

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Instrukcja użycia

IVD CE

Oświadczenia o znakach towarowych, patentach i prawach autorskich

Cepheid®, logo Cepheid, GeneXpert® i Xpert® to znaki towarowe firmy Cepheid, zarejestrowane w USA i w innych krajach.

Wszystkie inne znaki towarowe są własnością ich właścicieli.

NABYWCA TEGO PRODUKTU UZYSKUJE NIEZBYWALNE PRAWO DO UŻYWANIA TEGO PRODUKTU ZGODNIE Z NINIEJSZĄ INSTRUKCJĄ UŻYCIA. NABYWCA NIE UZYSKUJE ŻADNYCH INNYCH PRAW W SPOSÓB WYRAŹNY, DOROZUMIANY LUB PRZEZ ESTOPPEL. PONADTO NABYWCA TEGO PRODUKTU NIE UZYSKUJE ŻADNYCH PRAW DO ODSPRZEDAŻY TEGO PRODUKTU.

© 2017-2023 Cepheid.

Opis zmian zawiera „Historia zmian”.

Xpert® Breast Cancer STRAT4

Wyrób medyczny przeznaczony do diagnostyki *in vitro*

1 Nazwa zastrzeżona

Xpert® Breast Cancer STRAT4

2 Nazwa powszechna lub zwyczajowa

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Przeznaczenie

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 to półilościowe oznaczenie wykorzystujące reakcję łańcuchową polimerazy z jakościowymi wartościami granicznymi dla mRNA receptora estrogenowego (*ESR1*), receptora progesteronowego (*PGR*), receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (*ERBB2/HER2*) i markera proliferacji Ki-67 (*MKi67*) wyizolowanego z utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie (FFPE) tkanek inwazyjnego raka sutka. RNA jest ekstrahowane z obszaru o odpowiednim zagęszczeniu komórek nowotworowych mikroskopowego wycinka tkanki zidentyfikowanego przez patologa. Test jest przeznaczony do stosowania w połączeniu z innymi danymi klinicznymi i laboratoryjnymi w celu klasyfikacji tkanek raka sutka w odniesieniu do stanu receptora hormonów, stanu receptora HER2 i stanu markera proliferacji. Ten test jest przeznaczony do stosowania z systemem GeneXpert®, co obejmuje izolowanie RNA z tkanki FFPE, a także amplifikowanie i wykrywanie sekwencji docelowych w kartridżu.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 nie jest przeznaczony do stosowania jako:

- Czynn timer prognostyczny ciężkości choroby
- Samodzielny wyrób do badań diagnostycznych raka sutka
- Czynn timer prognostyczny nawrotu choroby

Wskazania do stosowania: Ten test jest przeznaczony do stosowania w celu oceny poziomów mRNA *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67* w tkankach inwazyjnego raka sutka uzyskanych od pacjentów i przygotowanych w postaci próbek FFPE, a także jako pomoc w ocenie klinicznej w połączeniu z innymi danymi laboratoryjnymi.

4 Podsumowanie i objaśnienie

Rak sutka jest jednym z najczęściej występujących rodzajów raka u kobiet na całym świecie, z około 1,7 miliona nowych przypadków raka sutka każdego roku.¹ W Europie każdego roku diagnozowanych jest około 494 000 nowych przypadków, a z powodu choroby umiera 143 000 pacjentów. W USA zdiagnozowano około 200 000 nowych przypadków inwazyjnego raka sutka w 2015 roku.² Rak sutka jest najczęstszą przyczyną umieralności na raka wśród kobiet w krajach rozwijających się i drugą najczęstszą przyczyną umieralności na raka (po raku płuca) wśród kobiet w krajach rozwiniętych.²

Według danych WHO z 2020 r. rak sutka to najczęściej rozpoznawana choroba nowotworowa u kobiet i wiodąca przyczyna zgonów.¹ Śmiertelność z powodu raka sutka spadła o 34 procent od 1990 roku, głównie z uwagi na lepsze leczenie i wczesne wykrywanie.³ Pomiar ekspresji białek ER i PR stanowią czynnik prognostyczny wyników raka sutka i pozwalają przewidzieć odpowiedź na tamoksyfen oraz inne terapie hormonalne.^{4,5,6,7} Nadekspresja HER2 świadczy o niekorzystnej prognozie u kobiet z rakiem sutka; jednak co ważniejsze, nadekspresja białka HER2 (*ERBB2*) lub amplifikacja genu HER2 pozwala przewidzieć odpowiedź na trastuzumab lub inne terapie ukierunkowane na HER2.⁸ Marker proliferacji Ki-67 (*MKi67*) był szeroko badany w badaniach retrospektywnych obejmujących pacjentów z rakiem sutka⁹ i jest uznawany za ważny wskaźnik konieczności zastosowania chemioterapii.¹⁰ Metaanalizy wykazały, że jest on powiązany z gorszymi

wynikami przeżywalności na wczesnym etapie raka sutka.¹¹ Z uwagi na ich istotność w wyborze skutecznego leczenia u pacjentów z rakiem sutka wytyczne dotyczące leczenia opracowane przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (European Society for Medical Oncology, ESMO) zalecają badanie pierwotnego raka sutka pod kątem ER, PR, HER2 (ERBB2) i Ki67 w momencie diagnozy.¹²

Immunohistochemia (IHC) jest powszechnie stosowana do pomiaru ekspresji białka ER, PR, HER2 i Ki67. W przypadku ekspresji HER2 IHC jest najczęściej pierwszym wykonywanym badaniem, a wyniki są zgłaszane w skali od 0 do 3+. Jeśli wynik jest niejednoznaczny dla ekspresji HER2 (2+), wówczas próbka jest badana ponownie przy pomocy testu hybrydyzacji HER2 in situ (ISH), takiego jak test fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub chromogennej hybrydyzacji in situ (CISH), który wykrywa amplifikację genu HER2.¹³ Wykazano wysoki stopień zmienności wyników dla IHC i ISH w porównaniu między laboratoriami, głównie z uwagi na różnice w przeciwciałach użytych do IHC, a także subiektywności interpretacji metod.¹⁴

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 to test do diagnostyki in vitro służący do określania poziomów ekspresji mRNA *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67* wyizolowanego z próbek FFPE tkanki inwazyjnego raka sutka.

Test jest wykonywany w samowystarczającym kartridżu po szybkim przygotowaniu lizatu próbki poza systemem, wymaga obsługi trwającej mniej niż 15 minut, a łączny czas realizacji wynosi mniej niż 2 godziny.

5 Zasada procedury

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 to test wykorzystujący reakcję łańcuchową polimerazy w czasie rzeczywistym (-PCR) do wykrywania mRNA *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67* wyizolowanego z tkanki inwazyjnego raka sutka utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie (FFPE). Test jest wykonywany na aparatach GeneXpert firmy Cepheid. Aparaty GeneXpert automatyzują i integrują oczyszczanie próbki, amplifikowanie kwasu nukleinowego i wykrywanie sekwencji docelowej w próbkach prostych lub złożonych przy pomocy reakcji RT-PCR w czasie rzeczywistym. Systemy składają się z aparatu, skanera kodów kreskowych, komputera oraz wstępnie zainstalowanego oprogramowania umożliwiających wykonywanie badań i wyświetlanie wyników. Systemy wymagają stosowania jednorazowych kartridży GeneXpert, które zawierają odczynniki do reakcji RT-PCR oraz w których odbywają się reakcje RT-PCR. Pełny opis systemów można znaleźć w odpowiedniej instrukcji obsługi aparatu GeneXpert.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 zawiera odczynniki do równoczesnego wykrywania *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*, genu referencyjnego cytoplazmatycznego białka 1 oddziałującego z *FMR1* (*CYFIP1*), kontroli wewnętrznej RT-PCR (*CIC*) i wewnętrznej kontroli sondy (*PCC*). Gen referencyjny weryfikuje adekwatność próbki i służy do normalizowania poziomów ekspresji mRNA dla *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67*. Kontrola wewnętrzna RT-PCR (*CIC*) służy do weryfikowania poprawności reakcji RT-PCR. Kontrola *PCC* weryfikuje nawadnianie kulek odczynników, napełnienie próbki do RT-PCR, integralność sondy i stabilność barwnika w kartridżu. Łącznie test wykorzystuje sześć różnych kanałów fluorescencyjnych do wykrywania sekwencji docelowych lub kontroli/materiału referencyjnego z własnymi wartościami odciążenia dla prawidłowości sekwencji docelowych/kontroli/materiału referencyjnego.

Próbki FFPE należy najpierw przygotować przy pomocy zestawu do lizy Xpert® FFPE, przygotowując wycinek tkanki o grubości 4–5 µm (mikronów), przy czym tkankę FFPE należy najpierw poddać makrodysekcji, jeśli to konieczne, w celu zagęszczenia obszaru nowotworu inwazyjnego, a następnie zeszkrobać i umieścić w próbówce razem z zalecanymi objętościami odczynnika do lizy FFPE i proteinazy K. Roztwór jest następnie inkubowany w bloku grzewczym w temperaturze 80°C przez 30 minut. Na kolejnym etapie próbka jest mieszana z etanolem, a następnie zalecana objętość przygotowanego lizatu próbki jest dodawana bezpośrednio do kartridża testu. Kartridż testu jest umieszczany w module aparatu GeneXpert, w którym system wykonuje w sposób w pełni zautomatyzowany i całkowicie zintegrowany oczyszczanie, amplifikowanie i wykrywanie w czasie rzeczywistym kwasu nukleinowego. Wszystkie odczynniki wymagane do przygotowania próbki w systemie i analizy RT-PCR znajdują się w kartridżu. Kwasy nukleinowe w lizacie są wychwytywane przez filtr, wymywane i eluowane poprzez sonikację. Oczyszczone kwasy nukleinowe są mieszane z suchymi odczynnikiem do reakcji RT-PCR, a roztwór jest przenoszony do komory reakcyjnej w celu przeprowadzenia reakcji RT-PCR i wykrywania. Czas oczekiwania na wynik w aparacie GeneXpert wynosi około 75 minut.

Wartości odciążenia wykrywania wykorzystywane przez test Xpert Breast Cancer STRAT4 w każdym kanale fluorescencyjnym określono w celu zmaksymalizowania dodatniej, ujemnej i ogólnej zgodności procentowej w porównaniu z wynikami testów IHC lub IHC/FISH uzyskanymi w laboratorium referencyjnym dla każdej sekwencji docelowej. Testy IHC dla ER, PR, Ki67 i HER2 oraz FISH dla HER2 wykonano i oceniono zgodnie z instrukcjami w instrukcjach użycia. Interpretację wyników przeprowadzono zgodnie z wytycznymi ASCO/CAP 2013.¹⁵ Nowotwory sklasyfikowano jako ER- lub PR IHC-dodatnie, kiedy ≥1% komórek raka inwazyjnego wykazywało wyraźne wybarwienie jądrowe, niezależne od jego natężenia. Ekspresję HER2 oceniono przy pomocy zestawu HercepTest (IHC) (Dako) z użyciem wartości 0, 1+, 2+ lub 3+. Nowotwory ocenione jako 2+ badano ponownie przy pomocy testu HER2 FISH z użyciem zestawu sondy PathVysion HER2 DNA (Vysis-Abbott, Chicago, Illinois). Przypadki uznano za dodatnie pod kątem HER2, jeśli uzyskano wynik 3+ w teście IHC i/lub amplifikację w teście FISH (zdefiniowaną jako HER2:CEP17 (współczynnik ≥ 2,0)), i/lub średnia liczba kopii HER2 ≥ 6,0 sygnałów/komórkę zgodnie z wytycznymi ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Update for HER2

Testing in Breast Cancer opublikowanymi w 2013 roku¹⁵. W przypadku Ki67 nowotwory zaklasyfikowano jako dodatnie (wysokie), jeśli $\geq 20\%$ komórek raka inwazyjnego wykazało jednoznaczne barwienie jądrowe niezależnie od intensywności barwienia.

W przypadku kontroli genu referencyjnego i kontroli wewnętrznej RT-PCR wartości odcięcia wykrywania definiują zakresy minimalnych i maksymalnych wartości cyklu progowego (Ct) reakcji PCR, które określają prawidłowy wynik, odpowiedni minimalny poziom wejściowej próbki i brak hamowania reakcji PCR. W przypadku sekwencji docelowych ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67 wartości odcięcia wykrywania są definiowane przez wartości delta cyklu progowego (dCt) (Ct genu referencyjnego minus Ct genu docelowego), które określają wyniki DODATNI (POSITIVE) i UJEMNY (NEGATIVE) dla danej sekwencji docelowej w kanale.

6 Odczynniki i aparaty

6.1 Materiały dostarczone

Zestaw testu Xpert Breast Cancer STRAT4 zawiera odczynniki w ilości wystarczającej do przetworzenia 10 próbek kontroli jakości lub lizatów FFPE przygotowanych przy pomocy zestawu Xpert FFPE Lysis Kit (numer katalogowy GXFFPE-LYSIS-CE-10). Zestaw Xpert Breast Cancer STRAT4 zawiera następujące elementy:

Kartridże testu Xpert Breast Cancer STRAT4 ze zintegrowanymi komorami reakcyjnymi	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kulki 1, 2 i 3 (liofilizowane) • Odczynnik do płukania, • Odczynnik do elucji, 	<ul style="list-style-type: none"> 1 na kartridż 1,0 ml na kartridż 2,0 ml na kartridż
Płyta CD	1 na zestaw
<ul style="list-style-type: none"> • Plik definicji testu (ADF) • Instrukcja użycia • Pliki raportów ONCore 	

Uwaga

Karty charakterystyki substancji niebezpiecznej (SDS) są dostępne na stronie internetowej www.cepheid.com lub www.cepheidinternational.com na karcie **WSPARCIE (SUPPORT)**.

Uwaga

Albumina surowicy bydłej (BSA) zawarta w kulkach w tym produkcie została uzyskana i wytworzona wyłącznie z osocza wołowego pochodzącego z USA. Zwierząt nie karmiono białkiem pochodzącym od przeżuwaczy ani innym białkiem zwierzęcym; zwierzęta przebadano zarówno przed ubojem, jak i po nim. Podczas przetwarzania nie nastąpiło wymieszanie materiału z innymi materiałami pochodzącymi od zwierząt.

7 Przechowywanie i obsługa

- Zawartość zestawu Xpert Breast Cancer STRAT4 należy przechowywać w temperaturze 2–28 °C.
- Wieczko kartridża można otworzyć dopiero wtedy, gdy użytkownik będzie gotowy do wykonania badania.
- Kartridża należy użyć w ciągu 30 minut od momentu otwarcia wieczka.
- Nie używać nieszczelnego kartridża.

8 Materiały wymagane, ale nie dostarczone

- Zestaw do lizy Xpert FFPE (numer katalogowy GXFFPE-LYSIS-CE-10) do przygotowania lizatu FFPE. Ten zestaw składa się z odczynnika do lizy FFPE, proteiny K (PK), probówek 1,5 ml i fiolek 5 ml.
- Wytrząsarka typu vortex.
- Pipety i końcówki pipet z filtrem odporne na tworzenie aerozoli odpowiednie do pipetowania 600 µl, 1,2 µl i 520 µl.
- Komputer z oprogramowaniem własnościowym GeneXpert w wersji 4.7b lub nowszej albo Xpertise w wersji 6.4b lub nowszej, skaner kodów kreskowych i odpowiednia instrukcja obsługi aparatu GeneXpert.
- Drukarka: jeśli wymagana jest drukarka, informacji o zakupie zalecanej drukarki udzieli Centrum wsparcia klienta firmy Cepheid.

9 Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Wyłącznie do diagnostyki *in vitro*.
- Wszystkie próbki biologiczne należy traktować jako mogące przenosić czynniki zakaźne. Wszystkie próbki pochodzenia ludzkiego należy obsługiwać z zachowaniem standardowych środków ostrożności. Wytyczne dotyczące obsługi próbek można uzyskać w Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) oraz w amerykańskiej agencji Centers for Disease Control and Prevention.
- Przestrzegać procedur bezpieczeństwa obowiązujących w placówce w zakresie pracy z substancjami chemicznymi i obsługi próbek biologicznych.
- Charakterystykę testu określono wyłącznie pod kątem rodzajów próbek wymienionych w Sekcja 3. Nie oceniono skuteczności tego testu dla innych rodzajów preparatów lub innych próbek.
- Tkankę FFPE należy przygotować przy pomocy zestawu do lizy Xpert FFPE (numer katalogowy GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Niecałkowite usunięcie (zeskrobanie) obszaru nowotworu ze szkiełka w celu przygotowania lizatu FFPE może skutkować niewystarczającą ilością materiału do badania i w związku z tym wyższą niż oczekiwana liczbą wyników nieokreślonych/nieważny (invalid) uzyskanych przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4.
- Nie wolno otwierać wieczka kartridża testu Xpert Breast Cancer STRAT4 w celu innym niż dodanie przygotowanego lizatu FFPE.
- Nie używać kartridża, który upadł po wyjęciu z opakowania.
- Nie wolno potrząsać kartridżem. Potrząsanie kartridżem lub jego upuszczenie po otwarciu wieczka kartridża może prowadzić do uzyskania nieważnych wyników.
- Nie wolno używać kartridża, jeśli jego komora reakcyjna jest uszkodzona.
- Każdy jednorazowy kartridż testu Xpert Breast Cancer STRAT4 służy do wykonania jednego badania. Nie używać ponownie zużytych kartridży.
- Nie używać kartridża, jeśli wydaje się wilgotny lub jeśli uszczelka wieczka wygląda na uszkodzoną.
- Nie umieszczać etykiety z identyfikatorem próbki na wieczku kartridża ani na etykiecie z kodem kreskowym.
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia preparatów lub odczynników, zalecane jest przestrzeganie dobrych praktyk laboratoryjnych, w tym zmiana rękawic przy pracy z preparatami pochodzącymi od różnych pacjentów.
- Należy przestrzegać obowiązujących w placówce procedur dotyczących odpadów środowiskowych w zakresie odpowiedniego usuwania użytych kartridży i nieużytych odczynników. Należy się zapoznać z przepisami regionalnymi i lokalnymi, ponieważ mogą się one różnić od przepisów krajowych dotyczących usuwania odpadów. Ten materiał może mieć cechy odpadów niebezpiecznych, których usuwanie musi się odbywać w odpowiedni sposób. Należy się zapoznać z przepisami dotyczącymi usuwania odpadów niebezpiecznych.

10 Zagrożenia chemiczne 16,17

Ten materiał nie jest uznawany za niebezpieczny zgodnie z Globalnie zharmonizowanym systemem klasyfikacji i oznakowania chemikaliów (GHS).

11 Pobieranie, transportowanie i przechowywanie próbek

- Używać wyłącznie z próbkami FFPE przygotowanymi przy pomocy zestawu Xpert FFPE Lysis Kit (numer katalogowy GXFFPE-LYSIS-CE-10). Należy przestrzegać wytycznych ASCO/CAP¹⁵ dotyczących przygotowywania tkanek FFPE.
- Lizat FFPE należy przygotować z bloczku FFPE tkanek nowotworu z największym obszarem żywotnego raka sutka (co najmniej 30% liczby komórek nowotworu); przed wykonaniem badania przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 należy ręcznie wykonać makrodysekcję, jeśli to konieczne. W przypadku próbek nowotworu mniejszych niż 10 mm² zawierających mniej niż 30% liczby komórek nowotworu uzyskanie prawidłowych wyników może wymagać zastosowania procedury stężonego lizatu lub więcej niż jednego wycinka 4–5 µm.
- Lizat FFPE należy transportować do laboratorium w temperaturze 2–8 °C.
- Lizat FFPE zachowuje stabilność przez maksymalnie 1 tydzień w temperaturze 2–8 °C lub 4 tygodnie w temperaturze ≤ –20 °C przed wykonaniem testu Xpert Breast Cancer STRAT4. W przypadku przechowywania długoterminowego przechowywać w temperaturze –80 °C. Zaleca się nie więcej niż 1 cykl zamrożenia i rozmrożenia. W przypadku rozmrażania przed użyciem rozmrozić do temperatury pokojowej i mieszać lizat FFPE na wytrząsarce typu vortex przez 15 sekund.

12 Procedura

Ważne Użycie kartridża testu Xpert Breast Cancer STRAT4 wymaga przygotowania lizatu przy pomocy zestawu do lizy Xpert FFPE (numer katalogowy GXFFPE-LYSIS-CE-10).

Ważne Rozpocząć badanie w ciągu 30 minut od momentu dodania przygotowanej próbki do kartridża.

12.1 Przygotowywanie lizatu FFPE

Przygotować lizat FFPE zgodnie z instrukcjami w instrukcji użycia zestawu do lizy FFPE.

12.2 Przygotowywanie kartridża

1. Wyjąć kartridż z kartonowego opakowania.
2. Przed użyciem mieszać przygotowany lizat FFPE na wytrząsarce typu vortex przez 15 sekund.
3. Otworzyć wieczko kartridża.
4. Przy pomocy pipety przenieść 520 µl lizatu FFPE do komory na próbkę kartridża. (uwaga: obecna może być niewielka ilość osadu, która nie wpływa na skuteczność testu).

Zachować pozostały lizat FFPE w temperaturze 2–8 °C lub ≤ –20 °C na wypadek konieczności powtórzenia badania.



Ilustracja 1. Kartridż testu Xpert Breast Cancer STRAT4 (widok z góry)

5. Zamknij wieczko kartridża. Upewnij się, że wieczko zostało mocno zatrzaśnięte.

12.3 Rozpoczynanie badania

Ważne Przed rozpoczęciem badania należy się upewnić, że plik definicji testu (ADF) Xpert Breast Cancer STRAT4 został zaimportowany do oprogramowania.

Niniejsza sekcja zawiera opis standardowej obsługi systemu GeneXpert. Szczegółowe instrukcje można znaleźć w *instrukcji obsługi systemu GeneXpert Dx* lub *instrukcji obsługi systemu GeneXpert Infinity*, w zależności od używanego aparatu.

Uwaga Wykonywane czynności mogą być inne, jeśli administrator systemu zmienił domyślny cykl pracy.

1. Włączyć aparat GeneXpert:
 - W przypadku używania aparatu GeneXpert Dx, najpierw włączyć aparat GeneXpert Dx, a następnie włączyć komputer. Oprogramowanie GeneXpert zostanie uruchomione automatycznie lub może wymagać dwukrotnego kliknięcia ikony skrótu oprogramowania GeneXpert Dx na pulpicie systemu Windows®.
 - lub
 - W przypadku używania aparatu GeneXpert Infinity, włączyć aparat. Oprogramowanie Xpertise zostanie uruchomione automatycznie lub może wymagać dwukrotnego kliknięcia ikony skrótu oprogramowania Xpertise na pulpicie systemu Windows.

2. Należy zalogować się do oprogramowania aparatu GeneXpert, podając nazwę użytkownika i hasło. W oknie systemu GeneXpert kliknąć przycisk **Nowe badanie (Create Test)** (GeneXpert Dx) lub kliknąć przycisk **Zlecenia (Orders)** oraz **Zleć test (Order Test)** (Infinity). Zostanie otwarte okno Nowe badanie (Create Test).
3. Zeskanować lub wpisać Identyfikator próbki (Sample ID). W wypadku wpisywania Identyfikatora próbki (Sample ID) upewnić się, że Identyfikator próbki (Sample ID) jest wpisany poprawnie. Identyfikator próbki (Sample ID) jest powiązany z wynikami badania i wyświetlany w oknie Wyświetlanie wyników (View Results) oraz na wszystkich raportach. Pojawi się okno dialogowe Skanowanie kartridża (Scan Cartridge).
4. Zeskanować kod kreskowy na kartridżu testu Xpert Breast Cancer STRAT4. Zostanie wyświetlone okno Nowe badanie (Create Test). Na podstawie informacji zawartych w kodzie kreskowym, oprogramowanie automatycznie wypełni następujące pola: Wybór testu (Select Assay), Identyfikator partii odczynników (Reagent Lot ID) i Numer seryjny kartridża (Cartridge SN).
5. Kliknij przycisk **Rozpocznij badanie (Start Test)** (GeneXpert Dx) lub **Wyślij** (Infinity). W razie potrzeby wpisać hasło.
6. W przypadku aparatu GeneXpert Dx:
 - a) Otworzyć drzwiczki modułu aparatu z migającą zieloną lampką i załadować kartridż.
 - b) Zamknąć drzwiczki. Badanie zostanie rozpoczęte, a zielona lampka przestanie migać. Po zakończeniu badania lampka przestanie świecić.
 - c) Poczekać, aż system zwolni blokadę drzwiczek, a następnie otworzyć drzwiczki modułu. Wyjąć kartridż.
 - d) Wyrzucić użyte kartridże do odpowiedniego pojemnika na odpady, zgodnie ze standardową praktyką obowiązującą w placówce. Patrz Sekcja 9.

lub

W wypadku systemu GeneXpert Infinity umieścić kartridż na taśmie transportowej. Kartridż zostanie załadowany automatycznie, rozpocznie się badanie, a zużyty kartridż zostanie umieszczony w pojemniku na odpady.

13 Wyświetlanie i drukowanie wyników

W niniejszej części opisano podstawowe kroki umożliwiające wyświetlanie i drukowanie wyników. Szczegółowe instrukcje dotyczące wyświetlania i drukowania wyników można znaleźć w *instrukcji obsługi systemu GeneXpert Dx* lub *instrukcji obsługi systemu GeneXpert Infinity*, w zależności od używanego aparatu.

1. Kliknąć ikonę **Wyświetlanie wyników (View Results)**, aby wyświetlić wyniki.
2. Po zakończeniu testu kliknąć przycisk **Raport (Report)** w oknie Wyświetlanie wyników (View Results), aby wyświetlić i/lub utworzyć plik PDF z raportem.

Uwaga

W przypadku stosowania oprogramowania ONCore do generowania raportów należy się zapoznać z podręcznikiem użytkownika oprogramowania GeneXpert ONCore na płycie CD z podręcznikiem użytkownika oprogramowania ONCore, aby uzyskać instrukcje dotyczące generowania raportów. Należy się również zapoznać z instrukcjami dotyczącymi raportów ONCore na płycie CD testu Xpert Breast Cancer STRAT4, aby uzyskać instrukcje dotyczące interpretowania raportów ONCore pod kątem testu Xpert Breast Cancer STRAT4.

14 Kontrola jakości

Każdy test zawiera kontrolę genu referencyjnego (*CYFIP1*) i kontrolę sondy (PCC).

- **Kontrola CYFIP1:** Ten gen referencyjny służy do normalizowania poziomów ekspresji *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKI67*. Służy on również jako kontrola adekwatności próbki (SAC) umożliwiająca upewnienie się, że próbka zawiera wystarczającą ilość RNA. Aby wynik badania był prawidłowy, wymagany jest minimalny sygnał *CYFIP1*. Sygnał *CYFIP1* poniżej minimalnej wartości lub brak sygnału oznacza, że próbka nie zawiera wystarczającej ilości RNA.
- **CYFIP1 Alternate:** Jest to duplikat kontroli *CYFIP1* używany w algorytmie, kiedy wartość delta cyklu progowego (dCt) dla *PGR* lub *Mki67* jest poniżej wartości odcięcia testu. Dla tych sekwencji docelowych dodatkowy minimalny sygnał *CYFIP1* Alternate jest wymagany w celu zapewnienia prawidłowego wyniku badania.
- **Kontrola sondy (PCC):** Przed rozpoczęciem reakcji PCR aparat GeneXpert mierzy sygnał fluorescencji z sond w celu monitorowania nawadniania kulek, napełnienia komory reakcyjnej, integralności sondy i stabilności barwnika. Kontrola PCC zakończy się powodzeniem, jeśli spełni zatwierdzone kryteria akceptacji.
- **Kontrole zewnętrzne (niedostarczone):** Kontrole zewnętrzne należy stosować zgodnie z wymaganiami lokalnych, stanowych i federalnych organizacji akredytujących, w zależności od okoliczności.

15 Interpretacja wyników

Wyniki są interpretowane automatycznie przez aparat GeneXpert na podstawie zmierzonych sygnałów fluorescencji i wbudowanych algorytmów obliczeniowych, a następnie czytelnie wyświetlane w oknie Wyświetlanie wyników (View Results) na kartach Wynik badania (Test Result) i Wynik sekwencji docelowej (Analyte Result). Karty Wynik badania (Test Result) i Wynik sekwencji docelowej (Analyte Result) są również wyświetlane w oknie Raport badania (Test Report). Możliwe wyniki przedstawia Tabela 1 i Tabela 2.

Tabela 1. Wszystkie możliwe wyniki testu Xpert Breast Cancer STRAT4

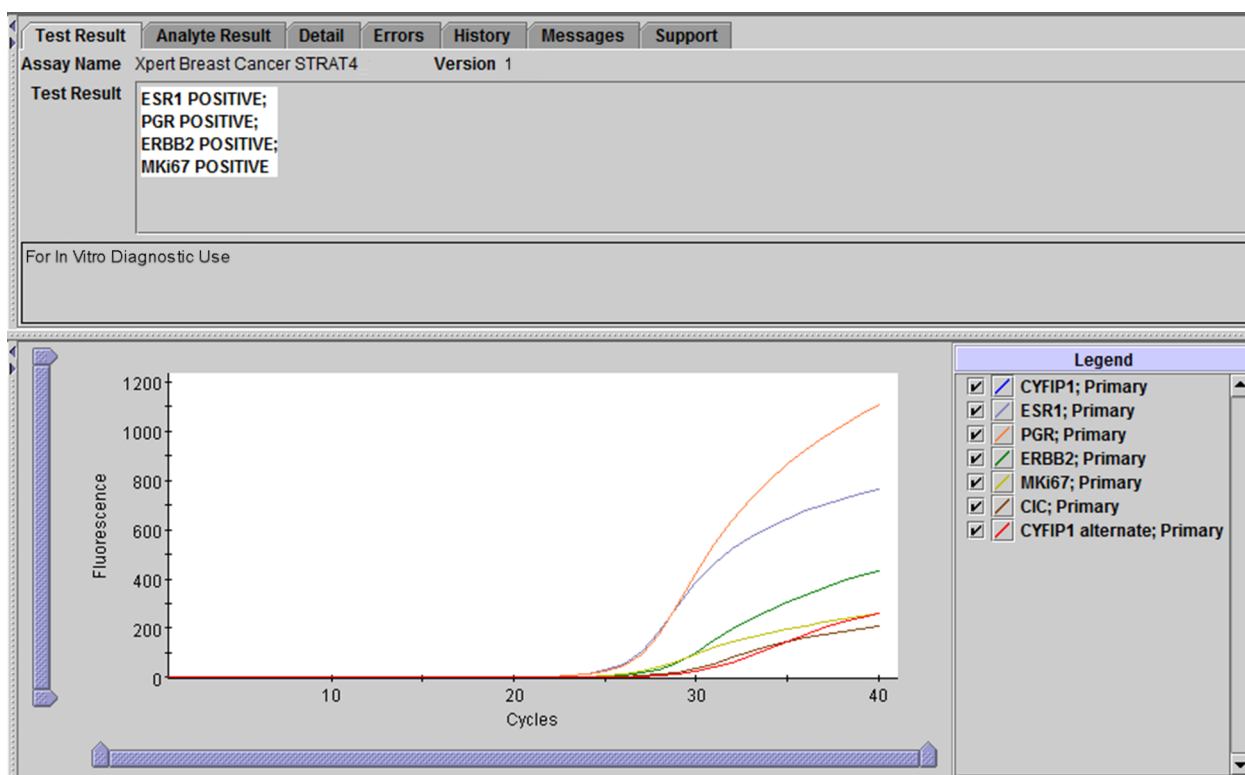
Wyświetlany wynik	CYFIP1	CYFIP1 Alternate	CIC
WYNIK DODATNI POD KĄTEM <i>ESR1</i> (<i>ESR1</i> POSITIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK UJEMNY POD KĄTEM <i>ESR1</i> (<i>ESR1</i> NEGATIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK DODATNI POD KĄTEM <i>PGR</i> (<i>PGR</i> POSITIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK UJEMNY POD KĄTEM <i>PGR</i> (<i>PGR</i> NEGATIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK DODATNI POD KĄTEM <i>ERBB2</i> (<i>ERBB2</i> POSITIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK UJEMNY POD KĄTEM <i>ERBB2</i> (<i>ERBB2</i> NEGATIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK DODATNI POD KĄTEM <i>MKi67</i> (<i>MKi67</i> POSITIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK UJEMNY POD KĄTEM <i>MKi67</i> (<i>MKi67</i> NEGATIVE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK NIEOKREŚLONY POD KĄTEM <i>PGR</i> (<i>PGR</i> INDETERMINATE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
WYNIK NIEOKREŚLONY POD KĄTEM <i>MKi67</i> (<i>MKi67</i> INDETERMINATE)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
POWTÓRZYĆ BADANIE (REPEAT TEST)	POWODZENIE (PASS)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)	WYNIK UJEMNY (NEG)
WYNIK NIEWAŻNY (INVALID)	NIEPOWODZENIE (FAIL)	WYNIK UJEMNY (NEG)	WYNIK DODATNI (POS) lub UJEMNY (NEG)
BŁĄD (ERROR)	BRAK WYNIKU (NO RESULT)	BRAK WYNIKU (NO RESULT)	BRAK WYNIKU (NO RESULT)
BRAK WYNIKU (NO RESULT)	BRAK WYNIKU (NO RESULT)	BRAK WYNIKU (NO RESULT)	BRAK WYNIKU (NO RESULT)

Tabela 2. Przykładowe wyniki testu Xpert Breast Cancer STRAT4 i ich interpretacja

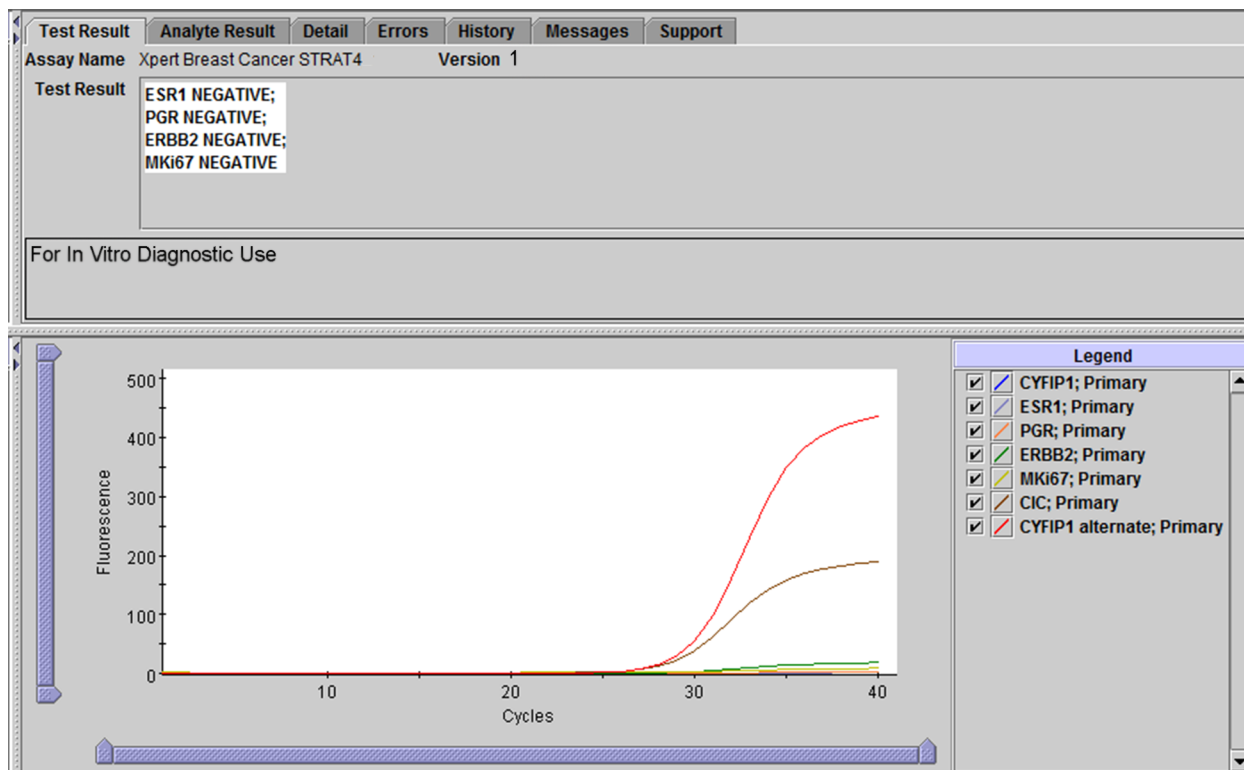
Wynik	Interpretacja
<p>WYNIK DODATNI POD KĄTEM ESR1 (ESR1 POSITIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>ESR1</i> występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest powyżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia progów. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK DODATNI POD KĄTEM PGR (PGR POSITIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>PGR</i> występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest powyżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości progowej. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK DODATNI POD KĄTEM ERBB2 (ERBB2 POSITIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>ERBB2</i> występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest powyżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia progów. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK DODATNI POD KĄTEM MKi67 (MKi67 POSITIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>MKi67</i> występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest powyżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia progów. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK UJEMNY POD KĄTEM ESR1 (ESR1 NEGATIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>ESR1</i> nie występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest poniżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia progów. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK UJEMNY POD KĄTEM PGR (PGR NEGATIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>PGR</i> nie występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest poniżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia progów. <i>CYFIP1</i> Alternate — wynik DODATNI; wartość cyklu progowego (Ct) <i>CYFIP1</i> mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości progowej. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.

Wynik	Interpretacja
<p>WYNIK UJEMNY POD KĄTEM ERBB2 (ERBB2 NEGATIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>ERBB2</i> nie występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest poniżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia proggu. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK UJEMNY POD KĄTEM MKi67 (MKi67 NEGATIVE)</p> <p>Patrz Ilustracja 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku transkryptu mRNA <i>MKi67</i> nie występuje nadekspresja, a wartość delta cyklu progowego (dCt) jest poniżej wartości odcięcia. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia proggu. <i>CYFIP1</i> Alternate — wynik DODATNI; wartość cyklu progowego (Ct) <i>CYFIP1</i> mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej wartości progowej. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK NIEOKREŚLONY POD KĄTEM PGR (PGR INDETERMINATE)</p> <p>Patrz Ilustracja 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie można określić poziomu ekspresji mRNA <i>PGR</i> z powodu niewystarczającej ilości materiału w próbce. Należy powtórzyć badanie z użyciem bardziej stężonego lizatu. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia proggu. <i>CYFIP1</i> Alternate — wynik UJEMNY (NEG); wartość cyklu progowego (Ct) <i>CYFIP1</i> nie mieści się w prawidłowym zakresie lub punkt końcowy znajduje się poniżej ustawienia proggu i nie można określić stanu PGR. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>Wynik nieokreślony pod kątem MKi67 (MKi67 Indeterminate)</p> <p>Patrz Ilustracja 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie można określić poziomu ekspresji mRNA <i>MKi67</i> z powodu niewystarczającej ilości materiału w próbce. Należy powtórzyć badanie z użyciem bardziej stężonego lizatu. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia proggu. <i>CYFIP1</i> Alternate — wynik UJEMNY (NEG); wartość cyklu progowego (Ct) <i>CYFIP1</i> nie mieści się w prawidłowym zakresie lub punkt końcowy znajduje się poniżej ustawienia proggu i nie można określić stanu MKi67. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.

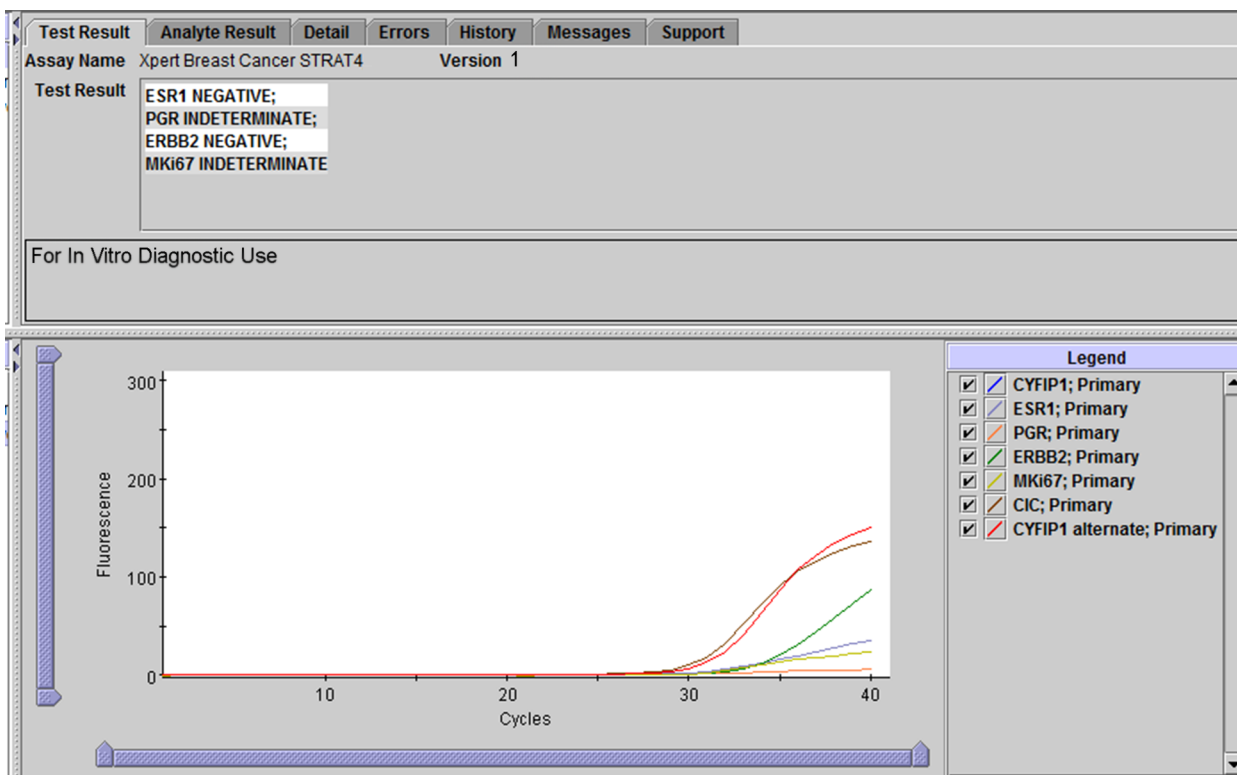
Wynik	Interpretacja
<p>POWTÓRZYĆ BADANIE (REPEAT TEST)</p> <p>Patrz Ilustracja 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie można określić poziomów ekspresji mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i>. Należy powtórzyć badanie z użyciem porcji zachowanego lizatu próbki FFPE. <i>CYFIP1</i> — POWODZENIE (PASS): został wykryty transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i>, którego wartość cyklu progowego (Ct) mieści się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy znajduje się powyżej ustawienia proggu. <i>CYFIP1</i> Alternate — wynik DODATNI/UJEMNY (POS/NEG); transkrypt mRNA <i>CYFIP1</i> został wykryty. Cykl progowy (Ct) transkryptu może, ale nie musi, mieścić się w prawidłowym zakresie, a punkt końcowy może, ale nie musi, znajdować się powyżej ustawienia proggu. CIC — wynik UJEMNY (NEG); wartość cyklu progowego (Ct) kontroli wewnętrznej nie mieści się w prawidłowym zakresie. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>WYNIK NIEWAŻNY (INVALID)</p>	<ul style="list-style-type: none"> NIEWAŻNY (INVALID) — Nie można określić poziomów ekspresji mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> z powodu niewystarczającej ilości materiału w próbce. Należy powtórzyć badanie z użyciem bardziej stężonego lizatu. <i>CYFIP1</i> — NIEPOWODZENIE (FAIL): wartość cyklu progowego (Ct) <i>CYFIP1</i> nie mieściła się w prawidłowym zakresie lub punkt końcowy znajdował się poniżej ustawienia proggu. <i>CYFIP1</i> Alternate — wynik UJEMNY (NEG); wartość cyklu progowego (Ct) <i>CYFIP1</i> nie mieściła się w prawidłowym zakresie lub punkt końcowy znajdował się poniżej ustawienia proggu. Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS): wszystkie wyniki kontroli sondy są poprawne.
<p>BŁĄD (ERROR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie można określić poziomów ekspresji mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i>. Należy powtórzyć badanie z użyciem porcji zachowanego lizatu próbki FFPE. <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> — BRAK WYNIKU (NO RESULT) <i>CYFIP1/CYFIP1</i> Alternate — BRAK WYNIKU (NO RESULT) Kontrola sondy — POWODZENIE (PASS)* / NIEPOWODZENIE (FAIL): wszystkie lub jeden wynik kontroli sondy był nieważny. <p>* Jeśli kontrola sondy zakończyła się powodzeniem, błąd został spowodowany wartością graniczną ciśnienia maksymalnego będącą poza dopuszczalnym zakresem, błędem dopasowania krzywej lub awarią elementu systemu.</p>
<p>BRAK WYNIKU (NO RESULT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nie można określić poziomów ekspresji mRNA <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i>. Nie można uzyskać wyniku badania z powodu zgromadzenia niewystarczających danych. Taka sytuacja może wystąpić na przykład wtedy, gdy operator zatrzymał badanie będące w toku. Należy powtórzyć badanie z użyciem zachowanego lizatu próbki FFPE. <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> — BRAK WYNIKU (NO RESULT) <i>CYFIP1/CYFIP1</i> Alternate — BRAK WYNIKU (NO RESULT) Kontrola sondy — NIE DOTYCZY (NA)



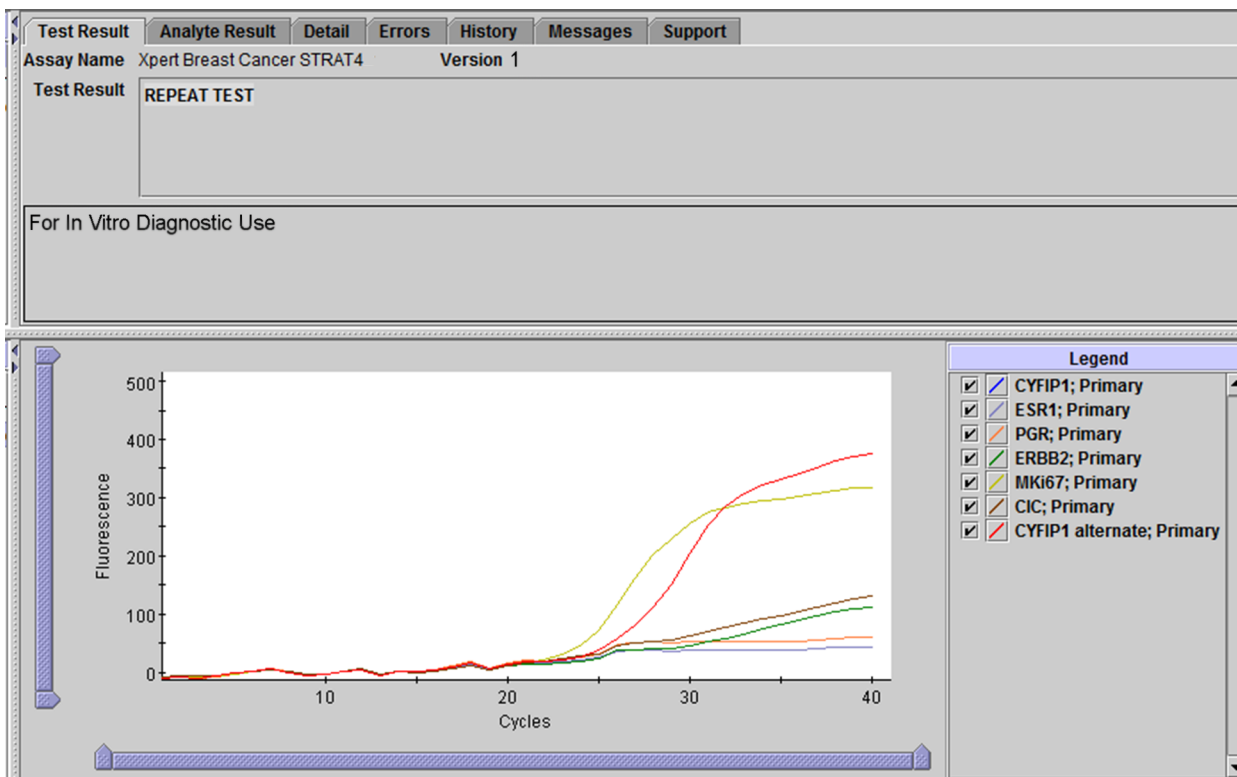
Ilustracja 2. Okno Wyświetlanie wyników (View Results) systemu GeneXpert Dx: WYNIK DODATNI POD KĄTEM ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIVE)



Ilustracja 3. Okno Wyświetlanie wyników (View Results) systemu GeneXpert Dx: WYNIK UJEMNY POD KĄTEM ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIVE)



Ilustracja 4. Okno Wyświetlanie wyników (View Results) systemu GeneXpert Dx: WYNIK NIEOKREŚLONY POD KĄTEM PGR/MKI67 (PGR/MKI67 INDETERMINATE)



Ilustracja 5. Okno Wyświetlanie wyników (View Results) systemu GeneXpert Dx: POWTÓRZYĆ BADANIE (REPEAT TEST)

16 Sytuacje, w których należy powtórzyć badanie

Powtórzyć badanie z użyciem nowego kartridża (nie należy ponownie używać tego samego kartridża).

- Wynik **POWTÓRZYĆ BADANIE (REPEAT TEST)** wskazuje, że kontrola wewnętrzna zakończyła się niepowodzeniem. Próbkę nie została poprawnie przetworzona. W takim przypadku należy powtórzyć badanie z użyciem nowej porcji 520 µl tego samego lizatu FFPE.
- Wynik **NIEWAŻNY (INVALID)** oznacza, że kontrola referencyjna się nie powiodła. Próbkę nie została poprawnie przetworzona, nastąpiło zahamowanie reakcji PCR lub jakość uzyskanego RNA nowotworu była nieodpowiednia. W takim przypadku należy powtórzyć badanie z użyciem bardziej stężonego lizatu FFPE zgodnie z instrukcjami w instrukcji użycia zestawu do lizy FFPE.
- Wynik **BŁĄD (ERROR)** oznacza niepowodzenie kontroli sondy i przerwanie badania prawdopodobnie spowodowane niewłaściwym napełnieniem komory reakcyjnej, wykryciem błędu dotyczącego integralności sondy odczynnika, przekroczeniem wartości granicznej ciśnienia maksymalnego lub wykryciem błędu pozycjonowania zaworu. W takim przypadku należy powtórzyć badanie z użyciem nowej porcji 520 µl tego samego lizatu FFPE.
- Komunikat **BRAK WYNIKU (NO RESULT)** oznacza, że zgromadzono niewystarczające dane. Taka sytuacja może wystąpić na przykład wtedy, gdy operator zatrzymał badanie będące w toku lub gdy nastąpiła awaria zasilania. W takim przypadku należy powtórzyć badanie z użyciem nowej porcji 520 µl tego samego lizatu FFPE.
- Jeśli wynik zewnętrznej kontroli jakości będzie inny niż oczekiwany, wówczas należy powtórzyć badanie kontroli zewnętrznej i/lub skontaktować się z firmą Cepheid w celu uzyskania pomocy.

17 Ograniczenia

- Modyfikacja tych procedur może wpłynąć na skuteczność testu. Wyniki testu Xpert Breast Cancer STRAT4 należy interpretować z uwzględnieniem innych danych laboratoryjnych i klinicznych dostępnych dla klinicysty.
- Skuteczność testu Xpert Breast Cancer STRAT4 zatwierdzono przy pomocy procedur opisanych w niniejszej instrukcji użycia z użyciem próbek FFPE, które miały od pięciu do dziesięciu lat.
- Skuteczność testu Xpert Breast Cancer STRAT4 zatwierdzono wyłącznie przy pomocy procedur opisanych w niniejszej instrukcji użycia.
- Błędne wyniki badania mogą być spowodowane niewłaściwym pobraniem, obsługą lub przechowywaniem próbki bądź pomieszaniem próbek. Uważne przestrzeganie instrukcji zawartych w niniejszej instrukcji użycia pozwoli uniknąć uzyskania błędnych wyników.
- Nie określono charakterystyki roboczej testu w przypadku pacjentów w wieku poniżej 25 lat.
- Mutacje lub polimorfizmy w regionach wiązania startera lub sondy mogą prowadzić do uzyskania błędnych ale prawdopodobnych wyników dla *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67*.

18 Charakterystyka robocza

18.1 Skuteczność kliniczna

Charakterystykę roboczą testu Xpert Breast Cancer STRAT4 oceniono w odniesieniu do wyników IHC dla ER, PR, HER2 i Ki67 oraz do wyników fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) dla amplifikacji genu HER2 w ośrodkach położonych w USA i UE. Początkowo w badaniu zarejestrowano łącznie 211 pozostałych próbek FFPE pierwotnego inwazyjnego raka sutka o usuniętej identyfikacji pochodzących z USA i UE. 10 próbek wykluczono z powodu niewystarczającej ilości nowotworu do badania, a jedną próbkę wykluczono z powodu wycofania zgody. Łącznie 200 próbek zakwalifikowano do włączenia do analizy danych. Dla każdej próbki FFPE przygotowano wiele szkiełek w celu wykonania badań przy pomocy testu Xpert; testu IHC pod kątem ER, PR, HER2 i Ki67; oraz testu FISH pod kątem amplifikacji genu HER2.

Ogólnie przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 uzyskano prawidłowe wyniki przy pierwszej próbie dla 99,5% (199/200) badanych próbek. W przypadku jednej próbki, dla której początkowo uzyskano wynik nieokreślony (**BŁĄD (ERROR)**, **NIEWAŻNY (INVALID)** lub **BRAK WYNIKU (NO RESULT)**), uzyskano wynik badania po pierwszym ponownym badaniu. Ogólny wskaźnik powodzenia testu wyniósł 100,0% (200/200).

Spośród 200 próbek z prawidłowymi wynikami testu Xpert dla ESR1 i ERBB2 uzyskano prawidłowe wyniki dodatnie lub ujemne w 100% przypadków (200/200). Dla PGR i MKi67 przy pomocy testu Xpert uzyskano prawidłowe wyniki dodatnie lub ujemne w odpowiednio 98,5% (197/200) i 97,0% (194/200) przypadków. 7 próbek, dla których przy pomocy testu Xpert uzyskano wyniki nieokreślone dla PGR i/lub MKi67, przebadano ponownie z użyciem metody stężonego lizatu FFPE. Wyniki badań pierwotnych (pierwsza próba) i ponownych przedstawia Tabela 3.

Dla całego zestawu danych, obejmującego wyniki ponownych badań, test Xpert Breast Cancer STRAT4 wykazał zgodność procentową wyników dodatnich (PPA) wynoszącą 97,2%, zgodność procentową wyników ujemnych (NPA) wynoszącą 95,0% i ogólną zgodność procentową (OPA) wynoszącą 97,0% dla ESR1 w odniesieniu do IHC;¹⁸ PPA wynoszącą 88,4%, NPA wynoszącą 90,7% i OPA wynoszącą 88,9% dla PGR w odniesieniu do IHC;¹⁸ PPA wynoszącą 100,0%, NPA wynoszącą 92,4% i OPA wynoszącą 93,3% dla ERBB2 w odniesieniu do IHC;¹⁹ oraz PPA wynoszącą 100,0%, NPA wynoszącą 92,0% i OPA wynoszącą 93,3% dla ERBB2 w odniesieniu do FISH HER2.¹⁹ Dla MKi67 uzyskano PPA wynoszącą 88,8%, NPA wynoszącą 100% i OPA wynoszącą 90,7% przy progu IHC wynoszącym > 20% dla wyniku dodatniego i <10% dla wyniku ujemnego. Próbki z pośrednimi wynikami IHC dla MKi67 (próg 10–20% włącznie) wykluczono z analizy. Ogólne wartości PPA, NPA i OPA dla każdej sekwencji docelowej przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna

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

^a Oryginałny = lizat 1X zgodnie z instrukcjami w instrukcji użycia; Ponowne badanie = wynik ponownego badania lizatu o stężeniu 4X w przypadkach, w których dla oryginalnej próbki (lizat 1X) uzyskano wynik nieokreślony dla PGR i/lub MKi67.

^b Próbki z nieokreślonymi wynikami testu Xpert, próbki z wynikami niejednoznaczными lub z pośrednimi wynikami testu IHC oraz próbki z nieprawidłowymi wynikami testu IHC i z nieprawidłowymi wynikami testu FISH zostały wykluczone.

19 Skuteczność analityczna

19.1 Czulość analityczna / Minimalna wartość wejściowa testu

Minimalną wartość wejściową testu określono, wykonując ocenę maksymalnej wartości Ct CYFIP1 (genu referencyjnego), która dokładnie określa poziom wejściowej próbki wymagany do zapewnienia prawidłowej skuteczności testu. Ten poziom wejściowej próbki zapewnia uzyskiwanie prawidłowych wyników w przypadku większości badanych klinicznych próbek FFPE. Próbki o wartości Ct CYFIP1 większej niż dozwolona spowodują **uzyskanie wyniku NIEWAŻNY (INVALID)**.

Czulość analityczną/minimalną wartość wejściową testu Xpert Breast Cancer STRAT4, definiowaną jako maksymalną wartość Ct CYFIP1 skutkującą uzyskaniem $\geq 95\%$ ważnych wyników, określono przy użyciu rozcieńczeń lizatów próbek klinicznych FFPE w celu sprawdzenia Ct CYFIP1. Aby ocenić czulość Ct CYFIP1, lizat klinicznej próbki FFPE

rozcieńczono seryjnie i przetestowano przy N=20 powtórzeniach na poziom rozcieńczenia w ciągu 3 dni aż do uzyskania $\leq 95\%$ ważnych wyników. Poziomy rozcieńczeń obejmowały jedną próbkę z oczekiwaną minimalną wartością wejściową testu, z dwoma poziomami poniżej oraz dwoma poziomami powyżej. Badania wykonano z użyciem dwóch numerów serii kartridży testu Xpert Breast Cancer STRAT4.

Przed rozpoczęciem badania wykonano badanie granicy próby ślepej z N = 60 powtórzeniami z użyciem dwóch niezależnych numerów serii kartridży testu Xpert Breast Cancer STRAT4. Próbka użyta w celu określenia granicy próby ślepej składała się z pustego bloczka parafinowego (bez próbki tkanki) i dla wszystkich badań uzyskano oczekiwany wynik NIEWAŻNE (**uzyskanie wyniku NIEWAŻNY**). Rozcieńczenia seryjne klinicznej próbki tkankowej FFPE wprowadzane przy 1/1000 pozwoliły uzyskać 20/20 ważnych wartości Ct dla CYFIP1 przy średnim Ct = 33,4 i 0,6 SD z partii 1 testu Xpert Breast Cancer STRAT4 i średnim Ct = 33,6 i 0,5 SD z partii 2. Dalsze rozcieńczenia z późniejszymi wartościami Ct dla CYFIP1 nie pozwoliły uzyskać $\geq 95\%$ ważnych wyników wymaganych w ramach tego badania. Tabela 4 zawiera podsumowanie liczby ważnych przebiegów testowych przy każdym poziomie wejściowym seryjnie rozcieńczonej próbki jako Rozcieńczenie względne lub Średnie Ct CYFIP1. Czulość analityczna przy użyciu dwóch serii kartridży testu Xpert Breast Cancer STRAT4 wykazała spełnienie minimalnego wymagania wejściowego testu dla Ct CYFIP1 = 33,4. Ta wartość w połączeniu ze zmiennością badań umożliwia określenie górnej granicy Ct CYFIP1 = 35 dla testu Xpert Breast Cancer STRAT4.

Tabela 4. Minimalna wartość wejściowa testu Xpert Breast Cancer STRAT4

Seria zestawu	Poziom wejściowej próbki (rozcieńczenie względne)	Średni Ct CYFIP1	SD	N ważnych serii (Ct \leq 35)
00801 (1. seria)	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	ND	ND	0/20
00903 (2. seria)	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	ND	ND	0/20

19.2 Badanie interferencji

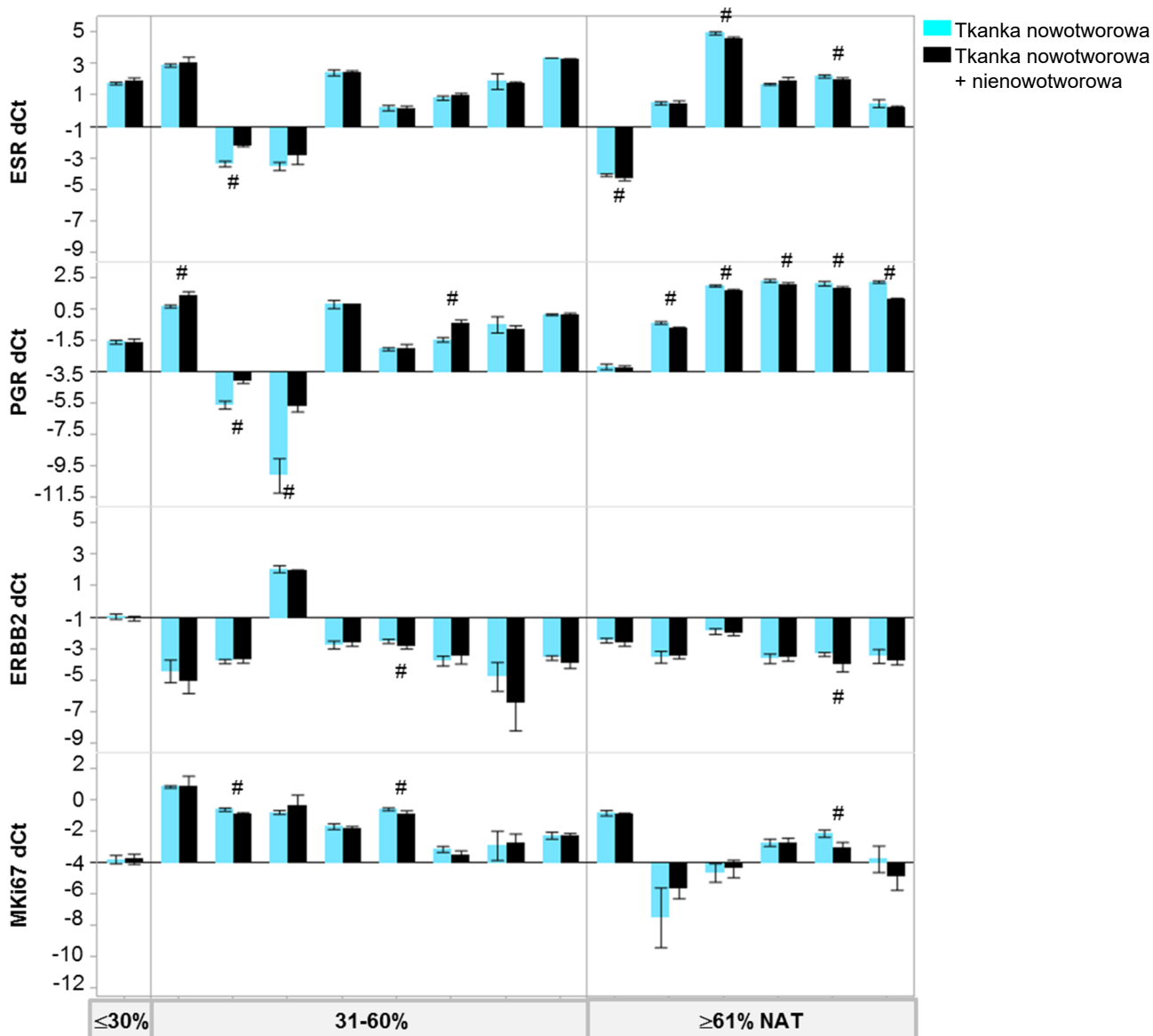
Przylegająca tkanka normalna/nienowotworowa

Przylegające tkanki normalne (nienowotworowe) (NAT) są powszechnie obecne w próbkach tkanek raka sutka jako substancje zanieczyszczające, które potencjalnie powodują interferencje wykrywania określonej sekwencji docelowej. Wykonanie badania przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 może w stosownych przypadkach według oceny patologa wymagać wykonania makrodysekcji patologicznie potwierdzonego bloczka FFPE nowotworu sutka w celu zminimalizowania potencjalnego działania nienowotworowych substancji zanieczyszczających. Aby ocenić wpływ przylegających tkanek normalnych/nienowotworowych, piętnaście (15) bloczków tkankowych FFPE z inwazyjnym rakiem sutka zawierających 21–98% otaczających tkanek NAT badano przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 z wykonaniem i bez wykonania makrodysekcji. Badania przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 wykonano z N = 4 powtórzeniami z użyciem tego samego lizatu na każdy stan. Wartości dCt ESR1, PGR, ERBB2i Mki67 dla każdej próbki tkankowej z wykonaniem makrodysekcji (niebieski słupek na wykresie) lub bez makrodysekcji (czarny słupek na wykresie) oceniono najpierw za pomocą jednokierunkowej analizy ANOVA w celu określenia interferencji statystycznej NAT.

Uznawano, że występuje klinicznie istotna interferencja NAT, kiedy ddCt (delta-delta Ct) pomiędzy próbkami poddanymi makrodysekcji i niepoddanymi makrodysekcji wynosiła $>1,0$ i występowała zmiana wyniku testu. Podsumowanie wyników badania zawiera Ilustracja 6.

Wartości dCt ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67 wszystkich 15 próbek pogrupowano na podstawie wartości % NAT ($\leq 30\%$, $31-60\%$ lub $\geq 61\%$). Niebieskie i czarne wykresy słupkowe z odchyleniem standardowym (SD) przedstawiają średnie wartości dCt sekwencji docelowych z $N = 4$ powtórzeniami wycinków FFPE z makrodysekcją i bez makrodysekcji bloku FFPE naciekającego raka sutka. Wszystkie z 15 bloczków FFPE ($N = 1$ poniżej 30% NAT, $N = 8$ przy $31-60\%$ NAT i $N = 6$ powyżej 60% NAT) wykazały albo brak istotności statystycznej interferencji powodowanej przez przylegające tkanki normalne/nienowotworowe na podstawie jednokierunkowej analizy ANOVA z wartością $p \geq 0,05$, albo brak istotności klinicznej (oznaczony symbolem #), jeśli zmienność wartości delta Ct każdej sekwencji docelowej między próbkami z makrodysekcją i bez makrodysekcji wynosiła $\leq 1,0$ lub jeśli wyniki badania sekwencji docelowych (dodatnie, ujemne) pozostały niezmiennione.

Ilustracja 6. Interferencje wartości dCt sekwencji docelowych testu Xpert Breast Cancer STRAT4 powodowane przez przylegające tkanki normalne/nienowotworowe



Tkanki DCIS, nekrotyczne i krwotoczne

Aby ocenić wpływ tkanek przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS), nekrotycznych i krwotocznych, łącznie 9 próbek FFPE raka sutka (3 bloczki FFPE raka sutka zawierające 3–61% tkanek DCIS, 3 bloczki FFPE zawierające 10–65% tkanek nekrotycznych i 3 bloczki FFPE zawierające 15–41% tkanek krwotocznych) przebadano przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 z makrodysekcją i bez makrodysekcji. Badania przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 wykonano z N = 4 powtórzeniami z użyciem tego samego lizatu na każdy stan. W przypadku żadnego z badanych stanów nie stwierdzono statystycznie lub klinicznie istotnego wpływu na skuteczność testu Xpert Breast Cancer STRAT4 spowodowanego różnymi zanieczyszczeniami tkankami DCIS, nekrotycznymi i krwotocznymi (dane graficzne nie zostały przedstawione).

Ludzkie DNA genomowe (hgDNA)

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 wykorzystuje wysoce swoiste startery i sondy do skutecznej hybrydyzacji z docelowymi matrycami mRNA ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67 z puli genomowych kwasów nukleinowych (ludzkiego DNA genomowego = hgDNA). Aby ocenić wpływ hgDNA na skuteczność testu Xpert Breast Cancer STRAT4, 10 bloczków FFPE raka sutka z różną zawartością komórek inwazyjnego raka przewodowego poddano makrodysekcji i badano z dodatkiem i bez dodatku

25 ng hgDNA w lizatach próbek FFPE przy pomocy testu Xpert Breast Cancer STRAT4 w N = 4 powtórzeniach z użyciem tego samego lizatu na każdy stan. W przypadku żadnego z badanych stanów nie stwierdzono statystycznie lub klinicznie istotnego wpływu wynikającego z interferencji powodowanej przez hgDNA (dane graficzne nie zostały przedstawione).

19.3 Przenoszenie zanieczyszczeń

Przeprowadzono badanie mające na celu wykazanie, że samowystarczalne i jednorazowe kartridże GeneXpert minimalizują ryzyko przeniesienia zanieczyszczeń do próbek ujemnych testowanych po wykonaniu testów próbek bardzo wysoko dodatnich w tym samym module aparatu GeneXpert. Badanie obejmowało przetworzenie próbki ujemnej w tym samym module aparatu GeneXpert bezpośrednio po próbce wysoko dodatniej pod kątem ESR1/PGR/ERBB2/MKi67. Próbka ujemna składała się z RNA transkrybowanego *in vitro* (IVT) zawierającego transkrypt CYFIP1 na poziomie 5×10^4 kopii w celu zapewnienia obecności sekwencji docelowej genu referencyjnego. Próbka wysoko dodatnia składała się z RNA IVT zawierającego transkrypt CYFIP1 na poziomie 5×10^5 kopii oraz RNA IVT zawierającego transkrypty ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67 na poziomie 5×10^6 kopii, przygotowanych w postaci lizatu FFPE. Schemat badania powtórzono 41 razy w jednym module aparatu GeneXpert dla łącznie 20 próbek wysoko dodatnich i 21 próbek ujemnych. Wszystkie z 20 próbek wysoko dodatnich zostały poprawnie zgłoszone z wynikiem DODATNI (POSITIVE) pod kątem ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 i wszystkie z 21 próbek ujemnych zostały poprawnie zgłoszone z wynikiem UJEMNY (NEGATIVE) pod kątem ESR1/PGR/ERBB2/MKi67.

19.4 Odtwarzalność i precyzja testu

Odtwarzalność testu Xpert Breast Cancer STRAT4 oceniono z użyciem panelu pięciu lizatów próbek.

Trzy elementy panelu przygotowano, dodając RNA transkrybowane *in vitro* (IVT) do bufora lizującego FFPE na poziomie około 2 dCt wartości odcięcia dCt dla ESR1 (1 — RNA IVT), PGR (2 — RNA IVT) i ERBB2 (3 — RNA IVT), przy wartościach Ct CYFIP1 na poziomie około 2–3 Ct względem minimalnej wartości wejściowej testu.

Dwa elementy panelu (4 — kliniczna próbka FFPE i 5 — kliniczna próbka FFPE) utworzono z pulowanych klinicznych próbek FFPE w buforze lizującym FFPE w celu uzyskania wartości Ct CYFIP1 zbliżonych do minimalnej wartości wejściowej testu, a także w celu uzyskania wartości odcięcia dCt dla wszystkich sekwencji docelowych w zakresie raportowania i, w miarę możliwości, zbliżonych do wartości odcięcia dCt testu.

Dwóch operatorów w każdym z trzech ośrodków badania wykonywało dwa panele pięciu próbek na dzień przez sześć dni testów (pięć próbek \times sześć dni \times dwóch operatorów \times dwa powtórzenia \times trzy ośrodki). Badano łącznie 72 powtórzenia na próbkę. W każdym z trzech ośrodków badania użyto trzech serii kartridży testu Xpert Breast Cancer STRAT4. Badanie za pomocą testu Xpert Breast Cancer STRAT4 wykonano zgodnie z procedurą opisaną w niniejszej instrukcji użycia.

Odtwarzalność testu Xpert Breast Cancer STRAT4 oceniono z użyciem wartości dCt dla każdej z czterech sekwencji docelowych w każdym panelu. Średnią, odchylenie standardowe (SD) i współczynnik zmienności (CV) między ośrodkami, między numerami serii odczynnika, między dniami, między operatorami i wewnątrz testów dla każdego elementu panelu przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Podsumowanie danych dotyczących odtwarzalności

Próbka	Kanał testu (analit)	N ^a	Średnia dCt	Między ośrodkami		Między seriami odczynnika		Między dniami		Między operatorami		Wewnątrztestowa		Łącznie	
				Zmienność	CV (%)	Zmienność	CV (%)	Zmienność	CV (%)	Zmienność	CV (%)	Zmienność	CV (%)	Zmienność	CV (%)
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 – kliniczna próbka FFPE	ESR1	72	-0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,40	0,00	15,90	0,02	69,70	0,03	0,17
	PGR	72	-1,99	0,00	6,30	0,01	19,70	0,00	2,50	0,00	0,00	0,02	71,60	0,03	0,18
	ERBB2	72	-2,39	0,02	31,30	0,00	2,20	0,00	0,00	0,00	3,70	0,05	62,80	0,07	0,27
	MKi67	72	-0,93	0,00	0,00	0,02	36,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	63,50	0,04	0,21
5 – kliniczna próbka FFPE	ESR1	72	-2,83	0,00	0,00	0,05	13,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	86,30	0,39	0,63
	PGR	72	-5,66	0,00	0,00	0,02	3,60	0,03	4,40	0,00	0,00	0,56	92,00	0,60	0,78
	ERBB2	72	1,93	0,00	2,90	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	94,20	0,03	0,17
	MKi67	72	-1,57	0,00	1,70	0,01	17,10	0,01	9,00	0,00	11,10	0,05	61,10	0,09	0,29

^a Wyniki z prawidłowymi wartościami delta Ct z 72

20 Piśmiennictwo

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, Haerberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
11. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast*. 2008 Aug;17(4):323-34.
12. de Matos LL, Truffelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights* 2010;5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer *Clin Cancer Res* 2009; 15(22) 7003-11.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:907-922.
15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3997-4013.
16. ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (WE) NR 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające listę zwrotów wskazujących środki ostrożności, dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE (zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006).
17. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 marca 2012 r.) (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 Lokalizacja siedziby głównej firmy Cepheid

Siedziba główna firmy

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Siedziba główna w Europie

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Wsparcie techniczne

Przed skontaktowaniem się z Centrum wsparcia klienta firmy Cepheid, należy przygotować następujące informacje:

- Nazwa produktu
- Numer serii
- Numer seryjny aparatu
- Komunikaty o błędach (jeśli występują)
- Wersja oprogramowania i numer znacznika serwisowego komputera (w odpowiednim wypadku)

USA




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















Francja

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

Dane kontaktowe wszystkich centrów wsparcia klienta firmy Cepheid są dostępne na naszej stronie internetowej:
www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Tabela symboli

Symbol	Znaczenie
	Numer katalogowy
	Wyrób medyczny przeznaczony do diagnostyki <i>in vitro</i>
	Oznaczenie CE — zgodność z normami europejskimi

Symbol	Znaczenie
	Upoważniony przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej
	Nie używać ponownie
	Kod partii
	Zapoznać się z instrukcją użycia
	Przeostroga
	Producent
	Kraj produkcji
	Zawiera ilość wystarczającą do przeprowadzenia n testów
	Kontrola
	Data ważności
	Ograniczenie temperatury
	Zagrożenia biologiczne
	Upoważniony przedstawiciel w Szwajcarii
	Importer



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 Historia zmian

Punkt	Opis zmiany
Tabela symboli	Dodano symbole „CH REP” i „Importer” oraz ich definicje w tabeli symboli. Dodano informacje „CH REP” i „Importer” oraz adres w Szwajcarii.
Historia zmian	Zaktualizowano tabelę historii zmian.