

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Használati utasítás

IVD CE

Védjegy, szabadalmak és szerzői jogi nyilatkozatok

Cepheid[®], a Cepheid logó, a GeneXpert[®] és az Xpert[®] a Cepheid védjegyei, melyek az Egyesült Államokban és más országokban vannak bejegyezve.

Minden más védjegy az adott birtokos tulajdonát képezi.

A JELEN TERMÉK MEGVÁSÁRLÁSA NEM ÁTRUHÁZHATÓ JOGOT BIZTOSÍT A VÁSÁRLÓNAK A TERMÉK HASZNÁLATÁRA A HASZNÁLATI UTASÍTÁSNAK MEGFELELŐEN. SEMMILYEN MÁS JOGOT NEM RUHÁZ ÁT KIFEJEZETTEN, HALLGATÓLAGOSAN VAGY A KERESETI IGÉNY ELVÉVEL. TOVÁBBÁ A TERMÉK MEGVÁSÁRLÁSÁVAL SEMMILYEN VISZONTELADÁSI JOG NEM KERÜL ÁTRUHÁZÁSRA.

© 2017-2023 Cepheid.

A változtatások ismertetését lásd a Módosítások listája c. részben.

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

In vitro diagnosztikai orvostechnikai eszköz

1 Védett név

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

2 Szokásos vagy közhasználatú név

Xpert Breast CA STRAT4-es

Xpert BC STRAT4-es

3 Rendeltetészerű használat

Az Xpert Breast Cancer STRAT4-es teszt egy polimeráz láncreakción alapuló félkvantitatív vizsgálat, amely kvalitatív határértékekkel rendelkezik az ösztrogénreceptor (*ESR1*), a progeszteronreceptor (*PGR*), a humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (*ERBB2/HER2*), valamint a proliferációs Ki-67 (*MKi67*) mRNS-ek markere számára, amelyeket formalinnal fixált, paraffinba ágyazott (formalin-fixed paraffin-embedded - FFPE) invazív mellrákszövetből izoláltak. Az RNS-t a patológus által azonosított mikroszkópos szövetmetszet tumorral dúsított területéről vonják ki. A tesztet más klinikai és laboratóriumi adatokkal kombinálva kell használni a mellrákos szöveteknek a hormonreceptor-státusz, a HER2-receptor státusza és a proliferációs marker státusza szerinti osztályozására. A tesztet a GeneXpert[®]-rendszerrel együtt kell használni, amely magában foglalja az RNS izolálását az FFPE-szövetből, valamint a célszekvenciák felerősítését és kimutatását a kazettán belül.

Az Xpert Breast Cancer STRAT4-es teszt nem:

- A betegség súlyosságának előrejelzője
- Önálló eszköz a mellrák diagnosztikai vizsgálatához
- A betegség kiújulásának előrejelzője

Használati utasítás: A tesztet az *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* és *MKi67* mRNS-szintjének értékelésére szánják a betegektől nyert és FFPE-minta formájában előkészített invazív mellrákszövetekben, valamint a klinikai értékelés segédeszközeként, más laboratóriumi adatokkal együtt.

4 Összegzés és magyarázat

A mellrák világszerte a nők egyik leggyakoribb rákos megbetegedése, évente körülbelül 1,7– millió új mellrákos esetet regisztrálnak.¹ Európában évente körülbelül 494 000 új esetet diagnosztizálnak, és 143 000 beteg hal bele a betegségbe. Az Egyesült Államokban körülbelül 200 000 új invazív mellrákos esetet diagnosztizáltak 2015-ben.² A mellrák a fejlődő országokban a nők körében a rákos halálozás leggyakoribb oka, a fejlett országokban pedig a nők körében a rákos halálozás második leggyakoribb oka (a tüdőrák után).²

A nőknél az emlőrák a leggyakrabban diagnosztizált rákos megbetegedés és a rákos halálozás.¹ A mellrák okozta halálozás 1990 óta 34 százalékkal csökkent, ami nagyrészt a jobb kezelésnek és a korai felismerésnek köszönhető.³ Az ER- és PR- fehérje kifejeződésének mérése prognosztikai jelentőségű a mellrák kimenetelét illetően, és előre jelzi a tamoxifenre és más hormonális terápiákra adott választ.^{4,5,6,7} A HER2 túlkifejeződése kedvezőtlen prognózist jelent a mellrákos nőknél; de ami még fontosabb, hogy a HER2 (*ERBB2*)-fehérje túlkifejeződése vagy a HER2-gén amplifikációja előre jelzi a trasztuzumabra vagy más HER2-célú terápiákra adott választ.⁸ A proliferációs Ki-67 (*MKi67*) markert széles körben vizsgálták mellrákos betegek retrospektív vizsgálataiban⁹ és azt a kemoterápia szükségessége fontos indikátorának tekintik¹⁰ Metaanalízisek kimutatták, hogy korai mellrák esetén rosszabb túlélési eredményekkel jár együtt.¹¹ Tekintettel e markerek fontosságára

a mellrákos beteg hatásonkénti kezelési rendjének kiválasztásában, az Európai Orvosi Onkológiai Társaság (ESMO) kezelési útmutatója azt javasolja, hogy minden primer mellrákot a diagnózis felállításakor vizsgáljanak ER, PR, HER2 (ERBB2) és Ki67 tekintetében.¹²

Az ER-, PR-, HER2- és Ki67-fehérje kifejeződésének mérésére általában immunhisztokémiát (IHC) alkalmaznak. A HER2-kifejeződés esetében általában az IHC az első elvégzett vizsgálat, és az eredményeket egy 0-tól 3+-ig terjedő skálán jelentik. Ha az eredmény nem egyértelmű a HER2-kifejeződés tekintetében (2+), a mintát HER2 in situ hibridizáció (ISH) vizsgálatra reflektálják, például fluoreszcens in situ hibridizációra (FISH) vagy kromogén in situ hibridizációra (CISH), amely a HER2-gén amplifikációját keresi.¹³ Az IHC és az ISH eredményeiben nagyfokú eltérést mutattak ki a különböző laboratóriumok összehasonlításakor, ami nagyrészt az IHC-hez használt antitestek közötti különbségeknek, valamint az értelmezési módszerek szubjektívitásának köszönhető.¹⁴

Az Xpert Breast Cancer STRAT4-es teszt egy in vitro diagnosztikai teszt, amelyet az *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* és *MKi67* mRNS-kifejeződési szintjének meghatározására használnak invazív mellrákszövet FFPE-mintáiból izolálva.

A vizsgálatot egy önálló kazettában kell elvégezni egy rövid, fedélzeten kívüli mintalízátum-előkészítési lépést követően, ami kevesebb mint 15 percet vesz igénybe, a teljes átfutási idő pedig kevesebb mint 2 óra.

5 Az eljárás elve

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt egy valós idejű polimeráz láncreakció (PCR) teszt az *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* és *MKi67* mRNS-ek kimutatására, amelyeket formalinnal fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) invazív emlőszövetből izoláltak. A teszt elvégzése Cepheid GeneXpert műszerrendszereken történik. A GeneXpert műszerrendszerek automatizálják és integrálják a mintatisztítást, a nukleinsav-amplifikációt, valamint a célszekvencia kimutatását egyszerű vagy komplex mintákon a valós idejű RT-PCR segítségével. A rendszerek műszerből, vonalkódolvasóból, számítógépből és a tesztek futtatására, valamint az eredmények megtekintésére szolgáló, előre betöltött szoftverből áll. A rendszerekhez egyszer használatos, eldobható GeneXpert-kazettákra van szükség, amelyek az RT-PCR-reagenseket tartalmazzák, és amelyekben elvégezhető az RT-PCR eljárás. A rendszer teljes körű leírását lásd a GeneXpert-műszerrendszer kezelői kézikönyvében.

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt az *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*, egy citoplazmás *FMR1* interakciós fehérje 1 (*CYFIP1*) referenciagén, egy belső RT-PCR-kontroll (CIC) és egy belső próbaellenőrző kontroll (PCC) egyidejű kimutatására szolgáló reagenseket tartalmaz. A referenciagén ellenőrzi a minta megfelelőségét, ugyanakkor az *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* és *MKi67* mRNS-kifejeződési szintjének normalizálására szolgál. A belső RT-PCR-kontroll (CIC) annak ellenőrzésére szolgál, hogy az RT-PCR-reakció megfelelően zajlott-e le. A PCC igazolja a reagensgyöngyök rehidratációját, a PCR-cső megtöltését, a próba integritását és a festék stabilitását a kazettában. A vizsgálat összesen hat különböző fluoreszcens csatornát használ a teszt cél vagy a kontroll/referencia kimutatására saját határérték-paraméterekkel a teszt cél/ kontroll/referencia érvényességéhez.

Az FFPE-mintákat először az Xpert® FFPE Lysis Kit segítségével kell kezelni, 4-5 µm (mikron) vastagságú szövetmetszetet készítve, ahol az FFPE-szöveten először makrodisszekciót kell végezni, ha szükséges, az invazív tumor terület dúsítása érdekében, majd le kell kaparni és egy csőbe kell helyezni az ajánlott mennyiségű FFPE-lízisreagenssel és proteináz K-val együtt. Az oldatot ezután 30 percig 80 °C-on fűtőblokkban inkubáljuk. Ezután az etanolt összekeverjük a mintával, majd az elkészített mintalízátum javasolt térfogatát közvetlenül a teszt kazettához adjuk. A teszt kazettát a GeneXpert-műszerrendszer egyik moduljába helyezzük, ahol a nukleinsav-tisztítás, az amplifikáció és a valós idejű kimutatás teljesen automatizált és a rendszer által teljesen integrált. A fedélzeti minta-előkészítéshez és az RT-PCR-elemzéshez szükséges összes reagens előre be van töltve a kazettába. A lízátumban lévő nukleinsavakat szűrőre gyűjtjük, mossuk és ultrahangos kezeléssel eluáljuk. A tisztított nukleinsavat összekeverjük a száraz RT-PCR-reagensekkel, és az oldatot az RT-PCR és a kimutatás céljából átvisszük a reakciócsőbe. A GeneXpert esetében az eredmény eléréséhez szükséges idő körülbelül 75 perc.

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt által az egyes fluoreszcens csatornáknál használt kimutatási határértékeket úgy állapítottuk meg, hogy az egyes teszt célok esetében maximalizáljuk a pozitív, negatív és általános százalékos egyezést a referencialaboratóriumi IHC- vagy IHC-/FISH-eredményekkel összehasonlítva. Az ER, PR, Ki67 és HER2 IHC-t, valamint a HER2 FISH-t a használati utasításban található utasítások szerint dolgoztuk fel és pontoztuk. Az eredmények értelmezése az ASCO/CAP 2013 -es utasításai szerint történt.¹⁵ A tumorokat akkor sorolták be ER- vagy PRIHC-pozitívként, ha az invazív tumor sejtek $\geq 1\%$ -a határozott nukleáris megfestődést mutatott, függetlenül a megfestődés intenzitásától. A HER2 kifejeződését a HercepTest (IHC) kit (Dako) segítségével értékelték, majd 0, 1+, 2+ vagy 3+ értékkel pontozták. A 2+-nak pontozott tumorokat a PathVysion HER2 DNS-próbakészlet (Vysis-Abbott, Chicago, IL) segítségével HER2 FISH-re reflektálták. Az eseteket HER2-pozitívnak tekintették, ha az IHC 3+ értéket mutatott és/vagy a FISH-sel amplifikált (HER2:CEP17 (arány $\geq 2,0$)) és/vagy az átlagos HER2-példányszám $\geq 6,0$ jel/sejt a 2013-as ASCO/CAP klinikai gyakorlati útmutató szerint, amely a HER2-vizsgálatra vonatkozik mellrák esetén.¹⁵ A Ki67 esetében a tumorokat pozitívként (magas) sorolták be, ha az invazív tumor sejtek $\geq 20\%$ -a határozott megfestődést mutatott, függetlenül a megfestődés intenzitásától.

A referenciagén-kontroll és a belső RT-PCR-kontroll esetében a kimutatási határértékek a minimális és maximális ciklusküszöb (Ct) PCR-értékeinek tartományait határozzák meg, amelyek viszont meghatározzák az érvényes eredményt, a megfelelő minimális mintabemenetet és a PCR-gátlás hiányát. Az ESR1-, PGR-, ERBB2- és MKi67-tesztcélok esetében a kimutatási határértékeket a delta ciklusküszöb (dCt = referenciagén Ct mínusz célgén Ct) értékek határozzák meg, amelyek meghatározzák a POZITÍV (POSITIVE), illetve NEGATÍV (NEGATIVE) eredményeket egy adott tesztcélra nézve egy csatornában.

6 Reagensok és műszerek

6.1 Biztosított anyagok

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 készlet elegendő reagenst tartalmaz 10 minőségellenőrző minta vagy az Xpert FFPE Lysis Kit (katalógusszám: GXFFPE-LYSIS-CE-10) segítségével készített FFPE-lizátum feldolgozásához. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 készlet a következő elemeket tartalmazza:

Xpert Breast Cancer STRAT4 kazetták integrált reakciócsövekkel	10
<ul style="list-style-type: none"> • Gyöngy 1, 2 és 3 (fagyasztással szárítva) • Öblítőreagens, • Eluálóreagens, 	<ul style="list-style-type: none"> Kazettánként 1 db Kazettánként 1,0 ml Kazettánként 2,0 ml
CD	Készletenként 1 darab
<ul style="list-style-type: none"> • Tesztdefiníciós fájl (ADF) • Használati utasítás • ONCore jelentésfájlok 	

Megjegyzés

A biztonsági adatlapok (SDS) a www.cepheid.com vagy a www.cepheidinternational.com weboldalon, a **TÁMOGATÁS (SUPPORT)** fül alatt található meg.

Megjegyzés

A termék gyöngyeiben található marha szérumalbumint (BSA) kizárólag amerikai egyesült államokbeli szarvasmarhaplazmából készítették és gyártották. Az állatokat nem etették kérődzők fehérjével vagy más állati fehérjével; az állatok ante- és post-mortem tesztelésen is megfeleltek. A feldolgozás során nem keverték az anyagot más állati anyagokkal.

7 Tárolás és kezelés

- Az Xpert Breast Cancer STRAT4-es készlet tartalmát 2-28 °C-on tárolja.
- Ne nyissa ki a kazetta fedelét, ameddig készen nem áll a teszt elvégzésére.
- A kazettát használja fel 30 percen belül a kazettafedél felnyitása után.
- Ne használjon szívárgó kazettát.

8 Szükséges, de nem biztosított anyagok

- Az Xpert FFPE Lysis Kit (katalógusszám: GXFFPE-LYSIS-CE-10) FFPE-lizátum készítéséhez. Ez a készlet FFPE-lízisreagensből, proteináz K-ból (PK), 1,5 ml-es csövekből és 5 ml-es injekciós üvegekből áll.
- Vortex keverő.
- A pipetták és aeroszolszűrős pipettahegyek 600 µl, 1,2 µl és 520 µl pipettázására alkalmasak.
- Számítógép a szabadalmazott GeneXpert-szoftver 4.7b vagy magasabb verziójával vagy az Xpertise 6.4b vagy magasabb verziójával, vonalkódolvasó és a megfelelő GeneXpert-műszerrendszer kezelési útmutatója.
- Nyomtató: Ha nyomtatóra van szükség, vegye fel a kapcsolatot a Cepheid műszaki ügyfélszolgálatával, hogy megbeszéljék az ajánlott nyomtató megvásárlását.

9 Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Csak *in vitro* diagnosztikai használatra.
- Minden biológiai mintát úgy kell kezelni, mintha fertőző ágensek átvitelére alkalmas lenne. Minden humán mintát a szokásos óvintézkedésekkel kell kezelni. A minták kezelésére vonatkozó útmutatók az Egészségügyi Világszervezettől vagy az Egyesült Államok Betegségellenőrzési és Megelőzési Központjaitól szerezhetők be.
- Kövesse intézménye biztonsági eljárásait a vegyszerek használatával és a biológiai minták kezelésével kapcsolatban.
- A teszt teljesítményjellemzői csak az itt felsorolt mintatípusra lettek megállapítva: Rész 3. A teszt más mintatípusokon vagy mintákon mutatott teljesítményét nem értékelték.
- Az FFPE-szöveteket az Xpert FFPE Lysis Kit (katalógusszám: GXFFPE-LYSIS-CE-10) segítségével kell feldolgozni.
- Az FFPE-lizátum elkészítéséhez a tumor területének nem teljes eltávolítása (lekaparása) a tárgylemezről elégtelen anyagot eredményezhet a vizsgálathoz, és ezért az Xpert Breast Cancer STRAT4-es teszt esetében a vártnál magasabb a meghatározatlansági/érvénytelenségi arány.
- Ne nyissa ki az Xpert Breast Cancer STRAT4-es kazettájának fedelét, kivéve az előkészített FFPE-lizátum hozzáadásakor.
- Ne használjon olyan kazettát, amelyet leejtettek, miután eltávolították a csomagolásból.
- Ne rázza a kazettát. A kazetta fedelének kinyitását követően a kazetta rázása vagy leejtése érvénytelen eredményeket okozhat.
- Ne használjon olyan kazettát, amelynek sérült a reakciócsöve.
- Minden egyszer használatos Xpert Breast Cancer STRAT4-es tesztkazettával egy mintát lehet feldolgozni. Ne használja újra az elhasznált kazettákat.
- Ne használjon olyan kazettát, amely nedvesnek látszik, vagy amely fedelének lezárása láthatóan sérült.
- Ne helyezze a minta azonosító címkéjét a kazettafedélre vagy a vonalkódcímkére.
- A minták vagy reagensek kontaminációjának elkerülése érdekében a helyes laboratóriumi gyakorlat alkalmazása, egyebek között kesztyűcsere ajánlott a betegminták kezelése között.
- A használt kazetták és fel nem használt reagensek megfelelő ártalmatlanításával kapcsolatban konzultáljon intézményében a hulladékkezelésért felelős személlyel. Járjon utána az állami és helyi szabályozásnak, mert az különbözhet a szövetségi hulladékkezelési szabályzástól. Ezek az anyagok a kémiaileg veszélyes hulladékok tulajdonságaival rendelkezhetnek, ezért speciális ártalmatlanítást igényelnek. Az intézményeknek kell figyelembe venniük a veszélyes hulladékok kezelésére vonatkozó követelményeket.

10 Kémiai veszélyek^{16,17}

A besorolásra és címkézésre vonatkozó globálisan harmonizált rendszer (GHS) szerint ez a termék nem tekintendő veszélyesnek.

11 A minta levétele, szállítása és tárolása

- Csak az Xpert FFPE Lysis Kit (katalógusszám: GXFFPE-LYSIS-CE-10) segítségével feldolgozott FFPE-minták esetében használható. Kövesse az ASCO/CAP útmutatást¹⁵ az FFPE-szövet előkészítésére vonatkozóan.
- FFPE- lizátumot kell készíteni abból az FFPE-tumorblokkból, amely a legnagyobb területen tartalmaz életképes mellrákot (legalább 30%-os tumorsejt-tartalom), és az Xpert Breast Cancer STRAT4-es tesztben történő vizsgálat előtt szükség esetén manuális makrodisszekciót kell végezni. A 10 mm²-nél kisebb, 30%-nál kevesebb tumort tartalmazó tumorminták esetében a koncentrált lizátumos eljárás vagy egynél több, 4–5 µm-es metszet alkalmazása lehet szükséges az érvényes eredményekhez.
- Az FFPE-lizátumot 2–8 °C-on kell a laboratóriumba szállítani.
- Az FFPE-lizátum 1 hétig 2–8 °C-on vagy 4 hétig ≤ -20 °C-on stabil az Xpert Breast Cancer STRAT4-es segítségével történő vizsgálat előtt. Hosszú távú tárolás esetén -80 °C-on kell tárolni. Legfeljebb 1 fagyasztás-kiolvastás javasolt. Kiolvastáskor olvassa ki szobahőmérsékletre, és felhasználás előtt 15 másodpercig vortexelje az FFPE-lizátumot.

12 Eljárás

Fontos

Az Xpert Breast Cancer STRAT4-es kazetta használatához lizátumot kell készíteni az Xpert FFPE Lysis Kit (katalógusszám: GXFFPE-LYSIS-CE-10) segítségével.

Fontos A tesztet az előkészített mintának a kazettába történő helyezését követő 30 percen belül kezdje el.

12.1 Az FFPE-lizátum előkészítése

Készítse elő az FFPE-lizátumot az FFPE Lysis Kit használati utasítása szerint.

12.2 A kazetta előkészítése

1. Vegye ki a kazettát a kartoncsomagolásból.
2. Használat előtt 15 másodpercig vortexszel keverje össze az előkészített FFPE-lizátumot.
3. Nyissa ki a kazetta fedelét.
4. Pipetta segítségével töltsön át 520 µl FFPE-lizátumot a kazetta mintakamrájába. (Megjegyzés: kis mennyiségű csapadék jelen lehet, ami nem befolyásolja a vizsgálat teljesítményét).

A megmaradó FFPE-lizátumot 2-8 °C-on vagy ≤ -20 °C-on tárolja újratestelés esetén.



Ábra 1. Xpert Breast Cancer STRAT4-es kazetta (felülnézet)

5. Csukja be a kazetta fedelét. Győződjön meg róla, hogy a fedél biztosan a helyére kattann.

12.3 A teszt megkezdése

Fontos A teszt elkezdése előtt győződjön meg róla, hogy az Xpert Breast Cancer STRAT4-es tesztdefiníciós fájl (Assay Definition File - ADF) lett importálva a szoftverbe.

Ez a rész a GeneXpert-rendszer működésének alapértelmezett lépéseit sorolja fel. Részletes utasításokért nézze meg a *GeneXpert Dx-rendszer kezelői kézikönyvét* vagy a *GeneXpert Infinity-rendszer kezelői kézikönyvét*, attól függően, hogy melyik műszertípust használja.

Megjegyzés A követendő lépések az itt leírtaktól eltérhetnek, ha a rendszergazda módosította a rendszer alapértelmezett munkamenetét.

1. A GeneXpert műszer bekapcsolása:
 - Ha a GeneXpert Dx-műszert használja, először kapcsolja be a GeneXpert Dx-műszert, és utána kapcsolja be a számítógépet. A GeneXpert-szoftver automatikusan elindul, vagy lehet, hogy a GeneXpert Dx-szoftver parancsikonzoljára kell kétszer kattintania a Windows® asztalon.
 - vagy
 - Ha a GeneXpert Infinity-műszert használja, kapcsolja be a műszert. Az Xpertise-szoftver automatikusan elindul, vagy lehet, hogy kétszer az Xpertise-szoftver parancsikonzoljára kell kattintania a Windows asztalon.
2. Lépjen be a GeneXpert-műszerrendszer szoftverébe felhasználóneve és jelszava segítségével. A GeneXpert-rendszer ablakban kattintson a **Teszt létrehozása (Create Test) lehetőségre**. (GeneXpert Dx) vagy az **Elrendelések (Orders)** és a **Teszt elrendelése (Order Test) lehetőségre**. (Infinity). Megnyílik a Teszt létrehozása (Create Test) ablak.

3. Szkenelje vagy gépelje be a mintaazonosítót (Sample ID). Ha begépel a mintaazonosítót, győződjön meg róla, hogy a Mintaazonosítót helyesen gépel be. A mintaazonosító (Sample ID) a teszteredményhez kapcsolódik, és az Eredmények megtekintése (View Results) ablakban látható. Megjelenik a Kazetta szkennelése (Scan Cartridge) párbeszédablak.
4. Olvassa be a vonalkódot az Xpert Breast Cancer STRAT4-es kazettán. Megjelenik a Teszt létrehozása (Create Test) ablak. A vonalkód-információk segítségével a szoftver automatikusan kitölti a következő mezőket: Teszt kiválasztása (Select Assay), Reagens tételazonosítója (Reagent Lot ID), Kazetta sorozatszám (Cartridge SN).
5. Kattintson a **Teszt elkezdése (Start Test) lehetőségre** (GeneXpert Dx) vagy **Elküldés (Submit)** (Infinity). Ha a rendszer kéri, írja be a jelszavát.
6. A GeneXpert Dx-műszer esetén:
 - a) Nyissa ki a zöld fényvel villogó műszermodul ajtaját, és tölts be a kazettát.
 - b) Zárja be az ajtót. A teszt elindul, és a zöld fény folyamatosan világít. Ha a teszt befejeződött, a fény kikapcsol.
 - c) Várjon, amíg a rendszer kioldja az ajtózárat, mielőtt kinyitná a modul ajtaját. Távolítsa el a kazettát.
 - d) Dobja ki a használt kazettákat a megfelelő mintahulladék-tartályokba az intézmény standard gyakorlatának megfelelően. Lásd Rész 9.

vagy

A GeneXpert Infinity-rendszer esetén helyezze a kazettát a futószalagra. A kazetta automatikusan betöltődik, a teszt lefut, és a használt kazetta a hulladéktartályba kerül.

13 Eredmények megtekintése és kinyomtatása

Ez a rész felsorolja az eredmények megtekintésének és kinyomtatásának alapvető lépéseit. Az eredmények megtekintésével és kinyomtatásával kapcsolatos részletesebb utasításokat lásd a *GeneXpert Dx-rendszer kezelői kézikönyvében* vagy a *GeneXpert Infinity-rendszer kezelői kézikönyvében*, attól függően, hogy melyik műszert használja.

1. Kattintson az **Eredmények megtekintése (View Results)** ikonra az eredmények megtekintéséhez.
2. A teszt befejezésekor kattintson a **Jelentés (Report)** gombra az Eredmények megtekintése (View Results) képernyőn egy PDF jelentésfájl megtekintéséhez és/vagy generálásához.

Megjegyzés

Ha a GeneXpert ONCore szoftvert használja a jelentés generálásához, olvassa el az ONCore szoftver-felhasználói útmutatót az ONCore felhasználói útmutató CD-jén a jelentés létrehozására vonatkozó utasításokért. Olvassa el az Xpert Breast Cancer STRAT4-es CD-jén található ONCore-jelentési utasításokat is az Xpert Breast Cancer STRAT4-es tesztre vonatkozó ONCore-jelentés értelmezésére vonatkozó utasításokért.

14 Minőség-ellenőrzés

Minden teszt tartalmaz egy referenciagén kontrollt (*CYFIP1*) és egy próbaellenőrző kontrollt (PCC).

- **CYFIP1-kontroll:** Ezt a referenciagént az *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* és *MKI67* kifejeződési szintjének normalizálására használják. A minta megfelelőségének ellenőrzésére (Sample Adequacy Control - SAC) is szolgál, amely biztosítja, hogy a minta elegendő RNS-t tartalmazzon. Az érvényes teszteredményhez minimális *CYFIP1* jelre van szükség. A minimális mennyiség alatti *CYFIP1*-jel vagy egy negatív jel azt jelzi, hogy a minta nem tartalmaz elegendő RNS-t.
- **CYFIP1-alternatíva:** Ez egy duplikát *CYFIP1*-kontroll, amelyet az algoritmusban akkor használnak, amikor a *PGR* vagy az *MKI67* deltaciklus küszöbértéke (dCt) a vizsgálat beállított határértéke alatt van. Ezeknél a tesztelőknél további minimális *CYFIP1* alternatíva jelre van szükség az érvényes teszteredmény biztosításához.
- **Próbaellenőrzési kontroll (PCC):** A PCR reakció elkezdése előtt a GeneXpert műszerrendszer méri a fluoreszcens jelet a próbából a gyöngyök rehidratálásának, a reakciócső megtöltésének, a próba sértetlenségének és a festék stabilitásának megfigyelése érdekében. A PCC sikeres, ha megfelel a validált elfogadási kritériumoknak.
- **Külső kontrollok (nem tartozék):** A külső kontrollokat a helyi, állami és szövetségi akkreditációs szervek vonatkozó követelményeinek megfelelően kell használni.

15 Az eredmények értelmezése

Az eredményeket automatikusan értelmezi a GeneXpert-műszerrendszer a mért fluoreszcens jelek és a beágyazott számítási algoritmusok segítségével, és ezek az eredmények világosan megjelennek az Eredmények megtekintése (View Results) ablakban a Vizsgálati eredmények (Test Results) és az Analíteredmények (Analyte Result) füléken. A Vizsgálati eredmények (Test Results) és az Analíteredmények (Analyte Result) szintén megjelennek a Vizsgálati jelentésben (Test Report). A lehetséges eredmények itt láthatók: Táblázat 1 és Táblázat 2.

Táblázat 1. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt összes lehetséges eredménye

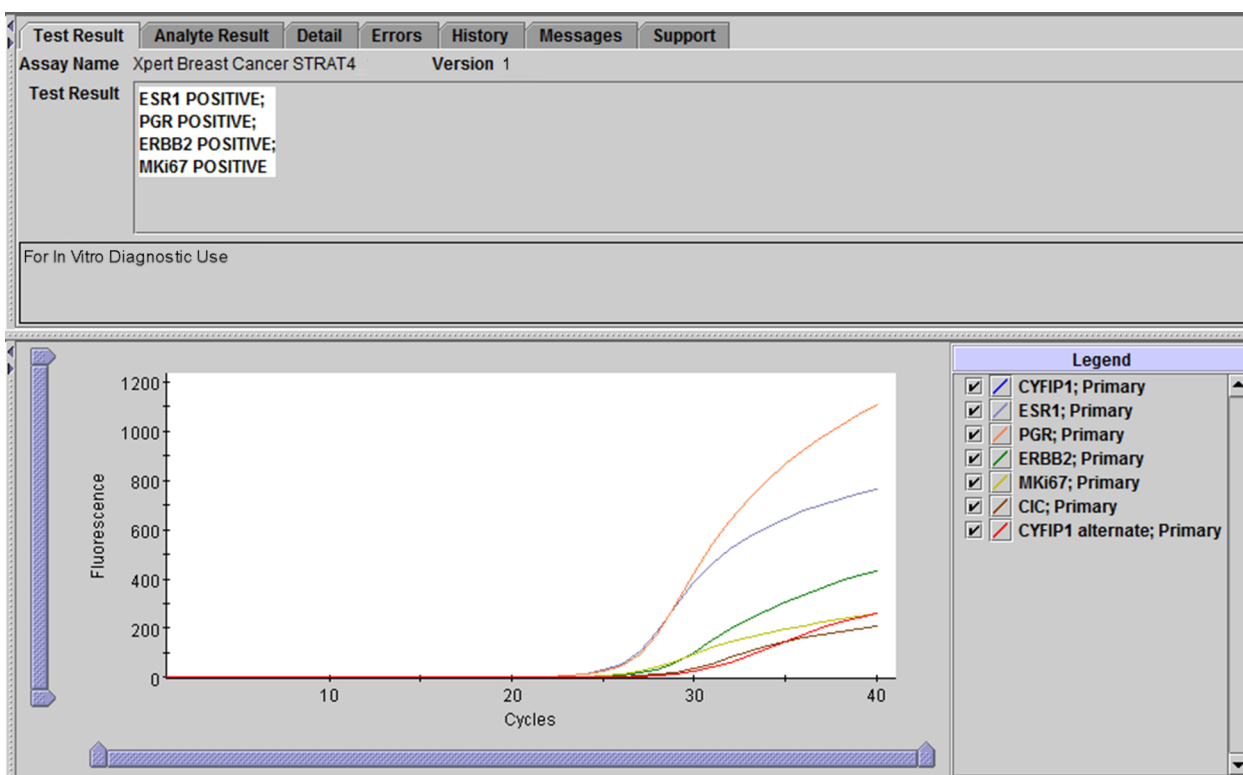
Megjelenő eredmények	CYFIP1	CYFIP1alternatíva	CIC
<i>ESR1</i> POZITÍV (POSITIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>ESR1</i> NEGATÍV (NEGATIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>PGR</i> POZITÍV (POSITIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>PGR</i> NEGATÍV (NEGATIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>ERBB2</i> POZITÍV (POSITIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>ERBB2</i> NEGATÍV (NEGATIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>MKi67</i> POZITÍV (POSITIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>MKi67</i> NEGATÍV (NEGATIVE)	SIKERES (PASS)	POZ (POS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>PGR</i> MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE)	SIKERES (PASS)	NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
<i>MKi67</i> MEGHATÁROZATLAN (INDETERMINATE)	SIKERES (PASS)	NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
TESZT MEGISMÉTLÉSE (REPEAT TEST)	SIKERES (PASS)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)	NEG (NEG)
ÉRVÉNYTELEN (INVALID)	SIKERTELEN (FAIL)	NEG (NEG)	POZ (POS) vagy NEG (NEG)
HIBA (ERROR)	NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)	NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)	NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)
NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)	NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)	NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)	NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)

Táblázat 2. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 reprezentatív eredményei és értelmezésük

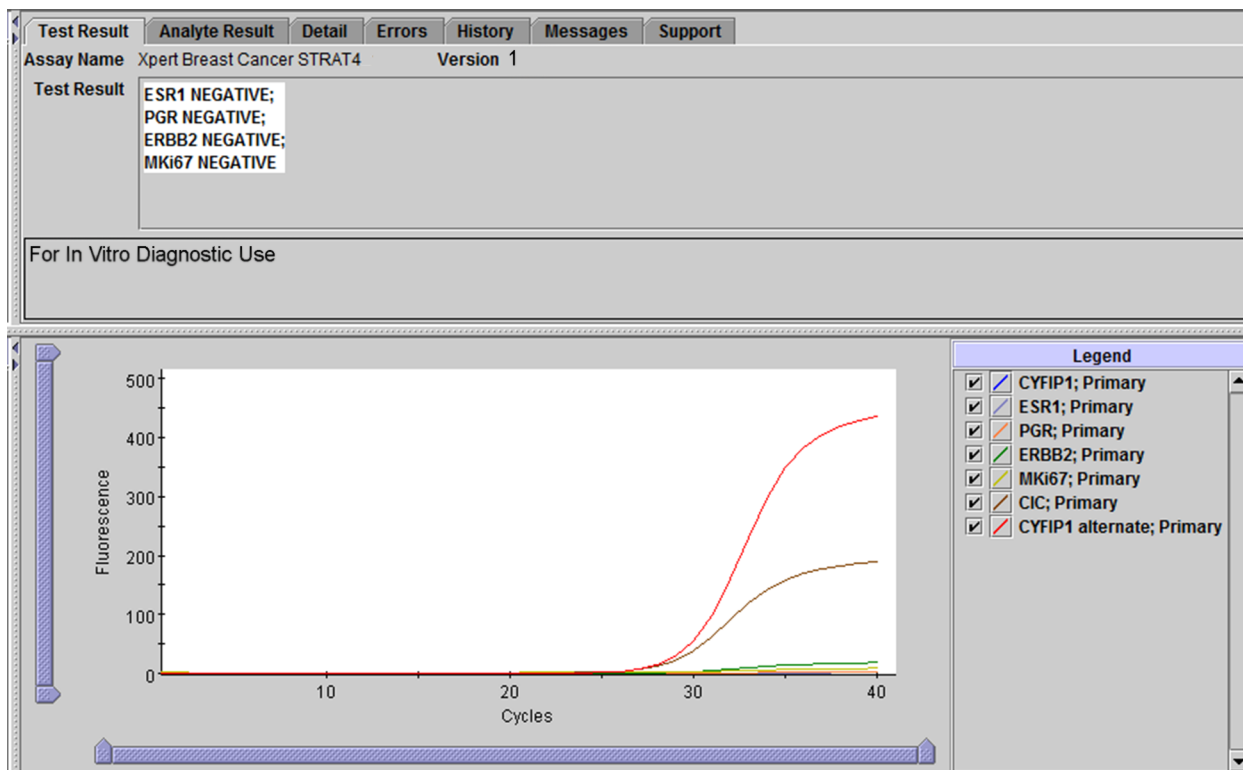
Eredmény	Értelmezés
<p>ESR1 POZITÍV (POSITIVE) Lásd Ábra 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Az <i>ESR1</i> mRNS-transzkript túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) meghaladja a beállított határértéket. <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>PGR POZITÍV (POSITIVE) Lásd Ábra 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A <i>PGR</i> mRNS-transzkriptje túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) meghaladja a beállított határértéket. <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>ERBB2 POZITÍV (POSITIVE) Lásd Ábra 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Az <i>ERBB2</i> mRNS-transzkriptje túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) meghaladja a beállított határértéket. <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>MKi67 POZITÍV (POSITIVE) Lásd Ábra 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Az <i>MKi67</i> mRNS-transzkriptje túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) meghaladja a beállított határértéket. <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>ESR1 NEGATÍV (NEGATIVE) Lásd Ábra 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Az <i>ESR1</i> mRNS-transzkriptje nem túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) alatta van a beállított határértéknek. <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>PGR NEGATÍV (NEGATIVE) Lásd Ábra 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> A <i>PGR</i> mRNS-transzkriptje nem túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) alatta van a beállított határértéknek. <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. <i>ACYFIP1</i> alternatíva – POZ (POS); a <i>CYFIP1</i> ciklusküszöbe (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>ERBB2 NEGATÍV (NEGATIVE) Lásd Ábra 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Az <i>ERBB2</i> mRNS-transzkriptje nem túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) alatta van a beállított határértéknek. <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.

Eredmény	Értelmezés
<p>MKi67 NEGATÍV (NEGATIVE)</p> <p>Lásd Ábra 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az <i>MKi67</i> mRNS-transzkriptje nem túlkifejeződött, és a deltaciklus küszöbértéke (dCt) alatta van a beállított határértéknek. • <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. • <i>ACYFIP1</i> alternatíva – POZ (POS); a <i>CYFIP1</i> ciklusküszöbe (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. • Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>PGR meghatározatlan</p> <p>Lásd Ábra 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>APGR</i> mRNS-kifejeződési szintje nem határozható meg, mivel a minta nem tartalmaz elegendő anyagot. Ismétlje meg a vizsgálatot koncentráltabb lizátummal. • <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. • <i>CYFIP1</i> alternatíva – NEG (NEG); a <i>CYFIP1</i> ciklusküszöbe (Ct) nem volt az érvényes tartományon belül, vagy a végpont alatta volt a PGR státuszának meghatározásához szükséges küszöbérték-beállításnak. • Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>MKi67 meghatározatlan</p> <p>Lásd Ábra 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az <i>MKi67</i> mRNS-kifejeződési szintje nem határozható meg, mivel a minta nem tartalmaz elegendő anyagot. Ismétlje meg a vizsgálatot koncentráltabb lizátummal. • <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. • <i>CYFIP1</i> alternatíva – NEG (NEG); a <i>CYFIP1</i> ciklusküszöbe (Ct) nem volt az érvényes tartományon belül, vagy a végpont alatta volt az <i>MKi67</i> státuszának meghatározásához szükséges küszöbérték-beállításnak. • Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
<p>TESZT MEGISMÉTLÉSE (REPEAT TEST)</p> <p>Lásd Ábra 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Az <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS expressziós szintjei nem határozhatóak meg. Ismétlje meg a vizsgálatot a megőrzött FFPE-minta lizátumának egy aliquotjával. • <i>CYFIP1</i> – SIKERES (PASS); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptjét kimutatták, és a ciklusküszöb (Ct) az érvényes tartományon belül, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. • <i>CYFIP1</i> alternatíva – POZ/NEG (POS/NEG); a <i>CYFIP1</i> mRNS-transzkriptumát mutatták ki. Lehet, hogy a transzkript ciklusküszöbe (Ct) az érvényes tartományon belül van, de lehet, hogy nem, a végpont pedig a beállított küszöbérték felett van. • CIC – NEG (NEG); a belső kontroll ciklusküszöbe (Ct) az érvényes tartományon kívül esik. • Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.

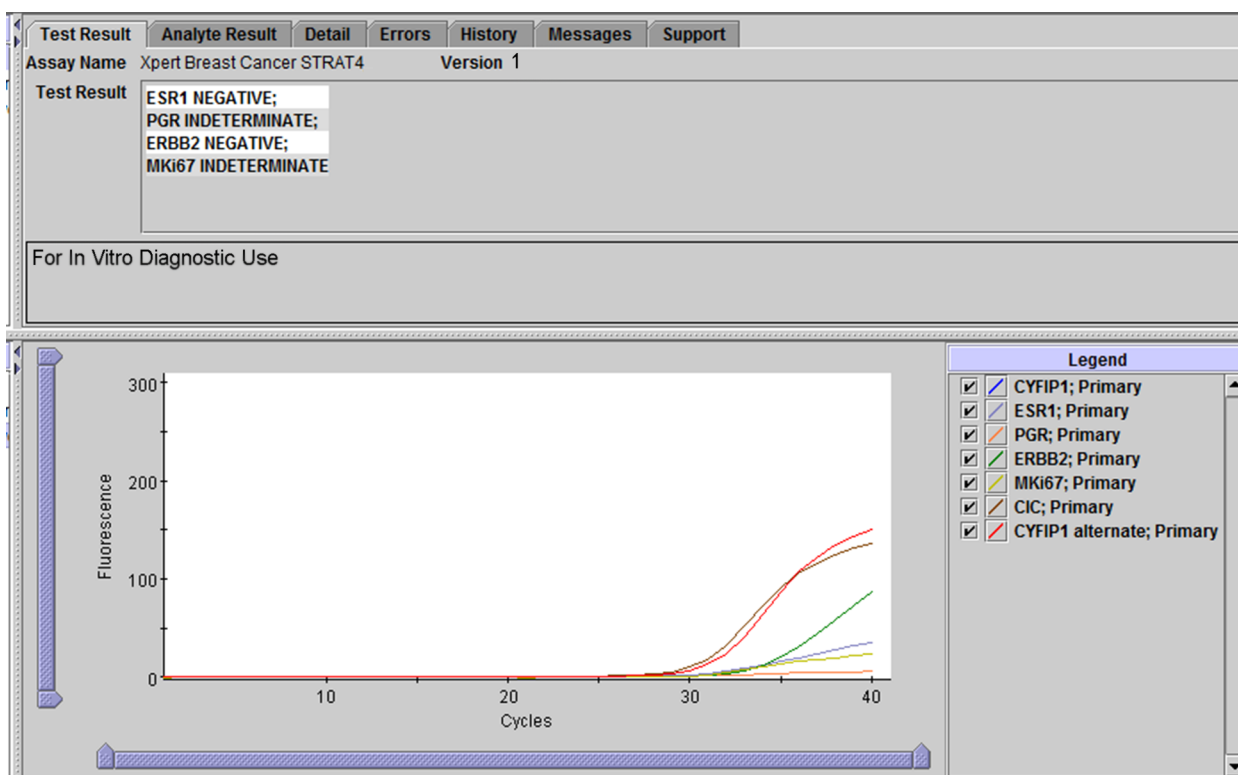
Eredmény	Értelmezés
ÉRVÉNYTELEN (INVALID)	<ul style="list-style-type: none"> • INVALID (ÉRVÉNYTELEN) – az <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS-kifejeződési szintjei nem határozhatók meg, mivel a minta nem tartalmaz elegendő anyagot. Ismétlje meg a vizsgálatot koncentráltabb lizátummal. • <i>CYFIP1</i> – FAIL (SIKERTELEN); a <i>CYFIP1</i> ciklusküszöbe (Ct) nem volt az érvényes tartományon belül, vagy a végpont alatta volt a beállított küszöbértéknek. • <i>CYFIP1</i> alternatíva – NEG (NEG); a <i>CYFIP1</i> ciklusküszöbe (Ct) nem volt az érvényes tartományon belül, vagy a végpont alatta volt a beállított küszöbértéknek. • Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS); minden próbaellenőrzés eredménye sikeres.
HIBA (ERROR)	<ul style="list-style-type: none"> • Az <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS expressziós szintjei nem határozhatók meg. Ismétlje meg a vizsgálatot a megőrzött FFPE-minta lizátumának egy aliquotjával. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – NO RESULT (NINCS EREDMÉNY) • <i>CYFIP1/CYFIP1</i> alternatíva – NO RESULT (NINCS EREDMÉNY) • Próbaellenőrzés – SIKERES (PASS)*/SIKERTELEN (FAIL); az összes vagy az egyik próbaellenőrzés eredménye sikertelen. <p>* A próbaellenőrzés sikeres teljesítése esetén a hibát az okozta, hogy a maximális nyomáskorlát túllépte az elfogadható tartományt, görbeillesztési hiba jelentkezett, vagy egy rendszerkomponens meghibásodott.</p>
NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> • Az <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS expressziós szintjei nem határozhatók meg. Nem gyűjtöttek elegendő adatot a vizsgálati eredmény megállapításához. Például olyankor fordulhat elő, ha a kezelő leállított egy folyamatban lévő tesztet. Ismétlje meg a vizsgálatot a megőrzött FFPE-minta lizátumának felhasználásával. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – NO RESULT (NINCS EREDMÉNY) • <i>CYFIP1/CYFIP1</i> alternatíva – NO RESULT (NINCS EREDMÉNY) • Próbaellenőrzés – NA (nem alkalmazható)



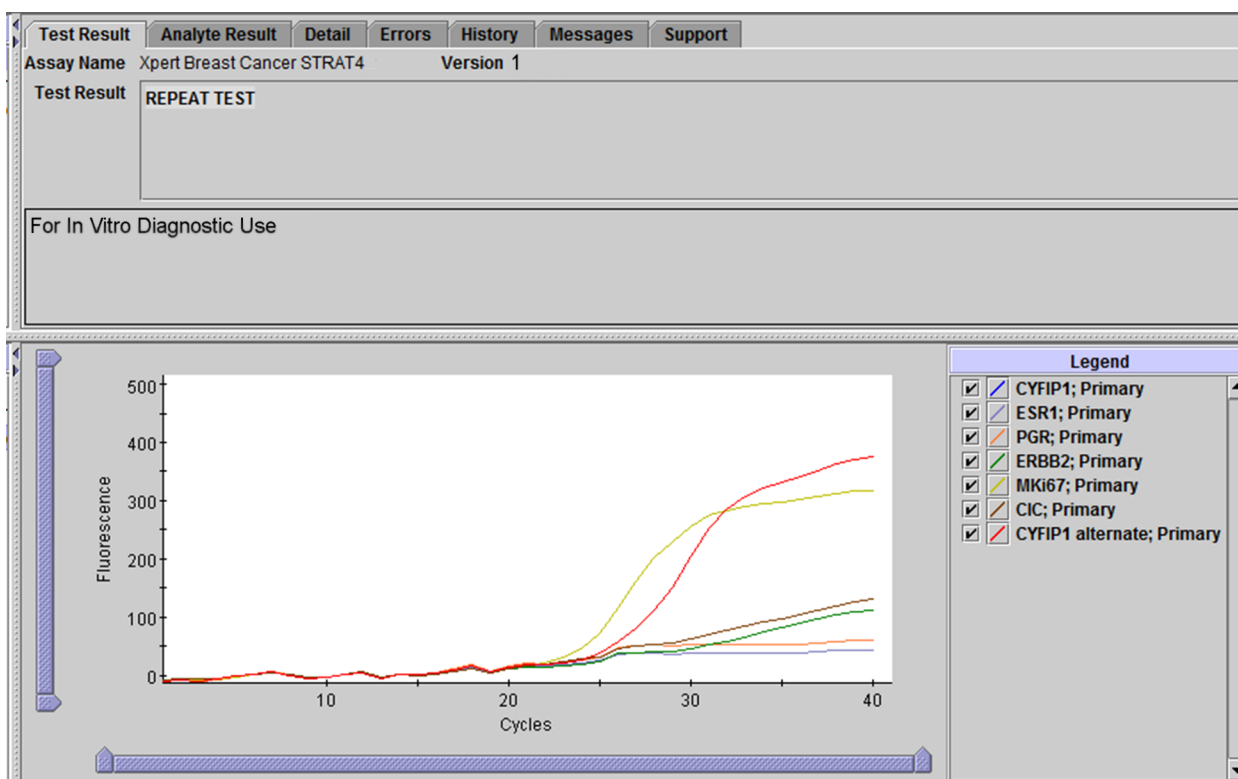
. ábra2. GeneXpert Dx Eredmények megtekintése (View results) ablak ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZITÍV (POSITIVE)



. ábra3. GeneXpert Dx Eredmények megtekintése (View results) ablak ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATÍV (NEGATIVE)



. ábra4. GeneXpert Dx Eredmények megtekintése (View results) ablak PGR/MKi67 MEGHATÁROZATLAN



. ábra5. GeneXpert Dx Eredmények megtekintése (View results) ablak TESZT MEGISMÉTLÉSE (REPEAT TEST)

16 A teszt megismétlését szükségessé tevő okok

Új kazetta segítségével ismétlje meg a tesztet (ne használja újra a kazettát).

- A **TESZT MEGISMÉTLÉSE (REPEAT TEST)** eredmény azt jelzi, hogy a belső kontroll sikertelen volt. A mintát nem megfelelően dolgozták fel. Ebben az esetben ismétlje meg a vizsgálatot ugyanannak az FFPE-lizátumnak egy újabb 520 µl-es aliquotjával.
- Az **ÉRVÉNYTELEN (INVALID)** eredmény azt jelzi, hogy a referencia kontroll sikertelen volt. A mintát nem megfelelően dolgozták fel, a PCR gátolt volt, vagy a feltárt tumorban lévő RNS minősége nem volt megfelelő. Ebben az esetben ismétlje meg a vizsgálatot egy koncentráltabb FFPE-lizátummal az FFPE Lysis Kit használati utasításában található utasítások szerint.
- A **HIBA (ERROR)** eredmény azt jelzi, hogy a próbaellenőrzési kontroll sikertelen volt, és a vizsgálat félbeszakadt, valószínűleg a nem megfelelően feltöltött reakciós cső miatt, azért, mert a reagenspróba integritási problémáját észlelték, vagy mivel túllépték a maximális nyomáshatárértékeket, illetve szeleppozicionálási hibát észleltek. Ebben az esetben ismétlje meg a vizsgálatot ugyanannak az FFPE-lizátumnak egy újabb 520 µl-es aliquotjával.
- A **NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)** azt jelzi, hogy nem volt elégséges a begyűjtött adat. Például a kezelő megállított egy olyan tesztet, amely folyamatban volt, vagy áramszünet jelentkezett. Ebben az esetben ismétlje meg a vizsgálatot ugyanannak az FFPE-lizátumnak egy újabb 520 µl-es aliquotjával.
- Ha egy külső minőség-ellenőrzés nem a vártnak megfelelően működik, ismétlje meg a külső kontroll tesztet, és/vagy vegye fel a kapcsolatot a Cepheid vállalattal a segítségért.

17 Korlátozások

- Ezen eljárások módosítása befolyásolhatja a teszt teljesítményét. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 tesztből származó eredményeket a klinikus rendelkezésére álló egyéb laboratóriumi és klinikai adatokkal együtt kell értékelni.
- Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teljesítményét az ebben a használati utasításban megadott eljárásokkal és öt-tíz éves FFPE-minták felhasználásával validálták.
- Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teljesítményét kizárólag az ebben a használati utasításban megadott eljárásokkal validálták.
- Hibás vizsgálati eredmények származhatnak a nem megfelelő mintavétel, -kezelés vagy -tárolás, illetve a minták összekeverése esetén. A jelen használati utasításban szereplő utasítások pontos betartása szükséges a hibás eredmények elkerüléséhez.
- A 25 évnél fiatalabb betegek esetében nem állapítottak meg teljesítményjellemzőket.
- Az *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* és *MKi67* esetében a primer vagy próbakötő régiókban mutációk vagy polimorfizmusok téves, de hihető eredményeket eredményezhetnek.

18 Teljesítményjellemzők

18.1 Klinikai teljesítmény

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt teljesítményjellemzőit az ER, PR, HER2 és Ki67 IHC-eredményekhez, valamint a HER2 génamplifikáció esetében a fluoreszcencia *in situ* hibridizációjához (FISH) viszonyítva értékeltük az Egyesült Államok és az EU vizsgálóhelyein. Kezdetben összesen 211, az Egyesült Államokból és az EU-ból származó, azonosítatlanul megmaradt FFPE-mintát vontuk be ebbe a vizsgálatba az elsődleges invazív mellrákos daganatokból. 10 mintát kizártunk, mert nem állt rendelkezésre elegendő tumor a vizsgálathoz, egy mintát pedig a visszavont beleegyezés miatt zártunk ki. Így összesen 200 minta állt rendelkezésre az adatelemzésekhez. Minden egyes FFPE-minta esetében több tárgylemezt készítettünk az Xpert-teszteléshez; az ER, PR, HER2 és Ki67 IHC-vizsgálatához, valamint a HER2 génamplifikáció FISH-vizsgálatához.

Összességében az Xpert Breast Cancer STRAT4 a vizsgálati minták 99,5%-ánál (199/200) az első vizsgálati kísérlet során érvényes eredményt adott. Egy, kezdetben nem meghatározható [**HIBA (ERROR)**, **ÉRVÉNYTELEN (INVALID)**] vagy **NINCS EREDMÉNY (NO RESULT)**] eredményt adó minta egyszeri ismételt tesztelés után adott eredményt. A teszt összesített sikerességi aránya 100% (200/200) volt.

A 200 érvényes Xpert-teszteredménnyel rendelkező minta közül az ESR1 és az ERBB2 az esetek 100%-ában (200/200) érvényes pozitív vagy negatív teszteredményt adott. A PGR és az MKi67 esetében az Xpert az esetek 98,5%-ában (197/200), illetve 97,0%-ában (194/200) adott érvényes pozitív vagy negatív vizsgálati eredményt. A PGR és/vagy MKi67 tekintetében meghatározatlan Xpert-eredményt mutató 7 mintát a koncentrált FFPE-lizátum módszerével vizsgálták újra. Mind az eredeti (első kísérlet), mind az újratestelés eredményei itt láthatók: Táblázat 3.

A teljes adathalmazra vonatkozóan, beleértve az újratestelési eredményeket is, az Xpert Breast Cancer STRAT4 97,2%-os pozitív százalékos egyezést (Positive Percent Agreement - PPA), 95,0%-os negatív százalékos egyezést (Negative Percent Agreement - NPA) és 97,0%-os általános százalékos egyezést (Overall Percent Agreement - OPA) mutatott az ESR1 esetében az IHC-hez képest;¹⁸ a PPA 88,4%-os, az NPA 90,7%-os és az OPA 88,9%-os volt a PGR esetében az IHC-hez képest;¹⁸ a PPA 100,0%-os, az NPA 92,4%-os és az OPA 93,3%-os volt az ERBB2 esetében az IHC-hez képest;¹⁹ és a PPA 100%-os, az NPA 92,0%-os, az OPA pedig 93,3%-os volt az ERBB2 esetében a HER2 FISH-hez képest.¹⁹ Az MKi67 esetében a PPA 88,8%-os, az NPA 100%-os és az OPA 90,7%-os volt, amikor is az IHC-küszöbérték beállítása >20% volt pozitívnál, illetve <10% negatív esetén. Az MKi67 IHC közbenső mintákat (10–20%-os küszöbértéket is beleértve) kizártuk az elemzésből. Az egyes tesztelemek teljes PPA-ja, NPA-ja és OPA-ja itt látható: Táblázat 3.

Táblázat 3. Klinikai teljesítmény

Összehasonlítás	Adathalmaz ^a	Összes (n) ^b	PPA	95%-os CI	NPA	95%-os CI	OPA	95%-os CI
ESR1/ER Xpert, illetve IHC	Eredeti	199	97,2% (174/179)	93,6–98,8	100% (20/20)	83,9–100	97,5% (194/199)	94,3–98,9
	Újratestelés	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, illetve IHC	Eredeti	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
	Újratestelés	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, illetve IHC	Eredeti	180	100% (22/22)	85,1–100	92,4% (146/158)	87,2–95,6	93,3% (168/180)	88,7–96,1
	Újratestelés	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, illetve FISH	Eredeti	178	100% (28/28)	87,9–100	92,0% (138/150)	86,5–95,4	93,3% (166/178)	88,6–96,1
	Újratestelés	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, illetve IHC +FISH	Eredeti	197	100% (27/27)	87,5–100	91,2% (155/170)	86,0–94,6	92,4% (182/197)	87,8–95,3
	Újratestelés	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, illetve IHC	Eredeti	148	88,7% (110/124)	81,9–93,2	100% (24/24)	86,2–100	90,5% (134/148)	84,7–94,3
	Újratestelés	151	88,8% (111/125)	82,1–93,2	100% (26/26)	87,1–100	90,7% (137/151)	85,0–94,4

^a Eredeti = 1X-es lizátum a használati utasításban szereplő utasításoknak megfelelően; újratestelés = 4X-es koncentrált lizátummal végzett újratestelés eredménye azokban az esetekben, amikor az eredeti minta (1X lizátum) bizonytalan eredményt adott a PGR és/vagy MKi67 tekintetében.

^b Nem meghatározható vagy meghatározatlan Xpert-eredményekkel rendelkező minták, kétértelmű vagy közbenső IHC-eredményekkel rendelkező minták, sikertelen IHC- és sikertelen FISH-eredményekkel rendelkező minták kizárva.

19 Analitikai teljesítmény

19.1 Analitikai érzékenység/Minimális vizsgálati bemenet

A minimális vizsgálati bemenetet a CYFIP1 Ct (referenciagén) maximális értékének megállapításával határoztuk meg, amely pontosan meghatározza a kiváló vizsgálati teljesítményhez szükséges mintabemenetet. Ez a mintabemenet biztosítja, hogy a legtöbb vizsgált klinikai FFPE-mintánál érvényes eredményeket kapjunk. A megengedettnél nagyobb CYFIP1 Ct-értékkel rendelkező minták esetében a vizsgálat **ÉRVÉNYTELEN (INVALID)** eredményt generál.

Az Xpert Breast Cancer STRAT4-es teszt analitikai érzékenységét/minimális vizsgálati bemenetét - amelyet a CYFIP1 Ct azon maximális értékeként határoztak meg, amely $\geq 95\%$ -ban érvényes eredményhez vezet - FFPE klinikai minták lizátumainak hígításával állapították meg a CYFIP1 Ct megkérdőjelezése céljából. A CYFIP1 Ct érzékenységének értékeléséhez egy FFPE klinikai minta lizátumát sorozatosan hígították, és hígítási szintenként N=20 replikátummal tesztelték 3 napon keresztül, amíg a teszteredmények $\leq 95\%$ -a érvényes nem volt. A hígítási szintek közé tartozott egy minta az elvárt minimális vizsgálati bemeneti értéken, két szint pedig ennél alacsonyabb és két szint ennél magasabb értéken. A vizsgálatot két tétel Xpert Breast Cancer STRAT4-es kazettán végezték el.

A vizsgálat megkezdése előtt két független tétel Xpert Breast Cancer STRAT4-es kazetta segítségével, N=60 replikátummal végezték el a vakpróba határértékének tesztelését. A vakminta határértéke egy üres paraffinmetszetből állt (szövetminta nélkül), és minden vizsgálati eredmény a várt **ÉRVÉNYTELEN (ÉRVÉNYTELEN (INVALID))** értékeket mutatta. A klinikai FFPE-szövetminta-bemenet 1/1000-es sorozatos hígításai 20/20 érvényes CYFIP1 Ct-t eredményeztek, az Xpert Breast Cancer STRAT4-es teszt 1. tételéből származó átlagos Ct = 33,4 és 0,6 SD, a 2. tételből származó átlagos Ct = 33,6 és 0,5 SD érték mellett. A későbbi CYFIP1 Ct-értékekkel történő további hígítások nem érték el a vizsgálatához szükséges $\geq 95\%$ -os érvényes eredményeket. A(z) Táblázat 4 az egyes sorozatosan hígított minták bemeneti szintjén végzett érvényes tesztfutások számát relatív hígításként vagy átlagos CYFIP1 Ct-értékként foglalja össze. Az analitikai érzékenység az Xpert Breast Cancer STRAT4-es tesztkazetták két tételének felhasználásával a CYFIP1 Ct = 33,4 minimális vizsgálati bemeneti követelményt mutatta. Ez az érték a vizsgálat változékonyságával együtt lehetővé teszi a CYFIP1 Ct = 35-ös felső határérték megállapítását az Xpert Breast Cancer STRAT4-es teszthez.

Táblázat 4. Minimális vizsgálati bemenet az Xpert Breast Cancer STRAT4-es esetében

Készlettétel	Mintabemenet (relatív hígítás)	Átlagos CYFIP1 Ct	SD	N érvényes futtatás (Ct \leq 35)
00801 (1. tétel)	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	Nem alkalmazható	Nem alkalmazható	0/20
00903 (2. tétel)	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	Nem alkalmazható	Nem alkalmazható	0/20

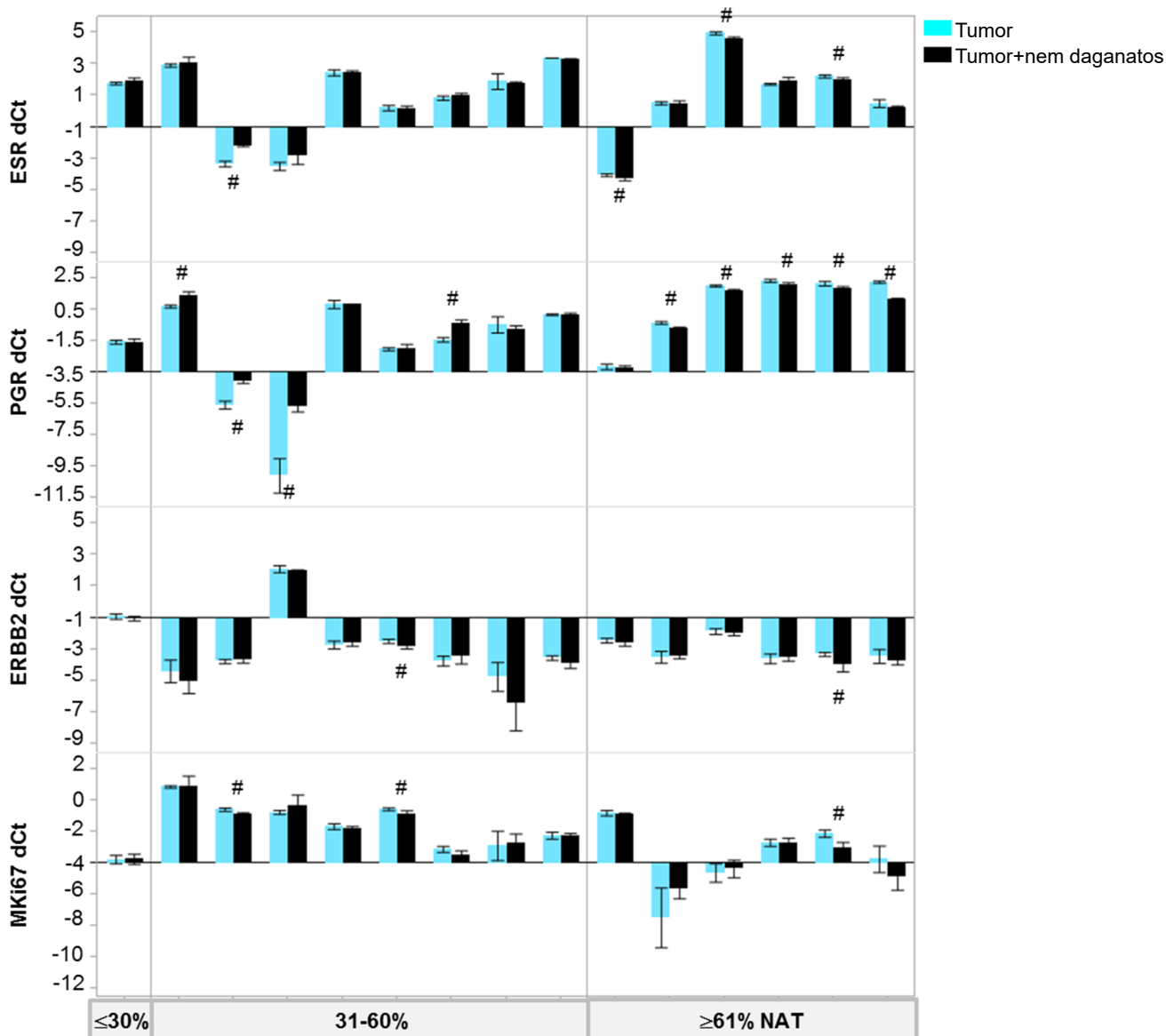
19.2 Interferenciatesztelés

Szomszédos normális/nem daganatos szövetek

Normális szomszédos (nem daganatos) szövetek (non-tumor tissues - NAT) általában jelen vannak a mellrákos szövetminták között, mint szennyeződések, amelyek potenciálisan zavarhatják a specifikus tesztcélok kimutatását. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszthez szükség lehet egy patológiailag igazolt emlődaganat FFPE-metszetének makrodisszekciójára a nem daganatos szennyeződések lehetséges hatásainak minimalizálása érdekében a patológus által meghatározott esetekben. A szomszédos normális/nem daganatos szövetek hatásának felmérése érdekében tizenöt (15), 21–98%-os környező NAT-ot tartalmazó, invazív mellrákot tartalmazó FFPE-szövetblokkot vizsgáltunk az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszttel, makrodisszekcióval és anélkül. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 vizsgálatot betegségenként N=4 replikátummal végeztük ugyanabból a lizátumból. Az ESR1, PGR, ERBB2 és MKi67 dCts-t minden egyes makrodisszekcióval (kék színű oszlopdiagram) vagy makrodisszekció nélkül (fekete színű oszlopdiagram) készített szövetminta esetében először a One-Way ANOVA segítségével értékeltük a NAT statisztikai interferenciájának meghatározásához. A NAT klinikailag jelentős interferenciáját akkor tekintettük meglévőnek, ha a ddCt (delta-delta Ct) a makrodisszekált és nem makrodisszekált minták között >1,0 volt, és a teszteredmény megváltozott. Az eredményeket a Ábra 6 foglalja össze.

A 15 minta ESR1, PGR, ERBB2 és MKi67 dCts-eit a NAT-% alapján csoportosítottuk ($\leq 30\%$, 31–60% vagy $\geq 61\%$). A kék és fekete függőleges oszlopgrafikonok – a szórással kiegészítve – az FFPE invazív mellrákos blokk makrodisszekált és nem makrodisszekált FFPE-metszeteinek N=4 replikátumából származó átlagos tesztcél dCts értékeit mutatják. Mind a 15 FFPE-blokk (N=1, 30% alatti NAT, N=8, 31-60%-os NAT és N=6, 60% feletti NAT) vagy nem mutatott statisztikai szignifikanciát a szomszédos normális/nem daganatos szövetek interferenciájában a One-Way ANOVA-elemzések alapján, $\geq 0,05$ -ös p-érték mellett; vagy nem mutatott egyáltalán klinikai szignifikanciát (#-val jelölve), ha az egyes tesztcélok delta Ct-értékeinek eltérése a makrodisszekált és nem makrodisszekált minták között $\leq 1,0$ volt, vagy ha a célteszt eredménye (pozitív, negatív) nem változott.

Ábra 6. A szomszédos normális/nem daganatos szövetek interferenciája az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt cél dCts-e esetében



DCIS, nekrotikus, vérző szövet

A ductális karcinóma in situ (ductal carcinoma in situ - DCIS), a nekrotikus és vérző szövetek hatásának felmérésére összesen 9 FFPE-mellrákmintát (3 FFPE-mellrákblokk 3–61%-os DCIS-t, 3 FFPE-blokk 10–65% nekrotikus szövetet és 3 FFPE-blokk 15–41% vérző szövetet tartalmazott) vizsgáltak az Xpert Breast Cancer STRAT4 tesztel, makrodisszekcióval és anélkül. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 tesztet betegségként N=4 replikátummal végezték el ugyanabból a lizátumból. Úgy találták, hogy az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt esetében nem volt statisztikai vagy klinikailag szignifikáns hatása a különböző DCIS-nek, nekrozisnak és vérző szöveteszenyveződéseknek az összes vizsgálati körülményre (a grafikus adatok nem láthatók).

Humán genomiális DNS (hgDNS)

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt rendkívül specifikus primereket és próbákat használ a genomiális nukleinsavakból (humán genomiális DNS = hgDNS) származó ESR1, PGR, ERBB2 és MKI67 mRNS templátokkal való hatékony hibridizációhoz. A hgDNS az Xpert Breast Cancer STRAT4 tesztre gyakorolt hatásának az értékeléséhez invazív ductális karcinóma változó sejttartalmú 10 FFPE mellrákblokkot makrodisszekciótak és teszteltek 25 ng hgDNS hozzáadásával

az FFPE minták lizátumaihoz és a nélkül, az Xpert Breast Cancer STRAT4 teszt segítségével, betegségenként N=4 replikátumban ugyanaból a lizátumból. Úgy találták, hogy nem volt statisztikai vagy klinikailag szignifikáns hatása a hgDNS-interferenciának az összes vizsgálati körülményre (a grafikus adatok nem láthatók).

19.3 Kontamináció átvitele

Vizsgálatot végeztek annak kimutatására, hogy az egyszer használatos, önálló GeneXpert-kazetták minimálisra csökkentik a kontamináció átvitelét a nagyon erősen pozitív mintákról a GeneXpert-modulban később futtatott negatív mintákra. A vizsgálat során egy negatív mintát mértek ugyanabban a GeneXpert-modulban feldolgozva, melyet azonnal egy nagyon pozitív ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 minta követett. A negatív minta *in vitro*átírt (IVT) RNS-ből állt, amely 5 x 10⁴ példányban tartalmazta a CYFIP1 transzkriptjét a referenciagén tesztcél jelenlétének biztosítása érdekében. A nagymértékben pozitív mintát a CYFIP1 transzkriptet 5 x 10⁵ példányban tartalmazó IVT RNS, valamint az ESR1, PGR, ERBB2 és MKi67 transzkriptumokat 5 x 10⁶ példányban tartalmazó IVT RNS alkotta, amelyet FFPE-lizátumként állítottunk elő. A tesztelési sémát 41-szer ismételték meg egyetlen GeneXpert-modul használatával, összesen 20 nagymértékben pozitív és 21 negatív minta esetében. Mind a 20 nagymértékben pozitív mintát helyesen ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZITÍV (POSITIVE) mintaként, mind pedig a 21 negatív mintát helyesen ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATÍV (NEGATIVE) mintaként jelentették.

19.4 A vizsgálat reprodukálhatósága és pontossága

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 reprodukálhatóságát öt lizátummintából álló panel segítségével értékeltük.

Három panelelemet úgy készítettünk elő, hogy az FFPE-lízispufferbe *in vitro* transzkript (IVT) RNS-t adtunk, amely az ESR1 (1 IVT RNS), a PGR (2 IVT RNS) és az ERBB2 (3 IVT RNS) dCt-határértékének ~2dCt-jén belül volt, a CYFIP1 Ct-értékek pedig ~2-3 Ct-nyire voltak a minimális vizsgálati bemeneti szinttől.

A panel két elemét (4 klinikai FFPE-minta, ill. 5 klinikai FFPE-minta) FFPE-lízispufferben lévő poolozott klinikai FFPE-mintákból hoztuk létre úgy, hogy a generált CYFIP1 Ct-értékek a minimális vizsgálati bemeneti értékek közelében legyenek, és hogy a dCt határértékek minden tesztcélra a jelenthető tartományban és a lehető legnagyobb mértékben a vizsgálati dCt határértékek közelében legyenek.

Mindhárom vizsgálóhelyen két kezelő hat vizsgálati napon keresztül napi két, öt mintából álló panelt vizsgált (öt minta x hat nap x két operátor x két ismétlés x három vizsgálóhely). Mintánként összesen 72 replikátumot vizsgáltunk. Mindhárom vizsgálóhelyen három tétel Xpert Breast Cancer STRAT4 kazettát használtunk. Az Xpert Breast Cancer STRAT4 tesztet a leírt eljárásnak megfelelően végeztük el.

Az Xpert Breast Cancer STRAT4 reprodukálhatóságát az egyes panelek mind a négy tesztcéljának a dCt-értékei alapján értékeltük. A középértéket, a szórást (SD) és a vizsgálóhelyek közötti, tételek közötti, napok közötti, kezelők közötti és tesztek közötti variációs együtthatót (CV) minden egyes panelemre az Táblázat 5 ismerteti.

Táblázat 5. Reprodukálhatósági adatok összefoglalása

Minta	Tesztcsatorna (analit)	N ^a	Átlag dCt	Helyszínek közötti		Tételek közötti		Napok közötti		Kezelők közötti		Teszten belüli		Összesen	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
1-IVT RNS	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 RNS	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 RNS	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

Minta	Tesztcsatorna (analit)	N ^a	Átlag dCt	Helyszínek közötti		Tételek közötti		Napok közötti		Kezelők közötti		Teszten belüli		Összesen	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
	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 klinikai minta	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- FFPE klinikai minta	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

^a eredmény érvényes delta Ct-értékekkel a 72-ből

20 Szakirodalom

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, Haeberle 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, 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
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 Cepheid székhelyek

Vállalati székhely

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefonszám: + 1 408 541 4191
Faxszám: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Európai székhely

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefonszám: + 33 563 825 300
Faxszám: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Műszaki segítség

Mielőtt kapcsolatba lépne a Cepheid műszaki ügyfélszolgálatával, gyűjtse össze a következő információkat:

- Terméknév
- Tételszám
- A műszer sorozatszám
- Hibaüzenetek (ha vannak)
- Szoftververzió és adott esetben a számítógép szervizcímkejének száma

Amerikai Egyesült Államok




Telefonszám: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com















Franciaország

Telefonszám: + 33 563 825 319
E-mail: support@cepheideurope.com

A Cepheid műszaki ügyfélszolgálati irodáinak elérhetősége a honlapunkon elérhető: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Jelmagyarázat

Szimbólum	Jelentés
	Katalógusszám
	<i>In vitro</i> diagnosztikai orvostechnikai eszköz
	CE-jelölés – Európai megfelelés

Szimbólum	Jelentés
	Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben
	Ne használja újra
	Tételkód
	Olvassa el a használati útmutatót
	Figyelmeztetés
	Gyártó
	Gyártás országa
	Tartalma n teszthez elegendő
	Kontroll
	Lejárat dátum
	Hőmérsékleti korlátozás
	Biológiai kockázatok
	Meghatalmazott képviselő Svájcban
	Importőr



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 Módosítások listája

Szakasz	Módosítás leírása
Jelmagyarázat	Svájci képviselői és importőri szimbólumok és meghatározások hozzáadása a szimbólumtáblázathoz. Svájci képviselőre és importőrre vonatkozó információk és svájci cím hozzáadása.
Módosítások listája	Módosítások listája táblázat frissítése.