

## Οδηγίες χρήσης – Μικροσυστοιχία MammaPrint FFPE

### Εισαγωγή

Η δοκιμασία MammaPrint είναι ένα προφίλ γονιδιακής έκφρασης για την πρόβλεψη της κλινικής εξέλιξης ασθενών με καρκίνο του μαστού. Αναπτύχθηκε με τη λογική ότι το φυσικό ιστορικό ενός όγκου καθορίζεται από τα υποκείμενα μονοπάτια των ρυθμιστικών γονιδίων του. Ως εκ τούτου, τα προφίλ γονιδιακής έκφρασης σε συνδυασμό με την τυπική κλινική παθολογοανατομική εικόνα μπορούν να προβλέψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την πρόγνωση και την απόκριση στη θεραπεία.

Με βάση μια αμερόληπτη προσέγγιση, η γονιδιακή υπογραφή του MammaPrint καθορίστηκε με τη διενέργεια πλήρους γενωμικής ανάλυσης των 25.000 γονιδίων σε δείγματα αρχόμενου καρκίνου του μαστού που δεν υπόκειται σε θεραπεία, και με τη σύγκριση των προφίλ γονιδιακής δραστηριότητας σε ασθενείς οι οποίες δεν εμφάνισαν απομακρυσμένες μεταστάσεις εντός 5ετίας με τα προφίλ όσων εμφάνισαν. Ως αποτέλεσμα προέκυψε ένα προφίλ 70 γονιδίων που διέκρινε τις ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφάνισης μεταστάσεων από εκείνες για τις οποίες ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος που διέτρεχαν για την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων ήταν αρκετά χαμηλός, ώστε η συστηματική θεραπεία θα επέφερε ελάχιστο έως απολύτως κανένα κλινικό όφελος.<sup>(1,2)</sup>

*Κίνδυνος υποτροπής* - Η δοκιμασία MammaPrint αναλύει την έκφραση 70 ειδικών γονιδίων σε δείγμα ιστού μέσω της ανάλυσης RNA απομονωμένου από δείγματα όγκου μαστού σε ειδικές γυάλινες αντικειμενοφόρες πλάκες μικροσυστοιχιών. Το προφίλ έκφρασης χρησιμοποιείται, στη συνέχεια, σε ειδικά σχεδιασμένο αλγόριθμο για την ταξινόμηση της ασθενούς ως «υψηλού» ή «χαμηλού κινδύνου» υποτροπής του καρκίνου του μαστού.

### Προβλεπόμενη χρήση

Το MammaPrint® FFPE είναι μια ποιοτική, μη αυτοματοποιημένη in-vitro διαγνωστική δοκιμασία, η οποία διενεργείται στο Εργαστήριο Υπηρεσιών Διάγνωσης της Agendia, με χρήση του προφίλ γονιδιακής έκφρασης όπως λαμβάνεται από δείγματα ιστού καρκίνου του μαστού σταθεροποιημένα με φορμαλίνη και ενσωματωμένα σε παραφίνη (FFPE) προκειμένου να αξιολογηθεί ο κίνδυνος που διατρέχει η ασθενής να εμφανίσει απομακρυσμένη μετάσταση εντός 5 ετών.

Το MammaPrint παρέχει προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο απομακρυσμένης μετάστασης που διατρέχει ο ασθενής και την πρόβλεψη του μεγέθους του οφέλους της συστηματικής θεραπείας, για την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Τα γονίδια MammaPrint μετρούν τα χαρακτηριστικά των διαφόρων σταδίων της ανάπτυξης των κυττάρων του καρκίνου του μαστού για την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό, τη διασπορά και τη μετάστασή τους, όπως έχει διαπιστωθεί στα βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου<sup>(3)</sup>.

Η δοκιμασία διενεργείται σε γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταδίου I ή σταδίου II, αρνητικών λεμφαδένων ή θετικών λεμφαδένων με έως 3 θετικούς αδένες, με μέγεθος όγκου μικρότερο ή ίσο με 5,0 cm, καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταδίου III. Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας MammaPrint® FFPE ενδείκνυται για χρήση από ιατρούς και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε συνδυασμό με άλλους κλινικούς και παθολογοανατομικούς παράγοντες.

### Προοριζόμενος χρήστης

Η μικροσυστοιχία MammaPrint FFPE διατίθεται κατόπιν αιτήματος στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης της ασθενούς με καρκίνο του μαστού. Παραγγέλλοντας τη δοκιμασία μικροσυστοιχίας MammaPrint FFPE, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης ζητά αυτομάτως από την Agendia την εκτέλεση της δοκιμασίας επί του σχετικού δείγματος στο Εργαστήριο Υψηλεσιών Διάγνωσης της Agendia.

### **Αρχή διενέργειας της εξέτασης**

---

Η ανάλυση βασίζεται σε ορισμένες μη αυτοματοποιημένες διαδικασίες: απομόνωση του RNA από τομές ιστού καρκίνου του ιστού FFPE, αντίστροφη μεταγραφή RNA για τη σύνθεση cDNA, ενίσχυση και επισήμανση του cDNA, υβριδοποίηση του ενισχυμένου και επισημασμένου cDNA στη διαγνωστική μικροσυστοιχία, πλύση και σάρωση της διαγνωστικής μικροσυστοιχίας και λήψη δεδομένων (εξαγωγή χαρακτηριστικών), υπολογισμός και καθορισμός του κινδύνου υποτροπής (MammaPrint).

Η ανάλυση MammaPrint έχει σχεδιαστεί για τον καθορισμό της δραστηριότητας ειδικών γονιδίων σε δείγματα ιστού. Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας συνίσταται σε προφίλ έκφρασης, ή «γενετικό αποτύπωμα», του δείγματος. Με τη χρήση αυτού του προφίλ έκφρασης, υπολογίζεται ο δείκτης MammaPrint (MPI) και καθορίζεται το μοριακό προφίλ του δείγματος («χαμηλού κινδύνου», «υψηλού κινδύνου»).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

---

Η ταυτοποίηση της ασθενούς στο έντυπο αιτήματος πρέπει να αντιστοιχεί ακριβώς με την ταυτοποίηση του δείγματος στο σύστημα LIMS, το οποίο δημιουργεί έναν εσωτερικό αναγνωριστικό κωδικό που θα πρέπει να αντιστοιχεί επακριβώς στο δείγμα που υποβάλλεται σε εργαστηριακή επεξεργασία.

Συμπληρώστε στο έντυπο αιτήματος τις απαραίτητες πληροφορίες.

Το δείγμα που επιλέγεται για τη δοκιμασία MammaPrint θα πρέπει να ανταποκρίνεται στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού για τον οποίο προορίζεται η χρήση, ήτοι, μεταξύ άλλων, σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, πρώιμου σταδίου και με ελάχιστο ποσοστό καρκινικών κυττάρων 30%.

Τα αποτελέσματα του MammaPrint ενδείκνυνται για χρήση από ιατρούς, αποκλειστικά ως μοριακό προφίλ σε συνδυασμό με τυπικούς κλινικούς και παθολογοανατομικούς παράγοντες. Στόχος της δοκιμασίας δεν είναι να καθορίσει την έκβαση της νόσου.

Ένα αποτέλεσμα «χαμηλού κινδύνου» με τη δοκιμασία MammaPrint δεν εγγυάται ότι αποκλείεται η απομακρυσμένη υποτροπή εντός πέντε ετών. Ομοίως, ένα αποτέλεσμα «υψηλού κινδύνου» δεν εγγυάται ότι είναι βέβαιη η απομακρυσμένη υποτροπή. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με κλινικούς και παθολογοανατομικούς προγνωστικούς δείκτες.

### **Διαδικασία**

---

#### **α) Επιλογή ασθενών**

Οι επιλέξιμοι ασθενείς είναι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού σταδίου I, σταδίου II ή σταδίου III, αρνητικών λεμφαδένων και θετικών λεμφαδένων (έως 3 θετικοί αδένες), με μέγεθος όγκου  $\leq 5,0$  cm, ανεξάρτητα από το πρόσημο των υποδοχέων οιστρογόνων (ER+/-).

### **β) Λήψη, καταγραφή και αποστολή δειγμάτων.**

Οι προϋποθέσεις για τη λήψη, τον χειρισμό και την προετοιμασία του δείγματος παρέχονται στον πελάτη μέσω των Οδηγιών Χρήσης: MKT-067. Στο κιτ περιέχονται τα ακόλουθα:

- 10 αντικειμενοφόρες πλάκες μικροσκοπίου
- 2 καλάθια χωρητικότητας πέντε αντικειμενοφόρων πλακών
- Μικρή και μεγάλη πλαστική σακούλα με κούμπωμα που ανοιγοκλείνει με φερμουάρ
- Οδηγίες λήψης δείγματος
- Έντυπο αιτήματος δοκιμασίας
- Φύλλο ετικετών με ετικέτες με γραμμικό κώδικα
- Εξοπλισμός για την αποστολή

Η καταχώριση του δείγματος ξεκινά με την κοινοποίηση από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που υποβάλλει την παραγγελία. Η εν λόγω κοινοποίηση (έντυπο αιτήματος δοκιμασίας) μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω διαδικτυακής πύλης για τους πελάτες ή άλλο δίαυλο επικοινωνίας όπου η Agendia καταχωρεί όλες τις πληροφορίες δειγμάτων και ασθενών. Το έντυπο αιτήματος δοκιμασίας προορίζεται αποκλειστικά για μία ασθενή. Το δείγμα αποστέλλεται από τον αιτούντα πάροχο υγειονομικής περίθαλψης απευθείας στο Εργαστήριο Υπηρεσιών Διάγνωσης της Agendia σε θερμοκρασία δωματίου, με χρήση του εξοπλισμού μεταφοράς που παρέχεται από τον ταχυμεταφορέα.

### **γ) Ανάλυση δειγμάτων στην Agendia**

Χρησιμοποιούνται τομές ιστού FFPE, οι οποίες είτε παρέχονται από τους πελάτες σε γυάλινες αντικειμενοφόρες πλάκες είτε προετοιμάζονται από κύβους όγκου FFPE με τη χρήση συμβατικού μικροτόμου. Το ολικό RNA εξάγεται από τις τομές ιστού με τη χρήση απλού κιτ απομόνωσης διαθέσιμου στο εμπόριο. Ακολουθεί καθαρισμός, ενίσχυση και επισήμανση του δείγματος RNA με χρωστική φθορισμού κυανίνης CTP/dUTP.

Το δείγμα RNA/cDNA υβριδοποιείται σε ειδικά σχεδιασμένη διαγνωστική μικροσυστοιχία (8πλή, Agilent Technologies). Ένας σαρωτής μικροσυστοιχιών Agilent χρησιμοποιείται για τη σάρωση της διαγνωστικής μικροσυστοιχίας ώστε να δημιουργηθεί ένα αρχείο σάρωσης (TIFF). Το εν λόγω αρχείο προορίζεται για ανάλυση με χρήση του λογισμικού εξαγωγής χαρακτηριστικών (Feature Extraction Software) της Agilent. Το λογισμικό Agilent Feature Extraction Software αναλύει το αρχείο σάρωσης (TIFF) καθορίζοντας τις σχετικές εντάσεις φθορισμού των επιμέρους χαρακτηριστικών σε αντιπαραβολή με το αρχείο διαγνωστικού σχεδιασμού πλακιδίων (chip) μικροσυστοιχιών που χρησιμοποιείται ως υπόδειγμα προκειμένου να προσδιοριστούν τα χαρακτηριστικά ελέγχου, τα χαρακτηριστικά κανονικοποίησης και τα χαρακτηριστικά των γονιδίων-ανταποκριτών. Οι εντάσεις φθορισμού των χαρακτηριστικών συνιστούν τη μονάδα μέτρησης για την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων.

### **δ) Ανάλυση δεδομένων**

Η ανάλυση δεδομένων διενεργείται σύμφωνα με τον αλγόριθμο MammaPrint ο οποίος υπολογίζει τον δείκτη MammaPrint, και καθορίζει το μοριακό προφίλ του δείγματος («χαμηλού κινδύνου», «υψηλού κινδύνου»). Δείγματα με τιμή δείκτη MammaPrint μεγαλύτερη από 0 ταξινομούνται ως «χαμηλού κινδύνου», ενώ δείγματα με τιμή μικρότερη ή ίση με 0 ταξινομούνται ως «υψηλού κινδύνου».

Ο δείκτης MammaPrint ενός δείγματος μπορεί να εμπίπτει εντός προκαθορισμένου εύρους τιμών που κυμαίνεται στην τιμή κατωφλίου ταξινόμησης μεταξύ  $> -0,05$  και  $< 0,05$ , όπου το αποτέλεσμα της δοκιμασίας MammaPrint παρουσιάζει ακρίβεια ταξινόμησης  $< 90\%$ , όχι όμως μικρότερη από  $50\%$  (ήτοι, οριακό δείγμα).

Πραγματοποιούνται εκτεταμένοι ποιοτικοί έλεγχοι (> 25) προκειμένου να διασφαλιστεί το σωστό αποτέλεσμα της ανάλυσης. Οι ποιοτικοί έλεγχοι εξετάζονται σε συνδυασμό με το αποτέλεσμα και εγκρίνονται εσωτερικά από τον Διευθυντή του Εργαστηρίου.

### **ε) Αναφορά**

Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης που υποβάλλει την παραγγελία λαμβάνει μια αναφορά ασθενούς καθώς και μια περίληψη αποτελεσμάτων για κάθε παραγγελθείσα δοκιμασία μικροσυστοιχίας MammaPrint FFPE. Σε ό,τι αφορά τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών, ανατρέξτε στους όρους επεξεργασίας δεδομένων της εταιρείας μας που παρουσιάζονται στην Πολιτική Απορρήτου της Agendia.

### **Περιορισμοί της διαδικασίας**

---

Το MammaPrint έχει εγκριθεί για χρήση αποκλειστικά με ιστό όγκου από γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Η αξιολόγηση άλλων τύπων δειγμάτων μπορεί να καταλήξει σε λανθασμένα ή καθόλου αποτελέσματα. Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την καταλληλότητα των διαδικασιών συλλογής και μεταφοράς των δειγμάτων.

Το MammaPrint έχει εγκριθεί ειδικά για όγκους διηθητικού πορογενούς καρκινώματος ή λοβιακού καρκινώματος. Η δοκιμασία δεν έχει αξιολογηθεί σε άλλους τύπους δειγμάτων (π.χ. λεμφαδένες).

### **Αναμενόμενες τιμές**

---

Το αποτέλεσμα του MammaPrint παρέχεται ως δίτιμο αποτέλεσμα και κατηγοριοποιείται ως «χαμηλού κινδύνου» ή «υψηλού κινδύνου» υποτροπής. Το μοριακό προφίλ ενός δείγματος καθορίζεται με τον υπολογισμό του δείκτη MammaPrint (MPI) σε μια κλίμακα από το -1.000 έως το +1.000.

Όπως ισχύει για οποιαδήποτε άλλη δοκιμασία, έτσι και η δική μας δοκιμασία διαθέτει μια κατοχυρωμένη τιμή κατωφλίου ταξινόμησης. Για το MammaPrint, η τιμή κατωφλίου για τις κατηγορίες «χαμηλού» και «υψηλού κινδύνου» έχει οριστεί στο μηδέν προκειμένου να επιτευχθεί η υψηλότερη δυνατή ευαισθησία. Αντιστοίχως, οι δε τιμές > 0,000 χαρακτηρίζονται ως «χαμηλού κινδύνου» και οι τιμές ≤ 0.000 ως «υψηλού κινδύνου». Η συνολική μέση ακρίβεια του MPI είναι 98,5%, με αποτελέσματα < 0,1685 ή > 0,168 να επιτυγχάνουν ποσοστό ακριβείας >99%.

#### **«Οριακές» τιμές του MPI**

Ενώ η τεχνική ακρίβεια του MammaPrint είναι εξαιρετικά υψηλή, δείγματα με τιμή MPI πολύ κοντά στην τιμή κατωφλίου του μηδενός παρουσιάζουν ελαφρώς χαμηλότερο ποσοστό ακριβείας σε σύγκριση με δείγματα που απομακρύνονται από την τιμή κατωφλίου. Ειδικότερα, τιμές που κυμαίνονται στην τιμή κατωφλίου του μηδενός, όταν ο MPI είναι μεταξύ > -0,05 και < 0,05, κινούμενος στο αποκαλούμενο «οριακό» εύρος τιμών, το ποσοστό ακριβείας της δοκιμασίας είναι χαμηλότερο από 90%. Για παράδειγμα, όταν ο MPI ισούται με 0,04, είναι κατά 86% βέβαιο ότι το αποτέλεσμα του MammaPrint εμπίπτει στο θετικό εύρος τιμών («χαμηλός κίνδυνος»), και κατά 14% πιθανό να εμπίπτει στο αρνητικό εύρος τιμών («υψηλός κίνδυνος»). Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι δείγματα με τιμές MPI εκτός του «οριακού» εύρους τιμών παρουσιάζουν κατά μέσο όρο ακρίβεια >99%.

### **Χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας**

---

Στα χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας που διερευνήθηκαν για το MammaPrint περιλαμβάνονται τα εξής: ακρίβεια μέτρησης και αναπαραγωγιμότητα, αναφερόμενο εύρος και κατώφλι ταξινόμησης, προσδιοριστικότητα ανάλυσης και όριο ανίχνευσης.

#### Αποτελεσματικότητα ανάλυσης

Η συμφωνία των αποτελεσμάτων από τους νωπούς και τους FFPE ιστούς αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες, όπου διαπιστώθηκε ότι ήταν 91,5% (n=221) και 94,3% (n=345), χωρίς κάποιο σφάλμα μεροληψίας στα αποτελέσματα του MammaPrint μεταξύ των δύο τύπων ιστών. Επίσης, το MammaPrint είναι σταθερό μεταξύ διαφορετικών απομονώσεων, στις οποίες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά (p=0,994/p=0,290), διαφορετικών τοποθεσιών και διαφορετικών σαρωτών και παρουσιάζει υψηλή ακρίβεια (97,3%), αναπαραγωγιμότητα (96%) και επαναληψιμότητα (97,8%)<sup>(4)</sup>.

Επιπλέον, δεν εντοπίστηκε καμία διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων των επαναλαμβανόμενων απομονώσεων RNA για την FG-συστοιχία, η ακρίβεια (98,47%), η αναπαραγωγιμότητα (97,73%), η επαναληψιμότητα (98,74%) και η συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων της δοκιμής 8rack και της FG-συστοιχίας με δύο ξεχωριστά σύνολα δεδομένων βρέθηκε να είναι 98,52% (n = 135) και 94,27% (n = 698).

Το αναφερόμενο εύρος του δείκτη MammaPrint έχει οριστεί έτσι ώστε να καλύπτει τιμές από -1,00 έως + 1,00 και το κατώφλι ταξινόμησης του δείκτη MammaPrint (MPI) ορίζεται στο +0,0. Όταν ο MPI είναι μικρότερος ή ίσος με 0,0, προσδιορίζεται ως «υψηλού κινδύνου», ενώ όταν ο MPI είναι μεγαλύτερος του 0,0, θεωρείται «χαμηλού κινδύνου»<sup>(1, 2, 4)</sup>.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη παρεμβολών για την πλήρη συστοιχία γονιδιώματος (FG-συστοιχία), προκειμένου να εκτιμηθεί κατά πόσον τέσσερις σχετικές ουσίες επηρεάζουν τα αποτελέσματα της δοκιμής MammaPrint FFPE. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η μόλυνση με DNA που αγγίζει έως και 2,5 φορές τις βασικές τιμές και οι πρωτεϊνικές ακίδες κατά την απομόνωση RNA, καθώς και η μεταφορά αιθανόλης και σφαιριδίων AMPure XP κατά τον καθαρισμό cDNA, δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα του MammaPrint. Συνολικά, τα συστατικά των ιστών που θα μπορούσαν να προκαλέσουν παρεμβολή δεν επηρεάζουν τον δείκτη MammaPrint, δεδομένου ότι η αρχική σειρά όγκων ήταν αντιπροσωπευτική των δειγμάτων καρκίνου του μαστού και ότι και σε αυτή την περίπτωση τα άλλα συστατικά των ιστών ήταν τυχαία κατανεμημένα και δεν σχετίζονταν με την έκβαση της νόσου<sup>(1)</sup>.

Για τον υπολογισμό του ορίου ανίχνευσης, τα αποτελέσματα του MammaPrint FFPE συγκρίθηκαν στις διάφορες αραιώσεις και κατέδειξαν εξαιρετικά σταθερά αποτελέσματα, ακόμη και με πολύ περιορισμένη λήψη στοιχείων cDNA στη συστοιχία. Με βάση τα αποτελέσματα, το όριο ανίχνευσης για τη λήψη στοιχείων cDNA είναι 900ng. Επιπλέον, το όριο ανίχνευσης (LoD) για τη λήψη στοιχείων RNA που προέκυψε από ξεχωριστή μελέτη βρέθηκε να είναι 8,24 ng.

#### Κλινική επικύρωση

Τα αποτελέσματα βασίζονται σε παλαιότερα δημοσιευμένα δεδομένα για το μοριακό προφίλ 70 γονιδίων<sup>(1)</sup> σε όγκους καρκίνου του μαστού. Οι ασθενείς με καλό αποτέλεσμα ταξινομούνται ως «χαμηλού κινδύνου» (ήτοι χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση εντός τουλάχιστον 5 ετών). Οι ασθενείς με λιγότερο καλό αποτέλεσμα ταξινομούνται ως «υψηλού κινδύνου» (ήτοι, υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης απομακρυσμένης μετάστασης εντός 5 ετών). Παρέχεται η αριθμητική τιμή του δείκτη MammaPrint (MPI).

Το MammaPrint αναπτύχθηκε σε γυναίκες της ευρωπαϊκής κυρίως φυλής, χωρίς πρόσθετη επικουρική θεραπεία, αρνητικών λεμφαδένων, με στόχο την κατανόηση της βιολογίας του αρχόμενου όγκου βάσει προφίλ γονιδιακής

έκφρασης. <sup>(1,2)</sup> Τον Ιανουάριο 2013 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης παρατήρησης 5ετούς διάρκειας RASTER <sup>(4)</sup>. Η εν λόγω μελέτη επιπτώσεων ήταν η πρώτη στο είδος της δοκιμή βασισμένη σε βιοδείκτες όπου πραγματοποιήθηκε διενέργεια και αναφορά αποτελεσμάτων της δοκιμασίας MammaPrint Fresh σε 427 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, ηλικίας 18-61 ετών, pT1 και pT2, αρνητικών λεμφαδένων, ER+/-, HER 2 +/- πριν από τη λήψη απόφασης ιατρού-ασθενούς για την έναρξη πρόσθετης επικουρικής θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τις ισχύουσες πρότυπες πρακτικές, λαμβανομένων υπόψη όλων των συναφών κλινικών και παθολογοανατομικών παραγόντων και των αποτελεσμάτων της υπογραφής του MammaPrint.

Στη συνέχεια, η δοκιμασία MammaPrint διενεργήθηκε επίσης σε ιστό FFPE προερχόμενο από τις ασθενείς της μελέτης RASTER. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας MammaPrint συγκρίθηκαν με τη χρήση 345 αντιστοιχισμένων νωπών και FFPE δειγμάτων της μελέτης RASTER με τα δεδομένα αποτελεσμάτων για περίοδο 5 ετών. Χωρίς να λαμβάνονται υπόψη για την εκάστοτε ασθενή άλλες συμμεταβλητές πέραν του αποτελέσματος της δοκιμασίας MammaPrint, για τις ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως «χαμηλού κινδύνου» βάσει του MammaPrint FFPE (71 υπό πρόσθετη επικουρική θεραπεία και 108 χωρίς πρόσθετη επικουρική θεραπεία) οι πιθανότητες επανεμφάνισης της νόσου για διάστημα 5 ετών ανέρχονταν σε ποσοστό 1,3% (95% ΔΕ 0 – 3,1) <sup>(6)</sup>.

Για τις ασθενείς που ταξινομήθηκαν ως «υψηλού κινδύνου» βάσει του MammaPrint FFPE (145 υπό πρόσθετη επικουρική θεραπεία και 21 χωρίς πρόσθετη επικουρική θεραπεία) οι πιθανότητες υποτροπής του καρκίνου για διάστημα 5 ετών ανέρχονταν σε ποσοστό 11,7% (95% ΔΕ 6,6 – 16,8) <sup>(6)</sup>.

Η δοκιμασία MammaPrint επικυρώθηκε στο πλαίσιο ανεξάρτητων μελετών σε περισσότερες από 75.000 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, με αποτελέσματα δημοσιευμένα σε κορυφαία διεθνή ιατρικά και επιστημονικά περιοδικά αξιολογούμενα από ομοτίμους και καταδείχθηκε ότι παρέχει πληροφορίες ανεξάρτητα από την εκτίμηση του κινδύνου με βάση κλινικούς και παθολογοανατομικούς προγνωστικούς δείκτες <sup>(6,7)</sup>.

### **Παραγγελία της δοκιμασίας**

Το άτομο επικοινωνίας της Agendia θα σας παραδώσει ένα κιτ δειγματοληψίας. Με τη χρήση του κιτ τοποθετήστε το δείγμα όγκου στις αντικειμενοφόρες πλάκες σύμφωνα με τις οδηγίες, ή παρασκευάστε έναν κύβο FFPE. Υποβάλετε την παραγγελία σας μέσω της διαδικτυακής πύλης μας ή συμπληρώνοντας το έντυπο αιτήματος δοκιμασίας που θα βρείτε στο κιτ δειγματοληψίας. Λεπτομέρειες θα βρείτε στις οδηγίες χρήσης του κιτ.

Για περαιτέρω υποστήριξη ή πληροφορίες επικοινωνήστε μαζί μας στη διεύθυνση [Customerservice@agendia.com](mailto:Customerservice@agendia.com) ή στο τηλέφωνο +31 (0)20 462 1510.

### **Βιβλιογραφικές αναφορές**

1. van 't Veer et al. Nature 2002; 415(31): 530-536
2. van de Vijver et al. New Engl J Med 2002; 347(25): 1999-2009
3. Haan et. Al. Genes Chromosomes Cancer 2021; (61):148-160
4. Sapino et al. J Mol Diagnostics 2014; 16: 190-197
5. Drukker et al. Int J Cancer 2013; 133(4): 929-936
6. Beumer et al. Breast Cancer Res Treat 2016; DOI 10.1007/s10549-016-3764-5
7. Piccart et al. Lancet Oncol. 2021;22(4):476-488

#### Σύσταση:

Οποιοδήποτε σοβαρό συμβάν σχετικά με τη δοκιμασία MammaPrint FFPE πρέπει να αναφέρεται στον κατασκευαστή και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους. Ο κατασκευαστής θα αναφέρει το σοβαρό συμβάν στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο διαμένει ο χρήστης/η ασθενής.

#### Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

Πιστοποιητικά διαπίστευσης: Agendia, Inc.:  
05D1089250

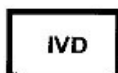
#### Στοιχεία κατασκευαστή



Agendia NV  
Radarweg 60  
1043 NT Amsterdam, Κάτω Χώρες  
Τηλέφωνο: +31 (0)20 462 1510  
e-mail: [customerservice@agendia.com](mailto:customerservice@agendia.com)

Διεύθυνση Εργαστηρίου Υπηρεσιών Διάγνωσης της Agendia  
Agendia, Inc.:  
22 Morgan,  
Irvine, CA 92618, ΗΠΑ  
Τηλέφωνο: +1;888(4):321-2732  
Fax: +1;866(4):756-7548  
[www.agendia.com](http://www.agendia.com)

**Βασικό αναγνωριστικό ιατροτεχνολογικού προϊόντος (UDI-DI): 0850024841MammaPrintK9**



© 2021 Agendia, NV. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος. Η επωνυμία Agendia, το λογότυπο Agendia και η επωνυμία MammaPrint είναι σήματα κατατεθέντα της Agendia, NV.

MKT-517-V2

Ημερομηνία έκδοσης: Φεβρουάριος 2025

#### Τροποποιήσεις ως προς την προηγούμενη έκδοση

Έκδοση 2 - Διεύρυνση της προβλεπόμενης χρήσης, επικαιροποίηση της αποτελεσματικότητας ανάλυσης, ενότητα βιβλιογραφικών αναφορών, προειδοποίηση και προφυλάξεις

Πρώτη έκδοση – 03 Νοεμβρίου 2022