

Chromogranin-A-RIA

REF KIPERB321



100

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](https://www.DiaSource-diagnostics.com)



DIAsource ImmunoAssays S.A.

Rue du Bosquet, 2

1348 Louvain-la-Neuve (Belgium)

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

Versione: 1.0

Data: 14.08.2026. - Questa versione sostituisce tutte le precedenti istruzioni per l'uso.

Modifiche al contenuto rispetto alla versione precedente:

Numero di versione	Modifiche rispetto alla versione precedente
1	• Ristrutturato e riformulato per una maggiore chiarezza e allineamento con i requisiti del "Regolamento sui dispositivi medici 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.

Chromogranin-A-RIA KIPERB321

Questo dispositivo è un test immunologico radiometrico (precipitazione) per la determinazione quantitativa della cromogranina A (CgA) nel siero umano.

SOLO PER USO PROFESSIONALE

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEL DOSAGGIO

Principio del test	radiometrico
Tipo di campione	siero
Volume del campione	100 µL (diluito 10 volte)
Tempo di incubazione	20-24 ore + 30-60 min a 2-8 °C
I risultati sono riportati in	nmol/L
Intervallo di misurazione lineare diretto	2,2 - 70 nmol/L
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

DiaSource Chromogranin-A-RIA è un test radioimmunologico (RIA) non automatizzato destinato alla misurazione quantitativa della cromogranina-A (CgA) nel siero umano da parte di professionisti qualificati presso laboratori medici.

Il dispositivo medico diagnostico *in vitro* è destinato ad essere utilizzato come ausilio nella diagnosi, nel monitoraggio e nel follow-up post-operatorio dei tumori neuroendocrini (NET).

La misurazione della CgA è utile nei pazienti con NET sospetti o confermati.

2. INFORMAZIONI GENERALI

Un tumore neuroendocrino è una neoplasia eterogenea che origina dalle cellule neuroendocrine del sistema endocrino diffuso e che secerne una serie di sostanze (Bevere *et al.*, 2023; Komarnicki *et al.*, 2022; Ciobanu *et al.*, 2021; Regolo *et al.*, 2023; Koffas *et al.*, 2023; Mukherjee *et al.*, 2024). Tra queste, la cromogranina-A (CgA) è una glicoproteina di 439 aminoacidi appartenente alla famiglia delle granine, rilasciata insieme agli ormoni peptidici e alle ammine biogene come parte del sistema neuroendocrino (Bevere *et al.*, 2023; Komarnicki *et al.*, 2022; Ciobanu *et al.*, 2021; Koffas *et al.*, 2023).

Pertanto, rappresenta un marcatore ad ampio spettro per le NET sia nei tumori funzionanti che in quelli non funzionanti, mostrando sensibilità e specificità variabili (rispettivamente comprese tra il 42-93% e il 56-100%) a seconda del tipo, della sede e del carico tumorale (Komarnicki *et al.*, 2022; Koffas *et al.*, 2023). Inoltre, la CgA mostra grande utilità nel monitoraggio della progressione della malattia e della risposta al trattamento, nonché nella previsione delle recidive (Komarnicki *et al.*, 2022).

La cascata diagnostica dovrebbe essere avviata non appena sussiste un sospetto clinico. L'iter diagnostico iniziale comprende la valutazione di peptidi ormonali quali la cromogranina A e, in pazienti selezionati con sintomi indicativi di una specifica sindrome endocrina, il marcatore specifico in questione (sebbene tale aspetto non sarà trattato in questa sede). L'imaging radiologico e funzionale viene quindi utilizzato per integrare l'approccio diagnostico, nonché per valutare l'estensione della malattia (stadiazione), valutare la risposta alla terapia e localizzare la sede primaria. In definitiva, il gold standard della diagnosi rimane l'istopatologia (Regolo *et al.*, 2023; Koffas *et al.*, 2023).

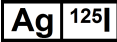
3. PRINCIPIO DEL DOSAGGIO

Il principio di funzionamento del dosaggio radioimmunologico (RIA) per precipitazione si basa sulla competizione tra l'antigene radioattivo e quello non radioattivo per un numero fisso di siti di legame dell'anticorpo. La quantità di ^{125}I -marcato analita che si lega all'anticorpo è inversamente proporzionale alla concentrazione dell'analita non marcato presente.

L'analita legato all'anticorpo viene separato dalla frazione non legata utilizzando una tecnica di precipitazione a doppio anticorpo (DA). La radioattività dei precipitati (corrispondente alla frazione di analita marcato con ^{125}I legato all'anticorpo) viene misurata con un contatore gamma.

4. MATERIALE FORNITO

Il kit Chromogranin-A-RIA comprende i seguenti componenti principali:

Nome	Simbolo	Colore dell'etichetta	Origine	Descrizione	Ricostruzione
Tracciante (iodio-125 Ag)		Rosso		1 fiala (12,5 mL) di ¹²⁵ I cromogranina A umana ricombinante marcata con iodio (56 kBq) in soluzione salina tamponata con fosfato, contenente albumina sierica bovina e azoturo di sodio (< 0,1%).	Pronto all'uso.
Antisiero		Blu		1 fiala di antisiero di coniglio liofilizzato contro la cromogranina A umana (aminoacidi 116-439) in soluzione salina tamponata con fosfato e albumina sierica bovina.	Aggiungere 11 mL di acqua distillata.
DASP		Verde		1 fiala (52 mL) di Anti-Ig di coniglio accoppiato a particelle di cellulosa in soluzione salina tamponata con fosfato, contenente albumina sierica bovina e azoturo di sodio (< 0,1%).	Pronto all'uso.
Calibratore		Giallo		1 fiala di calibratore liofilizzato in soluzione salina tamponata con fosfato contenente CgA ricombinante, albumina sierica bovina e azoturo di sodio (< 0,1%).	Riconstituire con acqua distillata nella quantità indicata sull'etichetta della fiala.
Controllo 1		Grigio		1 fiala di CgA ricombinante liofilizzato in soluzione salina tamponata con fosfato contenente albumina sierica bovina e azoturo di sodio (< 0,1%). Vedere il valore esatto sull'etichetta della fiala.	Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
Controllo 2		Grigio		1 fiala di CgA ricombinante liofilizzato in soluzione salina tamponata con fosfato contenente albumina sierica bovina e azoturo di sodio (< 0,1%). Vedere il valore esatto sull'etichetta della fiala.	Aggiungere 1 mL di acqua distillata.

Nome	Simbolo	Colore dell'etichetta	Origine	Descrizione	Ricostruzione
Tampone di analisi		Nero		1 fiala (50 mL) di soluzione salina tamponata con fosfato contenente albumina sierica bovina e azoturo di sodio (< 0,1%). Da utilizzare per la diluizione dei campioni, la preparazione dei calibratori di lavoro e la sostituzione dell'antisiero nei controlli di legame non specifico.	Pronto all'uso.

5. MATERIALE NON FORNITO

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

- Pipette per il dosaggio preciso di diversi volumi (si raccomanda l'uso di pipette di precisione con puntali monouso in plastica)
- Provette monouso in polistirene: 11-13 x 55 mm
- Miscelatore a vortice
- Acqua distillata
- Centrifuga refrigerata, con una forza centrifuga minima di 1700 x g
- È possibile utilizzare qualsiasi contatore gamma in grado di misurare la radiazione dello iodio-125 (con una resa minima del 70%)
- Sistema di aspirazione

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:

- Il prelievo dei campioni viene effettuato in conformità con le Buone Pratiche di Laboratorio Clinico (GCLP).
- Il prelievo di sangue umano viene effettuato tramite venipuntura in provette rosse senza additivi o in provette contenenti un attivatore della coagulazione.
- Lasciare che i campioni di siero si coagulino completamente prima della centrifugazione.
- Il siero umano deve essere separato tempestivamente dalle cellule ematiche, preferibilmente in una centrifuga refrigerata.
- È necessario evitare ripetuti cicli di congelamento e scongelamento.
- Se si prevede o si sa che un campione abbia una concentrazione superiore a quella del calibratore più concentrato, esso deve essere diluito con il tampone di dosaggio in modo che la sua concentrazione rientri nell'intervallo di misurazione.

Questi dati sulla stabilità dei campioni di siero umano sono forniti a titolo indicativo (Thirkettle *et al.*, 2023):

Temperatura	Ora
Temperatura ambiente (20 - 25 °C)	24 ore
Refrigerato (2 - 8 °C)	3 giorni
Congelato (preferibile) (-20 °C)	7 giorni

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:

Nome	Temperatura di conservazione dopo la prima apertura	Istruzioni per l'uso
Tracciante (iodio-125 Ag)	da 2 a 8 °C	• Conservare nella fiala originale, ben chiusa. • È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo.
Antisiero	da 2 a 8 °C	• Conservare nella fiala originale, ben chiusa.
DASP	da 2 a 8 °C	• Conservare nella fiala originale, ben chiusa. • Agitare continuamente durante il pipettaggio.
Calibratore	-20 °C o a temperatura inferiore.	• Congelare immediatamente dopo l'uso. • È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo. • Conservare nella fiala originale, ben chiusa.
Controllo 1	-20 °C o a temperatura inferiore.	• Congelare immediatamente dopo l'uso. • È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo. • Conservare nella fiala originale, ben chiusa.
Controllo 2	-20 °C o a temperatura inferiore.	• Congelare immediatamente dopo l'uso.

Nome	Temperatura di conservazione dopo la prima apertura	Istruzioni per l'uso
		• È consentito un solo ciclo di congelamento-scongelo. • Conservare nella fiala originale, ben chiusa.
Tampone di analisi	da 2 a 8 °C	• Conservare nella fiala originale, ben chiusa.

8. PROCEDURA DI ANALISI

UTENTI PREVISTI

Il dispositivo deve essere utilizzato esclusivamente da professionisti qualificati in laboratori medici dotati di procedure di sicurezza relative alle sostanze radioattive, in conformità con le normative locali.

CONSIDERAZIONI SULLA QUALITÀ

- Non utilizzare il kit o i suoi componenti dopo la data di scadenza.
- Non mescolare componenti provenienti da lotti diversi dello stesso kit.
- Portare tutti i reagenti a temperatura ambiente (da 18 °C a 25 °C) per 15 minuti prima dell'uso.
- Miscelare accuratamente tutti i reagenti e i campioni agitando delicatamente o ruotando il provetta.
- Per evitare la contaminazione incrociata, utilizzare una punta monouso pulita per l'aggiunta di ciascun reagente e campione.
- Le pipette ad alta precisione o le apparecchiature di pipettatura automatizzate migliorano la precisione del test.
- Rispettare i tempi di incubazione.
- Preparare una curva di calibrazione per ogni serie di analisi; non utilizzare i dati delle 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 sottoposto a un nuovo test.
- I campioni dei pazienti con una concentrazione inferiore al LoQ devono essere classificati come "< LoQ". Il risultato non deve essere estrapolato.
- L'acqua utilizzata per la ricostituzione dei reagenti liofilizzati deve essere distillata mediante un apparecchio interamente in vetro oppure avere un grado di purezza equivalente. Ricostituire il contenuto delle fiale mediante delicate inversioni, evitando la formazione di schiuma.

PREPARAZIONE DEI REAGENTI

- **Tracciante (iodio-125 Ag)**
Pronto all'uso.
- **Antisiero**
Aggiungere 11 mL di acqua distillata.
- **DASP**
Pronto all'uso.

- **Calibratore**
Riconstituire con acqua distillata nella quantità indicata sull'etichetta della fiala.
- **Controllo 1**
Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
- **Controllo 2**
Aggiungere 1 mL di acqua distillata.
- **Tampone di analisi**
Pronto all'uso.

PROCEDURA

1. Portare i reagenti a temperatura ambiente prima dell'uso.
2. Ricostituire i reagenti liofilizzati secondo le istruzioni.
3. Etichettare le provette in duplicato per conteggi totali (TC), legame non specifico (NSB), calibratori da 0 a 6, controlli e campioni.
4. Preparare i calibratori di lavoro della cromogranina A diluendo il **calibratore unico** da 14 nmol/L con il tampone di analisi secondo le seguenti indicazioni (conservare a -20 °C o a temperature inferiori se riutilizzato):
 - a/ **Calibratore 6** = 0,40 mL di calibratore 14 nmol/L + 0,40 mL di tampone di analisi = 7,00 nmol/L.
 - b/ **Calibratore 5** = 0,40 mL di calibratore 7,00 nmol/L + 0,40 mL di tampone di analisi = 3,50 nmol/L.
 - c/ **Calibratore 4** = 0,40 mL di calibratore 3,50 nmol/L + 0,40 mL di tampone di analisi = 1,75 nmol/L.
 - d/ **Calibratore 3** = 0,40 mL di calibratore 1,75 nmol/L + 0,40 mL di tampone di analisi = 0,88 nmol/L.
 - e/ **Calibratore 2** = 0,40 mL di calibratore 0,88 nmol/L + 0,40 mL di tampone di analisi = 0,44 nmol/L.
 - f/ **Calibratore 1** = 0,40 mL di calibratore 0,44 nmol/L + 0,40 mL di tampone di analisi = 0,22 nmol/L.
 - g/ **Calibratore 0** = tampone di analisi = 0 nmol/L.
5. **Diluire i campioni** in rapporto 1:10 con il tampone di analisi (ad es. 50 µL di campione e 450 µL di tampone di analisi). Miscelare accuratamente con il vortex.
6. Dispensare **100 µL** di calibratori (0,00-7,00 nmol/L), campioni diluiti e controlli nelle rispettive provette.
7. Versare **200 µL** di tampone di analisi nelle provette NSB.
8. Aggiungere **100 µL** di tracciante (¹²⁵I-Cromogranina A) in tutte le provette. Le provette TC vengono tappate e messe da parte fino alla fase 15.
9. Aggiungere **100 µL** di antisiero in tutte le provette tranne quelle contrassegnate con NSB e TC

10. Agitare separatamente ogni provetta con un vortex e incubare per **20-24 ore** a **2-8 °C**.
11. Aggiungere **500 µL** di **fase solida a doppio anticorpo ben miscelata** in tutte le provette tranne quelle TC. **Questo reagente deve essere agitato continuamente con un agitatore magnetico durante il pipettaggio.**
12. Agitare **con cura** con un vortex ogni provetta separatamente e incubare per **30-60 min** a **2-8 °C**.
13. Centrifugare per **15 minuti** a un minimo di **1700 x g** a **4 °C**.
14. Aspirare il surnatante **immediatamente** dopo la centrifugazione.
15. Contare tutti i tubi, compresi i tubi TC, in un contatore gamma per **1 minuto**.

SINTESI DEL PROTOCOLLO

PASSI	CONTI TOTALI (μL)	NSB (μL)	CALIBRATORE 0 (μL)	CALIBRATORI 1-6 / CONTROLLI (μL)		CAMPIONI (μL)
Tampone di analisi	-	200 μL	100 μL	-		-
Calibratori/Controlli	-	-	-	100 μL		-
Campioni diluiti 10 volte	-	-	-	-		100 μL
Tracciante	100 μL					
Antisiero	-	-	100 μL	100 μL	100 μL	
Incubazione	Miscelare con il Vortex e incubare per 20-24 ore a 2-8 °C.					
Fase solida a doppio anticorpo	-	500 μL				
Incubazione	Miscelare con il Vortex e incubare per 30-60 minuti a 2-8 °C.					
Separazione	Centrifugare per 15 min (1700 g a 4 °C). Aspirare il surnatante.					
Conteggio	Effettuare il conteggio dei tubi per 1 minuto.					

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 il tasso di conteggio medio (cpm) delle provette di legame non specifico (NSB) e sottrarlo dal tasso di conteggio medio (cpm) del calibratore, del campione e delle provette di controllo (B), nonché dal conteggio totale (TC).
2. Calcolare la percentuale $(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB})$ per i calibratori, i campioni e i controlli.
3. Una curva di calibrazione viene generata tracciando la percentuale $(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB})$ (ordinata) rispetto alla concentrazione dei calibratori (ascissa).
4. Interpolare le concentrazioni dell'analita nei campioni e nei controlli a partire dalla curva di calibrazione generata. L'elaborazione dei dati assistita da computer semplificherà questi calcoli. Se si intende utilizzare l'elaborazione automatica dei risultati, si raccomanda l'adattamento della curva mediante una funzione logistica a 4 parametri.
5. Moltiplicare per 10 il risultato del test del campione.

ESEMPIO DI CURVA STANDARD

I dati riportati di seguito hanno solo scopo illustrativo e non devono mai essere utilizzati in sostituzione della curva di calibrazione in tempo reale.

		cpm	$(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB}) \times 100 (\%)$
Conteggio totale		24658,0	/
Legame non specifico		617,7	/
Calibratori (nmol/L)	0,0	13207,0	52,37
	0,22	11819,7	46,60
	0,44	11354,0	44,66
	0,88	9950,0	38,82
	1,75	8113,0	31,18
	3,50	5756,3	21,37
	7,00	4069,0	14,36

9. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

	Descrizione
	Consultare le istruzioni per l'uso (IFU).
	Questo kit contiene ^{125}I (emivita: 60 giorni), che emette radiazioni ionizzanti X (28 keV) e γ (35,5 keV). Questo prodotto radioattivo può essere ceduto e utilizzato solo da persone autorizzate; l'acquisto, lo stoccaggio, l'uso e lo scambio di prodotti radioattivi sono soggetti alla legislazione del 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 dai normali percorsi di transito. Nel laboratorio deve essere tenuto un registro di ricezione e stoccaggio dei materiali radioattivi. Le attrezzature e la vetreria di laboratorio, che potrebbero essere contaminate da sostanze radioattive, devono essere separate per prevenire la contaminazione incrociata tra diversi radioisotopi. Eventuali fuoriuscite di sostanze radioattive devono essere rimosse immediatamente in conformità con le procedure di sicurezza radiologica. I rifiuti radioattivi devono essere smaltiti in conformità con le normative locali e le linee guida delle autorità aventi giurisdizione sul laboratorio. Il rispetto delle norme fondamentali di sicurezza radiologica garantisce una protezione adeguata.
	Tutti i prodotti di origine animale e i loro derivati sono stati ottenuti da animali sani . I componenti di origine bovina provengono da paesi in cui non sono stati segnalati casi di encefalopatia spongiforme bovina (BSE). Tuttavia, i componenti contenenti sostanze di origine animale devono essere considerati potenzialmente infettivi .
	Questo prodotto contiene concentrazioni di azide inferiori al livello di pericolo; tuttavia, il contatto ripetuto con piombo e rame, comunemente presenti negli scarichi idraulici, può portare alla formazione di composti sensibili agli urti. L'azide di sodio forma composti esplosivi con i metalli pesanti.
	Si prega di non fumare, bere, mangiare o applicare cosmetici nell'area di lavoro.
	Per ulteriori informazioni, consultare la scheda di sicurezza (MSDS) .
	Attenersi alle precauzioni di sicurezza e alle tecniche di laboratorio generalmente riconosciute durante la manipolazione dei reagenti e dei campioni dei pazienti.
	Non utilizzare oltre la data di scadenza indicata sull'etichetta (formato AAAA-MM-GG).
	I reagenti provenienti da lotti diversi dello stesso kit non devono essere mescolati .
	La concentrazione dell'analita in un determinato campione prelevato da un paziente, determinata mediante test di diversi produttori , può variare a causa delle differenze nei metodi analitici, nella calibrazione e nella specificità dei reagenti . I valori misurati con test di diversi produttori non possono essere utilizzati in modo intercambiabile .

10. LIMITAZIONI

- Questo prodotto **non** è destinato a essere utilizzato come **test diagnostico autonomo**. I risultati di questo test devono essere interpretati esclusivamente in combinazione con altre misure diagnostiche, i sintomi e la valutazione clinica.
- I componenti del kit sono stabili fino alla data di scadenza se conservati nelle condizioni di conservazione indicate e possono essere **riutilizzati una sola volta**.
Preparare una **curva di calibrazione per ogni analisi**, non utilizzare i dati delle analisi precedenti.
Eventuali alterazioni nell'aspetto fisico dei reagenti del kit possono indicare instabilità o deterioramento, che potrebbero comprometterne le prestazioni. In tal caso, i reagenti del kit **non devono più essere riutilizzati**.
- **Gli anticorpi eterofili** presenti nel sangue umano possono reagire con le immunoglobuline dei reagenti, interferendo con *i test immunologici in vitro*.
I pazienti abitualmente **esposti ad animali o a prodotti derivati dal siero animale** possono essere soggetti a tale interferenza e **si possono osservare valori anomali in caso di presenza di anticorpi eterofili**. Valutare attentamente i risultati dei pazienti in cui si sospetta la presenza di tali anticorpi.
Se i risultati non sono coerenti con altre osservazioni cliniche, è necessario richiedere ulteriori informazioni prima di formulare una diagnosi.
- Nel contesto del **follow-up del paziente**, i risultati della CgA devono essere interpretati con **cautela** e tenendo conto dello stato clinico del paziente. La variabilità osservata nei livelli di CgA può essere influenzata in parte dalla **riproducibilità analitica del test**.

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

In assenza di una procedura di misurazione di riferimento riconosciuta o di materiale di riferimento certificato, la precisione è stata valutata attraverso **la concordanza con un metodo di confronto**.

È stato condotto uno studio di confronto tra il test DiaSource Chromogranin-A-RIA e un altro test immunologico disponibile in commercio per la misurazione della CgA, utilizzando **30 campioni di siero umano nativo**. I campioni sono stati classificati come positivi o negativi in base ai rispettivi valori di cut-off dei test. La **percentuale di concordanza positiva (PPA) è stata del 100%** (IC al 95%: [85,7–100]), mentre la **percentuale di concordanza negativa (NPA) è stata dell'85,7%** (IC al 95%: [48,7–97,4]).

PRECISIONE DELLA MISURAZIONE

3 campioni di siero umano sono stati analizzati da **3 operatori** in **5 giorni**, con **2 analisi al giorno**, in **3 repliche** utilizzando **4 lotti di reagenti**, secondo le linee guida del documento CLSI EP05-A3.

I risultati di questo studio relativi ai campioni selezionati sono riassunti nella seguente **tabella**:

Lotto	Esempio	Media (nmol/L)	Ripetibilità (%CV)	Intra-laboratorio (%CV)	Riproducibilità (%CV)
A	1	3,69	12,8	16,0	24,9
	2	10,87	6,1	13,4	17,1
	3	33,09	9,2	15,1	16,3
B	1	3,65	13,8	16,8	24,0
	2	10,63	5,6	13,0	17,5
	3	32,71	5,3	12,2	14,7
C	1	3,93	7,7	13,1	21,4
	2	12,17	5,0	14,1	26,3
	3	31,06	5,1	13,9	28,3
D	1	3,95	6,8	12,3	23,5
	2	11,85	4,9	12,4	25,4
	3	31,29	4,7	15,0	30,3

SENSIBILITÀ ANALITICA

LIMITE DEL BLANCO (LoB)

Il limite di bianco (LoB) per il kit Chromogranin-A-RIA è pari a 0,26 nmol/L, determinato in conformità con le linee guida del documento CLSI EP17-A2. **Quattro campioni in bianco** (tampone di analisi) sono stati analizzati da **un operatore** in **5 repliche** per ciclo su **2 lotti di kit** per **3 giorni**.

LoB	0,26 nmol/L
------------	-------------

LIMITE DI RILEVABILITÀ (LoD)

Il limite di rilevabilità (LoD) per il kit Chromogranin-A-RIA è pari a 0,71 nmol/L, determinato in conformità con le linee guida del documento CLSI EP17-A2 e con percentuali di falsi positivi (α) inferiori al 5% e di falsi negativi (β) inferiori al 5%; sulla base di **360 determinazioni**, con **4 campioni in bianco** e **10 repliche a basso livello** (ovvero **4 campioni in bianco** su **5 repliche** per ciclo e **10 campioni di siero umano** con basso livello di cromogranina-A in **4 repliche** per ciclo, misurate da **1 operatore** su **2 lotti di kit** per **3 giorni**); e un limite di rilevabilità (LoB) di 0,26 nmol/L.

LoD	0,71 nmol/L
------------	-------------

LIMITE DI QUANTIFICAZIONE (LoQ)

Il limite di quantificazione (LoQ) per il kit Chromogranin-A-RIA è pari a 1,01 nmol/L, determinato in conformità con le linee guida del documento CLSI EP17, sulla base di **240 determinazioni** (ovvero **10 campioni di siero umano** con bassi livelli di cromogranina-A, misurati da **1 operatore** in **4 repliche** per ciclo su **2 lotti del kit** per **3 giorni**); il LoQ è stato determinato come la concentrazione minima di cromogranina-A che può essere misurata in modo riproducibile con un **obiettivo di precisione intermedia (CV) del 25%**.

LoQ	1,01 nmol/L
-----	-------------

SPECIFICITÀ ANALITICA

SOSTANZE INTERFERENTI

Le sostanze potenzialmente interferenti sono state identificate secondo le linee guida dei documenti CLSI EP07 ed EP37. Le sostanze testate per il loro potenziale di interferenza con le prestazioni del test (vedere **Tabella**) sono state aggiunte a **3 diversi campioni di siero umano** con concentrazione di cromogranina-A compresa tra 2,25 e 41,69 nmol/L. È stato riscontrato che **non interferiscono alle concentrazioni previste nella popolazione di pazienti a cui è destinato il test e indicate** nella seguente **tabella**:

Sostanza interferente	Concentrazioni testate
Bilirubina coniugata	40 mg/dL
Bilirubina non coniugata	40 mg/dL
Glucosio	1000 mg/dL
Fattore reumatoide	100 IU/mL
Colesterolo totale	400 mg/dL
Trigliceridi	1500 mg/dL
Emoglobina	250 - 1000 mg/dL
Acido acetilsalilico	2,04 mg/dL
Paracetamolo	15,6 mg/dL
Ibuprofene	21,9 mg/dL
Omeprazolo	0,84 mg/dL
Ranitidina	1,05 mg/dL
Idrocortisone	30 µg/dL

SOSTANZE A REAZIONE CROCIATA

Le sostanze potenzialmente cross-reattive (ovvero interferenti strutturalmente simili all'antigene di interesse) sono state testate secondo le linee guida del documento CLSI EP07. Le sostanze analizzate per valutare il loro potenziale di interferenza con le prestazioni del test (vedere **Tabella**) sono state aggiunte a **3 diversi campioni di siero umano** con concentrazioni di cromogranina-A comprese tra 2,86 e 35,42 nmol/L. È stato riscontrato che **non presentavano reazioni crociate alle concentrazioni indicate** nella seguente **tabella**:

Sostanza interferente	Concentrazioni testate
Cromogranina B (CgB)	12,76 nmol/L
Cromogranina C (CgC)	12,76 nmol/L

TRACCIABILITÀ METROLOGICA DEI VALORI DEI MATERIALI DI CALIBRAZIONE E DI CONTROLLO

Il kit Chromogranin-A-RIA viene tarato utilizzando proteina cromogranina-A umana ricombinante disponibile in commercio. Tale taratura viene verificata regolarmente tramite analisi di regressione e confronto con i risultati teoricamente attesi, utilizzando un lotto di reagenti.

I risultati delle misurazioni dell'cromogranina A (CgA) sono espressi in nmol/L.

L'incertezza dei valori assegnati ai calibratori del kit Chromogranin-A-RIA è pari a %ru Cal = 15,7%.

INTERVALLO DI MISURA DEL SAGGIO

LINEARITÀ

Il kit è stato testato per la linearità nell'intervallo da 2,2 a 70 nmol/L e si è dimostrato lineare, con una non-linearità massima accettabile pari al 15%, in conformità alle linee guida del documento CLSI EP06.

DEFINIZIONE DEL VALORE SOGLIA DEL SAGGIO

Il valore di cut-off del test è stato determinato, sulla base di una ricerca bibliografica, pari a 4,7 nmol/L di concentrazione di cromogranina A (Belli *et al.*, 2009; Molina *et al.*, 2011; Stridsberg *et al.*, 2003; Hoej *et al.*, 2014).

12. CARATTERISTICHE DI PRESTAZIONE CLINICA

INTERVALLO DI RIFERIMENTO

È stato definito un intervallo di riferimento sulla base di **campioni di siero umano prelevati da 133 individui ritenuti sani**.

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

Identificazione	N	Valore medio (nmol/L)	Mediana (nmol/L)	Deviazione standard (nmol/L)	Limite superiore al 95% di riferimento (nmol/L)	IC al 90% (nmol/L)
Soggetti presumibilmente sani	133	2.820	2.600	0,878	4,46	3,90 - 5,00

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

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I valori degli analiti devono essere valutati in combinazione con i sintomi clinici e/o altri parametri di laboratorio. I valori superiori al limite di riferimento superiore 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 gruppi rappresentativi di pazienti e/o verifichi la validità dei dati forniti dal kit di analisi commerciale del produttore.

SPECIFICITÀ E SENSIBILITÀ DIAGNOSTICHE

Diversi studi sostengono l'utilizzo del test della cromogranina A (CgA) con il kit Chromogranin-A-RIA per la diagnosi, il monitoraggio e il follow-up post-operatorio dei tumori neuroendocrini (NET). In particolare, lo studio di Belli et al. (Belli et al., 2009) ha riportato elevate prestazioni cliniche, in particolare un'elevata specificità (100%) e sensibilità (92,3%) in diverse popolazioni, inclusi soggetti sani e pazienti con NET gastroenteropancreatici (GEP-NET) localizzati o metastatici. Questo studio ha evidenziato l'utilità della misurazione della CgA sia per la diagnosi che per il follow-up dei GEP-NET. Tuttavia, Molina et al. (Molina et al., 2011), in uno studio comparativo volto a valutare tre diversi test immunologici per la misurazione della CgA, hanno riportato una specificità (88%) e una sensibilità (65,2%) inferiori per il kit Chromogranin-A-RIA, indicando prestazioni diagnostiche più moderate ai fini della diagnosi e dello screening.

Poiché Glinicki et al. (Glinicki et al., 2015) hanno dimostrato una buona correlazione tra campioni di plasma e siero, sono stati presi in considerazione anche ulteriori studi clinici che utilizzavano il kit Chromogranin-A-RIA con campioni di plasma. Gli studi di Stridsberg et al. (Stridsberg et al., 2003) e Hoej et al. (Hoej et al., 2014) hanno ulteriormente dimostrato che la cromogranina A è un importante marcatore tumorale per i NET. Il primo studio ha riportato una sensibilità diagnostica del 93%, una specificità dell'88%, un valore predittivo positivo del 93% e un valore predittivo negativo dell'88%. Il secondo studio ha riportato una sensibilità del 79%; tuttavia, questo studio includeva solo pazienti affetti da NET e non prevedeva un gruppo di controllo.

Nel complesso, la media di questi risultati è coerente con la meta-analisi sulla CgA condotta da Yang et al. (Yang et al., 2015). Per quanto riguarda gli studi basati sul RIA inclusi in questa analisi, la misurazione della CgA nei pazienti affetti da NET e nei controlli sani ha dimostrato una sensibilità e una specificità aggregate pari rispettivamente a 0,74 e 0,95.

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

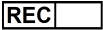
- Belli, Susana Haydée, Adriana Oneto, Claudio Aranda, et al. 2009. "Chromogranin A as a Biochemical Marker for the Management of Neuroendocrine Tumors: A Multicenter Study Developed in Argentina". *Acta Gastroenterol Latinoam* 39 (3).
- Bevere, Michele, Francesca Masetto, Maria Elena Carazzolo, et al. 2023. "An Overview of Circulating Biomarkers in Neuroendocrine Neoplasms: A Clinical Guide." *Diagnostics* 13 (17): 2820. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172820>.
- Ciobanu, Oana, Sorina Martin, and Simona Fica. 2021. "Perspectives on the Diagnostic, Predictive and Prognostic Markers of Neuroendocrine Neoplasms (Review)." *Experimental and Therapeutic Medicine* 22 (6): 1479. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10914>.
- Glinicki, Piotr, Wojciech Jeske, Renata Kapuścińska, and Wojciech Zgliczyński. 2015. "Comparison of Chromogranin A (CgA) Levels in Serum and Plasma (EDTA2K) and the Respective Reference Ranges in Healthy Males." *Endokrynologia Polska* 66 (1): 53–56. <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0009>.
- Hoej, Lise Brehm, Tina Parkner, Cindy Soendersoe Knudsen, and Henning Grønbaek. 2014. "A Comparison of Reex Chromogranin A Assays in Patients with Neuroendocrine Tumours." *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 23 (4): 419–24. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.234.3ca>.
- Koffas, Apostolos, Alexandros Giakoustidis, Apostolis Papaefthymiou, et al. 2023. "Diagnostic Work-up and Advancement in the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms." *Frontiers in Surgery* 10 (March): 1064145. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1064145>.
- Komarnicki, Paweł, Jan Musiałkiewicz, Alicja Stańska, et al. 2022. "Circulating Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Past, Present and Future." *Journal of Clinical Medicine* 11 (19): 5542. <https://doi.org/10.3390/jcm11195542>.
- Molina, Rafael, Elias Alvarez, Angeles Aniel-Quiroga, et al. 2011. "Evaluation of Chromogranin A Determined by Three Different Procedures in Patients with Benign Diseases, Neuroendocrine Tumors and Other Malignancies." *Tumor Biology* 32 (1): 13–22. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0085-x>.
- Mukherjee, Sreetama, Sunita Vagha, and Manish Mukherjee. 2024. "Various Markers of Neuroendocrine Tumor: A Narrative Review." *Cureus, ahead of print*, August 22. <https://doi.org/10.7759/cureus.67493>.
- Regolo, Matteo, Nicolas Cardaci, Clara Salmeri, et al. 2023. "Pancreatic Neuroendocrine Tumor (Pan-NET) Presented by Abdominal Pain: A Case Report and Literature Review." *Journal of Clinical Medicine* 12 (20): 6617. <https://doi.org/10.3390/jcm12206617>.
- Stridsberg, M., B. Eriksson, K. Oberg, and Et Janson. 2003. "A Comparison between Three Commercial Kits for Chromogranin A Measurements." *Journal of Endocrinology* 177 (2): 337–41. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770337>.
- Thirkettle, Sally, Patrycja Blaszczyk, Rachel Evans, et al. 2023. "Stability Assessment of Serum Tumour Markers: Calcitonin, Chromogranin A, Thyroglobulin and Anti-Thyroglobulin Antibodies."

Yang, Xin, Yuan Yang, Zhilu Li, et al. 2015. "Diagnostic Value of Circulating Chromogranin A for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLOS ONE* 10 (4): e0124884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124884>.

15. SIMBOLI

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

Simbolo	Titolo	Descrizione
	Prodotti biologici di origine animale	Indica un dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i> contenente tessuti o cellule biologiche, oppure elementi derivati di origine animale.
	Prodotto biologico di origine umana	Indica un dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i> contenente tessuti o cellule biologiche, oppure elementi derivati di origine umana.
	Produttore	Indica il fabbricante del dispositivo medico. Questo simbolo è accompagnato dal nome e dall'indirizzo del fabbricante, riportati accanto al simbolo stesso.
	Rischi biologici	Indica che il dispositivo medico comporta potenziali rischi biologici.
	Data di produzione	Indica la data di fabbricazione del dispositivo medico. La data è espressa nel formato AAAA-MM-GG.
	Numero di catalogo	Indica il numero di catalogo del produttore.
	Numero di lotto	Indica il numero di lotto del produttore.
	Limite di temperatura	Indica le temperature minima e massima alle quali il dispositivo medico può essere esposto in sicurezza, ad esempio da 2 °C a 8 °C.
	Non riutilizzare	Indica un componente o un kit monouso.
	Contiene una quantità sufficiente per	Indica il numero totale di test che è possibile eseguire con il dispositivo medico, ad esempio 96.
	Traduzione	Indica che le informazioni originali relative al dispositivo medico sono state tradotte in aggiunta o in sostituzione delle informazioni originali.
	Identificazione univoca dei dispositivi	Indica un vettore che contiene informazioni relative all'identificativo univoco di un dispositivo.
	Radioactive	Indica la presenza di una sostanza radioattiva.
	Prodotto liofilizzato	Indica che il prodotto è liofilizzato.

Simbolo	Titolo	Descrizione
	Ricostituzione	Indica che il prodotto deve essere ricostituito nel volume indicato nel riquadro a destra.
	Marcatura CE	Marchio di conformità CE ai sensi del Regolamento (UE) 2017/746 relativo ai <i>dispositivi medici per la diagnostica in vitro</i> , con numero di registrazione dell'organismo notificato.
	<i>Dispositivo medico diagnostico in vitro</i>	Indica un dispositivo medico destinato ad essere utilizzato come <i>dispositivo medico diagnostico in vitro</i> .
	Non destinato all'autodiagnosi	Indica che il prodotto non può essere utilizzato dal paziente autonomamente, ma deve essere utilizzato in laboratorio.
	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.
	Consulta le istruzioni per l'uso	Indica che è necessario consultare le istruzioni per l'uso.
	Prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano	Indica un dispositivo medico per la diagnostica in vitro che contiene o incorpora prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano.
	Irritante, sensibilizzante, nocivo	Si tratta di sostanze che, se assorbite attraverso la pelle, possono provocare una reazione di ipersensibilizzazione (ipersensibilità) tale che una successiva esposizione alla sostanza o al preparato causerà effetti avversi caratteristici.