

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Petunjuk Penggunaan

IVD CE

Pernyataan Merek Dagang, Paten, dan Hak Cipta

Cepheid[®], logo Cepheid, GeneXpert[®], dan Xpert[®] adalah merek-merek dagang Cepheid, terdaftar di A.S. dan negara-negara lain.

Semua merek dagang lain merupakan hak milik dari pemiliknya masing-masing.

PEMBELIAN PRODUK INI MEMBERIKAN KEPADA PEMBELI HAK YANG TIDAK DAPAT DIALIHKAN UNTUK MENGGUNAKANNYA SESUAI DENGAN PETUNJUK PENGGUNAAN INI. TIDAK ADA HAK LAIN YANG DIBERIKAN SECARA TEGAS, SECARA TERSIRAT, ATAU DENGAN ESTOPEL. SELANJUTNYA, TIDAK ADA HAK UNTUK MENJUAL KEMBALI YANG DIBERIKAN BERSAMA PEMBELIAN PRODUK INI.

© 2017-2023 Cepheid.

Lihat Riwayat Revisi untuk mengetahui deskripsi perubahan.

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

Perangkat Medis Diagnostik In Vitro

1 Nama Terdaftar

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

2 Nama Umum atau Biasa

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Tujuan Penggunaan

Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 adalah asai semikuantitatif berbasis reaksi rantai polimerase dengan nilai pemotongan kualitatif untuk mRNA Reseptor Estrogen (Estrogen Receptor, *ESR1*), mRNA Reseptor Progesteron (Progesterone Receptor, *PGR*), mRNA Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermis Manusia 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, *ERBB2/HER2*), dan mRNA Penanda Proliferasi Ki-67 (Marker of Proliferation Ki-67, *MKi67*) yang diisolasi dari jaringan kanker payudara invasif yang terfiksasi formalin dan ditanam dalam parafin (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE). RNA diekstraksi dari area penampang jaringan mikroskopis yang banyak mengandung tumor, sebagaimana diidentifikasi oleh ahli patologi. Uji ini harus digunakan bersama dengan data klinis dan data laboratorium untuk menggolongkan jaringan kanker payudara dalam hal status reseptor hormonnya, status reseptor HER2, dan status penanda Proliferasinya. Uji ini ditujukan untuk digunakan bersama dengan sistem GeneXpert[®] yang mencakup isolasi RNA dari jaringan FFPE, dan juga amplifikasi serta deteksi sekuen target dalam kartrid.

Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 tidak ditujukan sebagai:

- Perkiraan keparahan penyakit
- Suatu perangkat yang berdiri sendiri bagi pendeteksian diagnostik kanker payudara
- Prognostikator untuk kemunculan kembali penyakit

Indikasi Penggunaan: Uji ditujukan untuk digunakan dalam menilai kadar mRNA dari *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, dan *MKi67* dalam jaringan kanker payudara invasif yang diperoleh dari pasien dan dipreparasi sebagai spesimen FFPE, dan sebagai alat bantu dalam evaluasi klinis bersama dengan data laboratorium lainnya.

4 Ringkasan dan Uraian

Kanker payudara adalah salah satu kanker yang paling umum pada wanita di seluruh dunia, dengan kemunculan sekitar 1,7 juta kasus kanker payudara baru setiap tahun.¹ Di Eropa, sekitar 494.000 kasus baru didiagnosis setiap tahun dan sebanyak 143.000 pasien akan meninggal akibat penyakit ini. Di AS, sekitar 200.000 kasus kanker payudara invasif yang baru didiagnosis pada tahun 2015.² Kanker payudara adalah penyebab kematian akibat kanker yang paling umum pada wanita di negara berkembang dan penyebab kematian akibat kanker nomor dua yang paling umum (setelah kanker paru) pada wanita di negara maju.²

Pada wanita, kanker payudara adalah kanker yang paling umum didiagnosis dan penyebab utama kematian akibat kanker.¹ Kematian akibat kanker payudara telah menurun sebesar 34 persen sejak tahun 1990, yang sebagian besar karena adanya perbaikan pengobatan serta deteksi dini.³ Pengukuran ekspresi protein ER dan PR merupakan prognosis untuk hasil dari kanker payudara, dan pengukuran ini memprediksi respons terhadap tamoksifen dan terapi hormon lainnya.^{4,5,6,7} Ekspresi berlebih HER2 memberikan prognosis buruk pada wanita yang mengidap kanker payudara; namun yang lebih penting, respons terhadap trastuzumab atau terapi bertarget HER2 lainnya diprediksi melalui ekspresi berlebih protein

HER2 (ERBB2) atau amplifikasi gen HER2.⁸ Penanda Proliferasi Ki-67 (Marker of Proliferation Ki-67, MKi67) telah dipelajari secara luas dalam studi retrospektif yang melibatkan para pasien kanker payudara⁹ dan dianggap sebagai indikator penting kebutuhan akan kemoterapi.¹⁰ Meta-analisis telah membuktikan bahwa hal ini berkaitan dengan hasil sintasan yang lebih buruk pada kanker payudara stadium dini.¹¹ Mengingat pentingnya penanda-penanda ini dalam pemilihan regimen pengobatan yang efektif bagi pasien kanker payudara, pedoman pengobatan Perhimpunan Onkologi Medis Eropa (European Society for Medical Oncology, ESMO) merekomendasikan bahwa semua karsinoma payudara primer diuji dalam hal ER, PR, HER2 (ERBB2), dan Ki67 pada saat diagnosis.¹²

Imunohistokimia (immunohistochemistry, IHC) umumnya digunakan untuk pengukuran ekspresi protein ER, PR, HER2, dan Ki67. Untuk ekspresi HER2, IHC biasanya adalah uji pertama yang dilakukan dan hasilnya dilaporkan dalam skala 0 hingga 3+. Jika hasilnya samar untuk ekspresi HER2 (2+), sampel dicerminkan ke asai hibridisasi in situ (ISH) HER2, seperti hibridisasi in situ fluoresens (FISH) atau hibridisasi in situ kromogenik (CISH) yang mencari amplifikasi gen HER2.¹³ Derajat variabilitas tinggi yang dihasilkan telah diperlihatkan untuk IHC dan ISH ketika dibandingkan lintas laboratorium, sebagian besar karena adanya perbedaan dalam hal antibodi yang digunakan untuk IHC, serta sifat subjektif dari metode interpretasi.¹⁴

Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 adalah uji diagnostik in vitro yang digunakan untuk menentukan tingkat ekspresi mRNA dari *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, dan *MKi67* yang diisolasi dari spesimen FFPE jaringan kanker payudara invasif.

Asai ini dilakukan dalam kartrid terpisah setelah langkah persiapan lisat sampel singkat di luar alat, yang membutuhkan waktu penanganan kurang dari 15 menit dengan total waktu penyelesaian kurang dari 2 jam.

5 Prinsip Prosedur

Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 adalah asai Reaksi Rantai Polimerase (PCR) waktu nyata untuk deteksi mRNA *ESR1*, mRNA *PGR*, mRNA *ERBB2*, dan mRNA *MKi67* yang diisolasi dari jaringan payudara invasif yang terfiksasi formalin dan ditanam dalam parafin (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE). Asai dilakukan pada Sistem Instrumen Cepheid GeneXpert. Sistem Instrumen GeneXpert mengotomatiskan dan mengintegrasikan purifikasi sampel, purifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuen target dalam sampel sederhana atau kompleks, menggunakan RT-PCR waktu nyata. Sistem terdiri atas instrumen, pemindai kode batang, komputer, dan perangkat lunak yang telah dimuatkan sebelumnya, untuk menjalankan uji dan melihat hasil. Sistem membutuhkan penggunaan kartrid sekali pakai GeneXpert yang menampung reagensia RT-PCR dan memwadah proses RT-PCR. Untuk uraian lengkap sistem, lihat Panduan Operator Sistem Instrumen GeneXpert yang sesuai.

Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 meliputi reagensia untuk deteksi simultan *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*, suatu gen referensi protein sitoplasmik 1 yang berinteraksi dengan *FMR1* (*CYFIP1*), suatu kontrol internal RT-PCR (*CIC*), dan Kontrol Pemeriksaan Probe (Probe Check Control, *PCC*) internal. Gen referensi memverifikasi kecukupan spesimen dan digunakan untuk menormalkan kadar ekspresi mRNA untuk *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, dan *MKi67*. Kontrol internal RT-PCR (*CIC*) digunakan untuk memverifikasi bahwa reaksi RT-PCR berlanjut dengan benar. *PCC* memverifikasi rehidrasi manik, pengisian tabung RT-PCR, integritas probe, dan kestabilan pewarna dalam kartrid. Secara total, asai menggunakan enam saluran fluoresens yang berbeda untuk deteksi target atau kontrol/referensi, dengan parameter pemotongannya sendiri untuk validitas target/kontrol/referensi.

Sampel FFPE pertama-tama harus diberi perlakuan dengan Kit Lisis FPPE Xpert® dengan menyiapkan penampang jaringan dengan ketebalan 4-5 µm (mikron), dengan jaringan FPPE yang pertama-tama dipotong secara makro, jika dibutuhkan, untuk memperkaya area tumor yang invasif, dan kemudian dikerik dan ditempatkan ke dalam tabung bersama dengan volume reagensia lisis FPPE dan proteinase K yang direkomendasikan. Larutan tersebut kemudian diinkubasi dalam blok pemanas pada suhu 80 °C selama 30 menit. Kemudian etanol dicampurkan dengan sampel, dan rekomendasi volume dari lisat sampel yang dipreparasi, kemudian ditambahkan langsung ke dalam kartrid uji. Kartrid pengujian dimasukkan ke dalam modul Sistem Instrumen GeneXpert tempat purifikasi asam nukleat, amplifikasi, dan deteksi secara waktu nyata diotomatiskan sepenuhnya, dan terintegrasi sepenuhnya dalam sistem. Semua reagensia yang dibutuhkan untuk persiapan sampel dalam alat dan analisis RT-PCR, telah dimuatkan sebelumnya dalam kartrid. Asam nukleat dalam lisat ditangkap menggunakan filter, dicuci, dan dielus dengan sonifikasi. Asam nukleat yang dimurnikan dicampur dengan reagensia RT-PCR kering, dan larutannya dipindahkan ke tabung reaksi untuk RT-PCR dan deteksi. Waktu hingga memperoleh hasil adalah sekitar 75 menit dalam GeneXpert.

Deteksi pemotongan yang digunakan uji Xpert Breast Cancer STRAT4 dalam tiap saluran fluoresens ditetapkan untuk memaksimalkan persetujuan persen positif, negatif, dan keseluruhan dibandingkan dengan hasil IHC atau IHC/FISH dari laboratorium referensi bagi tiap target. IHC untuk ER, PR, Ki67, dan HER2, sebagaimana halnya FISH untuk HER2, diproses dan dinilai sesuai dengan petunjuk dalam Petunjuk Penggunaan. Interpretasi hasil positif diselesaikan sesuai dengan pedoman ASCO/CAP 2013.¹⁵ Tumor digolongkan sebagai positif ER atau PRIHC jika ≥1% sel tumor invasif menunjukkan pewarnaan nukleus yang jelas, dengan tidak memandang intensitas pewarnaan. Ekspresi HER2 dievaluasi menggunakan kit HercepTest (IHC) (Dako) dan diberi skor 0, 1+, 2+, atau 3+. Tumor yang diberi skor 2+ dicerminkan ke FISH HER2 dengan menggunakan kit probe DNA HER2 PathVysion (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Kasus dipertimbangkan sebagai positif

HER2 jika diberi skor 3+ oleh IHC dan/atau diamplifikasi oleh FISH (didefinisikan sebagai HER2:CEP17 (rasio $\geq 2,0$), dan/atau rerata jumlah salinan HER2 $\geq 6,0$ sinyal/sel menurut Pembaruan Pedoman Praktik Klinis ASCO/CAP untuk Pengujian HER2 pada Kanker Payudara (ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Update for HER2 Testing in Breast Cancer) tahun 2013.¹⁵ Untuk Ki67, tumor digolongkan sebagai positif (tinggi) ketika $\geq 20\%$ sel tumor invasif memperlihatkan pewarnaan nukleus yang jelas, dengan tidak memandang intensitas pewarnaan.

Dalam hal kontrol gen referensi dan kontrol RT-PCR internal, deteksi pemotongan menentukan rentang ambang batas (Ct) minimum dan maksimum dari nilai PCR yang menentukan nilai valid, suatu input sampel minimum yang mencukupi, dan tidak ada inhibisi PCR. Dalam hal target-target ESR1, PGR, ERBB2, dan MKi67, pemotongan deteksi ditentukan oleh nilai ambang batas siklus delta (dCt) (Ct gen referensi dikurangi Ct gen target) yang menentukan nilai POSITIF (POSITIVE) vs. NEGATIF (NEGATIVE) bagi suatu target tertentu dalam saluran.

6 Reagensia dan Instrumen

6.1 Bahan yang Disediakan

Kit Xpert Breast Cancer STRAT4 berisi reagensia yang mencukupi untuk memroses 10 sampel kendali mutu atau lisat FFPE yang disiapkan menggunakan kit Lisis FFPE Xpert (nomor katalog GXFFPE-LYSIS-CE-10). Kit Xpert Breast Cancer STRAT4 berisi barang berikut:

Kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4 dengan Tabung Reaksi Terintegrasi	10
<ul style="list-style-type: none"> Manik 1, Manik 2, dan Manik 3 (dikeringkan dengan pembekuan) Reagensia Pembilas, Reagensia Elusi, 	<ul style="list-style-type: none"> 1 per kartrid 1,0 ml per kartrid 2,0 ml per kartrid
CD	1 per kit
<ul style="list-style-type: none"> Berkas Definisi Asai (ADF) Petunjuk Penggunaan File Laporan ONCore 	

Catatan Lembar Data Keselamatan (LDK) tersedia di www.cepheid.com atau www.cepheidinternational.com di bawah tab **DUKUNGAN (SUPPORT)**.

Catatan Albumin serum sapi (bovine serum albumin, BSA) dalam manik-manik di dalam produk ini diproduksi dan dihasilkan secara eksklusif dari plasma sapi yang berasal dari Amerika Serikat. Tidak ada protein hewan memamah biak atau protein hewan lain yang diberikan dalam pakan hewan tersebut; hewan tersebut lulus dalam pengujian sebelum dan sesudah kematian. Selama pemrosesan, tidak ada pencampuran bahan dengan bahan hewan lain.

7 Penyimpanan dan Penanganan

- Simpan isi kit Xpert Breast Cancer STRAT4 pada suhu 2–28 °C.
- Jangan membuka penutup kartrid hingga Anda siap melakukan pengujian.
- Gunakan kartrid dalam 30 menit setelah membuka penutupnya.
- Jangan menggunakan kartrid yang telah bocor.

8 Bahan yang Dibutuhkan tetapi Tidak Disediakan

- Kit Lisis FFPE Xpert (nomor katalog GXFFPE-LYSIS-CE-10) untuk menyiapkan lisat FFPE. Kit ini terdiri dari Reagensia Lisis FFPE, Proteinase K (PK), tabung 1,5 mL, dan vial 5 mL.
- Pencampur vorteks.

- Pipet dan ujung pipet filter aerosol yang sesuai dengan pipet 600 µl, 1,2 µl, dan 520 µl.
- Komputer dengan perangkat lunak berlisensi GeneXpert Versi 4.7b atau lebih tinggi, atau Xpertise Versi 6.4b atau lebih tinggi, pemindai kode batang, dan panduan operator Sistem Instrumen GeneXpert yang sesuai.
- Printer: Jika dibutuhkan printer, hubungi Dukungan Teknis Cepheid untuk mengatur pembelian printer yang disarankan.

9 Peringatan dan Kewaspadaan

- Hanya Untuk Penggunaan Diagnostik *In Vitro*.
- Semua spesimen biologis harus diperlakukan seakan mampu menularkan agen penyebab infeksi. Semua sampel manusia harus diperlakukan dengan kewaspadaan standar. Pedoman penanganan spesimen tersedia dari Organisasi Kesehatan Dunia atau Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit A.S.
- Ikuti prosedur keamanan institusi Anda dalam bekerja dengan bahan kimia dan menangani sampel biologi.
- Karakteristik kinerja uji ini telah ditentukan hanya dengan tipe spesimen yang tercantum pada Bagian 3. Kinerja asai ini dengan tipe spesimen atau sampel lain belum dievaluasi.
- Jaringan FFPE harus diproses menggunakan Kit Lisis FFPE Xpert (nomor katalog GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Pengangkatan (pengerikan) area tumor yang tidak menyeluruh dari kaca objek untuk preparasi lisat FFPE dapat menyebabkan ketidakcukupan bahan untuk asai, dan oleh karena itu tingkat yang tidak dapat ditentukan/Tidak valid dengan uji Xpert Breast Cancer STRAT4 akan lebih tinggi dari perkiraan.
- Jangan membuka tutup kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4 kecuali ketika menambahkan lisat FPPE yang telah dipreparasi.
- Jangan menggunakan kartrid yang telah terjatuh setelah mengeluarkannya dari kemasan.
- Jangan mengocok kartrid. Mengocok atau menjatuhkan kartrid setelah membuka penutup kartrid dapat memberikan hasil yang tidak valid.
- Jangan menggunakan kartrid yang mempunyai tabung reaksi yang rusak.
- Setiap kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4 sekali pakai digunakan untuk memroses satu uji. Jangan menggunakan kembali kartrid yang sudah dihabiskan.
- Jangan menggunakan kartrid jika tampak basah atau jika segel penutup tampak sudah rusak.
- Jangan memasang label ID sampel pada penutup kartrid atau pada label kode batang.
- Praktik laboratorium yang baik, termasuk mengganti sarung tangan di antara penanganan spesimen pasien disarankan untuk menghindari kontaminasi spesimen atau reagensia.
- Bicarakan dengan personel limbah lingkungan institusi Anda mengenai cara pembuangan yang benar dari kartrid bekas pakai dan reagensia yang tidak terpakai. Periksa peraturan provinsi, wilayah, dan setempat karena peraturan tersebut mungkin berbeda dari peraturan pembuangan nasional. Bahan ini dapat menunjukkan karakteristik limbah berbahaya yang membutuhkan pembuangan spesifik. Institusi harus memeriksa persyaratan pembuangan limbah berbahaya mereka.

10 Bahaya Kimia^{16,17}

Sesuai dengan Sistem Harmonisasi Global (Globally Harmonized System, GHS) Klasifikasi dan Label, bahan ini tidak dianggap berbahaya.

11 Pengumpulan, Pemindahan, dan Penyimpanan Spesimen

- Gunakan hanya spesimen FFPE yang diproses menggunakan Kit Lisis FFPE Xpert (nomor katalog GXFFPE-LYSIS-CE-10). Ikuti pedoman ASCO/CAP¹⁵ untuk penyiapan jaringan FFPE.
- Lisat FFPE harus dipreparasi dari blok tumor FFPE dengan area terbesar karsinoma payudara viabel (minimum 30% selularitas tumor) dan pembedahan makro manual harus dilakukan, bila perlu, sebelum mengujinya menggunakan uji Xpert Breast Cancer STRAT4. Bagi sampel tumor dengan ukuran kurang dari 10 mm² dan kandungan tumor kurang dari 30%, mungkin dibutuhkan prosedur penggunaan lisat yang dipekatkan atau penampang dengan ukuran lebih dari 4-5 µm untuk memperoleh hasil yang valid.
- Lisat FFPE harus dipindahkan laboratorium pada suhu 2–8 °C.
- Lisat FFPE stabil hingga 1 minggu pada suhu 2–8 °C atau selama 4 minggu pada suhu ≤ -20 °C sebelum pengujian dengan Xpert Breast Cancer STRAT4. Untuk penyimpanan jangka panjang, simpan pada suhu -80 °C. Tidak disarankan untuk melakukan lebih dari 1 kali pembekuan dan pencairan. Ketika mencairkan, harap cairkan ke suhu kamar dan putar lisat FFPE selama 15 detik sebelum digunakan.

12 Prosedur

Penting Penggunaan kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4 membutuhkan preparasi lisat menggunakan Kit Lisis FFPE Xpert (nomor katalog GXFFPE-LYSIS-CE-10).

Penting Mulai asai dalam 30 menit setelah menambahkan sampel yang dipreparasi ke kartrid.

12.1 Menyiapkan Lisat FFPE

Siapkan lisat FFPE sesuai Petunjuk Penggunaan Kit Lisis FFPE.

12.2 Menyiapkan Kartrid

1. Keluarkan kartrid dari kemasan karton.
2. Putar selama 15 detik lisat FFPE yang disiapkan, sebelum digunakan.
3. Buka penutup kartrid.
4. Dengan menggunakan pipet, pindahkan 520 μ L lisat FFPE ke Bilik Sampel pada kartrid. (Catatan: mungkin ada sejumlah kecil presipitat yang tidak memengaruhi kinerja asai).

Pertahankan lisat FFPE yang tersisa pada suhu 2–8 °C atau ≤ -20 °C, kalau-kalau akan ada pengujian ulang.



Gambar 1. Kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4 (Tampilan Atas)

5. Tutuplah penutup kartrid. Pastikan bahwa penutup terpasang erat di tempatnya.

12.3 Memulai Uji

Penting Sebelum memulai uji, pastikan bahwa Berkas Definisi Asai (Assay Definition File, ADF) Xpert Breast Cancer STRAT4 diimpor ke dalam perangkat lunak.

Bagian ini mencantumkan langkah-langkah default untuk mengoperasikan Sistem GeneXpert. Untuk mendapatkan petunjuk terperinci, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada instrumen yang digunakan.

Catatan Langkah-langkah yang Anda ikuti dapat berbeda jika administrator sistem sudah mengubah alur kerja default sistem.

1. Aktifkan instrumen GeneXpert:
 - Jika menggunakan instrumen GeneXpert Dx, pertama-tama hidupkan instrumen GeneXpert Dx, lalu hidupkan komputer. Perangkat lunak GeneXpert akan dijalankan secara otomatis atau mungkin memerlukan klik ganda pada ikon perangkat lunak GeneXpert Dx pada desktop Windows®.
 - atau
 - Jika menggunakan instrumen GeneXpert Infinity, hidupkan instrumen. Perangkat lunak Xpertise akan dijalankan secara otomatis atau dapat memerlukan klik dua kali pada ikon perangkat lunak Xpertise pada desktop Windows.

2. Masuk ke perangkat lunak Sistem Instrumen GeneXpert menggunakan nama pengguna dan kata sandi Anda. Dalam jendela Sistem GeneXpert (GeneXpert System), klik **Buat Uji (Create Test)** (GeneXpert Dx) atau klik **Orders (Perintah)** dan **Order Test (Perintahkan Uji)** (Infinity). Jendela Buat Uji (Create Test) terbuka.
3. Pindai atau ketikkan ID Sampel (Sample ID). Jika mengetikkan ID Sampel (Sample ID), pastikan bahwa ID Sampel (Sample ID) diketik dengan benar. ID Sampel (Sample ID) dikaitkan dengan hasil uji dan ditampilkan di jendela Lihat Hasil (View Results) serta semua laporan. Kotak dialog Pindai Kartrid (Scan Cartridge) muncul.
4. Pindai kode batang pada kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4. Jendela Buat Uji (Create Test) muncul. Dengan menggunakan informasi kode batang, perangkat lunak mengisi secara otomatis kotak untuk bidang berikut: Pilih Asai (Select Assay), ID Lot Reagensia (Reagent Lot ID), Nomor Seri Kartrid (Cartridge SN).
5. Klik **Mulai Uji** (GeneXpert Dx) atau **Kirim (Submit)** (Infinity). Masukkan kata sandi Anda, jika diminta.
6. Untuk Instrumen GeneXpert Dx:
 - a) Buka pintu modul instrumen dengan lampu hijau berkedip dan muat kartrid.
 - b) Tutup pintu. Uji dimulai dan lampu hijau berhenti berkedip. Saat uji selesai, lampu padam.
 - c) Tunggu hingga sistem melepas kunci pintu sebelum membuka pintu modul. Keluarkan kartrid.
 - d) Buang kartrid bekas di wadah limbah spesimen yang sesuai menurut praktik standar institusi Anda. Lihat Bagian 9.

atau

Untuk Sistem GeneXpert Infinity, tempatkan kartrid pada sabuk konveyor. Kartrid akan dimuat secara otomatis, uji akan berjalan, dan kartrid bekas akan ditempatkan di dalam wadah limbah.

13 Melihat dan Mencetak Hasil

Bagian ini mencantumkan langkah dasar untuk melihat dan mencetak hasil. Untuk petunjuk yang lebih terperinci tentang cara untuk melihat dan mencetak hasil, lihat *Panduan Operator Sistem GeneXpert Dx* atau *Panduan Operator Sistem GeneXpert Infinity*, bergantung pada instrumen yang digunakan.

1. Klik ikon Lihat Hasil (View Results) untuk melihat hasil.
2. Setelah uji selesai, klik tombol Laporan (Report) pada layar Lihat Hasil (View Results) untuk melihat dan/atau membuat berkas laporan PDF.

Catatan

Jika menggunakan perangkat lunak ONCore untuk membuat laporan, silakan lihat Panduan Pengguna Perangkat Lunak GeneXpert ONCore pada CD Panduan Pengguna ONCore, untuk memperoleh petunjuk tentang cara membuat laporan. Silakan juga lihat Petunjuk Laporan ONCore pada CD Xpert Breast Cancer STRAT4 untuk memperoleh petunjuk mengenai cara menginterpretasikan laporan ONCore bagi uji Xpert Breast Cancer STRAT4.

14 Kendali Mutu

Setiap uji mengandung Kontrol Gen Referensi (*CYFIP1*) dan Kontrol Pemeriksaan Probe (Probe Check Control, PCC).

- **Kontrol CYFIP1:** Gen referensi ini digunakan untuk menormalisasi tingkat ekspresi untuk *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, dan *MKI67*. Gen ini juga berfungsi sebagai Kontrol Kecukupan Sampel (Sample Adequacy Control, SAC) guna memastikan bahwa sampel berisi RNA yang mencukupi. Sinyal *CYFIP1* minimum dibutuhkan untuk memperoleh hasil uji yang valid. Suatu sinyal *CYFIP1* di bawah jumlah minimum atau sinyal negatif menunjukkan bahwa sampel tidak mengandung jumlah RNA yang mencukupi.
- **Alternatif CYFIP1:** Ini adalah kontrol *CYFIP1* duplikat yang digunakan dalam algoritme ketika ambang batas siklus delta (dCt) dari *PGR* atau *MKI67* berada di bawah pengaturan pemotongan asai. Untuk berbagai target ini, suatu tambahan sinyal alternatif *CYFIP1* minimum dibutuhkan untuk memastikan hasil uji yang valid.
- **Kontrol Pemeriksaan Probe (PCC):** Sebelum reaksi PCR dimulai, Sistem Instrumen GeneXpert mengukur sinyal fluoresens dari probe untuk memantau rehidrasi manik, pengisian tabung reaksi, integritas probe, dan kestabilan pewarna. PCC lulus jika memenuhi kriteria penerimaan tervalidasi.
- **Kontrol Eksternal (tidak disediakan):** Kontrol eksternal dapat digunakan sesuai dengan persyaratan organisasi akreditasi setempat, provinsi, atau nasional yang berlaku.

15 Interpretasi Hasil

Hasil diinterpretasikan secara otomatis oleh Sistem Instrumen GeneXpert dari sinyal fluoresens yang terukur dan algoritme perhitungan yang tertanam, serta ditampilkan secara jelas dalam jendela Lihat Hasil (View Results) pada tab Hasil Uji (Test Results) dan Hasil Analit (Analyte Result). Hasil Uji (Test Result) dan Hasil Analit (Analyte Results) juga diperlihatkan pada Laporan Uji (Test Report). Kemungkinan hasil ditunjukkan dalam Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Semua Kemungkinan Hasil untuk Uji Xpert Breast Cancer STRAT4

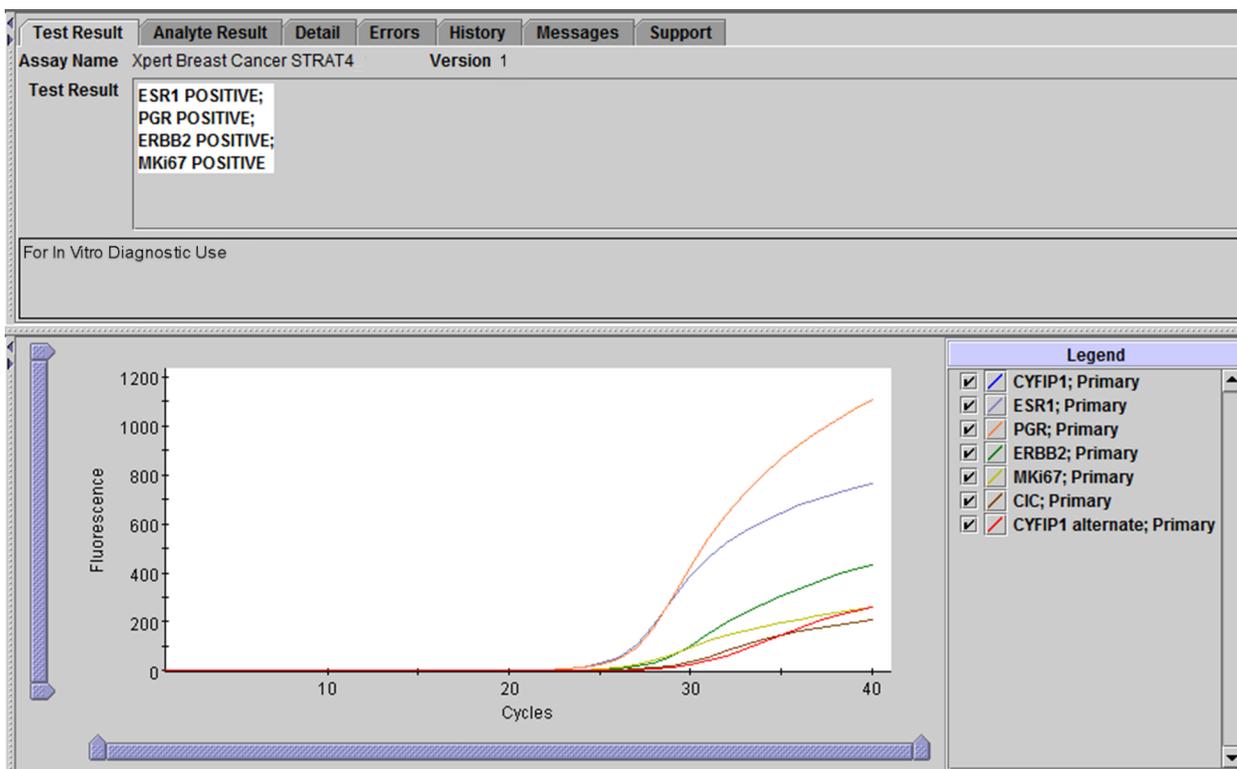
Hasil Yang Ditampilkan	CYFIP1	Alternatif CYFIP1	CIC
POSITIF <i>ESR1</i> (<i>ESR1</i> POSITIVE)	LULUS (PASS)	POS atau NEG	POS atau NEG
NEGATIF <i>ESR1</i> (<i>ESR1</i> NEGATIVE)	LULUS (PASS)	POS atau NEG	POS atau NEG
POSITIF <i>PGR</i> (<i>PGR</i> POSITIVE)	LULUS (PASS)	POS atau NEG	POS atau NEG
NEGATIF <i>PGR</i> (<i>PGR</i> NEGATIVE)	LULUS (PASS)	POS	POS atau NEG
POSITIF <i>ERBB2</i> (<i>ERBB2</i> POSITIVE)	LULUS (PASS)	POS atau NEG	POS atau NEG
NEGATIF <i>ERBB2</i> (<i>ERBB2</i> NEGATIVE)	LULUS (PASS)	POS atau NEG	POS atau NEG
POSITIF <i>MKi67</i> (<i>MKi67</i> POSITIVE)	LULUS (PASS)	POS atau NEG	POS atau NEG
NEGATIF <i>MKi67</i> (<i>MKi67</i> NEGATIVE)	LULUS (PASS)	POS	POS atau NEG
<i>PGR</i> TIDAK DAPAT DITENTUKAN (<i>PGR</i> INDETERMINATE)	LULUS (PASS)	NEG	POS atau NEG
<i>MKi67</i> TIDAK DAPAT DITENTUKAN (<i>MKi67</i> INDETERMINATE)	LULUS (PASS)	NEG	POS atau NEG
ULANGI UJI (REPEAT TEST)	LULUS (PASS)	POS atau NEG	NEG
TIDAK VALID (INVALID)	GAGAL (FAIL)	NEG	POS atau NEG
KESALAHAN (ERROR)	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)
TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)

Tabel 2. Hasil dan Interpretasi Representatif Xpert Breast Cancer STRAT4

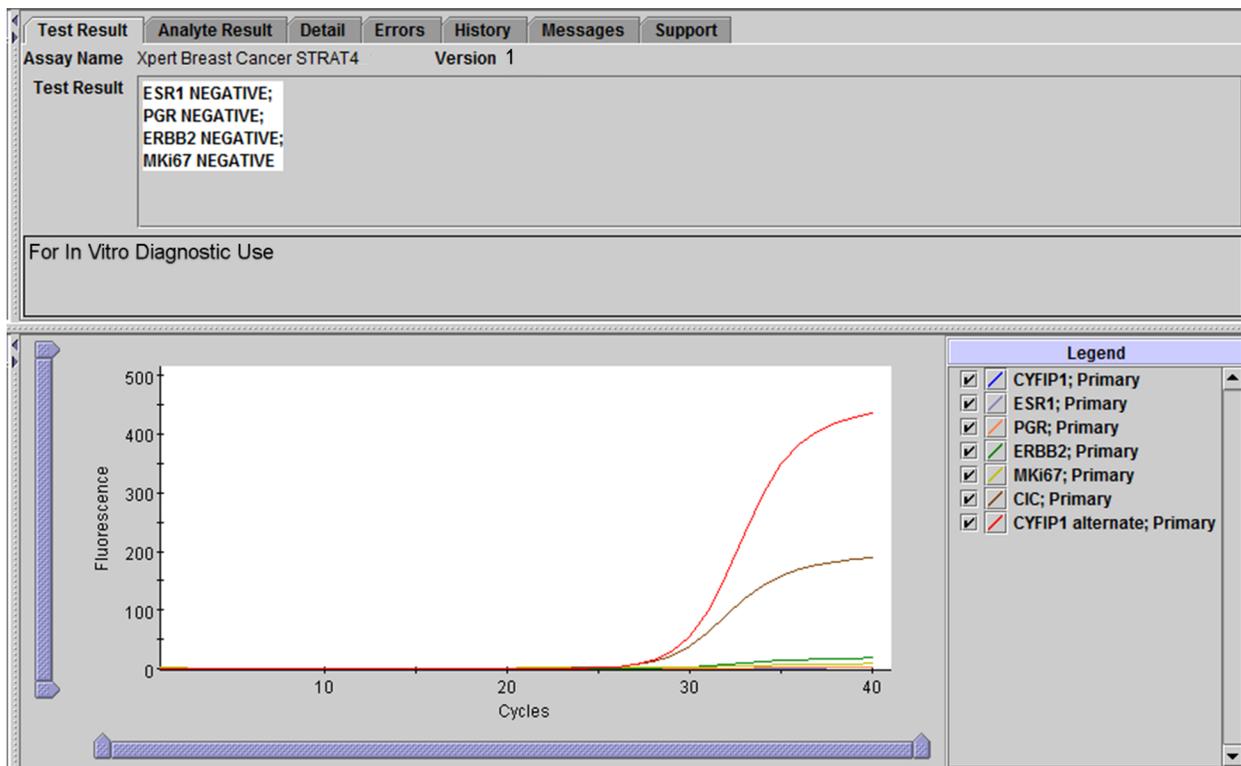
Hasil (Result)	Interpretasi
<p>POSITIF ESR1 (ESR1 POSITIVE)</p> <p>Lihat Gambar 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>ESR1</i> diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di atas pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>POSITIF PGR (PGR POSITIVE)</p> <p>Lihat Gambar 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>PGR</i> diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di atas pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>POSITIF ERBB2 (ERBB2 POSITIVE)</p> <p>Lihat Gambar 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>ERBB2</i> diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di atas pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>POSITIF MKi67 (MKi67 POSITIVE)</p> <p>Lihat Gambar 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>MKi67</i> diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di atas pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>NEGATIF ESR1 (ESR1 NEGATIVE)</p> <p>Lihat Gambar 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>ESR1</i> tidak diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di bawah pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>NEGATIF PGR (PGR NEGATIVE)</p> <p>Lihat Gambar 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>PGR</i> tidak diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di bawah pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Alternatif <i>CYFIP1</i> – POS; <i>CYFIP1</i> memiliki ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.

Hasil (Result)	Interpretasi
<p>NEGATIF ERBB2 (ERBB2 NEGATIVE)</p> <p>Lihat Gambar 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>ERBB2</i> tidak diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di bawah pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>NEGATIF MKi67 (MKi67 NEGATIVE)</p> <p>Lihat Gambar 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkrip mRNA <i>MKi67</i> tidak diekspresikan berlebih dan memiliki ambang batas siklus delta (dCt) di bawah pengaturan pemotongan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Alternatif <i>CYFIP1</i> – POS; <i>CYFIP1</i> memiliki ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>PGR Tidak Dapat Ditentukan (PGR Indeterminate)</p> <p>Lihat Gambar 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tingkat ekspresi mRNA <i>PGR</i> tidak dapat ditentukan karena sampel tidak mengandung bahan yang mencukupi. Ulangi uji dengan menggunakan lisat yang lebih dipekatkan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Alternatif <i>CYFIP1</i> – NEG; Ambang batas siklus (Ct) <i>CYFIP1</i> tidak berada dalam rentang valid atau titik akhir berada di bawah pengaturan ambang batas yang dibutuhkan untuk penentuan status PGR. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>MKi67 Tidak Dapat Ditentukan (MKi67 Indeterminate)</p> <p>Lihat Gambar 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tingkat ekspresi mRNA <i>MKi67</i> tidak dapat ditentukan karena sampel tidak mengandung bahan yang mencukupi. Ulangi uji dengan menggunakan lisat yang lebih dipekatkan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Alternatif <i>CYFIP1</i> – NEG; Ambang batas siklus (Ct) <i>CYFIP1</i> tidak berada dalam rentang valid atau titik akhir berada di bawah pengaturan ambang batas yang dibutuhkan untuk penentuan status MKi67. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
<p>ULANGI UJI (REPEAT TEST)</p> <p>Lihat Gambar 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tingkat ekspresi mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> tidak dapat ditentukan. Ulangi uji menggunakan alikuot lisat sampel FFPE yang dipertahankan. • <i>CYFIP1</i> – LULUS (PASS); Transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi dan mempunyai ambang batas siklus (Ct) di dalam rentang valid dan titik akhir di atas pengaturan ambang batas. • Alternatif <i>CYFIP1</i> – POS/NEG; transkrip mRNA <i>CYFIP1</i> terdeteksi. Transkrip mungkin memiliki atau mungkin tidak memiliki ambang batas siklus (Ct) dalam rentang valid dan titik akhir berada di atas pengaturan ambang batas. • CIC – NEG; kontrol internal memiliki ambang batas siklus (Ct) di luar rentang yang valid. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.

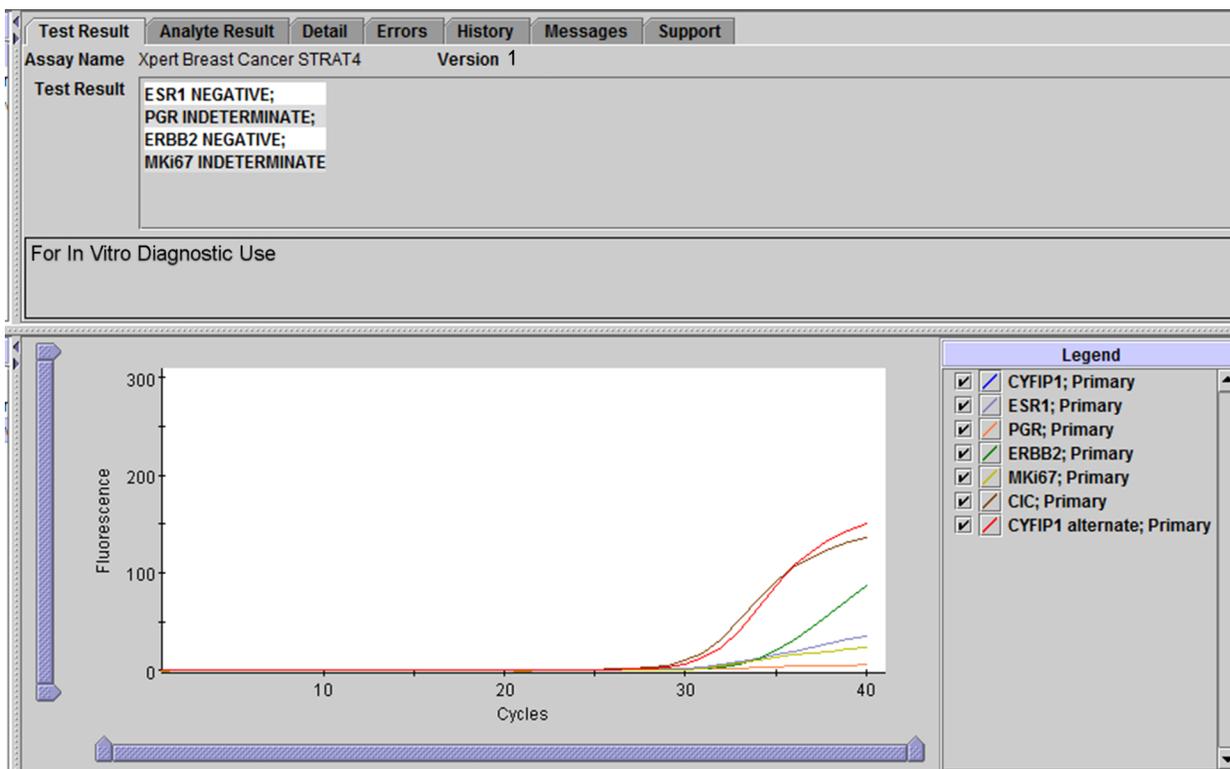
Hasil (Result)	Interpretasi
TIDAK VALID (INVALID)	<ul style="list-style-type: none"> • TIDAK VALID (INVALID) – Tingkat ekspresi mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> tidak dapat ditentukan karena sampel tidak mengandung bahan yang mencukupi. Ulangi uji dengan menggunakan lisat yang lebih dipekatkan. • <i>CYFIP1</i> – GAGAL (FAIL); Ambang batas siklus (Ct) <i>CYFIP1</i> tidak berada dalam rentang valid atau titik akhir berada di bawah pengaturan ambang batas. • Alternatif <i>CYFIP1</i> – NEG; Ambang batas siklus (Ct) <i>CYFIP1</i> tidak berada dalam rentang valid atau titik akhir berada di bawah pengaturan ambang batas. • Pemeriksaan Probe – LULUS (PASS); semua hasil pemeriksaan probe lulus.
KESALAHAN (ERROR)	<ul style="list-style-type: none"> • Tingkat ekspresi mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> tidak dapat ditentukan. Ulangi uji menggunakan alikuot lisat sampel FFPE yang dipertahankan. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • Alternatif <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • Pemeriksaan Probe – LULUS*/GAGAL (PASS*/FAIL); semua atau salah satu hasil pemeriksaan probe gagal. <p>* Jika pemeriksaan probe lulus, maka kesalahan disebabkan oleh batas tekanan maksimum yang melampaui rentang yang dapat diterima, kesalahan pencocokan kurva, atau karena kegagalan komponen sistem.</p>
TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> • Tingkat ekspresi mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> tidak dapat ditentukan. Data yang dikumpulkan tidak mencukupi untuk memberikan hasil uji. Misalnya, ini dapat terjadi jika operator menghentikan uji yang sedang berlangsung. Ulangi uji menggunakan lisat sampel FFPE yang dipertahankan. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • Alternatif <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – TIDAK ADA HASIL (NO RESULT) • Pemeriksaan Probe — TB (tidak berlaku) (NA (not applicable))



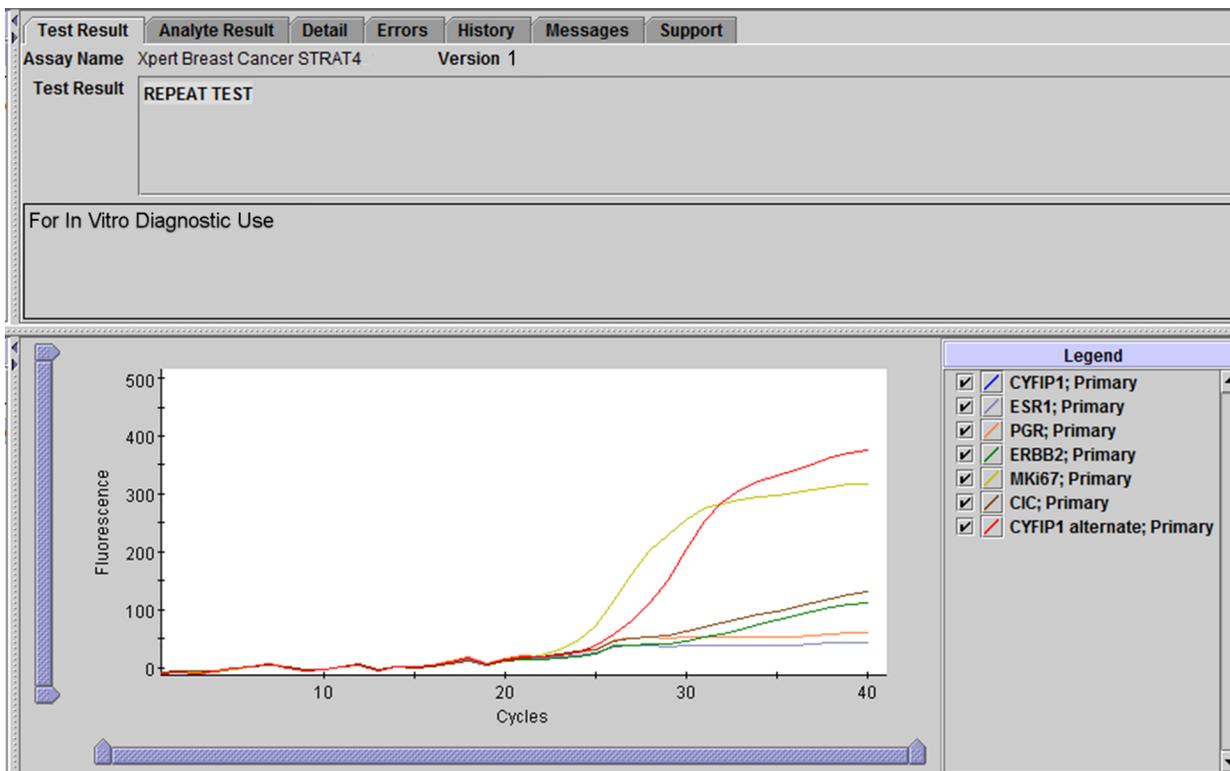
Gambar 2. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: POSITIF ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIVE)



Gambar 3. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: NEGATIF ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIF)



Gambar 4. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: PGR/ MKi67 TIDAK DAPAT DITENTUKAN (PGR/MKi67 INDETERMINATE)



Gambar 5. Jendela Lihat Hasil (View Results) GeneXpert Dx: ULANGI UJI (REPEAT TEST)

16 Alasan untuk Mengulangi Uji

Ulangi uji menggunakan kartrid baru (jangan gunakan kembali kartrid).

- Suatu **ULANGI UJI (REPEAT TEST)** menunjukkan bahwa kontrol internal gagal. Sampel tidak diproses dengan benar. Dalam hal ini, ulangi uji menggunakan alikuot 520 µL baru dari lisat FFPE yang sama.
- Suatu hasil **TIDAK VALID (INVALID)** menunjukkan bahwa kontrol referensi gagal. Sampel tidak diproses dengan benar, PCR diinhibisi, atau kualitas RNA dalam tumor yang dinilai, tidak mencukupi. Dalam hal ini, ulangi uji dengan lisat FFPE yang lebih dipekatkan, sesuai petunjuk dalam Petunjuk Penggunaan Kit Lisis FFPE.
- Suatu hasil **KESALAHAN (ERROR)** menunjukkan bahwa kontrol Pemeriksaan Probe gagal dan asai dihentikan, kemungkinan karena tabung reaksi yang diisi dengan tidak semestinya, terdeteksi suatu masalah integritas probe, atau karena batas tekanan maksimal telah terlampaui, atau terdeteksi adanya kesalahan pengatur posisi katup. Dalam hal ini, ulangi uji menggunakan alikuot 520 µL baru dari lisat FFPE yang sama.
- **TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)** menandakan bahwa data yang dikumpulkan tidak cukup. Misalnya, operator menghentikan uji yang sedang berlangsung atau terjadi listrik padam. Dalam hal ini, ulangi uji menggunakan alikuot 520 µL baru dari lisat FFPE yang sama.
- Jika QC Eksternal gagal untuk berlangsung sesuai perkiraan, ulangi uji kontrol eksternal dan/atau hubungi Cepheid untuk mendapatkan bantuan.

17 Batasan

- Modifikasi terhadap berbagai prosedur ini dapat mengubah kinerja dari uji. Hasil dari Xpert Breast Cancer STRAT4 harus diinterpretasikan bersamaan dengan data laboratorium dan klinis lain yang tersedia bagi klinisi.
- Kinerja Xpert Breast Cancer STRAT4 divalidasi menggunakan prosedur yang disediakan dalam petunjuk penggunaan ini, dan menggunakan spesimen FFPE yang berusia lima hingga sepuluh tahun.
- Kinerja dari Xpert Breast Cancer STRAT4 divalidasi menggunakan prosedur yang disediakan hanya dalam petunjuk penggunaan ini.
- Hasil uji yang bermasalah dapat muncul akibat pengumpulan, penanganan, atau penyimpanan spesimen yang tidak semestinya, atau sampel yang tertukar. Kepatuhan yang saksama terhadap petunjuk dalam petunjuk penggunaan ini perlu untuk menghindari hasil yang salah.
- Karakteristik kinerja tidak ditetapkan bagi pasien dengan usia kurang dari 25 tahun.
- Mutasi atau polimorfisme dalam daerah pengikatan primer atau probe dapat memberikan hasil yang salah tetapi dapat dipercaya untuk *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, dan *MKi67*.

18 Karakteristik Kinerja

18.1 Kinerja Klinis

Karakteristik kinerja untuk uji Xpert Breast Cancer STRAT4 dievaluasi relatif terhadap hasil IHC untuk ER, PR, HER2, dan Ki67, serta terhadap hibridisasi *in situ* fluoresens (FISH) untuk amplifikasi gen HER2 di berbagai lokasi di AS dan UE. Pada awalnya, total 211 spesimen FFPE sisa yang terde-identifikasi dari tumor kanker payudara invasif primer dari AS dan UE terdaftar dalam studi ini. Sebanyak 10 spesimen dikecualikan karena tumor yang ada tidak cukup untuk pengujian, dan satu spesimen dikecualikan karena persetujuan dicabut. Oleh karena itu, tersedia total 200 spesimen untuk penyertaan dalam analisis data. Untuk setiap spesimen FFPE, beberapa slide dipreparasi untuk pengujian menggunakan Xpert; untuk pengujian IHC dari ER, PR, HER2, dan Ki67; dan untuk pengujian FISH dari amplifikasi gen HER2.

Secara keseluruhan, Xpert Breast Cancer STRAT4 menyediakan hasil yang valid pada upaya pengujian pertama, bagi 99,5% (199/200) spesimen studi. Pada satu spesimen yang pada awalnya memberikan hasil yang tidak dapat ditentukan (**KESALAHAN (ERROR)**, **TIDAK VALID (INVALID)**, atau **TIDAK ADA HASIL (NO RESULT)**) kemudian memberikan hasil uji setelah satu kali uji ulang. Tingkat keberhasilan dari keseluruhan asai adalah 100,0% (200/200).

Dari 200 spesimen dengan hasil uji Xpert yang valid, *ESR1* dan *ERBB2* memberikan hasil uji positif atau negatif yang valid, 100% setiap kalinya (200/200). Untuk *PGR* dan *MKi67*, Xpert memberikan hasil uji positif atau negatif yang valid dalam tiap-tiap 98,5% (197/200) dan 97,0% (194/200) dari kasus-kasus tersebut. Sebanyak 7 spesimen dengan hasil Xpert yang tidak dapat ditentukan untuk *PGR* dan/atau *MKi67* telah diuji ulang menggunakan metode lisat FFPE yang dipekatkan. Hasil uji awal (upaya pertama) maupun uji ulang diperlihatkan dalam Tabel 3.

Untuk keseluruhan set data, termasuk hasil uji ulang, Xpert Breast Cancer STRAT4 memperlihatkan Persetujuan Persen Positif (Positive Percent Agreement, PPA) sebesar 97,2%, Persetujuan Persen Negatif (Negative Percent Agreement, NPA) sebesar 95,0%, dan suatu Persetujuan Persen Keseluruhan (Overall Percent Agreement, OPA) sebesar 97,0% untuk ESR1 relatif terhadap IHC;¹⁸ PPA sebesar 88,4%, NPA sebesar 90,7%, dan OPA sebesar 88,9% untuk PGR relatif terhadap IHC;¹⁸ PPA sebesar 100,0%, NPA sebesar 92,4%, dan OPA sebesar 93,3% untuk ERBB2 yang relatif terhadap IHC;¹⁹ dan PPA sebesar 100%, NPA sebesar 92,0%, dan OPA sebesar 93,3% untuk ERBB2 yang relatif terhadap FISH HER2.¹⁹ Untuk MKi67, PPA sebesar 88,8%, NPA sebesar 100%, dan OPA sebesar 90,7% dengan ambang batas IHC yang ditetapkan pada >20% untuk positif, dan <10% untuk negatif. Spesimen menengah IHC MKi67 (ambang batas 10%-20%, inklusif) dikecualikan dari analisis. Keseluruhan PPA, NPA, dan OPA untuk setiap target diperlihatkan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Kinerja Klinis

Perbandingan	Set Data ^a	Total (n) ^b	PPA	95% IK	NPA	95% IK	OPA	95% IK
ESR1/ER Xpert vs. IHC	Asli	199	97,2% (174/179)	93,6–98,8	100% (20/20)	83,9–100	97,5% (194/199)	94,3–98,9
	Uji Ulang	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	Asli	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
	Uji Ulang	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	Asli	180	100% (22/22)	85,1–100	92,4% (146/158)	87,2–95,6	93,3% (168/180)	88,7–96,1
	Uji Ulang	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	Asli	178	100% (28/28)	87,9–100	92,0% (138/150)	86,5–95,4	93,3% (166/178)	88,6–96,1
	Uji Ulang	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	Asli	197	100% (27/27)	87,5–100	91,2% (155/170)	86,0–94,6	92,4% (182/197)	87,8–95,3
	Uji Ulang	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	Asli	148	88,7% (110/124)	81,9–93,2	100% (24/24)	86,2–100	90,5% (134/148)	84,7–94,3
	Uji Ulang	151	88,8% (111/125)	82,1–93,2	100% (26/26)	87,1–100	90,7% (137/151)	85,0–94,4

^a Asli = Lisat 1X menurut petunjuk dalam petunjuk penggunaan; Uji Ulang = hasil uji ulang terhadap lisat yang dipiekatkan 4X dalam kasus ketika spesimen asli (lisat 1X) memberikan hasil yang tidak dapat ditentukan untuk PGR dan/atau MKi67.

^b Spesimen dengan hasil Xpert yang tidak ditentukan atau tidak dapat ditentukan, spesimen dengan hasil IHC samar atau menengah, spesimen yang gagal dalam IHC dan gagal dalam FISH, dikecualikan.

19 Kinerja Analitis

19.1 Sensitivitas Analitis/Input Asai Minimum

Input asai minimum ditentukan dengan menilai Ct CYFIP1 (gen referensi) maksimum yang secara akurat menentukan input sampel yang dibutuhkan bagi kinerja asai yang kuat. Input sampel ini memastikan bahwa hasil yang valid diperoleh dalam kebanyakan sample FFPE klinis yang diuji. Sampel dengan nilai Ct CYFIP1 yang lebih besar dari yang diperbolehkan akan memberikan hasil TIDAK VALID (INVALID).

Sensitivitas analitis/input asai minimum untuk uji Xpert Breast Cancer STRAT4, yang ditentukan sebagai Ct CYFIP1 maksimum yang memberikan hasil valid $\geq 95\%$, ditetapkan menggunakan pengenceran lisat sampel klinis FFPE untuk menantang Ct CYFIP1. Untuk menilai sensitivitas Ct CYFIP1, suatu lisat sampel klinis FFPE diencerkan secara serial

dan diuji menggunakan N=20 replikat setiap kadar pengenceran, selama 3 hari hingga $\leq 95\%$ hasil ujinya valid. Kadar pengenceran menyertakan satu spesimen pada input asai minimum yang diperkirakan, dua kadar di bawahnya, dan dua kadar di atasnya. Pengujian dilakukan pada dua lot kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4.

Sebelum memulai studi, batas pengujian kosong dilakukan dengan N=60 replikat menggunakan dua lot terpisah kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4. Batas sampel kosong yang terdiri dari penampang parafin kosong (tidak ada sampel jaringan), dan semua hasil uji memperlihatkan hasil TIDAK VALID () yang sesuai perkiraan. Pengenceran serial input sampel jaringan FFPE pada 1/1000 menghasilkan perolehan Ct CYFIP1 valid 20/20 dengan rata-rata Ct = 33,4 dan SB 0,6 dari lot 1 uji Xpert Breast Cancer STRAT4, serta rata-rata Ct = 33,6 dan SB 0,5 dari lot 2. Pengenceran lebih lanjut dengan nilai Ct CYFIP1 berikutnya gagal untuk memenuhi hasil valid $\geq 95\%$ yang dibutuhkan untuk studi. Tabel 4 merangkum jumlah proses uji yang valid pada setiap tingkat input sampel yang diencerkan secara serial, sebagai Pengenceran Relatif atau sebagai Rata-rata Ct CYFIP1. Sensitivitas Analitis yang menggunakan dua lot kartrid uji Xpert Breast Cancer STRAT4 memperlihatkan persyaratan input asai minimum untuk Ct CYFIP1 = 33,4. Nilai ini, yang digabungkan bersama variabilitas asai, akan memungkinkan batas atas Ct CYFIP1 = 35 untuk ditetapkan bagi uji Xpert Breast Cancer STRAT4.

Tabel 4. Input Asai Minimum dalam Xpert Breast Cancer STRAT4

Lot Kit	Input Sampel (Pengenceran Relatif)	Rata-rata Ct CYFIP1	SB	Proses Valid N (Ct \leq 35)
00801 (Lot 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	tidak tersedia	tidak tersedia	0/20
00903 (Lot 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	tidak tersedia	tidak tersedia	0/20

19.2 Pengujian Gangguan

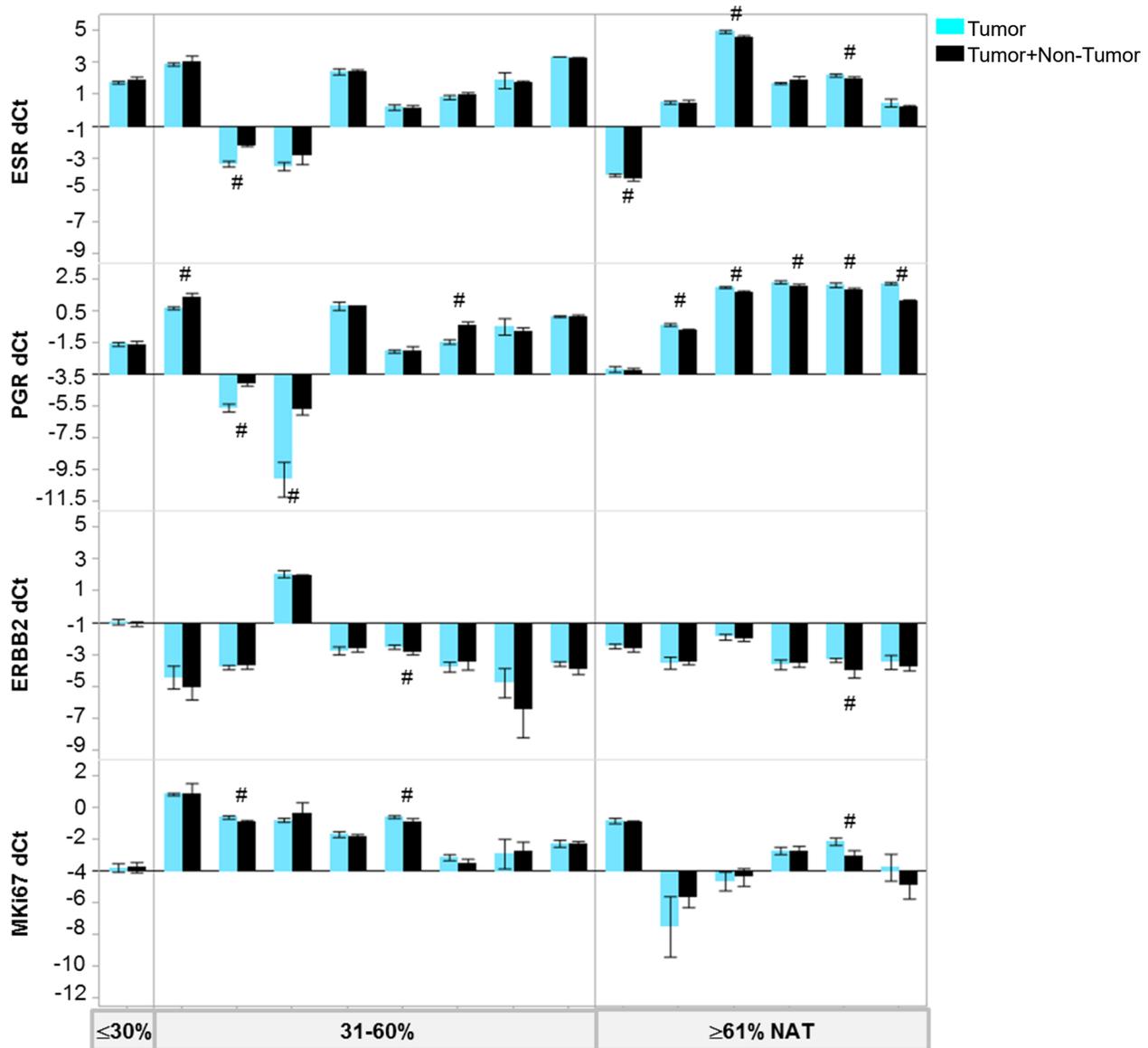
Jaringan Normal/Non-Tumor Yang Berdekatan

Jaringan Berdekatan Normal (non-tumor) (Normal Adjacent Tissues, NAT) secara umum ada di antara spesimen jaringan kanker payudara sebagai kontaminan yang berpotensi mengganggu deteksi target tertentu. Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 mungkin membutuhkan penampang FFPE tumor payudara yang diverifikasi secara patologis untuk dipotong secara makro guna meminimalkan potensi efek kontaminan non-tumor dalam berbagai kasus yang berlaku, sebagaimana ditentukan oleh ahli patologi. Untuk menilai efek dari jaringan normal/non-tumor yang berdekatan, sebanyak lima belas (15) blok jaringan FFPE, dengan karsinoma payudara invasif yang mengandung 21-98% NAT yang mengelilinginya, diuji menggunakan uji Xpert Breast Cancer STRAT4, dengan dan tanpa pematongan makro. Pengujian Xpert Breast Cancer STRAT4 dilakukan dengan N=4 replikat dari lisat yang sama tiap kondisi. dCt ESR1, PGR, ERBB2, dan MKi67 untuk setiap sampel jaringan dengan pematongan makro (grafik batang warna biru) atau tanpa pematongan makro (grafik batang warna hitam) pertama-tama dievaluasi melalui ANOVA Satu Arah untuk menentukan gangguan NAT secara statistik. Gangguan dari NAT yang signifikan secara klinis dipertimbangkan ada ketika ddCt (delta-delta Ct) antara sampel dengan pematongan makro dan tanpa pematongan makro adalah $>1,0$ dan terdapat perubahan dalam hasil uji. Hasil uji dirangkum dalam Gambar 6.

dCt ESR1, PGR, ERBB2, dan MKi67 dari 15 sampel dikelompokkan berdasarkan % NAT ($\leq 30\%$, 31-60%, atau $\geq 61\%$). Grafik batang vertikal biru dan hitam dengan SB mewakili rata-rata dCt target dari N=4 replikat, dari penampang FFPE dari blok kanker payudara invasif FFPE yang dipotong dan tidak dipotong secara makro. Semua dari 15 blok FFPE (N=1 di bawah NAT 30%, N=8 dengan NAT 31-60%, dan N=6 di atas NAT 60%) tidak memperlihatkan signifikansi secara

statistik dalam hal gangguan jaringan normal/non-tumor yang berdekatan, berdasarkan analisis ANOVA Satu Arah dengan nilai $p \geq 0,05$; atau tidak ada signifikansi klinis (ditandai sebagai #) jika variasi dalam nilai Ct delta dari tiap target antara sampel yang dipotong atau tidak dipotong secara makro adalah $\leq 1,0$, atau ketika hasil uji target (positif, negatif) tetap tidak terpengaruh.

Gambar 6. Gangguan Jaringan Normal/Non-Tumor Yang Berdekatan terhadap dCt Target Xpert Breast Cancer STRAT4



DCIS, Jaringan Nekrotik, Jaringan Hemoragik

Untuk menilai efek karsinoma duktus in situ (DCIS), jaringan nekrotik, dan jaringan hemoragik, sebanyak total 9 sampel tumor payudara FFPE (3 blok tumor payudara FFPE yang mengandung DCIS 3-61%, 3 blok FFPE yang mengandung jaringan nekrotik 10-65%, dan 3 blok FFPE yang mengandung jaringan hemoragik 15-41%) diuji menggunakan uji Xpert Breast Cancer STRAT4, dengan dan tanpa pemotongan makro. Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 dilakukan dengan N=4 replikat dari lisat yang sama tiap kondisi. Semua kondisi uji ditemukan tidak memberi dampak yang signifikan secara statistik ataupun secara klinis dari berbagai kontaminasi DCIS, jaringan nekrosis, dan jaringan hemoragik, ketika menggunakan uji Xpert Breast Cancer STRAT4 (data grafik tidak diperlihatkan).

DNA Genom Manusia (Human Genomic DNA, hgDNA)

Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 menggunakan primer dan probe yang sangat spesifik untuk berhibridisasi secara efisien dengan target templat mRNA ESR1, PGR, ERBB2, dan MKi67 dari kumpulan asam nukleat genom (DNA genom manusia (human genomic DNA) = hgDNA). Untuk menilai efek hgDNA terhadap uji Xpert Breast Cancer STRAT4, sebanyak 10 blok tumor payudara FFPE dengan berbagai kandungan sel karsinoma duktus invasif dipotong secara makro dan diuji dengan dan tanpa penambahan 25 ng hgDNA ke lisat sampel FFPE dengan menggunakan uji Xpert Breast Cancer STRAT4 dalam N=4 replikat dari lisat yang sama tiap kondisi. Semua kondisi uji ditemukan tidak memiliki dampak yang signifikan secara statistik maupun klinis dalam hal gangguan hgDNA (data grafik tidak diperlihatkan).

19.3 Kontaminasi Bawaan

Suatu studi dilakukan untuk memperlihatkan bahwa kartrid GeneXpert terpisah untuk satu kali penggunaan meminimalkan kontaminasi bawaan dari sampel dengan positif tinggi ke sampel berikutnya yang negatif, yang diproses dalam modul GeneXpert yang sama. Studi ini terdiri atas sampel negatif yang diproses dalam modul GeneXpert yang sama, segera setelah sampel ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 dengan positif tinggi. Sampel negatif mengandung RNA yang ditranskripsikan secara *in vitro* (IVT) yang mengandung transkrip CYFIP1 sebanyak 5×10^4 salinan, untuk memastikan keberadaan target gen referensi. Sampel dengan positif tinggi terdiri dari RNA IVT yang mengandung transkrip CYFIP1 sebanyak 5×10^5 salinan, dan RNA IVT yang mengandung transkrip-transkrip ESR1, PGR, ERBB2, dan MKi67 sebanyak 5×10^6 salinan, yang dipreparasi sesuai lisat FFPE. Skema pengujian ini diulang 41 kali dengan menggunakan satu modul GeneXpert untuk sebanyak total 20 sampel positif tinggi dan 21 sampel negatif. Semua dari 20 sampel positif tinggi dilaporkan secara tepat sebagai POSITIF (POSITIVE) ESR1/PGR/ERBB2/MKi67, dan semua 21 sampel negatif dilaporkan secara tepat sebagai NEGATIF (NEGATIVE) ESR1/PGR/ERBB2/MKi67.

19.4 Ketertiruan dan Presisi Asai

Ketertiruan Xpert Breast Cancer STRAT4 dievaluasi menggunakan panel lima sampel spesimen lisat.

Tiga anggota panel dipreparasi dengan menambahkan RNA transkrip *in vitro* (IVT) ke dalam dapar lisis FFPE yang dibubuhi dalam ~2dCts dari pemotongan dCt untuk ESR1 (1 RNA), PGR (2 RNA IVT), dan ERBB2 (3 RNA IVT), serta memiliki nilai Ct CYFIP1 ~2-3 Ct dari tingkat Input Asai Minimum.

Dua anggota panel (4 Sampel FFPE Klinis dan 5 Sampel FFPE Klinis) dibuat dari sampel FFPE klinis yang dikumpulkan dalam dapar lisis FFPE, untuk membuat nilai Ct CYFIP1 di dekat Input Asai Minimum, dan untuk mendapatkan nilai pemotongan dCt bagi semua target di sepanjang rentang yang dapat dilaporkan, serta sejauh mungkin, dekat dengan pemotongan dCt asai.

Dua operator pada setiap tiga lokasi penelitian menguji dua panel dari lima sampel setiap harinya, selama enam hari pengujian (lima sampel x enam hari x dua operator x tiga lokasi). Sebanyak total 72 replikat per sampel diuji. Tiga lot kartrid Xpert Breast Cancer STRAT4 digunakan pada setiap dari tiga lokasi pengujian. Uji Xpert Breast Cancer STRAT4 dilakukan sesuai dengan prosedur dalam petunjuk penggunaan ini.

Ketertiruan dari Xpert Breast Cancer STRAT4 dievaluasi dalam hal dCt untuk setiap dari empat target bagi setiap panel. Rata-rata, simpangan baku (SB), dan koefisien variasi (KV) antar-lokasi, antar-lot, antar-hari, antar-operator, dan di dalam asai bagi setiap anggota panel, disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Rangkuman dari Data Ketertiruan

Sampel	Saluran Asai (Analit)	N ^a	dCt Rata-rata	Antar-Lokasi		Antar-Lot		Antar-Hari		Antar-Operator		Di Dalam Asai		Total	
				Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)
1-RNA IVT	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-RNA IVT	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

Sampel	Saluran Asai (Analit)	N ^a	dCt Rata-rata	Antar-Lokasi		Antar-Lot		Antar-Hari		Antar-Operator		Di Dalam Asai		Total	
				Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)	Var	KV (%)
3-RNA IVT	ESR1	72	3,64	0,00	0,00	0,01	8,40	0,01	16,50	0,00	0,00	0,06	75,10	0,08	0,29
	PGR	72	3,34	0,00	3,40	0,00	0,00	0,01	9,70	0,00	5,40	0,05	81,50	0,06	0,25
	ERBB2	72	0,91	0,02	20,60	0,01	10,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	69,10	0,08	0,28
	MKi67	72	1,14	0,00	0,00	0,02	15,40	0,02	18,00	0,00	0,00	0,07	66,60	0,10	0,31
4-Sampel Klinis FFPE	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-Sampel Klinis FFPE	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 Hasil dengan nilai Ct delta valid di luar 72

20 Referensi

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, 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.
6. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.
7. Fisher KB, Redmond KC, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J, Escher G, Lippman M, Savlov E, Wittliff J. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:227-241.
8. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression; comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20:3095-3105.
9. Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84:219-225.
10. Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
11. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008 Aug;17(4):323-34.
12. de Matos LL, 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, and 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 Lokasi Kantor Pusat Cepheid

Kantor Pusat Korporasi

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Kantor Pusat Eropa

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Bantuan Teknis

Sebelum menghubungi Dukungan Teknis Cepheid, kumpulkan informasi berikut:

- Nama produk
- Nomor Lot
- Nomor seri pada instrumen
- Pesan kesalahan (jika ada)
- Versi perangkat lunak dan, jika berlaku, nomor Tag Servis Komputer (Computer Service Tag)

Amerika Serikat

Telepon: + 1 888 838 3222
Email: techsupport@cepheid.com

Prancis

Telepon: + 33 563 825 319
Email: support@cepheideurope.com

Informasi kontak untuk semua kantor Dukungan Teknis Cepheid tersedia di situs web kami: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Tabel Simbol

Simbol	Arti
	Nomor katalog
	Perangkat medis diagnostik <i>in vitro</i>
	Penandaan CE – Kesesuaian Eropa

Simbol	Arti
	Perwakilan Resmi di Masyarakat Eropa
	Jangan dipakai ulang
	Kode batch
	Baca petunjuk penggunaan
	Perhatian
	Produsen
	Negara produsen
	Kandungan cukup untuk n uji
	Kontrol
	Tanggal kedaluwarsa
	Batasan suhu
	Risiko biologis
	Perwakilan Resmi di Swiss
	Importir



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 Riwayat Revisi

Bagian	Deskripsi Perubahan
Tabel Simbol	Menambahkan simbol dan definisi CH REP serta Importir ke Tabel Simbol. Menambahkan informasi CH REP dan Importir dengan alamat di Swiss.
Riwayat Revisi	Memperbarui tabel Riwayat Revisi.