

DIN CEN/TS 17688-2

ICS 11.100.10

**Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren –
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für
Feinnadelaspiration (FNA) –
Teil 2: Isolierte Proteine;
Deutsche Fassung CEN/TS 17688-2:2021**

Molecular in vitro diagnostic examinations –
Specifications for pre-examination processes for Fine Needle Aspirates (FNAs) –
Part 2: Isolated proteins;
German version CEN/TS 17688-2:2021

Analyses moléculaires de diagnostic in vitro –
Spécifications pour les processus préanalytiques pour les ponctions à l'aiguille fine –
Partie 2: Protéines extradites;
Version allemande CEN/TS 17688-2:2021

Gesamtumfang 30 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Nationales Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 17688-2:2021) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-03-03 AA „Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Technische Spezifikationen sind nicht Bestandteil des Deutschen Normenwerks.

Zur vorliegenden Technischen Spezifikation wurde kein Entwurf veröffentlicht.

Eine Technische Spezifikation ist das Ergebnis einer Normungsarbeit, das wegen bestimmter Vorbehalte zum Inhalt oder wegen des gegenüber einer Norm abweichenden Aufstellungsverfahrens von DIN noch nicht als Norm herausgegeben wird.

Erfahrungen mit dieser Technischen Spezifikation sind erbeten:

- vorzugsweise als Datei per E Mail an named@din.de in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN Normenausschuss Medizin (NAMed), 10772 Berlin.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 17511:2020 siehe DIN EN ISO 17511:2021-11

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 17511:2021-11, *In-vitro-Diagnostika — Anforderungen an die Ermittlung metrologischer Rückführbarkeit von Werten, die Kalibratoren, Richtigkeitskontrollmaterialien und Humanproben zugeordnet sind (ISO 17511:2020); Deutsche Fassung EN ISO 17511:2021*

Deutsche Fassung

Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren —
Spezifikationen für präanalytische Prozesse für
Feinnadelaspiration (FNA) —
Teil 2: Isolierte Proteine

Molecular in vitro diagnostic examinations —
Specifications for pre-examination processes for Fine
Needle Aspirates (FNAs) —
Part 2: Isolated proteins

Analyses moléculaires de diagnostic in vitro —
Spécifications pour les processus préanalytiques pour
les ponctions à l'aiguille fine —
Partie 2: Protéines extradites

Diese Technische Spezifikation (CEN/TS) wurde vom CEN am 15. November 2021 als eine künftige Norm zur vorläufigen Anwendung angenommen.

Die Gültigkeitsdauer dieser CEN/TS ist zunächst auf drei Jahre begrenzt. Nach zwei Jahren werden die Mitglieder des CEN gebeten, ihre Stellungnahmen abzugeben, insbesondere über die Frage, ob die CEN/TS in eine Europäische Norm umgewandelt werden kann.

Die CEN Mitglieder sind verpflichtet, das Vorhandensein dieser CEN/TS in der gleichen Weise wie bei einer EN anzukündigen und die CEN/TS verfügbar zu machen. Es ist zulässig, entgegenstehende nationale Normen bis zur Entscheidung über eine mögliche Umwandlung der CEN/TS in eine EN (parallel zur CEN/TS) beizubehalten.

CEN-Mitglieder sind die nationalen Normungsinstitute von Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, der Republik Nordmazedonien, Rumänien, Schweden, der Schweiz, Serbien, der Slowakei, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik, der Türkei, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und Zypern.



EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG
EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION
COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION

CEN-CENELEC Management-Zentrum: Rue de la Science 23, B-1040 Brüssel

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort.....	3
Einleitung	4
1 Anwendungsbereich.....	5
2 Normative Verweisungen	5
3 Begriffe	5
4 Allgemeine Betrachtungen.....	11
5 Außerhalb des Labors.....	12
5.1 Entnahme der Primärprobe	12
5.1.1 Allgemeines	12
5.1.2 Angaben zum Spender der Primärprobe/Patienten	13
5.1.3 Angaben zur Primärprobe.....	13
5.1.4 Auswahl des Primärgeräts für die FNA-Entnahme.....	13
5.1.5 Entnahme und Verarbeitung des FNA-Untersuchungsmaterials vom Spender/Patienten.....	14
5.2 Lagerung und Transport des Untersuchungsmaterials	15
6 Im Labor.....	16
6.1 Eingang der Primärprobe.....	16
6.2 Lagerung von Untersuchungsmaterial/der Probe nach Transport und Eingang.....	16
6.2.1 Allgemeines	16
6.2.2 Lagerung von FNA-Untersuchungsmaterial/-Proben in Sammelgefäßen mit Stabilisatoren... 16	
6.2.3 Lagerung von FNA-Untersuchungsmaterial/-Proben in Sammelgefäßen ohne Stabilisatoren 17	
6.3 Aufbereitung des Untersuchungsmaterials/der Probe für die zytologische Untersuchung vor der Proteinisolierung.....	17
6.3.1 Allgemeines	17
6.3.2 Handhabung der Zellsuspension	18
6.3.3 Anfertigung von paraffineingebetteten Zellblöcken	19
6.3.4 Anfertigung von Zellsuspensions-Objekträgern	20
6.4 Auswertung der Pathologie des Untersuchungsmaterials bzw. der Probe(n).....	21
6.5 Lagerung, Transport und Eingang von verarbeiteten Proben	21
6.5.1 Allgemeines	21
6.5.2 Lagerung und Transport der Zellsuspension.....	21
6.5.3 Lagerung und Transport von paraffineingebetteten Zellblöcken.....	21
6.5.4 Lagerung und Transport von Objekträgern mit Zellsuspension.....	22
6.6 Proteinisolierung.....	22
6.6.1 Allgemeines	22
6.6.2 Einsatz eines handelsüblichen, für den diagnostischen Einsatz bestimmten Kits zur Proteinisolierung.....	23
6.6.3 Einsatz eines laboreigenen Verfahrens zur Proteinisolierung.....	23
6.6.4 Isolierung von Proteinen aus bestimmten Probenarten	24
6.7 Quantitäts- und Qualitätsbewertung isolierter Proteine	25
6.8 Lagerung der isolierten Proteine	25
Literaturhinweise.....	27

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (CEN/TS 17688-2:2021) wurde vom Technischen Komitee CEN/TC 140 „In-vitro-Diagnostik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. CEN ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Rückmeldungen und Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Entsprechend der CEN-CENELEC-Geschäftsordnung sind die nationalen Normungsinstitute der folgenden Länder gehalten, diese Europäische Norm zu übernehmen: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, die Republik Nordmazedonien, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Schweiz, Serbien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern.

Einleitung

Die molekulare *In-vitro*-Diagnostik hat bedeutende Fortschritte in der Medizin ermöglicht. Weitere Fortschritte werden von neuen Technologien erwartet, mit denen Profile von Nukleinsäuren, Proteinen und Metaboliten in humanen Geweben und Körperflüssigkeiten analysiert werden. Die Profile dieser Moleküle können sich jedoch im Verlauf des präanalytischen Verfahrens, der Entnahme der Primärprobe, des Transports, der Lagerung und der Verarbeitung drastisch verändern.

In der klinischen Praxis werden häufig Proteine untersucht. Hierzu zählen auch beispielsweise die Untersuchungen prognostischer und prädiktiver Biomarker. Dies ist ein schnell wachsendes Arbeitsgebiet in der molekularen Diagnostik.

Die Feinnadelaspiration ist ein konservatives Verfahren, bei dem mit Hilfe einer dünnen Hohlnadel samt angeschlossener Spritze dem Patienten eine Probe für zytopathologische und molekulare Untersuchungen entnommen wird. Als minimalinvasives Verfahren kommen Feinnadelaspirate (FNAs, en: fine needle aspirates) häufig bei der Diagnostik und Kontrolle beispielsweise einer Reihe von Tumorarten wie Brust-, Lungen- und Schilddrüsenkarzinom und anderer Erkrankungen wie entzündlichen Erkrankungen zum Einsatz. FNAs ermöglichen auch die Probeentnahme aus Metastasen (z. B. Lymphknoten) und aus Geweben, die nicht reseziert werden können.

Es wird erwartet, dass neben der zytologischen Abklärung die molekularbiologische Analyse von FNAs zunehmend in der Diagnostik maligner und benigner Erkrankungen sowie der Begleitdiagnostik eingesetzt werden wird.

Eine der Herausforderungen bei der molekularen Untersuchung von FNA-Proben ist deren geringe Größe und unterschiedliche Zusammensetzung (Zellen, Blut, Körperflüssigkeit). Der geringe Zellanteil in FNAs bedeutet, dass die Ausbeute an isolierten Proteinen in der Regel an der unteren Nachweisgrenze für molekulare Untersuchungen liegt. Daher sollte das Verfahren zur Proteinisolierung eine ausreichende Menge an Proteinen liefern, die für die jeweilige Untersuchung benötigt werden.

Proteinprofile, Proteinintegritäten und Protein-Protein-Interaktionen in FNAs können sich während und nach der Entnahme drastisch verändern (z. B. durch Geninduktion, Herabregulation von Genen, Proteinabbau und -modifikation). Die Menge der Proteinspezies kann sich in den FNAs verschiedener Spender/Patienten unterschiedlich verändern.

Daher ist eine Normung des gesamten Prozesses von der Entnahme der Primärprobe bis zur Proteinuntersuchung erforderlich, um die Proteinabbau und andere Veränderungen des Proteinprofils während und nach der FNA-Entnahme zu verringern. Dieses Dokument beschreibt spezielle Maßnahmen, die ergriffen werden müssen, um FNA-Untersuchungsmaterial/Proben guter Qualität und daraus isolierte Proteine für molekulare Untersuchungen zu erhalten.

In diesem Dokument werden die folgenden Verbformen verwendet:

- „muss“ gibt eine Anforderung an;
- „sollte“ gibt eine Empfehlung an;
- „darf“ gibt eine Zulässigkeit an;
- „kann“ gibt eine Möglichkeit oder ein Vermögen an.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument gibt Leitlinien für die Handhabung, Dokumentation, Lagerung und Verarbeitung von Feinnadelaspiraten (FNAs) zur Proteinuntersuchung während der präanalytischen Phase vor Beginn der molekularen Analyse.

Dieses Dokument ist anzuwenden für molekulare *in-vitro*-diagnostische Untersuchungen, wozu auch laboreigene Prüfungen zählen, die von medizinischen Laboratorien und Laboratorien der molekularen Pathologie zur Untersuchung der aus FNAs isolierten Proteine durchgeführt werden. Es soll auch von Laborkunden, Entwicklern und Herstellern von *In-vitro*-Diagnostika, Biobanken, Einrichtungen und kommerziellen Organisationen, die in der biomedizinischen Forschung tätig sind, sowie Aufsichtsbehörden angewendet werden.

Für die Entnahme, die Stabilisierung, den Transport und die Lagerung von Stanzbiopsien (FNA-Biopsie oder FNA B) werden verschiedene spezielle Maßnahmen ergriffen, die nicht in diesem Dokument behandelt werden, sondern in EN ISO 20184-2 *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für gefrorene Gewebeproben — Teil 2: Isolierte Proteine* und EN ISO 20166-2 *Molekularanalytische in-vitro-diagnostische Verfahren — Spezifikationen für präanalytische Prozesse für formalinfixierte und paraffineingebettete (FFPE)-Gewebeproben — Teil 2: Isolierte Proteine*.

Dieses Dokument ist nicht anzuwenden für Proteinuntersuchungen durch Immunhistochemie.

ANMERKUNG Zu bestimmten Bereichen, die in diesem Dokument behandelt werden, können auch internationale, nationale oder regionale Bestimmungen oder Anforderungen gelten.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

EN ISO 15189 *Medizinische Laboratorien — Anforderungen an die Qualität und Kompetenz (ISO 15189)*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach EN ISO 15189:2012 und die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1

Aliquot

Anteil einer größeren Menge eines homogenen Materials, die unter Annahme eines vernachlässigbaren Probenahmefehlers entnommen wurde

Anmerkung 1 zum Begriff: Der Begriff wird üblicherweise für Flüssigkeiten verwendet. Gewebe sind heterogen und können daher nicht aliquotiert werden.

Anmerkung 2 zum Begriff: Die Definition entstammt dem Compendium of Chemical Terminology Gold Book. International Union of Pure and Applied Chemistry. Version 2.3.3., 2014; die PAC, 1990,62,1193 (Nomenclature for sampling in analytical chemistry (Recommendations 1990)) S.1206; und die PAC 1990, 62, 2167 (Glossary of atmospheric chemistry terms (Recommendations 1990)) S. 2173.

3.2

Umgebungstemperatur

ungeregelte Temperatur der Umgebungsluft

[QUELLE: EN ISO 20166-1:2018, 3.2]

3.3

Analyt

Komponente, die im Namen einer messbaren Größe dargestellt wird

[QUELLE: ISO 17511:2020, 3.2, modifiziert — Beispiel wurde entfernt.]

3.4

Biomolekül

von Lebewesen produziertes organisches Molekül, das an den Erhaltungs- und Stoffwechselprozessen dieser Organismen beteiligt ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Beispiele für organische Moleküle sind Proteine, Kohlenhydrate, Lipide und Nukleinsäuren.

3.5

Zellblock

in Paraffin eingebettetes Koagulum

3.6

Koagulum

zellreiche(s), flüssige(s) Untersuchungsmaterial/Probe mit Konzentration zu einem kompakten Zellaggregat für die Weiterverarbeitung

3.7

Zytozentrifugation

spezielles Zytologieverfahren zur Konzentration von Zellen auf einem Objektträger durch Zentrifugation

3.8

Desoxyribonukleinsäure

DNA

Polymer von Desoxyribonukleotiden, das in Doppelstrangform (dsDNA) oder in Einzelstrangform (ssDNA) vorkommt

[QUELLE: EN ISO 22174:2005, 3.1.2]

3.9

Diagnose

Feststellung einer Erkrankung anhand ihrer Anzeichen und Symptome, wobei im diagnostischen Verfahren Untersuchungen und Prüfungen zur Einordnung des Zustands einer Person in getrennte und verschiedene Kategorien und Unterkategorien enthalten sein können, auf deren Grundlage medizinische Entscheidung zur Behandlung und Prognose getroffen werden können

[QUELLE: EN ISO 20166-1:2018, 3.7]

3.10

Untersuchung analytische Prüfung

Folge von Handlungen, deren Ziel die Bestimmung des Wertes oder der Merkmale einer Eigenschaft ist

Anmerkung 1 zum Begriff: Prozesse, die mit der *In-situ-Detektion* mittels *Antikörpern*, Nukleinsäuresonden oder Farbstoffen beginnen und jegliche Art von Parameterprüfung oder chemischer Bearbeitung für die quantitative oder qualitative Untersuchung umfassen.

[QUELLE: EN ISO 15189:2012, 3.7, modifiziert — Anmerkungen 1 bis 3 zum Begriff wurden entfernt.]
Anmerkung 1 zum Begriff wurde hinzugefügt und „analytische Prüfung“ wurde als eine Vorzugsbenennung hinzugefügt.]

3.11

Hersteller der Untersuchung Hersteller der analytischen Prüfung

Unternehmen, das eine bestimmte analytische Prüfung herstellt und/oder produziert

3.12

Leistung der Untersuchung analytische Leistungsprüfung analytische Leistung

Genauigkeit, Präzision und Sensibilität einer Prüfung bei der Messung eines betreffenden Analyts

Anmerkung 1 zum Begriff: Andere Leistungsmerkmale bei der Prüfung, wie Robustheit, Wiederholpräzision können ebenfalls gelten.

[QUELLE: EN ISO 20184-1:2018, 3.4]

3.13

Fixiermittel

Lösung zur Konservierung oder Härtung von FNA-Untersuchungsmaterial für die mikroskopische und molekulare Untersuchung

3.14

Formalin

gesättigte, wasserhaltige Formaldehydlösung, die bei 100 % einen Massenanteil an Formaldehyd von 37 % (entspricht einem Volumenanteil von 40 %) enthält

[QUELLE: EN ISO 20166-1:2018, 3.11]

3.15

Feinnadelaspirat

FNA

Untersuchungsmaterial, das durch ein nicht-operatives Verfahren mit einer dünnen Hohlneedle entnommen wird

3.16

Primärgerät für die FNA-Entnahme

dünne Hohlneedle oder Spritze zur Entnahme des FNA-Untersuchungsmaterials vom Spender/Patienten

3.17

Sammelgefäß für die FNA-Entnahme

geeigneter Behälter, in den das Untersuchungsmaterial aus dem Primärgerät für die FNA-Entnahme überführt wird