

Kullanım Talimatları - MammaPrint FFPE Mikro Dizin

Giriş

MammaPrint testi, meme kanseri hastaları için klinik sonucun öngörülmesine yönelik bir gen ifadesi profilidir. Bir tümörün doğal seyri, 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 belirlenir. 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. ^(1,2)

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 algorithma 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.

MammaPrint, meme kanseri olan hastalarda tedavi kararlarına rehberlik etmek için hastanın uzak metastaz geliştirme riskine ve sistemik tedavi faydasının tahminî büyüklüğüne ilişkin prognostik bilgiler sağlar.

MammaPrint genleri, kanserin temel özellikleri dâhilinde tespit edildikleri şekilde meme kanseri hücrelerinin hayatta kalma, çoğalma, yayılma ve metastaz yapma olmak üzere çok adımlı gelişimine dair özellikleri ölçer⁽³⁾.

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 veya Evre II kadın meme kanseri hastaları ve Evre III hastalar için gerçekleştirilir. MammaPrint® FFPE sonucu, hekimler tarafından kullanım için endikedir ve diğer klinikopatolojik faktörlerle birlikte yorumlanmalıdır.

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 gerçekleştirmesini talep etmiş olur.

Test Prensipleri

Analiz, çeşitli otomatik olmayan prosedürlere dayanır: RNA'nın FFPE meme kanseri dokusu kesitlerinden izole edilmesi; RNA'nın revers transkripsiyonu sonucunda cDNA'nın elde edilmesi; cDNA'nın çoğaltılması ve

etiketlemesi; çoğaltılmış ve etiketlenmiş cDNA'nın diyagnostik mikro dizine hibritleştirilmesi; diyagnostik 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 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 moleküler profil olarak kullanım için endikedir. Test, hastalığın sonucunu belirlemek için tasarlanmamıştır.

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: MKT-067. Bu kite aşağıdakiler dâhildir:

- 10 mikroskop lamı
- 2 beş 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 çıkarılır. RNA örneği, siyanin-CTP/dUTP floresan boya ile saflaştırılır, çoğaltılır ve etiketlenir.

RNA/cDNA örneği, özel olarak tasarlanan diyagnostik mikro dizin (8'li paket, Agilent Technologies) üzerinde hibritleştirilmiştir. Agilent mikro dizin tarayıcısı, diyagnostik 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 diyagnostik 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 profilini (Düşük Risk, Yüksek Risk) belirleyen MammaPrint algoritmasına göre gerçekleştirilir. 0'ın üzerindeki bir MammaPrint indeks değerinin olduğu örnekler Düşük Risk olarak sınıflandırılır ve 0'ın altındaki veya 0'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 dâhilî 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 moleküler 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'in altındaki değerler Düşük Risk, 0,000 veya daha yüksek değerler ise Yüksek 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 eşiğine çok yakın olan örneklerin doğruluk yüzdesi, eşikten daha uzakta olan örneklerle kıyasla biraz daha düşüktür. Özellikle sıfır eşiğinin çevresinde, sınır bölgesi olarak da adlandırılan >-0.05 ile <0.05 MPI arasında test doğruluğu %90'in altında düşmektedir. Örneğin, MPI'nin 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 ve yeniden üretilebilirlik, raporlanabilir aralık ve sınıflandırma eşiği, analitik özgüllük ve saptama sınırı.

Analitik performans

Yeni ve FFPE dokularından elde edilen sonuçların uyumu iki çalışmada değerlendirilmiş olup MammaPrint sonuçlarında iki doku türü arasında yanlılık olmaksızın %91,5 (n=221) ve %94,3 (n=345) olarak belirlenmiştir. MammaPrint ayrıca anlamlı bir farkın gözlemlenmediği farklı izolasyonlar ($p=0,994/p=0,290$), farklı konumlar ve farklı tarayıcılar arasında kararlı olmuş ve yüksek kesinlik (%97,3), yeniden üretilebilirlik (%96) ve tekrar edilebilirlik göstermiştir (%97,8)⁽⁴⁾.

Ayrıca FG dizisi için tekrarlanan RNA izolasyonlarının sonuçları arasında kesinlik (%98,47), yeniden üretilebilirlik (%97,73) ve tekrar edilebilirlik (%98,74) açısından herhangi bir fark tespit edilmemiş ve iki ayrı veri setinin 8'li paket ve FG dizisi sonuçları arasındaki uyumun %98,52 (n = 135) ve %94,27 (n = 698) olduğu görülmüştür.

MammaPrint indeksinin raporlanabilir aralığı, -1,00 ile +1,00 arasındaki değerleri kapsayacak şekilde ayarlanmış olup MammaPrint İndeksi (MPI) sınıflandırma eşiği ise +0,0 olarak ayarlanmıştır. 0,0'dan düşük veya buna eşit MPI değerleri Yüksek Risk olarak belirlenmiş, 0,0'dan yüksek MPI değerleri ise Yüksek Risk olarak kabul edilmiştir^(1, 2, 4).

Dört ilgili maddenin MammaPrint FFPE sonuçlarını etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için tüm genom dizisi (FG dizisi) üzerinde bir interferans çalışması yürütülmüştür. Sonuçlar, RNA izolasyonu sırasında arka plan seviyelerinin 2,5 katına kadar DNA kontaminasyonunun ve protein artışlarının yanı sıra cDNA saflaştırması sırasında etanol ve AMPure XP Boncuklarının taşınmasının MammaPrint sonuçlarını etkilemediğini ortaya koymuştur. Orijinal tümör serisi, meme kanseri örneklerini temsil ettiğinden ve burada ayrıca diğer doku bileşenleri rastgele dağılmış olup bir hastalık sonucuyla ilişkili olmadığından, interferans yapan doku bileşenleri genel olarak MammaPrint İndeksini etkilemez⁽¹⁾.

Saptama sınırını değerlendirmek için MammaPrint FFPE sonuçları farklı seyreltmelerde karşılaştırılmış ve dizideki çok düşük cDNA girdilerinde dahi çok kararlı sonuçlar göstermiştir. Sonuçlara göre cDNA girdisi için saptama sınırı 900 ng'dir. Ayrıca farklı bir çalışmada RNA girdisi için saptama sınırı 8,24 ng olarak bulunmuştur.

Klinik Doğrulama

Sonuçlar, meme tümörlerindeki 70 genli moleküler profil⁽¹⁾ 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. ^(1,2) Ocak 2013'te prospektif, gözleme dayalı RASTER çalışmasının 5 yıllık sonuçları yayınlanmıştır⁽⁴⁾. 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 Fresh testinin gerçekleştirildiği ve raporlandığı "tümörün 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⁽⁶⁾.

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⁽⁶⁾.

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^(6,7).

Testin sipariş edilmesi

Agendia iletişim kişiniz tarafından bir örnek toplama kiti sağlanacaktır. Kiti kullanarak tümör örneğini talimatlara uygun şekilde lamlara ekleyin veya bir FFPE bloku 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 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. Haan ve ark. Genes Chromosomes Cancer 2021; (61):148-160
4. Sapino ve ark. J Mol Diagnostics 2014; 16: 190-197
5. Drukker ve ark. Int J Cancer 2013; 133(4): 929-936
6. Beumer ve ark. Breast Cancer Res Treat 2016; DOI 10.1007/s10549-016-3764-5
7. 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

Agendia Tanı Hizmeti Laboratuvarı'nın adresi
Agendia, Inc.:
22 Morgan,
Irvine, CA 92618, ABD
Telefon: +1 888 3212732
Faks: +1 866 756 7548
www.agendia.com

Temel UDI-DI: 0850024841MammaprintK9



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

MKT-517-V2

Yayın tarihi: Şubat 2025

Önceki versiyona göre deęişiklikler

Versiyon 2 - Kullanım amacının genişletilmesi, analitik performansın, referans bölümünün, uyarıların ve önlemlerin güncellenmesi

İlk sürüm - 03 Kasım 2022