GeneXpert
Powered By CEPHEID INNOVATION

Xpert® Breast Cancer STRAT4

REF **GXBCSTRAT4-CE-10**

Інструкція із застосування

IVD CE

Cepheid

Діагностичний медичний пристрій для використання *in vitro*

301-4981-UK, Ред. E
Березень 2023

Заяви про торговельні марки, патенти та авторське право

Cepheid®, логотип Cepheid, GeneXpert® і Xpert® є торговельними марками компанії Cepheid, зареєстрованими в США та інших країнах.

Усі інші торгові марки є власністю своїх відповідних власників.

ВНАСЛІДОК ПРИДБАННЯ ЦЬОГО ПРОДУКТУ ПОКУПЕЦЬ ОТРИМУЄ ПРАВО НА ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ ВІДПОВІДНО ДО ЦІЄЇ ІНСТРУКЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ, ЯКЕ НЕ ПІДЛЯГАЄ ПЕРЕДАЧІ. ЖОДНІ ІНШІ ПРАВА НЕ НАДАЮТЬСЯ ПРЯМО, ОПОСЕРЕДКОВАНО АБО НА ПІДСТАВІ ПРАВОВОЇ ПРЕЗУМПЦІЇ. ОКРІМ ЦЬОГО, ПРИДБАННЯ ЦЬОГО ПРОДУКТУ НЕ ПЕРЕДБАЧАЄ НАДАННЯ ПРАВА НА ЙОГО ПЕРЕПРОДАЖ.

© 2017-2023 Cepheid.

Щоб ознайомитися з описом змін, див. Історія переглядів.

Xpert® Breast Cancer STRAT4

Діагностичний медичний пристрій для використання *in vitro*

1 Патентована назва

Xpert® Breast Cancer STRAT4

2 Загальна або звичайна назва

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Плановане використання

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 - це напівкількісний аналіз на основі полімеразної ланцюгової реакції з якісними граничними значеннями для рецептора естрогену (*ESR1*), рецептора прогестерону (*PGR*), рецептора людського епідермального фактору росту 2 (*ERBB2/HER2*) та маркера проліферації мРНК Ki-67 (*MKi67*), виділених із зафіксованої у формаліні і залитої парафіном (FFPE) інвазивної тканини раку молочної залози. РНК витягують із збагаченої пухлиною ділянки мікроскопічного зрізу тканини, визначеної патологоанатомом. Тест повинен використовуватися в поєднанні з іншими клінічними та лабораторними даними для класифікації тканин раку молочної залози щодо статусу їх гормональних рецепторів, статусу рецепторів HER2 та статусу маркера проліферації. Тест призначений для використання з системою GeneXper®t, яка включає виділення РНК з FFPE тканини, а також посилення та виявлення цільових послідовностей у картриджі.

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 не призначений для:

- передбачення тяжкості захворювання
- використання у ролі самостійного пристрою для діагностичного аналізу на рак молочної залози
- прогностики рецидиву захворювання

Показання до застосування: Тест призначений для оцінки рівнів мРНК *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* та *MKi67* в інвазивних тканинах раку молочної залози, отриманих у пацієнтів та підготованих як FFPE зразки, і як допоміжний засіб у клінічній оцінці разом з іншими лабораторними даними.

4 Короткий підсумок та пояснення

Рак молочної залози є одним із найпоширеніших видів раку у жінок у всьому світі, щорічно виникає приблизно 1,7 мільйони нових випадків раку молочної залози.[1] В Європі щорічно діагностують близько 494 000 нових випадків, а 143 000 пацієнтів помирають від своєї хвороби. У США було діагностовано приблизно 200 000 нових випадків інвазивного раку молочної залози в 2015 роках.[2] Рак молочної залози є найпоширенішою причиною смертності від раку серед жінок у країнах, що розвиваються, та другою за частотою причиною смертності від раку (після раку легенів) серед жінок у розвинутих країнах.[2]

За даними ВООЗ на 2020 рік, рак молочної залози у жінок найчастіше діагностовано та є основною причиною смерті.[1] З 1990 року смертність від раку молочної залози знизилась на 34 відсотки, в основному завдяки покращенню лікування та ранньому виявленню.[3] Вимірювання експресії білка ER та PR є прогностичним для результатів раку молочної залози, і вони передбачають реакцію на тамоксифен та інші гормональні методи лікування.[4,5,6,7] Надмірна експресія HER2 дає несприятливий прогноз у жінок з раком молочної залози; але більш важливо, реакція на трастузумаб чи інші методи лікування, орієнтовані на HER2, передбачається надмірною експресією білка HER2 (ERBB2) або ампліфікацією гена HER2.[8] Маркер проліферації Ki-67 (MKi67) широко

вивчався у ретроспективних дослідженнях за участю пацієнтів, хворих на рак молочної залози,[9] і вважається важливим показником необхідності проведення хіміотерапії.[10] Мета-аналізи показали, що це пов'язано з гіршими результатами виживання при ранньому раку молочної залози.[11] Враховуючи важливість цих маркерів у виборі ефективної схеми лікування пацієнта з раком молочної залози, в рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо лікування рекомендовано проводити тестування всіх первинних карцином молочної залози на наявність ER, PR, HER2 (ERBB2) та Ki67 на момент постановки діагнозу.[12]

Імуногістохімія (IHC), зазвичай, використовується для вимірювання експресії білка ER, PR, HER2 та Ki67. Для експресії HER2 імуногістохімія, зазвичай, є першим проведеним тестом, і результати повідомляються за шкалою від 0 до 3+. Якщо результат є сумнівним для експресії HER2 (2+), зразок рефлексується на аналіз гібридизації HER2 in situ (ISH), такий як флуоресцентна гібридизація in situ (FISH) або хромогенна гібридизація in situ (CISH), яка шукає ампліфікацію гена HER2.[13] Високий ступінь варіабельності результатів був продемонстрований для IHC та ISH при порівнянні між лабораторіями, в основному через відмінності в антитілах, що використовуються для IHC, а також суб'єктивність методів інтерпретації.[14]

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 - це діагностичний тест in vitro, який використовується для визначення рівнів експресії мРНК ESR1, *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, та *MKi67*, виділених із зразків тканини інвазивного раку молочної залози FFPE.

Аналіз проводиться в автономному картриджі після короткого етапу підготовки лізату внутрішнього зразка, що потребує менше 15 min (хв) практичного часу із загальним часом обробки менше 2 h (год).

5 Принцип виконання аналізу

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 - це тест зворотною транскриптазою (ПЛР) в реальному часі для виявлення мРНК ESR1, PGR, ERBB2 та MKi67, виділених із зафіксованої у формаліні і залитої парафіном (FFPE) інвазивної тканини молочної залози. Цей аналіз проводиться на системі приладів Cepheid GeneXpert. Система приладів GeneXpert автоматизує та інтегрує очищення зразка, ампліфікацію нуклеїнових кислот і виявлення цільової послідовності в простих або складних пробах за допомогою ЗТ-ПЛР у реальному часі. Системи складаються з приладу, сканера штрих-коду, комп’ютера та попередньо завантаженого програмного забезпечення для виконування аналізів і перегляду результатів. Система використовує одноразові картриджі GeneXpert, які містять реактиви ЗТ-ПЛР і у яких відбуваються процеси ЗТ-ПЛР. Повний опис систем див. у відповідному Керівництві оператора системи приладів GeneXpert.

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 включає реагенти для одночасного виявлення ESR1, PGR, ERBB2, MKi67, еталонного гена цитоплазматичного взаємодіючого білка 1 FMR1 (CYFIP1), внутрішнього контролю ЗТ-ПЛР (CIC) та внутрішнього контролю якості зондів (PCC). Еталонний ген перевіряє адекватність зразка і використовується для нормалізації рівнів вираження мРНК для ESR1, PGR, ERBB2 та MKi67. Внутрішній контроль ЗТ-ПЛР (CIC) використовується для підтвердження того, що реакція ЗТ-ПЛР протікала правильно. PCC призначений для перевірки правильності регідратації реактивів, заповнення пробірки для проведення ЗТ-ПЛР, цілісності зондів і стабільності барвника у картриджі. Загалом для тесту використовуються шість різних флуоресцентних каналів для виявлення цілі або контролю/контрольного виявлення з його власними параметрами відсікання для цілі/контролю/контрольної достовірності.

Спочатку FFPE проби необхідно обробити набором Xpert® FFPE Lysis Kit, підготувавши зріз тканини, товщиною 4-5 µm (мкм) (мікрон), на якому FFPE тканину спочатку макродисекують, якщо потрібно, для збільшення площі інвазивної пухлини, а потім вишкрібають та поміщають у пробірку разом із рекомендованими об'ємами реагенту для FFPE лізису та протеїнази K. Потім розчин інкубують у тепловому блоці при температурі 80 °C протягом 30 хвилин. Потім етанол змішують із зразком, а рекомендований об'єм підготованого зразка лізату додають безпосередньо до картриджу для аналізу. Картридж для аналізу вставляється в модуль системи приладів GeneXpert, де очищення, ампліфікація та детекція нуклеїнової кислоти в реальному часі повністю автоматизовані та повністю інтегровані системою. Усі реактиви, необхідні для підготовки проби та тесту за допомогою ЗТ-ПЛР, попередньо завантажені в картридж. Нуклеїнові кислоти в лізаті захоплюються фільтром, промиваються та елюються ультразвуком. Очищену нуклеїнову кислоту змішують із сухими реактивами для ЗТ-ПЛР, а розчин переносять у реакційну пробірку для ЗТ-ПЛР та проведення визначення. Час отримання результату у GeneXpert становить приблизно 75 min (хв).

Порогові значення виявлення, які використовує тест Xpert Breast Cancer STRAT4 у кожному флуоресцентному каналі, були встановлені з метою максимізації позитивного, негативного та загального відсоткового співпадіння порівняно з результатами IHC або IHC/FISH контрольної лабораторії для кожної цілі. IHC для ER, PR, Ki67 та HER2, а також FISH для HER2 були оброблені та оцінені відповідно до інструкцій в Інструкції з використання. Інтерпретація позитивних результатів була завершена відповідно до рекомендацій ASCO/CAP 2013 .[15] Пухлини класифікували як ER або PRIHC позитивними, коли ≥ 1 % інвазивних пухлинних клітин виявляли певне ядерне фарбування, незалежно від інтенсивності фарбування. Вираження HER2 оцінювали за допомогою набору HercepTest

(IHC) (Dako) та оцінювали як 0, 1+, 2+ або 3+. Пухлини, оцінені як 2+, рефлексували в HER2 FISH за допомогою набору зондів ДНК PATVysion HER2 (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Випадки вважалися HER2-позитивними, якщо вони мали оцінку 3+ за IHC та/або посилювалися за допомогою FISH (визначається як HER2: CEP17 (співвідношення ≥ 2,0) та/або середнє число копій HER2 ≥ 6,0 сигналів/клітину відповідно до оновлення клінічного керівництва ASCO/CAP 2013 року щодо тестування на HER2 для раку молочної залози.[15] Для Ki67 пухлини класифікували як позитивні (високі), коли ≥ 20 % інвазивних пухлинних клітин показували певне ядерне фарбування, незалежно від інтенсивності фарбування.

У випадку контролю еталонного гена та внутрішнього контролю ЗТ-ПЛР, граничні значення виявлення визначають діапазони мінімальних та максимальних ПЛР значень порогового циклу (Ct), які визначають дійсний результат, адекватний мінімальний вхід проби та відсутність інгібування ПЛР. У випадку цілей ESR1, PGR, ERBB2 та MKi67 порогові значення виявлення визначаються значеннями порогу дельта-циклу (dCt) (значення Ct еталонного гена мінус значення Ct цільового гена), які визначають ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) та НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) результати для даної цілі в каналі.

6 Реактиви й прилади

6.1 Матеріали, що входять до комплекту поставки

Набір Xpert Breast Cancer STRAT4 містить достатньо реагентів для обробки 10 проб контролю якості або FFPE лізатів, приготованих за допомогою набору Xpert FFPE Lysis Kit (каталожний № GXFFPE-LYSIS-CE-10). Набір Xpert Cancer Breast STRAT4 містить наступні елементи:

Картриджі **Xpert Breast Cancer STRAT4 із вбудованими реакційними пробірками**	**10**
• Гранули 1, 2 і 3 (ліофілізовані)	1 у кожному картриджі
• Реактив для ополіскування,	1,0 ml (мл) в кожному картриджі
• Реактив для вимивання,	2,0 ml (мл) в одному картриджі
CD	**1 у кожному комплекті**
• Файл з описом тесту (Assay Definition File, ADF) • Інструкція із застосування • Файл-звіти ONCore	

Примітка Паспорти безпеки речовини (Safety Data Sheets, SDS) можна знайти за адресою www.cepheid.com або www.cepheidinternational.com у вкладці **ПІДТРИМКА (ПОДДЕРЖКА)**.

Примітка Для виготовлення бичачого сироваткового альбуміну (БСА), що входить до складу гранул цього продукту, використовувалася лише плазма крові биків, вирощених у Сполучених Штатах Америки. У їжу биків не додавали білків, отриманих із тканин жуйних тварин, а також інших білків тваринного походження. Усіх тварин обстежили до та після забою. Під час обробки не відбувалося змішування матеріалу з іншими матеріалами тваринного походження.

7 Зберігання та поводження

- Зберігайте вміст набору Xpert Breast Cancer STRAT4 при температурі 2–28°C.
- Не відкривайте кришку картриджа доти, доки не будете готові почати виконання тесту.
- Використайте картридж упродовж 30 хвилин після відкриття кришки.
- Не використовуйте картриджі з реактивами, що потекли.

8 Необхідні матеріали, що не входять до комплекту поставки

- Набір Xpert FFPE Lysis Kit (каталожний № GXFFPE-LYSIS-CE-10) для приготування FFPE лізату. Цей набір складається з реагенту для FFPE лізису, протеїнази K (PK), пробірки об'ємом 1,5 ml (мл) та флаконів по 5 ml (мл).
- Вихрова мішалка.
- Піпетки та наконечники піпеток для аерозольного фільтра, придатні для піпетування 600 µl (мкл) 1,2 µl (мкл) і 520 µl (мкл).
- Комп'ютер із патентованим програмним забезпеченням GeneXpert версії 4.7b або вище чи Xpertise версії 6.4b або вище, сканер штрих-кодів і відповідне керівництво оператора системи приладів GeneXpert.
- Принтер: Якщо потрібен принтер, зверніться до служби технічної підтримки корпорації Cepheid, щоб організувати придбання рекомендованого принтера.

9 Застереження та запобіжні заходи

- Тільки для діагностики *in vitro*
- Всі біологічні зразки слід вважати можливими переносниками збудників інфекційних захворювань. Необхідно дотримуватися стандартних запобіжних заходів при роботі з усіма людськими зразками. Рекомендації щодо поводження зі зразками надаються Всесвітньою організацією охорони здоров'я або Центрами з контролю і профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention).
- Дотримуйтесь правил безпеки Вашої установи щодо роботи з хімікатами та обробки біологічних зразків.
- Функціональні характеристики цього тесту були встановлені лише для типу зразків, зазначених у розділі Розділ 3. Функціональні характеристики цього тесту з іншими типами зразків або проб не оцінювалися.
- Тканина FFPE повинна бути оброблена набором Xpert FFPE Lysis (номер каталогу GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Неповне видалення (зішкріб) ділянки пухлини з предметного скла для приготування лізату FFPE може призвести до недостатньої кількості матеріалу для проведення аналізу і, отже, до більш високого, ніж очікувалося, відсотку невизначених/недійсних результатів тесту Xpert Breast Cancer STRAT4.
- Відкривайте кришку картриджа Xpert Breast Cancer STRAT4 лише при додаванні підготовленого лізату FFPE.
- Не використовуйте картридж, якщо він упав після вилучення з опакування.
- Не струшуйте картридж. Струшування або падіння картриджа після відкривання його кришки може призвести до отримання недійсних результатів.
- Не використовуйте картридж із пошкодженою реакційною пробіркою.
- Кожен одноразовий картридж тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 застосовується для виконання одного тесту. Не використовуйте картриджі повторно.
- Не використовуйте картридж із вологою поверхнею або з імовірно порушеною герметичністю кришки.
- Не розміщуйте наліпку з кодом зразка на кришку картриджа чи етикетку зі штрих-кодом.
- Щоб уникнути контамінації зразків і реактивів, рекомендується дотримуватися принципів належної лабораторної практики та міняти рукавички перед початком роботи зі зразком наступного пацієнта.
- Зверніться в службу утилізації відходів вашої установи з питань щодо правильної утилізації використаних картриджів і невикористаних реактивів. Ознайомтеся з місцевими й регіональними нормативами, оскільки вони можуть відрізнятися від державних нормативів утилізації відходів. Матеріали можуть мати властивості небезпечних відходів і особливі вимоги щодо їх утилізації. Установам слід дотримуватися чинних вимог щодо утилізації небезпечних відходів.

10 Небезпечні хімічні фактори[16,17]

Відповідно до Глобально узгодженої системи класифікації небезпеки та маркування хімічної продукції (ГУС), цей продукт не вважається небезпечним.

11 Збір, транспортування та зберігання зразка

- Використовуйте лише із FFPE зразками, обробленими за допомогою набору Xpert FFPE Lysis Kit (каталожний № GXFFPE-LYSIS-CE-10). Дотримуйтесь рекомендацій ASCO/CAP[15] для підготовки FFPE тканини.
- Лізат FFPE слід підготовлювати з FFPE блоку пухлини з найбільшою площею життєздатної карциноми молочної залози (мінімум 30 % клітинності пухлини) і, якщо потрібно, слід проводити макродисекцію вручну перед тестуванням за допомогою тесту Xpert Breast Cancer STRAT4. Для зразків пухлини менше 10 mm (мм)^2 з пухлиною менше 30 % для достовірних результатів може знадобитися використання процедури концентрованого лізату або більше одного зрізу 4-5 µm (мкм).
- FFPE лізат слід транспортувати до лабораторії при температурі 2-8 °C.
- Лізат FFPE стабільний до 1 w (тижня) при температурі 2-8 °C або 4 w (тижнів) при температурі ≤ -20 ºC перед тестуванням за допомогою тесту Xpert Cancer Breast STRAT4. У випадку тривалого зберігання зберігайте при температурі -80 ºC. Рекомендується не більше 1 заморожування-розморожування. Під час розморожування, будь ласка, розморожуйте при кімнатній температурі та перед використанням помістіть FFPE лізат у вихрову мішалку на 15 sec (сек).

12 Процедура

Важливо **Використання картриджу Xpert Breast Cancer STRAT4 вимагає підготовки лізату за допомогою набору Xpert FFPE Lysis Kit (каталожний № GXFFPE-LYSIS-CE-10).**

Важливо **Почніть тест протягом 30 min (хв) після додавання підготованого зразка в картридж.**

12.1 Підготовка лізату FFPE

Підготовка лізату FFPE відповідно до Інструкцій з використання набору FFPE Lysis Kit.

12.2 Підготовка картриджа

1. Вийміть картридж із картонної упаковки.
2. FFPE лізат, приготований за допомогою вихрової мішалки, за 15 sec (сек) до використання.
3. Відкрийте кришку картриджа.
4. За допомогою піпетки перенесіть 520 µl (мкл) FFPE лізату у камеру для зразків картриджа. (Примітка: може бути наявна невелика кількість осаду, що не впливає на результати тесту).

   Зберігайте залишок FFPE лізату при температурі 2-8 °C або ≤ –20° C на випадок повторного аналізу.

Рисунок 1. Картридж Xpert Breast Cancer STRAT4 (вид зверху)

5. Закрийте кришку картриджа. Переконайтеся, що кришка надійно зафіксована на місці.

12.3 Запуск тесту

Важливо **Перш ніж починати тест, переконайтеся, що файл з описом тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 Assay Definition File (ADF) імпортовано в програмне забезпечення.**

У цьому розділі перераховано етапи за замовчуванням під час роботи системи GeneXpert. Докладні інструкції див. в *керівництві оператора системи GeneXpert Dx* або *керівництві оператора системи GeneXpert Infinity*, залежно від використовуваної моделі.

Примітка Дії, які виконуватимуться, можуть відрізнятися, якщо системний адміністратор змінить установлений за замовчуванням порядок роботи системи.

1. Увімкніть прилад GeneXpert.
   - У разі використання приладу GeneXpert Dx спочатку потрібно ввімкнути прилад GeneXpert Dx, а потім комп'ютер. Програмне забезпечення GeneXpert запуститься автоматично або після подвійного клацання на ярлику програмного забезпечення GeneXpert Dx, що знаходиться на робочому столі Windows®

     або
   - Якщо використовується прилад GeneXpert Infinity, увімкніть його. Програмне забезпечення Xpertise запуститься автоматично або після того, як Ви двічі клацнете ярлик програмного забезпечення Xpertise, що на робочому столі Windows.
2. Увійдіть у програмне забезпечення системи приладів GeneXpert, використовуючи своє ім'я користувача та пароль. У вікні системи GeneXpert натисніть **Створити аналіз (Создать анализ)** (GeneXpert Dx) або натисніть **Команди (Команды)** та **Задати команду на проведення аналізу (Задать команду на проведение анализа)** (Infinity). Відкриється вікно Створити аналіз (Создать анализ).
3. Відскануйте або введіть вручну ID зразка (ID образца). Переконайтеся в правильності введеного вручну ID зразка (ID образца). ID зразка (ID образца) зв'язується з результатами аналізу і вказується у вікні Переглянути результати (Просмотреть результаты) і в усіх звітах. З'явиться діалогове вікно Сканувати штрих-код картриджа (Сканировать штрих-код картриджа).
4. Відскануйте штрих-код картриджа Xpert Breast Cancer STRAT4. З'явиться вікно Створити аналіз (Создать анализ). На основі інформації, прочитаної зі штрих-коду, програмне забезпечення автоматично заповнює такі поля: Вибрати аналіз (Выбрать анализ), ID партії реактиву (ID партии реактива), СН картриджу (СН картриджа).
5. Натисніть **Почати аналіз (Начать анализ)** (GeneXpert Dx) або **Відправити** (Infinity). За потреби, введіть пароль.
6. Для приладу GeneXpert Dx:
   a) Відкрийте дверцята модуля приладу з миготливим зеленим індикатором і завантажте картридж.
   b) Закрийте дверцята. Потім тест починається й зелений індикатор перестає блимати. Після завершення тесту світловий індикатор вимикається.
   c) Перш ніж відкривати дверцята модуля, дочекайтеся розблокування системою замка дверцят. Витягніть картридж.
   d) Використані картриджі слід викидати у відповідні контейнери для збору відходів зразків згідно зі стандартними правилами, прийнятими в установі. Див... Розділ 9.

      або

      У разі використання системи GeneXpert Infinity помістіть картридж на конвеєрну стрічку. Завантаження картриджа відбудеться автоматично, буде виконано тест, а потім використаний картридж буде переміщено в контейнер для відходів.

13 Перегляд і друк результатів

У цьому розділі перелічено основні дії з перегляду та друку результатів. Докладні інструкції щодо перегляду та друку результатів наведено в *Керівництві оператора системи GeneXpert Dx* або *Керівництві оператора системи GeneXpert Infinity* залежно від використовуваного приладу.

1. Натисніть на ярлик **Переглянути результати (Просмотреть результаты),** щоб переглянути результати.
2. Коли тест буде завершено, натисніть на **Звіт (Отчет)** кнопку Звіт (Отчет) у вікні Переглянути результати (Просмотреть результаты), щоб переглянути звіт і/або отримати його у форматі pdf.

Примітка При використанні програмного забезпечення ONCore для створення звіту див. Посібник користувача програмного забезпечення GeneXpert ONCore на компакт-диску з Посібником користувача ONCore для отримання інструкцій щодо створення звіту. Див. також інструкції щодо звіту ONCore на компакт-диску Xpert Breast Cancer STRAT4 CD для отримання інструкцій про те, як інтерпретувати звіт ONCore для тесту Xpert Breast Cancer STRAT4.

14 Контроль якості

Кожен тест містить контроль еталонного гена (*CYFIP1*) та контролю якості зондів (PCC).

- Контроль ***CYFIP1***: цей еталонний ген використовується для нормалізації рівнів вираження для *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* та *MKi67*. Він також слугує контролем адекватності зразка (SAC), забезпечуючи, щоб зразок містив достатню кількість РНК. Для дійсного результату тесту необхідно отримати мінімальний сигнал щодо *CYFIP1*. Сигнал *CYFIP1* нижче мінімальної кількості або негативний сигнал вказує на те, що зразок не містить достатньої кількості РНК.
- Замінник ***CYFIP1***: це повторюваний елемент керування *CYFIP1*, що використовується в алгоритмі, коли значення порогу дельта-циклу (dCt) PGR або *MKi67* є нижчим налаштування граничного значення тесту. Для цих цілей необхідний додатковий мінімальний альтернативний сигнал *CYFIP1* для забезпечення достовірного результату аналізу.
- **Контроль якості зондів (PCC)**: перед початком ПЛР системою приладів GeneXpert вимірюється флуоресцентний сигнал від зондів для перевірки регідратації гранул, заповнення реакційної пробірки, цілісності зонда та стабільності барвника. PCC вважається пройденим, якщо його результат відповідає перевіреним критеріям прийнятності.
- **Зовнішні системи контролю (не надаються):** зовнішні системи контролю повинні використовуватися відповідно до вимог місцевих, державних і федеральних організацій, що здійснюють акредитацію.

15 Інтерпретація результатів

Інтерпретація результатів здійснюється приладом системи GeneXpert автоматично на підставі вимірів флуоресцентних сигналів і вбудованих алгоритмів розрахунку. Вони чітко відображаються у вікні Переглянути результати (Просмотреть результаты) у вкладках Результати аналізу (Результаты анализа) і Результат за аналітом (Результат по аналиту). Результати аналізу (Результаты анализа) і Результат за аналітом (Результат по аналиту) також відображаються у пункті Звіт про аналіз (Отчет по анализам). Можливі результати наведені в Таблиця 1 та Таблиця 2.

Таблиця 1. Усі можливі результати аналізу Xpert Breast Cancer STRAT4

Відображається результат	CYFIP1	Альтернативний CYFIP1	CIC
ESR1 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
ESR1 НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
PGR ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
PGR НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
ERBB2 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
ERBB2 НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
MKi67 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
MKi67 НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
PGR НЕВИЗНАЧЕНИЙ (НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
MKi67 НЕВИЗНАЧЕНИЙ (НЕОПРЕДЕЛЕННЫЙ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
ПОВТОРІТЬ АНАЛІЗ (ПОВТОРИТЕ АНАЛИЗ)	ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)
НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН)	НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)	ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) або НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ)

Відображається результат	CYFIP1	Альтернативний CYFIP1	CIC
ПОМИЛКА (ОШИБКА)	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)
НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)

Таблиця 2. Репрезентативні результати тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 та інтерпретація

Результат	Інтерпретація
ESR1 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 2.	• Транскрипт мРНК *ESR1* надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) вище встановленого значення. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
PGR ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 2.	• Транскрипт мРНК *PGR* надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) вище встановленого значення. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
ERBB2 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 2.	• Транскрипт мРНК *ERBB2* надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) вище встановленого значення. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
MKi67 ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 2.	• Транскрипт мРНК *MKi67* надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) вище встановленого значення. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
ESR1 НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 3.	• Транскрипт мРНК *ESR1* не є надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) нижче встановленого значення. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.

Результат	Інтерпретація
PGR НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 3.	• Транскрипт мРНК *PGR* не є надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) нижче встановленого значення. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Альтернативний *CYFIP1* - ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ); *CYFIP1* має значення порогового циклу (Ct) в межах допустимого діапазону і кінцеву точку вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
ERBB2 НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 3.	• Транскрипт мРНК *ERBB2* не є надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) нижче встановленого значення. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
MKi67 НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ) Див. Рисунок 3.	• Транскрипт мРНК *MKi67* не є надмірно виражений і має значення порогу дельта-циклу (dCt) нижче встановленого значення. • *CYFIP1* – ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Альтернативний *CYFIP1* - ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ); *CYFIP1* має значення порогового циклу (Ct) в межах допустимого діапазону і кінцеву точку вище порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
PGR невизначений (неопределенный) Див. Рисунок 4.	• Рівень вираження мРНК *PGR* неможливо визначити через пробу, що містить недостатньо матеріалу. Повторіть аналіз, використовуючи більш концентрований лізат. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Альтернативний *CYFIP1* - НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ); значення порогу циклу (Ct) *CYFIP1* не перебуває у дійсному діапазоні або кінцева точка нижче порогового значення, необхідного для визначення статусу PGR. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
MKi67 невизначений (неопределенный) Див. Рисунок 4.	• Рівень вираження мРНК *MKi67* неможливо визначити через пробу, що містить недостатньо матеріалу. Повторіть аналіз, використовуючи більш концентрований лізат. • CYFIP1 – ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Альтернативний CYFIP1 – НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ); значення порогу циклу (Ct) *CYFIP1* не перебуває у дійсному діапазоні або кінцева точка нижче порогового значення, необхідного для визначення статусу MKi67. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.

Результат	Інтерпретація
ПОВТОРІТЬ АНАЛІЗ (ПОВТОРИТЕ АНАЛИЗ) Див. Рисунок 5.	• Рівень вираження мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* неможливо визначити. Повторіть аналіз, використовуючи аліквоту лізату FFPE зразка, що залишився. • *CYFIP1* - ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН); транскрипт мРНК *CYFIP1* виявлений, значення порогу циклу (Ct) знаходиться в дійсному діапазоні і кінцева точка вище порогового значення. • Альтернативний *CYFIP1* – ПОЗИТИВНИЙ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ)/ НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ); транскрипт мРНК *CYFIP1* визначено. Транскрипт може мати або не мати значення порогу циклу (Ct) в дійсному діапазоні і кінцеву точку вище порогового значення. • CIC – НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ); внутрішній контроль має значення порогу циклу (Ct) за межами дійсного діапазону. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)	• НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) – Рівні вираження мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* неможливо визначити, оскільки проба містить недостатню кількість матеріалу. Повторіть аналіз, використовуючи більш концентрований лізат. • *CYFIP1* – НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН); поріг циклу (Ct) *CYFIP1* не перебуває у дійсному діапазоні або кінцева точка нижче порогового значення. • Альтернативний *CYFIP1* – НЕГАТИВНИЙ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ); поріг циклу (Ct) *CYFIP1* не перебуває у дійсному діапазоні або кінцева точка нижче порогового значення. • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН) - усі перевірки якості зондів пройдені.
ПОМИЛКА (ОШИБКА)	• Рівень вираження мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* неможливо визначити. Повторіть аналіз, використовуючи аліквоту лізату FFPE зразка, що залишився. • *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • Альтернативний *CYFIP1/CYFIP1* – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • Контроль якості зондів — ПРОЙДЕНО (ПРОЙДЕН)*/НЕ ПРОЙДЕНО (НЕ ПРОЙДЕН); всі або одну перевірку результатів в межах контролю якості зондів не пройдено. *Якщо перевірку якості зонду пройдено, помилка сталася через вихід за межі прийнятного діапазону максимальної межі тиску, помилку форми кривої або збій компонента системи.
НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)	• Рівень вираження мРНК *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* неможливо визначити. Зібрано недостатньо даних, щоб отримати результат аналізу. Наприклад, це може відбутися, якщо оператор перервав поточний процес аналізу. Повторіть аналіз, використовуючи лізат FFPE зразка, що залишився. • *ESR1/PGR/ERBB2/MKi67* – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • Альтернативний *CYFIP1/CYFIP1* – НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА) • Контроль якості зондів — Н/З (Н/П)(незастосовно (неприменимо)).

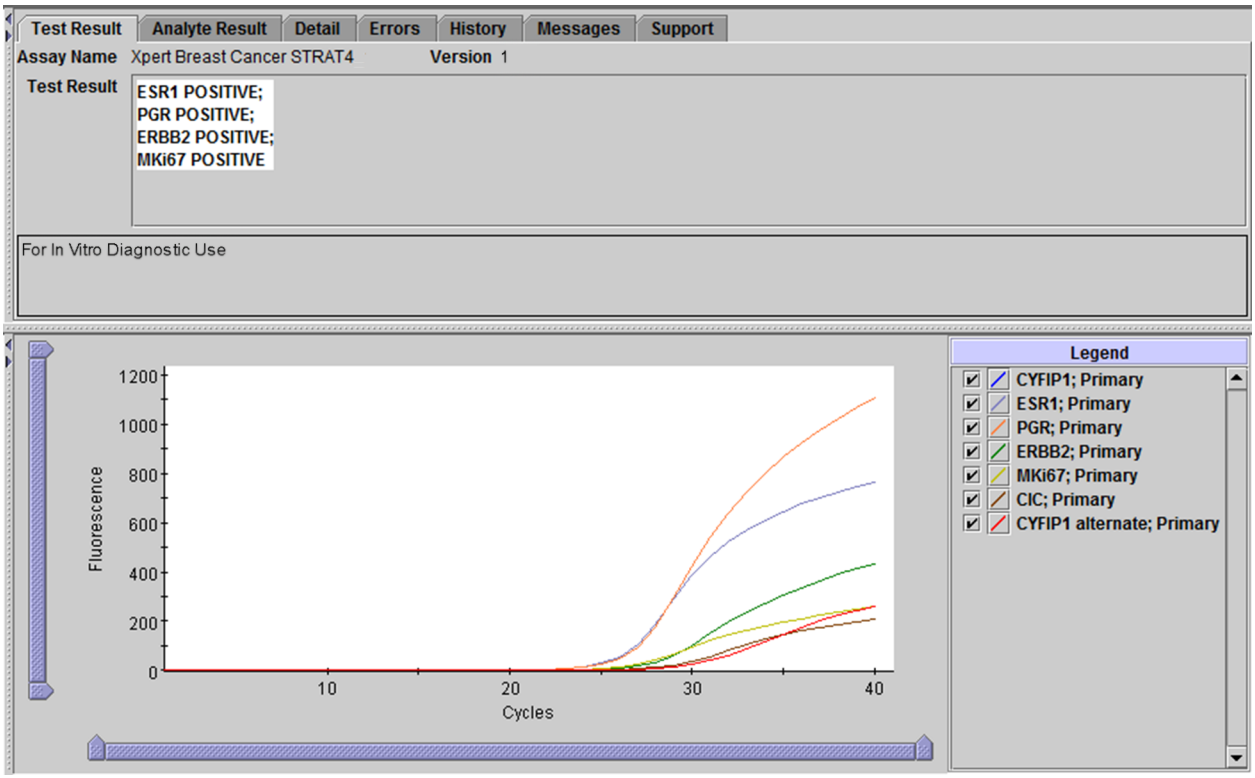


Рисунок 2. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): ПОЗИТИВНИЙ ESR1/PGR/ERBB2/MKi67

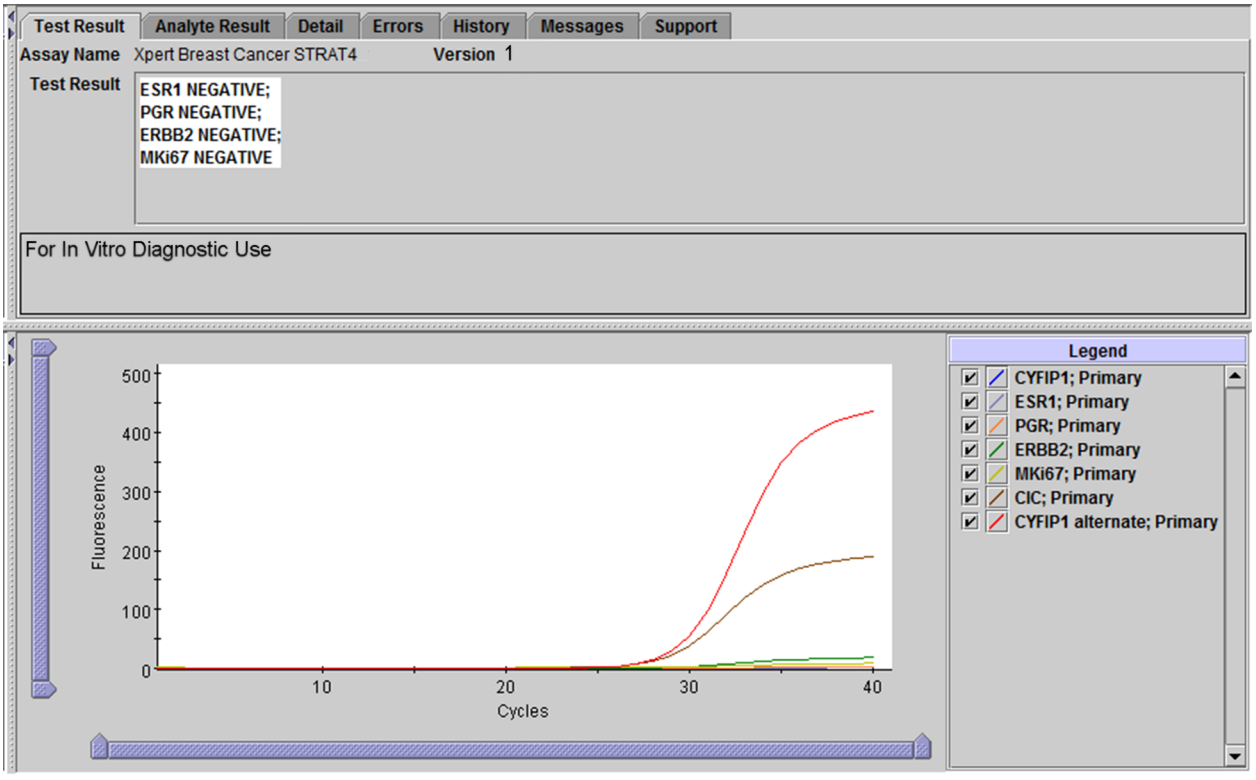


Рисунок 3. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): НЕГАТИВНИЙ ESR1/PGR/ERBB2/MKi67

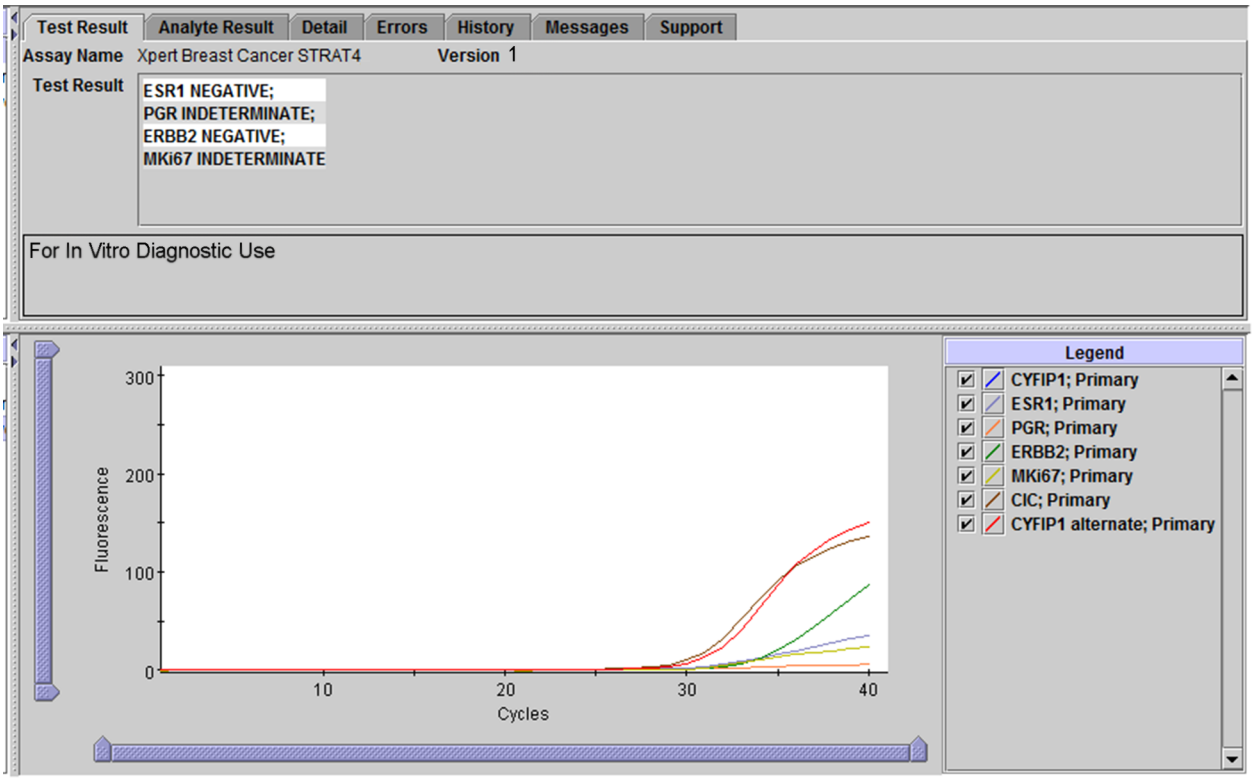


Рисунок 4. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): НЕВИЗНАЧЕНИЙ PGR/MKi67

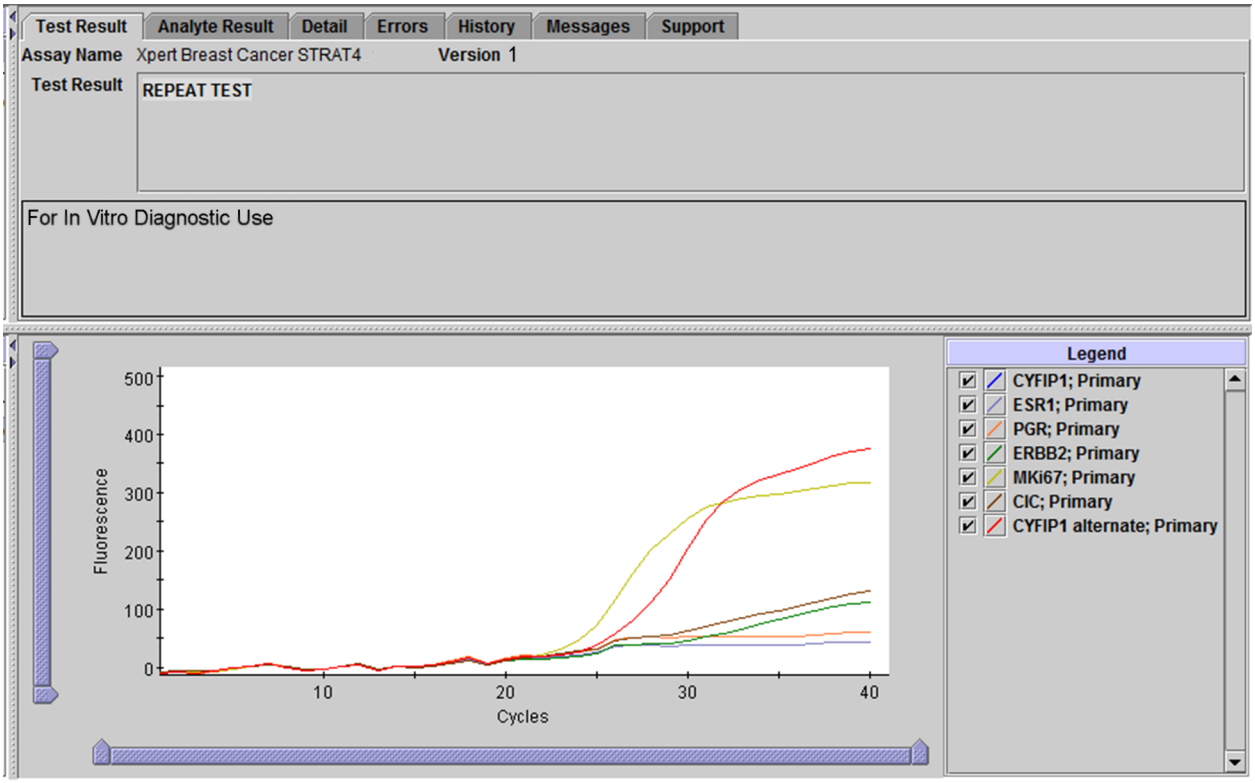


Рисунок 5. Вікно GeneXpert Dx «Переглянути результати» (Просмотреть результаты): ПОВТОРІТЬ АНАЛІЗ (ПОВТОРИТЕ АНАЛИЗ)

16 Причини повторного виконання тесту

Повторіть аналіз із використанням нового картриджа (не використовуйте картридж повторно).

- Результат **ПОВТОРНИЙ АНАЛІЗ (ПОВТОРНЫЙ АНАЛИЗ)** вказує на збій внутрішнього контролю. Пробу оброблено неналежним чином. У цьому випадку повторіть аналіз, використовуючи нову аліквоту 520 µl (мкл) того самого FFPE лізату.
- Результат **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)** означає, що початковий контроль не пройдено. Пробу не оброблено належним чином, ПЛР інгібовано або якість РНК у пухлині, до якої здійснювали доступ, не відповідала вимогам. У цьому випадку повторіть тест із більш концентрованим FFPE лізатом згідно з Інструкцією з використання набору FFPE Lysis Kit.
- Результат **ПОМИЛКА (ОШИБКА)** означає, що не пройдено контроль якості зондів та тест було перервано через такі можливі причини: неналежним чином заповнено реакційну пробірку, виявлено порушення цілісності реакційного зонда, перевищено максимально допустимий тиск або виявлено помилку розміщення клапана. У цьому випадку повторіть аналіз, використовуючи нову аліквоту 520 µl (мкл) того самого FFPE лізату.
- Повідомлення **НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)** свідчить про те, що зібрано недостатньо даних. Таке повідомлення може з’являтися, наприклад, якщо лаборант перервав поточний процес тестування або стався перебій постачання електроенергії. У цьому випадку повторіть аналіз, використовуючи нову аліквоту 520 µl (мкл) того самого FFPE лізату.
- Якщо зовнішній контроль якості не працює, як очікувалось, повторіть аналіз зовнішнього контролю і/або зверніться за допомогою в компанію Cepheid.

17 Обмеження

- Модифікації цих процедур можуть змінити функціональні характеристики тесту. Результати тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 слід інтерпретувати разом з іншими лабораторними та клінічними даними, доступними лікарю.
- Ефективність тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 була перевірена за допомогою процедур, передбачених у цій інструкції з використання, та з використанням FFPE зразків терміном від п’яти до десяти років.
- Функціональні характеристики тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 валідовано за допомогою тільки процедур, наведених у цій інструкції з використання.
- Помилкові результати аналізів можуть виникати через неправильний збір, поводження, зберігання або змішування зразків. Щоб уникнути отримання помилкових результатів, необхідно ретельно дотримуватися інструкцій, наданих у цій інструкції.
- Функціональні характеристики не були встановлені для пацієнтів віком до 25 років.
- Мутації або поліморфізм у ділянках, що зв'язуються з праймером або зондом, можуть призвести до отримання помилкових, але правдоподібних результатів для *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* та *MKi67*.

18 Функціональні характеристики

18.1 Клінічні функціональні характеристики

Характеристики продуктивності тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 оцінювали щодо результатів IHC для ER, PR, HER2 та Ki67 та флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) для ампліфікації гена HER2 у дослідницьких центрах у США та ЄС. Спочатку в це дослідження було залучено 211 неідентифікованих залишків зразків FFPE первинно інвазивних пухлин раку молочної залози з США та ЄС. 10 зразків було виключено, оскільки недостатньо пухлини було доступно для аналізу, а один зразок було виключено через відкликану згоду. Таким чином, загалом 200 зразків були доступні для включення у тестування даних. Для кожного зразка FFPE було підготовано кілька предметних стекол для тестування Xpert; для IHC аналізу ER, PR, HER2 та Ki67; та для аналізу FISH ампліфікації гена HER2.

Загалом, тест Xpert Cancer Breast STRAT4 забезпечив достовірні результати з першої спроби аналізу для 99,5 % (199/200) досліджених зразків. Один зразок, який спочатку дав невизначений результат (**ПОМИЛКА (ОШИБКА)**, **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)** або **НЕМАЄ РЕЗУЛЬТАТУ (НЕТ РЕЗУЛЬТАТА)**), дав результат тесту після одного повторного аналізу. Загальний показник успішності тесту склав 100,0 % (200/200).

З 200 зразків із дійсними результатами тесту Xpert ESR1 та ERBB2 давали дійсний позитивний або негативний результат аналізу у 100 % випадків (200/200). Для PGR та MKi67 тест Xpert дав дійсний позитивний або негативний результат аналізу у 98,5 % (197/200) та 97,0 % (194/200) випадків, відповідно. 7 зразків з невизначеними результатами тесту Xpert для PGR та/або MKi67 були повторно аналізовані з використанням методу концентрованого лізату FFPE. Як оригінал (перша спроба), так і результати повторного аналізу показані в Таблиця 3.

Для всього набору даних, включаючи результати повторного аналізу, тест Xpert Cancer Breast STRAT4 продемонстрував відсоток співпадіння позитивних результатів (PPA) 97,2 %, відсоток співпадіння негативних результатів (NPA) 95,0 % та загальний відсоток співпадіння результатів (OPA) 97,0 % для ESR1 щодо IHC; [18]PPA 88,4 %, NPA 90,7 %, та OPA 88,9 % для PGR щодо IHC; [18] PPA 100,0 %, NPA 92,4 % та OPA 93,3 % для ERBB2 щодо IHC;[19] та PPA 100 %, NPA 92,0 % та OPA 93,3 % для ERBB2 щодо HER2 FISH.[19]. Для MKi67 PPA складає 88,8 %, NPA - 100 % та OPA - 90,7 % з порогом IHC, встановленим на > 20 % для позитивного та < 10 % для негативного. Проміжні зразки IHC для MKi67 (поріг 10 %-20 % включно) були виключені з тесту. Загальні PPA, NPA та OPA для кожної цілі показані у Таблиця 3.

Таблиця 3. Клінічні функціональні характеристики

Порівняння	Набір даних[a]	Всього (n)[b]	PPA	95 % ДІ	NPA	95 % ДІ	OPA	95 % ДІ
ESR1/ER Xpert у порівнянні з IHC	Вихідний зразок	199	97,2 % (174/179)	93,6-98,8	100 % (20/20)	83,9-100	97,5 % (194/199)	94,3-98,9
	Повторне тестування	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 у порівнянні з IHC	Вихідний зразок	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
	Повторне тестування	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 у порівнянні з IHC	Вихідний зразок	180	100 % (22/22)	85,1-100	92,4 % (146/158)	87,2-95,6	93,3 % (168/180)	88,7-96,1
	Повторне тестування	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 у порівнянні з FISH	Вихідний зразок	178	100 % (28/28)	87,9-100	92,0 % (138/150)	86,5-95,4	93,3 % (166/178)	88,6-96,1
	Повторне тестування	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 у порівнянні з IHC +FISH	Вихідний зразок	197	100 % (27/27)	87,5-100	91,2 % (155/170)	86,0-94,6	92,4 % (182/197)	87,8-95,3
	Повторне тестування	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 у порівнянні з IHC	Вихідний зразок	148	88,7 % (110/124)	81,9-93,2	100 % (24/24)	86,2-100	90,5 % (134/148)	84,7-94,3
	Повторне тестування	151	88,8 % (111/125)	82,1-93,2	100 % (26/26)	87,1-100	90,7 % (137/151)	85,0-94,4

[a] Оригінал = 1-кратний лізат відповідно до інструкцій в інструкції з використання; Повторне тестування = результат повторного тестування 4-кратного концентрованого лізату у випадках, коли вихідний зразок (1-кратний лізат) дав невизначений результат для PGR та/або MKi67.

[b] Зразки з недетермінованими або невизначеними результатами тесту Xpert, зразки з двозначними або проміжними результатами IHC, зразки з невдалим IHC і невдалим FISH виключаються.

19 Аналітичні функціональні характеристики

19.1 Аналітична чутливість/мінімальні ввідні дані для тесту

Мінімальні ввідні дані для тесту визначали шляхом оцінки максимального значення Ct CyFIP1 (еталонного гена), який точно визначає ввідні дані проби, необхідні для надійного проведення тесту. Ці ввідні дані проби забезпечують отримання достовірних результатів у більшості клінічних проб FFPE, що аналізуються. Проби зі значенням Ct CYFIP1, що перевищує допустиме, генерують **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)** результат.

Аналітична чутливість/мінімальні ввідні дані для тесту Xpert Breast Cancer STRAT4, визначені як максимальне значення Ct CYFIP1, що призводить до ≥ 95 % достовірних результатів, були встановлені з використанням розведень лізатів FFPE клінічних проб для перевірки значення Ct CYFIP1. Для оцінки чутливості значення Ct CYFIP1 лізат FFPE клінічної проби послідовно розводили та аналізували з повторами N = 20 при рівні розведення протягом 3 днів, доки не стануть достовірними ≤ 95 % результатів аналізу. Рівні розведення включали один зразок при очікуваних мінімальних ввідних даних аналізу, два рівні нижче цього та два рівні вище. Аналіз проводили на двох партіях картриджів Xpert Breast Cancer STRAT4.

До початку дослідження було проведено ліміт холостого аналізу з повторами N = 60 із використанням двох незалежних партій картриджів тесту Xpert Breast Cancer STRAT4. Обмеження холостої проби складалося з холостого зрізу парафіну (без проби тканини), і всі результати аналізу НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ) показали очікувані результати. **НЕДІЙСНИЙ (НЕДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ)** Послідовні розведення клінічної проби FFPE тканини при 1/1000 дали 20/20 дійсних значень Ct CYFIP1 із середнім значенням Ct = 33,4 та СВ 0,6 з партії 1 тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 та середнім значенням Ct = 33,6 та СВ 0,5 з партії 2. Подальші розведення з пізнішими значеннями Ct CYFIP1 не змогли досягти ≥ 95 % достовірних результатів, необхідних для дослідження. Таблиця 4 підсумовує кількість допустимих аналізів на кожному серійно розведеному рівні ввідних даних проби як відносне розведення або як середнє значення Ct CYFIP1. Аналітична чутливість із використанням двох партій картриджів для тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 продемонструвала мінімальну вимогу до ввідних даних аналізу при значенні Ct = 33,4 CYFIP1. Це значення у поєднанні з варіабельністю тесту дозволило б встановити верхню межу значення Ct = 35 CYFIP1 для тесту Xpert Breast Cancer STRAT4.

Таблиця 4. Мінімальні ввідні дані для аналізу Xpert Breast Cancer STRAT4

Партія набору	Ввідні дані проби (відносне розведення)	Середнє значення Ct CYFIP1	СВ	Число дійсних прогонів (Ct ≤ 35)
00801 (партія 1)	1/20	27,6	0,4	20/20
	1/100	29,8	0,3	20/20
	1/1000	33,4	0,6	20/20
	1/2000	34,2	0,5	9/20
	1/4000	34,5	0,5	2/20
	НТК	н/з	н/з	0/20
00903 (партія 2)	1/20	27,8	0,3	20/20
	1/100	30,0	0,3	20/20
	1/1000	33,6	0,5	20/20
	1/2000	34,2	0,4	9/20
	1/4000	34,6	0,0	1/20
	НТК	н/з	н/з	0/20

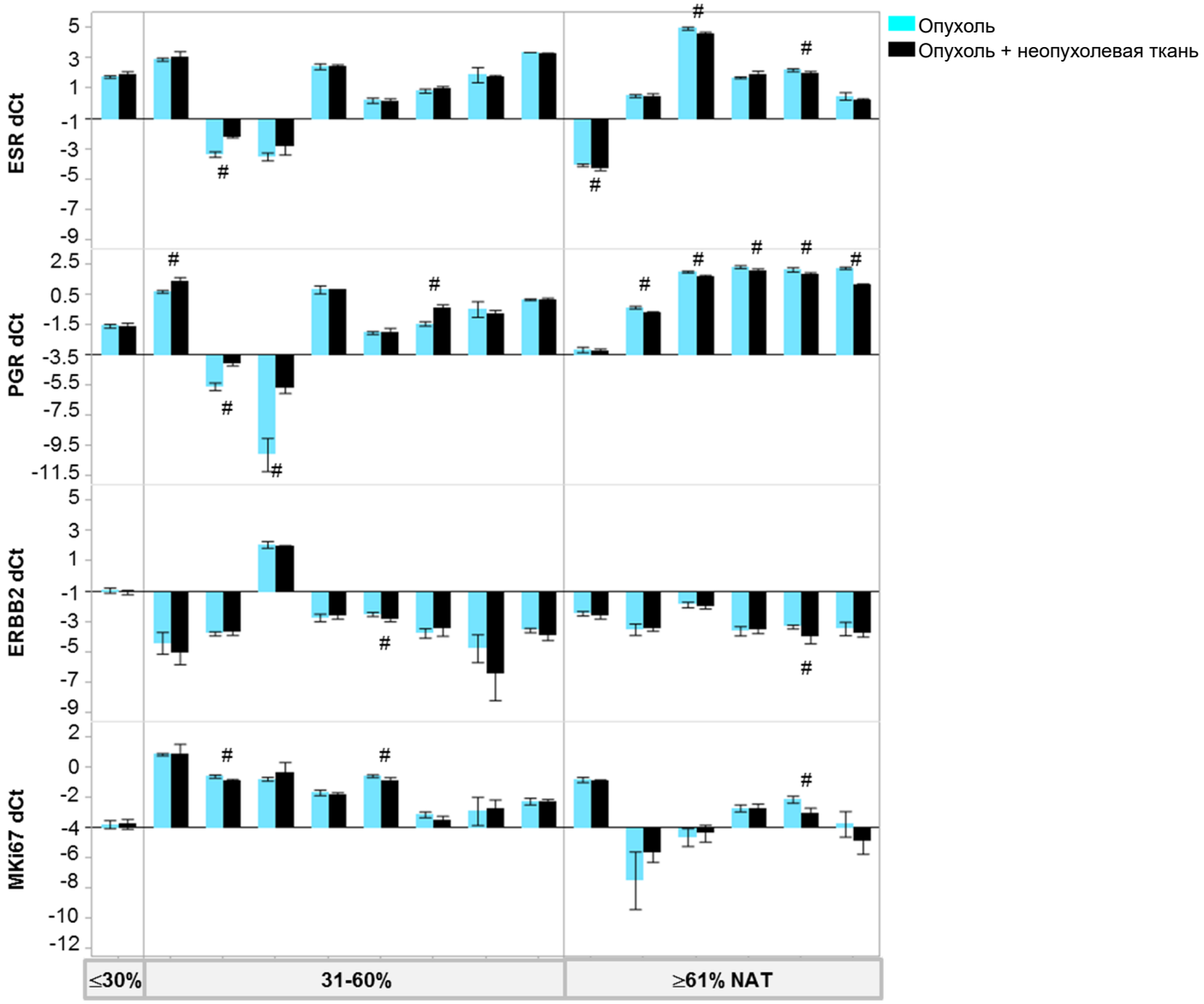
19.2 Тестування на перешкоди

Прилягаюча здорова/непухлинна тканина

Здорові прилягаючі (непухлинні) тканини (NAT), зазвичай, присутні серед зразків тканин раку молочної залози як забруднювачі, які потенційно заважають визначенню конкретних цілей. Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 може вимагати макродисекції патологічно перевіреної ділянки FFPE пухлини молочної залози, щоб мінімізувати потенційні наслідки непухлинних забруднень у відповідних випадках, визначених патологоанатомом. Для оцінки ефекту прилягаючих здорових/непухлинних тканин було протестовано п'ятнадцять (15) блоків FFPE тканин з інвазивною карциномою молочної залози, що містить 21-98 % оточуючих NAT, за допомогою тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 із макродисекцією та без неї. Тестування Xpert Breast Cancer STRAT4 проводили з N = 4 повторами того самого лізату на кожну умову. Значення dCts ESR1, PGR, ERBB2 та MKi67 для кожного зразка тканини з макродисекцією (стовпчастий графік, забарвлений синім кольором) або без макродісекції (стовпчастий графік, забарвлений чорним кольором) спочатку оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA аналіз) для визначення статистичної інтерференції NAT. Клінічно значущі перешкоди з боку NAT вважались наявними, коли значення ddCt (дельта-дельта Ct) між макро- та немакродисектованими пробами становило > 1,0, і результат аналізу змінився. Результати дослідження представлені в Рисунок 6.

Значення dCts для ESR1, PGR, ERBB2 та MKi67 всіх 15 проб були згруповані на основі % NAT (≤ 30 %, 31-60 % або ≥ 61 %). Синьо-чорні вертикальні стовпчасті діаграми з СВ представляють середні цільові значення dCts з N = 4 повторами макро- та немакродисектованих FFPE зрізів FFPE блоку інвазивного раку молочної залози. Всі 15 FFPE блоків (N = 1 нижче 30 % NAT, N = 8 з 31-60 % NAT і N = 6 вище 60 % NAT) не показали статистичної значущості інтерференції прилягаючих здорових/непухлинних тканин на основі ANOVA аналізів з p-значенням ≥ 0,05; або відсутність клінічної значущості (позначена як #), якщо варіація значень дельта Ct для кожної мішені між макродисектованими або немакродисектованими пробами становила ≤ 1,0 або коли результати цільового аналізу (позитивні, негативні) залишались незмінними.

Рисунок 6. Взаємодія прилягаючих здорових/непухлинних тканин з цільовими значеннями dCts для тесту Xpert Breast Cancer STRAT4



DCIS, некротична, геморагічна тканина

Для оцінки ефекту протокової карциноми in situ (DCIS), некротичні та геморагічні тканини, загалом 9 FFPE проб пухлини молочної залози (3 FFPE блоки пухлини молочної залози, що містять 3-61 % DCIS, 3 FFPE блоки, що містять 10-65 % некротичної тканини та 3 FFPE блоки, що містять 15-41 % геморагічної тканини), аналізували за допомогою тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 із макродісекцією та без неї. Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 проводили з N = 4 повторами того самого лізату на кожну умову. За допомогою тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 було виявлено, що всі умови аналізу не мають або статистичного, або клінічно значущого впливу різних DCIS, некрозу та геморагічних забруднень тканин (графічні дані не показані).

Геномна ДНК людини (hgDNA)

Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 використовує високоспецифічні праймери та зонди для ефективної гібридизації з цільовими шаблонами мРНК ESR1, PGR, ERBB2 та MKi67 із пулу геномних нуклеїнових кислот (геномна ДНК людини = hgDNA). Для оцінки впливу hgDNA на тест Xpert Breast Cancer STRAT4 10 FFPE блоків пухлини молочної залози з різним вмістом клітин інвазивної протокової карциноми були макродисектованими та

проаналізовані із додаванням та без додавання 25 ng (нг) hgDNA до лізатів FFPE проб за допомогою тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 у N = 4 повторах з одного і того ж лізату на умову. Було виявлено, що всі умови аналізу не мають статистичного або клінічно значущого впливу втручання hgDNA (графічні дані не показані).

19.3 Контамінація при переносі досліджуваного матеріалу

Дослідження проводилося, щоб показати, що застосування одноразових автономних картриджів GeneXpert дозволяє звести до мінімуму контамінацію негативних зразків при переносі досліджуваного матеріалу після попереднього аналізу дуже високопозитивних проб, проведеного в тому самому модулі GeneXpert. У цьому дослідженні обробляли негативну пробу в тому самому модулі GeneXpert, в якому безпосередньо перед цим досліджували висикопозитивну пробу ESR1/PGR/ERBB2/MKi67. Негативна проба складалася з транскрибованої РНК *in vitro* (IVT), що містить транскрипт CYFIP1 у 5 x 10^4 копіях, щоб забезпечити наявність мішені еталонного гена. Високопозитивна проба складалася з РНК IVT, що містить транскрипт CYFIP1 у 5 x 10^5 копій, та РНК IVN, що містить транскрипти ESR1, PGR, ERBB2 та MKi67 у 5 x 10^6 копій, приготованих як лізат FFPE. Цю схему аналізу повторювали в одному модулі GeneXpert 41 раз для загалом 20 високопозитивних проб та 21 негативної проби. Усі 20 високопозитивних проб були правильно визначені як ПОЗИТИВНІ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ) щодо ESR1/PGR/ERBB2/MKi67, і усі 21 негативна проба були правильно визначені як НЕГАТИВНІ (ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ) щодо ESR1/PGR/ERBB2/MKi67.

19.4 Прецизійність та відтворюваність тесту

Відтворюваність тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 оцінювали за допомогою панелі з п’яти зразків проб лізату.

Три елементи панелі були підготовані шляхом додавання *in vitro* транскрипту (IVT) РНК в буфер лізису FFPE, що додався в межах значень ~ 2dCts від границь значення dCt для ESR1 (1 IVT РНК), PGR (2 IVT РНК) та ERBB2 (3 IVT РНК) і мають значення Ct ~ 2-3 CYFIP1 від рівня мінімальних ввідних даних тесту.

Два елементи панелі (4 клінічних FFPE проби та 5 клінічних FFPE проб) були створені з об'єднаних клінічних FFPE проб у буфері для лізису FFPE для генерування значень Ct CYFIP1 поряд з мінімальними ввідними даними аналізу та для встановлення граничних значень dCt для всіх цілей у звітному діапазоні і, наскільки це можливо, поряд з граничними значеннями dCt тесту.

Два оператори у кожному з трьох дослідницьких центрів щоденно аналізували дві панелі, що складалися з п'яти проб протягом шести днів аналізу (п'ять проб x шість днів x два оператори x два повтори x три дослідницькі центри). Всього було проаналізовано по 72 повтори на пробу. Три партії картриджів тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 використовувалися в кожному з трьох експериментальних дослідницьких центрів. Тест Xpert Breast Cancer STRAT4 проводили згідно з процедурою, вказаною у цій інструкції з використання.

Відтворюваність тесту Xpert Breast Cancer STRAT4 оцінювали з точки зору значення dCt для кожної з чотирьох цілей для кожної панелі. Середні значення, стандартне відхилення (СВ) і коефіцієнти варіації (КВ) між центрами, між партіями, між днями, між операторами та в межах тестів для кожного елементу панелі подано в Таблиця 5.

Таблиця 5. Зведені дані щодо відтворюваності

Зразок	Канал тесту (аналіт)	N[a]	Середнє значення dCt	Між дослідницькими центрами		Між партіями		Між днями		Між операторами		У межах тесту		Усього	
				Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)
1-IVT РНК	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 РНК	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

Зразок	Канал тесту (аналіт)	N[a]	Середнє значення dCt	Між дослідницькими центрами		Між партіями		Між днями		Між операторами		У межах тесту		Усього	
				Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)	Вар.	КВ (%)
3-IVT РНК	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
Клінічна проба 4-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
Клінічна проба 5-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] Результати з дійсними значеннями дельти Ct з 72

20 Посилання

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, Karaolanis G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. Oncology. 2013;84:219-225.
10. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
11. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast. 2008 Aug;17(4):323-34.
12. de Matos LL, Trufelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. Biomarker Insights 2010:5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer Clin Cancer Res 2009; 15(22) 7003-11.

14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitsgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134:907-922.

15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013; 31(31): 3997-4013.

16. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2006).

17. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC., American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010 (134).

19. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2014 (138), 241-256.

21 Розташування штаб-квартир корпорації Cepheid

Корпоративна штаб-квартира

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Європейська штаб-квартира

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Телефон: + 33 563 825 300
Факс: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 Технічна підтримка

Перш ніж звертатися у службу технічної підтримки корпорації Cepheid, підготуйте таку інформацію:

- Назва продукту
- Номер партії
- Серійний номер аналізатора
- Повідомлення про помилки (якщо є)
- Версія програмного забезпечення та, якщо наявний, номер тегу комп'ютерної служби

Сполучені Штати Америки

Телефон: + 1 888 838 3222
Ел. пошта: techsupport@cepheid.com

Франція

Телефон: + 33 563 825 319
Ел. пошта: support@cepheideurope.com

Контактна інформація усіх відділів служби технічної підтримки компанії Cepheid вказана на нашому веб-сайті: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Таблиця символів

Символ	Значення
REF	Номер за каталогом
IVD	Медичний виріб для діагностики *in vitro*
CE	CE-маркування – європейська відповідність

Символ	Значення
	Уповноважений представник в Європейському Співтоваристві
	Не використовувати повторно
	Код партії
	Зверніться до інструкцій із застосування
	Увага
	Виробник
	Країна-виробник
	Вмісту достатньо для проведення *n* тестів
	Контроль
	Термін придатності
	Обмеження температури
	Біологічні ризики
	Уповноважений представник у Швейцарії
	Імпортер

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 Історія переглядів

Опис змін:: У 301-2585 ред. F. до ред. G.

Ціль: Незначні оновлення.

Розділ	Опис зміни
У всьому документі	Оновлено формат дат
Таблиця символів	Додано символ CH REP та символи імпортера, а також описи в таблиці символів. Додано інформацію щодо CH REP та імпортера, а також адресу у Швейцарії.
	Додано назву й адресу уповноваженого представника в Україні