

## Kullanım Talimatları - MammaPrint FFPE Mikro Dizin

### Giriş

MammaPrint testi, meme kanseri hastaları için klinik sonucun öngörülmesine yönelik bir gen ifadesi profilidir. Bir tümörün doğal seyirinin, onun altta yatan düzenleyici gen yolları tarafından belirlendiği; dolayısıyla standart klinik patolojiye ek olarak gen ifadesi profillerinin, prognozu ve tedaviye yanıtı daha doğru bir şekilde öngörebileceği mantığıyla geliştirilmiştir.

MammaPrint gen imzası, tedavi edilmemiş primer meme tümörü örneklerindeki 25.000 genin genom çapında analizinin yapılması ve 5 yıl içinde uzak metastazı olmayan hastalar ile uzak metastazı olan hastaların gen aktivitesi profillerinin karşılaştırılması sonucunda, tarafsız bir yaklaşım kullanılarak belirlenmiştir. Bunun sonucunda, metastaz gelişme riski yüksek olan hastalar ile uzun vadeli uzak metastaz riski, sistemik tedavinin neredeyse hiç mutlak klinik fayda sağlayamayacağı kadar düşük olan hastaları ayırt edebilen 70 genli bir profil elde edilmiştir. <sup>(1,2)</sup>

**Nüks riski:** MammaPrint testi, meme tümörü örneklerinden izole edilen RNA'yı özel cam mikro dizin lamalarının üzerinde teste tabi tutarak bir doku örneğindeki 70 spesifik genin ifadesini analiz eder. Ardından bu ifade profili, meme kanserinin nüks etmesi açısından hastanın Yüksek veya Düşük Riskli kategorilerinde sınıflandırılması için tescilli bir algoritmada kullanılır.

### ***Kullanım Amacı***

MammaPrint® FFPE, hastanın 5 yıl içinde uzak metastaz geliştirme riskinin değerlendirilmesi için formalinle fikse edilmiş parafine gömülü (FFPE) meme kanseri doku örneklerinden elde edilen gen ifadesi profili kullanılarak Agendia Tanı Hizmeti Laboratuvarı'nda gerçekleştirilen niteliksel, otomatik olmayan bir in vitro tanılama testidir.

Test, lenf nodu negatif olan veya lenf nodu pozitif olup en fazla 3 pozitif nodu bulunan, tümör boyutu 5,0 cm veya daha küçük olan Evre I, Evre II veya Evre III kadın meme kanseri hastaları için gerçekleştirilir. MammaPrint® FFPE sonucu, diğer klinikopatolojik faktörlerle birlikte yalnızca prognostik bir belirteç olarak hekimler tarafından kullanım için endikedir.

### ***Hedef Kullanıcı***

MammaPrint FFPE mikro dizinin, meme kanseri hastasına sağlık hizmeti sağlayan bir kişi tarafından talep edilmesi amaçlanmaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcısı, MammaPrint FFPE mikro dizin testini talep ederek Agendia'dan Agendia Tanı Hizmeti Laboratuvarı'nda örnek üzerinde test gerçekleştirilmesini talep etmiş olur.

### ***Test Prensipleri***

Analiz, çeşitli otomatik olmayan prosellere dayanır: RNA'nın FFPE meme kanseri dokusu kesitlerinden izole edilmesi; RNA'nın revers transkripsiyonu sonucunda cDNA'nın elde edilmesi; cDNA'nın çoğaltılması ve etiketlenmesi; çoğaltılmış ve etiketlenmiş cDNA'nın diagnostik mikro dizine hibritleştirilmesi; diagnostik mikro dizinin yıkanıp taranması ve veri toplama (özellik çıkarımı); nüks riskinin hesaplanması ve belirlenmesi (MammaPrint).

MammaPrint analizi, bir doku örneğindeki belirli genlerin gen aktivitesini belirlemek için tasarlanmıştır. Sonuç, bir ifade profilidir ya da örneğin "parmak izi"dir. Bu ifade profili kullanılarak MammaPrint İndeksi hesaplanır ve örneğin moleküler prognoz profili belirlenir (Düşük Risk, Yüksek Risk).

### ***Uyarılar ve Önlemler***

Talep formundaki hasta kimliği, laboratuvar prosesinde örnekle doğru bir şekilde eşleştirilmesi gereken dâhilî bir tanımlayıcı oluşturan LIMS sistemindeki örnek kimliğiyle doğru bir şekilde eşleşmelidir.

Test talep formunu doğru bilgilerle doldurun.

MammaPrint testi için seçilen örnek; kadın meme kanseri, erken evre ve en az %30 tümör hücresi dâhil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere kullanım amacı popülasyonu kriterlerine uygun olmalıdır.

MammaPrint sonuçları, standart klinikopatolojik faktörlerin yanı sıra hekimler tarafından prognostik bir belirteç olarak kullanım için endikedir. Test, hastalığın sonucunu belirlemek için tasarlanmamıştır ve bireysel hastaların tedaviye yanıtını göstermez veya buna ilişkin imada bulunmaz.

MammaPrint Düşük Risk sonucu, beş yıl içinde uzak nüksün gerçekleşmeyeceğini garanti etmez. Benzer şekilde, Yüksek Risk sonucu da uzak nüksün gerçekleşeceğini garanti etmez. Test sonuçları, klinikopatolojik faktörlerle bağlantılı olarak kullanılmalıdır.

### ***Prosedür a) Hasta seçimi***

Östrojen reseptörü durumundan (ER+/-) bağımsız olarak tümör boyutu  $\leq 5,0$  cm olan lenf nodu negatif ve lenf nodu pozitif (en fazla 3 pozitif nod) Evre I, Evre II veya Evre III meme kanseri tanısı konulan kadın hastalar uygundur.

### ***b) Örneklerin Toplanması, Kaydedilmesi ve Nakliyesi.***

Örneğin toplanması, taşınması ve hazırlanmasına ilişkin koşullar, kullanım talimatları aracılığıyla müşteriye sunulur: M-ROW067. Bu kite aşağıdakiler dâhildir:

- 10 mikroskop lamı
- 2 beşli lam taşıyıcı
- Küçük ve geniş fermuarlı plastik çanta
- Örnek alım talimatları
- Test Talep Formu
- Barkod etiketlerinin bulunduğu etiket sayfası
- Nakliye materyalleri

Örnek kaydı, siparişi veren sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından bildirimle başlatılır. Bu bildirim (Test Talep Formu), çevrimiçi müşteri portalı veya Agendia'nın ilişkili tüm örnek ve hasta bilgilerini kaydettiği diğer iletişim kanalları aracılığıyla sunulabilir. TRF, sadece tek hasta kullanımı içindir. Örnek, siparişi veren sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından, ortam sıcaklığında olacak şekilde, sağlanan kurye taşıma malzemeleri kullanılarak doğrudan Agendia Tanı Hizmeti Laboratuvarı'na gönderilir.

### ***c) Agendia'da Örnek analizi***

Müşteriler tarafından cam lamalar üzerinde sağlanan veya standart bir mikrotom kullanılarak FFPE tümör bloklarından hazırlanan FFPE tümör kesitleri kullanılır. Total RNA, ticari olarak kullanıma sunulan standart izolasyon

kiti kullanılarak doku kesitlerinden elde edilir. RNA örneği, siyanin-CTP/dUTP floresan boya ile saflaştırılır, çoğaltılır ve etiketlenir.

RNA/cDNA örneği, özel olarak tasarlanan diagnostik mikro dizin (8'li paket, Agilent Technologies) üzerinde hibritleştirilmiştir. Agilent mikro dizin tarayıcısı, diagnostik mikro dizini taramak için kullanılır ve sonuç, bir tarama dosyasıdır (TIFF). Bu dosya, Agilent Özellik Çıkarma Yazılımı tarafından kullanılır. Özellik Çıkarma Yazılımı, kontrol özelliklerini, normalizasyon özelliklerini ve raportör gen özelliklerini tanımlamak için bir şablon olarak diagnostik mikro dizin çip tasarımı dosyasına karşılık bireysel özelliklerin ilgili floresan yoğunluklarını belirleyerek tarama dosyasını (TIFF) analiz eder. Özelliklerin floresan yoğunlukları, özel genlerin ifadesi için bir ölçümdür.

#### **d) Veri Analizi**

Veri analizi, MammaPrint İndeksi'ni hesaplayan ve örneğin moleküler prognoz profilini (Düşük Risk, Yüksek Risk) belirleyen MammaPrint algoritmasına göre gerçekleştirilir. O'ın üzerindeki bir MammaPrint indeks değerinin olduğu örnekler Düşük Risk olarak sınıflandırılır ve O'ın altındaki veya O'a eşit bir değere sahip örnekler, Yüksek Risk olarak sınıflandırılır.

Bir örneğin MammaPrint İndeksi, MammaPrint sonucunun sınıflandırma doğruluğunun %90'ın altında olduğu ancak %50'den düşük olmadığı (ör. sınırdaki örnek)  $>-0,05$  ile  $<0,05$  MPI arasındaki sınıflandırma eşiği yakınında önceden tanımlanmış bir alana girebilir.

Doğru analitik sonucu elde etmek adına Kapsamlı Kalite Kontrolleri ( $>25$ ) uygulanır. Kalite Kontrolleri, sonuçla birlikte Laboratuvar Direktörü tarafından dâhil olarak incelenir ve onaylanır.

#### **e) Raporlama**

Sipariş edilen her MammaPrint FFPE mikrodizin testi için siparişi veren sağlık hizmeti sağlayıcısına Hasta Raporu ve Sonuç Özeti gönderilir. Hastaların kişisel verileri konusunda lütfen Agendia'nın Gizlilik Politikasında yer alan veri işleme şartlarımıza bakın.

#### **Prosedürün Sınırları**

MammaPrint yalnızca kadın meme kanseri tümörü dokusu ile kullanım için doğrulanmıştır. Diğer örnek türlerinin test edilmesi durumunda hatalı sonuçlar ortaya çıkabilir ya da hiçbir sonuç alınamayabilir. Güvenilir sonuçlar, yeterli örnek toplanmasına ve taşıma prosedürlerine bağlıdır.

MammaPrint özellikle invaziv duktal karsinom veya lobüler karsinom tümörleri için doğrulanmıştır. Diğer örnek türlerinin test edilmesi (ör. lenf nodları) konusunda değerlendirme yapılmamıştır.

#### **Beklenen Değerler**

MammaPrint sonucu, ikili bir sonuç olarak sunulur ve nüks açısından "Düşük Risk" veya "Yüksek Risk" olarak kategorilere ayrılır. Bir örneğin prognostik profili, MammaPrint İndeksi'nin (MPI)  $-1,000$  ile  $+1,000$  arasındaki bir ölçekte hesaplanmasıyla belirlenir.

Diğer tüm testlerde olduğu gibi, bizim testimizin de belirlenmiş bir sınıflandırma eşiği bulunmaktadır. MammaPrint'te olabilecek en yüksek hassasiyete ulaşmak üzere Düşük ve Yüksek Risk için eşik sıfır olarak belirlenmiştir ve  $0,000$ 'ın altındaki değerler Yüksek Risk,  $0,000$  veya daha yüksek değerler ise Düşük Risk olarak

sınıflandırılmaktadır. Genel ortalama MPI doğruluğu %98,5'dir ve 0,1685'in altındaki veya 0,168'in üzerindeki skorların doğruluğu %99'dan yüksektir.

#### "Sınırdaki" MPI değerleri

MammaPrint'in teknik doğruluğu son derece yüksek olmakla birlikte, MPI değeri sıfır eşliğine çok yakın olan örneklerin doğruluk yüzdesi, eşikten daha uzakta olan örneklerle kıyasla biraz daha düşüktür. Özellikle sıfır eşliğinin çevresinde, sınır bölgesi olarak da adlandırılan  $>-0.05$  ile  $<0.05$  MPI arasında test doğruluğu %90'ın altında düşmektedir. Örneğin, MPI'nın 0,04 olması durumunda MP sonucunun pozitif aralıkta (Düşük Risk) olma olasılığı %86, negatif aralıkta (Yüksek Risk) olma olasılığı ise %14'tür. MPI değerleri "sınır" bölgesinin dışında olan örneklerin ortalama doğruluğunun %99'dan fazla olduğu unutulmamalıdır.

### **Performans Özellikleri**

MammaPrint için incelenen performans özellikleri şunlardır: kesinlik, yeniden üretilebilirlik, eşitlik, hassasiyet, özgüllük, Saptama Sınırı ve doğruluk.

#### MammaPrint

##### *Analitik performans*

MammaPrint'in kesinliği ve tekrar edilebilirliği, Agendia'nın Hollanda ve ABD'deki Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri (CLIA) sertifikalı iki laboratuvarında bağımsız bir laboratuvarlar arası çalışmayla değerlendirilmiştir. <sup>(3)</sup> MammaPrint'in analitik performansına göre bir örneğin Yüksek Risk veya Düşük Risk olarak sınıflandırılma kesinliği %97,3, ölçümün tekrar edilebilirliği ise %97,8'dir. <sup>(3)</sup> Yeniden üretilebilirlik, 300'ün üzerinde kontrol örneğinde ölçülmüş ve %99 olarak belirlenmiştir. <sup>(4)</sup> Performans özellikleri, aşağıda listelenen çalışmalara ve makalelere dayanır.

##### *Klinik Doğrulama*

Sonuçlar, meme tümörlerindeki 70 genli moleküler prognoz profili<sup>(1)</sup> için önceden yayınlanan verilere dayanır. İyi sonuçlu hastalar Düşük Riskli olarak sınıflandırılır (yani en az 5 yıl içinde hiçbir uzak metastaz yok). Daha kötü sonuçlu hastalar Yüksek Riskli olarak sınıflandırılır (yani 5 yıl içinde uzak metastaz olasılığı daha yüksek). Sayısal MammaPrint İndeks değeri sağlanır.

MammaPrint, destekleyici tedavi olmadan, lenf nodu negatif olan özellikle Avrupalı hastalarda bir gen ifadesi profilinde primer tümörün biyolojisini yakalamak için geliştirilmiştir. <sup>(1,2)</sup> Ocak 2013'te prospektif, gözleme dayalı RASTER çalışmasının 5 yıllık sonuçları yayınlanmıştır<sup>(4)</sup>. Bu etki çalışması, 18-61 yaş arası, pT1 ve pT2, lenf nodu negatif, ER+/-, HER2 +/- olan 427 erken evre meme kanseri hastasında destekleyici tedavi için hekim-hasta kararı öncesinde MammaPrint taze doku testinin gerçekleştirildiği ve raporlandığı "türünün ilk örneği" biyobelirteç merkezli bir araştırmaydı. Hastalar, ilgili tüm klinikopatolojik faktörler ve MammaPrint imza sonuçları göz önünde bulundurularak uygulama standardı yönergelerine uygun şekilde tedavi edilmiştir.

Ardından RASTER hastalarının FFPE dokusunda MammaPrint de gerçekleştirilmiştir. MammaPrint sonuçları, 5 yıllık sonuç verileri bulunan 345 eşlenmiş yeni örnek ve FFPE RASTER örneği kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hastanın MammaPrint testi sonucu dışında hiçbir eş değişken göz önünde bulundurulmadığında, MammaPrint FFPE tarafından "Düşük Risk" olarak sınıflandırılan hastalarda (71 destekleyici tedavi gören ve 108 destekleyici tedavi görmeyen hasta) 5 yıl içinde kanserin nüks etme olasılığının %1,3 (%95 GA 0-3,1) olduğu görülmüştür<sup>(5)</sup>.

MammaPrint FFPE tarafından “Yüksek Risk” olarak sınıflandırılan hastalarda (145 destekleyici tedavi gören ve 21 destekleyici tedavi görmeyen hasta) 5 yıl içinde kanserin nüks etme olasılığının %11,7 (%95 GA 6,6-16,8) olduğu görülmüştür<sup>(5)</sup>.

MammaPrint, sonuçları dünya çapında lider hakemli tıbbi ve bilimsel dergilerde yayımlanan 75.000’in üzerinde meme kanseri hastasıyla yapılan çalışmalarda bağımsız olarak doğrulanmıştır ve MammaPrint’in, klinikopatolojik risk değerlendirmesinden bağımsız bilgiler sağladığı belirlenmiştir<sup>(56)</sup>.

### **Testin sipariş edilmesi**

Agendia iletişim kişiniz tarafından bir örnek toplama kiti sağlanacaktır. Kiti kullanarak tümör örneğini talimatlara uygun şekilde lamlara ekleyin veya bir FFPE bloğu hazırlayın. Çevrimiçi portalımız aracılığıyla veya Örnek Toplama kitinde yer alan test talep formunu doldurarak siparişinizi oluşturun. Ayrıntılı bilgi için bu kitin kullanım talimatlarına bakın.

Daha fazla destek veya bilgiye ihtiyacınız varsa lütfen [Customerservice@agendia.com](mailto:Customerservice@agendia.com) adresinden veya +31 (0)20 462 1510 numaralı telefondan bizimle iletişime geçin.

### **Referanslar**

1. van ’t Veer ve ark. Nature 2002; 415(31): 530-536
2. van de Vijver ve ark. New Engl J Med 2002; 347(25): 1999-2009
3. Sapino ve ark. J Mol Diagnostics 2014; 16: 190-197
4. Beumer ve ark. Breast Cancer Res Treat 2016; DOI 10.1007/s10549-016-3764-5
5. Drukker ve ark. Int J Cancer 2013; 133(4): 929-936
6. Piccart ve ark. Lancet Oncol. 2021;22(4):476-488

### **Tavsiye:**

MammaPrint FFPE ile ilgili ciddi olayları üreticiye ve Üye Ülkenin yetkili makamına bildirin. Üretici, ciddi durumları kullanıcının/hastanın bulunduğu Üye Ülkenin yetkili makamına bildirecektir.

### **Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri (CLIA)**

Akreditasyon Sertifikaları: Agendia, Inc.:

05D1089250

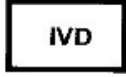
## Üretim Bilgileri



Agendia NV  
Radarweg 60  
1043 NT Amsterdam, Hollanda  
Telefon: +31 (0)20 462 1510  
e-posta: [customerservice@agendia.com](mailto:customerservice@agendia.com)

Agendia Tanı Hizmeti Laboratuvarı'nın adresi  
Agendia, Inc.:  
22 Morgan,  
Irvine, CA 92618, ABD  
Telefon: +1 888 321 2732  
Faks: +1 866 756 7548  
[www.agendia.com](http://www.agendia.com)

Temel UDI-DI: 0850024841MammaPrintK9



© 2021 Agendia, NV. Tüm hakları saklıdır. Agendia, Agendia logosu ve MammaPrint; Agendia, NV'nin tescilli ticari markalarıdır.

M-ROW-387-V1

Yayın tarihi: 03 Kasım 2022

**Önceki versiyona göre değişiklikler**

İlk sürüm – xx-xxx-2021