

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Lietošanas pamācība

IVD CE

Paziņojumi par preču zīmēm, patentiem un autortiesībām

Cepheid[®], Cepheid logotips, GeneXpert[®] un Xpert[®] ir Cepheid preču zīmes, kas reģistrētas ASV un citās valstīs.

Visas pārējās preču zīmes pieder to attiecīgajiem īpašniekiem.

IEGĀDĀJOTIES ŠO PRODUKTU, PIRCĒJAM TIEK PIEŠĶIRTAS TĀLĀK NENODODAMAS TIESĪBAS TO IZMANTOT SASKAŅĀ AR ŠAJĀ LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀ SNIEGTAJIEM NORĀDĪJUMIEM. NETIEK PIEŠĶIRTAS NEKĀDAS CITAS TIESĪBAS NE TIEŠI, NE NETIEŠI UN NE PĒC ESTOPPEL PRINCIPA. TURKLĀT LĪDZ AR ŠĪ PRODUKTA IEGĀDI NETIEK PIEŠĶIRTAS NEKĀDAS TĀLĀKPĀRDOŠANAS TIESĪBAS.

© 2017-2023 Cepheid.

Izmaiņu aprakstu skatiet sadaļā „Pārstrādāto izdevumu vēsture”.

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

In vitro diagnostikas medicīniskā ierīce

1 Patentētais nosaukums

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

2 Vispārpieņemtais jeb parastais nosaukums

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Paredzētā lietošana

Xpert Breast Cancer STRAT4 tests ir polimerāzes ķēdes reakcijā balstīta puskvantitatīva analīze ar kvalitatīvām robežvērtībām, lai noteiktu estrogēnu receptora (*ESR1*), progesterona receptora (*PGR*), cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (*ERBB2/HER2*) un proliferācijas marķiera Ki-67 (*MKi67*) mRNS, kas izolēta no formalinā fiksēta un parafinā ieguldīta (formalin-fixed paraffin-embedded – FFPE) invazīva krūts vēža audiem. RNS ekstrahē no patoloģiskā audu identifikēta mikroskopiska audu griezumā ar audzēja audiem. Tests jāizmanto kombinācijā ar citiem klīniskajiem un laboratoriskajiem datiem krūts vēža audu klasifikācijai pēc hormonu receptoru statusa, HER2 receptoru statusa un proliferācijas marķiera statusa. Testu paredzēts izmantot kopā ar GeneXpert[®] sistēmu, kas ietver RNS izolāciju no FFPE audiem, kā arī mērķa sekvenču amplifikāciju un noteikšanu kārtīdā.

Xpert Breast Cancer STRAT4 testu nav paredzēts izmantot kā:

- slimības smaguma noteicēju;
- vienīgo ierīci krūts vēža diagnostikai;
- slimības recidīva prognostisko rādītāju.

Lietošanas indikācijas: testu ir paredzēts izmantot, lai noteiktu *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* un *MKi67* mRNS koncentrāciju invazīva krūts vēža audos, kas paņemti no pacientēm un sagatavoti kā FFPE paraugi, un kā klīniskās novērtēšanas palīgīdzekli kombinācijā ar citiem laboratoriskajiem datiem.

4 Kopsavilkums un skaidrojums

Krūts vēzis ir viens no visbiežāk sastopamajiem vēžiem pasaulē sievietēm; katru gadu tiek atklāti aptuveni 1,7 miljoni jaunu krūts vēža gadījumu.¹ Eiropā katru gadu tiek diagnosticēti aptuveni 494 000 jaunu gadījumu, un 143 000 pacientes mirst no šīs slimības. ASV tika diagnosticēti 200 000 jauni invazīva krūts vēža gadījumi 2015. gadā.² Krūts vēzis ir visbiežākais vēža izraisītais mirstības iemesls jaunām sievietēm jaunattīstības valstīs un otrs biežākais vēža izraisītais mirstības iemesls (pēc plaušu vēža) sievietēm attīstītajās valstīs.²

Atbilstoši PVO datiem 2020. gadā krūts vēzis bija visbiežāk diagnosticētais vēzis un vadošais vēža izraisītais mirstības.¹ Mirstība no krūts vēža kopš 1990. gada ir samazinājusies par 34 procentiem, pārsvarā ārstēšanas uzlabošanās un agrīnas diagnostikas dēļ.³ Nosakot ER un PR proteīnu ekspresiju, iespējams prognozēt krūts vēža iznākumu, kā arī atbildes reakciju uz tamoksifēnu un citu hormonterapiju.^{4,5,6,7} HER2 pārmērīga ekspresija liecina par nelabvēlīgu prognozi sievietēm ar krūts vēzi, bet, kas ir vēl svarīgāk, HER2 (*ERBB2*) proteīna pārmērīga ekspresija vai HER2 gēna amplifikācija var prognozēt atbildes reakciju uz trastuzumabu vai citu HER2 mērķterapiju.⁸ Proliferācijas marķieris Ki-67 (*MKi67*) ir plaši pētīts retrospektīvos pētījumos krūts vēža pacientēm⁹ un tiek uzskatīts par svarīgu ķīmijterapijas nepieciešamības indikatoru.¹⁰ Metaanalīzēs ir konstatēts, ka tas ir saistīts ar sliktākiem dzīvildzes rādītājiem agrīna krūts vēža gadījumā.¹¹ Ņemot vērā šo

marķieru nozīmīgumu efektīvas ārstēšanas shēmas izvēlē krūts vēža pacientei, Eiropas Medicīniskās onkoloģijas biedrības (European Society for Medical Oncology – ESMO) ārstēšanas vadlīnijās ieteikts visām primārām krūts karcinomām diagnozes noteikšanas brīdī veikt ER, PR, HER2 (ERBB2) un Ki67 testēšanu.¹²

Imūnhistoķīmijas (IHC) metodi bieži izmanto ER, PR, HER2 un Ki67 proteīnu ekspresijas noteikšanai. Lai noteiktu HER2 ekspresiju, parasti kā pirmo veic IHC testu, un par rezultātiem tiek ziņots skalā no 0 līdz 3+. Ja tiek iegūts neskaids HER2 ekspresijas rezultāts (2+), paraugu testē ar HER2 in situ hibridizācijas (ISH) analīzi, piemēram, fluorescences in situ hibridizāciju (FISH) vai hromogēno in situ hibridizāciju (CISH), kurā nosaka HER2 gēna amplifikāciju.¹³ Salīdzinot dažādu laboratoriju datus, IHC un ISH rezultāti izteikti variēja, pārsvārā IHC analīzē izmantoto dažādo antivielu dēļ, kā arī interpretācijas metožu subjektivitātes dēļ.¹⁴

Xpert Breast Cancer STRAT4 tests ir in vitro diagnostisks tests, ko izmanto, lai noteiktu *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* un *MKi67* mRNS ekspresijas līmeni invazīva krūts vēža audu FFPE paraugos.

Analīzi veic autonomā kārtīdžā pēc īsas parauga lizāta sagatavošanas ārpus iekārtas, kam nepieciešams mazāk nekā 15 minūtes apstrādes laika, un kopējais analīzes izpildes laiks ir mazāks nekā 2 stundas.

5 Procedūras princips

Xpert Breast Cancer STRAT4 tests ir reāllaika polimerāzes ķēdes reakcija (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction – PCR), lai noteiktu *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* un *MKi67* mRNS, kas izolēta no formalinā fiksētiem un parafinā ieguldītiem (formalin-fixed paraffin-embedded – FFPE) invazīviem krūts audiem. Analīze tiek veikta ar Cepheid GeneXpert iekārtas sistēmām. GeneXpert iekārtas sistēmas automatizē un integrē paraugu attīrīšanu, nukleīnskābju amplifikāciju, kā arī mērķa sekvenču uztveršanu vienkāršos vai kompleksos paraugos, izmantojot reāllaika RT-PCR. Sistēmas sastāv no iekārtas, svītrkoda skenera, datora un iepriekš instalētas programmatūras testu izpildei un rezultātu skatīšanai. Sistēmās izmanto vienreizlietojamus GeneXpert kārtīdžus, kas satur RT-PCR reaģentus un vada RT-PCR procesu. Pilnu sistēmu aprakstu skatiet attiecīgās GeneXpert Dx iekārtas sistēmas operatora rokasgrāmatā.

Xpert Breast Cancer STRAT4 tests ietver reaģentus vienlaicīgai *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67* noteikšanai, citoplazmas *FMR1* mijiedarbības proteīna 1 (*CYFIP1*) atsauces gēnu, iekšējo RT-PCR kontroli (Cepheid international control – CIC) un iekšējo zondes pārbaudes kontroli (Probe Check Control – PCC). Atsauces gēns apstiprina parauga atbilstību, un to izmanto, lai normalizētu *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* un *MKi67* mRNS ekspresijas līmeni. Iekšējo RT-PCR kontroli (CIC) izmanto, lai apstiprinātu pareizu RT-PCR reakcijas norisi. PCC apstiprina reaģentu lodītes rehidratāciju, RT-PCR mēģenes uzpildi, zondes veselumu un krāsvielas stabilitāti kārtīdžā. Kopumā analīze izmanto sešus atšķirīgus fluorescences kanālus mērķa vai kontroles/atsauces uztveršanai, un katram no tiem ir savi robežvērtības parametri mērķa/references validēšanai.

FFPE paraugi vispirms jāapstrādā ar Xpert® FFPE lizēšanas komplektu, sagatavojot 4-5 μm (mikronu) biezuma audu griezumus; ja nepieciešams, vispirms veic FFPE audu makrodisekciju, lai iekļautu lielāku invazīvā audzēja zonu, kas pēc tam tiek noskrāpēta un ievietota mēģenē kopā ar ieteicamo FFPE lizēšanas reaģenta un proteīnāzes K tilpumu. Pēc tam šķīdumu 30 minūtes inkubē termiskajā blokā 80 °C temperatūrā. Pēc tam paraugu sajauc ar etanolu un ieteicamo sagatavotā parauga lizāta tilpumu pievieno tieši testa kārtīdžam. Testēšanas kārtīdžs ir ievietots GeneXpert iekārtas sistēmas modulī, kurā notiek pilnībā automatizēta un pilnībā integrēta nukleīnskābju attīrīšana, amplifikācija un reāllaika uztveršana. Visi reaģenti, kas nepieciešami parauga sagatavošanai iekārtā un RT-PCR analīzei, ir iepriekš iepildīti kārtīdžā. Lizātā esošās nukleīnskābes tiek uztvertas filtrā, nomazgātas un eluētas ar sonifikāciju. Attīrītā nukleīnskābe tiek sajaukta ar sausiem RT-PCR reaģentiem un šķīdums tiek pārvietots uz reakcijas mēģeni, kurā notiek RT-PCR un uztveršana. Laiks līdz rezultāta iegūšanai GeneXpert iekārtā ir aptuveni 75 minūtes.

Tika noteiktas uztveršanas robežvērtības, ko Xpert Breast Cancer STRAT4 tests izmanto katrā fluorescences kanālā, lai maksimāli palielinātu pozitīvo, negatīvo un kopējo procentuālo sakritību salīdzinājumā ar atsauces laboratorijas IHC vai IHC/FISH rezultātiem katram mērķim. Tika veikta ER, PR, Ki67 un HER2 noteikšana ar IHC un HER2 noteikšana ar FISH, un aprēķināts punktu skaits atbilstoši norādījumiem lietošanas pamācībā. rezultātus interpretēja atbilstoši ASCO/CAP 2013. gada vadlīnijām.¹⁵ Audzējus klasificēja kā ER vai PR IHC pozitīvus, ja $\geq 1\%$ invazīvā audzēja šūnu bija skaidri redzama kodola iekrāsošanās, neskatoties uz krāsojuma intensitāti. HER2 ekspresiju noteica ar HercepTest (IHC) komplektu (Dako) un novērtēja kā 0, 1+, 2+ vai 3+. Audzēji ar punktu skaitu 2+ tika testēti ar HER2 FISH, izmantojot PathVysion HER2 DNS zondes komplektu (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Paraugus uzskatīja par HER2 pozitīviem, ja IHC punktu skaits bija 3+ un/vai bija notikusi amplifikācija ar FISH metodi (definēta kā HER2:CEP17 attiecība $\geq 2,0$), un/vai vidējais HER2 kopiju skaits bija $\geq 6,0$ signāli/šūnā atbilstoši 2013. gada ASCO/CAP klīniskajām vadlīnijām HER2 testēšanai krūts vēža gadījumā.¹⁵ Attiecībā uz Ki67 audzēji tika klasificēti kā pozitīvi (izteikti), ja $\geq 20\%$ invazīvā audzēja šūnu bija skaidri redzama kodola iekrāsošanās, neskatoties uz krāsojuma intensitāti.

Atsauces gēna kontroles un iekšējās RT-PCR kontroles gadījumā noteikšanas robežvērtības definē minimālo un maksimālo cikla sliekšņa (Ct) vērtību diapazonu, kas nosaka derīgu testa rezultātu, pietiekamu minimālo analīta daudzumu un PCR inhibīcijas neesamību. ESR1, PGR, ERBB2 un MKi67 mērķa gadījumā noteikšanas robežvērtības definē delta cikla sliekšņa (dCt) (atsauces gēna Ct mīnus mērķa gēna Ct) vērtības, kas nosaka, vai attiecīgā kanāla mērķim būs POZĪTĪVS (POSITIVE) vai NEGATĪVS (NEGATIVE) rezultāts.

6 Reaģenti un instrumenti

6.1 Nodrošinātie materiāli

Xpert Breast Cancer STRAT4 komplektā ir iekļauts pietiekams daudzums reaģentu, lai apstrādātu 10 kvalitātes kontroles paraugus vai FFPE lizātus, kas sagatavoti ar Xpert FFPE Lysis Kit (kataloga Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Xpert Breast Cancer STRAT4 komplektā iekļauti šādi piederumi:

Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtidži ar integrētām reakciju mēģenēm	10
<ul style="list-style-type: none"> • 1., 2. un 3. lodīte (liofilizētas) • skalošanas reaģents • eluēšanas reaģents 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 katrā kārtidžā • 1,0 ml katrā kārtidžā • 2,0 ml katrā kārtidžā
Kompaktdisks	1 komplektā
<ul style="list-style-type: none"> • Analīzes definīcijas fails (ADF) • Lietošanas pamācība • ONCore pārskatu faili 	

Piezīme

Drošības datu lapas (SDS) ir pieejamas www.cepheid.com vai www.cepheidinternational.com cilnē **ATBALSTS (SUPPORT)**.

Piezīme

Šī produkta lodītēs esošais liellopu seruma albumīns (BSA) tika ražots tikai no Amerikas Savienotajās Valstīs iegūtas liellopu plazmas. Dzīvnieki netika baroti ar atgremotāju vai citu dzīvnieku proteīnu; dzīvniekiem tika veikta pirmsnāves un pēcnaives testēšana. Apstrādes laikā materiāls netika sajaukts ar citu dzīvnieku materiāliem.

7 Uzglabāšana un lietošana

- Uzglabājiet Xpert Breast Cancer STRAT4 komplekta sastāvdaļas 2–28 °C temperatūrā.
- Neatveriet kārtidža vāku, līdz neesat gatavs veikt testēšanu.
- Pēc vāka atvēršanas izlietojiet kārtidžu 30 minūšu laikā.
- Neizmantojiet kārtidžu, kam radusies noplūde.

8 Nepieciešamie materiāli, kas nav nodrošināti

- Xpert FFPE lizēšanas komplekts (kataloga Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10) FFPE lizāta sagatavošanai. Šajā komplektā ietilpst FFPE lizēšanas reaģents, proteināze K (PK), 1,5 ml mēģenes un 5 ml flakoni.
- Vorteksa maisītājs.
- Pipetes un aerosola filtru pipetes uzgaļi, kas piemēroti 600 µl, 1,2 µl un 520 µl pipetei.
- Dators, kurā ir ar īpašumtiesībām aizsargāta GeneXpert programmatūras versija 4.7b vai jaunāka versija vai Xpertise versija 6.4b vai jaunāka versija, svītrkodu skeneris un attiecīgās GeneXpert iekārtas sistēmas operatora rokasgrāmata.
- Printeris: ja ir nepieciešams printeris, sazinieties ar Cepheid tehniskā atbalsta biroju, lai noorganizētu ieteiktā printera iegādi.

9 Brīdinājumi un piesardzības pasākumi.

- Tikai *in vitro* diagnostikai.
- Ar visiem bioloģiskajiem paraugiem jāstrādā kā ar paraugiem, kas var pārnest infekciju izraisītājus. Strādājot ar visiem cilvēka izcelsmes paraugiem, jāievēro standarta piesardzības pasākumi. Vadlīnijas attiecībā uz rīkošanos ar paraugu sniedz Pasaules Veselības organizācija vai ASV Slimību kontroles un novēršanas centrs.
- Ievērojiet savas iestādes drošības procedūras, strādājot ar ķīmiskajām vielām un rīkojoties ar bioloģiskajiem paraugiem.
- Šī testa veikspējas raksturojums ir noteikts tikai ar to paraugu veidu, kas uzskaitīts Sadaļa 3. Šīs analīzes veikspēja ar citiem paraugu tipiem vai paraugiem nav izvērtēta.
- FFPE audus jāapstrādā tikai ar Xpert FFPE lizēšanas komplektu (kataloga Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Ja audzēja laukums FFPE lizāta sagatavošanas laikā netiek pilnībā notīrīts (noskrāpēts) no priekšmetstikliņa, analīzei var nepietikt materiāla un tāpēc, veicot Xpert Breast Cancer STRAT4 testu, var būt augstāks nekā paredzēts nenoteikto/nederīgo rezultātu skaits.
- Neatveriet Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtidža vāku, izņemot, ja pievienojat sagatavoto FFPE lizātu.
- Neizmantojiet kārtidžu, kas pēc tā izņemšanas no iepakojuma ir nomests.
- Nekratiet kārtidžu. Kratot vai nometot kārtidžu pēc kārtidža vāka atvēršanas, var tikt iegūti nederīgi rezultāti.
- Neizmantojiet kārtidžu, kam ir bojāta reakciju mēģene.
- Katrs vienreizlietojamais Xpert Breast Cancer STRAT4 testa kārtidžs tiek izmantots viena testa apstrādei. Neizmantojiet atkārtoti izlietotus kārtidžus.
- Nelietojiet kārtidžu, ja tas šķiet mitrs vai ja vāka blīvējums šķiet bojāts.
- Nenovietojiet parauga ID etiķeti uz kārtidža vāka vai svītrkoda etiķetes.
- Ieteicams ievērot labas laboratorijas prakses, ieskaitot mainīt cimdus starp dažādām reizēm, kad rīkojaties ar pacientu paraugiem, lai novērstu paraugu vai reaģentu piesārņošanu.
- Konsultējieties ar savas iestādes atkritumu pārvaldības personālu, lai pareizi likvidētu izlietotos kārtidžus un neizmantotos reaģentus. Pārbaudiet štata, vietējos vai lokālos noteikumus, jo tie var atšķirties no valsts noteikumiem par atkritumu iznīcināšanu. Materiālam var piemist bīstamu atkritumu īpašības, kam nepieciešama specifiska likvidēšana. Iestādēm jāpārbauda savas bīstamo atkritumu likvidēšanas prasības.

10 Ķīmiski apdraudējumi^{16,17}

Saskaņā ar Vielu klasificēšanas un marķēšanas globāli harmonizēto sistēmu (GHS) šis materiāls netiek uzskatīts par bīstamu.

11 Parauga paņemšana, transportēšana un uzglabāšana

- Izmantot tikai ar FFPE paraugiem, kas apstrādāti ar Xpert FFPE Lysis Kit (kataloga Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Sagatavojot FFPE audus, ievērojiet ASCO/CAP vadlīnijas¹⁵.
- FFPE lizāts ir jāgatavo no FFPE audzēja bloka ar vislielāko dzīvotspējīga krūts vēža laukumu (audzēja celularitāte vismaz 30%) un pirms testēšanas ar Xpert Breast Cancer STRAT4 testu, ja nepieciešams, jāveic manuāla makrodisekcija. Ja audzēja paraugi ir mazāki par 10 mm² un audzēja audi tajos ir mazāk nekā 30%, lai iegūtu derīgus rezultātus var būt nepieciešams izmantot koncentrētā lizāta procedūru vai vairāk nekā vienu 4-5 µm griezumus.
- FFPE lizāts uz laboratoriju jātransportē 2–8 °C temperatūrā.
- Pirms testēšanas ar Xpert Breast Cancer STRAT4 FFPE lizāts saglabā stabilitāti līdz 1 nedēļai 2–8 °C temperatūrā vai līdz 4 nedēļām ≤-20 °C temperatūrā. Ja nepieciešama ilgstošāka uzglabāšana, uzglabājiet -80 °C temperatūrā. Nav ieteicama vairāk nekā 1 sasaldēšana-atkausēšana. Paraugu atkausējiet istabas temperatūrā un pirms lietošanas 15 sekundes maisiet FFPE lizātu ar vorteksa maisītāju.

12 Procedūra

Svarīgi Lai izmantotu Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtidžu, nepieciešams sagatavot lizātu ar Xpert FFPE lizēšanas komplektu (kataloga Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10).

Svarīgi Sāciet analīzi 30 minūšu laikā pēc sagatavotā parauga pievienošanas kārtidžam.

12.1 FFPE lizāta sagatavošana

Sagatavojiet FFPE lizātu atbilstoši FFPE lizēšanas komplekta lietošanas pamācībai.

12.2 Kārtridža sagatavošana

1. Izņemiet kārtridžu no kartona iepakojuma.
2. Pirms lietošanas ar vorteksa maisītāju 15 sekundes maisiet sagatavoto FFPE lizātu.
3. Atveriet kārtridža vāku.
4. Ar pipeti pārnesiet 520 µl FFPE lizāta kārtridža parauga nodalījumā. (Piezīme: var būt redzams neliels daudzums precipitāta, kas neietekmē analīzes veikspēju).

Uzglabājiet atlikušo FFPE lizātu 2–8 °C temperatūrā vai ≤–20 °C temperatūrā, ja vēlaties izmantot testa atkārošanai.



Attēls 1. Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtridžs (skats no augšas)

5. Aizveriet kārtridža vāku. Pārliedzinieties, vai vāks cieši nofiksējas vietā.

12.3 Testa sākšana

Svarīgi Pirms sākat testu, pārliedzinieties, vai programmatūrā ir importēts pareizais Xpert Breast Cancer STRAT4 analīzes definīcijas fails (ADF).

Šajā sadaļā ir uzskaitītas GeneXpert sistēmas lietošanas noklusējuma darbības. Detalizētus norādījumus skatiet *GeneXpert Dx sistēmas operatora rokasgrāmatā* vai *GeneXpert Infinity sistēmas operatora rokasgrāmatā* atkarībā no izmantotās iekārtas.

Piezīme Veicamās darbības var atšķirties, ja sistēmas administrators ir mainījis sistēmas noklusējuma darbplūsmu.

1. Ieslēdziet GeneXpert iekārtu:
 - Ja izmantojat GeneXpert Dx iekārtu, vispirms ieslēdziet GeneXpert Dx iekārtu un pēc tam ieslēdziet datoru. GeneXpert programmatūra tiks startēta automātiski vai arī būs nepieciešams Windows® darbvirsmā veikt dubultklikšķi uz GeneXpert Dx programmatūras ikonās.
 - vai
 - Ja izmantojat GeneXpert Infinity iekārtu, ieslēdziet šo iekārtu. Xpertise programmatūra tiks startēta automātiski vai arī būs nepieciešams Windows darbvirsmā veikt dubultklikšķi uz Xpertise programmatūras ikonās.
2. Piesakieties GeneXpert iekārtas sistēmas programmatūrā, izmantojot savu lietotājvārdu un paroli. GeneXpert sistēmas logā noklikšķiniet uz **Izveidot testu (Create Test)** (GeneXpert Dx) vai noklikšķiniet uz **Pasūtījumi (Orders)** un **Pasūtīt testu (Order Test)** (Infinity). Atveras logs Izveidot testu (Create Test).
3. Skenējiet vai ievadiet Parauga ID (Sample ID). Ja ievadāt Parauga ID (Sample ID), pārliedzinieties, vai Parauga ID (Sample ID) ir ievadīts pareizi. Lauks Parauga ID (Sample ID) ir saistīts ar testa rezultātiem un tiek parādīts logā Skatīt rezultātus (View Results) un visos pārskatos. Parādās dialoglodziņš Skenēt kārtridžu (Scan Cartridge).

4. Skenējiet svītrkodu uz Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtidža. Parādās logs Izveidot testu (Create Test). Izmantojot svītrkoda informāciju, programmatūra automātiski aizpilda lodziņus šādos laukos: Atlasīt analīzi (Select Assay), Reagenta partijas ID (Reagent Lot ID), Kārtidža SN (Cartridge SN).
5. Noklikšķiniet uz **Sākt testu (Start Test)** (GeneXpert Dx) vai **lesniegt (Submit)** (Infinity). Ievadiet paroli, ja tā tiek prasīta.
6. GeneXpert Dx iekārta:
 - a) Atveriet iekārtas moduļa durtiņas, uz kurām mirgo zaļa lampiņa, un ievietojiet kārtidžu.
 - b) Aizveriet durtiņas. Tiek sākts tests, un zaļā lampiņa pārtrauc mirgot. Kad tests ir pabeigts, lampiņa izslēdzas.
 - c) Pirms atverat moduļa durtiņas, uzgaidiet, kamēr sistēma atbrīvo durtiņu bloķētāju. Izņemiet kārtidžu.
 - d) Izmetiet izlietotos kārtidžus atbilstošās paraugu atkritumu tvertnēs saskaņā ar jūsu iestādes standarta praksi. Skatiet Sadaļa 9.

vai

Sistēma GeneXpert Infinity: novietojiet kārtidžu uz konveijera lentes. Kārtidžs tiks automātiski ievietots, tiks izpildīts tests un izlietotais kārtidžs tiks ievietots atkritumu tvertnē.

13 Rezultātu skatīšana un drukāšana

Šajā sadaļā uzskaitītas rezultātu skatīšanas un drukāšanas pamata darbības. Detalizētākus norādījumus par rezultātu skatīšanu un drukāšanu skatiet *GeneXpert Dx sistēmas operatora rokasgrāmatā* vai *GeneXpert Infinity sistēmas operatora rokasgrāmatā* atkarībā no izmantotās iekārtas.

1. Noklikšķiniet uz ikonas **Skatīt rezultātus (View Results)**, lai skatītu rezultātus.
2. Pēc testa pabeigšanas noklikšķiniet uz pogas **Pārskats (Report)** logā Skatīt rezultātus (View Results), lai skatītu un/vai ģenerētu pārskata PDF failu.

Piezīme

Ja pārskata sagatavošanai izmantojiet ONCore programmatūru, informāciju par pārskata sagatavošanu, lūdzu, skatiet GeneXpert ONCore programmatūras lietotāja rokasgrāmatā ONCore lietotāja rokasgrāmatas kompaktdiskā. Norādījumus par Xpert Breast Cancer STRAT4 testa ONCore pārskata interpretāciju, lūdzu, skatiet arī ONCore pārskata norādījumos Xpert Breast Cancer STRAT4 kompaktdiskā.

14 Kvalitātes kontrole

Katrā testā ir iekļauta references gēna kontrole (*CYFIP1*) un zondes pārbaudes kontrole (Probe Check Control – PCC).

- **CYFIP1 kontrole:** šo atsauces gēnu izmanto, lai normalizētu *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* un *MKI67* ekspresijas līmeni. Tā darbojas arī kā parauga atbilstības kontrole (Sample Adequacy Control – SAC), pārlicinoties, ka paraugs satur pietiekamu RNS daudzumu. Lai iegūtu derīgu testa rezultātu, nepieciešams minimāls *CYFIP1* signāls. *CYFIP1* signāls, kas mazāks par minimālo vērtību, vai negatīvs signāls liecina, ka paraugā nav pietiekams RNS daudzums.
- Alternatīvā **CYFIP1:** Šī ir rezerves *CYFIP1* kontrole, ko izmanto algoritmā, ja *PGR* vai *MKI67* delta cikla sliekšnis (dCt) ir mazāks par iestatīto analīzes robežvērtību. Šiem mērķiem ir nepieciešams papildu minimāls alternatīvās *CYFIP1* signāls, lai pārlicinātos par derīgu testa rezultātu.
- **Zondes pārbaudes kontrole (PCC):** Pirms PCR sākšanas GeneXpert iekārtas sistēma mēra fluorescences signālu no zondēm, lai uzraudzītu lodīšu rehidrāciju, reakciju mēģenes uzpildīšanu, zonžu integritāti un krāsvielu stabilitāti. PCC kontrole tiek izturēta, ja tā atbilst validētiem pieņemšanas kritērijiem.
- **Ārējās kontroles (nav iekļautas):** Ārējās kontroles jāizmanto saskaņā ar vietējo, valsts un federālo akreditācijas organizāciju prasībām, kā piemērojams.

15 Rezultātu interpretācija

Rezultātus automātiski interpretē GeneXpert iekārtas sistēma no izmērītajiem fluorescentajiem signāliem un integrētajiem aprēķinu algoritmiem, un tie tiek skaidri parādīti cilņu Testa rezultāti (Test Results) un Analīta rezultāti (Analyte Result) logā Skatīt rezultātus (View Results). Testa rezultāti (Test Result) un Analīta rezultāti (Analyte Results) tiek attēloti arī Testa pārskatā (Test Report). Iespējamie rezultāti ir parādīti Tabula 1 un Tabula 2.

Tabula 1. Xpert Breast Cancer STRAT4 testa visi iespējamie rezultāti

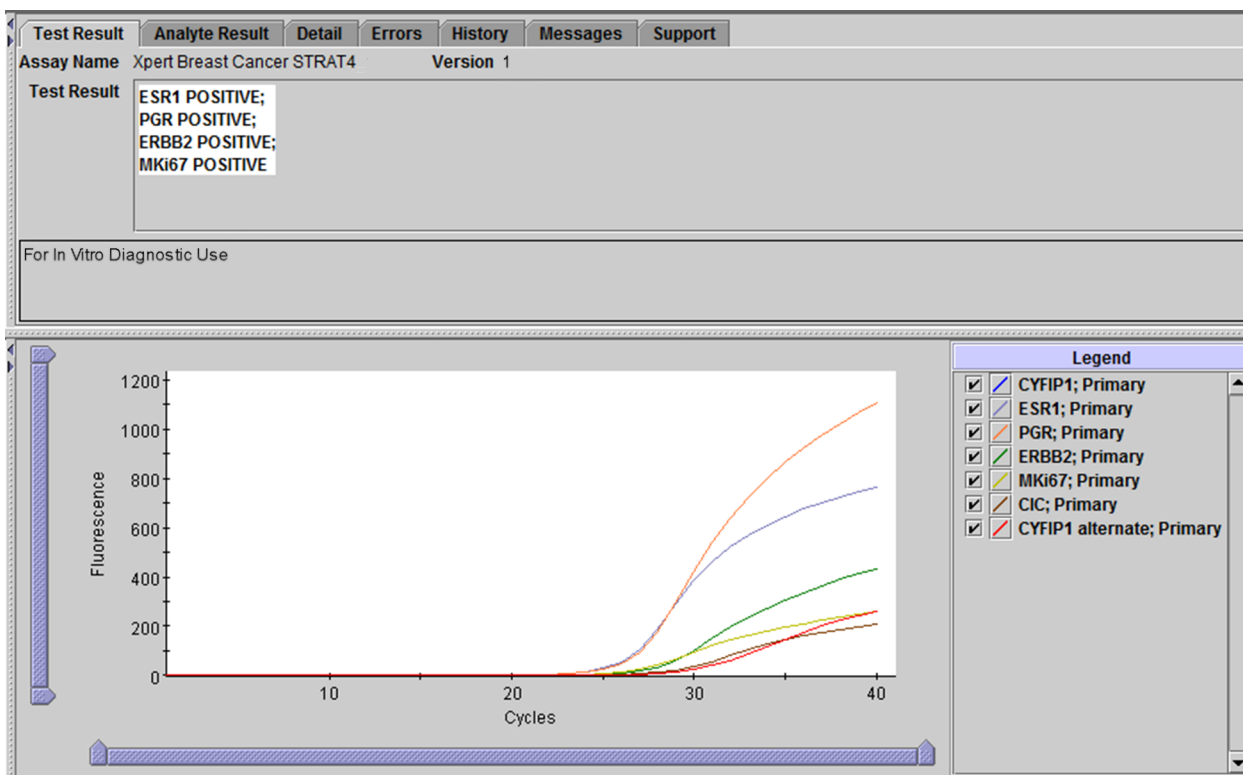
Attēlotais rezultāts	CYFIP1	Alternatīvā CYFIP1	CIC
<i>ESR1</i> POZITĪVS (<i>ESR1</i> POSITIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ vai NEG	POZ vai NEG
<i>ESR1</i> NEGATĪVS (<i>ESR1</i> NEGATIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ vai NEG	POZ vai NEG
<i>PGR</i> POZITĪVS (<i>PGR</i> POSITIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ vai NEG	POZ vai NEG
<i>PGR</i> NEGATĪVS (<i>PGR</i> NEGATIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ	POZ vai NEG
<i>ERBB2</i> POZITĪVS (<i>ERBB2</i> POSITIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ vai NEG	POZ vai NEG
<i>ERBB2</i> NEGATĪVS (<i>ERBB2</i> NEGATIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ vai NEG	POZ vai NEG
<i>MKi67</i> POZITĪVS (<i>MKi67</i> POSITIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ vai NEG	POZ vai NEG
<i>MKi67</i> NEGATĪVS (<i>MKi67</i> NEGATIVE)	IZTURĒTS (PASS)	POZ	POZ vai NEG
<i>PGR</i> NENOTEIKTS (<i>PGR</i> INDETERMINATE)	IZTURĒTS (PASS)	NEG	POZ vai NEG
<i>MKi67</i> NENOTEIKTS (<i>MKi67</i> INDETERMINATE)	IZTURĒTS (PASS)	NEG	POZ vai NEG
ATKĀRTOT TESTU (REPEAT TEST)	IZTURĒTS (PASS)	POZ vai NEG	NEG
NEDERĪGS (INVALID)	NEIZTURĒTS (FAIL)	NEG	POZ vai NEG
KĻŪDA (ERROR)	NAV REZULTĀTA (NO RESULT)	NAV REZULTĀTA (NO RESULT)	NAV REZULTĀTA (NO RESULT)
NAV REZULTĀTA (NO RESULT)	NAV REZULTĀTA (NO RESULT)	NAV REZULTĀTA (NO RESULT)	NAV REZULTĀTA (NO RESULT)

Tabula 2. Xpert Breast Cancer STRAT4 raksturīgie rezultāti un to interpretācija

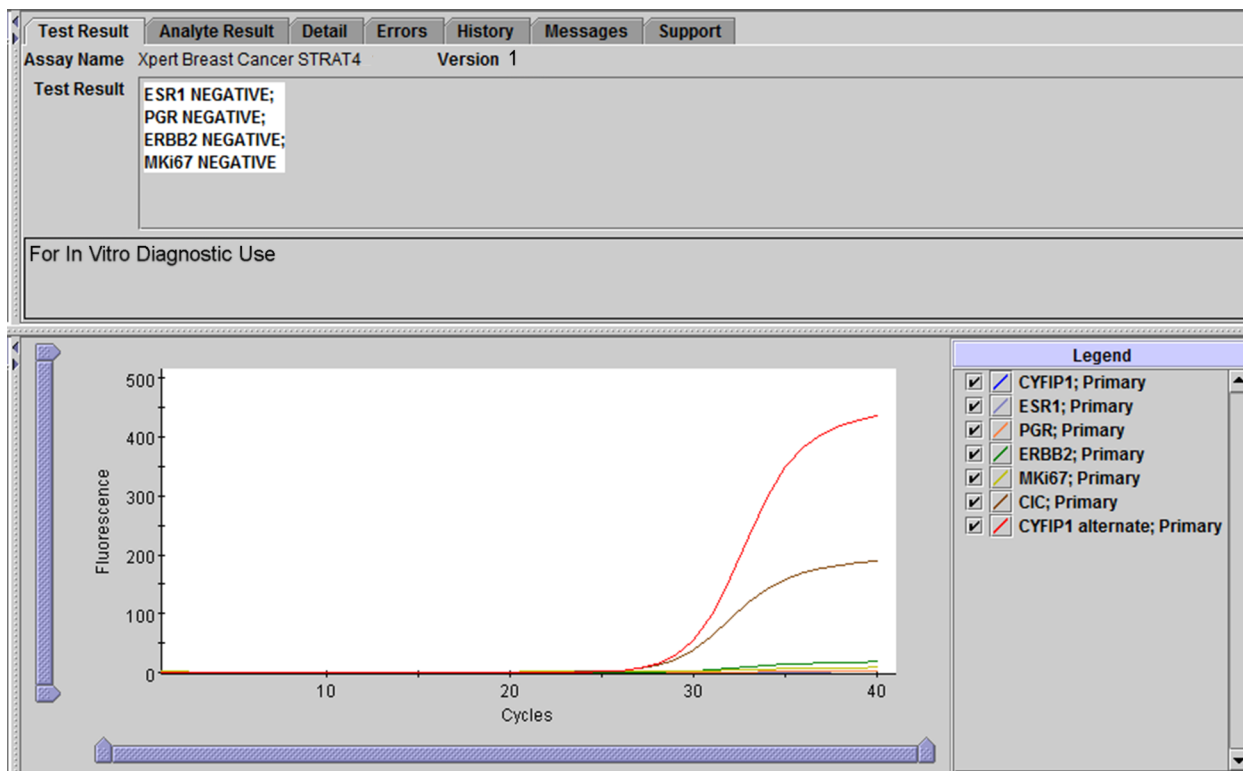
Rezultāts	Interpretācija
<p>ESR1 POZITĪVS (ESR1 POSITIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1</i> mRNS transkripta pārmērīga ekspresija, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir lielāks par robežvērtības iestatījumu. • <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. • Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>PGR POZITĪVS (PGR POSITIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PGR</i> mRNS transkripta pārmērīga ekspresija, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir lielāks par robežvērtības iestatījumu. • <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. • Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>ERBB2 POZITĪVS (ERBB2 POSITIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ERBB2</i> mRNS transkripta pārmērīga ekspresija, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir lielāks par robežvērtības iestatījumu. • <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. • Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>MKI67 POZITĪVS (MKI67 POSITIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MKI67</i> mRNS transkripta pārmērīga ekspresija, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir lielāks par robežvērtības iestatījumu. • <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. • Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>ESR1 NEGATĪVS (ESR1 NEGATIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nav <i>ESR1</i> mRNS transkripta pārmērīgas ekspresijas, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir mazāks par robežvērtības iestatījumu. • <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. • Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>PGR NEGATĪVS (PGR NEGATIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nav <i>PGR</i> mRNS transkripta pārmērīgas ekspresijas, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir mazāks par robežvērtības iestatījumu. • <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. • Alternatīvā <i>CYFIP1</i> – POZ; <i>CYFIP1</i> cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. • Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.

Rezultāts	Interpretācija
<p>ERBB2 NEGATĪVS (ERBB2 NEGATIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nav <i>ERBB2</i> mRNS transkripta pārmērīgas ekspresijas, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir mazāks par robežvērtības iestatījumu. <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>MKi67 NEGATĪVS (MKi67 NEGATIVE)</p> <p>Skatiet Attēls 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nav <i>MKi67</i> mRNS transkripta pārmērīgas ekspresijas, un tā delta cikla sliekšnis (dCt) ir mazāks par robežvērtības iestatījumu. <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. Alternatīvā <i>CYFIP1</i> – POZ; <i>CYFIP1</i> cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>PGR nenoteikts (PGR indeterminate)</p> <p>Skatiet Attēls 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <i>PGR</i> mRNS ekspresijas līmeni nevar noteikt, jo paraugā nav pietiekams materiāla daudzums. Atkārtojiet testu, izmantojot koncentrētāku lizātu. <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. Alternatīvā <i>CYFIP1</i> – NEG; <i>CYFIP1</i> cikla sliekšnis (Ct) nav derīgā diapazona ietvaros vai galapunkta vērtība ir mazāka par sliekšņa iestatījumu, kas nepieciešams PGR statusa noteikšanai. Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>MKi67 nenoteikts (MKi67 indeterminate)</p> <p>Skatiet Attēls 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <i>MKi67</i> mRNS ekspresijas līmeni nevar noteikt, jo paraugā nav pietiekams materiāla daudzums. Atkārtojiet testu, izmantojot koncentrētāku lizātu. <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. Alternatīvā <i>CYFIP1</i> – NEG; <i>CYFIP1</i> cikla sliekšnis (Ct) nav derīgā diapazona ietvaros vai galapunkta vērtība ir mazāka par sliekšņa iestatījumu, kas nepieciešams MKi67 statusa noteikšanai. Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
<p>ATKĀRTOT TESTU (REPEAT TEST)</p> <p>Skatiet Attēls 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS ekspresijas līmeni nevar noteikt. Atkārtojiet testu ar alikvotu no atlikušā FFPE parauga lizāta. <i>CYFIP1</i> – IZTURĒTS (PASS); uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts; tā cikla sliekšnis (Ct) ir derīgā diapazona ietvaros un galapunkta vērtība ir lielāka par sliekšņa iestatījumu. Alternatīvā <i>CYFIP1</i> – POZ/NEG; uztverts <i>CYFIP1</i> mRNS transkripts. Transkripta cikla sliekšnis (Ct) var būt un var nebūt derīgā diapazona ietvaros ar galapunkta vērtību lielāku par sliekšņa iestatījumu. CIC – NEG; iekšējās kontroles cikla sliekšnis (Ct) ir ārpus derīgā diapazona. Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.

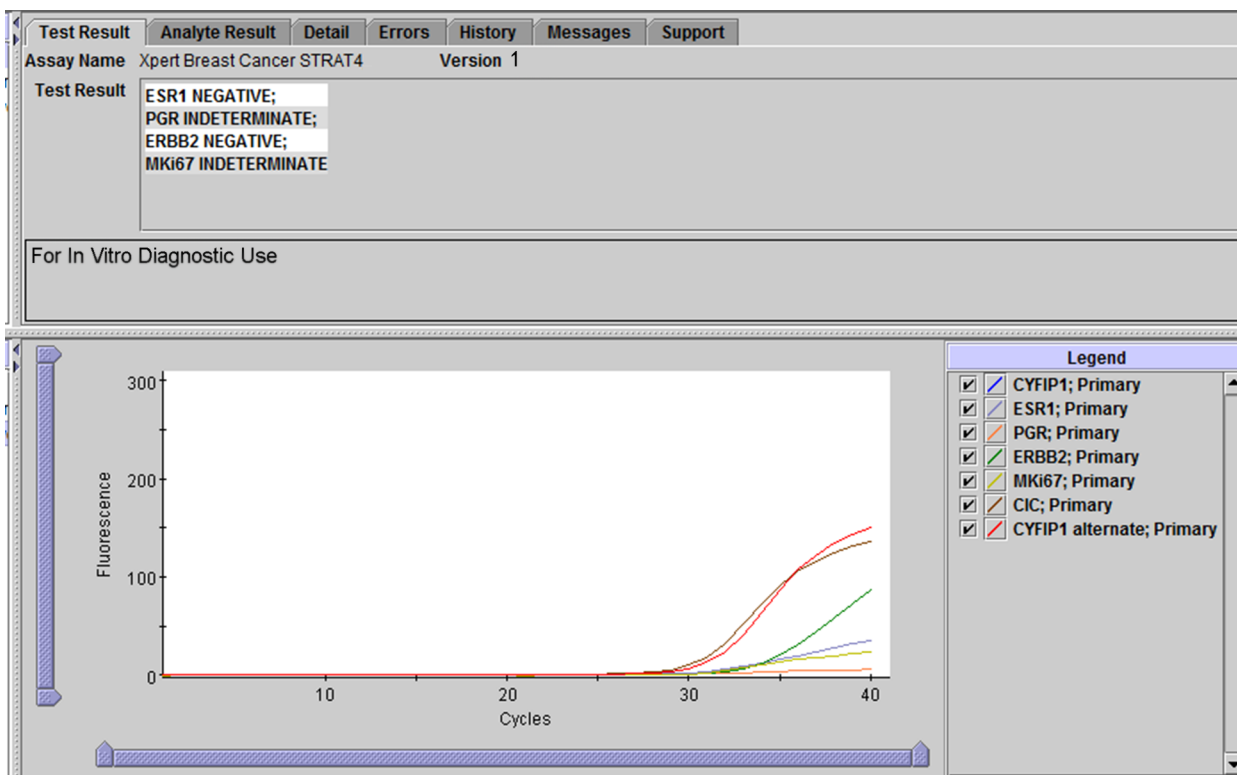
Rezultāts	Interpretācija
NEDERĪGS (INVALID)	<ul style="list-style-type: none"> • NEDERĪGS (INVALID) – <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS ekspresijas līmeni nevar noteikt, jo paraugā nav pietiekams materiāla daudzums. Atkārtojiet testu, izmantojot koncentrētāku lizātu. • <i>CYFIP1</i> – NEIZTURĒTS (FAIL); <i>CYFIP1</i> cikla sliekšnis (Ct) nav derīgā diapazona ietvaros vai galapunkta vērtība ir mazāka par sliekšņa iestatījumu. • Alternatīvā <i>CYFIP1</i> – NEG; <i>CYFIP1</i> cikla sliekšnis (Ct) nav derīgā diapazona ietvaros vai galapunkta vērtība ir mazāka par sliekšņa iestatījumu. • Zondes pārbaude – IZTURĒTS (PASS). Visi zondes pārbaudes rezultāti ir izturēti.
KĻŪDA (ERROR)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS ekspresijas līmeni nevar noteikt. Atkārtojiet testu ar alikvotu no atlikušā FFPE parauga lizāta. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – NAV REZULTĀTA (NO RESULT) • Alternatīvā <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – NAV REZULTĀTA (NO RESULT) • Zondes pārbaude – IZTURĒTS* (PASS) / NEIZTURĒTS (FAIL). Visi vai viens no zondes pārbaudes rezultātiem ir kļūmīgi. <p style="margin-left: 40px;">* Ja zondes pārbaude tika izturēta, kļūdu izraisa maksimālā spiediena robeža, kas pārsniedz pieļaujamo diapazonu, vai līknes atbilstības kļūda, vai sistēmas sastāvdaļas kļūme.</p>
NAV REZULTĀTA (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNS ekspresijas līmeni nevar noteikt. Tika apkopots nepietiekams datu daudzums, lai iegūtu testa rezultātu. Tas var, piemēram, notikt ja operators aptur notiekošu testu. Atkārtojiet testu ar atlikušo FFPE parauga lizātu. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – NAV REZULTĀTA (NO RESULT) • Alternatīvā <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – NAV REZULTĀTA (NO RESULT) • Zondes pārbaude – NA (nav attiecināms)



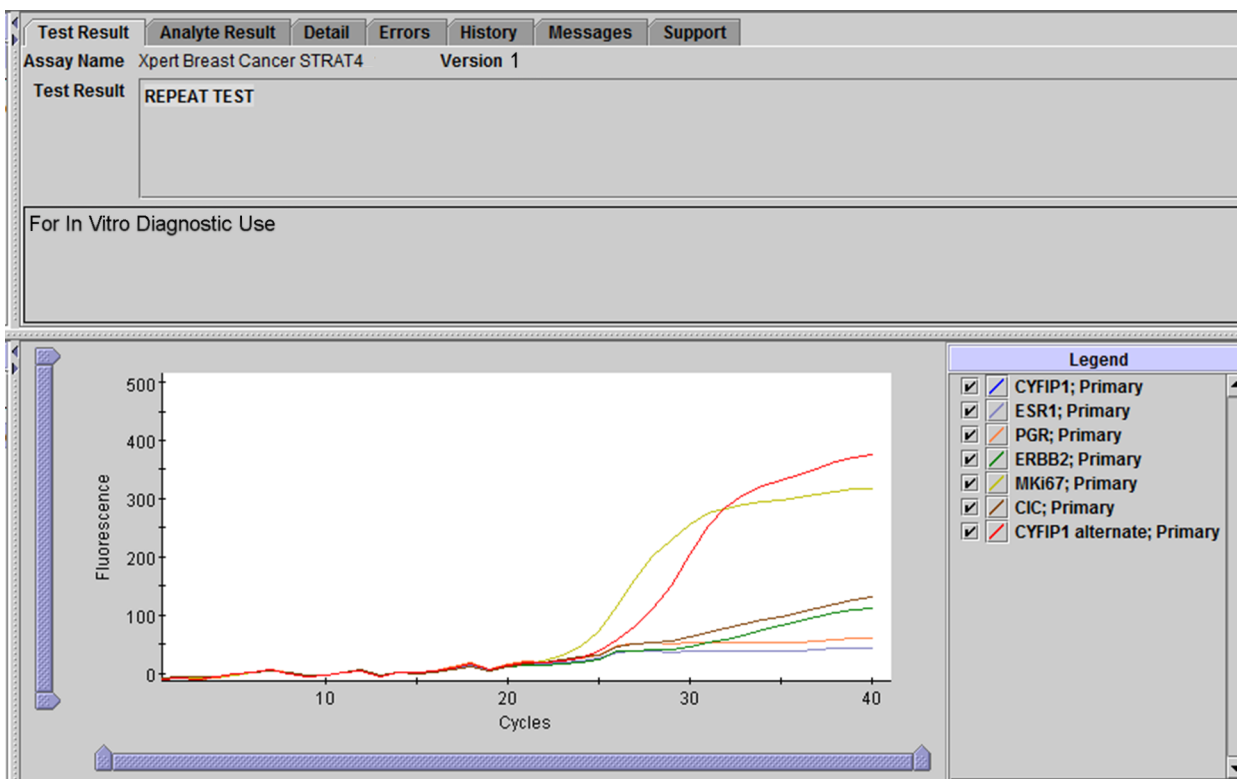
Attēls 2. GeneXpert Dx rezultātu apskates logs: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZITĪVS (POSITIVE)



Attēls 3. GeneXpert Dx rezultātu apskates logs: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATĪVS (NEGATIVE)



Attēls 4. GeneXpert Dx rezultātu apskates logs: PGR/MKi67 NENOTEIKTS (INDETERMINATE)



Attēls 5. GeneXpert Dx rezultātu apskates logs: ATKĀRTOT TESTU (REPEAT TEST)

16 Iemesli testa atkārtšanai

Atkārtojiet testu, izmantojot jaunu kārtidžu (nelietojiet kārtidžu atkārtoti).

- **ATKĀRTOT TESTU (REPEAT TEST)** rezultāts norāda, ka ir neveiksmīga iekšējā kontrole. Paraugs netika pareizi apstrādāts. Šādā gadījumā atkārtojiet testu ar tā paša FFPE lizāta jaunu 520 µl alikvotu.
- Rezultāts **NEDERĪGS (INVALID)** norāda, ka ir neveiksmīga atsauces kontrole. Paraugs netika pareizi apstrādāts, tika inhibēta PCR vai audzēja RNS kvalitāte bija neatbilstoša. Šādā gadījumā atkārtojiet testu ar koncentrētāku FFPE lizātu atbilstoši norādījumiem FFPE lizēšanas komplekta lietošanas pamācībā.
- **KĻŪDAS (ERROR)** rezultāts norāda, ka ir neveiksmīga zondes pārbaudes kontrole un analīze tika pārtraukta, iespējams, nepareizi piepildītas reakciju mēģenes, reaģenta zondes integritātes problēmas, pārsniegtu maksimālā spiediena robežu vai vārsta pozicionēšanas kļūdas dēļ. Šādā gadījumā atkārtojiet testu ar tā paša FFPE lizāta jaunu 520 µl alikvotu.
- **NAV REZULTĀTA (NO RESULT)** norāda, ka tika apkopots nepietiekams datu daudzums. Piemēram, operators apturēja notiekošu testu vai arī radās energoapgādes kļūme. Šādā gadījumā atkārtojiet testu ar tā paša FFPE lizāta jaunu 520 µl alikvotu.
- Ja ārējā KK nedarbojas, kā paredzēts, atkārtojiet ārējās kontroles testu un/vai sazinieties ar Cepheid, lai saņemtu palīdzību.

17 Ierobežojumi

- Šo procedūru izmaiņas var mainīt testa veikspēju. Xpert Breast Cancer STRAT4 testa rezultāti ir jāinterpretē kopā ar citiem ārstam pieejamajiem laboratoriskajiem un klīniskajiem datiem.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 testa veikspēja ir validēta, izmantojot šajā lietošanas pamācībā aprakstītās procedūras un piecus līdz desmit gadus vecus FFPE paraugus.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 testa veikspēja ir validēta, izmantojot tikai šajā lietošanas pamācībā aprakstītās procedūras.
- Nepareizas paraugu savākšanas, apstrādes, uzglabāšanas vai paraugu sajaukšanas rezultātā testa rezultāti var būt kļūdaini. Lai izvairītos no kļūdainiem rezultātiem, rūpīgi jāievēro šajā lietošanas pamācībā ietvertie norādījumi.
- Veikspējas raksturojums nav novērtēts pacientiem, kas jaunāki par 25 gadiem.
- Mutācijas vai polimorfisms praimera vai zondes piesaistes reģionos var izraisīt kļūdainus, bet ticamus *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* un *MKi67* rezultātus.

18 Veikspējas raksturojums

18.1 Klīniskā veikspēja

Xpert Breast Cancer STRAT4 testa klīnisko veikspēju izvērtēja pētījuma vietās ASV un ES, salīdzinot ar ER, PR, HER2 un Ki67 rezultātiem, kas iegūti ar IHC, un HER2 gēna amplifikāciju, kas iegūta ar fluorescences *in situ* hibridizāciju (FISH). Sākotnēji pētījumā tika iekļauti 211 deidentificēti primāra invazīva krūts vēža FFPE paraugu atlikumi no ASV un ES. 10 paraugi tika izslēgti, jo audzēja daudzums nebija pietiekams testēšanai, un viens paraugs tika izslēgts atsauktas piekrišanas dēļ. Tādējādi datu analīzē varēja iekļaut 200 paraugus. Katram FFPE paraugam sagatavoja vairākus priekšmetstikliņus testēšanai ar Xpert, lai testētu ER, PR, HER2 un Ki67 ar IHC un lai veiktu GER2 gēna amplifikāciju ar FISH metodi.

Kopumā, testējot ar Xpert Breast Cancer STRAT4, pirmajā testēšanas mēģinājumā 99,5% (199/200) pētījuma paraugu tika iegūti derīgi rezultāti. Vienam paraugam, kuram sākotnēji ieguva nenoteiktu rezultātu, (**KĻŪDA (ERROR)**, **NEDERĪGS (INVALID)** vai **NAV REZULTĀTA (NO RESULT)**) testa rezultāts tika iegūts pēc vienas atkārtotas testēšanas. Kopējais veiksmīgas analīzes rādītājs bija 100,0% (200/200).

No 200 paraugiem ar derīgu Xpert testa rezultātu derīgs pozitīvs vai negatīvs ESR1 un ERBB2 rezultāts tika iegūts 100% gadījumu (200/200). Nosakot PGR un MKi67, ar Xpert ieguva derīgu pozitīvu vai negatīvu testa rezultāti attiecīgi 98,5% (197/200) un 97,0% gadījumu (194/200). 7 paraugiem, kuriem ar Xpert tika iegūts nenoteikts PGR un/vai MKi67 rezultāts, tests tika atkārtots, izmantojot koncentrēta FFPE lizāta metodi. Oriģinālais (pirmais mēģinājums) un atkārtotie testa rezultāti attēloti Tabula 3.

Visai datu kopai, tai skaitā atkārtotas testēšanas rezultātiem, Xpert Breast Cancer STRAT4 testa pozitīvā procentuālā atbilstība (PPA) bija 97,2%, negatīvā procentuālā atbilstība (NPA) – 95,0% kopējā procentuālā atbilstība (KPA) – 97,0%, nosakot ESR1 salīdzinājumā ar IHC; ¹⁸PPA bija 88,4%, NPA – 90,7% un KPA – 88,9%, nosakot PGR salīdzinājumā ar

IHC;¹⁸ PPA bija 100,0%, NPA – 92,4% un KPA – 93,3%, nosakot ERBB2 salīdzinājumā ar IHC;¹⁹ un PPA bija 100%, NPA – 92,0% un KPA – 93,3%, nosakot ERBB2 salīdzinājumā ar HER2 FISH.¹⁹ Nosakot MKi67, PPA bija 88,8%, NPA – 100% un KPA – 90,7% ar iestatīto IHC sliekšni >20% pozitīvam rezultātam un <10% – negatīvam rezultātam. No analīzes izslēdza MKi67 IHC vidējas intensitātes paraugus (10%-20% sliekšnis, ieskaitot). Kopējie PPA, NPA un KPA rādītāji katram mērķim attēloti Tabula 3.

Tabula 3. Klīniskā veikspēja

Salīdzinājums	Datu kopa ^a	Kopā (n) ^b	PPA	95% TI	NPA	95% TI	KPA	95% TI
ESR1/ER Xpert salīdzinājumā ar IHC	Originālais	199	97,2% (174/179)	93,6–98,8	100% (20/20)	83,9–100	97,5% (194/199)	94,3–98,9
	Atkārtota testēšana	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 salīdzinājumā ar IHC	Originālais	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
	Atkārtota testēšana	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 salīdzinājumā ar IHC	Originālais	180	100% (22/22)	85,1–100	92,4% (146/158)	87,2–95,6	93,3% (168/180)	88,7–96,1
	Atkārtota testēšana	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 salīdzinājumā ar FISH	Originālais	178	100% (28/28)	87,9–100	92,0% (138/150)	86,5–95,4	93,3% (166/178)	88,6–96,1
	Atkārtota testēšana	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 salīdzinājumā ar IHC +FISH	Originālais	197	100% (27/27)	87,5–100	91,2% (155/170)	86,0–94,6	92,4% (182/197)	87,8–95,3
	Atkārtota testēšana	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 salīdzinājumā ar IHC	Originālais	148	88,7% (110/124)	81,9–93,2	100% (24/24)	86,2–100	90,5% (134/148)	84,7–94,3
	Atkārtota testēšana	151	88,8% (111/125)	82,1–93,2	100% (26/26)	87,1–100	90,7% (137/151)	85,0–94,4

^a Originālais = 1X lizāts atbilstoši norādījumiem lietošanas pamācībā; atkārtots tests = atkārtota testa rezultāts, analizējot 4X koncentrētu lizātu, ja, analizējot orģinālo paraugu (1X lizāts), tika iegūts nenoteikts PGR un/vai MKi67 rezultāts.

^b Tika izslēgti paraugi ar nenosakāmiem vai nenoteiktiem Xpert rezultātiem, neskaidriem vai vidējas intensitātes IHC rezultātiem, paraugi ar neveiksmīgiem IHC un neveiksmīgiem FISH rezultātiem.

19 Analītiskā veikspēja

19.1 Analītiskais jutīgums / minimālais analīta daudzums

Minimālais analīta daudzums tika noteikts, novērtējot maksimālo CYFIP1 Ct (atsauces gēns), kas precīzi nosaka parauga daudzumu, kas nepieciešams stabilai analīzes veikspējai. Šis parauga daudzums nodrošina, ka vairumam klīnisko testēto FFPE paraugu tiek iegūti derīgi rezultāti. Ja parauga CYFIP1 Ct vērtība ir lielāka, nekā atļauts, tiek iegūts **NEDERĪGS (INVALID)** rezultāts.

Xpert Breast Cancer STRAT4 testa analītiskais jutīgums / minimālais analīta daudzums ir definēts kā maksimālais CYFIP1 Ct, pie kura derīgo rezultātu proporcija ir $\geq 95\%$, un to noteica, izmantojot FFPE klīnisko paraugu lizātu atšķaidījumus, tādējādi testējot CYFIP1 Ct. Lai novērtētu CYFIP1 Ct jutīgumu, tika veikta FFPE klīniskā parauga lizāta sērijveida atšķaidīšana un testēšana ar N=20 replikātiem uz vienu atšķaidījuma līmeni 3 dienās, kamēr $\leq 95\%$ no testu rezultātiem bija derīgi. Atšķaidījuma līmeņi ietvēra vienu paraugu ar paredzamo minimālo analīta daudzumu, divus līmeņus, kuros analīts ir mazāk par šo daudzumu, un divus līmeņus, kuros analīts ir vairāk par šo daudzumu. Testēšanu veica ar divām Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtidžu partijām.

Pirms pētījuma uzsākšanas noteica tukšā parauga robežu (limit of blank) ar N=60 replikātiem, izmantojot divas neatkarīgas Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtidžu partijas. Tukšā parauga robežas testēšanā izmantotajam paraugam bija tukša parafīna sadaļa (bez audu parauga), un visi testa rezultāti atbilda paredzētajiem NEDERĪGIEM (**NEDERĪGS (INVALID)**) rezultātiem. Testējot klīniskā FFPE audu parauga sērijveida atšķaidījumu 1/1000 tika iegūti 20/20 derīgi CYFIP1 Ct rezultāti; vidējais Ct = 33,4 un 0,6 SD, izmantojot Xpert Breast Cancer STRAT4 testa 1. partiju, un vidējais Ct = 33,6 un 0,5 SD, izmantojot 2. partiju. Turpmākie atšķaidījumi un atbilstošās CYFIP1 Ct vērtības nenodrošināja ≥95% derīgus rezultātus, kas bija nepieciešami pētījumam. Tabula 4 apkopots derīgo testēšanu skaits katram testētajam parauga sērijveida atšķaidījuma līmenim kā relatīvais atšķaidījums vai vidējais CYFIP1 Ct. Analītiskais jutīgums, kas tika iegūts, izmantojot Xpert Breast Cancer STRAT4 testa kārtidžu divas partijas, apstiprināja minimālo nepieciešamo analīta daudzumu CYFIP1 Ct = 33,4. Kombinējot šo vērtību ar analīzes variabilitāti, tiek iegūta Xpert Breast Cancer STRAT4 testa augšējā robežvērtība CYFIP1 Ct = 35.

Tabula 4. Xpert Breast Cancer STRAT4 testa minimālais analīta daudzums

Komplekta partija	Parauga daudzums (relatīvais atšķaidījums)	Vidējais CYFIP1 Ct	SD	Derīgi cikli, N (Ct ≤ 35)
00801 (1. partija)	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 (bez šablona kontroles)	N/A	N/A	0/20
00903 (2. partija)	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 (bez šablona kontroles)	N/A	N/A	0/20

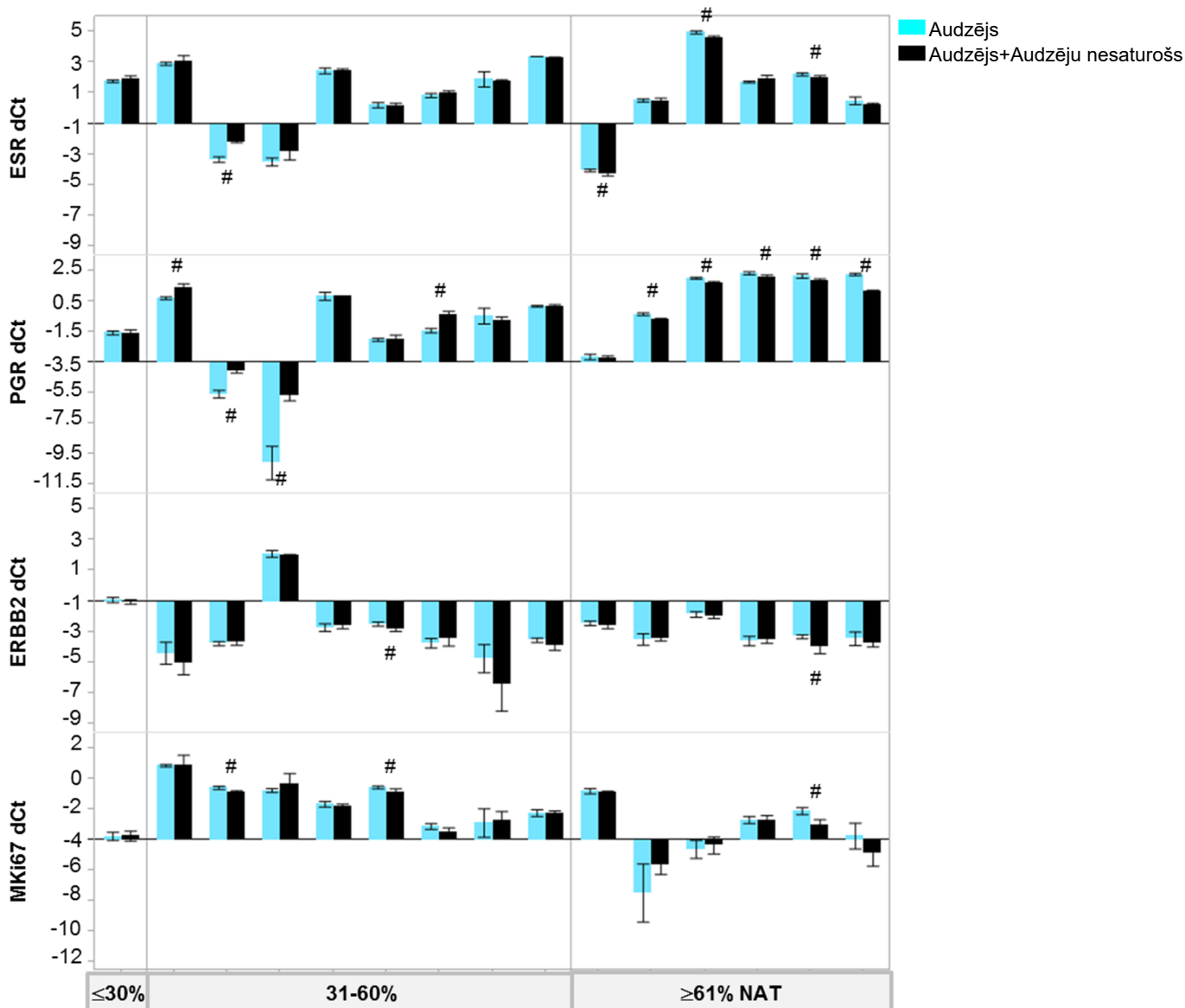
19.2 Nevēlamās ietekmes testēšana

Apkārtējie normālie / audzēju nesaturošie audi

Apkārtējie normālie (audzēju nesaturošie) audi (ANA) ir bieži sastopami krūts vēža audu paraugos, un tie ir iespējamie „piesārņotāji”, kas varētu ietekmēt specifisko mērķu noteikšanu. Noteiktos gadījumos, ko nosaka patoloģianatoms, Xpert Breast Cancer STRAT4 testam var būt nepieciešama patoloģianatoma verificēta krūts audzēja FFPE griezumā makrodisekcija, lai līdz minimumam samazinātu „piesārņojumu” ar audzēju nesaturošiem audiem. Lai novērtētu apkārtējo normālo / audzēju nesaturošo audu ietekmi, ar Xpert Breast Cancer STRAT4 testu un makrodisekciju vai bez tās tika testēti piecpadsmit (15) FFPE audu bloki ar invazīvu krūts karcinomu, kas saturēja 21-98% ANA. Xpert Breast Cancer STRAT4 testēšanu veica katram stāvoklim ar tā paša lizāta N=4 replikātiem. Katra audu parauga ar makrodisekciju (grafika zilais stabiņš) vai bez makrodisekcijas (grafika melnais stabiņš) ESR1, PGR, ERBB2 un MKi67 dCt vērtības vispirms izvērtēja ar One-Way ANOVA, lai noteiktu ANA statistisko ietekmi. Tika pieņemts, ka ANA izraisa klīniski būtisku ietekmi, ja ddCt (delta-delta Ct) rādītājs, salīdzinot paraugus ar makrodisekciju un paraugus bez makrodisekcijas, bija >1,0 un mainījās testa rezultāts. Pētījuma rezultāti ir apkopoti Attēls 6.

Visu 15 paraugu ESR1, PGR, ERBB2 un MKi67 dCt vērtības tika sadalītas grupās, pamatojoties uz ANA % ($\leq 30\%$, 31-60% vai $\geq 61\%$). Zilie un melnie vertikālie grafika stabiņi ar SD attēlo vidējās mērķa dCt vērtības FFPE invazīvā krūts vēža bloka N=4 replikātiem no FFPE griezumiem ar makrodisekciju un bez tās. Visiem 15 FFPE blokiem (N=1 ANA mazāk par 30%, N=8 ANA 31-60% un N=6 ANA vairāk par 60%) tika konstatēta vai nu statistiski nebūtiska apkārtējo normālo / audzēju nesaturošo audu ietekme, pamatojoties uz One-Way ANOVA analizēm ar p vērtību $\geq 0,05$, vai klīniski nebūtiska ietekme (atzīmēts ar #), ja katra mērķa delta Ct vērtības variācija bija $\leq 1,0$ vai ja mērķa testa rezultāti (pozitīvs, negatīvs) nemainījās, salīdzinot paraugus ar makrodisekciju un paraugus bez makrodisekcijas.

Attēls 6. Apkārtējo normālo / audzēju nesaturošo audu ietekme uz Xpert Breast Cancer STRAT4 mērķa dCt vērtībām



DCIS, nekrotiski, hemorāģiski audi

Lai novērtētu duktālās karcinomas in situ (DCIS), nekrotisku un hemorāģisku audu ietekmi, ar Xpert Breast Cancer STRAT4 testu un makrodissekciju vai bez tās tika kopumā analizēti 9 FFPE krūts audzēja paraugi (3 FFPE krūts audzēja bloki saturēja 3-61% DCIS, 3 FFPE bloki saturēja 10-65% nekrotisko audu un 3 FFPE bloki saturēja 15-41% hemorāģisku audu). Xpert Breast Cancer STRAT4 testu veica katram stāvoklim ar tā paša lizāta N=4 replikātiem. Tika konstatēts, ka nevienam no testa stāvokļiem nav statistiski vai klīniski būtiskas ietekmes, ko izraisītu variablais DCIS, nekrozes vai hemorāģisko audu „piesārņojums”, izmantojot Xpert Breast Cancer STRAT4 testu (dati grafika veidā nav attēloti).

Cilvēka genoma DNS (cgDNS)

Xpert Breast Cancer STRAT4 testā tiek izmantoti izteikti specifiski praimeru un zondes, lai nodrošinātu efektīvu hibridizāciju ar mērķa ESR1, PGR, ERBB2 un MKI67 mRNS šabloniem no genoma nukleīnskābju kopas (cilvēka genoma DNS = cgDNS). Lai novērtētu cgDNS ietekmi uz Xpert Breast Cancer STRAT4 testu, 10 FFPE krūts audzēja blokiem ar variablu invazīvās duktālās karcinomas šūnu daudzumu tika veikta makrodissekcija un testēšana, pievienojot vai nepievienojot 25 ng cgDNS FFPE parauga lizātiem un izmantojot Xpert Breast Cancer STRAT4 testu katram stāvoklim ar tā paša lizāta N=4 replikātiem. Tika konstatēts, ka nevienam no testa stāvokļiem nav statistiski vai klīniski būtiskas ietekmes uz cgDNS (dati grafika veidā nav attēloti).

19.3 Piesārņojums pārnesot

Tika veikts pētījums, lai pierādītu, ka vienreizlietojamie, autonomie GeneXpert kārtidži līdz minimumam samazina piesārņojuma pārnesi uz negatīviem paraugiem, ja pirms tiem tajā pašā GeneXpert modulī ir analizēti izteikti pozitīvi paraugi. Pētījumā tajā pašā GeneXpert modulī tika apstrādāts negatīvs paraugs, pēc kura uzreiz tika apstrādāts izteikti pozitīvs ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 paraugs. Negatīvais paraugs sastāvēja no *in vitro* transkribētas (IVT) RNS, kas saturēja CYFIP1 transkriptu koncentrācijā 5×10^4 kopijas, lai nodrošinātu mērķa atsaucē gēna klātbūtni. Izteikti pozitīvais paraugs, kas bija sagatavots kā FFPE lizāts, sastāvēja no IVT RNS, kas saturēja CYFIP1 transkriptu koncentrācijā 5×10^5 kopijas, un IVT RNS, kas saturēja ESR1, PGR, ERBB2 un MKi67 transkriptus koncentrācijā 5×10^6 kopijas. Testēšanas shēmu atkārtoja 41 reizi, izmantojot vienu GeneXpert moduli kopumā 20 izteikti pozitīviem un 21 negatīvam paraugam. Visiem 20 izteikti pozitīvajiem paraugiem tika iegūts pareizs rezultāts ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZITĪVS (POSITIVE) un 21 negatīvajam paraugam tika iegūts pareizs rezultāts ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATĪVS (NEGATIVE).

19.4 Analīzes reproducējamība un precizitāte

Analīzes Xpert Breast Cancer STRAT4 reproducējamība tika izvērtēta, izmantojot piecu lizātu paraugu paneli.

Trīs paneļa komponentus sagatavoja, pievienojot *in vitro* transkribētu (IVT) RNS FFPE lizēšanas buferim, kas papildināts ar ESR1 (1 IVT RNS), PGR (2 IVT RNS) un ERBB2 (3 IVT RNS) ~2dCt robežās no dCt robežvērtībām un kura CYFIP1 Ct vērtības ir ~2-3 Ct no minimālā analīta daudzuma līmeņa.

Divus paneļa komponentus (4. klīniskais FFPE paraugs un 5. klīniskais FFPE paraugs) izveidoja no apvienotiem klīniskajiem FFPE paraugiem FFPE lizēšanas buferī tā, lai CYFIP1 Ct vērtības būtu līdzīgas minimālajam analīta daudzumam un dCt robežvērtības visiem mērķa analītiem būtu ziņojamā diapazonā un pēc iespējas līdzīgākas analīzes dCt robežvērtībām.

Divi operatori katrā no trīs pētījuma vietām testēja divus piecu paraugu paneļus dienā sešas testēšanas dienas (pieci paraugi x sešas dienas x divi operatori x divi replikāti x trīs vietas). Kopumā tika testēti 72 replikāti vienam paraugam. Katrā no trīs testēšanas vietām tika izmantotas trīs Xpert Breast Cancer STRAT4 kārtidžu partijas. Xpert Breast Cancer STRAT4 testu veica atbilstoši šajā lietošanas pamācībā aprakstītajai procedūrai.

Xpert Breast Cancer STRAT4 reproducējamību attiecībā pret dCt novērtēja katra paneļa četriem mērķiem. Katra paneļa komponenta vidējā vērtība, standarta novirze (SD) un variācijas koeficients (CV) starp testēšanas vietām, starp partijām, starp dienām, starp operatoriem un analīzes ietvaros ir attēloti Tabula 5.

Tabula 5. Reproducējamības datu kopsavilkums

Paraugšs	Analīzes kanāls (analīts)	N ^a	Vidējais dCt	Starp vietām		Starp partijām		Starp dienām		Starp operatoriem		Analīzes ietvaros		Kopā	
				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
	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 klīniskais paraugs	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

Paraugs	Analīzes kanāls (analīts)	N ^a	Vidējais dCt	Starp vietām		Starp partijām		Starp dienām		Starp operatoriem		Analīzes ietvaros		Kopā	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
	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 klīniskais paraugs	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 Rezultāti ar derīgām delta Ct vērtībām no 72

20 References

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, Trufelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights* 2010;5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer *Clin Cancer Res* 2009; 15(22) 7003-11.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:907-922.
15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3997-4013.

16. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).
17. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010 (134).
19. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2014 (138), 241-256.

21 Cepheid galveno biroju atrašanās vietas

Uzņēmuma galvenais birojs

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Tālrunis: + 1 408 541 4191
Fakss: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Eiropas galvenais birojs

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Tālrunis: + 33 563 825 300
Fakss: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Tehniskā palīdzība

Pirms sazināties ar Cepheid tehniskā atbalsta biroju, apkopojiet šādu informāciju:

- Produkta nosaukums
- Partijas numurs
- Iekārtas sērijas numurs
- Kļūdu ziņojumi (ja tādi ir)
- Programmatūras versija un, ja piemērojams, datora apkopes etiķetes numurs

Amerikas Savienotās Valstis




Tālrunis: + 1 888 838 3222
E-pasts: techsupport@cepheid.com















Francija

Tālrunis: + 33 563 825 319
E-pasta adrese: support@cepheideurope.com

Visu Cepheid tehniskā atbalsta biroju kontaktinformācija ir pieejama mūsu tīmekļa vietnē: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Simbolu tabula

Simbols	Nozīme
	Kataloga numurs
	<i>In vitro</i> diagnostikas medicīniskā ierīce
	CE zīme – Eiropas atbilstība

Simbols	Nozīme
	Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā
	Nelietot atkārtoti
	Partijas kods
	Skatīt lietošanas pamācību
	Uzmanību!
	Ražotājs
	Ražotāja valsts
	Satur pietiekamu daudzumu n testiem
	Kontrole
	Derīguma termiņš
	Temperatūras ierobežojums
	Bioloģiskie riski
	Pilnvarotais pārstāvis Šveicē
	Importētājs



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 Pārstrādāto izdevumu vēsture

Sadaļa	Izmaiņu apraksts
Simbolu tabula	Simbolu tabulā pievienoti CH REP un importētāja simboli un definīcijas. Pievienota CH REP un importētāja informācija ar Šveices adresi.
Pārstrādāto izdevumu vēsture	Atjaunināta tabula Pārstrādāto izdevumu vēsture.