



V1.0

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
(INSTRUCTION FOR USE)
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов

производитель

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

АДРЕС МЕСТА ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

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

State of Arizona, County of Pima

On this 29th day of September, 2021, before me

personally appeared Celina Bieber whose identity was proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to this document, and who acknowledged that he/she signed the above/attached document.

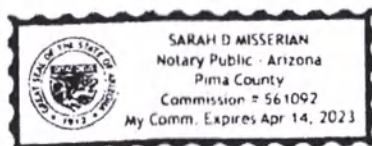
Sarah D. Missirian
Notary Public

Approved by

Ventana Medical Systems, Inc.

Date: 29 September 2021

Celina B. Bieber
Céline B. Bieber
Regulatory Affairs Specialist, Sr.
International Regulatory Affairs



Ventana Medical Systems, Inc
1910 E Innovation Park Dr
Tucson, AZ 85755
(520) 887-2155

2021

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

REF	790-4324		50
	05278406001		
REF	790-4325		250
	05278414001		
IVD			

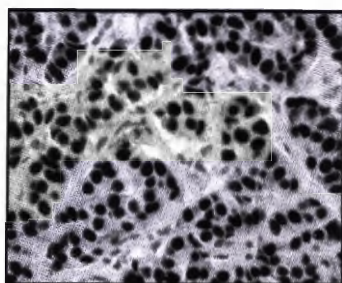


Рис. 1. Антитела CONFIRM anti-ER (SP1) для окрашивания тканей любулярной карцинома молочной железы.

нацелено против эпитопа, присутствующего в альфа-белке ER, который находится в ядре ER-положительных здоровых и опухолевых клеток. Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) предназначено для использования в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов гормональной терапии карциномы молочной железы. Интерпретация результатов анализа должна осуществляться квалифицированным врачом-патологоанатомом с учетом результатов гистологического исследования и необходимых клинических данных, а также с использованием соответствующих контролей.

Использовать только по предписанию врача.

Данное антитело предназначено для диагностики in vitro (IVD).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ

Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) — это кроличье моноклональное антитело к альфа-белку рецептора эстрогена (ER). ER — это ядерный рецептор гормона, кодируемый двумя разными генами, ESR1 и ESR2, которые транскрибируются в изоформах альфа и бета, соответственно.^{1,2} Альфа-белок ER — это основная изоформа, экспрессируемая в люминальных эпителиальных клетках в тканях молочной железы.^{1,2} Активность ER регулирует нормальное развитие молочной железы и необходима для дифференциации и пролиферации клеток эпителия молочной железы взрослого человека.^{3,4} В опухолевых клетках из-за повышенной активности ER, обусловленной сверхэкспрессией данного рецептора, запускается каскад клеточных событий, приводящих к избыточной пролиферации клеток и образованию опухоли.⁵

Рак молочной железы — наиболее частая причина смерти от рака среди женщин.⁶ Для успешной диагностики и лечения этого заболевания необходимо его раннее выявление, а также надежная стратегия лечения, опирающаяся на прогностические и предсказательные факторы.^{7,8} ER был признан прогностическим индикатором рака молочной железы в 1973 г., и его ценность в качестве средства прогнозирования ответа на эндокринную терапию оценивалась на большой когорте пациентов в 1986 г.^{9,10} С этого времени ER используется как один из основных опухолевых маркеров при лечении пациентов с раком молочной железы. Высокая концентрация ER в опухоли молочной железы коррелирует с более выраженным ответом на эндокринную терапию.^{7,8} Информация о статусе по ER играет важную роль в выборе лечения для пациента, но не является единственным основанием для его

выбора.^{7,8} В ряде исследований показано, что присутствие ER свидетельствует о благоприятном долгосрочном прогнозе.^{10,11}

Клинические рекомендации и методические рекомендации по надлежащей практике предписывают определение ER-статуса в каждом случае первичного инвазивного рака молочной железы для выявления пациентов, у которых наиболее вероятен ответ на эндокринные виды терапии.^{7,8} Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов блокируют рост эстрогензависимых раковых опухолей путем снижения избыточной активности ER и используются в качестве эндокринной (гормональной) терапии у пациентов со сверхэкспрессией данного рецептора.^{8,12} В настоящее время предпочтительным препаратом для лечения ER-положительных карцином является тамоксифен.^{7,8}

В рекомендациях и указаниях по надлежащей практике подчеркивается, что предпочтительным методом детекции ER при раке молочной железы является иммуногистохимическое исследование (ИГХ).¹³ Исследования больших когорт пациентов с инвазивным раком молочной железы позволили прийти к выводу, что антитело anti-ER клон SP1 обладает большей чувствительностью при детекции ER, чем мышиные моноклональные антитела клонов 1D5 и 6F11.^{14,15} Детекция ER методом ИГХ с помощью антитела CONFIRM anti-ER (SP1) может использоваться в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов гормональной терапии карциномы молочной железы.

ПРИНЦИП ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) связывается с ER в срезах фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) срезах тканей. Специфические антитела можно локализовать либо с помощью состава из вторичных антител, конъюгированных с биотином, который распознает иммуноглобулины кролика, с последующим добавлением конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена (HRP) (VIEW DAB Detection Kit) или с помощью конъюгата вторичных антител с HRP (ultraView Universal DAB Detection Kit). Далее специфический комплекс антитело-фермент визуализируется с помощью выпадающего в осадок продукта ферментативной реакции. Клинические случаи следует оценивать в контексте поведения надлежащих контролей. Компания Ventana рекомендует включать в анализ положительный тканевый контроль, фиксированный и обработанный так же, как и образец, взятый у пациента (например, образец ткани слабоположительной карциномы молочной железы или матки). Помимо окрашивания антителом CONFIRM anti-ER (SP1), следует окрасить еще один препарат реагентом CONFIRM Negative Control Rabbit Ig. Для того чтобы результат анализа можно было считать достоверным, положительный тканевый контроль должен показать ядерное окрашивание опухолевых клеток либо маточных желез и стромы. Результаты окрашивания этих компонентов CONFIRM Negative Control Rabbit Ig должны быть отрицательными. Кроме того, рекомендуется включать отрицательный тканевый контроль образца (например, ткани ER-отрицательной карциномы молочной железы) в анализ каждой партии образцов, обрабатываемой и исследуемой на приборах BenchMark IHC/ISH. Этот отрицательный тканевый контроль следует окрашивать антителом CONFIRM anti-ER (SP1), чтобы убедиться в том, что усиление антигена и другие процедуры предварительной обработки не привели к ложноположительному окрашиванию.

МАТЕРИАЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

В комплект поставки входит антитело CONFIRM anti-ER (SP1) (№ по каталогу 790-4324) в количестве, достаточном для проведения 50 тестов.

Один диспенсер объемом 5 мл с антителом CONFIRM anti-ER (SP1) содержит приблизительно 5 мкг кроличьего моноклонального антитела против человеческого ER-антигена.

В комплект поставки входит антитело CONFIRM anti-ER (SP1) (№ по каталогу 790-4325) в количестве, достаточном для проведения 250 тестов.

Один диспенсер объемом 25 мл с антителом CONFIRM anti-ER (SP1) содержит приблизительно 25 мкг кроличьего моноклонального антитела против человеческого ER-антигена. Антитела разведены в 0,05 M Tris-HCl с 2% белком-носителем и 0,10 % ProClin 300 в качестве консерванта. Продукт содержит следы (~0,2 %) эмбриональной телячьей сыворотки из исходного раствора. Общая концентрация белка носителя реагента составляет примерно 20 мг/мл.

Концентрация специфического антитела составляет приблизительно 1 мкг/мл. Неспецифической реактивности антител у данного продукта не обнаружено.

Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) — это кроличье моноклональное антитело, полученное в качестве супернатанта клеточной культуры.

Подробное описание принципа использования, материалов и методов, отбора образцов и подготовки к анализу, процедур контроля качества, поиска и устранения неисправностей, интерпретации результатов и общих ограничений представлено в технологической карте процесса для соответствующего набора для детекции VENTANA.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

В комплект поставки не входят реагенты для окрашивания, в частности наборы для детекции VENTANA и вспомогательные компоненты, включая предметные стекла с отрицательным и положительным тканевыми контролями.

Продукты, перечисленные в инструкции по применению, могут быть недоступны в некоторых странах. Проконсультируйтесь с представителем региональной службы поддержки.

Для окрашивания могут потребоваться следующие реагенты и материалы, не входящие в комплект поставки:

1. рекомендованная контрольная ткань;
2. предметные стекла для микроскопа с положительным зарядом;
3. CONFIRM Negative Control Rabbit Ig (№ по каталогу 760-1029 / 05266238001);
4. ultraView Universal DAB Detection Kit (№ по каталогу: 760-500 / 05269806001);
5. MIEV DAB Detection Kit (№ по каталогу 760-091 / 05266157001);
6. A/B Block (Endogenous Biotin Blocking Kit) (№ по каталогу 760-050 / 05266092001);
7. EZ Prep Concentrate (10X) (№ по каталогу 950-102 / 05279771001);
8. Reaction Buffer Concentrate (10X) (№ по каталогу 950-300 / 05353955001);
9. LCS (Predilute) (№ по каталогу 650-010 / 05264839001);
10. ULTRA LCS (Predilute) (№ по каталогу 650-210 / 05424534001);
11. Cell Conditioning Solution (CC1) (№ по каталогу 950-124 / 05279801001);
12. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (№ по каталогу 950-224 / 05424569001);
13. Hematoxylin II (№ по каталогу 790-2208 / 05277965001);
14. Bluing Reagent (№ по каталогу 760-2037 / 05266769001);
15. приборы BenchMark IHC/ISH;
16. лабораторное оборудование общего назначения.

ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ

После получения препарата и пока он не используется, его следует хранить при температуре 2–8 °C. Не замораживать.

Чтобы обеспечить надлежащую сохранность и стабильность реагента, после каждого использования необходимо закрывать колпачок диспенсера. Диспенсер следует немедленно ставить в холодильник в вертикальном положении.

Каждый диспенсер антител имеет срок годности. При соблюдении условий хранения реагент остается стабильным до даты, указанной на этикетке. Не использовать реагент после истечения срока годности.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

При использовании наборов для детекции VENTANA и приборов BenchMark IHC/ISH данное первичное антитело можно использовать со стандартно обработанными, фиксированными формалином и залитыми в парафин (FFPE) тканями. Обработку образцов рекомендуется выполнять следующим образом.¹⁶

1. Поместите образец в 10% нейтральный забуференный формалин. Формалин следует использовать в количестве, в 15–20 раз превышающем объем ткани. Ни один фиксатор не проникает в плотную ткань более чем на 2–3 мм, а в пористую ткань — более чем на 5 мм за 24 часа. Срезы тканей толщиной не более 3 мм следует фиксировать в течение не менее 4 часов и не более 8 часов. Фиксацию можно проводить при комнатной температуре (15–25 °C).
2. После фиксации образец помещают в прибор для обработки тканей для подготовки в течение ночи. Вкратце, эта обработка предполагает обезвоживание образца спиртами, последующее удаление спиртов просветляющими реагентами и, наконец, пропитку парафином.
3. Образцы заливают в парафин в кассетах для заливки ткани, и формируют срезы толщиной приблизительно 4 мкм, центрированные и наклеенные на предметные стекла. Следует использовать предметные стекла Superfrost Plus или их аналоги. Ткань следует высушить на воздухе, оставив на предметных стеклах на ночь при комнатной температуре или поместив на 30 минут в духовой шкаф, нагретый до температуры 60 °C.

Предметные стекла следует окрашивать немедленно, поскольку антигенность срезов тканей может уменьшаться со временем.

Одновременно с исследованием неизвестных образцов рекомендуется провести исследование на положительном и отрицательном тканевых контролях.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Для диагностики in vitro (IVD).
2. Только для профессионального использования.
3. **ВНИМАНИЕ!** Федеральное законодательство США разрешает продажу этой продукции только медицинским работникам или по их заказу. (Rx Only)
4. Не использовать для проведения количества тестов, превышающего указанное.
5. В данном реагенте в качестве консерванта используется раствор ProClin 300. Он относится к веществам раздражающего действия и при контакте с кожей может стать причиной раздражения. При обращении соблюдать разумные меры предосторожности. Избегайте попадания реагентов в глаза, на кожу и слизистые оболочки. Используйте защитную одежду и перчатки.
6. Предметные стекла с положительным зарядом могут быть чувствительными к воздействию факторов окружающей среды, что ведет к некорректному окрашиванию. Обратитесь к представителю сервисной службы компании Roche для получения более подробной информации об использовании данного типа предметных стекол.
7. Продукт содержит не более 1% бычьей сыворотки, которая используется при производстве антител.
8. Материалы человеческого или животного происхождения следует считать биологически опасными материалами и утилизировать, соблюдая все необходимые меры предосторожности. В случае контакта с ними необходимо следовать руководящим указаниям ответственных органов здравоохранения.^{17,18}
9. Избегайте контакта реагентов с глазами и слизистыми оболочками. При попадании реагентов на чувствительные участки промойте пораженные участки достаточным количеством воды.
10. Не допускайте микробного загрязнения реагентов, поскольку это может привести к получению ошибочных результатов.
11. Дальнейшую информацию по использованию продукта см. в руководстве пользователя приборов BenchMark IHC/ISH и инструкциях по применению всех необходимых компонентов на веб-сайте dialog.roche.com.
12. Проконсультируйтесь с местными и (или) государственными компетентными органами в отношении рекомендуемого способа утилизации.
13. Маркировка безопасности продукции в первую очередь соответствует директивам ЕС по СГС. Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.
14. Чтобы сообщить о подозрениях на серьезные происшествия, связанные с данным продуктом, обращайтесь в местное представительство компании Roche и в уполномоченные органы государства-участника или страны местонахождения пользователя.

Данный продукт содержит компоненты, классифицированные согласно регламенту (ЕС) № 1272/2008 следующим образом.

Табл. 1. Информация об опасности.

Опасность	Код	Заявление
 Предупреждение	H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
	H412	Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными эффектами.
	P261	Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/вещества в распыленном состоянии.
	P273	Избегайте попадания в окружающую среду.
	P280	Надевать защитные перчатки.
	P333 + P313	При появлении раздражения или сыпи на коже обратитесь к врачу.

Опасность	Код	Заявление
	P362 + P364	Снять загрязненную одежду и промыть ее перед повторным использованием.
	P501	Утилизировать содержимое/контейнер на утвержденных предприятиях по утилизации отходов.

Данный продукт содержит смесь: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1), внесенную в реестр CAS под № 55965-84-9.

ПРОЦЕДУРА ОКРАШИВАНИЯ

Первичные антитела VENTANA разработаны для использования в приборах BenchMark IHC/ISH в сочетании с наборами для детекции и вспомогательными принадлежностями VENTANA. Рекомендуемые протоколы окрашивания см. в Табл. 2 и Табл. 3.

Данное антитело оптимизировано для инкубации в течение конкретных периодов времени, однако пользователю необходимо провести валидацию результатов, полученных с использованием данного реагента.

Параметры автоматизированных процедур можно выводить на дисплей, распечатывать и редактировать в соответствии с процедурой, приведенной в руководстве пользователя прибора. См. в инструкции по применению, прилагаемой к набору для детекции VENTANA, подробную информацию о процедурах окрашивания при использовании методики ИГХ.

Подробнее о надлежащем использовании данного продукта см. в инструкции по применению для диспенсера.

Рекомендуемая процедура окрашивания для каждого набора для детекции прошла верификацию и валидацию в ходе испытаний в рамках контроля в процессе проектирования, а также в рамках клинических испытаний.

При внесении любых изменений в рекомендуемую процедуру окрашивания рабочие характеристики, заявленные в настоящей инструкции по применению, становятся недействительными. Пользователь обязан принять на себя ответственность за любые изменения рекомендуемой процедуры окрашивания.

Табл. 2. Рекомендуемые протоколы окрашивания антителом CONFIRM anti-ER (SP1) с использованием набора для детекции *ultraView Universal DAB Detection Kit* на приборах BenchMark IHC/ISH.

Тип процедуры	Метод	
	XT	ULTRA
Депарафинизация	Выбрано	Выбрано
Кондиционирование клеток (демаскировка антигена)	CC1, стандарт	ULTRA CC1, стандарт
Антитело (первичное)	16 минут, 37 °C	16 минут, 36 °C
Контрастное окрашивание	Hematoxylin II, 4 минуты	Hematoxylin II, 4 минуты
Обработка после контрастного окрашивания	Bluing, 4 минуты	Bluing, 4 минуты

Табл. 3. Рекомендуемые протоколы окрашивания антителом CONFIRM anti-ER (SP1) с использованием набора для детекции *VIEW DAB Detection Kit* на приборах BenchMark IHC/ISH.

Тип процедуры	Метод	
	XT	ULTRA
Депарафинизация	Выбрано	Выбрано
Кондиционирование клеток (демаскировка антигена)	CC1, стандарт	ULTRA CC1, стандарт
Антитело (первичное)	16 минут, 37 °C	16 минут, 36 °C
A/B Block (блокировка биотина)	Обязательно	Обязательно
Контрастное окрашивание	Hematoxylin II, 4 минуты	Hematoxylin II, 4 минуты
Обработка после контрастного окрашивания	Bluing, 4 минуты	Bluing, 4 минуты

В связи с различиями в фиксации и обработке ткани, а также в лабораторных приборах общего назначения и условиях окружающей среды может потребоваться увеличить или уменьшить время инкубации с первичным антителом, кондиционирования клеток или предварительной обработки протеазой в зависимости от конкретных образцов, методов детекции, а также от предпочтений экспертов. Дополнительная информация по факторам, влияющим на фиксацию, имеется в источнике *Immunohistochemistry Principles and Advances* (Принципы и достижения иммуногистохимии).¹⁹

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ТКАНЕВЫЙ КОНТРОЛЬ

При выполнении каждой процедуры окрашивания необходимо проводить анализ положительного тканевого контроля. Коллегия американских патологов (College of American Pathologists) рекомендует помещать положительный тканевый контроль на предметное стекло с образцом, взятым у пациента.¹³ В качестве положительного контроля с антителом CONFIRM anti-ER (SP1) можно использовать слабоположительную ткань карциномы молочной железы. Положительно окрашенные клетки или компоненты тканей (ядерное окрашивание опухолевых клеток) используются для подтверждения того, что применено антитело CONFIRM anti-ER (SP1) и прибор работает правильно. Данная ткань может содержать как положительно, так и отрицательно окрашиваемые клетки или компоненты ткани и использоваться в качестве как положительного, так и отрицательного тканевого контроля. В качестве контролей следует использовать свежие образцы тканей, полученные при вскрытии, биопсии или в ходе хирургических операций. Образцы следует как можно скорее подготовить или зафиксировать точно таким же способом как и исследуемые образцы. С помощью таких тканевых контролей можно осуществлять мониторинг всех этапов процедуры, от приготовления образцов тканей до окрашивания. Использование срезов тканей, фиксированных или обработанных иначе, чем исследуемый образец, позволяет осуществлять контроль для всех реагентов и этапов методики, за исключением фиксации и обработки тканей.

Ткань со слабым положительным окрашиванием подходит для контроля качества и выявления незначительной деградации реагентов лучше, чем образец с сильным положительным окрашиванием. В идеале следует выбирать ткань карциномы молочной железы с заведомо слабым, но положительным окрашиванием. Это позволяет убедиться, что система чувствительна к незначительной деградации реагентов, а также проблемам, связанным с методикой ИГХ.

Вместо этого в качестве положительного контроля можно использовать нормальный пролиферативный эндометрий человека. Положительно окрашиваются клетки

железистого эпителия (ядерное окрашивание) и клетки стромы, а также гладкомышечные клетки. Однако ткань эндометрия может не окрашиваться достаточно слабо для того, чтобы можно было выявить незначительную деградацию реагента или проблемы, связанные с методикой ИГХ.

Оптимальная лабораторная практика — помещение среза для положительного контроля на одно предметное стекло с образцом исследуемой ткани. Это позволяет распознать случаи, когда реагенты нанесены на предметное стекло неправильно. Для контроля качества лучше всего подойдет образец ткани, в норме показывающий слабое положительное окрашивание.

Заведомо положительные тканевые контроли следует использовать только для контроля правильности рабочих характеристик обрабатываемых тканей и реагентов для анализа, а не в качестве вспомогательного средства при постановке конкретного диагноза по исследуемым образцам. Если не наблюдается положительного окрашивания положительных тканевых контролей, результаты окрашивания исследуемых образцов в тесте следует считать недействительными.

Отрицательный тканевый контроль

В рамках каждого цикла окрашивания используйте тканевый контроль, о котором известно, что он фиксирован, обработан и залит точно тем же способом, что и образец (образцы) пациента. Это необходимо для проверки специфичности антитела CONFIRM anti-ER (SP1) в отношении детекции ER, а также для индикации специфического фоновое окрашивания (ложноположительного окрашивания). Кроме того, разнообразные типы клеток, присутствующие в большинстве срезов тканей, могут использоваться в качестве внутреннего отрицательного контроля для проверки рабочих характеристик антитела CONFIRM anti-ER (SP1). Так, например, ткань (эндометрий), которая используется в качестве положительного тканевого контроля, может использоваться и как отрицательный тканевый контроль. Компоненты, которые не окрашиваются (цитоплазма, клеточная мембрана), не должны давать специфического окрашивания в клетках, окрашивание которых не ожидается, и обеспечивать индикацию специфического фоновое окрашивания. Отрицательный тканевый контроль также следует использовать в качестве вспомогательного средства при интерпретации результатов. Разнообразные типы клеток, имеющиеся в большинстве срезов тканей, часто служат отрицательными контролями, однако этот факт должен быть проверен пользователем. При специфическом окрашивании участков, служащих отрицательными тканевыми контролями, результаты исследования образцов, взятых у пациента, следует считать недействительными.

Реагент для отрицательного контроля

Для облегчения интерпретации результатов необходимо при анализе каждого образца исследовать реагент для отрицательного контроля. Реагент для отрицательного контроля используется вместо первичных антител для оценки неспецифического окрашивания и повышения эффективности интерпретации специфического окрашивания на участке, где присутствует антиген. Таким образом обеспечивается индикация неспецифического фоновое окрашивания для каждого препарата. Вместо первичных антител окрасьте препарат реагентом CONFIRM Negative Control Rabbit Ig, очищенным неиммунным IgG кролика, который не вступает в реакцию с образцами тканей человека. Если используется альтернативный реагент для отрицательного контроля, разведите его Antibody Diluent в той же пропорции, что и антисыворотку первичных антител. В антителе CONFIRM anti-ER (SP1) сохраняется приблизительно 0,2 % эмбриональной телечей сыворотки. Если добавить 0,2 % эмбриональной телечей сыворотки в Antibody Diluent, то полученная смесь также подойдет для использования в качестве неспецифического отрицательного контроля. Время инкубации для реагента отрицательного контроля должно быть таким же, как и для первичных антител.

При использовании панелей из нескольких антител на серийных срезах реагент для отрицательного контроля на одном предметном стекле может служить отрицательным контролем или контролем фоновое неспецифическое связывания для других антител.

Верификация анализа

Перед началом использования данного антитела для диагностики, а также при смене номера партии следует проверять специфичность антитела путем окрашивания ряда образцов положительных и отрицательных тканей и известными рабочими характеристиками. См. процедуры контроля качества, описанные в этом разделе листка-вкладыша ранее, а также рекомендации по контролю качества в «Программе аккредитации лабораторий» Коллегии американских патологов (College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program), контрольный список для

патологической анатомии (Anatomic Pathology Checklist), или рекомендации, утвержденные Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI Approved Guideline), или оба эти документа.^{20,21} Эти процедуры контроля качества следует повторять для каждой новой партии антител, а также при каждой смене номера партии какого-либо из реагентов в подобранном наборе либо при изменении параметров анализа. Контроль качества не имеет смысла проводить для отдельно взятого реагента, поскольку подобранные реагенты, вместе с установленным протоколом анализа, необходимо проверять в совокупности перед использованием набора в диагностических целях. Для верификации анализа подходят ткани, перечисленные в кратком описании ожидаемых результатов.

Должны соблюдаться все требования к контролю качества с учетом местных, государственных и федеральных нормативов, а также требований к аккредитации.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОКРАШИВАНИЯ / ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении автоматизированной процедуры иммуноокрашивания VENTANA наблюдается выпадение цветного осадка в местах локализации антигена, выявленных с помощью антитела CONFIRM anti-ER (SP1). Перед интерпретацией результатов квалифицированный врач-патологоанатом, имеющий опыт в области иммуногистохимических методик, должен оценить положительные и отрицательные контроли и качество окрашенного микропрепарата. Статус по рецептору эстрогена определяется по процентной доле окрашенных опухолевых клеток. Образец считается положительным по ER, если окрасились ядра не менее чем у 1 % опухолевых клеток.¹³ Возможно специфическое окрашивание стромы и лимфоцитов. При оценке таких препаратов чрезвычайно важно учитывать только ядерное окрашивание опухолевых клеток.

Положительный тканевый контроль

Сначала необходимо исследовать положительный тканевый контроль, окрашенный антителом CONFIRM anti-ER (SP1), чтобы убедиться, что все реагенты функционируют надлежащим образом. Присутствие в ядрах клеток-мишеней продукта реакции коричневого цвета (3,3'-диаминобензидина тетрагидрохлорида, DAB) говорит о положительной реакции. В качестве положительного контроля можно использовать, например, ткань заведомо слабopоложительной карциномы молочной железы ($\geq 1\%$), где ядра опухолевых клеток должны быть положительными. Можно использовать также нормальный эндометрий человека. В нормальном эндометрии окрашивание ER наблюдается в ядрах желез эндометрия и стромы. Если не наблюдается надлежащего положительного окрашивания положительных тканевых контролей, любые результаты окрашивания исследуемых образцов следует считать недействительными.

Отрицательный тканевый контроль

Отрицательный тканевый контроль необходимо исследовать после положительного тканевого контроля для проверки специфического мечения целевого антигена первичными антителами. Отсутствие специфического окрашивания отрицательного тканевого контроля подтверждает отсутствие перекрестной реактивности антител в клетках или компонентах клеток. Ткань карциномы молочной железы, используемая в качестве положительного контроля, может использоваться также и в качестве отрицательного тканевого контроля. Заведомо ER-отрицательные центральные элементы стромы, например клетки эндотелия, не должны давать ядерного окрашивания. При специфическом окрашивании отрицательных тканевых контролей результаты исследования образца, взятого у пациента, следует считать недействительными.

Неспецифическое окрашивание, если таковое присутствует, имеет диффузионный характер. В срезах тканей, избыточно фиксированных формалином, может также местами наблюдаться спорадическое слабое окрашивание соединительной ткани. Для интерпретации результатов окрашивания следует использовать интактные клетки, так как некротические или вырожденные клетки часто дают неспецифическое окрашивание.²²

Ткань пациента

Взятые у пациента образцы, окрашенные антителом CONFIRM anti-ER (SP1), исследуются в последнюю очередь. Интенсивность положительного окрашивания следует оценивать в контексте неспецифического фоновое окрашивания реагентом отрицательного контроля. ER может быть обнаружен в других новообразованиях, например опухолях яичника и эндометрия.¹³ При интерпретации любого результата иммуногистохимического исследования необходимо также изучить морфологию каждого образца ткани, используя срез, окрашенный гематоксилином и эозином. Интерпретация морфологических данных, а также значимых клинических данных

должна осуществляться квалифицированным врачом-патологоанатомом. См. конкретную информацию об иммунореактивности в разделах «Краткое описание и информация», «Ограничения», а также «Краткое описание ожидаемых результатов».

ОГРАНИЧЕНИЯ

Общие ограничения

- ИГХ — это многоэтапная диагностическая процедура, которая требует специальной подготовки в области выбора подходящих реагентов и тканей, фиксации, обработки, приготовления иммуногистохимического препарата и интерпретации результатов окрашивания.
- На результаты окрашивания ткани влияет обращение с ней и обработка ткани перед окрашиванием. Ненадлежащее выполнение фиксации, замораживания, оттаивания, промывки, сушки, нагрева или микротомирования, а также загрязнение образца другими тканями или жидкостями может привести к появлению артефактов, захвату антител или получению ложноотрицательных результатов. Противоречивые результаты могут быть получены вследствие различий в методах фиксации и заливы или вследствие присущей исследуемой ткани неоднородности.
- Избыточное или неполное контрастное окрашивание может неблагоприятно повлиять на правильность интерпретации результатов.
- Клиническая интерпретация любого положительного результата окрашивания либо его отсутствия должна осуществляться с учетом истории болезни, морфологических данных и других гистопатологических критериев. Клиническая интерпретация любого положительного результата окрашивания либо его отсутствия должна дополняться морфологическими исследованиями, а также оценкой надлежащих контролей и другими диагностическими исследованиями. Данные антитела предназначены для использования в составе панели антител. Интерпретация должна осуществляться квалифицированным врачом-патологоанатомом, который обязан иметь надлежащее представление об антителах, реагентах и методике приготовления окрашенного препарата. Окрашивание должно выполняться в сертифицированной и лицензированной лаборатории под наблюдением врача-патологоанатома, который отвечает за просмотр окрашенных препаратов и за обеспечение адекватности положительных и отрицательных контролей.
- Компания Ventana предоставляет антитела и реагенты в оптимальном разведении для проведения анализа с соблюдением прилагаемых инструкций. Любое отклонение от рекомендованных методик проведения анализа может привести к получению недостоверных результатов. Необходимо использовать надлежащие контрольные образцы и документировать их использование. Пользователи, не соблюдающие рекомендованные методики выполнения анализа, обязаны принимать на себя ответственность за интерпретацию результатов, полученных у пациента.
- Данный продукт не предназначен для использования в проточной цитометрии, рабочие характеристики применительно к такому использованию не определены.
- При использовании реагентов с тканями, которые ранее не исследовались, возможны непредвиденные реакции. Нельзя полностью исключать возможность непредвиденных реакций даже при работе с ранее исследовавшимися группами тканей в связи с биологической вариативностью экспрессии антигенов в новообразованиях или других патологических тканях. ²² О документально зафиксированных непредвиденных реакциях сообщайте представителю региональной службы поддержки.
- Ткани, взятые у инфицированных вирусом гепатита В, и содержащие поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), могут давать неспецифическое окрашивание при обработке пероксидазой хрена. ²³
- При использовании на этапах блокировки нормальные сыворотки, полученные из того же животного источника, что и вторичные антитела, могут давать ложноотрицательные или ложноположительные результаты в связи с присутствием аутоантител или естественных антител.
- Ложноположительные результаты возможны вследствие неиммунного связывания белков или продуктов реакции с субстратом. Они также могут быть обусловлены активностью псевдопероксидазы (эритроциты), эндогенной пероксидазы (цитохром C) или эндогенного биотина (примеры: печень,

головной мозг, молочная железа, почка) в зависимости от используемого типа иммуноокрашивания. ²⁴

- Как и при любом другом анализе методом ИГХ, отрицательный результат означает, что антиген не обнаружен, что не равнозначно отсутствию антигена в исследуемых клетках или ткани.

ОСОБЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

- Антитела в сочетании с наборами для детекции и вспомогательными принадлежностями VENTANA обеспечивают детекцию антигена, сохранившегося после стандартной фиксации формалином, обработки ткани и микротомирования. Пользователи, допускающие отклонения от рекомендуемых методик проведения исследования, отвечают за интерпретацию и валидацию результатов, полученных для образцов, взятых у пациентов.
- Отрицательный результат, полученный с помощью антитела CONFIRM anti-ER (SP1), не исключает присутствия ER. Отрицательные реакции в карциномах молочной железы могут быть обусловлены потерей или значительным снижением экспрессии антигена. Поэтому рекомендуется использовать данные антитела в составе панели антител, в том числе к рецепторам прогестерона.

Некоторые анализы могут регистрироваться не на каждом приборе. Для получения дополнительной информации обратитесь в местное представительство компании Roche.

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Исследования иммунореактивности

Иммунореактивность антитела CONFIRM anti-ER (SP1) определялась путем окрашивания ряда образцов нормальных тканей человека. Результаты представлены в таблице 4.

Табл. 4. Чувствительность/Специфичность антител aCONFIRM anti-ER (SP1) определялась путем исследования фиксированных формалином и залитых в парафин нормальных тканей.

Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев	Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Головной мозг	0/5	Пищевод	0/3
Мозжечок	0/3	Желудок	0/3
Надпочечник	0/3	Тонкий кишечник	0/3
Яичник	1/3	Толстая кишка	0/3
Поджелудочная железа	0/3	Печень	0/3
Паращитовидная железа	0/4	Слюнная железа	0/3
Гипофиз	3/3	Почка	0/3
Яичко	0/3	Предстательная железа	2/3
Щитовидная железа	1/5	Мочевой пузырь	0/5
Молочная железа ^a	12/12	Эндометрий	3/3
Селезенка	0/3	Шейка матки	1/3

Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев	Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Миндалины	1/3	Скелетная мускулатура	0/3
Тимус	0/3	Кожа ^b	0/5
Костный мозг	0/3	Нерв	0/3
Легкое	0/3	Мезотелий	0/3
Сердце	0/3		

^a Ткани включают фиброзно-жировую ткань.

^b Ткани включают образцы ткани соска.

Иммунореактивность антитела CONFIRM anti-ER (SP1) определялась путем окрашивания ряда образцов опухолевых тканей человека. Образцы считались ER-положительными, если в них наблюдалось окрашивание ядер не менее $\geq 1\%$ инвазивных опухолевых клеток.¹³ Результаты представлены в таблице 5.

Табл. 5. Чувствительность/специфичность антитела CONFIRM anti-ER (SP1) определялась путем исследования различных опухолевых тканей, фиксированных формалином и залитых в парафин.

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Глиобластома (головной мозг)	0/1
Менингиома (головной мозг)	0/1
Эпендимома (головной мозг)	0/1
Олигодендроглиома (мозжечок)	0/1
Серозная аденокарцинома (яичники)	0/1
Муцинозная аденокарцинома (яичники)	0/1
Нейроэндокринное новообразование (поджелудочная железа)	0/1
Аденокарцинома (поджелудочная железа)	0/1
Семинома (яички)	0/1
Эмбриональная карцинома (яички)	0/1
Медуллярная карцинома (щитовидная железа)	0/1
Папиллярная карцинома (щитовидная железа)	0/1
Протоковая карцинома in situ (молочная железа)	1/3
Инвазивная протоковая карцинома (молочная железа)	9/20
Инвазивная лобулярная карцинома (молочная железа)	2/3
Медуллярная карцинома (молочная железа)	0/1
Папиллярная карцинома (молочная железа)	1/1
Карцинома молочной железы (метастатическая)	0/5
В-клеточная лимфома; неутонченная (селезенка)	0/1

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Мелкоклеточная карцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (легкое)	0/1
Аденокарцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (пищевод)	0/1
Аденокарцинома (пищевод)	0/1
Муцинозная аденокарцинома (желудок)	0/1
Аденокарцинома (кишечник)	0/1
Злокачественное смешанное мезенхимальное новообразование (кишечник)	0/1
Аденокарцинома (толстая кишка)	0/1
Злокачественное смешанное мезенхимальное новообразование (толстая кишка)	0/1
Аденокарцинома (прямая кишка)	0/1
Злокачественное смешанное мезенхимальное новообразование (прямая кишка)	0/1
Меланома (прямая кишка)	0/1
Гепатоцеллюлярная карцинома (печень)	0/1
Гепатобластома (печень)	0/1
Светлоклеточная карцинома (почки)	0/1
Аденокарцинома (предстательная железа)	1/1
Уротелиальная карцинома (предстательная часть уретры)	1/1
Лейомиома (матка)	1/1
Аденокарцинома (матка)	2/2
Светлоклеточная карцинома (матка)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (шейка матки)	0/1
Эмбриональная рабдомиосаркома (поперечно-полосатая мускулатура)	0/1
Базальноклеточная карцинома (кожа)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (поперечно-полосатая мускулатура)	0/1
Нейрофиброма (средостение)	0/1
Нейробластома (забрюшинное пространство)	0/1
Веретеноклеточная рабдомиосаркома (забрюшинное пространство)	0/1
Мезотелиома (брюшина)	0/1
Лимфома Ходжкина (лимфоузел)	0/1
Лимфома; неутонченная (лимфоузел)	0/2
В-клеточная лимфома, неутонченная (лимфоузел)	0/1

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Уротелиальная карцинома (мочевой пузырь)	0/1
Остеосаркома (кость)	0/1
Лейомиосаркома (гладкая мускулатура)	0/1

Чувствительность зависит от сохранности антигена. Неправильное обращение с тканями при фиксации, микротомировании, заливке или хранении, в результате которого меняется антигенность, ведет к снижению качества детекции ER с помощью антитела CONFIRM anti-ER (SP1) и может приводить к получению ложноотрицательных результатов.

Прецизионность приборов BenchMark XT и BenchMark ULTRA

В рамках исследования прецизионности окрашивалось шесть отдельных образцов тканей. Из шести образцов в двух экспрессия ER была высокой, в двух — низкой, и еще два образца были признаны ER-отрицательными исходя из того, что пороговое значение при окрашивании для отрицательного результата составляет < 1 % опухолевых клеток, для низкого уровня — 1–10 %, а для высокой экспрессии — > 10 %.

Для исследования повторяемости результатов в пределах цикла 9 препаратов каждого образца окрашивались антителом CONFIRM anti-ER (SP1) и один препарат каждого образца окрашивался антителом CONFIRM Negative Control Rabbit Ig на приборе BenchMark XT. Исследование по такой же схеме проводилось на приборе BenchMark ULTRA. Повторяемость в пределах цикла для антитела CONFIRM anti-ER (SP1) как на приборе BenchMark XT, так и на приборе BenchMark ULTRA составила 100 % для всех положительных тканей по всем шести случаям. У препаратов, окрашенных CONFIRM Negative Control Rabbit Ig, качество сигнала и фонового окрашивания было приемлемым.

Для исследования промежуточной прецизионности между испытаниями в разные дни четыре препарата каждого образца окрашивались антителом CONFIRM anti-ER (SP1) и один препарат каждого образца окрашивался CONFIRM Negative Control Rabbit Ig в пяти разных не идущих подряд циклах, проводившихся в течение 20 дней на одном и том же приборе BenchMark XT. Исследование по такой же схеме проводилось на приборе BenchMark ULTRA. Промежуточная прецизионность между испытаниями в разные дни для антитела CONFIRM anti-ER (SP1) как на приборе BenchMark XT, так и на приборе BenchMark ULTRA составила 100 % для всех положительных тканей по всем шести образцам. У препаратов, окрашенных CONFIRM Negative Control Rabbit Ig, качество сигнала и фонового окрашивания было приемлемым.

С целью исследования промежуточной прецизионности между приборами BenchMark XT по 4 препарата каждого из шести образцов окрашивались антителом CONFIRM anti-ER (SP1) на трех разных приборах BenchMark XT. Один препарат каждого образца окрашивался CONFIRM Negative Control Rabbit Ig.

Промежуточная прецизионность для разных приборов для антитела CONFIRM anti-ER (SP1) на трех приборах BenchMark XT составила 100 % для всех шести образцов. У препаратов, окрашенных CONFIRM Negative Control Rabbit Ig, качество сигнала и фонового окрашивания было приемлемым.

С целью исследования промежуточной прецизионности между приборами BenchMark ULTRA по 4 препарата каждого из шести образцов окрашивались антителом CONFIRM anti-ER (SP1) на трех разных приборах BenchMark ULTRA. Один препарат каждого образца окрашивался CONFIRM Negative Control Rabbit Ig. Промежуточная прецизионность между приборами для антитела CONFIRM anti-ER (SP1) на трех приборах BenchMark ULTRA составила 100 % для всех шести образцов. У препаратов, окрашенных CONFIRM Negative Control Rabbit Ig, качество сигнала и фонового окрашивания было приемлемым.

Межлабораторная воспроизводимость

Исследование межлабораторной воспроизводимости результатов для антитела CONFIRM anti-ER (SP1) проводилось с использованием 14 препаратов тканей рака молочной железы (8 положительных, 2 слабоположительных, 4 отрицательных), каждый из которых исследовался на 3 приборах BenchMark XT и 3 приборах BenchMark ULTRA с помощью наборов для детекции VUEW DAB и ultraView DAB в

каждый из 5 не идущих подряд дней в течение не менее 20 дней в 3 сторонних лабораториях. Образцы рандомизировались и оценивались в общей сложности 6 врачами-патологоанатомами (по 2 врача-патологоанатома на исследовательский центр) — определялся процент окрашенных опухолевых клеток. Образец считался ER-положительным, если в нем наблюдалось окрашивание ядер не менее 1 % клеток инвазивной опухоли.¹³

При определении прецизионности между исследовательскими центрами показатели среднего количества совпадений положительных результатов (APA) и среднего количества совпадений отрицательных результатов (ANA) для клинической оценки CONFIRM anti-ER (SP1) составили 94.3 % и 87.9 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора VUEW; 94.2 % и 85.8 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора ultraView; 95.6 % и 90.9 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью набора VUEW; и 94.2 % и 85.3 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью набора ultraView.

При определении прецизионности между днями показатели APA и ANA для клинической оценки CONFIRM anti-ER (SP1) составили 97.9 % и 95.5 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора VUEW; 98.4 % и 96.2 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора ultraView; 98.0 % и 95.9 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью набора VUEW; и 98.2 % и 95.5 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью набора ultraView.

При определении прецизионности между экспертами показатели APA и ANA для клинической оценки CONFIRM anti-ER (SP1) составили 95.7 % и 90.9 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора VUEW; 94.1 % и 85.7 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора ultraView; 94.9 % и 89.6 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью VUEW; и 93.4 % и 83.6 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью набора ultraView.

При исследовании прецизионности между платформами для разных приборов BenchMark ULTRA и BenchMark XT показатели APA и ANA составили 97.8 % и 95.5 %, соответственно, для детекции с помощью набора VUEW, и 98.9 % и 97.4 %, соответственно, для детекции с помощью набора ultraView.

При исследовании прецизионности в рамках одной платформы показатели APA и ANA составили 97.9 % и 95.2 %, соответственно, для прибора BenchMark ULTRA и 97.8 % и 95.0 %, соответственно, для прибора BenchMark XT.

Сравнение VUEW DAB Detection Kit и ultraView Universal DAB Detection Kit при использовании антитела CONFIRM anti-ER (SP1)

Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) использовалось для проведения сравнительного исследования детекции на двух приборах (BenchMark XT и BenchMark ULTRA) с применением VUEW DAB Detection Kit и ultraView Universal DAB Detection Kit. В рамках этого исследования проводился анализ 199 (ста девяносто девяти) образцов тканей. Из подающих оценку образцов, по результатам анализа на приборе BenchMark ULTRA, 111 были положительными и 83 были отрицательными исходя из процентной доли окрашенных опухолевых клеток. Окрашенные препараты оценивались врачами-патологоанатомами, которые определяли процент окрашенных опухолевых клеток. Образец считался ER-положительным, если в нем наблюдалось окрашивание ядер не менее 1 % клеток опухоли.

Показатели приемлемости морфологии и приемлемости фонового окрашивания составили 100 % для обоих наборов для детекции и обоих приборов. Данные прямого сравнения наборов для детекции по положительным и отрицательным результатам клинической оценки для каждого прибора представлены в Табл. 6 для прибора BenchMark ULTRA и в Табл. 7 для прибора BenchMark XT.

Табл. 6. Результаты оценки для ultraView Universal DAB Detection Kit в сравнении с VUEW DAB Detection Kit при использовании прибора BenchMark ULTRA.

ultraView Universal DAB Detection Kit	VUEW DAB Detection Kit		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный	108	3	111
Отрицательный	3	80	83

ultraView Universal DAB Detection Kit	VIEW DAB Detection Kit		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Всего	111	83	194
	n/N	% (95 % CI)	
Положительная процентная согласованность	108/111	97.3 (92.4–99.1)	
Отрицательная процентная согласованность	80/83	96.4 (89.9–98.8)	
Общая процентная согласованность	188/194	96.6 (93.4–98.6)	

Табл. 7. Результаты оценки для ultraView Universal DAB Detection Kit в сравнении с VIEW DAB Detection Kit при использовании прибора BenchMark XT.

ultraView Universal DAB Detection Kit	VIEW DAB Detection Kit		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный	106	5	111
Отрицательный	2	79	81
Всего	108	84	192
	n/N	% (95 % CI)	
Положительная процентная согласованность	106/108	98.1 (93.5–99.5)	
Отрицательная процентная согласованность	79/84	94.0 (86.8–97.4)	
Общая процентная согласованность	185/192	96.4 (92.7–98.2)	

Общие показатели совпадения результатов клинической оценки при использовании разных наборов для детекции для обеих платформ составили 96.9 % (n=194) и 96.4 % (n=192), для приборов BenchMark ULTRA и BenchMark XT, соответственно. Показатели совпадения результатов оценки степени окрашивания для ultraView Universal DAB Detection Kit в сравнении с VIEW DAB Detection Kit составили 93.3 % (n=194) и 93.8 % (n=192), соответственно.

Сравнение приборов BenchMark XT и BenchMark ULTRA

Проводилось рандомизированное многоцентровое исследование с участием большого количества экспертов с целью сравнения качества окрашивания антителом CONFIRM anti-ER (SP1) на приборе BenchMark ULTRA в сравнении с прибором BenchMark XT. Сто двадцать (120) ER-отрицательных и 132 ER-положительных образца тканей рака молочной железы, соответствующих клиническому диапазону метода анализа, случайным образом назначались трем исследовательским центрам таким образом, что каждый центр получил одинаковое количество образцов и каждый центр получил образцы, представляющие каждую из категорий клинической оценки. Специалисты каждого исследовательского центра окрашивали полученные образцы антителом CONFIRM anti-ER (SP1) на приборе BenchMark ULTRA и антителом CONFIRM anti-ER (SP1) на приборе BenchMark XT. Окрашенные препараты оценивались врачами-патологоанатомами, которые определяли процент окрашенных опухолевых клеток. Образец считался ER-положительным, если в нем наблюдалось окрашивание ядер не менее ≥ 1 % клеток инвазивной опухоли.¹³

Табл. 8. Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) на приборе BenchMark ULTRA и антитело CONFIRM anti-ER (SP1) на приборе BenchMark XT.

Прибор BenchMark XT	прибор BenchMark ULTRA		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный	99	8	107
Отрицательный	11	91	102
Всего	110	99	209
	n/N	% (95 % CI)	
Положительная процентная согласованность	99/110	90.0 (83.0–94.3)	
Отрицательная процентная согласованность	91/99	91.9 (84.9–95.8)	
Общая процентная согласованность	190/209	90.9 (86.2–94.1)	

Показатели приемлемости морфологии для всех препаратов, окрашивание которых выполнялось в рамках этого исследования, составили 100 % (95 % C.I. 98.5 %–100 %) на приборе BenchMark ULTRA и 94.0 % (95 % C.I. 90.4 %–96.4 %) на приборе BenchMark XT. Показатели приемлемости фоновое окрашивание составили 94.8 % (95 % C.I. 91.4 %–97.0 %) на приборе BenchMark ULTRA и 90.9 % (95 % C.I. 86.7 %–93.8 %) на приборе BenchMark XT.

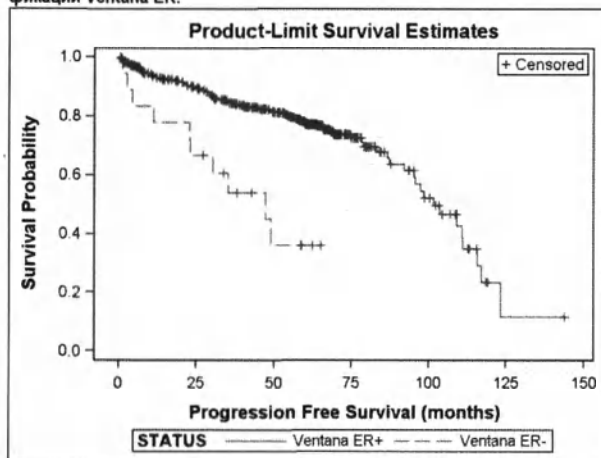
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Сравнение по исходам у пациентов

Проводилось рандомизированное одноцентровое исследование с участием большого количества экспертов с использованием образцов для 511 случаев инвазивного рака молочной железы, полученных в клинической когорте, в которую вошли 820 пациентов с инвазивным раком молочной железы. Показатели выживания без прогрессирования заболевания сравнивались у пациентов с разным статусом по реакции на антитело CONFIRM anti-ER (SP1) на приборе BenchMark ULTRA. Случаи включались в анализ, если у пациента был подтвержденный диагноз инвазивной карциномы молочной железы и ему проводилось лечение с первичным хирургическим вмешательством с последующей местной лучевой терапией либо без нее, а затем — адъювантной эндокринной терапией тамоксифеном (20 мг/сут перорально) в течение 5 лет. Случаи исключались из анализа, если результаты диагностической биопсии или образцы тканей, взятые при первичном хирургическом вмешательстве, отсутствовали, если у пациента ранее диагностировался рак (за исключением рака кожи, отличного от меланомы) или если пациент ранее получал химиотерапию, в том числе адъювантную. В общей сложности 1907 тканевых цилиндров на тканевых матрицах с образцами первичной опухоли были окрашены на приборе BenchMark ULTRA. Окрашенные препараты оценивались тремя независимыми врачами-патологоанатомами, которые определяли процент окрашенных опухолевых клеток. Образец считался ER-положительным, если в нем наблюдалось окрашивание ядер не менее ≥ 1 % клеток инвазивной опухоли.¹³

В исследовании принял участие 441 пациент с положительным статусом по классификации Ventana ER (ER+) и 18 пациентов с отрицательным статусом по классификации Ventana ER (ER-). График выживаемости Kaplan-Meier, отражающий статус по реакции на антитело CONFIRM anti-ER (SP1) в популяции, для которой проводился первичный анализ выживаемости, показал значительное различие между случаями Ventana ER+ и ER-. У пациентов ER+ время выживания было больше, чем у пациентов ER- при лечении тамоксифеном; медианные показатели выживания для пациентов ER+ и ER- составили 101.6 и 47.2 месяцев, соответственно. Тест логарифмического ряда показал наличие статистически значимой разницы между графиками выживаемости (P < 0.001).

Рисунок 2. График выживаемости Kaplan-Meier, отражающий статус по классификации Ventana ER.



ПОИСК И УСТРАНЕНИЕ НЕИСПРАВНОСТЕЙ

1. Если положительный контроль дает окрашивание слабее ожидаемого, проверьте остальные положительные контроли, исследуемые одновременно с ним, чтобы определить, связано ли это с первичными антителами или с одним из применяемых обычно вторичных реагентов.
2. Если положительный контроль дает отрицательный результат, проверьте правильность этикетки со штрихкодом на предметном стекле. Если предметное стекло имеет надлежащую этикетку, проверьте остальные положительные контроли, исследуемые одновременно, чтобы определить, связана ли проблема с первичными антителами или с одним из применяемых обычно вторичных реагентов. Возможно, ткани неправильно собирались, фиксировались или депарафинизировались. Соблюдайте методику забора, хранения и фиксации образцов.
3. При избыточном фоновом окрашивании возможно присутствие больших количеств эндогенной биотина. Следует включить в процедуру этап блокировки биотина.
4. Если парафин удален не полностью, повторите процедуру депарафинизации.
5. Если окрашивание специфическими антителами слишком интенсивное, повторите цикл, сократив время инкубации с первичными антителами на 4-минуты, пока не будет достигнута нужная интенсивность окрашивания.
6. Если срезы ткани смываются с предметного стекла, проверьте предметные стекла и убедитесь, что они имеют положительный заряд.
7. Способы устранения проблем см. в разделе «Позапанная процедура», руководство пользователя прибора или обратитесь к представителю региональной службы поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, et al. Estrogen receptors alpha (ERalpha) and beta (ERbeta): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014;90:13-29.
2. Yasar P, Ayaz G, User SD, et al. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2017;16(1):4-20.
3. Tanos T, Rojo L, Echeverria P, et al. ER and PR signaling nodes during mammary gland development. *Breast Cancer Res*. 2012;14(4):210.
4. Diep CH, Ahrendt H, Lange CA. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes. *Steroids*. 2016;114:48-58.
5. Carroll JS. Mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(1):R41-49.
6. Torre LA, Islami F, Siegel RL, et al. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(4):444-457.

7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223.
9. McGuire WL. Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest*. 1973;52(1):73-77.
10. Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 patients. *Cancer*. 1986;57(6):1171-1180.
11. Cheang MC, Treaba DO, Speers CH, et al. Immunohistochemical Detection Using the New Rabbit Monoclonal Antibody SP1 of Estrogen Receptor in Breast Cancer Is Superior to Mouse Monoclonal Antibody 1D5 in Predicting Survival. *JCO*. 2006;24(36):5637-5644.
12. Swaby RF, Sharma CG, Jordan VC. SERMs for the treatment and prevention of breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(3):229-239.
13. Hammond ME, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(6):907-22.
14. Bae YK, Gong G, Kang J, et al. Hormone Receptor Expression in Invasive Breast Cancer Among Korean Women and Comparison of 3 Antiestrogen Receptor Antibodies - A Multi-institutional Retrospective Study Using Tissue Microarrays. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1817-1825.
15. Bogina G, Zamboni G, Sapino A, et al. Comparison of Anti-Estrogen Receptor Antibodies Sp1, 6f11, and 1d5 in Breast Cancer: Lower 1d5 Sensitivity but Questionable Clinical Implications. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(5):697-702.
16. Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
17. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
18. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
19. Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
20. College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2010.
21. CLSI. *Quality Assurance for Immunocytochemistry: Approved Guideline*. CLSI document MM4-A- (ISBN 1-56238-396-5). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 1999.
22. Herman GE, Elfont EA. The taming of immunohistochemistry: the new era of quality control. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;166(4):194-199.
23. Omata M, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL. Nonimmunologic binding of horseradish peroxidase to hepatitis B surface antigen. A possible source of error in immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol*. 1980;73(5):626-32.
24. Nadjji M, Morales AR. Immunoperoxidase: part 1. The technique and its pitfalls. *Lab Med*. 1983;14:767.

ПРИМЕЧАНИЕ. В настоящем документе в дробных числах в качестве символа, отделяющего десятичные знаки от целого, всегда используется точка. Разделители для тысяч не используются.

Сводную информацию о безопасности и эксплуатационных характеристиках можно найти по адресу:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

Компания Ventana использует следующие символы и знаки в дополнение к указанным в стандарте ISO 15223-1 (определение символов для США см. на веб-сайте: dialog.roche.com):



глобальный номер товара



Уникальный идентификатор устройства



Указывает на юридическое лицо, осуществляющее импорт
медицинского изделия в страны Европейского союза.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ

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

© 2021 Ventana Medical Systems, Inc.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Ventana Medical Systems, Inc.
1910 E. Innovation Park Drive
Tucson, Arizona 85755
USA
+1 520 887 2155
+1 800 227 2155 (USA)

www.roche.com



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 118
D-68305 Mannheim
Germany



CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Полное наименование изделия на русском языке

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов

(далее по тексту может использоваться Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1), CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Primary Antibody, CONFIRM anti-ER (SP1) antibody)

Специфичность назначения для обращения на территории РФ

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов предназначено для использования в лаборатории с целью качественной иммуногистохимической детекции антигена рецептора эстрогена (ER) в фиксированных формалином и залитых в парафин срезах тканей молочной железы на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark IHC/ISH с использованием наборов для детекции VENTANA и дополнительных реагентов. Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) направлено против эпитопа, присутствующего в альфа-белке ER, который находится в ядре ER-положительных нормальных и опухолевых клеток. Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) предназначено для использования в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов гормональной терапии карциномы молочной железы.

Интерпретация результатов должна осуществляться квалифицированным специалистом* с учетом результатов гистологического исследования и необходимых клинических данных, а также с использованием соответствующих контролей

Данное антитело предназначено для диагностики *in vitro* (IVD).

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

Область применения

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

Комплект поставки

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody поставляется в пластиковом дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор (вариант исполнения на 50 тестов) содержит реагент в количестве, достаточном для проведения 50 тестов.

Один дозатор (вариант исполнения на 250 тестов) содержит реагент в количестве, достаточном для проведения 250 тестов.

На каждой картонной коробке находится магнитная «кнопка памяти», которая содержит всю необходимую информацию о реагенте. Более подробно о «кнопке памяти» читайте в Руководстве по эксплуатации к иммуноштейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark.

Состав (дополнение)

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody содержит следующие материалы животного происхождения:

1Название материала - Бычий сывороточный альбумин

Характер - Потенциальный возбудитель инфекции*

Тип - Сыворотка

Источник - Бык

2Название материала - Нормальная козья сыворотка

Характер - Потенциальный возбудитель инфекции*

Тип - Сыворотка

Источник - Козел

* Известно либо крайне вероятно, что биологические материалы, являющиеся потенциальными возбудителями инфекции, содержат жизнеспособные микроорганизмы или иные инфекционные агенты, которые могут вызывать болезни человека.

Для определения инфекционного характера этих материалов были проведены соответствующие испытания. Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль

Принцип метода определения (дополнение)

Помимо окрашивания антителом CONFIRM anti-ER (SP1) следует окрасить еще один препарат* реагентом CONFIRM Negative Control Rabbit Ig для оценки фоновых окрашиваний.

Каждый этап инкубируется в течение точно определенного времени и при определенной температуре. В конце каждого этапа инкубации иммуноштейнер автоматический серии BenchMark промывает срезы, чтобы остановить реакцию и удалить несвязанный материал, который будет препятствовать желаемой реакции на последующих этапах. Также применяется раствор для защиты препаратов* от высыхания, который минимизирует испарение водных реагентов с предметного стекла.

Процедура окрашивания данным антителом различных тканевых срезов идентична.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным специалистом с учетом данных гистологических исследований, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

*Примечание – Под «препаратами» и «микропрепаратами» следует понимать «образец ткани».

*IHC/ISH - метод иммуногистохимического (ИГХ) анализа или метод гибридизации *in situ*.

Срок годности

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody стабилен максимально 24 месяца с даты производства. Дату производства см. на упаковке.

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody следует хранить при 2-8°C. Не замораживать!

При вскрытой упаковке флакон-дозатор с раствором антител необходимо хранить в холодильнике в вертикальном положении до истечения срока годности, указанного на этикетке.

На каждом флаконе-дозаторе с антителом указан срок годности. Не использовать реагент после истечения срока годности.

Стабильность

До вскрытия упаковки дозатор с реагентом можно хранить – максимально 24 месяца с даты производства (дату производства см. на упаковке).

После вскрытия дозатор с реагентом можно хранить при 2-8°C – максимально 24 месяца с даты производства (дату производства см. на упаковке).

Стабильность установленного на прибор антитела после вскрытия дозатора – 7 дней при температуре 45°C.

Меры предосторожности и предупреждения (дополнение)

-Только для *in vitro* диагностики (IVD).

-Только для профессионального использования.

ВАЖНО:

Обращаем ваше внимание, что iVIEW DAB Detection Kit (Система визуализации iVIEW DAB) не используется на территории Российской Федерации.

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Информацию, указанную в главе «Сравнение iVIEW DAB Detection Kit и ultraView Universal DAB Detection Kit при использовании антитела CONFIRM anti-ER (SP1)» просим читать только в справочных целях.

Сбор и подготовка материала для исследования (дополнение)
Образцы заливают в парафин в кассетах для заливки ткани, и формируют срезы толщиной приблизительно 4-6 мкм, центрированные и наклеенные на предметные стекла. Процедура получения тканевых срезов идентична для разных видов ткани.

Показания к применению

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики *in vitro* на иммунопейнерах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов предназначено для использования в лаборатории с целью качественной иммуногистохимической детекции антигена рецептора эстрогена (ER) в фиксированных формалином и залитых в парафин срезах тканей молочной железы на иммунопейнерах автоматических серии BenchMark IHC/ISH с использованием наборов для детекции VENTANA и дополнительных реагентов. Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) направлено против эпитопа, присутствующего в альфа-белке ER, который находится в ядре ER-положительных нормальных и опухолевых клеток. Антитело CONFIRM anti-ER (SP1) предназначено для использования в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов гормональной терапии карциномы молочной железы.

Интерпретация результатов должна осуществляться квалифицированным специалистом* с учетом результатов гистологического исследования и необходимых клинических данных, а также с использованием соответствующих контролей. Данное антитело предназначено для диагностики *in vitro* (IVD). *Уточнение квалификации специалиста должно регулироваться в соответствии с местным законодательством.

Противопоказания к применению

Противопоказаний в рамках установленного назначения не имеет.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики

Контроль качества (дополнение)

Реагент для отрицательного контроля (дополнение)

*Примечание – Под «препаратами» и «микропрепаратами» следует понимать «образец ткани»

Интерпретация окрашивания (дополнение)

*Примечание – Под «препаратами» и «микропрепаратами» следует понимать «образец ткани».

Положительный тканевый контроль (дополнение)

Более $\geq 1\%$ ядер опухолевых клеток желез эндометрия и строме должны быть положительными для использования нормального человеческого эндометрия в качестве положительного контроля. Интенсивность фонового окрашивания для тканей для положительного контроля должна быть не более 0,5 балла в соответствии с Таблицей 4.

Ткань пациента (дополнение)

Квалифицированный специалист классифицирует ткани по приемлемому неспецифическому фоновому окрашиванию и по общей интенсивности специфического окрашивания по шкале 0 – 4+ исключительно в справочных целях. Определение показателей интенсивности сигнала в соответствии с Таблицей 1 используется только при разработке и валидации данного антитела.

Шаг по шкале оценки может составлять 0,5 балла для отражения слабых изменений в интенсивности окрашивания. Указание интенсивности окрашивания клеток при клинической оценке не является обязательной.

Таблица 1. Критерии оценки интенсивности ядерного окрашивания CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1)

Наблюдение под микроскопом	Оценка
Отсутствие специфического окрашивания	0
Слабое окрашивание	0,5
Присутствие некоторых видимых пятен, часто слабого окрашивания	1
Низкая интенсивность и низкая степень окрашивания соответствующих элементов ткани	1,5
Слабая интенсивность, отсутствие окрашивания многих элементов соответствующей ткани	2
Интенсивность меньше средней, наиболее подходящие элементы ткани окрашиваются надлежащим образом	2,5
Средняя интенсивность, соответствующие элементы ткани окрашиваются надлежащим образом в зависимости от обилия антигена	3
Интенсивность окрашивания выше средней, все соответствующие элементы ткани окрашены надлежащим образом	3,5
Сильная интенсивность окрашивания, все соответствующие элементы ткани окрашены надлежащим образом	4

Таблица 2.

Клиническая оценка	Характер окрашивания
Отрицательный	Отсутствие ядерного окрашивания или ядерное окрашивание менее 1 % всех клеток инвазивной опухоли при любой интенсивности специфического окрашивания антителом по шкале от 0 до 4+ или «редкие положительные клетки»
Положительный	Ядерное окрашивание, которое наблюдается не менее чем в 1 % клеток инвазивной опухоли при интенсивности специфического окрашивания ≥ 1 балла по шкале от 0 до 4+.
«Редкие положительные клетки» или просто «редкие клетки» - это окрашенные клетки с интенсивностью специфического окрашивания ≥ 1 балла с <1% окрашивания опухолевых клеток.	

Указание экспрессии ER как «низкой положительной» или «высокой положительной» применяется только при разработке и валидации данного антитела.

Алгоритм оценки процента окрашивания опухолевых клеток антителом CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1).

Процент окрашивания клеток (экспрессия ER)	Оценка
<1	Отрицательная экспрессия ER
1-10	Низкая положительная экспрессия ER
>10	Высокая положительная экспрессия ER

Морфология тканей, окрашенных CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1), должна сохраняться как минимум у 85% окрашенных образцов.

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Приемлемость морфологии тканей оценивают для каждого отдельного случая, используя критерии, описанные в Таблице 3. Таблица 3 - Критерии приемлемости морфологии

Интерпретация	Наблюдение с помощью микроскопа
Приемлемое	Представляющие интерес клеточные элементы визуализируются, что позволяет осуществлять клиническую интерпретацию результатов окрашивания
Неприемлемое	Представляющие интерес клеточные элементы не визуализируются, что затрудняет клиническую интерпретацию результатов окрашивания

Неспецифическое фоновое окрашивание представляет собой непредвиденное окрашивание, отличающееся от типичной картины окрашивания. Неспецифическое фоновое окрашивание CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) должно оцениваться в соответствии с критериями, приведенными в Таблице 4.

Таблица 4. Критерии неспецифического фонового окрашивания CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1)

Классификация	Оценка	Наблюдение под микроскопом
Приемлемо	0	Отсутствие фонового окрашивания
	0,5	Небольшое четко выраженное неспецифическое окрашивание, не препятствующее интерпретации окрашивания
		Некоторое четко выраженное неспецифическое окрашивание, не препятствующее интерпретации окрашивания
Не приемлемо	1	Некоторое четко выраженное неспецифическое окрашивание, слегка препятствующее интерпретации окрашивания
	1,5	Отсутствие неспецифического окрашивания, препятствующего интерпретации окрашивания
	2	Неспецифическое окрашивание в значительной степени препятствует интерпретации специфического сигнала
	2,5	Неспецифическое окрашивание в значительной степени препятствует интерпретации, половина интенсивности специфического окрашивания
	3	Неспецифическое окрашивание чрезвычайно препятствует интерпретации специфического сигнала
	3,5	Неспецифическое окрашивание чрезвычайно препятствует интерпретации, но оно менее интенсивно, чем специфическое окрашивание
	4	Неспецифическое окрашивание почти такое же интенсивное, как и специфическое окрашивание Неспецифическое окрашивание, не имеющее четкого отличия от специфического окрашивания

Реагент для отрицательного контроля

Отрицательный контроль Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig) используется для оценки фонового окрашивания, не связанного с CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1).

Интенсивность фонового окрашивания, которое наблюдается у образца, окрашенного отрицательным контролем Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig), должна составлять не более 0,5 для окрашенных образцов ткани.

Рабочие характеристики – аналитическая эффективность, чувствительность и специфичность (дополнение)

Аналитическая эффективность (дополнение) Исследование иммунореактивности (дополнение)

В таблицах 4 и 5 (основная часть инструкции) приводятся результаты проведенных исследований с применением CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) путем окрашивания многочисленных нормальных и опухолевых тканей человеческого тела для определения специфичности и чувствительности метода.

Чувствительность/специфичность

Оценка иммунореактивности проводилась на массивах нормальных и опухолевых тканей (ткань надпочечника, костного мозга, молочной железы, головного мозга, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, сердца, почки, печени, мезотелия, яичника, поджелудочной железы, нерва, предстательной железы, слюнной железы, скелетной мускулатуры, кожи, кишечника, селезенки, желудка, яичка, щитовидной железы, миндалин, вилочковой железы, гипофиза) с применением ultraVIEW Universal DAB Detection Kit (Система визуализации ultraVIEW Universal DAB) на приборе VENTANA BenchMark XT. По одному срезу ткани из каждого массива нормальных и опухолевых тканей также было окрашено отрицательным контролем Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig). Результаты, основанные на обзоре результатов, полученных разными квалифицированными специалистами, при использовании антитела CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) были эквиваленты в 100% окрашенных образцов здоровых и опухолевых тканей, что соответствует критериям приемлемости. Неспецифическое фоновое окрашивание было приемлемым в 100% окрашенных образцов, что удовлетворяло критериям приемлемости.

Прецизионность (в условиях воспроизводимости)

Исследования прецизионности для антитела CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) проводились с целью определения:

- Прецизионности (в условиях воспроизводимости) приборов VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark ULTRA:
 - повторяемости в пределах цикла (внутрицикловая воспроизводимость)
 - промежуточной прецизионности (в условиях воспроизводимости) между испытаниями в разные дни (межсуточная воспроизводимость)
 - промежуточной прецизионности (в условиях воспроизводимости) между приборами одной платформы VENTANA BenchMark XT (внутриплатформенная воспроизводимость)
 - промежуточной прецизионности (в условиях воспроизводимости) между приборами одной платформы VENTANA BenchMark ULTRA (внутриплатформенная воспроизводимость)
 - промежуточной прецизионности (в условиях воспроизводимости) между приборами разных платформ VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark ULTRA (межплатформенная воспроизводимость)

*Примечание – Под «препаратами» и «микропрепаратами» следует понимать «образец ткани»

Для исследования промежуточной прецизионности (в условиях воспроизводимости) между приборами разных платформ VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark ULTRA (межплатформенная воспроизводимость) все шесть образцов окрашивали антителом CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) на трех приборах VENTANA BenchMark XT и на трех приборах VENTANA BenchMark ULTRA. По одному предметному стеклу из каждого образца окрашивали отрицательным контролем Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig).

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Межлабораторная воспроизводимость (дополнение)

Исследование межлабораторной воспроизводимости результатов для антитела CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) проводилось с использованием 14 препаратов* тканей рака молочной железы (8 положительных (высокая экспрессия ER), 2 слабopоложительных (низкая экспрессия ER), 4 отрицательных (отрицательная экспрессия ER)), каждый из которых исследовался на 3 приборах VENTANA BenchMark XT и 3 приборах VENTANA BenchMark ULTRA с помощью ultraVIEW Universal DAB Detection Kit (Системы визуализации ultraVIEW Universal DAB) и iVIEW DAB Detection Kit (Системы визуализации iVIEW DAB) каждый из 5 не идущих подряд дней в течение не менее 20 дней в 3 сторонних лабораториях. По одному предметному стеклу окрашивали отрицательным контролем Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig).

*Примечание – Под «препаратами» и «микропрепаратами» следует понимать «образец ткани».

Сравнение приборов VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark ULTRA (Конкордантность)

Проводилось рандомизированное многоцентровое исследование с участием большого количества экспертов с целью сравнения качества окрашивания антителом CONFIRM anti-ER (SP1) на приборе VENTANA BenchMark ULTRA в сравнении с прибором VENTANA BenchMark XT и окрашивания антителом FLEX anti-ER Clone SP1 на автостейнере Dako Autostainer Plus.

Упаковка

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody поставляется в пластиковом дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор (вариант исполнения на 50 тестов) содержит реагент в количестве, достаточном для проведения 50 тестов.

Один дозатор (вариант исполнения на 250 тестов) содержит реагент в количестве, достаточном для проведения 250 тестов.

На каждой упаковочной коробке находится магнитная «кнопка памяти», которая содержит всю необходимую информацию о реагенте.

Более подробно о «кнопке памяти» читайте в Руководстве по эксплуатации к иммуноштейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark.

Первичная упаковка - дозатор.

Размеры первичной упаковки для обоих вариантов исполнения идентичны и составляют:

Материал: полипропилен

Вес: 20,5 гр (± 0,2 гр)

Объем: 34,1 мл (± 0,2 мл)

Размеры дозатора:

Высота: 126,7 мм (± 2 мм)

Длина: 62,7 мм (± 1 мм)

Ширина: 37,9 мм (± 1 мм)

Толщина стенок: 0,98 мм (± 0,03 мм)

Размеры вторичной упаковки для обоих вариантов исполнения идентичны и составляют:

Вторичная упаковка: коробка из мелованной бумаги (размеры (длина x ширина x высота) не более (66,7 x 54,0 x 149,2) мм, магнитная «кнопка памяти» (диаметр не более 17 мм).

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

Маркировка

Производитель использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Смотрите инструкцию по применению		Для диагностики <i>in vitro</i>
	Каталожный номер		Код партии
	Производитель		Использовать до (срок годности)
	Знак CE с кодом нотифицирующего органа		Глобальный номер предмета торговли
	Содержит достаточно для п-тестов		Пригоден для вторичной переработки
	Температурные ограничения		QR-код
	Опасность для здоровья		Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Дата изготовления		Продается только по рецепту
	Предупреждения		Уникальный идентификатор товара

Маркировка дозатора CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (ER (SP1)/ER (SP1) 250)

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, вариант исполнения на 50 тестов

Логотип производителя

Наименование изделия

Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)

Каталожный номер

Код партии

Срок годности (использовать до)

Глобальный номер предмета торговли

Количество тестов, которые можно сделать

Температурные ограничения

Штрих-код

Сокращенное наименование изделия

QR-код

Уникальный идентификатор товара

Предупреждение для диагностики *in vitro*

Смотрите инструкцию по применению

Название и адрес производителя

Знак «Опасность для здоровья»

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, вариант исполнения на 250 тестов

Логотип производителя

Наименование изделия

Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)

Каталожный номер

Код партии

Срок годности (использовать до)

Глобальный номер предмета торговли

Количество тестов, которые можно сделать



CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

V1.0

Температурные ограничения

Штрих-код

Сокращенное наименование изделия

QR-код

Уникальный идентификатор товара

Предупреждение для диагностики in vitro

Смотрите инструкцию по применению

Название и адрес производителя

Знак «Опасность для здоровья»

Ссылка на электронную инструкцию на русском языке

Страна происхождения

Обозначение, что пригодно для вторичной переработки

Уполномоченный представитель в Европейском сообществе

Знак «Продается только по рецепту»

Знак «Предупреждения»

Знак «Опасность для здоровья»

Уникальный идентификатор товара

Макет маркировки на русском языке

Маркировка картонной упаковки

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, вариант исполнения на 50 тестов

Логотип производителя

Наименование изделия

Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)

Каталожный номер

Код партии

Дата производства

Срок годности

Каталожный номер по реестру компании «Ventana Medical Systems Inc.»

Количество тестов, которые можно сделать

Температурные ограничения

Предупреждение для диагностики in vitro

Знак CE с кодом нотифицирующего органа

Каталожный номер по реестру компании «Roche Diagnostics GmbH»

Штрих-код

Производственный код

QR-код

Глобальный номер предмета торговли

Полное название, адрес, телефон производителя

Ссылка на электронную инструкцию на русском языке

Страна происхождения

Обозначение, что пригодно для вторичной переработки

Уполномоченный представитель в Европейском сообществе

Знак «Продается только по рецепту»

Знак «Предупреждения»

Знак «Опасность для здоровья»

Уникальный идентификатор товара

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, вариант исполнения на 250 тестов

Логотип производителя

Наименование изделия

Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)

Каталожный номер

Код партии

Дата производства

Срок годности

Каталожный номер по реестру компании «Ventana Medical Systems Inc.»

Количество тестов, которые можно сделать

Температурные ограничения

Предупреждение для диагностики in vitro

Знак CE с кодом нотифицирующего органа

Каталожный номер по реестру компании «Roche Diagnostics GmbH»

Штрих-код

Производственный код

QR-код

Глобальный номер предмета торговли

Полное название, адрес, телефон производителя

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, вариант исполнения на 50 тестов

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке. Дату производства см. на упаковке.

Температура хранения см. на упаковке. Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Ventana Medical Systems, Inc.», 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Изделие предназначено для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 05278406001 (790-4324)

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, вариант исполнения на 250 тестов

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке. Дату производства см. на упаковке.

Температура хранения см. на упаковке. Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Ventana Medical Systems, Inc.», 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Изделие предназначено для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 05278414001 (790-4325)

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Ventana Medical Systems, Inc.» или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody**Приложение 1** (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**V1.0**

окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики *in vitro* на иммунофлуоресценции автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов с истекшим сроком годности или использованные дозаторы, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Ventana Medical Systems, Inc.» разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Ventana Medical Systems, Inc.» («Вентана Медикал Системс, Инк.»)) гарантирует, что Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики *in vitro* на иммунофлуоресценции автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Производитель гарантирует стабильность CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

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

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 (рекламация)

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.

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

Примечание:

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody предназначено для использования со следующими иммунофлуоресценцией автоматическими серии VENTANA BenchMark:

- BenchMark XT (Иммунофлуоресценция автоматический Ventana BenchMark XT с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05251 от 28.01.2016 г.))

- BenchMark ULTRA (Иммунофлуоресценция автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05250 от 28.01.2016 г.))

Рекомендуемые материалы для использования:

1) Отрицательный контроль Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig) в составе: антитело, не реагирующее ни с одним известным антигеном человека, в растворе солевого фосфатного буфера (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011-11166 от 30.12.2011 г.)

2) ultraVIEW Universal DAB Detection Kit (Система визуализации ultraVIEW Universal DAB) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)

3) iVIEW DAB Detection Kit (Система визуализации iVIEW DAB) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)

4) Endogenous Biotin Blocking Kit (Набор блокаторов эндогенного биотина) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)

5) EZ Prep Concentrate (10X) (Раствор для проведения депарафинизации, концентрированный) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)

6) Reaction Buffer Concentrate (10X) (Реакционный буфер (концентрат – 10X)) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)

7) LCS (Pre-dilute) (Жидкое покрывное стекло высокотемпературное, разведенное) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)

CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody**Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)****V1.0**

- 8) ULTRA LCS (Жидкое покрывное стекло высокотемпературное, разведенное) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)
- 9) CC1 (Pre-dilute) (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)
- 10) ULTRA CC1 (TRIS/Борат/ЭДТА буфер (CC1) для демаскировки антигена, разведенный) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)
- 11) Hematoxylin II (Гистологический краситель Гематоксилин II ≤ 60%) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)
- 12) Bluing Reagent (Реагент для придания окраски синего цвета) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05437 от 09.07.2020 г.)

[Перевод надписей и штампов на документе «Инструкция по применению на медицинское изделие „Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора эстрогена (ER) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов“ производства компании „Вентана Медикал Системс, Инк.“, США», представленном на русском языке.]

[На бланке компании «Вентана»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

Производитель

«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)

Адрес места производства медицинского изделия

«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)

[Штамп:

Штат Аризона, Округ Пима

Сегодня, 29 сентября 2021 г., ко мне лично явилась Селина Бибер (Celina Bieber) и на основании достаточного свидетельства подтвердила, что является лицом, чье имя указано в качестве подписавшего лица в документе, а также подтвердила, что она подписала вышеприведенный/прилагаемый документ.

/подпись/

Нотариус]

[Штамп:

Сара Д. Миссернан

(Sarah D. Misserian)

Нотариус штата Аризона

Округ Пима

Лицензия № 561092

Моя лицензия действительна до 14 апреля 2023 г.]

[Штамп:

«Вентана Медикал Системс, Инк.»

(Ventana Medical Systems, Inc.)

1910 Е Инновейшн Парк Др

Тусон, Аризона 85755

(1910 E Innovation Park Dr

Tucson, AZ 85755)

(520) 887-2155]

Утверждено

«Вентана Медикал Системс, Инк.»

(Ventana Medical Systems, Inc.)

Дата: 29 сентября 2021 г.

/подпись/

Селина Б. Бибер (Celina B. Bieber)

Старший специалист отдела нормативно-правового регулирования

Международное нормативно-правовое регулирование

ЛИТЕРАТУРА

1. Патерни И., Гранчи С., Катценелленбоген Дж.А. и соавт. Рецепторы эстрогена альфа (ERalpha) и бета (ERbeta): лиганды, селективные к подтипу, и клинические возможности. Стероиды, 2014 г.; 90: 13–29 (Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, et al. Estrogen receptors alpha (ERalpha) and beta (ERbeta): subtype-selective ligands and clinical potential. Steroids. 2014;90:13-29).
2. Ясар П., Аяз Г., Юзер С.Д. и соавт. Молекулярный механизм передачи сигналов эстроген-эстрогенового рецептора. Репродуктивная медицина и биология, 2017 г.; 16(1): 4–20 (Yasar P, Ayaz G, User SD, et al. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. Reprod Med Biol. 2017;16(1):4-20).
3. Танос Т., Рохо Л., Эчеверрия П. и соавт. Узлы передачи сигналов рецепторов эстрогена и рецепторов прогестерона при развитии молочной железы. Исследования рака молочной железы, 2012 г.; 14(4): 210 (Tanos T, Rojo L, Echeverria P, et al. ER and PR signaling nodes during mammary gland development. Breast Cancer Res. 2012;14(4):210).
4. Дип С.Х., Арендт Х., Ланге С.А. Прогестерон индуцирует экспрессию гена рецептора прогестерона (PGR) посредством быстрой активации путей протеинкиназы, необходимых для совместного геномного действия рецептора эстрогена альфа (ER) и рецептора прогестерона (PR) на гены-мишени ER/PR. Стероиды, 2016 г.; 114: 48–58 (Diep CH, Ahrendt H, Lange CA. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes. Steroids. 2016;114:48-58).
5. Кэрролл Дж.С. Механизмы регуляции гена рецептора эстрогена (ER) при раке молочной железы. Европейский журнал эндокринологии, 2016 г.; 175(1): R41–49 (Carroll JS. Mechanisms of oestrogen receptor (ER) gene regulation in breast cancer. Eur J Endocrinol. 2016;175(1):R41-49).
6. Торре Л.А., Ислами Ф., Зигель Р.Л. и соавт. Рак у женщин в мире: заболеваемость и тенденции. Эпидемиология рака, биомаркеры и профилактика, 2017 г.; 26(4): 444–457 (Torre LA, Islami F, Siegel RL, et al. Global Cancer in Women: Burden and Trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(4):444-457).
7. Кардосо Ф., Кириакидес С., Оно С. и соавт. Рак молочной железы на ранних стадиях. Руководство по клинической практике Европейского общества медицинской онкологии: диагностика, лечение и последующее наблюдение. Анналы онкологии, 2019 г. (Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019).
8. Голдхирш А., Винер Е.П., Коутс А.С. и соавт. Индивидуальный подход к лечению рака молочной железы на ранних стадиях у женщин: основные положения Санкт-Галленского международного экспертного согласованного заключения по первичной терапии раннего рака молочной железы, 2013 г. Анналы онкологии, 2013 г.; 24(9): 2206–2223 (Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-2223).
9. Макгуайр В.Л. Рецепторы эстрогена при раке молочной железы человека. Журнал клинических исследований, 1973 г.; 52(1): 73–77 (McGuire WL. Estrogen receptors in human breast cancer. J Clin Invest. 1973;52(1):73-77).
10. Волленвейдер-Зерагги Л., Баррелет Л., Вонг И. и соавт. Прогностическая значимость концентрации рецепторов эстрогена и прогестерона для клинического проявления рака молочной железы у женщин. Клиническая корреляция у 547 пациентов. Рак, 1986 г.; 57(6): 1171–1180 (Vollenweider-Zerargui L, Barrelet L, Wong Y, et al. The predictive value of estrogen and progesterone receptors' concentrations on the clinical behavior of breast cancer in women. Clinical correlation on 547 patients. Cancer. 1986;57(6):1171-1180).

11. Чанг М.С., Треба Д.О., Спирс С.Х. и соавт. Иммуногистохимическое определение с использованием нового кроличьего моноклонального антитела SP1 рецептора эстрогена при раке молочной железы обладает превосходящей эффективностью в сравнении с мышинным моноклональным антителом 1D5 в прогнозировании выживаемости. Журнал клинической онкологии, 2006 г.; 24(36): 5637–5644 (Cheang MC, Treaba DO, Speers CH, et al. Immunohistochemical Detection Using the New Rabbit Monoclonal Antibody SP1 of Estrogen Receptor in Breast Cancer Is Superior to Mouse Monoclonal Antibody 1D5 in Predicting Survival. JCO. 2006;24(36):5637-5644).
12. Сваби Р.Ф., Шарма К.Г., Джордан В.К. Селективные модуляторы рецепторов эстрогена для лечения и профилактики рака молочной железы. Обзоры эндокринных и метаболических нарушений, 2007 г.; 8(3): 229–239 (Swaby RF, Sharma CG, Jordan VC. SERMs for the treatment and prevention of breast cancer. Rev Endocr Metab Disord. 2007;8(3):229-239).
13. Хэммонд М.Е., Хейс Д.Ф. и соавт. Рекомендации Американского общества клинической онкологии / Коллегии американских патологов по иммуногистохимическому исследованию рецепторов эстрогена и прогестерона при раке молочной железы. Архивы патоморфологии и лабораторной медицины, 2010 г.; 134(6): 907–22 (Hammond ME, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(6):907-22).
14. Бэ И.К., Гонг Г., Канг Дж. и соавт. Экспрессия рецепторов гормона при инвазивном раке молочной железы среди корейских женщин и сравнение 3 антител к рецепторам эстрогена: многоцентровое ретроспективное исследование с использованием микромассивов ткани. Американский журнал хирургической патоморфологии, 2012 г.; 36: 1817–1825 (Bae YK, Gong G, Kang J, et al. Hormone Receptor Expression in Invasive Breast Cancer Among Korean Women and Comparison of 3 Antiestrogen Receptor Antibodies - A Multi-institutional Retrospective Study Using Tissue Microarrays. Am J Surg Pathol 2012;36:1817-1825).
15. Богина Г., Замбони Г., Сапино А. и соавт. Сравнение антител к рецепторам эстрогена Sp1, 6f11 и 1d5 при раке молочной железы: более низкая чувствительность 1d5, но неоднозначные клинические последствия. Американский журнал клинической патоморфологии, 2012 г.; 138(5): 697–702 (Bogina G, Zamboni G, Sapino A, et al. Comparison of Anti-Estrogen Receptor Antibodies Sp1, 6f11, and 1d5 in Breast Cancer: Lower 1d5 Sensitivity but Questionable Clinical Implications. Am J Clin Pathol. 2012;138(5):697-702).
16. Карсон Ф., Хладик С. Гистотехнология: материалы для самостоятельного изучения, 3-е издание. Гонконг: издание Американского общества клинической патологии; 2009 г. (Carson F, Hladik C. Histotechnology: A Self Instructional Text, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009).
17. Стандарт по технике безопасности и гигиене труда. Воздействие опасных химических веществ на рабочем месте в лабораториях (раздел 29 Свода Федеральных нормативных актов США, часть 1910.1450). Федеральный реестр (Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register).
18. Директива 2000/54/ЕС Европейского Парламента и Совета от 18 сентября 2000 г. о защите работников от рисков, связанных с воздействием биологических веществ на рабочем месте (Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work).
19. Рош П.К., Хси Э.Д. Принципы и достижения иммуногистохимии. Руководство по клинической лабораторной иммунологии, 6-е издание. В кн.: Роуз Н.Р., под ред. «ЭйЭсЭм Пресс»; 2002 г. (Roche PC, Hsi ED. Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002).
20. Программа аккредитации лабораторий Коллегии американских патологов. Контрольный перечень по патологической анатомии, 2010 г. (College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2010).

21. Институт клинических и лабораторных стандартов. Обеспечение качества иммуноцитохимии: утвержденное руководство. Документ Института клинических и лабораторных стандартов MM4-A- (ISBN 1-56238-396-5). Институт клинических и лабораторных стандартов, 940 Уэст Вэлли Роуд, офис 1400, Уэйн, Пенсильвания 19087-1898 США, 1999 г. (CLSI. Quality Assurance for Immunocytochemistry: Approved Guideline. CLSI document MM4-A- (ISBN 1-56238-396-5). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 1999).
22. Герман Г.Е., Эльфонт Е.А. Укрощение иммуногистохимии: новая эра контроля качества. Биотехнология и гистохимия, 1991 г.; 66(4): 194-199 (Herman GE, Elfont EA. The taming of immunohistochemistry: the new era of quality control. Biotech Histochem. 1991;66(4):194-199).
23. Омата М., Лю С.Т., Ашкаваи М., Петерс Р.Л. Неиммунологическое связывание пероксидазы хрена с поверхностным антигеном гепатита В. Возможный источник ошибки в иммуногистохимии. Американский журнал клинической патоморфологии, 1980 г.; 73(5): 626-32 (Omata M, Liew CT, Ashcavai M, Peters RL. Nonimmunologic binding of horseradish peroxidase to hepatitis B surface antigen. A possible source of error in immunohistochemistry. Am J Clin Pathol. 1980;73(5): 626-32).
24. Наджи М., Моралес А.Р. Иммунопероксидаза: часть 1. Техника и ее ошибки. Лабораторная медицина, 1983 г.; 14: 767 (Nadji M, Morales AR. Immunoperoxidase: part 1. The technique and its pitfalls. Lab Med. 1983;14:767).

© «Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.), 2021 г.

Производитель

«Вентана Медикал Системс, Инк.»

(Ventana Medical Systems, Inc.)

1910 Е. Инновейшн Парк Драйв

Тусон, Аризона 85755

США

(1910 E. Innovation Park Drive

Tucson, Arizona 85755

USA)

+1 520 887 2155

+1 800 227 2155 (США)

Представитель в ЕС

«Рош Диагностикас ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

Германия

(Sandhofer Strasse 116

D-68305 Mannheim

Germany)

Перевела Громова Александра Дмитриевна



Российская Федерация

Город Москва

Девятого ноября 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- 5-3546

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

ГЕРБОВАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУСА

ПОДПИСЬ

В.А. Король

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 23 лист(-а, -ов)

В.А. Король

ПОДПИСЬ

ГЕРБОВАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУСА

Российская Федерация
Город Москва

Девятого ноября две тысячи двадцать первого года

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

Зарегистрировано в реестре: N 08/02-н/77- 2021-

Уплачено за совершение нотариального действия:

5-3551
1440 руб.

В.А. Король



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 29 лист(а,-ов)

