

# Xpert<sup>®</sup> NPM1 Mutation

**REF** GXNPM1-CE-10

Οδηγίες χρήσης

**IVD** CE



## **Εμπορικό σήμα, διπλώματα ευρεσιτεχνίας και δηλώσεις πνευματικών δικαιωμάτων**

### **Trademark, Patents, and Copyright Statements**

Cepheid<sup>®</sup>, the Cepheid logo, GeneXpert<sup>®</sup>, and Xpert<sup>®</sup> are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2022–2023 Cepheid.

See Section 28, Revision History for a description of changes.

Cepheid<sup>®</sup>, το λογότυπο της Cepheid, το GeneXpert<sup>®</sup> και το Xpert<sup>®</sup> είναι εμπορικά σήματα της Cepheid, κατατεθέντα στις Η.Π.Α. και άλλες χώρες.

Όλα τα υπόλοιπα εμπορικά σήματα αποτελούν ιδιοκτησία των αντίστοιχων κατόχων τους.

Η ΑΓΟΡΑ ΑΥΤΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΖΕΙ ΣΤΟΝ ΑΓΟΡΑΣΤΗ ΤΟ ΜΗ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΙΜΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΑΥΤΕΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ. ΔΕΝ ΜΕΤΑΒΙΒΑΖΕΤΑΙ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΡΗΤΑ, ΕΜΜΕΣΑ Ή ΩΣ ΚΕΚΤΗΜΕΝΟ. ΕΠΙΠΛΕΟΝ, ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΕΤΑΙ ΚΑΝΕΝΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑ ΕΠΑΝΑΠΩΛΗΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΟΡΑ ΑΥΤΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.

© 2022–2023 Cepheid.

Βλ. Ενότητα 28, Ιστορικό αναθεωρήσεων για περιγραφή των αλλαγών.

# Xpert<sup>®</sup> NPM1 Mutation

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.

## 1 Κατοχυρωμένη ονομασία

Xpert<sup>®</sup> NPM1 Mutation

## 2 Κοινή ή συνήθης ονομασία

Xpert NPM1 Mutation

## 3 Προβλεπόμενος σκοπός

### 3.1 Προβλεπόμενη χρήση

Η εξέταση Xpert NPM1 Mutation, που πραγματοποιείται στην Cepheid GeneXpert<sup>®</sup> Dx System είναι μια *in vitro* διαγνωστική εξέταση για την ποσοτικοποίηση των μεταλλαγμένων μεταγραφημάτων mRNA του NPM1 (τύποι A, B και D στο εξόνιο 12) σε δείγματα περιφερικού αίματος από ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ). Η εξέταση χρησιμοποιεί αυτοματοποιημένη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής πραγματικού χρόνου (RT-PCR) και αναφέρει την ποσοστιαία αναλογία των μεταγραφημάτων mRNA μεταλλαγμένου NPM1 προς ενδογενούς μάρτυρα ABL1. Η εξέταση προορίζεται ως βοήθημα στην παρακολούθηση ασθενών με ΟΜΛ με μεταλλαγμένο NPM1 για το επίπεδο του μεταλλαγμένου μεταγραφήματος mRNA του NPM1. Η εξέταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους κλινικοπαθολογικούς παράγοντες.

Η εξέταση Xpert NPM1 Mutation δεν διαφοροποιεί τα μεταγραφήματα τύπου A, B ή D του μεταλλαγμένου NPM1 και δεν ανιχνεύει και δεν παρακολουθεί άλλους σπάνιους τύπους μεταλλαγμένου NPM1. Αυτή η εξέταση δεν προορίζεται για τη διάγνωση της ΟΜΛ.

### 3.2 Προβλεπόμενος χρήστης/Περιβάλλον

Η εξέταση Xpert NPM1 Mutation προορίζεται για χρήση από εκπαιδευμένους χρήστες σε περιβάλλον εργαστηρίου.

## 4 Περίληψη και επεξήγηση

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι ένας καρκίνος των μυελοειδών αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων του αίματος στον μυελό των οστών<sup>1,2</sup> ενώ είναι γνωστό ότι έχουν διάφορες μεταλλάξεις του εξονίου 12 της νουκλεοσομίνης (NPM1)<sup>3</sup>. Η εισαγωγή νουκλεοτιδίων στο εξόνιο 12 προκαλεί μετάλλαξη αλλαγής πλαισίου και δημιουργεί σήμα πυρηνικής εξαγωγής (NES). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της NPM1 οδηγούν σε μη φυσιολογικό κυτταροπλασματικό εντοπισμό της NPM1 και των πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με την NPM1. Το NPM1 είναι ένα από τα περισσότερο μεταλλαγμένα γονίδια στην ΟΜΛ και μεταλλάξεις εμφανίζονται στο 28% έως 35% όλων των περιπτώσεων ΟΜΛ. Παρότι αρκετά φάρμακα που στοχεύουν στη μεταλλαγμένη NPM1 βρίσκονται επί του παρόντος υπό έρευνα, δεν υπάρχουν επί του παρόντος στοχευμένες θεραπείες εγκεκριμένες από τον FDA.<sup>4</sup>

Το γονίδιο NPM1 κωδικοποιεί την πυρηνική πρωτεΐνη παλίνδρομης μετακίνησης που διαδραματίζει ένα ρόλο στη βιολογία του κεντροσώματος και του ριβοσώματος, καθώς επίσης και στη ρύθμιση άλλων κυτταρικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων οδών καταστολής όγκων. Η NPM1 είναι μια φωσφοπρωτεΐνη του πυρηνίσκου που λειτουργεί ως μηχανισμός μετακίνησης μεταξύ του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος. Ρυθμίζει τη μεταφορά ριβοσωμάτων μέσω της πυρηνικής μεμβράνης. Οι μεταλλάξεις του NPM1 ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά σε άτομα με ΟΜΛ μετά από

την παρατήρηση της μη φυσιολογικής κυτταροπλασματικής θέσης αντί της φυσιολογικής πυρηνικής θέσης. Η γενετική αξιολόγηση των λευχαιμικών βλαστών σε συνδυασμό με τη θέση της κυτταροπλασματικής θέσης του NPM1 έχει οδηγήσει στη γνώση των γνωστών μεταλλάξεων αλλαγής πλαισίου του εξωνίου 12.<sup>3</sup> Οι πιο συχνές μεταλλάξεις του NPM1 είναι τύπου A (~75-80%), τύπου B (~10%) και τύπου D (~5%), όλες στο εξώνιο 12, που προκαλούν μια μετάλλαξη αλλαγής πλαισίου από μια εισαγωγή τεσσάρων νουκλεοτιδίων. Η μετάλλαξη προκαλεί απώλεια ενός σήματος εντοπισμού του πυρηνίσκου και ενός μη φυσιολογικού κυτταροπλασματικού εντοπισμού της πρωτεΐνης σε ασθενείς με ΟΜΛ.<sup>5</sup>

## 5 Αρχή της διαδικασίας

Η εξέταση Xpert NPM1 Mutation είναι ένας αυτοματοποιημένος προσδιορισμός για την ποσοτικοποίηση της ποσότητας των μεταγραφημάτων μετάλλαξης NPM1 ως αναλογία μετάλλαξης NPM1/ABL1. Η εξέταση πραγματοποιείται σε Cepheid GeneXpert Dx System, που αυτοματοποιεί και ενοποιεί τον καθαρισμό των δειγμάτων, την ενίσχυση των νουκλεϊκών οξέων και την ανίχνευση αλληλουχίας-στόχου σε απλά ή σύνθετα δείγματα με τη χρήση εξετάσεων RT-PCR πραγματικού χρόνου και προσδιορισμών ενφωλεασμένης PCR. Το σύστημα αποτελείται από έναν αναλυτή, έναν υπολογιστή και προφορτωμένο λογισμικό για την πραγματοποίηση προσδιορισμών και την προβολή των αποτελεσμάτων. Το σύστημα απαιτεί τη χρήση ανάλωσιμων φυσιγγίων GeneXpert μίας χρήσης που συγκρατούν τα αντιδραστήρια RT-PCR και ενφωλεασμένης PCR και φιλοξενούν τις διαδικασίες RT-PCR και ενφωλεασμένης PCR. Για μια πλήρη περιγραφή του συστήματος, ανατρέξτε στο κατάλληλο *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Η εξέταση Xpert NPM1 Mutation περιλαμβάνει αντιδραστήρια για την ανίχνευση του μεταγραφήματος της μετάλλαξης NPM1 και του μεταγραφήματος ABL1 ως ενδογενή μάρτυρα σε δείγματα περιφερικού αίματος. Η ποσότητα του μεταγραφήματος της μετάλλαξης NPM1 ποσοτικοποιείται ως ποσοστιαία αναλογία μετάλλαξης NPM1/ABL1. Περιλαμβάνονται δύο μάρτυρες στην εξέταση Xpert NPM1 Mutation – ο ενδογενής μάρτυρας (ABL1) και ένας μάρτυρας ελέγχου ανιχνευτή (PCC). Ο ενδογενής μάρτυρας ABL1 κανονικοποιεί τον στόχο μετάλλαξης NPM1 και διασφαλίζει ότι χρησιμοποιείται επαρκής ποσότητα δείγματος στον προσδιορισμό. Ο PCC επιβεβαιώνει την επανυδάτωση του αντιδραστήριου, την πλήρωση του σωληναρίου PCR και επιβεβαιώνει ότι όλα τα συστατικά μέρη της αντίδρασης, συμπεριλαμβανομένων των ανιχνευτών και των χρωστικών, υπάρχουν και είναι λειτουργικά στη φύσιγγα.

## 6 Αντιδραστήρια και αναλυτές

### 6.1 Υλικά που παρέχονται

Το κιτ Xpert NPM1 Mutation (GXNPM1-CE-10) περιέχει επαρκή αντιδραστήρια για την επεξεργασία 10 δειγμάτων του προσδιορισμού ή δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου. Το κιτ περιέχει τα εξής:

#### Αντιδραστήρια Xpert NPM1 Mutation

10 από το καθένα ανά κιτ

Πρωτεΐνωση K (PK)	10 x 130 μl ανά φιαλίδιο
Συστατικό	Συστατικό αντιδραστήριου
Πρωτεΐνωση K	< 5%

Αντιδραστήριο λύσης (LY) (Χλωριούχο γουανιδίνιο)	10 x 5,3 ml ανά φιαλίδιο
Συστατικό	Συστατικό αντιδραστήριου
Χλωριούχο γουανιδίνιο	25 - 50%
Ουρία	25 - 50%
Θειικό δωδεκύλιο νάτριο	< 2%

Αντιδραστήριο πλύσης	10 x 2,9 ml ανά αμπούλα
Συστατικό	Συστατικό αντιδραστήριου
Αιθανόλη	< 50%
Θειοκυανικό γουανιδίνιο	< 50%

Xpert NPM1 Mutation Φύσιγγες με ενσωματωμένα σωληνάρια αντίδρασης		10 ανά κιτ
Συστατικό	Συστατικό αντιδραστήριου	Ποσότητα
Σφαιρίδιο 1 (λυοφιλοποιημένο)	Ένζυμο: Ταq DNA πολυμεράση < 50 U/ σφαιρίδιο	1 ανά φύσιγγα
	dNTP < 0,05%	
Σφαιρίδιο 2 (λυοφιλοποιημένο)	Εκκινητές και ανιχνευτές < 0,005%	1 ανά φύσιγγα
Σφαιρίδιο 3 (λυοφιλοποιημένο)	Εκκινητές και ανιχνευτές < 0,005%	1 ανά φύσιγγα
Σφαιρίδιο 4 (λυοφιλοποιημένο)	Ένζυμο: Ταq DNA πολυμεράση < 50 U/ σφαιρίδιο	1 ανά φύσιγγα
	dNTP < 0,05%	
Αντιδραστήριο έκπλυσης	Χλωριούχο κάλιο < 4%	2 ml ανά φύσιγγα
	Αζίδιο του νατρίου < 0,1%	
	Πολυαιθυλενογλυκόλη < 40%	
	Tween 20 < 0,2%	
Αντιδραστήριο έκλουσης	Βάση Trizma < 0,3%	2,5 ml ανά φύσιγγα
	Trizma υδροχλωρικό < 0,1%	
	Αζίδιο του νατρίου < 0,05%	

**CD****1 ανά κιτ**

- Αρχείο ορισμού προσδιορισμού (ADF)
- Οδηγίες για την εισαγωγή ADF στο λογισμικό GeneXpert
- Οδηγίες χρήσης (IFU)

**Σημείωση**

Η αλβουμίνη βόειου ορού (bovine serum albumin, BSA) στα σφαιρίδια αυτού του προϊόντος παράγεται και παρασκευάζεται αποκλειστικά από βόειο πλάσμα που παράγεται στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Τα ζώα δεν είχαν τραφεί με πρωτεΐνη μηρυκαστικών ή άλλες ζωικές πρωτεΐνες. Τα ζώα πέρασαν από προθανάτιο και μεταθανάτιο έλεγχο. Κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας, δεν προκλήθηκε ανάμειξη του υλικού με άλλα ζωικά υλικά.

**Σημείωση**

Διατίθενται πιστοποιητικά ανάλυσης και φύλλα δεδομένων προδιαγραφών παρτίδων μέσω του τμήματος τεχνικής υποστήριξης της Cepheid.

## 7 Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται

- GeneXpert Dx System (ο αριθμός καταλόγου διαφέρει ανάλογα με τη διαμόρφωση): αναλυτής GeneXpert, υπολογιστής, σαρωτής γραμμωτών κωδικών και εγχειρίδιο χρήστη.
- Για GeneXpert Dx System: λογισμικό GeneXpert Dx έκδοσης 6.2 ή μεταγενέστερης.
- Εκτυπωτής: Εάν απαιτείται εκτυπωτής, επικοινωνήστε με το τμήμα τεχνικής υποστήριξης της Cepheid για να κανονίσετε την αγορά ενός συνιστώμενου εκτυπωτή.
- Αναδευτήρας τύπου vortex
- Μικροφυγόκεντρος (1.000 x g τουλάχιστον)
- Πιπέτες και ρύγχη πιπέτας φίλτρου αερολύματος
- Κωνικά σωληνάρια 50 ml
- Απόλυτη αιθανόλη βαθμού αντιδραστήριου
- 1X PBS, pH 7,4

## 8 Χειρισμός και αποθήκευση

- Αποθηκεύστε τα περιεχόμενα του κιτ Xpert NPM1 Mutation στους 2 °C έως 8 °C μέχρι την ημερομηνία λήξης που παρέχεται στην ετικέτα.
- Μην ανοίγετε το καπάκι της φύσιγγας μέχρι να είστε έτοιμοι για την πραγματοποίηση της εξέτασης.
- Μη χρησιμοποιείτε φύσιγγες των οποίων η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.
- Μη χρησιμοποιείτε φύσιγγα που παρουσιάζει διαρροή.
- Το αντιδραστήριο πλύσης είναι διαυγές, άχρωμο υγρό. Μη χρησιμοποιείτε κανένα αντιδραστήριο πλύσης εάν έχει γίνει θολερό ή αποχρωματισμένο.
- Είκοσι (20) λεπτά πριν από την έναρξη της διαδικασίας, αφαιρέστε το δείγμα αίματος, τη φύσιγγα και τα αντιδραστήρια προετοιμασίας δειγμάτων από την αποθήκευση, για να τα αφήσετε να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 30 °C).

## 9 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

### 9.1 Γενικά

- Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
- Να αντιμετωπίζετε όλα τα βιολογικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων των χρησιμοποιημένων φυσιγγών και των αντιδραστηρίων, ως ικανά για τη μετάδοση μολυσματικών παραγόντων. Επειδή είναι συχνά αδύνατο να γνωρίζετε ποιο δείγμα μπορεί να είναι μολυσματικό, να αντιμετωπίζετε όλα τα βιολογικά δείγματα με τις τυπικές προφυλάξεις.
- Διατίθενται κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού των δειγμάτων από τα Κέντρα Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων των Η.Π.Α.<sup>6</sup> και το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων.<sup>7</sup>
- Να ακολουθείτε τις διαδικασίες ασφάλειας που καθορίζονται από το ίδρυμά σας για την εργασία με χημικές ουσίες και κατά τον χειρισμό βιολογικών δειγμάτων.
- Τα χαρακτηριστικά απόδοσης αυτής της εξέτασης έχουν καθοριστεί με αίμα που έχει συλλεχθεί σε σωληνάρια με EDTA μόνο. Η λειτουργία του προσδιορισμού δεν έχει αξιολογηθεί με άλλους τύπους δειγμάτων.
- Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την ικανοποιητική συλλογή, μεταφορά, αποθήκευση και επεξεργασία των δειγμάτων. Ενδέχεται να προκληθούν εσφαλμένα αποτελέσματα προσδιορισμών λόγω ακατάλληλης συλλογής δειγμάτων, ακατάλληλου χειρισμού ή ακατάλληλης αποθήκευσης, τεχνικού σφάλματος, ανάμειξης δειγμάτων ή επειδή το μεταγράφημα-στόχος στο δείγμα είναι χαμηλότερο από το όριο ανίχνευσης του προσδιορισμού. Είναι απαραίτητη η προσεκτική τήρηση αυτών των οδηγιών χρήσης και του *GeneXpert Dx System Operator Manual* για την αποφυγή εσφαλμένων αποτελεσμάτων.
- Η πραγματοποίηση της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation εκτός των συνιστώμενων ευρών θερμοκρασίας και χρόνου αποθήκευσης του κιτ ή του δείγματος μπορεί να προκαλέσει εσφαλμένα ή μη έγκυρα αποτελέσματα.
- Τα βιολογικά δείγματα, οι συσκευές μεταφοράς και οι χρησιμοποιημένες φύσιγγες θα πρέπει να θεωρούνται ως ικανές να μεταδώσουν μολυσματικούς παράγοντες και απαιτούν τη λήψη των τυπικών προφυλάξεων. Για τη σωστή απόρριψη των χρησιμοποιημένων φυσιγγών και των χρησιμοποιημένων αντιδραστηρίων, να ακολουθείτε τις περιβαλλοντικές διαδικασίες του ιδρύματός σας για τα απόβλητα. Αυτά τα υλικά μπορεί να παρουσιάσουν χαρακτηριστικά χημικά επικινδύνων αποβλήτων που απαιτούν συγκεκριμένες εθνικές ή τοπικές διαδικασίες απόρριψης. Εάν οι εθνικοί ή τοπικοί κανονισμοί δεν παρέχουν σαφείς οδηγίες σχετικά με την ορθή απόρριψη, τα βιολογικά δείγματα και οι χρησιμοποιημένες φύσιγγες θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού και απόρριψης ιατρικών αποβλήτων του Π.Ο.Υ. [Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας].<sup>8</sup>

### 9.2 Δείγμα

- Διατηρήστε τις σωστές συνθήκες αποθήκευσης για να διασφαλίσετε την ακεραιότητα του δείγματος (βλ. Ενότητα 11, Συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων). Η σταθερότητα του δείγματος υπό συνθήκες αποστολής διαφορετικές από αυτές που συνιστώνται δεν έχει αξιολογηθεί.
- Μην καταψύχετε το δείγμα περιφερικού αίματος με EDTA.
- Η κατάλληλη συλλογή, αποθήκευση και μεταφορά των δειγμάτων είναι απαραίτητες για σωστά αποτελέσματα.


### 9.3 Εξέταση/Αντιδραστήριο

- Μην αντικαθιστάτε τα αντιδραστήρια Xpert NPM1 Mutation με άλλα αντιδραστήρια.
- Μην ανοίγετε το καπάκι της φύσιγγας Xpert NPM1 Mutation παρά μόνο για την προσθήκη του δείγματος και του αντιδραστηρίου πλύσης.
- Μη χρησιμοποιείτε μια φύσιγγα που έχει πέσει κάτω μετά την αφαίρεση από τη συσκευασία.
- Μην ανακινείτε τη φύσιγγα. Η ανακίνηση ή η πτώση της φύσιγγας μετά το άνοιγμα του καπακιού της μπορεί να προκαλέσει μη έγκυρα αποτελέσματα.
- Μην τοποθετείτε την ετικέτα αναγνωριστικού του δείγματος στο καπάκι της φύσιγγας ή στην ετικέτα γραμμωτού κωδικού της φύσιγγας.
- Μη χρησιμοποιείτε μια φύσιγγα με ετικέτα γραμμωτού κωδικού που έχει υποστεί ζημιά.
- Μη χρησιμοποιείτε φύσιγγα με σωληνάριο αντίδρασης που έχει υποστεί ζημιά.
- Συνιστάται οι φύσιγγες Xpert NPM1 Mutation να βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C έως 30 °C) κατά τη χρήση για εξέταση.
- Κάθε φύσιγγα Xpert NPM1 Mutation μίας χρήσης χρησιμοποιείται για την επεξεργασία ενός προσδιορισμού. Μην επαναχρησιμοποιείτε επεξεργασμένες φύσιγγες.
- Μεταφέρετε όλα τα περιεχόμενα μίας (1) αμπούλας του αντιδραστηρίου πλύσης στον θάλαμο αντιδραστηρίου πλύσης. Εάν ξεχάσετε το αντιδραστήριο πλύσης θα μπορούσε να προκληθεί αποτέλεσμα **ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ (NOT DETECTED)**.
- Μην επαναχρησιμοποιείτε τα ρύγχη πιπετών.
- Μη χρησιμοποιείτε μια φύσιγγα εάν σας φαίνεται υγρή ή εάν το σφράγισμα του καπακιού φαίνεται να έχει σπάσει.
- Μη χρησιμοποιείτε τη φύσιγγα Xpert NPM1 Mutation εάν ένα αντιδραστήριο έχει προστεθεί σε λάθος άνοιγμα.
- Μην ανοίγετε τις φύσιγγες Xpert NPM1 Mutation μετά την ολοκλήρωση του προσδιορισμού.
- Χρησιμοποιείτε αποκλειστικά ένα σετ πιπετών και αντιδραστηρίων αποκλειστικά για την επεξεργασία δειγμάτων.
- Φοράτε καθαρές εργαστηριακές ποδιές και γάντια. Αλλάζετε γάντια μεταξύ του χειρισμού κάθε δείγματος.
- Σε περίπτωση διαρροής δειγμάτων ή μαρτύρων, φορέστε γάντια και σκουπίστε τη διαρροή με απορροφητικά χαρτιά. Στη συνέχεια, καθαρίστε σχολαστικά την μολυσμένη περιοχή με πρόσφατα παρασκευασμένο διάλυμα λευκαντικού χλωρίου για οικιακή χρήση σε αναλογία 1:10. Η τελική ενεργή συγκέντρωση χλωρίου θα πρέπει να είναι 0,5%, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του λευκαντικού για οικιακή χρήση στη χώρα σας. Αφήστε τουλάχιστον δύο λεπτά χρόνου επαφής.
- Βεβαιωθείτε ότι η περιοχή εργασίας είναι στεγνή πριν χρησιμοποιήσετε μετουσιωμένη αιθανόλη 70% για να αφαιρέσετε τα υπολείμματα λευκαντικού. Αφήστε την επιφάνεια να στεγνώσει πλήρως προτού συνεχίσετε. Εναλλακτικά, ακολουθήστε τις τυπικές διαδικασίες του ιδρύματός σας για περίπτωση μόλυνσης ή διαρροής. Για εξοπλισμό, ακολουθήστε τις συστάσεις του κατασκευαστή για την απολύμανση.

## 10 Χημικοί κίνδυνοι

### Σημείωση

Οι παρακάτω πληροφορίες ισχύουν για όλο το προϊόν που περιέχει αντιδραστήρια πρωτεΐνης K, λύσης, πλύσης και έκπλυσης.

- Εικονόγραμμα επικινδυνότητας κατά CLP/GHS: 
- Προειδοποιητική λέξη: ΚΙΝΔΥΝΟΣ
- Δηλώσεις επικινδυνότητας UN GHS
  - Υγρό και ατμοί πολύ εύφλεκτα H225.
  - Προκαλεί ερεθισμό του δέρματος H315.
  - Προκαλεί σοβαρό οφθαλμικό ερεθισμό H319.
  - Μπορεί να προκαλέσει υπνηλία ή ζάλη H336.
  - Ύποπτο για πρόκληση γενετικών ελαττωμάτων H341.
- Δηλώσεις προφύλαξης UN GHS
  - Πρόληψη
    - Πριν από τη χρήση, ανατρέξτε στο δελτίο δεδομένων ασφάλειας για ειδικές οδηγίες.
    - Εφοδιαστείτε με τις ειδικές οδηγίες πριν από τη χρήση.
    - Μην το χρησιμοποιήσετε πριν διαβάσετε και κατανοήσετε τις οδηγίες προφύλαξης.
    - Διατηρείτε μακριά από θερμότητα, σπινθήρες, ανοικτές φλόγες ή/και θερμές επιφάνειες. Μην καπνίζετε.
    - Να διατηρείται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός.
    - Μην αναπνέετε σταγονίδια/ατμούς/εκνεφώματα.

- Πλύνετε σχολαστικά μετά το χειρισμό.
- Να χρησιμοποιείται μόνο σε ανοικτό ή καλά αεριζόμενο χώρο.
- Να φοράτε προστατευτικά γάντια/προστατευτικά ενδύματα/μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/πρόσωπο.
- Χρησιμοποιείτε μέσα ατομικής προστασίας όταν απαιτείται.
- **Απόκριση**
  - Σε περίπτωση ΠΥΡΚΑΓΙΑΣ: Χρησιμοποιήστε τα κατάλληλα μέσα για την κατάσβεση.
  - ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: Μεταφέρετε τον παθόντα στον καθαρό αέρα και αφήστε τον να ξεκουραστεί σε στάση που διευκολύνει την αναπνοή.
  - Καλέστε το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ή ένα γιατρό εάν αισθανθείτε αδιαθεσία.
  - ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑ (ή με τα μαλλιά): Βγάλτε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα. Ξεπλύνετε την επιδερμίδα με νερό/στο ντους.
  - Χρειάζεται ειδική αγωγή, βλέπε συμπληρωματικές οδηγίες πρώτων βοηθειών.
  - Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύνετε τα πριν τα ξαναχρησιμοποιήσετε.
  - Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος: Συμβουλευθείτε / Επισκεφθείτε γιατρό.
  - ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ: Ξεπλύνετε προσεκτικά με νερό για αρκετά λεπτά. Εάν υπάρχουν φακοί επαφής, αφαιρέστε τους, εφόσον είναι εύκολο. Συνεχίστε να ξεπλένετε.
  - Εάν δεν υποχωρεί ο οφθαλμικός ερεθισμός: Συμβουλευθείτε / Επισκεφθείτε γιατρό.
  - Σε περίπτωση έκθεσης ή πιθανής έκθεσης: Συμβουλευθείτε / Επισκεφθείτε γιατρό.
- **Αποθήκευση/Απόρριψη**
  - Να διατηρείται δροσερό.
  - Αποθηκεύεται σε καλά αεριζόμενο χώρο.
  - Να διατηρείται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός.
  - Φυλάσσεται κλειδωμένο.
  - Απορρίψτε το περιεχόμενο ή/και τον περιέκτη σύμφωνα με τους τοπικούς, περιφερειακούς, εθνικούς ή/και διεθνείς κανονισμούς.

## 11 Συλλογή και αποθήκευση δειγμάτων

- Τα δείγματα περιφερικού αίματος θα πρέπει να συλλέγονται σε σωληνάρια EDTA σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματός σας. Το πλάσμα δεν θα πρέπει να διαχωρίζεται από τα κύτταρα.
- Τα δείγματα θα πρέπει να αποθηκεύονται σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για όχι περισσότερο από 3 ημέρες (72 ώρες) πριν από την εξέταση.
- Η κατάλληλη συλλογή και αποθήκευση των δειγμάτων είναι κρίσιμης σημασίας για τη λειτουργία του προσδιορισμού. Η σταθερότητα του δείγματος υπό συνθήκες αποθήκευσης διαφορετικές από αυτές που δίνονται παρακάτω στην Ενότητα 12, Διαδικασία δεν έχει αξιολογηθεί με την εξέταση Xpert NPM1 Mutation.

## 12 Διαδικασία

### 12.1 Προτού ξεκινήσετε

Είκοσι (20) λεπτά πριν από την έναρξη της διαδικασίας, αφαιρέστε το δείγμα αίματος, τα αντιδραστήρια προετοιμασίας δειγμάτων και τις φύσιγγες από την αποθήκευση σε ψυγείο, για να τα αφήσετε να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου. Περιδινήστε στιγμιαία την πρωτεΐνωση Κ (PK) σε μια μικροφυγόκεντρο.

**Σημαντικό** Ξεκινήστε τον προσδιορισμό εντός 1 ώρας από την προσθήκη του δείγματος που έχει υποστεί επεξεργασία με το αντιδραστήριο δείγματος στη φύσιγγα.

**Σημαντικό** Αφαιρέστε τη φύσιγγα από τη χάρτινη συσκευασία πριν από την προετοιμασία του δείγματος. (Ανατρέξτε στην Ενότητα 12.3, Προετοιμασία της φύσιγγας).



## 12.2 Προετοιμασία του δείγματος

### 12.2.1 Προετοιμασία δείγματος με άγνωστο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) ή δειγμάτων με λιγότερα από 30 εκατομμύρια WBC/ml

1. Προς τον πυθμένα ενός νέου, επισημασμένου κωνικού σωληναρίου 50 ml, προσθέστε 100 µl πρωτεϊνάσης K (PK).
2. Βεβαιωθείτε ότι το δείγμα αίματος είναι καλά αναμειγμένο αναστρέφοντας το σωληνάριο συλλογής αίματος 8 φορές αμέσως πριν από τη μεταφορά με πιπέτα. Δείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή για το σωληνάριο συλλογής αίματος με EDTA.
3. Στο σωληνάριο που περιέχει PK, προσθέστε 4 ml δείγματος αίματος.
4. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 3 δευτερόλεπτα.
5. Επώαστε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 λεπτό.
6. Στο ίδιο σωληνάριο, προσθέστε 2,5 ml αντιδραστηρίου λύσης (LY).

**Σημείωση** Διατηρήστε το αντιδραστήριο λύσης που απομένει για να το χρησιμοποιήσετε ξανά στο βήμα 13.

7. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα.
8. Επώαστε σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά.
9. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα.
10. Επώαστε σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά.
11. Αναμείξτε το δείγμα χτυπώντας ελαφρά τον πυθμένα του σωληναρίου 10 φορές.
12. Μεταφέρετε 1 ml του προετοιμασμένου υλικού λύσης σε ένα νέο, επισημασμένο κωνικό σωληνάριο 50 ml.

**Σημείωση** Το υπόλοιπο υλικό λύσης μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 48 ώρες ή να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία -20 °C ή χαμηλότερη για έως και 1 μήνα.

13. Στο νέο κωνικό σωληνάριο που περιέχει το υλικό λύσης, προσθέστε 1,5 ml του διατηρημένου αντιδραστηρίου λύσης (LY) από το βήμα 6.
14. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα.
15. Επώαστε σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά.
16. Στο ίδιο κωνικό σωληνάριο, προσθέστε 2 ml απόλυτης αιθανόλης βαθμού αντιδραστηρίου (παρέχεται από τον χρήστη).
17. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα. Αφήστε το στην άκρη.
18. Απορρίψτε τα υπολειπόμενα αντιδραστήρια PK ή LY.

### 12.2.2 Προετοιμασία του δείγματος με αριθμό WBC ίσο με ή μεγαλύτερο από 30 εκατομμύρια WBC/ml

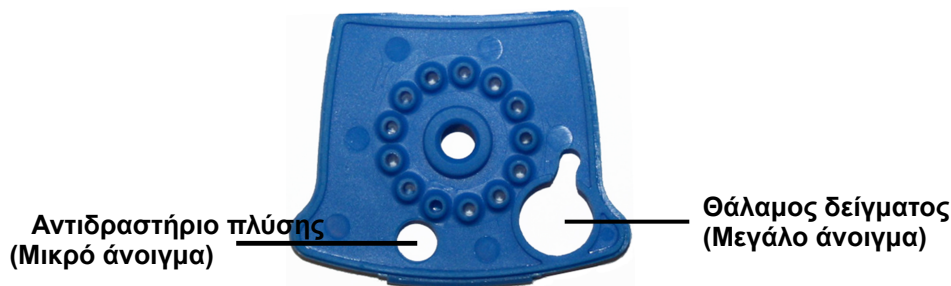
1. Προς τον πυθμένα ενός νέου κωνικού σωληναρίου 50 ml, προσθέστε 100 µl PK.
2. Βεβαιωθείτε ότι το δείγμα αίματος είναι καλά αναμειγμένο αναστρέφοντας το σωληνάριο συλλογής αίματος 8 φορές αμέσως πριν από τη μεταφορά με πιπέτα. Δείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή για το σωληνάριο συλλογής αίματος με EDTA.
3. Προς τον πυθμένα του σωληναρίου που περιέχει ήδη PK, προσθέστε 250 µl δείγματος αίματος και 3,75 ml 1xPBS (pH7,4, παρέχεται από τον χρήστη).
4. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 3 δευτερόλεπτα.
5. Επώαστε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 λεπτό.
6. Ακολουθήστε τα βήματα 6-17 στην Ενότητα 12.2.1 για να δημιουργήσετε το τελικό υλικό λύσης.
7. Απορρίψτε τα υπολειπόμενα αντιδραστήρια PK ή LY.

## 12.3 Προετοιμασία της φύσιγγας

Για την προσθήκη του δείγματος στη φύσιγγα Xpert NPM1 Mutation:

1. Αφαιρέστε τη φύσιγγα από τη χάρτινη συσκευασία.
2. Επιθεωρήστε τη φύσιγγα για τυχόν ζημιά. Σε περίπτωση ύπαρξης ζημιάς, μην το χρησιμοποιείτε.
3. Ανοίξτε τη φύσιγγα ανασηκώνοντας το καπάκι της φύσιγγας και μεταφέρετε όλα τα περιεχόμενα μίας (1) αμπούλας αντιδραστηρίου πλύσης στον θάλαμο αντιδραστηρίου πλύσης (με το μικρό άνοιγμα). Βλ. Εικόνα 1.

4. Μεταφέρετε με πιπέτα όλο το περιεχόμενο του προετοιμασμένου δείγματος (4,5 ml) στον θάλαμο δείγματος (μεγάλο άνοιγμα). Βλ. Εικόνα 1.



Εικόνα 1. Xpert NPM1 Mutation Φύσιγγα (κάτοψη)

5. Κλείστε το καπάκι της φύσιγγας. Βεβαιωθείτε ότι το καπάκι κουμπώνει σταθερά στη θέση του. Ξεκινήστε τον προσδιορισμό (βλ. Ενότητα 12.4, Έναρξη του προσδιορισμού).

## 12.4 Έναρξη του προσδιορισμού

**Σημαντικό** Πριν από την έναρξη του προσδιορισμού, βεβαιωθείτε ότι το σύστημα λειτουργεί με λογισμικό GeneXpert Dx έκδοσης 6.2 ή μεταγενέστερης και ότι το σωστό αρχείο ορισμού προσδιορισμού έχει εισαχθεί στο λογισμικό. Αυτή η ενότητα παραθέτει τα προεπιλεγμένα βήματα για τη λειτουργία του GeneXpert Dx System.

**Σημείωση** Τα βήματα που ακολουθούνται μπορεί να είναι διαφορετικά εάν ο διαχειριστής του συστήματος έχει αλλάξει την προεπιλεγμένη ροή εργασιών του συστήματος.

1. Ενεργοποιήστε το σύστημα GeneXpert ενεργοποιώντας αρχικά τον αναλυτή GeneXpert Dx και κατόπιν ενεργοποιώντας τον υπολογιστή. Το λογισμικό GeneXpert Dx θα εκκινηθεί αυτόματα ή μπορεί να χρειαστεί να κάνετε διπλό κλικ στο εικονίδιο συντόμευσης του λογισμικού GeneXpert Dx στην επιφάνεια εργασίας των Windows®.
2. Συνδεθείτε στο λογισμικό GeneXpert χρησιμοποιώντας το όνομα χρήστη και τον κωδικό πρόσβασής σας.
3. Στο παράθυρο του **συστήματος GeneXpert Dx (GeneXpert System)**, κάντε κλικ στο **Δημιουργία εξέτασης (Create Test)** (GeneXpert Dx). Ανοίγει το παράθυρο **Δημιουργία εξέτασης (Create Test)**.
4. Σαρώστε ή πληκτρολογήστε το Αναγνωριστικό ασθενούς (Patient ID). Εάν πληκτρολογείτε το Αναγνωριστικό ασθενούς (Patient ID), βεβαιωθείτε ότι το Αναγνωριστικό ασθενούς (Patient ID) έχει πληκτρολογηθεί σωστά. Το Αναγνωριστικό ασθενούς (Patient ID) σχετίζεται με τα αποτελέσματα των εξετάσεων και εμφανίζεται στο παράθυρο **Προβολή αποτελεσμάτων (View Results)** και σε όλες τις αναφορές. Ανοίγει το πλαίσιο διαλόγου **σάρωσης γραμμωτού κωδικού αναγνωριστικού δείγματος (Scan Sample ID Barcode)**.
5. Σαρώστε ή πληκτρολογήστε το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID). Εάν πληκτρολογείτε το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID), βεβαιωθείτε ότι το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID) έχει πληκτρολογηθεί σωστά. Το Αναγνωριστικό δείγματος (Sample ID) εμφανίζεται στην αριστερή πλευρά του παραθύρου **προβολής αποτελεσμάτων (View Results)** και σε όλες τις αναφορές. Εμφανίζεται το πλαίσιο διαλόγου **σάρωσης γραμμωτού κωδικού φύσιγγας (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Σαρώστε τον γραμμωτό κωδικό της φύσιγγας Xpert NPM1 Mutation. Χρησιμοποιώντας τις πληροφορίες από τον γραμμωτό κωδικό, το λογισμικό συμπληρώνει αυτόματα τα πλαίσια για τα παρακάτω πεδία: Αναγνωριστικό παρτίδας αντιδραστηρίων (Reagent Lot ID), Αριθμός σειράς φύσιγγας (Cartridge SN) και Ημερομηνία λήξης (Expiration Date).

**Σημείωση** Εάν δεν μπορεί να σαρωθεί ο γραμμωτός κωδικός της φύσιγγας Xpert NPM1 Mutation, τότε επαναλάβετε τον προσδιορισμό με νέα φύσιγγα. Εάν έχετε σαρώσει τον γραμμωτό κωδικό της φύσιγγας στο λογισμικό και το αρχείο ορισμού προσδιορισμού δεν είναι διαθέσιμο, θα εμφανιστεί μια οθόνη που υποδεικνύει ότι το αρχείο ορισμού προσδιορισμού δεν έχει φορτωθεί στο σύστημα. Εάν εμφανιστεί αυτή η οθόνη, επικοινωνήστε με την τεχνική υποστήριξη της Cepheid.

7. Κάντε κλικ στο **Έναρξη εξέτασης (Start Test)**. Μπορεί να χρειαστεί να πληκτρολογήσετε τον προσωπικό σας κωδικό πρόσβασης στο παράθυρο διαλόγου που εμφανίζεται.
8. Ανοίξτε τη θύρα της μονάδας του αναλυτή με την πράσινη λυχνία που αναβοσβήνει και φορτώστε τη φύσιγγα.
9. Κλείστε τη θύρα. Η εξέταση ξεκινά και η πράσινη λυχνία σταματά να αναβοσβήνει. Όταν ολοκληρωθεί ο προσδιορισμός, η λυχνία σβήνει.
10. Περιμένετε μέχρι το σύστημα να απελευθερώσει το κλειδί της θύρας προτού ανοίξετε τη θύρα της μονάδας και αφαιρέσετε τη φύσιγγα.

11. Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες φύσιγγες στον κατάλληλο περιέκτη αποβλήτων δειγμάτων, σύμφωνα με τις τυπικές πρακτικές του ιδρύματός σας.

### Σημείωση

Ο χρόνος έως τη λήψη του αποτελέσματος είναι μικρότερος από 3 ώρες (περίπου 30 λεπτά προετοιμασία εκτός του αναλυτή και χρόνος ανάλυσης του προσδιορισμού μικρότερος από 2,5 ώρες).

## 13 Προβολή και εκτύπωση αποτελεσμάτων

Αυτή η ενότητα παραθέτει τα βασικά βήματα για την προβολή και την εκτύπωση των αποτελεσμάτων. Για πιο λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τον τρόπο προβολής και εκτύπωσης των αποτελεσμάτων, βλ. *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

- Κάντε κλικ στο εικονίδιο **Προβολή αποτελεσμάτων (View Results)** για να δείτε τα αποτελέσματα.
- Μετά την ολοκλήρωση του προσδιορισμού, κάντε κλικ στο κουμπί **Αναφορά (Report)** στην οθόνη **Προβολή αποτελεσμάτων (View Results)** για να δείτε ή/και να δημιουργήσετε ένα αρχείο αναφοράς PDF.

## 14 Έλεγχος ποιότητας

Κάθε φύσιγγα περιλαμβάνει έναν ενδογενή μάρτυρα ABL1 και έναν μάρτυρα ελέγχου ανιχνευτή (PCC).

**Ενδογενής μάρτυρας ABL1** — Ο ενδογενής μάρτυρας ABL1 επαληθεύει ότι χρησιμοποιείται επαρκής ποσότητα δείγματος με τον προσδιορισμό. Επιπλέον, αυτός ο μάρτυρας ανιχνεύει αναστολή του προσδιορισμού PCR πραγματικού χρόνου που σχετίζεται με το δείγμα. Ο ABL1 θεωρείται επιτυχής εάν πληροί τα εκχωρηθέντα κριτήρια αποδοχής.

**Μάρτυρας ελέγχου ανιχνευτή (PCC)** — Πριν από την έναρξη της αντίδρασης PCR, το σύστημα GeneXpert μετρά το σήμα φθορισμού από τους ανιχνευτές για την παρακολούθηση της επανενυδάτωσης των σφαιριδίων, της πλήρωσης του σωληναρίου αντίδρασης και εάν όλα τα συστατικά μέρη της φύσιγγας είναι λειτουργικά. Ο PCC θεωρείται επιτυχής εάν πληροί τα εκχωρηθέντα κριτήρια αποδοχής.

## 15 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα ερμηνεύονται αυτόματα από το σύστημα GeneXpert από τα μετρούμενα σήματα φθορισμού και τους ενσωματωμένους αλγόριθμους υπολογισμού και εμφανίζονται στο παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων (View Results). Τα πιθανά αποτελέσματα και οι ερμηνείες εμφανίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα εξέτασης Xpert NPM1 Mutation και ερμηνεία

Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
<p><b>ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 (NPM1 Mutation DETECTED)</b></p> <p>Βλ Εικόνα 2, Εικόνα 3, Εικόνα 4</p>	<p>Ανιχνεύτηκε μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 (NPM1 Mutation DETECTED) – Ανιχνεύτηκε μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1 και έχει έναν ουδό κύκλου (Ct) εντός του έγκυρου εύρους και τελικό σημείο υψηλότερο από τη ρύθμιση του ουδού.</li> <li>• Πιθανά αποτελέσματα που ανιχνεύτηκαν: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ NPM1 [#.##%] (NPM1 MUTATION DETECTED [#.##%]). Εικόνα 2.</li> <li>• ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ NPM1 [Υψηλότερο από το ανώτατο LoQ] (NPM1 MUTATION DETECTED [Above upper LoQ]). Εικόνα 3.</li> <li>• ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ NPM1 [χαμηλότερο από το LOD, &lt;#.###%] (NPM1 MUTATION DETECTED [Below LoD; #.###%]). Εικόνα 4.</li> </ul> </li> <li>• ABL ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS) – Ανιχνεύτηκε μεταγράφημα ABL και έχει έναν ουδό κύκλου (Ct) εντός του έγκυρου εύρους και τελικό σημείο υψηλότερο από τη ρύθμιση του ουδού.</li> <li>• Έλεγχος ανιχνευτή ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS) – Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.</li> </ul>
<p><b>ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 (NPM1 Mutation NOT DETECTED)</b></p> <p>Βλ. Εικόνα 5</p>	<p>Δεν ανιχνεύτηκε μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Επαρκές μεταγράφημα ABL] (NPM1 Mutation NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]) – Δεν ανιχνεύτηκε μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1 και έχει ουδό κύκλου (Ct) μηδέν ή υψηλότερο από το ανώτερο άκρο του έγκυρου εύρους ή/και ένα τελικό σημείο χαμηλότερο από τη ρύθμιση του ουδού.</li> <li>• ABL ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS) – Ανιχνεύτηκε μεταγράφημα ABL και έχει έναν ουδό κύκλου (Ct) εντός του έγκυρου εύρους και τελικό σημείο υψηλότερο από τη ρύθμιση του ουδού.</li> <li>• Έλεγχος ανιχνευτή ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS) – Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.</li> </ul>
<p><b>ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)</b></p> <p>Βλ. Εικόνα 6, Εικόνα 7, Εικόνα 8, Εικόνα 9, Εικόνα 10</p>	<p>Το επίπεδο του μεταγραφήματος της μετάλλαξης NPM1 δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω του ότι το δείγμα περιέχει υπερβολική ποσότητα μετάλλαξης NPM1 ή/και υπερβολική ή ανεπαρκή ποσότητα μεταγραφήματος ABL. Βλ. Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων, για πρόσθετες οδηγίες για την επανεξέταση του δείγματος.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΜΗ ΕΓΚΥΡΗ μετάλλαξη NPM1 (NPM1 Mutation INVALID) – Ο ουδός κύκλου (Ct) NPM1 ήταν υψηλότερος από το μηδέν και χαμηλότερος από το κατώτερο άκρο του έγκυρου εύρους (Εικόνα 8, Εικόνα 9)</li> <li>• ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL) ABL – Ο ουδός κύκλου (Ct) του ABL δεν βρισκόταν εντός του έγκυρου εύρους ή το τελικό σημείο ήταν χαμηλότερο από τη ρύθμιση του ουδού (Εικόνα 6, Εικόνα 7, Εικόνα 8, Εικόνα 10)</li> <li>• Έλεγχος ανιχνευτή – ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS). Όλα τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι επιτυχή.</li> </ul>

Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
<p><b>ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)</b> Βλ. Εικόνα 11</p>	<p>Το επίπεδο του μεταγραφήματος μετάλλαξης NPM1 δεν μπορεί να προσδιορισθεί. Βλ. Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων, για πρόσθετες οδηγίες για την επανεξέταση του δείγματος.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) μετάλλαξης NPM1</li> <li>• ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) ABL</li> <li>• ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL) ελέγχου ανιχνευτή – Όλα ή ένα από τα αποτελέσματα ελέγχου του ανιχνευτή είναι ανεπιτυχή.</li> <li>• ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS) ή Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει) έλεγχος ανιχνευτή και Ματαίωση πίεσης (Pressure Abort)*.</li> </ul> <p>*Εάν ο έλεγχος ανιχνευτή ήταν επιτυχής, το σφάλμα προκλήθηκε από το ότι το όριο μέγιστης πίεσης υπερβαίνει το αποδεκτό εύρος ή από αστοχία εξαρτήματος του συστήματος.</p>
<p><b>ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT)</b></p>	<p>Το επίπεδο του μεταγραφήματος μετάλλαξης NPM1 δεν μπορεί να προσδιορισθεί. Συλλέχθηκαν ανεπαρκή δεδομένα για τη δημιουργία ενός αποτελέσματος προσδιορισμού. Για παράδειγμα, αυτό θα μπορούσε να συμβεί εάν ο χειριστής διέκοψε έναν προσδιορισμό που βρισκόταν σε εξέλιξη. Βλ. Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων, για πρόσθετες οδηγίες για την επανεξέταση των δειγμάτων.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) μετάλλαξης NPM1</li> <li>• ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT) ABL</li> <li>• Έλεγχος ανιχνευτή, Δ/Ι (NA) (δεν ισχύει)</li> </ul>

## 16 Ποσοτικά αποτελέσματα

Τα ποσοτικά αποτελέσματα της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation παρέχονται ως ποσοστιαία αναλογία μετάλλαξης NPM1/ ABL1. Στα κιτ εκχωρούνται ειδικές για την παρτίδα τιμές απόδοσης ( $E_{ΔCt}$ ) και συντελεστή κλιμακοθέτησης (SF) που συνδέουν την ποσοτικοποίηση των μεταγραφημάτων μετάλλαξης NPM1 (A, B και D) και των μεταγραφημάτων ABL1 με τον αριθμό αντιγράφων των συνθετικών κύριων προτύπων διαλυμάτων *in vitro* μεταγραφημένων RNA (IVT-RNA) μετάλλαξης NPM1 και ABL1.

Πίνακας 2. Παραδείγματα αποτελεσμάτων εξέτασης Xpert NPM1 Mutation

Προσδιορισμός	Μεταλλαγμένο NPM1		ABL		Xpert NPM1 Mutation Αποτελέσματα εξέτασης	Σημειώσεις
	Ct	Αποτέλεσμα <sup>a</sup>	Ct	Αποτέλεσμα <sup>a</sup>		
1	5,2	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)	5,8	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλά μεταγραφήματα μετάλλαξης NPM1 και ABL] (INVALID [Too high NPM1 Mutation and ABL transcripts])	Δ/Ι
2	9	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)	5,5	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλά μεταγραφήματα ABL] (INVALID [Too high ABL transcripts])	Δ/Ι
3	5,5	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)	8,5	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλά μεταγραφήματα μετάλλαξης NPM1] (INVALID [Too high NPM1 Mutation transcripts])	Δ/Ι
4	25,0	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)	21,8	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Ανεπαρκές μεταγράφημα ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	Δ/Ι
5	0	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)	0	ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAIL)	ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Απουσία μεταγραφήματος ABL] (INVALID [No ABL transcript])	Δ/Ι
6	8,5	ΘΕΤ.	13,6	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Υψηλότερο από το ανώτατο LoQ] (NPM1 Mutation DETECTED [Above upper LoQ])	Δ/Ι
7	22,5	ΘΕΤ.	14,8	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [1,05%] (NPM1 Mutation DETECTED [1.05%])	Αναφερόμενη τιμή: 1,05%
8	27,9	ΘΕΤ.	14,0	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Χαμηλότερο από LoD, <0,030%] (NPM1 Mutation DETECTED [Below LoD; <0.030%])	Δ/Ι
9	0	ΑΡΝ.	14,6	ΕΠΙΤΥΧΗΣ (PASS)	ΑΡΝΗΤΙΚΟ [Επαρκές μεταγράφημα ABL] (NEGATIVE [Sufficient ABL transcript])	Δ/Ι
10	0	ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT)	0	ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT)	ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)	Για παράδειγμα, σφάλμα 5017 αστοχία του ελέγχου του ανιχνευτή [ABL] ([ABL] probe check failed)

<sup>a</sup> Δείτε την καρτέλα αποτελεσμάτων αναλυόμενης ουσίας (Analyte Result) στο λογισμικό του συστήματος GeneXpert Dx για τις λεπτομέρειες.

## 16.1 ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [#.#%] (NPM1 Mutation DETECTED [#.#%])

Έχει ανιχνευτεί μετάλλαξη NPM1 σε επίπεδο #.#%.

Για ένα αποτέλεσμα «ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [#.#%] (NPM1 Mutation DETECTED [#.#%])», η μετάλλαξη NPM1 είναι ανιχνεύσιμη με Ct μετάλλαξης NPM1 μεγαλύτερο από ή ίσο με «6» και μικρότερο από ή ίσο με «32» και ABL Ct μεγαλύτερο από ή ίσο με «6» και μικρότερο από ή ίσο με «20». Το λογισμικό GeneXpert υπολογίζει το % χρησιμοποιώντας την παρακάτω εξίσωση όπου η τιμή δέλτα Ct ( $\Delta Ct$ ) λαμβάνεται από το ABL Ct μείον το Ct της μετάλλαξης NPM1:

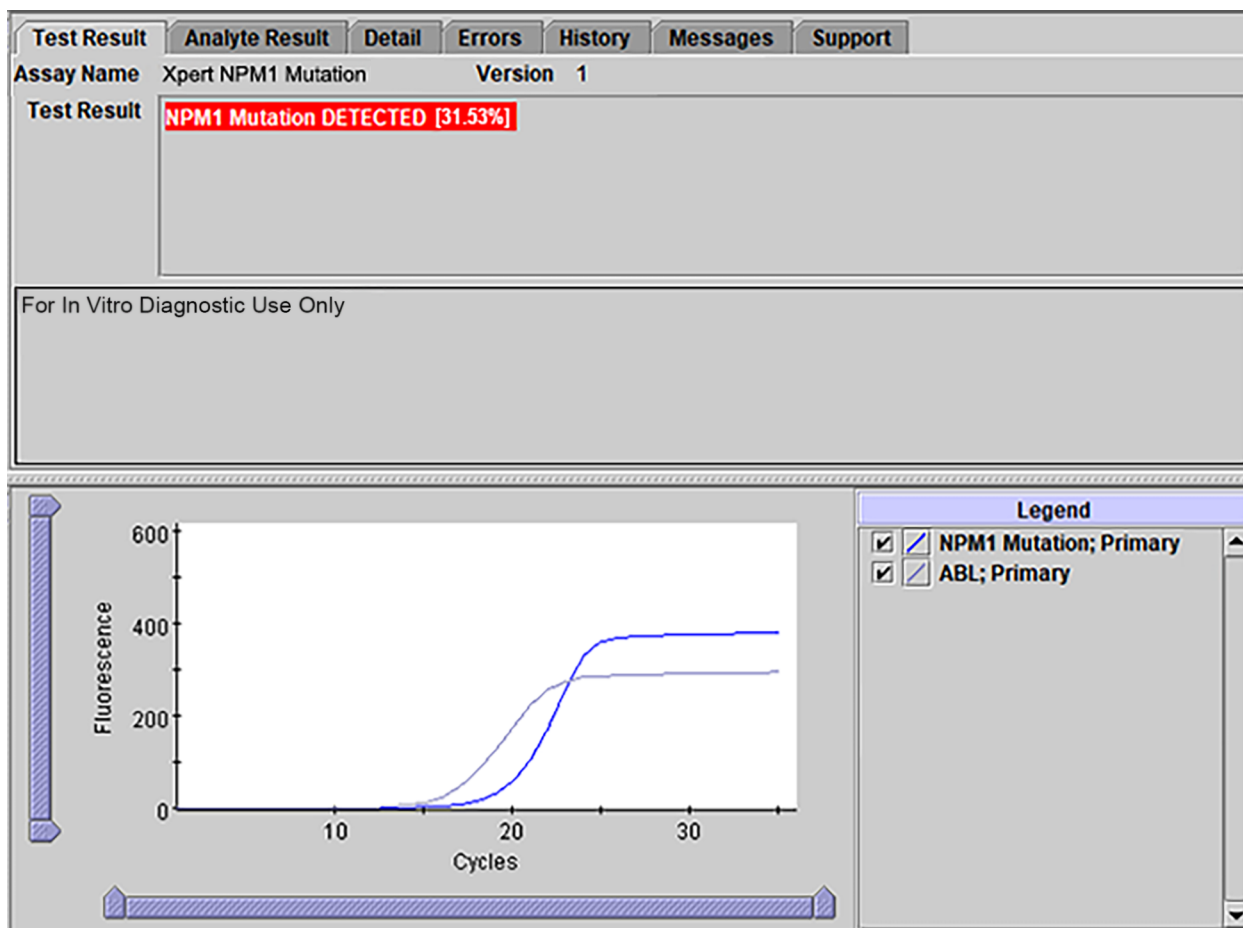
$$\% = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{συντελεστής κλιμακοθέτησης}$$

### Σημείωση

Ο συντελεστής κλιμακοθέτησης ( $SF$ ) είναι μια ειδική για την παρτίδα παράμετρος που είναι ενσωματωμένη στον γραμμικό κωδικό παρτίδας της φύσιγγας του προσδιορισμού. Η τιμή αυτού του συντελεστή και μια ειδική για την παρτίδα απόδοση ( $E_{\Delta Ct}$ ) προσδιορίζονται στην εξέταση ελέγχου ποιότητας κάθε παρτίδας προσδιορισμού με τη χρήση κύριων προτύπων βαθμονομημένων με τον αριθμό αντιγράφων συνθετικών βαθμονομητών *in vitro* μεταγραφημένων RNA (IVT-RNA) μετάλλαξης NPM1 και ABL1 για την ποσοτικοποίηση του μεταγραφήματος μετάλλαξης NPM1. Το  $E_{\Delta Ct}$  ρυθμίζεται για 1,95 και η τιμή  $SF$  ρυθμίζεται για 1,79 για χρήση στο παράδειγμα που παρουσιάζεται εδώ.

**Παράδειγμα:** Ειδική για την παρτίδα  $E_{\Delta Ct} = 1,95$ .  $SF = 1,79$   
 ABL Ct του προσδιορισμού = 14,5. Ct μετάλλαξης NPM1 = 17,1.  $\Delta Ct = -2,6$   
 $\% = 1,95^{(-2,6)} \times 100 \times 1,79 = 31,53\%$

**Αποτέλεσμα:** ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [31,53%] (NPM1 Mutation DETECTED [31.53%]). Βλ. Εικόνα 2.



Εικόνα 2. GeneXpert Dx Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων : ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [31,53%] (NPM1 Mutation DETECTED [31.53%])

## 16.2 ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Υψηλότερο από το ανώτατο LoQ] (NPM1 Mutation DETECTED [Above upper LoQ])

Έχει ανιχνευτεί μετάλλαξη NPM1 σε επίπεδο > 500%.

Για ένα αποτέλεσμα «**ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Υψηλότερο από το ανώτατο LoQ] (NPM1 Mutation DETECTED [Above upper LoQ])**», η μετάλλαξη NPM1 είναι ανιχνεύσιμη με Ct μετάλλαξης NPM1 μεγαλύτερο από ή ίσο με «6» και μικρότερο από «32» και ABL Ct μεγαλύτερο από ή ίσο με «6» και μικρότερο από ή ίσο με «20». Το λογισμικό GeneXpert υπολογίζει το % χρησιμοποιώντας την παρακάτω εξίσωση όπου η τιμή δέλτα Ct ( $\Delta Ct$ ) λαμβάνεται από το ABL Ct μείον το Ct της μετάλλαξης NPM1:

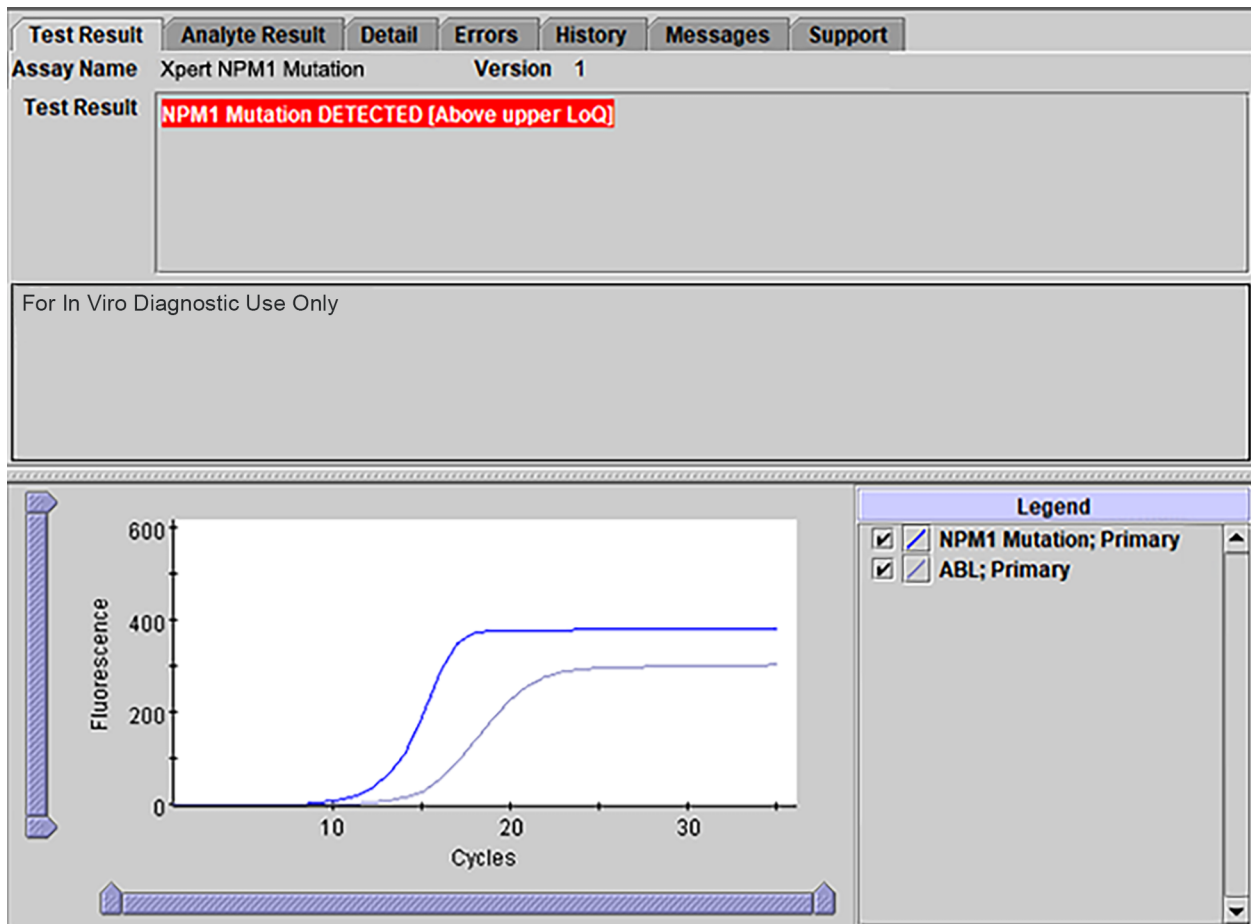
$$\% = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{συντελεστής κλιμακοθέτησης (SF)}$$

### Σημείωση

Ο συντελεστής κλιμακοθέτησης (SF) είναι μια ειδική για την παρτίδα παράμετρος που είναι ενσωματωμένη στον γραμμωτό κωδικό παρτίδας της φύσιγγας του προσδιορισμού. Η τιμή αυτού του συντελεστή και μια ειδική για την παρτίδα απόδοση ( $E_{\Delta Ct}$ ) προσδιορίζονται στην εξέταση ελέγχου ποιότητας κάθε παρτίδας προσδιορισμού με τη χρήση κύριων προτύπων βαθμονομημένων με τον αριθμό αντιγράφων συνθετικών βαθμονομητών *in vitro* μεταγραφημένων RNA (IVT-RNA) μετάλλαξης NPM1 και ABL1 για την ποσοτικοποίηση του μεταγραφήματος μετάλλαξης NPM1. Το  $E_{\Delta Ct}$  ρυθμίζεται για 1,95 και η τιμή SF ρυθμίζεται για 1,79 για χρήση στο παράδειγμα που παρουσιάζεται εδώ.

**Παράδειγμα:** Ειδική για την παρτίδα  $E_{\Delta Ct} = 1,95$ .  $SF = 1,79$   
 ABL Ct του προσδιορισμού = 13,4. Ct μετάλλαξης NPM1 = 10,2.  $\Delta Ct = 3,2$   
 $\% = 1,95^{(3,2)} \times 100 \times 1,79 = 1.516,92\%$  που είναι μεγαλύτερο από το καθορισμένο ανώτατο LoQ του προσδιορισμού στο 500%

**Αποτέλεσμα:** **ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Υψηλότερο από το ανώτατο LoQ] (NPM1 Mutation DETECTED [Above upper LoQ])**. Βλ. Εικόνα 3.



Εικόνα 3. GeneXpert Dx Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων : **ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Υψηλότερο από το ανώτατο LoQ] (NPM1 Mutation DETECTED [Above upper LoQ])**



### 16.3 ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [Χαμηλότερο από LoD, <0,030%] (NPM1 Mutation DETECTED [Below LoD; <0.030%])

Έχει ανιχνευτεί μετάλλαξη NPM1 σε επίπεδο < 0,030%.

Για ένα αποτέλεσμα «ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [Χαμηλότερο από LoD, <0,030%] (NPM1 Mutation DETECTED [Below LoD; 0.030%])», η μετάλλαξη NPM1 είναι ανιχνεύσιμη με Ct μετάλλαξης NPM1 μεγαλύτερο από ή ίσο με «6» και μικρότερο από ή ίσο με «32» και ABL Ct μεγαλύτερο από ή ίσο με «6» και μικρότερο από ή ίσο με «20». Το λογισμικό GeneXpert υπολογίζει το % χρησιμοποιώντας την παρακάτω εξίσωση όπου η τιμή δέλτα Ct ( $\Delta Ct$ ) λαμβάνεται από το ABL Ct μείον το Ct της μετάλλαξης NPM1:

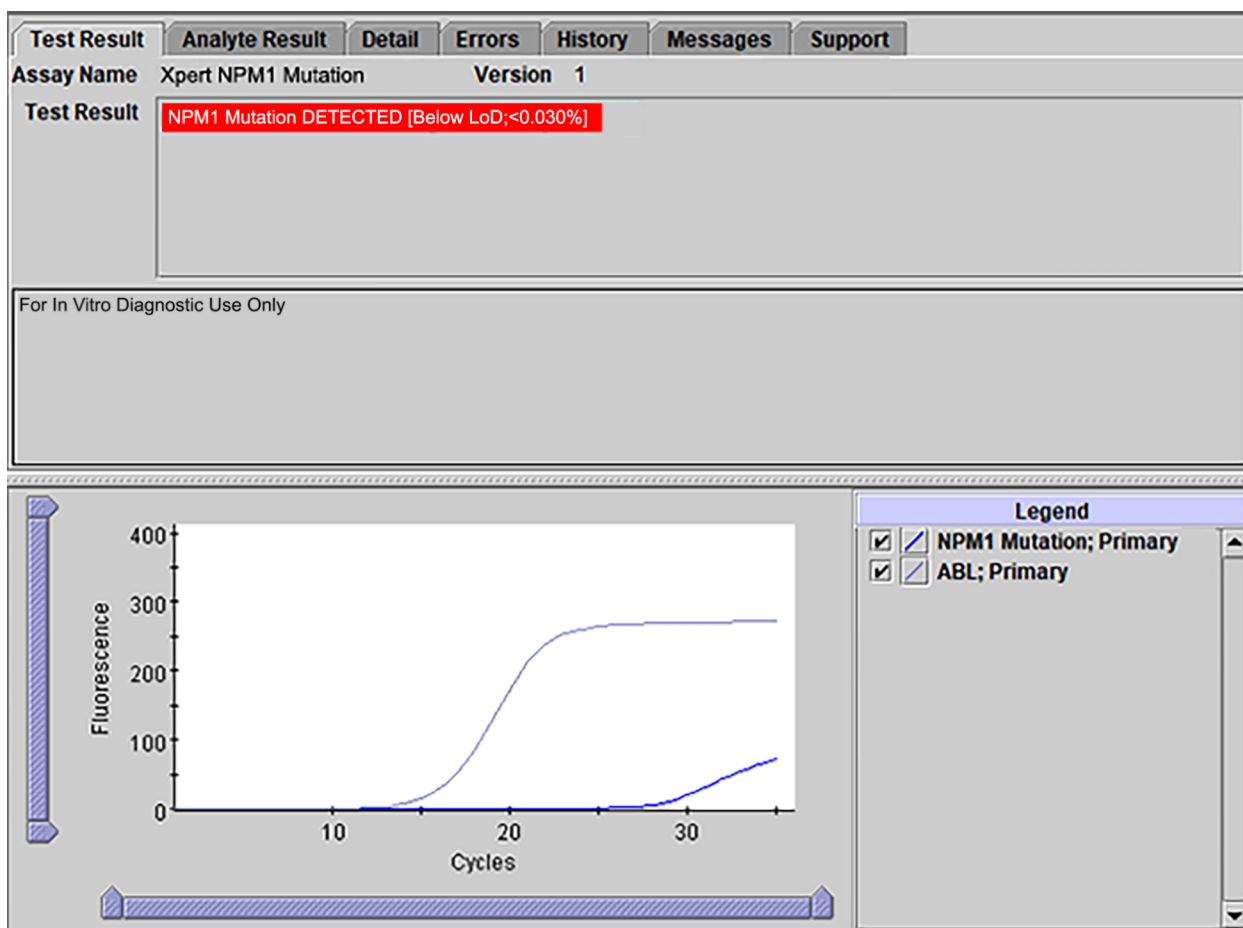
$$\% = E_{\Delta Ct}^{(\Delta Ct)} \times 100 \times \text{συντελεστής κλιμακοθέτησης (SF)}$$

#### Σημείωση

Ο συντελεστής κλιμακοθέτησης (SF) είναι μια ειδική για την παρτίδα παράμετρος που είναι ενσωματωμένη στον γραμμωτό κωδικό παρτίδας της φύσιγγας του προσδιορισμού. Η τιμή αυτού του συντελεστή και μια ειδική για την παρτίδα απόδοση ( $E_{\Delta Ct}$ ) προσδιορίζονται στην εξέταση ελέγχου ποιότητας κάθε παρτίδας προσδιορισμού με τη χρήση κύριων προτύπων βαθμονομημένων με τον αριθμό αντιγράφων συνθετικών βαθμονομητών *in vitro* μεταγραφημένων RNA (IVT-RNA) μετάλλαξης NPM1 και ABL1 για την ποσοτικοποίηση του μεταγραφήματος μετάλλαξης NPM1. Το  $E_{\Delta Ct}$  ρυθμίζεται για 1,95 και η τιμή SF ρυθμίζεται για 1,79 για χρήση στο παράδειγμα που παρουσιάζεται εδώ.

**Παράδειγμα:** Ειδική για την παρτίδα  $E_{\Delta Ct} = 1,95$ .  $SF = 1,79$   
 ABL Ct του προσδιορισμού = 14,3. Ct μετάλλαξης NPM1 = 28,8.  $\Delta Ct = -14,5$   
 $\% = 1,95^{(-14,5)} \times 100 \times 1,79 = 0,011\%$  είναι μικρότερο από το καθορισμένο ανώτατο LoD του προσδιορισμού στο 0,030%

**Αποτέλεσμα:** ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [Χαμηλότερο από LoD, <0,030%] (NPM1 Mutation DETECTED [Below LoD; <0.030%]). Βλ. Εικόνα 4.



Εικόνα 4. Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων GeneXpert: ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [Χαμηλότερο από LoD, <0,030%] (NPM1 Mutation DETECTED [Below LoD; <0.030%])

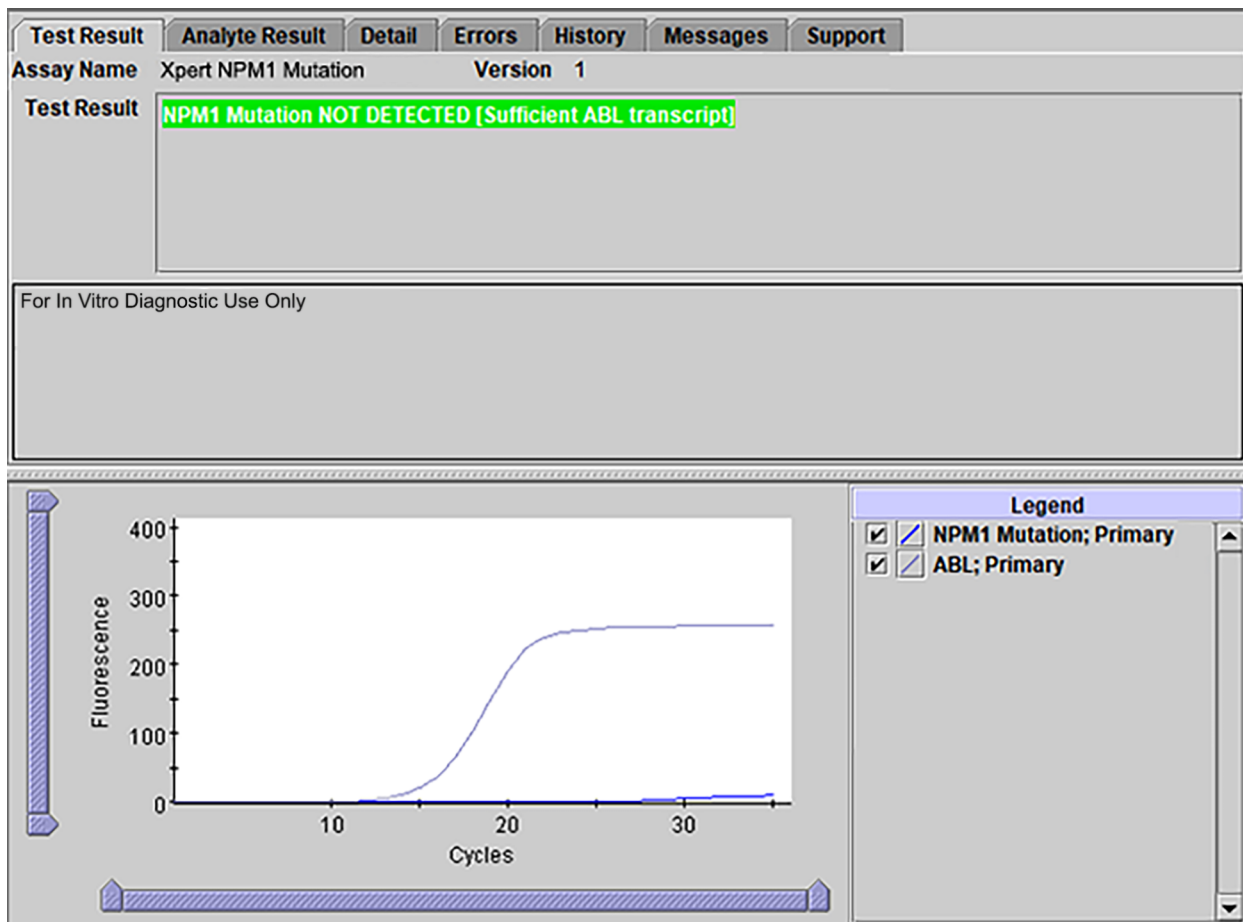
## 16.4 ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Επαρκές μεταγράφημα ABL] (NPM1 Mutation NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

Δεν ανιχνεύτηκε μετάλλαξη NPM1 με Ct μετάλλαξης NPM1 ίσο με «0» ή μεγαλύτερο από «32» και ABL Ct μεγαλύτερο από «6» και μικρότερο από ή ίσο με «20».

Το λογισμικό GeneXpert απαιτεί η τιμή ABL Ct να είναι μεγαλύτερη από ή ίση με «6» και μικρότερη από ή ίση με «20» για την εξέταση Xpert NPM1 Mutation για να διασφαλιστεί ότι έχει «Επαρκές μεταγράφημα ABL (Sufficient ABL transcript)». Βλ. Ενότητα 15, Ερμηνεία αποτελεσμάτων, Πίνακας 1.

**Παράδειγμα:** Ct μετάλλαξης NPM1 του προσδιορισμού = 0. ABL Ct = 14,0 που είναι μεταξύ «6» και «20».

**Αποτέλεσμα:** ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Επαρκές μεταγράφημα ABL] (NPM1 Mutation NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]). Βλ. Εικόνα 5.



Εικόνα 5. Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων GeneXpert: ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [Επαρκές μεταγράφημα ABL] (NPM1 Mutation NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

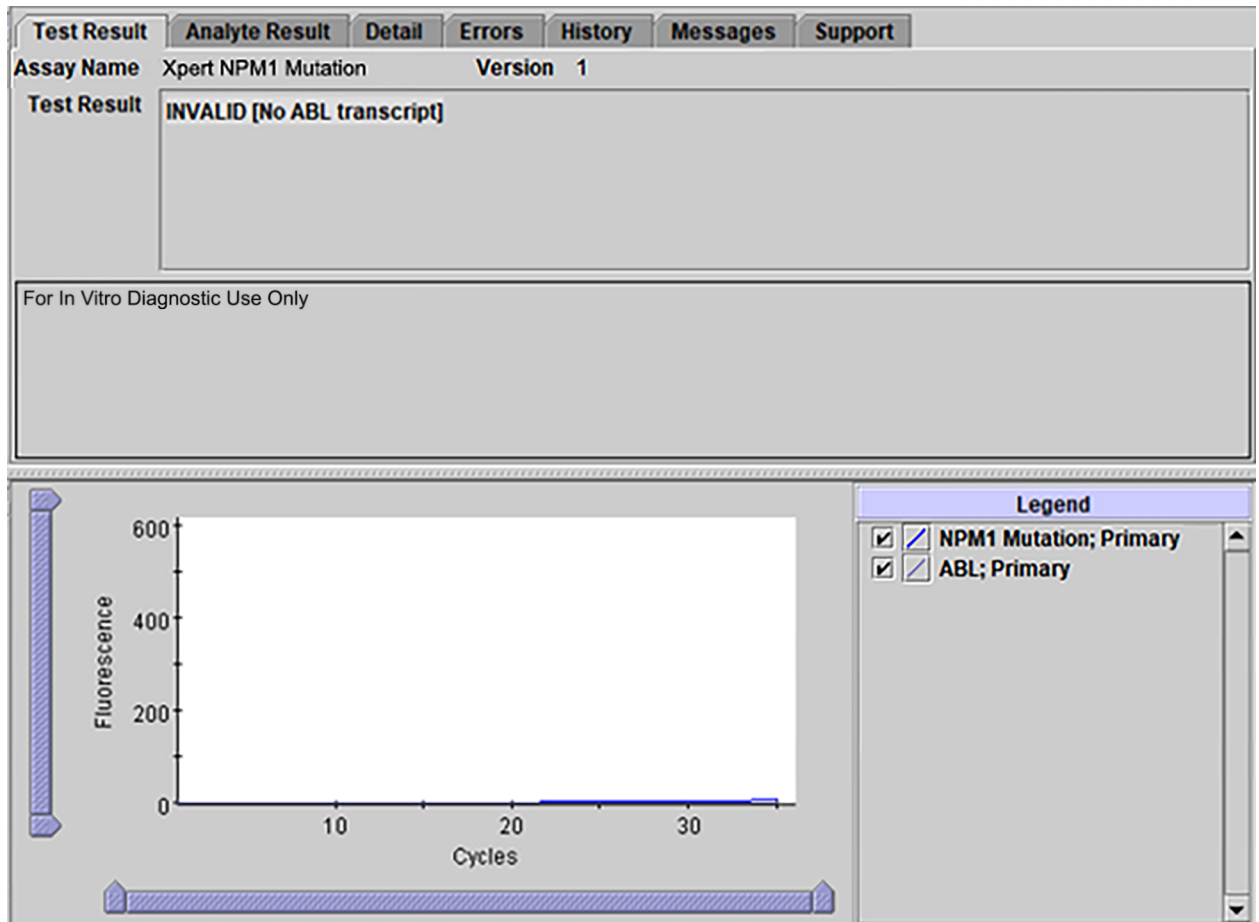
## 16.5 ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Απουσία μεταγραφήματος ABL] (INVALID [No ABL transcript])

Ανιχνεύτηκε μετάλλαξη NPM1 ή δεν ανιχνεύτηκε τιμή ABL Ct ίση με «0».

Το λογισμικό GeneXpert απαιτεί η τιμή ABL Ct να είναι μεγαλύτερη από ή ίση με «6» και μικρότερη από ή ίση με «20» για την εξέταση Xpert NPM1 Mutation για να διασφαλιστεί ότι έχει «Επαρκές μεταγράφημα ABL (Sufficient ABL transcript)». Ανατρέξτε στην Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων.

**Παράδειγμα:** Ct μετάλλαξης NPM1 του προσδιορισμού = 0. ABL Ct = 0.

**Αποτέλεσμα:** ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Απουσία μεταγραφήματος ABL] (INVALID [No ABL transcript]). Βλ. Εικόνα 6.



Εικόνα 6. Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων GeneXpert: ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Απουσία μεταγραφήματος ABL] (INVALID [No ABL transcript])

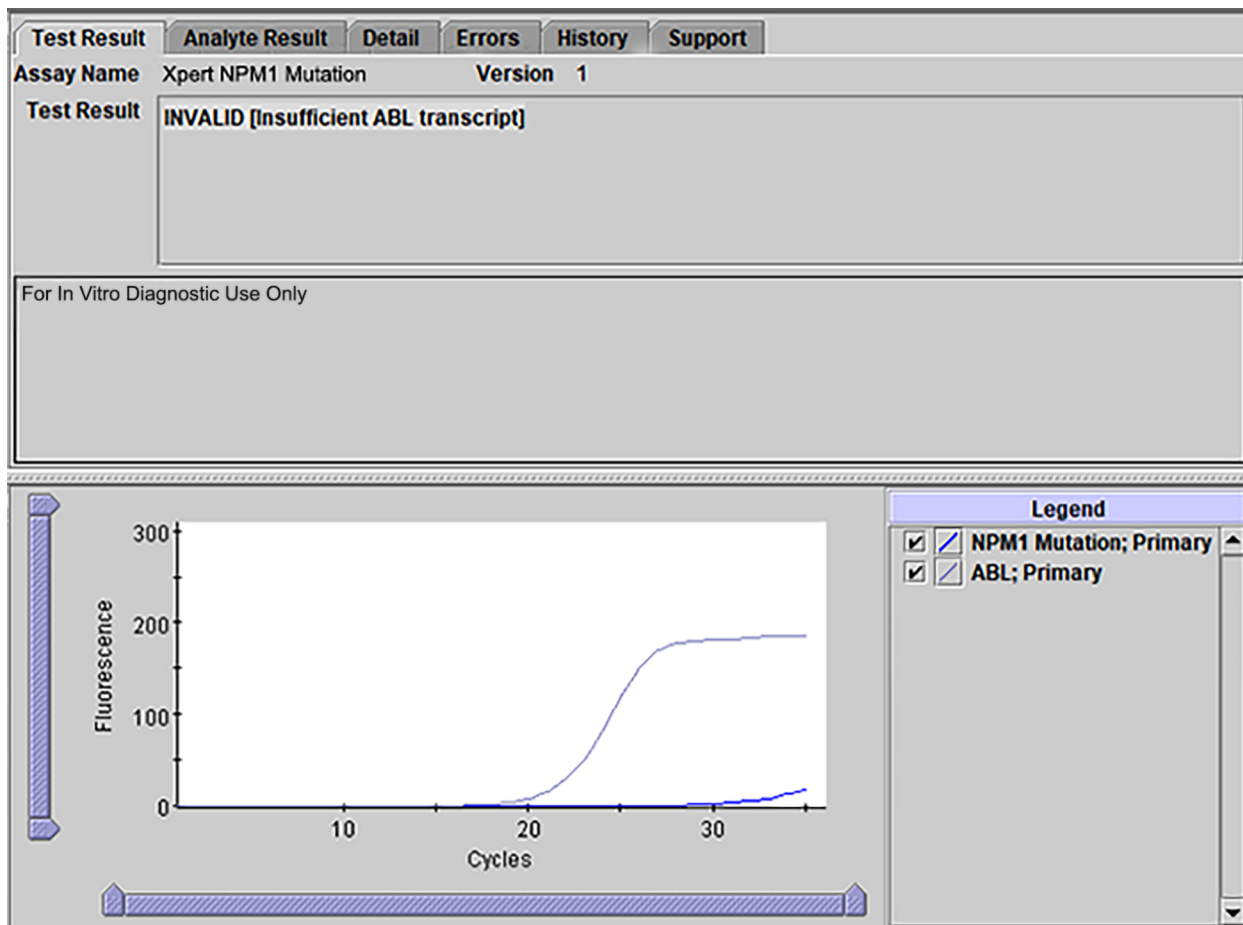
## 16.6 ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Ανεπαρκές μεταγράφημα ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

Ανιχνεύτηκε μετάλλαξη NPM1 ή δεν ανιχνεύτηκε τιμή ABL Ct μικρότερη από «20».

Το λογισμικό GeneXpert απαιτεί η τιμή ABL Ct να είναι μεγαλύτερη από ή ίση με «6» και μικρότερη από ή ίση με «20» για την εξέταση Xpert NPM1 Mutation για να διασφαλιστεί ότι έχει «Επαρκές μεταγράφημα ABL (Sufficient ABL transcript)». Ανατρέξτε στην Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων.

**Παράδειγμα:** Ct μετάλλαξης NPM1 του προσδιορισμού = 33,3. ABL Ct = 20,2 που είναι μεγαλύτερο από «20».

**Αποτέλεσμα:** ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Ανεπαρκές μεταγράφημα ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript]).  
Βλ. Εικόνα 7.



Εικόνα 7. Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων GeneXpert: ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Ανεπαρκές μεταγράφημα ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

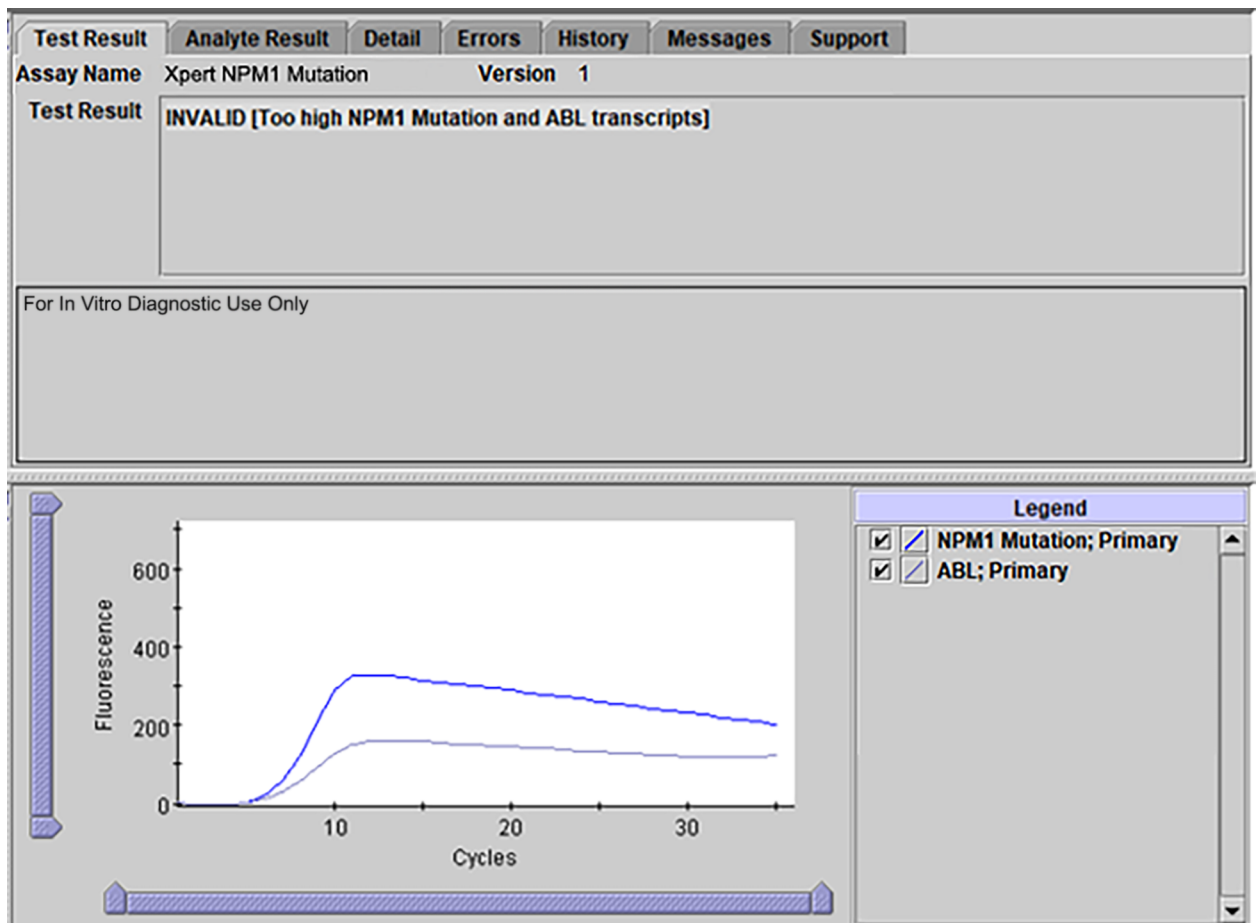
## 16.7 ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1 και ABL] (INVALID [Too high NPM1 Mutation and ABL transcript])

Ανιχνεύτηκε μετάλλαξη NPM1 με Ct μετάλλαξης NPM1 και ABL Ct μεγαλύτερο από «0» και μικρότερο από «6».

Το λογισμικό GeneXpert απαιτεί η τιμή ABL Ct να είναι μεγαλύτερη από ή ίση με «6» και μικρότερη από ή ίση με «20» για την εξέταση Xpert NPM1 Mutation για να διασφαλιστεί ότι έχει «Επαρκές μεταγράφημα ABL (Sufficient ABL transcript)». Ανατρέξτε στην Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων.

**Παράδειγμα:** Ct μετάλλαξης NPM1 του προσδιορισμού = 5,4 που είναι μεγαλύτερο από «0» και μικρότερο από «6». ABL Ct = 5,9 που είναι χαμηλότερο από «6».

**Αποτέλεσμα:** ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1 και ABL] (INVALID [Too high NPM1 Mutation and ABL transcript]). Βλ. Εικόνα 8.



Εικόνα 8. GeneXpert Dx Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων : ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1 και ABL] (INVALID [Too high NPM1 Mutation and ABL transcript])

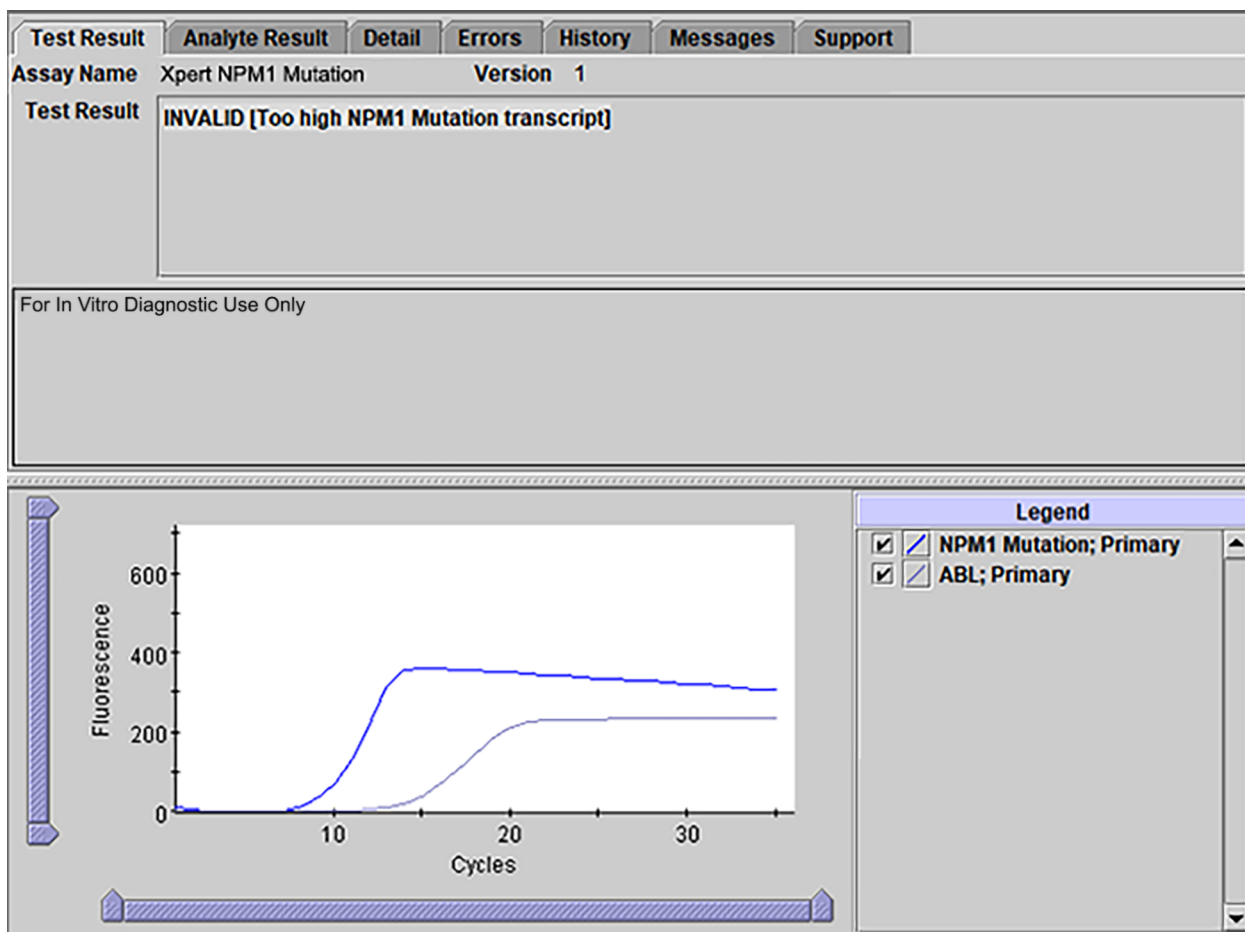
## 16.8 ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1] (INVALID [Too high NPM1 Mutation transcript])

Ανιχνεύτηκε μετάλλαξη NPM1 με Ct μετάλλαξης NPM1 μεγαλύτερο από «0» και μικρότερο από «6» και ABL Ct μεγαλύτερο από «6» και μικρότερο από ή ίσο με «20».

Το λογισμικό GeneXpert απαιτεί η τιμή ABL Ct να είναι μεγαλύτερη από ή ίση με «6» και μικρότερη από ή ίση με «20» για την εξέταση Xpert NPM1 Mutation για να διασφαλιστεί ότι έχει «Επαρκές μεταγράφημα ABL (Sufficient ABL transcript)». Ανατρέξτε στην Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων.

**Παράδειγμα:** Ct μετάλλαξης NPM1 του προσδιορισμού = 5,8 που είναι μεγαλύτερο από «0» και μικρότερο από «6». ABL Ct = 13 που είναι μεταξύ «6» και «20».

**Αποτέλεσμα:** ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1] (INVALID [Too high NPM1 Mutation transcript]). Βλ. Εικόνα 9.



Εικόνα 9. Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων GeneXpert: ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα μετάλλαξης NPM1] (INVALID [Too high NPM1 Mutation transcript])

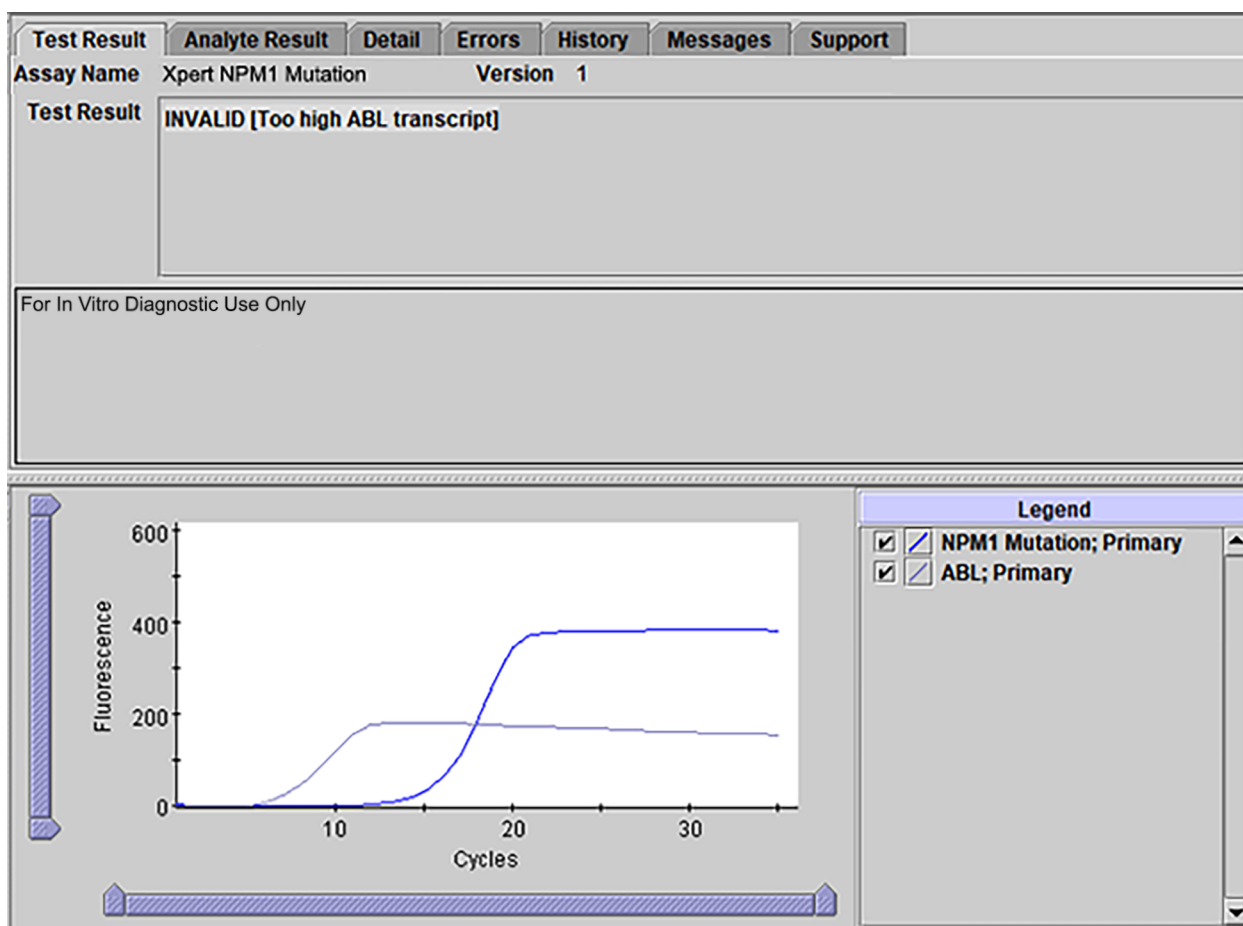
## 16.9 ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα μετάλλαξης ABL] (INVALID [Too high ABL Mutation transcript])

Ανιχνεύτηκε μετάλλαξη NPM1 με Ct μετάλλαξης NPM1 μεγαλύτερο από «6» και μικρότερο από ή ίσο με «32» και ABL Ct που δεν είναι ίσο με «0» και μικρότερο από «6».

Το λογισμικό GeneXpert απαιτεί η τιμή ABL Ct να είναι μεγαλύτερη από ή ίση με «6» και μικρότερη από ή ίση με «20» για την εξέταση Xpert NPM1 Mutation για να διασφαλιστεί ότι έχει «Επαρκές μεταγράφημα ABL (Sufficient ABL transcript)». Ανατρέξτε στην Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων.

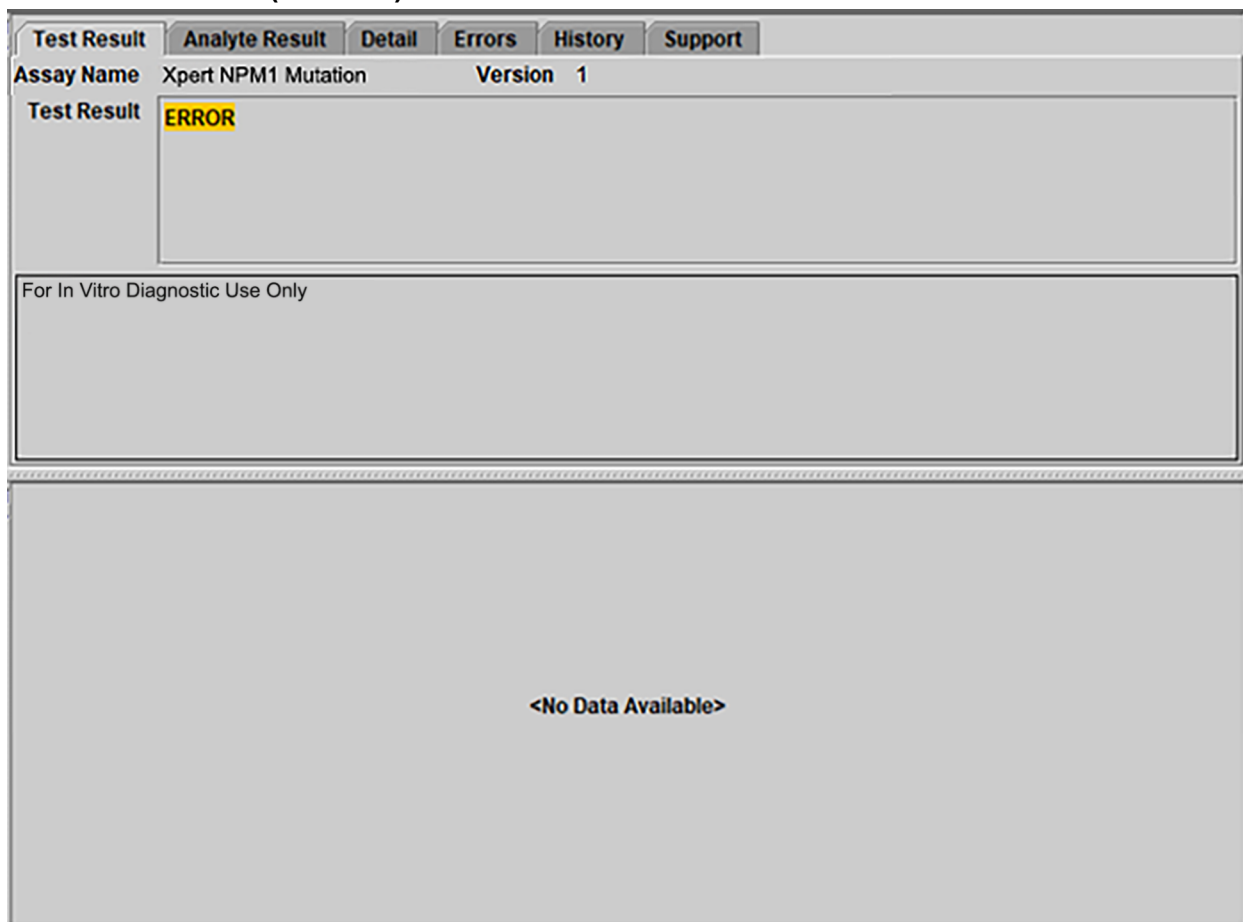
**Παράδειγμα:** Ct μετάλλαξης NPM1 του προσδιορισμού = 13,2. ABL Ct = 5,8 που είναι μεγαλύτερο από «6».

**Αποτέλεσμα:** ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα ABL] (INVALID [Too high ABL transcript]).  
Βλ. Εικόνα 10.



Εικόνα 10. Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων GeneXpert: ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ [Πολύ υψηλό μεταγράφημα ABL] (INVALID [Too high ABL transcript])

## 16.10 ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)



Εικόνα 11. Παράθυρο προβολής αποτελεσμάτων GeneXpert: ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)

## 17 Περιορισμοί του προσδιορισμού

- Ο προσδιορισμός δεν προορίζεται για χρήση με εξωτερικούς βαθμονομητές.
- Τροποποιήσεις σε αυτές τις διαδικασίες ενδέχεται να μεταβάλλουν τη λειτουργία τους προσδιορισμού.
- Αυτό το προϊόν σχεδιάστηκε για χρήση με αίμα που συλλέγεται σε σωληνάρια EDTA μόνο.
- Μη χρησιμοποιείτε ηπαρίνη ως αντιπηκτικό γιατί αναστέλλει την αντίδραση PCR.
- Οι τύποι δειγμάτων κυτρικού νατρίου, λευκής στιβάδας και μυελού των οστών δεν έχουν επικυρωθεί.
- Μπορεί να προκληθούν εσφαλμένα αποτελέσματα προσδιορισμών λόγω ακατάλληλης συλλογής δειγμάτων, ακατάλληλου χειρισμού ή ακατάλληλης αποθήκευσης ή ανάμειξης δειγμάτων. Είναι απαραίτητη η προσεκτική τήρηση των οδηγιών χρήσης για την αποφυγή εσφαλμένων αποτελεσμάτων.
- Μεταλλάξεις ή πολυμορφισμοί σε περιοχές πρόσδεσης εκκινητή ή ανιχνευτή μπορεί να επηρεάσουν την ανίχνευση νέων ή άγνωστων παραλλαγών και μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα.
- Οι εξαιρετικά υψηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να προκαλέσουν συσσώρευση πίεσης στη φύσιγγα και να οδηγήσουν σε ματαίωση των αναλύσεων ή σε ανακριβή αποτελέσματα.
- Ορισμένα δείγματα με πολύ χαμηλά επίπεδα μεταγραφήματος ABL ή με επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων χαμηλότερα από 150.000 κύτταρα/ml μπορεί να αναφερθούν ως **MH ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)** (Τύπου 1). Ένα απροσδιόριστο αποτέλεσμα δεν αποκλείει την παρουσία χαμηλών επιπέδων λευκαϊκών κυττάρων στο δείγμα.



## 18 Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων

Πίνακας 3. Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων

Αποτέλεσμα του προσδιορισμού	Πιθανές αιτίες	Συστάσεις
<b>ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)</b>	<p>Τύπου 1: Αποτυχία ενδογενούς μάρτυρα ABL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Κακή ποιότητα δείγματος</li> <li>Αναστολή RT-PCR</li> <li>ABL Ct &gt; 20 ή/και το τελικό σημείο &lt; 100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ελέγξτε την ποιότητα του δείγματος (π.χ. υπέρβαση απαίτησης αποθήκευσης δείγματος, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου και της θερμοκρασίας).</li> <li>Επαναλάβετε τον προσδιορισμό με το αρχικό δείγμα (εάν είναι διαθέσιμο) ή από διατηρημένο υλικό λύσης και με νέα φύσιγγα, ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφεται στην Ενότητα 19.1, Διαδικασία επανεξέτασης για ΣΦΑΛΜΑ (ERROR) ή ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) (Τύπος 1).</li> </ul>
	<p>Τύπου 2: Το επίπεδο του μεταγραφήματος της μετάλλαξης NPM1 δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω του ότι το δείγμα περιέχει υπερβολική ποσότητα μετάλλαξης NPM1 ή/και μεταγραφημάτων ABL (Ct &lt; 6)</p>	<p>Επαναλάβετε τον προσδιορισμό με το αρχικό δείγμα (εάν είναι διαθέσιμο) ή από διατηρημένο υλικό λύσης και με νέα φύσιγγα, ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφεται στην Ενότητα 19.2, Διαδικασία επανεξέτασης για ΣΦΑΛΜΑ (ERROR) (Κωδικός 2008) ή ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) (Τύπος 2).</p>
<b>ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)</b> (Κωδικός 2008)	<p>Η πίεση υπερβαίνει το όριο (μήνυμα σφάλματος 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ελέγξτε την ποιότητα του δείγματος</li> <li>Ελέγξτε για εξαιρετικά αυξημένη τιμή WBC</li> <li>Επαναλάβετε τον προσδιορισμό με το αρχικό δείγμα (εάν είναι διαθέσιμο) ή από διατηρημένο υλικό λύσης και με νέα φύσιγγα, ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφεται στην Ενότητα 19.2, Διαδικασία επανεξέτασης για ΣΦΑΛΜΑ (ERROR) (Κωδικός 2008) ή ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) (Τύπος 2).</li> </ul>
<b>ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)</b> (Κωδικός 5006, 5007, 5008 και 5009*)  *Αυτή δεν είναι μια πλήρης λίστα των κωδικών ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ (ERROR).	<p>Αποτυχία ελέγχου ανιχνευτή</p>	<p>Επαναλάβετε τον προσδιορισμό με το αρχικό δείγμα (εάν είναι διαθέσιμο) ή από διατηρημένο υλικό λύσης και με νέα φύσιγγα, ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφεται στην Ενότητα 19.1, Διαδικασία επανεξέτασης για ΣΦΑΛΜΑ (ERROR) ή ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) (Τύπος 1).</p>
<b>ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (NO RESULT)</b>	<p>Αποτυχία συλλογής δεδομένων. Για παράδειγμα, ο χειριστής διέκοψε έναν προσδιορισμό που βρισκόταν σε εξέλιξη ή παρουσιάστηκε διακοπή τροφοδοσίας.</p>	<p>Επαναλάβετε τον προσδιορισμό με το αρχικό δείγμα (εάν είναι διαθέσιμο) ή από διατηρημένο υλικό λύσης και με νέα φύσιγγα, ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφεται στην Ενότητα 19.1, Διαδικασία επανεξέτασης για ΣΦΑΛΜΑ (ERROR) ή ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) (Τύπος 1).</p>

## 19 Επανεξετάσεις

### 19.1 Διαδικασία επανεξέτασης για ΣΦΑΛΜΑ (ERROR) ή ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) (Τύπος 1)

Επανεξετάστε τα δείγματα με αποτελέσματα **ΣΦΑΛΜΑ (ERROR)** ή **ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID)** λόγω του ότι ο ουδός κύκλου (cycle threshold, Ct) του ABL υπερβαίνει τη μέγιστη έγκυρη τιμή Ct ( $Ct > 20$ ) ή ότι το τελικό σημείο είναι χαμηλότερο από τη ρύθμιση ουδού ( $< 100$ ). Επίσης, ανατρέξτε στην Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων.

1. Εάν είναι διαθέσιμος επαρκής όγκος δείγματος, επανεξετάστε από το αρχικό σωληνάριο συλλογής δείγματος αίματος, ακολουθώντας τη διαδικασία στην Ενότητα 12.2.

-H-

Εάν το δείγμα αίματος είναι ανεπαρκές, η επανεξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί με το υλικό λύσης που έχει απομείνει από την Ενότητα 12.2.1, βήμα 12.

- a. Εάν το διατηρημένο υλικό λύσης από την Ενότητα 12.2.1, βήμα 12, αποθηκεύεται κατεψυγμένο, αποψύξτε το σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.
  - b. Βεβαιωθείτε ότι το υλικό λύσης έχει αναμειχθεί καλά αναμειγνύοντας το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα και αφήστε το στην άκρη για 3 λεπτά ώστε να διαλυθούν οι φυσαλίδες.
2. Μεταφέρετε 1 ml του προετοιμασμένου υλικού λύσης σε ένα νέο κωνικό σωληνάριο 50 ml.
  3. Ακολουθήστε τα βήματα 13-17 στην Ενότητα 12.2.1 για να δημιουργήσετε το τελικό υλικό λύσης.
  4. Ανοίξτε τη φύσιγγα ανασηκώνοντας το καπάκι της φύσιγγας και μεταφέρετε όλα τα περιεχόμενα μίας (1) αμπούλας αντιδραστηρίου πλύσης στον θάλαμο αντιδραστηρίου πλύσης (με το μικρό άνοιγμα). Βλ. Εικόνα 1.
  5. Μεταφέρετε με πιπέτα ολόκληρα τα περιεχόμενα του προετοιμασμένου δείγματος στον θάλαμο δείγματος (μεγάλο άνοιγμα). Βλ. Εικόνα 1.
  6. Κλείστε το καπάκι της φύσιγγας. Ξεκινήστε τον προσδιορισμό (βλ. Ενότητα 12.4, Έναρξη του προσδιορισμού).

### 19.2 Διαδικασία επανεξέτασης για ΣΦΑΛΜΑ (ERROR) (Κωδικός 2008) ή ΜΗ ΕΓΚΥΡΟ (INVALID) (Τύπος 2)

Επανεξετάστε τα δείγματα με επίπεδα μεταγραφημάτων μετάλλαξης NPM1 ή/και ABL χαμηλότερα από την ελάχιστη έγκυρη τιμή Ct ( $Ct > 0$  και  $Ct < 6$ ) ή/και όταν γίνει υπέρβαση του ορίου πίεσης. Επίσης, ανατρέξτε στην Ενότητα 18, Οδηγός αντιμετώπισης προβλημάτων.

1. Προς τον πυθμένα ενός νέου κωνικού σωληναρίου 50 ml, προσθέστε 100 μl PK (Πρωτεΐνωση K).
2. Βεβαιωθείτε ότι το δείγμα αίματος ή το υλικό λύσης που έχει απομείνει από την Ενότητα 12.2, Βήμα 12 είναι καλά αναμειγμένο αναστρέφοντας το σωληνάριο 8 φορές αμέσως πριν από τη μεταφορά με πιπέτα.
3. Στο σωληνάριο που περιέχει πρωτεΐνωση K, προσθέστε 250 μl δείγματος αίματος και 3,75 ml PBS (pH 7,4, παρέχεται από τον χρήστη), εάν είναι διαθέσιμο ή 60 μl διατηρημένου υλικού λύσης από την Ενότητα 12.2.1, Βήμα 12.
  - a. Εάν το διατηρημένο υλικό λύσης από την Ενότητα 12.2.1, βήμα 12, αποθηκεύεται κατεψυγμένο, αποψύξτε το σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση.
  - b. Βεβαιωθείτε ότι το υλικό λύσης έχει αναμειχθεί καλά αναμειγνύοντας το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα και αφήστε το στην άκρη για 3 λεπτά ώστε να διαλυθούν οι φυσαλίδες.
4. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 3 δευτερόλεπτα.
5. Επωάστε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 λεπτό.
6. Για το δείγμα επανεξέτασης αίματος με PBS, ακολουθήστε τα Βήματα 6-17 στην Ενότητα 12.2.1, για να δημιουργήσετε το τελικό υλικό λύσης. Για το δείγμα επανεξέτασης του διατηρημένου υλικού λύσης, ακολουθήστε τα βήματα α-ζ παρακάτω για να δημιουργήσετε το τελικό υλικό λύσης.
  - a. Στο σωληνάριο με το δείγμα επανεξέτασης του διατηρημένου υλικού λύσης, προσθέστε 2,5 ml LY.
  - b. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα.
  - c. Επωάστε σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά.
  - d. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα.
  - e. Επωάστε σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά.
  - f. Στο ίδιο σωληνάριο, προσθέστε 2 ml απόλυτης αιθανόλης βαθμού αντιδραστηρίου (παρέχεται από τον χρήστη)

- g. Αναμείξτε το δείγμα με αναδευτήρα τύπου vortex στη μέγιστη ρύθμιση συνεχώς για 10 δευτερόλεπτα. Αφήστε το στην άκρη.
7. Ανοίξτε τη φύσιγγα ανασηκώνοντας το καπάκι της φύσιγγας και μεταφέρετε όλα τα περιεχόμενα μίας (1) αμπούλας αντιδραστήριου πλύσης στον θάλαμο αντιδραστήριου πλύσης (με το μικρό άνοιγμα). Βλ. Εικόνα 1.
  8. Μεταφέρετε με πιπέτα ολόκληρα τα περιεχόμενα του προετοιμασμένου δείγματος στον θάλαμο δείγματος (μεγάλο άνοιγμα). Βλ. Εικόνα 1.
  9. Κλείστε το καπάκι της φύσιγγας. Ξεκινήστε τον προσδιορισμό (βλ. Ενότητα 12.4, Έναρξη του προσδιορισμού).

## 20 Αναμενόμενες τιμές

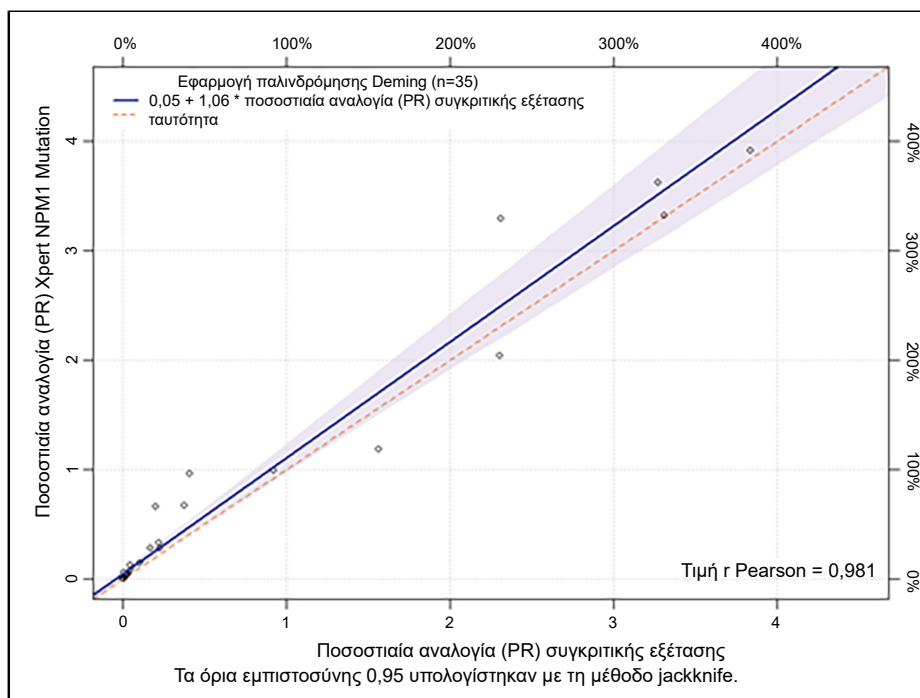
Το εύρος του Xpert NPM1 Mutation καλύπτει τα βασικά κλινικά σημεία λήψης απόφασης για την παρακολούθηση της ΟΜΛ. Οι αναμενόμενες τιμές εκφράζονται ως ποσοστιαία αναλογία του mRNA της μετάλλαξης NPM1 προς το mRNA του ABL και εύρος μεταξύ 0,030% και 500%. Οι μετρήσεις που είναι χαμηλότερες από αυτό το εύρος αναφέρονται ως μη ανιχνεύσιμες ή χαμηλότερη από το όριο ανίχνευσης (LoD). Οι μετρήσεις που είναι υψηλότερες από αυτό το εύρος αναφέρονται ως υψηλότερες από το όριο ποσοτικοποίησης (LoQ). Ανατρέξτε στην Ενότητα 15 για λεπτομέρειες.

## 21 Κλινική απόδοση

Πραγματοποιήθηκε μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σύγκρισης μεθόδων σε τρία κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε ένα κέντρο εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών. Δείγματα από 40 ξεχωριστούς ασθενείς με ΟΜΛ με τη μετάλλαξη NPM1 από ένα χρονικό σημείο και σε όλο το δυναμικό εύρος της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation εντάχθηκαν στη μελέτη. Συλλέχθηκαν η ηλικία και το φύλο για τους ασθενείς από τους οποίους λήφθηκαν τα δείγματα. Η κατανομή του φύλου ήταν 11 άντρες (27,5%) και 29 γυναίκες (72,5%). Όλα τα δείγματα προέρχονταν από ασθενείς μεταξύ 16 και 81 ετών, με μέση ηλικία 59,7 έτη.

Και τα 40 δείγματα απέδωσαν έγκυρα αποτελέσματα εξετάσεων. Τριάντα έξι από τα 40 δείγματα απέδωσαν αποτελέσματα εντός του ποσοτικού εύρους και των δύο εξετάσεων. Τέσσερα δείγματα αποκλείστηκαν από την παλινδρόμηση Deming, καθώς τα δείγματα ήταν αρνητικά στην εξέταση Xpert NPM1 Mutation ή/και στη συγκριτική εξέταση. Ένα πρόσθετο δείγμα αποκλείστηκε επειδή ήταν ακραία τιμή. Συνολικά 35 δείγματα συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση παλινδρόμησης Deming.

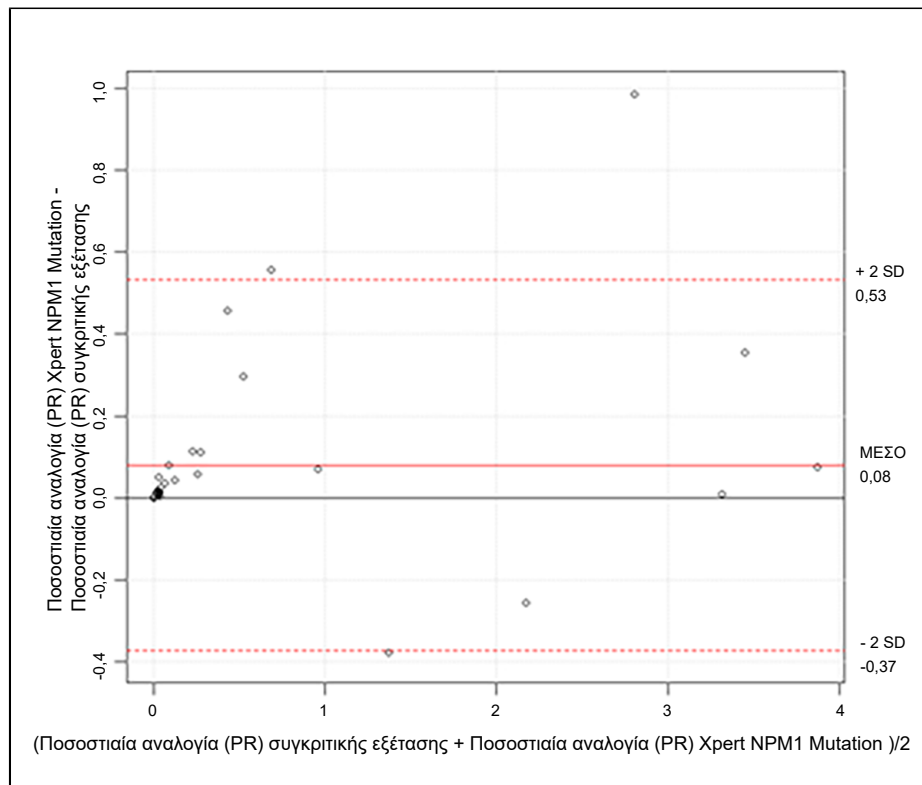
Η απόδοση της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation έναντι του συγκριτικού προσδιορισμού αξιολογήθηκε με τη χρήση παλινδρόμησης Deming για τον προσδιορισμό της κλίσης και του σημείου τομής. Η Εικόνα 12 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης Deming συμπεριλαμβανομένης της κλίσης, του σημείου τομής και της γραμμής ταυτοποίησης στα 35 δείγματα. Τα όρια εμπιστοσύνης 95% υπολογίστηκαν με τη μέθοδο jackknife και προβάλλεται ο συντελεστής συσχέτισης Pearson.



**Εικόνα 12. Παλινδρόμηση Deming για την ποσοστιαία αναλογία**

Η κλίση και το σημείο τομής για την ποσοστιαία αναλογία από την ανάλυση παλινδρόμησης Deming ήταν 1,06 και 0,05, αντίστοιχα, ενώ η συσχέτιση Pearson ήταν 0,981 μεταξύ των μετρήσεων της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation και της συγκριτικής εξέτασης.

Μια ανάλυση Bland-Altman για τη διαφορά στην ποσοστιαία αναλογία αξιολογήθηκε για τα 35 δείγματα με ποσοτικά αποτελέσματα που ήταν εντός του γραμμικού εύρους της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation και της συγκριτικής εξέτασης. Η Εικόνα 13 παρουσιάζει το γράφημα Bland-Altman με τη διαφορά στην ποσοστιαία αναλογία μεταξύ των δύο εξετάσεων έναντι των αποτελεσμάτων μέσης ποσοστιαίας αναλογίας για κάθε δείγμα. Το γράφημα παρουσιάζει τις άνω και κάτω δύο τυπικές αποκλίσεις (2SD) της μέσης διαφοράς που παρατηρήθηκαν στη μελέτη.



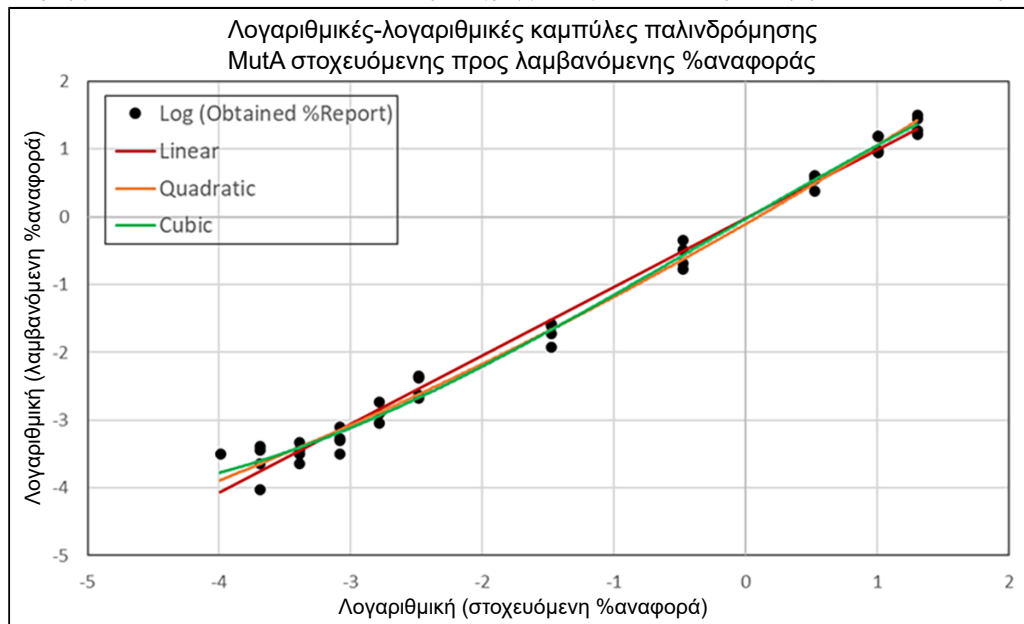
**Εικόνα 13. Γράφημα Bland-Altman για την ποσοστιαία αναλογία για την εξέταση Xpert NPM1 Mutation & τη συγκριτική εξέταση**

Η μέση διαφορά ήταν 0,08 στην ποσοστιαία αναλογία μεταξύ του αποτελέσματος της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation και της συγκριτικής εξέτασης. Η πλειονότητα (91,4%, 32/35) των αποτελεσμάτων ήταν εντός 2SD της μέσης διαφοράς.

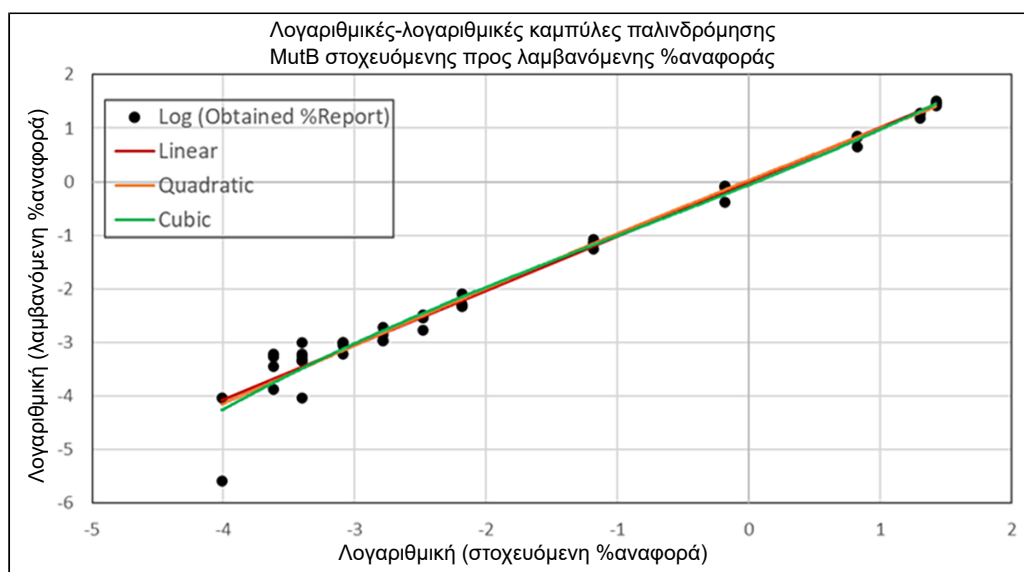
## 22 Αναλυτικά δεδομένα

### 22.1 Γραμμικότητα/δυναμικό εύρος

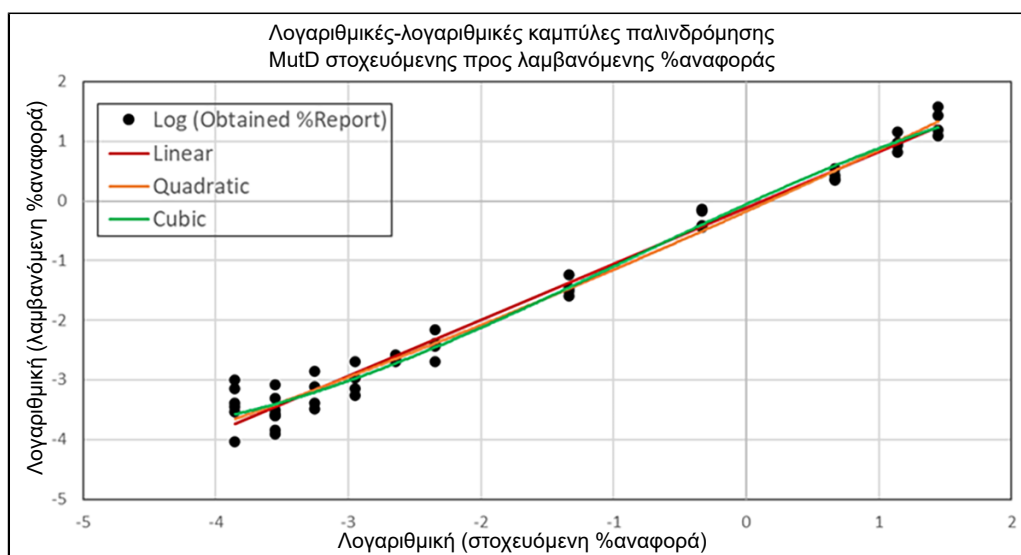
Η γραμμικότητα προσδιορίστηκε για καθέναν από τους τρεις υπότυπους μεταλλαγμένου NPM1, mutA, mutB and mutD, με τη χρήση κυτταρικών προϊόντων λύσης που περιέχουν υψηλά επίπεδα μεταγραφήματος κάθε υπότυπου. Τέτοια υλικά λύσης αραιώθηκαν σε υλικό λύσης υποβάθρου που προετοιμάστηκε από πιθανολογούμενα αρνητικούς για τη μετάλλαξη NPM1 δότες σε στοχευμένα εύρη από ~0,01–2.500% μετάλλαξης NPM1/ABL. Όλα τα επίπεδα εξετάστηκαν με μια παρτίδα αντιδραστηρίων εις τετραπλούν. Η εξέταση και οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με το CLSI EP06-A<sup>9</sup>. Οι καμπύλες παλινδρόμησης για κάθε υπότυπο παρουσιάζονται στην Εικόνα 14, στην Εικόνα 15 και στην Εικόνα 16. Το γραμμικό εύρος για κάθε υπότυπο και οι συντελεστές του γραμμικού μοντέλου τους συνοψίζονται στον Πίνακα 4.



Εικόνα 14. Καμπύλες παλινδρόμησης για mutA



Εικόνα 15. Καμπύλες παλινδρόμησης για mutB



Εικόνα 16. Καμπύλες παλινδρόμησης για mutD

Πίνακας 4. Σύνοψη γραμμικών ευρών και συντελεστών γραμμικού μοντέλου

Υπότυπος	Γραμμικό εύρος	Σημείο τομής	Κλίση	R <sup>2</sup>
mutA	0,010–2.020%	-0,0223	1,0134	0,989
mutB	0,010–2.673%	-0,0061	1,0174	0,978
mutD	0,014–2.783%	-0,1163	0,9389	0,981

Συνολικά, η εξέταση Xpert NPM1 Mutation κατέδειξε γραμμικότητα εντός 0,014–2.020% μετάλλαξης NPM1/ABL. Με όριο το LoQ και το ανώτατο όριο του λογισμικού, το αναφερόμενο δυναμικό εύρος είναι 0,030–500%.

## 22.2 Αναλυτική ειδικότητα (Όριο ανίχνευσης, όριο ποσοτικοποίησης, όριο τυφλού)

Το όριο ανίχνευσης (LoD) είναι το χαμηλότερο επίπεδο μετάλλαξης NPM1/ABL στο οποίο το 95% των δειγμάτων αναφέρονται σταθερά ως «**ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΚΕ μετάλλαξη NPM1 [##.##%] (NPM1 Mutation DETECTED [##.##%])**». Το LoD προσδιορίστηκε για τους υπότυπους mutA, mutB και mutD μεμονωμένα με την εξέταση διαδοχικών αραιώσεων θετικών για τη μετάλλαξη NPM1 κυτταρικών υλικών λύσης και κλινικών υλικών λύσης που φέρουν καθέναν από τους υπότυπους μετάλλαξης. Τα αντίστοιχα LoD εκτιμήθηκαν και επαληθεύτηκαν σύμφωνα με το CLSI EP17-A2<sup>10</sup>. Οι προκύπτουσες αναλύσεις απέδωσαν LoD 0,025% για mutA, 0,023% για mutB και 0,030% για mutD (Πίνακας 5). Το υψηλότερο LoD μεταξύ των τριών υποτύπων στο 0,030% λαμβάνεται ως το συνολικό LoD της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation.

Το όριο ποσοτικοποίησης (LoQ) είναι το χαμηλότερο επίπεδο μετάλλαξης NPM1/ABL πάνω από το οποίο τα δείγματα μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με τυπική απόκλιση  $\leq 0,36$  λογαριθμική μείωση (log reduction, LR) για μέσες LR πάνω από 3,5. Σύμφωνα με το CLSI EP17-A2<sup>10</sup>, τα LoQ εκτιμήθηκαν και επαληθεύτηκαν στο 0,025% για τον υπότυπο mutA, 0,023% για τον υπότυπο mutB και 0,030% για τον υπότυπο mutD (Πίνακας 5). Το υψηλότερο LoQ μεταξύ των τριών υποτύπων στο 0,030% λαμβάνεται ως το συνολικό LoQ της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation.

Το όριο τυφλού (LoB) είναι το υψηλότερο αποτέλεσμα μετάλλαξης NPM1/ABL που αναμένεται μεταξύ του 95% των δειγμάτων τυφλού από πιθανολογούμενα αρνητικούς για μετάλλαξη NPM1 δότες. Σύμφωνα με το CLSI EP17-A2<sup>10</sup>, το LoB της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation εκτιμήθηκε και επαληθεύτηκε στο 0,0085% (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5. Όριο ανίχνευσης, όριο ποσοτικοποίησης και όριο τυφλού της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation [% μετάλλαξης NPM1/ABL]**

Υπότυπος	LoD [%NPM1 Mutation/ABL]	LoQ [%NPM1 Mutation/ABL]	LoB [%NPM1 Mutation/ABL]
mutA	0,025%	0,025%	0,0085%
mutB	0,023%	0,023%	
mutD	0,030%	0,030%	

### 22.3 Αναλυτική ειδικότητα

Η αναλυτική ειδικότητα της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation προσδιορίστηκε με την εξέταση δειγμάτων περιφερικού αίματος που είχαν υποβληθεί σε επεξεργασία με EDTA από είκοσι πέντε υγιείς δότες.

Δεν λήφθηκε κανένα αποτέλεσμα ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 (NPM1 Mutation **DETECTED**) από κανένα πιθανολογούμενα αρνητικό για τη μετάλλαξη NPM1 δείγμα που αξιολογήθηκε σε αυτήν τη μελέτη. Συνεπώς, η εξέταση Xpert NPM1 Mutation είναι ειδική για τα μεταγραφήματα mRNA του NPM1 (τύποι A, B και D στο εξώνιο 12) που σχετίζονται με OMA και έχει αναλυτική ειδικότητα 100% για τα δείγματα περιφερικού αίματος με EDTA.

### 22.4 Αξιολόγηση της επιμόλυνσης λόγω μεταφοράς δείγματος

Διεξήχθη μια μελέτη για να δείξει ότι οι αυτόνομες φύσιγγες μίας χρήσης GeneXpert αποτρέπουν την επιμόλυνση λόγω μεταφοράς από φύσιγγες που αναλύονται διαδοχικά στην ίδια υπομονάδα του αναλυτή. Ένα πιθανολογούμενα αρνητικό για τη μετάλλαξη NPM1 δείγμα εξετάστηκε μετά από ένα υψηλά θετικό για τη μετάλλαξη NPM1 δείγμα στην ίδια υπομονάδα GeneXpert. Το σχήμα εξετάσεων επαναλήφθηκε 10 φορές σε δύο υπομονάδες GeneXpert (22 αρνητικά και 20 θετικά συνολικά). Όλες οι αναλύσεις του θετικού δείγματος επέστρεψαν το αναμενόμενο αποτέλεσμα «ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [#.##%] (NPM1 Mutation **DETECTED** [#.##%])» και όλες οι αναλύσεις των αρνητικών δειγμάτων επέστρεψαν το αναμενόμενο αποτέλεσμα «ΔEN ANIXNEYTHKE μετάλλαξη NPM1 [Επαρκές μεταγράφημα ABL] (NPM1 Mutation **NOT DETECTED** [Sufficient ABL transcript])».

### 22.5 Ουσίες που ενδέχεται να προκαλούν δυνητική παρεμπόδιση

Αυτή η μελέτη αξιολόγησε πέντε ουσίες που ενδέχεται να υπάρχουν σε δείγματα περιφερικού αίματος με EDTA με δυνατότητα πρόκλησης παρεμπόδισης κατά την πραγματοποίηση της εξέτασης. Οι ενώσεις και τα επίπεδα που εξετάστηκαν (βλ. Πίνακας 6) βασίστηκαν στις οδηγίες του εγγράφου EP07-ED3 του CLSI<sup>11</sup>. Τα υλικά παρεμπόδισης εξετάστηκαν σε δείγματα περιφερικού αίματος με EDTA που δημιουργήθηκαν τεχνητά με προϊόντα λύσης καλλιέργειών κυττάρων θετικών για τη μετάλλαξη NPM1, που αντιπροσωπεύουν τρία επίπεδα: > 1%, 0,1–0,5% και αρνητικό. Οι μάρτυρες της εξέτασης αποτελούνταν από τα ίδια δείγματα χωρίς τις ουσίες που ενδέχεται να προκαλούν δυνητική παρεμπόδιση. Κάθε επίπεδο εξετάστηκε απουσία και παρουσία πέντε μεμονωμένων υλικών παρεμπόδισης σε 4 επαναληπτικά δείγματα ανά κατάσταση. Μια ουσία θεωρήθηκε ότι δεν προκαλεί παρεμπόδιση εάν κατά την παρουσία της, η μέση ποσοστιαία αναλογία που παρατηρήθηκε ήταν εντός 3πλάσιας διαφοράς κατά τη σύγκριση με τον μάρτυρα.

Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική ανασταλτική επίδραση στην εξέταση Xpert NPM1 Mutation με καμία από τις ουσίες παρεμπόδισης που αξιολογήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (τιμή  $p < 0,05$ ) σε καμία κατάσταση που εξετάστηκε και οι αναφερόμενες ποσοστιαίες αναλογίες για τις καταστάσεις της εξέτασης και τις καταστάσεις ελέγχου βρισκόνταν εντός του αποδεκτού 3πλάσιου εύρους.



**Πίνακας 6. Εξετασθείσες ουσίες που ενδέχεται να προκαλούν παρεμπόδιση με τη χρήση της εξέτασης Xpert NPM1 Mutation**

Ουσίες παρεμπόδισης	Συγκέντρωση που εξετάστηκε
Μη συζευγμένη χολερυθρίνη	20 mg/dl
Χοληστερόλη, ολική	500 mg/dl
Τριγλυκερίδια, ολικά (λιπίδια)	3000 mg/dl
Ηπαρίνη	3500 U/L
EDTA (σύντομη λήψη)	930 mg/dl

## 23 Αναπαραγωγιμότητα και ακρίβεια

Η μελέτη σχεδιάστηκε σύμφωνα με τις γενικές απαιτήσεις που υιοθετούνται στο πρότυπο EP05-A3 του CLSI για πολυπαραγοντικές μελέτες. Πραγματοποιήθηκε σε τρία κέντρα. Ο σχεδιασμός της μελέτης ενσωμάτωσε μέλη του πάνελ δειγμάτων που περιλάμβαναν μεταλλάξεις A, B και D σε δύο συγκεντρώσεις. Εξετάστηκαν επτά μέλη του πάνελ εις διπλούν, δύο αναλύσεις την ημέρα, για συνολικά 6 ημέρες από καθένα από τους δύο χειριστές σε τρία διαφορετικά κέντρα (3 κέντρα × 2 χειριστές × 3 παρτίδες × 2 ημέρες × 2 αναλύσεις × 2 επαναληπτικά δείγματα = 144 αποτελέσματα εξέτασης/ μέλος της ομάδας). Τα πάνελ αναπαραγωγιμότητας και ακρίβειας προετοιμάστηκαν από την Cerheid και αποτελούνται από πέντε μέλη της ομάδας όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Τα πάνελ δημιουργήθηκαν τεχνητά σε προσομοιωμένη μήτρα περιφερικού αίματος (PB) με EDTA.

**Πίνακας 7. Πάνελ αναπαραγωγιμότητας και ακρίβειας**

Μέλος του πάνελ	Στόχος	Επίπεδο ποσοστιαίας αναλογίας (PR)
1	Αρνητικό	Δ/Ι
2	Μετάλλαξη A NPM1	Μέτρια θετικό (~5%)
3	Μετάλλαξη A NPM1	Χαμηλά θετικό (~0,2%)
4	Μετάλλαξη B NPM1	Μέτρια θετικό (~5%)
5	Μετάλλαξη B NPM1	Χαμηλά θετικό (~0,2%)
6	Μετάλλαξη D NPM1	Μέτρια θετικό (~5%)
7	Μετάλλαξη D NPM1	Χαμηλά θετικό (~0,2%)

Ο αριθμός των δειγμάτων με έγκυρα αποτελέσματα για κάθε μέλος του πάνελ που αναλύθηκαν από καθένα από τους δύο χειριστές στα τρία κέντρα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8. Αναπαραγωγιμότητα και ακρίβεια: Αριθμός δειγμάτων με έγκυρα αποτελέσματα**

Μέλος του πάνελ		Κέντρο 1			Κέντρο 2			Κέντρο 3			Συνολικός αριθμός δειγμάτων
		Χειρ. 1	Χειρ. 2	Κέντρο	Χειρ. 1	Χειρ. 2	Κέντρο	Χειρ. 1	Χειρ. 2	Κέντρο	
1	Αρνητικό	24/24 <sup>a</sup>	(24/24)	(48/48) <sup>a</sup>	(24/24) <sup>b</sup>	(24/24)	(48/48) <sup>b</sup>	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)
2	LR1.3: μετ. A (~5% αναλογία)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)
3	LR2.7: μετ. A (~0,2% αναλογία)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)

Μέλος του πάνελ		Κέντρο 1			Κέντρο 2			Κέντρο 3			Συνολικός αριθμός δειγμάτων
		Χειρ. 1	Χειρ. 2	Κέντρο	Χειρ. 1	Χειρ. 2	Κέντρο	Χειρ. 1	Χειρ. 2	Κέντρο	
4	LR1.3: μετ. B (~5% αναλογία)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)
5	LR2.7: μετ. B (~0,2% αναλογία)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)
6	LR1.3: μετ. D (~5% αναλογία)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)
7	LR2.7: μετ. D (~0,2% αναλογία)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24) <sup>c</sup>	(24/24)	(48/48) <sup>c</sup>	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)

<sup>a</sup> Δύο αρνητικά δείγματα είχαν έγκυρα αλλά ανιχνεύσιμα αποτελέσματα (FP)

<sup>b</sup> Ένα αρνητικό δείγμα είχε έγκυρο αλλά ανιχνεύσιμο αποτέλεσμα (FP)

<sup>c</sup> Ένα δείγμα LR 2.7: μετ. D (~0,2% αναλογία) είχε έγκυρο αλλά μη ανιχνευμένο αποτέλεσμα (FN)

Τα ποσοτικά αποτελέσματα αναλύθηκαν με εμφολισμένη ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) με τυχαίες επιδράσεις και τον συντελεστή διακύμανσης (CV). Τα αποτελέσματα από τους υπολογισμούς ANOVA για την τυπική απόκλιση και τη διακύμανση για κάθε θετικό δείγμα παρέχονται στον Πίνακα 9. Η διακύμανση και το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης που αποδόθηκε σε κάθε συστατικό μέρος (Κέντρο/αναλυτής, χειριστής, παρτίδα, ημέρα, σειρά αναλύσεων) υποδεικνύεται ως SD και ποσοστιαία συνεισφορά κάθε συστατικού μέρους.

**Πίνακας 9. Αποτελέσματα από τον συντελεστή διακύμανσης (CV): Ποσοστιαία αναλογία (PR)**

Μέλος του πάνελ	N	Μέσο	Κέντρο		Χειρ.		Παρτίδα		Ημέρα		Σειρά αναλύσεων		Εντός του προσδιορισμού		Σύνολο	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1.3: μετ. A (~5% αναλογία)	144	4,3%	0,00	6,14	0,00	0,00	0,00	4,29	0,00	8,91	0,00	4,36	0,01	17,83	0,01	21,74
LR2.7: μετ. A (~0,2% αναλογία)	144	0,2%	0,00	0,00	0,00	12,43	0,00	0,00	0,00	23,71	0,00	0,00	0,00	74,56	0,00	79,22
LR1.3: μετ. B (~5% αναλογία)	144	5%	0,00	8,24	0,00	0,00	0,01	11,50	0,00	7,19	0,00	0,00	0,01	20,88	0,01	26,23
LR2.7: μετ. B (~0,2% αναλογία)	144	0,2%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	19,28	0,00	20,68
LR1.3: μετ. D (~5% αναλογία)	144	4,2%	0,00	5,15	0,00	0,00	0,01	12,91	0,00	8,78	0,00	0,00	0,01	18,30	0,01	24,60
LR2.7: μετ. D (~0,2% αναλογία)	143 <sup>a</sup>	0,2%	0,00	10,86	0,00	0,00	0,00	12,91	0,00	6,77	0,00	0,00	0,00	22,83	0,00	29,18

<sup>a</sup> Ένα δείγμα δεν ανιχνεύτηκε από το Xpert NPM1 και αποκλείστηκε από την ανάλυση επειδή δεν υπήρχε ποσοτική μέτρηση.

Το ποσοστό του συνολικού συντελεστή διακύμανσης (CV) της ποσοστιαίας αναλογίας που ανέφερε ποσοτικές τιμές για τα μετρίως θετικά δείγματα LR1.3: μετ. A, μετ. B και μετ. D (~5% αναλογία) κυμαίνονταν από 21,74 έως 26,23 και για τα χαμηλά θετικά δείγματα LR2.7: μετ. A, μετ. B και μετ. D (~0,2% αναλογία) κυμαίνονταν από 20,68 έως 79,22.

## 24 Βιβλιογραφία

1. Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: A concise review. *J Clin Med*. 2016; 5(3). doi:10.3390/jcm5030033
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373(12): 1136-1152. doi:10.1056/NEJMra1406184
3. Diagnostic Molecular Pathology. A Guide to Applied Molecular Testing. <https://www.medic4arab.com/2017/01/diagnostic-molecular-pathology-guide-to.html>. Προσπελάστηκε στις 16 Σεπτεμβρίου 2020.
4. Kunchala P, Kuravi S, Jensen R, McGuirk J, Balusu R. When the good go bad: Mutant NPM1 in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2018; 32(3): 167-183. doi:10.1016/j.blre.2017.11.001
5. Heath EM, Chan SM, Minden MD, Murphy T, Shlush LI, Schimmer AD. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia*. 2017; 31(4): 798-807. doi:10.1038/leu.2017.30
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (ανατρέξτε στην πιο πρόσφατη έκδοση). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (ανατρέξτε στην πιο πρόσφατη έκδοση).
8. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
9. CLSI EP06-A:2003 Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach, 1st Edition
10. CLSI EP17-A2:2012 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures, 2nd Edition
11. CLSI EP07-ED3:2018 Interference Testing in Clinical Chemistry, 3rd Edition
12. CLSI EP05-A3:2014 Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition

## 25 Θέσεις κεντρικών γραφείων της Cepheid

### Κεντρικά γραφεία της εταιρείας

Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
USA

Αρ. τηλεφώνου: + 1 408 541 4191  
Αρ. φαξ: + 1 408 541 4192  
www.cepheid.com

### Κεντρικά γραφεία της Ευρώπης

Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
France

Αρ. τηλεφώνου: + 33 563 825 300  
Αρ. φαξ: + 33 563 825 301  
www.cepheidinternational.com

## 26 Τεχνική βοήθεια

Προτού επικοινωνήσετε με το τμήμα τεχνικής υποστήριξης της Cepheid, συλλέξτε τις παρακάτω πληροφορίες:

- Όνομα προϊόντος
- Αριθμός παρτίδας
- Αριθμός σειράς του αναλυτή
- Μηνύματα σφαλμάτων (εάν υπάρχουν)
- Έκδοση λογισμικού και, εάν είναι διαθέσιμο, αριθμός ετικέτας σέρβις του υπολογιστή

### Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής





















Τηλέφωνο: + 1 888 838 3222  
Email: techsupport@cepheid.com

### Γαλλία

Τηλέφωνο: + 33 563 825 319  
Email: support@cepheideurope.com

Πληροφορίες επικοινωνίας για όλα τα γραφεία τεχνικής υποστήριξης της Cepheid διατίθενται στην ιστοσελίδα μας:  
www.cepheid.com/en\_US/support/contact-us.

## 27 Πίνακας συμβόλων

Σύμβολο	Σημασία
	Αριθμός καταλόγου
	Σήμανση CE – Ευρωπαϊκή Συμμόρφωση
	<i>In vitro</i> διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν
	Κωδικός παρτίδας
	Μην επαναχρησιμοποιείτε
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης
	Κατασκευαστής
	Χώρα κατασκευής
	Περιέχει επαρκή ποσότητα για <i>n</i> εξετάσεις
	Μάρτυρας
	Ημερομηνία λήξης
	Περιορισμός θερμοκρασίας
	Βιολογικοί κίνδυνοι
	Προσοχή
	Εύφλεκτα υγρά
	Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και σε όργανα
	Προειδοποίηση
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα
	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ελβετία
	Εισαγωγέας



Cepheid  
904 Caribbean Drive  
Sunnyvale, CA 94089  
Η.Π.Α.  
Τηλέφωνο: + 1 408 541 4191  
Αρ. φαξ: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS  
Vira Solelh  
81470 Maurens-Scopont  
Γαλλία  
Τηλέφωνο: + 33 563 825 300  
Αρ. φαξ: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH  
Zürcherstrasse 66  
Postfach 124, Thalwil  
CH-8800  
Switzerland



## 28 Ιστορικό αναθεωρήσεων

Ενότητα	Περιγραφή της αλλαγής
23	Διόρθωση λάθους στην ενότητα «Αναπαραγωγιμότητα και ακρίβεια».