thói quen hút thuốc	Người đang hút thuốc	63	40	103
	Người đã từng hút thuốc	39	13	52
	Người không hút thuốc	3	17	20
	Không có tiêu chuẩn	40	0	40
Các đợt điều trị tại đáp ứng tốt nhất	Điều trị lần đầu	88	57	145
	Điều trị lần thứ 2	36	7	43
	Điều trị lần thứ 3 và các điều trị khác	21	6	27

Một giá trị ProGRP thay đổi âm tính được định nghĩa là phần trăm giảm tại thời điểm của đáp ứng tốt nhất so với nồng độ trước điều trị. Bảng sau thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng sử dụng các nồng độ ngưỡng khác nhau đối với phần trăm ProGRP giảm. Không đáp ứng được định nghĩa là tiến triển bệnh nhìn thấy được trên hình ảnh, trái ngược với bệnh nhân có khối u được kiểm soát ("người đáp ứng").

Ngưỡng ^{e)} % ProGRP	Độ nhạy ^{f)} %	Độ đặc hiệu ^{g)} %	PPV ^{h)} %	NPV ⁱ⁾ %
-50	82.8	65.6	27.3	96.1
-60	89.7	61.8	26.8	97.5
-70	89.7	55.4	23.9	97.2
-80	93.1	48.9	22.1	97.8
-90	96.6	39.8	20.0	98.7

e) Thay đổi từ đường nền đến đáp ứng tốt nhất

f) Phát hiện chính xác người không đáp ứng

g) Có khả năng không cần làm CT-scans ở người đáp ứng

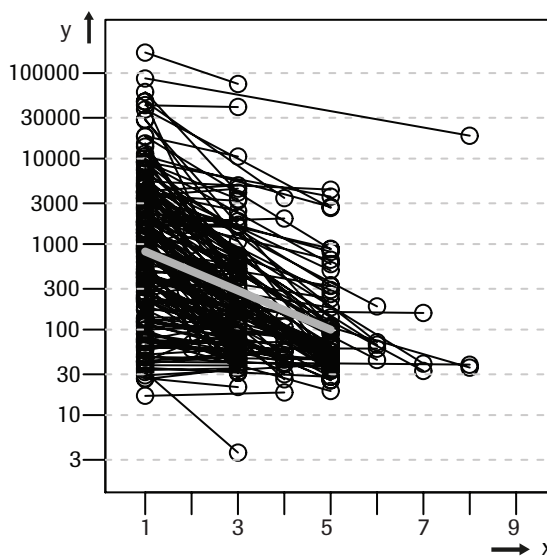
h) PPV = giá trị tiên đoán dương

i) NPV = giá trị tiên đoán âm

NPV và PPV dựa trên tỷ lệ của người đáp ứng và người không đáp ứng thấy được trong nghiên cứu lâm sàng này.

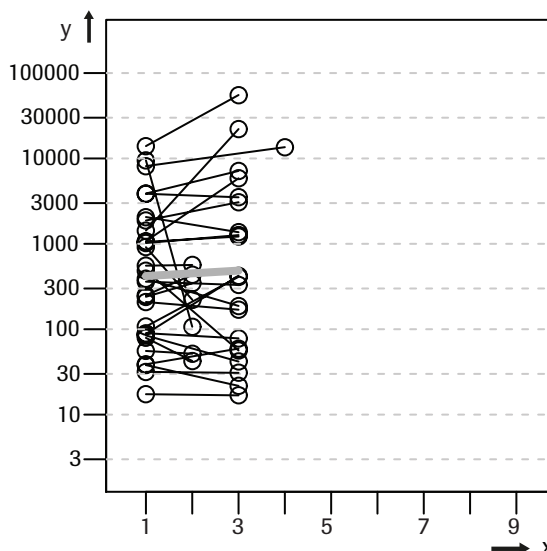
Biểu đồ sau cho thấy sự thay đổi của nồng độ ProGRP từ trước điều trị đến thời điểm đáp ứng tối đa. Đường màu xám biểu diễn sự thay đổi trung bình cho tất cả bệnh nhân.

Người đáp ứng, n = 186



x = lần thăm khám, y = ProGRP (pg/mL)

Người không đáp ứng, n = 29

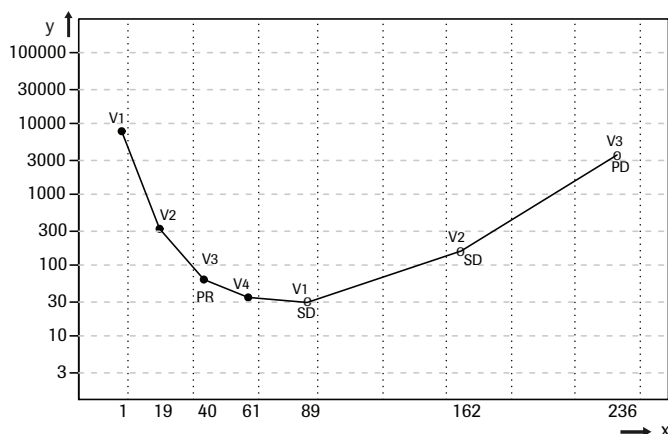


x = lần thăm khám, y = ProGRP (pg/mL)

Tiếp tục theo dõi bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ đã điều trị ban đầu
 Tính hữu dụng của xét nghiệm Elecsys ProGRP trong hỗ trợ theo dõi tiếp tục sau hóa trị được thể hiện bằng ví dụ sau. Biểu đồ mô tả các giá trị ProGRP ở bệnh nhân theo thời gian trong quá trình điều trị đầu tiên (chế độ trị liệu carboplatin/etoposide) và theo dõi sau đó.

Bệnh nhân nữ, 72 tuổi

Giai đoạn theo UICC (Tổ chức chống ung thư quốc tế - Union Internationale Contre le Cancer): IV, giai đoạn theo TNM (Phân loại giai đoạn của U ác tính - Classification of Malignant Tumours): T4_N3_M1b



x = ngày, y = ProGRP (pg/mL)

V = lần thăm khám, PR = thuyên giảm một phần, SD = bệnh ổn định, PD = bệnh tiến triển

• = điều trị ban đầu, o = theo dõi

Các yếu tố sau phải được tính đến

- Nếu kết quả ProGRP không phù hợp với bằng chứng lâm sàng, để nghị xét nghiệm bổ sung để xác nhận kết quả.
- Với mục tiêu chẩn đoán, kết quả xét nghiệm cần được sử dụng kết hợp với các dữ liệu khác; ví dụ, triệu chứng, kết quả các xét nghiệm khác, dấu hiệu lâm sàng, vv.
- Báo cáo kết quả cùng với loại mẫu.
- Nồng độ ProGRP tăng thấy được ở bệnh nhân suy thận. Có một tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ ProGRP huyết thanh và nồng độ creatinine huyết thanh ở bệnh nhân suy thận.²⁰ Đánh giá nồng độ creatinine huyết thanh nên được xem xét trong trường hợp nồng độ ProGRP cao không phù hợp với đặc điểm chẩn đoán và lâm sàng của bệnh nhân.
- Nồng độ ProGRP, bất kể giá trị, nên được biện luận như một bằng chứng tuyệt đối cho sự hiện diện hoặc không hiện diện bệnh ác tính. Ở bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã biết ung thư, các xét nghiệm hoặc quy trình thích hợp cũng phải được xem xét để chẩn đoán và kiểm soát tiếp theo.
- Nồng độ ProGRP của mẫu, được xác định bởi các xét nghiệm của các nhà sản xuất khác nhau, có thể thay đổi do sự khác biệt trong phương pháp xét nghiệm, chuẩn, và độ đặc hiệu thuốc thử.

Dữ liệu đặc hiệu về hiệu năng

Dữ liệu hiệu năng trên máy phân tích được trình bày dưới đây. Kết quả thực hiện ở các phòng thí nghiệm khác nhau có thể khác nhau.

Độ chính xác

Độ chính xác được xác định với việc sử dụng thuốc thử Elecsys, các mẫu huyết thanh người và mẫu chứng theo đề cương (EP05-A3) của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute - Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm): 2 xét nghiệm cho mỗi mẫu trong một lần chạy, 2 lần chạy mỗi ngày, trong 21 ngày (n = 84). Kết quả thu được trình bày dưới đây:

Máy phân tích cobas e 801					
		Độ lặp lại		Độ chính xác trung gian	
Mẫu	Trung bình pg/mL	SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
Huyết tương người 1	6.74	0.292	4.3	0.334	5.0

Máy phân tích cobas e 801					
		Độ lặp lại		Độ chính xác trung gian	
Mẫu	Trung bình pg/mL	SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
Huyết tương người 2	9.35	0.417	4.5	0.447	4.8
Huyết tương người 3	72.1	1.12	1.6	1.40	1.9
Huyết tương người 4	2504	38.8	1.6	47.6	1.9
Huyết tương người 5	4834	51.0	1.1	88.2	1.8
PC ^{j)} ProGRP1	46.3	0.447	1.0	0.634	1.4
PC ProGRP2	796	8.18	1.0	10.2	1.3
PC Lung Cancer1	64.3	0.662	1.0	1.10	1.7
PC Lung Cancer2	862	9.07	1.1	10.6	1.2

j) PC = PreciControl

So sánh phương pháp

So sánh xét nghiệm Elecsys ProGRP, [REF] 07027702190 (máy phân tích **cobas e 801**; y) với xét nghiệm Elecsys ProGRP, [REF] 06505961190 (máy phân tích **cobas e 601**; x) cho các mối tương quan sau (pg/mL):

Số lượng mẫu đo: 135

Passing/Bablok²²

$y = 0.977x + 0.170$

$\tau = 0.987$

Hồi quy tuyến tính

$y = 0.955x + 10.5$

$r = 1.000$

Nồng độ mẫu trong khoảng 4.58 và 4992 pg/mL.

Độ đặc hiệu phân tích

Độ đặc hiệu của xét nghiệm Elecsys ProGRP được thiết kế để đạt phản ứng chéo $\leq 1\%$ khi thử với peptide giải phóng gastrin (GRP) ở nồng độ 100 ng/mL. Một nghiên cứu đã được tiến hành với xét nghiệm Elecsys ProGRP dựa trên hướng dẫn từ Đề cương EP7-A2 của CLSI. Phân huyết tương người, chứa ProGRP có nồng độ trong khoảng từ 34 đến 107 pg/mL, được thêm vào với GRP ở nồng độ 400 ng/mL và được xét nghiệm ProGRP. Phản ứng chéo của GRP tính được thấp hơn 0.01 %.^{k)}

k) Số liệu đại diện; kết quả ở các phòng thí nghiệm riêng biệt có thể có dữ liệu khác nhau.

Tài liệu tham khảo

- Korse CM, Holdenrieder S, Zhi X-y, et al. Multicenter evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China. Clin Chim Acta 2015;438:388-395.
- Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific marker in patients with small cell lung carcinoma. Cancer Res 1994;54:2136-2140.
- Ischia J, Patel O, Shulkes A, et al. Gastrin-releasing peptide: Different forms, different functions. Biofactors 2009;35:69-75.
- Holst JJ, Hansen M, Bork E, et al. Elevated plasma concentrations of c-flanking gastrin-releasing peptide in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1989;12:1831-1838.
- Aoyagi K, Miyake Y, Urakami K, et al. Enzyme immunoassay of immunoreactive progastrin-releasing peptide (31-98) as tumor marker for small-cell lung carcinoma: development and evaluation. Clin Chem 1995;41:537-543.
- Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. Jpn J Cancer Res 1995;86:698-705.

- 7 Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) - a useful marker in small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 1999;19:2673-2678.
- 8 Inaji H, Komoike Y, Motomura K, et al. Demonstration and diagnostic significance of Pro-gastrin-releasing peptide in medullary thyroid carcinoma. *Oncology* 2000;59:122-125.
- 9 Yashi M, Terauchi F, Nukui A, et al. Small-cell neuroendocrine carcinoma as a variant form of prostate cancer recurrence: a case report and short literature review. *Urol Oncol* 2006;24:313-317.
- 10 Molina R, Augé JM, Bosch X, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumor Biol* 2009;30:121-129.
- 11 Molina R, Augé JM, Alicarte J, et al. Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases. *Tumor Biol* 2004;25:56-61.
- 12 Stieber P, Yamaguchi K. ProGRP enables diagnosis of small-cell lung cancer. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, et al. (eds): *Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications*. AACC Press, Washington, 2002; pp 517-521.
- 13 Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem* 2004;37:505-511.
- 14 Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 2012;48:662-671.
- 15 Korse CM, Taal BG, Bonfrer JMG, et al. An elevated progastrin-releasing peptide level in patients with well-differentiated neuroendocrine tumours indicates a primary tumour in the lung and predicts a shorter survival. *Ann Oncol* 2011;22:2625-2630.
- 16 Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, et al. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:123-127.
- 17 Yamaguchi K, Abe K, Kameya T, et al. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. *Cancer Res* 1983;43:3932-3939.
- 18 Molina R. ProGRP: A New Biomarker for Small Cell Lung Cancer. *EJCMO* 2009;1:25-32.
- 19 Nordlund MS, Bjerner J, Warren DJ, et al. Progastrin-releasing peptide: stability in plasma/serum and upper reference limit. *Tumor Biol* 2008;29:204-210.
- 20 Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y, et al. Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1267-1270.
- 21 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
- 22 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.

Để biết thêm thông tin, xin xem thêm hướng dẫn vận hành máy phân tích, tài liệu hướng dẫn sử dụng tương ứng, thông tin sản phẩm và tờ hướng dẫn về các thành phần cần thiết (nếu có ở nước của bạn).

Luôn sử dụng một dấu chấm (dấu chấm câu/dấu chấm hết) trong tờ hướng dẫn sử dụng để ngăn cách phần nguyên và phần thập phân của một số thập phân. Không sử dụng dấu phân cách cho hàng nghìn.



Kháng nguyên và kháng thể ProGRP sử dụng trong các sản phẩm ProGRP của Roche được nhượng quyền bởi Fujirebio Diagnostics, Inc.

Đọc thêm về Tóm tắt An toàn và Báo cáo Hiệu năng tại: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Ký hiệu

Roche Diagnostics sử dụng các ký hiệu và dấu hiệu sau cùng với các ký hiệu đã liệt kê trong tiêu chuẩn ISO 15223-1 (cho Mỹ: xem dialog.rocke.com để biết định nghĩa của các ký hiệu được sử dụng):

CONTENT	Thành phần hộp thuốc thử
SYSTEM	Thuốc thử có thể được sử dụng trên các máy phân tích/thiết bị
REAGENT	Thuốc thử
CALIBRATOR	Mẫu chuẩn
→	Thế tích sau khi hoàn nguyên hoặc trộn
GTIN	Mã thương phẩm toàn cầu

Những bổ sung, xóa hoặc thay đổi được thể hiện bằng vạch thay đổi ở phần lề.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.rocke.com
+800 5505 6606



Bất kỳ sự cố nghiêm trọng nào xảy ra có liên quan đến thiết bị phải được báo cáo cho nhà sản xuất và cơ quan có thẩm quyền tại địa phương mà người sử dụng và/hoặc bệnh nhân đặt trụ sở hoặc cư trú.