

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

**REF** GXBCSTRAT4-CE-10

Käyttöohjeet

**IVD** CE

### **Tavaramerkki, patentit ja tekijänoikeuslausekkeet**

Cepheid<sup>®</sup>, Cepheid-logo, GeneXpert<sup>®</sup> ja Xpert<sup>®</sup> ovat Cepheidin tavaramerkkejä, jotka on rekisteröity Yhdysvalloissa ja muissa maissa.

Kaikki muut tavaramerkit ovat vastaavien omistajiensa omaisuutta.

TÄMÄN TUOTTEEN HANKINTA VÄLITTÄÄ OSTAJALLE EI SIIRRETTÄVISSÄ OLEVAN OIKEUDEN KÄYTTÄÄ SITÄ NÄIDEN KÄYTTÖOHJEIDEN MUKAAN. MITÄÄN MUITA OIKEUKSIA EI MYÖNNETÄ SUORAAN, EPÄSUORASTI TAI ESTOPPEL-PERIAATTEEN MUKAAN. TÄMÄN LISÄKSI TÄMÄN TUOTTEEN HANKINNAN YHTEYDESSÄ EI MYÖNNETÄ MITÄÄN UDELLEENMYyntIOIKEUKSIA.

© 2017-2023 Cepheid.

Lue versiohistoriasta muutosten kuvaukset.

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

*In vitro* -diagnostinen lääkinällinen laite

## 1 Patentoitu nimi

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

## 2 Yleinen tai tavallinen nimi

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

## 3 Käyttötarkoitus

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi on polymeerasiketjureaktiopohjainen semikvantitatiivinen määrittely, jossa on kvalitatiiviset raja-arvot estrogeenireseptorin (*ESR1*), progesteronireseptorin (*PGR*), ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin 2 (*ERBB2/HER2*) ja Ki-67-proliferaatiomarkkerin (*MKi67*) formaliinifiksoidusta parafiiniupotetusta (FFPE) invasiivisesta rintasyöpäkudoksesta eristetyn mRNA:n havaitsemiseen. RNA ekstrahoidaan patologin tunnistamalta, mikroskooppikudosleikkeen kasvainrikkaalta alueelta. Testiä käytetään yhdessä muiden kliinisten ja laboratoriotietojen kanssa luokittamaan rintasyöpäkudokset niiden hormonireseptoristatuksen, HER2-reseptoristatuksen, ja proliferaatiomarkkeristatuksen suhteen. Testi on tarkoitettu käytettäväksi GeneXpert<sup>®</sup>-järjestelmän kanssa, jonka sisältämä kasetti eristää RNA:n FFPE-kudoksesta sekä amplifikoii ja tunnistaa kohdesekvenssit.

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testiä ei ole tarkoitettu:

- taudin vaikeusasteen ennustamiseen
- erilliseksi laitteeksi rintasyövän diagnostiseen testaamiseen
- taudin uusiutumisen ennustimeksi.

Käyttöaiheet: Testi on tarkoitettu käytettäväksi *ESR1*:n, *PGR*:n, *ERBB2*:n ja *MKi67*:n mRNA-tasojen arviointiin potilailta otetuista ja FFPE-näytteiksi valmistelluista invasiivisista rintasyöpäkudoksista sekä avuksi kliinisessä arvioinnissa yhdessä muiden laboratoriotietojen kanssa.

## 4 Yhteenveto ja selitys

Rintasyöpä on yksi yleisimmistä naisilla esiintyvistä syövästä maailmanlaajuisesti, ja uusia rintasyöpätapauksia on noin 1,7 miljoonaa vuosittain.<sup>1</sup> Euroopassa diagnosoidaan noin 494 000 uutta tapausta vuosittain ja 143 000 potilasta menehtyy tautiin. Yhdysvalloissa diagnosoitiin noin 200 000 uutta invasiivista rintasyöpätapausta vuonna 2015.<sup>2</sup> Rintasyöpä on yleisin syöpäkuolleisuuden syy naisten keskuudessa kehittyvissä maissa ja toiseksi yleisin syöpäkuolleisuuden syy (keuhkosyövän jälkeen) naisten keskuudessa kehittyneissä maissa.<sup>2</sup>

Naisilla rintasyöpä on yleisin diagnosoitu syöpä ja johtava syöpäkuolleisuuden syy.<sup>1</sup> Rintasyöpäkuolleisuus on vähentynyt 34 prosentilla vuodesta 1990 suurimmaksi osaksi siitä syystä, että hoito on parantunut ja syöpä tunnistetaan aiemmin.<sup>3</sup> ER- ja PR-proteiiniekspression mittaukset ovat rintasyövän hoitotuloksia ennustavia ja ennustavat vastetta tamoksifeeni- ja muille hormonihoitoille.<sup>4,5,6,7</sup> HER2-yliekspressio merkitsee huonoa ennustetta rintasyöpää sairastavilla naisilla; mutta tätäkin tärkeämpää on HER2-proteiinin (ERBB2) yliekspression tai HER2-geenin amplifikaation ennustama vaste trastutsumabi- tai muille HER2-kohdennetuille hoitoille.<sup>8</sup> Ki-67-proliferaatiomarkkeria (MKi67) on laajalti tutkittu retrospektiivisissä rintasyöpäpotilaiden tutkimuksissa<sup>9</sup> ja sitä pidetään kemoterapian tarpeen tärkeänä indikaattorina.<sup>10</sup> Meta-analyysit ovat osoittaneet, että se liittyy aikaisen rintasyövän huonompiin eloonjäämistuloksiin.<sup>11</sup> Ottaen huomioon

näiden markkereiden tärkeyden tehokkaan hoitosuunnitelman valinnassa rintasyöpöpotilaalle, ESMO:n (European Society for Medical Oncology) hoito-ohjeistuksessa suositellaan, että kaikki pääasialliset rintakarsinomat testataan ER:n, PR:n, HER2:n (ERBB2) ja Ki67:n suhteen diagnoosin ajankohtana.<sup>12</sup>

Immunohistokemiaa (IHC) käytetään yleisesti ER-, PR-, HER2- ja Ki67-proteiinien ekspresion mittaamiseen. HER2-ekspresion osalta IHC on yleensä ensimmäinen tehty testi ja tulokset raportoidaan asteikolla 0–3+. Jos tulos on epämääräinen HER2-ekspresion osalta (2+), näytteelle tehdään HER2:n ISH-määrittäminen (in situ hybridisaatio), kuten FISH (fluoresenssi in situ hybridisaatio) tai CISH (kromatogeeninen in situ hybridisaatio), jossa etsitään HER2-geenin amplifikaatiota.<sup>13</sup> Huomattavaa tulosten vaihtelevuutta on osoitettu IHC:n ja ISH:n osalta verrattuna eri laboratorioden tuloksiin, suurimmaksi osaksi johtuen IHC:ssa käytetyistä vasta-aineista sekä tulkintamenetelmien subjektiivisuudesta.<sup>14</sup>

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi on in vitro -diagnostinen testi, jota käytetään *ESR1*:n, *PGR*:n, *ERBB2*:n ja *MKi67*:n mRNA-ekspressiotasojen määrittämiseen invasiivisesta rintasyöpökudoksesta eristetyistä FFPE-näytteistä.

Määrittäminen itsessään kaiken tarvittavan sisältävällä kasetilla ennen järjestelmään asettamista tehtävän lyhyen näytteen lyaattivalmisteluvaiheen jälkeen, joka kestää alle 15 minuuttia, kokonaiskestoajan ollessa alle 2 tuntia.

## 5 Toimenpiteen periaate

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi on reaaliaikainen -polymeraasiketjureaktiomääritys (PCR) *ESR1*:n, *PGR*:n, *ERBB2*:n ja *MKi67*:n formaliinifiksoidusta parafiiniputetusta (FFPE) invasiivisesta rintasyöpökudoksesta eristetyn mRNA:n havaitsemiseen. Määrittäminen tehdään Cepheid GeneXpert -instrumenttijärjestelmällä. GeneXpert-instrumenttijärjestelmä automatisoivat ja integroivat näytteen puhdistamisen, nukleiinihapon amplifikaation sekä kohdesekvenssin havaitsemisen yksinkertaisissa tai monitahoisissa näytteissä reaaliaikaisella RT-PCR-määrityksellä. Järjestelmät koostuvat instrumentista, viivakoodinlukijasta, tietokoneesta ja valmiiksi asennetusta ohjelmistosta testien ajamista ja tulosten näyttämistä varten. Järjestelmissä käytetään näytekohdaisia, kertakäyttöisiä GeneXpert-kasetteja, jotka sisältävät RT-PCR-reagenssit ja jotka isännöivät RT-PCR-prosesseja. Järjestelmien yksityiskohtaiset kuvaukset ovat asianmukaisessa GeneXpert-instrumenttijärjestelmän käyttöoppaassa.

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi sisältää reagenssit *ESR1*:n, *PGR*:n, *ERBB2*:n, *MKi67*:n, *CYFIP1*-viitegeenin (cytoplasmic FMR1 interacting protein 1), sisäisen RT-PCR-kontrollin (CIC) ja sisäisen koettimen tarkistuskontrollin (PCC) samanaikaiseen havaitsemiseen. Viitegeeni varmistaa näytteen riittävyden ja sitä käytetään normalisoimaan *ESR1*:n, *PGR*:n, *ERBB2*:n ja *MKi67*:n mRNA-ekspressiotasot. Sisäistä RT-PCR-kontrollia (CIC) käytetään varmistamaan, että RT-PCR-reaktio on edennyt oikein. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) tarkistaa reagenssinhelmen rehydraation, RT-PCR-putken täyttymisen, koettimen eheyden ja väriaineen stabiliteetin kasetissa. Määrittämisessä käytetään yhteensä kuutta erillistä fluoresenssikanavaa kohteen tai kontrollin/viitteen havaitsemiseen kohde-/kontrolli-/viitekohtaisten validiteetin raja-arvoparametrien kanssa.

FFPE-näytteet täytyy ensin käsitellä Xpert® FFPE -lyysipakkauksella valmistelemalla 4–5 µm (mikronia) paksu kudosleike, jossa FFPE-kudos ensin makrodisselloidaan tarvittaessa, jotta invasiivinen kasvainalue saadaan rikastetuksi, ja sen jälkeen kaavitaan ja asetetaan putkeen yhdessä suositeltujen FFPE-lyysireagenssi- ja proteinaasi-K-määrien kanssa. Liuosta inkuboidaan lämpölokossa 80 °C:ssa 30 minuuttia. Etanolia sekoitetaan sen jälkeen näytteeseen ja suositeltu määrä valmisteltua näytelysaattia lisätään sen jälkeen suoraan testikasettiin. Testikasetti asetetaan GeneXpert-instrumenttijärjestelmän moduulin, jossa nukleiinihapon puhdistaminen, amplifioiminen ja reaaliaikainen havaitsemisen on täysin automatisoitu ja integroitu järjestelmään. Kaikki järjestelmän sisäisessä näytteen valmistelussa ja RT-PCR-analysissa tarvittavat reagenssit on ladattu valmiiksi kasettiin. Lysaatissa olevat nukleiinihapot kaapataan suodattimeen, pestään ja eluoidaan sonikoimalla. Puhdistettu nukleiinihapo sekoitetaan kuivien RT-PCR-reagenssien kanssa ja liuos siirretään reaktioputkeen RT-PCR-reaktiota ja havaitsemista varten. Aika tuloksen saamiseen kestää noin 75 minuuttia GeneXpert-järjestelmällä.

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin käyttämät havaitsemisen raja-arvot kussakin fluoresenssikanavassa on määritetty maksimoimaan positiiviset, negatiiviset ja yleiset yhtäpitävyysprosentit verrattuna viitelaboration IHC- tai IHC/FISH-tuloksiin kunkin kohteen osalta. ER-, PR-, Ki67- ja HER2-IHC-testit sekä HER2-FISH-testi prosessoitiin ja pisteytettiin käyttöohjeiden ohjeiden mukaan. -tulokset tulkittiin ASCO/CAP 2013 -ohjeistuksen mukaan.<sup>15</sup> Kasvaimet luokiteltiin ER- tai PR-IHC-positiivisiksi, kun  $\geq 1$  % invasiivisista kasvainsoluista osoitti ehdotonta tuman värjäytymistä värjäytymisen voimakkuudesta riippumatta. HER2-ekspressio arvioitiin HercepTest (IHC) -pakkauksella (Dako) pistetyksen ollessa 0, 1+, 2+ tai 3+. Pistemäärän 2+ kasvaimet testattiin edelleen HER2 FISH -tulosten osalta PathVysion HER2 DNA -koetinpakkauksella (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Tapaukset katsottiin HER2-positiiviksi, jos pistemäärä 3+ saatiin IHC-testauksella ja/tai amplifikoituna FISH-testillä (määritettynä HER2:CEP17 (suhde  $\geq 2,0$ ) ja/tai keskimääräinen HER2-kopioiden lukumäärä oli  $\geq 6,0$  signaalia/solua kohti ASCO/CAP-ohjeistuksen mukaan (2013 ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Update for HER2 Testing in Breast Cancer).<sup>15</sup> Ki67-kohteen osalta kasvaimet luokiteltiin positiivisiksi (korkea), kun  $\geq 20$  % invasiivisista kasvainsoluista osoitti ehdotonta tuman värjäytymistä värjäytymisen voimakkuudesta riippumatta.

Viitegeenikontrollin ja sisäisen RT-PCR-kontrollin kyseessä ollen havaitsemisen raja-arvot määrittävät kynnysarvojen (Ct) vähimmäis- ja enimmäis-PCR-arvojen vaihteluvälit, jotka määrittävät kelvollisen tuloksen, riittävän näytteen vähimmäismäärän ja sen, että PCR-reaktio ei estynyt. ESR1-, PGR-, ERBB2- ja MKi67-kohteiden kyseessä ollen havaitsemisen raja-arvot määritetään delta-kynnysarvoilla (dCt, viitegeenin Ct miinus kohdegeenin Ct), jotka määrittävät onko tulos POSITIIVINEN (POSITIVE) vai NEGATIIVINEN (NEGATIVE) kyseiselle kohteelle kanavassa.

## 6 Reagenssit ja instrumentit

### 6.1 Toimitettu materiaali

Xpert Breast Cancer STRAT4 -pakkaus sisältää riittävästi reagensseja Xpert FFPE Lysis Kitillä (tuoteno GXFFPE-LYSIS-CE-10) valmistellun 10 laatukontrollinäytteen tai FFPE-lysaatin prosessointiin. Xpert Breast Cancer STRAT4 -pakkaus sisältää seuraavat:

<b>Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasetit ja integroidut reaktioputket</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helmi 1, 2 ja 3 (pakastekuivattu)</li> <li>• Huuhtelureagenssi</li> <li>• Eluutioreagenssi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 kasettia kohti</li> <li>1,0 ml kasettia kohti</li> <li>2,0 ml kasettia kohti</li> </ul>
<b>CD</b>	<b>1 pakkausta kohti</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyysin määrittelytiedosto (Assay Definition File, ADF)</li> <li>• Käyttöohjeet</li> <li>• ONCore-raporttitiedostot</li> </ul>	

#### Huomautus

Käyttöturvallisuustiedotteet (KTT) ovat saatavana verkkosivustolla [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) tai [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) **TUKI (SUPPORT)** -välilehdessä.

#### Huomautus

Tämän valmisteen helmässä oleva naudan seerumialbumiini (bovine serum albumin, BSA) on tuotettu ja valmistettu yksinomaan Yhdysvalloista peräisin olevasta naudan plasmasta. Eläimille ei syötetty märentijä- tai muita eläinproteiineja; eläimet läpäisivät testauksen ennen lopettamista ja sen jälkeen. Prosessoinnin aikana ei materiaalia sekoitettu mihinkään muuhun eläinmateriaaliin.

## 7 Varastoiminen ja käsitteleminen

- Xpert Breast Cancer STRAT4 -pakkauksen sisältöä varastoidaan 2–28 °C:ssa.
- Kasetin kanta ei saa avata ennen kuin testaus ollaan valmiit tekemään.
- Kasetti on käytettävä 30 minuutin sisällä sen kannen avaamisesta.
- Vuotanutta kasettia ei saa käyttää.

## 8 Tarvittavat materiaalit, joita ei toimiteta

- Xpert FFPE -lyysipakkaus (tuoteno GXFFPE-LYSIS-CE-10) FFPE-lysaatin valmisteluun. Tämä pakkaus sisältää FFPE-lyysireagenssin, proteinaasin K (PK), 1,5 ml:n putket ja 5 ml:n pullot.
- Koeputkiravistelijä.
- Pipetit ja pipetin aerosolisuodatinkärjet, jotka soveltuvat pipetointiin 600 µl, 1,2 µl ja 520 µl.
- Tietokone, jossa patentoitu GeneXpert-ohjelmistoversio 4.7b tai uudempi tai Xpertise-versio 6.4b tai uudempi, viivakoodinlukija ja asianmukainen GeneXpert-instrumenttijärjestelmän käyttöopas.
- Tulostin: Jos tulostinta tarvitaan, ota yhteyttä Cepheidin tekniseen tukeen, joka voi järjestää suositellun tulostimen hankinnan.

## 9 Varoitukset ja varotoimet

- Vain *in vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Kaikkia biologisia näytteitä on käsiteltävä niin kuin ne pystyisivät levittämään tartunnanaiheuttajia. Kaikkia ihmisperäisiä näytteitä on käsiteltävä normaalien varotoimien mukaan. Näytteiden käsittelyohjeet ovat saatavilla Maailman terveysjärjestöstä (WHO) tai Yhdysvaltojen tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskuksista.
- Kemikaalien kanssa työskennellessä ja biologisia näytteitä käsiteltäessä on noudatettava laitoksen turvallisuustoimenpiteitä.
- Tämän testin suorituskykyominaisuudet on selvitetty vain kohdassa Osa 3 lueteltujen näytetyyppien kanssa. Tämän määrityksen suorituskykyä millään muilla näytetyypeillä tai näytteillä ei ole arvioitu.
- FFPE-kudos täytyy prosessoida Xpert FFPE -lyysipakkauksella (tuotenro GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Kasvainalueen epätäydellinen poistaminen (kaapiminen) objektilasilta FFPE-lysaatin valmistelua varten voi johtaa siihen, että materiaalia ei ole riittävästi määritystä varten, ja tästä syystä Xpert Breast Cancer STRAT4 -testillä saatujen määrittämättömien/mitättömien tulosten määrä on odotettua korkeampi.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasetin kantta ei saa avata muutoin kuin valmisteltua FFPE-lysaattia lisättäessä.
- Sellaista kasettia ei saa käyttää, joka on pudotettu sen jälkeen, kun se on poistettu pakkauksesta.
- Kasettia ei saa ravistaa. Kasetin pudottaminen tai ravistaminen kasetin kannen avaamisen jälkeen voi aiheuttaa kelpaamattomia tuloksia.
- Kasettia ei saa käyttää, jos sen reaktioputki on vaurioitunut.
- Jokaista näytekohtaista Xpert Breast Cancer STRAT4 -testikasettia käytetään vain yhden testin prosessointiin. Käytettyjä kasetteja ei saa käyttää uudelleen.
- Kasettia ei saa käyttää, jos se näyttää märältä tai jos kannen tiiviste näyttää rikkoutuneelta.
- Näytetunnisteen tarraa ei saa asettaa kasetin kanteen tai viivakooditarraan.
- Näytteiden tai reagenssien kontaminaation välttämiseksi suosittelemme hyviä laboratoriotähtäjäntöjä, muun muassa käsineiden vaihtamista potilasnäytteiden käsittelyjen välillä.
- Käytettyjen kasettien ja käyttämättömien reagenssien asianmukaisessa hävittämisessä on kysyttävä neuvoa laitoksen jätteenkäsittelyhenkilöstöltä. Tarkista aluekohtaiset tai paikalliset säännökset, sillä ne saattavat erota kansallisista hävittämistä koskevista säännöksistä. Materiaali voi olla kemiallista vaarallista jätettä ja voi edellyttää erityishävitystoimenpiteitä. Laitosten on tarkistettava vaarallisten jätteiden hävittämisvaatimukset.

## 10 Kemialliset vaarat<sup>16,17</sup>

Kemikaalien maailmanlaajuisesti yhdenmukaistetun luokitus- ja merkintäjärjestelmän (GHS) mukaan tätä materiaalia ei pidetä vaarallisena.

## 11 Näytteen ottaminen, kuljettaminen ja säilytys

- Käyttöön vain Xpert FFPE Lysis Kit (tuotenro GXFFPE-LYSIS-CE-10) prosessoitujen FFPE-näytteiden kanssa. FFPE-kudoksen valmistelussa on noudatettava ASCO/CAP-ohjeistusta<sup>15</sup>.
- FFPE-lysaatti on valmisteltava FFPE-kasvainlohkosta, jossa on suurin määrä elinkykyistä rintakarsinoomaa (vähintään 30 % kasvainsolustoa) ja manuaalinen makrodisektio on tehtävä tarvittaessa ennen Xpert Breast Cancer STRAT4 -testiä. Alle 10 mm<sup>2</sup>:n kasvainnäytteissä, joissa on alle 30 % kasvainta, saatetaan tarvita konsentroitua lyaattimenetelmää tai useampaa kuin yhtä 4–5 µm:n leikettä, jotta kelvolliset tulokset saadaan.
- FFPE-lysaatti on kuljetettava laboratorioon 2–8 °C:ssa.
- FFPE-lysaatti on stabiilia enintään 1 viikon ajan 2–8 °C:ssa tai 4 viikon ajan ≤-20 °C:ssa ennen testaamista Xpert Breast Cancer STRAT4 -testillä. Pitkäaikaisen varastoinnin lämpötilan on oltava -80 °C. Näytteen saa pakastaa ja sulattaa vain yhden kerran. Näyte on sulatettava huoneenlämpöiseksi ja FFPE-lysaattia vorteksoitava 15 sekunnin ajan ennen käyttöä.

## 12 Toimenpide

**Tärkeää** Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasettia käytettäessä on lyaatti valmisteltava Xpert FFPE -lyysipakkauksella (tuotenro GXFFPE-LYSIS-CE-10).

**Tärkeää** Testi on aloitettava 30 minuutin sisällä siitä, kun valmisteltu näyte on lisätty kasettiin.

## 12.1 FFPE-lysaatin valmisteleminen

Valmistele FFPE-lysaatti FFPE-lysaattipakkauksen käyttöohjeiden mukaisesti.

## 12.2 Kasetin valmisteleminen

1. Ota kasetti pahvipakkauksesta.
2. Vorteksoi valmistelua FFPE-lysaattia 15 sekuntia ennen käyttöä.
3. Avaa kasetin kansi.
4. Siirrä 520 µl FFPE-lysaattia kasetin näytesäiliöön pipetillä. (Huomaus: Pieni määrä saostumaa voi esiintyä, joka ei vaikuta määrityksen suorituskykyyn.)

Varastoi jäljellä olevaa FFPE-lysaattia 2–8 °C:ssa tai ≤−20 °C:ssa uusintatestauksen varalta.



Kuva 1. Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasetti (kuva ylhäältä)

5. Sulje kasetin kansi. Varmista, että kansi napsahtaa kunnolla paikoilleen.

## 12.3 Testin aloittaminen

**Tärkeää** Ennen testin aloittamista on varmistettava, että ohjelmistoon on tuotu Xpert Breast Cancer STRAT4 -määrittystiedosto (ADF).

Tässä osassa luetellaan GeneXpert-järjestelmän käytön oletusvaiheet. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa*, riippuen käytössä olevasta instrumentista.

**Huomautus** Noudatetut vaiheet voivat olla erilaisia, jos järjestelmänvalvoja on muuttanut järjestelmän oletustyönkulun.

1. Kytke GeneXpert-instrumentti päälle:
  - GeneXpert Dx -instrumenttia käytettäessä kytketään ensin GeneXpert Dx -instrumentti päälle ja sen jälkeen tietokone. GeneXpert-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti tai se on mahdollisesti avattava kaksoinapsauttamalla Windows®-työpöydällä olevaa GeneXpert Dx -ohjelmistokuvaketta.
  - GeneXpert Infinity -instrumenttia käytettäessä käynnistetään instrumentti. Xpertise-ohjelmisto käynnistyy automaattisesti tai se on mahdollisesti avattava kaksoinapsauttamalla Windows-työpöydällä olevaa Xpertise-ohjelmistokuvaketta.
2. Kirjautu sisään GeneXpert-instrumenttijärjestelmän ohjelmistoon käyttäjänimellä ja salasanalla. Valitse GeneXpert Dx -järjestelmäikkunasta Luo testi (Create Test) (GeneXpert Dx) tai valitse Tilaukset (Orders) ja Tilaa testi (Order Test) (Infinity). Näyttöön avautuu Luo testi (Create Test) -ikkuna.
3. Skannaa tai näppäile Näytetunniste (Sample ID). Jos Näytetunniste (Sample ID) näppäillään, varmista, että Näytetunniste (Sample ID) kirjoitetaan oikein. Näytetunniste (Sample ID) liitetään testituloksiin ja se näytetään Näytä tulokset (View Results) -ikkunassa ja kaikissa raporteissa. Skannaa kasetti (Scan Cartridge) -valintaikkuna avautuu.

4. Skannaa Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasetissa oleva viivakoodi. Näytölle avautuu Luo testi (Create Test) -ikkuna. Ohjelmisto käyttää viivakoodin tietoja ja täyttää automaattisesti seuraavien kenttien tiedot: Valitse määrittäminen (Select Assay), Reagenssierän tunnistus (Reagent Lot ID), Kasetin sarjanro (Cartridge SN).
5. Valitse Aloita testi (Start Test) (GeneXpert Dx) tai Lähetä (Submit) (Infinity). Anna salasana tarvittaessa.
6. GeneXpert Dx -instrumentin kyseessä ollen:
  - a) Avaa vihreällä vilkkuvalla valolla varustettu instrumenttimoduulin luukku ja lataa kasetti.
  - b) Sulje luukku. Testi käynnistyy ja vihreä valo lakkaa vilkkumasta. Kun testi on valmis, valo sammuu.
  - c) Odota, kunnes järjestelmä avaa luukun lukon ennen moduulin luukun avaamista. Poista kasetti.
  - d) Hävitä käytetyt kasetit asianmukaisesti näytteiden jätesäiliöihin laitoksen vakiomenetelmien mukaan. Ks. Osa 9.

GeneXpert Infinity -järjestelmän kyseessä ollen kasetti asetetaan liukuhihnalle. Kasetti ladataan automaattisesti, testi ajetaan ja sen jälkeen käytetty kasetti asetetaan jätesäiliöön.

## 13 Tulosten näyttäminen ja tulostaminen

Tässä osassa luetellaan kaikki tulosten näyttämisen ja tulostamisen perusvaiheet. Yksityiskohtaiset tulosten näyttämisen ja tulostamisen ohjeet ovat *GeneXpert Dx -järjestelmän käyttöoppaassa* tai *GeneXpert Infinity -järjestelmän käyttöoppaassa* käytössä olevasta instrumentista riippuen.

1. Näytä tulokset valitsemalla Näytä tulokset (View Results) -kuvake.
2. Kun testi on tehty, näytä tulokset ja/tai laadi tiedostosta PDF-raportti valitsemalla Näytä tulokset (View Results) -ikkunasta Raportti (Report) -painike.

### Huomautus

Jos ONCore-ohjelmistoa käytetään raporttiin laatimiseen, raportin laatimisohteet ovat GeneXpert ONCore-CD-käyttöoppaan ONCore-ohjelmiston käyttöoppaassa. Lisätietoa ONCore-raportointiohteista on Xpert Breast Cancer STRAT4 CD-levyllä, jossa ohjeistetaan miten Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin tuloksia tulkitaan ONCore-raportissa.

## 14 Laadunvalvonta

Jokainen testi sisältää viitegeenikontrollin (*CYFIP1*) ja koettimen tarkistuskontrollin (PCC).

- **CYFIP1-kontrolli:** Tätä viitegeeniä käytetään normalisoimaan *ESR1:n*, *PGR:n*, *ERBB2:n* ja *MKI67:n* ekspressiotasot. Se toimii myös näytteen riittävyyskontrollina (SAC) ja varmistaa, että näytteessä on riittävä määrä RNA:ta. Kelvollinen testitulokset edellyttää *CYFIP1*-vähimmäissignaalia. Vähimmäismäärän alittava *CYFIP1*-signaali tai negatiivinen signaali osoittaa, että näytteessä ei ole riittävä määrä RNA:ta.
- **CYFIP1-vaihtoehto:** Tämä on *CYFIP1*-kaksoiskontrolli, jota käytetään algoritmista, kun *PGR:n* tai *MKI67:n* deltakynnysarvo (dCt) on määrittämisen raja-arvoasetuksen alapuolella. Näiden kohteiden kyseessä ollen tarvitaan lisäksi vaihtoehtoinen *CYFIP1*-vähimmäissignaali kelvollisen testituloksen varmistamiseksi.
- **Koettimen tarkistuskontrolli (PCC):** Ennen PCR-reaktion alkamista GeneXpert-instrumenttijärjestelmä mittaa fluoresenssisignaalin koettimista ja monitoroi helmen rehydraatiota, reaktiopotken täyttymistä, koettimen eheyttä ja väriaineen stabiliteettia. Koettimen tarkistuskontrolli (PCC) läpäistään, jos se täyttää validoidut hyväksymiskriteerit.
- **Ulkoiset kontrollit (ei toimiteta pakkauksen mukana):** Ulkoisia kontrolleja on käytettävä paikallisten ja maakohtaisten akkreditointiorganisaatioiden vaatimusten mukaan soveltuvissa tapauksissa.

## 15 Tulosten tulkitseminen

GeneXpert-instrumenttijärjestelmä tulkitsee tulokset automaattisesti mitatuista fluoresenssisignaaleista ja sisällytetyistä laskenta-algoritmeista ja ne näytetään selvästi Näytä tulokset (View Results) -ikkunan Testitulokset (Test Results)- ja Analyyttitulokset (Analyte Result) -välilehdissä. Testitulokset (Test Result) ja Analyyttitulokset (Analyte Results) näytetään myös Testiraportissa (Test Report). Taulukko 1 ja Taulukko 2 esittävät kaikki mahdolliset tulokset.



Taulukko 1. Kaikki mahdolliset Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin tulokset

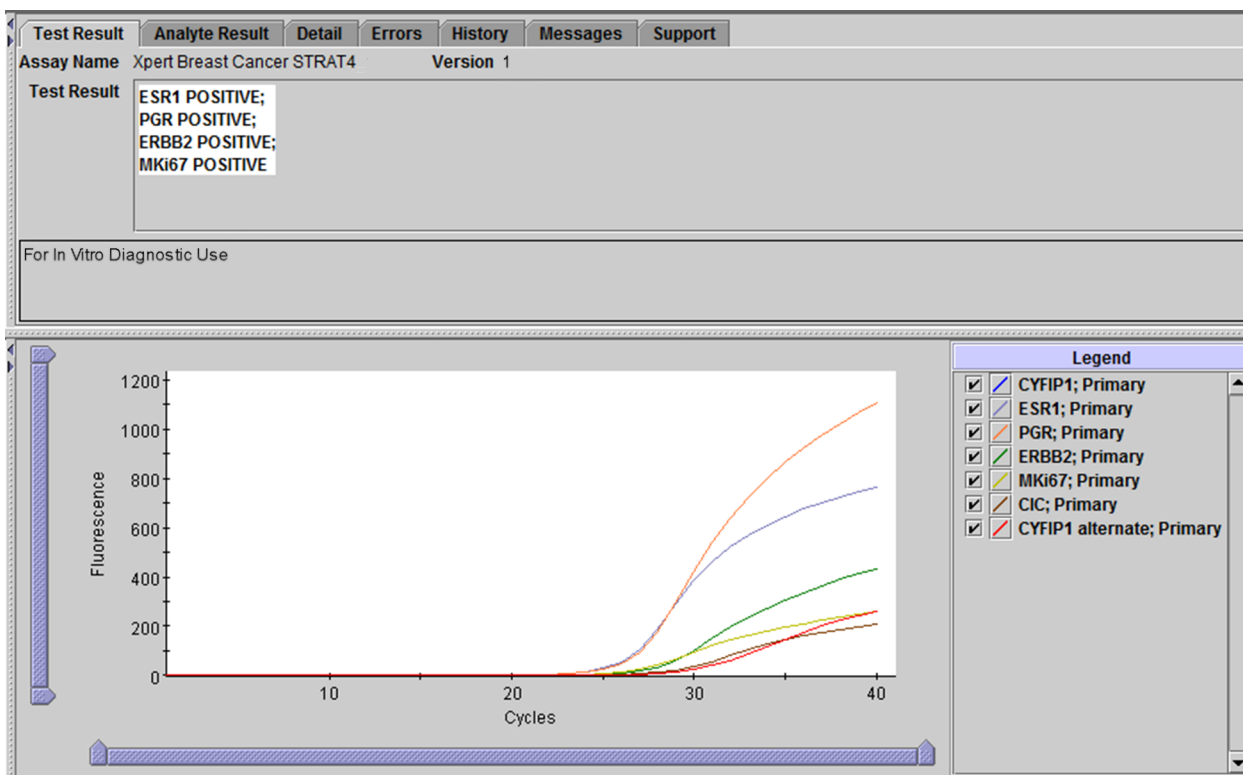
Näytetty tulos	CYFIP1	CYFIP1-vaihtoehto	CIC
<i>ESR1</i> POSITIIVINEN ( <i>ESR1</i> POSITIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS tai NEG	POS tai NEG
<i>ESR1</i> NEGATIIVINEN ( <i>ESR1</i> NEGATIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS tai NEG	POS tai NEG
<i>PGR</i> POSITIIVINEN ( <i>PGR</i> POSITIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS tai NEG	POS tai NEG
<i>PGR</i> NEGATIIVINEN ( <i>PGR</i> NEGATIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS	POS tai NEG
<i>ERBB2</i> POSITIIVINEN ( <i>ERBB2</i> POSITIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS tai NEG	POS tai NEG
<i>ERBB2</i> NEGATIIVINEN ( <i>ERBB2</i> NEGATIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS tai NEG	POS tai NEG
<i>MKi67</i> POSITIIVINEN ( <i>MKi67</i> POSITIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS tai NEG	POS tai NEG
<i>MKi67</i> NEGATIIVINEN ( <i>MKi67</i> NEGATIVE)	LÄPÄISTY (PASS)	POS	POS tai NEG
<i>PGR</i> MÄÄRITTÄMÄTÖN ( <i>PGR</i> INDETERMINATE)	LÄPÄISTY (PASS)	NEG	POS tai NEG
<i>MKi67</i> MÄÄRITTÄMÄTÖN ( <i>MKi67</i> INDETERMINATE)	LÄPÄISTY (PASS)	NEG	POS tai NEG
UUSI TESTI (REPEAT TEST)	LÄPÄISTY (PASS)	POS tai NEG	NEG
MITÄTÖN (INVALID)	EI LÄPÄISTY (FAIL)	NEG	POS tai NEG
VIRHE (ERROR)	EI TULOSTA (NO RESULT)	EI TULOSTA (NO RESULT)	EI TULOSTA (NO RESULT)
EI TULOSTA (NO RESULT)	EI TULOSTA (NO RESULT)	EI TULOSTA (NO RESULT)	EI TULOSTA (NO RESULT)

Taulukko 2. Xpert Breast Cancer STRAT4 -määrityksen tyypilliset tulokset ja tulkinta

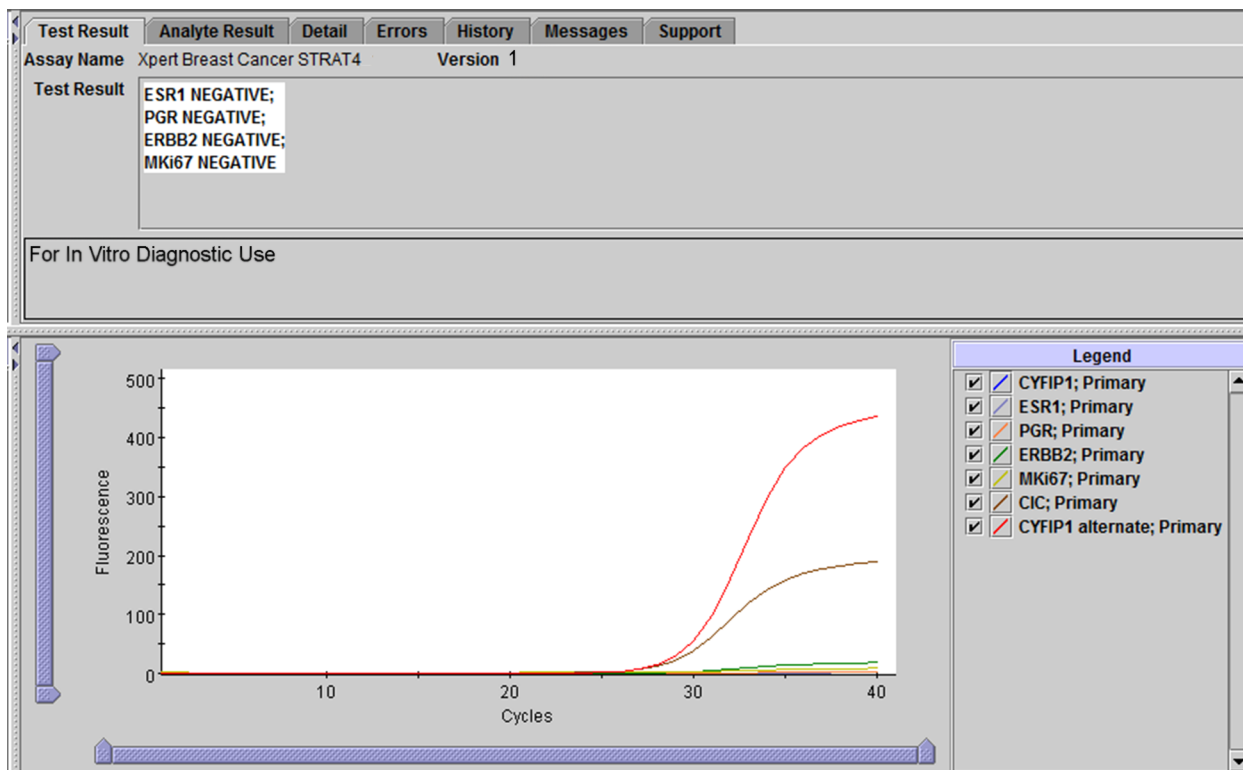
Tulos	Tulkinta
<p><b>ESR1 POSITIIVINEN (ESR1 POSITIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressio ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>PGR POSITIIVINEN (PGR POSITIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressio ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>ERBB2 POSITIIVINEN (ERBB2 POSITIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ERBB2</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressio ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>MKI67 POSITIIVINEN (MKI67 POSITIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKI67</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressio ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>ESR1 NEGATIIVINEN (ESR1 NEGATIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ei <i>ESR1</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressiota ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen alapuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>PGR NEGATIIVINEN (PGR NEGATIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ei <i>PGR</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressiota ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen alapuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i>-vaihtoehto – POS; <i>CYFIP1</i>:n kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>

Tulos	Tulkinta
<p><b>ERBB2 NEGATIIVINEN (ERBB2 NEGATIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ei <i>ERBB2</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressiota ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen alapuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>MKi67 NEGATIIVINEN (MKi67 NEGATIVE)</b></p> <p>Ks. Kuva 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ei <i>MKi67</i>:n mRNA-transkriptin yliekspressiota ja deltakynnysarvo (dCt) raja-arvoasetuksen alapuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i>-vaihtoehto – POS; <i>CYFIP1</i>:n kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>PGR määrittämätön (PGR Indeterminate)</b></p> <p>Ks. Kuva 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i>:n mRNA:n ekspressiotasoa ei voida määrittää näytteessä olevan riittämättömän materiaalimäärän johdosta. Uusi testi vahvemman pitoisuuden lysaattilla.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i>-vaihtoehto – NEG; <i>CYFIP1</i>:n kynnysarvo (Ct) ei kelvollisen vaihteluvälin sisällä tai päätepiste PGR-statusen määrittämiseen tarvittavan kynnysasetuksen alapuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>MKi67 määrittämätön (MKi67 Indeterminate)</b></p> <p>Ks. Kuva 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKi67</i>:n mRNA:n ekspressiotasoa ei voida määrittää näytteessä olevan riittämättömän materiaalimäärän johdosta. Uusi testi vahvemman pitoisuuden lysaattilla.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i>-vaihtoehto – NEG; <i>CYFIP1</i>:n kynnysarvo (Ct) ei kelvollisen vaihteluvälin sisällä tai päätepiste MKi67-statusen määrittämiseen tarvittavan kynnysasetuksen alapuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<p><b>UUSI TESTI (REPEAT TEST)</b></p> <p>Ks. Kuva 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i>:n mRNA:n ekspressiotasoja ei voida määrittää. Uusi testi käyttämällä jäljellä olevan FFPE-näytelysaatin alikvottia.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – LÄPÄISTY (PASS); <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin, ja sen kynnysarvo (Ct) on kelpaavan vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i>-vaihtoehto – POS/NEG; <i>CYFIP1</i>:n mRNA-transkripti havaittiin. Transkriptin kynnysarvo (Ct) voi olla tai ei olla kelvollisen vaihteluvälin sisällä ja päätepiste kynnysasetuksen yläpuolella.</li> <li>• CIC – NEG; sisäisen kontrollin kynnysarvo (Ct) kelvollisen vaihteluvälin ulkopuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>

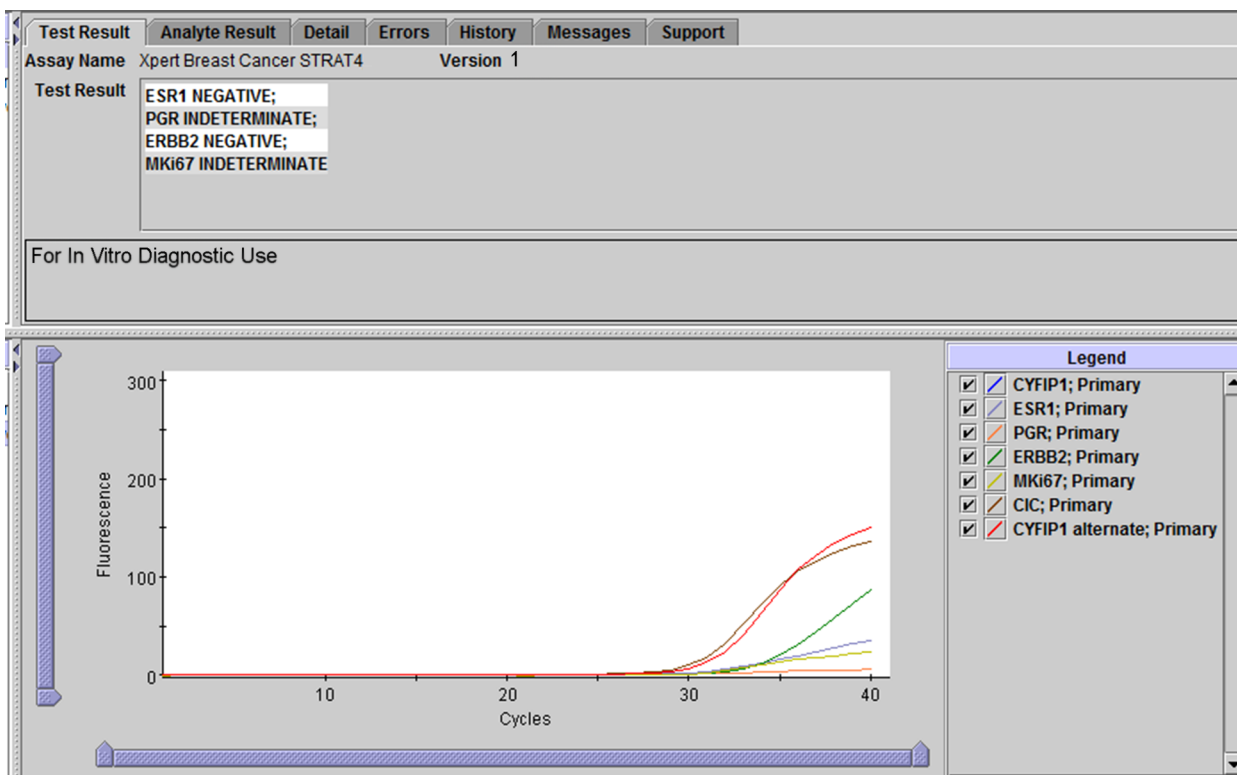
Tulos	Tulkinta
<b>MITÄTÖN (INVALID)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MITÄTÖN (INVALID) – <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67:n</i> mRNA:n ekspressiotasoa ei voida määrittää näytteessä olevan riittämättömän materiaalmäärän johdosta. Uusi testi vahvemman pitoisuuden lymaattilla.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – EI LÄPÄISTY (FAIL); <i>CYFIP1:n</i> kynnysarvo (Ct) ei ollut kelpaavan vaihteluvälin sisällä tai päätepiste oli kynnysarvon alapuolella.</li> <li>• <i>CYFIP1</i>-vaihtoehto – NEG; <i>CYFIP1:n</i> kynnysarvo (Ct) ei ollut kelpaavan vaihteluvälin sisällä tai päätepiste oli kynnysarvon alapuolella.</li> <li>• Koettimen tarkistus – LÄPÄISTY (PASS); kaikki koettimen tarkistuksen tulokset läpäisty.</li> </ul>
<b>VIRHE (ERROR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67:n</i> mRNA:n ekspressiotasoa ei voida määrittää. Uusi testi käyttämällä jäljellä olevan FFPE-näytelysaatin alikvottia.</li> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>• <i>CYFIP1/CYFIP1</i>-vaihtoehto – EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>• Koettimen tarkistus — LÄPÄISTY (PASS)*/EI LÄPÄISTY (FAIL); kaikki tai yksi koettimen tarkistustuloksista jäi hyväksymättä.</li> </ul> <p style="text-align: center;">* Jos koettimen tarkistus läpäistiin, virheen aiheutti se, että enimmäispaineraja ylitti hyväksyttävän vaihteluvälin tai kyseessä oli käyrän sovituserä tai järjestelmäkomponentin toimintahäiriö.</p>
<b>EI TULOSTA (NO RESULT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67:n</i> mRNA:n ekspressiotasoa ei voida määrittää. Tietoja ei ollut koottu riittävästi testituloksen saamiseksi. Näin voi käydä esimerkiksi, jos käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin. Uusi testi käyttämällä jäljellä olevaa FFPE-näytelysaattia.</li> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>• <i>CYFIP1/CYFIP1</i>-vaihtoehto – EI TULOSTA (NO RESULT)</li> <li>• Koettimen tarkistus — EI KOSKE (NA)</li> </ul>



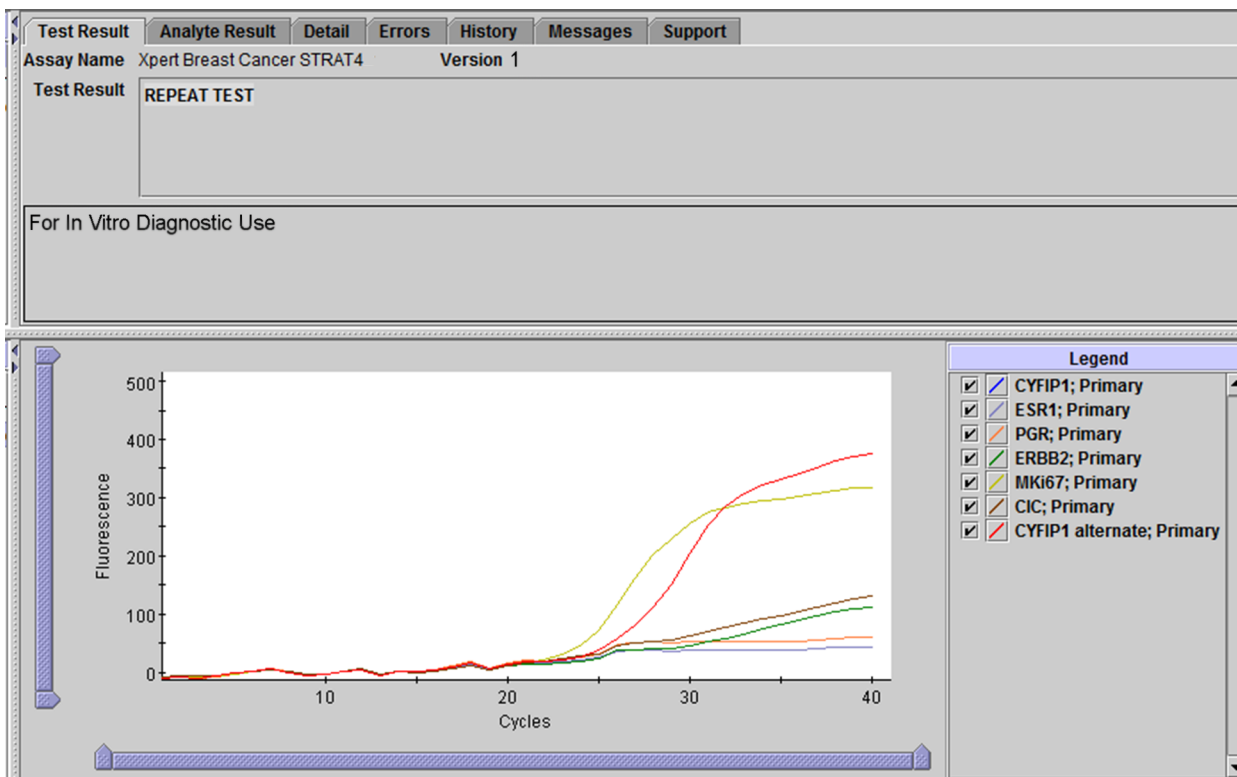
**Kuva 2. GeneXpert Dx -ohjelmiston Näytä tulokset -ikkuna: ESR1/  
PGR/ERBB2/MKi67 POSITIIVINEN (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIVE)**



**Kuva 3. GeneXpert Dx -ohjelmiston Näytä tulokset -ikkuna: ESR1/PGR/  
ERBB2/MKi67-NEGATIIVINEN (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIVE)**



Kuva 4. GeneXpert Dx -ohjelmiston Näytä tulokset -ikkuna:  
 PGR/MKi67 MÄÄRITTÄMÄTÖN (PGR/MKi67 INDETERMINATE)



Kuva 5. GeneXpert Dx -ohjelmiston Näytä tulokset -ikkuna: UUSI TESTI (REPEAT TEST)

## 16 Syyt testin uusimiseen

Uusi testi uudella kasetilla (kasettia ei saa käyttää uudelleen).

- **REPEAT TEST (UUSINTATESTI)** -tulos viittaa siihen, että sisäinen kontrolli epäonnistui. Näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti. Uusi tässä tapauksessa testi käyttämällä saman FFPE-lysaatin uutta 520 µl:n alikvottia.
- **MITÄTÖN (INVALID)** -tulos viittaa siihen, että viitekontrolli epäonnistui. Näytettä ei prosessoitu asianmukaisesti, PCR-reaktio estettiin tai testattavasta kasvaimesta otettu RNA-laatu oli riittämätön. Uusi testi tässä tapauksessa voimakkaammalla pitoisuudella FFPE-lysaattia FFPE-lysaattipakkauksen käyttöohjeiden ohjeiden mukaan.
- **VIRHE (ERROR)** -tulos viittaa siihen, että koettimen tarkistuskontrolli (PCC) epäonnistui ja määrittäminen keskeytettiin mahdollisesti siitä syystä, että reaktioputki täytettiin virheellisesti, reagenssikoettimen eheysongelma havaittiin, paineen enimmäisarajat ylitettiin tai venttiilin sijaintivirhe havaittiin. Uusi tässä tapauksessa testi käyttämällä saman FFPE-lysaatin uutta 520 µl:n alikvottia.
- **EI TULOSTA (NO RESULT)** viittaa siihen, että tietoa ei kerätty riittävää määrää. Esimerkiksi käyttäjä pysäytti meneillään olevan testin tai sähkökatkos esiintyi. Uusi tässä tapauksessa testi käyttämällä saman FFPE-lysaatin uutta 520 µl:n alikvottia.
- Jos ulkoinen kontrolli ei toimi odotusten mukaisesti, uusi ulkoisen kontrollin testi ja/tai ota yhteyttä Cepheidiin.

## 17 Rajoitukset

- Näihin menetelmiin tehdyt muutokset voivat muuttaa testin suorituskykyä. Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin tuloksia on tulkittava yhdessä muiden kliinikolle saatavana olevien laboratorio- ja kliinisten tietojen kanssa.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin suorituskyky validoitiin näissä käyttöohjeissa annetuilla menetelmillä ja FFPE-näytteillä, jotka olivat 5–10 vuotta vanhoja.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin suorituskyky validoitiin vain näissä käyttöohjeissa annetuilla menetelmillä.
- Virheellisiä testituloksia saattavat aiheuttaa ohjeiden vastainen näytteenotto, käsittely tai varastointi tai näytesekaannus. Näiden käyttöohjeiden ohjeiden huolellinen noudattaminen on edellytys virheellisten tulosten välttämiseksi.
- Suorituskykyominaisuuksia ei määritetty alle 25-vuotiaille potilaille.
- Alukkeiden tai koettimen sitoutumisalueiden mutaatiot tai polymorfismit voivat aiheuttaa virheellisiä mutta uskottavia *ESR1*-, *PGR*-, *ERBB2*- ja *MKi67*-tuloksia.

## 18 Suorituskykyominaisuudet

### 18.1 Kliininen suorituskyky

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin suorituskykyominaisuudet arvioitiin suhteessa immunohistokemiallisen ER-, PR-, HER2- ja Ki67-IHC-testin tuloksiin ja FISH-testin (fluoresenssi *in situ* -hybridisaatio) tuloksiin HER2-geenin amplifikaation osalta tutkimuskeskuksissa Yhdysvalloissa ja Euroopan unionissa. Aluksi yhteensä 211 tunnistamattomaksi tehtyä FFPE-jäännösnäytettä primääreistä invasiivisista rintasyöpäkasvaimista Yhdysvalloista ja Euroopan unionista otettiin mukaan tähän tutkimukseen. 10 näytettä suljettiin pois, sillä kasvainta ei ollut riittävää määrää testaamista varten, ja yksi näyte suljettiin pois suostumuksen peruuttamisen johdosta. Näin ollen yhteensä 200 näytettä oli saatavana sisällytettäväksi tietoanalyyseihin. Jokaisen FFPE-näytteen osalta valmisteltiin useita objektilaseja Xpert-testausta varten; ER:n, PR:n, HER2:n ja Ki67:n IHC-testausta varten; ja HER2-geenin amplifikaation FISH-testausta varten.

Yleisesti ottaen Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi tuotti kelvolliset tulokset ensimmäisellä testausyrityksellä 99,5 %:lla (199/200) tutkimusnäytteistä. Yksi ensin ei-määrittävissä olevan tuloksen antava näyte (**VIRHE (ERROR)**, **MITÄTÖN (INVALID)** tai **EI TULOSTA (NO RESULT)**) antoi testituloksen yhden uusintatestin jälkeen. Määrittäminen yleinen onnistumisprosentti oli 100,0 % (200/200).

Xpert-testillä kelvollisen tuloksen saaneesta 200 näytteestä ESR1 ja ERBB2 antoivat kelvollisen positiivisen tai negatiivisen testituloksen 100 % ajasta (200/200). PGR:n ja MKi67:n osalta Xpert-testillä kelvollinen positiivinen tai negatiivinen testitulos oli vastaavasti 98,5 % (197/200) ja 97,0 % (194/200). Xpert-testin määrittämättömän PGR- ja/tai MKi67-tuloksen 7 näytettä testattiin uudelleen käyttämällä konsentroitua FFPE-lysaattimenetelmää. esittää sekä alkuperäisen (ensimmäisen yrityksen) että uusintatestin tulokset Taulukko 3.

Koko tietojoukon osalta uusintatestit mukaan lukien Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi osoitti 97,2 %:n positiivista yhtäpitävyyssuhteita (PPA), 95,0 %:n negatiivista yhtäpitävyyssuhteita ja 97,0 %:n yleistä yhtäpitävyyssuhteita ESR1:n osalta suhteessa IHC-testiin;<sup>18</sup> PPA 88,4 %, NPA 90,7 % ja OPA 88,9 % PGR:n osalta suhteessa IHC-testiin;<sup>18</sup> PPA 100,0 %, NPA 92,4 % ja OPA of 93,3 % ERBB2:n osalta suhteessa IHC-testiin;<sup>19</sup> ja PPA 100 %, NPA 92,0 % ja OPA

93,3 % ERBB2:n osalta suhteessa HER2 FISH -testiin.<sup>19</sup> MKi67:n osalta PPA 88,8 %, NPA 100 % ja OPA 90,7 % IHC-kynnysasetuksen ollessa >20 % positiivisille ja <10 % negatiivisille näytteille. Kohtalaiset MKi67 IHC -näytteet (kynnys 10–20 %, mukaan lukien) suljettiin pois analyysistä. esittää kunkin kohteen yleisen PPA-, NPA- ja OPA-yhtäpitävyyde Taulukko 3.

**Taulukko 3. Kliininen suorituskyky**

Vertailu	Tietojoukko <sup>a</sup>	Yhteensä (n) <sup>b</sup>	PPA	95% CI	NPA	95% CI	OPA	95% CI
ESR1/ER Xpert vs. IHC	Alkuperäinen	199	97,2 % (174/179)	93,6–98,8	100 % (20/20)	83,9–100	97,5 % (194/199)	94,3–98,9
	Uusintatesti	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 vs. IHC	Alkuperäinen	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
	Uusintatesti	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 vs. IHC	Alkuperäinen	180	100 % (22/22)	85,1–100	92,4 % (146/158)	87,2–95,6	93,3 % (168/180)	88,7–96,1
	Uusintatesti	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 vs. FISH	Alkuperäinen	178	100 % (28/28)	87,9–100	92,0 % (138/150)	86,5–95,4	93,3 % (166/178)	88,6–96,1
	Uusintatesti	178	100 % (28/28)	87,9–100	92,0 % (138/150)	86,5–95,4	93,3 % (166/178)	88,6–96,1
ERBB2/HER2 Xpert vs. IHC +FISH	Alkuperäinen	197	100 % (27/27)	87,5–100	91,2 % (155/170)	86,0–94,6	92,4 % (182/197)	87,8–95,3
	Uusintatesti	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 Xpert vs. IHC	Alkuperäinen	148	88,7 % (110/124)	81,9–93,2	100 % (24/24)	86,2–100	90,5 % (134/148)	84,7–94,3
	Uusintatesti	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> Alkuperäinen = 1X lyaattia en ohjeidenkäyttöohjeiden mukaan; Uusintatesti = uusintatestin tulos 4X konsentroitua lyaattia tapauksissa, joissa alkuperäinen näyte (1X lyaattia) antoi määrittämättömän tuloksen PGR:n ja/tai MKi67:n osalta.

<sup>b</sup> Ne näytteet suljettiin pois, joiden Xpert-tulokset olivat määrittämättömiä tai ei määritettävissä, näytteet, joiden IHC-tulokset olivat epämääräisiä tai kohtalaisia, näytteet, joiden IHC- ja FISH-testit epäonnistuivat.

## 19 Analyttinen suorituskyky

### 19.1 Analyttinen herkkyys/määrityksen vähimmäisotos

Määrityksen vähimmäisotos määritettiin arvioimalla suurin CYFIP1 Ct -arvo (viitegeeni), joka tarkasti määrittää määrityksen luotettavaan suorituskykyyn tarvittavan näytemäärän. Tämä näytemäärä varmistaa, että kelvolliset tulokset saadaan useimmista testatuista kliinisistä FFPE-näytteistä. Yli sallitun CYFIP1 Ct -arvon ylittävät näytteet aikaansaavat tulokseksi **MITÄTÖN (INVALID)**.

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin analyttinen herkkyys/määrityksen vähimmäisotos, joka määritetään CYFIP1 Ct -arvon enimmäismääräksi, jolla saadaan  $\geq 95$  % kelvolliset tulokset, osoitettiin testaamalla CYFIP1 Ct -arvo kliinisten FFPE-näytelysaattien eri pitoisuuksilla. CYFIP1 Ct -arvon herkkyys arvioitiin kliinisten FFPE-näytelysaatin sarjalaimennuksilla ja testattiin N=20 rinnakkaisnäytteellä laimennustasoa kohti 3 päivän aikana, kunnes  $\leq 95$  % testituloksista olivat kelvollisia. Laimennustasot sisälsivät yhden näytteen odotetulla määrityksen vähimmäisotoksella, kaksi tasoa sen alapuolella ja kaksi sen yläpuolella. Testaus tehtiin kahdella Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasettierällä.

Ennen tutkimuksen aloittamista testattiin nollanäyteraja N=60 rinnakkaisnäytteellä käyttämällä kahta erillistä Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasettierää. Nollanäyteraja koostui tyhjästä parafiiniosasta (ei kudospäätettä), ja kaikkien testien tulos oli odotusten mukaisesti **MITÄTÖN (INVALID)**. Kliinisen FFPE-kudospäättemäärän sarjalaimennukset



suhteessa 1/1000 tuottivat 20/20 kelvolliset CYFIP1 Ct -arvot, ja Ct-keskiarvo oli = 33,4 ja keskihajonta 0,6 Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin erästä 1 ja Ct-keskiarvo oli = 33,6 ja keskihajonta 0,5 erästä 2. Myöhemmät CYFIP1 Ct -arvojen lisälaimennukset eivät täyttäneet tutkimuksen edellyttämää  $\geq 95$  %:n kelvollisten tulosten määrää. Taulukko 4 esittää yhteenvedon kelvollisten testiajojen lukumäärästä kullakin sarjalaimennetulla näytemäärätasolla joko suhteellisen laimennuksena tai keskimääräisenä CYFIP1 Ct -arvona. Analyytinen herkkyys kahta Xpert Breast Cancer STRAT4 -testikasettia käyttämällä osoitti, että CYFIP1 Ct -arvon määrittämisen vähimmäisotoksen edellytys = 33,4. Tämä arvo yhdessä määrittämisen vaihtelevuuden kanssa sallii CYFIP1 Ct = 35 ylärajan asettamisen Xpert Breast Cancer STRAT4 -testille.

**Taulukko 4. Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin määrittämisen vähimmäisotos**

Pakkauserä	Näytemäärä (suhteellinen laimennus)	Keskimääräinen CYFIP1 Ct	KH	Kelvollisten ajojen N (Ct $\leq$ 35)
00801 (erä 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 (erä 2)	1/20	27,8	0,3	20/20
	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

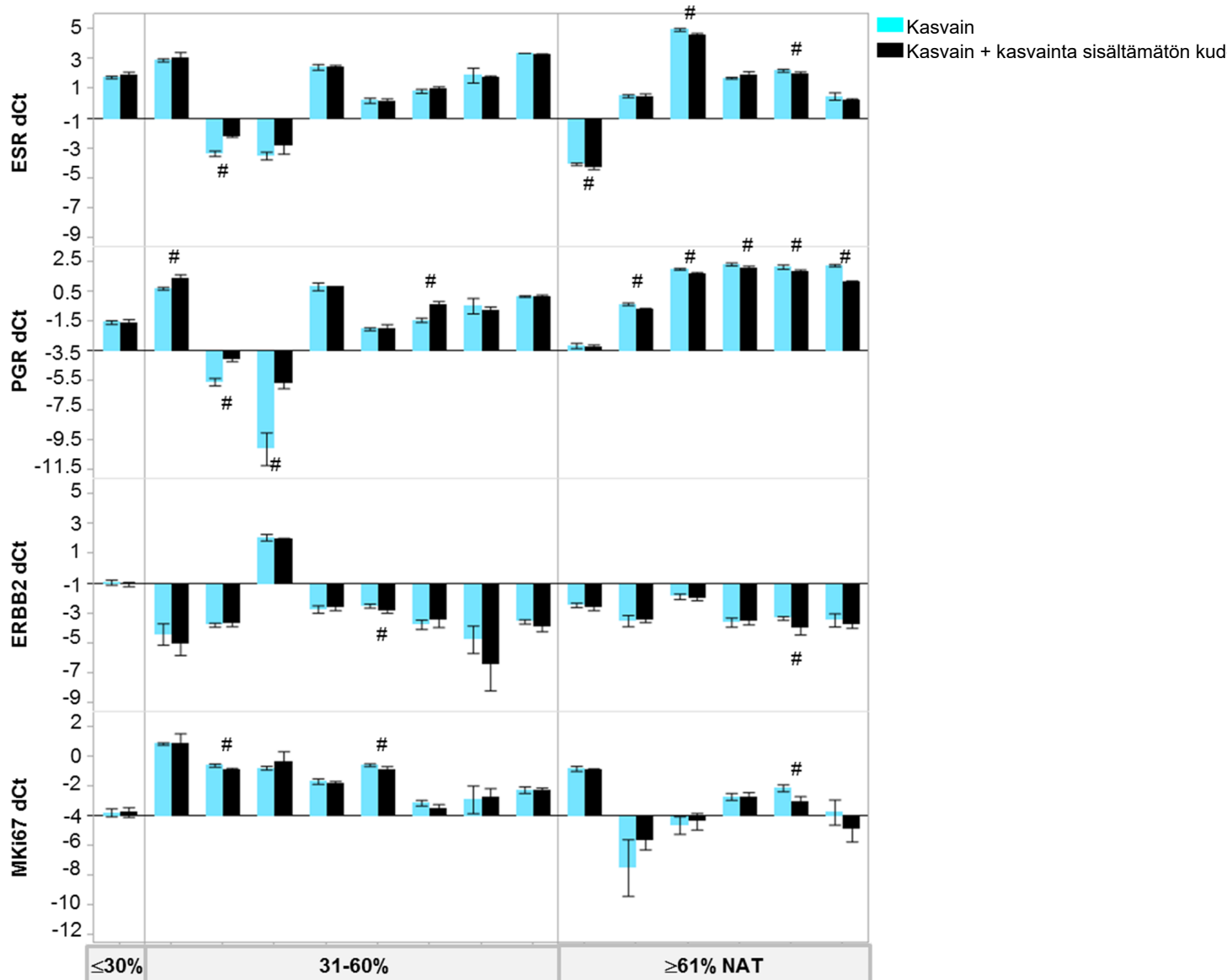
## 19.2 Haittaavan vaikutuksen testaaminen

### Viereinen normaali/kasvainta sisältämätön kudus

Viereistä normaalia (kasvainta sisältämätöntä) kudosta (Normal Adjacent Tissues, NAT) esiintyy tavallisesti rintasyöpäkudoksenäytteissä kontaminantteina, jotka voivat haitata tiettyjen kohteiden havaitsemista. Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi voi edellyttää patologistesti varmistetun rintakasvaimen FFPE-leikkeen makrodissektointia kasvainta sisältämättömien kontaminanttien mahdollisten vaikutusten minimoimiseen soveltuissa tapauksissa patologin harkinnan mukaan. Viereisten normaalien/kasvainta sisältämättömien kudosten vaikutusta arvioitiin testaamalla viisitoista (15), 21–98 % viereistä normaalia/kasvainta sisältämätöntä kudosta sisältävää invasiivisen rintasyövän FFPE-kudospalaa Xpert Breast Cancer STRAT4 -testillä makrodissektion kanssa ja ilman. Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi tehtiin N=4 rinnakkaisnäytteellä samasta lysaatista testattua kohdetta kohti. Kunkin kudoksenäytteen ESR1-, PGR-, ERBB2- ja MKi67-dCt-arvot makrodissektion kanssa (siniset pylväät kaaviossa) tai ilman (mustat pylväät kaaviossa) arvioitiin ensin varianssianalyysillä viereisen normaalin/kasvainta sisältämättömän kudoksen tilastollisen haittaavan vaikutuksen määrittämiseksi. Kliinisesti merkittävää viereisen normaalin/kasvainta sisältämättömän kudoksen haittaavaa vaikutusta katsottiin esiintyvän, kun makrodissektoitujen ja makrodissektoimattomien näytteiden välinen ddCt-arvo (delta-delta-Ct) oli  $>1,0$  ja testituloksessa oli muutos. Kuva 6 esittää tutkimuksen tulosten yhteenvedon.

Kunkin 15 näytteen ESR1-, PGR-, ERBB2- ja MKi67-dCt-arvot ryhmiteltiin NAT-%:n perusteella ( $\leq 30$  %, 31–60 % tai  $\geq 61$  %). Siniset ja mustat pystypylväät kaaviossa keskihajonnan kanssa edustavat keskimääräisiä kohde-dCt-arvoja makrodissektoitujen ja makrodissektoimattomien, invasiivisesta rintasyöpäpalasta otettujen FFPE-leikkeiden N=4 rinnakkaisnäytteestä. Yksikään 15 FFPE-kudospalasta (N=1 NAT alle 30 %, N=8 NAT 31–60 % ja N=6 NAT yli 60 %) ei osoittanut joko viereisen normaalin/kasvainta sisältämättömän kudoksen tilastollisesti merkittävää haittaavaa vaikutusta varianssianalyysin perusteella p-arvon ollessa  $\geq 0,05$  tai tilastollisesti merkittävää vaikutusta (kaaviossa merkittynä #-merkillä), jos kunkin makrodissektoitujen tai makrodissektoimattoman kohteen välinen delta-Ct-arvojen vaihtelu oli  $\leq 1,0$  tai kun kohteen testitulokset (positiiviset, negatiiviset) eivät muuttuneet.

Kuva 6. Viereisen normaalin/kasvainta sisältämättömän kudoksen haittaava vaikutus Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin kohde-dCt-arvoihin



### Intraduktaalinen karsinooma, nekroottinen, hemorraginen kudos

Intraduktaalisen karsinooman (DCIS), nekroottisen ja hemorragisen kudoksen vaikutus arvioitiin yhteensä 9 FFPE-rintasyöpänäytteellä (3 FFPE-rintasyöpäpalaa, joissa 3–61 % intraduktaalista karsinoomaa, 3 FFPE-kudospalaa, joissa 10–65 % nekroottista kudosta ja 3 FFPE-kudospalaa, joissa 15–41 % hemorragista kudosta), jotka testattiin Xpert Breast Cancer STRAT4 -testillä makrodissektion kanssa ja ilman. Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi tehtiin N=4 rinnakkaisnäytteellä samasta lyaatista testattua kohdetta kohti. Kaikki testatut kohteet todettiin joko tilastollisesti merkityksettömiksi tai ilman kliinisesti merkittävää vaikutusta eri DCIS-, nekroosi- ja hemorragiakudoksen kontaminaatiotasolla Xpert Breast Cancer STRAT4 -testillä testattuna (graafisia tietoja ei esitetä).

### Ihmisen perimä DNA (hgDNA)

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testissä käytetään erittäin spesifisiä alukkeita ja koettimia tehokkaaseen hybridisointiin kohde-ESR1-, PGR-, ERBB2- ja MKI67-mRNA-templaattien kanssa genomisista nukleinihappopoleista (ihmisen perimä DNA = hgDNA). Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin hgDNA-tehokkuus arvioitiin makrodissektoimalla vaihtelevia invasiivisia duktalisia karsinoomasolumääriä sisältävät 10 FFPE-rintasyöpäpalaa ja testaamalla joko lisäämättä tai

lisäämällä 25 ng hgDNA:ta FFPE-näytelysaatteihin Xpert Breast Cancer STRAT4 -testillä N=4 rinnakkaisnäytteellä samasta lyaatista testattua kohdetta kohti. Kaikki testatut kohteet todettiin joko tilastollisesti merkityksettömiksi tai ilman tilastollisesti merkittävää hgDNA:n haittaavaa vaikutusta (graafisia tietoja ei esitetä).

### 19.3 Näytteiden välinen kontaminaatio

Tutkimus tehtiin sen osoittamiseksi, että näytekohtaiset, itsessään kaiken tarvittavan sisältävät GeneXpert-kasetit estävät näytteiden välistä kontaminaatiota negatiivissa näytteissä, jotka ajetaan erittäin korkeiden positiivisten näytteiden jälkeen samassa GeneXpert-moduulissa. Tutkimus koostui negatiivisesta näytteestä, joka prosessoitiin samassa GeneXpert-moduulissa välittömästi korkean ESR1/PGR/ERBB2/MKi67-positiivisen näytteen jälkeen. Negatiivinen näyte koostui *in vitro* -transkripti-RNA:sta (IVT), joka sisälsi  $5 \times 10^4$  kopiota CYFIP1-transkriptiä viitegenikohteen esiintymisen varmistamiseksi. Erittäin positiivinen näyte koostui IVT-RNA:sta, joka sisälsi  $5 \times 10^5$  kopiota CYFIP1-transkriptiä, ja IVT-RNA:sta, joka sisälsi  $5 \times 10^6$  kopiota ESR1-, PGR-, ERBB2- ja MKi67-transkriptejä, valmisteltuna FFPE-lysaatiksi. Testausasetelma toistettiin 41 kertaa yksittäisellä GeneXpert-moduulilla yhteensä erittäin positiivisella 20 näytteellä ja 21 negatiivisella näytteellä. Kaikki 20 erittäin positiivista näytettä raportoitiin oikein tuloksella ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIIVINEN (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIVE) ja kaikki 21 negatiivista näytettä raportoitiin oikein tuloksella ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIIVINEN (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIVE).

### 19.4 Määrityksen toistettavuus ja tarkkuus

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin toistettavuus arvioitiin viisi lyaattinäytettä sisältävällä paneelilla.

Kolme paneelin jäsentä valmisteltiin lisäämällä *in vitro* -transkripti-RNA:ta (IVT) FFPE-lyysipuskuriin, joka oli terästyty noin 2 dCt-arvon sisälle ESR1:n (1 IVT-RNA), PGR:n (2 IVT-RNA:ta) ja ERBB2:n (3 IVT-RNA:ta) dCt-rajaa arvoja ja joiden CYFIP1 Ct -arvot olivat noin 2–3 Ct-arvoa määrityksen vähimmäisotostasolta.

Kaksi paneelin jäsentä (4 kliinistä FFPE-näytettä ja 5 kliinistä FFPE-näytettä) luotiin poolatuista kliinisistä FFPE-näytteistä FFPE-lyysipuskurissa, jolla saatiin aikaan lähellä määrityksen vähimmäisotosta olevat CYFIP1 Ct -arvot ja saatiin dCt-rajaa arvoit kaikille raportoitavan vaihteluvälän kohteille ja siinä määrin kuin mahdollista myös lähelle määrityksen dCt-rajaa arvoja.

Kaksi käyttäjää kussakin kolmessa tutkimuskeskuksessa testasivat kaksi viiden näytteen paneelia päivää kohti kuutena testauspäivänä (viisi näytettä x kuusi päivää x kaksi käyttäjää x kaksi rinnakkaisnäytettä x kolme tutkimuskeskusta). Näytettä kohti testattiin yhteensä 72 rinnakkaisnäytettä. Kolmea Xpert Breast Cancer STRAT4 -kasettierää käytettiin kussakin kolmessa tutkimuskeskuksessa. Xpert Breast Cancer STRAT4 -testi tehtiin näissä käyttöohjeissa annetun menetelmän mukaan.

Xpert Breast Cancer STRAT4 -testin toistettavuus arvioitiin dCt-arvon suhteen kummankin paneelin jokaisen neljän kohteen osalta. Taulukko 5 sisältää tutkimuskeskusten välisen, erien välisen, päivien välisen, käyttäjien välisen ja määritysten sisäisen keskiarvon, keskihajonnan (KH) ja variaatiokertoimen (VK) kunkin paneelin jäsenen osalta.

**Taulukko 5. Toistettavuustietojen yhteenveto**

Näyte	Määrityskanava (analyysi)	N <sup>a</sup>	Keskimääräinen dCt	Tutkimuskeskusten välinen		Erien välinen		Päivien välinen		Käyttäjien välinen		Määrityksen sisäinen		Yhteensä	
				KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)
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

Näyte	Määrittyskanava (analyytti)	Na	Keskimääräinen dCt	Tutkimuskeskusten välinen		Erien välinen		Päivien välinen		Käyttäjien välinen		Määrittymisen sisäinen		Yhteensä	
				KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)	KH	VK (%)
	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 kliinistä FFPE-näytettä	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
5 kliinistä FFPE-näytettä	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> Tulokset, joilla kelvolliset delta-Ct-arvot yhteensä 72 näytteestä

## 20 Viitteet

- American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2015.
- 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>.
- American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
- 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.
- Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tuschler 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.
- Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.
- 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.
- 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.
- Kontzoglou K, Palla V, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84:219-225.
- 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.
- 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.
- de Matos LL, Truffelli 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
- 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.
- 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 Cepheidin pääkonttorien sijainnit

### Konsernin pääkonttori

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Puhelin: + 1 408 541 4191  
Faksi: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Euroopan pääkonttori

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Puhelin: + 33 563 825 300  
Faksi: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 22 Tekninen tuki

Seuraavien tietojen on oltava käsillä ennen yhteydenottoa Cepheidin tekniseen tukeen:

- tuotteen nimi
- eränumero
- instrumentin sarjanumero
- virheviestit (jos niitä on)
- ohjelmistoversio ja soveltuvissa tapauksissa tietokoneen huoltotunnisteen numero

### Yhdysvallat




Puhelin: + 1 888 838 3222  
Sähköposti: techsupport@cepheid.com















### Ranska

Puhelin: + 33 563 825 319  
Sähköposti: support@cepheideurope.com

Kaikkien Cepheidin teknisen tuen toimipaikkojen yhteystiedot ovat saatavana verkkosivustollamme: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 23 Symbolien taulukko

Symboli	Merkitys
	Luettelonumero
	<i>In vitro</i> -diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinällinen laite
	CE-merkintä – Vaatimustenmukaisuus Euroopan talousalueella

Symboli	Merkitys
	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä
	Ei saa käyttää uudelleen
	Eräkoodi
	Lue käyttöohjeet
	Huomio
	Valmistaja
	Valmistusmaa
	Sisältö riittää $n$ testiin
	Kontrolli
	Viimeinen käyttöpäivä
	Lämpötilarajoitus
	Biologiset riskit
	Valtuutettu edustaja Sveitsissä
	Maahantuojat



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 Versiohistoria

Osa	Muutoksen kuvaus
Symbolien taulukko	Lisätty symbolien taulukkoon CH REP- ja maahantuojasymbolit ja -kuvaukset. Lisätty CH REP- ja maahantuojatiedot sekä Sveitsin osoite.
Versiohistoria	Päivitetty versiohistoriataulukkoa.