

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Upute za upotrebu

IVD CE

Izjave o zaštitnom znaku, patentima i vlasničkim pravima

Cepheid[®], logotip Cepheid, GeneXpert[®] i Xpert[®] zaštitni su znakovi društva Cepheid, registriranog u SAD-u i drugim državama.

Svi ostali zaštitni znakovi vlasništvo su svojih odnosnih vlasnika.

KUPNJOM OVOG PROIZVODA KUPCU SE DODJELJUJE NEPRENOSIVO PRAVO NA NJEGOVU UPOTREBU U SKLADU S OVIM UPUTAMA ZA UPOTREBU. NIKAKVA SE DRUGA PRAVA NE DODJELJUJU IZRIČITO, IMPLICITNO ILI PREKLUZIJOM. NADALJE, KUPNJOM OVOG PROIZVODA NE DODJELJUJU SE NIKAKVA PRAVA NA PREPRODAJU.

© 2017-2023 Cepheid.

Pogledajte Povijest revizija, za opis promjena.

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

In vitro dijagnostički medicinski proizvod

1 Zaštićeni naziv

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Namjena

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 polu-kvantitativni je test koji se temelji na lančanoj reakciji polimeraze s kvalitativnim graničnim vrijednostima za receptor estrogena (*ESR1*), receptor progesterona (*PGR*), receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (*ERBB2/HER2*) i mRNK-ove proliferacijskog markera Ki-67 (*MKi67*) izolirane iz tkiva invazivnog raka dojke fiksiranog formalinom i uklopljenog u parafin (FFPE). RNK je ekstrahiran iz područja obogaćenog tumorom na mikroskopskom presjeku tkiva koji je odredio patolog. Test je namijenjen upotrebi zajedno s drugim kliničkim i laboratorijskim podacima da bi se razvrstala tkiva raka dojke prema njihovom statusu hormonskog receptora, statusu receptora HER2 i statusu proliferacijskog markera. Test je namijenjen upotrebi sa sustavom GeneXpert[®], koji uključuje izolaciju RNK iz FFPE tkiva, kao i amplifikaciju i otkrivanje ciljnih sekvenci u ulošku.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 nije predviđen kao:

- Predskazivač ozbiljnosti bolesti
- Samostalni uređaj za dijagnostičko testiranje raka dojke
- Prognostičar ponovnog javljanja bolesti

Indikacije za upotrebu: Test je namijenjen upotrebi za procjenu razina mRNK u genima *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67* u tkivima invazivnog raka dojke dobivenima od bolesnika i pripremljenima kao FFPE uzorci te kao pomoć u kliničkoj procjeni zajedno s drugim laboratorijskim podacima.

4 Sažetak i objašnjenje

Rak dojke jedan je od najčešćih vrsta raka kod žena širom svijeta, s otprilike 1,7 milijuna novih slučajeva raka dojke svake godine.¹ U Europi svake se godine dijagnosticira otprilike 494 000 novih slučajeva, a 143 000 bolesnica umre od te bolesti. U SAD-u je otprilike 200 000 novih slučajeva invazivnog raka dojke dijagnosticirano od 2015..² Rak dojke najčešći je uzrok smrtnosti od raka među ženama u zemljama u razvoju te drugi najčešći uzrok smrtnosti od raka (nakon raka pluća) među ženama u razvijenim zemljama.²

Rak dojke najčešće je dijagnosticirani rak kod žena i vodeći uzrok smrti uslijed raka.¹ Smrtnost od raka dojke smanjila se za 34 posto od 1990. godine, većinom zahvaljujući poboljšanju liječenja i ranom otkrivanju.³ Mjerenja ekspresije proteina ER i PR prognoziraju ishod raka dojke i predviđaju reakciju na tamoksifen te ostale hormonalne terapije.^{4,5,6,7} Prekomjerna ekspresija gena HER2 daje nepovoljnu prognozu kod žena s rakom dojke; no, još važnije, prekomjernom ekspresijom proteina HER2 (ERBB2) ili amplifikacijom gena HER2 predviđa se reakcija na trastuzumab ili druge terapije koje djeluju ciljano na HER2.⁸ Proliferacijski marker Ki-67 (MKi67) naširoko je proučavan u retrospektivnim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike koji boluju od raka dojke⁹ i smatra se važnim pokazateljem potrebe za kemoterapijom.¹⁰ Meta-analize su pokazale da se povezuje s lošijim ishodima preživljavanja u ranoj fazi raka dojke.¹¹ S obzirom na važnost tih markera

u odabiru učinkovitog režima liječenja bolesnika s rakom dojke, smjernice za liječenje Europskog društva za medicinsku onkologiju (ESMO) preporučuju testiranje svih primarnih karcinoma dojke na ER, PR, HER2 (ERBB2) i Ki67 u trenutku dijagnoze.¹²

Imunohistokemija (IHC) se obično koristi za mjerenje ekspresije proteina ER, PR, HER2 i Ki67. Kod ekspresije proteina HER2, IHC je obično prvi test koji se provodi, a rezultati se prikazuju na ljestvici od 0 do 3+. Ako je rezultat za ekspresiju proteina HER2 dvosmislen (2+), uzorak se reflektira na test in situ hibridizacije (ISH) proteina HER2, kao što je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) ili kromogena in situ hibridizacija (CISH) koja traži amplifikaciju gena HER2.¹³ Za testove IHC i ISH prikazan je visok stupanj varijabilnosti rezultata u usporedbi u više laboratorija, većinom zbog razlika u protutijelima korištenima za IHC kao i zbog subjektivnosti metoda tumačenja.¹⁴

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 je in vitro dijagnostički test koji se koristi za određivanje razina ekspresije mRNA u proteinima *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67* izoliranim iz FFPE uzoraka tkiva invazivnog raka dojke.

Test se provodi u autonomnom ulošku nakon kratkog koraka pripreme lizata uzorka izvan instrumenta, za što je potrebno manje od 15 minuta aktivnog djelovanja uz ukupno vrijeme obrade kraće od dva sata.

5 Načelo postupka

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 test je lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (PCR) za otkrivanje mRNA u genima *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67* izoliranim iz invazivnog tkiva dojke fiksiranog formalinom i uklopljenog u parafin (FFPE). Test se provodi na sustavima instrumenta Cepheid GeneXpert. Sustavi instrumenta GeneXpert automatiziraju i integriraju pročišćavanje uzorka, amplifikaciju nukleinske kiseline te otkrivanje ciljne sekvence u jednostavnim ili složenim uzorcima pomoću lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (RT-PCR). Sustavi se sastoje od instrumenta, čitača crtičnih kodova, računala i unaprijed instaliranog softvera za izvođenje testova i pregled rezultata. Sa sustavima je potrebno upotrebljavati jednokratne uloške GeneXpert koji primaju RT-PCR reagense i provode postupak RT-PCR. Čitav opis sustava potražite u dogovarajućem Korisničkom priručniku za sustav instrumenta GeneXpert.

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 uključuje reagense za istovremeno otkrivanje gena *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*, citoplazmatski referentni gen proteina 1 koji djeluje u interakciji s genom *FMR1* (*CYFIP1*), unutarnju kontrolu reakcije RT-PCR (CIC) i unutarnju kontrolu provjere sonde (PCC). Referentni gen potvrđuje prikladnost uzorka i upotrebljava se za normalizaciju razina ekspresije mRNA za gene *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67*. Unutarnja kontrola postupka RT-PCR (CIC) upotrebljava se za potvrdu da je reakcija RT-PCR protekla ispravno. PCC provjerava rehidraciju kuglice s reagensom, napunjenost epruvete za RT-PCR, cjelovitost sonde i stabilnost boje u ulošku. Test upotrebljava ukupno šest različitih fluorescentnih kanala za otkrivanje cilja ili kontrole/reference s vlastitim parametrima graničnih vrijednosti za valjanost cilja/kontrole/reference.

FFPE uzorke prvo treba obraditi kompletom za FFPE lizu Xpert® pripremom presjeka tkiva debljine 4 – 5 µm (mikron) u kojem je FFPE tkivo prvo makrosecirano, prema potrebi, da bi se obogatilo područje invazivnog tumora, a zatim je sastrugano i postavljeno u epruvetu zajedno s preporučenim volumenima reagensa za FFPE lizu i proteinaze K. Otopina se zatim inkubira u bloku za zagrijavanje na 80 °C u trajanju od 30 minuta. Etanol se zatim miješa s uzorkom, a preporučeni volumen pripremljenog lizata uzorka zatim se dodaje izravno u uložak testa. Uložak za testiranje umeće se u modul sustava instrumenta GeneXpert koji provodi posve automatizirano i potpuno integrirano pročišćavanje, amplifikaciju i otkrivanje nukleinske kiseline u stvarnom vremenu. Svi potrebni reagensi za objedinjenu pripremu uzorka i analizu RT-PCR unaprijed su postavljeni u uložak. Nukleinske kiseline u lizatu skupljaju se na filtru, ispiru se i eluiraju u ultrazvučnoj kupelji. Pročišćena nukleinska kiselina miješa se sa suhim RT-PCR reagensima, a otopina se prenosi u reakcijsku epruvetu radi postupka RT-PCR i otkrivanja. Vrijeme potrebno za dobivanje rezultata u instrumentu GeneXpert iznosi otprilike 75 minuta.

Granične vrijednosti otkrivanja koje test Xpert Breast Cancer STRAT4 upotrebljava u svakom fluorescentnom kanalu utvrđene su kako bi se maksimalno uvećalo pozitivno, negativno i sveukupno postotno slaganje u usporedbi s rezultatima referentnog laboratorija za testove IHC ili IHC/FISH za svaki cilj. IHC za ER, PR, Ki67 i HER2, kao i FISH za HER2 obrađeni su i postigli su rezultate u skladu s uputama u uputama za upotrebu. Tumačenje rezultata za dovršeno je u skladu sa smjernicama Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO)/Udruge američkih patologa (CAP) 2013.¹⁵ Tumori su razvrstani kao pozitivni na ER ili PR IHC kad je ≥ 1 % stanica invazivnog tumora pokazivalo jasno nuklearno bojenje, bez obzira na njegov intenzitet. Ekspresija za HER2 procijenjena je kompletom HercepTest (IHC) (Dako) i postigla je rezultate 0, 1+, 2+ ili 3+. Tumori koji su postigli rezultat 2+ reflektirani su na HER2 FISH pomoću kompleta sonde za DNK gena HER2 PathVysion (Vysis-Abbott, Chicago, IL). Slučajevi su smatrani HER2-pozitivnima ako su imali rezultat 3+ prema IHC-u i/ili ako su amplificirani testom FISH (koji se određuje kao HER2:CEP17 (omjer $\geq 2,0$) i/ili prosječnim brojem HER2 kopija $\geq 6,0$ signala/stanica prema Ažuriranju smjernica kliničkih praksi Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO)/Udruge američkih patologa (CAP) iz 2013. za testiranje na HER2 kod raka dojke.¹⁵ Kod proteina Ki67, tumori su razvrstani kao pozitivni (visoko) kad je ≥ 20 % stanica invazivnog tumora pokazalo jasno nuklearno bojenje, bez obzira na njegov intenzitet.

U slučaju kontrole referentnog gena i unutarnje kontrole postupka RT-PCR, granične vrijednosti otkrivanja određuju raspone PRC vrijednosti minimalnog i maksimalnog praga ciklusa (Ct) koje određuju važeći rezultat, odgovarajuću ulaznu količinu uzorka i nepostojanje inhibicije PCR-a. U slučaju ciljeva ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67, granične vrijednosti otkrivanja određuju se vrijednostima praga delta ciklusa (dCt) (Ct referentnog gena minus Ct ciljnog gena) koje određuju POZITIVNE u odnosu na NEGATIVNE rezultate za zadani cilj u kanalu.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Isporučeni materijal

Komplet Xpert Breast Cancer STRAT4 sadrži dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka kontrole kvalitete ili FFPE lizata pripremljenih pomoću kompleta Xpert FFPE Lysis Kit (kataloški br. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Komplet Xpert Breast Cancer STRAT4 sadrži sljedeće stavke:

Ulošci Xpert Breast Cancer STRAT4 s ugrađenim reakcijskim epruvetama	10
<ul style="list-style-type: none"> • Kuglicu 1, 2 i 3 (osušene zamrzavanjem) • Reagens za ispiranje, • Reagens za eluiranje, 	<ul style="list-style-type: none"> 1 po ulošku 1,0 ml po ulošku 2,0 ml po ulošku
CD	1 po kompletu
<ul style="list-style-type: none"> • Datoteku definicije analize (ADF) • Upute za upotrebu • Datoteke za izvješće ONCore 	

Bilješka Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na stranici www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com pod karticom **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Bilješka Goveđi serumski albumin (BSA) u kuglicama u ovom proizvodu proizveden je isključivo od goveđe plazme koja potječe iz Sjedinjenih Država. Životinje nisu hranjene proteinima preživača ili nekih drugih životinja; životinje su podvrgnute testiranju prije i nakon smrti. Tijekom obrade nije bilo miješanja materijala s drugim životinjskim materijalima.

7 Čuvanje i rukovanje

- Čuvajte sadržaj kompleta Xpert Breast Cancer STRAT4 na temperaturi od 2 – 28 °C.
- Ne otvarajte poklopac uloška dok niste spremni provesti testiranje.
- Upotrijebite uložak u roku od 30 minuta nakon otvaranja poklopca.
- Nemojte upotrebljavati uložak na kojemu je došlo do curenja.

8 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- Komplet za FFPE lizu Xpert (kataloški br. GXFFPE-LYSIS-CE-10) za pripremu FFPE lizata. Taj komplet sastoji se od reagensa za FFPE lizu, proteinaze K (PK), epruveta od 1,5 ml i bočica od 5 ml.
- Vrtložna miješalica.
- Pipete i vrhovi pipeta s filtrom za aerosol prikladni za pipetu od 600 ul i 520 µl.
- Računalo sa zakonom zaštićenim softverom GeneXpert verzije 4.7b ili noviji ili Xpertise verzije 6.4b ili noviji, čitač crtičnih kodova i odgovarajući Korisnički priručnik sustava instrumenta GeneXpert.
- Pisač: Ako je potreban pisač, obratite se Tehničkoj podršci društva Cepheid da biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.

9 Upozorenja i mjere opreza

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Sa svim biološkim uzorcima treba postupati kao da mogu prenijeti uzročnike zaraznih bolesti. Sa svim ljudskim uzorcima treba postupati primjenjujući standardne mjere opreza. Smjernice za rukovanje uzorcima mogu se dobiti od Svjetske zdravstvene organizacije ili Centara za kontrolu i prevenciju bolesti u SAD-u.
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Karakteristike učinkovitosti ovog testa utvrđene su samo s vrstama uzoraka navedenima u Odjeljak 3. Nije procijenjena učinkovitost ovog testa s drugim vrstama uzoraka ili uzorcima.
- FFPE tkivo mora se obraditi kompletom za FFPE lizu Xpert (kataloški br. GXFFPE-LYSIS-CE-10).
- Nepotpuno uklanjanje (struganje) područja tumora sa stalca za pripremu FFPE lizata može rezultirati nedovoljnom količinom materijala za test, a time i do višeg postotka neodređenih/nevažjećih rezultata testom Xpert Breast Cancer STRAT4 nego što je očekivano.
- Nemojte otvarati poklopac uložka Xpert Breast Cancer STRAT4 osim radi dodavanja pripremljenog FFPE lizata.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji vam je ispao nakon što ste ga izvadili iz pakiranja.
- Nemojte tresti uložak. Ako protresete uložak nakon otvaranja poklopca uložka ili vam ispadne, možete dobiti nevažće rezultate.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.
- Svaki uložak za jednokratnu upotrebu Xpert Breast Cancer STRAT4 koristi se za obradu jednog testa. Nemojte višekratno upotrebljavati upotrijebljene uloške.
- Nemojte upotrebljavati uložak ako djeluje mokro ili ako vam se čini da je brtva na poklopcu potrgana.
- Nemojte stavljati ID naljepnicu uzorka na poklopac uložka ili na naljepnicu s crtičnim kodom.
- Preporučuje se dobra laboratorijska praksa, uključujući promjenu rukavica između rukovanja uzorcima bolesnika, radi izbjegavanja kontaminacije uzoraka ili reagensa.
- Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa posavjetujte se s osobljem za upravljanje otpadom u svojoj ustanovi. Provjerite državne, regionalne i lokalne propise jer se oni mogu razlikovati od nacionalnih odredbi o odlaganju. Materijal može pokazivati značajke opasnog otpada koji zahtijeva posebne postupke za odlaganje. Ustanove trebaju provjeriti zahtjeve za odlaganje opasnog otpada u svojoj zemlji.

10 Kemijske opasnosti^{16,17}

Prema Globalno usklađenom sustavu razvrstavanja i označavanja kemikalija (GHS) ovaj se materijal ne smatra opasnim.

11 Prikupljanje, transport i čuvanje uzoraka

- Upotrebljavati samo s FFPE uzorcima obrađenima pomoću kompleta Xpert FFPE Lysis Kit (kataloški br. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Slijedite smjernice Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO) ASCO/Udruge američkih patologa (CAP)¹⁵ za pripremu FFPE tkiva.
- Lizat FFPE treba pripremiti iz bloka FFPE tumora s najširim područjem aktivnog karcinoma dojke (najmanje 30 % celularnosti tumora) te je, prema potrebi, prije testiranja testom Xpert Breast Cancer STRAT4 potrebno provesti ručnu makrosekciju. Kod uzoraka tumora manjih od 10 mm² s manje od 30 % tumora možda će biti potrebna upotreba postupka s koncentriranim lizatom ili više od jednog presjeka od 4-5 µm da bi se dobili važeći rezultati.
- FFPE lizat treba prevesti u laboratorij na temperaturi od 2 – 8 °C.
- FFPE lizat stabilan je do tjedan dana na temperaturi od 2 – 8 °C ili četiri tjedna na temperaturi ≤ -20 °C prije testiranja testom Xpert Breast Cancer STRAT4. Kod dugotrajnog čuvanja pohranite ga na – 80 °C. Ne preporučuje se više od jednog ciklusa zamrzavanja – odleđivanja. Prilikom odleđivanja odleđite FFPE lizat na sobnu temperaturu i promiješajte ga u vrtložnoj miješalici 15 sekundi prije upotrebe.

12 Postupak

Važno Upotreba uložka Xpert Breast Cancer STRAT4 zahtijeva pripremu lizata pomoću kompleta za FFPE lizu Xpert (kataloški br. GXFFPE-LYSIS-CE-10).

Važno Pokrenite test u roku od 30 minuta nakon dodavanja pripremljenog uzorka u uložak.

12.1 Priprema FFPE lizata

Pripremite FFPE lizat prema uputama za upotrebu u kompletu za FFPE lizu.

12.2 Priprema uloška

1. Izvadite uložak iz kartonskog pakiranja.
2. Prije upotrebe promiješajte pripremljen FFPE lizat u vrtložnoj miješalici 15 sekundi.
3. Otvorite poklopac uloška.
4. Pomoću pipete prenesite 520 µl FFPE lizata u komoru za uzorak na ulošku. (Napomena: može biti prisutna mala količina taloga koja ne utječe na učinkovitost testa).

Sačuvajte preostali FFPE lizat na 2 – 8 °C ili ≤ –20 °C za slučaj ponovnog testiranja.



Slika 1. Uložak Xpert Breast Cancer STRAT4 (pogled odozgo)

5. Zatvorite poklopac uloška. Pobrinite se da poklopac dobro škljocne na svoje mjesto.

12.3 Pokretanje testa

Važno Prije pokretanja testa pobrinite se da je u softver uvezena datoteka definicije analize (ADF) Xpert Breast Cancer STRAT4.

Ovaj odjeljak navodi zadane korake za rad sa sustavom GeneXpert. Detaljne upute potražite u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Infinity*, ovisno o instrumentu koji se upotrebljava.

Bilješka Koraci koje je potrebno slijediti mogu se razlikovati ako je administrator sustava promijenio zadani tijek rada sustava.

1. Uključite instrument GeneXpert:
 - Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Dx, prvo uključite instrument GeneXpert Dx, a zatim uključite računalo. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu softvera GeneXpert Dx na radnoj površini sustava Windows®.
 - ili
 - Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Infinity, uključite ga. Softver Xpertise pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu za softver Xpertise na radnoj površini sustava Windows.
2. Prijavite se u softver sustava instrumenta GeneXpert svojim korisničkim imenom i lozinkom. U prozoru sustava GeneXpert kliknite na **Izradi test (Create Test)** (GeneXpert Dx) ili kliknite na **Nalozi (Orders)** i **Izdaj nalog za test (Order Test)** (Infinity). Otvara se prozor Izradi test (Create Test).
3. Očitajte ili upišite ID uzorka. Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. ID uzorka povezan je s rezultatom testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (View Results) te u svim izvješćima. Pojavljuje se dijaloški okvir Očitajte uložak (Scan Cartridge).
4. Očitajte crtični kod na ulošku Xpert Breast Cancer STRAT4. Pojavljuje se prozor Izradi test (Create Test). Pomoću informacija na crtičnom kodu softver će automatski ispuniti okvire za sljedeća polja: Odaberi test (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj uloška (Cartridge SN).

5. Kliknite na **Pokreni test (Start Test)** (GeneXpert Dx) ili **Pošalji (Submit)** (Infinity). Prema potrebi, unesite svoju lozinku.
6. Za instrument GeneXpert Dx:
 - a) Otvorite vrata modula instrumenta dok trepti zeleno svjetlo i postavite uložak.
 - b) Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kad test završi, svjetlo se isključuje.
 - c) Prije nego što otvorite vrata modula, pričekajte da sustav otključa vrata. Izvadite uložak.
 - d) Odložite iskorištene uloške u odgovarajuće spremnike za otpad uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove. Proučite Odjeljak 9.

ili

Za sustav GeneXpert Infinity stavite uložak na pokretnu traku. Uložak će se automatski napuniti, test će se pokrenuti, a iskorišteni uložak premjestiti u spremnik za otpad.

13 Prikaz i ispis rezultata

Ovaj odsječak navodi osnovne korake za prikaz i ispis rezultata. Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity*, ovisno o instrumentu koji se upotrebljava.

1. Kliknite **ikonu Prikaz rezultata (View Results)** za prikaz rezultata.
2. Nakon završetka testa kliknite gumb **Izvešće (Report)** na zaslonu Prikaz rezultata (View Results) za prikaz i/ili izradu PDF datoteke s izvješćem.

Bilješka

Ako upotrebljavate softver ONCore za izradu izvješća, proučite *Korisnički vodič softvera GeneXpert ONCore Software* na CD-u s *Korisničkim vodičem za ONCore* za upute o tome kako izraditi izvješće. Proučite i upute za izvješće ONCore na CD-u Xpert Breast Cancer STRAT4 CD za upute o tome kako protumačiti izvješće ONCore za test Xpert Breast Cancer STRAT4.

14 Kontrola kvalitete

Svaki test sadrži kontrolu referentnog gena (*CYFIP1*) i kontrolu provjere sonde (PCC).

- **Kontrola gena *CYFIP1***: Taj se referentni gen upotrebljava za normalizaciju razina ekspresije gena *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67*. Ujedno služi kao kontrola prikladnosti uzorka (SAC) kojom se osigurava da uzorak sadrži dovoljno RNK. Za važeći rezultat testa potreban je minimalni signal gena *CYFIP1*. Signal gena *CYFIP1* ispod minimalne količine ili negativan signal ukazuje da uzorak ne sadrži dovoljno RNK.
- **Zamjena za *CYFIP1***: To je dvostruka kontrola za *CYFIP1* koja se upotrebljava u algoritmu kad je prag delta ciklusa (dCt) za PGR ili *MKi67* ispod postavke granične vrijednosti testa. Za te je ciljeve potreban dodatni minimalni zamjenski signal za *CYFIP1* da bi se osigurao važeći rezultat testa.
- **Kontrola provjere sonde (PCC)**: Prije početka reakcije PCR sustav instrumenta GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sondi s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. PCC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvatanje.
- **Vanjske kontrole (nisu priložene)**: Vanjske kontrole trebaju se upotrebljavati u skladu sa zahtjevima lokalnih, državnih i saveznih organizacija za akreditaciju, prema potrebi.

15 Tumačenje rezultata

Sustav instrumenta GeneXpert automatski tumači rezultate na temelju izmjerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračun te se ti rezultati prikazuju u prozoru Prikaz rezultata (View Results) na karticama Rezultati testa (Test Results) i Rezultat analita (Analyte Result). Rezultat testa (Test Result) i rezultati analita (Analyte Results) prikazani su i u izvješću o testu. Svi mogući rezultati prikazani su u Tablica 1 i Tablica 2.

Tablica 1. Svi mogući rezultati testa Xpert Breast Cancer STRAT4

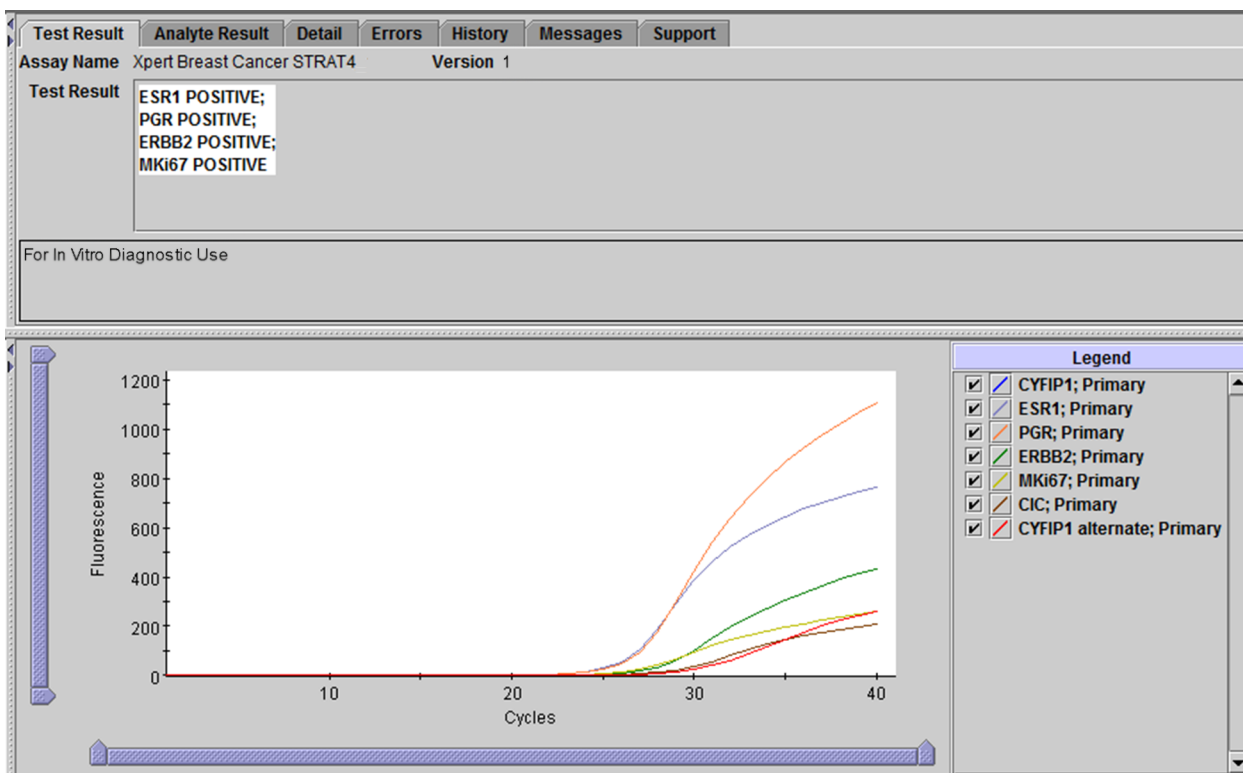
Prikazani rezultat	CYFIP1	Zamjena za CYFIP1	CIC
<i>ESR1</i> POZITIVAN (POSITIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ ili NEG	POZ ili NEG
<i>ESR1</i> NEGATIVAN (NEGATIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ ili NEG	POZ ili NEG
<i>PGR</i> POZITIVAN (POSITIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ ili NEG	POZ ili NEG
<i>PGR</i> NEGATIVAN (NEGATIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ	POZ ili NEG
<i>ERBB2</i> POZITIVAN (POSITIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ ili NEG	POZ ili NEG
<i>ERBB2</i> NEGATIVAN (NEGATIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ ili NEG	POZ ili NEG
<i>MKi67</i> POZITIVAN (POSITIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ ili NEG	POZ ili NEG
<i>MKi67</i> NEGATIVAN (NEGATIVE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ	POZ ili NEG
<i>PGR</i> NEODREĐEN (INDETERMINATE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	NEG	POZ ili NEG
<i>MKi67</i> NEODREĐEN (INDETERMINATE)	ZADOVOLJAVA (PASS)	NEG	POZ ili NEG
PONOVITE TEST (REPEAT TEST)	ZADOVOLJAVA (PASS)	POZ ili NEG	NEG
NEVAŽEĆI (INVALID)	NEUSPJEŠAN (FAIL)	NEG	POZ ili NEG
POGREŠKA (ERROR)	NEMA REZULTATA (NO RESULT)	NEMA REZULTATA (NO RESULT)	NEMA REZULTATA (NO RESULT)
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	NEMA REZULTATA (NO RESULT)	NEMA REZULTATA (NO RESULT)	NEMA REZULTATA (NO RESULT)

Tablica 2. Reprezentativni rezultati i tumačenje testa Xpert Breast Cancer STRAT4

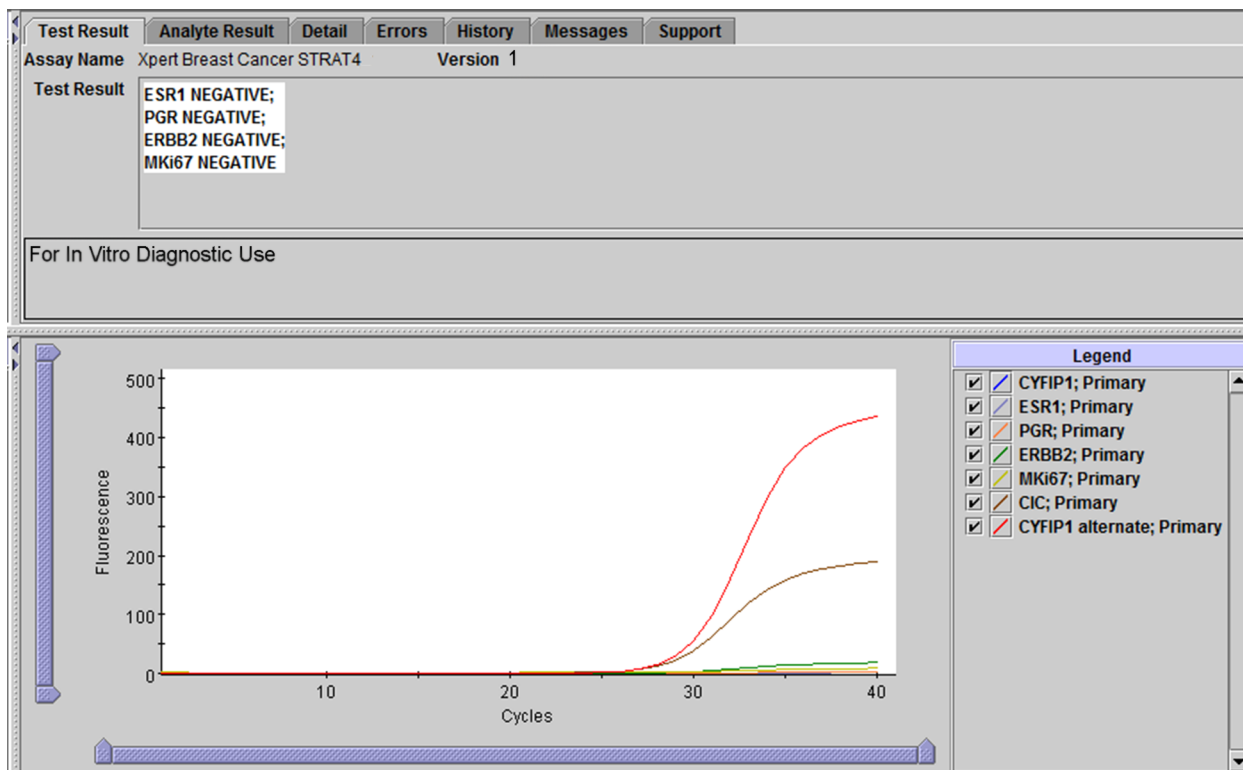
Rezultat	Tumačenje
<p>ESR1 POZITIVAN (POSITIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>ESR1</i> preizražen je i ima prag delta ciklusa (dCt) iznad postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>PGR POZITIVAN (POSITIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>PGR</i> preizražen je i ima prag delta ciklusa (dCt) iznad postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>ERBB2 POZITIVAN (POSITIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>ERBB2</i> preizražen je i ima prag delta ciklusa (dCt) iznad postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>MKi67 POZITIVAN (POSITIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>MKi67</i> preizražen je i ima prag delta ciklusa (dCt) iznad postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>ESR1 NEGATIVAN (NEGATIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>ESR1</i> nije preizražen i ima prag delta ciklusa (dCt) ispod postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>PGR NEGATIVAN (NEGATIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>PGR</i> nije preizražen i ima prag delta ciklusa (dCt) ispod postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Zamjena za <i>CYFIP1</i> – POZ (POS); <i>CYFIP1</i> ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.

Rezultat	Tumačenje
<p>ERBB2 NEGATIVAN (NEGATIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>ERBB2</i> nije preizražen i ima prag delta ciklusa (dCt) ispod postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>MKi67 NEGATIVAN (NEGATIVE)</p> <p>Pogledajte Slika 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transkript mRNK za <i>MKi67</i> nije preizražen i ima prag delta ciklusa (dCt) ispod postavke granične vrijednosti. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Zamjena za <i>CYFIP1</i> – POZ (POS); <i>CYFIP1</i> ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>PGR neodređen (Indeterminate)</p> <p>Pogledajte Slika 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Razina ekspresije mRNK za <i>PGR</i> ne može se odrediti jer uzorak ne sadrži dovoljno materijala. Ponovite test upotrebom koncentriranijeg lizata. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Zamjena za <i>CYFIP1</i> – NEG; prag ciklusa (Ct) za <i>CYFIP1</i> nije bio unutar valjanog raspona ili je krajnja točka bila ispod postavke praga koja je potrebna za određivanje statusa PGR-a. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>MKi67 neodređen (Indeterminate)</p> <p>Pogledajte Slika 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Razina ekspresije mRNK za <i>MKi67</i> ne može se odrediti jer uzorak ne sadrži dovoljno materijala. Ponovite test upotrebom koncentriranijeg lizata. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Zamjena za <i>CYFIP1</i> – NEG; prag ciklusa (Ct) za <i>CYFIP1</i> nije bio unutar valjanog raspona ili je krajnja točka bila ispod postavke praga koja je potrebna za određivanje statusa za <i>MKi67</i>. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
<p>PONOVITE TEST (REPEAT TEST)</p> <p>Pogledajte Slika 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ne mogu se odrediti razine ekspresije mRNK za <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i>. Ponovite test upotrebom alikvota sačuvanog lizata FFPE uzorka. • <i>CYFIP1</i> – ZADOVOLJAVA (PASS); transkript mRNK za <i>CYFIP1</i> otkriven je i ima prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • Zamjena za <i>CYFIP1</i> – POZ/NEG (POS/NEG); otkriven je transkript mRNK za <i>CYFIP1</i>. Transkript može ili ne mora imati prag ciklusa (Ct) unutar valjanog raspona te krajnju točku iznad postavke praga. • CIC – NEG; unutarnja kontrola ima prag ciklusa (Ct) izvan valjanog raspona. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.

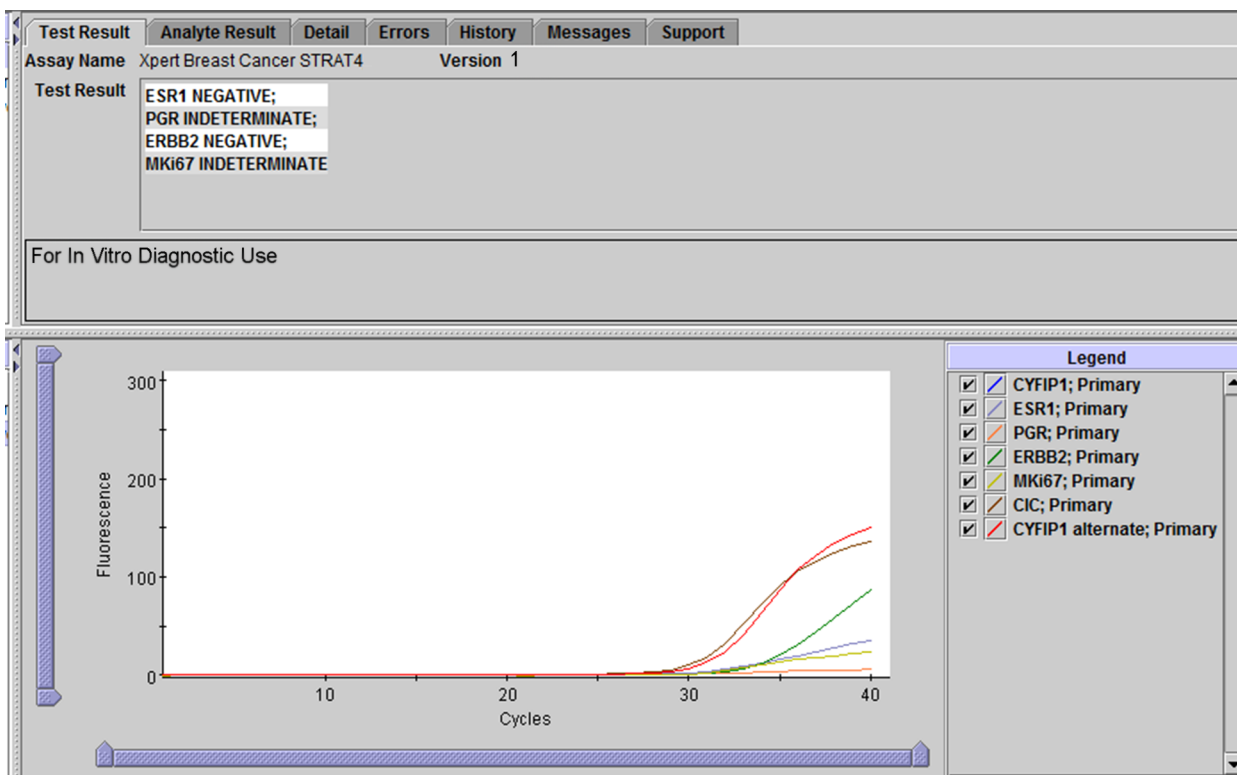
Rezultat	Tumačenje
NEVAŽEĆI (INVALID)	<ul style="list-style-type: none"> • NEVAŽEĆI (INVALID) – razine ekspresije mRNK za <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> ne mogu se odrediti jer uzorak ne sadrži dovoljno materijala. Ponovite test upotrebom koncentriranijeg lizata. • <i>CYFIP1</i> – NEUSPJEŠAN (FAIL); prag ciklusa (Ct) za <i>CYFIP1</i> nije bio unutar valjanog raspona ili je krajnja točka bila ispod postavke praga. • Zamjena za <i>CYFIP1</i> – NEG; prag ciklusa (Ct) za <i>CYFIP1</i> nije bio unutar valjanog raspona ili je krajnja točka bila ispod postavke praga. • Provjera sonde — ZADOVOLJAVA (PASS); svi su rezultati provjere sonde zadovoljili.
POGREŠKA (ERROR)	<ul style="list-style-type: none"> • Ne mogu se odrediti razine ekspresije mRNK za <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i>. Ponovite test upotrebom alikvota sačuvanog lizata FFPE uzorka. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Zamjena za <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Provjera sonde – ZADOVOLJAVA*/NEUSPJEŠNA (PASS*/FAIL); svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio. <p style="text-align: center; margin-left: 40px;">* Ako je provjera sonde zadovoljila, pogrešku je uzrokovalo ograničenje maksimalnog tlaka koje je premašilo prihvatljivi raspon, pogreška usklađivanja krivulje ili kvar dijela sustava.</p>
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> • Ne mogu se odrediti razine ekspresije mRNK za <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i>. Nije prikupljeno dovoljno podataka za dobivanje rezultata testiranja. Do toga može doći, na primjer, ako je korisnik zaustavio test koji je bio u tijeku. Ponovite test upotrebom sačuvanog lizata FFPE uzorka. • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Zamjena za <i>CYFIP1/CYFIP1</i> – NEMA REZULTATA (NO RESULT) • Provjera sonde — NP (nije primjenjivo) (NA (not applicable))



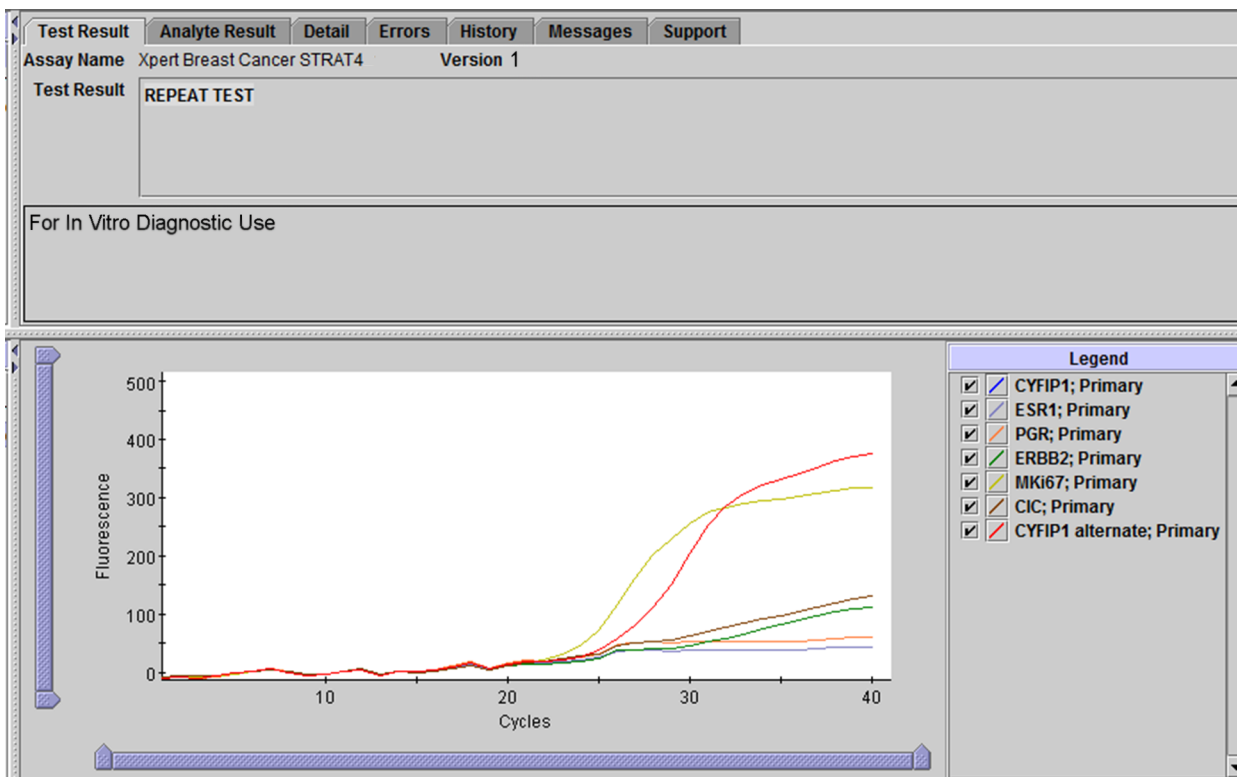
Slika 2. Prozor za prikaz rezultata (View Results) GeneXpert
Dx: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZITIVAN (POSITIVE)



Slika 3. Prozor za prikaz rezultata (View Results) GeneXpert
Dx: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIVAN (NEGATIVE)



Slika 4. Prozor za prikaz rezultata (View Results) GeneXpert Dx: PGR/MKi67 NEODREĐEN (INDETERMINATE)



Slika 5. Prozor za prikaz rezultata (View Results) GeneXpert Dx: PONOVI TE TEST (REPEAT TEST)

16 Razlozi za ponavljanje testa

Ponovite test upotrebom novog uložka (nemojte ponovno upotrebljavati uložak).

- Rezultat **PONOVITE TEST (REPEAT TEST)** ukazuje da unutarnja kontrola nije uspjela. Uzorak nije ispravno obrađen. U tom slučaju ponovite test upotrebom novih 520 µl alikvota istog FFPE lizata.
- Rezultat **NEVAŽEĆE (INVALID)** označava da referentna kontrola nije uspjela. Uzorak nije ispravno obrađen, PCR je bio spriječen ili je kvaliteta RNK u dohvaćenom tumoru bila neodgovarajuća. U tom slučaju ponovite test s koncentriranijim FFPE lizatom prema uputama u uputama za upotrebu u kompletu za FFPE lizu.
- Rezultat **POGREŠKA (ERROR)** ukazuje na to da je kontrola provjere sonde bila neuspješna i da je test prekinut vjerojatno zato što je reakcijska epruveta bila pogrešno napunjena, uočen je problem s cjelovitošću sonde, premašeno je maksimalno ograničenje tlaka ili je otkrivena pogreška u položaju ventila. U tom slučaju ponovite test upotrebom novih 520 µl alikvota istog FFPE lizata.
- Poruka **NEMA REZULTATA (NO RESULT)** označava da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku ili je došlo do nestanka napajanja. U tom slučaju ponovite test upotrebom novih 520 µl alikvota istog FFPE lizata.
- Ako vanjska kontrola kvalitete ne radi kako je očekivano, ponovite test vanjske kontrole i/ili se obratite tvrtki Cepheid za pomoć.

17 Ograničenja

- Izmjene ovih procedura mogu izmijeniti učinak testa. Rezultate testa Xpert Breast Cancer STRAT4 treba tumačiti zajedno s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- Učinkovitost testa Xpert Breast Cancer STRAT4 potvrđena je pomoću procedura isporučenih u ovim uputama za upotrebu i upotrebom FFPE uzoraka starosti pet do deset godina.
- Učinak testa Xpert Breast Cancer STRAT4 potvrđen je pomoću procedura isporučenih samo u ovim uputama za upotrebu.
- Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja uzorka, rukovanja uzorkom i njegova skladištenja ili miješanja uzoraka. Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno je pažljivo se pridržavati uputa iz ovih uputa za upotrebu.
- Karakteristike učinkovitosti nisu utvrđene za bolesnike mlađe od 25 godina.
- Mutacije ili polimorfizmi u regijama vezivanja početnice ili sonde mogu uzrokovati pogrešne, ali uvjerljive rezultate za *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* i *MKi67*.

18 Karakteristike učinkovitosti

18.1 Klinička učinkovitost

Karakteristike učinkovitosti testa Xpert Breast Cancer STRAT4 procijenjene su u odnosu na rezultate IHC-a za ER, PR, HER2 i Ki67 te na fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) za amplifikaciju gena HER2 na lokacijama u SAD-u i Europskoj uniji. Prvotno je u to ispitivanje upisan 211 deidentificiran preostali FFPE uzorak primarnih invazivnih tumora raka dojke iz SAD-a i EU-a. Deset je uzoraka isključeno jer nije bilo dostupno dovoljno tumora za testiranje, a jedan je uzorak isključen zbog povlačenja pristanka. Na taj način ukupno 200 uzoraka bilo je dostupno za uključivanje u analize podataka. Za svaki FFPE uzorak pripremljeno je više stakalaca za testiranje testom Xpert; za IHC testiranje gena ER, PR, HER2 i Ki67; te za testiranje FISH amplifikacije gena HER2.

Sveukupno, test Xpert Breast Cancer STRAT4 dao je važeće rezultate pri prvom pokušaju testiranja za 99,5 % (199/200) uzoraka u ispitivanju. Jedan uzorak koji je prvotno dao neodređeni rezultat (**POGREŠKA (ERROR)**, **NEVAŽEĆI (INVALID)** ili **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**) dao je rezultat testa nakon jednog ponovnog testiranja. Ukupan postotak uspjeha testa iznosio je 100,0 % (200/200).

Od 200 uzoraka s važećim rezultatima testa Xpert, ESR1 i ERBB2 dali su važeći pozitivni ili negativni rezultat testa u 100 % slučajeva (200/200). Za PGR i MKi67, Xpert je dao važeći pozitivni ili negativni rezultat testa u 98,5 % (197/200), odnosno 97,0 % (194/200) slučajeva. Sedam uzoraka s neodređenim rezultatima dobivenima testom Xpert za PGR i/ili MKi67 ponovno je testirano pomoću metode koncentriranog FFPE lizata. Rezultati prvotnog testiranja (prvog pokušaja) i ponovljenog testiranja prikazani su u Tablica 3.

Za čitavi skup podataka, uključujući rezultate ponovljenog testiranja, test Xpert Breast Cancer STRAT4 prikazao je pozitivno postotno slaganje (PPA) od 97,2 %, negativno postotno slaganje (NPA) od 95,0 % te ukupno postotno slaganje (OPA) od 97,0 % za ESR1 u odnosu na IHC;¹⁸ PPA od 88,4 %, NPA od 90,7 % te OPA od 88,9 % za PGR u odnosu na IHC;¹⁸ PPA od 100,0 %, NPA od 92,4 % te OPA od 93,3 % za ERBB2 u odnosu na IHC;¹⁹ i PPA od 100 %, NPA od 92,0 % te OPA od 93,3 % za ERBB2 u odnosu na HER2 FISH.¹⁹ Za MKi67 PPA od 88,8 %, NPA od 100 % i OPA od 90,7 % s pragom za IHC postavljenim na >20 % za pozitivne te <10 % za negativne. Prijelazni uzorci IHC-a za MKi67 (10 % – 20 %-tni prag, uključivo) isključeni su iz analize. Sveukupni PPA, NPA i OPA za svaki cilj prikazani su u Tablica 3.

Tablica 3. Klinička učinkovitost

Usporedba	Skup podataka ^a	Isključeno je ukupno (n) ^b	PPA	95 %-tni CI	NPA	95 %-tni CI	OPA	95 %-tni CI
ESR1/ER Xpert u odnosu na IHC	Izvornik	199	97,2 % (174/179)	93,6 – 98,8	100 % (20/20)	83,9 – 100	97,5 % (194/199)	94,3 – 98,9
	Ponovno testiranje	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 u odnosu na IHC	Izvornik	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
	Ponovno testiranje	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 u odnosu na IHC	Izvornik	180	100 % (22/22)	85,1 – 100	92,4 % (146/158)	87,2 – 95,6	93,3 % (168/180)	88,7 – 96,1
	Ponovno testiranje	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 u odnosu na FISH	Izvornik	178	100 % (28/28)	87,9 – 100	92,0 % (138/150)	86,5 – 95,4	93,3 % (166/178)	88,6 – 96,1
	Ponovno testiranje	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 u odnosu na IHC +FISH	Izvornik	197	100 % (27/27)	87,5 – 100	91,2 % (155/170)	86,0 – 94,6	92,4 % (182/197)	87,8 – 95,3
	Ponovno testiranje	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 u odnosu na IHC	Izvornik	148	88,7 % (110/124)	81,9 – 93,2	100 % (24/24)	86,2 – 100	90,5 % (134/148)	84,7 – 94,3
	Ponovno testiranje	151	88,8 % (111/125)	82,1 – 93,2	100 % (26/26)	87,1 – 100	90,7 % (137/151)	85,0 – 94,4

^a Izvornik = 1X lizat u skladu s uputama u uputama za upotrebu; Ponovljeno testiranje = rezultat ponovnog testiranja 4X koncentriranog lizata u slučajevima u kojima je izvorni uzorak (1X lizat) dao neodređeni rezultat za PGR i/ili MKi67.

^b uzoraka s neodređenim rezultatima testa Xpert, uzorci s dvosmislenim ili prijelaznim rezultatima za IHC, uzorci s neuspjelim IHC-om i neuspjelim testom FISH.

19 Analitička učinkovitost

19.1 Analitička osjetljivost/Minimalna ulazna količina za test

Minimalna ulazna količina za test određena je procjenom maksimalne Ct vrijednosti za CYFIP1 (referentni gen) kojom se precizno određuje ulazna količina uzorka koja je potrebna za pouzdanu učinkovitost testa. Ova ulazna količina uzorka osigurava dobivanje važećih rezultata u većini testiranih kliničkih FFPE uzoraka. Uzorci s Ct vrijednosti CYFIP1 većom od dopuštene dat će **NEVAŽEĆI (INVALID)** rezultat.

Analitička osjetljivost/minimalna ulazna količina za test Xpert Breast Cancer STRAT4, koja se definira kao maksimalna Ct vrijednost za CYFIP1 koja daje ≥ 95 % važećih rezultata, utvrđena je pomoću razrjeđivanja lizata FFPE kliničkog uzorka radi preispitivanja Ct vrijednosti za CYFIP1. Da bi se procijenila osjetljivost Ct vrijednosti za CYFIP1, lizat FFPE kliničkog

uzorka serijski je razrijeđen i testiran s N=20 ponavljanja po razini razrjeđivanja u tri dana dok $\leq 95\%$ rezultata nije bilo važeće. Razine razrjeđivanja uključivale su jedan uzorak na očekivanoj minimalnoj ulaznoj količini za test, dvije razine ispod toga i dvije razine iznad. Testiranje je provedeno na dvije serije uložaka Xpert Breast Cancer STRAT4.

Prije početka ispitivanja provedena je granica slijepog testiranja uz N=60 ponavljanja pomoću dvije neovisne serije uložaka Xpert Breast Cancer STRAT4. Granica slijepog uzorka sastojala se od slijepog parafinskog dijela (bez uzorka tkiva) i svi su rezultati testa pokazali očekivane NEVAŽEĆE (INVALID) NEVAŽEĆI (INVALID) rezultate. Serijska razrjeđivanja ulazne količine kliničkog FFPE uzorka tkiva pri 1/1000 dala su 20/20 važećih Ct vrijednosti za CYFIP1 uz prosječni Ct = 33,4 te 0,6 SD iz prve serije testa Xpert Breast Cancer STRAT4 i prosječni Ct = 33,6 te 0,5 SD iz druge serije. Daljnja razrjeđivanja s naknadnim Ct vrijednostima za CYFIP1 nisu uspjela doseći $\geq 95\%$ važećih rezultata potrebnih za ispitivanje. Tablica 4 sažeto navodi broj važećih pokretanja testa na svakoj razini ulazne količine sa serijski razrijeđenim uzorkom kao Relativno razrjeđivanje ili kao Prosječna Ct vrijednost za CYFIP1. Analitička osjetljivost pomoću dviju serija uložaka testa Xpert Breast Cancer STRAT4 pokazala je potrebu za minimalnom ulaznom količinom za test za CYFIP1 Ct = 33,4. Ta bi vrijednost, u kombinaciji s varijabilnosti testa, omogućila postavljanje gornje granice Ct = 35 za CYFIP1 za test Xpert Breast Cancer STRAT4.

Tablica 4. Minimalna ulazna količina za test Xpert Breast Cancer STRAT4

Serijska kompleta	Ulazna količina uzorka (relativno razrjeđivanje)	Prosječni Ct za CYFIP1	SD	Broj važećih pokretanja testa (Ct \leq 35)
00801 (serija 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
	NTC	n/p	n/p	0/20
00903 (serija 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
	NTC	n/p	n/p	0/20

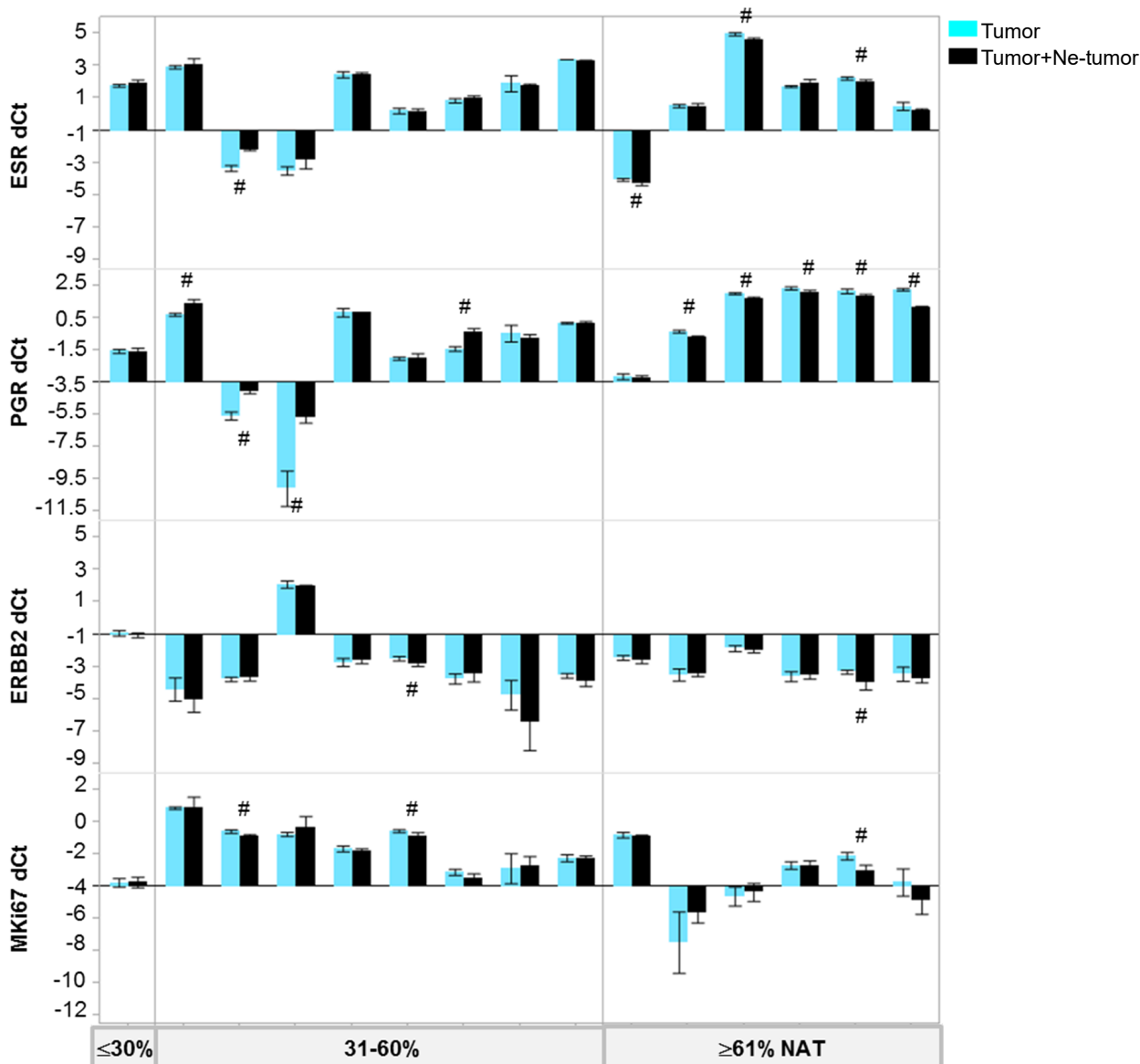
19.2 Testiranje interferencije

Okolno normalno/netumorsko tkivo

Normalna okolna (netumorska) tkiva (NAT) obično su prisutna u uzorcima tkiva raka dojke kao kontaminanti koji potencijalno ometaju otkrivanje specifičnog cilja. Test Xpert Breast Cancer STRAT4 može zahtijevati makrodisekciju patološki potvrđenog FFPE presjeka tumora dojke radi smanjenja potencijalnih učinaka netumorskih kontaminanata u primjenjivim slučajevima koje je odredio patolog. Da bi se procijenio učinak okolnih/netumorskih tkiva, petnaest (15) blokova FFPE tkiva s invazivnim karcinomom dojke koji su sadržavali 21 – 98 % okolnog NAT-a testirano je testom Xpert Breast Cancer STRAT4 s makrodisekcijom i bez nje. Testiranje testom Xpert Breast Cancer STRAT4 provedeno je s N=4 ponavljanja uz istog lizata po uvjetu. dCt vrijednosti za ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67 za svaki uzorak tkiva s makrodisekcijom (plavo označene na stupčanom grafikonu) ili bez makrodisekcije (crno označene na stupčanom grafikonu) prvo su procijenjene pomoću analize One-Way ANOVA radi utvrđivanja statističke interferencije NAT-a. Smatralo se da je klinički značajna interferencija NAT-om prisutna kad je ddCt (delta-delta Ct) između makroseciranih i ne-makroseciranih uzoraka iznosila >1,0 i došlo je do promjene rezultata testa. Rezultati ispitivanja sažeti su u Slika 6.

dCt vrijednosti za ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67 za svih 15 uzoraka grupirane su na temelju % NAT-a ($\leq 30\%$, 31 – 60 % ili $\geq 61\%$). Grafikoni s plavim i crnim stupcima s SD-om predstavljaju prosječne ciljne dCt vrijednosti od N=4 ponavljanja makroseciranih i ne-makroseciranih FFPE presjeka FFPE bloka invazivnog raka dojke. Svih 15 FFPE blokova (N=1 ispod 30 % NAT-a, N=8 uz 31 – 60 % NAT-a te N=6 iznad 60 % NAT-a) nisu pokazali statistički značaj interferencije okolnog normalnog/netumorskog tkiva na temelju analiza One-Way ANOVA s p-vrijednosti $\geq 0,05$; ili nisu pokazali klinički značaj (označen s #) ako je varijacija delta Ct vrijednosti svakog cilja među makroseciranim ili ne-makroseciranim uzorcima iznosila $\leq 1,0$ ili kad su ciljni rezultati testa (pozitivni, negativni) ostali nepromijenjeni.

Slika 6. Interferencija okolnog normalnog/netumorskog tkiva s ciljnim dCt vrijednostima testa Xpert Breast Cancer STRAT4



Duktalni karcinom in situ (DCIS), nekrotsko, hemoragično tkivo

Da bi se procijenio učinak duktalnog karcinoma in situ (DCIS), nekrotskih i hemoragičnih tkiva, testom Xpert Breast Cancer STRAT4 s makrodisekcijom i bez nje testirano je ukupno 9 FFPE uzoraka tumora dojke (3 FFPE bloka tumora dojke koja su sadržavala 3 – 61 % DCIS-a, 3 FFPE bloka koja su sadržavala 10 – 65 % nekrotskog tkiva te 3 FFPE bloka koja su sadržavala 15 – 41 % hemoragičnog tkiva). Test Xpert Breast Cancer STRAT4 proveden je s N=4 ponavljanja uz istog lizata po uvjetu. Za sve je uvjete testa utvrđeno da nemaju statistički ili klinički značajan učinak različitih kontaminacija tkiva DCIS-om, nekrozom i hemoragičnim tkivom upotrebom testa Xpert Breast Cancer STRAT4 (grafički podaci nisu prikazani).

Ljudski genomski DNK (hgDNK)

Test Xpert Breast Cancer STRAT4 koristi visoko specifične početnice i sonde za učinkovitu hibridizaciju s ciljnim predlošcima mRNK za ESR1, PGR, ERBB2 i MKI67 iz skupnog uzorka genomskih nukleinskih kiselina (ljudski genomski DNK = hgDNK). Da bi se procijenio učinak hgDNK na test Xpert Breast Cancer STRAT4, 10 FFPE blokova tumora dojke s različitim sadržajem stanica invazivnog duktalnog karcinoma makrosecirano je i testirano uz dodavanje ili bez dodavanja 25 ng hgDNK u lizate FFPE uzorka pomoću testa Xpert Breast Cancer STRAT4 u N=4 ponavljanja iz istog lizata po uvjetu. Za sve je uvjete testa utvrđeno da nemaju statistički ili klinički značajan učinak interferencije hgDNK (grafički podaci nisu prikazani).

19.3 Prenosivost kontaminacije

Ispitivanje je provedeno da bi se dokazalo da jednokratni, autonomni ulošci GeneXpert smanjuju prenosivost kontaminacije s vrlo visoko pozitivnih uzoraka u sljedeću analizu negativnih uzoraka u istom modulu GeneXpert. Ispitivanje se sastojalo od negativnog uzorka obrađenog u istom modulu GeneXpert odmah nakon visoko pozitivnog uzorka ESR1/PGR/ERBB2/MKi67. Negativan uzorak sastojao se od *in vitro*-transkribiranog (IVT) RNK koji je sadržavao transkript CYFIP1 pri 5×10^4 kopija da bi se osigurala prisutnost ciljnog referentnog gena. Visoko pozitivan uzorak sastojao se od IVT RNK koji je sadržavao transkript CYFIP1 pri 5×10^5 kopija te IVT RNK koji je sadržavao transkripte ESR1, PGR, ERBB2 i MKi67 pri 5×10^6 kopija, pripremljene kao FFPE lizat. Shema testiranja ponovljena je 41 put pomoću jednog modula GeneXpert za ukupno 20 visoko pozitivnih i 21 negativan uzorak. Svih 20 visoko pozitivnih uzoraka ispravno je prijavljeno kao POZITIVNI NA ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POSITIVE), a svih 21 negativnih uzoraka ispravno je prijavljeno kao NEGATIVNI NA ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 (ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATIVE).

19.4 Reproducibilnost i preciznost testa

Reproducibilnost testa Xpert Breast Cancer STRAT4 procijenjena je pomoću panela od pet uzoraka lizata.

Tri člana panela pripremljena su dodavanjem *in vitro* transkripta RNK (IVT) u pufer FFPE lize naboden unutar ~2dCt-ova od graničnih vrijednosti dCt-a za ESR1 (1 IVT RNK), PGR (2 IVT RNK) i ERBB2 (3 IVT RNK) koji imaju Ct vrijednosti za CYFIP1 ~2-3 Ct-ova od minimalne razine ulazne količine za test.

Dva člana panela (četiri klinička FFPE uzorka i pet kliničkih FFPE uzoraka) izrađeni su iz skupnih kliničkih FFPE uzoraka u puferu FFPE lize da bi se dobile Ct vrijednosti za CYFIP1 u blizini minimalne ulazne količine za test i da bi postojale granične vrijednosti za dCt za sve ciljeve u rasponu koji se mora prijaviti i, koliko je to moguće, u blizini graničnih vrijednosti dCt za test.

Dva korisnika na svakoj od tri lokacije ispitivanja testirala su dva panela od pet uzoraka na dan tijekom šest dana testiranja (pet uzoraka x šest dana x dva korisnika x dva ponavljanja x tri lokacije). Testirano je ukupno 72 ponavljanja po uzorku. Na svakoj od tri lokacije testiranja upotrijebljene su tri serije uložaka Xpert Breast Cancer STRAT4. Test Xpert Breast Cancer STRAT4 proveden je u skladu s postupkom u ovoj uputi za upotrebu.

Reproducibilnost testa Xpert Breast Cancer STRAT4 procijenjena je prema dCt-u za svaki od četiri cilja za svaki panel. Prosječno, standardno odstupanje (SD) i koeficijent varijacije (CV) među lokacijama, među serijama, među danima, među korisnicima i među testovima za svakog člana panela predstavljeni su u Tablica 5.

Tablica 5. Sažetak podataka o reproducibilnosti

Uzorak	Kanal testa (analit)	N ^a	Prosječni dCt	Među lokacijama		Među serijama		Među danima		Među korisnicima		Među testovima		Ukupno	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
1-IVT RNK	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 RNK	ESR1	72	-1,03	0,00	1,60	0,01	9,20	0,01	5,50	0,00	0,00	0,10	83,70	0,12	0,35
	PGR	72	-1,26	0,00	0,00	0,01	12,20	0,00	0,00	0,01	10,70	0,04	77,10	0,05	0,23
	ERBB2	72	-3,49	0,01	4,80	0,03	31,60	0,00	0,00	0,00	0,40	0,07	63,20	0,11	0,33
	MKi67	72	-3,53	0,00	0,00	0,08	49,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	51,00	0,16	0,40
3-IVT RNK	ESR1	72	3,64	0,00	0,00	0,01	8,40	0,01	16,50	0,00	0,00	0,06	75,10	0,08	0,29
	PGR	72	3,34	0,00	3,40	0,00	0,00	0,01	9,70	0,00	5,40	0,05	81,50	0,06	0,25
	ERBB2	72	0,91	0,02	20,60	0,01	10,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	69,10	0,08	0,28
	MKi67	72	1,14	0,00	0,00	0,02	15,40	0,02	18,00	0,00	0,00	0,07	66,60	0,10	0,31
4-FFPE klinički uzorak	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

Uzorak	Kanal testa (analit)	N ^a	Prosječni dCt	Među lokacijama		Među serijama		Među danima		Među korisnicima		Među testovima		Ukupno	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
	MKI67	72	-0,93	0,00	0,00	0,02	36,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	63,50	0,04	0,21
5- FFPE klinički uzorak	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 Rezultati s važećim delta Ct vrijednostima od 72

20 Reference

1. American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2015.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>.
3. American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
4. Rose C, Thorpe SM, Lober J, Deenfeldt J, Palshof T, Mouridsen HT. Therapeutic effect of tamoxifen related to estrogen receptor level. *Recent Results Cancer Res* 1980; 71:134-41.
5. Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tuchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993; 218:13-21.
6. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.
7. Fisher KB, Redmond KC, Brown A, Wickerham DL, Wolmark N, Allegra J, Escher G, Lippman M, Savlov E, Wittliff J. Influence of tumor estrogen and progesterone receptor levels on the response to tamoxifen and chemotherapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1983;1:227-241.
8. Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, Park J, Zhou JY, Bernstein L. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression; comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 2002;20:3095-3105.
9. Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, Karaiskos I, Alexiou I, Pateras I, Konstantoudakis K, Stamatakos M. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*. 2013;84:219-225.
10. Fasching PA, Heusinger K, 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, Truffelli DC, Luongo de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights* 2010;5, 9-20
13. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, Linn SC, Glas AM, van de Vijver MJ. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer *Clin Cancer Res* 2009; 15(22) 7003-11.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Bayde S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Magnu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:907-922.
15. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3997-4013.

16. 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 Lokacije glavnih sjedišta tvrtke Cepheid

Glavno sjedište

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Europsko sjedište

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Tehnička pomoć

Prije nego se obratite Tehničkoj podršci tvrtke Cepheid, prikupite sljedeće podatke:

- Naziv proizvoda
- Broj serije
- Serijski broj instrumenta
- Poruke o greškama (ako postoje)
- Verzija softvera i, ako je primjenjivo, broj servisne oznake računala

Sjedinjene Države




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















Francuska

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

Podaci o kontaktu za sve urede tvrtke Cepheid za tehničku podršku dostupni su na našoj internetskoj stranici:
www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Tablica simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<i>In vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod
	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima

Simbol	Značenje
	Ovlašteni predstavnik u Europskoj zajednici
	Ne upotrebljavati višekratno
	Kod serije
	Proučite upute za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Država proizvodnje
	Sadrži dovoljno za n testova
	Kontrola
	Rok valjanosti
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
	Uvoznik



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 Povijest revizija

Odjeljak	Opis promjene
Tablica simbola	Dodan predstavnik za Švicarsku i simboli uvoznika te definicije u tablici simbola. Dodan predstavnik za Švicarsku i informacije o uvozniku s adresom u Švicarskoj.
Povijest revizija	Ažurirana tablica Povijest revizija.