



SEELER & DR.FELLMETH

NOTARE

Handwritten signature or mark.

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

KOPIN

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 30. JULI 2021

Handwritten signature of Claudia Seeler.

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim



Руководство пользователя

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ для определения статуса гена HER2 для диагностики in vitro

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Ventana Medical Systems, Inc., 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Roche Diagnostics GmbH

Date: 27 July 2021



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

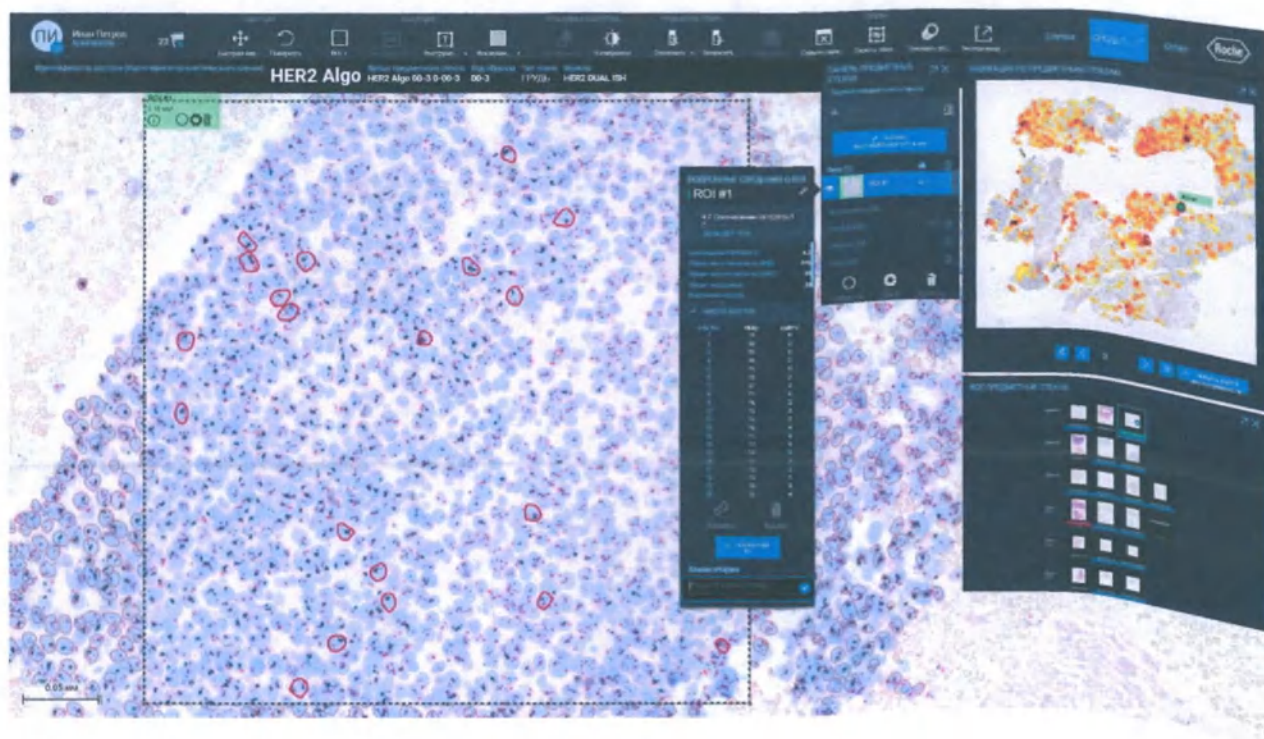
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberdar; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

Анализ изображений uPath HER2 Dual ISH для справочника по алгоритму анализа тканей молочной железы



Оглавление

Введение	1
Краткий обзор и разъяснение алгоритма	2
Клиническая значимость	3
Целевое применение	4
Целевое применение продукта	4
Назначение справочника по алгоритму	4
Принципы метода	5
Ограничения	6
Характеристики сети	7
Безопасность данных	8
Рабочий процесс использования алгоритма uPath HER2 Dual ISH	9
Рабочий процесс патоморфолога	11
Характеристики окрашивания	20
Функциональные характеристики	32
Сравнение методов	32
Исследования воспроизводимости результатов патоморфологов	33
Исследования воспроизводимости результатов сканеров	34
Поиск и устранение неисправностей	35
Библиографический список	39

Введение

ПО Roche uPath (uPath) с функцией анализа изображений uPath HER2 Dual ISH для алгоритма анализа тканей молочной железы

(алгоритма uPath HER2 Dual ISH) представляет собой программное обеспечение, разработанное для содействия при количественной оценке статуса гена *HER2* методом двухцветной хромогенной гибридизации in situ (ISH) в фиксированных формалином в парафине (FFPE) образцах нормальных и неопластических тканей.

ПО uPath — это комплексное цифровое программное решение для изучения патологий, которое позволяет патоморфологическим лабораториям получать, обрабатывать, просматривать, анализировать, совместно использовать и представлять отчеты по цифровым изображениям образцов тканей с патологией. С помощью ПО uPath патоморфолог может просматривать цифровые изображения в разных масштабах, добавлять примечания, выполнять измерения срезов тканей, проводить анализ изображений и составлять отчеты.

ПРИМЕЧАНИЕ. Алгоритм uPath HER2 Dual ISH представляет собой вспомогательный компьютеризованный метод, содействующий при получении и измерении изображений предметных стекол образцов тканей, окрашенных с помощью ISH, для определения статуса гена *HER2*. Чтобы обеспечить обоснованность результатов анализа изображений, патоморфолог должен подтвердить согласование за счет применения соответствующих контролей, согласно указаниям в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail (VENTANA HER2 Dual ISH) (размещено на сайте dialog.roche.com).

Краткий обзор и разъяснение алгоритма

Для областей применения анализа изображений патоморфолог может использовать ПО uPath для выбора и выделения одной или двух (при необходимости) областей исследования (ОИ) с помощью инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ). Каждую ОИ можно просматривать в разных масштабах, а затем проводить их анализ с помощью алгоритма uPath HER2 Dual ISH. Карта интенсивности показывает патоморфологу области, в которых, по данным определения с помощью алгоритма, наблюдается активное усиление сигналов *HER2*.

Когда патоморфолог строит ОИ с помощью инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ) (инструмент Quick ROI [Быстрая ОИ] обязательно следует использовать для выполнения анализа) алгоритм uPath HER2 Dual ISH сначала выявляет 20 характерных опухолевых клеток. Клетки ранжируются по следующим параметрам: размер клетки, наличие хотя бы одного сигнала *HER2* и одного сигнала Chr17, а также степень достоверности сегментации. Вычисляется общее количество сигналов *HER2* и Chr17 для 20 характерных опухолевых клеток. С помощью количественного определения сигналов *HER2* и Chr17 алгоритм uPath HER2 Dual ISH вычисляет соотношение *HER2*/Chr17. Патоморфолог может одобрить выбранные клетки и показатели, представленные алгоритмом uPath HER2 Dual ISH, либо может вручную заменить клетки и подставить другие показатели вместо предложенных. Патоморфолог также может удалить исходную ОИ, заменив ее на новую, построенную на более подходящей области ткани.

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH не производит самостоятельную интерпретацию данных и поэтому подлежит использованию квалифицированным патоморфологом в сочетании с гистологическим исследованием, надлежащими клиническими данными и соответствующими контролями. Он разработан и показан к применению патоморфологом в качестве вспомогательного средства при оценке статуса гена *HER2*.

Клиническая значимость

Рак молочной железы — наиболее распространенный вид карциномы, развивающийся у женщин, и вторая из основных причин смерти от онкологических заболеваний. Общий прогноз можно существенно улучшить за счет раннего выявления и применения соответствующих методов лечения.¹ Несмотря на тот факт, что экспрессия белков может быть различной в зависимости от подтипа карциномы молочной железы, онкобелок c-erbB-2 (HER2) является значимым маркером при раке молочной железы. HER2 представляет собой трансмембранный белок, встроенный в клеточную мембрану. Его экспрессия при карциноме молочной железы происходит на различных уровнях и с различными профилями экспрессии.

Будучи тесно связанным с рецептором эпидермального фактора роста, он обладает тирозинкиназной активностью, что дает основание предполагать его возможное участие в передаче сигнала и стимуляции митогенной активности.² Ген *HER2*, у людей расположенный на Chr17, кодирует белок HER2. Сверхэкспрессия белка HER2, амплификация гена *HER2* или оба этих явления наблюдаются приблизительно в 15–25 % случаев рака молочной железы и обусловлены агрессивным характером развития опухоли.^{3–7}

Гибридизацию *in situ* можно использовать для выявления амплификации гена *HER2* при инвазивной карциноме молочной железы, что делает ее эффективным инструментом патоморфологов при постановке диагноза и определения прогноза для карцином. Тест VENTANA HER2 Dual ISH предназначен для применения в лаборатории с целью количественного выявления и определения гена *HER2* в срезах фиксированных формалином в парафине нормальных и неопластических тканях. Преимуществом гистологических препаратов тканей является тот факт, что интактные ткани позволяют использовать возможности морфологии при интерпретации положительного результата анализа образца пациента на HER2. Интерпретацию всех гистологических исследований должен выполнять специалист в области морфологии и/или патоморфологии рака молочной железы. Результаты должны быть подкреплены морфологическими исследованиями и соответствующими контролями; при этом их следует использовать вместе с другими клиническими и лабораторными данными.

Целевое применение

Целевое применение продукта

Алгоритм анализа изображений uPath HER2 Dual ISH тканей молочной железы предназначен для применения патоморфологами в качестве вспомогательного средства при определении статуса гена *HER2* путем определения соотношения гена *HER2* к хромосоме 17 в фиксированных формалином в парафине образцах неопластических тканей молочной железы. При использовании с тестом VENTANA HER2 Dual ISH Assay он предназначен для применения в качестве вспомогательного средства при оценке состояния пациентов с раком молочной железы, для которых рассматривается вариант лечения препаратом Herceptin® (трастузумаб).

Примечание. Алгоритм анализа изображений uPath HER2 Dual ISH для анализа тканей молочной железы представляет собой вспомогательный компьютеризованный метод, содействующий при получении и измерении изображений предметных стекол с образцами тканей, подвергнутых обработке методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ (ISH), для определения статуса гена *HER2*. Чтобы обеспечить обоснованность результатов анализа изображений, патоморфолог должен подтвердить согласование за счет применения соответствующих контролей, согласно указаниям в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH Assay (PN 1018383EN).

Данный алгоритм предназначен для применения при диагностике in vitro (IVD).

Назначение справочника по алгоритму

Данный справочник по алгоритму uPath HER2 Dual ISH (справочник по алгоритму) предназначен для выполнения следующих задач:

- Предоставление основных сведений о целевом применении алгоритма uPath HER2 Dual ISH, а также о принципах и ограничениях метода.
- Обозначение необходимых материалов, требований к ИТ, безопасности данных и сети.
- Представление пошаговых инструкций по выполнению алгоритма uPath HER2 Dual ISH.
- Представление фотографий, иллюстрирующих порядок применения алгоритма uPath HER2 Dual ISH.
- Предоставление патоморфологам инструмента, помогающего в применении алгоритма uPath HER2 Dual ISH на FFPE срезах тканей молочной железы, окрашенных с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH.
- Представление изображений с примерами сложных случаев, чтобы показать, как использовать алгоритм uPath HER2 Dual ISH для их оценки.
- Представление функциональных характеристик алгоритма uPath HER2 Dual ISH.

Принципы метода

ПО uPath с алгоритмом uPath HER2 Dual ISH использует методики анализа изображений для определения статуса гена *HER2*.

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH использует предварительно заданные параметры для оценки изображений тканей, окрашенных с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH.

Этапы проведения анализа изображений:

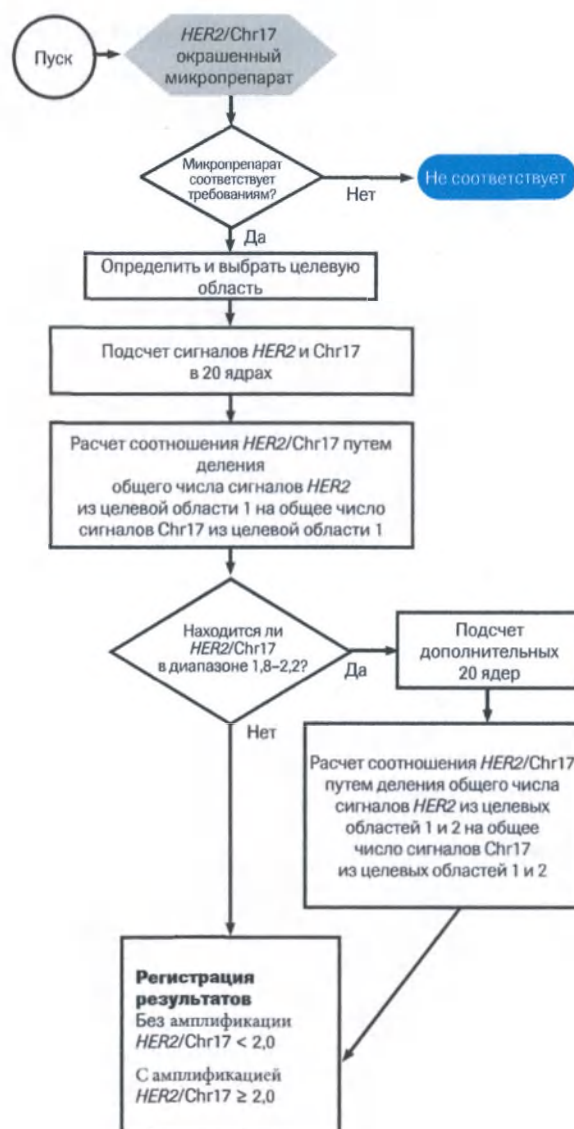
- Выявление клеток по всему изображению.
- Определение клеток, пригодных для подсчета, и выбор 20 характерных опухолевых клеток по следующим параметрам: размер клетки, число красных и черных сигналов, а также степень достоверности сегментации.
- Вычисление статуса гена *HER2* путем деления общего числа сигналов *HER2* на общее число сигналов Chr17 в соответствии с инструкцией по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH.

Как алгоритм uPath HER2 Dual ISH выявляет опухолевые клетки, и как вычисляются показатели?

- Алгоритм uPath HER2 Dual ISH выявляет опухолевые клетки, используя цвет, интенсивность, размер и морфологические характеристики.
- Выявленные опухолевые клетки разделяют с помощью предварительно заданных пороговых значений, соответствующих инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH.
- Для вычисления статуса гена *HER2* алгоритм uPath HER2 Dual ISH определяет число выявленных сигналов *HER2* (черный цвет) и Chr17 (красный цвет) и формирует соотношение *HER2*/Chr17 в соответствии с маршрутной картой теста VENTANA HER2 Dual ISH.

Алгоритм количественной оценки для теста VENTANA HER2 Dual ISH:

В тесте VENTANA HER2 Dual ISH DNA для определения соотношения *HER2*/Chr17 используется алгоритм количественной оценки. Алгоритм uPath HER2 Dual ISH был разработан с соблюдением алгоритма количественной оценки VENTANA HER2 Dual ISH (представлен далее) и рабочего процесса, подробно описанного в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH.



Ограничения

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH разработан для работы с тестом VENTANA HER2 Dual ISH. Результаты исследования фактически соответствуют качеству и точности предметного стекла ISH, изображение которого получают, и полученного в результате изображения, которое анализируют.

Патоморфолог должен валидировать окрашивание в рамках теста VENTANA HER2 Dual ISH путем изучения предметного стекла в ПО uPath, используя внутренние контроли, чтобы подтвердить получение ожидаемых результатов до выполнения анализа изображений предметных стекол.

Используйте рекомендации производителя к тесту VENTANA HER2 Dual ISH, в том числе применяя все материалы для положительного и отрицательного контроля качества в ходе каждого цикла окрашивания. Если внутренние контроли не отвечают требованиям, повторите окрашивание ткани с приемлемыми результатами.

Патоморфолог должен следовать рекомендациям по интерпретации результатов теста VENTANA HER2 Dual ISH.

См. маршрутную карту (P/N 1018383EN) и руководство по интерпретации (P/N 1018386EN) теста VENTANA HER2 Dual ISH (размещено на сайте dialog.rocche.com).

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH разработан для применения квалифицированным патоморфологом в сочетании с гистологическим исследованием, надлежащими клиническими данными и соответствующими контролями. Он не подходит для применения в качестве самостоятельного инструмента и требует участия компетентного специалиста в процессе анализа.

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH может генерировать неправильные показатели при наличии отклонений в окрашивании на полученных изображениях (окрашивание нецелевой области, избыточное контр-окрашивание и т. п.).

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH может отображать продолговатые ядра опухолевых клеток, несмотря на общую форму клетки. По этой причине опухоли с большим числом клеток с продолговатыми ядрами могут потребовать проведения оценки вручную.

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH отработывали, разрабатывали и валидировали на образцах тканей инвазивной карциномы.

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH не проверяли на работу на персональном компьютере (PC) из дома; также при этих условиях не валидировали его безопасность и эффективность.

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH может неправильно определить лимфоциты как опухолевые клетки. Патоморфологу следует визуально тщательно проверить ткани и, по возможности, избегать тех областей, где иммунциты составляют более 30 % всех клеток.

Алгоритм uPath HER2 Dual ISH предназначен для применения в качестве вспомогательного средства при выявлении пациентов, нуждающихся в лечении препаратом Herceptin, по данным амплификации гена *HER2* в соответствии с утвержденной инструкцией по применению лекарственного препарата.

Характеристики сети

Между ПО uPath и системой управления изображениями (IMS) рекомендуется использовать сетевое подключение со скоростью 1 Гбит/с.

Таблица 1. Спецификации сервера для небольших лабораторий (минимальные требования)

Параметр	Характеристики
Процессор	ЦП с частотой 2,4 ГГц
Количество ядер	4
ОЗУ	20 Гб
Гиперпоточная обработка	Отключена
Винчестер	240 Гб, SSD
Операционная система	Microsoft Windows Server 2016
Поддержка виртуальных машин (VM)	Да
Антивирус	Symantec Endpoint Protection версии 12
Электропитание	110/220 В, 800 Вт (2)
Порты	2 USB, адаптер HPE Ethernet на 10/25 Гб
Источник бесперебойного питания	Рекомендуется

Таблица 2. Спецификации сервера для средних и крупных лабораторий (минимальные требования)

Параметр	Характеристики
Процессор	ЦП с частотой 2,4 ГГц (2 процессора)
Количество ядер	8 на процессор/16 всего
ОЗУ	40 Гб
Гиперпоточная обработка	Отключена
Винчестер	240 Гб, SSD (2 шт.)
Операционная система	Microsoft Windows Server 2016
Поддержка виртуальных машин (VM)	Да
Антивирус	Symantec Endpoint Protection версии 12
Электропитание	110/220 В, 800 Вт (2)
Порты	2 USB, адаптер HPE Ethernet на 10/25 Гб
Источник бесперебойного питания	Рекомендуется

Безопасность данных

Вредоносное программное обеспечение или несанкционированный доступ к прибору могут стать причиной потери данных или невозможности использования прибора.

Чтобы предотвратить заражение прибора вредоносным программным обеспечением или несанкционированный доступ и ненадлежащее использование прибора, важно следовать приведенным далее рекомендациям:

- Запрещается устанавливать или запускать на приборе другое программное обеспечение.
- Следует обеспечить надлежащую безопасность и защиту других компьютеров и оборудования в сети от вредоносного программного обеспечения и несанкционированного доступа. Например, это относится к лабораторной информационной системе (ЛИС), общему архивному хранилищу, общему резервному хранилищу или службам.
- Заказчики несут ответственность за безопасность собственной локальной вычислительной сети, в частности, за ее защиту от вредоносного программного обеспечения и атак. Эта защита может включать такие меры, как, например, межсетевой экран, для отделения устройства от неконтролируемых сетей. К такой защите также могут относиться меры, направленные на обеспечение отсутствия вредоносного кода в подключенной сети.
- Следует ограничить непосредственный доступ к прибору и ко всем подключенным к нему элементам инфраструктуры ИТ (компьютерам, кабелям, сетевому оборудованию и т. п.).
- Следует обеспечить защиту файлов резервных копий и архивов прибора от несанкционированного доступа и чрезвычайных происшествий. В этот список следует включить место удаленного хранилища, узлы аварийного восстановления и безопасный перенос файлов резервных копий.
- По возможности, для ограничения сетевого трафика следует использовать межсетевой экран.
- Для некоторых видов резервного копирования и восстановления можно использовать флеш-накопители USB. Ненадлежащее обращение с флеш-накопителем USB может привести к потере данных или неисправности прибора.
- Используйте только те флеш-накопители USB, которые были проверены и установлены сотрудником местной службы поддержки компании Roche.
- В любой отдельно взятый момент времени можно использовать только одно USB-устройство. Прежде чем подключить к прибору флеш-накопитель USB, убедитесь в отсутствии другого установленного в него USB-устройства.
- Прежде чем извлечь флеш-накопитель USB, нажмите кнопку «Извлечь» в Windows.
- Конфигурацию операционной системы (ОС) по умолчанию, предлагаемую вместе с сервером, нельзя изменять, поскольку это отразится на параметрах отказоустойчивости конфигурации ОС.
- Чтобы предотвратить заражение ПИО uPath в вирусом, используйте флеш-накопитель USB только с данным прибором. Не храните на этом флеш-накопителе USB другие данные.

Рабочий процесс использования алгоритма uPath HER2 Dual ISH

Предоставляемые материалы

- Алгоритм uPath HER2 Dual ISH

Материалы, которые необходимы, но не входят в комплект поставки

- ПО uPath
- Предметные стекла с образцами ткани молочной железы, окрашенные с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH (с использованием наборов для детектирования VENTANA Silver ISH DNP и VENTANA Red ISH DIG) на приборе BenchMark ULTRA
- Сканер микропрепаратов VENTANA DP 200

Особые указания и меры предосторожности

1. Только для диагностики in vitro (IVD).
2. Только для профессионального применения.
3. **ВНИМАНИЕ!** Федеральное законодательство США разрешает продажу этого продукта только врачу или по заказу врача. (Rx only)
4. Чтобы сообщить о подозрении на серьезное происшествие в связи с данным алгоритмом, обратитесь к местному представителю компании Roche, а также в компетентные органы государства-участника ЕС или страны, в которой зарегистрирован пользователь.

Рабочий процесс

1. Образец ткани молочной железы на предметном стекле окрашивают с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH на приборе BenchMark ULTRA.
2. Изображение (сканирование микропрепарата целиком) получают с помощью сканера микропрепаратов VENTANA DP 200 при 40-кратном увеличении в одной плоскости Z.
3. После получения цифровых изображений их переносят с компьютера, связанного со сканером микропрепаратов VENTANA DP 200, в систему управления изображениями (IMS) на централизованном сервере.
4. После переноса на сервер в ПО uPath создается карта данных. Создание карты данных происходит автоматически при обмене данными с лабораторной информационной системой (ЛИС) с использованием идентификационной информации (например, тип ткани и тест), которая указана на этикетке со штрих-кодом предметного стекла или была введена вручную в ПО uPath (см. руководство пользователя uPath [PN 1018943EN]).
5. Если алгоритм uPath HER2 Dual ISH установлен (а он должен быть установлен на отдельном от ПО uPath и IMS сервере), а изображение с 40-кратным увеличением зарегистрировано с соответствующим окрашиванием и типом ткани, ПО uPath автоматически запустит анализ микропрепарата целиком (WSA).
6. WSA автоматически анализирует все отсканированное изображение.
7. По завершении WSA программное обеспечение выведет для патоморфолога уведомление, что «analysis is complete» (анализ выполнен).
8. После оценки изображения патоморфолог сможет переключить карту интенсивности, на которой будут выделены области, подходящие для оценки показателей по наличию сигналов HER2.
9. После определения подходящей области патоморфолог может выбрать ОИ с помощью инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ), который автоматически формирует квадрат размером 0,4 мм × 0,4 мм для оценки 20 характерных опухолевых клеток, выбранных алгоритмом uPath HER2 Dual ISH по следующим параметрам: размер клетки, число сигналов HER2 и Chr17, а

также степень достоверности сегментации. Если патоморфолог не согласен с выбором клеток, он может удалять и добавлять клетки, выбирая их на панели ROI Details (Характеристики ОИ) или внутри ОИ. Патоморфолог также может удалить исходную ОИ, заменив ее на новую, построенную на более подходящей области ткани.

10. Если соотношение HER2/Chr17 находится в диапазоне от 1,8 до 2,2, патоморфолог сможет использовать инструмент Quick ROI (Быстрая ОИ) для построения второй ОИ и анализа второго набора из 20 клеток в соответствии с маршрутной картой теста VENTANA HER2 Dual ISH. Однако если показатель для первой ОИ < 1,8 или > 2,2, инструмент Quick ROI (Быстрая ОИ) будет отключен, а статус гена HER2 будет основан только на данных первой ОИ. Если патоморфолог не согласен с полученным показателем, он может вручную скорректировать данные алгоритма.

Окрашивание

- Подготовку и окрашивание тканей следует выполнять в соответствии с рекомендациями, представленными в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH.
- Все соответствующие контроли необходимо проверить, и повторить окрашивание предметных стекол, если изначальное окрашивание не соответствует рекомендациям, изложенным в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH.
- Перед проведением анализа для окрашивания тканей алгоритм uPath HER2 Dual ISH требует применения теста VENTANA HER2 Dual ISH, а также всех дополнительных материалов или принадлежностей, перечисленных в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH.
- Тест VENTANA HER2 Dual ISH определяет статус гена *HER2* в FFPE образцах тканей молочной железы, окрашенных с помощью наборов для детектирования VENTANA Silver ISH DNP и VENTANA Red ISH DIG на приборе BenchMark ULTRA.

Получение изображения

Для сканирования предметных стекол необходим сканер микропрепаратов VENTANA DP 200. Изображения необходимо сканировать при 40-кратном увеличении. Образцы тканей должны быть без складок и красителя. Если большие участки изображения находятся не в фокусе, рекомендуется повторить сканирование предметных стекол. Дополнительную информацию о сканировании см. в руководстве пользователя сканера микропрепаратов VENTANA DP 200 (PN 1017149RU).

Общее управление в системе: ПО uPath

ПО uPath рассчитан на настройку и адаптацию под требования отдельного пользователя и учреждения, включая (без ограничения) конфигурацию отчетности и интерфейса пользователя. Данный справочник по алгоритму нацелен на изучение инструментов, необходимых для применения только алгоритма uPath HER2 Dual ISH. Дополнительную информацию о ПО uPath см. в руководстве пользователя uPath.

Рабочий процесс патоморфолога

Открытие карты данных

Доступ к изображениям ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH DNA, возможен при двойном щелчке по карте данных, либо при выборе карты данных и нажатии на вкладку viewer (средство просмотра) в ПО uPath (рисунок 1).

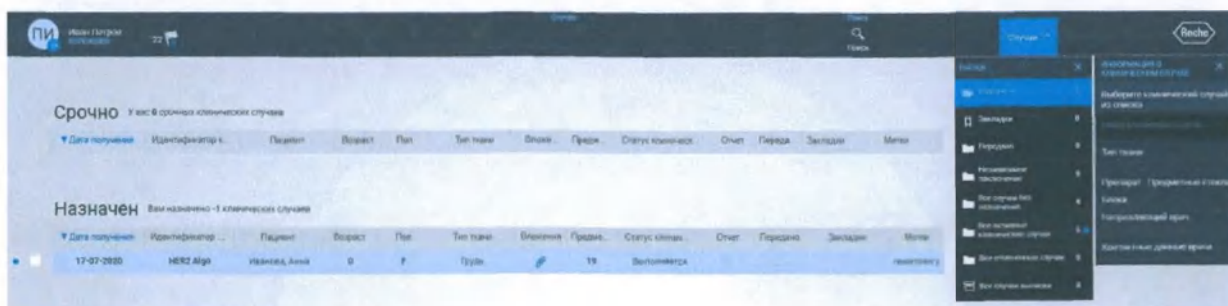


Рисунок 1

Появится экран со всеми изображениями, связанными с картой данных (рисунок 2).

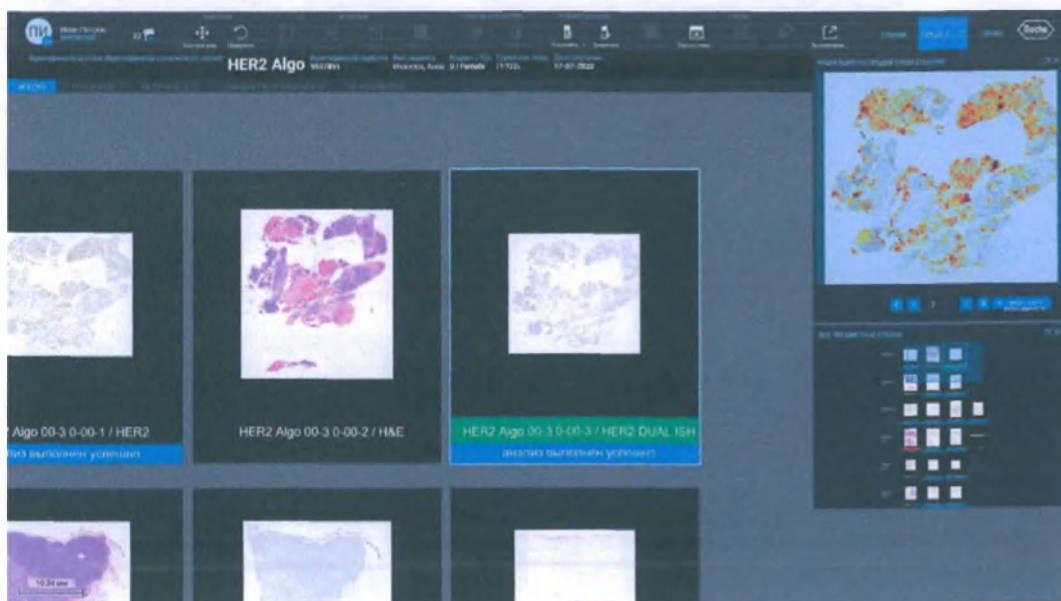


Рисунок 2

После сканирования предметного стекла, окрашенного с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, на сканере микропрепаратов VENTANA DP 200 при 40-кратном увеличении, изображение импортируется в ПИО uPath и соотносится с картой данных. Алгоритм uPath HER2 Dual ISH автоматически запускает WSA. Время на выполнение этапа предварительного расчета в рамках WSA зависит от спецификаций сервера, размера изображений и количества изображений в очереди. Когда отображается сообщение «waiting to start auto-analysis» (ожидание начала автоматического анализа), это означает, что изображения находятся в очереди и еще не проанализированы, а сообщение «analyzing» (выполняется анализ) используется во время выполнения WSA (рисунки 3 и 4). После полного анализа изображения с помощью WSA в ПИО uPath сообщение «analysis successful» (анализ выполнен успешно) будет выведено на экран под изображением предметного стекла внутри средства просмотра в ПИО uPath (рисунок 5). Оценка показателей изображения невозможна до успешного выполнения WSA.

ожидание начала автоматического анализа

Рисунок 3

выполняется анализ

Рисунок 4



Рисунок 5

Карта интенсивности

Этап предварительного расчета в рамках WSA предусматривает формирование алгоритмом uPath HER2 Dual ISH карты интенсивности, доступной на панели Slide Navigator (Навигация по предметным стеклам) (рисунок 6). Карту интенсивности можно включить или выключить с помощью кнопок Hide Heatmap (Скрыть карту интенсивности) и Show Heatmap (Показать карту интенсивности) в правом нижнем углу панели Slide Navigator (Навигация по предметным стеклам) (рисунок 6). Карта интенсивности предназначена для выявления областей с усиленными сигналами *HER2*, которые считаются оптимальными для оценки показателей на основании и в соответствии с руководством по интерпретации теста VENTANA HER2 Dual ISH. Она меняется в диапазоне от желтого (нижний предел соотношения *HER2*/Chr17) до красного цвета (верхний предел соотношения *HER2*/Chr17). Никакого наложения не будет в тех областях (и картах данных), где алгоритм не обнаружил усиления. Несмотря на данные, показанные в карте интенсивности, патоморфологу следует проверить изображений так же, как при считывании вручную.

ПРИМЕЧАНИЕ. В данном примере у большей части образца ткани высокий показатель соотношения *HER2*/Chr17, что показано в виде областей темно-красного цвета на карте интенсивности.



Рисунок 6

Наложение клеток, пригодных для подсчета

Наложение, выделяющее клетки, пригодные для подсчета, красным цветом, появляется при увеличении масштаба изображения в 20 или более раз (рисунок 7). Алгоритм uPath HER2 Dual ISH выбирает клетки, пригодные для подсчета, по следующим критериям: размер, наличие хотя бы одного сигнала *HER2* и одного сигнала Chr17, а также степень достоверности сегментации (клетка четко отделяется от соседних клеток). Если любой из трех критериев не выполнен, клетка будет считаться непригодной для подсчета, и наложение не появится. Наложение выявляет клетки, пригодные для подсчета, позволяя пользователю определять области с достаточным количеством таких опухолевых клеток.

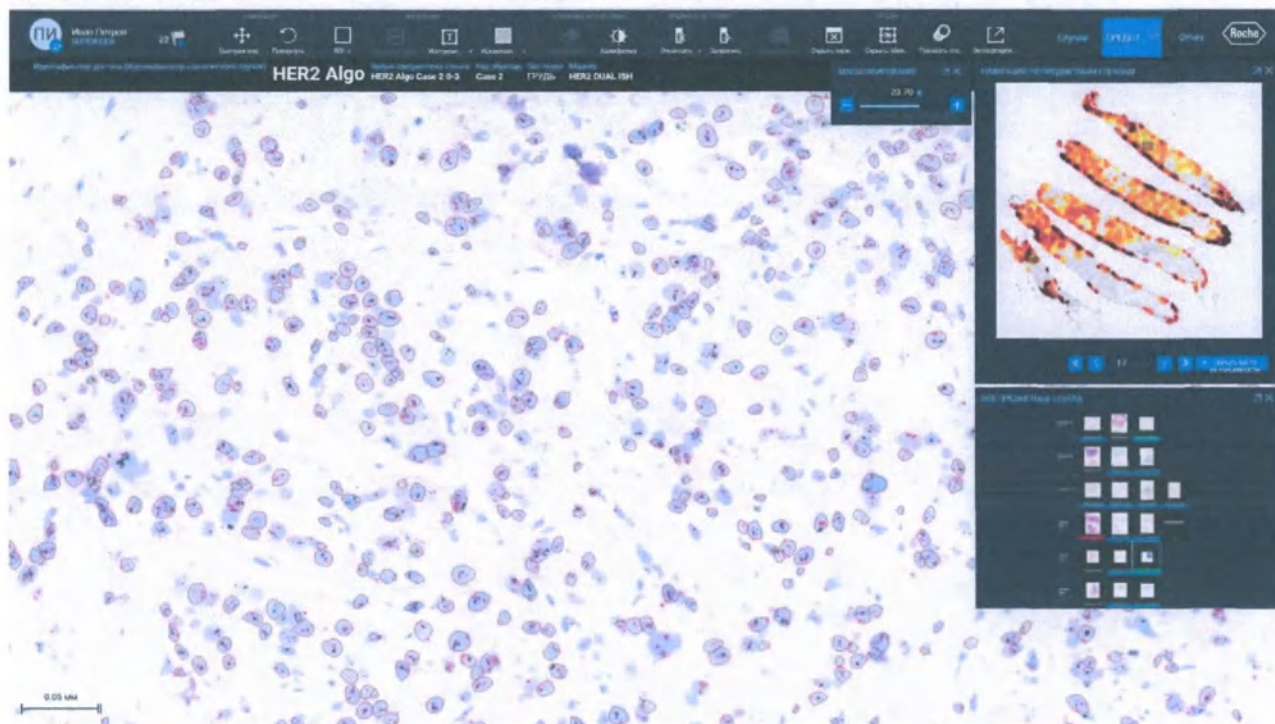


Рисунок 7

После проверки изображения и определения области исследования (область опухолевых клеток и соответствующих клеток для внутреннего контроля окрашивания) используйте инструмент Quick ROI (Быстрая ОИ) для запуска анализа (рисунок 8).

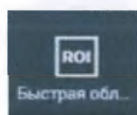


Рисунок 8

После выбора инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ) произойдет следующее:

1. Появится ОИ размером 0,4 мм × 0,4 мм, расположенная по центру средства просмотра (рисунок 9).
2. Наложение всех клеток, пригодных для подсчета, пропадет с ОИ.
3. Появится наложение красного цвета, выделяющее 20 характерных опухолевых клеток, которые были выбраны алгоритмом uPath HER2 Dual ISH в пределах данной ОИ (рисунок 9).
4. Количество *HER2* и Chr17 для каждой клетки в пределах ОИ появится внутри выпадающей панели ROI Details (Подробные сведения о ОИ) (рисунок 10).
5. Соотношение *HER2*/Chr17, общее число сигналов *HER2* и общее число сигналов Chr17 будут вычислены и выведены на экран внутри выпадающей панели ROI Details (Подробные сведения о ОИ) (рисунок 10). Панель ROI Details (Подробные сведения о ОИ) можно включить нажатием на значок раскрытия (рисунок 11).

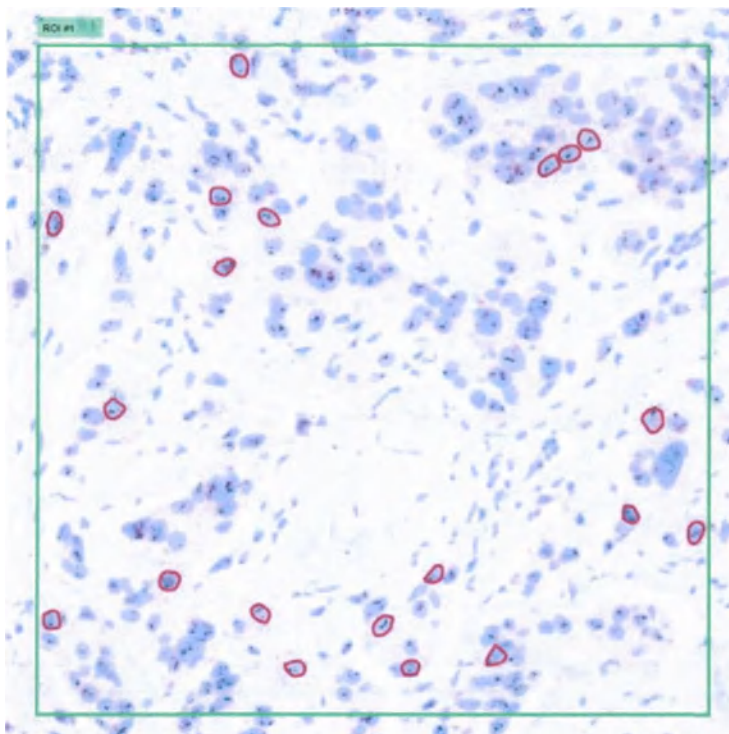


Рисунок 9

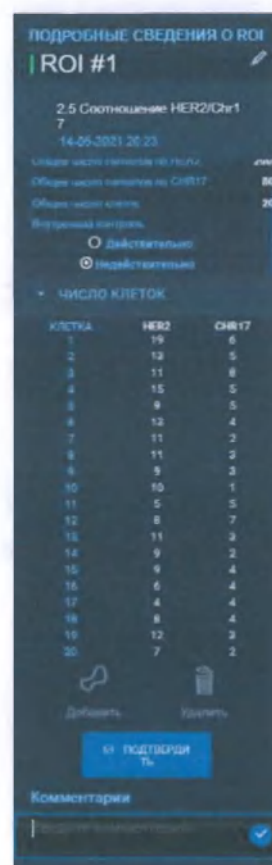


Рисунок 10



Рисунок 11

Патоморфологи могут выбрать одну из 20 характерных опухолевых клеток с красным наложением, чтобы вывести на экран соответствующее число сигналов *HER2* и Chr17 в пределах этой клетки в соответствии с определением, выполненными алгоритмом *uPath HER2 Dual ISH*.

Теперь клетка будет обведена зеленым цветом, а соответствующее количество сигналов будет выделено синим цветом на выпадающей панели ROI Details (Подробные сведения о ОИ) (рисунок 12). И наоборот, выбор одной из 20 клеток в списке Cell Count (Число клеток) на выпадающей панели ROI Details (Подробные сведения о ОИ) приведет к выделению соответствующей клетки зеленым цветом.

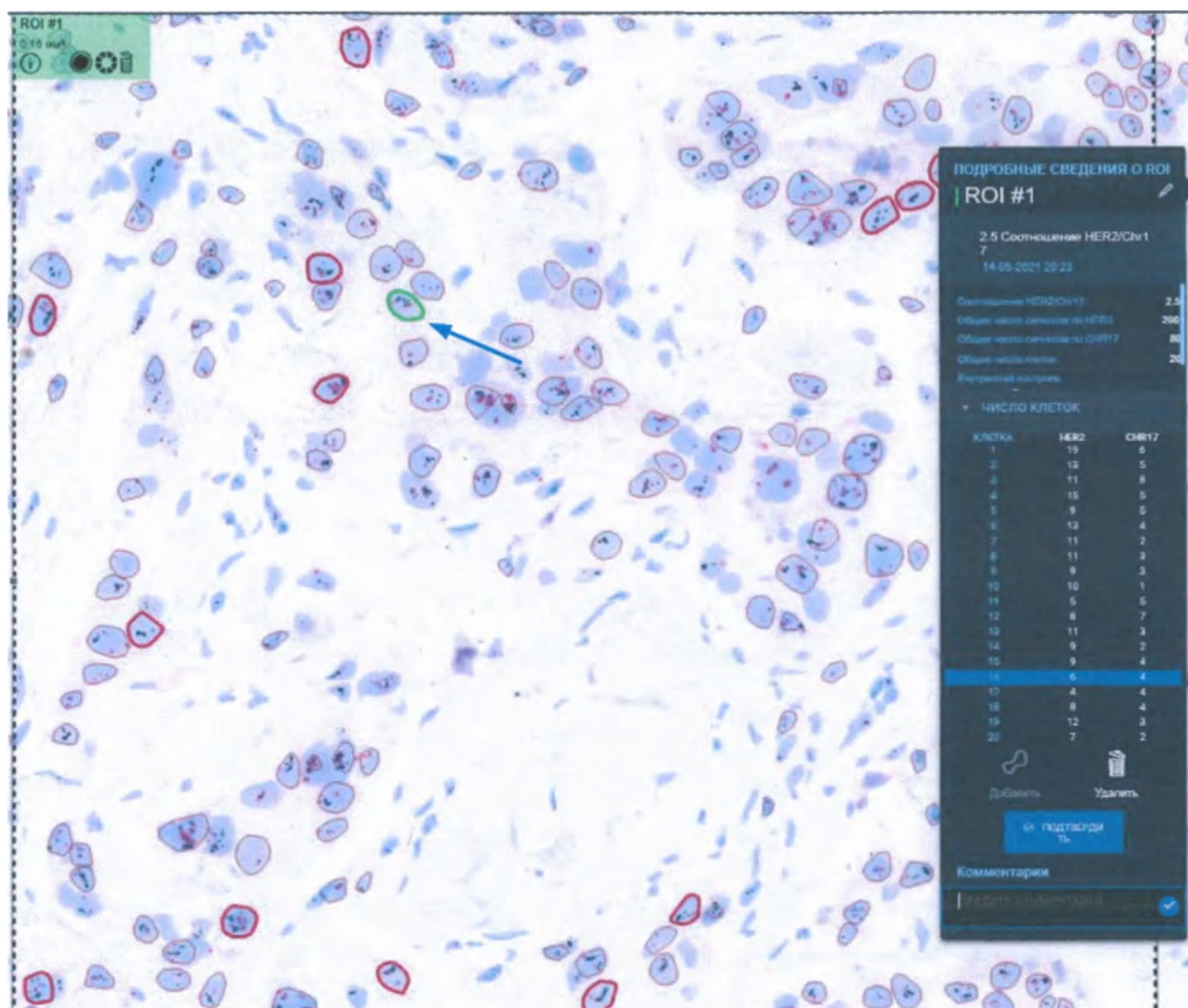


Рисунок 12

Quick ROI (Быстрая ОИ): Удаление

Если выбранная ОИ не является оптимальной, ее можно удалить. Выберите инструмент Quick ROI (Быстрая ОИ), щелкнув по любой точке ОИ, а затем выберите значок Delete (Удалить) внутри Slide Panel (Панель предметных стекол) (рисунок 13) или внутри изображения предметного стекла рядом с ОИ (рисунок 14). На экране появится окно подтверждения. Выберите Confirm (Подтвердить), чтобы удалить выбранную ОИ. Выберите Cancel (Отмена), чтобы оставить ОИ.



Рисунок 13



Рисунок 14

Quick ROI (Быстрая ОИ): Замена клеток

Если выбранная клетка (или клетки), определенные алгоритмом uPath HER2 Dual ISH, не соответствуют рекомендациям, изложенным в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH, выберите клетку, щелкнув по центру клетки или выбрав клетку из списка Cell Count (Число клеток). Удалите клетку, выбрав значок Delete (Удалить) внутри выпадающей панели ROI Details (Подробные сведения о ОИ) над кнопкой Confirm (Подтвердить) (рисунок 15). После выбора значка Delete

(Удалить) количество клеток HER2 и Chr17 будет удалено из списка клеток, а соответствующая выделенная клетка будет удалена с ОИ (ряд 8 на рисунке 16). После этого станет активным значок Add (Добавить) (рисунок 16). Выберите кнопку Add (Добавить) и обведите новую клетку, которую необходимо оценить.



Рисунок 15



Рисунок 16

Подтверждение достоверности внутреннего контроля

Прежде чем перейти к регистрации данных, алгоритм uPath HER2 Dual ISH требует от пользователя подтвердить наличие действительных внутренних контролей внутри ОИ (рисунок 17). Определение действительных внутренних контрольных клеток находится в руководстве по интерпретации теста VENTANA HER2 Dual ISH. Если пользователь считает, что внутренний контроль внутри ОИ не соответствует критериям, заданным тестом VENTANA HER2 Dual ISH, ОИ следует удалить и выбрать инструмент Quick ROI (Быстрая ОИ) для построения новой ОИ. По умолчанию для параметра Internal Control (Внутренний контроль) с ОИ будет выбрана опция Not Valid (Недействительный) (рисунок 18).

ПРИМЕЧАНИЕ. Чтобы перейти к этапу подтверждения, необходимо провести оценки 20 характерных опухолевых клеток, отметив Internal Controls (Внутренние контроли) как Valid (Действительный) внутри панели ROI Details (Подробные сведения о ОИ).

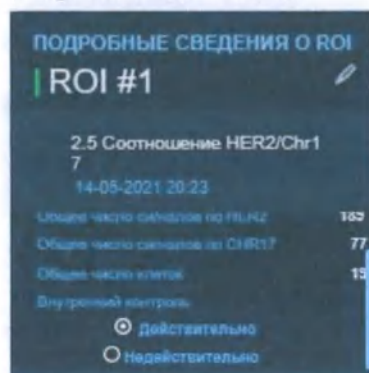


Рисунок 17

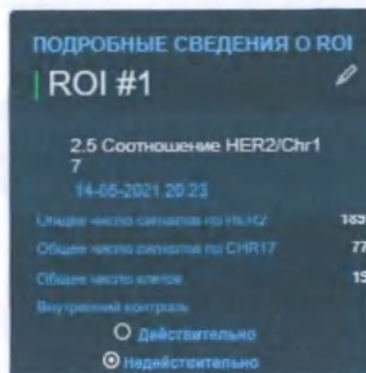


Рисунок 18

Подтверждение ОИ

Если все выбранные клетки отвечают требованиям, а пользователь отметил Internal Controls (Внутренние контроли) как Valid (Действительный), соотношение HER2/Chr17 можно подтвердить, нажав кнопку Confirm (Подтвердить) (рисунок 19).

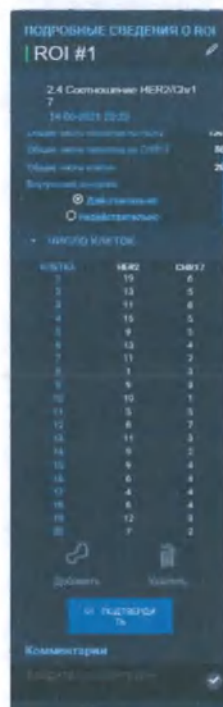


Рисунок 19

ОЦЕНКА ПРЕДМЕТНОГО СТЕКЛА

А

2.3 Соотношение HER2/Chr1

7:

ИЗМЕНИТЬ

14-05-2021 20:37

Соотношение HER2/Chr17	2.3
Среднее число сигналов по HER2	10.3
Среднее число сигналов по Chr17	4.4
7	205
Общее число сигналов по HER2	55
Общее число сигналов по Chr17	20
Общее число клеток	20
Внутренний контроль	Действительный
Гетерогенность	☐ ДА ☒ НЕТ
Кластеры HER2	☐ ДА ☒ НЕТ
Кластеры Chr17	☐ ДА ☒ НЕТ

ПРОВЕРЕНО

ПОДПИСАНЫ

Комментарии

Введите комментарий

☒

ОЦЕНКА ПРЕДМЕТНОГО СТЕКЛА

A

2.3 Соотношение HER2/Chr17

7:

 ИЗМЕНИТЬ

14-05-2021 20:37

Соотношение HER2/Chr17	2.3
Среднее число сигналов по HER2	10.3
Среднее число сигналов по Chr17	4.4
Общее число сигналов по HER2	205
Общее число сигналов по Chr17	88
Общее число клеток	20
Внутренний контроль	Действительный
Гетерогенность	☐ ДА ☒ НЕТ
Кластеры HER2	☐ ДА ☒ НЕТ
Кластеры Chr17	☐ ДА ☒ НЕТ

 ПРОБЕЖЕНО

 ПОДТВЕРДИТЬ

Комментарии

Введите комментарий



Внутри выпадающей панели Slide Score (Оценка предметного стекла) пользователь может изменять Heterogeneity (Гетерогенность), HER2 Clusters (Кластеры HER2) и Chr17 Clusters (Кластеры Chr17). По умолчанию все три показателя установлены на «No» (Нет), и патоморфологу следует обновить их соответствующим образом. На рисунке 21 показатель HER2 Clusters (Кластеры HER2) был изменен на YES (ДА). Патоморфолог должен выбрать опцию Reviewed (Проверено), чтобы кнопка Confirm (Подтвердить) стала активной. После подтверждения выпадающая панель Slide Score (Оценка предметного стекла) будет скрыта.



ООО ЦИРМИ  INFO@CIRMI.RU  WWW.GOSZDRAVNADZOR.RU

Ручная коррекция

Показатели можно скорректировать вручную, щелкнув по значку раскрытия Slide Score (Оценка предметного стекла), внутри Slide Panel (Панель предметных стекол) рядом с Slide Score (Оценка предметного стекла) (рисунок 22). Появится выпадающая панель Slide Score (Оценка предметного стекла) (рисунок 23). Выбор кнопки Edit (изменить) (рисунок 23) на выпадающей панели Slide Score (Оценка предметного стекла) позволит пользователю ввести показатель вручную (рисунок 24). В поле Comments (Комментарии) можно внести примечания к карте данных и/или причину решения скорректировать показатель, полученный автоматически. После ввода скорректированного вручную показателя щелкните по кнопке Confirm (подтвердить) (рисунок 24). В появившемся сообщении о подтверждении выберите «Yes» (Да).

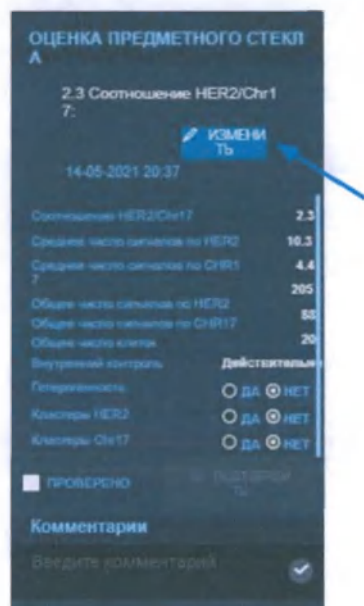


Рисунок 23

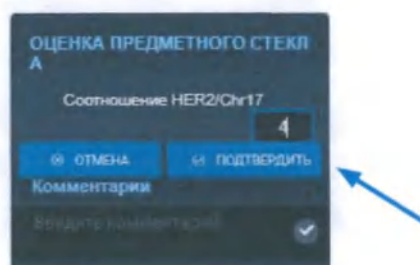


Рисунок 24

Теперь показатель внутри Slide Panel (Панель предметных стекол) будет показывать скорректированный вручную результат. Анализ изображения, отображаемый рядом с ОИ, пропадет (рисунок 25).

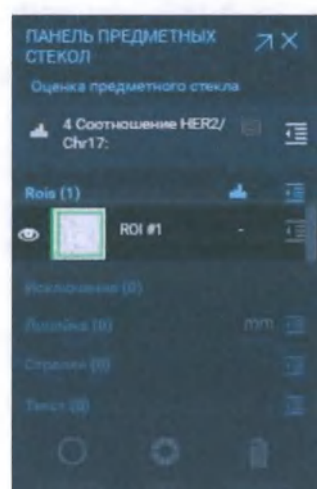


Рисунок 25

Характеристики окрашивания

См. инструкцию по применению и руководство по интерпретации теста VENTANA HER2 Dual ISH.

Оценка теста VENTANA HER2 Dual ISH Assay

Тест VENTANA HER2 Dual ISH применяется для количественного определения соотношения *HER2* и Chr17 с помощью зондов для двухцветной хромогенной ISH в фиксированных формалином в парафине образцах тканей рака молочной железы человека после окрашивания на приборе BenchMark IHC/ISH. Алгоритм uPath HER2 Dual ISH предназначен для применения патоморфологами в качестве вспомогательного средства при оценке показателей данного теста.

Оценка окрашивания алгоритмом uPath HER2 Dual ISH

Сигналы ISH визуально отображаются в виде одиночных копий, множественных копий и кластеров. Одиночные копии в нормальных клетках используется как эталон для подсчета сигналов в ядрах клеток карциномы. Перед выполнение подсчета сигналов *HER2* и Chr17 с целью определения статуса гена *HER2* важно установить, окрашена ли инвазивная целевая область (пораженная ткань) надлежащим образом, и удовлетворяет ли она критериям, описанным в руководстве по интерпретации теста VENTANA HER2 Dual ISH Assay. Если целевая область не соответствует требованиям для подсчета, патоморфологу следует обратиться к разделу «Поиск и устранение неисправностей» руководства по интерпретации теста VENTANA HER2 Dual ISH Assay.

Примеры клеток, пригодных для подсчета

Как было описано ранее, после выполнения 20-кратного увеличения патоморфологом алгоритм выведет на экран наложение из клеток, пригодных для подсчета. Определение клеток, пригодных для подсчета, приведено выше, в разделе о таких клетках. Далее представлены примеры изображений с наложением клеток, пригодных для подсчета (рисунки 26, 27 и 28).

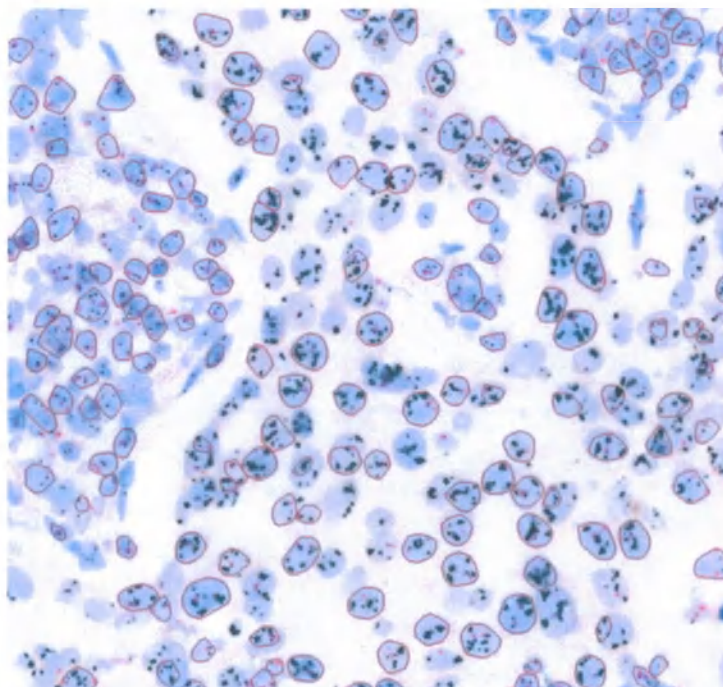


Рисунок 26. Отсканированные изображения ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath, где показано красное наложение с выделением клеток, пригодных для подсчета, которое появляется при 20-кратном увеличении.

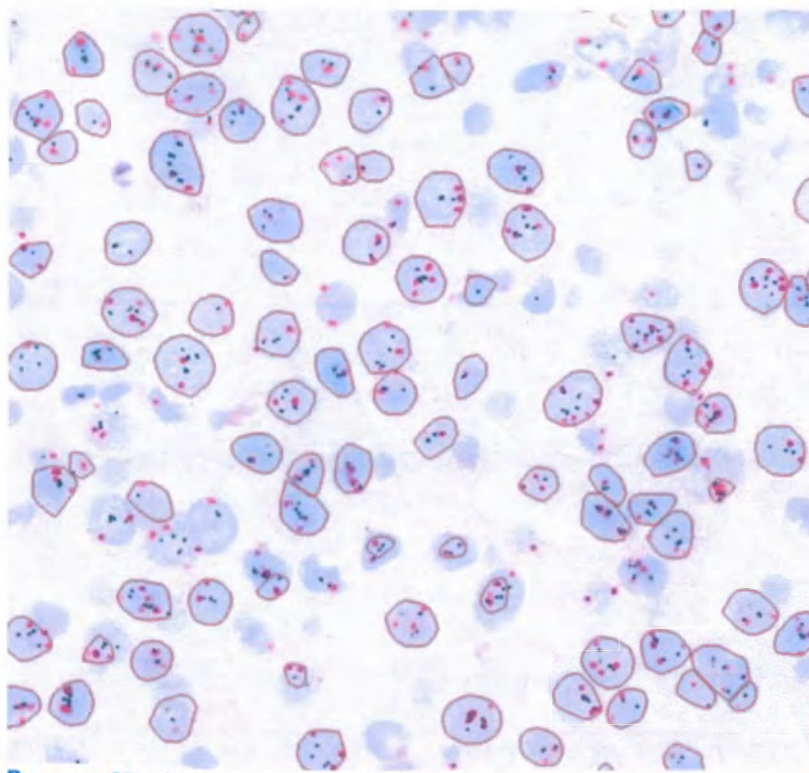


Рисунок 27. Отсканированные изображения ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath , где показано красное наложение с выделением клеток, пригодных для подсчета, которое появляется при 20-кратном увеличении.

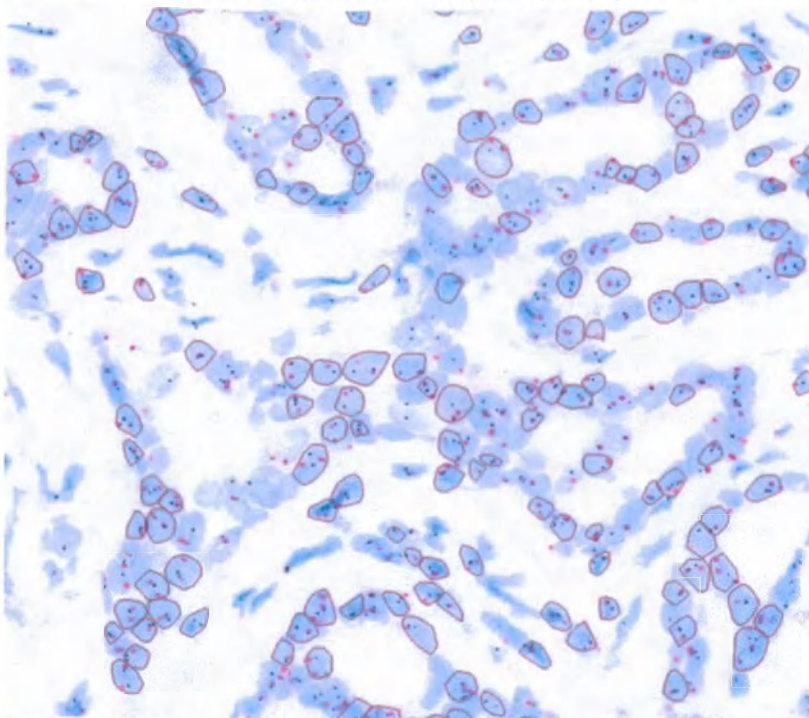


Рисунок 28. Отсканированные изображения ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath , где показано красное наложение с выделением клеток, пригодных для подсчета, которое появляется при 20-кратном увеличении.

Примеры 20 прошедших оценку характерных опухолевых клеток

Как было описано ранее, после выбора второй ОИ с помощью инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ) алгоритм выбирает 20 характерных опухолевых клеток внутри ОИ. Далее представлены примеры 20 клеток, выбранных с помощью алгоритма (рисунки 29, 30 и 31).

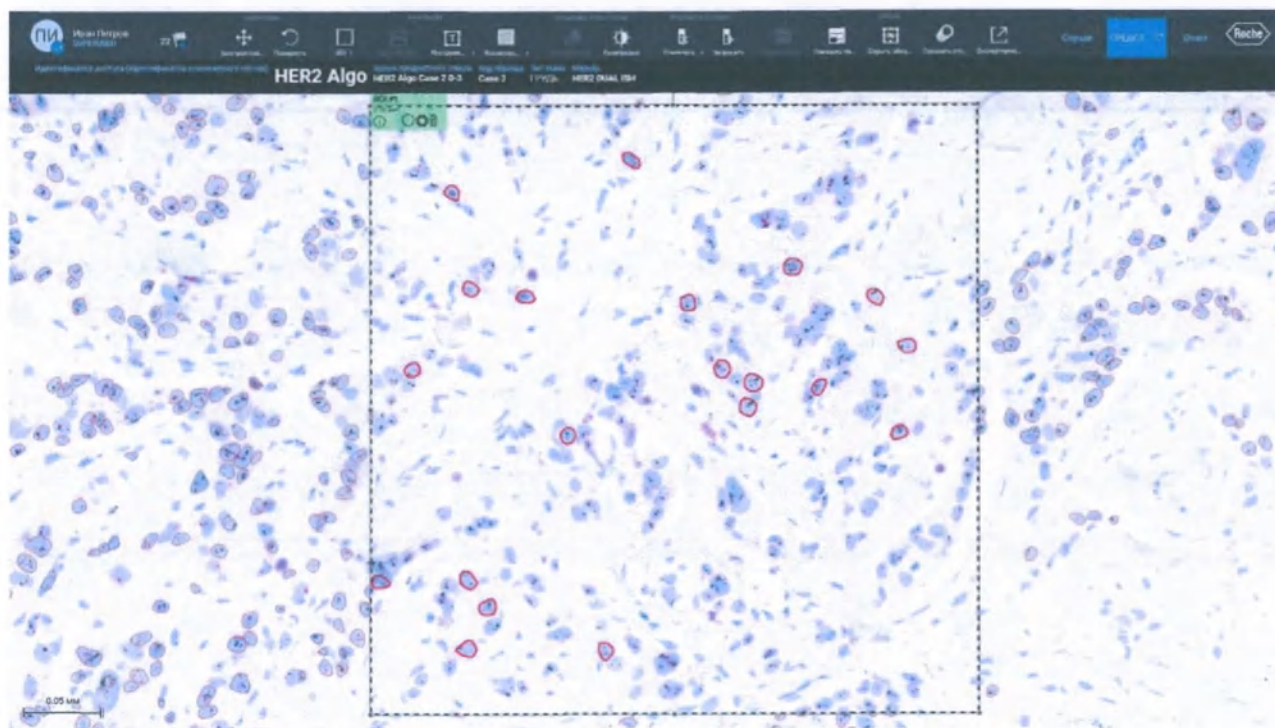


Рисунок 29. Отсканированные изображения ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath, где показаны 20 прошедших оценку опухолевых клеток внутри ОИ, построенном с помощью инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ).

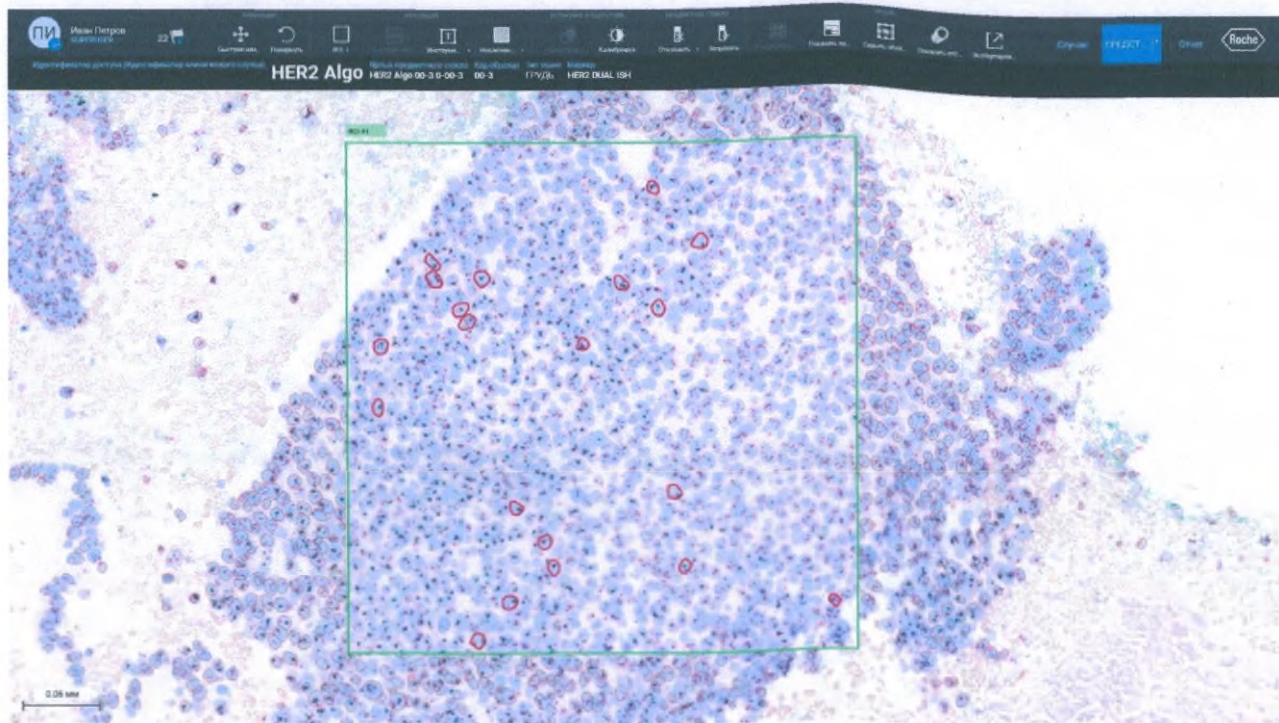


Рисунок 30. Отсканированные изображения ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath, где показаны 20 прошедших оценку опухолевых клеток внутри ОИ, построенном с помощью инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ).

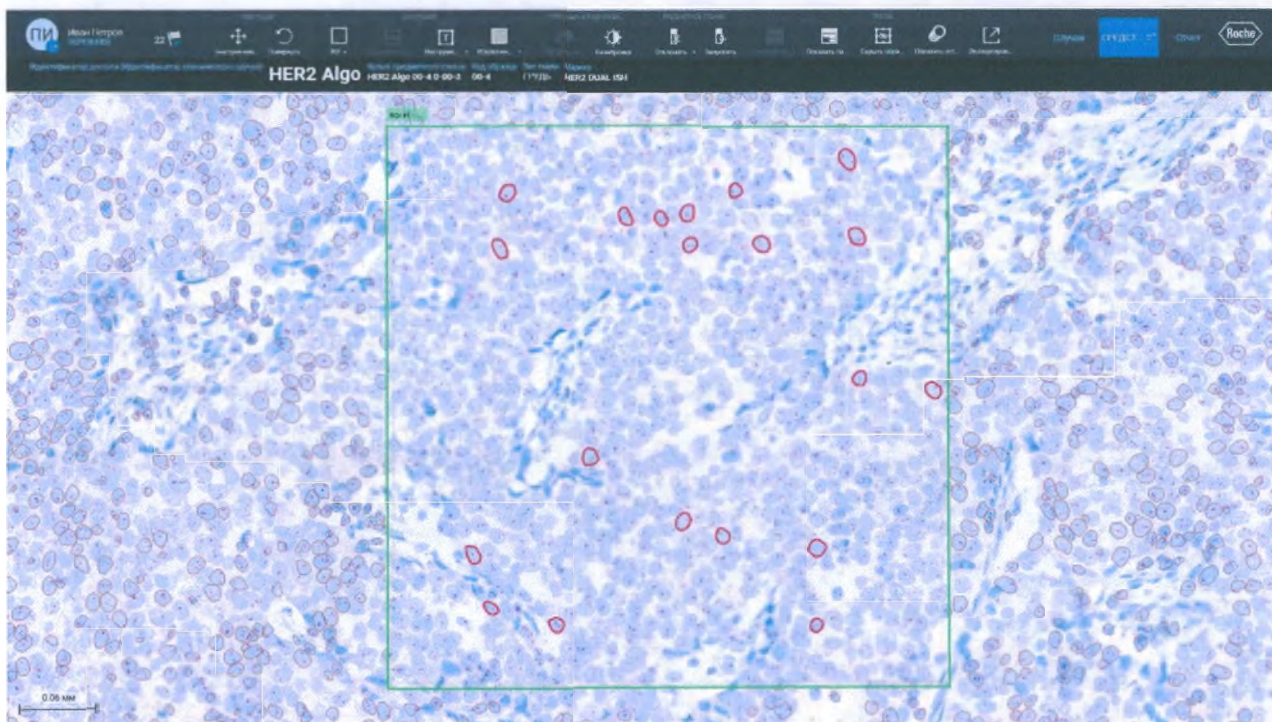


Рисунок 31. Отсканированные изображения ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath, где показаны 20 прошедших оценку опухолевых клеток внутри ОИ, построенном с помощью инструмента Quick ROI (Быстрая ОИ).

У пользователя есть возможность заменять отдельные клетки. Далее представлены отдельные примеры клеток, которые пользователь, возможно, посчитает нужным скорректировать.

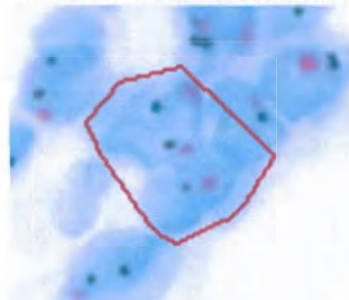


Рисунок 32. Пример кластера из 3 клеток, выбранный алгоритмом uPath HER2 Dual ISH в качестве одной характерной клетки.



Рисунок 33. Пример клетки без черных сигналов гена *HER2*, выбранный алгоритмом uPath HER2 Dual ISH в качестве характерной клетки.



Рисунок 34. Пример части клетки, выбранный алгоритмом uPath HER2 Dual ISH в качестве характерной клетки.

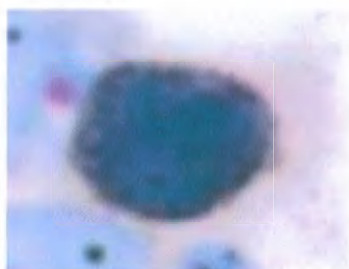


Рисунок 35. Пример клетки без четко различимых сигналов *HER2* или Chr17, выбранный алгоритмом uPath HER2 Dual ISH в качестве характерной клетки.

Примеры карт интенсивности

Как было описано ранее, карта интенсивности выводится на экран, чтобы направить пользователя к потенциальным областям исследования. На приведенных далее рисунках 36, 37 и 38 показано несколько примеров карт интенсивности.



Рисунок 36. Карта интенсивности для образца ткани с низкой величиной усиления. Области, не выделенные на карте интенсивности, рассматриваются алгоритмом, как не имеющие усиления.



Рисунок 37. Карта интенсивности для образца ткани с большими участками умеренного усиления, обозначенными желтым/оранжевым цветами. Области, не выделенные на карте интенсивности, рассматриваются алгоритмом, как не имеющие усиления.

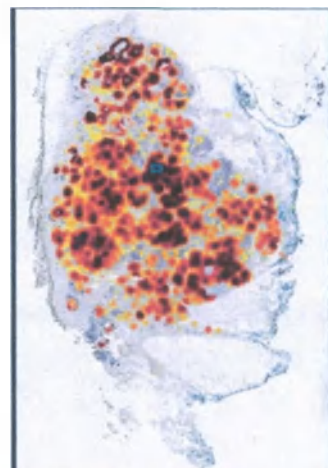


Рисунок 38. Карта интенсивности для образца ткани с большими участками активного усиления, обозначенными темно-красным цветом. Области, не выделенные на карте интенсивности, рассматриваются алгоритмом, как не имеющие усиления.

Карта интенсивности направляет пользователя к областям, в которых больше сигналов *HER2* относительно сигналов Chr17. Однако артефакты могут привести к получению ложноположительных результатов на наложении карты интенсивности (рисунок 39). Поэтому, несмотря на показанные на карте интенсивности данные, патоморфологам следует проверять изображения в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве по интерпретации теста VENTANA *HER2* Dual ISH.

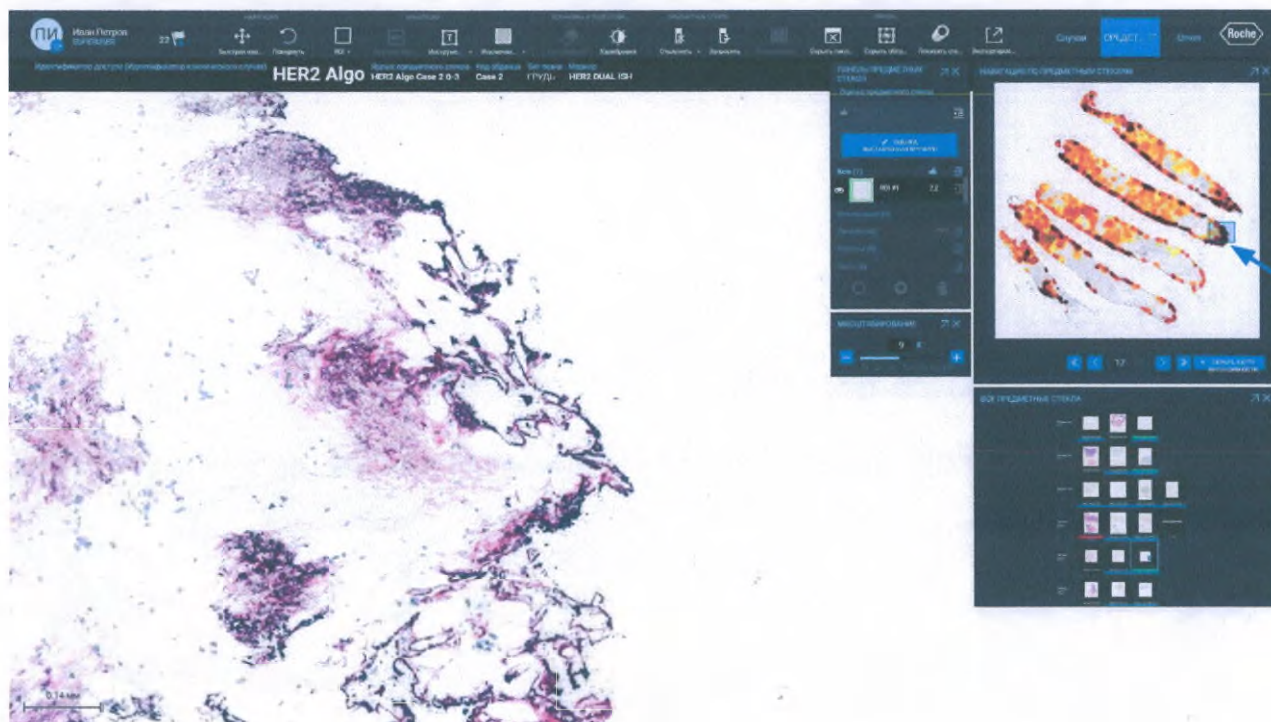


Рисунок 39. На рисунке 39 показан артефакт, отмеченный как участок с усилением на карте интенсивности.

Области, которые следует избегать при использовании алгоритма uPath HER2 Dual ISH

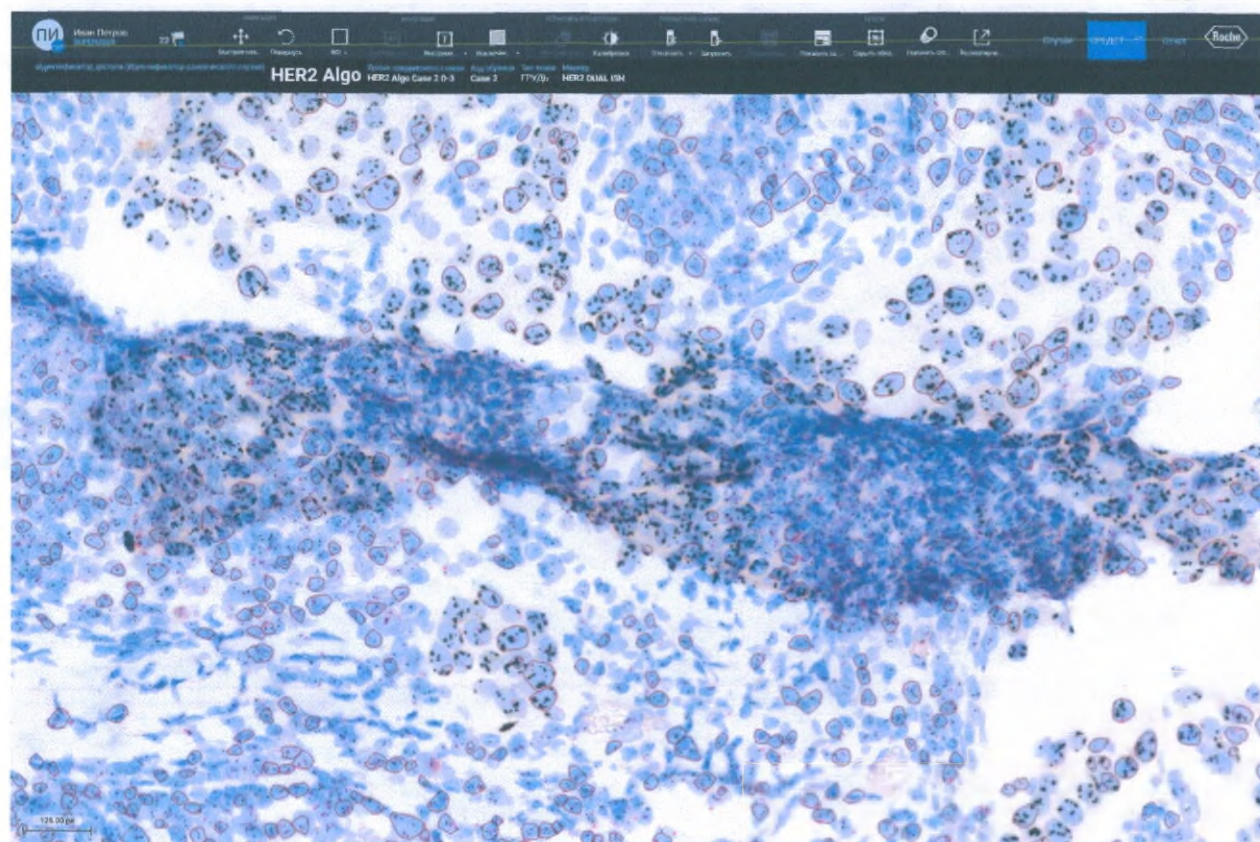


Рисунок 40. Отсканированное изображение ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath, где показана складка ткани. Патоморфологам следует избегать области со складками ткани, поскольку это может привести к получению неточных показателей.

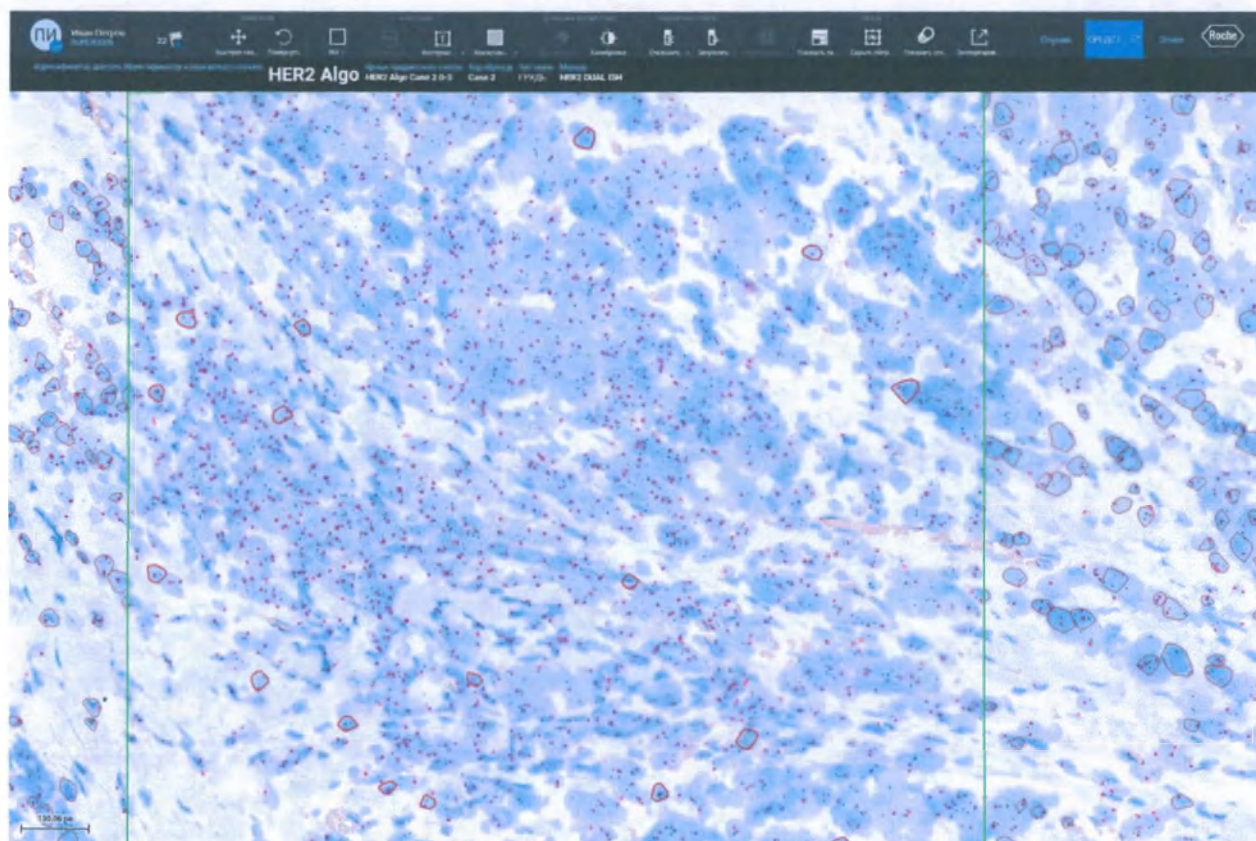


Рисунок 41. Отсканированное изображение ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ПО uPath, где показана область с кластерами клеток. Патоморфологам следует избегать области без достаточной сегментации клеток, либо добавлять/удалять клетки по мере необходимости.

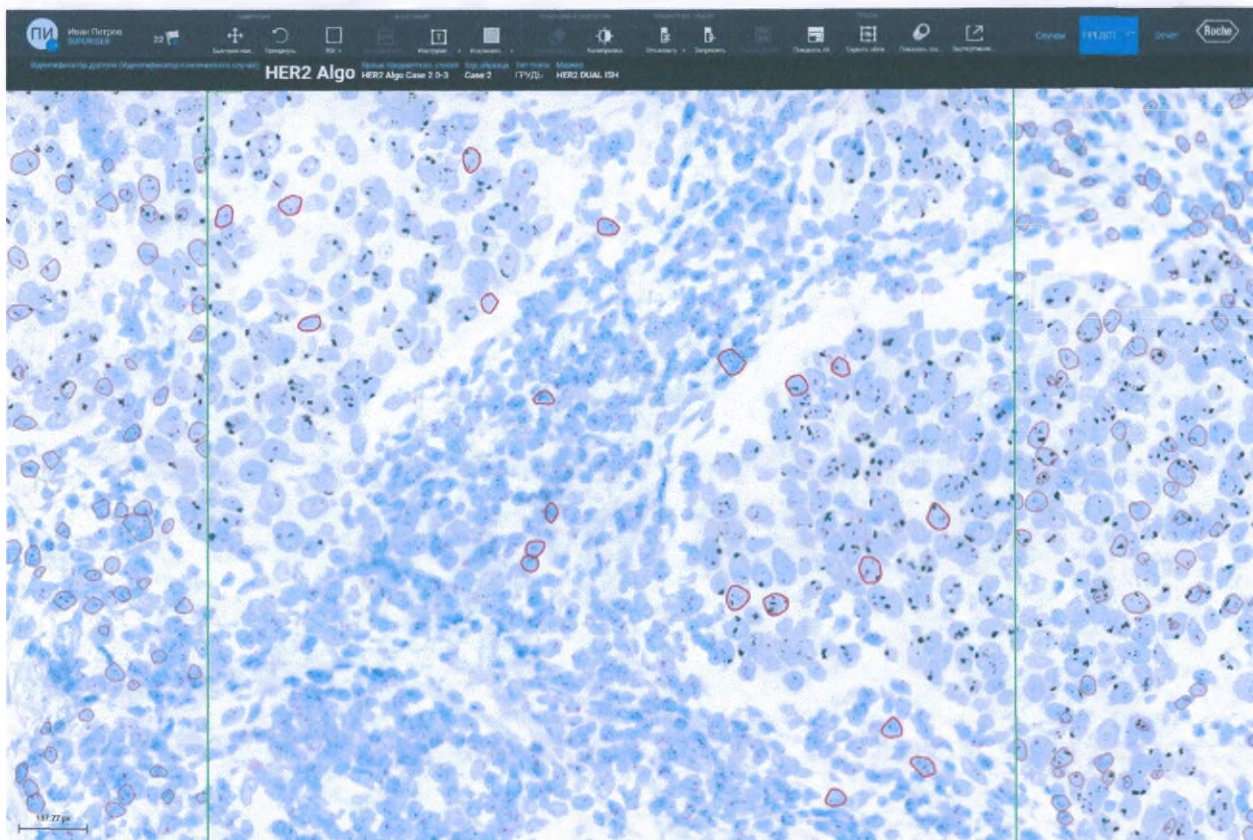


Рисунок 42. Отсканированное изображение ткани молочной железы, окрашенной с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH, в ППО uPath, где показана область с высокой концентрацией иммуноцитов. Патоморфологам следует избегать области с высокой концентрацией иммуноцитов, либо добавлять/удалять клетки по мере необходимости, поскольку такие клетки могут быть выбраны алгоритмом для оценки.

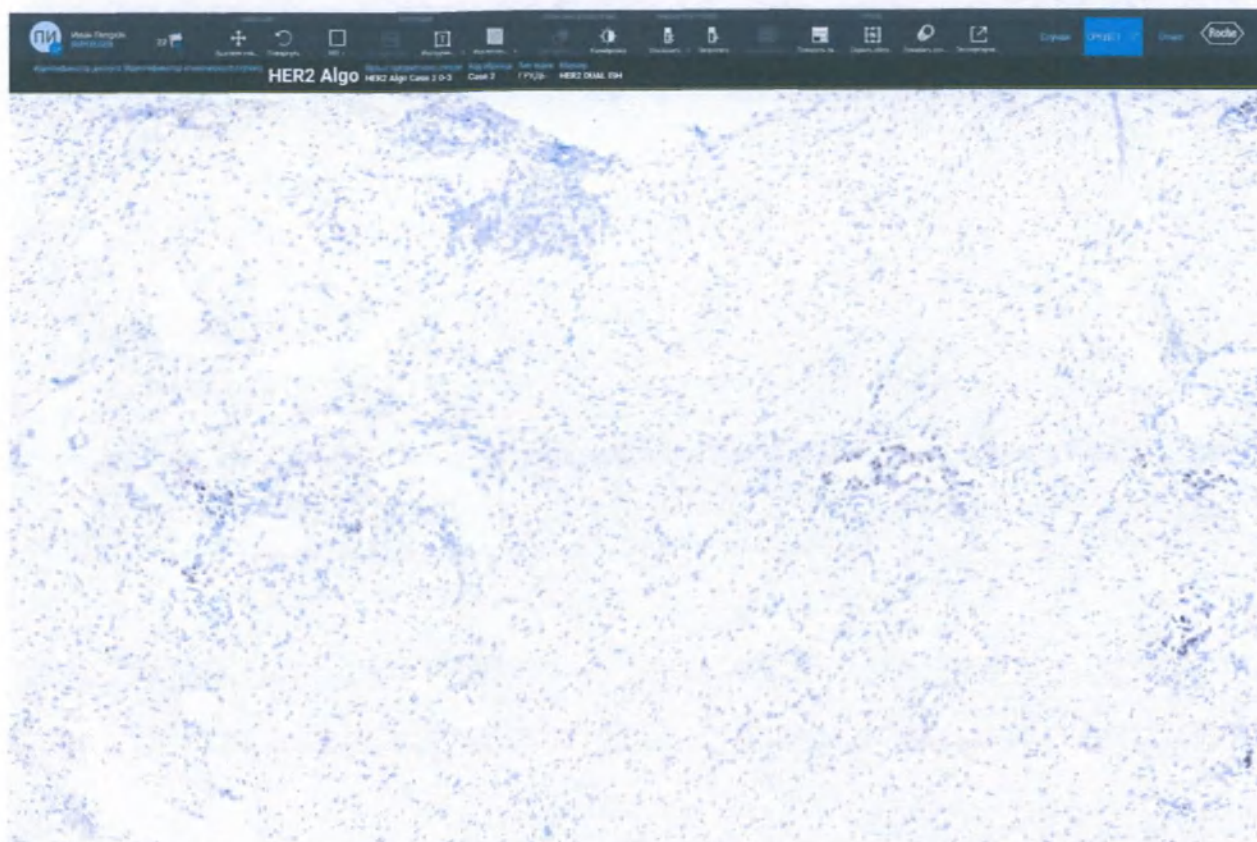


Рисунок 43. Отсканированное изображение ткани молочной железы, окрашенной с помощью VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, в ПО uPath , где показана область ткани с крайне низкой концентрацией опухолевых клеток. Патоморфологам следует избегать области с крайне низкой концентрацией опухолевых клеток, либо добавлять/удалять клетки по мере необходимости.

Функциональные характеристики

Функциональные показатели алгоритма uPath HER2 Dual ISH оценивали в ходе исследований согласованности считывания показателей разными специалистами, согласованности считывания показателей одним специалистом, сравнения методов, согласованности результатов от разных сканеров и согласованности результатов от одного сканера. Весь анализ проводили с помощью алгоритма uPath HER2 Dual ISH в ПО uPath. На протяжении всех исследований участвовавшие в них патоморфологи следовали рекомендациям, изложенным в данном руководстве по алгоритму. Все образцы тканей окрашивали с помощью теста VENTANA HER2 Dual ISH с использованием наборов для детектирования VENTANA Silver ISH DNP и VENTANA Red ISH DIG на приборе BenchMark ULTRA и сканировали с помощью на сканере микропрепаратов VENTANA DP 200 при 40-кратном уровне увеличения. Использовали только предметные стекла с микропрепаратами или изображения предметных стекол, которые отвечали требованиям рекомендаций, изложенных в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH. Все показатели ниже порогового значения 2,0 определяли как "без амплификации", а все показатели не меньше порогового значения 2,0 рассматривались, как демонстрирующие "с амплификацией".

Сравнение методов

Исследование сравнения методов проводили с целью сравнения показателей, полученных по образцам карциномы молочной железы, окрашенным с помощью VENTANA HER2 Dual ISH, при анализе изображений (IA) с использованием алгоритма uPath HER2 Dual ISH, с показателями для тех же случаев, полученных одними и теми же 3 патоморфологами при считывании вручную (MR). В общей сложности, в сравнение включили 652 оценки для каждого метода. Проверку экспериментальными данными (GT) использовали в качестве эталона для вычисления процента совпадений положительных результатов (PPA), процента совпадений отрицательных результатов (NPA) и общей согласованности результатов (OPA) как для IA, так и для MR. Различия в значениях PPA, NPA и OPA между IA и MR также приведены, чтобы продемонстрировать сходство показателей между IA и MR.

Таблица 3.

Статус GT	Статус IA	Статус MR		
		С амплификацией	Без амплификации	Итого
С амплификацией	С амплификацией	309	3	312
	Без амплификации	2	7	9
	Итого	311	10	321
	MR PPA n/N (%) (95 % CI)	311/321 (96,9)	(94,2; 99,0)	
	IA PPA n/N (%) (95 % CI)	312/321 (97,2)	(95,0; 99,3)	
	Разность PPA (IA – MR) n/N (%) (95 % CI)	1/321 (0,3)	(-0,9; 1,8)	
Без амплификации	С амплификацией	8	11	19
	Без амплификации	0	312	312
	Итого	8	323	331
	MR NPA n/N (%) (95 % CI)	323/331 (97,6)	(95,8; 99,4)	
	IA NPA n/N (%) (95 % CI)	312/331 (94,3)	(90,8; 97,3)	
	Разность NPA (IA – MR) n/N (%) (95 % CI)	-11/331 (-3,3)	(-6,2; -1,2)	
Всего	С амплификацией	317	14	331
	Без амплификации	2	319	321
	Итого	319	333	652
	MR OPA n/N (%) (95 % CI)	634/652 (97,2)	(95,7; 98,6)	
	IA OPA n/N (%) (95 % CI)	624/652 (95,7)	(93,8; 97,5)	
	Разность OPA (IA – MR) n/N (%) (95 % CI)	-10/652 (-1,5)	(-3,1; -0,2)	

Примечание. 2-сторонние доверительные интервалы 95 % вычисляли, используя метод бутстреп-процентилей (размножения выборок), по случаям с разделением на 4 скрининговые выборки.

Примечание. GT = проверка экспериментальными данными, IA = анализ изображений, MR = считывание вручную. Примечание. В данный анализ входят результаты всех 3 патоморфологов, участвовавших в исследовании.

Исследования воспроизводимости результатов патоморфологов

В исследования воспроизводимости результатов патоморфологов для алгоритма uPath HER2 Dual ISH вошли 655 оценок, основанных на 220 отдельных случаях рака молочной железы, для считывания показателей разными специалистами и 120 оценок, основанных на 40 отдельных случаях рака молочной железы, для считывания показателей одним специалистом. Интерпретацию результатов по экспериментальным образцам в рамках исследований проводили три разных квалифицированных патоморфолога.

Таблица 4. Согласованность считывания показателей статуса гена *HER2* разными специалистами

Метод	Специалист	Результат специалиста	Результат по моде			Согласованность		
			С амплификацией	Без амплификации	Итого	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Всего	С амплификацией	322	11	333	PPA	98,8 (322/326)	(97,6; 99,7)
		Без амплификации	4	318	322	NPA	96,7 (318/329)	(94,8; 98,4)
		Итого	326	329	655	OPA	97,7 (640/655)	(96,6; 98,6)
	Специалист 1	С амплификацией	109	5	114	PPA	100,0 (109/109)	(96,6; 100,0)
		Без амплификации	0	105	105	NPA	95,5 (105/110)	(89,8; 98,0)
		Итого	109	110	219	OPA	97,7 (214/219)	(94,8; 99,0)
	Специалист 2	С амплификацией	105	0	105	PPA	96,3 (105/109)	(90,9; 98,6)
		Без амплификации	4	109	113	NPA	100,0 (109/109)	(96,6; 100,0)
		Итого	109	109	218	OPA	98,2 (214/218)	(95,4; 99,3)
	Специалист 3	С амплификацией	108	6	114	PPA	100,0 (108/108)	(96,6; 100,0)
		Без амплификации	0	104	104	NPA	94,5 (104/110)	(88,6; 97,5)
		Итого	108	110	218	OPA	97,2 (212/218)	(94,1; 98,7)

IA = анализ изображений [a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность результатов. [b] Для результата «Специалист/Всего» доверительные интервалы вычисляли, используя метод бутстреп-процентилей (размножения выборок). Для результата каждого специалиста доверительные интервалы вычисляли, используя метод оценки Уилсона. Примечание. В данный анализ включили только наблюдения, в которых результаты оценки не отсутствовали.

Таблица 5. Согласованность считывания показателей статуса гена *HER2* одним специалистом

Метод	Специалист	Результат специалиста	Результат по моде			Согласованность		
			С амплификацией	Без амплификации	Итого	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Всего	С амплификацией	60	0	60	PPA	100,0 (60/60)	(94,0; 100,0)
		Без амплификации	0	60	60	NPA	100,0 (60/60)	(94,0; 100,0)
		Итого	60	60	120	OPA	100,0 (120/120)	(96,9; 100,0)
	Специалист 1	С амплификацией	20	20	114	PPA	100,0 (20/20)	(83,9; 100,0)
		Без амплификации	0	20	20	NPA	100,0 (20/20)	(83,9; 100,0)
		Итого	20	20	40	OPA	100,0 (40/40)	(91,2; 100,0)
	Специалист 2	С амплификацией	20	0	20	PPA	100,0 (20/20)	(83,9; 100,0)
		Без амплификации	0	20	20	NPA	100,0 (20/20)	(83,9; 100,0)
		Итого	20	20	40	OPA	100,0 (40/40)	(91,2; 100,0)
	Специалист 3	С амплификацией	20	0	20	PPA	100,0 (20/20)	(83,9; 100,0)
		Без амплификации	0	20	20	NPA	100,0 (20/20)	(83,9; 100,0)
		Итого	20	20	40	OPA	100,0 (40/40)	(91,2; 100,0)

IA = анализ изображений [a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность результатов. [b] Все доверительные интервалы вычисляли, используя метод оценки Уилсона. Примечание. В данный анализ включили только наблюдения, в которых оценка не отсутствовала.

Исследования воспроизводимости результатов сканеров

В исследования воспроизводимости результатов сканеров для алгоритма uPath HER2 Dual ISH вошли 353 оценки, основанные на 120 отдельных случаях рака молочной железы. Сканирование проводил обученный пользователь, выполняя по 3 цикла сканирования на каждом из 3 различных сканерах микропрепаратов VENTANA DP 200 при 40-кратном увеличении, с последующим анализом с помощью алгоритма uPath HER2 Dual ISH. Полученные показатели сравнивали между сканерами.

Таблица 6. Согласованность результатов статуса гена *HER2* от разных сканеров

Метод	Сканер	Результат сканера	Результат по моде			Согласованность		
			С амплификац ей	Без амплификац ии	Итого	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Всего	С амплификацией	178	0	178	PPA	98,9 (178/180)	(97,8; 100,0) ***
		Без амплификации	2	173	175	NPA	100,0 (173/173)	(97,8; 100,0) **
		Итого	180	173	353	OPA	99,4 (351/353)	(98,8; 100,0) ***
	Сканер 1	С амплификацией	59	0	59	PPA	98,3 (59/60)	(96,7; 100,0) ***
		Без амплификации	1	58	59	NPA	100,0 (58/58)	(93,8; 100,0) **
		Итого	60	58	118	OPA	99,2 (117/118)	(98,3; 100,0) ***
	Сканер 2	С амплификацией	59	0	59	PPA	98,3 (59/60)	(96,7; 100,0) ***
		Без амплификации	1	56	57	NPA	100,0 (56/56)	(93,6; 100,0) **
		Итого	60	56	116	OPA	99,1 (115/116)	(98,2; 100,0) ***
	Сканер 3	С амплификацией	60	0	60	PPA	100,0 (60/60)	(94,0; 100,0) **
		Без амплификации	0	59	59	NPA	100,0 (59/59)	(93,9; 100,0) **
		Итого	60	59	119	OPA	100,0 (119/119)	(96,9; 100,0) **

Примечание. IA = анализ изображений [a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность результатов. [b] Доверительные интервалы вычисляли, используя метод бутстреп-процентилей (размножения выборок) (***) или метод оценки Уилсона (**). Примечание. В данный анализ включили только наблюдения, в которых оценка не отсутствовала.

Таблица 7. Согласованность результатов статуса гена *HER2* от одного сканера

Метод	Сканер	Результат сканера	Результат по моде			Согласованность		
			С амплификац ей	Без амплификац ии	Итого	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Всего	С амплификацией	178	0	178	PPA	98,9 (178/180)	(97,8; 100,0) ***
		Без амплификации	2	173	175	NPA	100,0 (173/173)	(97,8; 100,0) **
		Итого	180	173	353	OPA	99,4 (351/353)	(98,8; 100,0) ***
	Сканер 1	С амплификацией	59	0	59	PPA	98,3 (59/60)	(96,7; 100,0) ***
		Без амплификации	1	58	59	NPA	100,0 (58/58)	(93,8; 100,0) **
		Итого	60	58	118	OPA	99,2 (117/118)	(98,3; 100,0) ***
	Сканер 2	С амплификацией	59	0	59	PPA	98,3 (59/60)	(96,7; 100,0) ***
		Без амплификации	1	56	57	NPA	100,0 (56/56)	(93,6; 100,0) **
		Итого	60	56	116	OPA	99,1 (115/116)	(98,2; 100,0) ***
	Сканер 3	С амплификацией	60	0	60	PPA	100,0 (60/60)	(94,0; 100,0) **
		Без амплификации	0	59	59	NPA	100,0 (59/59)	(93,9; 100,0) **
		Итого	60	59	119	OPA	100,0 (119/119)	(96,9; 100,0) **

Примечание. IA = анализ изображений [a] PPA = процент совпадений положительных результатов; NPA = процент совпадений отрицательных результатов; OPA = общая согласованность результатов. [b] Доверительные интервалы вычисляли, используя метод бутстреп-процентилей (размножения выборок) (***) или метод оценки Уилсона (**). Примечание. В данный анализ включили только наблюдения, в которых оценка не отсутствовала.

Поиск и устранение неисправностей

Повторный запуск при неудачном завершении анализа

В случае возникновения ошибки во время выполнения WSA в ПИО uPath, сообщение «analysis error» (ошибка анализа) будет выведено на экран в красной полосе под изображением предметного стекла (рисунок 44).

ошибка анализа

Рисунок 44

Чтобы повторно запустить анализ в ПИО uPath, выполните вход с учетной записью администратора (рисунок 45).

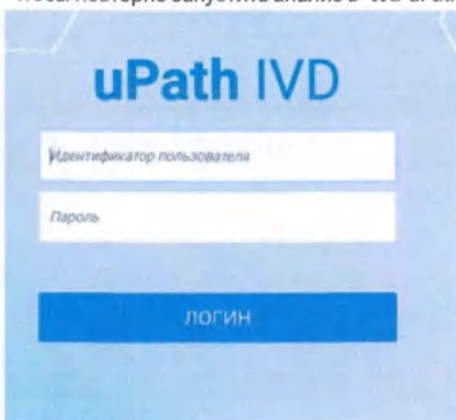


Рисунок 45

В разделе Administrator Settings (Настройки администратора) щелкните по Job Queue (Очередь задач) (рисунок 46).

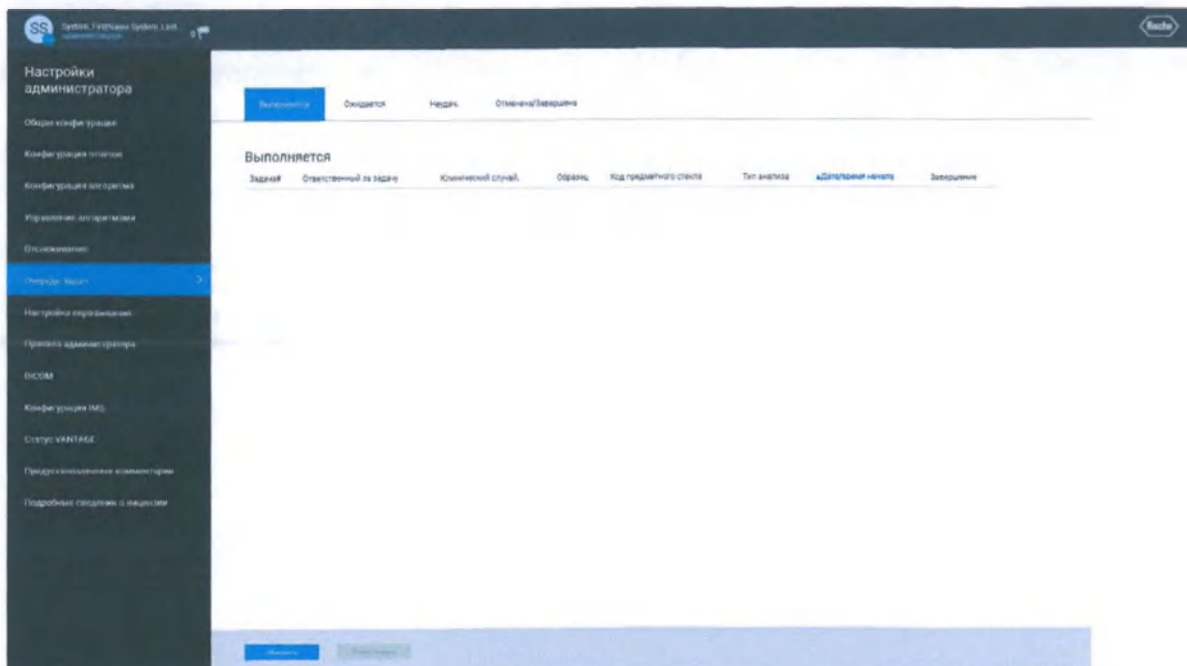


Рисунок 46

Выбор вкладки Failed (Неудач.) выведет на экран все микропрепараты, анализ которых завершился неудачей. Выберите микропрепарат, анализ которого необходимо выполнить, чтобы активировать кнопки Cancel Job (Отмена задания) и Start Job (Запуск задания) (рисунок 47).

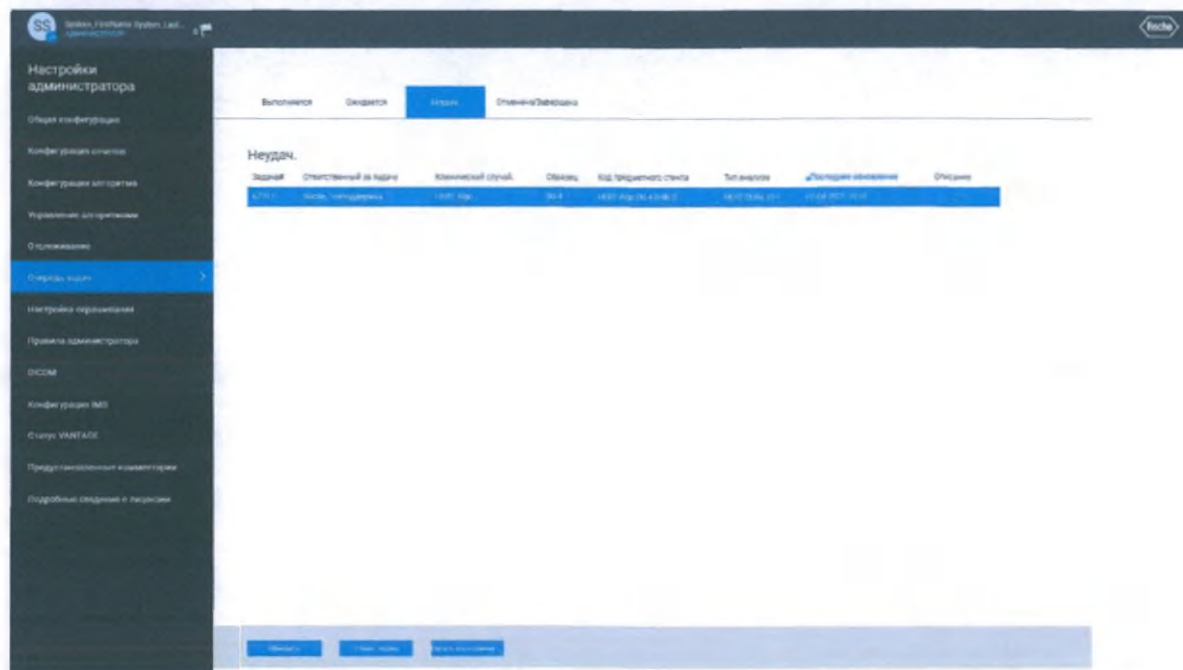


Рисунок 47

Выбор опции Start Job (Запуск задания) (рисунок 47) запустит анализ, а вверху экрана, при успешном выполнении этой операции, в зеленой полосе появится сообщение «Job scheduled successfully» (Задание успешно запланировано) (рисунок 48).

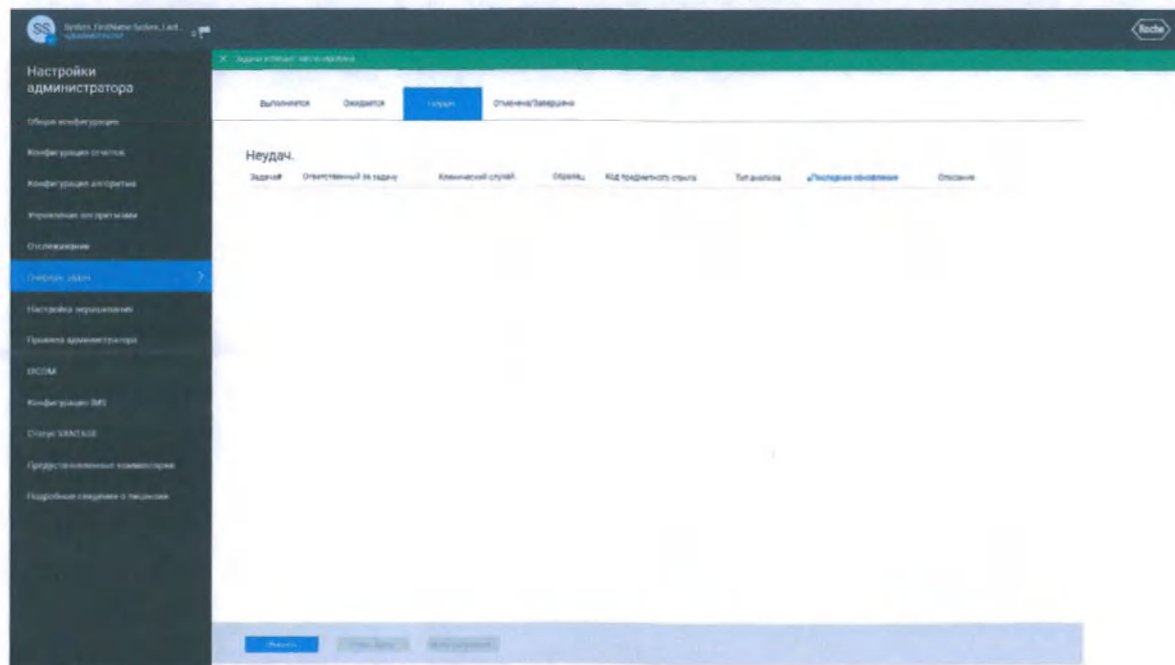


Рисунок 48

После этого изображение предметного стекла появится на странице Pending (Ожидается). Если в очереди находятся несколько изображений, на этой странице можно изменить очередность выполнения заданий (рисунок 49).

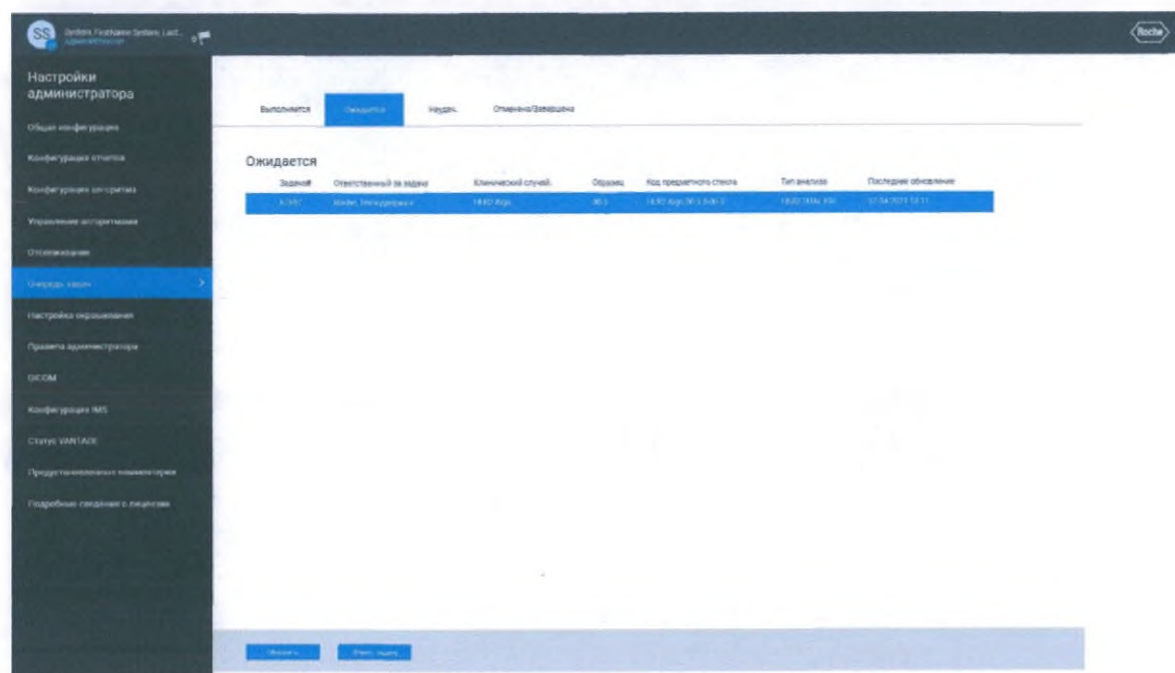


Рисунок 49

Через несколько секунд верхнее изображение предметного стекла будет перенесен на страницу In-Progress (Выполняется) и будет выведено в строке состояния. Для выполнения анализа оставаться на этой странице не обязательно (рисунок 50).

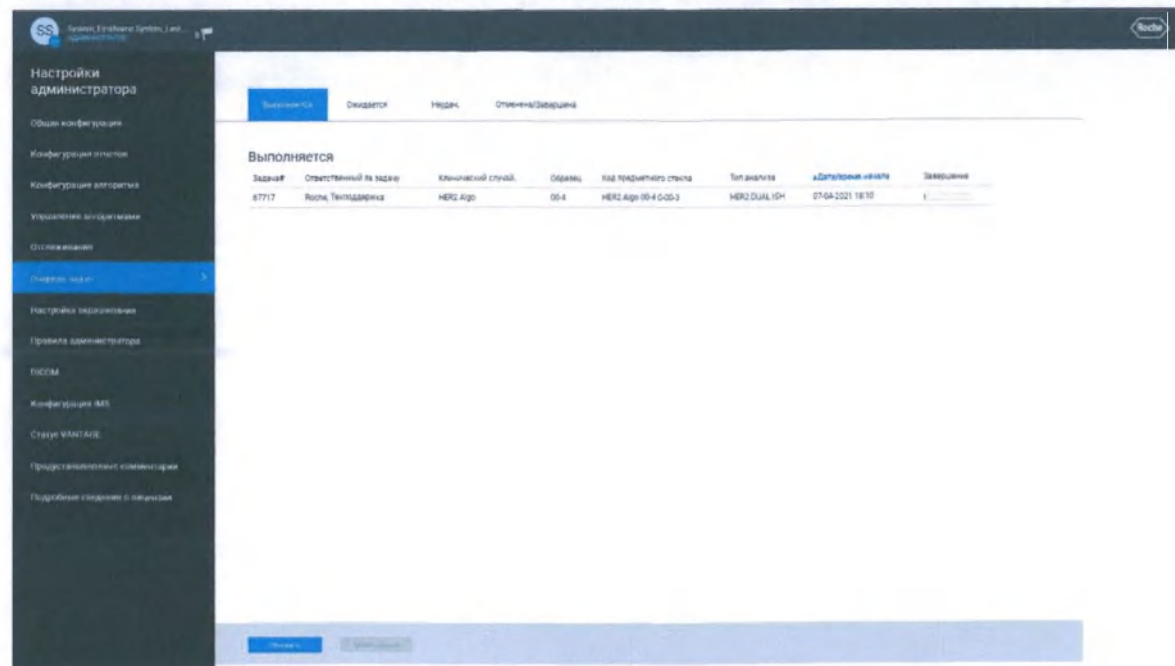


Рисунок 50

По завершении анализа микропрепарата он будет перенесен на страницу Canceled/Complete (Отменено/Завершено) (рисунок 51). В uPath Viewer (Средство просмотра) под изображением предметного стекла будет выведено сообщение «analysis successful» (анализ выполнен успешно), и станут доступны все аналитические функции, имеющие отношение к данному микропрепарату (рисунок 52).

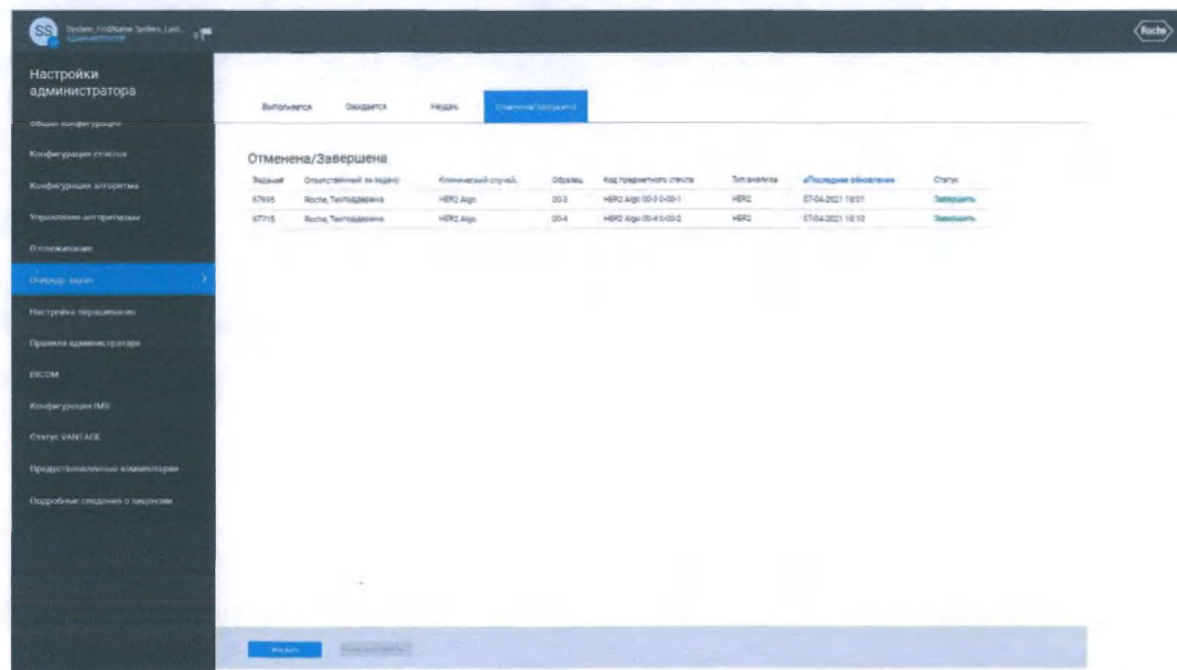


Рисунок 51



Рисунок 52

Библиографический список

1. Charpin C, Garcia S, Bouvier C, et al. c-erbB-2 oncoprotein detected by automated quantitative immunocytochemistry in breast carcinomas correlates with patients' overall and disease-free survival. *Br J Cancer*. 1997;75:1667–1673.
2. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 Gene: A 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science*. 1986;232:1644–1646.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–182.
4. Narita M, Nakao K, Ogino N, Nakahara M, et al. Independent prognostic factors in breast cancer patients. *Am J Surg*. 1998;175(1):73–75.
5. O'Reilly SM, Barns DM, Camplejohn RS, et al. The relationship between c-erbB-2 expression, S-phase fraction, and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer*. 1991;63(3):444–446.
6. Pregram MD, Finn RS, Arzoo K, et al. The effect of HER-2/neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene*. 1997;15(5):537–547.
7. Press MF, Pike MC, Cazin VR, et al. HER-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res*. 1993;53(20):4960–4970.

Контактная информация



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany
+800 5505 6606



dialog.roche.com

© 2020 Ventana Medical Systems, Inc. and Roche Diagnostics International, Inc. All rights reserved.

VENTANA, BENCHMARK, UPATH и логотип VENTANA являются товарными знаками компании Roche. Все прочие товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

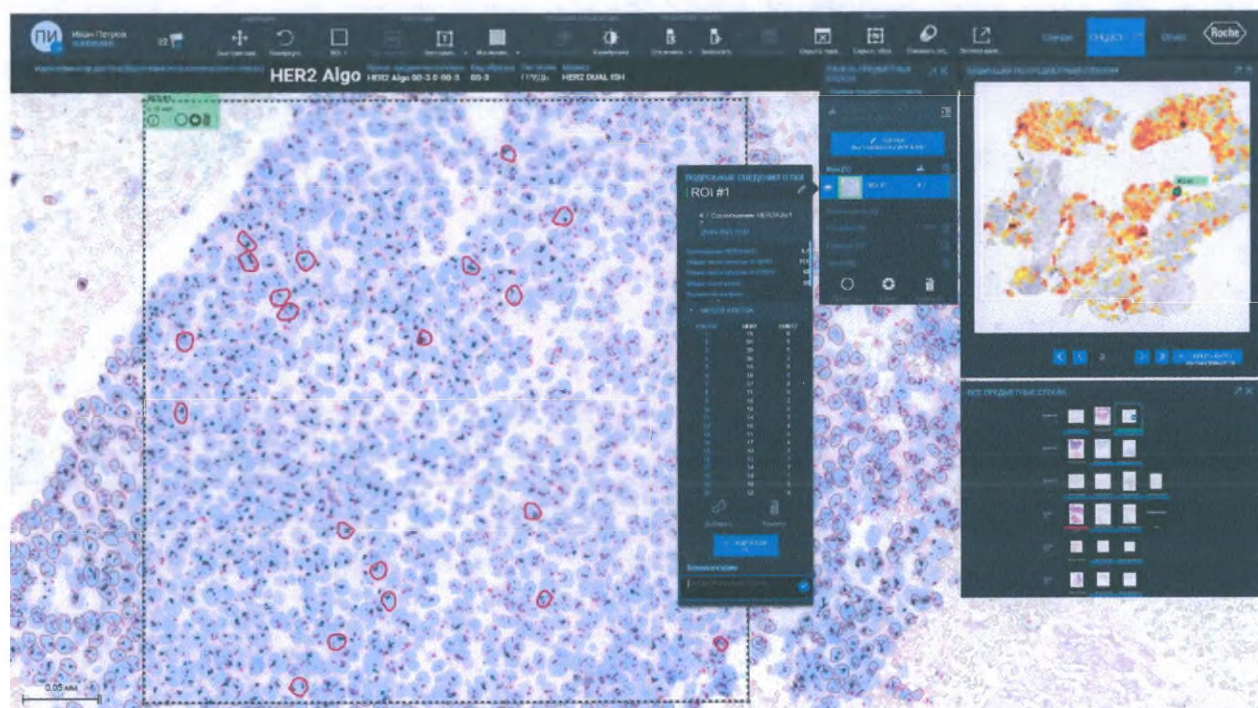
Добавления, удаления или изменения обозначаются строкой изменений на полях.

1019179RU Rev B

2020-12-08



09103546001



Дополнение к руководству пользователя

(раздел специально разработан для руководства пользователя на русском языке)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации *in situ* для определения статуса гена HER2 для диагностики *in vitro*
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Ventana Medical Systems, Inc., 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberda; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

Показания

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm предназначен для анализа цифровых изображений образцов неопластических тканей молочной железы, фиксированных формалином и залитых в парафин на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации *in situ*, в качестве помощи квалифицированному специалисту* при определении статуса гена HER2 путем расчета отношения гена HER2 к хромосоме 17 (Chr17).

При использовании в сочетании с VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail данный программный алгоритм предназначен в качестве вспомогательного инструмента при оценке состояния пациентов с раком молочной железы, для которых рассматривается вариант лечения препаратом Herceptin (трастузумаб)**.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm представляет собой вспомогательный компьютеризованный метод, содействующий при получении и измерении изображений предметных стекол с образцами тканей, подвергнутых обработке методом двуцветной хромогенной гибридизации *in situ* (ISH), для определения статуса гена HER2. Чтобы обеспечить обоснованность результатов анализа изображений, квалифицированный специалист* должен подтвердить согласование за счет применения соответствующих контролей, согласно указаниям в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH Assay.

Данный алгоритм предназначен для применения при диагностике *in vitro* (IVD).

*уточнение квалификации специалиста должно регулироваться в соответствии с местным законодательством.

**Торговое наименование лекарственного препарата Герцептин® (Трастузумаб), производитель Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария (Регистрационное удостоверение ЛП-002743 от 04.12.2014 г., дата переоформления 05.12.2019 г.).

Противопоказания

Противопоказаний в рамках установленного назначения не имеет.

Возможные побочные эффекты при использовании медицинского изделия

Не применимо

Область применения

Для профессионального использования медицинским персоналом клинических лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики *in vitro* (IVD).

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm предназначен для использования медицинским персоналом диагностических лабораторий, прошедшими необходимое обучение.

Требования безопасности и меры предосторожности (дополнение)

Кибербезопасность

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm по своей конструкции представляет собой отдельную единицу, которая не может существовать вне программного обеспечения uPath, таким образом, он обеспечивает безопасность в неявной

форме. Несмотря на то, что протоколы взаимодействия с ПО uPath обмениваются по локальной сети, сам протокол не публикуется, и необходимо провести огромную работу с перебором значений, прежде чем вредоносное действие на архитектуру алгоритма достигнет своей цели. Это еще один уровень безопасности. Кроме того, в компонентах алгоритма не хранятся данные, что делает их малозначимой целью для вредоносного действия.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm состоит из трех компонентов, которые могут представлять угрозу безопасности. К этим компонентам относятся сервис анализа изображений, сервер управления изображениями (IMS) и база данных результатов.

В рамках данного контекста конфиденциальность — это набор правил, ограничивающих доступ к информации, целостность — это гарантия того, что информация достоверна и точна, а доступность — это гарантия надежного доступа к информации для авторизованных лиц.

Конфиденциальность: обеспечение того, что существует запрет на доступ к информации или на ее раскрытие неавторизованным лицам, организациям или процессам.

Целостность: поддержание и обеспечение точности и полноты данных на протяжении всего их жизненного цикла. Это означает, что нельзя изменить данные неавторизованным лицам или скрытым способом.

Доступность: система, используемая для хранения и обработки информации, меры безопасности, используемые для ее защиты, и каналы связи, используемые для доступа к ней, должны функционировать надлежащим образом, чтобы гарантировать высокий уровень доступности.

Нарушение конфиденциальности, целостности или доступности подвергает пациента и деятельность организации определенному риску. В таблице ниже представлен максимально возможный риск по каждой категории.

Таблица. Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm при анализе целостности, конфиденциальности и доступности

	Конфиденциальность	Целостность	Доступность
Риск для пациентов	Незначительное	Незначительное	Незначительное
Риск для деятельности организации	Незначительное	Незначительное	Незначительное

Обоснование

Риск для пациента в отношении конфиденциальности, целостности и доступности невелик, поскольку квалифицированный специалист, принимает окончательное решение по поводу всех результатов анализа, генерируемых программным алгоритмом, и утверждает поставленный диагноз. У него есть возможность изменять результаты, генерируемые программным алгоритмом, посредством ручной коррекции. Кроме того, программный алгоритм является вычислительным узлом, информация о состоянии здоровья пациента не сохраняется до, во время и после обработки предметного стекла с образцом ткани.

Основным риском безопасности программного алгоритма является поворотная атака на другие системы в лаборатории или больнице.

Риск для деятельности организации в отношении конфиденциальности, целостности и доступности невелик по причине того, что программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm представляет собой закрытую отдельную единицу. Интерфейсы защищены посредством валидации входных параметров, а внедрения SQL-кода предотвращают с помощью проектирования взаимодействия в библиотеке.

Межсетевой экран FortiGate

Для повышения безопасности систем Рош, необходимо установить межсетевой экран, предоставляемый компанией Рош. Все новые системы, подключенные к пользовательской сети должны быть установлены с аппаратным межсетевым экраном, предоставляемым компанией Рош.

- Установка межсетевого экрана FortiGate является эффективным способом повышения уровня безопасности для продуктов компании Рош при работе в пользовательской лабораторной сети.
- Для использования межсетевого экрана FortiGate необходимо назначить статические IP-адреса для компьютеров Рош. Статические IP-адреса защищены для обеспечения правильной работы компьютеров Рош.
- Не перемещайте, не отключайте и не изменяйте настройки межсетевого экрана FortiGate.

Обратитесь к представителю компании Рош для получения помощи.

Поставка и установка программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm устанавливается и настраивается исключительно квалифицированным сотрудником Рош из электронного облачного хранилища.

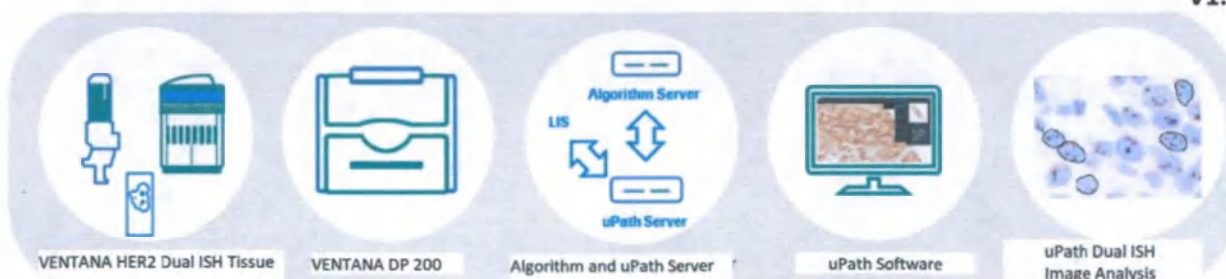
Для активации Программного алгоритма необходимо использовать лицензию для активации, которая предоставляется из облачного хранилища в электронном виде.

Руководство по использованию алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis for Breast algorithm предоставляется пользователю в электронном виде из облачного хранилища.

Функциональные возможности медицинского изделия и принцип работы с программным алгоритмом uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm. О системе uPath IVD и программном обеспечении uPath (дополнение).

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm совместно с программным обеспечением uPath входят в цифровое решение компании Рош в области патологоанатомических исследований, которое состоит из определенного биомаркера, одного из специальных систем визуализации (наборы детекции) (система визуализации iVIEW DAB Detection Kit (набор реагентов), система детекции (OptiView DAB IHC Detection Kit) (набор реагентов), система визуализации (ultraVIEW Universal DAB Detection Kit) (набор реагентов)), иммуностейнера автоматического VENTANA BenchMark ULTRA, сканера предметных стекол VENTANA DP 200, программного обеспечения uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стекол, программного алгоритма для анализа цифровых изображений предметных стекол.

На рисунке ниже представлено схема цифрового решения компании Рош в области патологоанатомических исследований, в которую интегрирован программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm.



VENTANA HER2 Dual ISH Tissue

VENTANA DP200

Algorithm and uPath Server

Algorithm Server

LIS

uPath Server

uPath Software

uPath Dual ISH Image Analysis

Ткань, окрашенная методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ для определения статуса гена HER2

VENTANA DP200 (сканер предметных стекол VENTANA DP200)

Сервер алгоритма и сервер ПО uPath

Сервер алгоритма

ЛИС (лабораторная информационная система)

Сервер uPath

Программное обеспечение uPath

Анализ изображений uPath Dual ISH Image Analysis (программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm)

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm работает совместно с программным обеспечением uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол и является частью системы uPath IVD.

Система uPath IVD может быть интегрирована с лабораторной информационной системой (ЛИС).

Система uPath IVD может сканировать, оцифровывать, сжимать, хранить, извлекать и просматривать оцифрованные изображения образцов тканей человека на стеклах для рутинной патоморфологии, включая первичную диагностику

Система uPath IVD является цифровым решением компании Рош в области патологоанатомических исследований, которое позволяет собирать, управлять, изучать, анализировать и обмениваться цифровыми изображениями срезов тканей, а также готовить соответствующие отчеты при применении программных алгоритмов. С помощью системы uPath IVD квалифицированный специалист может изучить полученные цифровые изображения при разной степени увеличения, добавлять комментарии, выполнять измерения среза ткани, проводить анализ цифрового изображения и подготавливать необходимые отчеты. Особенностью системы uPath IVD является возможность поддерживать анализ всего цифрового изображения предметного стекла с использованием персонального компьютера. Система uPath IVD позволяет задавать пользовательские настройки в соответствии с индивидуальными или местными потребностями каждой лаборатории, включая, но не ограничиваясь перечисленными, задание конфигурации отчета и пользовательского интерфейса.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm работает совместно с программным обеспечением uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол. В программном алгоритме uPath HER2 Dual ISH image analysis for Breast algorithm используются методики анализа изображений для определения статуса гена HER2.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 5 из 13

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm использует предварительно заданные параметры для оценки изображений тканей, окрашенных с помощью VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail

Использование по назначению (дополнение)

Описание программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm

Название: uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm

Версия: 1.0 и выше.

Номером версии является первое число, нумерация версий идет по возрастанию.

Для программного алгоритма правило именования версии выглядит следующим образом:

Номер версии. Номер индекса. Номер подиндекса. Внутренний номер версии.

1) Номер версии: основная версия (максимум 2 цифры, первая цифра не 0).

2) Номер индекса: дополнительная версия (не более 2 цифр, первая цифра не 0).

3) Номер субиндекса: исправленная версия (указывается при необходимости).

4) Внутренний номер версии: внутренний номер сборки (не более 5 цифр) (указывается при необходимости).

Возможные изменения функционального назначения и (или) принципа действия могут быть отражены, изменением версии программного алгоритма.

Далее приведена информация о том, как изменение номера версии/индекса/подиндекса или внутреннего номера версии будет влиять на функциональные возможности программного алгоритма:

1) *при изменении номерам версии:* появление новой функции программного алгоритма/обновление основных функций/новое поколение продуктов.

2) *при изменении номера индекса:* обновление и (или) доработка минимальных функций программного алгоритма, не влияющих на основной функционал.

3) *при изменении подиндекса:* исправление дефектов (неточностей, багов). Последующие цифры должны включать исправления и изменения предыдущих исправленных версий.

4) *при изменении внутреннего номера версии:* в основном для внутреннего использования и отслеживания он должен отображаться на экране информации о версии, аналогичном диалоговому окну.

Информация о способе получения пользователем сведений о текущей версии программного алгоритма и порядке его обновления.

Текущая версия программного алгоритма указана в руководстве по использованию программного алгоритма, поставляемом в электронном виде из облачного хранилища. Информацию о версии программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm можно найти во вкладке «Конфигурация алгоритма» программного обеспечения uPath, наведя курсор мыши на строку «HER2 DUAL ISH».

Медицинское изделие полностью русифицировано.

Обновление Программного алгоритма происходит квалифицированным сотрудником Рош (сервисным инженером) в соответствии с законодательством, в том числе и локальным.

Способ размещения программного алгоритма

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 6 из 13

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm устанавливается и настраивается исключительно квалифицированным сотрудником Рош из электронного облачного хранилища.

Для активации Программного алгоритма необходимо использовать лицензию для активации, которая предоставляется из облачного хранилища в электронном виде.

Руководство по использованию алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis for Breast algorithm предоставляется пользователю в электронном виде из облачного хранилища.

Источник набора данных

Цифровые изображения предметных стекол с образцами тканей молочной железы, окрашенных с помощью VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail на иммуноштейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA, и полученные при сканировании с помощью сканера предметных стекол VENTANA DP 200.

Сведения о наличии (отсутствии) в программном алгоритме технологий искусственного интеллекта

Тип технологии искусственного интеллекта – «машинное обучение с учителем».

Тип данных – цифровые изображения предметных стекол с образцами тканей молочной железы, окрашенных с помощью VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail на иммуноштейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA, и полученные при сканировании с помощью сканера предметных стекол VENTANA DP 200.

Данный алгоритм является вспомогательным средством для принятия решений квалифицированному специалисту в сочетании с гистологическим исследованием, соответствующими клиническим данными и надлежащим контролем.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm не производит самостоятельной интерпретации данных, применение клинических рекомендаций, утвержденных в соответствии с законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан, не требуется для его функционирования.

Хранилище

Хранение полученных данных осуществляется при использовании внешних серверов, не входящих в состав программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm. Для программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm необходимы физический или виртуальный сервер со следующими минимальными требуемыми характеристикам в зависимости от пропускной способности лаборатории, которые представлены на стр. 7 Руководства пользователя.

Пропускная способность для небольших лабораторий - до 30 анализов изображений в день.

Пропускная способность для небольших лабораторий - до 60 анализов изображений в день для средних лабораторий и до 120 анализов изображений в день для крупных лабораторий.

Спецификация (дополнение)

Медицинское изделие полностью русифицировано.

В соответствии со стандартом IEC 62304 программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm классифицируется как Класс безопасности В.

Метод обновления программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm - обновляется обученными представителями сервисной службы Roche (Рош).

Владелец проектных спецификаций: «Вентана Медикал Системс, Инк».

Формат изображений: Для работы программного алгоритма формат самих изображений предметных стекол должен быть в формате .bif. Результаты работы программного алгоритма хранятся в базе данных Oracle программного обеспечения uPath.

Язык машинного кода для программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm – C++.

Время на анализ одного изображения должно быть в среднем до 9 минут при средней конфигурации лабораторного оборудования и средней рабочей нагрузке лаборатории.

Информация о клинических рекомендациях, используемых программным алгоритмом

Информация о наличии клинических рекомендаций отсутствует.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm не производит самостоятельной интерпретации данных, применение клинических рекомендаций, утвержденных в соответствии с законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан, не требуется для его функционирования.

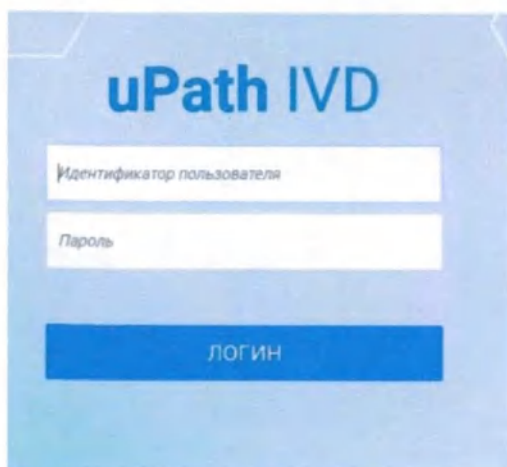
Перечень применяемых стандартов

Список применяемых стандартов в соответствии с Директивой 98/79/ЕС для медицинского изделия для диагностики in vitro диагностики.

- ISO 13485 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования
- EN ISO 14971 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
- ISO 15223-1 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
- EN ISO 18113-1 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования
- EN ISO 18113-3 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 3. Инструменты для диагностики in vitro для профессионального применения
- EN 62304 Изделия медицинские. Программное обеспечение. Процессы жизненного цикла
- EN 13612 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
- EN 62366 Изделия медицинские. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности

Маркировка

Изделие поставляется в электронном виде. В печатном виде маркировка не применяется.



uPath IVD

Идентификатор пользователя

Пароль

ЛОГИН

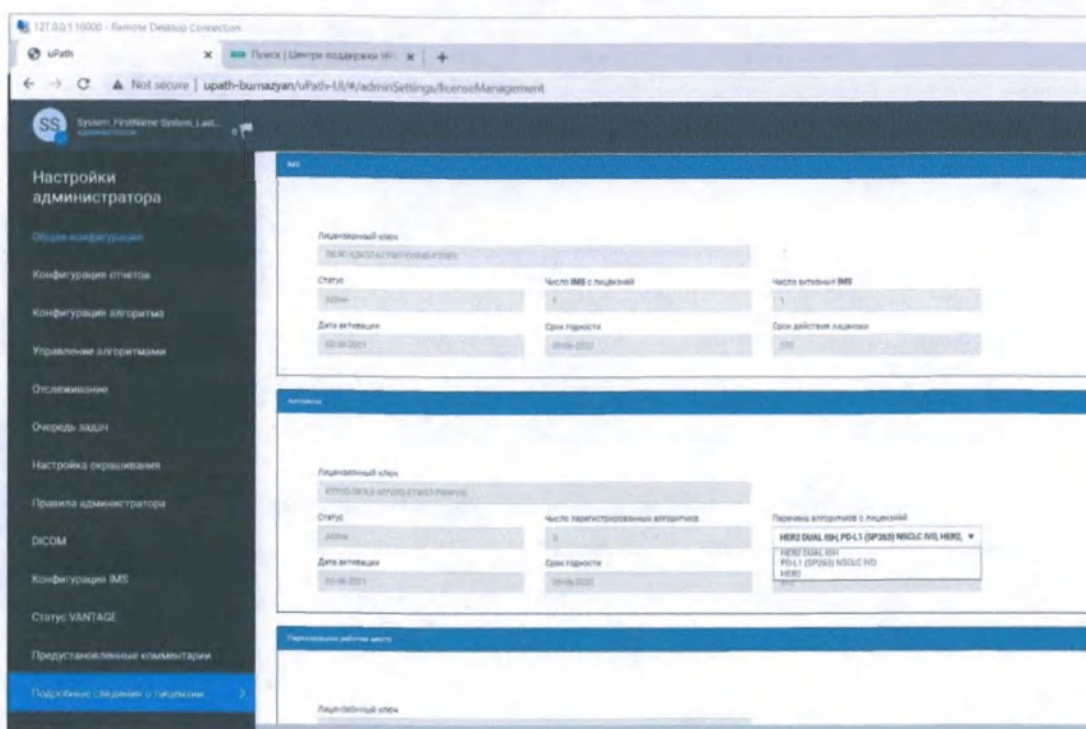
Экран входа

HER2 DUAL ISH Breast IVD [+ Создать](#)

Идентификатор алгоритма	Версия	Клон.	Произв.
7005.1.0	1.0	None	Roche

Конечный URL-адрес	Активировано
http://172.18.10.250:9174/imageAnalysis/service/breastpanel/her2dish	☒

Идентификатор программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm в программном обеспечении uPath в электронном виде



Лицензия для активации программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm в электронном виде

Справка и поддержка

[Скачать справочное руководство](#)

[Скачать руководство пользователя](#)

ОТМЕНА

Руководство пользователя в электронном виде

Условия транспортировки

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm расположен на электронном облачном хранилище данных. Ключ для активации, а также руководство пользователя представлены в электронном виде. Особых условий хранения и транспортировки не требуется.

Техническое обслуживание

Техническое обслуживание не требуется для программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm.

При возникновении любых вопросов, связанных с эксплуатацией программного алгоритма, пользователь может обратиться в службу технической поддержки.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в руководстве пользователя.

Утилизация

Правильное уничтожение и утилизация изделия будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды. Ключ для активации, а также руководство пользователя представлены в электронном виде. Особых условий утилизации не требуется.

Гарантийные обязательства

Гарантийный срок эксплуатации (технической поддержки) до даты окончания использования ПО, указанной в договоре. Минимальный и максимальный срок не регламентируется. Минимальный и максимальный срок эксплуатации (технической поддержки) согласуется между поставщиком и пользователем ПО в зависимости от потребностей пользователя и указывается в договоре.

В течение гарантийного срока эксплуатации производитель осуществляет техническую поддержку и информационное сопровождение Программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений ткани молочной железы на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для полуколичественного определения белка HER2 (4B5) для диагностики in vitro.

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ"), Германия) гарантирует, что Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом цветной хромогенной гибридизации in situ, для определения статуса гена HER2 для диагностики in vitro соответствуют заявленным спецификациям. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с руководством пользователя.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ Roche Diagnostics GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»
Страница 11 из 13

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламации)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Разработчик медицинского изделия

«Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США

1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Тел.: +1 520 887 2155

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Использование с другими медицинскими изделиями.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ для определения статуса гена HER2 для диагностики in vitro используется совместно с:

Программное обеспечение uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол в in vitro диагностике, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. (далее по тексту программное обеспечение, программа, программное обеспечение uPath, ПО uPath, программа uPath, uPath Software)

Сканер предметных стекол цифровой VENTANA DP 200 для in vitro диагностики, производства «FFEI Ltd» («Эф-Эф-И-Ай Лтд»), Великобритания. Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/13381 от 08.02.2021 г. (далее по тексту Сканер предметных стекол цифровой VENTANA DP 200, сканер предметных стекол, сканер предметных стекол цифровой, сканер, сканер VENTANA DP200, VENTANA DP200)

Иммуностейнер автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05250 от 28.01.2016 г. (далее по тексту иммуностейнер автоматический, иммуностейнер, иммуностейнер автоматический VENTANA BenchMark ULTRA, VENTANA BenchMark ULTRA).

Коктейль зондов VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail для определения статуса гена HER2 методом гибридизации in situ (ISH) для диагностики in vitro на иммуностейнерах автоматических серии BenchMark, производства «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностика ГмбХ»), Германия. Регистрационное Удостоверение № РЗН 2021/14119 от

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 12 из 13

22.04.2021 г (далее по тексту Коктейль зондов VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, тест VENTANA HER2 Dual ISH).

Набор для обнаружения VENTANA Red ISH DIG Detection Kit для определения DIG-меченых целевых участков нуклеиновых кислот при помощи красного хромогена методом гибридизации in situ (ISH) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. Регистрационное Удостоверение № РЗН 2021-14525 от 09.06.2021 г. (далее по тексту Набор для обнаружения VENTANA Red ISH DIG Detection Kit, VENTANA Red ISH DIG Detection Kit)

Набор для обнаружения VENTANA Silver ISH DNP Detection Kit для определения DNP-меченых целевых участков ДНК методом серебряной гибридизации in situ (ISH) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. Регистрационное Удостоверение № РЗН 2021-14527 от 09.06.2021 г. (далее по тексту Набор для обнаружения VENTANA Silver ISH DNP Detection Kit, VENTANA Silver ISH DNP Detection Kit)

Дополнение к руководству пользователя

(раздел специально разработан для руководства пользователя на русском языке)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации *in situ* для определения статуса гена HER2 для диагностики *in vitro*
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Ventana Medical Systems, Inc., 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberdar; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

Показания

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm предназначен для анализа цифровых изображений образцов неопластических тканей молочной железы, фиксированных формалином и залитых в парафин на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации *in situ*, в качестве помощи квалифицированному специалисту* при определении статуса гена HER2 путем расчета отношения гена HER2 к хромосоме 17 (Chr17).

При использовании в сочетании с VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail данный программный алгоритм предназначен в качестве вспомогательного инструмента при оценке состояния пациентов с раком молочной железы, для которых рассматривается вариант лечения препаратом Herceptin (трастузумаб)**.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm представляет собой вспомогательный компьютеризованный метод, содействующий при получении и измерении изображений предметных стекол с образцами тканей, подвергнутых обработке методом двуцветной хромогенной гибридизации *in situ* (ISH), для определения статуса гена HER2. Чтобы обеспечить обоснованность результатов анализа изображений, квалифицированный специалист* должен подтвердить согласование за счет применения соответствующих контролей, согласно указаниям в инструкции по применению теста VENTANA HER2 Dual ISH Assay.

Данный алгоритм предназначен для применения при диагностике *in vitro* (IVD).

*уточнение квалификации специалиста должно регулироваться в соответствии с местным законодательством.

**Торговое наименование лекарственного препарата Герцептин® (Трастузумаб), производитель Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария (Регистрационное удостоверение ЛП-002743 от 04.12.2014 г., дата переоформления 05.12.2019 г.).

Противопоказания

Противопоказаний в рамках установленного назначения не имеет.

Возможные побочные эффекты при использовании медицинского изделия

Не применимо

Область применения

Для профессионального использования медицинским персоналом клинических лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики *in vitro* (IVD).

Требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm предназначен для использования медицинским персоналом диагностических лабораторий, прошедшими необходимое обучение.

Требования безопасности и меры предосторожности (дополнение)

Кибербезопасность

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm по своей конструкции представляет собой отдельную единицу, которая не может существовать вне программного обеспечения uPath, таким образом, он обеспечивает безопасность в неясной

форме. Несмотря на то, что протоколы взаимодействия с ПО uPath обмениваются по локальной сети, сам протокол не публикуется, и необходимо провести огромную работу с перебором значений, прежде чем вредоносное действие на архитектуру алгоритма достигнет своей цели. Это еще один уровень безопасности. Кроме того, в компонентах алгоритма не хранятся данные, что делает их малозначимой целью для вредоносного действия.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm состоит из трех компонентов, которые могут представлять угрозу безопасности. К этим компонентам относятся сервис анализа изображений, сервер управления изображениями (IMS) и база данных результатов.

В рамках данного контекста конфиденциальность — это набор правил, ограничивающих доступ к информации, целостность — это гарантия того, что информация достоверна и точна, а доступность — это гарантия надежного доступа к информации для авторизованных лиц.

Конфиденциальность: обеспечение того, что существует запрет на доступ к информации или на ее раскрытие неавторизованным лицам, организациям или процессам.

Целостность: поддержание и обеспечение точности и полноты данных на протяжении всего их жизненного цикла. Это означает, что нельзя изменить данные неавторизованным лицам или скрытым способом.

Доступность: система, используемая для хранения и обработки информации, меры безопасности, используемые для ее защиты, и каналы связи, используемые для доступа к ней, должны функционировать надлежащим образом, чтобы гарантировать высокий уровень доступности.

Нарушение конфиденциальности, целостности или доступности подвергает пациента и деятельность организации определенному риску. В таблице ниже представлен максимально возможный риск по каждой категории.

Таблица. Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm при анализе целостности, конфиденциальности и доступности

	Конфиденциальность	Целостность	Доступность
Риск для пациентов	Незначительное	Незначительное	Незначительное
Риск для деятельности организации	Незначительное	Незначительное	Незначительное

Обоснование

Риск для пациента в отношении конфиденциальности, целостности и доступности невелик, поскольку квалифицированный специалист, принимает окончательное решение по поводу всех результатов анализа, генерируемых программным алгоритмом, и утверждает поставленный диагноз. У него есть возможность изменять результаты, генерируемые программным алгоритмом, посредством ручной коррекции. Кроме того, программный алгоритм является вычислительным узлом, информация о состоянии здоровья пациента не сохраняется до, во время и после обработки предметного стекла с образцом ткани.

Основным риском безопасности программного алгоритма является поворотная атака на другие системы в лаборатории или больнице.

Риск для деятельности организации в отношении конфиденциальности, целостности и доступности невелик по причине того, что программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm представляет собой закрытую отдельную единицу. Интерфейсы защищены посредством валидации входных параметров, а внедрения SQL-кода предотвращают с помощью проектирования взаимодействия в библиотеке.

Межсетевой экран FortiGate

Для повышения безопасности систем Рош, необходимо установить межсетевой экран, предоставляемый компанией Рош. Все новые системы, подключенные к пользовательской сети должны быть установлены с аппаратным межсетевым экраном, предоставляемым компанией Рош.

- Установка межсетевого экрана FortiGate является эффективным способом повышения уровня безопасности для продуктов компании Рош при работе в пользовательской лабораторной сети.
- Для использования межсетевого экрана FortiGate необходимо назначить статические IP-адреса для компьютеров Рош. Статические IP-адреса защищены для обеспечения правильной работы компьютеров Рош.
- Не перемещайте, не отключайте и не изменяйте настройки межсетевого экрана FortiGate.

Обратитесь к представителю компании Рош для получения помощи.

Поставка и установка программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm устанавливается и настраивается исключительно квалифицированным сотрудником Рош из электронного облачного хранилища.

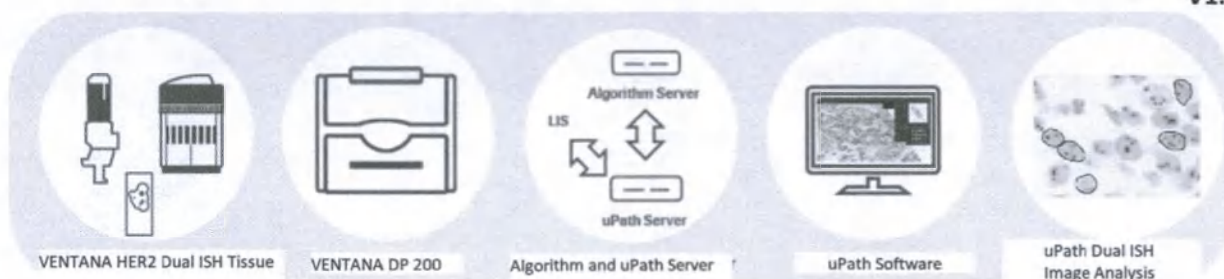
Для активации Программного алгоритма необходимо использовать лицензию для активации, которая предоставляется из облачного хранилища в электронном виде.

Руководство по использованию алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis for Breast algorithm предоставляется пользователю в электронном виде из облачного хранилища.

Функциональные возможности медицинского изделия и принцип работы с программным алгоритмом uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm. О системе uPath IVD и программном обеспечении uPath (дополнение).

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm совместно с программным обеспечением uPath входят в цифровое решение компании Рош в области патологоанатомических исследований, которое состоит из определенного биомаркера, одного из специальных систем визуализации (наборы детекции) (система визуализации iVIEW DAB Detection Kit (набор реагентов), система детекции (OptiView DAB IHC Detection Kit) (набор реагентов), система визуализации (ultraVIEW Universal DAB Detection Kit) (набор реагентов)), иммуностейнера автоматического VENTANA BenchMark ULTRA, сканера предметных стекол VENTANA DP 200, программного обеспечения uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол, программного алгоритма для анализа цифровых изображений предметных стекол.

На рисунке ниже представлено схема цифрового решения компании Рош в области патологоанатомических исследований, в которую интегрирован программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm.



VENTANA HER2 Dual ISH Tissue

VENTANA DP200

Algorithm and uPath Server

Algorithm Server

LIS

uPath Server

uPath Software

uPath Dual ISH Image Analysis

Ткань, окрашенная методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ для определения статуса гена HER2

VENTANA DP200 (сканер предметных стекол VENTANA DP200)

Сервер алгоритма и сервер ПО uPath

Сервер алгоритма

ЛИС (лабораторная информационная система)

Сервер uPath

Программное обеспечение uPath

Анализ изображений uPath Dual ISH Image Analysis (программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm)

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm работает совместно с программным обеспечением uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол и является частью системы uPath IVD.

Система uPath IVD может быть интегрирована с лабораторной информационной системой (ЛИС).

Система uPath IVD может сканировать, оцифровывать, сжимать, хранить, извлекать и просматривать оцифрованные изображения образцов тканей человека на стеклах для рутинной патоморфологии, включая первичную диагностику

Система uPath IVD является цифровым решением компании Рош в области патологоанатомических исследований, которое позволяет собирать, управлять, изучать, анализировать и обмениваться цифровыми изображениями срезов тканей, а также готовить соответствующие отчеты при применении программных алгоритмов. С помощью системы uPath IVD квалифицированный специалист может изучить полученные цифровые изображения при разной степени увеличения, добавлять комментарии, выполнять измерения среза ткани, проводить анализ цифрового изображения и подготавливать необходимые отчеты. Особенностью системы uPath IVD является возможность поддерживать анализ всего цифрового изображения предметного стекла с использованием персонального компьютера.

Система uPath IVD позволяет задавать пользовательские настройки в соответствии с индивидуальными или местными потребностями каждой лаборатории, включая, но не ограничиваясь перечисленными, задание конфигурации отчета и пользовательского интерфейса.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm работает совместно с программным обеспечением uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол. В программном алгоритме uPath HER2 Dual ISH image analysis for Breast algorithm используются методики анализа изображений для определения статуса гена HER2.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 5 из 13

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm использует предварительно заданные параметры для оценки изображений тканей, окрашенных с помощью VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail

Использование по назначению (дополнение)

Описание программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm

Название: uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm

Версия: 1.0 и выше.

Номером версии является первое число, нумерация версий идет по возрастанию.

Для программного алгоритма правило именования версии выглядит следующим образом:

Номер версии. Номер индекса. Номер подиндекса. Внутренний номер версии.

1) Номер версии: основная версия (максимум 2 цифры, первая цифра не 0).

2) Номер индекса: дополнительная версия (не более 2 цифр, первая цифра не 0).

3) Номер субиндекса: исправленная версия (указывается при необходимости).

4) Внутренний номер версии: внутренний номер сборки (не более 5 цифр) (указывается при необходимости).

Возможные изменения функционального назначения и (или) принципа действия могут быть отражены, изменением версии программного алгоритма.

Далее приведена информация о том, как изменение номера версии/индекса/подиндекса или внутреннего номера версии будет влиять на функциональные возможности программного алгоритма:

1) *при изменении номерам версии:* появление новой функции программного алгоритма/обновление основных функций/новое поколение продуктов.

2) *при изменении номера индекса:* обновление и (или) доработка минимальных функций программного алгоритма, не влияющих на основной функционал.

3) *при изменении подиндекса:* исправление дефектов (неточностей, багов). Последующие цифры должны включать исправления и изменения предыдущих исправленных версий.

4) *при изменении внутреннего номера версии:* в основном для внутреннего использования и отслеживания он должен отображаться на экране информации о версии, аналогичном диалоговому окну.

Информация о способе получения пользователем сведений о текущей версии программного алгоритма и порядке его обновления.

Текущая версия программного алгоритма указана в руководстве по использованию программного алгоритма, поставляемом в электронном виде из облачного хранилища. Информацию о версии программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm можно найти во вкладке «Конфигурация алгоритма» программного обеспечения uPath, наведя курсор мыши на строку «HER2 DUAL ISH».

Медицинское изделие полностью русифицировано.

Обновление Программного алгоритма происходит квалифицированным сотрудником Рош (сервисным инженером) в соответствии с законодательством, в том числе и локальным.

Способ размещения программного алгоритма

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 6 из 13

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm устанавливается и настраивается исключительно квалифицированным сотрудником Рош из электронного облачного хранилища.

Для активации Программного алгоритма необходимо использовать лицензию для активации, которая предоставляется из облачного хранилища в электронном виде.

Руководство по использованию алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis for Breast algorithm предоставляется пользователю в электронном виде из облачного хранилища.

Источник набора данных

Цифровые изображения предметных стекол с образцами тканей молочной железы, окрашенных с помощью VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail на иммунопейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA, и полученные при сканировании с помощью сканера предметных стекол VENTANA DP 200.

Сведения о наличии (отсутствии) в программном алгоритме технологий искусственного интеллекта

Тип технологии искусственного интеллекта – «машинное обучение с учителем».

Тип данных – цифровые изображения предметных стекол с образцами тканей молочной железы, окрашенных с помощью VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail на иммунопейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA, и полученные при сканировании с помощью сканера предметных стекол VENTANA DP 200.

Данный алгоритм является вспомогательным средством для принятия решений квалифицированному специалисту в сочетании с гистологическим исследованием, соответствующими клиническим данными и надлежащим контролем.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm не производит самостоятельной интерпретации данных, применение клинических рекомендаций, утвержденных в соответствии с законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан, не требуется для его функционирования.

Хранилище

Хранение полученных данных осуществляется при использовании внешних серверов, не входящих в состав программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm. Для программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm необходимы физический или виртуальный сервер со следующими минимальными требуемыми характеристиками в зависимости от пропускной способности лаборатории, которые представлены на стр. 7 Руководства пользователя.

Пропускная способность для небольших лабораторий - до 30 анализов изображений в день.

Пропускная способность для небольших лабораторий - до 60 анализов изображений в день для средних лабораторий и до 120 анализов изображений в день для крупных лабораторий.

Спецификация (дополнение)

Медицинское изделие полностью русифицировано.

В соответствии со стандартом IEC 62304 программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm классифицируется как Класс безопасности В.

Метод обновления программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm - обновляется обученными представителями сервисной службы Roche (Рош).

Владелец проектных спецификаций: «Вентана Медикал Системс, Инк».

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 7 из 13

Формат изображений: Для работы программного алгоритма формат самих изображений предметных стекол должен быть в формате .bif. Результаты работы программного алгоритма хранятся в базе данных Oracle программного обеспечения uPath.

Язык машинного кода для программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm – C++.

Время на анализ одного изображения должно быть в среднем до 9 минут при средней конфигурации лабораторного оборудования и средней рабочей нагрузке лаборатории.

Информация о клинических рекомендациях, используемых программным алгоритмом

Информация о наличии клинических рекомендаций отсутствует.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm не производит самостоятельной интерпретации данных, применение клинических рекомендаций, утвержденных в соответствии с законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан, не требуется для его функционирования.

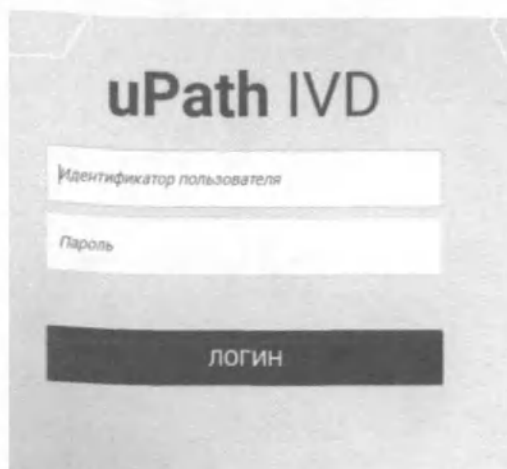
Перечень применяемых стандартов

Список применяемых стандартов в соответствии с Директивой 98/79/ЕС для медицинского изделия для диагностики in vitro диагностики.

- ISO 13485 Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования
- EN ISO 14971 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям.
- ISO 15223-1 Изделия медицинские. Символы, применяемые при маркировании на медицинских изделиях, этикетках и в сопроводительной документации. Часть 1. Основные требования
- EN ISO 18113-1 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 1. Термины, определения и общие требования
- EN ISO 18113-3 Медицинские изделия для диагностики in vitro. Информация, предоставляемая изготовителем (маркировка). Часть 3. Инструменты для диагностики in vitro для профессионального применения
- EN 62304 Изделия медицинские. Программное обеспечение. Процессы жизненного цикла
- EN 13612 Оценка функциональных характеристик медицинских изделий для диагностики in vitro
- EN 62366 Изделия медицинские. Проектирование медицинских изделий с учетом эксплуатационной пригодности

Маркировка

Изделие поставляется в электронном виде. В печатном виде маркировка не применяется.



Экран входа

HER2 DUAL ISH Breast IVD ⊕ Создать

Идентификатор алгоритма	Версия	Клон.	Произв.
7005.1.0	1.0	None	Roche

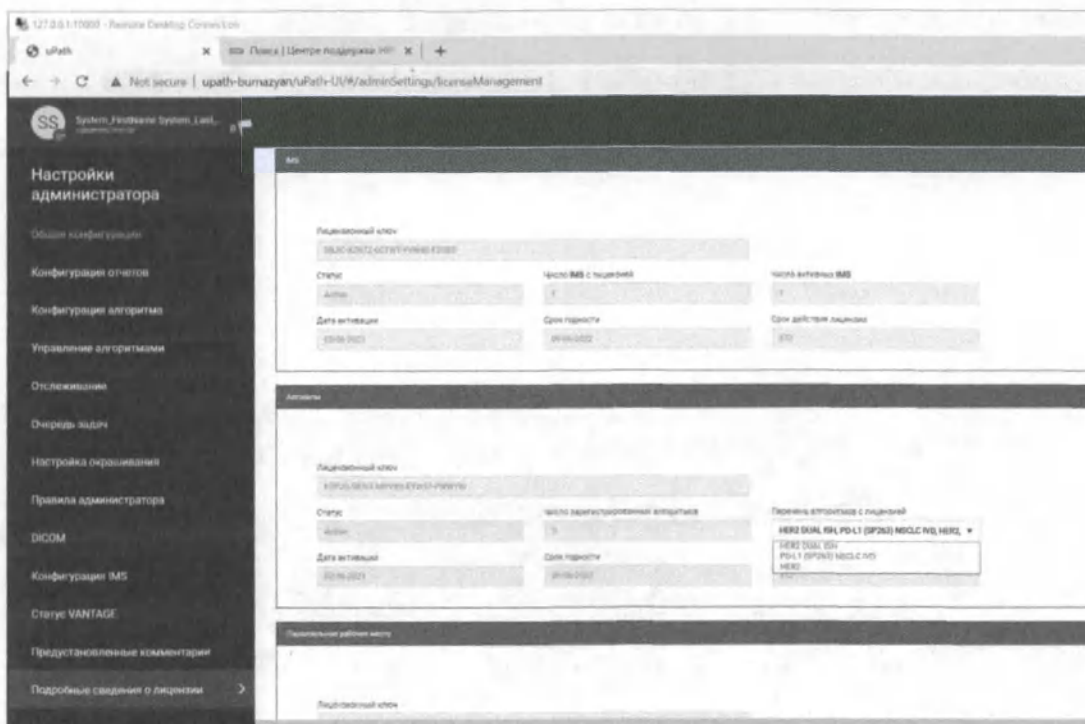
Конечный URL-адрес

<http://172.18.10.250:9174/imageAnalysis/service/breastpanel/her2dish>

Активировано



Идентификатор программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm в программном обеспечении uPath в электронном виде



Лицензия для активации программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm в электронном виде

Справка и поддержка

[Скачать справочное руководство](#)

[Скачать руководство пользователя](#)

ОТМЕНА

Руководство пользователя в электронном виде

Условия транспортировки

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm расположен на электронном облачном хранилище данных. Ключ для активации, а также руководство пользователя представлены в электронном виде. Особых условий хранения и транспортировки не требуется.

Техническое обслуживание

Техническое обслуживание не требуется для программного алгоритма uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast algorithm.

При возникновении любых вопросов, связанных с эксплуатацией программного алгоритма, пользователь может обратиться в службу технической поддержки.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в руководстве пользователя.

Утилизация

Правильное уничтожение и утилизация изделия будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды. Ключ для активации, а также руководство пользователя представлены в электронном виде. Особых условий утилизации не требуется.

Гарантийные обязательства

Гарантийный срок эксплуатации (технической поддержки) до даты окончания использования ПО, указанной в договоре. Минимальный и максимальный срок не регламентируется. Минимальный и максимальный срок эксплуатации (технической поддержки) согласуется между поставщиком и пользователем ПО в зависимости от потребностей пользователя и указывается в договоре.

В течение гарантийного срока эксплуатации производитель осуществляет техническую поддержку и информационное сопровождение Программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений ткани молочной железы на предметных стеклах, окрашенных иммуногистохимическим методом для полуколичественного определения белка HER2 (4B5) для диагностики in vitro.

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ"), Германия) гарантирует, что Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом цветной хромогенной гибридизации in situ, для определения статуса гена HER2 для диагностики in vitro соответствуют заявленным спецификациям. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с руководством пользователя.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ Roche Diagnostics GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 11 из 13

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламации)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Разработчик медицинского изделия

«Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США
1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA
Тел.: +1 520 887 2155

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64.

Использование с другими медицинскими изделиями.

Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ для определения статуса гена HER2 для диагностики in vitro используется совместно с:

Программное обеспечение uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол в in vitro диагностике, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. (далее по тексту программное обеспечение, программа, программное обеспечение uPath, ПО uPath, программа uPath, uPath Software)

Сканер предметных стекол цифровой VENTANA DP 200 для in vitro диагностики, производства «FFEI Ltd» («Эф-Эф-И-Ай Лтд»), Великобритания. Регистрационное удостоверение № РЗН 2021/13381 от 08.02.2021 г. (далее по тексту Сканер предметных стекол цифровой VENTANA DP 200, сканер предметных стекол, сканер предметных стекол цифровой, сканер, сканер VENTANA DP200, VENTANA DP200)

Иммуностейнер автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05250 от 28.01.2016 г. (далее по тексту иммуностейнер автоматический, иммуностейнер, иммуностейнер автоматический VENTANA BenchMark ULTRA, VENTANA BenchMark ULTRA).

Коктейль зондов VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail для определения статуса гена HER2 методом гибридизации in situ (ISH) для диагностики in vitro на иммуностейнерах автоматических серии BenchMark, производства «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностика ГмбХ»), Германия. Регистрационное Удостоверение № РЗН 2021/14119 от

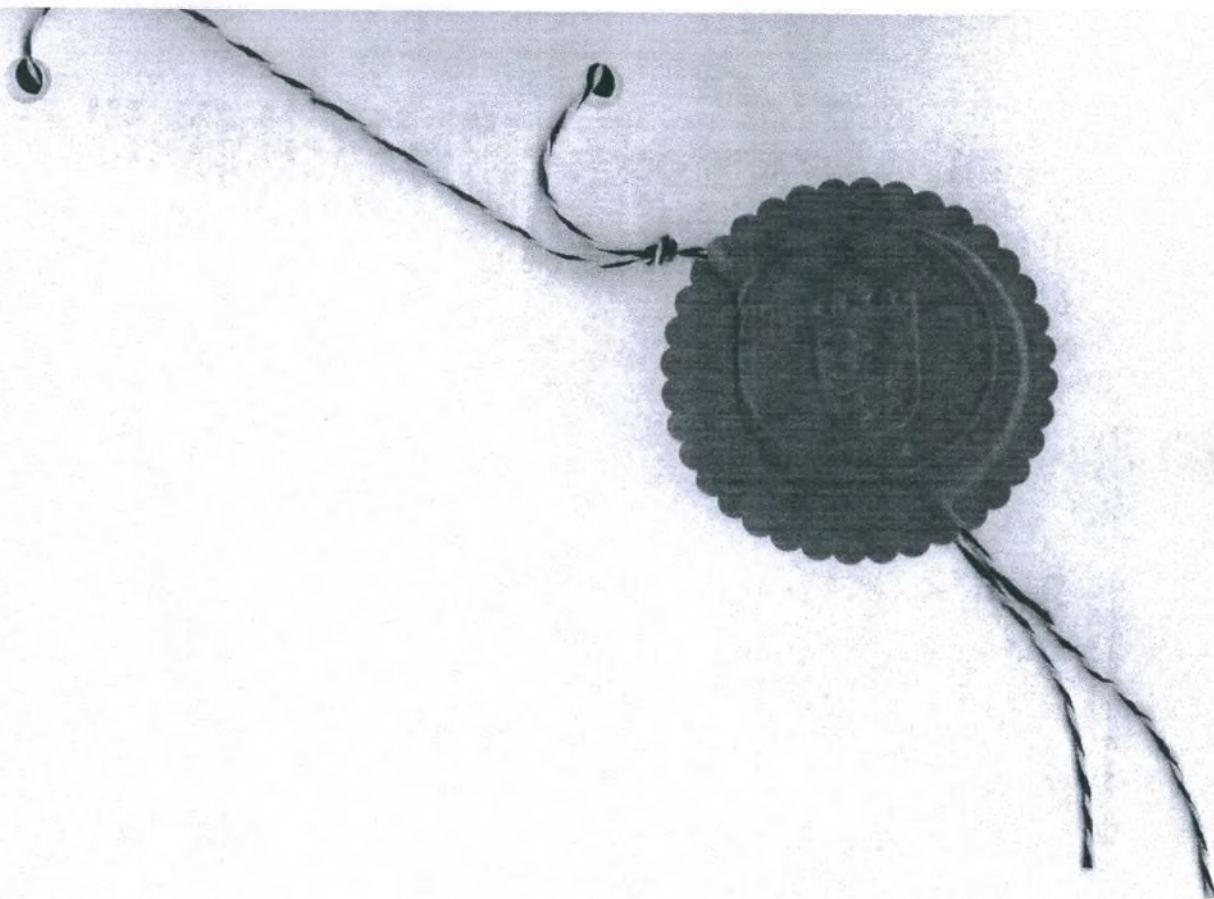
Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 12 из 13

22.04.2021 г (далее по тексту Коктейль зондов VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, тест VENTANA HER2 Dual ISH).

Набор для обнаружения VENTANA Red ISH DIG Detection Kit для определения DIG-меченых целевых участков нуклеиновых кислот при помощи красного хромогена методом гибридизации in situ (ISH) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. Регистрационное Удостоверение № РЗН 2021-14525 от 09.06.2021 г. (далее по тексту Набор для обнаружения VENTANA Red ISH DIG Detection Kit, VENTANA Red ISH DIG Detection Kit)

Набор для обнаружения VENTANA Silver ISH DNP Detection Kit для определения DNP-меченых целевых участков ДНК методом серебряной гибридизации in situ (ISH) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. Регистрационное Удостоверение № РЗН 2021-14527 от 09.06.2021 г. (далее по тексту Набор для обнаружения VENTANA Silver ISH DNP Detection Kit, VENTANA Silver ISH DNP Detection Kit)



[Перевод с немецкого и английского языков на русский язык]

[На бланке нотариальной конторы «Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет»]

«Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет» (Seeler & Dr. Fellmeth) • Q7, 23 • 68161 МАННХАЙМ

Удостоверение копии

Настоящим удостоверяется соответствие приведенной ниже фотокопии представленному
мне оригиналу.

г. Маннхайм, 30 июля 2021 г.

/подпись/

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

[Печать:

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

[Далее следует текст документа «Руководство пользователя на медицинское изделие „Программный алгоритм uPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ для определения статуса гена HER2 для диагностики in vitro“ производства компании „Рош Диагностикс ГмбХ“, Германия», представленного на русском языке.]

[Логотип компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.), 1910 Ист Инновейшн Парк Драйв, Тусон, Аризона 85755 США (1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 27 июля 2021 г.

/подпись/

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Руководитель проекта по международно-правовому регулированию

Штамп:

[Штамп:

«Рош Диагностикс ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116
68305 Маннхайм
(Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim)]

2021 г.

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH); Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Sandhofer Straße 116; D-68305 Mannheim); телефон: +49-621-759-0; телефакс: +49-621-759-2890.

Юридический адрес: Маннхайм. Регистрационный суд: Участковый суд Маннхайма HRB 3962. Руководство: Клаус Хаберда (Claus Haberda), Андреас Шмитц (Andreas Schmitz). Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker).

1. Шарпин К., Гарсиа С., Бувье К. и соавт. Онкобелок c-erbB-2, обнаруженный с помощью автоматизированной количественной иммуноцитохимии в карциномах молочной железы, коррелирует с общей выживаемостью пациентов и выживаемостью без признаков заболевания. Британский журнал о раке, 1997 г.; 75: 1667–1673 (Charpin C, Garcia S, Bouvier C, et al. c-erbB-2 oncoprotein detected by automated quantitative immunocytochemistry in breast carcinomas correlates with patients' overall and disease-free survival. Br J Cancer. 1997;75:1667–1673).
2. Акияма Т., Судо К., Огавара Х., Тоошима К., Ямамото Т. Продукт гена c-erbB-2 человека: гликопротеин массой 185 килодальтон с тирозинкиназной активностью. Наука, 1986 г.; 232: 1644–1646 (Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 Gene: A 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. Science. 1986;232:1644–1646).
3. Слэмон Д.Дж., Кларк Дж.М., Ван С.Дж. и соавт. Рак молочной железы у человека: корреляция рецидива и выживаемости с амплификацией онкогена HER-2 /neu. Наука, 1987 г.; 235(4785): 177–182 (Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. Science. 1987;235(4785):177–182).
4. Нарита М., Накао К., Огино Н., Накахара М. и соавт. Независимые прогностические факторы у пациентов с раком молочной железы. Американский журнал хирургии, 1998 г.; 175(1): 73–75 (Narita M, Nakao K, Ogino N, Nakahara M, et al. Independent prognostic factors in breast cancer patients. Am J Surg. 1998;175(1):73–75).
5. О'Рейли С.М., Барнс Д.М., Кэмпбл Джон Р.С. и соавт. Взаимосвязь между экспрессией гена c-erbB-2, фракцией S-фазы и прогнозом развития рака молочной железы. Британский журнал о раке, 1991 г.; 63(3): 444–446 (O'Reilly SM, Barns DM, Camplejohn RS, et al. The relationship between c-erbB-2 expression, S-phase fraction, and prognosis in breast cancer. Br J Cancer. 1991;63(3):444–446).
6. Преграм М.Д., Финн Р.С., Арзу К. и соавт. Влияние сверхэкспрессии гена HER-2/neu на чувствительность к химиотерапевтическим лекарственным препаратам в клетках рака молочной железы и яичников у человека. Онкоген, 1997 г.; 15(5): 537–547 (Pregram MD, Finn RS, Arzoo K, et al. The effect of HER-2/neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer cells. Oncogene. 1997;15(5):537–547).
7. Пресс М.Ф., Пайк М.К., Казин В.Р. и соавт. Экспрессия гена HER-2/neu при раке молочной железы без вовлечения лимфатических узлов: прямое количественное определение ткани с помощью компьютерного анализа изображений и связь между сверхэкспрессией и повышенным риском рецидива заболевания. Исследования рака, 1993 г.; 53(20): 4960–4970 (Press MF, Pike MC, Cazin VR, et al. HER-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. Cancer Res. 1993;53(20):4960–4970).

«Рош Диагностикас ГмбХ»
(Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116
D-68305 Маннхайм
Германия
(Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany)
+800 5505 6606

© «Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc). и «Рош Диагностикас Интернэшнл, Инк.» (Roche Diagnostics International, Inc.), 2020 г. Все права защищены.

1019179RU, ред. В
08 декабря 2020 г.

[Перевод надписей на документе «Дополнение к руководству пользователя на медицинское изделие „Программный алгоритм iPath HER2 Dual ISH image analysis, Breast Algorithm для анализа цифровых изображений тканей молочной железы на предметных стеклах, окрашенных методом двуцветной хромогенной гибридизации in situ для определения статуса гена HER2 для диагностики in vitro“ производства компании „Рош Диагностикс ГмбХ“, Германия», представленного на русском языке.]

[Логотип компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.), 1910 Ист Инновейшн Парк Драйв, Тусон, Аризона 85755 США (1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA)

2021 г.

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH); Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Sandhofer Straße 116; D-68305 Mannheim); телефон: +49-621-759-0; телефакс: +49-621-759-2890.

Юридический адрес: Маннхайм. Регистрационный суд: Участковый суд Маннхайма HRB 3962. Руководство: Клаус Хаберда (Claus Haberda), Андреас Шмитц (Andreas Schmitz). Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker).

**[Печать:
Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]**

Перевела Громова Александра Дмитриевна



Российская Федерация

Город Москва

Семнадцатого августа две тысячи двадцать первого года

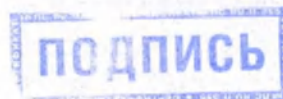
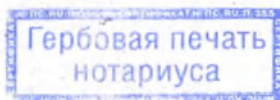
Я, Король Виктория Алексеевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Громовой Александры Дмитриевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

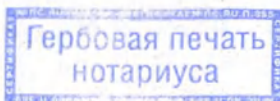
Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2021- 12-1792

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



В.А. Король

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 64 лист(-а, -ов)



В.А. Король

Российская Федерация
Город Москва

Семнадцатого августа две тысячи двадцать первого года

Я, Король Виктория Алексеевна, нотариус города Москвы,
свидетельствую верность копии с представленного мне
документа.

Зарегистрировано в реестре: N 08/82-н/77- 2021-

Уплачено за совершение нотариального действия:

12-1796
3900 руб.
В.А. Король



Всего прошнуровано
пронумеровано и скреплено
печатью 25 лист(-а, -ов)
9

