



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

КОПИЯ

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 30 JULI 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



Руководство пользователя

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Программный алгоритм 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

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

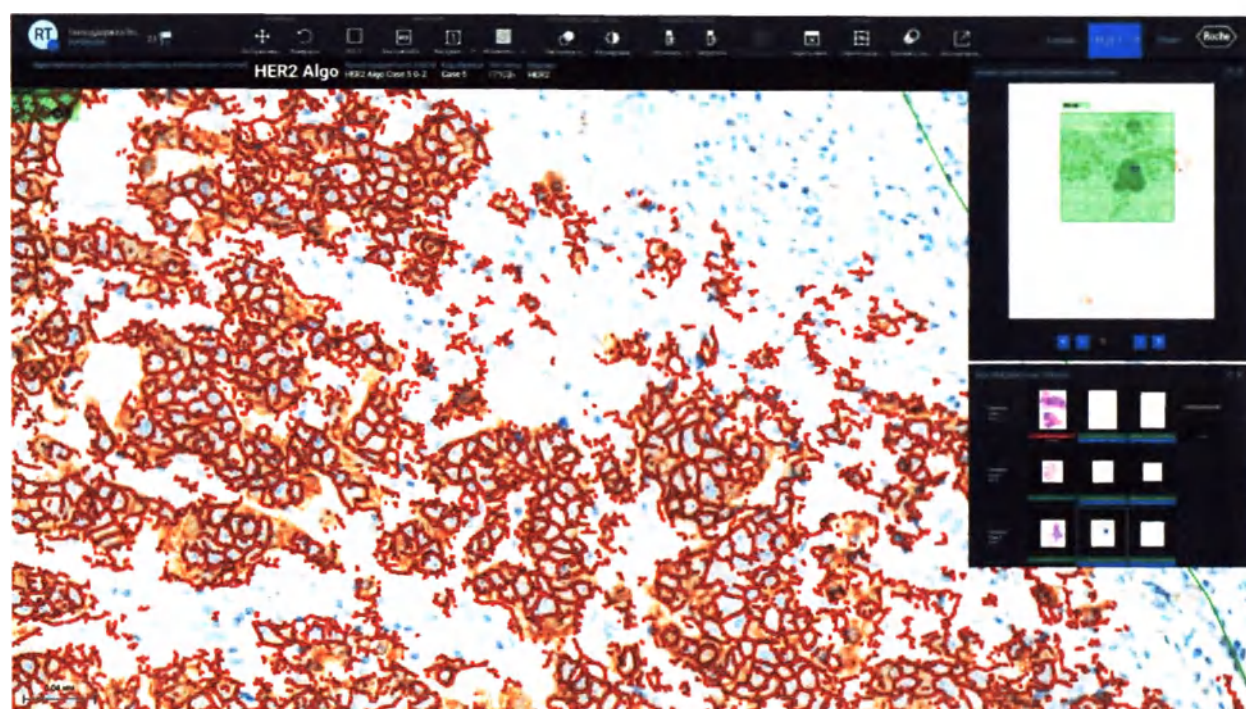
Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

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 3092 - Geschäftsführung: Claus Haberdas; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schneider

Руководство по алгоритму uPath HER2 (4B5) для анализа изображений препаратов ткани молочной железы



Оглавление

Введение	1
Краткий обзор и пояснение алгоритма	2
Назначение	3
Назначение программы	3
Цель руководства по алгоритму	3
Клиническая значимость	4
Принцип анализа	5
Ограничения	6
Параметры сети	7
Безопасность данных	8
Последовательность действий при использовании алгоритма uPath HER2 (4B5)	9
Последовательность действий патоморфолога	11
Характеристики окрашивания	18
Оценка анализа на антитело VENTANA anti-HER2/neu (4B5)	18
Алгоритм оценки окрашивания uPath HER2 (4B5)	18
Характеристики эффективности	30
Сравнение методов	30
Исследования воспроизводимости результатов патоморфологов	31
Исследования воспроизводимости результатов сканирования	32
Поиск и устранение неисправностей	33
Список используемой литературы	37

Введение

Roche uPath (uPath)

с алгоритмом uPath HER2 (4B5) для анализа изображений препаратов ткани молочной железы (алгоритмом uPath HER2 (4B5)) — это дополнительное программное обеспечение для полуколичественной оценки экспрессии рецепторного белка эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2) в ходе иммуногистохимического анализа окрашенных гистологических срезов нормальных и опухолевых тканей, фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE).

uPath представляет собой комплексный программный продукт для патоморфологических лабораторий, позволяющий получать, рассматривать, анализировать цифровые изображения гистопатологических образцов, управлять изображениями, совместно их использовать и создавать по ним отчеты. При помощи программного обеспечения uPath патоморфолог может рассматривать цифровые изображения под различным увеличением, добавлять комментарии, проводить измерения в срезе ткани, выполнять анализ изображений и создавать по ним отчеты.

Примечание. Алгоритм uPath HER2 (4B5) для анализа изображений препаратов ткани молочной железы на — это дополнительный компьютеризированный метод, помогающий производить захват изображений образцов ткани молочной железы, которые подверглись иммуногистохимическому окрашиванию с целью определить содержание белка HER2, с микропрепарата в микроскопе, а также их оценку. Для подтверждения валидности результатов анализа изображений патоморфолог обязан верифицировать количественную оценку и провести надлежащий контроль в соответствии с методикой определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) (доступно на dialog.roche.com).

Краткий обзор и пояснение алгоритма

В качестве приложения для анализа изображений патоморфолог использует uPath, в котором можно выбрать одну или несколько областей интереса (ROI) для описания. Также есть возможность каждую ROI рассматривать под разным увеличением, а затем анализировать с помощью алгоритма uPath HER2 (4B5). Генерируется подсчет общего числа целевых опухолевых клеток, и опухолевые клетки стратифицируются по критерию присутствия или отсутствия окрашивания. Окрашенные клетки стратифицированы по интенсивности окрашивания и полноте окрашивания мембран. Чтобы сгенерировать оценку содержания HER2 по шкале от 0 до 3+, алгоритм uPath HER2 (4B5) определяет процентное соотношение окрашенных клеток (окрашенные, неокрашенные), интенсивность окрашивания (слабое, среднее, сильное) и полноту окрашивания (отсутствует, частичное окрашивание, полное окрашивание). Алгоритм uPath HER2 (4B5) позволяет сгенерировать оценку для конкретной ROI или совокупную оценку для всех выбранных ROI в данном микропрепарате. Патоморфолог может принять оценку, полученную по uPath HER2 (4B5) алгоритму, или отклонить ее и указать другое значение. Алгоритм uPath HER2 (4B5) не производит независимой интерпретации данных и, потому, может использоваться только квалифицированными патоморфологами в сочетании с гистологическим исследованием, соответствующими клиническим данными и надлежащим контролем. Алгоритм uPath HER2 (4B5) разработан и показан к применению в качестве дополнительного средства при оценке экспрессии белка HER2 в образцах тканей молочной железы, окрашенных антителом VENTANA anti-HER2/neu (4B5), патоморфологом.

Назначение

Назначение программы

Алгоритм анализа изображений ткани молочной железы uPath HER2 (4B5) предназначен для использования в качестве дополнительного средства при полуколичественном определении белка HER2 в фиксированных формалином и залитых в парафин опухолевых тканей молочной железы патоморфологом. В сочетании с VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5)) он показан к применению в качестве дополнительного средства при обследовании пациентов с раком молочной железы, являющихся кандидатами на получение терапии препаратами Herceptin® (трастузумаб), KADCYLA® (адо-трастузумаб эмтанзин) или PERJETA® (пертузумаб).

Примечание. Алгоритм uPath HER2 (4B5) для анализа изображений препаратов ткани молочной железы на — это дополнительный компьютеризированный метод, помогающий производить захват изображений образцов ткани молочной железы, которые подверглись иммуногистохимическому окрашиванию с целью определить содержание белка HER2, а также их оценку. Для подтверждения валидности оценки анализа изображений патоморфолог обязан верифицировать количественную оценку и провести надлежащий контроль в соответствии с методикой определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5).

Данный алгоритм предназначен для диагностики in vitro (IVD).

Цель руководства по алгоритму

Данное руководство по алгоритму uPath HER2 (4B5) (руководство по алгоритму) разработано для того, чтобы:

- Предоставить общую информацию о назначении алгоритма uPath HER2 (4B5), принципе и ограничениях теста.
- Определить необходимые требования к материалам, ИТ, безопасности данных и сетевому оборудованию.
- Предоставить пошаговую инструкцию по использованию алгоритма uPath HER2 (4B5).
- Предоставить фотоизображения, наглядно иллюстрирующие применение алгоритма uPath HER2 (4B5).
- Предоставить инструмент, упрощающий работу с алгоритмом uPath HER2 (4B5) при анализе срезов тканей молочной железы, окрашенных антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5).
- Предоставить образцы изображений сложных клинических случаев и дать рекомендации по применению алгоритма uPath HER2 (4B5) для их оценки.
- Показать характеристики эффективности алгоритма uPath HER2 (4B5).

Клиническая значимость

Рак молочной железы — наиболее распространенный вид рака среди женщин, являющийся второй по частоте причиной летальных исходов, вызванных раком.^{1,2}

В Северной Америке вероятность того, что женщина заболеет раком груди, составляет 1:8.¹ Раннее выявление рака и назначение соответствующего лечения может существенно повысить выживаемость больных.^{3,4}

Небольшие образцы тканей могут быть использованы для проведения стандартных иммуногистохимических исследований (ИHC), а применение данного метода в сочетании с выявлением антигенов с помощью антител для дифференциального диагноза карциномы может стать важным инструментом при диагностике и прогнозировании развития заболевания. Одним из важнейших маркеров рака молочной железы на сегодня является онкопротеин HER2.^{5,6,7,8} В некоторых случаях наблюдался положительный эффект применения лекарственных препаратов Herceptin (трастузумаб), KADCYLA (адо-трастузумаб эмтанзин) и PERJETA (пертузумаб) у некоторых пациентов с раком молочной железы, который проявлялся остановкой роста опухолевой ткани, а в некоторых случаях даже ее уменьшением.^{5,6,7,8,9} Эти лекарственные препараты представляют собой гуманизированные моноклональные антитела, которое связываются с белком HER2 на раковых клетках.^{5,8,9,10}

Диагностика *in vitro* HER2-статуса при раке молочной железы и желудка является важным методом, помогающим лечащему врачу определить пациентов, которым показана анти-HER2-терапия.^{5,6,7,8} Антитело VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) предназначено для иммуногистохимического определения экспрессии белка HER2 в раковых клетках молочной железы. Алгоритм uPath HER2 (4B5) используется в качестве дополнительного средства наряду с антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) для оценки пациентов с раком молочной железы, являющихся кандидатами на получение терапии препаратами Herceptin (трастузумаб), KADCYLA (адо-трастузумаб эмтанзин) или PERJETA (пертузумаб).

Принцип анализа

В алгоритме uPath HER2 (4B5) с целью оценки содержания HER2 применяются методы анализа изображений.

Алгоритм uPath HER2 (4B5) использует заданные параметры для оценки изображений тканей, окрашенных антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5).

Этапы анализа изображения

- Определение клеток на всем изображении.
- Классификация клеток по типу (раковые и другие типы клеток).
- Идентификация окрашенных мембран и стратификация мембран по категориям: частичное или полное, а также слабое, среднее или сильное окрашивание.
- Вычисление оценки содержания HER2 путем объединения данных классификации клеток, интенсивности окрашивания и классификации мембран.

Как алгоритм анализа изображений на HER2 идентифицирует опухолевые клетки и как вычисляется оценка:

- Алгоритм uPath HER2 (4B5) идентифицирует опухолевые клетки по цвету, интенсивности окрашивания, размеру и морфологическим особенностям.
- Идентифицированные опухолевые клетки классифицируются как окрашенные по определяемой мембране и при заданных пороговых величинах.
- Для вычисления оценки содержания HER2 алгоритм uPath HER2 (4B5) использует идентифицированные окрашенные клетки и стратифицирует их по интенсивности и полноте окрашивания.

Критерии интенсивности и характера окрашивания клеточных мембран для оценки по алгоритму uPath HER2 (4B5):

Характер окрашивания	Оценка	Оценка окрашивания HER2
Нет мембранного окрашивания	0	Отрицательный
Слабое частичное окрашивание мембран любого числа раковых клеток	1+	Отрицательный
Слабое или умеренное полное окрашивание мембран более 10 % раковых клеток	2+	Допускается двоякое толкование*
Интенсивное полное окрашивание мембран более 10 % раковых клеток	3+	Положительный

* Рекомендуется провести реакцию ISH

Ограничения

Алгоритм uPath HER2 (4B5) предназначен для работы с антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5). Качество результатов соответствуют качеству и точности отображаемого IHC микропрепарата и получаемого изображения, которое подвергается анализу.

Патоморфолог обязан валидировать цикл окрашивания антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5), проведя микроскопическое исследование контрольных микропрепаратов, содержащих HER2, вручную с целью подтвердить, что ожидаемые результаты были получены до того, как изображения микропрепаратов подверглись анализу с помощью uPath.

Необходимо следовать указаниям изготовителя по применению антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5), в том числе о необходимости использования всех положительных и отрицательных материалов для контроля качества в каждом цикле окрашивания. Если по результатам ручной микроскопической оценки качество контрольных микропрепаратов окажется неприемлемым, необходимо выполнить повторное окрашивание тканей для получения приемлемых результатов.

Патоморфолог обязан следовать рекомендациям по интерпретации результатов окрашивания антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5).

Алгоритм uPath HER2 (4B5) предназначен для использования только квалифицированными патоморфологами наряду с гистологическим исследованием, соответствующими клиническими данными и надлежащим контролем. Он не предназначен для использования в качестве самостоятельного метода диагностики и требует участия компетентного персонала в процессе анализа.

Алгоритм uPath HER2 (4B5) может сгенерировать неверную оценку, если на полученных изображениях имеется атипичное окрашивание (окрашивание ядра, пигментация и т. д.).

Алгоритм uPath HER2 (4B5) может не учитывать опухолевые клетки с удлинёнными ядрами, вне зависимости от формы клетки. В связи с этим может потребоваться ручная оценка опухолей, содержащих большое число клеток с удлинёнными ядрами.

Алгоритм uPath HER2 (4B5) был разработан, усовершенствован и прошел валидацию для распознавания инвазивной лобулярной, протоковой, муцинозной, медуллярной, папиллярной и микропапиллярной карцином, а также нескольких видов метастатических поражений.

Алгоритм uPath HER2 (4B5) не тестировался, а также его безопасность и эффективность не проходили валидацию в условиях использования на домашнем персональном компьютере (ПК).

Алгоритм uPath HER2 (4B5) идентифицирует окрашенные мембраны DAB с любой интенсивностью и полнотой окрашивания. Он использует пороговую чувствительность 0,5 % от числа всех опухолевых клеток, чтобы дать оценку случаю 1+. Он не соответствует рекомендации использовать порог в одну клетку для оценки 1+ из методики определения антитела. В некоторых случаях, при очень небольшом количестве клеток с окрашенными мембранами, это может приводить к оценке 0, а не 1+. Эта пороговая чувствительность была введена с целью гарантировать оценку 0 в истинно отрицательных случаях.

Алгоритм uPath HER2 (4B5) чувствителен к коричневому цвету (окрашивание DAB), что позволяет ему определять даже слабо окрашенные мембраны. По этой причине он может давать неверную оценку образцам ткани, содержащим коричневые артефакты, например пигментацию, фоновое окрашивание мышечных волокон или любые другие артефакты, окрашенные в коричневый цвет. uPath содержит инструменты, которые позволяют патоморфологу исключить данные области из анализа. Более подробно это описано в разделе «Характеристики окрашивания».

Алгоритм uPath HER2 (4B5) чувствителен к случаям 2+. По этой причине алгоритм uPath HER2 (4B5) может давать неверную оценку 2+ некоторым случаям 1+. А конкретнее, случаи 1+ при количестве опухолевых клеток с полным окрашиванием немного менее 10 % или случаи с большим количеством опухолевых клеток с окрашиванием цитоплазмы могут быть неверно оценены как 2+. Возможно, патоморфологу придется отклонить оценку в данных конкретных случаях. Более подробно окрашивание цитоплазмы описано в разделе «Характеристики окрашивания».

Параметры сети

Между uPath и системой управления изображением (IMS) рекомендуется сетевое подключение со скоростью 1 Гб/с.

Таблица 1. Минимальные параметры сервера для небольших лабораторий.

Параметр	Подробности
Устройство обработки	ЦП 2,4 ГГц
Количество ядер	4
ОЗУ	20 Гб
Гиперпотоковая обработка	Неактивна
Жесткий диск	240 Гб, SSD
Операционная система	Microsoft Windows Server 2016
Поддержка виртуальной машины (VM)	Да
Антивирус	Symantec Endpoint Protection, версия 12
Электропитание	110 В/220 В, 800 Вт (2)
Порт	2 USB, HPE Ethernet-адаптер 10/25 Гб
Источник бесперебойного питания	Рекомендуется

Таблица 2. Минимальные параметры сервера для средних и крупных лабораторий

Параметр	Подробности
Устройство обработки	ЦП 2,4 ГГц (2 процессора)
Количество ядер	8 на процессор/ всего 16
ОЗУ	40 Гб
Гиперпотоковая обработка	Неактивна
Жесткий диск	240 Гб, SSD (2)
Операционная система	Microsoft Windows Server 2016
Поддержка виртуальной машины (VM)	Да
Антивирус	Symantec Endpoint Protection, версия 12
Электропитание	110 В/220 В, 800 Вт (2)
Порт	2 USB, HPE Ethernet-адаптер 10/25 Гб
Источник бесперебойного питания	Рекомендуется

Безопасность данных

Вредоносное программное обеспечение или несанкционированный доступ к аппарату могут привести к потере данных или неготовности аппарата к работе.

Чтобы предотвратить заражение вредоносными программами или несанкционированный доступ к аппарату и его противоправное использование, необходимо следовать следующим рекомендациям:

- Не устанавливайте и не запускайте какое-либо другое программное обеспечение на аппарате.
- Убедитесь, что приняты надлежащие меры для обеспечения безопасности других компьютеров и служб в сети и их защиты от вредоносного программного обеспечения и несанкционированного доступа. Например, лабораторная информационная система (LIS), совместное архивирование, совместное резервное копирование или сетевая служба.
- Клиенты несут ответственность за обеспечение безопасности в своей локальной сети и особенно за ее защиту от вредоносного программного обеспечения и взломов. Для защиты могут быть использованы такие средства, как брандмауэр, который отграничивает устройство от неподконтрольных сетей. Такая защита также может включать меры, которые нацелены на удаление компьютерных вирусов в объединенной сети.
- Ограничьте физический доступ к аппарату и всей подключенной ИТ-инфраструктуре (компьютеры, кабели, сетевое оборудование и т. д.).
- Файлы резервных копий и архивов аппарата должны быть защищены от несанкционированного доступа и аварий. В число защитных мер входят удаленное запоминающее устройство, узлы обнаружения аварийных ситуаций и защищенная передача файлов резервных копий.
- По возможности используйте брандмауэр для фильтрации сетевого трафика.
- Флеш-накопители USB могут использоваться для нескольких типов резервного копирования и восстановления. Неправильное обращение с флеш-накопителем USB может привести к потере данных или неисправности аппарата.
- Используйте только флеш-накопители USB, проверенные и установленные в местном представительстве службы поддержки компании Roche.
- Одновременно может использоваться только один флеш-накопитель USB. Перед тем как подключить флеш-накопитель USB, убедитесь, что другие USB-устройства не подключены.
- Перед извлечением флеш-накопителя USB нажмите клавишу Eject (Извлечь) в Windows.
- Конфигурацию операционной системы (ОС), которая установлена по умолчанию и предоставляется вместе с сервером, нельзя изменять, так как это может повлиять на конфигурацию защиты ОС.
- Чтобы предотвратить заражение uPath вирусными программами, используйте флеш-накопитель USB исключительно на данном аппарате. На флеш-накопителе USB нельзя хранить посторонние данные.

Последовательность действий при использовании алгоритма uPath HER2 (4B5)

Предоставляемые материалы

- Алгоритм uPath HER2 (4B5)

Необходимые материалы, не входящие в комплект

- uPath
- Микропрепараты ткани молочной железы, окрашенные антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) с помощью *ultraView* Universal DAB Detection Kit на аппарате BenchMark ULTRA.
- Сканер микропрепаратов VENTANA DP 200

Предупреждения и меры предосторожности

1. Для диагностики *in vitro* (IVD).
2. Только для профессионального использования.
3. **ОСТОРОЖНО!** Федеральное законодательство США разрешает продажу этой продукции только лечащим врачам или по их заказу. (Rx Only)
4. Для того чтобы сообщить о серьезном происшествии, связанном с алгоритмом, обратитесь в местное представительство компании Roche, а также компетентным органом государства-члена или страны, в которой находится пользователь.

Рабочий процесс

1. Срез ткани молочной железы окрашивается антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) на аппарате BenchMark ULTRA.
2. Захват изображения (полное сканирование микропрепарата) выполняется с помощью сканера микропрепаратов VENTANA DP 200 с 20-кратным увеличением только в плоскости z.
3. После получения цифровые изображения передаются компьютером, к которому подключен сканер микропрепаратов VENTANA DP 200, в систему управления изображением (IMS) на централизованном сервере.
4. После завершения передачи данных в uPath будет создан клинический случай. Клинический случай может быть создан автоматически благодаря связи с лабораторной информационной системой (LIS), которая использует идентификационные данные (например, тип ткани и первичного антитела), содержащиеся на этикетке со штрих-кодом микропрепарата или введенные вручную в uPath. Смотрите руководство пользователя uPath enterprise software (PN 1018943EN).
5. Если установлен алгоритм uPath HER2 (4B5) (должен быть установлен на сервере, отдельном от uPath и IMS) и анализируется изображение с 20-кратным увеличением, соответствующим окрашиванием и типом ткани, uPath автоматически запустит полный анализ микропрепарата (WSA).
6. WSA автоматически анализирует полученное изображение в полном объеме.
7. Как только WSA будет завершен, в обозревателе uPath появится уведомление в виде синей полоски с надписью "analysis successful" («Анализ выполнен успешно»).
8. Патоморфолог может выбрать конкретные ROI для оценки с помощью инструментов ROI и Exclusion (Исключение) в uPath.
9. Патоморфолог производит обзор результатов анализа изображения и либо принимает оценку, либо вручную отклоняет ее.

Окрашивание

- Подготовка ткани и окрашивание должны выполняться в соответствии с рекомендациями, приведенными в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5).
- В случае когда окрашивание не соответствует рекомендациям, приведенным в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5), необходимо провести все виды надлежащего контроля, а микропрепараты должны быть окрашены повторно.
- Алгоритм uPath HER2 (4B5) предполагает использование антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) и любых других материалов или компонентов, перечисленных в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5), для окрашивания ткани перед анализом.
- Антитело VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) позволяют определить белок HER2 в FFPE образце ткани молочной железы, окрашенной с помощью *ultraView* Universal DAB Detection Kit на аппарате BenchMark ULTRA.

Захват изображения

Сканирование микропрепаратов выполняется с помощью сканера микропрепаратов VENTANA DP 200. Необходимо сканировать изображения с 20-кратным увеличением. Рекомендуется, чтобы образец ткани не имел складок и не содержал красителей. Если большие области изображения находятся за пределами фокуса, рекомендуется провести повторное сканирование микропрепаратов. Более подробная информация о сканировании приведена в руководстве пользователя сканера микропрепаратов VENTANA DP 200 (PN 1017149RU).

Общие указания по использованию uPath enterprise software

uPath может быть настроено в соответствии с потребностями конкретного пользователя или учреждения, включая, среди прочего, настройку отчетности и интерфейса пользователя. Данное руководство по алгоритму посвящено инструментам, необходимым для использования исключительно алгоритма uPath HER2 (4B5). Более подробную информацию о uPath enterprise software смотрите в руководстве пользователя uPathe.

Последовательность действий патоморфолога

Создание клинического случая в uPath

Чтобы получить доступ к изображениям ткани молочной железы, окрашенной антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5), щелкните дважды на клиническом случае или выберите клинический случай и нажмите на вкладку viewer (Обозреватель) (рисунок 1).



Рисунок 1.

Появится окно со всеми изображениями, связанными с клиническим случаем (рисунок 2).

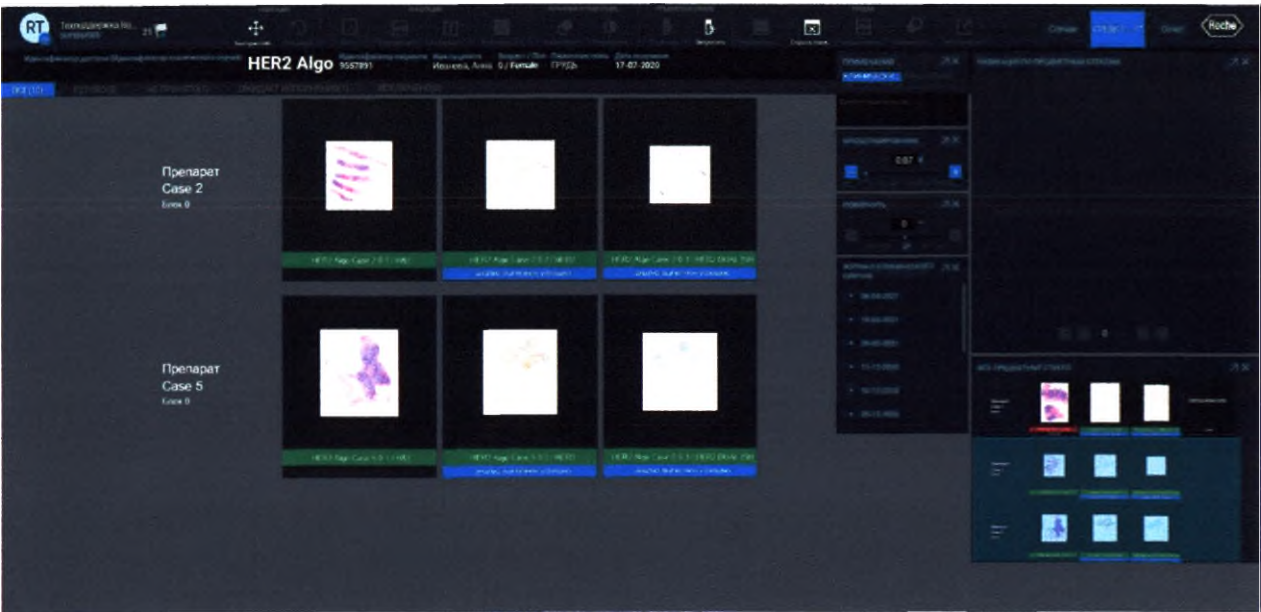


Рисунок 2.

После завершения сканирования микропрепарата, окрашенного антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5), с помощью сканера микропрепаратов VENTANA DP 200 с 20-кратным увеличением изображение импортируется в uPath и привязывается к клиническому случаю. Алгоритм uPath HER2 (4B5) автоматически запустит WSA. Время, необходимое для завершения предварительного этапа вычисления WSA, зависит от параметров сервера, размера изображения и количества изображений в очереди на сканирование. Если отображается надпись "waiting to start auto-analysis" («Ожидание начала автоматического анализа»), это указывает на то, что изображения находятся в очереди и пока не прошли анализ. А надпись "analyzing" («Выполняется анализ») появляется во время выполнения WSA (рисунки 3 и 4).

После полного завершения анализа изображения с помощью WSA в uPath в обозревателе под изображением микропрепарата появится надпись "analysis successful" («Анализ выполнен успешно») (рисунок 5). Оценка изображений не может быть выполнена до успешного завершения WSA.

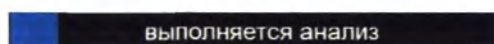


Рисунок 3.



Рисунок 4.

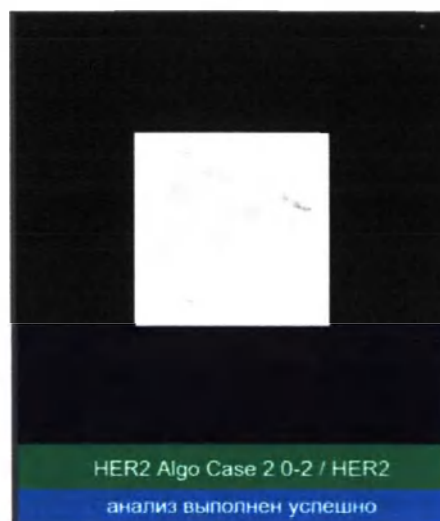


Рисунок 5.

Выделение области(-ей) интереса опухоли целиком: выбор области опухоли

Нажмите кнопку инструмента Freehand (Произвольное выделение) в раскрывающемся меню ROI (рисунок 6), чтобы выбрать область(-и) опухоли на изображении ИHC-микропрепарата, подлежащего анализу. На рисунке 7 показано изображение с одной выделенной ROI. Могут быть выделены дополнительные ROI. Каждая выбранная область приведет к появлению ROI на Slide Panel (Панель предметных стекол) (рисунок 8).



Рисунок 6.

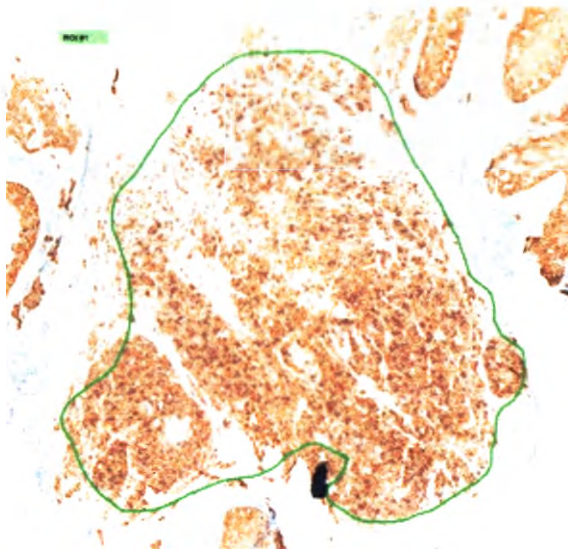


Рисунок 7.

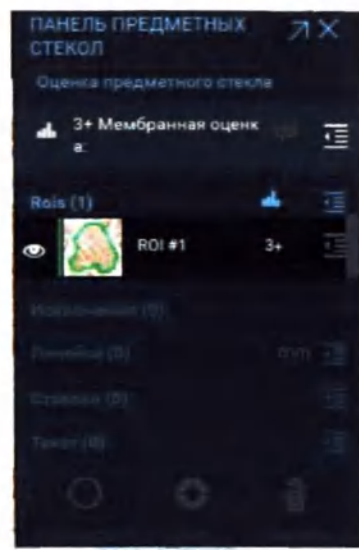


Рисунок 8.

Выделение области(-ей) интереса опухоли целиком: исключение области

При выделении ROI может потребоваться исключить некоторые области; конкретные области, которые нужно исключить или пропустить, а также их примеры будут описываться далее в разделе «Характеристики окрашивания». Воспользуйтесь инструментом Freehand exclusion (Произвольное исключение) из раскрывающегося меню Exclusion (Исключение) (рисунок 9), чтобы исключить конкретные области (рисунок 10). Если крупные области изображения смазаны или находятся за пределами фокуса, повторите сканирование микропрепарата.



Рисунок 9.



Рисунок 10.

Исключенные области не будут подвергнуты анализу по алгоритму uPath HER2 (4B5), а окрашенные и неокрашенные опухолевые клетки в данной области будут исключены из общей площади анализа. Если ROI уже была подвергнута анализу, то после использования исключения область интереса необходимо повторно подвергнуть анализу, а налагаемое изображение и его оценка соответственно обновятся.

Выделение большого числа исключений при помощи инструмента Freehand (Произвольное выделение), особенно сложных по форме, может занять много времени и оказать влияние на эффективность рабочего процесса и лишь немного повлиять на окончательную оценку. Если клинический случай предполагает большое число исключений, патоморфологу следует:

- Выделить несколько ROI и исключить участки ткани, которые считаются не поддающимися оценке, как можно меньше применяя инструмент Exclusion (Исключение).
- Ограничить число исключений, вручную отклонить оценку и ввести другое значение.

Выделение области(-ей) интереса опухоли целиком: удаление

Если выделенная целиком область интереса опухоли не является оптимальной, ее можно удалить. Выберите область интереса опухоли целиком, щелкнув по центру области интереса на изображении, а затем щелкните по кнопке Delete (Удалить) на Slide Panel (Панель предметных стекол) (рисунок 11) или на изображении микропрепарата рядом с областью интереса (рисунок 12). Появится окно подтверждения. Чтобы удалить выбранную ROI, выберите Confirm (Подтвердить). Чтобы оставить ROI, выберите Cancel (Отмена).



Рисунок 11.



Рисунок 12.

Когда все области интереса опухоли и (или) области исключения были выделены, изображение готово к анализу. Выберите область интереса опухоли целиком, щелкнув по центру области интереса для анализа или на область интереса на Slide Panel (Панель предметных стекол). Для каждой ROI щелкните по кнопке Image Analysis (Анализ изображения) на Slide Panel (Панель предметных стекол) (рисунок 13) или рядом с областью интереса (рисунок 14).



Рисунок 13.



Рисунок 14.

После завершения анализа на HER2 в двух местах на Slide Panel (Панель предметных стекол) появятся результаты — под Slide Score (Оценка предметного стекла) и рядом с областями интереса (рисунок 15). Slide Score (Оценка предметного стекла) складывается из суммы результатов HER2 во всех выбранных ROI и будет отображена в отчете.

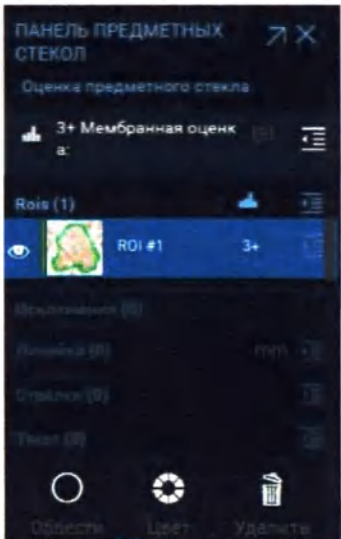


Рисунок 15.



Рисунок 16.

Более подробную информацию смотрите в деталях Slide Score (Оценка предметного стекла) и деталях области интереса, щелкая по значкам раскрывающихся окон (рисунок 16). Появятся детали Slide Score (Оценка предметного стекла) (рисунок 17). Если щелкнуть по тому же значку раскрывающегося окна еще раз, информация исчезнет.



Рисунок 17.

Анализ изображения на HER2: наложение цвета

После нажатия кнопки ROI(s) Analysis (Анализ области интереса) и завершения анализа ткани в области интереса отобразится наложение цвета. На изображении ниже (рисунок 18) наложением красного цвета представлены положительные при окрашивании на HER2 клеточные мембраны. При перетаскивании изображения (нажатие левой кнопки мыши и перемещении изображения) наложение исчезает (рисунок 19). Если отпустить кнопку мыши, наложение появится снова (рисунок 18).

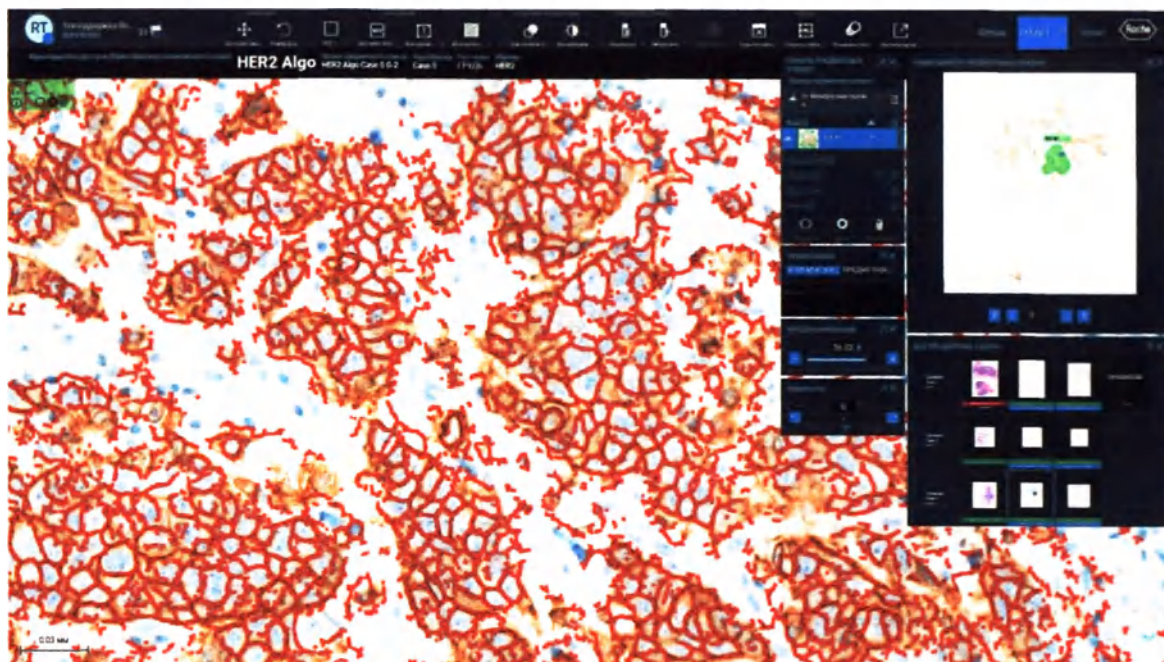


Рисунок 18.

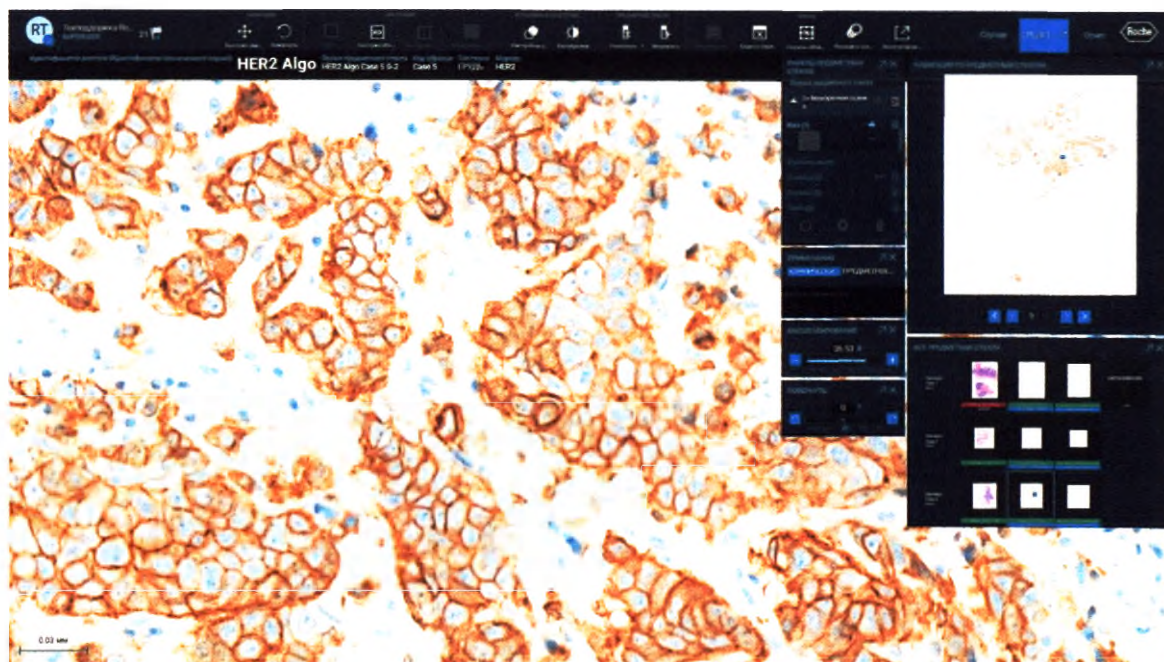


Рисунок 19.

Ручное отклонение оценки микропрепарата

Оценки можно отклонить вручную, щелкнув по значку раскрывающегося окна Slide Score (Оценка предметного стекла) на Slide Panel (Панель предметного стекла) рядом с Slide Score (Оценка предметного стекла) (рисунок 16). Появятся детали Slide Score (Оценка предметного стекла) (рисунок 20). Кнопка Edit (Изменить) (рисунок 20) в деталях Slide Score (Оценка предметного стекла) позволяет патоморфологу ввести оценку вручную (рисунок 21). Поле Comments (Комментарий) позволяет делать заметки о клиническом случае и (или) о решении отклонить автоматическую оценку. Для HER2 вручную можно ввести оценки от 0 до 3+. При вводе оценки вручную нажмите Confirm (Подтвердить) в окне подтверждения (рисунок 22). Откроется окно с запросом подтверждения, нажмите "Yes" («Да»).

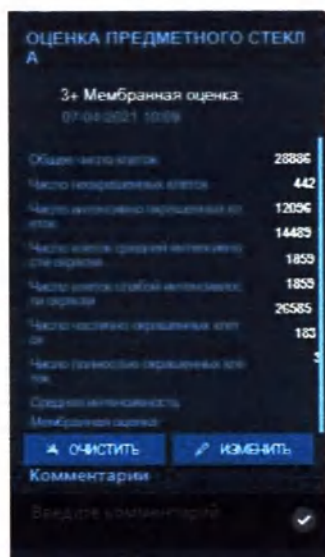


Рисунок 20.

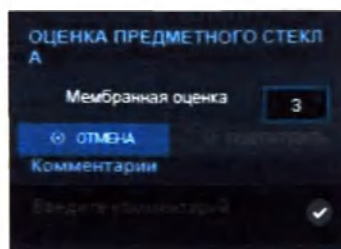


Рисунок 21.

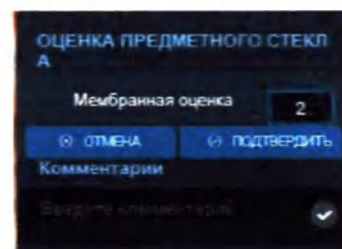


Рисунок 22.

Теперь на Slide Panel (Панель предметного стекла) отображается оценка, введенная вручную. Оценка анализа изображения рядом с ROI отображаться не будет (рисунок 23). Пользователь имеет возможность повторно подвергнуть анализу изображение, нажав кнопку с гистограммой (рисунок 13, рисунок 14).

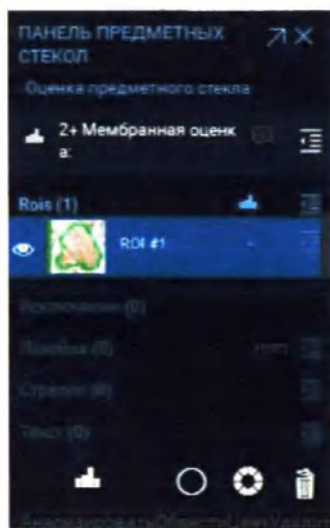


Рисунок 23.

Характеристики окрашивания

Воспользуйтесь методикой определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) и руководством по интерпретации.

Оценка анализа на антитело VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5)

Опухолевые клетки молочной железы, окрашенные антителом VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5), оцениваются по общему процентному содержанию, полноте и интенсивности окрашивания мембран опухолевых клеток с целью сгенерировать оценку содержания HER2 в соответствии с оценочной картой HER2 из раздела «Принцип анализа», изложенного выше. При раке молочной железы происходит мембранное иммуногистохимическое окрашивание, которое может быть гомогенным или гетерогенным в разных опухолевых клетках. Окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток не влияет на оценку содержания HER2. Окрашивание мембран может иметь частичный или кольцевой характер. Для оценки наличия фонового окрашивания в исследуемых образцах используется антитело для изотипического отрицательного контроля.

Алгоритм оценки окрашивания uPath HER2 (4B5)

Патоморфолог, использующий алгоритм uPath HER2 (4B5), должен быть ознакомлен с техникой ручной оценки содержания антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5). Чтобы обвести область опухоли целиком, патоморфолог должен использовать инструмент Freehand (Произвольное выделение). Перед использованием алгоритма uPath HER2 (4B5) патоморфолог должен сверяться с микропрепаратами, окрашенными гематоксилином и эозином, и микропрепаратом для отрицательного контроля. При выборе областей для анализа учитывайте ограничения, описанные далее в разделах «Ограничения» и «Области, которых следует избегать». Если патоморфолог не согласен с оценкой по алгоритму uPath HER2 (4B5), он должен отклонить ее и вручную указать другое значение.

Случаи, когда оценка невозможна, включают, помимо прочего, клинические случаи с недостаточно жизнеспособными клетками опухоли, неприемлемой морфологией и влиянием фонового окрашивания. Клинические случаи рака молочной железы с достаточно жизнеспособными опухолевыми клетками (по мнению патоморфолога) и отсутствием влияния фонового окрашивания на IHC-микропрепарат с HER2 приемлемы для оценки.

Изображения с разным характером окрашивания и экспрессии приводятся на следующих рисунках (24–28).
Уровень экспрессии HER2 выражается целым числом (от 0 до 3+).

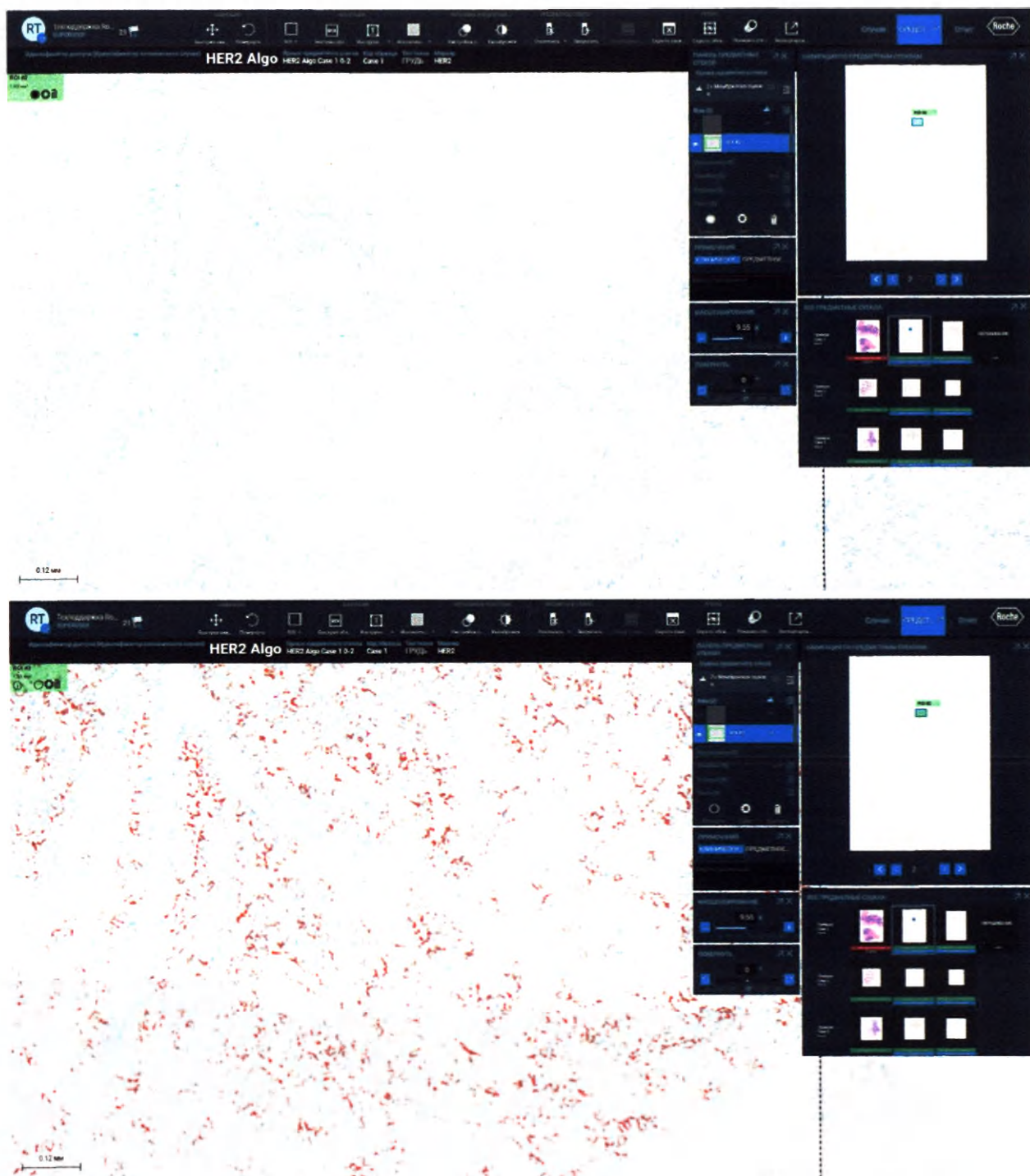


Рисунок 24. Изображения ткани молочной железы, окрашенной иммуногистохимическим методом, с оценкой содержания HER2 1+ в uPath ; до анализа (верхнее) и после анализа (нижнее). Наложением красного цвета представлены положительные при окрашивании на HER2 клеточные мембраны.

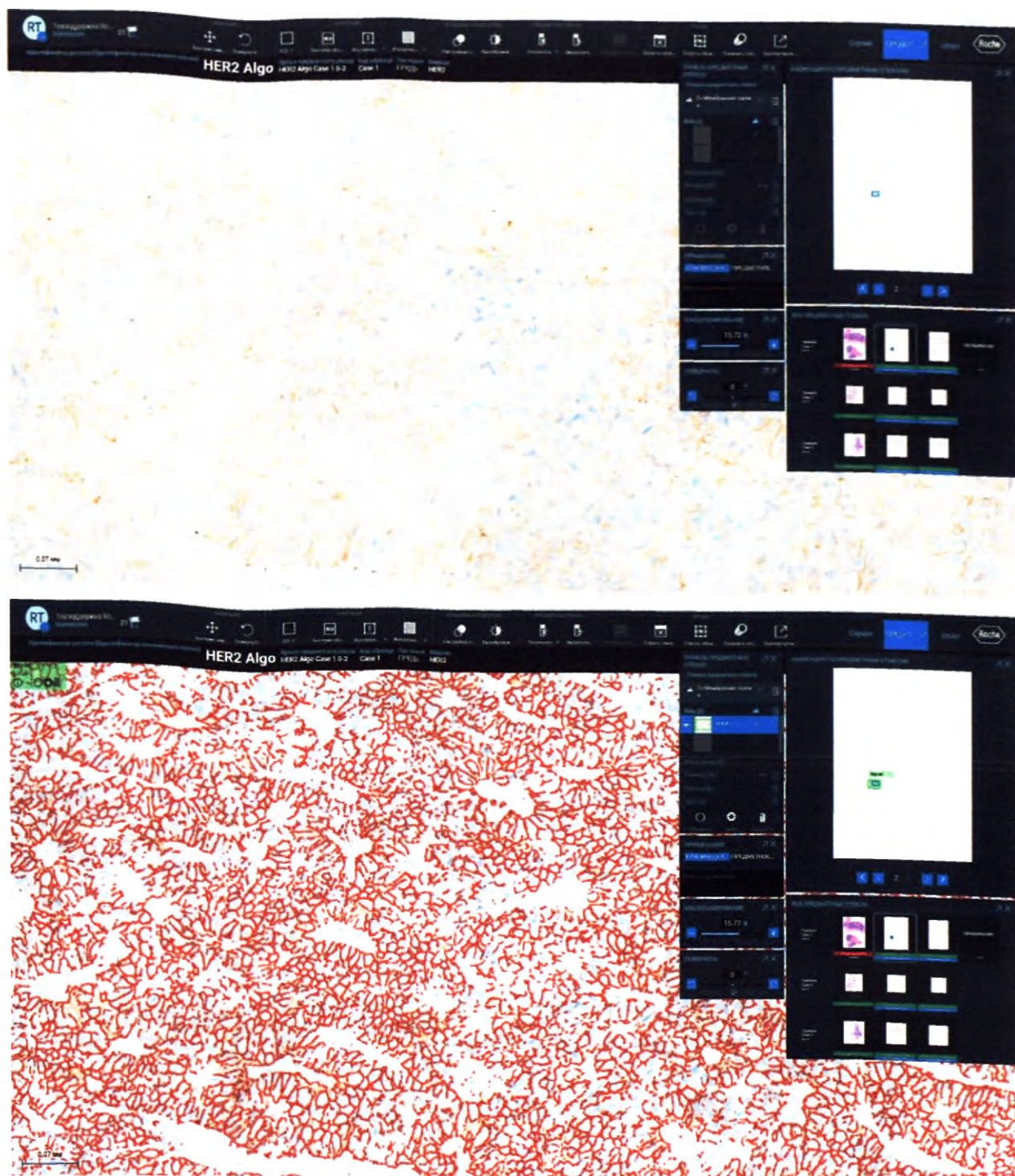


Рисунок 25. Изображения ткани молочной железы, окрашенной иммуногистохимическим методом, с оценкой содержания HER2 2+ в uPath ; до анализа (верхнее) и после анализа (нижнее). Наложением красного цвета представлены положительные при окрашивании на HER2 клеточные мембраны.

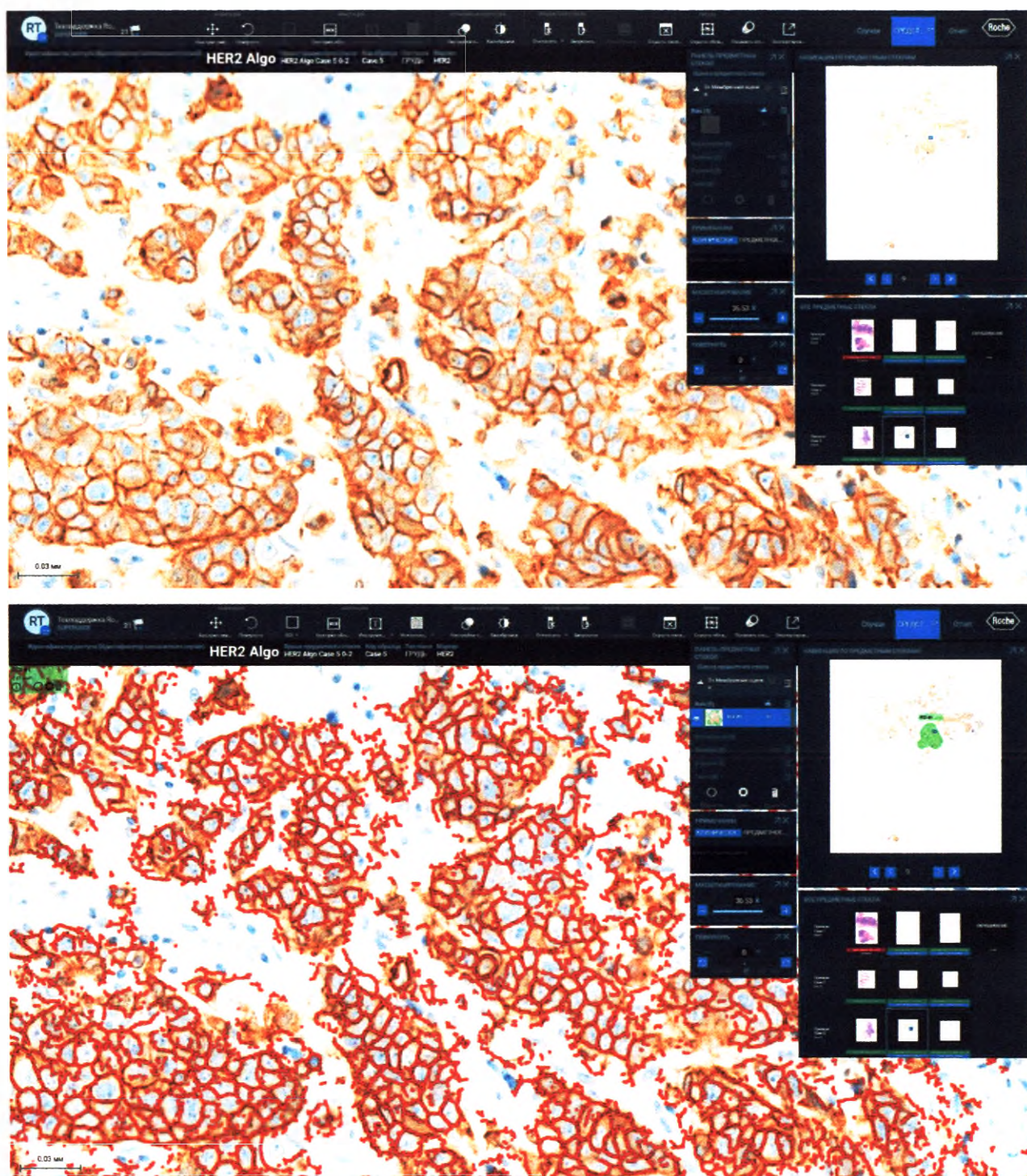


Рисунок 26. Изображения ткани молочной железы, окрашенной иммуногистохимическим методом, с оценкой содержания HER2 3+ в uPath ; до анализа (верхнее) и после анализа (нижнее). Наложением красного цвета представлены положительные при окрашивании на HER2 клеточные мембраны.

Пограничные случаи

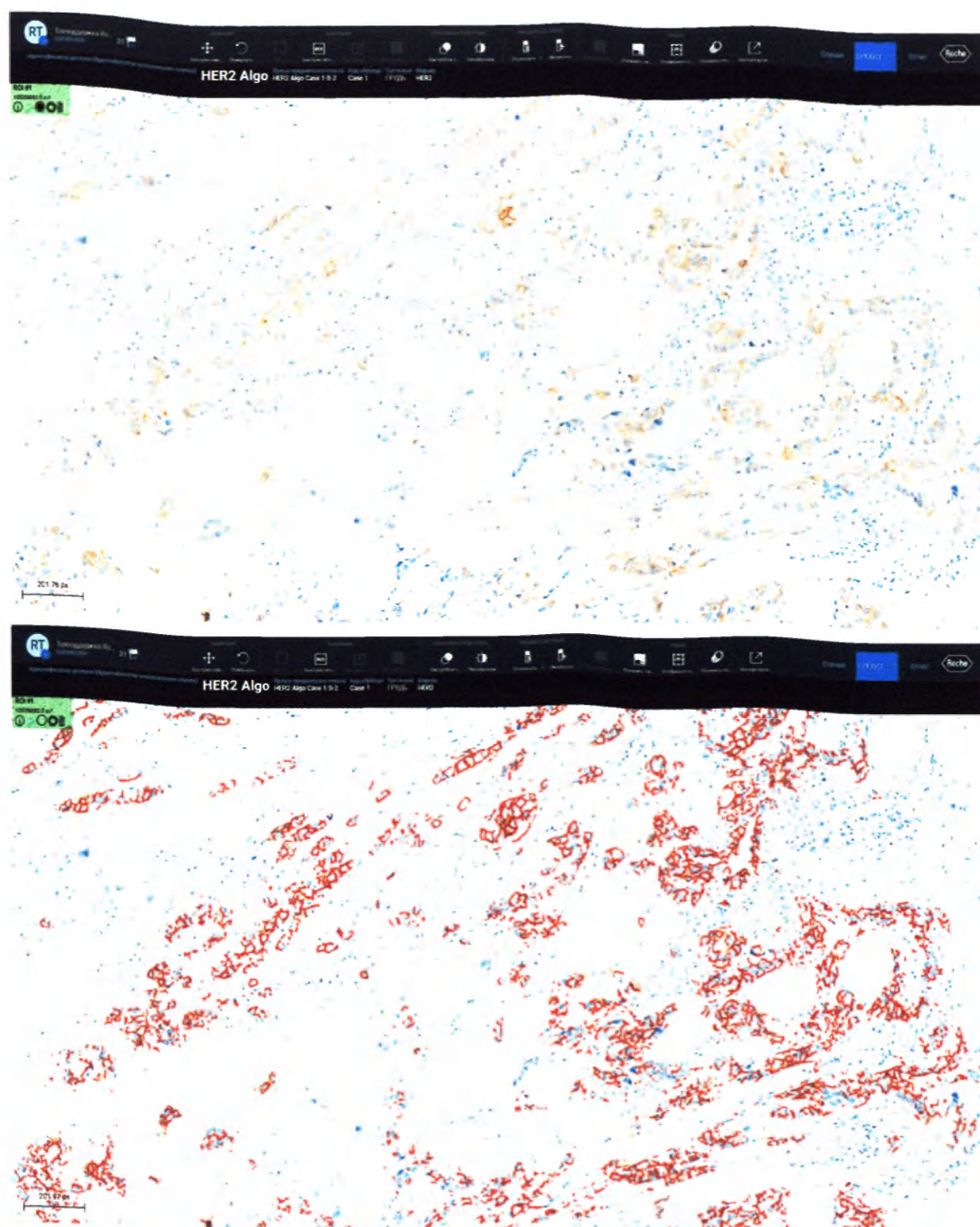


Рисунок 27. Полученные изображения пограничных случаев с оценкой 1+/2+ в uPath ; до анализа (верхнее) и после анализа (нижнее). Наложением красного цвета представлены положительные при окрашивании на HER2 клеточные мембраны. Алгоритм uPath HER2 (4B5) чувствителен к случаям 2+ и может давать неверную оценку 2+ некоторым случаям 1+. При необходимости патоморфолог должен отклонить оценку.

Окрашивание цитоплазмы

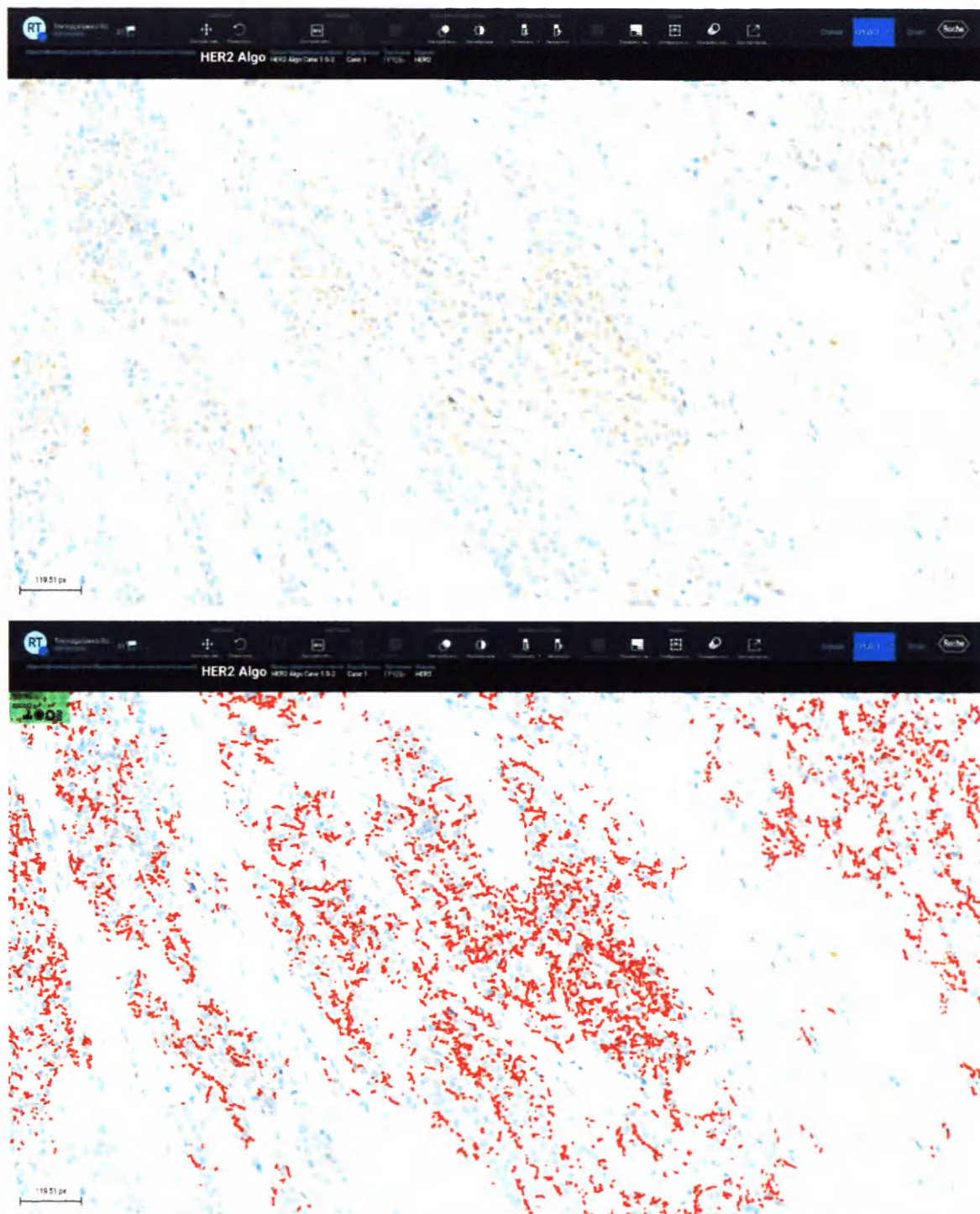


Рисунок 28. Примеры окрашивания цитоплазмы до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Случаи с большим числом опухолевых клеток с окрашиванием цитоплазмы могут быть неверно оценены как 2+. Возможно, патоморфологу придется отклонить оценку в данных случаях.

Области, которых следует избегать, при использовании алгоритма uPath HER2 (4B5)

При использовании алгоритма uPath HER2 (4B5) патоморфологам следует избегать оценки любых областей, которых обычно избегают при оценке вручную. Если патоморфолог не согласен с оценкой по алгоритму uPath HER2 (4B5), общая оценка содержания HER2 может быть отклонена.

Некроз

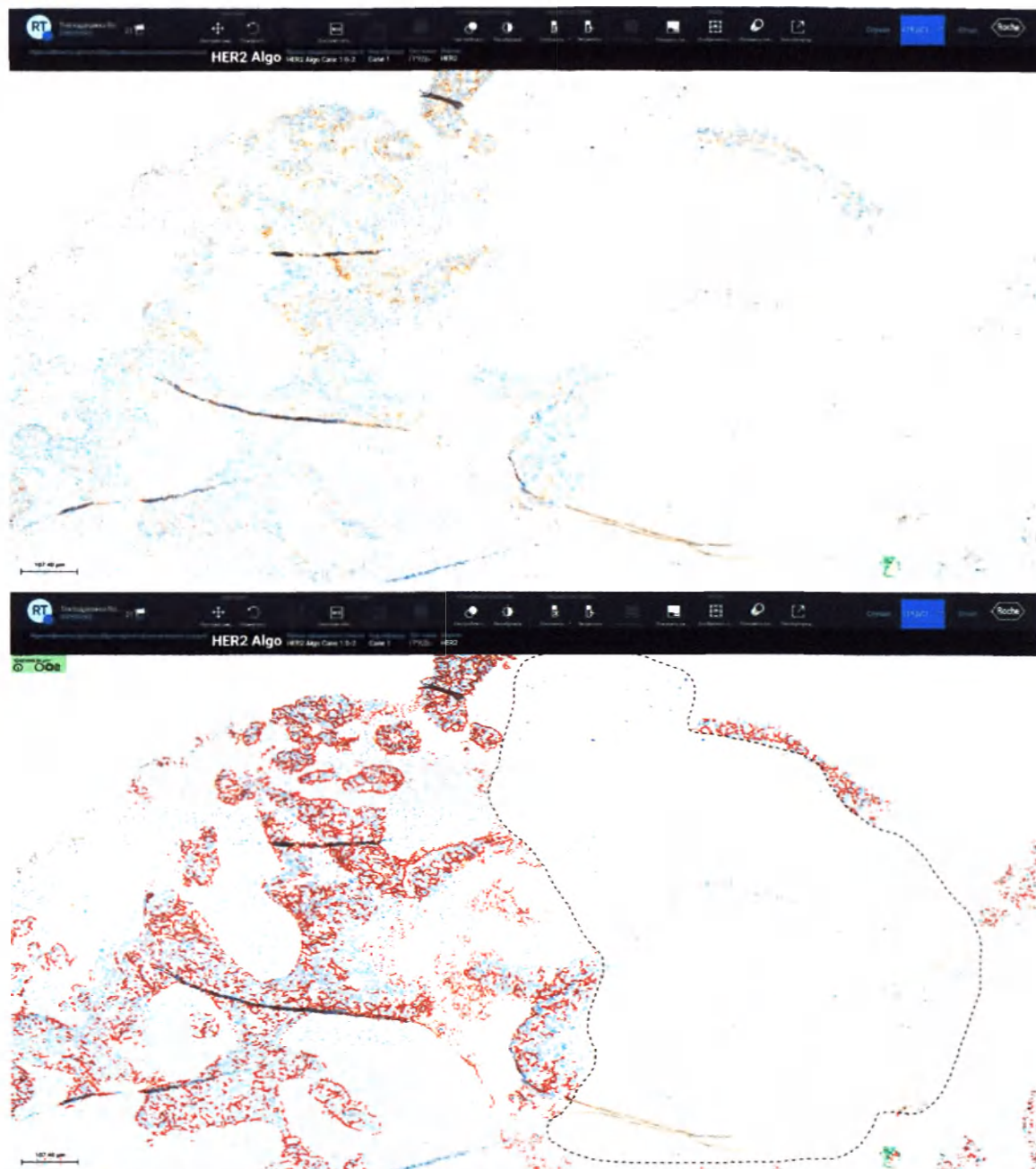


Рисунок 29. Примеры некроза ткани до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфолог должен следовать рекомендациям, приведенным в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/neu (4B5). Важно исключить некротическую ткань, потому что она может повлиять на механизм оценки образцов ткани по алгоритму uPath HER2 (4B5) и привести к неверной оценке содержания HER2.

Складки ткани

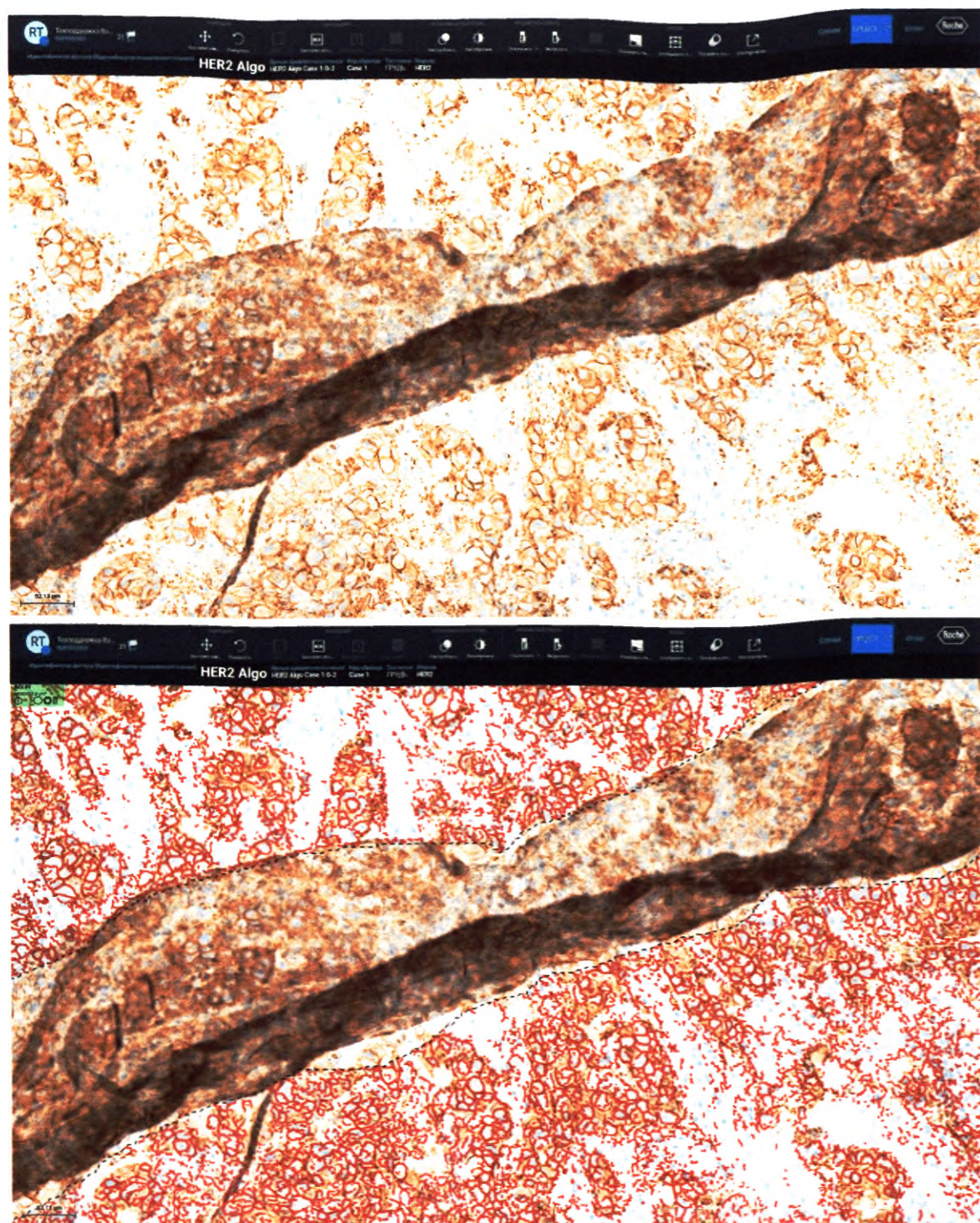


Рисунок 30. Примеры складок ткани до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфолог должен следовать рекомендациям, приведенным в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5). Важно исключить складки ткани, потому что они могут повлиять на механизм оценки образцов ткани по алгоритму uPath HER2 (4B5) и привести к неверной оценке содержания HER2.

Фоновое окрашивание



Рисунок 31. Примеры фоновое окрашивания до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфолог должен следовать рекомендациям, приведенным в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/neu (4B5). Важно исключить фоновое окрашивание, потому что оно может повлиять на механизм оценки образцов ткани по алгоритму uPath HER2 (4B5) и привести к неверной оценке содержания HER2.

Краситель

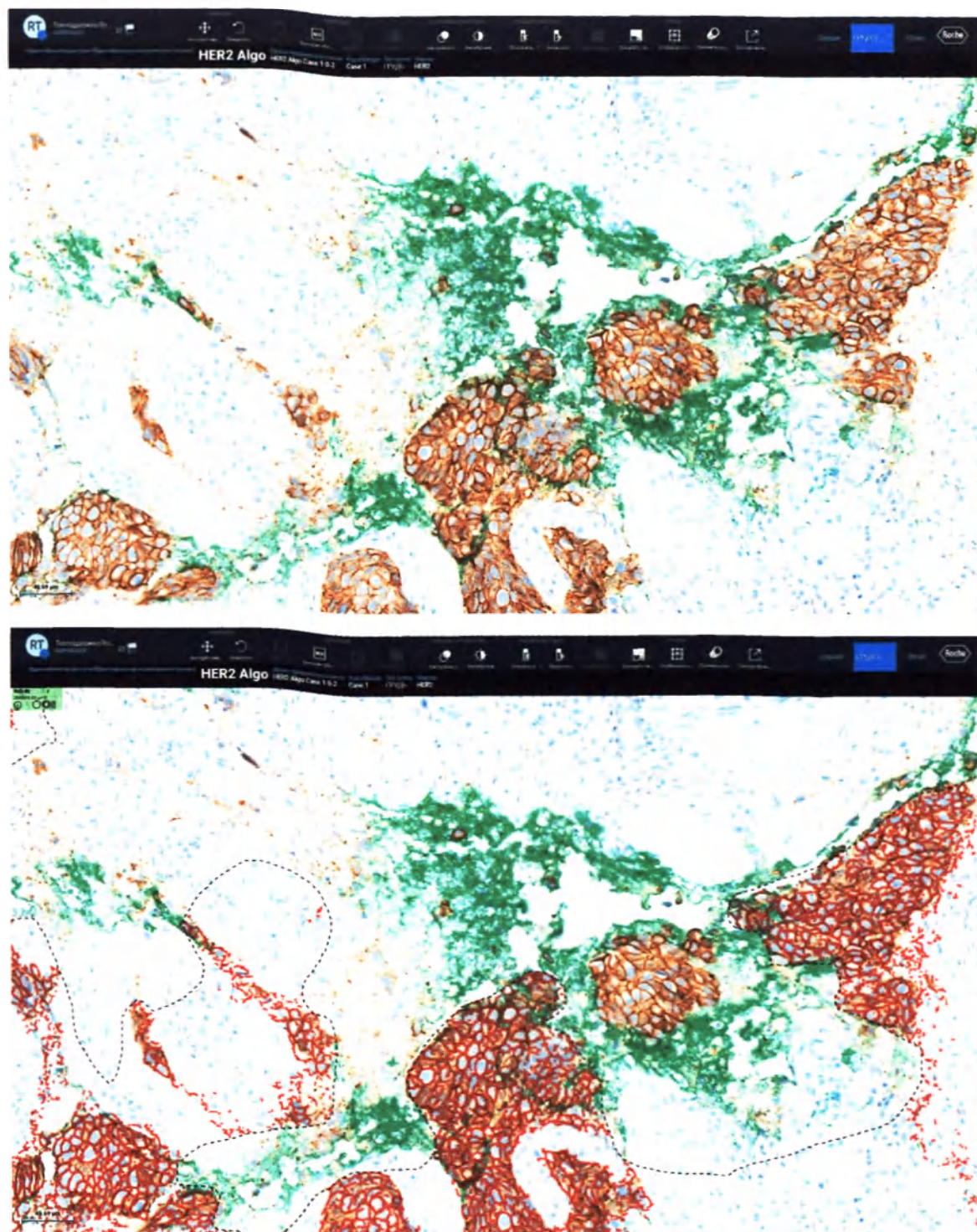


Рисунок 32. Примеры содержания красителя до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфолог должен следовать рекомендациям, приведенным в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5). Важно исключить краситель, потому что он может повлиять на механизм оценки образцов ткани по алгоритму и привести к неверной оценке содержания HER2.

Эндогенный пигмент



Рисунок 33. Примеры содержания эндогенного пигмента до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфолог должен следовать рекомендациям, приведенным в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/neu (4B5). Важно исключить эндогенный пигмент, потому что он может повлиять на механизм оценки образцов ткани по алгоритму и привести к неверной оценке содержания HER2.

Протоковая карцинома in situ (DCIS)

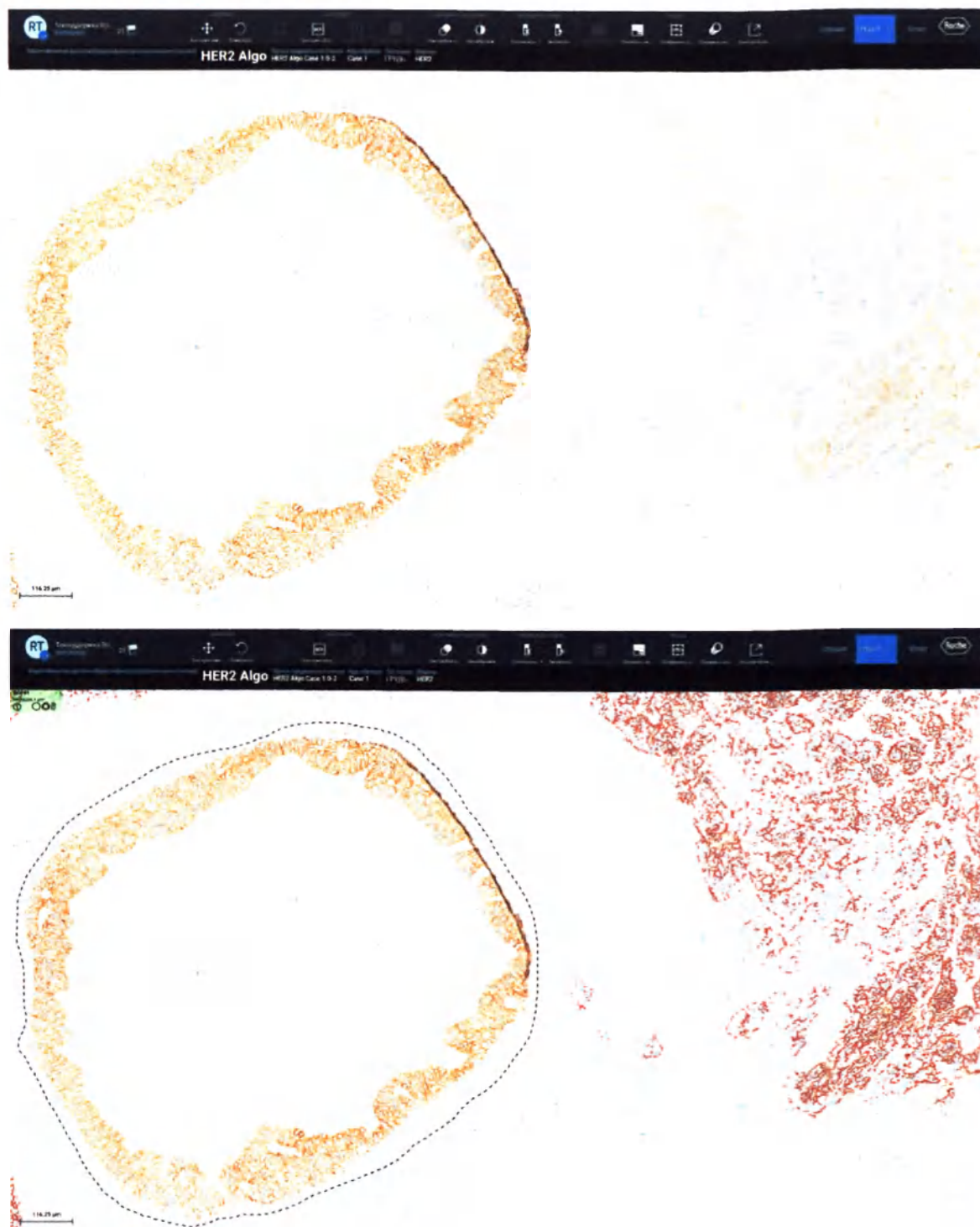


Рисунок 34. Примеры DCIS до анализа (вверху) и после анализа (внизу). Патоморфолог должен следовать рекомендациям, приведенным в методике определения антитела VENTANA anti-HER2/neu (4B5). Важно исключить DCIS, потому что она может повлиять на механизм оценки образцов ткани по алгоритму и привести к неверной оценке содержания HER2.

Характеристики эффективности

Эффективность алгоритма uPath HER2 (4B5) оценивалась в ходе сравнительных исследований по частоте совпадения результатов считывания между экспертами, по частоте совпадения результатов считывания одного эксперта, по частоте совпадения результатов сканирования на разных сканерах, по частоте совпадения результатов сканирования на одном сканере. Все анализы проводились по алгоритму uPath HER2 (4B5) на uPath . Патоморфологи, принимавшие участие в исследованиях, следовали рекомендациям, указанным в руководстве по алгоритму.

Сравнение методов

Сравнительное исследование методов проводилось с целью сравнить оценки анализа изображений (IA) по алгоритму uPath HER2 (4B5) с оценкой тех же клинических случаев теми же 3 патоморфологами вручную (MR). Все 529 оценок каждого метода были включены в сравнительное исследование. Эталонные данные (GT), определенные согласительной комиссией патоморфологов, ни один из которых не выступал в роли эксперта, считывающего результаты, использовались в качестве исходных данных для вычисления процентного совпадения положительных результатов (PPA), процентного совпадения отрицательных результатов (NPA) и общего процентного совпадения (OPA) как для IA, так и для MR. Разница в показателях PPA, NPA и OPA между IA и MR также приводится с целью продемонстрировать соответствие оценок IA и MR. Результаты исследования демонстрируют не меньшую эффективность оценки IA по алгоритму uPath HER2 (4B5) по сравнению с оценкой MR патоморфологами. Эффективность каждого метода измерялась в сравнении с GT.

Таблица 3. Совпадения. Считывание вручную в сравнении с анализом изображения.

Статус GT	Статус IA	Статус MR		
		Соответствие	Несоответствие	Всего
Положительный	Соответствие	250	6	256
	Несоответствие	6	6	12
	Всего	256	12	268
	MR PPA n/N (%) (95 % CI)	256/268 (95,5)	(92,9, 97,8)	
	IA PPA n/N (%) (95 % CI)	256/268 (95,5)	(92,9, 97,4)	
	Разница PPA (IA - MR) n/N (%) (95 % CI)	0/268 (0,0)	(-3,0, 2,6)	
Отрицательный	Соответствие	245	4	249
	Несоответствие	3	9	12
	Всего	248	13	261
	MR NPA n/N (%) (95 % CI)	248/261 (95,0)	(92,3, 97,5)	
	IA NPA n/N (%) (95 % CI)	249/261(95,4)	(93,1, 97,7)	
	Разница NPA (IA - MR) n/N (%) (95 % CI)	1/261 (0,4)	(-1,1, 1,9)	
Общая доля	Соответствие	495	10	505
	Несоответствие	9	15	24
	Всего	504	25	529
	MR OPA n/N (%) (95 % CI)	504/529(95,3)	(93,5, 97,2)	
	IA OPA n/N (%) (95 % CI)	505/529 (95,5)	(93,6, 97,2)	
	Разница OPA (IA - MR) n/N (%) (95 % CI)	1/529 (0,2)	(-1,5, 1,7)	

Примечание. Значения 2-стороннего 95-процентного доверительного интервала были рассчитаны с использованием метода многократной генерации процентилей.

Примечание. GT — эталонные данные, IA — анализ изображения, MR — считывание вручную, CI — доверительный интервал.

Примечание. Соответствие/несоответствие относится к совпадению/несовпадению результатов MR или IA с GT.

Примечание. Анализ включает результаты всех 3 экспертов-патоморфологов.

Исследования воспроизводимости результатов патоморфологов

В исследовании воспроизводимости результатов патоморфологов при использовании алгоритма uPath HER2 (4B5) 529 оценок 180 случаев рака молочной железы (с интерпретацией трех квалифицированных патоморфологов) изучались на предмет частоты совпадения результатов считывания между экспертами и 118 оценок 40 случаев рака молочной железы (с трехкратной интерпретацией одним квалифицированным патоморфологом) — на предмет частоты совпадения результатов считывания одного эксперта.

Таблица 4. Статус HER2 по частоте совпадения результатов считывания между экспертами

			Модальный результат			Совпадения		
Метод	Эксперт	Результат исследователя	Положительный	Отрицательный	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общая доля	Положительный	259	9	268	PPA	95,6 (259/271)	(93,5, 97,4)***
		Отрицательный	12	249	261	NPA	96,5 (249/258)	(94,6, 98,4)***
		Всего	271	258	529	OPA	96,0 (508/529)	(94,7, 97,4)***
	Эксперт 1	Положительный	81	0	81	PPA	89,0 (81/91)	(80,9, 93,9)**
		Отрицательный	10	86	96	NPA	100,0 (86/86)	(95,7, 100,0)**
		Всего	91	86	177	OPA	94,4 (167/177)	(89,9, 96,9)**
	Эксперт 2	Положительный	88	7	95	PPA	98,9 (88/89)	(93,9, 99,8)**
		Отрицательный	1	79	80	NPA	91,9 (79/86)	(84,1, 96,0)**
		Всего	89	86	175	OPA	95,4 (167/175)	(91,2, 97,7)**
	Эксперт 3	Положительный	90	2	92	PPA	98,9 (90/91)	(94,0, 99,8)**
		Отрицательный	1	84	85	NPA	97,7 (84/86)	(91,9, 99,4)**
		Всего	91	86	177	OPA	98,3 (174/177)	(95,1, 99,4)**

WTA — область опухоли целиком, IA — анализ изображения, CI — доверительный интервал
[a] PPA — процент совпадения положительных результатов, NPA — процент совпадения отрицательных результатов, OPA — общий процент совпадения.
[b] Доверительные интервалы вычислялись с помощью метода многократной генерации процентилей (***) или метода Уилсона (**)
Примечание. В анализ были включены только данные наблюдения, получившие оценку.

Таблица 5. Статус HER2 по частоте совпадения результатов считывания одного эксперта

			Модальный результат			Совпадения		
Метод	Считывание	Результат исследователя	Положительный	Отрицательный	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общая доля	Положительный	69	0	69	PPA	95,8 (69/72)	(91,7, 100,0)***
		Отрицательный	3	46	49	NPA	100,0 (46/46)	(92,3, 100,0)**
		Всего	72	46	118	OPA	97,5 (115/118)	(94,8, 100,0)***
	Считывание 1	Положительный	21	0	21	PPA	87,5 (21/24)	(69,0, 95,7)**
		Отрицательный	3	16	19	NPA	100,0 (16/16)	(80,6, 100,0)**
		Всего	24	16	40	OPA	92,5 (37/40)	(80,1, 97,4)**
	Считывание 2	Положительный	24	0	24	PPA	100,0 (24/24)	(86,2, 100,0)**
		Отрицательный	0	15	15	NPA	100,0 (15/15)	(79,6, 100,0)**
		Всего	24	15	39	OPA	100,0 (39/39)	(91,0, 100,0)**
	Считывание 3	Положительный	24	0	24	PPA	100,0 (24/24)	(86,2, 100,0)**
		Отрицательный	0	15	15	NPA	100,0 (15/15)	(79,6, 100,0)**
		Всего	24	15	39	OPA	100,0 (39/39)	(91,0, 100,0)**

WTA — область опухоли целиком, IA — анализ изображения, CI — доверительный интервал
[a] PPA — процент совпадения положительных результатов, NPA — процент совпадения отрицательных результатов, OPA — общий процент совпадения.
[b] Доверительные интервалы вычислялись с помощью метода многократной генерации процентилей (***) или метода Уилсона (**)
Примечание. В анализ были включены только данные наблюдения, получившие оценку.

Исследования воспроизводимости результатов сканирования

Исследования воспроизводимости результатов сканирования при использовании алгоритма uPath HER2 (4B5) включали 360 оценок 120 случаев рака молочной железы. Они сканировались обученным пользователем по 3 сканирования на каждый из 3 сканеров микропрепаратов VENTANA DP 200 с 20-кратным увеличением и анализом по алгоритму uPath HER2 (4B5). Сравнивались оценки результатов разных сканеров.

Таблица 6. Статус HER2 по частоте совпадения результатов сканирования на разных сканерах

Метод	Сканер	Результат сканера	Модальный результат			Совпадения		
			Положительный	Отрицательный	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общая доля	Положительный	230	0	230	PPA	98,3 (230/234)	(95,7; 100,0)***
		Отрицательный	4	126	130	NPA	100,0 (126/126)	(97,0; 100,0)**
		Всего	234	126	360	OPA	98,9 (356/360)	(97,2; 100,0)***
	Сканер 1	Положительный	77	0	77	PPA	98,7 (77/78)	(96,2; 100,0)***
		Отрицательный	1	42	43	NPA	100,0 (42/42)	(91,6; 100,0)**
		Всего	78	42	120	OPA	99,2 (119/120)	(97,5; 100,0)***
	Сканер 2	Положительный	76	0	76	PPA	97,4 (76/78)	(92,3; 100,0)***
		Отрицательный	2	42	44	NPA	100,0 (42/42)	(91,6; 100,0)**
		Всего	78	42	120	OPA	98,3 (118/120)	(95,0; 100,0)***
	Сканер 3	Положительный	77	0	77	PPA	98,7 (77/78)	(96,2; 100,0)***
		Отрицательный	1	42	43	NPA	100,0 (42/42)	(91,6; 100,0)**
		Всего	78	42	120	OPA	99,2 (119/120)	(97,5; 100,0)***

WTA — область опухоли целиком, IA — анализ изображения, CI — доверительный интервал

[a] PPA — процент совпадения положительных результатов, NPA — процент совпадения отрицательных результатов, OPA — общий процент совпадения.

[b] Доверительные интервалы вычислялись с помощью метода многократной генерации процентиля (***) или метода Уилсона (**). Так как на каждом сканере проводилось 3 сканирования, метод многократной генерации процентиля был выбран для вычисления всех доверительных интервалов. Если наблюдалось 100 % совпадение, был выбран метод Уилсона, так как метод многократной генерации процентиля не сможет обеспечить приемлемые доверительные интервалы.

Примечание. В анализ были включены только данные наблюдения, получившие оценку.

Примечание. В данном анализе на каждом сканере проводилось 3 сканирования.

Таблица 7. Статус HER2 по частоте совпадения результатов сканирования на одном сканере

Метод	Сканер	Результат сканера	Модальный результат			Совпадения		
			Положительный	Отрицательный	Всего	Измерение [a]	% (n/N)	95 % CI [b]
WTA IA	Общая доля	Положительный	229	1	230	PPA	99,1(229/231)	(97,9; 100,0)***
		Отрицательный	2	128	130	NPA	99,2(128/129)	(97,4; 100,0)***
		Всего	231	129	360	OPA	99,2(357/360)	(97,8; 100,0)***
	Сканер 1	Положительный	77	0	77	PPA	98,7 (77/78)	(96,2; 100,0)***
		Отрицательный	1	42	43	NPA	100,0 (42/42)	(91,6; 100,0)**
		Всего	78	42	120	OPA	99,2 (119/120)	(97,5; 100,0)***
	Сканер 2	Положительный	75	1	76	PPA	100,0 (75/75)	(95,1; 100,0)**
		Отрицательный	0	44	44	NPA	97,8(44/45)	(93,3; 100,0)***
		Всего	75	45	120	OPA	99,2 (119/120)	(97,5; 100,0)***
	Сканер 3	Положительный	77	0	77	PPA	98,7 (77/78)	(96,2; 100,0)***
		Отрицательный	1	42	43	NPA	100,0 (42/42)	(91,6; 100,0)**
		Всего	78	42	120	OPA	99,2 (119/120)	(97,5; 100,0)***

WTA — область опухоли целиком, IA — анализ изображения, CI — доверительный интервал

[a] PPA — процент совпадения положительных результатов, NPA — процент совпадения отрицательных результатов, OPA — общий процент совпадения.

[b] Доверительные интервалы вычислялись с помощью метода многократной генерации процентиля (***) или метода Уилсона (**). Так как на каждом сканере проводилось 3 сканирования, метод многократной генерации процентиля был выбран для вычисления всех доверительных интервалов. Если наблюдалось 100 % совпадение, был выбран метод Уилсона, так как метод многократной генерации процентиля не сможет обеспечить приемлемые доверительные интервалы.

Примечание. В анализ были включены только данные наблюдения, получившие оценку.

Примечание. В данном анализе на каждом сканере проводилось 3 сканирования.

Поиск и устранение неисправностей

Повторный запуск после неудачного завершения анализа

В случае ошибки при проведении WSA на uPath под изображением микропрепарата на красной полоске появится надпись "analysis error" («Ошибка анализа») (рисунок 35).

ошибка анализа

Рисунок 35.

Чтобы повторно запустить анализ на uPath, выполните вход администратора (рисунок 36).



Рисунок 36.

Зайдите в Administrator Settings (Настройки администратора) и щелкните по Job Queue (Очередь задач) (рисунок 37).

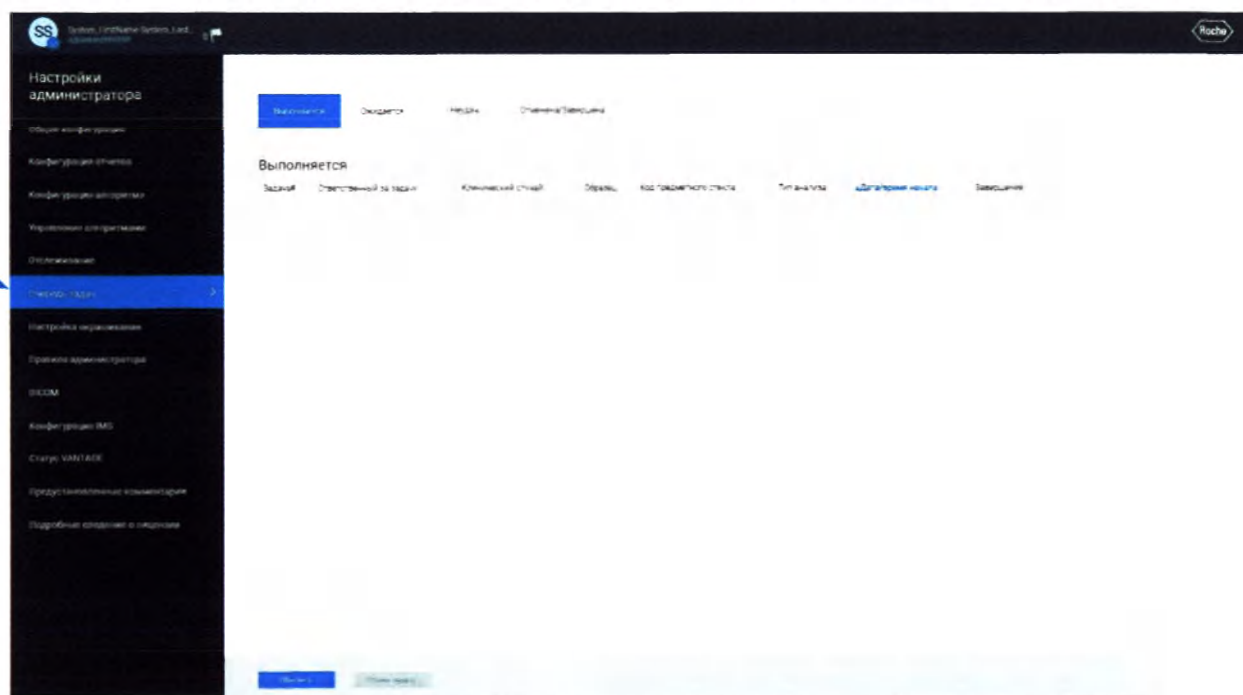


Рисунок 37.

На вкладке Failed (Неудач .) отображаются все анализы, которые завершились неудачно. Выберите микропрепарат для анализа, чтобы кнопки Cancel Job (Отмена задачи) и Start Job (Начать выполнение задачи) стали доступны (рисунок 38).

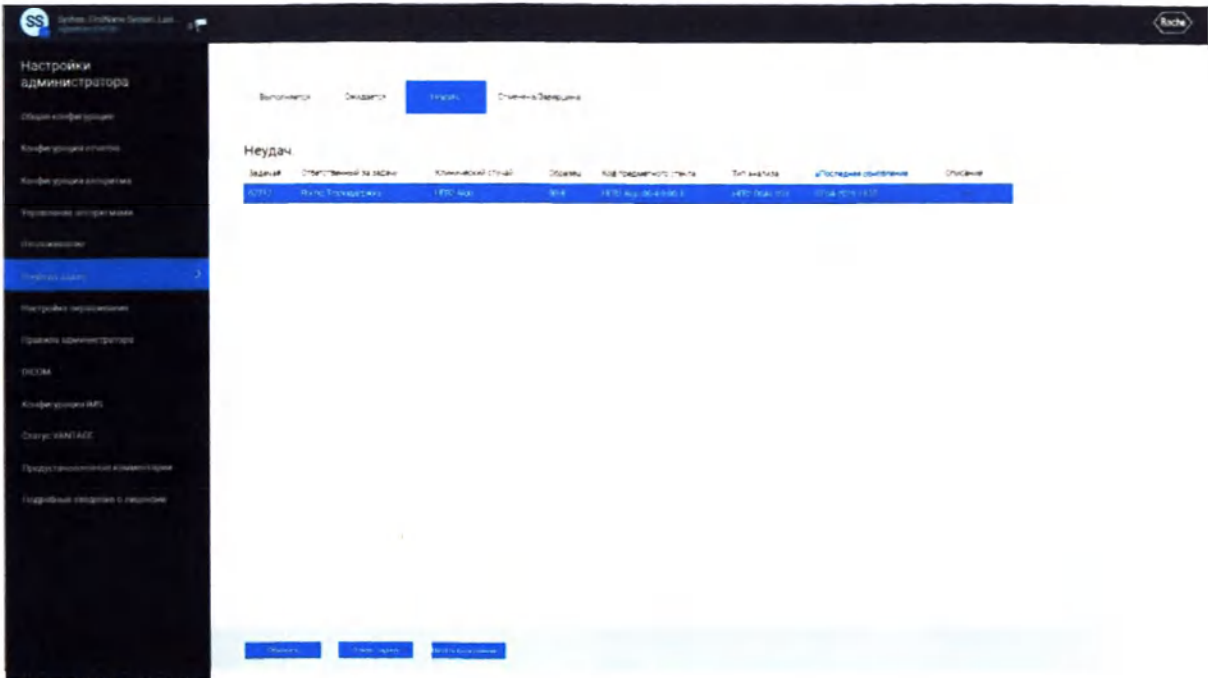


Рисунок 38.

При нажатии на кнопку Start Job (Начать выполнение задачи) запустится анализ и, в случае успешного запуска, сверху окна на зеленой полоске появится надпись "Job scheduled successfully" («Задача успешно запланирована») (рисунок 39).

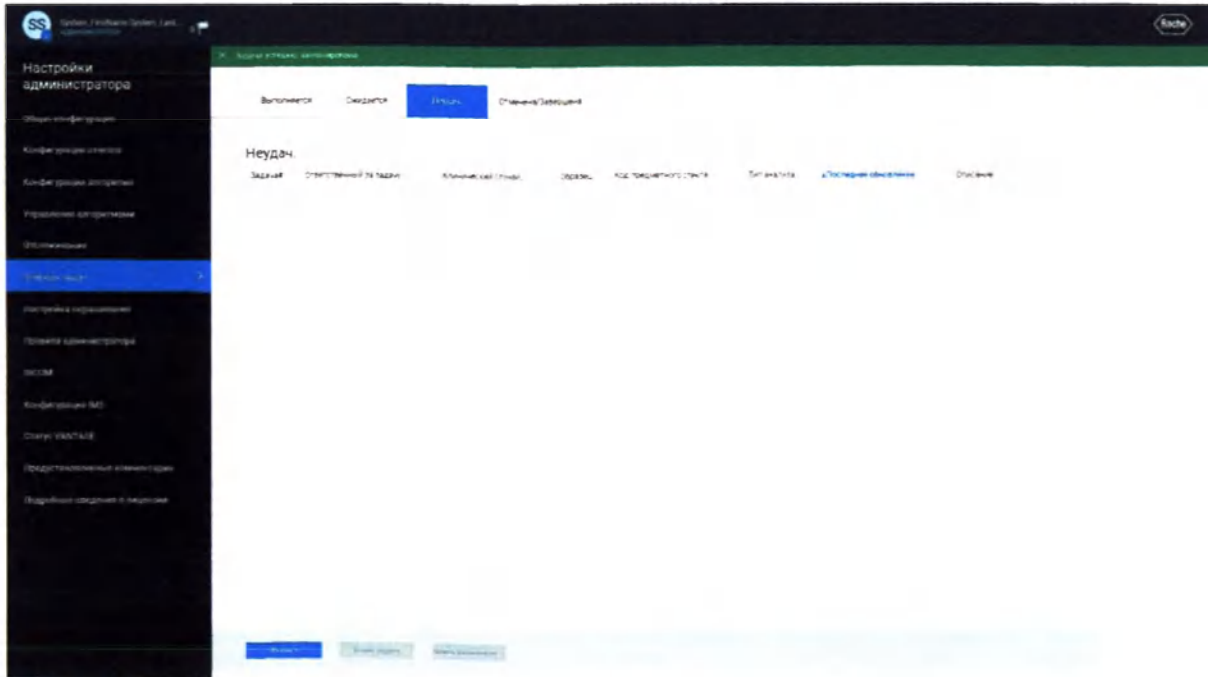


Рисунок 39.

Изображение микропрепарата появится на страницу Pending (Ожидается). С этой страницы возможно изменить порядок задач в соответствии с их приоритетом при наличии нескольких изображений в очереди (рисунок 40).

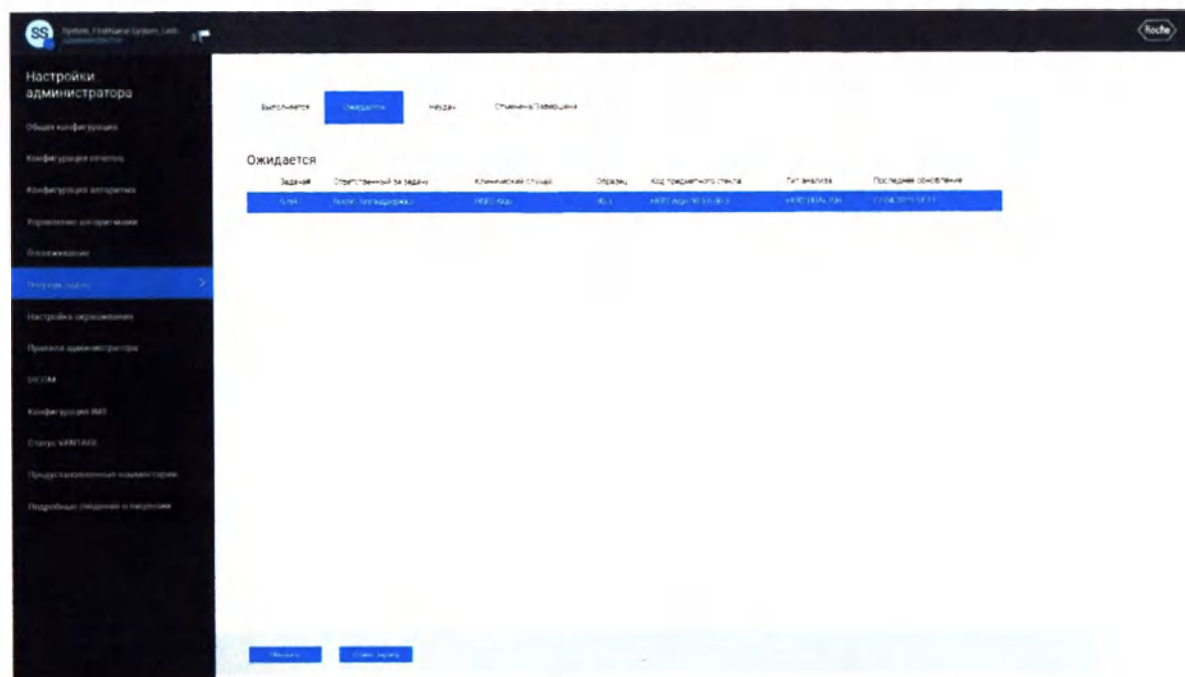


Рисунок 40.

Через несколько секунд верхнее изображения микропрепарата переместиться на страницу In-Progress (Выполняется) и появится индикатор выполнения. Для завершения анализа оставаться на этой странице не обязательно (рисунок 41).

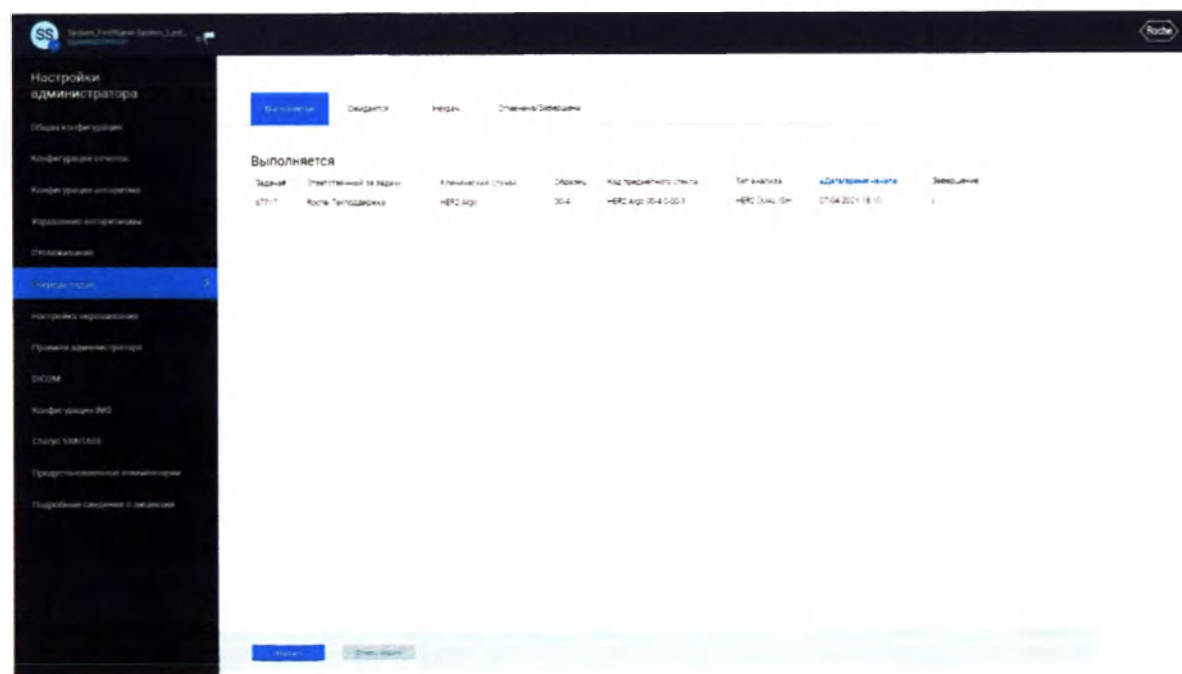


Рисунок 41.

После завершения анализа изображение переместится на страницу Canceled/Complete (Отменена/Завершена) (рисунок 42). В uPath Viewer (Обозревателе) под изображением микропрепарата появится надпись "analysis successful" («Анализ выполнен успешно») (рисунок 43) и станут доступны все аналитические функции, актуальные для данного микропрепарата (рисунок 41).

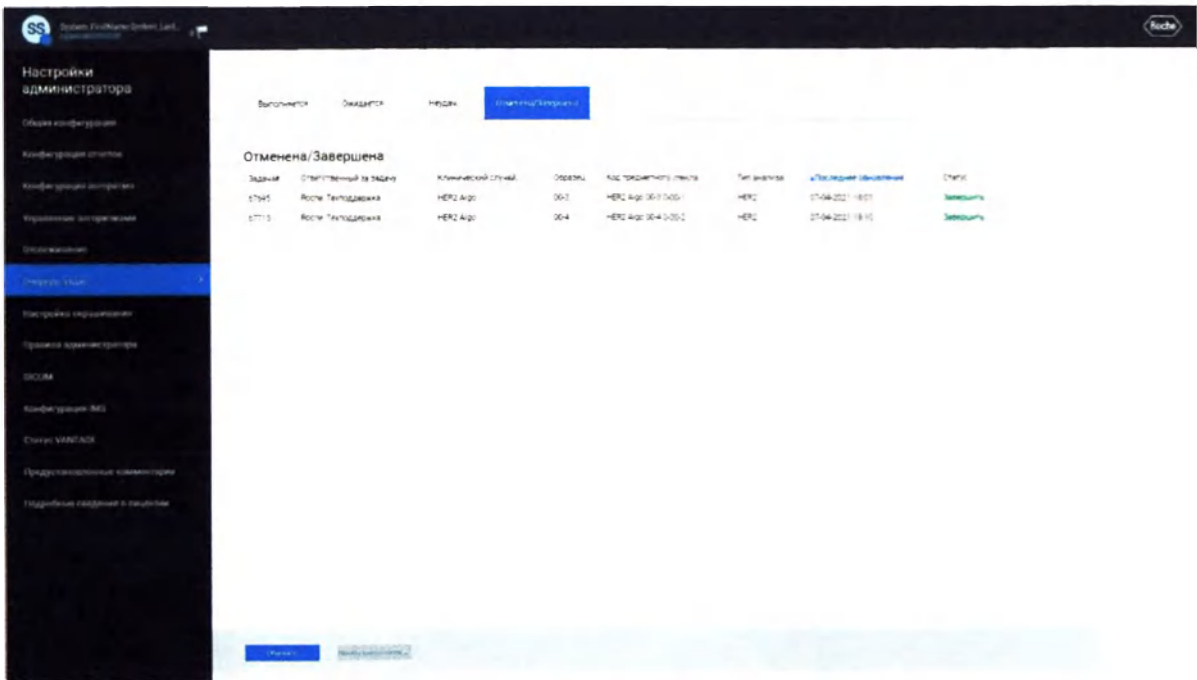


Рисунок 42.

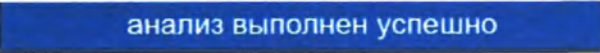


Рисунок 43.

Список используемой литературы

1. Hsu JL, Hung MC. The Role of HER2, EGFR, and Other Receptor Tyrosine Kinases in Breast Cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(4):575-588.
2. Dickson RB, and Lippman ME. *Genes, Oncogenes, and Hormones*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1992.
3. Herceptin (Trastuzumab) [Package Insert]. EMEA (European Medicines Agency). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. Published 01/03/2010.
4. Roche PC. Immunohistochemical stains for breast cancer. *Mayo Clin Proc.* 1994;69: 57-58.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792.
6. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71.
7. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu YW, Perez EA. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 20;31(9):1157-63.
8. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628.
9. Moasser MM, Krop IE. The Evolving Landscape of HER2 Targeting in Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1154-1161.
10. Hudis CA. Trastuzumab--Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51.

Контактная информация



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



dialog.roche.com

© 2020 Ventana Medical Systems, Inc. и Roche Diagnostics International, Inc. Все права защищены.

VENTANA, BENCHMARK, *ultraView*, UPATH и логотип VENTANA являются товарными знаками компании Roche. Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

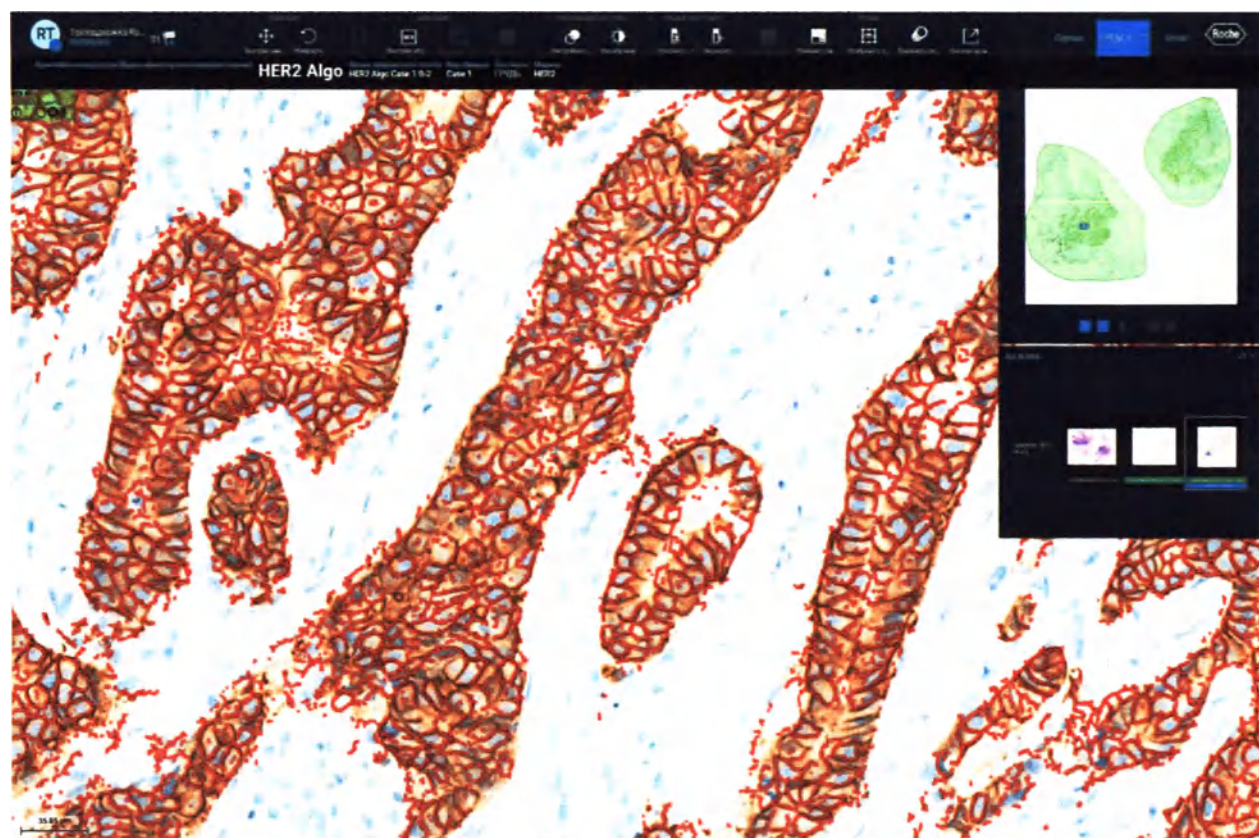
Добавления, удаления или изменения указаны в индикаторе изменений на полях.

1019178RU Rev A

2020-12-18



09103104001



Дополнение к руководству пользователя

(раздел специально разработан для руководства пользователя на русском языке)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Программный алгоритм 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

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 (4B5) image analysis, Breast Algorithm предназначен для использования в качестве дополнительного средства для анализа цифровых изображений фиксированных формалином и залитых в парафин опухолевых тканей молочной железы, окрашенных иммуногистохимическим методом для диагностики *in vitro* при полуколичественном определении белка HER2 квалифицированным специалистом*.

В сочетании с VENTANA anti-HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (антителом VENTANA anti-HER2/neu (4B5)) он показан к применению в качестве дополнительного средства при обследовании пациентов с раком молочной железы, являющихся кандидатами на получение терапии препаратами Herceptin (трастузумаб)**, KADCYLA (адо-трастузумаб эмтанзин)** или PERJETA (пертузумаб)**.

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm – это дополнительный компьютеризированный метод, помогающий производить захват изображений образцов ткани молочной железы со стекол микроскопа, которые подверглись иммуногистохимическому окрашиванию с целью определить содержание белка HER2, а также их оценку. Для подтверждения валидности оценки анализа изображений квалифицированный специалист* обязан верифицировать количественную оценку и провести надлежащий контроль в соответствии с методикой определения антитела VENTANA anti-HER2/neu (4B5). Данный алгоритм предназначен для диагностики *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.).

Торговое наименование лекарственного препарата Кадсила® (адо-трастузумаб эмтанзин), производитель Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария (Регистрационное удостоверение ЛП-002692 от 31.10.2014 г., дата переоформления 21.10.2020 г.).

Торговое наименование лекарственного препарата Перьета® (пертузумаб), производитель Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария (Регистрационное удостоверение ЛП-002034 от 22.03.2013 г., дата переоформления 22.06.2020 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 (4B5) 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 (4B5) 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 (4B5) 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 (4B5) 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 (4B5) 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 (4B5) image analysis, Breast Algorithm

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания.

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm устанавливается и настраивается исключительно квалифицированным сотрудником Рош из электронного облачного хранилища.

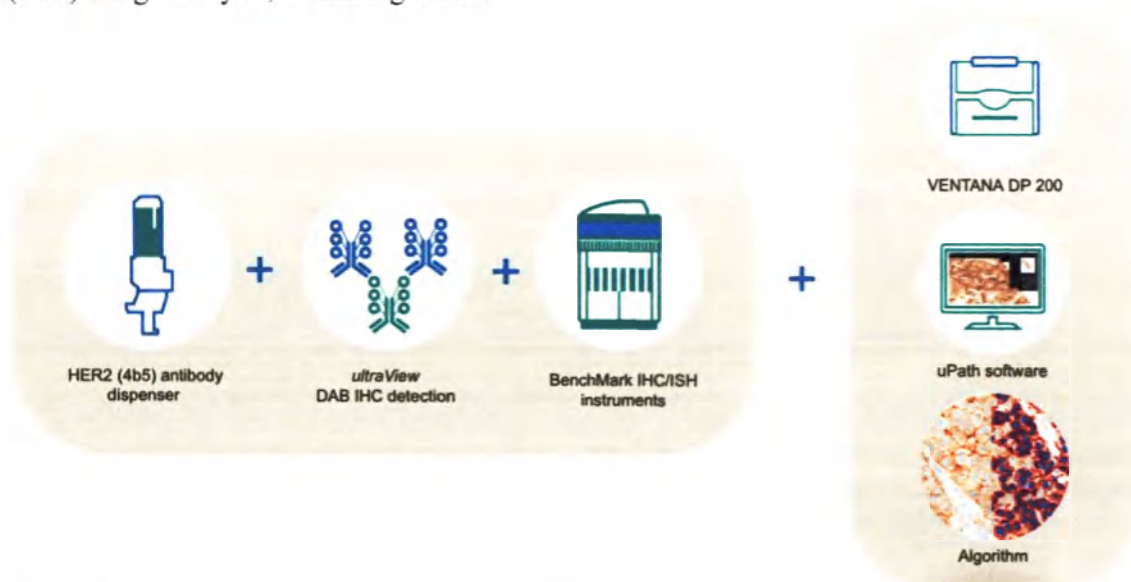
Для активации Программного алгоритма необходимо использовать лицензию для активации, которая предоставляется из облачного хранилища в электронном виде.

Руководство по использованию алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm предоставляется пользователю в электронном виде из облачного хранилища.

Функциональные возможности медицинского изделия и принцип работы с программным алгоритмом uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm. О системе uPath IVD и программном обеспечении uPath (дополнение).

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) 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 (4B5) image analysis, Breast algorithm.



*HER2 (4b5) antibody dispenser
VENTANA DP200*

ultraView DAB IHC Detection

BenchMark IHC/ISH Instruments

*uPath Software
Algorithm*

*Дозатор с антителом HER2 (4b5)
VENTANA DP200 (сканер предметных стекол
VENTANA DP200)*

*Система визуализации (ultraVIEW Universal DAB
Detection Kit)*

*Приборы серии BenchMark IHC/ISH (IHC/ISH - метод
иммуногистохимического (ИГХ) анализа или метод
гибридизации in situ)*

*Программное обеспечение uPath
Алгоритм*

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) 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 (4B5) image analysis, Breast algorithm работает совместно с программным обеспечением uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол.

В программном алгоритме uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm с целью оценки содержания HER2 применяются методы анализа изображений.

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm использует заданные параметры для оценки изображений тканей, окрашенных антителом VENTANA anti-HER2/neu (4B5).

Использование по назначению (дополнение)

Описание программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast algorithm

Название: uPath HER2 (4B5) 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 (4B5) image analysis, Breast

Algorithm можно найти во вкладке «Конфигурация алгоритма» программного обеспечения uPath, наведя курсор мыши на строку «HER2».

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 (4B5) image analysis, Breast Algorithm не требует никаких специальных процедур в ходе установки или обслуживания.

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) 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.

Активация и деактивация Программного алгоритма происходит исключительно квалифицированным сотрудником Рош на сервере пользователя.

Руководство по использованию алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, 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 антитела VENTANA anti-HER2/neu (4B5) 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 антитела VENTANA anti-HER2/neu (4B5) 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 (4B5) 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.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»

Страница 7 из 13

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 (4B5) image analysis, Breast Algorithm классифицируется как Класс безопасности B.

Метод обновления программного алгоритма uPath HER2 (4B5) 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 3 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 (4B5) 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

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»
Страница 8 из 13

Маркировка

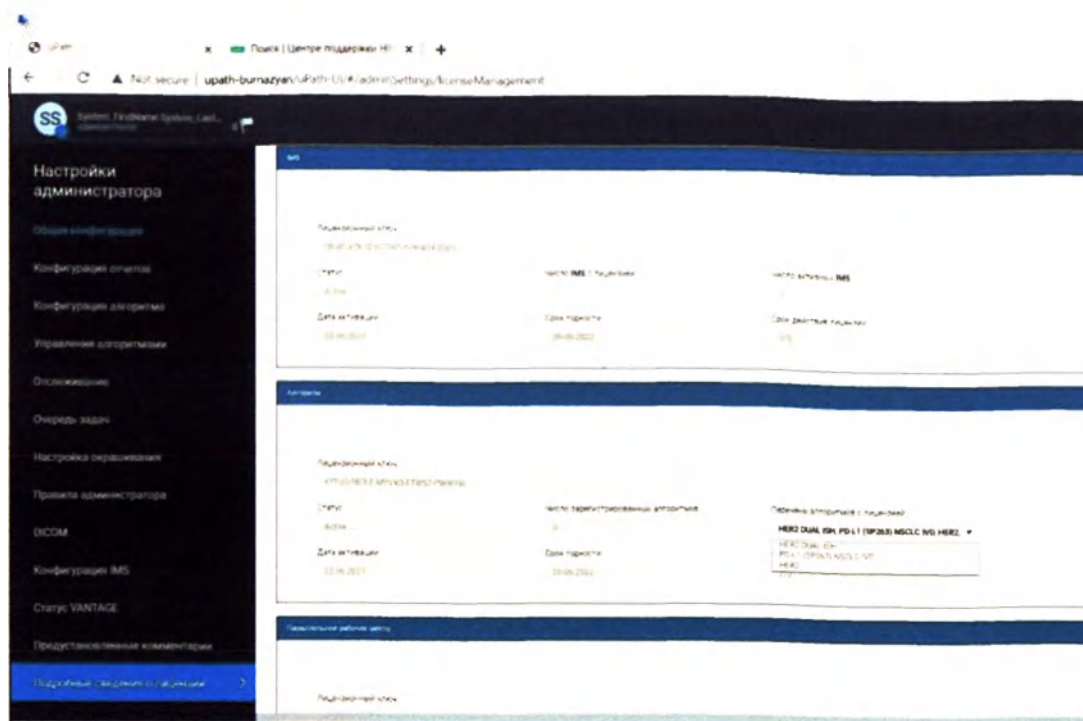
Изделие поставляется в электронном виде. В печатном виде маркировка не применяется.



Экран входа

HER2 (4B5) Breast IVD 			
Идентификатор алгоритма	Версия	Ключ	Произв.
7001 1.0	1.0	4B5	Roche
Конечный URL-адрес		Активировано	
http://172.18.10.250:9124/imageAnalysis/service/breastpanel/her2			

Идентификатор программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm в программном обеспечении uPath в электронном виде



Лицензия для активации программного алгоритма uPath HER2 (4B5) image analysis, Breast Algorithm в электронном виде

Справка и поддержка

[Скачать справочное руководство](#)[Скачать руководство пользователя](#)

OTMEHA

Руководство пользователя в электронном виде

Условия транспортировки

Программный алгоритм uPath HER2 (4B5) 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.

Конфиденциальный документ, интеллектуальная собственность компании «Roche Diagnostics GmbH»
Страница 10 из 13

Техническое обслуживание

Техническое обслуживание не требуется для программного алгоритма uPath HER2 (4B5) 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 (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 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 (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 используется совместно с:

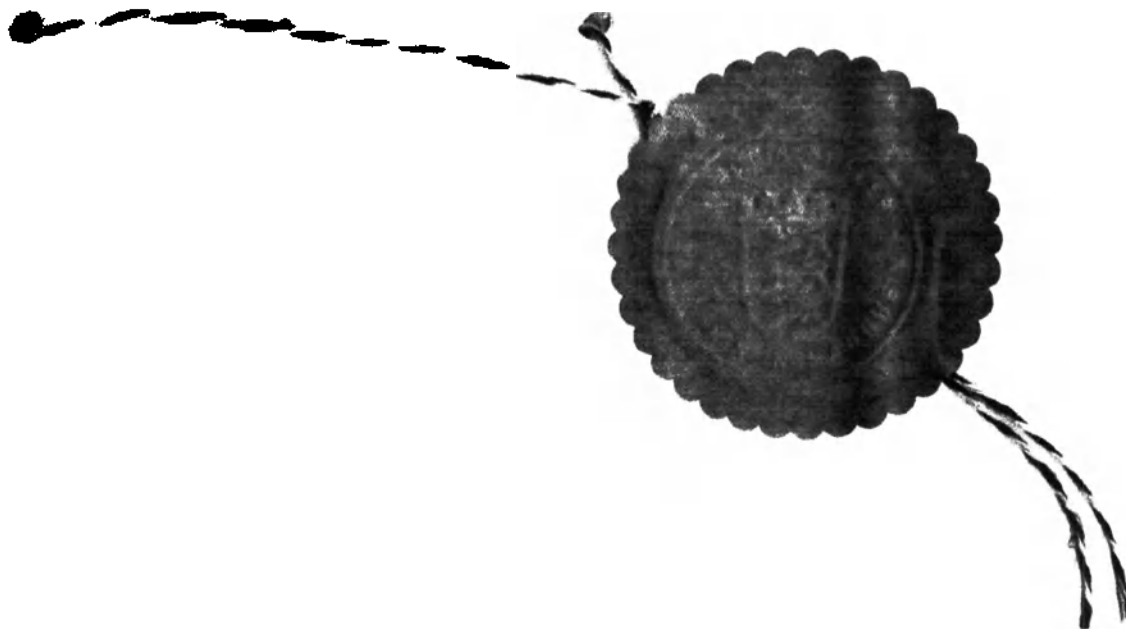
Программное обеспечение uPath для просмотра и обработки цифровых изображений предметных стёкол в in vitro диагностике, производства «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»), США. (далее по тексту программное обеспечение, программа, программное обеспечение uPath, ПО uPath, программа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

Антитело к HER2/neu (Ventana anti-HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody), производства «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностика ГмбХ»), Германия. Регистрационное Удостоверение ФСЗ 2012/12679 от 17.08.2012 г. (далее по тексту Ventana anti-

HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, VENTANA anti-HER2/neu (4B5), антитело VENTANA anti-HER2/neu (4B5)).



[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 iPath 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" производства компании „Рош Диагностикас ГмбХ“, Германия», представленного на русском языке.]

[Логотип компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

производства «Рош Диагностикас 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 Диагностикас ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 27 июля 2021 г.

/подпись/

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Руководитель проекта по международно-правовому регулированию

Штамп:

[Штамп:

«Рош Диагностикас ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Straße 116

68305 Mannheim)]

2021 г.

«Рош Диагностикас 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. Хсу Дж.Л., Хунг М.К. Роль HER2, EGFR и других рецепторных тирозинкиназ в развитии рака молочной железы. Обзор рака и метастазов. 2016 г.; 35(4): 575-588 (Hsu JL, Hung MC. The Role of HER2, EGFR, and Other Receptor Tyrosine Kinases in Breast Cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(4):575-588).
2. Диксон Р.Б., Липпман М.Е. Гены, онкогены и гормоны. Бостон: издательство «Клюэр Академик Паблишерс»; 1992 г. (Dickson RB, and Lippman ME. *Genes, Oncogenes, and Hormones*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1992).
3. Герцептин (трастузамаб) [Вкладыш в упаковку]. ЕМЕА (Европейское агентство по лекарственным средствам).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. Опубликовано: 01/03/2010 (Herceptin (Trastuzumab) [Package Insert]. EMEA (European Medicines Agency). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf. Published 01/03/2010).
4. Рош П.К. Иммуногистохимические окрашивания при раке молочной железы. Мэйо Клиник Просидингс, 1994 г.; 69: 57-58 (Roche PC. Immunohistochemical stains for breast cancer. *Mayo Clin Proc.* 1994;69: 57-58).
5. Слэмон Д.Дж., Лилэнд-Джоунс Б., Шак С. и соавт. Применение химиотерапии и моноклональных антител против HER2 при метастатическом раке молочной железы, сверхэкспрессирующем HER2. Медицинский журнал Новой Англии, 2001 г.; 344(11): 783-792 (Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792).
6. Суэйн С.М., Ким С.Б., Кортес Дж., Ро Дж., Семиглазов В., Кампоне М., Цируэлос Е., Ферреро Дж.М., Шнивайс А., Нотт А., Кларк Е., Росс Дж., Беньюнес М.К., Базелга Дж. Пертузумаб. Трастузумаб и доцетаксел при HER2 -положительном метастатическом раке молочной железы (исследование CLEOPATRA): результаты общей выживаемости в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3. Ланцет: онкология, май 2013 г.; 14(6): 461-71 (Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71).
7. Харвиц С.А., Дирикс Л., Коксис Дж., Бианчи Дж.В., Лю Дж., Винхоулз Дж., Гардино Е., Сонг К., Тонг Б., Нг В., Чу Й.В., Перез Е.А. Фаза II рандомизированного исследования трастузумаба эмтанзина в сравнении с трастузумабом и доцетакселом у пациентов с метастатическим раком молочной железы, положительным по рецептору эпидермального фактора роста 2. Клиническая онкология, март 2013 г. 20: 31(9): 1157-63 (Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu YW, Perez EA. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 20;31(9):1157-63).
8. фон Минквиц Дж., Хуанг К.С., Мано М.С. и соавт. Трастузумаб эмтанзин при остаточном инвазивном HER2-положительном раке молочной железы. Медицинский журнал Новой Англии, 2019 г.; 380(7): 617-628 (von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628).

9. Моассер М.М., Кроп И.Е. Развивающийся комплекс методов лечения с нацеливанием на ген HER2 при раке молочной железы. Журнал онкологии Американской медицинской ассоциации, 2015 г.: 1(8): 1154-1161 (Moasser MM, Krop IE. The Evolving Landscape of HER2 Targeting in Breast Cancer. JAMA Oncol. 2015;1(8):1154-1161).
10. Худис К.А. Трастузумаб: механизм действия и использование в клинической практике. Медицинский журнал Новой Англии, 2007 г.: 357(1): 39-51 (Hudis CA. Trastuzumab - Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. N Engl J Med. 2007;357(1):39-51).

«Рош Диагностикс 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 Диагностикс Интернэшнл, Инк.» (Roche Diagnostics International, Inc.), 2020 г. Все права защищены.

1019178RU, ред. А
18 декабря 2020 г.

[Перевод надписей на документе «Дополнение к руководству пользователя на медицинское изделие „Программный алгоритм iPath 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“ производства компании „Рош Диагностика ГмбХ“, Германия», представленного на русском языке.]

[Логотип компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

производства «Рош Диагностика 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 Диагностика 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 Haberdia), 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- 5-2788

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

ГЕРБОВАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУСА

ПОДПИСЬ

В.А. Король

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью

62 лист(-а,-ов)

ПОДПИСЬ

В.А. Король

ГЕРБОВАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУСА



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:

5-2792
3780

руб.

В.А. Король



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 63 лист(-а, -ов)

4

