

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Pokyny na používanie

IVD CE

Vyhlasenia o ochranných známkach, patentoch a autorských právach

Cepheid®, logo Cepheid, GeneXpert® a Xpert® sú obchodné známky spoločnosti Cepheid registrované v USA a iných krajinách.

Všetky ostatné obchodné známky sú majetkom ich príslušných vlastníkov.

KÚPOU TOHTO PRODUKTU SA NA KUPUJÚCEHO PRENÁŠA NEPRENOSNÉ PRÁVO NA POUŽITIE V SÚLADE S TÝMTO NÁVODOM NA POUŽÍVANIE. ŽIADNE ĎALŠIE PRÁVA SA NEPRENÁŠAJÚ VÝSLOVNE, DOMNENE ANI FORMOU ESTOPPELU. KÚPOU TOHTO PRODUKTU SA TAKISTO NEPRENÁŠAJÚ ŽIADNE PRÁVA NA ĎALŠÍ PREDAJ TOHTO PRODUKTU.

© 2017-2023 Cepheid.

Popis zmien uvádza časť História revízií.

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

In vitro diagnostické zdravotnícke zariadenie

1 Obchodný názov

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

2 Bežne používaný názov

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Určené použitie

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 je semikvantitatívna analýza založená na polymerázovej reťazovej reakcii s kvalitatívnymi medznými hodnotami pre receptor estrogénu (*ESR1*), receptor progesterónu (*PGR*), receptor ľudského epidermálneho rastového faktoru 2 (*ERBB2/HER2*) a marker proliferácie génu Ki-67 (*MKi67*) z mRNA izolovanej z formalínom fixovaného a v parafíne vloženého (FFPE) tkaniva invazívnej rakoviny prsníka. RNA sa extrahuje z oblasti nádoby mikroskopickej disekcie tkaniva identifikovanej patológom. Test sa používa v kombinácii s ďalšími klinickými a laboratórnymi údajmi na klasifikáciu tkanív rakoviny prsníka podľa stavu hormonálnych receptorov, stavu receptorov HER2 a stavu markerov šírenia. Test je určený na použitie so systémom GeneXpert[®], ktorého súčasťou je izolácia RNA z FFPE tkaniva, ako aj amplifikácia a detekciu cieľových sekvencií v zásobníku.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 nie je určený na:

- predikciu závažnosti ochorenia,
- samostatné diagnostické posúdenie rakoviny prsníka,
- prognózu návratu ochorenia.

Indikácie na použitie: Test je určený na použitie pri hodnotení hladín *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* a *MKi67* v mRNA z tkanív invazívneho karcinómu prsníka získaných od pacientov/pacientiek a pripravených ako FFPE vzorky, a ako pomôcka pri klinickom hodnotení spolu s ďalšími laboratórnymi údajmi.

4 Súhrn a vysvetlenie

Rakovina prsníka je jedným z najbežnejších druhov rakoviny u žien na celom svete, s približne 1,7 miliónmi nových prípadov rakoviny prsníka každý rok.¹ V Európe je každý rok diagnostikovaných približne 494 000 nových prípadov a 143 000 pacientok tomuto ochoreniu podlieha. V USA bolo diagnostikovaných približne 200 000 nových prípadov invazívneho karcinómu prsníka medzi rokmi 2015.² Rakovina prsníka je najčastejšou príčinou úmrtnosti na rakovinu u žien v rozvojových krajinách a druhou najbežnejšou príčinou úmrtnosti na rakovinu (po rakovine pľúc) u žien vo vyspelých krajinách.²

Podľa údajov WHO z roku 2020 je rakovina prsníka najčastejšie diagnostikovanou rakovinou a hlavnou príčinou úmrtí.¹ Úmrtnosť na rakovinu prsníka sa od roku 1990 znížila o 34 percent, a to najmä vďaka zlepšenej liečbe a včasnej diagnostike.³ Merania expresie ER a PR proteínu sú prognostické pre klinické výsledky rakoviny prsníka a predpovedajú reakciu na tamoxifén a ďalšie hormonálne terapie.^{4,5,6,7} Nadmerná expresia HER2 je nositeľom nepriaznivej prognózy u žien s rakovinou prsníka; čo je však dôležitejšie, odpoveď na trastuzumab alebo iné terapie zamerané na HER2 sa predpovedá nadmernou expresiou proteínu HER2 (*ERBB2*) alebo amplifikáciou génu HER2.⁸ Markeru proliferácie Ki-67 (*MKi67*) bola v retrospektívnych štúdiách zahŕňajúcich pacientky s rakovinou prsníka⁹ venovaná značná pozornosť a považuje sa za dôležitý indikátor potreby chemoterapie.¹⁰ Metaanalýzy preukázali, že je spojený s horšími výsledkami prežitia pri včasnom

karcinóme prsníka.¹¹ Vzhľadom na význam týchto markerov pri výbere efektívneho liečebného režimu pre pacientku s rakovinou prsníka odporúčajú pokyny pre liečbu Európskej spoločnosti pre lekársku onkológiu (European Society for Medical Oncology, ESMO), aby boli všetky primárne karcinómy prsníka testované na ER, PR, HER2 (ERBB2) a Ki67 v čase diagnózy.¹²

Na meranie expresie proteínov ER, PR, HER2 a Ki67 sa bežne používa imunohistochemia (IHC). V prípade expresie HER2 sa zvyčajne najskôr vykonáva IHC, pričom výsledky sa reportujú na stupnici od 0 do 3+. Ak je výsledok expresie HER2 nejednoznačný (2+), vzorka sa reflektuje do analýzy in situ hybridizácie (ISH) HER2, ako je napríklad fluorescenčná in situ hybridizácia (FISH) alebo chromogénna in situ hybridizácia (CISH), ktoré hľadajú amplifikáciu génu HER2.¹³ Pri porovnaní laboratórií sa ukázal vysoký stupeň variability výsledkov u IHC a ISH, a to predovšetkým kvôli rozdielom v protilátkach použitých u IHC a subjektívite interpretačných metód.¹⁴

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 je in vitro diagnostický test používaný na stanovenie úrovni expresie mRNA *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* a *MKi67* izolovaných z FFPE vzoriek tkaniva invazívnej rakoviny prsníka.

Analýza sa vykonáva v uzavretom zásobníku po krátkom kroku prípravy vzorky lyzátu mimo prístroja, ktorý si vyžaduje menej ako 15 minút manipulácie s celkovým obratom trvajúcim menej ako 2 hodiny.

5 Princíp postupu

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 je analýza používajúca polymerázovú reťazovú reakciu (RT-PCR) v reálnom čase (PCR) na detekciu *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, a *MKi67* z mRNA izolovanej z formalínom fixovaného a v parafíne vloženého (FFPE) tkaniva invazívnej rakoviny prsníka. Analýza sa vykonáva na systéme GeneXpert od spoločnosti Cepheid. Systém GeneXpert automatizuje a integruje purifikáciu vzoriek, amplifikáciu nukleových kyselín a detekciu cieľovej sekvencie v jednoduchých alebo zložitých vzorkách pomocou RT-PCR v reálnom čase. Systém sa skladá z prístroja, snímača čiarových kódov, počítača, a predinštalovaného softvéru na vykonávanie testov a prezeranie výsledkov. Systém využíva jednorazové zásobníky GeneXpert, ktoré obsahujú RT-PCR činidlá a v ktorých prebieha proces RT-PCR. Úplný popis systému nájdete v Príručke operátora príslušného prístrojového systému GeneXpert.

Súčasťou testu Xpert Breast Cancer STRAT4 sú činidlá na simultánnu detekciu génov *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*, cytoplazmatický referenčný gén *FMR1* interagujúci s proteínom 1 (*CYFIP1*), interná RT-PCR kontrola (*CIC*) a interná kontrola skúšky sondy (*PCC*). Referenčný gén overuje primeranosť vzorky a používa sa na normalizáciu úrovni expresie mRNA pre *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* a *MKi67*. Interná RT-PCR kontrola (*CIC*) sa používa na overenie správneho priebehu RT-PCR reakcie. *PCC* overuje rehydratáciu guľôčiek činidiel, plnenie skúmaviek RT-PCR, integritu sondy a stabilitu zásovníka. Celkovo test používa šesť odlišných fluorescenčných kanálov na detekciu cieľa alebo kontroly/referencie s vlastnými parametrami medzných hodnôt pre platnosť cieľa/kontroly/referencie.

FFPE vzorky musia byť najprv spracované súpravou Xpert® FFPE Lysis, pripravením 4-5 µm disekcie tkaniva s mikrónovou hrúbkou, kde sa v prípade potreby najskôr získa FFPE tkanivo makrodisekciou na obohatenie oblasti invazívneho nádoru, a následne sa zoškrabe a umiestni do skúmavky spolu s odporúčanými objemami FFPE lyzačného činidla a proteínázy K. Roztok sa potom inkubuje v tepelnom bloku 30 minút pri teplote 80 °C. Následne sa do vzorky prímieša etanol a potom sa priamo do zásobníka pridá odporúčaný objem pripraveného lyzátu vzorky. Zásobník na testovanie sa vloží do modulu prístrojového systému GeneXpert, v ktorom sú purifikácia, amplifikácia nukleových kyselín a detekcia nukleových kyselín v reálnom čase plne automatizované a úplne integrované systémom. Všetky činidlá potrebné na prípravu vzorky v prístroji a RT-PCR analýzu sú vopred naplnené v zásobníku. Nukleové kyseliny v lyzáte sú zachytené na filtri, premyté a eluované ultrazvukom. Purifikovaná nukleová kyselina sa zmieša so suchými RT-PCR činidlami a roztok sa presunie do reakčnej skúmavky na RT-PCR a detekciu. Čas potrebný na získanie výsledkov na prístroji GeneXpert je približne 75 minút.

Medzné hodnoty detekcie, ktoré test Xpert Breast Cancer STRAT4 využíva v jednotlivých fluorescenčných kanáloch sa stanovili na maximalizáciu zhody pozitívneho, negatívneho a celkového percenta v porovnaní s výsledkami referenčnej laboratórnej IHC alebo IHC/FISH pre jednotlivé ciele. IHC pre ER, PR, Ki67 a HER2, ako aj FISH pre HER2 boli spracované a hodnotené podľa pokynov na použitie. Interpretácia sa uskutočnila podľa pokynov ASCO/CAP 2013.¹⁵ Nádory boli klasifikované ako pozitívne na ER alebo PRIHC, keď $\geq 1\%$ invazívnych nádorových buniek vykazovalo jednoznačné sfarbenie jadra bez ohľadu na intenzitu sfarbenia. Expresia HER2 sa hodnotila pomocou súpravy HercepTest (IHC) (Dako) a hodnotila sa ako 0, 1+, 2+ alebo 3+. Nádory hodnotené ako 2+ sa reflexovali na FISH HER2 pomocou súpravy na detekciu DNA pomocou sondy PathVysion HER2 (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Prípady sa považovali za HER2-pozitívne, ak boli pomocou IHC hodnotené ako 3+ a/alebo zosilnené pomocou FISH (definované ako HER2:CEP17 (pomer $\geq 2,0$) a/alebo priemerný počet kópií HER2 $\geq 6,0$ signálov/bunku podľa 2013 ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Update pre testovanie HER2 v rakovine prsníka.¹⁵ V prípade Ki67 sa nádory klasifikovali ako pozitívne (vysoko), keď $\geq 20\%$ invazívnych nádorových buniek vykazovalo jednoznačné sfarbenie jadra bez ohľadu na intenzitu sfarbenia.

V prípade kontroly referenčného génu a vnútornej kontroly RT-PCR definujú medzné hodnoty detekcie rozsahy minimálnych a maximálnych prahových hodnôt cyklu (Ct) PCR, ktoré stanovujú platný výsledok, primeraný minimálny vstup vzorky a žiadnu inhibíciu PCR. V prípade cieľov ESR1, PGR, ERBB2, a MKi67 sú medzné hodnoty detekcie zadefinované hodnotami delty prahovej hodnoty cyklu (dCt) (Ct referenčného génu mínus Ct cieľového génu), ktoré stanovujú výsledok POZITÍVNY (POSITIVE) vs. NEGATÍVNY (NEGATIVE) pre daný cieľ v kanáli.

6 Činidlá a nástroje

6.1 Poskytovaný materiál

Súprava Xpert Breast Cancer STRAT4 obsahuje dostatok činidiel na spracovanie 10 vzoriek kontroly kvality alebo FFPE lyzátov pripravených so súpravou Xpert FFPE Lysis Kit (katalógové číslo GXFFPE-LYSIS-CE-10). Súprava testu Xpert Breast Cancer STRAT4 obsahuje nasledujúce položky:

Zásobníky Xpert Breast Cancer STRAT4 s integrovanými reakčnými skúmavkami	10
<ul style="list-style-type: none"> • Gulôčka 1, 2 a 3 (lyofilizované) • Činidlo na vymývanie, • Elučné činidlo, 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 z každého na zásobník • 1,0 ml na každý zásobník • 2,0 ml na každý zásobník
CD	1 v každej súprave
<ul style="list-style-type: none"> • Súbor s definíciou analýzy (ADF) • Pokyny na používanie • Súbor správy ONCore 	

Poznámka Karty bezpečnostných údajov (SDS) sú dostupné na adrese www.cepheid.com alebo www.cepheidinternational.com na karte **SUPPORT (PODPORA)**.

Poznámka Hovädzí sérový albumín (BSA) v gulôčkach tohto produktu bol vyprodukovaný a vyrobený výhradne z hovädzej plazmy pochádzajúcej z USA. Zvieratám nebol podávaný žiadny proteín z prežúvavcov ani iné živočíšne bielkoviny; zvieratá prešli testovaním pred porážkou a po nej. Počas spracovania nedochádzalo k miešaniu materiálu s inými živočíšnymi materiálmi.

7 Skladovanie a manipulácia

- Obsah súpravy Xpert Breast Cancer STRAT4 skladujte pri teplote 2–28 °C.
- Veko zásobníka otvárajte, až keď ste pripravení na vykonanie testu.
- Zásobník použite do 30 minút od otvorenia veka.
- Nepoužívajte zásobník, z ktorého uniká tekutina.

8 Požadované materiály, ktoré nie sú súčasťou balenia

- Súprava Xpert FFPE Lysis (katalógové číslo GXFFPE-LYSIS-CE-10) na prípravu FFPE lyzátu. Táto súprava pozostáva z FFPE lyzačného činidla, proteínázy K (PK), 1,5 ml skúmaviek a 5 ml liekoviek.
- Vortexový mixér.
- Pipety a pipetovacie špičky s aerosólovým filtrom vhodné na pipety 600 µl, 1,2 µl a 520 µl.
- Počítač s proprietárnym softvérom GeneXpert verzie 4.7b alebo novšej alebo Xpertise 6.4b alebo novší, snímač čiarových kódov a príslušná príručka operátora prístrojového systému GeneXpert.
- Tlačiareň: Ak sa vyžaduje tlačiareň, vhodnú tlačiareň vám odporučí technická podpora spoločnosti Cepheid.

9 Varovania a bezpečnostné opatrenia

- Iba na *in vitro* diagnostiku.
- So všetkými biologickými vzorkami je potrebné manipulovať, ako so zdrojom prenosu infekčných agens. So všetkými ľudskými vzorkami je potrebné manipulovať so štandardnými bezpečnostnými opatreniami. Pokyny pre manipuláciu so vzorkami má k dispozícii Svetová zdravotnícka organizácia alebo Centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb v USA.
- Pri práci s chemikáliami a pri manipulácii s biologickými vzorkami dodržiavajte bezpečnostné postupy vašej inštitúcie.
- Výkonnostné charakteristiky tohto testu boli stanovené výhradne s typom vzoriek uvedenými v časti Časť 3. Výkonnosť tejto analýzy s inými typmi vzoriek alebo vzorkami nebola stanovená.
- Tkanivo FFPE sa musí spracovať použitím súpravy Xpert FFPE Lysis (katalógové č. GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Neúplné odstránenie (oškrabanie) oblasti nádoru z podložného sklíčka na prípravu FFPE lyzátu môže mať za následok nedostatok materiálu pre analýzu, a v dôsledku toho vyššiu ako očakávanú mieru neurčitosti/neplatnosti pri teste Xpert Breast Cancer STRAT4.
- Veko zásobníka Xpert Breast Cancer STRAT4 otvárajte iba pri pridávaní pripraveného FFPE lyzátu.
- Nepoužívajte zásobník, ktorý vám po vybalení spadol.
- Zásobníkom netraсте. Ak po otvorení veka zásobníka dôjde k traseniu zásobníkom alebo jeho pádu, výsledok testu môže byť neplatný.
- Nepoužívajte zásobník, ktorý má poškodenú reakčnú skúmavku.
- Každý jednorazový zásobník testu Xpert Breast Cancer STRAT4 sa používa na spracovanie jediného testu. Použitý zásobník nepoužívajte opakovaně.
- Nepoužívajte zásobník, ak je vlhký alebo ak je poškodené tesnenie veka.
- Štítky s ID vzorky neumiestňujte na veko zásobníka ani na štítky s čiarovým kódom.
- Aby sa zabránilo kontaminácii vzoriek a činidiel, odporúča sa správna laboratórna prax, vrátane výmeny rukavíc medzi manipuláciami so vzorkami pacientov.
- Pri správnom zneškodňovaní použitých zásobníkov a nepoužitých reagentov sa obráťte na personál zodpovedný za environmentálny odpad svojej inštitúcie. Pozrite si štátne, krajské alebo miestne predpisy, pretože sa môžu líšiť od federálnych predpisov o likvidácii odpadu. Tento materiál môže mať vlastnosti nebezpečného odpadu vyžadujúceho osobitné zneškodnenie. Inštitúcie si musia pozrieť požiadavky na likvidáciu nebezpečného odpadu.

10 Chemické nebezpečenstvo^{16,17}

Podľa Globálneho harmonizovaného systému klasifikácie a označovania (GHS) sa tento materiál nepovažuje za nebezpečný.

11 Odber, preprava a uskladnenie vzoriek

- Používajte iba s FFPE vzorkami spracovanými súpravou Xpert FFPE Lysis Kit (katalógové č. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Postupujte podľa pokynov ASCO/CAP¹⁵ na prípravu FFPE tkanív.
- Lyzát FFPE je potrebné pripraviť z FFPE bloku nádoru s najväčšou plochou životaschopného karcinómu prsníka (minimálne 30 % buniek nádoru) a v prípade potreby je pred testovaním pomocou testu Xpert Breast Cancer STRAT4 potrebné vykonať manuálnu makro-disekciu. U vzoriek nádoru menších ako 10 mm² s menej ako 30 % nádoru sa môže pre platné výsledky vyžadovať použitie postupu koncentrovaného lyzátu alebo viac ako jedného 4-5 µm rezu.
- FFPE lyzát je potrebné prepravovať do laboratória pri teplote 2 – 8 °C.
- FFPE lyzát je stabilný 1 týždeň pri teplote 2 – 8 °C alebo 4 týždne pri teplote ≤ -20 °C pred testovaním testom Xpert Breast Cancer STRAT4. Pri dlhodobom skladovaní skladujte pri teplote -80 °C. Neodporúča sa viac ako 1 cyklus zmrazenia-rozmrazenia. Keď sa rozmrazuje, pred použitím nechajte rozmraziť na izbovú teplotu a FFPE lyzát vortexujte 15 sekúnd.

12 Postup

Dôležité Použitie zásobníka Xpert Breast Cancer STRAT4 si vyžaduje prípravu lyzátu použitím súpravy Xpert FFPE Lysis (katalógové č. GXFFPE-LYSIS-CE-10).

Dôležité Analýzu spustíte do 30 minút od pridania pripravenej vzorky do zásobníka.

12.1 Príprava FFPE lyzátu

Prípravte FFPE lyzát podľa pokynov na použitie súpravy FFPE Lysis.

12.2 Príprava zásobníka

1. Vyberte zásobník z kartónového obalu.
2. Pripravený FFPE lyzát vortexujte pred použitím 15 sekúnd.
3. Otvorte kryt zásobníka.
4. Pomocou pipety preneste 520 µl FFPE lyzátu do komory na vzorky zásobníka. (Poznámka: môže byť prítomné malé množstvo zrazeniny, ktorá nemá vplyv na výkonnosť analýzy).

Zvyšný FFPE lyzát uchovávajte pri teplote 2 – 8 °C, prípadne pri teplote ≤ –20 °C v prípade opakovania testovania.



Obrázok 1. Zásobník testu Xpert Breast Cancer STRAT4 (pohľad zhora)

5. Zatvorte veko zásobníka. Uistite sa, že veko pevne zacvaklo na miesto.

12.3 Spustenie testu

Dôležité Pred spustením analýzy sa uistite, že do softvéru je importovaný súbor s definíciou analýzy (ADF) Xpert Breast Cancer STRAT4.

V tejto časti sú uvedené predvolené kroky na prevádzku systému GeneXpert. Podrobné pokyny nájdete v príručke používateľa systému *GeneXpert Dx* alebo *GeneXpert Infinity*, v závislosti od prístroja, ktorý používate.

Poznámka Konkrétne kroky sa môžu líšiť, ak administrátor systému zmenil predvolený tok činností systému.

1. Zapnutie prístroja GeneXpert:
 - Ak používate prístroj GeneXpert Dx, najskôr zapnite prístroj GeneXpert Dx a potom počítač. Softvér GeneXpert sa spustí automaticky, prípadne môže byť potrebné dvakrát kliknúť na ikonu softvéru GeneXpert Dx na ploche systému Windows®.
 - alebo
 - Ak používate prístroj GeneXpert Infinity, zapnite ho. Softvér Xpertise sa spustí automaticky, prípadne môže byť potrebné dvakrát kliknúť na ikonu softvéru Xpertise na ploche systému Windows.
2. Do softvéru prístroja GeneXpert sa prihláste pomocou svojho mena používateľa a hesla. V okne systému GeneXpert kliknite na položku **Vytvoriť test (Create Test)** (GeneXpert Dx) alebo kliknite na položku **Objednávky (Orders) a Objednať test (Order Test)** (Infinity). Otvorí sa okno Vytvoriť test (Create Test).
3. Naskenujte alebo zadajte ID vzorky. Ak ID vzorky zadávate pomocou klávesnice, uistite sa, že je správne. ID vzorky súvisí s výsledkami testu a zobrazuje sa v okne Zobraziť výsledky (View Results) a vo všetkých správach. Zobrazí sa kontextové okno Skenovať zásobník (Scan Cartridge).
4. Naskenujte čiarový kód na zásobníku Xpert Breast Cancer STRAT4. Otvorí sa okno Vytvoriť test (Create Test). Softvér prostredníctvom informácií z čiarového kódu automaticky vyplní údaje do nasledujúcich polí: Výber analýzy (Select Assay), ID šarže reagentie (Reagent Lot ID), Sériové č. zásobníka (Cartridge SN).

5. Kliknite na položku **Spustiť test (Start Test)** (GeneXpert Dx) alebo **Odoslať (Submit)** (Infinity). Ak je to potrebné, zadajte svoje heslo.
6. V prípade prístroja GeneXpert Dx:
 - a) Otvorte dvierka modulu prístroja s blikajúcim zeleným svetlom a vložte zásobník.
 - b) Zatvorte dvierka. Test sa spustí a zelené svetlo prestane blikať. Po ukončení testu sa svetlo vypne.
 - c) Počkajte, kým systém neodomkne dvierka modulu, a otvorte ich. Vytiahnite zásobník.
 - d) Použité zásobníky zlikvidujte v príslušných nádobách na odpad zo vzoriek v súlade so štandardnými postupmi inštitúcie. Pozri Časť 9.

alebo

V prípade systému GeneXpert Infinity položte zásobník na dopravník. Zásobník sa automaticky načíta, následne prebehne test a použitý zásobník sa automaticky umiestni do nádoby na odpad.

13 Zobrazenie a tlač výsledkov

Táto časť uvádza základné kroky na zobrazenie a tlač výsledkov. Podrobné pokyny týkajúce sa zobrazenia a tlače výsledkov nájdete v *príručke používateľa systému GeneXpert Dx* alebo v *príručke používateľa systému GeneXpert Infinity*, v závislosti od modelu prístroja, ktorý používate.

1. Na zobrazenie výsledkov **kliknite na položku Zobrazit' výsledky (View Results)**.
2. Po dokončení testu kliknutím na tlačidlo **Správa (Report)** v okne Zobrazenie výsledkov (View Results) zobrazíte a/alebo vygenerujete PDF súbor so správou.

Poznámka

Ak používate na vygenerovanie správy softvér ONCore, pokyny na vytvorenie správy nájdete v príručke používateľa softvéru GeneXpert ONCore na disku CD Príručka používateľa ONCore. Prečítajte si tiež Pokyny k správe ONCore na CD Xpert Breast Cancer STRAT4, v ktorých nájdete pokyny, ako interpretovať správu ONCore v prípade testu STRAT4 Xpert Breast Cancer.

14 Kontrola kvality

Každý test obsahuje kontrolu referenčného génu (*CYFIP1*) a kontrolu skúšky sondy (PCC).

- **Kontrola *CYFIP1*:** Tento referenčný gén sa používa na normalizáciu expície úrovni *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* a *MKI67*. Slúži tiež ako kontrola primeranosti vzorky (Sample Adequacy Control, SAC) zabezpečujúca, že vzorka obsahuje dostatočné množstvo RNA. Pre platný výsledok testu sa vyžaduje minimálny *CYFIP1* signál. Signál *CYFIP1* pod minimálnym množstvom alebo negatívny signál indikujú, že vzorka neobsahuje dostatočné množstvo RNA.
- **Náhrada *CYFIP1*:** Toto je kontrola duplikátu *CYFIP1* používaná v algoritme, keď je delta prahovej hodnoty (dCt) PGR alebo *MKI67* pod nastavením hraničnej hodnoty analýzy. Na zabezpečenie platného výsledku testu je u týchto cieľov potrebný dodatočný minimálny signál náhrady *CYFIP1*.
- **Kontrola skúšky sondy (Probe Check Control, PCC):** Pred začiatkom reakcie PCR meria systém GeneXpert fluorescenčný signál zo sond na monitorovanie rehydratácie guľôčok, plnenia reakčných skúmaviek, integrity sondy a stability farbiva. Ak sú kritériá splnené, kontrola PCC je úspešná.
- **Externé kontroly (nie sú súčasťou dodávky):** Externé kontroly sa musia podľa potreby používať v súlade s požiadavkami miestnych, národných a federálnych akreditačných organizácií.

15 Interpretácia výsledkov

Výsledky sa interpretujú automaticky prístrojom GeneXpert z nameraných fluorescenčných signálov a zo zabudovaných výpočtových algoritmov a sú zobrazené v okne Zobrazit' výsledky (View Results) na kartách Výsledky testu (Test Results) a Výsledky analytu (Analyte Results). Výsledky testu a Výsledky analytu sa zobrazujú aj v správe Správa testu (Test Report). Možné výsledky uvádza Tabuľka 1 a Tabuľka 2.

Tabuľka 1. Všetky možné výsledky testu Xpert Breast Cancer STRAT4

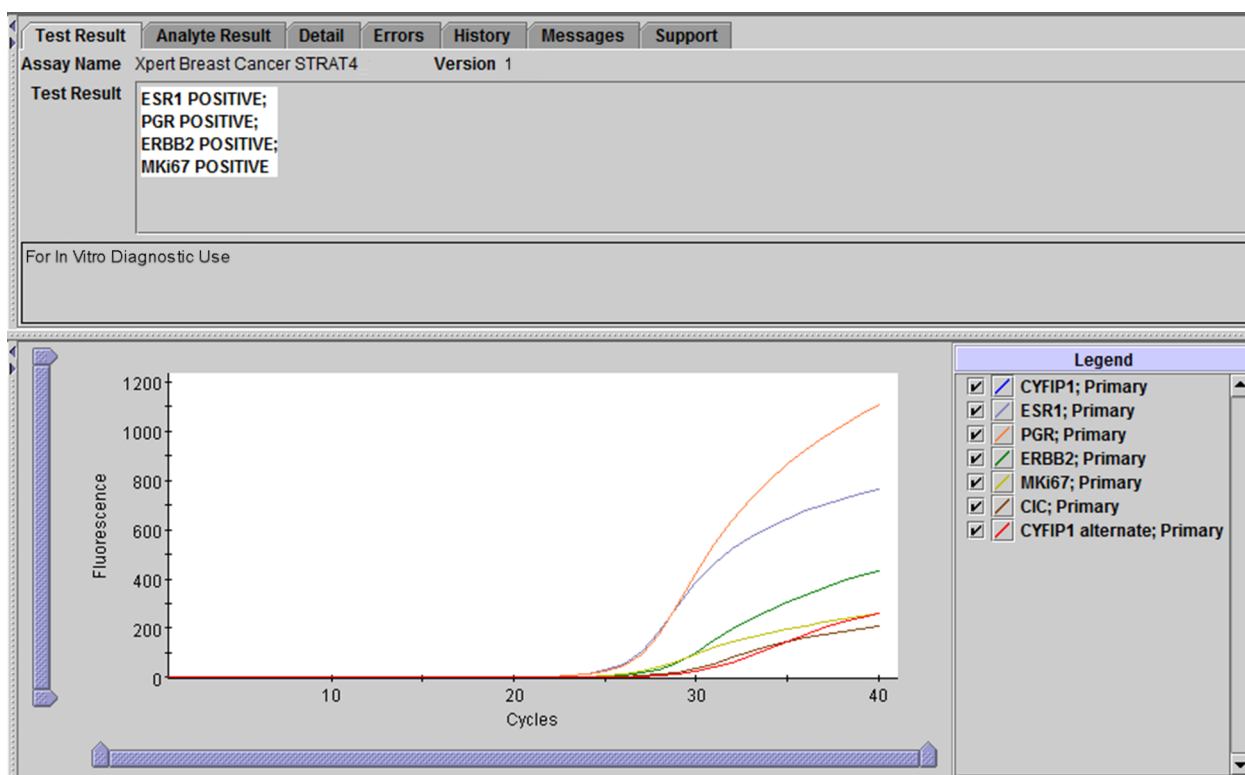
Zobrazovaný výsledok	CYFIP1	Náhrada CYFIP1	CIC
<i>ESR1</i> POZITÍVNE (POSITIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ. alebo NEG.	POZ. alebo NEG.
<i>ESR1</i> NEGATÍVNE (NEGATIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ. alebo NEG.	POZ. alebo NEG.
<i>PGR</i> POZITÍVNE (POSITIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ. alebo NEG.	POZ. alebo NEG.
<i>PGR</i> NEGATÍVNE (NEGATIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ.	POZ. alebo NEG.
<i>ERBB2</i> POZITÍVNE (POSITIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ. alebo NEG.	POZ. alebo NEG.
<i>ERBB2</i> NEGATÍVNE (NEGATIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ. alebo NEG.	POZ. alebo NEG.
<i>MKi67</i> POZITÍVNE (POSITIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ. alebo NEG.	POZ. alebo NEG.
<i>MKi67</i> NEGATÍVNE (NEGATIVE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ.	POZ. alebo NEG.
<i>PGR</i> NEURČITÉ (INDETERMINATE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	NEG.	POZ. alebo NEG.
<i>MKi67</i> NEURČITÉ (INDETERMINATE)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	NEG.	POZ. alebo NEG.
ZOPAKOVAŤ TEST (REPEAT TEST)	PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)	POZ. alebo NEG.	NEG.
NEPLATNÝ VÝSLEDOK (INVALID)	ZLYHANIE (FAIL)	NEG.	POZ. alebo NEG.
CHYBA (ERROR)	ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)	ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)	ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)
ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)	ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)	ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)	ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)

Tabuľka 2. Reprezentácia výsledkov testu Xpert Breast Cancer STRAT4 a interpretácia

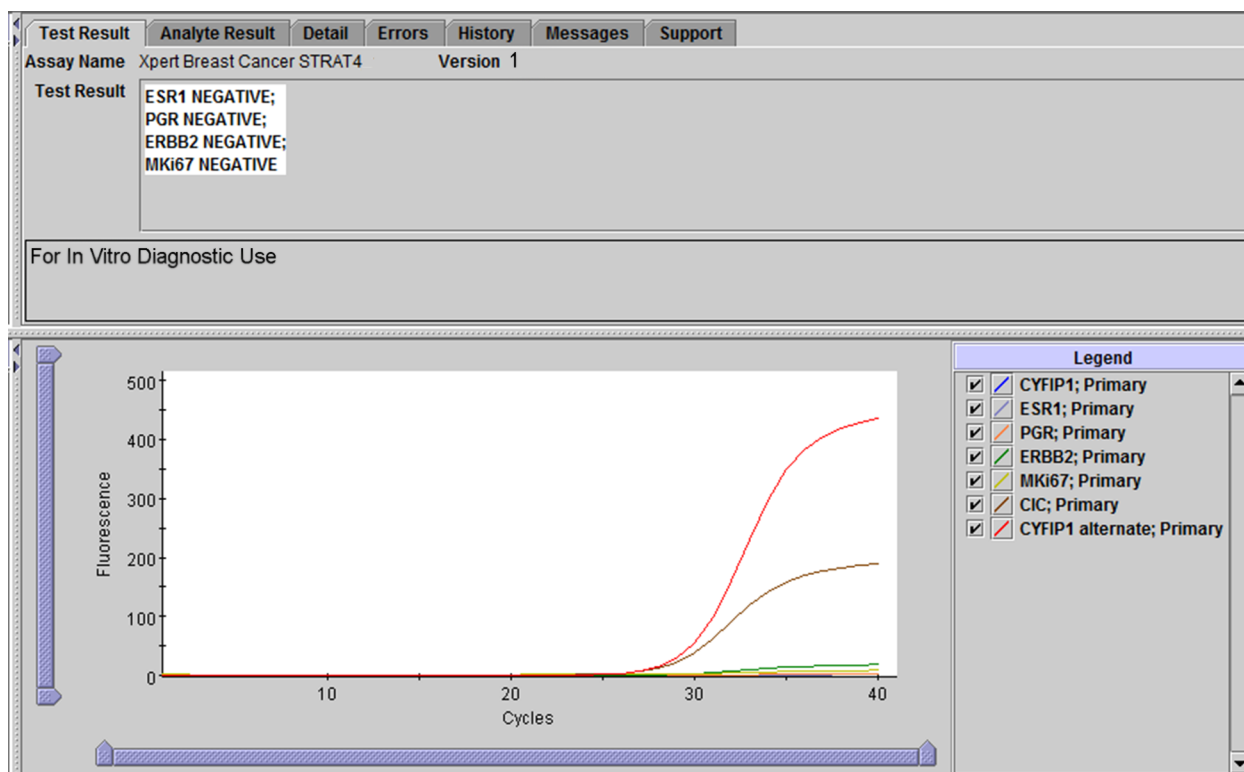
Výsledok	Interpretácia
<p>ESR1 POZITÍVNE (POSITIVE)</p> <p>Pozrite Obrázok 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1</i> mRNA transkript je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) nad nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
<p>PGR POZITÍVNE (POSITIVE)</p> <p>Pozrite Obrázok 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PGR</i> mRNA transkript je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) nad nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
<p>ERBB2 POZITÍVNE (POSITIVE)</p> <p>Pozrite Obrázok 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ERBB2</i> mRNA transkript je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) nad nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
<p>MKi67 POZITÍVNE (POSITIVE)</p> <p>Pozrite Obrázok 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MKi67</i> mRNA transkript je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) nad nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
<p>ESR1 NEGATÍVNE (NEGATIVE)</p> <p>Pozrite Obrázok 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1</i> mRNA transkript nie je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) pod nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
<p>PGR NEGATÍVNE (NEGATIVE)</p> <p>Pozrite Obrázok 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PGR</i> mRNA transkript nie je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) pod nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Náhrada <i>CYFIP1</i> – POZ. (POS); <i>CYFIP1</i> má prahovú hodnotu delta cyklu (Ct) v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.

Výsledok	Interpretácia
ERBB2 NEGATÍVNE (NEGATIVE) Pozrite Obrázok 3.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ERBB2</i> mRNA transkript nie je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) pod nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
MKi67 NEGATÍVNE (NEGATIVE) Pozrite Obrázok 3.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MKi67</i> mRNA transkript nie je nadmerne exprimovaný a má deltu prahovej hodnoty cyklu (dCt) pod nastavením hraničnej hodnoty. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Náhrada <i>CYFIP1</i> – POZ. (POS); <i>CYFIP1</i> má prahovú hodnotu delta cyklu (Ct) v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
PGR Neurčité (Indeterminate) Pozrite Obrázok 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Úroveň expície <i>PGR</i> mRNA nie je možné stanoviť, pretože vzorka neobsahuje dostatok materiálu. Test zopakujte s koncentrovanejším lyzátom. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Náhrada <i>CYFIP1</i> – NEG. (NEG); prahová hodnota cyklu (Ct) <i>CYFIP1</i> nebola v platnom rozsahu, alebo koncový bod bol pod nastavením hraničnej hodnoty potrebnej na stanovenie stavu PGR. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
MKi67 Neurčité (Indeterminate) Pozrite Obrázok 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Úroveň expície <i>MKi67</i> mRNA nie je možné stanoviť, pretože vzorka neobsahuje dostatok materiálu. Test zopakujte s koncentrovanejším lyzátom. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Náhrada <i>CYFIP1</i> – NEG. (NEG); prahová hodnota cyklu (Ct) <i>CYFIP1</i> nebola v platnom rozsahu, alebo koncový bod bol pod nastavením hraničnej hodnoty potrebnej na stanovenie stavu MKi67. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
ZOPAKOVAŤ TEST (REPEAT TEST) Pozrite Obrázok 5.	<ul style="list-style-type: none"> • Úrovne expície <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA nie je možné stanoviť. Zopakujte test použitím alikvótného množstva nepoužitého lyzátu FFPE vzorky. • <i>CYFIP1</i> – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkript sa detegoval a prahová hodnota cyklu je v platnom rozsahu a koncový bod je nad nastavením hraničnej hodnoty. • Náhrada <i>CYFIP1</i> – POZ./NEG. (POS/NEG); Transkript <i>CYFIP1</i> mRNA sa detegoval. Transkript môže alebo nemusí mať prahovú hodnotu cyklu (Ct) v rámci platného rozsahu a koncový bod nad nastavením hraničnej hodnoty. • CIC – NEG; interná kontrola má prahovú hodnotu cyklu (Ct) mimo platného rozsahu. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.

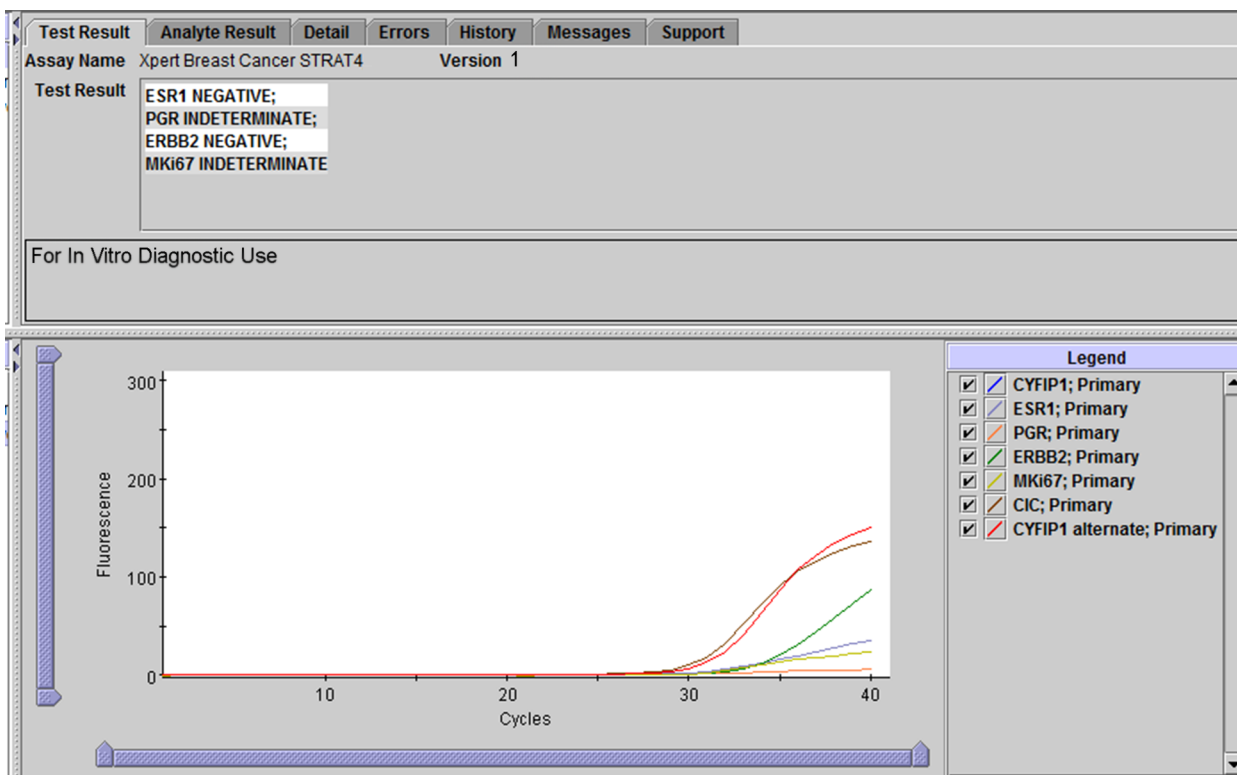
Výsledok	Interpretácia
NEPLATNÝ VÝSLEDOK (INVALID)	<ul style="list-style-type: none"> • NEPLATNÝ VÝSLEDOK (INVALID) – úroveň expresie <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA nie je možné stanoviť, pretože vzorka neobsahuje dostatok materiálu. Test zopakujte s koncentrovanejším lyzátom. • <i>CYFIP1</i> – ZLYHANIE (FAIL); prahová hodnota cyklu (Ct) <i>CYFIP1</i> nebola v platnom rozsahu, alebo koncový bod bol pod nastavením hraničnej hodnoty. • Náhrada <i>CYFIP1</i> – NEG. (NEG); prahová hodnota cyklu (Ct) <i>CYFIP1</i> nebola v platnom rozsahu, alebo koncový bod bol pod nastavením hraničnej hodnoty. • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS); všetky výsledky kontroly sondy sú platné.
CHYBA (ERROR)	<ul style="list-style-type: none"> • Úroveň expresie <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA nie je možné stanoviť. Zopakujte test použitím alikvótneho množstva nepoužitého lyzátu FFPE vzorky. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT) • Náhrada <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT) • Kontrola sondy – PLATNÝ VÝSLEDOK (PASS)*/ZLYHANIE (FAIL); všetky alebo jeden z výsledkov kontroly sondy zlyhal. <p>* Ak mala kontrola sondy platný výsledok, chyba bola spôsobená limitom maximálneho tlaku presahujúcim prijateľný rozsah, chybou prispôsobenia krivky alebo zlyhaním komponentu systému.</p>
ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> • Úroveň expresie <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA nie je možné stanoviť. Na výsledok testu neboli získané dostatočné údaje. Toto sa môže napríklad stať, keď operátor pozastavil test, ktorý prebiehal. Zopakujte test použitím nepoužitého lyzátu FFPE vzorky. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT) • Náhrada <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT) • Kontrola sondy – neuplatňuje sa (not applicable)



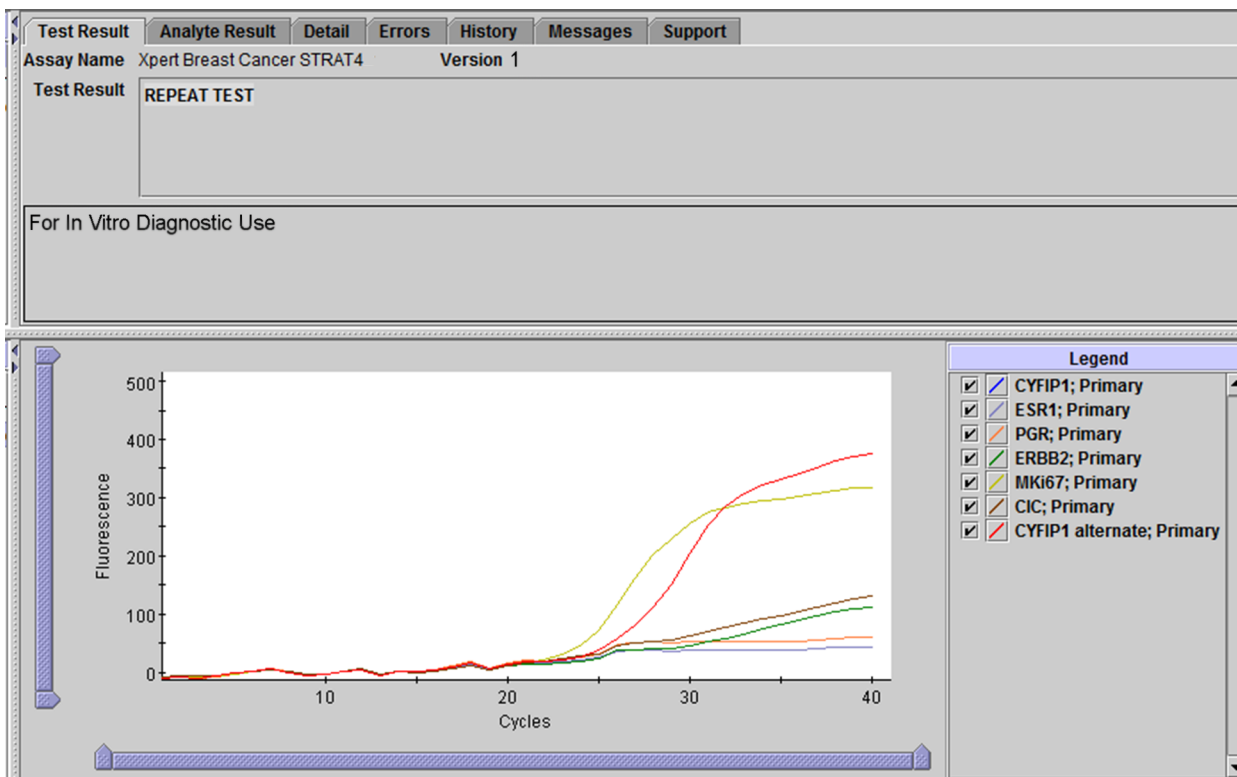
Obrázok 2. Okno zobrazenia výsledkov softvéru GeneXpert
Dx: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZITÍVNE (POSITIVE)



Obrázok 3. Okno zobrazenia výsledkov softvéru GeneXpert
Dx: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATÍVNE (NEGATIVE)



Obrázok 4. Okno zobrazenia výsledkov softvéru GeneXpert Dx: PGR/MKI67 NEURČITÉ (INDETERMINATE)



Obrázok 5. Okno zobrazenia výsledkov softvéru GeneXpert Dx: ZOPAKOVAŤ TEST (REPEAT TEST)

16 Dôvody na opakovanie testu

Zopakujte test použitím nového zásobníka (zásobník nepoužívajte opakovane).

- Výsledok **ZOPAKUJTE TEST (REPEAT TEST)** indikuje, že interná kontrola zlyhala. Vzorka nebola riadne spracovaná. V tomto prípade zopakujte test použitím nového alikvótného množstva rovnakého FFPE lyzátu v objeme 520 µl.
- Výsledok **NEPLATNÝ (INVALID)** označuje, že referenčná kontrola zlyhala. Vzorka nebola správne spracovaná, PCR bola prerušená alebo kvalita RNA v nádobe nebola adekvátna. V tomto prípade zopakujte test s koncentrovanejším FFPE lyzátom podľa pokynov na použitie súpravy FFPE Lysis.
- Výsledok **CHYBA (ERROR)** indikuje, že kontrola skúšky sondy (PCC) zlyhala a analýza sa zrušila z dôvodu nesprávneho naplnenia reakčnej skúmavky, detekcie problému s integritou reakčnej sondy, prekročenia maximálnych limitov tlaku alebo zistenia chyby pozície ventilu. V tomto prípade zopakujte test použitím nového alikvótného množstva rovnakého FFPE lyzátu v objeme 520 µl.
- **ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)** indikuje, že neboli zozbierané postačujúce údaje. Operátor napríklad pozastavil test, ktorý prebiehal, alebo došlo k výpadku napájania. V tomto prípade zopakujte test použitím nového alikvótného množstva rovnakého FFPE lyzátu v objeme 520 µl.
- Ak externá kontrola kvality nefunguje podľa očakávaní, opakujte test externej kontroly a/alebo na získanie pomoci kontaktujte spoločnosť Cepheid.

17 Obmedzenia

- Úprava týchto postupov môže mať za následok zmenu výkonnosti testu. Výsledky testu Xpert Breast Cancer STRAT4 je potrebné interpretovať spoločne s ďalšími laboratórnymi a klinickými údajmi, ktoré má lekár k dispozícii.
- Výkonnosť testu Xpert Breast Cancer STRAT4 sa overila použitím postupov uvedených v týchto pokynoch na použitie a použitím FFPE vzoriek, ktoré mali päť až desať rokov.
- Výkonnosť testu Xpert Breast Cancer STRAT4 sa overila iba použitím postupov uvedených v týchto pokynoch na použitie.
- Chybné výsledky testu sa môžu vyskytnúť v dôsledku nesprávneho odberu, manipulácie, uskladnenia vzoriek, prípadne zámény vzoriek. Aby sa zabránilo chybným výsledkom, je potrebné dôsledne dodržiavať pokyny v týchto pokynoch na použitie.
- Výkonnosť charakteristiky neboli stanovené u pacientov s vekom menej ako 25 rokov.
- Mutácie alebo polymorfizmy v regiónoch viažucich primer alebo sondu môžu viesť ku chybným ale uveriteľným výsledkom pre *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* a *MKi67*.

18 Výkonnosť charakteristiky

18.1 Klinická výkonnosť

Výkonnosť charakteristiky testu Xpert Breast Cancer STRAT4 sa vyhodnotili relatívne k výsledkom IHC pre ER, PR, HER2 a Ki67 a ku fluorescenčnej *in situ* hybridizácii (FISH) pre amplifikáciu génu HER2 na pracoviskách v USA a EÚ. Do tejto štúdie bolo pôvodne zaradených celkovo 211 deidentifikovaných zvyškov FFPE vzoriek primárnych invazívnych nádorov prsníka z USA a EÚ. 10 vzoriek bolo vylúčených, pretože na testovanie nebolo k dispozícii dostatočné množstvo nádoru a jeden exemplár bol vylúčený z dôvodu stiahnutého súhlasu. V analýzach údajov tak bolo napokon zahrnutých 200 vzoriek. Pre každú FFPE vzorku sa pripravilo viacero podložných sklíčok na testovanie testom Xpert; na IHC testovanie pre ER, PR, HER2 a Ki67; a na FISH testovanie amplifikácie génu HER2.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 poskytol celkovo platné výsledky na prvý pokus u 99,5 % (199/200) skúšaných vzoriek. Jedna vzorka z počiatku vykazujúca neurčitý výsledok (**CHYBA (ERROR)**, **NEPLATNÝ VÝSLEDOK (INVALID)**) alebo **ŽIADEN VÝSLEDOK (NO RESULT)**) poskytla po jednom opakovaní testu výsledok. Celková miera úspechu analýzy bola 100,0 % (200/200).

Z 200 vzoriek s platnými výsledkami testu Xpert poskytli *ESR1* a *ERBB2* platný pozitívny alebo negatívny výsledok testu v 100 % prípadov (200/200). U *PGR* a *MKi67* poskytol test Xpert platný pozitívny alebo negatívny výsledok testu v 98,5 % (197/200) resp. 97,0 % (194/200) prípadov. 7 vzoriek s neurčitými výsledkami testu Xpert pre *PGR* a/alebo *MKi67* sa testovalo opakovane použitím metódy s koncentrovaným FFPE lyzátom. Pôvodné výsledky (prvý pokus) aj výsledky opakovaného testovania uvádza Tabuľka 3.

Pre celý súbor údajov vrátane výsledkov opakovaného testovania vykázal test Xpert Breast Cancer STRAT4 pre ESR1 relatívne k IHC pozitívnu percentuálnu zhodu (PPA) 97,2 %, negatívnu percentuálnu zhodu (NPA) 95,0 % a celkovú percentuálnu zhodu (OPA) 97,0 %;¹⁸PPA 88,4 %, NPA 90,7 % a OPA 88,9 % pre PGR relatívne k IHC;¹⁸ PPA 100,0 %, NPA 92,4 %, a OPA 93,3 % pre ERBB2 relatívne k IHC;¹⁹ a PPA 100 %, NPA 92,0 %, a OPA 93,3 % pre ERBB2 relatívne k HER2 FISH.¹⁹ Pre MKi67 PPA 88,8 %, NPA 100 %, a OPA 90,7 % s hranicou IHC nastavenou na >20 % pre pozitívne <10 % pre negatívne. MKi67 IHC prechodné vzorky (10 % – 20 % prah, vrátane) boli z analýzy vylúčené. Celkovú PPA, NPA a OPA pre jednotlivé ciele uvádza Tabuľka 3.

Tabuľka 3. Klinická výkonnosť

Porovnanie	Súprava údajov ^a	Celkový počet (n) ^b	PPA	95% IS	NPA	95% IS	OPA	95% IS
ESR1/ER Xpert vs. IHC	Pôvodný	199	97,2 % (174/179)	93,6 – 98,8	100 % (20/20)	83,9 – 100	97,5 % (194/199)	94,3 – 98,9
	Opakovanie testu	199	97,2 % (174/179)	93,6 – 98,8	95,0 % (19/20)	76,4 – 99,1	97,0 % (193/199)	93,6 – 98,6
PGR/PR Xpert vs. IHC	Pôvodný	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
	Opakovanie testu	198	88,4 % (137/155)	82,4 – 92,5	90,7 % (39/43)	78,4 – 96,3	88,9 % (176/198)	83,8 – 92,5
ERBB2/HER2 Xpert vs. IHC	Pôvodný	180	100 % (22/22)	85,1 – 100	92,4 % (146/158)	87,2 – 95,6	93,3 % (168/180)	88,7 – 96,1
	Opakovanie testu	180	100 % (22/22)	85,1 – 100	92,4 % (146/158)	87,2 – 95,6	93,3 % (168/180)	88,7 – 96,1
ERBB2/HER2 Xpert vs. FISH	Pôvodný	178	100 % (28/28)	87,9 – 100	92,0 % (138/150)	86,5 – 95,4	93,3 % (166/178)	88,6 – 96,1
	Opakovanie testu	178	100 % (28/28)	87,9 – 100	92,0 % (138/150)	86,5 – 95,4	93,3 % (166/178)	88,6 – 96,1
ERBB2/HER2 Xpert vs. IHC +FISH	Pôvodný	197	100 % (27/27)	87,5 – 100	91,2 % (155/170)	86,0 – 94,6	92,4 % (182/197)	87,8 – 95,3
	Opakovanie testu	197	100 % (27/27)	87,5 – 100	91,2 % (155/170)	86,0 – 94,6	92,4 % (182/197)	87,8 – 95,3
MKi67/Ki67 Xpert vs. IHC	Pôvodný	148	88,7 % (110/124)	81,9 – 93,2	100 % (24/24)	86,2 – 100	90,5 % (134/148)	84,7 – 94,3
	Opakovanie testu	151	88,8 % (111/125)	82,1 – 93,2	100 % (26/26)	87,1 – 100	90,7 % (137/151)	85,0 – 94,4

^a Pôvodná = 1X lyzát podľa postupu v pokynoch na použitie; Opakované testovanie = výsledok opakovaného testovania so 4X koncentrovaným lyzátom v prípadoch, kde pôvodná vzorka (1X lyzát) poskytla nejednoznačný výsledok pre PGR a/alebo MKi67.

^b vzoriek s nestanovenými alebo nejednoznačnými výsledkami testu Xpert, vzorky s nejednoznačnými alebo prechodnými výsledkami IHC, vzorky so zlyhaním IHC a zlyhaním FISH sú vylúčené.

19 Analytická výkonnosť

19.1 Analytická citlivosť/Minimálny vstup potrebný na analýzu

Minimálny vstup potrebný na analýzu sa stanovil vyhodnotením maximálnej hodnoty Ct CYFIP1 (referenčný gén), ktorá presne stanovuje vstup vzorky potrebný na dobrú výkonnosť analýzy. Toto vstupné množstvo vzorky zabezpečuje platnosť výsledkov získaných s väčšinou testovaných vzoriek FFPE. Vzorky s hodnotou Ct CYFIP1 vyššou ako povolenou vygenerujú výsledok **NEPLATNÝ VÝSLEDOK (INVALID)**.

Analytická citlivosť/Minimálny vstup potrebný na analýzu testu Xpert Breast Cancer STRAT4, definované ako maximálna hodnota Ct CYFIP1, pri ktorej je ≥ 95 % výsledkov platná, sa stanovili pomocou riedení lyzátov FFPE klinických vzoriek na vyvolanie hodnoty Ct CYFIP1. Na vyhodnotenie citlivosti Ct CYFIP1 sa lyzát FFPE klinickej vzorky riedil v sérii a testoval v 20 replikátoch na úroveň riedenia počas 3 dní, až kým sa nezískalo ≤ 95 % platných testov. Úrovně riedenia zahŕňali jednu vzorku pri očakávanom minimálnom vstupe potrebnom na analýzu, dve úrovne pod ním a dve úrovne nad ním. Testovanie sa uskutočnilo použitím dvoch šarží zásobníka Xpert Breast Cancer STRAT4.

Pred začatím štúdie sa s použitím dvoch nezávislých šarží zásobníka Xpert Breast Cancer STRAT4 vykonalo testovanie limitu slepého pokusu so 60 replikátmi. Vzorka limitu slepého pokusu pozostávala z parafinovej disekcie (bez vzorky tkaniva) a všetky výsledky testov vykazovali očakávanú hodnotu NEPLATNÝ VÝSLEDOK (**NEPLATNÝ VÝSLEDOK (INVALID)**). Sériové riedenia klinického vstupného množstva FFPE vzorky tkaniva pri 1/1000 poskytli 20/20 platných Ct CYFIP1 s priemernou hodnotou Ct = 33,4 a 0,6 SD pri šarži 1 testu STRAT4 pre Xpert Breast Cancer a s priemernou hodnotou Ct = 33,6 a 0,5 SD pri šarži 2. Ďalšie riedenia s neskoršími hodnotami Ct CYFIP1 Ct nedosiahli ≥ 95 % platných výsledkov požadovaných štúdiou. Tabuľka 4 ponúka súhrn počtu platných testov pri jednotlivých sériovo riedených úrovniach vstupnej vzorky ako relatívne riedenia alebo ako priemer hodnoty Ct CYFIP1. Analytická citlivosť pri použití dvoch šarží testu Xpert Breast Cancer STRAT4 ukázala minimálny požadovaný vstup analýzy pre Ct CYFIP1 = 33,4. Táto hodnota, spolu s variabilitou analýzy, umožní nastavenie horného limitu Ct CYFIP1 = 35 testu Xpert Breast Cancer STRAT4.

Tabuľka 4. Minimálny vstup analýzy pri teste Xpert Breast Cancer STRAT4

Šarža súpravy	Vstup vzorky (Relatívne riedenie)	Stredná hodnota Ct CYFIP1	Št. odch.	Počet platných cyklov (Ct \leq 35)
00801 (Šarža 1)	1/20	27,6	0,4	20/20
	1/100	29,8	0,3	20/20
	1/1 000	33,4	0,6	20/20
	1/2 000	34,2	0,5	9/20
	1/4 000	34,5	0,5	2/20
	NTC	–	–	0/20
00903 (Šarža 2)	1/20	27,8	0,3	20/20
	1/100	30,0	0,3	20/20
	1/1 000	33,6	0,5	20/20
	1/2 000	34,2	0,4	9/20
	1/4 000	34,6	0,0	1/20
	NTC	–	–	0/20

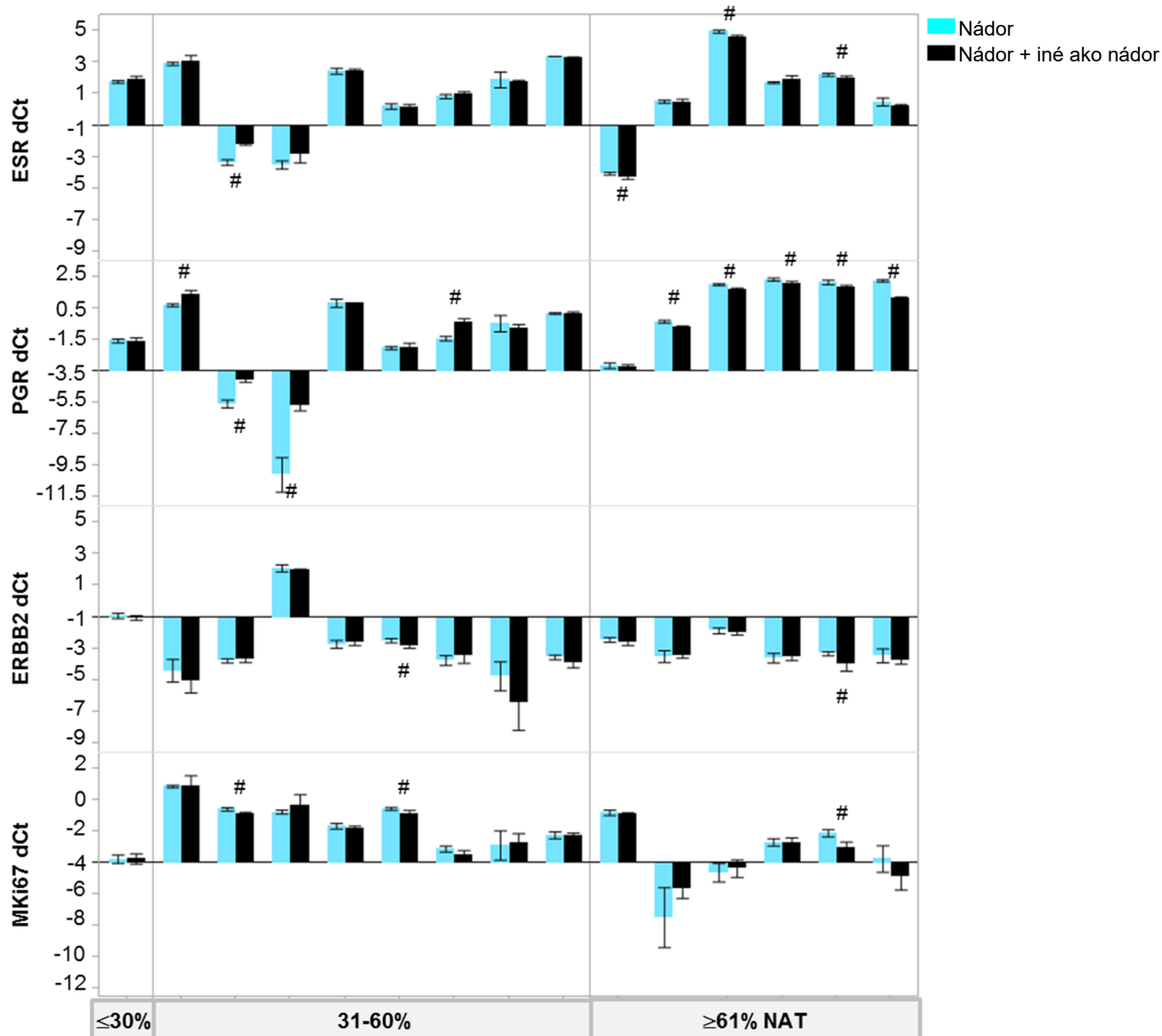
19.2 Testovanie interferencie

Prilahlé normálne/nenádorové tkanivo

Normálne prilahlé (nenádorové) tkanivá (NAT) sú bežne prítomné vo vzorkách tkaniva prsníka ako kontaminanty, ktoré potenciálne interferujú s detekciou špecifického cieľa. Test Xpert Breast Cancer STRAT4 si môže vyžadovať FFPE disekciu patologicky overenej časti nádoru prsníka, na prípadné minimalizovanie potenciálnych účinkov nenádorových kontaminantov určených patológom. Na vyhodnotenie účinku prilahlých normálnych/nenádorových tkanív bolo pomocou testu Xpert Breast Cancer STRAT4 testovalo 15 FFPE blokov tkaniva s invazívnym karcinómom prsníka obsahujúcich 21 – 98 % okolitého NAT s mikrodisekciou a bez nej. Testovanie testom Xpert Breast Cancer STRAT4 sa uskutočnilo v N=4 replikátoch z rovnakého lyzátu podľa podmienky. Hodnoty dCt ESR1, PGR, ERBB2, a MKi67 dCts pre každú vzorku takniva s mikrodisekciou (modrá farba v stĺpcovom grafe) alebo bez makrodisekcie (čierna farba v stĺpcovom grafe) boli najskôr vyhodnotené pomocou jednosmernej ANOVA analýzy na určenie štatistickej interferencie NAT. Klinicky významná interferencia NAT sa považovala za prítomnú, keď bola hodnota ddCt (delta-delta Ct) medzi vzorkami s makrodisekciou a bez $>1,0$ a došlo k zmene výsledku testu. Výsledky štúdie sa uvádza zosumarizované Obrázok 6.

Hodnoty dCt ESR1, PGR, ERBB2, a MKi67 všetkých 15 vzoriek sa rozdelili do skupín podľa % NAT (≤ 30 %, 31-60 % alebo ≥ 61 %). Modré a čierne vertikálne stĺpcové grafy so št. odch. predstavujú priemerné cieľové hodnoty dCt z N=4 replikátov FFPE disekcií s makrodisekciou a bez nej z FFPE bloku invazívneho karcinómu prsníka. Všetkých 15 FFPE blokov (N=1 menej ako 30 % NAT, N=8 s 31-60 % NAT a N=6 s viac ako 60 % NAT) nevykazovalo buď žiaden štatistický význam interferencie prilahlého normálneho/nenádorového tkaniva na základe jednosmernej ANOVA analýzy s hodnotou $p \geq 0,05$; alebo žiaden klinický význam (označený ako #), ak bola odchýlka v hodnotách delta Ct každého cieľa medzi vzorkami s makrodisekciou a bez nej $\leq 1,0$ alebo keď výsledky cieľového testu (pozitívne, negatívne) zostali bez zmeny.

Obrázok 6. Interferencia príhľadného normálneho/nenádorového tkaniva na cieľové hodnoty dCt testu Xpert Breast Cancer STRAT4



DCIS, nekrotické, hemoragické tkanivo

Na vyhodnotenie účinku duktálneho karcinómu in situ (DCIS), nekrotických a hemoragických tkanív sa celkovo 9 odobraných FFPE vzoriek nádoru prsníka (3 FFPE bloky nádoru prsníka obsahujúce 3-61 % DCIS, 3 FFPE bloky obsahujúce 10-65 % nekrotického tkaniva a 3 FFPE bloky obsahujúce 15-41 % hemoragického tkaniva) testovalo testom Xpert Breast Cancer STRAT4 s makrodisekciou alebo bez nej. Testovanie testom Xpert Breast Cancer STRAT4 sa uskutočnilo v N=4 replikátoch z rovnakého lyzátu podľa podmienky. Zistilo sa, že žiadne podmienky testu nemajú štatistický alebo klinicky významný vplyv spôsobený rôznymi DCIS, nekrotickými a hemoragickými tkanivovými kontamináciami na test Xpert Breast Cancer STRAT4 (grafické údaje nie sú uvedené).

Ľudská genomická DNA (hgDNA)

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 využíva vysoko špecifické primery a sondy na účinnú hybridizáciu s cieľovými templátmi mRNA ESR1, PGR, ERBB2 a MKi67 zo skupiny genomových nukleových kyselín (ľudská genomová DNA = hgDNA). Na vyhodnotenie účinku hgDNA na test Xpert Breast Cancer STRAT4 sa mikrodisekciou získalo 10 FFPE blokov nádoru prsníka s rôznym obsahom buniek invazívneho duktálneho karcinómu a testovalo s pridaním 25 ng hgDNA

k lyzátom FFPE vzoriek a bez pridania pomocou testu Xpert Breast Cancer STRAT4 v N=4 replikátoch z rovnakého lyzátu podľa podmienky. Zistilo sa, že žiadne testovacie podmienky nemajú štatisticky ani klinicky významný vplyv spôsobený interferenciou hgDNA (grafické údaje nie sú uvedené).

19.3 Prenesená kontaminácia

Uskutočnila sa štúdia na preukázanie toho, že samostatné zásobníky GeneXpert na jedno použitie minimalizujú prenesenú kontamináciu z vysoko pozitívnych vzoriek prenosom do nasledujúcich negatívnych vzoriek analyzovaných v tom istom module GeneXpert. Štúdia pozostávala z negatívnej vzorky spracovanej v rovnakom module GeneXpert, ihneď po vysokopozitívnej vzorky ESR1/PGR/ERBB2/MKi67. Negatívna vzorka pozostávala z *in vitro*-transkribovanej (IVT) RNA obsahujúcej CYFIP1 transkript v počte kópií 5×10^4 na zabezpečenie prítomnosti cieľa referenčného génu. Vysokopozitívna vzorka pozostávala z IVT RNA obsahujúcej CYFIP1 transkript v počte kópií 5×10^5 a IVT RNA obsahujúcu transkripty ESR1, PGR, ERBB2 a MKi67 v počte kópií 5×10^6 . Vzorka bola pripravená ako FFPE lyzáta. Schéma testovania sa zopakovala 41-krát použitím jedného modulu GeneXpert na celkovo 20 vysokopozitívnych a 21 negatívnych vzorkách. Všetkých 20 vysokopozitívnych vzoriek bolo správne hlásených ako ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZITÍVNE (POSITIVE) a všetkých 21 negatívnych vzoriek bolo správne hlásených ako ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATÍVNE (NEGATIVE).

19.4 Presnosť a reprodukovateľnosť analýzy

Reprodukovateľnosť testu Xpert Breast Cancer STRAT4 sa stanovila použitím panelu piatich lyzátočných vzoriek.

Pridaním *in vitro* transkriptovej (IVT) RNA do FFPE lyzačného pufru obohateného o ~ 2dCt medzných hodnôt dCt pre ESR1 (1 IVT RNA), PGR (2 IVT RNA) a ERBB2 (3 IVT RNA) sa pripravil troj-členný panel s hodnotami Ct CYFIP1 ~2 – 3 Ct od úrovne minimálneho vstupu analýzy.

Zo zhromaždených klinických FFPE vzoriek sa v FFPE lyzačnom pufri vytvoril dvoj-členný panel (4 klinické FFPE vzorky FFPE a 5 klinických FFPE vzoriek), aby sa vygenerovali hodnoty Ct CYFIP1 v blízkosti minimálneho vstupu analýzy, a aby sa dosiahli hraničné hodnoty dCt pre všetky ciele v hlásenom rozsahu, pokiaľ je to možné, v blízkosti hraničných hodnôt dCt analýzy.

Dvaja operátori na každom z troch pracovísk štúdie testovali dva panely s piatimi vzorkami denne počas šiestich testovacích dní (päť vzoriek x šesť dní x dvaja operátori x dva replikáty x tri pravoviská). Celkovo sa na každú vzorku testovalo 72 replikátov. Na každom z troch pracovísk sa použili tri šarže zásobníka Xpert Breast Cancer STRAT4. Test Xpert Breast Cancer STRAT4 sa vykonal podľa postupu uvedeného v týchto pokynoch na použitie.

Reprodukovateľnosť testu Xpert Breast Cancer STRAT4 sa hodnotila z hľadiska dCt každého zo štyroch cieľov každého panelu. Priemer, štandardná odchýlka (SD) a variačný koeficient (CV) medzi pracoviskami, šarzami, dňami, operátormi a analýzami pre každého člena panelu uvádza Tabuľka 5.

Tabuľka 5. Súhrn údajov reprodukovateľnosti

Vzorka	Kanál analýzy (analyt)	N ^a	Stredné dCt	Medzi pracoviskami		Medzi šarzami		Medzi dňami		Medzi operátormi		V rámci analýzy		Celkovo	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	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

Vzorka	Kanál analýzy (analyt)	N ^a	Stredné dCt	Medzi pracoviskami		Medzi šaržami		Medzi dňami		Medzi operátormi		V rámci analýzy		Celkovo	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
4- FFPE klinická vzorka	ESR1	72	-0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,40	0,00	15,90	0,02	69,70	0,03	0,17
	PGR	72	-1,99	0,00	6,30	0,01	19,70	0,00	2,50	0,00	0,00	0,02	71,60	0,03	0,18
	ERBB2	72	-2,39	0,02	31,30	0,00	2,20	0,00	0,00	0,00	3,70	0,05	62,80	0,07	0,27
	MKi67	72	-0,93	0,00	0,00	0,02	36,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	63,50	0,04	0,21
5- FFPE klinická vzorka	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 Výsledky zo 72 s platnými hodnotami Ct

20 Referencie

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, 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. NARIADENIE EURÓPSKEHO PARLAMENTU A RADY (ES) Č. 1272/2008 z 16. decembra 2008 o klasifikácii, označovaní a balení látok a zmesí, o zmene, doplnení a zrušení smerníc 67/548/EHS a 1999/45/ES a o zmene a doplnení nariadenia (ES) č. 1907/2006.
 17. Normy bezpečnosti a ochrany zdravia pri práci, komunikácia o nebezpečenstvách, toxických a nebezpečných látkach (26. marca 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 Umiestnenia ústredí spoločnosti Cepheid

Ústredia spoločnosti

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefón: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Európske ústredie

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefón: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Technická podpora

Pred kontaktovaním technickej podpory spoločnosti Cepheid majte nasledovné:

- Názov produktu
- Číslo šarže
- Sériové číslo prístroja
- Chybové hlásenia (ak nejaké sú)
- Verziu softvéru a prípadne číslo servisnej značky počítača

Spojené štáty americké




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















Francúzsko

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

Kontaktné údaje všetkých pobočiek technickej podpory spoločnosti Cepheid sú k dispozícii na našej webovej stránke:
www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Tabuľka symbolov

Symbol	Význam
	Katalógové číslo
	<i>In vitro</i> diagnostické zdravotnícke zariadenie
	Označenie CE – značka Európskej zhody

Symbol	Význam
	Autorizovaný zástupca pre Európske spoločenstvo
	Nepoužívajte opakovane
	Kód šarže
	Pozrite si návod na použitie
	Upozornenie
	Výrobca
	Krajina výroby
	Obsah postačuje na vykonanie n testov
	Kontrola
	Dátum expirácie
	Teplotné obmedzenie
	Biologické riziká
	Autorizovaný zástupca vo Švajčiarsku
	Dovozca



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 História revízií

Časť	Opis zmeny
Tabuľka symbolov	Do tabuľky symbolov boli pridané symboly CH REP a Dovožca a ich definície. Pridané informácie o CH REP a dovozcovi s adresou vo Švajčiarsku.
História revízií	Aktualizovaná tabuľka História revízií.