

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

**REF** GXBCSTRAT4-CE-10

Naudojimo instrukcijos

**IVD** CE

### **Prekės ženklas, patentai ir autorių teisių pareiškimai**

„Cepheid“<sup>®</sup>, „Cepheid“ logotipas, „GeneXpert“<sup>®</sup> ir „Xpert“<sup>®</sup> yra „Cepheid“ prekės ženklai, registruoti JAV ir kitose šalyse.

Visi kiti prekių ženklai nuosavybės teise priklauso atitinkamiems turtinių teisių turėtojams.

ŠIO PRODUKTO PIRKIMAS PIRKĖJUI SUTEIKIA NEPERDUODAMĄ TEISĘ JĮ NAUDOTI PAGAL ŠIAS NAUDOJIMO INSTRUKCIJAS. JOKIOS KITOS TEISĖS NĖRA TINKAMAI PERTEIKIAMOS AIŠKIAI, NUMANOMAI ARBA ESTOPPEL. BE TO, PERKANT ŠĮ PRODUKTĄ NESUTEIKIAMOS JOKIOS PERPARDAVIMO TEISĖS..

© 2017-2023 „Cepheid“.

Keitinių aprašą žr. „Pakeitimų istorija“.

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

*In vitro* diagnostikos medicinos priemonė

## 1 Nuosavybės vardas

„Xpert<sup>®</sup>“ Krūties vėžio STRAT4

## 2 Bendras arba įprastas pavadinimas

„Xpert Breast“ STRAT4

„Xpert“ BC STRAT4

## 3 Numatytoji paskirtis

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas yra polimerazės grandininės reakcijos pagrindu atliktas pusiau kiekybinis tyrimas su kokybinėmis estrogeno receptoriaus (*ESR1*), progesterono receptoriaus (*PGR*), žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2 receptoriaus (angl. Human Epidermal Growth Factor Receptor, *ERBB2/HER2*), ir ribiniais žymenimis Ki-67 (*MKi67*) mRNR, išskirtais iš formalinu fiksuotų į parafiną įlietų (angl., formalin-fixed paraffin- embedded, FFPE) invazinio krūties vėžio audinio. RNR išgaunama iš mikroskopinio audinio naviko praturtintos srities, kurią nustatė patologas. Tyrimas turi būti naudojamas kartu su kitais klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis, norint klasifikuoti krūties vėžio audinius pagal jų hormonų receptorių būklę, HER2 receptorių būseną ir proliferacijos žymenų būseną. Tyrimą ketinama naudoti su GeneXpert<sup>®</sup> sistema, kuri apima RNR išskyrimą iš FFPE audinio, taip pat tikslių sekų amplifikaciją ir aptikimą kasetėje.

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas nėra:

- ligos sunkumo prognozavimo prietaisas
- autonominis krūties vėžio diagnostikos prietaisas
- ligos atsinaujinimo prognozatorius

Naudojimo indikacijos: Tyrimas skirtas įvertinti *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, ir *MKi67* mRNR kiekį invaziniuose krūties vėžio audiniuose, gautuose iš pacientų ir kurie paruošti kaip FFPE mėginiai, ir kaip pagalba klinikiniam vertinimui kartu su kitais laboratorijos duomenimis.

## 4 Santrauka ir paaiškinimas

Krūties vėžys yra vienas iš labiausiai paplitusių moterų vėžinių susirgimų visame pasaulyje – kasmet maždaug 1.7 milijono naujų krūties vėžio atvejų.<sup>1</sup> Europoje kasmet diagnozuojama maždaug 494 000 naujų atvejų ir 143 000 pacientų mirs nuo savo ligos. JAV buvo diagnozuota maždaug 200 000 naujų invazinio krūties vėžio atvejų 2015 metais.<sup>2</sup> Krūties vėžys yra dažniausia besivystančių šalių moterų mirtingumo nuo vėžio priežastis ir antra pagal dažnumą moterų mirtingumo nuo vėžio priežastis (po plaučių vėžio) išsivysčiusiose šalyse.<sup>2</sup>

Moterims krūties vėžys yra dažniausiai diagnozuojama vėžio forma ir pagrindinė mirties.<sup>1</sup> Mirtingumas dėl krūties vėžio nuo 1990 m. sumažėjo 34 proc., daugiausia dėl pagerėjusio gydymo ir ankstyvo aptikimo.<sup>3</sup> ER ir PR išraiška yra prognozė dėl krūties vėžio rezultatų ir jomis numatomas atsakas į tamoksifeną ir kitas hormonines terapijas.<sup>4,5,6,7</sup> HER2 per didelę išraišką rodo neigiamą krūties vėžiu sergančių moterų prognozavimą; bet dar svarbiau tai, kad atsakas į trastuzumabą ar kitus į HER2 nukreiptus gydymus numatomas HER2 (*ERBB2*) baltymų peregspresija arba HER2 genų amplifikacija.<sup>8</sup> Proliferacijos žymeklis Ki-67 (*MKi67*) buvo plačiai ištirtas retrospektyviuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo krūties vėžiu sergantys pacientai<sup>9</sup> ir yra laikomas svarbiu chemoterapijos poreikio rodikliu.<sup>10</sup> Metaanalizės parodė, kad tai susiję su blogesniais išgyvenamumo ankstyvuojų krūties vėžiu rezultatais.<sup>11</sup> Atsižvelgiant į šių žymenų svarbą renkantis veiksmingą

krūties vėžiu sergančio paciento gydymo režimą, Europos medicinos onkologijos draugijos (angl. European Society for Medical Oncology, ESMO) gydymo gairėse diagnozės nustatymo metu rekomenduojama visas pirmines krūties karcinomas iširti dėl ER, PR, HER2 (ERBB2) ir Ki67.<sup>12</sup>

Imunohistochemija (IHC) paprastai naudojama matuojant ER, PR, HER2 ir Ki67 baltymų ekspresiją. Kalbant apie HER2 išraišką, paprastai pirmasis tyrimas atliekamas IHC, o rezultatai pateikiami skalėje nuo 0 iki 3+. Jei rezultatas yra abejotinas HER2 išraiškai (2+), mėginys refleksuojamas į HER2 in situ hibridizacijos (ISH) analizę, pavyzdžiui, į fluorescencijos in situ hibridizaciją (FISH) ar chromogeninę in situ hibridizaciją (CISH), kuria ieškoma HER2 geno amplifikacija.<sup>13</sup> IHC ir ISH rezultatų kintamumas buvo lyginamas laboratorijose, daugiausia dėl IHC naudojamų antikūnų skirtumų ir aiškinimo metodų subjektyvumo.<sup>14</sup>

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas yra in vitro diagnostinis tyrimas, naudojamas nustatyti *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, ir *MKi67* mRNR ekspresijos lygius, išskirtus iš invazinio krūties vėžio audinio FFPE mėginių.

Analizė atliekama uždaroje kasetėje, atlikus trumpą mėginio lizato paruošimo iš išorės tyrimą, kuriam reikia mažiau nei 15 minučių rankinio darbo, o bendras įvykdymo laikas yra trumpesnis nei 2 valandos.

## 5 Procedūros principas

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas yra realaus laiko polimerazės grandininės reakcijos (PCR) tyrimas *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ir *MKi67* mRNR nustatymui, izoliuotam iš formaline fiksuoto parafino įdėto (angl. formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) invazinio krūties audinio. Analizė atliekama naudojant prietaisų sistemas „Cepheid GeneXpert“. Prietaisų sistema „GeneXpert“ suteikia galimybę automatizuoti ir integruoti mėginių paruošimo, nukleorūgščių amplifikacijos ir taikinių sekų aptikimo procesus, tikralaikiu AT-PGR pagrįstu metodu tiriant paprastus arba kompleksinius mėginius. Sistemą sudaro prietaisas, rankinis skaitytuvas, kompiuteris ir iš anksto įkelta programinė įranga, skirta tyrimams vykdyti ir rezultatams peržiūrėti. Sistemoms reikalingos vienkartinės „GeneXpert“ kasetės, kuriose yra AT-PGR reagentų ir atliekami AT-PGR procesai. Išsamų sistemos aprašymą rasite „GeneXpert“ prietaiso sistemos operatoriaus vadove.

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas apima reagentus, skirtus vienu metu nustatyti *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*, citoplazminį *FMR1* sąveikaujantį 1 tyrimą (*CYFIP1*) etaloninį geną, vidinę RT-PCR kontrolę (*CIC*) ir vidinę zondo tikrinimo kontrolę (angl. Probe Check Control, *PCC*). Etaloninis genas patikrina mėginio tinkamumą ir yra naudojamas *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ir *MKi67* mRNR ekspresijos lygiams normalizuoti. Vidinė RT-PCR kontrolė (*CIC*) naudojama norint patikrinti, ar RT-PCR reakcija vyko teisingai. *PCC* patikrina reagento granulių rehidraciją, RT-PCR mėgintuvėlių užpildymą, zondo vientisumą ir dažų stabilumą kasetėje. Iš viso, taikant šešis skirtingus fluorescuojančius kanalus taikiniui ar kontrolei / etalonui aptikti, taikant savo atskirus parametrus tikslui / kontrolei / etalonui pagrįsti.

FFPE mėginiai pirmiausia turi būti apdorojami „Xpert®“ FFPE lizės rinkiniu paruošiant 4-5 μm (mikronų) storio audinio pjūvį, kuriame FFPE audiniui, jei reikia, pirmiausia atliekama makro disekcija, kad būtų padidintas invazinis naviko plotas, o po to nugramdytas ir įdedamas į mėgintuvėlį kartu su rekomenduojamais FFPE lizės reagento ir proteinazės K kiekiais. Tada tirpalas 30 minučių inkubuojamas šilumos bloke 80 ° C temperatūroje. Tada etanolis sumaišomas su mėginiu, o rekomenduojamas paruošto mėginio lizato tūris pridedamas tiesiai į tyrimo kasetę. Tyrimo kasetė įdedama į „GeneXpert“ prietaisų sistemos modulį, kur nukleorūgščių valymas, amplifikacija ir aptikimas realiuoju laiku yra visiškai automatizuoti ir visiškai integruoti sistemoje. Visi reagentai, reikalingi mėginiui paruošti ir RT-PGR analizei, iš anksto įdedami į kasetę. Lizate esančios nukleorūgštys surenkamos ant filtro, skalaujamos ir išplaunamos ultragarsu. Išgryninta nukleorūgštis sumaišoma su sausais RT-PCR reagentais ir tirpalas perkeliamas į reakcijos mėgintuvėlį RT-PCR ir nustatymui. Laikas iki rezultatų „GeneXpert“ yra maždaug 75 minučių.

Aptikimo ribos, kurias „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas naudoja kiekviename fluorescuojančiame kanale, buvo nustatytos siekiant maksimaliai padidinti teigiamą, neigiamą ir bendrą procentinį sutapimą, palyginti su kiekvieno taikinio laboratorijos IHC ar IHC/FISH rezultatais. IHC, skirtas ER, PR, Ki67 ir HER2, taip pat FISH, skirtas HER2, buvo apdorotas ir įvertintas pagal naudojimo instrukcijas. rezultatų aiškinimas buvo baigtas pagal ASCO/CAP 2013 gaires.<sup>15</sup> Navikai buvo klasifikuojami kaip teigiami ER arba PRIHC, kai  $\geq 1$  % invazinių naviko ląstelių buvo aiškus branduolio dažymas, neatsižvelgiant į dažymo intensyvumą. HER2 išraiška buvo įvertinta naudojant „HerceptTest“ (IHC) rinkinį („Dako“) ir įvertinta kaip 0, 1+, 2+ arba 3+. Navikai, įvertinti kaip 2+, buvo refleksuoti į HER2 FISH, naudojant PathVysion HER2 DNR zondo rinkinį (Vysis-Abbott, Čikaga, IL). Atvejai buvo laikomi teigiamais HER2, jei IHC įvertino 3+ ir (arba) padidino FISH (apibrėžta kaip HER2: CEP17 (santykis  $\geq 2,0$ ) ir (arba) vidutinis HER2 kopijų skaičius  $\geq 6,0$  signalai / ląstelė pagal 2013 m. ASCO/CAP klinikinės praktikos gairių atnaujinimus atliekant HER2 tyrimą krūties vėžiui.<sup>15</sup> Ki67 atveju navikai buvo klasifikuojami kaip teigiami (dideli), kai  $\geq 20$  % invazinių naviko ląstelių buvo nustatytas aiškus branduolio dažymas, neatsižvelgiant į dažymo intensyvumą.

Etaloninio geno kontrolės ir vidinės RT-PGR kontrolės atveju aptikimo ribos apibrėžia minimalaus ir maksimalaus ciklo slenksčio (angl. cycle threshold, Ct) PGR reikšmių diapazonus, kurie nustato galiojantį rezultatą, pakankamą minimalų mėginio įvedimą ir jokio PGR slopinimo. ESR1, PGR, ERBB2 ir MKi67 taikinių atveju aptikimo ribas apibrėžia delta ciklo slenksčio (angl. delta cycle threshold, dCt) (iš etaloninio geno Ct atėmus tikslinio geno Ct) reikšmes, kurios lemia tam tikro tikslo TEIGIAMUS (POSITIVE) ir NEIGIAMUS (NEGATIVE) rezultatus kanale.

## 6 Reagentai ir prietaisai

### 6.1 Pateikta medžiaga

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ rinkinyje yra pakankamai reagentų, kad būtų galima apdoroti 10 kokybės kontrolės mėginių arba FFPE lizatų, paruoštų naudojant „Xpert FFPE Lysis Kit“ (katalogo Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10). „Xpert Breast Cancer STRAT4“ rinkinyje yra šie elementai:

<b>„Xpert Breast Cancer STRAT4“ kasetės su integruotais reakciniais mėgintuvėliais</b>	<b>10</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1, 2 ir 3 granulė (liofilizuota)</li> <li>• Skalavimo reagentas,</li> <li>• Išplovimo reagentas,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vnt. kiekvienoje kasetėje</li> <li>• 1,0 ml vienoje kasetėje</li> <li>• 2,0 ml kiekvienoje kasetėje</li> </ul>
<b>Kompaktinis diskas (CD)</b>	<b>1 viename rinkinyje</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizės apibrėžimo failas (AAF)</li> <li>• Naudojimo instrukcijos</li> <li>• ONCore ataskaitos failai</li> </ul>	

**Pastaba** Saugos duomenų lapus (angl. „Safety Data Sheets“, SDS), galite rasti [www.cepheid.com](http://www.cepheid.com) arba [www.cepheidinternational.com](http://www.cepheidinternational.com) skirtuke **PAGALBA (SUPPORT)**.

**Pastaba** Galvijų serumo albuminas (GSA) šio produkto granulėse buvo gaminamas tik iš JAV gaunamos galvijų plazmos. Atrajojančių gyvūnų baltymai ar kiti gyvūniniai baltymai nebuvo šeriami gyvūnams; gyvūnams buvo atliekamas priešmirtinis ir pomirtinis tyrimas. Apdorojant medžiaga nebuvo maišoma su kitomis gyvūninėmis medžiagomis.

## 7 Laikymas ir tvarkymas

- „Xpert Breast Cancer STRAT4“ rinkinį laikykite 2–28 °C temperatūroje.
- Neatidarykite kasetės dangtelio, kol nebūsime pasirengę atlikti tyrimą.
- Atidarę dangtelį, kasetę sunaudokite per 30 minučių.
- Nenaudokite pratekėjusios kasetės.

## 8 Reikalingos, bet nepateikiamos medžiagos

- „Xpert“ FFPE ližės rinkinys (katalogas Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10), skirtas paruošti FFPE lizatą. Šį rinkinį sudaro FFPE ližės reagentas, proteinazė K (PK), 1,5 ml mėgintuvėliai ir 5 ml buteliukai.
- Maišytuvas.
- Pipetės ir aerolio filtro pipetės antgaliai, tinkami pipetuoti 600 ul, 1,2 µl ir 520 µl.
- Kompiuteris su patentuota „GeneXpert“ programinės įrangos 4.7b arba naujesne versija arba „Xpertise“ 6.4b ar naujesne versija, brūkšniinių kodų skaitytuvas ir atitinkamas „GeneXpert“ prietaisų sistemos vartotojo vadovas.
- Spausdintuvas: Jeigu reikia spausdintuvo, susisiekite su „Cepheid“ techninės pagalbos skyriumi ir susitarkite dėl rekomenduojamo spausdintuvo pirkimo.

## 9 Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Tik *in vitro* diagnostikai.
- Visi biologiniai mėginiai turėtų būti traktuojami taip, tarsi jie galėtų perduoti infekcinius agentus. Visiems žmogaus mėginiams reikia taikyti standartines atsargumo priemones. Mėginių tvarkymo gaires galite rasti Pasaulio sveikatos organizacijoje arba JAV ligų kontrolės ir prevencijos centruose.
- Dirbdami su chemikalais ir tvarkydami biologinius mėginius laikykitės savo įstaigos saugos procedūrų.
- Šio tyrimo charakteristikos buvo nustatytos naudojant mėginio tipą, nurodytą Skirsnis 3. Šios analizės atlikimas su kitų tipų mėginiais arba mėginiais nebuvo įvertintas.
- FFPE audiniai turi būti apdorojami naudojant „Xpert“ FFPE ližės rinkinį (katalogo Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Neužbaigus naviko ploto pašalinimo (iškrapštymas) nuo stiklelio, norint paruošti FFPE lizatą, gali nepakakti medžiagos tyrimui, todėl naudojant „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimą gali būti didesnis nei tikėtasi neapibrėžtas / netinkamas rodiklis.
- Neatidarykite „Xpert Breast Cancer STRAT4“ užtaiso dangtelio, išskyrus tuos atvejus, kai dedate paruošto FFPE lizato.
- Nenaudokite kasetės, kuri buvo numesta išėjus ją iš pakuotės.
- Nekratykite kasetės. Pakračius arba numetus kasetę atidarius kasetės dangtelį, rezultatai gali būti netinkami.
- Nenaudokite kasetės su pažeistu reakcijų mėgintuvėliu.
- Kiekviena vienkartinio naudojimo „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimo kasetė naudojama vienam tyrimui apdoroti. Nenaudokite pakartotinai panaudotų kasečių.
- Nenaudokite kasetės, jei ji atrodo drėgna arba atrodo, kad dangtelio tarpiklis buvo pažeistas.
- Nedėkite mėginio ID žymens ant kasetės dangtelio ar brūkšninio kodo žymens.
- Norint išvengti pacientų mėginių arba reagentų užteršimo tarp mėginių ruošimo, rekomenduojama naudoti gerą laboratorinę praktiką ir keisti pirštines.
- Pasitarkite su savo įstaigos aplinkos atliekų tvarkymo darbuotojais dėl tinkamo panaudotų kasečių ir nepanaudotų reagentų šalinimo. Patikrinkite valstijos, teritorinius arba vietas įstatymus, nes jie gali skirtis nuo valstybinių šalinimo taisyklių. Šios medžiagos gali pasižymėti pavojingų atliekų savybėmis, kurias reikia šalinti specifinėmis sąlygomis. Institucijos turėtų patikrinti savo pavojingų atliekų šalinimo reikalavimus.

## 10 Cheminiai pavojai<sup>16,17</sup>

Pagal visuotinai suderintą klasifikavimo ir ženklavimo sistemą (GHS) ši medžiaga nėra laikoma pavojinga.

## 11 Mėginių paėmimas, gabenimas ir laikymas

- Naudokite tik su FFPE mėginiais, apdorotais naudojant „Xpert FFPE Lysis Kit“ (katalogo Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Ruošdami FFPE audinį, vadovaukitės ASCO/CAP<sup>15</sup> gairėmis.
- FFPE lizatą reikia paruošti iš FFPE naviko bloko, turinčio didžiausią gyvybingos krūties karcinomos plotą (mažiausiai 30 % naviko ląstelingumo), o prieš atliekant tyrimą „Xpert“ STRAT4 krūties vėžio tyrimą, rankiniu būdu reikia atlikti makrodisekciją. Jei naviko mėginiai yra mažesni nei 10 mm<sup>2</sup>, o navikas yra mažesnis nei 30 %, norint patvirtinti rezultatus, gali prireikti koncentruotos lizato procedūros arba daugiau nei vieno 4-5 μm pjūvio.
- FFPE lizatą reikia transportuoti į laboratoriją 2–8 °C temperatūroje.
- Prieš tiriant su „Xpert Breast Cancer STRAT4“, FFPE lizatas yra stabilus iki 1 savaitės 2–8 °C temperatūroje arba 4 savaites esant ≤–20 °C temperatūrai. Ilgalaikiam laikymui laikyti –80 °C temperatūroje. Rekomenduojama užšaldyti-atšildyti ne daugiau kaip 1. Atšildykite FFPE lizatą iki kambario temperatūros ir prieš naudodami 15 sekundžių pamaišykite.

## 12 Procedūra

---

**Svarbi informacija** Norint naudoti „Xpert Breast Cancer STRAT4“ kasetę, reikia paruošti lizatą naudojant „Xpert“ FFPE ližės rinkinį (katalogas Nr. GXFFPE-LYSIS-CE-10).

---

**Svarbi informacija** Pridėjus paruoštą mėginį į kasetę, analizę reikia pradėti per 30 minučių.

---

## 12.1 FFPE lizato paruošimas

Paruoškite FFPE lizatą pagal FFPE lizės rinkinio naudojimo instrukcijas.

## 12.2 Kasetės paruošimas

1. Išimkite kasetę iš kartoninės pakuotės.
2. Paruoštą FFPE lizatą prieš vartojimą maišykite 15 sekundžių.
3. Atidarykite kasetės dangtelį.
4. Pipete perpilkite 520 µl FFPE lizato į kasetės mėginio kamerą. (Pastaba. Gali būti nedidelis nuosėdų kiekis, kuris neturi įtakos tyrimo rezultatams).

Likusį FFPE lizatą laikykite 2–8 ° C arba  $\leq -20$  ° C temperatūroje, jei atliekamas pakartotinis tyrimas.



pav. 1. „Xpert Breast Cancer STRAT4“ kasetė (vaizdas iš viršaus)

5. Uždarykite kasetės dangtelį. Įsitinkite, kad dangtelis tvirtai užsifiksuoja.

## 12.3 Tyrimo pradžia

**Svarbi informacija** Prieš pradėdami tyrimą, įsitinkite, kad į programinę įrangą yra importuotas „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimo apibrėžimo failas (TAF).

Šiame skyriuje pateikiami numatytieji „GeneXpert“ sistemos naudojimo veiksmai. Išsamias instrukcijas žr. „GeneXpert Dx“ sistemos operatoriaus vadove arba „GeneXpert Infinity“ sistemos operatoriaus vadove, priklausomai nuo naudojamo prietaiso.

**Pastaba** Atlikti veiksmai gali būti skirtingi, jei sistemos administratorius pakeitė numatytąją sistemos darbo eigą.

1. Įjunkite „GeneXpert“ prietaisą:
  - Jei naudojate „GeneXpert Dx“ prietaisą, pirmiausia įjunkite prietaisą, tada įjunkite kompiuterį. Programinė įranga „GeneXpert“ bus paleista automatiškai arba gali reikėti dukart spustelėti programinės įrangos „GeneXpert Dx“ piktogramą Windows® darbalaukyje.
  - arba
  - Jeigu naudojate prietaisą „GeneXpert Infinity“, įjunkite prietaisą. Programinė įranga „Xpertise“ bus paleista automatiškai arba gali reikėti dukart spustelėti programinės įrangos „Xpertise“ piktogramą „Windows“ darbalaukyje.
2. Prisijunkite prie prietaiso sistemos „GeneXpert“ programinės įrangos naudodami savo vartotojo vardą ir slaptažodį. „GeneXpert“ sistemos lange spustelėkite „Sukurti tyrimą“ („Create Test“). **Tyrimo kūrimas (Create Test)** („GeneXpert Dx“) arba spustelėkite **Užsakymai** ir **Tyrimų užsakymai** („Infinity“). Atsidarys langas „Sukurti tyrimą“ („Create Test“).
3. Nuskaitykite arba įveskite mėginio ID. Jeigu įvedate mėginio ID, įsitinkite, kad mėginio ID įvestas teisingai. Mėginio ID susietas su tyrimo rezultatais ir rodomas lange „Peržiūrėti rezultatus“ ir visose ataskaitose. Pasirodys dialogo langas „Nuskaityti kasetę“ (Scan Cartridge).

4. Nuskaitykite brūkšninį kodą „Xpert Breast Cancer STRAT4“ kasetėje. Pasirodo langas „Sukurti tyrimą“ („Create Test“). Naudojant brūkšninio kodo informaciją, programinė įranga automatiškai užpildo šių laukelių langelius: „Pasirinkti tyrimą“ (Select Assay), „Reagento partijos ID“ (Reagent Lot ID), „Kasetės SN“ (Cartridge SN).
5. Spustelėkite **Pradėti tyrimą (Start Test)** („GeneXpert Dx“) arba **Siųsti (Submit)** („Infinity“). Prireikus įveskite slaptažodį.
6. Prietaisui GeneXpert Dx:
  - a) Atidarykite prietaiso modulio dureles mirksint žaliai lemputei ir įdėkite kasetę.
  - b) Uždarykite dureles. Tyrimas prasideda ir žalia lemputė nustoja mirksėti. Baigus tyrimą, lemputė išsijungia.
  - c) Prieš atidarydami modulio dureles, palaukite, kol sistema atleis durų užraktą. Išimkite kasetę.
  - d) Panaudotas kasetes išmeskite į atitinkamą atliekų konteinerį pagal Jūsų įstaigos standartinę praktiką. Žr. Skirsnis 9.arba

Naudojant sistemą GeneXpert Infinity, padėkite kasetę ant konvejerio juostos. Kasetė bus automatiškai įkelta, tyrimas bus vykdomas ir panaudota kasetė bus dedama į atliekų konteinerį.

## 13 Rezultatų peržiūra ir spausdinimas

Šiame skyriuje pateikiami pagrindiniai rezultatų peržiūros ir spausdinimo veiksmai. Išsamias instrukcijas, kaip peržiūrėti ir atsispausdinti rezultatus žr. „GeneXpert Dx“ sistemos operatoriaus vadove arba „GeneXpert Infinity“ sistemos operatoriaus vadove, atsižvelgiant į naudojamą prietaiso modelį.

1. Spustelėkite **piktogramą „Peržiūrėti rezultatus“ (View Results)** rezultatams peržiūrėti.
2. Baigę tyrimą, spustelėkite **mygtuką „Ataskaita“ (Report)** lange „Peržiūrėti rezultatus“ („View Results“) PDF ataskaitos failui peržiūrėti ir (arba) sugeneruoti.

### Pastaba

Jeigu ataskaitai generuoti naudojate „ONCore“ programinę įrangą, instrukcijas, kaip sukurti ataskaitą, ieškokite „GeneXpert ONCore“ programinės įrangos vartotojo vadove, esančiame „ONCore“ vartotojo vadovo kompaktiniame diske. Taip pat skaitykite ONCore ataskaitos instrukcijas, esančias „Xpert Breast Cancer STRAT4“ kompaktiniame diske, instrukcijas, kaip interpretuoti „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimo ONCore ataskaitą.

## 14 Kokybės kontrolė

Kiekviename tyrime yra etaloninio geno kontrolė (*CYFIP1*) ir zondo tikrinimo kontrolė (PCC).

- **CYFIP1 kontrolė:** Šis etaloninis genas naudojamas *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, ir *MKI67* ekspresijos lygiams normalizuoti. Jis taip pat naudojamas kaip mėginio adekvatumo kontrolė (angl. Sample Adequacy Control, SAC), užtikrinant, kad mėginyje būtų pakankamai RNR. Mažiausias *CYFIP1* signalas reikalingas tinkamam tyrimo rezultatui. *CYFIP1* signalas, mažesnis už mažiausią kiekį, arba neigiamas signalas rodo, kad mėginyje nėra pakankamai RNR.
- **CYFIP1 pakaitinis:** Tai yra pasikartojantis *CYFIP1* valdiklis, naudojamas algoritme, kai PGR arba *MKI67* delta ciklo slenkstis (dCt) yra žemesnis už tyrimo ribinę nuostatą. Šiems tikslams reikalingas papildomas minimalus *CYFIP1* pakaitinis signalas, kad būtų užtikrintas galiojantis tyrimo rezultatas.
- **Zondo tikrinimo kontrolė (ZTK):** Prieš pradėdant PGR, prietaisų sistema „GeneXpert“ matuoja fluorescencijos signalą iš zondų, kad būtų galima stebėti granulių rehidraciją, reakcijos vamzdelio užpildymą, zondo vientisumą ir dažų stabilumą. PCC tinkamas, jei atitinka priėmimo kriterijus.
- **Išorinės kontrolės (nepridedami):** Išorinė kontrolė gali būti naudojama pagal vietos, valstijos ir federalines akreditavimo organizacijos reikalavimus, jei taikoma.

## 15 Rezultatų interpretavimas

Rezultatus prietaisų sistema „GeneXpert“ interpretuoja automatiškai pagal išmatuotus fluorescencinius signalus ir įdėtuosius skaičiavimo algoritmus. Jie aiškiai rodomi lange „Peržiūrėti rezultatus“ (View Results) skirtukuose „Tyrimo rezultatai“ (Test Results) ir „Analitės rezultatas“ (Analyte Result). Tyrimo rezultatai ir analitės rezultatai taip pat rodomi tyrimų ataskaitoje. Galimi rezultatai rodomi lentelė 1 ir lentelė 2.



lentelė 1. Visi galimi „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimo rezultatai

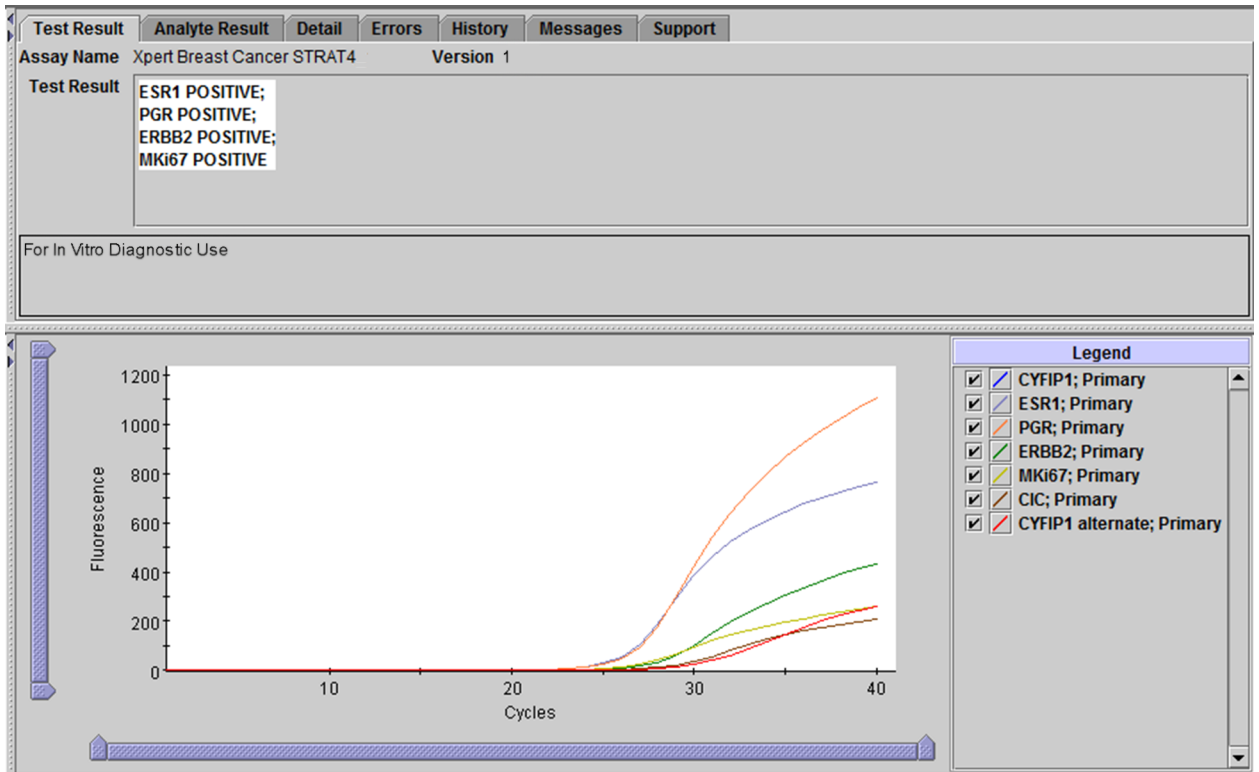
Rezultatas parodytas	CYFIP1	CYFIP1 pakaitinis	CIC
<i>ESR1</i> TEIGIAMAS (POSITIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>ESR1</i> NEIGIAMAS (NEGATIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>PGR</i> TEIGIAMAS (POSITIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>PGR</i> NEIGIAMAS (POSITIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG.	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>ERBB2</i> TEIGIAMAS (POSITIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>ERBB2</i> NEIGIAMAS (NEGATIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>MKi67</i> TEIGIAMAS (POSITIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>MKi67</i> NEIGIAMAS (NEGATIVE)	TINKAMAS (PASS)	TEIG.	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>PGR</i> NEAPIBRĖŽTAS (INDETERMINATE)	TINKAMAS (PASS)	NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
<i>MKi67</i> NEAPIBRĖŽTAS (INDETERMINATE)	TINKAMAS (PASS)	NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
PAKARTOTI TYRIMĄ (REPEAT TEST)	TINKAMAS (PASS)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)	NEIG. (NEG)
NEGALIOJANTĮ (INVALID)	NETINKAMAS (FAIL)	NEIG. (NEG)	TEIG. (POS) arba NEIG. (NEG)
KLAIDA (ERROR)	REZULTATO NĖRA (NO RESULT)	REZULTATO NĖRA (NO RESULT)	REZULTATO NĖRA (NO RESULT)
REZULTATO NĖRA (NO RESULT)	REZULTATO NĖRA (NO RESULT)	REZULTATO NĖRA (NO RESULT)	REZULTATO NĖRA (NO RESULT)

lentelė 2. „Xpert Breast Cancer STRAT4“ reprezentatyvūs rezultatai ir aiškinimas

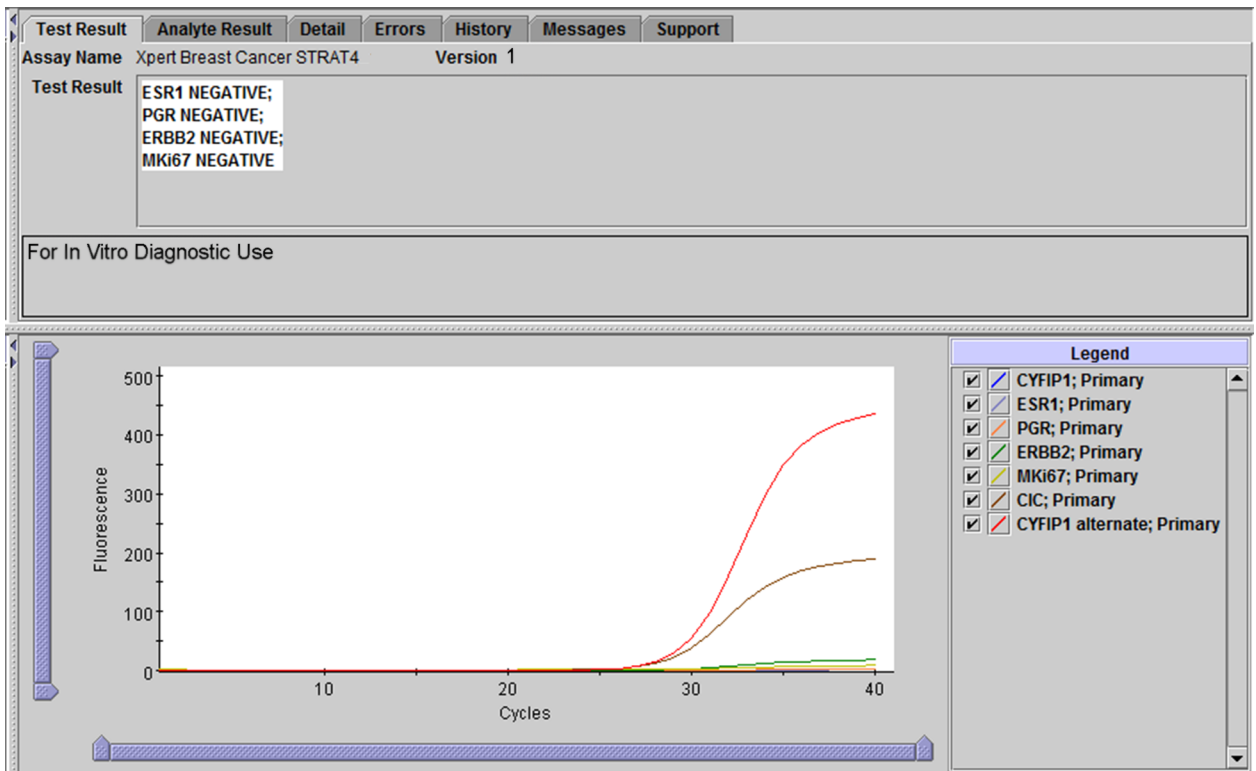
Rezultatas	Interpretavimas
<p><b>ESR1 TEIGIAMAS (POSITIVE)</b></p> <p>Žr. pav. 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1</i> mRNR transkripcija yra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) viršija ribinę nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenkščio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>PGR TEIGIAMAS (POSITIVE)</b></p> <p>Žr. pav. 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i> mRNR transkripcija yra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) viršija ribinę nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> mRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenkščio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>ERBB2 TEIGIAMAS (POSITIVE)</b></p> <p>Žr. pav. 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ERBB2</i> mRNR transkripcija yra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) viršija ribinę nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenkščio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>MKi67 TEIGIAMAS (POSITIVE)</b></p> <p>Žr. pav. 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKi67</i> mRNR transkripcija yra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) viršija ribinę nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenkščio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>ESR1 NEIGIAMAS (NEGATIVE)</b></p> <p>Žr. pav. 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1</i> mRNR transkripcija nėra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) viršija ribinę nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenkščio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>PGR NEIGIAMAS (NEGATIVE)</b></p> <p>Žr. pav. 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i> mRNR transkripcija nėra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) viršija ribinę nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenkščio nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> pakaitinis – POS; <i>CYFIP1</i> ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenkščio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>

Rezultatas	Interpretavimas
<p><b>ERBB2 NEIGIAMAS (NEGATIVE)</b> Žr. pav. 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ERBB2</i> mRNR transkripcija nėra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) yra žemiau ribinės nuostatos.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenksčio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>MKi67 NEIGIAMAS (NEGATIVE)</b> Žr. pav. 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKi67</i> mRNR transkripcija nėra per daug išreikšta ir jos delta ciklo slenkstis (angl. delta cycle threshold, dCt) viršija ribinę nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta mRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenksčio nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> pakaitinis – POS; <i>CYFIP1</i> ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenksčio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>PGR neapibrėžtas</b> Žr. pav. 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PGR</i> mRNR išraiškos lygio negalima nustatyti dėl to, kad mėginyje nėra pakankamai medžiagos. Pakartokite tyrimą naudodami labiau koncentruotą lizatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenksčio nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> pakaitinis – NEIG. (NEG); <i>CYFIP1</i> ciklo slenkstis (Ct) nebuvo tinkamame diapazone arba galutinis taškas buvo žemesnis už slenksčio nuostatą, būtiną PGR būsenai nustatyti.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>MKi67 neapibrėžtas</b> Žr. pav. 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>MKi67</i> mRNR išraiškos lygio negalima nustatyti dėl to, kad mėginyje nėra pakankamai medžiagos. Pakartokite tyrimą naudodami labiau koncentruotą lizatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta mRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenksčio nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> pakaitinis – NEIG. (NEG); <i>CYFIP1</i> ciklo slenkstis (Ct) nebuvo tinkamame diapazone arba galutinis taškas buvo žemesnis už slenksčio nuostatą, būtiną MKi67 būsenai nustatyti.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>

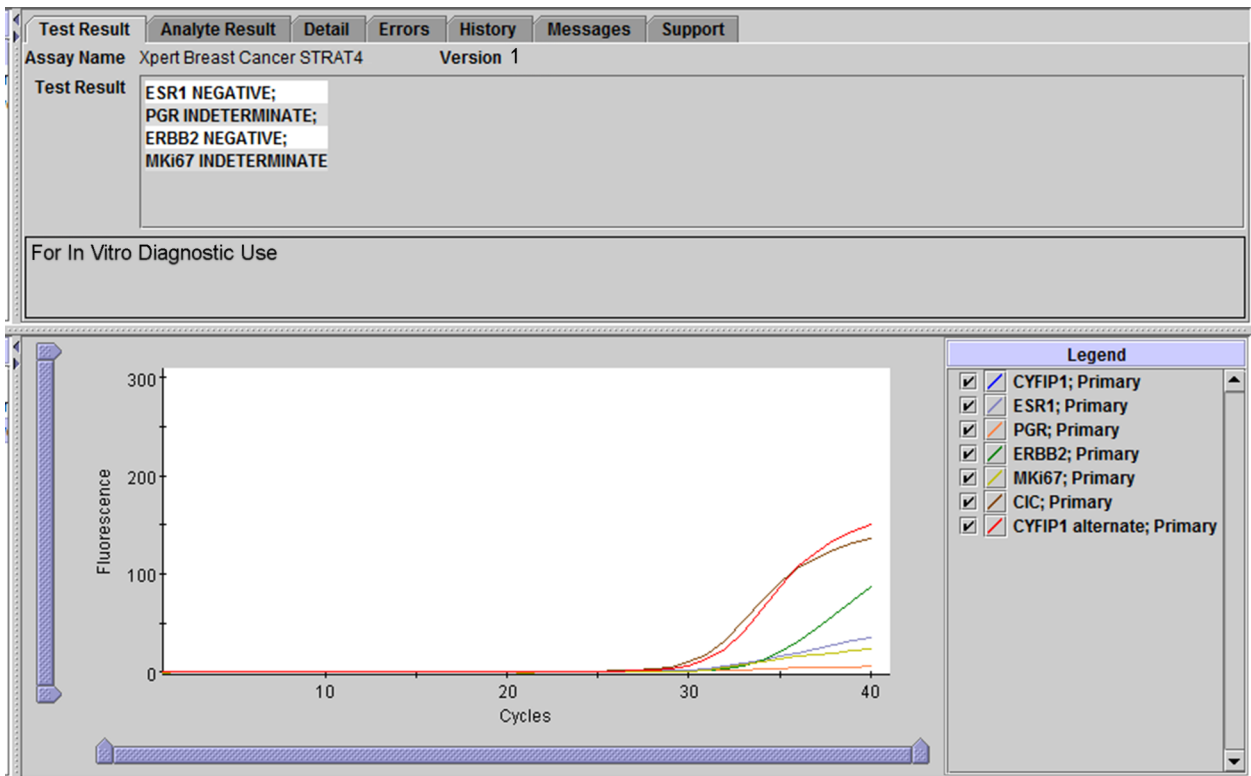
Rezultatas	Interpretavimas
<p><b>PAKARTOTI TYRIMĄ (REPEAT TEST)</b></p> <p>Žr. pav. 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNR išraiškos lygių nustatyti negalima. Pakartokite tyrimą naudodami užlaikyto FFPE mėginio lizato alikvotinę dalį.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – TINKAMAS (PASS); <i>CYFIP1</i> aptikta <i>CYFIP1</i> iRNR transkripcija, kurios ciklo slenkstis (angl. cycle threshold, Ct) yra tinkamame diapazone ir galiniame taške, viršijančiame slenksčio nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> pakaitinis – TEIG. (POS) /NEIG. (NEG); <i>CYFIP1</i> aptikta mRNR transkripcija. Transkripcija gali turėti arba neturėti ciklo ribos (Ct) galiojančiame diapazone ir baigties taške, viršijančiame slenksčio nuostatą.</li> <li>• CIC – NEIG (NEG); vidinės kontrolės ciklo slenkstis (Ct) yra už galiojančio diapazono ribų.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>NEGALIOJANTĮ (INVALID)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NETINKAMAS (INVALID) – <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNR išraiškos lygių negalima nustatyti dėl to, kad mėginyje nėra pakankamai medžiagos. Pakartokite tyrimą naudodami labiau koncentruotą lizatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> – NETINKAMAS (FAIL); <i>CYFIP1</i> ciklo slenkstis (Ct) nebuvo tinkamame diapazone arba galutinis taškas buvo žemesnis už slenksčio nuostatą.</li> <li>• <i>CYFIP1</i> pakaitinis – NEIG (NEG); <i>CYFIP1</i> ciklo slenkstis (Ct) nebuvo tinkamame diapazone arba galutinis taškas buvo žemesnis už slenksčio nuostatą.</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS); visi zondo patikrų rezultatai teigiami.</li> </ul>
<p><b>KLAIDA (ERROR)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNR išraiškos lygių nustatyti negalima. Pakartokite tyrimą naudodami užlaikyto FFPE mėginio lizato alikvotinę dalį.</li> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – REZULTATO NĖRA (NO RESULT)</li> <li>• <i>CYFIP1/CYFIP1</i> pakaitinis – REZULTATO NĖRA (NO RESULT)</li> <li>• Zondo patikrinimas – TINKAMAS (PASS)*/NETINKAMAS (FAIL); visi arba vienas iš zondo patikrinimo rezultatų neigiami.</li> </ul> <p style="text-align: center;">* Jei zondo patikrinimas teigiamas, paklaida atsiranda dėl maksimalaus slėgio ribos, viršijančios leistiną diapazoną, kreivės pritaikymo paklaidos arba dėl sistemos komponento gedimo.</p>
<p><b>REZULTATO NĖRA (NO RESULT)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNR išraiškos lygių nustatyti negalima. Surinkta nepakankama duomenų tyrimo rezultatui gauti. Pavyzdžiui, taip gali atsitikti operatoriui sustabdžius vykstantį tyrimą. Pakartokite tyrimą naudodami užlaikyto FFPE mėginio lizatą.</li> <li>• <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – REZULTATO NĖRA (NO RESULT)</li> <li>• <i>CYFIP1/CYFIP1</i> pakaitinis – REZULTATO NĖRA (NO RESULT)</li> <li>• Zondo patikrinimas – NA (netaikoma)</li> </ul>



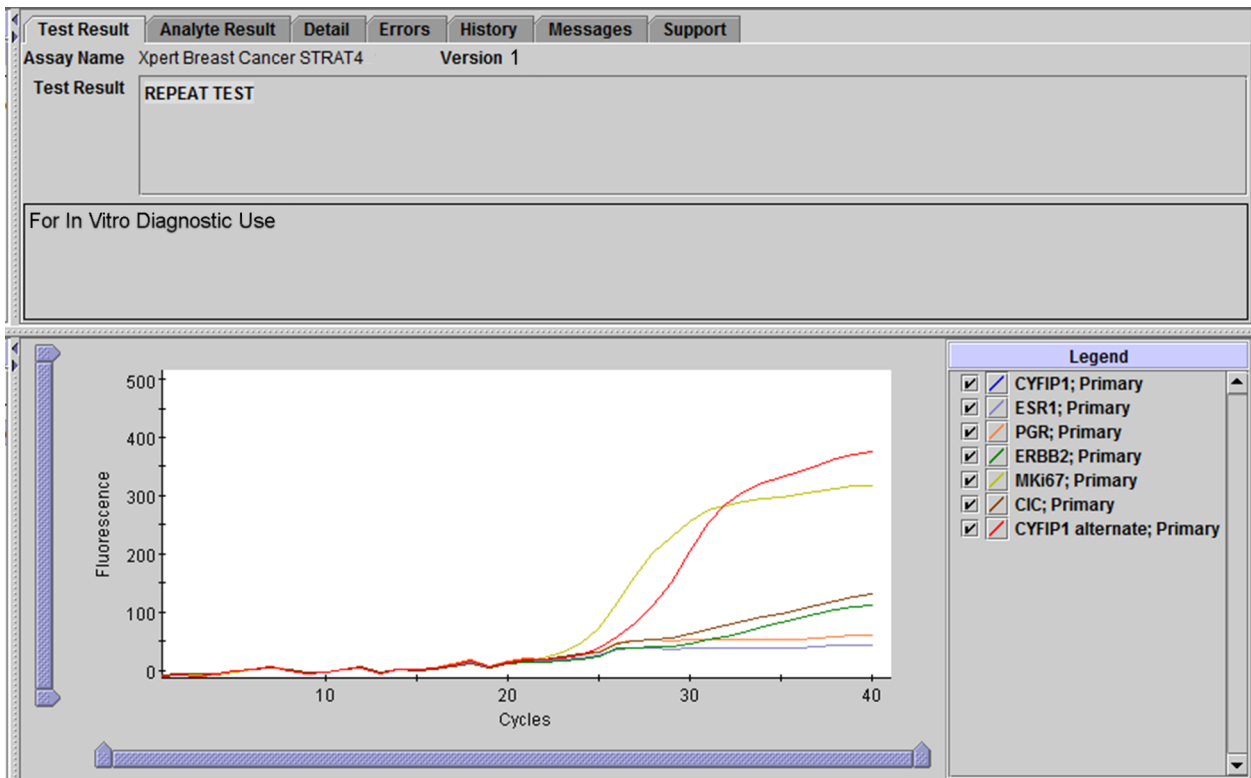
pav. 2. „GeneXpert Dx“ rezultatų langas: ESR1/PGR/ERBB2/MKI67 TEIGIAMAS (POSITIVE)



pav. 3. „GeneXpert Dx“ rezultatų langas: ESR1/PGR/ERBB2/MKI67 NEIGIAMAS (NEGATIVE)



pav. 4. „GeneXpert Dx“ rezultatų langas: PGR/MKi67 NEAPIBRĖŽTAS (INDETERMINATE)



pav. 5. „GeneXpert Dx“ rezultatų langas: PAKARTOTI TYRIMĄ (REPEAT TEST)

## 16 Priežastys pakartoti tyrimą

Pakartokite tyrimą naudodami naują kasetę (nenaudokite kasetės iš naujo).

- Rezultatas **PAKARTOTI TYRIMĄ (REPEAT TEST)** rodo, kad vidinė kontrolė nepavyko. Mėginys nebuvo tinkamai apdorotas. Tokiu atveju pakartokite bandymą naudodami naują 520 µL to paties FFPE lizato alikvotą.
- Rezultatas **NETINKAMAS (INVALID)** rodo, kad valdymo etaloninė kontrolė nepavyko. Mėginys nebuvo tinkamai apdorotas, PGR buvo slopinamas arba RNR kokybė auglyje, prie kurios buvo prieinama, nepakankama. Tokiu atveju pakartokite tyrimą su koncentruotesniu FFPE lizatu pagal FFPE lizės rinkinio naudojimosi instrukcijas.
- Rezultatas **KLAIDA (ERROR)** rodo, kad zondo tikrinimo kontrolė nepavyko ir bandymas buvo nutrauktas galbūt dėl netinkamai užpildyto reakcijos mėgintuvėlio, buvo nustatyta reagento zondo vientisumo problema, nes buvo viršytos maksimalios slėgio ribos arba nustatyta vožtuvo padėties nustatymo klaida. Tokiu atveju pakartokite bandymą naudodami naują 520 µL to paties FFPE lizato alikvotą.
- **REZULTATO NĖRA (NO RESULT)** rodo, kad surinkta nepakankamai duomenų. Pavyzdžiui, operatorius sustabdė vykstantį tyrimą arba įvyko maitinimo gedimas. Tokiu atveju pakartokite bandymą naudodami naują 520 µL to paties FFPE lizato alikvotą.
- Jei išorinė kokybės kontrolė neveikia taip, kaip tikėtasi, pakartokite išorinio valdymo tyrimą ir (arba) susisiekite su „Cepheid“ dėl pagalbos.

## 17 Apribojimai

- Šių procedūrų pakeitimai gali pakeisti tyrimo veiksmingumą. Tyrimo „Xpert Breast Cancer STRAT4“ rezultatai turėtų būti aiškinami atsižvelgiant į kitus laboratorinius ir klinikinius duomenis, kuriuos turi gydytojas.
- „Xpert Breast Cancer STRAT4“ veikimas buvo patvirtintas naudojant šiose naudojimo instrukcijose pateiktomis procedūromis ir naudojant FFPE mėginius, kurių amžius buvo nuo penkerių iki dešimties metų.
- „Xpert Breast Cancer STRAT4“ atlikimas buvo patvirtintas taikant tik šiose naudojimo instrukcijose pateiktas procedūras.
- Klaidingi tyrimo rezultatai gali kilti dėl netinkamo mėginių paėmimo, tvarkymo, laikymo ar sumaišymo. Norint išvengti klaidingų rezultatų, būtina atidžiai laikytis šiose naudojimo instrukcijose pateiktų instrukcijų.
- Jaunesnių nei 25 metų pacientų veiklos charakteristikos nebuvo nustatytos.
- Mutacijos ar polimorfizmai pradmenyje ar zondą rišančiuose regionuose gali sukelti klaidingus, bet patikimus *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, ir *MKi67* rezultatus.

## 18 Veiksmingumo charakteristikos

### 18.1 Klinikiniai rezultatai

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimo charakteristikos buvo įvertintos, palyginti su ERC, ER, PR, HER2 ir Ki67 IHC rezultatais ir HER2 genų amplifikacijos fluorescencijos *in situ* hibridizacija (angl. fluorescence in situ hybridization, FISH) JAV ir ES centruose. Iš pradžių į šį tyrimą buvo įtrauktas 211 nenustatytų FFPE likusių pirminio invazinio krūties vėžio naviko mėginių iš JAV ir ES. 10 mėginių buvo pašalinti dėl nepakankamo navikų kiekio tyrimui, o vienas egzempliorius buvo pašalintas dėl atsiimto sutikimo. Taigi į duomenų analizę buvo galima įtraukti iš viso 200 mėginių. Kiekvienam FFPE mėginiui buvo paruoštos kelios skaidrės, skirtos „Xpert“ tyrimams atlikti; IHC tyrimams atlikti ER, PR, HER2 ir Ki67; ir FISH HER2 geno amplifikacijos tyrimams.

Apskritai, „Xpert Breast Cancer STRAT4“ pateikė pagrįstus rezultatus, kai pirmą kartą bandyta iširti 99,5 % (199/200) tyrimo mėginių. Vienam mėginiui, kurio rezultatas iš pradžių buvo nenustatytas (**KLAIDA (ERROR)**, **NEGALIOJANTIS (INVALID)** arba **REZULTATO NĖRA (NO RESULT)**), rezultatas buvo nustatytas po vieno pakartotinio tyrimo. Bendras analizės pasisekimo lygis buvo 100,0 % (200/200).

Iš 200 mėginių, kurių „Xpert“ tyrimo rezultatai buvo tinkami, *ESR1* ir *ERBB2* 100 % laiko suteikė tinkamą teigiamą arba neigiamą tyrimo rezultatą (200/200). *PGR* ir *MKi67* atveju „Xpert“ pateikė pagrįstą teigiamą arba neigiamą tyrimo rezultatą atitinkamai 98,5 % (197/200) ir 97,0 % (194/200) atveju. 7 mėginiai su „Xpert“ neapibrėžtais *PGR* ir (arba) *MKi67* rezultatais buvo pakartotinai iširti naudojant koncentruoto FFPE lizato metodą. Originalūs (pirmojo bandymo) ir pakartotinio tyrimo rezultatai rodomi lentelė 3.

Visam duomenų rinkiniui, įskaitant pakartotinio tyrimo rezultatus, „Xpert“ krūties vėžys STRAT4 parodė teigiamą procentinį susitarimą (TPS) – 97,2 %, neigiamą procentinį susitarimą (NPS) – 95,0 % ir bendrą procento susitarimą (BPS) – 97,0 %. *ESR1*, palyginti su IHC;<sup>18</sup>TPS 88,4 %, NPS 90,7 % ir BPS 88,9 % *PGR*, palyginti su IHC;<sup>18</sup> 100,0%, NPS

92,4 %, o BPS – 93,3 % ERBB2, palyginti su IHC;<sup>19</sup> ir TPS 100 %, NPA 92,0 % ir BPS 93,3 % ERBB2, palyginti su HER2 FISH.<sup>19</sup> MKi67 TPS 88,8 %, NPA 100 % ir BPS 90,7 %, IHC slenkstį nustatant >20 % teigiamam ir <10 % neigiamam. Tarpiniai MKi67 IHC mėginiai (10–20 % riba, imtinai) nebuvo įtraukti į analizę. Kiekvieno taikinio bendras TPS, NPS ir BPS parodytas lentelė 3.

**lentelė 3. Klinikiniai rezultatai**

Palyginimas	Duomenų rinkinys <sup>a</sup>	Iš viso (n) <sup>b</sup>	TPS	95 % PI	NPS	95 % PI	BPS	95 % PI
ESR1/ER „Xpert“ ir IHC	Pirminis	199	97,2 % (174/179)	93,6-98,8	100 % (20/20)	83,9-100	97,5 % (194/199)	94,3-98,9
	Pakartotinis tyrimas	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“ ir IHC	Pirminis	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
	Pakartotinis tyrimas	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“ ir IHC	Pirminis	180	100 % (22/22)	85,1-100	92,4 % (146/158)	87,2-95,6	93,3 % (168/180)	88,7-96,1
	Pakartotinis tyrimas	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“ ir FISH	Pirminis	178	100 % (28/28)	87,9-100	92,0 % (138/150)	86,5-95,4	93,3 % (166/178)	88,6-96,1
	Pakartotinis tyrimas	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“ ir IHC + FISH	Pirminis	197	100 % (27/27)	87,5-100	91,2 % (155/170)	86,0-94,6	92,4 % (182/197)	87,8-95,3
	Pakartotinis tyrimas	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“ ir IHC	Pirminis	148	88,7 % (110/124)	81,9-93,2	100 % (24/24)	86,2-100	90,5 % (134/148)	84,7-94,3
	Pakartotinis tyrimas	151	88,8 % (111/125)	82,1-93,2	100 % (26/26)	87,1-100	90,7 % (137/151)	85,0-94,4

<sup>a</sup> Originalas = 1X lizatas pagal instrukcijas, pateiktas naudojimo instrukcijoje; Pakartotinis = pakartotinio 4X koncentruoto lizato rezultatas tais atvejais, kai pirminio mėginio (1X lizatas) PGR ir (arba) MKi67 rezultatas buvo neapibrėžtas.

<sup>b</sup> Įtraukti mėginiai su nenustatytais ar neapibrėžtais „Xpert“ rezultatais, mėginiai su abejotinais ar tarpiniais IHC rezultatais, mėginiai, kurių IHC netinkamas ir FISH netinkamas.

## 19 Analitinis veiksmingumas

### 19.1 Analitinis veiksmingumas / Mažiausia analizės įvestis

Minimali analizės įvestis buvo nustatyta įvertinus maksimalų CYFIP1 Ct (etaloninį geną), kuris tiksliai nustato mėginio įvestį, reikalingą patikimam analizės rezultatui atlikti. Šis mėginio įvedimas užtikrina, kad daugumos tirtų klinikinių FFPE mėginių gauti rezultatai yra teisingi. Mėginiai, kurių CYFIP1 Ct vertė yra didesnė nei leidžiama, sukurs **NEGALIOJANTĮ (INVALID)** rezultatą.

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimo analitinis jautrumas / minimali analizės įvestis, apibrėžta kaip maksimalus CYFIP1 Ct, kurio rezultatai yra  $\geq 95$  % pagrįstų rezultatų, buvo nustatytas naudojant FFPE klinikinių mėginių lizatų praskiedimus, kad būtų iššaukta CYFIP1 Ct. Norint įvertinti CYFIP1 Ct jautrumą, FFPE klinikinio mėginio lizatas buvo serijiniu būdu praskiestas ir tiriamas N=20 pakartojimų per praskiedimo lygį 3 dienas, kol galiojo  $\leq 95$  % tyrimo rezultatų. Skiedimo lygiuose buvo vienas mėginys, kurio numatyta mažiausia analizės vertė, du lygiai žemiau ir du lygiai aukščiau. Tyrimai buvo atlikti su dviem „Xpert Breast Cancer STRAT4“ kasečių partijomis.

Prieš pradėdant tyrimą, tuščiojo tyrimo riba buvo atlikta naudojant N=60 pakartojimų, naudojant dvi nepriklausomas „Xpert Breast Cancer STRAT4“ kasečių partijas. Tuščio mėginio ribą sudarė tuščiasis parafino skyrius (be audinio mėginio), o visi tyrimo rezultatai parodė NETINKAMAS ( **NEGALIOJANTĮ (INVALID)** ) laukiamus rezultatus. Klinikinių FFPE audinių



mėginių serijiniai praskiedimai esant 1/1000 davė 20/20 galiojančių CYFIP1 Cts, kurių vidutinis Ct = 33,4 ir 0,6 SD iš „Xpert Breast Cancer STRAT4“ 1 partijos ir vidutinis Ct = 33,6 ir 0,5 SD iš 2 partijos. Kiti skiedimai su vėlesnėmis CYFIP1 Ct reikšmėmis neatitiko tyrimui reikalingų  $\geq 95\%$  galiojančių rezultatų. lentelė 4 apibendrina galiojančių tyrimų skaičių kiekvienu serijos praskiesto mėginio įvesties lygiu kaip santykinį praskiedimą arba kaip vidutinį CYFIP1 Ct. Analitinis jautrumas naudojant dvi „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimo kasečių partijas parodė mažiausią analizės įvesties poreikį, kai CYFIP1 Ct = 33,4. Ši vertė kartu su tyrimo kintamumu leistų nustatyti viršutinę CYFIP1 Ct = 35 ribą „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimui.

**lentelė 4. Mažiausia analizės įvestis „Xpert Breast Cancer STRAT4“**

Rinkinio partija	Mėginio įvestis (santykinis skiedimas)	Vidutinis CYFIP1 Ct	SN	N tinkamas vykdymas (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
	NTCA	netinkamas	netinkamas	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
	NTCA	netinkamas	netinkamas	0/20

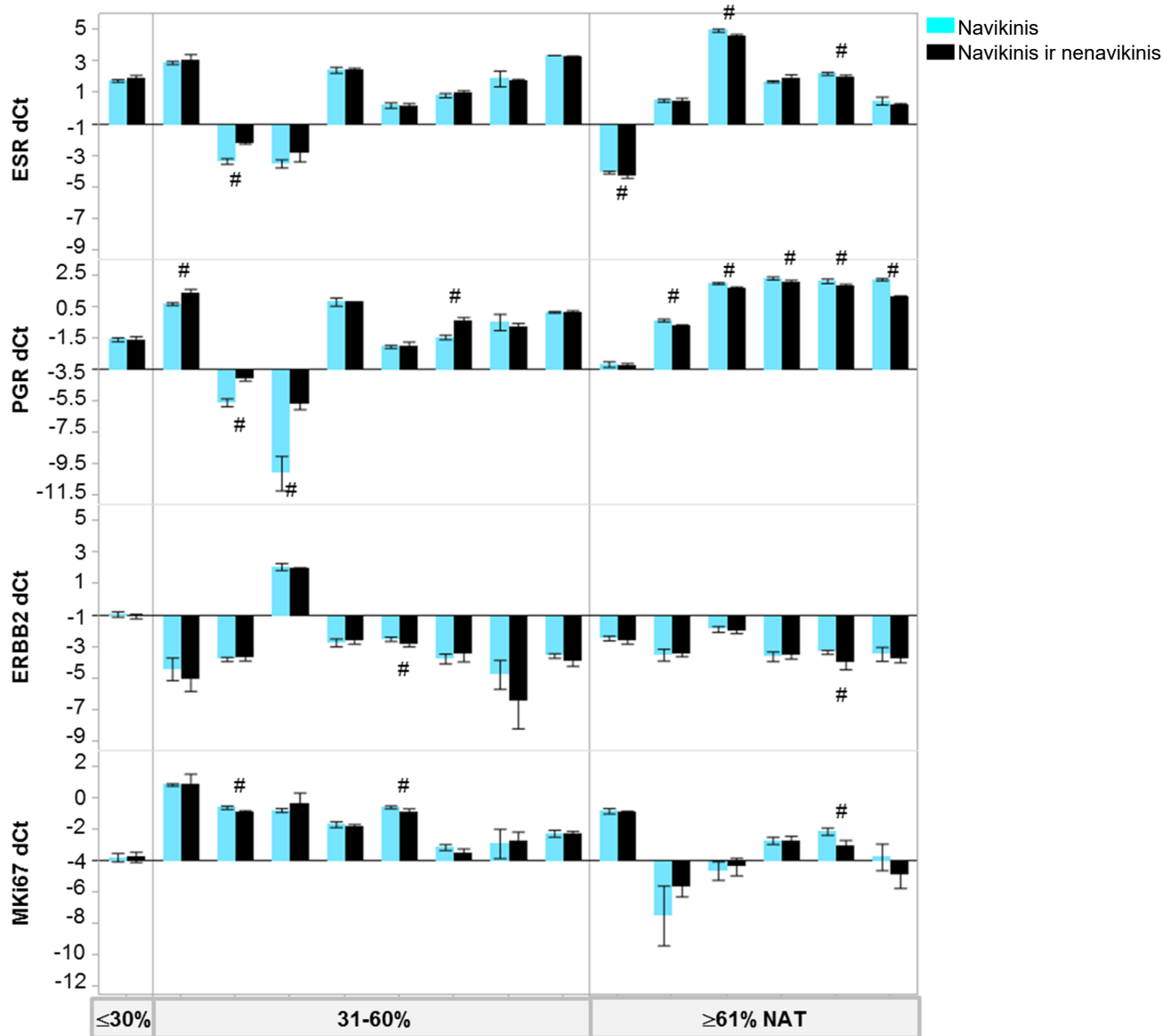
## 19.2 Trikdžių tyrimas

### Gretimas normalus / navikinis audinys

Normalūs gretimi (ne navikiniai) audiniai (angl. Normal Adjacent Tissues, NAT) dažniausiai būna tarp krūties vėžio audinių mėginių kaip teršalai, kurie gali trukdyti nustatyti konkretų taikinį. Atliekant „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimą, gali tekti atlikti makrodisekciją patologiškai patikrintam krūties naviko FFPE srityje, kad būtų sumažintas galimas ne naviko teršalų poveikis tam tikrais atvejais, kaip nustato patologas. Norint įvertinti gretimų normalių / navikinių audinių poveikį, penkiolika (15) FFPE audinių blokų su invazine krūties karcinoma, turinčios 21–98 % aplinkinių NAT, buvo ištirti naudojant „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimą su makrodisekcija ir be jos. „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas buvo atliktas naudojant N = 4 pakartojimus iš to paties lizato vienai būklei. ESR1, PGR, ERBB2 ir MKi67 dCts kiekvienam audinio mėginiui su makrodisekcija (juostos grafikas mėlyna spalva) arba be makrodisekcijos (juostinis grafikas juoda spalva) pirmiausia buvo įvertintas naudojant Vienakryptę ANOVA, siekiant nustatyti NAT statistinius trukdžius. Kliniškai reikšmingas NAT kišimasis buvo laikomas esant tada, kai ddCt (delta-delta Ct) tarp makro ir nemedistruotų mėginių buvo  $>1,0$ , o tyrimo rezultatas pasikeitė. Tyrimo rezultatai apibendrinti pav. 6.

Visų 15 mėginių ESR1, PGR, ERBB2 ir MKi67 dCts buvo sugrupuoti pagal % NAT ( $\leq 30\%$ , 31–60 % arba  $\geq 61\%$ ). Mėlynos ir juodos vertikalių juostų diagramos su SN rodo vidutinius tikslinius dCts iš N=4 FFPE invazinio krūties vėžio bloko su arba be FFPE makrodisekcija. Visi 15 FFPE blokų (N=1 žemiau 30 % NAT, N=8 su 31–60 % NAT ir N=6 virš 60 % NAT) neparodė statistinio gretimų normalių / navikinių audinių trukdžių, remiantis vienfaktorine ANOVA analize, kai p reikšmė  $\geq 0,05$ ; arba nėra klinikinės reikšmės (pažymėta kaip #), jei kiekvieno taikinio delta Ct reikšmių skirtumas tarp makrodisekuotų arba nemedistruotų mėginių buvo  $\leq 1,0$  arba kai tikslinių tyrimų rezultatai (teigiami, neigiami) nepakito.

pav. 6. Gretimi normalūs / navikiniai audinių trikdžiai „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tiksliniam dCt



**DCIS, nekrozinis, hemoraginis audinys**

Norint įvertinti latakinės karcinomos in situ (angl. ductal carcinoma in situ, DCIS), nekrotinių ir hemoraginių audinių poveikį, iš viso 9 FFPE krūties naviko mėginiai (3 FFPE krūties naviko blokai, kuriuose yra 3–61 % DCIS, 3 FFPE blokai, kuriuose yra 10–65 % nekrotinio audinio ir 3 FFPE blokai, kuriuose yra 15–41 % hemoraginio audinio) buvo ištirti naudojant „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimą su makrodisekcija ir be jos. „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas buvo atliktas naudojant N = 4 pakartojimus iš to paties lizato vienai būklei. Nustatyta, kad naudojant „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimą, visos tyrimo sąlygos neturėjo nei statistinio, nei kliniškai reikšmingo poveikio dėl įvairių DCIS, nekrozės ir hemoraginių audinių užteršimų (grafiniai duomenys nepateikti).

**Žmogaus genomo DNR (žgDNR)**

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas naudoja labai specifinius pradmenis ir zondus, kad efektyviai hibridizuotųsi su tikslinėmis ESR1, PGR, ERBB2 ir MKi67 MRN šablonais iš genomo nukleotidų grupės (žmogaus genomo DNR = žgDNR). Norint įvertinti žgDNR poveikį „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimui, 10 FFPE krūties naviko blokų su įvairiu invazinės latakinės karcinomos ląstelių kiekiu buvo makrodisektuoti ir ištirti su arba be 25 ng žgDNR į FFPE mėginio lizatą ir naudojant „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimą pagal N=4 pakartojimus iš to paties lizato vienai būklei. Nustatyta, kad visos tyrimo sąlygos neturi nei statistinio, nei kliniškai reikšmingo žgDNR trukdžių poveikio (grafiniai duomenys neparodyti).

### 19.3 Pernešamas užkrėtimas

Buvo atliktas tyrimas, siekiant parodyti, kad vienkartinės, atskiros „GeneXpert“ kasetės sumažina pernešamą užkrėtimą iš labai didelio teigiamumo mėginių į vėlesnius neigiamus mėginius, paleistus tame pačiame „GeneXpert“ modulyje. Tyrimą sudarė neigiamas mėginys, apdorotas tame pačiame „GeneXpert“ modulyje, iškart po to, kai ESR1 / PGR / ERBB2 / MKi67 mėginys buvo teigiamas. Neigiamą mėginį sudarė *in vitro* transkribuota (angl. *in vitro*-transcribed, IVT) RNR, turinti CYFIP1 transkripciją  $5 \times 10^4$  kopijose, kad būtų užtikrintas referencinio geno taikinio buvimas. Labai teigiamą mėginį sudarė IVT RNR, turinti CYFIP1 transkripciją  $5 \times 10^5$  kopijose, ir IVT RNR, turinčią ESR1, PGR, ERBB2 ir MKi67 transkripcijas  $5 \times 10^6$  kopijose, paruošose kaip FFPE lizatas. Tyrimo schema buvo pakartota 41 kartą, naudojant vieną „GeneXpert“ modulį, iš viso 20 labai teigiamų ir 21 neigiamų mėginių. Visi 20 labai teigiami mėginiai buvo teisingai nurodyti kaip ESR1 / PGR / ERBB2 / MKi67 TEIGIAMI (POSITIVE), o visi 21 neigiami mėginiai buvo teisingai nurodyti kaip ESR1 / PGR / ERBB2 / MKi67 NEIGIAMI (NEGATIVE).

### 19.4 Analizės tikslumas ir atkuriamumas

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ pakartojamumas buvo įvertintas naudojant penkių lizato mėginių panelę.

Trys panelės nariai buvo paruošti pridėdant *in vitro* transkripcijos (IVT) RNR į FFPE lizės buferį, padidintą ~2dCts nuo dCt ribų ESR1 (1 IVT RNR), PGR (2 IVT RNR) ir ERBB2 (3 IVT RNR) ir kurių CYFIP1 Ct vertės yra ~2-3 Cts nuo mažiausios analizės įvesties lygio.

Du panelės nariai (4 klinikiniai FFPE mėginiai ir 5 klinikiniai FFPE mėginiai) buvo sukurti iš sujungtų klinikinių FFPE mėginių FFPE lizės buferyje, kad būtų sukurtos CYFIP1 Ct vertės, esančios netoli mažiausios analizės įvesties, ir kad būtų nustatytos visų taikomų dCt ribinės vertės ataskaitoje ir, kiek įmanoma, šalia tyrimo dCt ribų.

Du operatoriai kiekvienoje iš trijų tyrimo vietų ištyrė dvi penkių mėginių grupes per dieną per šešias tyrimo dienas (penki mėginiai x šešios dienos x du operatoriai x du pakartojimai x trys centrai). Iš viso buvo tiriami 72 mėginių pakartojimai. Kiekviename iš trijų tyrimų centrų buvo naudojamos trys „Xpert Breast Cancer STRAT4“ kasečių partijos. „Xpert Breast Cancer STRAT4“ tyrimas buvo atliktas pagal šiose naudojimo instrukcijose pateiktą procedūrą.

„Xpert Breast Cancer STRAT4“ atkuriamumas buvo įvertintas atsižvelgiant į kiekvienos grupės keturių taikinių dCt. Kiekvienos panelės nario vidurkis, standartinis nuokrypis (SN) ir variacijos koeficientas (VK) tarp centrų, partijų, dienų ir tarp operatorių nurodomi lentelė 5.

lentelė 5. Atkuriamumo duomenų santrauka

Mėginys	Tyrimo kanalas (analitė)	N <sup>a</sup>	Vidutinis dCt	Tarp centro (Between-Site)		Tarp partijos		Tarp dienos		Tarp operatoriaus		Tarp analizės		Iš viso	
				Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)
1-IVT RNA	ESR1	72	0,20	0,00	0,00	0,03	29,30	0,00	0,00	0,00	1,80	0,07	68,90	0,11	0,33
	PGR	72	-0,03	0,00	0,00	0,01	14,70	0,00	2,30	0,00	0,00	0,06	83,00	0,07	0,26
	ERBB2	72	-2,42	0,00	0,00	0,04	27,90	0,02	11,40	0,00	2,60	0,08	58,10	0,13	0,36
	MKi67	70	-2,55	0,00	0,00	0,32	62,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	37,90	0,52	0,72
2-IVT RNA	ESR1	72	-1,03	0,00	1,60	0,01	9,20	0,01	5,50	0,00	0,00	0,10	83,70	0,12	0,35
	PGR	72	-1,26	0,00	0,00	0,01	12,20	0,00	0,00	0,01	10,70	0,04	77,10	0,05	0,23
	ERBB2	72	-3,49	0,01	4,80	0,03	31,60	0,00	0,00	0,00	0,40	0,07	63,20	0,11	0,33
	MKi67	72	-3,53	0,00	0,00	0,08	49,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	51,00	0,16	0,40
3-IVT RNA	ESR1	72	3,64	0,00	0,00	0,01	8,40	0,01	16,50	0,00	0,00	0,06	75,10	0,08	0,29
	PGR	72	3,34	0,00	3,40	0,00	0,00	0,01	9,70	0,00	5,40	0,05	81,50	0,06	0,25
	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 klinikinis mėginys	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

Mėginys	Tyrimo kanalas (analitė)	N <sup>a</sup>	Vidutinis dCt	Tarp centro (Between-Site)		Tarp partijos		Tarp dienos		Tarp operatoriaus		Tarp analizės		Iš viso	
				Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)	Var	VK (%)
5-FFPE klinikinis mėginys	ESR1	72	-2,83	0,00	0,00	0,05	13,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	86,30	0,39	0,63
	PGR	72	-5,66	0,00	0,00	0,02	3,60	0,03	4,40	0,00	0,00	0,56	92,00	0,60	0,78
	ERBB2	72	1,93	0,00	2,90	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	94,20	0,03	0,17
	MKI67	72	-1,57	0,00	1,70	0,01	17,10	0,01	9,00	0,00	11,10	0,05	61,10	0,09	0,29

<sup>a</sup> Rezultatai su tinkamomis delta Ct vertėmis iš 72

## 20 Nuorodos

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. Stier 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, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84:219-225.
10. Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
11. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008 Aug;17(4):323-34.
12. de Matos LL, Trufelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights* 2010;5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer *Clin Cancer Res* 2009; 15(22) 7003-11.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:907-922.
15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3997-4013.

16. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
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“ būstinių adresai

### Bendrovės būstinė

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Telefonas: + 1 408 541 4191  
Faksas: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Būstinė Europoje

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Telefonas: + 33 563 825 300  
Faksas: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 22 Techninė pagalba

Prieš susisiekdami su „Cepheid“ klientų techninio aptarnavimo specialistais pasiruoškite šią informaciją:

- Gaminio pavadinimas
- Partijos numeris
- Prietaiso serijos numeris
- Klaidų pranešimai (jeigu yra)
- Programinės įrangos versija ir, jei taikoma, kompiuterio techninės priežiūros kodas

### Jungtinės Amerikos Valstijos




Telefonas: + 1 888 838 3222  
El. paštas: techsupport@cepheid.com















### Prancūzija

Telefonas: + 33 563 825 319  
El. paštas: support@cepheideurope.com

Visų „Cepheid“ techninės pagalbos padalinių kontaktinę informaciją galima rasti mūsų svetainėje: [www.cepheid.com/en/support/contact-us](http://www.cepheid.com/en/support/contact-us)

## 23 Simbolių lentelė

Simbolis	Reikšmė
	Katalogo numeris
	<i>In vitro</i> diagnostinė medicinos priemonė
	Žymėjimas CE ženklų – Europos atitiktis

Simbolis	Reikšmė
	Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje
	Nenaudoti pakartotinai
	Partijos kodas
	Žr. naudojimo instrukcijas
	Dėmesio
	Gamintojas
	Gamybos šalis
	Pakanka šiam skaičiui tyrimų: $n$
	Kontrolė
	Galiojimo pabaigos data
	Temperatūros apribojimas
	Biologinė rizika
	Įgaliotasis atstovas Šveicarijoje
	Importuotojas



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 Pakeitimų istorija

Skylis	Pakeitimo aprašymas
Simbolių lentelė	Pridėti CH REP ir importuotojo simboliai bei aprašai simbolių lentelėje. Pridėta CH REP ir importuotojo informacija su adresu Šveicarijoje.
Redakcijų istorija	Atnaujinta lentelė „Pakeitimų istorija“.