

# Xpert<sup>®</sup> Breast Cancer STRAT4

**REF** GXBCSTRAT4-CE-10

Kasutusjuhend

**IVD** CE

**Kaubamärke, patente ja autoriõigusi puudutavad avaldused**

Cepheid<sup>®</sup>, Cepheidi logo, GeneXpert<sup>®</sup> ja Xpert<sup>®</sup> on Cepheidi USA-s ja teistes maades registreeritud kaubamärgid.

Kõik muud kaubamärgid kuuluvad vastavatele omanikele.

TOOTE OSTMISEL SAAB OSTJA LOOVUTAMATU ÕIGUSE SEDA TOODET KASUTADA VASTAVALT KÄESOLEVALE KASUTUSJUHENDILE. OSTJA EI SAA OTSESELT, KAUDSELT EGA ESTOPPELI DOKTRIINI KOHASELT ÜHTEGI MUUD ÕIGUST. LISAKS SELLELE EI SAA OSTJA MINGEID ÕIGUSI TOOTE EDASIMÜÜGIKS.

© 2017-2023 Cepheid.

Muudatuste kirjeldust vt jaotisest Redaktsioonialalugu.

# Xpert<sup>®</sup> Breast Cancer STRAT4

*In vitro* diagnostiline meditsiiniseade

## 1 Kaubanduslik nimetus

Xpert<sup>®</sup> Breast Cancer STRAT4

## 2 Levinud või tavapärase nimetus

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

## 3 Sihtstarve

Xpert Breast Cancer STRAT4 on polümeraasi ahelreaktsioonil põhinev poolkvantitatiivne analüüs, mis sisaldab kvalitatiivseid läviväärtusi östrogeeni retseptori (*ESR1*), progesterooni retseptori (*PGR*), inimese epidermise kasvufaktori retseptori 2 (*ERBB2/HER2*) ja proliferatsiooni markeri Ki-67 (*MKi67*) mRNA-de jaoks, mis on eraldatud formaliniiga fikseeritud parafiinis olevast (FFPE) invasiivsest rinnavähi koest. RNA ekstraheeritakse mikroskoobikoe löike tuumoriga rikastatud alalt, mille on tuvastanud patoloog. Test on mõeldud kasutamiseks koos muude kliiniliste ja laboriandmetega rinnavähi kudede klassifitseerimiseks nende hormoonireseptori oleku, HER2-retseptori oleku ja proliferatsioonimarkeri oleku järgi. Test on mõeldud kasutamiseks süsteemis GeneXpert<sup>®</sup>, mis viib läbi RNA eraldamine FFPE koest ning kordistamise ja sihtjärjestuste tuvastamise kassetis.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 ei ole mõeldud järgmiseks otstarbeks:

- haiguse tõsiduse prognoosimine;
- kasutamiseks iseseiseva rinnavähi diagnostilise testimise seadmena;
- haiguse kordumise prognoosimiseks.

Näidustused kasutamiseks: test on ette nähtud *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ja *MKi67* mRNA-tasemete hindamiseks invasiivsetes rinnavähi kudedes, mis on kogtud patsientidelt ja ette valmistatud FFPE proovidena, ning on abiks kliinilisel hindamisel koos muude laboriandmetega.

## 4 Kokkuvõtte ja selgitus

Rinnavähk on kogu maailmas üks levinumaid vähkkasvajaid naistel ja igal aastal diagnoositakse umbes 1,7 miljonit uut rinnavähi juhtu.<sup>1</sup> Euroopas diagnoositakse igal aastal ligikaudu 494 000 uut juhtu ja haiguse tagajärjel sureb 143 000 patsienti. USA-s diagnoositi ligikaudu 200,000 uut invasiivse rinnavähi juhtu aastal 2015.<sup>2</sup> Arenguriikides on rinnavähk kõige levinum naiste vähihaigusse suuremise põhjus, arenenud riikides on see aga teisel kohal (pärast kopsuvähki).<sup>2</sup>

WHO andmetel oli rinnavähk 2020. aastal naiste kõige sagedamini diagnoositud vähk ja vähisurmade<sup>1</sup> Suremus rinnavähki on alates 1990. aastast vähenenud 34 protsenti peamiselt tänu ravi parandamisele ja varajasele avastamisele.<sup>3</sup> ER- ja PR-proteiini ekspressiooni mõõtmine võimaldab prognoosida rinnavähi tulemusnäitajaid ning tamoksifeeni ja teiste hormonaalsete ravimeetodite toimet.<sup>4,5,6,7</sup> HER2 üleekspressiooni korral on rinnavähi prognoos halb; olulisem on aga HER2 (*ERBB2*) valgu üleekspressioon või HER2 geeni amplifikatsioon, mis võimaldab prognoosida allumist trastuzumabile või teistele ravimeetoditele, mille sihtmärk on HER2.<sup>8</sup> Proliferatsiooni markerit Ki-67 (*MKi67*) on rinnavähihaigete retrospektiivsete uuringute käigus laialdaselt uuritud<sup>9</sup> ja seda peetakse oluliseks keemiaravi vajaduse näitajaks.<sup>10</sup> Meta-analüüsid on näidanud selle seost halvema elulemusprognoosiga varase rinnavähi korral.<sup>11</sup> Arvestades nende markerite

tähtsust rinnavähiga patsiendile tõhusa raviskeemi valimisel soovitatakse Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (European Society for Medical Oncology, ESMO) ravisuunistes diagnoosimisel testida kõiki esmaseid rinnakartsinoome ER, PR, HER2 (ERBB2) ja Ki67 suhtes.<sup>12</sup>

ER, PR, HER2 ja Ki67 valgu ekspressiooni mõõtmiseks kasutatakse tavaliselt immunohistokeemiat (IHC). HER2 ekspressiooni jaoks on IHC tavaliselt esimene kasutatav test ja tulemused esitatakse skaalal 0 kuni 3+. Kui tulemus on HER2 ekspressiooni (2+) puhul üheselt mõistetav, reflekteeritakse proovi HER2 in situ hübriidatsiooni (ISH) analüüsiks, näiteks fluorestsentsi in situ hübriidatsiooni (FISH) või kromogeenne in situ hübriidatsiooni (CISH), mis otsib HER2 geeni kordistust.<sup>13</sup> IHC ja ISH tulemuste puhul esineb suur laborite vaheline varieeruvus, mis tuleneb peamiselt IHC jaoks kasutatud antikehade erinevustest ja tõlgendusmeetodite subjektiivsusest.<sup>14</sup>

Xpert Breast Cancer STRAT4 on in vitro diagnostiline test, mida kasutatakse invasiivse rinnavähi koe FFPE proovidest eraldatud *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ja *MKi67* mRNA ekspressioonitaseme määramiseks.

Analüüs toimub iseseisvas kassetis pärast lühikest proovilüsaadi ettevalmistamist seadmest väljaspool; analüüs kestab vähem kui 15 minutit ja protsessi kogukestus on alla 2 tunni.

## 5 Protseduuri põhimõte

Xpert Breast Cancer STRAT4 on reaalaaja polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) test *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ja *MKi67* mRNA tuvastamiseks invasiivset rinnakoest, mis on eraldatud formaliiniga fikseeritud parafiinis olevast (FFPE) koest. Analüüsamiseks kasutatakse Cepheid GeneXperti instrumendisüsteeme. GeneXperti instrumendisüsteemid automatiseerivad ja integreerivad proovide puhastamist, nukleiinhapete kordistamist ning sihtjärjestuse tuvastamist lihtsate ja keerukate proovide puhul, kasutades reaalaaja RT-PCR-i. Süsteemid koosnevad instrumendist, vötkoodiskannerist, arvutist ning eellaaditud tarkvarast testide analüüsiks ja tulemuste vaatamiseks. Süsteemides kasutatakse ühekordselt kasutatavaid GeneXperti kassette, mis sisaldavad RT-PCR reagente ning milles toimub RT-PCR-i protsess. Süsteemide täieliku kirjelduse leiab vastava instrumendisüsteemi GeneXpert operaatorijuhendist.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 sisaldab reagente *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ja *MKi67* samaaegselt tuvastamiseks, tsütoplasmaatilise *FMR1* interaktiivset valgu 1 (*CYFIP1*) võrdlusgeeni, sisemist RT-PCR kontrolli (*CIC*) ja sisemist sondikontrolli kontrolli (*PCC*). Võrdlusgeen verifitseerib proovi sobivust ja seda kasutatakse *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ja *MKi67* mRNA ekspressioonitasemete normaliseerimiseks. Sisemise RT-PCR kontrolliga (*CIC*) kontrollitakse, kas RT-PCR reaktsioon kulges nõuetekohaselt. *PCC* verifitseerib reagenti kuulikese rehüdratsiooni, kasseti RT-PCR-i katsuti täitmist, sondi terviklikkust ja kassetis oleva värvaine stabiilsust. Analüüsis kasutatakse sihtmärgi või kontrolli/võrdlusmaterjali tuvastamiseks kuut eristatavat fluorestsentsi kanalit, millest igatüüpi on sihtmärgi/kontrolli/võrdlusmaterjali valideerimiseks omad läviparameetrid.

FFPE proove tuleb kõigepealt töödelda Xpert® FFPE lüüsikomplektiga, valmistades ette 4–5 µm (mikroni) paksuse koelõigu, milles FFPE kude vajadusel esmalt makrodissekteeritakse, et invasiivse tuumori piirkonda rikastada, seejärel kaapida ja asetada katsutisse koos FFPE lüüsireagenti ja proteinaas K soovitatava mahuga. Pärast seda inkubeerida lahust kuumutiplokis 30 minutit temperatuuril 80 °C. Järgmiseks segada etanool prooviga ja lisada ettevalmistatud proovilüsaadi soovitatav maht otse testikassetti. Sisestada testikassett GeneXperti instrumendisüsteemi moodulisse, kus toimub täisautomaatselt ja süsteemiga täielikult integreeritud nukleiinhapete puhastamine, kordistamine ja reaalaajas tuvastamine. Kõik proovi seadmes ettevalmistamiseks ja RT-PCR analüüsiks vajalikud reagentid on kassetti eelnevalt laaditud. Lüsaadis sisalduvad nukleiinhapped jäävad filtri pinnale ning need pestakse ja elueeritakse ultraheliga. Puhastatud nukleiinhape segatakse kuivade RT-PCR reagentidega ja lahustatakse RT-PCR-i jaoks ja tuvastamiseks reaktsioonikatsutisse. Tulemuseni jõudmiseks kulub GeneXperts aega ligikaudu 75 minutit.

Tuvastamise läviväärtused, mida testi Xpert Breast Cancer STRAT4 igas fluorestsentsikanalis kasutatakse, on määratud positiivse, negatiivse ja üldise ühtivusprotsendi maksimeerimiseks võrreldes võrdluslaboris saadud IHC või IHC/FISH tulemustega iga sihtmärgi puhul. Töödeldi IHC ER-i, PR-i, Ki67 ja HER2 jaoks, samuti FISH HER2 jaoks ning hinnati vastavalt kasutusjuhendi juhistele. tulemusi tõlgendati vastavalt ASCO/CAP 2013 suunistele.<sup>15</sup> Tuumorid klassifitseeriti ER- või PRIHC-positiivseks, kui  $\geq 1\%$  invasiivsetest tuumorirakkudest andis eristatavalt tuumale vastava värvi, olenemata selle intensiivsusest. HER2 ekspressiooni hinnati HercepTesti (IHC) komplektiga (Dako), saades hindeks 0, 1+, 2+ või 3+. Tuumorid, mille hinne oli 2+, reflekteeriti HER2 FISH-iga, kasutades PathVysion HER2 DNA sondikomplekti (Vysis-Abbott, Chicago, Illinois). Proove loeti HER2-positiivseks, kui IHC andis hindeks 3+ ja/või FISH neid kordistas (määratletud kui HER2:CEP17; suhe  $\geq 2,0$ ) ja/või keskmine HER2 koopiade arv  $\geq 6,0$  signaali/rakk vastavalt 2013. aasta ASCO/CAP Kliinilisele praktika juhendi uuendatud väljaandele HER2 testimiseks rinnavähi korral.<sup>15</sup> Ki67 puhul klassifitseeriti tuumorid positiivseks (kõrgeks), kui  $\geq 20\%$  invasiivsetest tuumorirakkudest andis eristatavalt tuumale vastava värvi, olenemata selle intensiivsusest.

Võrdlusgeeni kontrolli ja sisemise RT-PCR-i kontrolli korral määravad tuvastamise läviväärtused minimaalse ja maksimaalse tsükliarvu (Ct) PCR-i väärtuste vahemikud, mis määratlevad kehtiva tulemuse, proovi piisava minimaalse sisendi ja PCR-i inhibeerimise puudumise. ESR1, PGR, ERBB2 ja MKi67 sihtmärkide korral on tuvastamise läviväärtused määratletud tsükliarvu delta (dCt) (võrdlusgeeni Ct miinus sihtgeeni Ct), mis määratleb vastava sihtmärgi POSITIIVSE (POSITIVE) või NEGATIIVSE (NEGATIVE) tulemuse vastavas kanalil.

## 6 Reagendid ja instrumendid

### 6.1 Tarnitud materjal

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 komplekt sisaldab piisavalt reagente 10 kvaliteedikontrolli proovi või FFPE lüsaadi töötlemiseks, kui need on ette valmistatud komplektiga Xpert FFPE Lysis Kit (katalooginr GXFFPE-LYSIS-CE-10). Xpert Breast Cancer STRAT4 komplekt sisaldab järgmist.

<b>Xpert Breast Cancer STRAT4 kassetid integreeritud reaktsioonikatsutitega</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuulike 1, 2 ja 3 (külmkuivatatud)</li> <li>• Loputusreagent</li> <li>• Elueerimisreagent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 tk kasseti kohta</li> <li>1,0 ml kasseti kohta</li> <li>2,0 ml igas kassetis</li> </ul>
<b>CD-plaat</b>	<b>1 tk komplektis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analüüsi definitsioonifail (ADF)</li> <li>• Kasutusjuhend</li> <li>• ONCore'i aruandefailid</li> </ul>	

**Märkus** Ohutuskaardid (SDS) on saadaval aadressil [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) või [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com), vahekaardi **TUGI (SUPPORT)**.

**Märkus** Toote kuulikestes sisalduv veise seerumi albumiin (BSA) on saadud ja toodetud ainult Ameerika Ühendriikidest pärit veiseplasmast. Loomadele ei söödeta mäletsejavalku ega muud loomset valku; loomad läbisid tapmise eel- ja järeltestimise. Töötlemise ajal ei segunenud materjalid teiste loomsete materjalidega.

## 7 Hoiustamine ja käsitlemine

- Hoiustage Xpert Breast Cancer STRAT4 komplekti sisu temperatuuril 2–28 °C.
- Ärge avage kasseti kaant enne, kui olete valmis testi sooritama.
- Kasutage kassett 30 minuti jooksul pärast kasseti kaane avamist.
- Ärge kasutage kassetti, mis on lekkinud.

## 8 Mitte trinitud kuid vajalikud materjalid

- Xpert FFPE lüüsikomplekt (katalooginr XFFPE-LYSIS-CE-10) FFPE lüsaadi valmistamiseks. Komplekt sisaldab FFPE lüüsireagenti, proteinaas K (PK), 1,5 ml katsuteid ja 5 ml viaale.
- Keerissegur.
- Pipetid ja aerosoolfiltriga pipetiotsikud, mis sobivad 600 µl, 1,2 µl ja 520 µl.
- Arvuti GeneXperti eritarkvaraga, versioon alates 4.7b, või Xpertise alates 6.4b, vöötkoodiskanner ja asjakohane süsteemi GeneXpert operaatorjuhend.
- Printer: kui printer on vajalik, pöörduge soovitatava printeri ostmise asjus Cepheidi tehnilise toe poole.

## 9 Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Ainult *in vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.
- Käideldge kõiki bioloogilisi proove nii, nagu need oleksid võimalikud nakkuslike materjalide levitajad. Kõiki inimproove käideldakse tavapäraseid ettevaatusabinõusid rakendades. Proovide käitlemise suunised on saadaval WHO-st (Maailma Terviseorganisatsioon) või USA-s asutustes Centers for Disease Control and Prevention.
- Kemikaalidega töötamisel ja bioloogiliste proovide käsitlemisel järgige oma asutuse ohutusprotseduure.
- Testi toimivusnäitajad on kindlaks määratud ainult jaotises Jaotis 3 loetletud proovitüübiga. Analüüsi toimivust teiste proovitüüpide või proovidega ei ole hinnatud.
- FFPE kudet tuleb töödelda Xpert FFPE lüüsi komplektiga (katalooginr GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Tuumoriala mittetäielikul eemaldamisel (kaapimisel) slaidilt FFPE lüsaadi ettevalmistamisel võib saadav materjalihulk olla testi jaoks ebapiisav, mis võib kaasa tuua oodatust suurema määramatavate/kehtetute tulemuste määra testiga Xpert Breast Cancer STRAT4.
- Ärge avage testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kasseti kaant muul otstarbel peale FFPE lüsaadi lisamise.
- Ärge kasutage kassetti, mis on pärast pakendist väljavõtmist kukkunud.
- Ärge kassetti raputage. Kasseti raputamine või kukutamine pärast kasseti kaane avamist võib põhjustada kehtetuid tulemusi.
- Ärge kasutage kassetti, mille reaktsioonikatsuti on kahjustatud.
- Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 ühekordselt kasutatavat kassetti kasutatakse ühe testi töötlemiseks. Ärge kasutage kassette korduvalt.
- Ärge kasutage kassetti, kui see on nähtavalt märg või kui kaane tihend on purunenud.
- Ärge paigutage proovi ID etiketti kasseti kaanele ega vöötkoodi etiketile.
- Proovide või reagentide saastumise vältimiseks on soovitatav järgida häid laboritavasid, vahetades patsiendiproovide käsitlemise vahel kindaid.
- Konsulteerige asutuse keskkonnajäätmete personaliga kasutatud kassettide ja kasutamata reagentide nõuetekohase kõrvaldamise kohta. Kontrollida osariigi, piirkonna või kohalikke määrusi, kuna need võivad riiklikest jäätmekäitlusnõuetest erineda. Nendel materjalidel võib olla ohtlikele jäätmetele iseloomulikke omadusi, mille tõttu tuleb kohaldada kindlaksmääratud kõrvaldamisnõudeid. Asutustes tuleb kontrollida ohtlike jäätmete kõrvaldamisnõudeid.

## 10 Keemilised ohud<sup>16,17</sup>

Vastavalt tühtsele ülemaailmsele kemikaalide klassifitseerimise ja märgistamise süsteemile (GHS) ei peeta seda materjali ohtlikuks

## 11 Proovide kogumine, transport ja hoiustamine

- Kasutage ainult Xpert FFPE Lysis Kit lüüsi komplektiga (katalooginumber GXFFPE-LYSIS-CE-10) töödeldud FFPE proove. Järgige ASCO/CAP suuniseid<sup>15</sup> FFPE koe ettevalmistamise kohta.
- FFPE lüsaat tuleb valmistada suurima elujõulise rinnakartsinoomi pindalaga (vähemalt 30% tuumorirakkudega) FFPE tuumoriplokist, tehes seejärel vajadusel käsitsi makrodissektsiooni enne testimist testiga Xpert Breast Cancer STRAT4. Kui tuumoriproovi suurus on alla 10 mm<sup>2</sup>, milles tuumorit on alla 30%, võib kehtivate tulemuste saamiseks olla vajalik kontsentreeritud lüsaadi protseduuri või rohkem kui ühte 4-5 µm löike kasutamine.
- FFPE lüsaat tuleb laborisse transportida temperatuuril 2–8 °C.
- Enne testimist testiga Xpert Breast Cancer STRAT4 on FFPE lüsaat stabiilne kuni 1 nädal temperatuuril 2–8 °C või 4 nädalat temperatuuril ≤ –20 °C. Pikaajaliseks säilitamiseks hoida temperatuuril –80 °C. Soovitatav külmutada-sulatada mitte rohkem kui 1 kord. Sulatamisel sulatada toatemperatuurini ja keeristada FFPE lüsaati 15 sekundit enne kasutamist.

## 12 Protseduur

**Tähtis** Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kasseti kasutamiseks tuleb valmistada lüsaat, kasutades Xpert FFPE lüüsi komplekti (katalooginumber GXFFPE-LYSIS-CE-10).

**Tähtis** Käivitage analüüs 30 minuti jooksul pärast ettevalmistatud proovi lisamist kassetti.

## 12.1 FFPE lüsaadi ettevalmistamine

Valmistage FFPE lüsaat FFPE lüsaadikomplekti kasutusjuhendi kohaselt.

## 12.2 Kasseti ettevalmistamine

1. Eemaldage kassett kartongpakendist.
2. Enne segamist keeristage ettevalmistatud FFPE lüsaati 15 sekundit.
3. Avage kasseti kaas.
4. Pipettige 520 µL FFPE lüsaati kasseti proovikambrisse. (Märkus: esineda võib vähesel määral sadet, mis ei mõjuta analüüsi toimivust).

Säilitage järelejäänud FFPE lüsaati kordustestimise jaoks temperatuuril 2–8 °C või ≤ –20 °C.



Joonis 1. Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kassett (vaade ülalt)

5. Sulgege kasseti kaas. Veenduge, et kaas sulgub kindlalt, klõpsatuse saatel.

## 12.3 Testi alustamine

**Tähtis** Enne testi alustamist veenduge, et tarkvarasse on imporditud analüüsi definitsioonifail (Assay Definition File, ADF).

Selles jaotises on loetletud vaikumisi läbitavad etapid GeneXperti süsteemi käitamisel. Olenevalt kasutatavast instrumendist vaadake üksikasjalikke juhiseid *Süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendist* või *Süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendist*.

**Märkus** Järgitavad sammud võivad siin toodetest erineda, kui süsteemiadministraator on süsteemi vaiketöövoogu muutnud.

1. Lülitage instrument GeneXpert sisse.
  - Kui kasutate instrumenti GeneXpert Dx, lülitage esmalt sisse instrument ja seejärel arvuti. GeneXperti tarkvara käivitub automaatselt; kui ei käivitu, topeltklõpsake GeneXpert Dx tarkvara ikoonit Windows® töölaual.
  - või
  - Kui kasutate instrumenti GeneXpert Infinity, käivitage instrument. GeneXperti tarkvara käivitub automaatselt; kui ei käivitu, topeltklõpsake Xpertise'i tarkvara otsetee ikooni Windowsi töölaual.
2. Logige oma kasutajanime ja parooli abil sisse instrumendisüsteemi GeneXpert tarkvarasse. Süsteemi GeneXpert aknas klõpsake **Testi loomine (Create Test)** (GeneXpert Dx) või klõpsake **Korraldused (Orders)** ja **Anna testikorraldus (Order Test)** (Infinity). Avaneb aken Testi loomine (Create Test).
3. Skannige või tippige sisse Proovi ID (Sample ID). Kui tipite Proovi ID (Sample ID) sisse, veenduge, et Proovi ID (Sample ID) on sisestatud õigesti. Proovi ID (Sample ID) on seotud testi tulemustega ning seda kasutatakse aknas Tulemuste vaatamine (View Results) ja kõigis aruannetes. Kuvatakse dialoogiboks Skanni kasseti (Scan Cartridge).
4. Skannige testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kasseti vöötkoodi. Ilmub aken Testi loomine (Create Test) Vöötkoodi teabe abil täidab tarkvara automaatselt järgmiste väljade ruudud: Analüüsi valimine (Select Assay), Reagentipartii ID (Reagent Lot ID), Kasseti SN (Cartridge SN).

5. Klõpsake **Testi alustamine (Start Test)** (GeneXpert Dx) või **Edasta (Submit)** (Infinity). Sisestage oma parool, kui seda palutakse.
6. Instrumendi GeneXpert Dx korral tehke järgmist.
  - a) Avage vilkuv roheline tulega instrumendimooduli luuk ja laadige kassett.
  - b) Sulgege luuk. Test käivitub ja roheline tuli ei vilgu enam. Kui test on lõppenud, lülitub tuli välja.
  - c) Enne mooduli luugi avamist oodake, kuni süsteem avab luugi lukust. Eemaldage kassett.
  - d) Pange kasutatud kassetid vastavasse proovide jäätmekonteinerisse vastavalt asutuse tavapraktikale. Vt Jaotis 9.

või

Süsteemi GeneXpert Infinity korral asetage kassett konveierilindile. Kassett laaditakse automaatselt, test käivitatakse ja kasutatud kassett väljutatakse jäätmekonteinerisse.

## 13 Tulemuste vaatamine ja printimine

Selles jaotises on loetletud tulemuste vaatamise ja printimise põhisammud. Olenevalt kasutatavast instrumendist, vaadake täpsemaid juhiseid tulemuste kuvamise ja printimise kohta *Süsteemi GeneXpert Dx operaatorijuhendist* või *Süsteemi GeneXpert Infinity operaatorijuhendist*.

1. Tulemuste vaatamiseks klõpsake ikooni **Tulemuste vaatamine (View Results)**.
2. Testi lõppedes klõpsake nuppu **Aruanne (Report)** aknas Tulemuste vaatamine (View Results), et kuvada ja/või genereerida aruande PDF-fail.

### Märkus

Kui kasutate aruande genereerimiseks tarkvara ONCore, lugege aruande koostamise juhiseid ONCore'i kasutusjuhendi laserplaadil olevast GeneXpert ONCore'i tarkvara kasutusjuhendist. Lisaks vaadake Xpert Breast Cancer STRAT4 laserplaadil olevast ONCore'i aruande juhendist, kuidas tõlgendada testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kohta loodud ONCore'i aruannet.

## 14 Kvaliteedikontroll

Iga test sisaldab võrdlusgeeni kontrolli (*CYFIP1*) ja sondikontrolli kontrolli (PCC).

- **CYFIP1 kontroll:** võrdlusgeen, mida kasutatakse *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ja *MKI67* ekspresioonitasemete normaliseerimiseks. Lisaks toimib proovi adekvaatsuse kontrollina (SAC), mis tagab RNA piisava sisalduse proovis. Kehtiva testitulemuse saamiseks on vajalik minimaalne *CYFIP1* signaal. Miinimumkogusest väiksem *CYFIP1* signaal või negatiivne signaal näitab, et proov ei sisalda piisavalt RNA-d.
- **CYFIP1 vahelduv:** *CYFIP1* kontrolli duplikaat, mida kasutatakse algoritmis, kui PGR või *MKI67* tsükliläve delta (dCt) on analüüsi läviväärtuse sättest väiksem. Nende sihtmärkide puhul on kehtiva testitulemuse saamiseks vajalik täiendav minimaalne *CYFIP1* vaheldussignaal.
- **Sondikontrolli kontroll (PCC):** enne PCR-i käivitamist mõõdab instrumendisüsteem GeneXpert sondide fluorestsentsi signaali, et jälgida kuulikeste rehüdratsiooni, reaktsioonikatsuti täitmist, sondi terviklikkust ja värvaine stabiilsust. PCC kinnitab nõuetekohasust, kui valideeritud vastuvõtukriteeriumid on täidetud.
- **Välised kontrollid (ei kaasne komplektis):** väliseid kontrolle tuleb kasutada vastavalt kohaliku piirkonna ja riikliku akrediteerimisasutuse nõuetele.

## 15 Tulemuste tõlgendamine

Instrumendisüsteem GeneXpert tõlgendab tulemusi mõõdetud fluorestsentssignaalide järgi automaatselt, kasutades süsteemiseseid arvutusprogramme, ja näitab neid selgelt aknas Tulemuste vaatamine (View Results) kaartidel Testitulemused (Test Results) ja Analüüditulemus (Analyte Result). Testitulemus (Test Result) ja analüüditulemused (Analyte Results) on toodud ka testi aruandes (Test Report). Võimalikke tulemusi vt Tabel 1 ja Tabel 2.



Tabel 1. Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kõik võimalikud tulemused

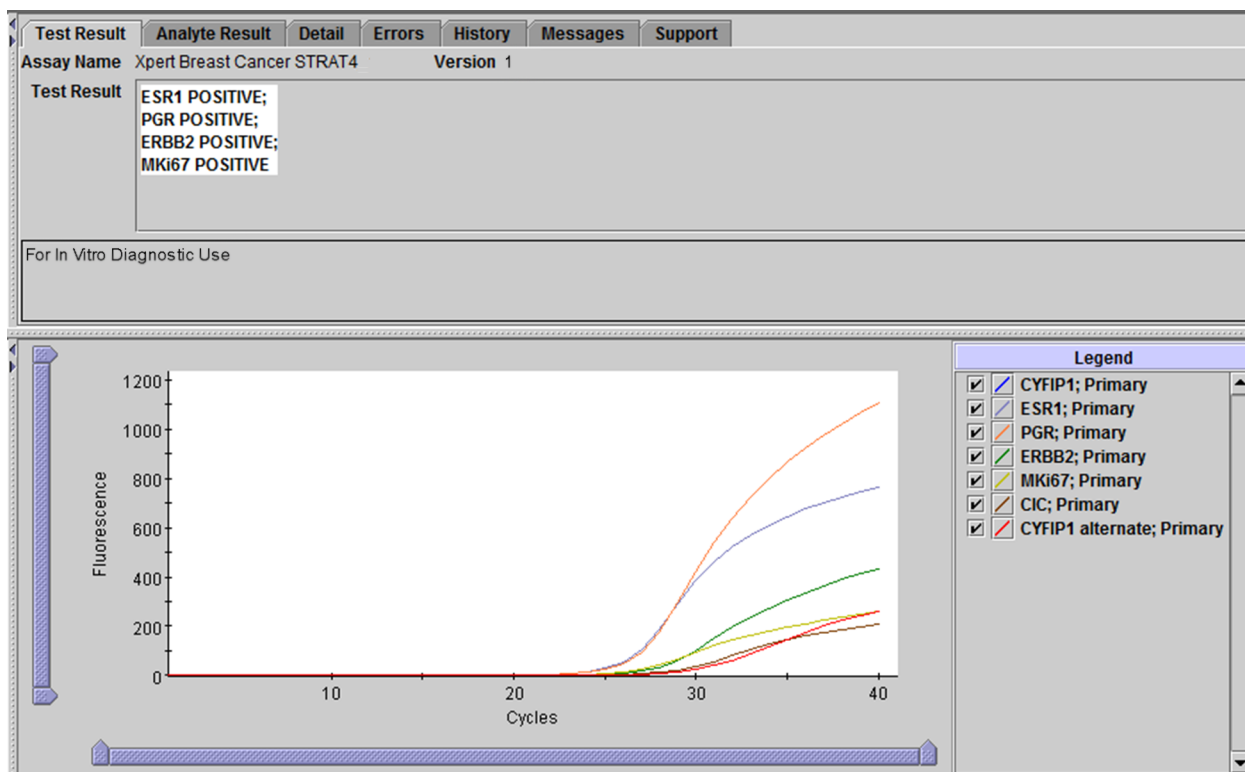
Näidatav tulemus	CYFIP1	CYFIP1 vahelduv	CIC
<i>ESR1</i> POSITIIVNE (POSITIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS või NEG	POS või NEG
<i>ESR1</i> NEGATIIVNE (NEGATIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS või NEG	POS või NEG
<i>PGR</i> POSITIIVNE (POSITIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS või NEG	POS või NEG
<i>PGR</i> NEGATIIVNE (NEGATIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS	POS või NEG
<i>ERBB2</i> POSITIIVNE (POSITIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS või NEG	POS või NEG
<i>ERBB2</i> NEGATIIVNE (NEGATIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS või NEG	POS või NEG
<i>MKi67</i> POSITIIVNE (POSITIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS või NEG	POS või NEG
<i>MKi67</i> NEGATIIVNE (NEGATIVE)	LÄBITUD (PASS)	POS	POS või NEG
<i>PGR</i> MÄÄRATLEMATA (INDETERMINATE)	LÄBITUD (PASS)	NEG	POS või NEG
<i>MKi67</i> MÄÄRATLEMATA (INDETERMINATE)	LÄBITUD (PASS)	NEG	POS või NEG
KORRATA TESTI (REPEAT TEST)	LÄBITUD (PASS)	POS või NEG	NEG
KEHTETU (INVALID)	NURJUS (FAIL)	NEG	POS või NEG
VIGA (ERROR)	TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)
TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)

Tabel 2. Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 iseloomulikud tulemused ja nende tõlgendamine

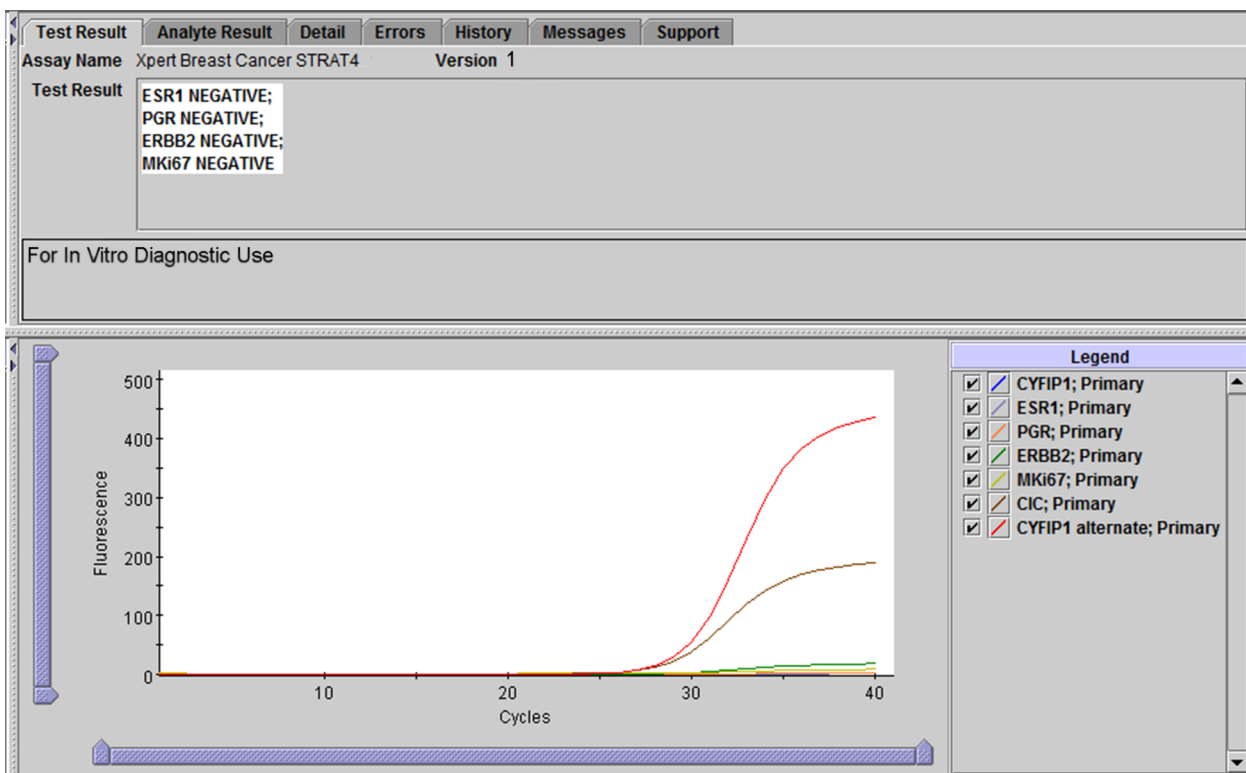
Tulemus	Tõlgendamine
<p><b>ESR1 POSITIIVNE (POSITIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressioon ja tsükli läve delta (dCt) on seatud läviväärtusest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükli lävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>PGR POSITIIVNE (POSITIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressioon ja tsükli läve delta (dCt) on seatud läviväärtusest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükli lävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>ERBB2 POSITIIVNE (POSITIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ERBB2</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressioon ja tsükli läve delta (dCt) on seatud läviväärtusest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükli lävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>MKi67 POSITIIVNE (POSITIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKi67</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressioon ja tsükli läve delta (dCt) on seatud läviväärtusest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükli lävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>ESR1 NEGATIIVNE (NEGATIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressiooni pole ja tsükli läve delta (dCt) on seatud läviväärtusest madalam.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükli lävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>PGR NEGATIIVNE (NEGATIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressiooni pole ja tsükli läve delta (dCt) on seatud läviväärtusest madalam.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükli lävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> vahelduv – POS; <i>CYFIP1</i> tsükli lävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>

Tulemus	Tõlgendamine
<p><b>ERBB2 NEGATIIVNE (NEGATIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ERBB2</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressiooni pole ja selle tsükliiläve delta (dCt) on seatud läviväärtusest madalam.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükliilävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>MKi67 NEGATIIVNE (NEGATIVE)</b></p> <p>Vt Joonis 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKi67</i> mRNA transkriptsiooni üleekspressiooni pole ja selle tsükliiläve delta (dCt) on seatud läviväärtusest madalam.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükliilävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> vahelduv – POS; <i>CYFIP1</i> tsükliilävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>PGR määratlemata (Indeterminate)</b></p> <p>Vt Joonis 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i> mRNA ekspresioonitaset ei õnnestu määrata, sest proov ei sisalda piisavalt materjali. Korrake testi, kasutades kõrgema kontsentratsiooniga lüsaati.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükliilävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> vahelduv – NEG; <i>CYFIP1</i> tsükliilävi (Ct) ei olnud kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt oli PGR-i oleku määramiseks seatud lävest madalam.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>MKi67 määratlemata (Indeterminate)</b></p> <p>Vt Joonis 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKi67</i> mRNA ekspresioonitaset ei õnnestu määrata, sest proov ei sisalda piisavalt materjali. Korrake testi, kasutades kõrgema kontsentratsiooniga lüsaati.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükliilävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> vahelduv – NEG; <i>CYFIP1</i> tsükliilävi (Ct) ei olnud kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt oli MKi67 oleku määramiseks seatud lävest madalam.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<p><b>KORRATA TESTI (REPEAT TEST)</b></p> <p>Vt Joonis 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA ekspresioonitasemeid ei õnnestu määrata. Korrake testi, kasutades säilitatud FFPE proovi lüsaadi alikvooti.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄBITUD (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati, selle tsükliilävi (Ct) on kehtivas vahemikus ja lõpp-punktis seatud lävest kõrgem.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> vahelduv – POS/NEG; <i>CYFIP1</i> mRNA transkriptsioon tuvastati. Transkriptsiooni tsükliilävi (Ct) võib olla või mitte olla kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt ületab seatud läve.</li> <li>• CIC – NEG; sisemise kontrolli tsükliilävi (Ct) ei ole kehtivas vahemikus.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>

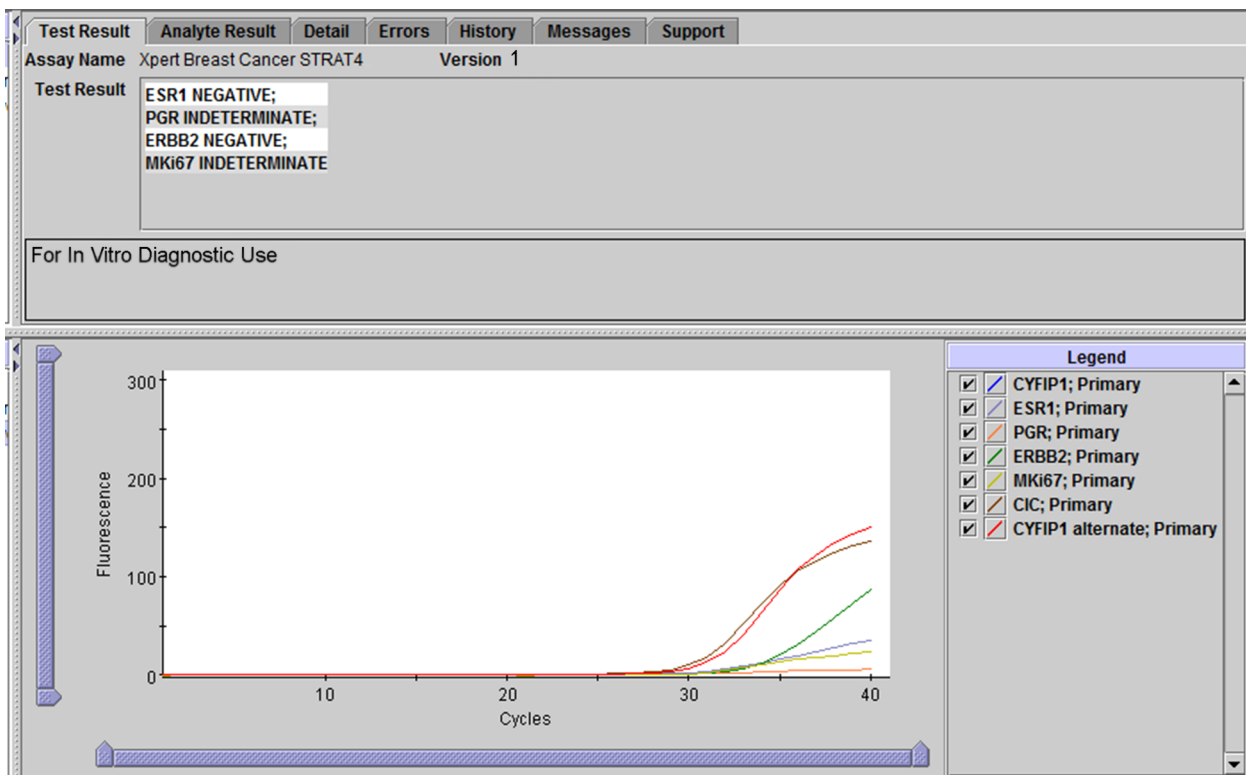
Tulemus	Tõlgendamine
<b>KEHTETU (INVALID)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KEHTETU (INVALID) – <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA ekspressioonitaset ei õnnestu määrata, sest proov ei sisalda piisavalt materjali. Korrake testi, kasutades kõrgema kontsentratsiooniga lüsaati.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – NURJUNUD (FAIL); <i>CYFIP1</i> tsükliävi (Ct) ei olnud kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt oli seatud lävest madalam.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> vahelduv – NEG; <i>CYFIP1</i> tsükliävi (Ct) ei olnud kehtivas vahemikus ja lõpp-punkt oli seatud lävest madalam.</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD (PASS); kõik sondikontrolli tulemused on nõuetekohased.</li> </ul>
<b>VIGA (ERROR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA ekspressioonitasemeid ei õnnestu määrata. Korrake testi, kasutades säilitatud FFPE proovi lüsaadi alikvooti.</li> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</li> <li>• <i>CYFIP1/CYFIP1</i> vahelduv – TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</li> <li>• Sondikontroll – LÄBITUD*/NURJUNUD (PASS*/FAIL); kõik või üks sondikontrolli tulemustest on nurjunud.</li> </ul> <p>* Kui sondikontroll õnnestub, põhjustab viga lubatud vahemikku ületav maksimumrõhu piir, kõvera sobituse viga või süsteemikomponendi rike.</p>
<b>TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA ekspressioonitasemeid ei õnnestu määrata. Kogutud andmete hulk oli testi tulemuse saamiseks ebapiisav. See võib näiteks juhtuda, kui operaator poolelioleva testi peatab. Korrake testi, kasutades säilitatud FFPE proovi lüsaati.</li> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</li> <li>• <i>CYFIP1/CYFIP1</i> vahelduv – TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)</li> <li>• Sondikontroll: – ei kohaldu (NA (not applicable))</li> </ul>



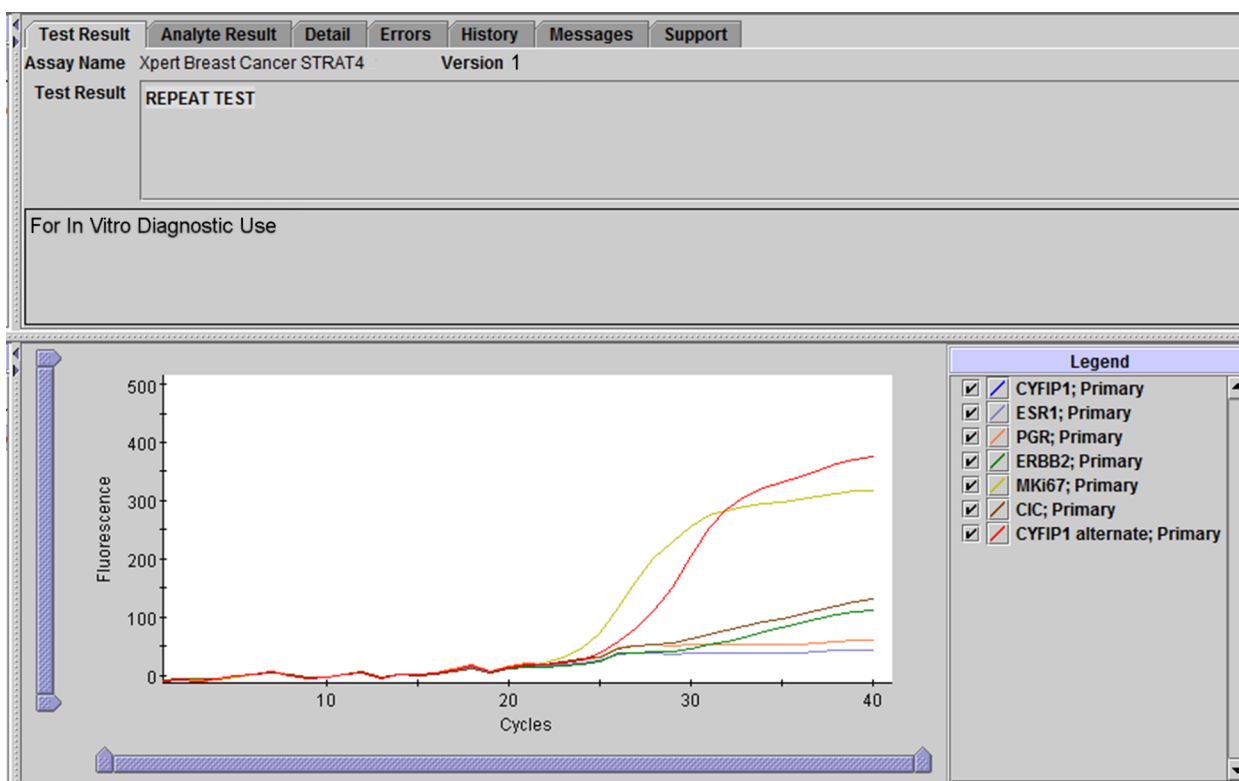
Joonis 2. GeneXpert Dx tulemuste vaatamise aken: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIIVNE (POSITIVE)



Joonis 3. GeneXpert Dx tulemuste vaatamise aken: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIIVNE (NEGATIVE)



Joonis 4. GeneXpert Dx tulemuste vaatamise aken: PGR/MKi67 MÄÄRATLEMATA (INDETERMINATE)



Joonis 5. GeneXpert Dx tulemuste vaatamise aken: KORRATA TESTI (REPEAT TEST)

## 16 Testi kordamise põhjused

Korrake testi, kasutades uut kassetti (ärge kasutage kassetti uuesti).

- Tulemus **KORRATA TESTI (REPEAT TEST)** näitab, et sisemine kontroll on nurjunud. Proovi pole töödeldud nõuetekohaselt. Sellisel juhul korrake testi, kasutades sama FFPE lüsaadi uut 520 µL alikvooti.
- Tulemus **KEHTETU (INVALID)** näitab, et võrdluskontroll nurjus. Proovi ei töödeldud nõuetekohaselt, PCR inhibeerus või uuritava tuumori RNA kvaliteet oli sobimatu. Sel juhul korrake testi kontsentreerituma FFPE lüsaadiga vastavalt FFPE lüüsi komplekti kasutusjuhendi juhistele.
- Tulemus **VIGA (ERROR)** näitab, et sondikontrolli kontroll nurjus ja test katkestus, sest reaktsioonikatsuti oli tõenäoliselt valesti täidetud või tuvastati probleem reagendisondi terviklikkusega, ületati maksimaalsed rõhupiirid või tuvastati klapi asendiviga. Sellisel juhul korrake testi, kasutades sama FFPE lüsaadi uut 520 µL alikvooti.
- Näit **TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)** tähendab, et kogutud andmete hulk oli ebapiisav. Näiteks peatas operaator poolelioleva testi või tekkis elektrikatkestus. Sellisel juhul korrake testi, kasutades sama FFPE lüsaadi uut 520 µL alikvooti.
- Kui väline kvaliteedikontroll (QC) ei toimi ootuspäraselt, korrake välise kontrolli testi ja/või pöörduge abi saamiseks Cepheidi poole.

## 17 Piirangud

- Protseduuride muutmine võib testi toimivust muuta. Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 tulemusi tuleb tõlgendada koos muude labori- ja kliiniliste andmetega, mis on kliinitsistile kättesaadavad.
- Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 toimivust valideeriti käesolevas kasutusjuhendis kirjeldatud protseduuride abil ning kasutades viis kuni kümme aastat vana FFPE proovi.
- Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 toimivust valideeriti ainult selles kasutusjuhendis kirjeldatud protseduuride abil.

- Proovide ebaõige kogumine, käitlemine, hoiustamine või segunemine võib põhjustada ebaõigeid testitulemusi. Väärade testitulemuste vältimiseks tuleb käesoleva kasutusjuhendi juhiseid hoolikalt järgida.
- Toimivusnäitajaid ei olnud kindlaks tehtud alla 25-aastaste patsientide puhul.
- Mutatsioonid või polümorfismid praimerite või sondi siduvusaladel võivad põhjustada ekslikke, kuid usutavaid *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ja *MKi67* tulemusi.

## 18 Toimivusnäitajad

### 18.1 Kliiniline toimivus

Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 toimivusnäitajate hindamiseks kasutati võrdluseks immunohistokeemilisi (IHC) tulemusi ER, PR, HER2 ja Ki67 suhtes ning fluorestsentsi *in situ* hübriidsatsiooni (FISH) HER2 geeni kordistamiseks USA-s ja EL-is asuvates laborites. Esmalt kaasati uuringusse 211 USA-st ja EL-ist kogutud primaarse invasiivse rinnavähi tuumori deidentifitseeritud FFPE jääkproovi. Neist 10 proovi jäeti välja, kuna testimiseks ei sisaldanud need piisavalt tuumorit, ja üks proov jäeti välja nõusoleku tagasivõtmise tõttu. Seega oli andmeanalüüsidesse kaasamiseks saadaval 200 proovi. Iga FFPE proovi jaoks valmistati Xperti abil testimiseks mitu slaidi; ER, PR, HER2 ja Ki67 IHC-testimiseks; ja HER2 geeni kordistamise FISH-testimiseks.

Üldiselt andis Xpert Breast Cancer STRAT4 uuringusse kaasatud proovidest 99,5% (199/200) puhul esimesel testimiskatsel kehtivad tulemused. Esialgselt oli ühe proovi tulemus määratlemata (**VIGA (ERROR), KEHTETU (INVALID)** või **TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)**) kuid andis pärast ühekordset kordustesti testitulemuse. Analüüsi õnnestumise üldmäär oli 100,0% (200/200).

200 proovist, mille Xperti testi tulemused olid kehtivad, andsid ESR1 ja ERBB2 kehtiva positiivse või negatiivse testitulemuse 100% kordadest (200/200). PGR ja MKi67 puhul andis Xpert kehtiva positiivse või negatiivse testitulemuse vastavalt 98,5% (197/200) ja 97,0% (194/200) juhtudest. 7 proovi, mis andsid PGR ja/või MKi67 jaoks Xperti määratlemata tulemuse, kordustestiti kontsenteeritud FFPE lüsaadi meetodil. Nii algsete (esimene katse) kui ka kordustestide tulemusi vt Tabel 3.

Kogu andmekogumi, sealhulgas kordustestide tulemuste lõikes saadi testi Xpert Breast Cancer STRAT4 ESR1 jaoks IHC suhtes positiivsete ühtivuseks (PPA) 97,2%, negatiivsete ühtivuseks (NPA) 95,0% ja üldiseks ühtivuseks (OPA) 97,0%<sup>18</sup>; PGR-i jaoks IHC suhtes PPA 88,4%, NPA 90,7% ja OPA 88,9%<sup>18</sup>; ERBB2 jaoks IHC suhtes PPA 100,0%, NPA 92,4% ja OPA 93,3%<sup>19</sup>; ning ERBB2 jaoks HER2 FISH suhtes PPA 100%, NPA 92,0% ja OPA 93,3%<sup>19</sup>. MKi67 puhul oli PPA 88,8%, NPA 100% ja OPA 90,7%, kui IHC läveks oli seatud > 20% positiivse ja < 10% negatiivse jaoks. MKi67 IHC vahepealsed proovid (10–20% lävi, kaasa arvatud) jäeti analüüsist välja. Iga sihtmärgi üldise PPA, NPA ja OPA näitajaid vt Tabel 3.

Tabel 3. Kliiniline toimivus

Võrdlus	Andmekomplekt <sup>a</sup>	Kokku (n) <sup>b</sup>	PPA	95% CI	NPA	95% CI	OPA	95% CI
ESR1/ER Xpert versus IHC	Originaal	199	97,2% (174/179)	93,6–98,8	100% (20/20)	83,9–100	97,5% (194/199)	94,3–98,9
	Kordsutest	199	97,2% (174/179)	93,6–98,8	95,0% (19/20)	(76,4#99,1)	97,0% (193/199)	93,6–98,6
PGR/PR Xpert versus IHC	Originaal	196	89,0% (137/154)	83,0–93,0	92,9% (39/42)	81,0–97,5	89,8% (176/196)	84,8–93,3
	Kordsutest	198	88,4% (137/155)	82,4–92,5	90,7% (39/43)	78,4–96,3	88,9% (176/198)	83,8–92,5
ERBB2/ HER2 Xpert versus IHC	Originaal	180	100% (22/22)	85,1–100	92,4% (146/158)	87,2–95,6	93,3% (168/180)	88,7–96,1
	Kordsutest	180	100% (22/22)	85,1–100	92,4% (146/158)	87,2–95,6	93,3% (168/180)	88,7–96,1
ERBB2/ HER2 Xpert versus FISH	Originaal	178	100% (28/28)	87,9–100	92,0% (138/150)	86,5–95,4	93,3% (166/178)	88,6–96,1
	Kordsutest	178	100% (28/28)	87,9–100	92,0% (138/150)	86,5–95,4	93,3% (166/178)	88,6–96,1

Võrdlus	Andmekomplekt <sup>a</sup>	Kokku (n) <sup>b</sup>	PPA	95% CI	NPA	95% CI	OPA	95% CI
ERBB2/ HER2	Originaal	197	100% (27/27)	87,5–100	91,2% (155/170)	86,0–94,6	92,4% (182/197)	87,8–95,3
	Xpert versus IHC +FISH	197	100% (27/27)	87,5–100	91,2% (155/170)	86,0–94,6	92,4% (182/197)	87,8–95,3
MKi67/Ki67	Originaal	148	88,7% (110/124)	81,9–93,2	100% (24/24)	86,2–100	90,5% (134/148)	84,7–94,3
	Xpert versus IHC	151	88,8% (111/125)	82,1–93,2	100% (26/26)	87,1–100	90,7% (137/151)	85,0–94,4

<sup>a</sup> Algne = 1X lüsaati vastavalt pakendi kasutusjuhendi juhiste; Kordustest = kordustestida tulemust 4X kontsentreeritud lüsaadiga juhul, kui algne proov (1X lüsaati) andis PGR ja/või MKi67 jaoks määratlemata tulemuse.

<sup>b</sup> Määratlematu või määratlemata Xperti tulemustega proovid, ebaselge või vahepealse IHC tulemusega proovid, ebaõnnestunud IHC ja ebaõnnestunud FISH proovid on välja jäetud.

## 19 Analüütiline toimivus

### 19.1 Analüütiline tundlikkus / analüüsi minimaalne sisend

Analüüsi minimaalne sisend määrati maksimaalse CYFIP1 Ct (võrdlusgeen) hindamise teel, mis määratleb täpselt analüüsi usaldusväärseks toimimiseks vajaliku proovisisendi. See proovisisend tagab kehtivate tulemuste saamise enamiku kliiniliste FFPE proovide testimisel. Proovid, mille CYFIP1 Ct väärtus on lubatust suurem, annavad tulemuseks **KEHTETU (INVALID)**.

Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 analüütiline tundlikkus / analüüsi minimaalne sisend, mis on määratletud kui  $\geq 95\%$  kehtivad tulemused andev maksimaalne CYFIP1 tsükli lävi (Ct), tehti kindlaks, kasutades FFPE kliinilise proovi lüsaadist lahjendusi CYFIP1 Ct proovilepanekuks. CYFIP1 Ct tundlikkuse hindamiseks tehti FFPE kliinilise proovi lüsaadist seeria lahjendusi ning iga lahjenduse N = 20 replikaati testiti 3 päeval, kuni  $\leq 95\%$  testi tulemustest olid kehtivad. Lahjendustasemed sisaldasid ühe eeldatava analüüsi minimaalse sisendiga proovi ning sellest kaks taset madalamat ja kaks taset kõrgemat sisendit. Testimiseks kasutati Xpert Breast Cancer STRAT4 kassetide kahte partiid.

Enne uuringu alustamist määrati kindlaks piirväärtus tühja proovi korral replikaatide arvuga N = 60, kasutades Xpert Breast Cancer STRAT4 kassetide kahte sõltumatut partiid. Piirväärtuse määramine tühja prooviga sisaldas tühja parafiinilõiget (ilma koeproovita); kõik testitulemused andsid eeldatava tulemuse KEHTETU ( **KEHTETU (INVALID)** ). Kliinilise FFPE koeproovisisendi lahjenduste seeriad andsid 1/1000 korral 20/20 kehtivat CYFIP1 Ct-d, kusjuures testi Xpert Breast Cancer STRAT4 partii 1 keskmine Ct = 33,4 ja 0,6 SD ning partii 2 keskmine Ct = 33,6 ja 0,5 SD. Edasised lahjendused hilisemate CYFIP1 Ct väärtustega ei vastanud uuringu  $\geq 95\%$  kehtivate tulemuste nõudele. Tabel 4 sisaldab kokkuvõtte kehtiva tulemusega analüüsides igal järjestiku lahjendatud proovisisendi tasemel suhtelise lahjenduse või keskmine CYFIP1 Ct väärtusena. Analüütilise tundlikkuse määramisel testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kassetide kahe partiiga täitus analüüsi minimaalse sisendi nõue CYFIP1 Ct = 33,4. See väärtus, kombineerituna analüüsi lahknevusega, võimaldab testi Xpert Breast Cancer STRAT4 ülempiiriks määrata CYFIP1 Ct = 35.

Tabel 4. Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 analüüsi minimaalne sisend

Komplekti partii	Proovi sisend (suhteline lahjendus)	Keskmine CYFIP1 Ct	SD	Kehtivate analüüside N (Ct $\leq$ 35)
00801 (partii 1)	1/20	27,6	0,4	20/20
	1/100	29,8	0,3	20/20
	1/1000	33,4	0,6	20/20
	1/2000	34,2	0,5	9/20
	1/4000	34,5	0,5	2/20
	NTC	–	–	0/20
00903 (partii 2)	1/20	27,8	0,3	20/20



Komplekti partii	Proovi sisend (suhteline lahjendus)	Keskmine CYFIP1 Ct	SD	Kehtivate analüüside N (Ct ≤ 35)
	1/100	30,0	0,3	20/20
	1/1000	33,6	0,5	20/20
	1/2000	34,2	0,4	9/20
	1/4000	34,6	0,0	1/20
	NTC	–	–	0/20

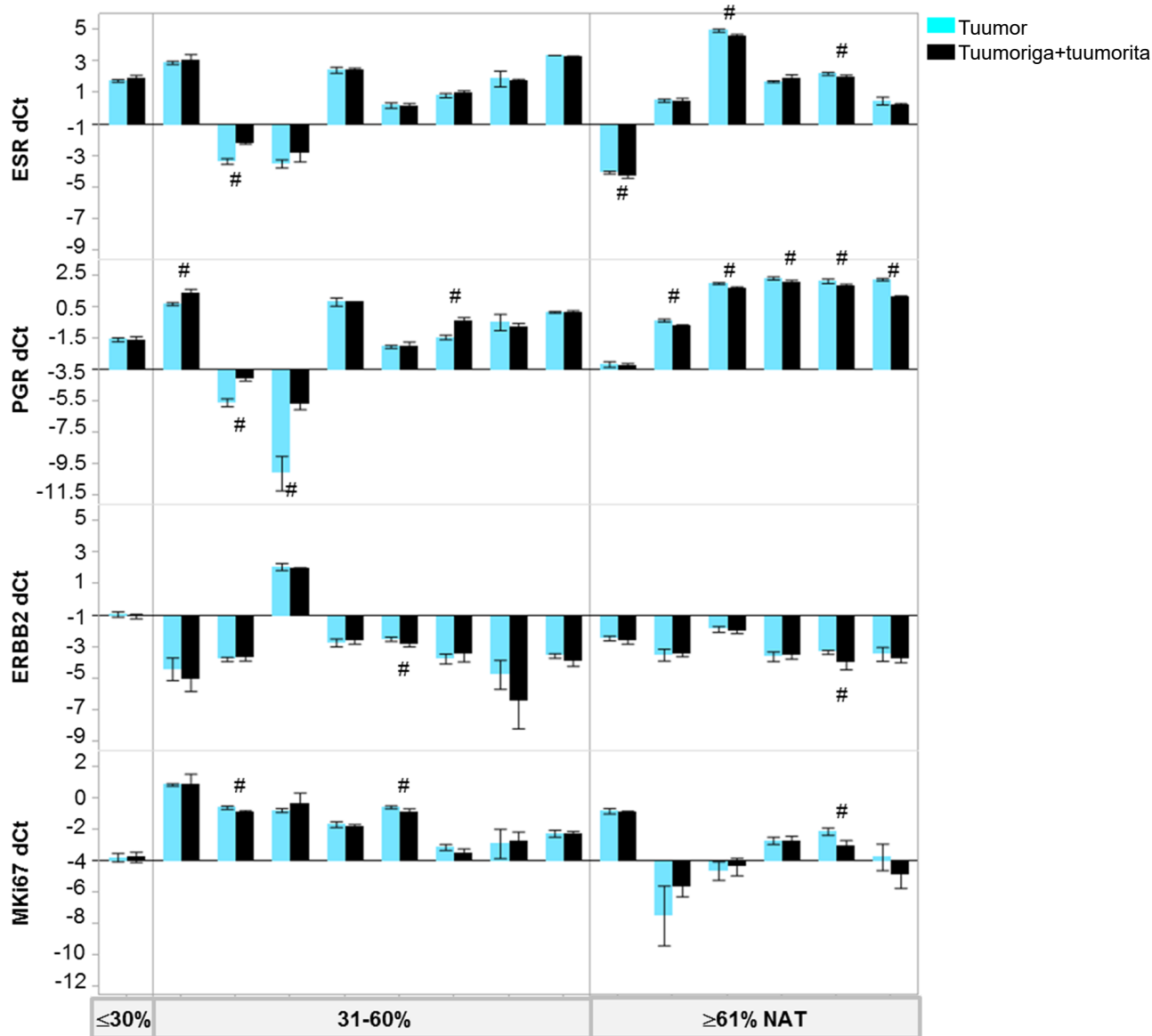
## 19.2 Häiringute testimine

### Kõrvalolev normaalne/tuumorita kude

Normaalseid kõrvalolevaid (tuumorita) kudesid (NAT) esineb rinnavähi koeproovides tavaliselt saastajatena, mis võivad sihtmärgi tuvastamist häirida. Patoloogi määratud juhtudel võib testi Xpert Breast Cancer STRAT4 jaoks olla vajalik patoloogiliselt verifitseeritud rinnatuumori FFPE lõigu makrodissekteerimine, et minimeerida tuumorita saastekudede potentsiaalset mõju. Kõrvalolevate normaalsete/tuumorita kudede mõju hindamiseks testiti Xpert Breast Cancer STRAT4 abil makrodissektsiooniga ja makrodissektsioonita viitteist (15) invasiivse rinnavähi FFPE koeplokki, mis sisaldasid 21–98% ümbritsevat NAT-i. Testiga Xpert Breast Cancer STRAT4 testiti iga tingimuse jaoks sama lüsaadi N=4 replikaati. ESR1, PGR, ERBB2 ja MKi67 dCt-d iga koeproovi jaoks makrodissektsiooniga (sinine diagrammitulp) või ilma makrodissektsioonita (must diagrammitulp) hinnati kõigepealt ühesuunalise ANOVA abil, et määrata NAT-ist põhjustatud statistilisi häiringuid. NAT-ist tingitud häiringut loeti kliiniliselt oluliseks, kui makrodissekteeritud ja makrodissekteerimata proovide ddCt (delta-delta Ct) oli > 1,0 ja testi tulemused muutusid. Uuringu tulemuste kokkuvõtet vt Joonis 6.

Kõigi 15 proovi ESR1, PGR, ERBB2 ja MKi67 dCt-d rühmitati % NAT (≤ 30%, 31–60% või ≥ 61%) järgi. SD-ga sinised ja mustad vertikaalsed diagrammitulbad tähistavad keskmisi sihtmärgi dCt-sid FFPE invasiivse rinnavähi ploki makrodissekteeritud ja makrodissekteerimata FFPE lõikude N=4 replikaadist. Ühegi FFPE ploki puhul 15-st (N=1 alla 30% NAT, N=8 31–60% NAT ja N=6 üle 60% NAT) ei ilmnenud statistilise tähtsusega häiringut kõrvaloleva normaalse/tuumorita koe poolt vastavalt ühesuunalisele ANOVA analüüsile p-väärtusega ≥ 0,05; ega ka kliinilist tähtsust (tähistatud sümboliga #), kui sihtmärgi delta Ct väärtuste varieerumine makrodissekteeritud või makrodissekteerimata proovide vahel oli ≤ 1,0 või kui sihtmärgi testitulemused (positiivsed, negatiivsed) ei muutunud.

Joonis 6. Kõrvaloleva normaalse/tuumorita koe mõju Xpert Breast Cancer STRAT4 sihtmärgi dCt-dele



### DCIS, nekroosne, hemorraagiline kude

Duktaalse kartsinoomi in situ (DCIS), nekrootiliste ja hemorraagiliste kudede mõju hindamiseks testiti Xpert Breast Cancer STRAT4 abil makrodissektsiooniga ja makrodissektsioonita kokku 9 FFPE rinnatuumori proovi (3 FFPE rinnatuumori plokki sisaldusega 3–61% DCIS, 3 FFPE plokki sisaldusega 10–65% nekrootilist kudet ja 3 FFPE plokki sisaldusega 15–41% hemorraagilist kudet). Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 abil testiti iga tingimuse jaoks sama lüsaadi N=4 replikaati. Leiti, et testi Xpert Breast Cancer STRAT4 kasutamisel ei avaldanud ükski testitingimus statistiliselt või kliiniliselt olulist mõju varieeruvale DCIS, nekrootilise ja hemorraagilise koega saastumisele (graafilisi andmeid pole esitatud).

### Inimgenoomi DNA (hgDNA)

Testis Xpert Breast Cancer STRAT4 kasutatakse väga spetsiifilisi primereid ja sonde tõhusaks hübridiseerimiseks sihtmärgi ESR1, PGR, ERBB2 ja MKi67 mRNA mallidega, mis pärinevad genoomsete nukleiinhapete kogumist (inimese genoomne DNA = hgDNA). HgDNA mõju hindamiseks testile Xpert Breast Cancer STRAT4 makrodissekteeriti 10 varieeruva invasiivsete duktaalsete kartsinoomirakkude sisaldusega FFPE rinnatuumori plokki ja testiti, lisades 25 ng hgDNA-d FFPE proovi lüsaatidele ja ilma seda lisamata, kasutades testi Xpert Breast Cancer STRAT4 sama lüsaadi N=4 replikaadis iga tingimuse kohta. Leiti, et hgDNA ei avaldanud ühelegi testitingimusele statistiliselt või kliiniliselt olulist mõju (graafilisi andmeid ei ole esitatud).

### 19.3 Kontaminatsiooni ülekandumine

Tehti uuring eesmärgiga demonstreerida, et ühekordselt kasutatavad iseseisvad GeneXperti kassetid minimeerivad ristsaastumist kõrgelt positiivsetest proovidest nende järgnevasse negatiivsetesse proovidesse, mida testitakse samas GeneXperti moodulis. Uuring koosnes samas GeneXperti moodulis töödeldud negatiivsest proovist mis järgnes kõrgelt ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 positiivsele proovile. Negatiivne proov koosnes *in vitro* transkribeeritud (IVT) RNA-st, mis sisaldas CYFIP1 transkripti  $5 \times 10^4$  koopiaga, et tagada võrdlusgeeni sihtmärgi olemasolu. Kõrgelt positiivne proov koosnes IVF RNA-st, mis sisaldas CYFIP1 transkripti  $5 \times 10^5$  koopiaga, ja IVT RNA-st, mis sisaldas ESR1, PGR, ERBB2 ja MKi67 transkripte  $5 \times 10^6$  koopiaga, mis valmistati FFPE lüsaadina. Testimisskeemi korraldi 41 korda ühel GeneXpert moodulil, kokku 20 positiivse ja 21 negatiivse proovi testimiseks. Kõigi 20 kõrgelt positiivse proovi puhul teatati õige tulemus ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIIVNE (POSITIVE) ja kõigi 21 negatiivse proovi puhul teatati õige tulemus ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIIVNE (NEGATIVE).

### 19.4 Analüüsi reprodutseeritavus ja kordustäpsus

Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 reprodutseeritavust hinnati viie lüsaadi proovi paneeli abil.

Paneeli kolm liiget valmistati ette, lisades *in vitro* transkriptsiooni (IVT) RNA-d FFPE lüüsiühendisse, mida oli lisatud ~2dCt ulatuses dCt läviväärtustest ESR1 (1 IVT RNA), PGR (2 IVT RNA) ja ERBB2 (3 IVT RNA) jaoks, ning mille CYFIP1 Ct väärtused võrdsid ~2–3 Ct-ga analüüsi minimaalsest sisendtasemest.

Kaks paneeli liiget (4 kliinilist FFPE proovi ja 5 kliinilist FFPE proovi) valmistati puulitud kliinilistest FFPE proovidest FFPE lüüsiühendis, et saada analüüsi minimaalse sisendi lähedasi CYFIP1 Ct väärtusi ja saavutada dCt läviväärtused kõigi sihtmärkide jaoks kogu raporteeritava vahemiku ulatuses, võimaluse korral kuni analüüsi dCt läviväärtusteni.

Kaks operaatorit igas kolmest uuringulaborist testisid kuue testimispäeva igal päeval viie proovi kahte paneeli (viis proovi x kuus päeva x kaks operaatorit x kaks replikaati x kolm laborit). Iga proovi kohta testiti kokku 72 replikaati. Kõigis kolmes testimislaboris kasutati kolme Xpert Breast Cancer STRAT4 kasseti partiid. Test Xpert Breast Cancer STRAT4 tehti käesoleva kasutusjuhendi protseduuri kohaselt.

Testi Xpert Breast Cancer STRAT4 reprodutseeritavust hinnati iga paneeli kõigi nelja sihtmärgi dCt järgi. Paneeli kõigi liikmete keskmisi, standardhälbeid (SD) ja variatsioonikoefitsiente (CV) laborite, partiide, päevade, operaatorite ja analüüside vahelise võrdlusena vt Tabel 5.

Tabel 5. Reprodutseeritavusandmete kokkuvõte

Proov	Analüüsi kanal (analüüt)	N <sup>a</sup>	Keskmine dCt	Laborite vahel		Partiide vahel		Päevade vahel		Operaatorite vahel		Analüüsi sisene		Kokku	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
1-IVT RNA	ESR1	72	0,20	0,00	0,00	0,03	29,30	0,00	0,00	0,00	1,80	0,07	68,90	0,11	0,33
	PGR	72	-0,03	0,00	0,00	0,01	14,70	0,00	2,30	0,00	0,00	0,06	83,00	0,07	0,26
	ERBB2	72	-2,42	0,00	0,00	0,04	27,90	0,02	11,40	0,00	2,60	0,08	58,10	0,13	0,36
	MKi67	70	-2,55	0,00	0,00	0,32	62,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	37,90	0,52	0,72
2-IVT RNA	ESR1	72	-1,03	0,00	1,60	0,01	9,20	0,01	5,50	0,00	0,00	0,10	83,70	0,12	0,35
	PGR	72	-1,26	0,00	0,00	0,01	12,20	0,00	0,00	0,01	10,70	0,04	77,10	0,05	0,23
	ERBB2	72	-3,49	0,01	4,80	0,03	31,60	0,00	0,00	0,00	0,40	0,07	63,20	0,11	0,33
	MKi67	72	-3,53	0,00	0,00	0,08	49,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	51,00	0,16	0,40
3-IVT RNA	ESR1	72	3,64	0,00	0,00	0,01	8,40	0,01	16,50	0,00	0,00	0,06	75,10	0,08	0,29
	PGR	72	3,34	0,00	3,40	0,00	0,00	0,01	9,70	0,00	5,40	0,05	81,50	0,06	0,25
	ERBB2	72	0,91	0,02	20,60	0,01	10,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	69,10	0,08	0,28
	MKi67	72	1,14	0,00	0,00	0,02	15,40	0,02	18,00	0,00	0,00	0,07	66,60	0,10	0,31
4-FFPE kliiniline proov	ESR1	72	-0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,40	0,00	15,90	0,02	69,70	0,03	0,17
	PGR	72	-1,99	0,00	6,30	0,01	19,70	0,00	2,50	0,00	0,00	0,02	71,60	0,03	0,18
	ERBB2	72	-2,39	0,02	31,30	0,00	2,20	0,00	0,00	0,00	3,70	0,05	62,80	0,07	0,27
	MKi67	72	-0,93	0,00	0,00	0,02	36,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	63,50	0,04	0,21

Proov	Analüüsi kanal (analüüt)	N <sup>a</sup>	Keskmine dCt	Laborite vahel		Partiide vahel		Päevade vahel		Operaatorite vahel		Analüüsi sisene		Kokku	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
5- FFPE kliiniline proov	ESR1	72	-2,83	0,00	0,00	0,05	13,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	86,30	0,39	0,63
	PGR	72	-5,66	0,00	0,00	0,02	3,60	0,03	4,40	0,00	0,00	0,56	92,00	0,60	0,78
	ERBB2	72	1,93	0,00	2,90	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	94,20	0,03	0,17
	MKI67	72	-1,57	0,00	1,70	0,01	17,10	0,01	9,00	0,00	11,10	0,05	61,10	0,09	0,29

<sup>a</sup> Tulemused 72-st, mille Ct väärtus oli kehtiv.

## 20 Viited

1. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2015.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
3. American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
4. Rose C, Thorpe SM, Lober J, Deenfeldt J, Palshof T, Mouridsen HT. Therapeutic effect of tamoxifen related to estrogen receptor level. *Recent Results Cancer Res* 1980; 71:134-41.
5. Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tuchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218:13-21.
6. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.
7. Fisher KB, Redmond KC, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J, Escher G, Lippman M, Savlov E, Wittliff J. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:227-241.
8. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression; comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20:3095-3105.
9. Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84:219-225.
10. Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
11. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008 aug;17(4):323-34.
12. de Matos LL, Trufelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights* 2010;5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer *Clin Cancer Res* 2009; 15(22) 7003-11.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, 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; 134:907-922.
15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3997-4013.

16. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
17. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC., 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).
19. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2014 (138), 241-256.

## 21 Cepheidi peakontorite aadressid

### Ettevõtte peakontor

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Tel: + 1 408 541 4191  
Faks: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Euroopa peakontor

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Tel: + 33 563 825 300  
Faks: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 22 Tehniline abi

Enne Cepheidi tehnilise toe poole pöördumist koguge järgmine teave.

- Toote nimetus
- Partii number
- Instrumendi seerianumber
- Veateated (olemasolu korral)
- Tarkvaraversioon ja olemasolu korral arvutihoolduse sildi number

### USA





Telefon: + 1 888 838 3222  
E-post techsupport@cepheid.com














### Prantsusmaa

Telefon: + 33 563 825 319  
E-post: support@cepheideurope.com

Kõigi Cepheidi tehnilise toe kontorite kontaktandmed on saadaval meie veebisaidil [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 23 Sümbolite tabel

Sümbol	Tähendus
	Katalooginumber
	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade
	CE-märgis – vastavus Euroopa nõuetele
	Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses

Sümbol	Tähendus
	Korduvalt mitte kasutada
	Partii kood
	Juhinduge kasutusjuhendist
	Ettevaatust!
	Tootja
	Tootmisriik
	Sisaldab piisavalt <i>n</i> testi jaoks
	Kontroll
	Aegumiskuupäev
	Temperatuuripiirang
	Bioloogilised ohud
	Volitatud esindaja Šveitsis
	Importija



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



## 24 Redaktsioonijalugu

Jaotis	Muudatuse kirjeldus
Sümbolite tabel	Lisati CH REP ja importija sümbolid ja definitsioonid sümbolite tabelisse. Lisati CH REP ja importija teave koos Šveitsi aadressiga.
Redaktsioonijalugu	Uuendati redaktsioonijaloo tabelit.