

CT-U.S.-IRMA

REF

KIP0429



96

Istruzioni per l'uso

Italiano



Si prega di leggere attentamente il presente manuale d'uso prima dell'utilizzo.

Altre traduzioni delle presenti istruzioni per l'uso possono essere scaricate dal nostro sito web:

<https://www.DiaSource-diagnostics.com/>



DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue
du Bosquet, 2
1348 Louvain-la-Neuve (Belgio)

STORICO DELLE REVISIONI DELLE ISTRUZIONI PER L'USO (IFU)

Versione: 4.0

Data: 14.08.2026 - Questa versione sostituisce tutti i manuali di istruzioni precedenti.

Modifiche al contenuto rispetto alla versione precedente:

Numero di versione	Modifiche rispetto alla versione precedente
4	• I quadrati colorati sono stati sostituiti dai corrispondenti nomi dei colori nella sezione 4.
3	• È stato aggiunto un riferimento alla disponibilità di traduzioni in altre lingue.
2	• Nella Sezione 14 sono stati aggiunti i simboli "Prodotti biologici di origine animale", "Prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano" e "Irritante, sensibilizzante, nocivo". • Sono state aggiornate le avvertenze (Sezione 9). • Il quadrato colorato presente sull'etichetta dei componenti è stato aggiunto alla Tabella dei componenti, nella Sezione 4. • La stabilità del campione è stata aggiunta nella Sezione 6 e la sezione • Bibliografia è stata aggiornata. Il testo è stato sostituito con una tabella dello storico delle Istruzioni per l'Uso.
1	• Versione ristrutturata e riformulata per maggiore chiarezza e allineamento con i requisiti del "Regolamento relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro" (IVDR) (UE) 2017/746. • In linea con i requisiti dell'IVDR, sono state aggiunte informazioni/dati nelle sezioni Caratteristiche delle prestazioni analitiche, Caratteristiche delle prestazioni cliniche, Avvertenze e precauzioni, nonché Limitazioni. • Sono state aggiunte le seguenti sezioni: Avviso importante e Simboli. • La sezione Bibliografia è stata aggiornata.

CT-U.S.-IRMA KIP0429

Questo dispositivo è un dosaggio immunoradiometrico (IRMA) (sistema a provette rivestite di anticorpi) per la determinazione quantitativa della calcitonina umana nel siero umano.

SOLO PER USO PROFESSIONALE

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEL DOSAGGIO

Principio del dosaggio	immunoradiometrico
Tipo di campione	siero
Volume del campione	200 µL
Tempo di incubazione	18 ± 1 ore a 2-8 °C
I risultati sono espressi in	pg/mL
Intervallo di misura lineare	8 - 700 pg/mL
Numero di calibratori	6

SERVIZI DiaSource

Info	info@ diasource.be	+32 (0) 10 84 99 11
Servizio clienti	customer.service@ diasource.be	+32 (0) 10 84 99 00
Responsabili di prodotto	products.support@ diasource.be	

1. DESTINAZIONE D'USO

Il kit DiaSource CT-U.S.-IRMA è un dosaggio immunoradiometrico (IRMA) non automatizzato destinato alla misurazione quantitativa della calcitonina (CT) nel siero umano da parte di professionisti qualificati nei laboratori medici.

Questo dispositivo medico diagnostico *in vitro* è destinato a essere utilizzato come ausilio alla diagnosi, al monitoraggio e al follow-up post-operatorio del carcinoma midollare della tiroide (CMT).

La misurazione della CT è indicata nei pazienti a rischio di CMT a causa di fattori ereditari o nei pazienti con noduli tiroidei rilevati alla palpazione o all'esame ecografico nonché nei pazienti sottoposti a tiroidectomia.

2. INFORMAZIONI GENERALI

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è un tipo di tumore alla tiroide che colpisce le cellule C e rappresenta il 15% di tutti i decessi correlati al cancro alla tiroide (Thomas *et al.*, 2019; Leimbach *et al.*, 2021; Zarkesh *et al.*, 2022). È interessante notare che sia le cellule C sane che quelle neoplastiche secernono nella circolazione sanguigna la calcitonina, un ormone polipeptidico di 32 aminoacidi che regola l'omeostasi del calcio (Pelizzo *et al.*, 2023; van Treijen *et al.*, 2000; Kiriakopoulos *et al.*, 2022).

Pertanto, poiché il livello di calcitonina e le dimensioni del tumore sono direttamente proporzionali (Zarkesh *et al.*, 2022), la calcitonina viene utilizzata come supporto diagnostico per il CMT. Livelli di calcitonina inferiori a 10 pg/mL sono considerati indicativi dell'assenza di patologia delle cellule C (Verbeek *et al.*, 2020; Garo *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020), mentre il CMT si verifica nel 50% dei casi a 70 pg/mL (Piticchio *et al.*, 2023). Infine, valori superiori a 500 pg/mL sono suggestivi di malattia metastatica (Kiriakopoulos *et al.*, 2022; Leimbach *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020). Tale livello è prossimo al valore soglia di 466 pg/mL che, in seguito a test di stimolazione, è considerato indicativo di sospetto CMT (Fugazzola, 2023).

Inoltre, la calcitonina (e in particolare il suo tempo di raddoppio) può essere impiegata anche per il monitoraggio e il follow-up post-operatorio del CMT. Un paziente è considerato biochemicalemente guarito in presenza di livelli post-operatori inferiori a 10 pg/mL, mentre valori pari o superiori a 150 pg/mL sono suggestivi di malattia persistente o recidivante (Costante e Meringolo, 2020; Garo *et al.*, 2022; Kiriakopoulos *et al.*, 2022). D'altra parte, un tempo di raddoppio inferiore a 0,5 anni è associato a una sopravvivenza a 5 anni del 25%, mentre un tempo di raddoppio superiore a 2 anni è correlato a una sopravvivenza a 10 anni del 100% (Costante e Meringolo, 2020).

La calcitonina sierica può essere misurata in modo affidabile mediante dosaggi immunologici, a condizione che si utilizzino dosaggi "in due fasi", in grado di massimizzare il riconoscimento del monomero maturo della calcitonina rispetto alle altre isoforme, ai precursori o ai prodotti di degradazione.

3. PRINCIPIO DEL DOSAGGIO

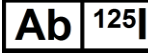
Il principio di funzionamento dei dosaggi immunoradiometrici (IRMA) si basa sull'interazione tra anticorpi radiomarcanti ed epitopi specifici presenti sull'analita bersaglio. Tali dosaggi vengono utilizzati per rilevare concentrazioni molto basse di un analita bersaglio.

Un primo anticorpo (ovvero l'anticorpo di cattura) viene fissato alla superficie delle provette di reazione con lo scopo di catturare l'analita bersaglio e fissarlo alle provette. Successivamente, il campione da analizzare viene aggiunto nelle provette, dove l'analita bersaglio (se presente) si lega all'anticorpo di cattura. In una fase successiva, viene aggiunto un anticorpo di rilevamento (o marcato) (marcato con un isotopo radioattivo dello

iodio, ^{125}I), denominato tracciante, che si lega anch'esso all'analita (a un epitopo diverso da quello riconosciuto dall'anticorpo di cattura). A seguito della reazione immunologica e della formazione di un immunocomplesso, le provette vengono infine lavate per rimuovere l'eccesso di anticorpo non legato. La radiazione gamma emessa dai complessi legati è direttamente proporzionale alla concentrazione dell'analita nel campione.

4. MATERIALE FORNITO

Il kit CT-U.S.-IRMA comprende i seguenti componenti principali:

Nome	Simbolo	Codice colore	Origine	Descrizione	Ricostituzione
Tracciante (iodio ^{125}I Ab)		Rosso		1 fiala (5,5 mL - 720 kBq) di Anti-CT- ^{125}I (anticorpo monoclonale) in tampone TRIS contenente albumina sierica bovina (BSA), azide (<0,1%) e colorante rosso.	Pronto all'uso.
Provette rivestite		Blu		2 x 48 provette rivestite con anti-CT (anticorpo monoclonale).	Pronte all'uso.
Calibratore 0		Giallo		1 fiala di calibratore 0 liofilizzato in plasma umano modificato con gentamicina.	Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
DIL SPE		Nero		1 fiala di diluente per campioni liofilizzato (da utilizzare per la diluizione del campione) con gentamicina e timolo.	Aggiungere acqua distillata (vedere il volume sull'etichetta).
Controllo 1		Grigio		1 fiala di Controllo 1 liofilizzato in plasma umano con gentamicina (vedere i valori esatti sull'etichetta).	Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
Controllo 2		Grigio		1 fiala di Controllo 2 liofilizzato in plasma umano con gentamicina (vedere i valori esatti sulle etichette delle fiale).	Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
Calibratori 1-N		Giallo		5 fiale di calibratori liofilizzati (calibratori 1-5) in plasma umano modificato con gentamicina (vedere i valori esatti sulle etichette delle fiale).	Aggiungere 1 mL di acqua distillata.

SOLUZIONE DI LAVAGGIO CONCENTRA TA	WASH SOLN CON	Marrone		1 fiala di Soluzione di Lavaggio Concentrata (TRIS-HCl).	Diluire 70 volte con acqua distillata (utilizzare un agitatore magnetico).
---	---------------	---------	--	--	--

5. MATERIALE NON FORNITO

Il seguente materiale è necessario, ma non è incluso nel kit:

- Agitatore Vortex
- Agitatore magnetico
- Siringa automatica da 5 mL (tipo Cornwall) per il lavaggio
- Sistema di aspirazione (opzionale)
- È possibile utilizzare qualsiasi contatore gamma in grado di misurare la radiazione dello iodio-125 (con una resa minima del 70%)
- Acqua distillata
- Pipette per il dosaggio di 50 µL (si raccomanda l'uso di pipette precise con puntali monouso in plastica)
- Pipette per il dosaggio di 200 µL (si raccomanda l'uso di pipette precise con puntali monouso in plastica)
- Pipette per il dosaggio di 1 mL (si raccomanda l'uso di pipette precise con puntali monouso in plastica)

6. RACCOLTA, MANIPOLAZIONE E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Devono essere utilizzati esclusivamente i seguenti tipi di campioni: siero umano

È responsabilità dell'operatore assicurarsi che vengano utilizzati i tipi di campioni corretti.

Attenersi alle seguenti raccomandazioni per la manipolazione, il trattamento e la conservazione dei campioni:

- La raccolta dei campioni viene eseguita nel rispetto della Buona Pratica Clinica di Laboratorio (GCLP).
- Il prelievo di sangue umano viene effettuato tramite venipuntura in un separatore di siero o in una provetta con tappo rosso senza anticoagulante.
- I campioni umani destinati all'analisi della calcitonina devono essere trasportati al laboratorio in condizioni refrigerate.
- Il siero umano deve essere separato tempestivamente dalle cellule ematiche, preferibilmente in una centrifuga refrigerata.
- Se i campioni non vengono analizzati nello stesso giorno del prelievo, si raccomanda di congelarli fino all'esecuzione del saggio.
- Per consentire un'eventuale ripetizione dell'analisi, i campioni devono essere congelati in aliquote e ogni aliquota deve essere scartata dopo il primo scongelamento (Soh & Aw, 2019; Perros *et al.*, 2014).
- Se si prevede o si accerta che un campione abbia una concentrazione superiore a quella del calibratore più concentrato, esso deve essere diluito con il diluente per campioni in modo che la sua concentrazione rientri nell'intervallo di misurazione.

Queste indicazioni sulla stabilità dei campioni di siero umano sono da intendersi come orientative. (Guder *et al.*, 2001):

Temperatura	Tempo
Ambiente (20 - 25 °C)	4 ore
Refrigerata (2 - 8 °C)	1 giorno
Congelata (preferibile) (-20 °C)	1 anno

7. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE E DURATA DI VALIDITÀ DEI REAGENTI

Prima dell'apertura o della ricostituzione, tutti i componenti del kit sono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta, purché conservati a una temperatura compresa tra **2 e 8 °C**, sulla base alla valutazione della deriva del misurando secondo le linee guida del documento CLSI EP25.

Dopo il primo utilizzo, i componenti sono stabili fino alla **data di scadenza del kit** (indicata sull'etichetta del kit), sempre in base alla valutazione della deriva del misurando secondo le linee guida del documento CLSI EP25, purché conservati e manipolati come indicato nella seguente **Tabella**:

Componenti	Temperatura di conservazione dopo la prima apertura	Istruzioni per la manipolazione
Tracciante (iodio 125 Ab)	da 2 °C a 8 °C	• Conservare nella fiala originale, ben chiusa.
Provette rivestite	N/D	• Ogni provetta può essere utilizzata una sola volta. Le provette rimanenti devono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C.
Calibratore 0	da -15 °C a -25 °C	• Congelare immediatamente dopo l'uso. È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo.
DIL SPE	da -15 °C a -25 °C	• Congelare immediatamente dopo l'uso. È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo.
Controllo 1	da -15 °C a -25 °C	• Congelare immediatamente dopo l'uso. È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo.
Controllo 2	da -15 °C a -25 °C	• Congelare immediatamente dopo l'uso. È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo.
Calibratori 1-N	da -15 °C a -25 °C	• Congelare immediatamente dopo l'uso. È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo.

		scongelamento.
SOLUZIONE DI LAVAGGIO CONCENTRATA	da 8 °C a 25 °C	• Preparare al momento. • Utilizzare il giorno stesso.

8. PROCEDURA DI ANALISI

UTENTI PREVISTI

Il dispositivo deve essere utilizzato esclusivamente da professionisti qualificati in laboratori medici dotati di procedure di sicurezza radiologica conformi alle normative locali.

CONSIDERAZIONI SULLA QUALITÀ

- Non utilizzare il kit o i componenti oltre la data di scadenza.
- Non mescolare componenti provenienti da lotti diversi del kit.
- Portare tutti i reagenti a temperatura ambiente (tra 18 °C e 25 °C) per 15 minuti prima dell'uso.
- Miscelare accuratamente tutti i reagenti e i campioni, agitando o ruotando delicatamente.
- Per evitare la contaminazione incrociata, utilizzare un puntale monouso pulito per l'aggiunta di ciascun reagente e campione.
- L'uso di pipette ad alta precisione o di sistemi di pipettaggio automatizzato migliorerà la precisione del saggio.
- Rispettare i tempi di incubazione.
- Preparare una curva di calibrazione per ogni serie di analisi; non utilizzare dati provenienti da serie precedenti.
- I campioni dei pazienti con una concentrazione superiore all'intervallo di misurazione devono essere classificati come "> calibratore più concentrato". Il risultato non deve essere estrapolato. Il campione del paziente in questione deve essere diluito e ritestato.
- I campioni dei pazienti con una concentrazione inferiore al LoQ devono essere classificati come "<LoQ". Il risultato non deve essere estrapolato.

PREPARAZIONE DEI REAGENTI

- **CT-US - IRMA - Tracciante:**
Pronto all'uso.
- **CT-US - IRMA - Provette rivestite con anticorpi:**
Pronto all'uso.
- **CT-US - IRMA - Calibratore 0:**
Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
- **CT-US - IRMA - Diluente Spe.:**
Aggiungere acqua distillata (vedere il volume sull'etichetta).
- **CT-US - IRMA - Controllo 1:**
Aggiungere 1 mL di acqua distillata.

- **CT-US - IRMA - Controllo 2:**
Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
- **CT-US - IRMA - Calibratore 1-5:**
Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
- **Commun - RIA/Elisa - Soluzione di lavaggio - CE:**
Diluire 70 volte con acqua distillata (utilizzare un agitatore magnetico).

PROCEDURA

1. Etichettare le provette rivestite in duplice esemplare per ciascun calibratore, campione e controllo. Per la determinazione dei conteggi totali, etichettare 2 provette non rivestite.
2. Omogeneizzare calibratori, controlli e campioni. Distribuire 200 μ L di ciascuno nelle rispettive provette.
3. Aggiungere 50 μ L di anti-CT-125I (tracciante) a tutte le provette, comprese quelle non rivestite per i conteggi totali.
4. Agitare delicatamente il portaprovette a mano per liberare eventuali bolle intrappolate.
5. Incubare per 18 ± 1 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C.
6. Le provette per i conteggi totali vanno ora messe da parte fino alla misurazione della radioattività (fase 8). Aspirare il contenuto delle provette rivestite (calibratori, controlli e campioni). Assicurarsi di rimuovere tutto il liquido, poiché eventuali goccioline residue aumenteranno i conteggi di fondo al minuto (cpm).
7. Lavare due volte le provette rivestite con 2 mL di soluzione di lavaggio pronta all'uso, quindi aspirare. Evitare la formazione di schiuma durante l'aggiunta della soluzione di lavaggio pronta all'uso. Per la procedura di lavaggio manuale, aspirare prima lo strato di schiuma e poi il liquido. Per i cicli di lavaggio automatizzati, si raccomanda l'aspirazione continua. La precisione viene migliorata aspirando nuovamente le provette due minuti dopo aver svuotato l'ultima provetta.
8. Contare tutte le provette, comprese quelle del conteggio totale, in un contatore gamma per 60 secondi.

SINTESI DEL PROTOCOLLO

FASI	CONTEGGI TOTALI (µL)	CALIBRATORI e CONTROLLI (µL)	CAMPIONI (µL)
Calibratori/Controlli	-	200	-
Campioni	-	-	20
Tracciante	5	5	0
	0	0	50
Incubazione	18±1 ore a 2-8 °C		
Separazione	-	Aspirar	
Soluzione di lavaggio	-	e 2 mL	
Separazione	-	Aspirar	
Soluzione di lavaggio	-	e 2 mL	
Separazione	-	Aspirar e	
Conteggio	Effettuare il conteggio delle provette per 60 secondi		

PROCEDURE DI CONTROLLO DELLA QUALITÀ

La Buona Pratica Clinica di Laboratorio richiede che i campioni di controllo vengano analizzati regolarmente per garantire l'accuratezza e la precisione del dosaggio. Si raccomanda di analizzare i controlli a ogni serie di misurazioni. Questi campioni devono essere trattati come indicato nella procedura di analisi. Si raccomanda di analizzare i risultati utilizzando metodi statistici appropriati. Se i risultati ottenuti per i controlli non rientrano nell'intervallo specificato sull'etichetta della fiala, i risultati non possono essere utilizzati a meno che non sia stata fornita una spiegazione soddisfacente della discrepanza.

Se lo si desidera, ogni laboratorio può creare i propri pool di campioni di controllo, che devono essere conservati congelati in aliquote. Non congelare e scongelare più di una volta.

I criteri di accettazione per la differenza tra i risultati in duplicato dei campioni devono basarsi sulla Buona Pratica Clinica di Laboratorio.

CALCOLO DEI RISULTATI

1. Calcolare la frequenza media di conteggio di ciascun campione (B) e rapportarla alla frequenza media di conteggio totale (T). I risultati devono essere espressi come B/T (%).

2. Tracciare il valore percentuale medio per ciascun calibratore (ordinata) in funzione della concentrazione corrispondente (ascissa) e tracciare una curva di calibrazione attraverso i punti dei calibratori. Scartare i valori anomali evidenti.

3. I valori percentuali medi B/T dei campioni e dei controlli vengono quindi utilizzati per determinare

le concentrazioni corrispondenti. L'elaborazione dei dati assistita da computer semplificherà questi calcoli. Se si intende utilizzare l'elaborazione automatica dei risultati, si raccomanda l'adattamento di una curva mediante funzione logistica a 4 parametri.

ESEMPIO DI CURVA STANDARD

I seguenti dati hanno esclusivamente scopo dimostrativo e non devono mai essere utilizzati in luogo dell'effettiva curva di calibrazione temporale.

		cpm	B/T x 100 (%)
Conteggio totale		279092	100
Calibratori	0 pg/mL	164	0.06
	10 pg/mL	881	0.26
	31 pg/mL	1951	0.64
	49 pg/mL	3054	1.04
	157 pg/mL	8628	3.03
	686 pg/mL	39787	14.2

9. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

	Descrizione
	Non fumare, bere, mangiare o applicare cosmetici nell'area di lavoro.
	Questo kit contiene 125I (emivita: 60 giorni), che emette radiazioni ionizzanti X (28 keV) e γ (35,5 keV). Questo prodotto radioattivo può essere trasferito e utilizzato solo da personale autorizzato; l'acquisto, lo stoccaggio, l'uso e lo scambio di prodotti radioattivi sono soggetti alla normativa vigente nel paese dell'utente finale. In nessun caso il prodotto deve essere somministrato a esseri umani o animali. Tutte le operazioni di manipolazione di sostanze radioattive devono essere eseguite in un'area designata, lontana dalle aree di passaggio abituali. In laboratorio deve essere tenuto un registro per la ricezione e lo stoccaggio di materiali radioattivi. Le attrezzature di laboratorio e la vetreria, che potrebbero essere contaminate da sostanze radioattive, devono essere separate per prevenire la contaminazione incrociata tra diversi radioisotopi. Eventuali fuoriuscite di materiale radioattivo devono essere rimosse immediatamente in conformità con le procedure di sicurezza radiologica. I rifiuti radioattivi devono essere smaltiti seguendo le normative locali e le linee guida delle autorità competenti per il laboratorio. Il rispetto delle norme fondamentali di sicurezza radiologica garantisce una protezione adeguata.
	I componenti del sangue umano contenuti in questo kit sono stati testati con metodi approvati a livello europeo e/o dalla FDA e sono risultati negativi per HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 e 2. Nessun metodo noto può offrire la garanzia assoluta che i derivati del sangue umano non trasmettano epatite, AIDS o altre infezioni. Pertanto, la manipolazione di reagenti, campioni di siero o plasma deve avvenire in conformità con le procedure di sicurezza locali.
	Tutti i prodotti e derivati di origine animale sono stati raccolti da animali sani. I componenti bovini provengono da paesi in cui non sono stati segnalati casi di encefalopatia spongiforme bovina (BSE). Ciononostante, i componenti contenenti sostanze di origine animale devono essere trattati come potenzialmente infettivi.

	Questo prodotto contiene concentrazioni di azoturo inferiori al livello di pericolo; tuttavia, il contatto ripetuto con piombo e rame, comunemente presenti negli scarichi idraulici, può determinare la formazione di composti sensibili agli urti. L'azoturo di sodio forma composti esplosivi con i metalli pesanti.
	Consultare le Istruzioni per l'uso (IFU).
	Non utilizzare dopo la data di scadenza specificata sull'etichetta (formato AAAA-MM-GG).
	Osservare le precauzioni di sicurezza e le tecniche di laboratorio generalmente riconosciute durante la manipolazione dei reagenti e dei campioni dei pazienti.
	Per ulteriori informazioni, consultare la Scheda di sicurezza (MSDS) .
	La concentrazione dell'analita in un dato campione del paziente, determinata con dosaggi di diversi produttori , può variare a causa delle differenze nei metodi di analisi, nella calibrazione e nella specificità dei reagenti . I valori misurati con dosaggi di diversi produttori non possono essere utilizzati in modo intercambiabile .
	I reagenti provenienti da lotti diversi del kit non devono essere mescolati .

10. LIMITAZIONI

- Questo prodotto **non** è destinato all'uso come **test diagnostico autonomo**. I risultati di questo test devono essere interpretati solo in combinazione con altre misure diagnostiche, i sintomi e la valutazione clinica.
- Gli **anticorpi eterofili** presenti nel sangue umano possono reagire con le immunoglobuline dei reagenti, causando interferenze nei dosaggi immunologici *in vitro*.
I pazienti **esposti abitualmente ad animali o a prodotti a base di siero animale** possono essere soggetti a questa interferenza; **in presenza di anticorpi eterofili possono osservarsi valori anomali**. Valutare attentamente i risultati dei pazienti in cui si sospetta la presenza di questi anticorpi.
Se i risultati non sono coerenti con altre osservazioni cliniche, è necessario richiedere ulteriori informazioni prima di formulare una diagnosi.
- I campioni provenienti da pazienti che hanno ricevuto preparati di **anticorpi monoclonali murini a scopo diagnostico o terapeutico** possono contenere **anticorpi umani anti-topo (HAMA)**. Tali campioni possono presentare valori **falsamente elevati o ridotti** se analizzati con kit di dosaggio che impiegano anticorpi monoclonali murini.
- Il **tracciante**, i **calibratori**, i **controlli** e il **diluyente per campioni** sono stabili fino alla data di scadenza se conservati nelle condizioni di stoccaggio indicate e possono essere **riutilizzati una sola volta**.
Ogni **provetta** può essere **utilizzata una sola volta**.
La **soluzione di lavaggio** appena preparata deve essere **utilizzata nello stesso giorno**. Preparare una **curva di calibrazione per ogni analisi**; non utilizzare dati provenienti da analisi precedenti.
Eventuali alterazioni nell'aspetto fisico dei reagenti del kit possono indicare instabilità o deterioramento, con conseguente possibile compromissione delle prestazioni. In questo caso, i reagenti del kit **non devono più essere riutilizzati**.
- Si raccomanda cautela quando si esegue la determinazione della calcitonina in pazienti affetti da iperbilirubinemia.

11. CARATTERISTICHE DI PRESTAZIONE ANALITICA

In questa sezione sono riportati dati rappresentativi sulle prestazioni. I risultati del saggio ottenuti nei singoli laboratori possono differire dai dati riportati.

PRECISIONE DELLA MISURAZIONE

VERIDICITÀ DELLA MISURAZIONE

La **percentuale di recupero** rispetto al materiale di riferimento certificato è **compresa tra l'80 e il 120%** per tutti i campioni analizzati.

Materiale di riferimento certificato	Norma internazionale dell'OMS NIBSC 89/620
Intervallo di concentrazione testato	12,5 - 1.000 pg/mL
Numero di campioni	21 (3 campioni con 7 livelli ciascuno)
Recupero medio (%)	96.6%

PRECISIONE DELLA MISURAZIONE

Tre campioni di siero umano sono stati analizzati da **3 operatori** nell'arco di **5 giorni**, con **2 cicli al giorno**, in **3 repliche** utilizzando **2 lotti di reagenti**, secondo le linee guida del documento CLSI EP05-A3.

I risultati di questo studio per i campioni selezionati sono riassunti nella seguente **Tabella**:

Campione	Lotto A				Lotto B			
	Media (pg/mL)	Ripetibilità (%CV)	Intra-laboratorio (%CV)	Riproducibilità (%CV)	Media (pg/mL)	Ripetibilità (%CV)	Intra-laboratorio (%CV)	Riproducibilità (%CV)
1	11.16	16.8	19.6	22.2	10.10	9.6	13.6	13.6
2	76.41	5.7	8.2	8.4	72.68	7.9	9.4	9.4
3	410.50	5.8	7.2	7.2	402.62	4.3	8.9	8.9

SENSIBILITÀ ANALITICA

LIMITE DEL BLANCO (LoB)

Il limite del bianco (LoB) per il kit CT-U.S.-IRMA è pari a 1,70 pg/mL, determinato in conformità con le linee guida del documento CLSI EP17-A2. **Quattro campioni di bianco** (Cal0) sono stati misurati da **1 operatore** in **5 repliche** per ciclo su 2 lotti di kit, nell'arco di 3 giorni.

LoB	1,70 pg/mL
------------	------------

LIMITE DI RILEVABILITÀ (LoD)

Il limite di rilevabilità (LoD) per il kit CT-U.S.-IRMA è pari a 3,70 pg/mL, determinato in conformità con le linee guida del documento CLSI EP17-A2 e con proporzioni di falsi positivi (α) inferiori al 5% e di falsi negativi (β) inferiori al 5%. La stima si basa su **240 determinazioni**, di cui **120 misure su campioni di bianco** e **120 repliche a basso livello** (ossia: **4 campioni di bianco** in **5 repliche** per ciclo e **5 campioni di siero umano** con basso livello di calcitonina in **4 repliche** per ciclo, misurati da **1 operatore** su **2 lotti di kit** nell'arco di **3 giorni**). Il valore è stato calcolato considerando un limite del bianco (LoB) pari a 1,70 pg/mL.

LoD	3.70 pg/mL
-----	------------

LIMITE DI QUANTIFICAZIONE (LoQ)

Il limite di quantificazione (LoQ) per il kit CT-U.S.-IRMA è pari a 7,86 pg/mL, determinato in conformità con le linee guida del documento CLSI EP17, sulla base di **120 determinazioni** (ovvero **5 campioni di siero umano** con basso livello di calcitonina, misurati da **1 operatore** in **4 repliche** per ciclo su **2 lotti di kit** nell'arco di **3 giorni**); il LoQ è stato determinato come la concentrazione minima di calcitonina che può essere misurata in modo riproducibile con un **obiettivo di precisione intermedia CV pari al 20%**.

LoQ	7,86 pg/mL
-----	------------

SPECIFICITÀ ANALITICA

SOSTANZE INTERFERENTI

Le sostanze potenzialmente interferenti sono state determinate secondo le linee guida dei documenti CLSI EP07 ed EP37. Le sostanze testate per il loro potenziale di interferenza sulle prestazioni del saggio (vedere **Tabella**) sono state aggiunte a **2 diversi campioni di siero umano** con concentrazioni di calcitonina comprese tra 17 e 419 pg/mL. **Alle concentrazioni previste nella popolazione di pazienti prevista e indicate nella seguente Tabella, non è stata evidenziata interferenza significativa**, definita come **differenza di concentrazione ammissibile** tra campioni con e senza l'interferente **<15%**:

Sostanza interferente	Concentrazioni analizzate
Bilirubina coniugata	0,4 - 2,0 mg/dL
Cloruro di calcio	9 - 12 mg/dL
Glucosio	40 - 220 mg/dL
Fattore reumatoide	20 - 200 UI/mL
Colesterolo totale	150 - 220 mg/dL
Trigliceridi	100 - 250 mg/dL
Emoglobina	250 - 500 mg/dL
Acido acetilsalicilico	20 - 40 mg/dL
Paracetamolo	10 - 30 µg/mL
Prednisolone	3 - 30 µg/mL

Carbimazolo	3 - 300 µg/mL
Dacarbazina	0.8 - 8 µg/mL
Doxorubicina	640 - 1.920 ng/mL
Propiltiouracile	5 - 10 µg/mL
Vandetanib	500 - 1.000 ng/mL

Per la bilirubina non coniugata, è stata osservata un'interferenza a 15 mg/dL solo nel caso del campione 1 (circa 50 pg/mL). Tuttavia, i valori di riferimento tipici per la bilirubina non coniugata nell'uomo sono

0,2 - 0,8 mg/dL e non è stata osservata alcuna interferenza a 2 mg/dL. Di conseguenza, si raccomanda **cautela** nell'effettuare la determinazione della calcitonina **in pazienti affetti da iperbilirubinemia**.

SOSTANZE A REAZIONE CROCIATA

Le sostanze potenzialmente a reazione crociata (ovvero interferenti strutturalmente simili all'antigene di interesse) sono state testate secondo le linee guida del documento CLSI EP07. Le sostanze analizzate per valutarne il potenziale di interferenza con le prestazioni del saggio (vedere **Tabella**) sono state aggiunte a **2 diversi campioni di siero umano** con concentrazioni di calcitonina comprese tra 46 e 346 pg/mL. **Alle concentrazioni indicate nella tabella seguente, non è stata osservata reazione crociata**, intesa come **differenza di concentrazione ammissibile** tra campioni con e senza

la sostanza a reazione crociata, **rispetto alla concentrazione della sostanza stessa, inferiore al 15%**.

Sostanza interferente	Concentrazioni analizzate
Calcitonina di salmone	0.01 - 0.10 - 1 µg/mL
α-CGRP	0.01 - 0.10 - 1 µg/mL
Calcitonina-carboxipeptide I (CCP-I)	0.01 - 0.10 - 1 µg/mL
Aminoprocaltionina	0.01 - 0.10 - 1 µg/mL
Procalcitonina	0.01 - 0.10 - 1 µg/mL

TRACCIABILITÀ METROLOGICA DEI VALORI DEI MATERIALI DI CALIBRAZIONE E DI CONTROLLO

Il kit CT-U.S.-IRMA è calibrato rispetto allo standard internazionale dell'OMS per la calcitonina (umana) NIBSC 89/620. Questa calibrazione viene verificata regolarmente mediante analisi di regressione e confronto con i risultati teoricamente attesi utilizzando 1 lotto di reagenti.

I risultati della misurazione della calcitonina sono espressi in pg/mL.

L'incertezza dei valori assegnati ai calibratori del kit CT-U.S.-IRMA è %ru(y) = 18,36%.

INTERVALLO DI MISURA DEL SAGGIO

LINEARITÀ

Il kit è stato testato per la linearità da **8 a 700 pg/mL** e si è dimostrato **lineare** con una **non linearità massima consentita del 10%**, secondo le linee guida del documento CLSI EP06.

EFFETTO GANCIO AD ALTE DOSI

Secondo le linee guida del documento CLSI EP34, non si osserva alcun effetto gancio ad alte dosi **fino a 1.000.000 pg/mL**, valore superiore alla massima concentrazione riscontrabile nella pratica clinica.

DEFINIZIONE DEL VALORE SOGLIA DEL SAGGIO

Il valore soglia del saggio è stato determinato, sulla base di una ricerca bibliografica, come pari a 13,69 pg/mL (Meghelli *et al.*, 2018).

12. CARATTERISTICHE DI PRESTAZIONE CLINICA

INTERVALLO DI RIFERIMENTO

È stato stabilito un intervallo di riferimento basato su **campioni di siero umano provenienti da 192 individui presumibilmente sani**.

Le caratteristiche dell'intervallo di riferimento sono riportate nella seguente **Tabella**:

Identificazione	N	Media (pg/mL)	Median a (pg/mL)	SD (pg/mL)	Limite superiore di riferimento al 95% (pg/mL)	90% CI (pg/mL)
Individui presumibilmente sani	192	4.58	3.90	2.70	10.93	8.90 - 12.26

In questa sezione sono riportati dati rappresentativi sulle prestazioni. I risultati ottenuti nei singoli laboratori possono variare.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I valori dell'analita devono essere valutati in combinazione con i sintomi clinici e/o altri parametri di laboratorio. I valori superiori al limite superiore di riferimento del 95%, come indicato nella tabella sopra riportata, devono essere considerati patologici in relazione all'uso previsto e tenendo conto delle limitazioni.

Nota: Si raccomanda che ogni laboratorio stabilisca il proprio intervallo di riferimento sulla base di popolazioni di pazienti rappresentative e/o verifichi la validità dei dati del kit di analisi commerciale del produttore.

SPECIFICITÀ E SENSIBILITÀ DIAGNOSTICHE

Diversi studi supportano l'uso del test CT con il kit CT-U.S.-IRMA come ausilio nella diagnosi di CMT. Infatti, lo studio di Meghelli *et al.* (Meghelli *et al.*, 2018) riporta prestazioni cliniche di alta qualità, in particolare un'elevata specificità (98%) e sensibilità (83%). Il vantaggio dell'utilizzo delle misurazioni TC (e in particolare del kit CT-U.S.-IRMA) rispetto ad altre tecniche diagnostiche per il CMT è stato confermato da Hahm *et al.* (Hahm *et al.*, 2001). Essi hanno calcolato valori soglia coerenti con la letteratura per altri dispositivi di misurazione TC (Hahm *et al.*, 2001). Infine, Vardarli *et al.* (Vardarli *et al.*, 2021) mostrano indicatori di prestazione clinica elevati, quali la sensibilità (0,99), la specificità (0,99), il rapporto di verosimiglianza positivo (72,4) e il rapporto di verosimiglianza negativo (0,01).

Anche il secondo beneficio clinico previsto dal kit CT-U.S.-IRMA, ovvero il follow-up post-operatorio del CMT, è dimostrato in letteratura. In particolare, Barbet *et al.* (Barbet *et al.*, 2005) dimostrano che il kit CT-U.S.-IRMA è in grado di fornire tempi di raddoppio della soglia in linea con quelli riportati in letteratura per altri dispositivi, dimostrando così la rilevanza clinica sia del tempo di CT che del kit CT-U.S.-IRMA. Lo stesso vale per il lavoro di Cho *et al.* (Cho *et al.*, 2016) e Jung *et al.* (Jung *et al.*, 2016) riguardo alle soglie post-operatorie per la recidiva strutturale e la remissione biochimica.

13. AVVISO IMPORTANTE

Qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo deve essere segnalato a DIAsource ImmunoAssays S.A. e all'Autorità Competente del paese in cui l'utente e/o il paziente risiede.

Il riassunto della sicurezza e delle prestazioni è disponibile su richiesta.

14. BIBLIOGRAFIA

Barbet, J., Campion, L., Kraeber-Bodéré, F., Chatal, J.-F., & GTE Study Group. (2005). Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(11), 6077–6084. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0044>

Cho, Y. Y., Jang, H. W., Jang, J. Y., Kim, T. H., Choe, J.-H., Kim, J.-H., Kim, J. S., Kim, S. W., & Chung, J.

H. (2016). Clinical outcomes of patients with hypercalcitoninemia after initial treatment for medullary thyroid cancer and postoperative serum calcitonin cutoffs for predicting structural recurrence. *Head & Neck*, 38(10), 1501–1508. <https://doi.org/10.1002/hed.24469>

Costante, G., & Meringolo, D. (2020). Calcitonin as a biomarker of C cell disease: Recent achievements and current challenges. *Endocrine*, 67(2), 273–280. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02183-6>

Fugazzola, L. (2023). Medullary thyroid cancer—An update. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(1), 101655. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101655>

Garó, M. L., Campennì, A., Petranovic-Ovcaricek, P., D'Aurizio, F., & Giovanella, L. (2022). Evolution of thyroid cancer biomarkers: From laboratory test to patients' clinical management. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(5), 935–945. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1087>

Guder, W. G., da Fonseca-Wolheim F., Heil W., Schmitt Y., Töpfer G., Wisser H., & Zawta B. (2001). Quality of diagnostic samples - Recommendations of the working group on preanalytical quality of the German society for clinical chemistry and laboratory medicine. Darmstadt: GIT.

Hahm, J. R., Lee, M. S., Min, Y. K., Lee, M. K., Kim, K. W., Nam, S. J., Yang, J. H., & Chung, J. H.

(2001). Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 11(1), 73–80. <https://doi.org/10.1089/10507250150500694>

Jung, K. Y., Kim, S.-M., Yoo, W. S., Kim, B.-W., Lee, Y. S., Kim, K. W., Lee, K. E., Jeong, J. J., Nam, K.-H.,

Lee, S. H., Hah, J. H., Chung, W. Y., Yi, K. H., Park, D. J., Youn, Y.-K., Sung, M.-W., Cho, B. Y., Park, C.

S., Park, Y. J., & Chang, H.-S. (2016). Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: A large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clinical Endocrinology*, 84(4), 587–597. <https://doi.org/10.1111/cen.12852>

Kiriakopoulos, A., Giannakis, P., & Menenakos, E. (2022). Calcitonin: Current concepts and differential diagnosis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 13, 20420188221099344. <https://doi.org/10.1177/20420188221099344>

Leimbach, R. D., Hoang, T. D., & Shakir, M. K. M. (2021). Diagnostic Challenges of Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology*, 99(7), 422–432. <https://doi.org/10.1159/000515373>

Li, S.-Y., Ding, Y.-Q., Si, Y.-L., Ye, M.-J., Xu, C.-M., & Qi, X.-P. (2020). 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 543246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.543246>

Meghelli, A. M., Khelil, N. E. H., & Berber, N. (2018). Thyrocalcitonin assay: Comparison of two immuno-radiometric kits, IRMA hCT cisbio International vs IRMA hCT beckman-coulter. *Endocrinol Metab*, 6(1), 1–4.

Pelizzo, M. R., Mazza, E. I., Mian, C., & Merante Boschini, I. (2023). Medullary thyroid carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 23(9), 943–957. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2247566>

Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard BA, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., & Williams, G. R. (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81(s1), 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>

Piticchio, T., Frasca, F., & Trimboli, P. (2023). Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 24(4), 685–694. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09811-7>

Soh, S. B., & Aw, T. C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions—Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>

Thomas, C. M., Asa, S. L., Ezzat, S., Sawka, A. M., & Goldstein, D. (2019). Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 26(5), 338–344. <https://doi.org/10.3747/co.26.5539>

van Treijen, M. J. C., de Vries, L. H., Hertog, D., Vriens, M. R., Verrijn Stuart, A. A., van Nesselrooij, B.

P. M., & Valk, G. D. (2000). Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrière, ... D. P. Wilson (Eds.), Endotext. MDTText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481898/>

Vardarli, I., Weber, M., Weidemann, F., Führer, D., Herrmann, K., & Görges, R. (2021). Diagnostic accuracy of routine calcitonin measurement for the detection of medullary thyroid carcinoma in the management of patients with nodular thyroid disease: A meta-analysis. *Endocrine Connections*, 10(3), 358–370. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0030>

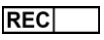
Verbeek, H. H., de Groot, J. W. B., Sluiter, W. J., Muller Kobold, A. C., van den Heuvel, E. R., Plukker, J. T., & Links, T. P. (2020). Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD010159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010159.pub2>

Zarkesh, M., Arab, N., Tavangar, S. M., Nozhat, Z., Fanaei, S. M., & Hedayati, M. (2022). Utilizing the circulating tumor markers in diagnosis and management of medullary thyroid cancer. *Pathology, Research and Practice*, 229, 153694. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153694>

15. SIMBOLI

I simboli utilizzati nelle istruzioni per l'uso e nell'etichettatura del kit DiaSource CT-U.S.-IRMA sono riassunti nella tabella seguente, ad eccezione dei simboli relativi ai componenti del kit presenti nella sezione "4. MATERIALE FORNITO":

Simbolo	Titolo	Descrizione
	Produttore	Indica il produttore del dispositivo medico. Questo simbolo è accompagnato dal nome e dall'indirizzo del produttore adiacenti al simbolo.
	Data di fabbricazione	Indica la data in cui il dispositivo medico è stato fabbricato. La data è espressa nel formato AAAA-MM-GG.
	Data di scadenza	Indica la data oltre la quale il dispositivo medico non deve più essere utilizzato. La data è espressa nel formato AAAA-MM-GG.
	Numero di lotto	Indica il numero di lotto del produttore.
	Numero di catalogo	Indica il numero di catalogo del produttore.
	Limite di temperatura	Indica le temperature minima e massima alle quali il dispositivo medico può essere esposto in sicurezza, ad es. da 2 °C a 8 °C.
	Rischi biologici	Indica che esistono potenziali rischi biologici associati al dispositivo medico.
	Non riutilizzare	Indica un componente o un kit destinato all'uso monouso.

	Consultare le istruzioni per l'uso	Indica che è necessario consultare le istruzioni per l'uso.
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>	Indica un dispositivo medico destinato all'uso come dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i> .
	Contiene sufficiente per	Indica il numero totale di test che possono essere eseguiti con il dispositivo medico, ad es. 96.
	Non destinato all'autodiagnostica	Indica che il prodotto non può essere utilizzato dal paziente stesso, ma deve essere utilizzato in laboratorio.
	Traduzione	Indica che le informazioni originali del dispositivo medico sono state tradotte in aggiunta o in sostituzione delle informazioni originali.
	Marcatura CE	Marcatura di conformità CE ai sensi del Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medici per la diagnostica <i>in vitro</i> , con numero di registrazione dell'organismo notificato.
	Identificazione e univoca del dispositivo	Indica un supporto che contiene informazioni relative a un identificativo univoco del dispositivo.
	Prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano	Indica un dispositivo medico per la diagnostica <i>in vitro</i> che contiene o incorpora prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano.
	Prodotti biologici di origine animale	Indica un dispositivo medico per la diagnostica <i>in vitro</i> che contiene tessuti o cellule biologiche, o elementi derivati di origine animale.
	Prodotto liofilizzato	Indica che il prodotto è liofilizzato.
	Ricostituzione	Indica che il prodotto deve essere ricostituito nel volume indicato nel riquadro a destra.
	Radioattivo	Indica la presenza di una sostanza radioattiva.
	Irritante, sensibilizzante, nocivo	Si tratta di sostanze che, assorbite attraverso la pelle, possono dare origine a una reazione di ipersensibilizzazione (ipersensibilità) tale che una successiva esposizione alla sostanza o al preparato causerà effetti avversi caratteristici.