

70
КОПИЯ

V1.0

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) для диагностики in vitro на иммуногистохимических срезах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов

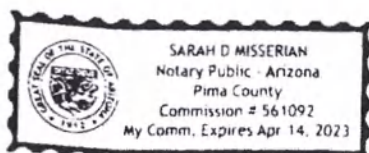
производитель

«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 1st day of October, 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: 01 October 2021

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

2021

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

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

REF 790-2223 50

05277990001

REF 790-4296 250

05278392001

IVD

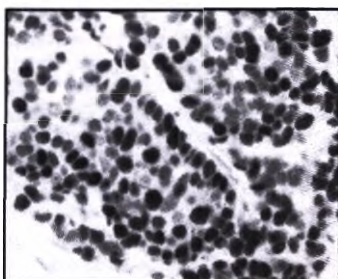


Рис. 1. Антитела CONFIRM anti-PR (1E2) для окрашивания тканей протоковой карциномы молочной железы.

прогестерона человека, который находится в ядре PR-положительных здоровых и опухолевых клеток. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) предназначено для использования в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов 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

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (антитело CONFIRM anti-PR (1E2)) — это кроличье моноклональное антитело, которое распознает изоформы А и В рецептора прогестерона человека (PR). Иммуноген разработан на основе синтетического пептида, определенного как область потенциально высокой антигенности, имеющая как у формы А, так и у формы В рецептора прогестерона. Этот пептид был синтезирован и ковалентно связан с гемоглобином лимфы улитки для дополнительного увеличения антигенности. Методом вестерн-блоттинга показано, что антитело CONFIRM anti-PR (1E2) реагирует с белками с молекулярной массой 60 кДа, 87 кДа и 110 кДа из клеток T47D. Размеры белков соответствуют прогнозируемой молекулярной массе форм А, В и С прогестеронового рецептора.¹

PR — это ядерный гормональный рецептор, кодируемый одним геном (PGR).^{1,2} Активность PR регулируется близкородственным ядерным гормональным рецептором — рецептором эстрогена (ER). Скоординированная работа ER и PR обеспечивает нормальное развитие молочной железы и необходима для дифференциации и пролиферации эпителия молочной железы у взрослых.^{1,2,3}

Рак молочной железы — наиболее частая причина смерти от рака среди женщин.⁴ Для успешной диагностики и лечения этого заболевания необходимо его раннее выявление, а также надежная стратегия стратификации пациентов с назначением надлежащей терапии исходя из прогностических и предикторных факторов.^{5,6} Общепринятое диагностическое обследование на предмет рака молочной железы сочетает в себе физикальный осмотр, визуализацию и патологический анализ.⁵

ER выступает в качестве одного из основных онкомаркеров при ведении пациентов с раком молочной железы. 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.^{5,6} Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов блокируют рост эстрогензависимых раковых опухолей путем снижения избыточной активности ER и используются в качестве эндокринной терапии у пациентов со сверхэкспрессией данного рецептора.^{6,7}

На практике почти у половины ER-положительных пациентов ответ на эндокринную терапию отсутствует, — это явление связывают со злокачественной трансформацией этого рецептора в раковых поражениях.⁸ Данные о сверхэкспрессии PR можно использовать для дополнительной характеристики опухоли молочной железы и прогнозирования ответа на терапию в качестве критерия оценки функционального состояния ER.^{8,9} В 1975 г. была выдвинута гипотеза о том, что сверхэкспрессия PR может служить предикторным маркером ответа на эндокринную терапию.⁸ Дальнейшие исследования подтвердили предикторную и прогностическую ценность данных о PR.^{10,11} Повышенный уровень экспрессии PR является индикатором положительного ответа на эндокринную терапию.¹⁰

Обнаружение PR — краеугольный камень ведения пациентов с инвазивной карциномой молочной железы.^{5,6,9} В рекомендациях и указаниях по надлежащей практике подчеркивается, что предпочтительным методом детекции PR при раке молочной железы является иммуногистохимическое исследование (IHC).⁹ Поэтому детекция PR методом IHC с помощью антитела CONFIRM anti-PR (1E2) может использоваться в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов терапии карциномы молочной железы.

ПРИНЦИП ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) связывается с PR в 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 Medical Systems, Inc. (Ventana) рекомендует включать в анализ положительный тканевый контроль, фиксированный и обработанный так же, как и образец, взятый у пациента (например, образец ткани слаболокальной карциномы молочной железы или матки). Помимо окрашивания антителом CONFIRM anti-PR (1E2), 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 желез и стромы эндометрия. Результаты окрашивания этих компонентов CONFIRM Negative Control Rabbit Ig должны быть отрицательными. Кроме того, рекомендуется включать отрицательный тканевый контроль образца (например, ткани PR-отрицательной карциномы молочной железы) в анализ каждой партии образцов, обрабатываемой и исследуемой на приборе BenchMark IHC/ISH. Этот отрицательный тканевый контроль следует окрашивать антителом CONFIRM anti-PR (1E2), чтобы убедиться в том, что усиление антигена и другие процедуры предварительной обработки не привели к ложноположительному окрашиванию.

МАТЕРИАЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) (№ по каталогу 790-2223) содержит реагент в количестве, достаточном для проведения 50 тестов.

Один диспенсер объемом 5 мл с антителом CONFIRM anti-PR (1E2) содержит приблизительно 5 мкг кроличьего моноклонального антитела к антигену PR человека.

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) (№ по каталогу 790-4296) содержит реагент в количестве, достаточном для проведения 250 тестов.

Один диспенсер объемом 25 мл с антителом CONFIRM anti-PR (1E2) содержит приблизительно 25 мкг кроличьего моноклонального антитела к антигену PR человека.

Антитела разведены в 0,05M растворе Tris-HCl с 2% белком-носителем и 0.1 % ProClin 300 в качестве консерванта. Продукт содержит следы (~0.2%) эмбриональной телячьей сыворотки (производства США) из базового раствора.

Общая концентрация белка в реагенте составляет приблизительно 10 мг/мл.

Концентрация специфического антитела составляет приблизительно 1 мкг/мл.

Неспецифической реактивности антител у данного продукта не обнаружено.

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) — 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 инструкции по применению 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. View DAB Detection Kit (№ по каталогу 760-091 / 05266157001);
5. Endogenous Biotin Blocking Kit (№ по каталогу 760-050 / 05266092001);
6. ultraView Universal DAB Detection Kit (№ по каталогу 760-500 / 05269806001);
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 1 (CC1) (№ по каталогу 950-124 / 05279801001);
12. ULTRA Cell Conditioning (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.

ХРАНИЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ

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

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

Каждый диспенсер с антителом 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 для стандартно обработанных фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) тканей. Обработку образцов рекомендуется выполнять следующим образом.¹²

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).

После фиксации образец помещает в прибор для обработки тканей для подготовки в течение ночи. В общих чертах эта обработка предполагает обезвоживание образца спиртами, последующее удаление спиртов просветляющими реагентами и, наконец, пропитку парафином.

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 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 контролях.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Для диагностики in vitro (IVD).
2. **ВНИМАНИЕ!** Федеральное законодательство США разрешает продажу этой продукции только медицинским работникам или по их заказу. (Rx Only)
3. Только для профессионального использования.
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. Продукт содержит не более 1 % бычьей сыворотки, которая используется при производстве антител.
7. 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.
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 здравоохранительных органов.^{13,14}
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 изделия см. в руководстве пользователя прибора 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 происшествя, связанные с данным реагентом, 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/извести/паров/вещества в распыленном состоянии.

Опасность	Код	Заявление
	P273	Избегайте попадания в окружающую среду.
	P280	Надевать защитные перчатки.
	P333 + P313	При появлении раздражения или сыпи на коже обратиться к врачу.
	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-она и 2-метил-2Н-изотиазол-3-она (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. Подробнее о процедурах иммуногистохимического окрашивания см. в инструкции по применению для соответствующего набора для детекции VENTANA.

Рекомендуемый протокол окрашивания для каждого набора для детекции прошел 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 провести валидацию любых изменений рекомендуемой процедуры окрашивания.

Табл. 2. Рекомендованный протокол окрашивания антителом CONFIRM anti-PR (1E2) 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 (гематоксилин)	Hematoxylin II, 4 минуты	Hematoxylin II, 4 минуты
Обработка после контрастного окрашивания	Bluing, 4 минуты	Bluing, 4 минуты

Табл. 3. Рекомендованный протокол окрашивания антителом CONFIRM anti-PR (1E2) 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

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ТКАНЕВЫЙ КОНТРОЛЬ

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 работы с реагентами и приборами, а не в качестве вспомогательного средства при постановке конкретного диагноза на основании тестовых образцов. Если не наблюдается положительного окрашивания положительных тканевых контролей, результаты окрашивания исследуемого образца следует считать недействительными.

При выполнении каждой процедуры окрашивания необходимо проводить анализ положительного тканевого контроля. CAP рекомендует помещать положительный тканевый контроль на предметное стекло с образцом, взятым у пациента.⁹ В качестве положительного контроля с антителом CONFIRM anti-PR (1E2) можно использовать слабopоложительную ткань карциномы молочной железы. Положительно окрашенные клетки или компоненты тканей (ядерное окрашивание опухолевых клеток) используются для подтверждения того, что применено антитело CONFIRM anti-PR (1E2) и прибор работал 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 методикой IHC.

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 ИHC.

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-PR (1E2) в отношении детекции PR, а также для индикации специфического фоновое окрашивания (ложноположительного окрашивания). Кроме того, разнообразные типы клеток, присутствующие в большинстве срезов тканей, могут использоваться лаборантом в качестве внутреннего отрицательного контроля для проверки рабочих характеристик антитела CONFIRM anti-PR (1E2). 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 VENTANA Antibody Diluent в той же пропорции, что и антисыворотку из первичных антител. В антителе CONFIRM anti-PR (1E2) сохраняется приблизительно 0,2 % эмбриональной телячьей сыворотки. Если добавить 0,2 % эмбриональной телячьей сыворотки в VENTANA Antibody Diluent, то полученная смесь также подойдет для использования в качестве неспецифического отрицательного контроля реагента. Время инкубации для реагента для 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 неспецифического связывания для других антител.

Верификация анализа

Перед началом использования данных антител для диагностики, а также при смене номера партии следует проверять специфичность антител путем окрашивания ряда образцов положительных и отрицательных тканей и известными рабочими характеристиками. См. процедуры контроля качества, описанные в этом разделе листа-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.^{16,17} 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 процедуры окрашивания наблюдается выпадение цветного осадка в местах локализации антигена, выявленных с помощью антитела CONFIRM anti-PR (1E2). Перед интерпретацией результатов квалифицированный врач-патологоанатом, имеющий опыт в области иммуногистохимических (ИHC) методик, должен оценить положительные и отрицательные контроли и качество окрашенного микропрепарата. Статус по рецептору прогестерона определяется по процентной доле окрашенных опухолевых клеток. Случай считается положительным по PR, если окрасились ядра не менее чем 1 % опухолевых клеток.⁹

Положительный тканевый контроль

Сначала необходимо исследовать положительный тканевый контроль, окрашенный антителом CONFIRM anti-PR (1E2), 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, заведомо слабopоложительную ткань карциномы молочной железы ($\geq 1\%$). Ядра опухолевых клеток должны быть положительными. Крайне важно считать положительным только ядерное окрашивание, чтобы избежать ложноположительной интерпретации. Можно использовать также нормальный эндометрий человека. В нормальном эндометрии окрашивание PR наблюдается в ядрах эндометриальных желез 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 PR-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.¹⁸

Ткань пациента

Взятые у пациента образцы, окрашенные антителом CONFIRM anti-PR (1E2), исследуются в последнюю очередь. Интенсивность положительного окрашивания следует оценивать в контексте неспецифического фоновое окрашивания реагентом для отрицательного контроля. PR может быть обнаружен в других новообразованиях, например опухолях яичника и эндометрия.¹⁹ 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

1. ИHC — это мультисистемная диагностическая процедура, которая требует специальной подготовки в области выбора подходящих реагентов и тканей, 14849RU Rev E

- 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 методиках фиксации и заливки 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.²⁰ 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.²¹
 - При использовании на этапах блокировки нормальные сыворотки, полученные из того же животного источника, что и вторичные антисыворотки, 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 С) или эндогенного биотина (примеры: печень, головной мозг, молочная железа, почка) в зависимости от используемого типа иммуноокрашивания.¹⁸
 - Как и при любом другом анализе методом ИHC, 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-PR (1E2), не исключает присутствия PR. 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 эстрогена.
- Положительное ядерное окрашивание антителами клона 1E2 наблюдалось в тканях миндалин.²² Использование антитела CONFIRM anti-PR (1E2) не показано для миндалин. Поэтому если в качестве отрицательного тканевого контроля используются ткани миндалин, их следует проверить, чтобы убедиться, что выбран случай отрицательного окрашивания.

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-PR (1E2) определялась путем окрашивания ряда образцов нормальных тканей человека. Результаты представлены в таблице 4. Положительное окрашивание имело ядерный характер во всех исследованных тканях, причем в одном случае ткань яичника вопреки ожиданиям дала отрицательный результат окрашивания. Наблюдалось положительное окрашивание тканей щитовидной железы, однако такие случаи выявлялись и ранее.²³ Положительное ядерное окрашивание антителами клона 1E2 наблюдалось в тканях миндалин.²²

Табл. 4. Чувствительность/Специфичность антитела CONFIRM anti-PR (1E2) определялась путем исследования фиксированных формалином и залитых в парафин нормальных тканей FFPE.

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	2/3	Толстая кишка	0/3
Поджелудочная железа	3/3	Печень	0/3
Паращитовидная железа	0/4	Слюнная железа	0/3
Гипофиз	3/3	Почка	0/3
Яичко	0/3	Предстательная железа	1/3
Щитовидная железа	0/5	Мочевой пузырь	0/5
Молочная железа ^a	4/4	Эндометрий	1/3
Селезенка	1/3	Шейка матки	8/8

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

^a Ткани включают фиброзно-жировую ткань.

Иммунореактивность антитела CONFIRM anti-PR (1E2) определялась путем окрашивания ряда образцов опухолевых тканей человека. Образцы считались PR-положительными, если в них наблюдалось окрашивание ядер не менее $\geq 1\%$ клеток инвазивной опухоли.

Табл. 5. Чувствительность/Специфичность антитела CONFIRM anti-PR (1E2) определялась путем исследования различных фиксированных формалином и залитых в парафин (FFPE) опухолевых тканей.

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)	1/1
Муцинозная аденокарцинома (яичники)	0/1
Нейроэндокринное новообразование (поджелудочная железа)	1/1
Аденокарцинома (поджелудочная железа)	0/1
Семинома (яички)	0/1
Эмбриональная карцинома (яички)	0/1
Медуллярная карцинома (щитовидная железа)	1/1
Папиллярная карцинома (щитовидная железа)	0/1
Протоковая карцинома in situ (молочная железа)	1/1
Инвазивная протоковая карцинома (молочная железа)	0/1
В-клеточная лимфома; неутонченная (селезенка)	0/1
Мелкоклеточная карцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (легкое)	0/1
Аденокарцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (пищевод)	0/1
Аденокарцинома (пищевод)	0/1

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Муцинозная аденокарцинома (желудок)	0/1
Аденокарцинома (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)	1/2
Светлоклеточная карцинома (матка)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (шейка матки)	1/1
Эмбриональная рабдомиосаркома (поперечно-полосатая мускулатура)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (поперечно-полосатая мускулатура)	0/1
Базальноклеточная карцинома (кожа)	0/1
Нейрофиброма (средостение)	1/1
Нейробластома (забрюшинное пространство)	1/1
Мезотелиома (брюшина)	0/1
Лимфома Ходжкина (лимфоузел)	0/1
Лимфома; неутонченная (лимфоузел)	0/2
В-клеточная лимфома, неутонченная (лимфоузел)	0/1
Уротелиальная карцинома (мочевой пузырь)	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 PR с помощью антитела CONFIRM anti-PR (1E2) и может приводить к получению ложноотрицательных результатов.

Прецизионность приборов BenchMark XT и BenchMark ULTRA

В рамках исследования повторяемости окрашивалось шесть отдельных образцов тканей. Из шести образцов в двух экспрессия PR была высокой, в двух — низкой, и еще два образца были признаны PR-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-PR (1E2) 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-PR (1E2) как на приборе BenchMark XT, так и на приборе BenchMark ULTRA составила 100 % для всех положительных тканей по всем шести случаям.

Для исследования промежуточной прецизионности между испытаниями в разные дни четыре препарата каждого образца окрашивались антителом CONFIRM anti-PR (1E2) и один препарат каждого образца окрашивался антителом 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-PR (1E2) как на приборе BenchMark XT, так и на приборе BenchMark ULTRA составила 100 % для всех положительных тканей по всем шести образцам.

С целью исследования промежуточной прецизионности между приборами BenchMark XT по 4 препарата каждого из шести образцов окрашивались антителом CONFIRM anti-PR (1E2) на трех разных приборах BenchMark XT. Один препарат каждого образца окрашивался антителом CONFIRM Negative Control Rabbit Ig. Промежуточная прецизионность между приборами для антитела CONFIRM anti-PR (1E2) на трех приборах BenchMark XT составила 100 % для всех шести образцов.

С целью исследования промежуточной прецизионности между приборами BenchMark ULTRA по 4 препарата каждого из шести образцов окрашивались антителом CONFIRM anti-PR (1E2) на трех разных приборах BenchMark ULTRA. Один препарат каждого образца окрашивался антителом CONFIRM Negative Control Rabbit Ig. Промежуточная прецизионность между приборами для антитела CONFIRM anti-PR (1E2) на трех приборах BenchMark ULTRA составила 100 % для всех шести образцов.

Все исследования воспроизводимости соответствовали критериям приемлемости для прохождения испытаний.

Межлабораторная воспроизводимость

Исследование межлабораторной воспроизводимости результатов для продукта CONFIRM anti-PR (1E2) Antibody 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 MIEW 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) — определялась процентная доля окрашенных опухолевых клеток. Образец считался PR-положительным, если в нем наблюдалось окрашивание ядер не менее 1 % клеток инвазивной опухоли.⁹

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-PR (1E2) составили 99.7 % и 99.1 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора MIEW; 98.6 % и 95.4 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью набора ultraView; 99.4 % и 98.4 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью набора MIEW; и 97.4 % и 91.3 %, 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-PR (1E2) составили 99.7 % и 99.1 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью MIEW; 98.5 % и 95.5 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью ultraView; 99.3 % и 98.3 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью MIEW; и 97.0 % и 90.8 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью ultraView.

При определении прецизионности между экспертами показатели e APA и ANA для клинической оценки CONFIRM anti-PR (1E2) составили 99.7 % и 99.1 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с помощью MIEW; 98.6 % и 95.6 %, соответственно, на приборе BenchMark ULTRA при детекции с

помощью ultraView; 99.3 % и 98.3 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью MIEW; и 98.6 % и 95.1 %, соответственно, на приборе BenchMark XT при детекции с помощью ultraView.

При исследовании прецизионности между платформами для разных приборов BenchMark ULTRA и BenchMark XT показатели APA и ANA составили 99.5 % и 98.7 %, соответственно, для детекции с помощью набора MIEW и 98.0 % и 93.9 %, соответственно, для детекции с помощью набора ultraView.

При исследовании прецизионности в рамках одной платформы показатели APA и ANA составили 98.7 % и 96.4 %, соответственно, для прибора BenchMark ULTRA и 97.4 % и 92.6 %, соответственно, для прибора BenchMark XT.

Сравнение MIEW DAB Detection Kit и ultraView Universal DAB Detection Kit при использовании антител CONFIRM anti-PR (1E2).

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) использовались для проведения сравнительного исследования детекции на двух приборах (BenchMark XT и BenchMark ULTRA) с применением наборов для детекции MIEW DAB Detection Kit и ultraView Universal DAB Detection Kit. В рамках этого исследования проводился анализ ста девяносто девяти образцов тканей. Из этих образцов приблизительно половину составляли положительные и наполовину отрицательные (результаты зависели от количества окрашенных опухолевых клеток). Окрашенные препараты оценивались врачами-патологоанатомами, которые определяли процент окрашенных опухолевых клеток. Образец считался PR-положительным, если в нем наблюдалось окрашивание ядер не менее 1 % клеток опухоли.

Показатели морфологической приемлемости и приемлемости фонового окрашивания составляли 100 % для обоих наборов для детекции, за исключением использовавшегося на приборе BenchMark ULTRA набора ultraView Universal DAB Detection Kit, для которого показатель приемлемости фонового окрашивания составил 99.5 %. Данные прямого сравнения наборов для детекции по положительным и отрицательным результатам клинической оценки для каждой платформы представлены в Табл. 6 для прибора BenchMark ULTRA и в Табл. 7 для прибора BenchMark XT.

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

ultraView Universal DAB Detection Kit	MIEW DAB Detection Kit		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный	94	11	105
Отрицательный	2	86	88
Всего	96	97	193
	n/N (95 % CI)		
Процент совпадения положительных результатов	94/96	97.9 (92.7–99.4)	
Процент совпадения отрицательных результатов	86/97	88.7 (80.8–93.5)	
Общий процент совпадения	180/193	93.3 (88.8–96.0)	

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

ultraView Universal DAB Detection Kit	MIEW DAB Detection Kit		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный	91	14	105
Отрицательный	2	86	88

ultraView Universal DAB Detection Kit	MIEW DAB Detection Kit		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Всего	93	100	193
	n/N	% (95 % CI)	
Процент совпадения положительных результатов	91/93	97.8 (92.5–99.4)	
Процент совпадения отрицательных результатов	86/100	86.0 (77.9–91.5)	
Общий процент совпадения	177/193	91.7 (87.0–94.8)	

Уровень совпадения результатов клинической оценки при использовании разных наборов для детекции для обоих приборов был выше 90 %, а именно 93.3 % (n=193) и 91.7 % (n=193), для приборов BenchMark ULTRA и BenchMark XT, соответственно. Показатели совпадения результатов оценки степени окрашивания для ultraView Universal DAB Detection Kit в сравнении с MIEW DAB Detection Kit составили 90.2 % (n=193) и 85.5 % (n=193), соответственно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Сравнение антител CONFIRM anti-PR (1E2) с FLEX anti-PR (PgR 636).

Проводилось рандомизированное многоцентровое исследование с участием большого количества экспертов с целью сравнения качества окрашивания антителом CONFIRM anti-PR (1E2) на приборах BenchMark ULTRA и BenchMark XT в сравнении с антителом Dako FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human Progesterone Receptor Clone PgR 636 Ready-To-Use (FLEX anti-PR (PgR 636)) на Dako Autostainer Plus. На приборах BenchMark IHC/ISH эндогенный биотин блокировался с помощью VENTANA Endogenous Biotin Blocking Kit. Детекция антител осуществлялась с помощью MIEW DAB Detection Kit. На платформе Dako детекция антител осуществлялась с помощью EnVision Flex (детекция при High pH). Приблизительно 120 отрицательных и 216 положительных образцов 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-PR (1E2) на приборе BenchMark ULTRA, антителом CONFIRM anti-PR (1E2) на приборе BenchMark XT и антителами FLEX anti-PR (PgR 636) на приборе Dako Autostainer Plus. Окрашенные препараты оценивались врачами-патологоанатомами, которые определяли процент окрашенных опухолевых клеток. Образец считался PR-положительным, если в нем наблюдалось окрашивание ядер не менее $\geq 1\%$ клеток инвазивной опухоли.⁹

Табл. 8. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) на приборе BenchMark ULTRA в сравнении с антителом FLEX anti-PR (PgR 636) на приборе Dako Autostainer Plus.

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2)	FLEX anti-PR (PgR 636)		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный:	200	7	207
Отрицательный:	9	104	113
Всего:	209	111	320
	n/N	% (95 % CI)	

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2)	FLEX anti-PR (PgR 636)		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительная процентная со- гласованность	200/209	95.7 (92.0–97.7)	
Отрицательная процентная со- гласованность	104/111	93.7 (87.6–96.9)	
Общая процентная согласованность	304/320	95.0 (92.0–96.9)	

Табл. 9. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) на приборе BenchMark XT в сравнении с антителом FLEX anti-PR (PgR 636) на приборе Dako Autostainer Plus.

Антитело CONFIRM anti-PR (1E2)	FLEX anti-PR (PgR 636)		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный:	186	9	195
Отрицательный:	18	100	118
Всего:	204	109	313
	n/N	% (95 % CI)	
Положительная процентная согласованность	186/204	91.2 (86.5–94.3)	
Отрицательная процентная согласованность	100/109	91.7 (85.0–95.6)	
Общая процентная согласованность	286/313	91.4 (87.7–94.0)	

Для окрашивания антителом CONFIRM anti-PR (1E2) на приборах BenchMark ULTRA и BenchMark XT в сравнении с антителом FLEX anti-PR (PgR 636) на приборе Dako Autostainer Plus показатели совпадения положительных результатов, совпадения отрицательных результатов и общий процент совпадения (для всей совокупности исследовательских центров) были выше 90 %.

Табл. 10. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) на приборе BenchMark ULTRA в сравнении с антителом CONFIRM anti-PR (1E2) на приборе BenchMark XT.

Прибор BenchMark ULTRA	Прибор BenchMark XT		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Положительный:	184	12	196
Отрицательный:	6	105	111
Всего:	190	117	307
	n/N	% (95 % CI)	
Положительная процентная согласованность	184/190	96.8 (93.3–98.5)	

Прибор BenchMark ULTRA	Прибор BenchMark XT		
	Положительный	Отрицательный	Всего
Отрицательная процентная согласованность	105/117	89.7 (82.9–94.0)	
Общая процентная согласованность	289/307	94.4 (90.9–96.3)	

Для окрашивания антителом CONFIRM anti-PR на приборе BenchMark ULTRA в сравнении с прибором BenchMark XT показатели совпадения положительных результатов, совпадения отрицательных результатов и общий процент совпадения были выше 89 %.

Показатели морфологической приемлемости для всех препаратов, окрашивание которых выполнялось в рамках этого исследования, составили 99.7 % (95 % C.I. 98.3 %–99.9 %) на приборе BenchMark ULTRA и 96.1 % (95 % C.I. 93.5 %–97.7 %) на приборе BenchMark XT. Показатели приемлемости фоновое окрашивание составили 99.4 % (95 % C.I. 97.9 %–99.8 %) на приборе BenchMark ULTRA и 95.2 % (95 % C.I. 92.4 %–97.0 %) на приборе BenchMark XT.

ПОИСК И УСТРАНЕНИЕ НЕИСПРАВНОСТЕЙ

- 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.
- 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.
- При избыточном фоновом окрашивании возможно присутствие больших количеств эндогенного биотина. Следует включить в процедуру этап блокировки биотина.
- Если парафин удален не полностью, повторите процедуру депарафинизации.
- Если окрашивание специфическими антителами слишком интенсивное, повторите цикл, сокращайте время инкубации с первичными антителами на 4-минуты, пока не будет достигнута нужная интенсивность окрашивания.
- Если срезы ткани смываются с предметного стекла, проверьте предметные стекла и убедитесь, что они имеют положительный заряд.
- Способы устранения проблем см. в разделе «Позатная процедура» в руководстве пользователя прибора или обратитесь к представителю региональной службы поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Kariagina A, Aupperlee MD, Haslam SZ. Progesterone receptor isoform functions in normal breast development and breast cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2008;18(1):11-33.
- Grimm SL, Hartig SM, Edwards DP. Progesterone Receptor Signaling Mechanisms. *J Mol Biol*. 2016;428(19):3831-3849.
- Tanos T, Rojo L, Echeverria P, et al. ER and PR signaling nodes during mammary gland development. *Breast Cancer Res*. 2012;14(4):210.
- Torre LA, Islami F, Siegel RL, et al. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(4):444-457.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019.
- 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.
- Swaby RF, Sharma CG, Jordan VC. SERMs for the treatment and prevention of breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(3):229-239.

- Horwitz KB, McGuire WL. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science*. 1975;189(4204):726-727.
- 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.
- Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):1973-1979.
- Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10(8):1284-1291.
- Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
- Occupational Safety and Health Standard: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
- 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.
- Roche PC, His ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances*. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
- College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2010.
- 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.
- Nadji M, Morales AR. Immunoperoxidase: part 1. The technique and its pitfalls. *Lab Med*. 1983;14:767.
- Press MF, Greene GL. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progesterone receptor. *Endocrinology*. 1988;122(3):1165-1175.
- Herman GE, Elfont EA. The taming of immunohistochemistry: the new era of quality control. *Biotech Histochem*. 1991;66(4):194-199.
- 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.
- Guadagno E, De Rosa G, Nappi O. A National Quality Assurance Program for Breast Immunohistochemistry: An Italian Perspective. *Pathologica*. 2018;110(2):83-91.
- Money SR, Muss W, Thelmo WL, et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptors in human thyroid. *Surgery*. 1989;106(6):975-8.

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

Добавления, удаления или замены указаны на панели изменений в области поля страницы.

© 2021 Ventana Medical Systems, Inc.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

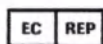


Ventana Medical Systems, Inc.
1910 E. Innovation Park Drive
Tucson, Arizona 85755
USA

+1 520 887 2155

+1 800 227 2155 (USA)

www.roche.com



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany

+800 5505 6606



0123

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2), CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Primary Antibody, CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2), CONFIRM anti-PR (1E2), reagent, антитело)

Специфичность назначения для обращения на территории РФ

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов предназначено для использования в лаборатории с целью качественной детекции антигена рецептора прогестерона (PR) в фиксированных формалином и залитых в парафин срезах тканей на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark IHC/ISH с использованием наборов для детекции VENTANA и дополнительных реагентов. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) нацелено против эпитопа, присутствующего в белке рецептора прогестерона человека, который находится в ядре PR-положительных здоровых и опухолевых клеток. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) предназначено для использования в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов терапии карциномы молочной железы.

Интерпретация результатов анализа 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 клинично-диагностических лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики in vitro (IVD).

Комплект поставки

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-PR (1E2), следует окрасить еще один препарат* с помощью CONFIRM Negative Control Rabbit Ig для оценки фонового окрашивания.

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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody стабилен максимально 24 месяца с даты производства. Дату производства см. на упаковке.

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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 антител CONFIRM anti-PR (1E2)» 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 тканей.

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

Показания к применению

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) для диагностики in vitro на иммуногистохимических автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов предназначено для использования в лаборатории с целью качественной детекции антигена рецептора прогестерона (PR) в фиксированных формалином и залитых в парафин срезах тканей на иммуногистохимических автоматических серии BenchMark IHC/ISH с использованием наборов для детекции VENTANA и дополнительных реагентов. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) нацелено против эпитопа, присутствующего в белке рецептора прогестерона человека, который находится в ядре PR-положительных здоровых и опухолевых клеток. Антитело CONFIRM anti-PR (1E2) предназначено для использования в качестве вспомогательного средства при лечении, прогнозировании развития, а также прогнозировании результатов терапии карциномы молочной железы.

Интерпретация результатов анализа 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2)

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. Клинический статус

Клинический статус	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 PR как «низкой положительной» или «высокой положительной» применяется только при разработке и валидации данного антитела.

Таблица 2.1 Алгоритм оценки процента окрашивания опухолевых клеток антителом CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2).

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

Морфология тканей, окрашенных CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2), должна сохраняться как минимум у 85% окрашенных образцов.

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) должно оцениваться в соответствии с критериями, приведенными в Таблице 4.

Таблица 4. Критерии неспецифического фоновое окрашивания CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2)

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-Progesterone Receptor (PR) (1E2).

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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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 селезенки, яичника, толстой кишки, молочной железы, почки, миндалин, легкого, сердца, головного мозга, надпочечника, щитовидной железы, тонкого кишечника, толстого кишечника, фиброзной ткани, кожи, яичка, желудка, предстательной железы, матки) с применением ultraVIEW Universal DAB Detection Kit (Система визуализации ultraVIEW Universal DAB) на приборе VENTANA BenchMark XT. По одному срезу ткани из каждого массива 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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) (дополнение)

Исследования прецизионности для антитела CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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 испытаниями на приборах VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark ULTRA (межприборная воспроизводимость) все шесть образцов окрашивали антителом CONFIRM anti-PR (1E2) на трех приборах VENTANA BenchMark XT и на трех приборах VENTANA BenchMark ULTRA. По

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

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

V1.0

одному предметному стеклу из каждого образца окрашивали отрицательным контролем Rabbit Ig (Confirm Neg. Contr. Rabbit Ig).

Межлабораторная воспроизводимость (дополнение)

Исследование межлабораторной воспроизводимости результатов для продукта Антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) проводилось с использованием 14 препаратов* тканей рака молочной железы (8 положительных (высокая экспрессия PR), 2 слабopоложительных (низкая экспрессия PR) и 4 отрицательных (отрицательная экспрессия PR)), на 3 приборах VENTANA BenchMark XT и 3 приборах VENTANA BenchMark ULTRA с использованием ultraVIEW Universal DAB Detection Kit (Системы визуализации ultraVIEW Universal DAB) и iVIEW DAB Detection Kit (Системы визуализации iVIEW DAB) в 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».

Упаковка

CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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 автоматических 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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

Температурные ограничения



CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

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

V1.0

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»

Маркировка картонной упаковки

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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

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

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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 05277990001 (790-2223)

Первичное кроличье моноклональное антитело CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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 05278392001 (790-4296)

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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, варианты исполнения на 50, 250 тестов с истекшим сроком годности или использованные дозаторы, а также отходы, использованные реагенты, 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody предназначено для использования со следующими иммуноштейнерами автоматическими серии VENTANA BenchMark:

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

- BenchMark ULTRA (Иммуноштейнер 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) 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 окраске 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-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody для качественного иммуногистохимического обнаружения антигена рецептора прогестерона (PR) 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, 01 октября 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. Миссерриан

(Sarah D. Misserrian)

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: 01 октября 2021 г.

/подпись/

Селина Б. Бибер (Celina B. Bieber)

Старший специалист отдела нормативно-правового регулирования

Международное нормативно-правовое регулирование

ЛИТЕРАТУРА

1. Карягина А., Опперли М.Д., Хаслам С.З. Функции изоформ рецептора прогестерона при нормальном развитии молочной железы и раке молочной железы. Критические обзоры экспрессии эукариотических генов, 2008 г.; 18(1): 11–33 (Kariagina A, Aupperlee MD, Haslam SZ. Progesterone receptor isoform functions in normal breast development and breast cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2008;18(1):11-33).
2. Гримм С.Л., Хартиг С.М., Эдвардс Д.П. Механизмы передачи сигналов рецепторов прогестерона. Журнал молекулярной биологии, 2016 г.; 428(19): 3831–3849 (Grimm SL, Hartig SM, Edwards DP. Progesterone Receptor Signaling Mechanisms. *J Mol Biol.* 2016;428(19):3831-3849).
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. 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).
5. 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).
6. 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).
7. 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).
8. Хорвиц К.Б., Макгуайр В.Л. Прогнозирование ответа на эндокринную терапию при раке молочной железы человека: гипотеза. Наука, 1975 г.; 189(4204): 726–727 (Horwitz KB, McGuire WL. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. *Science.* 1975;189(4204):726-727).
9. 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).
10. Барду В.Дж., Арпино Г., Элледж Р.М. и соавт. Статус рецепторов прогестерона значительно улучшает прогноз результатов в сравнении с использованием только статуса рецепторов эстрогена при адъювантной эндокринной терапии согласно двум крупным базам данных о раке молочной железы. Журнал клинической онкологии, 2003 г.; 21(10): 1973–1979 (Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1973-1979).

11. Равдин П.М., Грин С., Дорр Т.М. и соавт. Прогностическая значимость уровней рецепторов прогестерона у эстроген-рецептор-положительных пациентов с метастатическим раком молочной железы при лечении тамоксифеном: результаты проспективного исследования Юго-Западной онкологической группы. Журнал клинической онкологии, 1992 г.; 10(8): 1284–1291 (Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10(8):1284-1291).
12. 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).
13. 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 Standard: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register).
14. 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).
15. Рош П.К., Хис 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, His ED. Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002).
16. Программа аккредитации лабораторий Коллегии американских патологов. Контрольный перечень по патологической анатомии, 2010 г. (College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2010).
17. 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).
18. Наджи М., Моралес А.Р. Иммунопероксидаза: часть I. 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).
19. Пресс М.Ф., Грин Г.Л. Локализация рецептора прогестерона с помощью моноклональных антител к рецептору прогестина человека. Эндокринология, 1988 г.; 122(3): 1165–1175 (Press MF, Greene GL. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to the human progestin receptor. Endocrinology. 1988;122(3):1165-1175).
20. 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).
21. Омата М., Лью С.Т., Ашкавай 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).
22. Гуаданьо Э., Де Роса Г., Наппи О. Национальная программа обеспечения качества иммуногистохимического исследования молочной железы: перспектива в Италии. Патология, 2018 г.; 110(2): 83–91 (Guadagno E, De Rosa G, Nappi O. A National Quality Assurance Program for Breast Immunohistochemistry: An Italian Perspective. Pathologica. 2018;110(2):83-91).

23. Мани С.Р., Мусс В., Тельмо В.Л. и соавт. Иммуноцитохимическая локализация рецепторов эстрогена и прогестерона в щитовидной железе человека. Хирургия, 1989 г.; 106(6): 975–8 (Money SR, Muss W, Thelmo WL, et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptors in human thyroid. Surgery. 1989;106(6):975-8).

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 Диагностикс ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

Германия

(Sandhofer Strasse 116

D-68305 Mannheim

Germany)

+800 5505 6606

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.

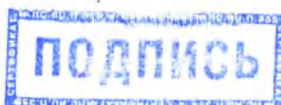
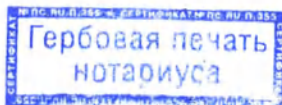
Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

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

12-4178

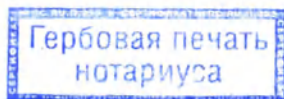
Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



В.А. Король

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

В.А. Король



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 08/62-н/77- 2021-

Уплачено за совершение нотариального действия: 12-4180
1440 руб.

В.А. Король



д

Всего пронумеровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 224 лист(-а,-ов)

д

