

Xpert[®] Breast Cancer STRAT4

REF GXBCSTRAT4-CE-10

Kullanım Talimatı

IVD CE

Ticari Markalar, Patentler ve Telif Hakkı Beyanları

Cepheid® , Cepheid logosu, GeneXpert® ve Xpert® Cepheid şirketinin ticari markalarıdır, ABD ve diğer ülkelerde tescillidir.

Diğer tüm ticari markalar ilgili sahiplerinin mülkiyetindedir.

BU ÜRÜNÜN SATIN ALINMASI, KULLANICIYA ÜRÜNÜ BU KULLANIM TALİMATINA UYGUN OLARAK KULLANMAK İÇİN TEMLİK EDİLEMEZ HAK VERİR. BAŞKA HİÇBİR HAK, DOLAYLI OLARAK VEYA ENGELLEME YOLUYLA AÇIKÇA VERİLEMEZ. AYRICA, BU ÜRÜNÜN SATIŞIYLA, TEKRAR SATIŞ İÇİN HİÇBİR HAK VERİLMEZ.

© 2017-2023 Cepheid.

Değişikliklerin açıklaması için bkz. Revizyon Geçmiş bölümüne bakın.

Xpert® Breast Cancer STRAT4

In Vitro Tanısal Tıbbi Cihaz

1 Tescilli Ad

Xpert® Breast Cancer STRAT4

2 Yaygın veya Olağan Adı

Xpert Breast CA STRAT4

Xpert BC STRAT4

3 Kullanım Amacı

Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, Östrojen Reseptörü (*ESR1*), Progesteron Reseptörü (*PGR*), İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (*ERBB2/HER2*) ve formalinle fikse edilmiş parafin bloklarda saklanan (FFPE) invaziv meme kanseri dokusundan izole edilen Proliferasyon Belirteci Ki-67 (*MKi67*) mRNA'ları için kalitatif kesim değerlerine sahip bir polimeraz zincir reaksiyonu tabanlı yarı kantitatif tahlildir. RNA, patolog tarafından tanımlanan bir mikroskop doku kesitinin tümör açısından zengin bir bölgesinden ekstrakte edilir. Test, meme kanseri dokularını hormon reseptör durumu, HER2 reseptör durumu ve Proliferasyon belirteci durumuna göre sınıflandırmak için diğer klinik ve laboratuvar verileriyle kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Testin, FFPE dokudan RNA izolasyonunun yanı sıra kartuş içindeki hedef sekansların amplifikasyonunu ve tespitini içeren GeneXpert® sistemi ile kullanılması amaçlanmıştır.

Xpert Breast Cancer STRAT4 testi şu amaçlar için tasarlanmamıştır:

- Hastalık şiddeti öngöstergesi
- Meme kanserine yönelik tanısal testler için bağımsız bir cihaz
- Hastalık nüksüne yönelik prognostik bir belirleyici

Kullanım endikasyonları: Testin, hastalardan alınan ve FFPE numuneleri olarak hazırlanan invaziv meme kanseri dokularında *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ve *MKi67*'nin mRNA seviyelerinin değerlendirilmesi için ve diğer laboratuvar verileriyle birlikte klinik değerlendirmeye yardımcı olarak kullanılması amaçlanmıştır.

4 Özet ve Açıklama

Meme kanseri, her yıl yaklaşık 1,7 milyon yeni meme kanseri vakasıyla, dünya çapında kadınlar arasında en yaygın görülen kanserlerden biridir.¹ Avrupa'da her yıl yaklaşık 494.000 yeni vaka tanısı konmakta ve 143.000 hasta bu hastalık sebebiyle hayatını kaybetmektedir. ABD'de 2015 yılında yaklaşık 200.000 yeni invaziv meme kanseri vakası tanısı konmuştur.² Meme kanseri, gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında kanser ölümlerinin en yaygın nedenidir ve gelişmiş ülkelerde kadınlar arasında kanser ölümlerinin (akciğer kanserinden sonra) en yaygın ikinci nedenidir.²

Kadınlarda meme kanseri, DSÖ'nün 2020 verilerine göre en yaygın tanısı konulan kanser olup, kansere bağlı ölüm.¹ Meme kanserine bağlı ölüm oranı, büyük ölçüde geliştirilmiş tedaviler ve erken teşhis sayesinde 1990'dan bu yana yüzde 34 azalmıştır.³ ER ve PR protein ekspresyonunun ölçümleri, meme kanseri sonuçları için prognostiktir ve tamoksifen ve diğer hormonal tedavilere yanıtı öngörürler.^{4,5,6,7} HER2 aşırı ekspresyonu, meme kanseri olan kadınlarda advers bir prognozu iletir; ancak daha da önemlisi, trastuzumab veya diğer HER2 hedefli terapilere yanıt, HER2 (*ERBB2*) proteinin aşırı ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonu ile tahmin edilir.⁸ Proliferasyon Belirteci Ki-67 (*MKi67*), meme kanseri hastalarını⁹ içeren retrospektif çalışmalarda geniş çapta incelenmiş olup, kemoterapi ihtiyacının önemli bir göstergesi olarak kabul edilir.¹⁰ Meta analizler, bunun erken meme kanserinde daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu

göstermiştir.¹¹ Meme kanserli hastalar için etkili tedavi rejimi seçiminde bu belirteçlerin önemi göz önüne alınarak, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) tedavi yönergeleri, tüm primer meme karsinomlarının tanı anında ER, PR, HER2 (ERBB2) ve Ki67 için test edilmesini önermektedir.¹²

ER, PR, HER2 ve Ki67 protein ekspresyonunun ölçümünde İmmünohistokimya (IHC) yaygın olarak kullanılmaktadır. HER2 ekspresyonu için, IHC tipik olarak gerçekleştirilen ilk testtir ve sonuçlar 0 ila 3+ ölçeğinde rapor edilir. Sonuç HER2 ekspresyonu (2+) için şüpheliyse, örnek, HER2 gen amplifikasyonunu arayan kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) veya flüoresans in situ hibridizasyon (FISH) gibi bir HER2 in situ hibridizasyon (ISH) tahliline reflektlenir.¹³ Laboratuvarlar arasında kıyaslama yapıldığında IHC ve ISH için alınan sonuçlarda yüksek ölçüde değişkenlik görülmüştür, bu durum genellikle IHC için kullanılan antikorlardaki farklılıkların yanı sıra yorumlama yöntemlerinin öznelliğinden kaynaklanmaktadır.¹⁴

Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, invazif meme kanseri dokusunun FFPE örneklerinden izole edilen *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ve *MKi67*'nin mRNA ekspresyon seviyelerini belirlemek için kullanılan bir in vitro tanı testidir.

Kısa bir cihaz dışı örnek lizati hazırlama adımının ardından bağımsız bir kartuşta gerçekleştirilen tahlil, 2 saatten daha kısa bir toplam dönüş süresi ile 15 dakikadan daha az uygulamalı çalışma süresi gerektirir.

5 İşlem Prensipleri

Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, gerçek zamanlı bir Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tahlili olup, formalinle fikse edilmiş parafin bloklarda saklanan (FFPE) invaziv meme dokusundan izole edilen *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ve *MKi67* mRNA'larının saptanması içindir. Tahlil, Cepheid GeneXpert Alet Sistemlerinde gerçekleştirilir. GeneXpert Alet Sistemleri; örnek saflaştırma, nükleik asit amplifikasyonu ve gerçek zamanlı RT-PCR kullanarak basit veya karmaşık örneklerde hedef sekans tespiti süreçlerini otomatize ve entegre eder. Sistemler, testleri çalıştırmak ve sonuçları görüntülemek için bir alet, barkod tarayıcı, bilgisayar ve önceden yüklenmiş yazılım içerir. Sistemlerde, RT-PCR reaktiflerini tutan ve RT-PCR süreçleri yürüten tek kullanımlık, kullanım sonrası atılan GeneXpert kartuşlarını kullanılır. Sistemlerin tam açıklaması için, uygun GeneXpert Alet Sistemi Kullanım Kılavuzuna bakın.

Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, *ESR1*, *PGR*, *ERBB2*, *MKi67*'nin eşzamanlı tespitine yönelik reaktifler, bir sitoplazmik FMR1 etkileşimli protein 1 (CYFIP1) referans geni, bir dahili RT-PCR kontrolü (CIC) ve bir dahili Prob Denetim Kontrolü (PCC) içermektedir. Referans gen, numune yeterliliğini doğrular ve *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ve *MKi67* için mRNA ekspresyon seviyelerini normalleştirmek için kullanılır. Dahili RT-PCR kontrolü (CIC), RT-PCR reaksiyonunun doğru şekilde ilerlediğini doğrulamak için kullanılır. PCC, reaktif küre rehidrasyonunu, RT-PCR tüp dolumunu, prob bütünlüğünü ve kartuş içindeki boya stabilitesini doğrular. Tahlil, hedef/kontrol/referans geçerliliği için kendi kesim parametreleriyle hedef veya kontrol/referans tespiti için toplamda altı farklı floresan kanalı kullanır.

FFPE örnekleri önce, invaziv tümör bölgesini zenginleştirmek için gerekirse FFPE dokusuna ilk olarak makrodiseksiyon yapıldığı 4-5 µm (mikron) kalınlığında bir doku kesiti hazırlanarak Xpert® FFPE Lizis Kitiyle işlenmeli, ve ardından kazınmalı ve önerilen hacimlerde FFPE lizis reaktif ve proteinaz K ile birlikte bir tüpe yerleştirilmelidir. Çözelti daha sonra 30 dakika süreyle 80°C'de bir ısı bloğunda inkübe edilir. Daha sonra etanol örnek ile karıştırılır ve hazırlanan örnek lizati önerilen miktarda daha sonra doğrudan bir test kartuşuna eklenir. Test kartuşu, GeneXpert Alet Sisteminin bir modülüne yerleştirilir, burada nükleik asit saflaştırması, amplifikasyon ve gerçek zamanlı saptama tamamen otomatiktir ve sistem tarafından tamamen entegredir. Yerleşik (onboard) örnek hazırlama ve RT-PCR analizi için gerekli tüm reaktifler kartuşa önceden yüklenmiştir. Lizattaki nükleik asitler bir filtre üzerinde tutulur, yıkanır ve sonikasyon ile ayrıştırılır. Saflaştırılmış nükleik asit, kuru RT-PCR reaktifleri ile karıştırılır ve çözelti, RT-PCR ve saptama için reaksiyon tüpüne aktarılır. Sonuç alma süresi GeneXpert'te yaklaşık 75 dakikadır.

Xpert Breast Cancer STRAT4 testinin her bir floresan kanalda kullandığı tespit kesim değerleri, her hedef için referans laboratuvarı IHC veya IHC/FISH sonuçlarına kıyasla pozitif, negatif ve genel yüzde uyuşmasını maksimize edecek şekilde oluşturulmuştur. ER, PR, Ki67 ve HER2 için IHC; ve HER2 için FISH işlenmiş ve Kullanım Talimatındaki talimata göre puanlanmıştır. sonuçlarının yorumlanması ASCO/CAP 2013 yönergelerine göre tamamlanmıştır.¹⁵ İnvaziv tümör hücrelerinin $\geq 1\%$ 'i boyama yoğunluğuna bakılmaksızın kesin nükleer boyama gösterdiğinde tümörler ER veya PRIHC pozitif olarak sınıflandırılmıştır. HER2 ekspresyonu, HercepTest (IHC) kiti (Dako) ile değerlendirilmiş ve 0, 1+, 2+ veya 3+ olarak puanlanmıştır. 2+ olarak puanlanan tümörler, PathVysion HER2 DNA prob kiti (Vysis-Abbott, Chicago, IL) kullanılarak HER2 FISH'e reflektlenmiştir. Vakalar, IHC tarafından 3+ puanlandysa ve/veya FISH ile büyütülmüşse HER2-pozitif olarak kabul edilmiştir (Meme Kanseri için HER2 Testi için 2013 ASCO/CAP Klinik Uygulama Yönergesi Güncellemesine göre HER2:CEP17 (oran $\geq 2,0$) ve/veya ortalama HER2 kopya sayısı $\geq 6,0$ sinyal/hücre olarak tanımlanır)¹⁵ Ki67 için, invaziv tümör hücrelerinin $\geq 20\%$ 'si boyama yoğunluğuna bakılmaksızın kesin nükleer boyama gösterdiğinde, tümörler pozitif (yüksek) olarak sınıflandırılmıştır.

Referans gen kontrolü ve dahili RT-PCR kontrolü durumunda, saptama kesim değerleri; geçerli bir sonucu, yeterli bir minimum örnek girişini ve PCR inhibisyonu olmadığını belirleyen minimum ve maksimum döngü eşiği (Ct) PCR değerleri aralıklarının tanımları. ESR1, PGR, ERBB2 ve MKi67 hedefleri durumunda, saptama kesim değerleri, bir kanaldaki belirli bir hedef için POZİTİF'e (POSITIVE) karşı NEGATİF (NEGATIVE) sonuçları belirleyen delta döngü eşiği (dCt) (referans gen Ct eksi hedef gen Ct) değerleriyle tanımlanır.

6 Reaktifler ve Aletler

6.1 Sağlanan Materyal

Xpert Breast Cancer STRAT4 kiti, 10 kalite kontrol örneğini veya Xpert FFPE Lysis Kiti (katalog no. GXFFPE-LYSIS-CE-10) ile hazırlanmış FFPE lizatlarını işlemek için yeterli miktarda reaktif içerir. Xpert Breast Cancer STRAT4 kiti aşağıdaki öğeleri içerir:

Entegre Reaksiyon Tüplü Xpert Breast Cancer STRAT4 Kartuşları	10
<ul style="list-style-type: none"> Küre 1, 2 ve 3 (dondurularak kurutulmuş) Durulama Reaktif, Elüsyon Reaktif, 	<p>Kartuş başına 1 Her kartuş için 1,0 ml Kartuş başına 2,0 ml</p>
CD	Kit başına 1
<ul style="list-style-type: none"> Tahlil Tanım Dosyası (ADF) Kullanma Talimatı ONCore Rapor Dosyaları 	

Not www.cepheid.com veya www.cepheidinternational.com adreslerinde **DESTEK (SUPPORT)** sekmesi altında Güvenlik Veri Sayfaları (SDS) yer alır.

Not Bu ürün içindeki kürelerdeki sığır serum albumini (BSA), Amerika Birleşik Devletleri'nde özel olarak sığır plazmasından üretilip imal edilmiştir. Hayvanlar, geviş getiren hayvan proteini veya başka hayvan proteiniyle beslenmemiştir; hayvanlar antemortem ve postmortem testlerden geçirilmiştir. İşlem sırasında, materyal diğer hayvan materyalleriyle karıştırılmadı.

7 Saklama ve Muamele

- Xpert Breast Cancer STRAT4 kit içeriğini 2–28°C'de saklayın.
- Testi gerçekleştirmeye hazır olana kadar kartuş kapağını açmayın.
- Kartuşu, kapağını açtıktan sonraki 30 dakika içerisinde kullanın.
- Sızıntılı kartuşu kullanmayın.

8 Gerekli Olan Ama Sağlanmayan Materyaller

- FFPE lizatı hazırlamak için Xpert FFPE Lizis Kiti (katalog no. GXFFPE-LYSIS-CE-10). Bu kit, FFPE Lizis Reaktif, Proteinaz K (PK), 1,5 ml'lik tüpler ve 5 ml'lik flakonlardan oluşur.
- Vorteks karıştırıcı.
- Pipetler ve 600 µl, 1,2 µl ve 520 µl pipetlemeye uygun aerosol filtre pipet uçları.
- Tescilli GeneXpert yazılım versiyonu 4.7b veya üzerini içeren bilgisayar, Xpertise Versiyonu 6.4b veya üzeri, barkod tarayıcı ve uygun GeneXpert Alet Sistemi kullanıcı kılavuzu
- Yazıcı: Yazıcı gerekliyse, önerilen bir yazıcı satın alma ayarlamalarını yapmak için Cepheid Teknik Destek birimiyle temas kurun.

9 Uyarılar ve Önlemler

- Sadece *In Vitro* Tanısal Kullanım içindir.
- Tüm biyolojik örnekler, enfeksiyöz ajan bulaştırma ihtimalleri olduğu varsayılarak işlenmelidir. Tüm insan kaynaklı örnekler, standart önlemlerle işlenmelidir. Numune işlemeyle ilişkin kılavuzlar Dünya Sağlık Örgütü veya ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden edinilebilir.
- Kimyasallarla çalışma ve biyolojik numuneleri işleme ile ilgili kurumunuzun güvenlik prosedürlerine uyun.
- Bu testin performans özellikleri, yalnızca Bölüm 3 içinde listelenen numune türüyle belirlenmiştir. Bu tahlilin diğer numune türleri veya örneklerle performansı değerlendirilmemiştir.
- FFPE dokusu, Xpert FFPE Lizis Kiti (katalog no. GXFFPE-LYSIS-CE-10) ile işlenmelidir.
- FFPE lizatının hazırlanması için tümör alanının slayttan eksik çıkarılması (kazınması), tahlil için yetersiz materyale ve dolayısıyla Xpert Breast Cancer STRAT4 testinde beklenenden daha yüksek belirsizlik/Geçersizlik oranına neden olabilir.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 kartuş kapağını, hazırlanmış FFPE lizat ekleme amacının dışında açmayın.
- Ambalajından çıkarıldıktan sonra düşürülmüş olan bir kartuşu kullanmayın.
- Kartuşu sallamayın. Kartuş kapağını açtıktan sonra kartuşu sallamak veya düşürmek geçersiz sonuçlara yol açabilir.
- Hasarlı reaksiyon tüpü olan bir kartuşu kullanmayın.
- Her tek kullanımlık Xpert Breast Cancer STRAT4 kartuşu bir test işlemek için kullanılır. Kullanılmış kartuşları tekrar kullanmayın.
- Islak görünüyorsa veya kapak mührü kırılmışsa kartuşu kullanmayın.
- Örnek kimliği etiketini kartuş kapağına veya barkod etiketi üzerine yerleştirmeyin.
- Numunelerin veya reaktiflerin kontaminasyonunu önlemek için hasta numunelerini muamele ederken bir işlemde diğerine eldiven değiştirmek de dahil olmak üzere iyi laboratuvar uygulamalarının tatbik edilmesi önerilir.
- Kullanılmış kartuşların ve kullanılmamış reaktiflerin uygun bertarafı için kurumunuzun çevresel atık personeline danışın. Ulusal bertaraf yönetmeliklerinden farklı olabilecekleri için eyalet yönetmeliklerini, bölgesel veya yerel yönetmelikleri kontrol edin. Materyaller, spesifik atma işlemi gerektiren, tehlikeli atık özellikleri gösterebilir. Kurumlar, tehlikeli atık bertaraf gerekliliklerini kontrol etmelidir.

10 Kimyasal Tehlikeler^{16,17}

Sınıflandırma ve Etiketleme için Küresel Uyumlaştırılmış Sisteme (GHS) göre bu materyal tehlikeli olarak kabul edilmez.

11 Numune Toplama, Taşıma ve Saklama

- Yalnızca Xpert FFPE Lysis Kitiyle işlenmiş FFPE numuneleriyle kullanın (katalog no. GXFFPE-LYSIS-CE-10). FFPE dokusunu hazırlamak için ASCO/CAP yönergelerini¹⁵ izleyin.
- FFPE lizatı, en büyük canlı meme karsinomu alanına sahip (minimum %30 tümör selülaritesi) FFPE tümör bloğundan hazırlanmalıdır ve Xpert Breast Cancer STRAT4 testiyle test edilmeden önce, gerekirse, manuel makrodiseksiyon yapılmalıdır. %30'dan az tümöre sahip 10 mm²'den küçük tümör örneklerinde geçerli sonuçlar için konsantr lizat prosedürü veya 4-5 µm'lik birden fazla kesit kullanılması gerekebilir.
- FFPE lizatı laboratuvara 2-8 °C'de taşınmalıdır.
- FFPE lizatı, Xpert Meme Kanseri STRAT4 ile test yapılmadan önce 2-8 °C'de 1 haftaya veya ≤ -20 °C'de 4 haftaya kadar stabildir. Uzun süreli saklama için -80 °C'de saklayın. Bir (1) defadan fazla dondurulması/çözülmesi önerilmemektedir. Çözerken lütfen oda sıcaklığına gelene kadar çözürün ve FFPE lizatı kullanmadan önce 15 saniye vorteksleyin.

12 İşlem

Önemli Xpert Breast Cancer STRAT4 kartuşunun kullanımı, Xpert FFPE Lizis Kiti (katalog no. GXFFPE-LYSIS-CE-10) kullanılarak bir lizat hazırlanmasını gerektirir.

Önemli Hazırlanmış örneği kartuşa ekledikten sonra 30 dakika içinde tahlili başlatın.

12.1 FFPE Lizatı hazırlama

FFPE Lizis Kiti Kullanım Talimatı uyarınca FFPE lizatı hazırlayın.

12.2 Kartuşu Hazırlama

1. Kartuşu karton ambalajından çıkarın.
2. Hazır FFPE lizatı, kullanımdan 15 saniye önce vorteksleyin.
3. Kartuş kapağını açın.
4. Bir pipet kullanarak, 520 µl FFPE lizatı kartuşun Örnek Haznesine aktarın. (Not: Az miktarda çökelti bulunabilir, bu tahlil performansını etkilemez).

Tekrar test edilmesi durumunda kullanmak üzere, kalan FFPE lizatı 2–8°C veya ≤ –20°C'de tutun.



Şekil 1. Xpert Breast Cancer STRAT4 Kartuşu (Üstten Görünüm)

5. Kartuşun kapağını kapatın. Kapağın tıklarak yerine oturduğundan emin olun.

12.3 Testi Başlatma

Önemli Testi başlatmadan önce, Xpert Breast Cancer STRAT4 Tahlil Tanım Dosyasının (ADF) yazılıma aktarıldığından emin olun.

Bu bölümde, GeneXpert Sistemini çalıştırmak için varsayılan adımlar listelenmiştir. Ayrıntılı talimat için kullanılmakta olan alete bağlı olarak bkz. *GeneXpert Dx Sistemi Kullanıcı Kılavuzu* veya *GeneXpert Infinity Sistemi Kullanıcı Kılavuzu*.

Not Sistemin varsayılan iş akışı sistem yöneticisi tarafından değiştirilmişse, izleyeceğiniz adımlar farklı olabilir.

1. GeneXpert aletini açın:
 - GeneXpert Dx aleti kullanılıyorsa, öncelikle GeneXpert Dx aletini açın, ardından bilgisayarı açın. GeneXpert yazılımı otomatik olarak başlatılır veya Windows® masaüstündeki GeneXpert Dx yazılım simgesine çift tıklanması gerekebilir.
 - veya
 - GeneXpert Infinity aleti kullanılıyorsa, alete güç besleyin. Xpertise yazılımı otomatik olarak başlatılır veya Windows masaüstündeki Xpertise yazılım simgesine çift tıklanması gerekebilir.
2. Kullanıcı adınızı ve şifrenizi kullanarak GeneXpert Alet Sistemi yazılımına giriş yapın. GeneXpert Sistemi penceresinde, **Test Oluştur (Create Test)** (GeneXpert Dx) ögesine veya **Emirler (Orders)** ve **Test Emri (Order Test)** (Infinity) ögesine tıklayın. Test Oluştur (Create Test) penceresi açılır.
3. Örnek Kimliğini (Sample ID) tarayın veya yazın. Örnek Kimliğini (Sample ID) yazıyorsanız, Örnek Kimliğinin (Sample ID) hatasız yazıldığından emin olun. Örnek Kimliği (Sample ID), test sonuçlarıyla ilişkilendirilir ve Sonuçları Göster (View Results) penceresinde ve tüm raporlarda gösterilir. Kartuşu Tara (Scan Cartridge) iletişim kutusu görüntülenir.
4. Xpert Breast Cancer STRAT4 kartuşundaki barkodu tarayın. Test Oluştur (Create Test) penceresi açılır. Yazılım, barkod bilgisini kullanarak otomatik olarak aşağıdaki alanlarla ilgili kutuları doldurur: Tahlil Seç (Select Assay), Reaktif Lot Kimliği (Reagent Lot ID), Kartuş Seri No. (Cartridge SN).

5. **Testi Başlat'a (Start Test) tıklayın** (GeneXpert Dx) veya **Gönder (Submit)** (Infinity) ögesine tıklayın. Sorulursa, şifrenizi girin.
6. GeneXpert Dx Aleti için:
 - a) Aletin yanıp sönen yeşil ışıklı modül kapağını açın ve kartuşu yükleyin.
 - b) Kapağı kapatın. Test başlar ve yeşil ışık yanıp sönmeyi keser. Test bittiğinde ışık kapanır.
 - c) Modül kapağını açmadan önce sistemin kapak kilidini serbest bırakmasını bekleyin. Kartuşu çıkarın.
 - d) Kullanılmış kartuşları, kurumunuzun standart uygulamaları doğrultusunda uygun numune atık kaplarına atın. Bkz. Bölüm 9.veya
GeneXpert Infinity Sistemi için kartuşu taşıyıcı bant üzerine koyun. Kartuş otomatik olarak yüklenecek, test çalışacak ve kullanılan kartuş, atık kabına yerleştirilecektir.

13 Sonuçları Görüntüleme ve Yazdırma

Bu bölümde, sonuçları görüntüleme ve yazdırma için temel adımlar listelenmiştir. Sonuçları görüntüleme ve yazdırma ile ilgili daha ayrıntılı talimat için, kullanılan alete bağlı olarak bkz. *GeneXpert Dx Sistemi Kullanıcı Kılavuzu* veya *GeneXpert Infinity Sistemi Kullanıcı Kılavuzu*.

1. Sonuçları görüntülemek için **Sonuçları Görüntüle (View Results)** simgesine tıklayın.
2. Testi tamamladıktan sonra sonuçları görüntülemek ve/veya bir PDF rapor dosyası oluşturmak için, Sonuçları Göster (View Results) penceresinde **Rapor (Report)** düğmesine tıklayın.

Not

Rapor oluşturmak için ONCore yazılımını kullanıyorsanız, raporun nasıl oluşturulacağına ilişkin talimat için lütfen ONCore Kullanıcı Kılavuzu CD'sindeki GeneXpert ONCore Yazılım Kullanım Kılavuzuna bakın. Xpert Breast Cancer STRAT4 testi için ONCore raporunun nasıl yorumlanacağına ilişkin talimat için ayrıca Xpert Breast Cancer STRAT4 CD'sindeki ONCore Rapor Talimatına da bakın.

14 Kalite Kontrol

Her test bir Referans Gen Kontrolü (*CYFIP1*) ve bir Prob Denetim Kontrolü (PCC) içerir.

- **CYFIP1 Kontrolü:** Bu referans gen, *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ve *MKI67* için ekspresyon seviyelerini normalleştirmekte kullanılır. Ayrıca Örnek Yeterliliği Kontrolü (SAC) görevi görür ve örneğin yeterli RNA içermesini sağlar. Geçerli bir test sonucu için minimum bir *CYFIP1* sinyali gereklidir. Minimum miktarın altındaki bir *CYFIP1* sinyali veya negatif bir sinyal, örneğin yeterli RNA içermediğini gösterir.
- **CYFIP1 Alternatif:** Bu, PGR veya *MKI67*'nin delta döngü eşiği (dCt) tahlil kesim ayarının altında olduğu zaman algoritmada kullanılan kopya bir *CYFIP1* kontrolüdür. Bu hedefler için, geçerli bir test sonucu sağlamak açısından ek bir minimum *CYFIP1* alternatif sinyali gereklidir.
- **Prob Denetim Kontrolü (PCC):** PCR başlamadan önce, GeneXpert Alet Sistemi, küre rehidrasyonunu, reaksiyonu tüpü dolumunu, prob bütünlüğünü ve boya stabilitesini izlemek için problardan alınan flüoresans sinyali ölçer. PCC, doğrulanmış kabul kriterlerini karşılar başarıyla olur.
- **Harici Kontroller (ürünle verilmez):** Yerel, eyalet ve federal akreditasyon kuruluşlarının gerekliliklerine uygun olarak harici kontroller kullanılmalıdır.

15 Sonuçların Yorumlanması

Sonuçlar, GeneXpert Alet Sistemi tarafından, ölçülen floresan sinyaller ve entegre hesaplama algoritmaları kullanılarak otomatik olarak yorumlanır ve Test Sonuçları (Test Results) ve Analit Sonucu (Analyte Result) sekmelerindeki Sonuçları Görüntüle (View Results) penceresinde açıkça gösterilir. Test Sonucu (Test Result) ve Analit Sonuçları (Analyte Results) da Test Raporunda (Test Report) gösterilir. Olası sonuçlar Tablo 1 ve Tablo 2 içinde gösterilmiştir.

Tablo 1. Xpert Breast Cancer STRAT4 Testi için Tüm Olası Sonuçlar

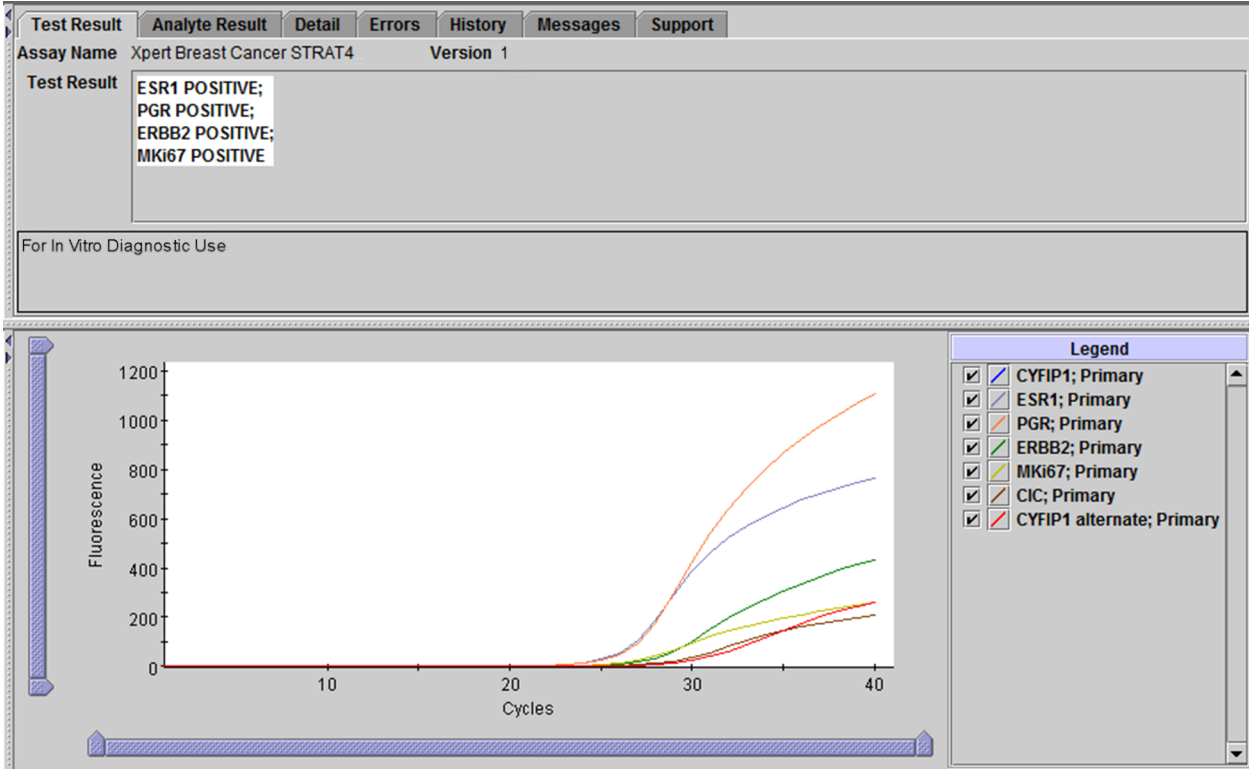
Görüntülenen Sonuç	CYFIP1	CYFIP1 Alternatif	CIC
<i>ESR1</i> POZİTİF (<i>ESR1</i> POSITIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ veya NEG	POZ veya NEG
<i>ESR1</i> NEGATİF (<i>ESR1</i> NEGATIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ veya NEG	POZ veya NEG
<i>PGR</i> POZİTİF (<i>PGR</i> POSITIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ veya NEG	POZ veya NEG
<i>PGR</i> NEGATİF (<i>PGR</i> NEGATIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ	POZ veya NEG
<i>ERBB2</i> POZİTİF (<i>ERBB2</i> POSITIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ veya NEG	POZ veya NEG
<i>ERBB2</i> NEGATİF (<i>ERBB2</i> NEGATIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ veya NEG	POZ veya NEG
<i>MKi67</i> POZİTİF (<i>MKi67</i> POSITIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ veya NEG	POZ veya NEG
<i>MKi67</i> NEGATİF (<i>MKi67</i> NEGATIVE)	BAŞARILI (PASS)	POZ	POZ veya NEG
<i>PGR</i> BELİRSİZ (<i>PGR</i> INDETERMINATE)	BAŞARILI (PASS)	NEG	POZ veya NEG
<i>MKi67</i> BELİRSİZ (<i>MKi67</i> INDETERMINATE)	BAŞARILI (PASS)	NEG	POZ veya NEG
TEKRAR TEST (REPEAT TEST)	BAŞARILI (PASS)	POZ veya NEG	NEG
GEÇERSİZ (INVALID)	BAŞARISIZ (FAIL)	NEG	POZ veya NEG
HATA (ERROR)	SONUÇ YOK (NO RESULT)	SONUÇ YOK (NO RESULT)	SONUÇ YOK (NO RESULT)
SONUÇ YOK (NO RESULT)	SONUÇ YOK (NO RESULT)	SONUÇ YOK (NO RESULT)	SONUÇ YOK (NO RESULT)

Tablo 2. Xpert Breast Cancer STRAT4 Temsili Sonuçlar ve Yorumlama

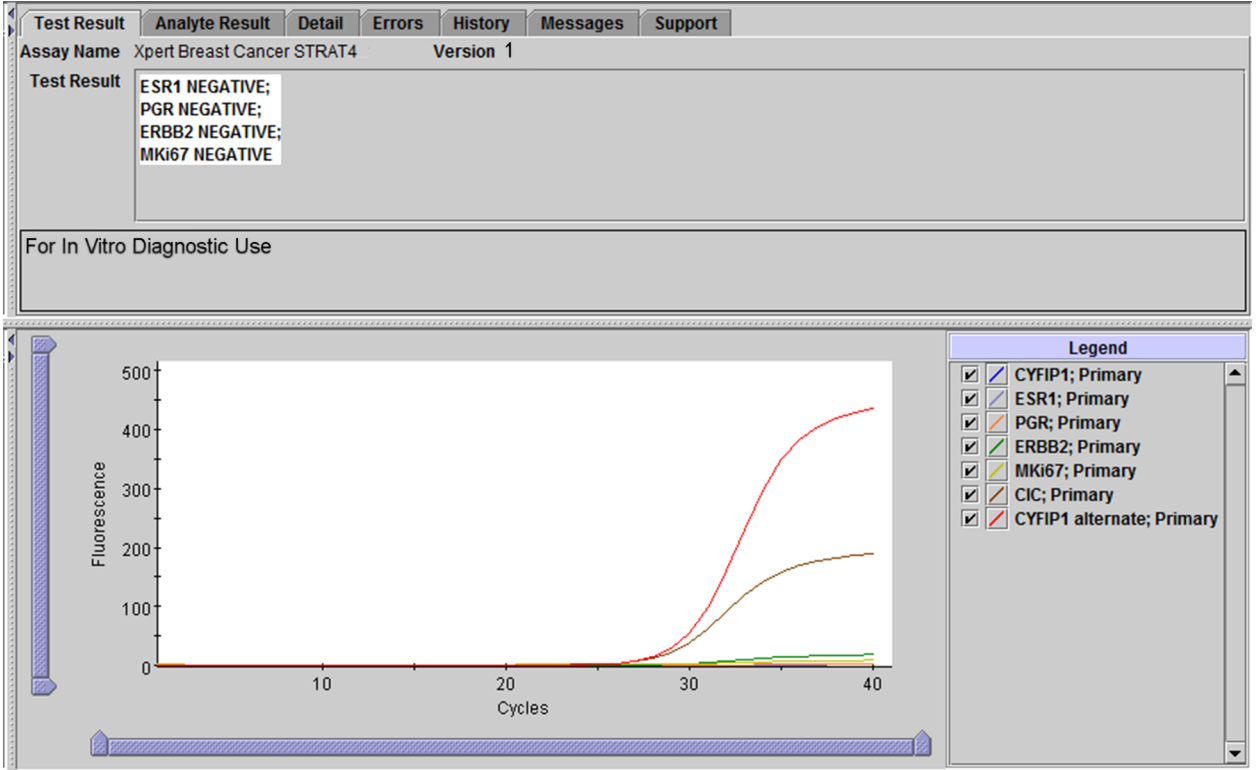
Sonuç	Yorumlama
<p>ESR1 POZİTİF (ESR1 POSITIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1</i> mRNA transkripti aşırı üretilmektedir ve kesim ayarının üzerinde bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>PGR POZİTİF (PGR POSITIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PGR</i> mRNA transkripti aşırı üretilmektedir ve kesim ayarının üzerinde bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>ERBB2 POZİTİF (ERBB2 POSITIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ERBB2</i> mRNA transkripti aşırı üretilmektedir ve kesim ayarının üzerinde bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>MKI67 POZİTİF (MKI67 POSITIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MKI67</i> mRNA transkripti aşırı üretilmektedir ve kesim ayarının üzerinde bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>ESR1 NEGATİF (ESR1 NEGATIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1</i> mRNA transkripti aşırı üretilmemektedir ve kesim ayarının altında bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>PGR NEGATİF (PGR NEGATIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PGR</i> mRNA transkripti aşırı üretilmemektedir ve kesim ayarının altında bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • <i>CYFIP1</i> alternatif – POZ; <i>CYFIP1</i> geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.

Sonuç	Yorumlama
<p>ERBB2 NEGATİF (ERBB2 NEGATIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ERBB2</i> mRNA transkripti aşırı üretilmemektedir ve kesim ayarının altında bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>MKi67 NEGATİF (MKi67 NEGATIVE)</p> <p>Bkz. Şekil 3.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MKi67</i> mRNA transkripti aşırı üretilmemektedir ve kesim ayarının altında bir delta döngü eşiğine (dCt) sahiptir. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • <i>CYFIP1</i> alternatif – POZ; <i>CYFIP1</i> geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>PGR Belirsiz (PGR Indeterminate)</p> <p>Bkz. Şekil 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PGR</i> mRNA seviyesi belirlenemiyor, çünkü numune içeriğindeki materyal yetersiz. Daha konsantre bir lizat kullanarak testi tekrarlayın. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • <i>CYFIP1</i> alternatif – NEG; <i>CYFIP1</i> döngü eşiği (Ct) geçerli aralık dahilinde değildir veya sonlanım noktası PGR durumunu belirlemek için gereken eşik ayarının altındadır. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>MKi67 Belirsiz (MKi67 Indeterminate)</p> <p>Bkz. Şekil 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MKi67</i> mRNA seviyesi belirlenemiyor, çünkü numune içeriğindeki materyal yetersiz. Daha konsantre bir lizat kullanarak testi tekrarlayın. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • <i>CYFIP1</i> alternatif – NEG; <i>CYFIP1</i> döngü eşiği (Ct) geçerli aralık dahilinde değildir veya sonlanım noktası MKi67 durumunu belirlemek için gereken eşik ayarının altındadır. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
<p>TESTİ TEKRARLA (REPEAT TEST)</p> <p>Bkz. Şekil 5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA ekspresyon seviyeleri belirlenemiyor. Tutulan FFPE örnek lizatının bir alikotunu kullanarak testi tekrarlayın. • <i>CYFIP1</i> – BAŞARILI (PASS); <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır ve geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde sonlanım noktasına sahiptir. • <i>CYFIP1</i> alternatif – POZ/NEG; <i>CYFIP1</i> mRNA transkripti saptanmıştır. Transkript, geçerli aralık dahilinde bir döngü eşiğine (Ct) ve eşik ayarının üzerinde bir sonlanım noktasına sahip olabilir veya olmayabilir. • CIC – NEG; dahili kontrol, geçerli aralığın dışında bir döngü eşiğine (Ct) sahiptir. • Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.

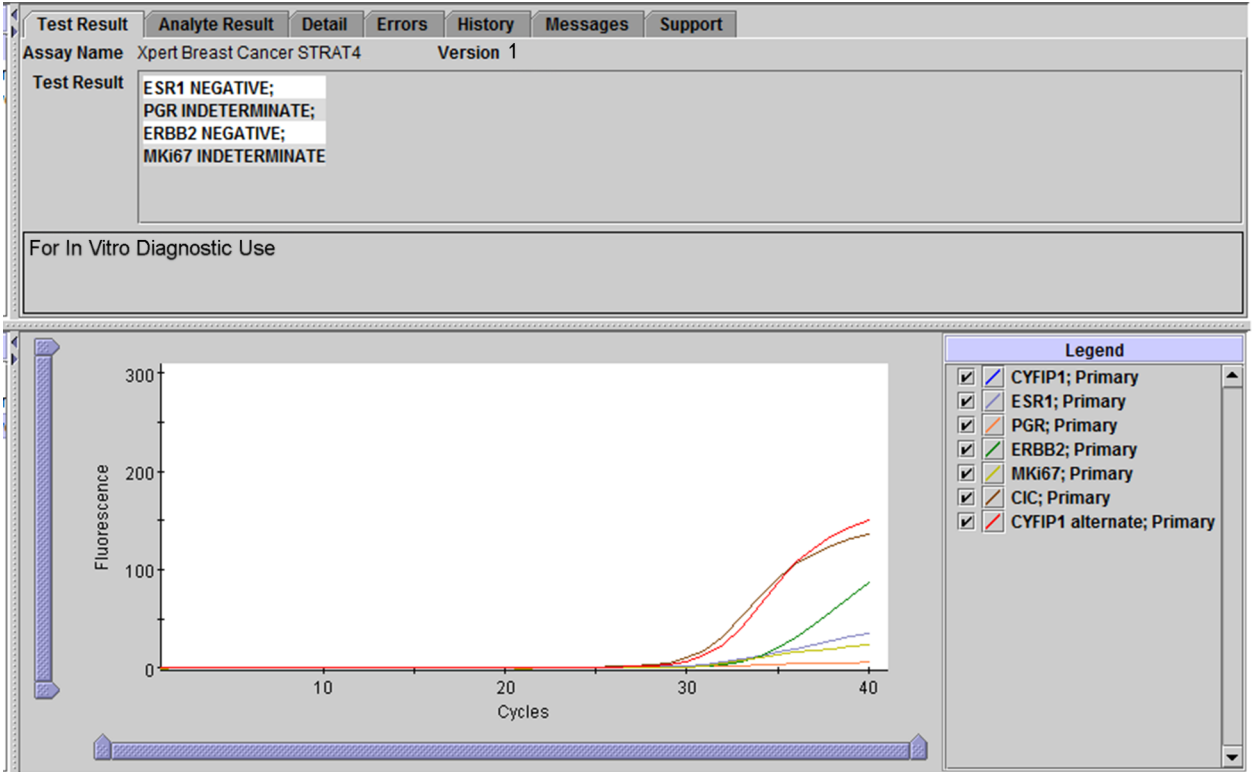
Sonuç	Yorumlama
GEÇERSİZ (INVALID)	<ul style="list-style-type: none"> GEÇERSİZ (INVALID) – <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA seviyeleri belirlenmiyor, çünkü numune içeriğindeki materyal yetersiz. Daha konsantr bir lizat kullanarak testi tekrarlayın. <i>CYFIP1</i> – BAŞARISIZ (FAIL); <i>CYFIP1</i> döngü eşiği (Ct) geçerli aralık dahilinde değildir veya sonlanım noktası eşik ayarının altındadır. <i>CYFIP1</i> alternatif – NEG; <i>CYFIP1</i> döngü eşiği (Ct) geçerli aralık dahilinde değildir veya sonlanım noktası eşik ayarının altındadır. Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS); tüm prob kontrol sonuçları başarılıdır.
HATA (ERROR)	<ul style="list-style-type: none"> <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA ekspresyon seviyeleri belirlenmiyor. Tutulan FFPE örnek lizatının bir alikotunu kullanarak testi tekrarlayın. <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – SONUÇ YOK (NO RESULT) <i>CYFIP1/CYFIP1</i> alternatif – SONUÇ YOK (NO RESULT) Prob Kontrolü – BAŞARILI (PASS)*/BAŞARISIZ (FAIL); prob kontrol sonuçlarının biri veya tümü başarısız. <p>* Prob kontrolü başarılı olduysa, kabul edilebilir aralığı aşan maksimum basınç limiti, eğri uydurma hatası veya bir sistem bileşeni arızası hataya neden olmuştur.</p>
SONUÇ YOK (NO RESULT)	<ul style="list-style-type: none"> <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> mRNA ekspresyon seviyeleri belirlenmiyor. Toplanan veriler test sonucu oluşturmak için yeterli değil. Örneğin kullanıcı, ilerlemekte olan bir testi durdurduysa bu meydana gelebilir. Tutulan FFPE örnek lizatını kullanarak testi tekrarlayın. <i>ESR1/PGR/ERBB2/MKi67</i> – SONUÇ YOK (NO RESULT) <i>CYFIP1/CYFIP1</i> alternatif – SONUÇ YOK (NO RESULT) Prob Kontrolü – NA (geçerli değil)



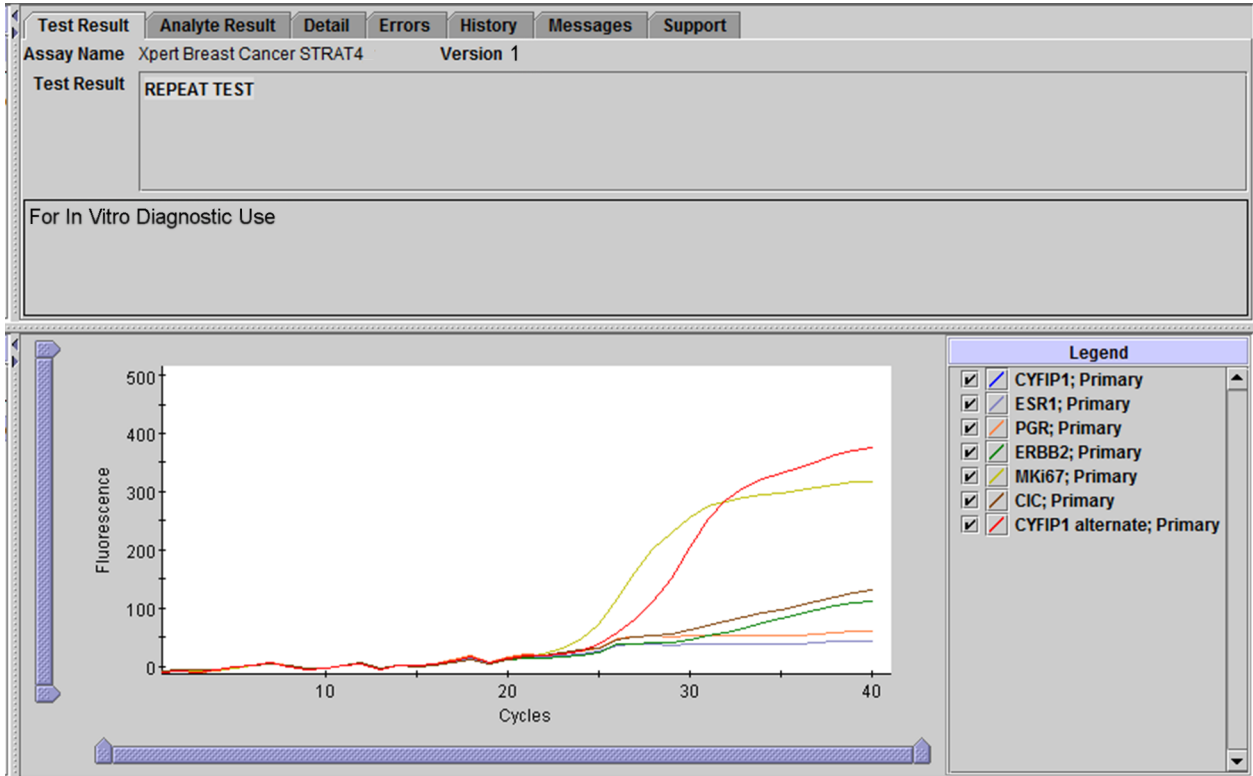
Şekil 2. GeneXpert Dx Sonuçları Görüntüleme Penceresi: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZİTİF



Şekil 3. GeneXpert Dx Sonuçları Görüntüleme Penceresi: ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATİF



Şekil 4. GeneXpert Dx Sonuçları Görüntüleme Penceresi: PGR/MKi67 BELİRSİZ



Şekil 5. GeneXpert Dx Sonuçları Görüntüleme Penceresi: TEKRAR TEST (REPEAT TEST)

16 Testi Tekrar Etme Gerekçeleri

Testi yeni bir kartuş (kartuşu tekrar kullanmayın) kullanarak tekrarlayın.

- **TESTİ TEKRARLA (REPEAT TEST)** sonucu, dahili kontrolün başarısız olduğunu gösterir. Örnek uygun şekilde işlenmemiştir. Bu durumda, aynı FFPE lizatından yeni bir 520 µl alikot kullanarak testi tekrarlayın.
- **GEÇERSİZ (INVALID)** sonucu, referans kontrolün başarısız olduğunu gösterir. Örnek uygun şekilde işlenmemiştir, PCR inhibe edilmiştir veya erişilen tümördeki RNA kalitesi yetersizdir. Bu durumda testi, FFPE Lizis Kiti Kullanım Talimatındaki talimata uygun olarak daha konsantre bir FFPE lizat ile tekrarlayın.
- **HATA (ERROR)** sonucu, Prob Denetim kontrolünün başarısız olduğunu ve muhtemelen bir reaksiyon tüpünün yanlış doldurulması, reaktif probu bütünlüğü sorunu tespit edilmesi, maksimum basınç limitlerinin aşılması veya bir valf konumlandırma hatası tespit edilmesi nedeniyle tahlilin iptal edildiğini gösterir. Bu durumda, aynı FFPE lizatından yeni bir 520 µl alikot kullanarak testi tekrarlayın.
- **SONUÇ YOK (NO RESULT)**, yetersiz veri toplanmış olduğunu belirtir. Örneğin, kullanıcı, ilerlemekte olan testi durdurmuştur veya güç arızası ortaya çıkmıştır. Bu durumda, aynı FFPE lizatından yeni bir 520 µl alikot kullanarak testi tekrarlayın.
- Harici bir KK beklendiği gibi çalışmazsa, harici kontrol testini tekrarlayın ve/veya yardım için Cepheid ile iletişime geçin.

17 Sınırlamalar

- Bu işlemlerde yapılacak değişiklikler testin performansını değiştirebilir. Xpert Breast Cancer STRAT4 testinden elde edilen sonuçlar klinisyenin kullanabileceği diğer laboratuvar verileri ve klinik verilerle birlikte yorumlanmalıdır.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 performansı, bu kullanım talimatında sağlanan işlemler kullanılarak ve beş ila on yıllık FFPE numuneleri kullanılarak doğrulanmıştır.
- Xpert Breast Cancer STRAT4 performansı, yalnızca bu kullanım talimatında sağlanan işlemler kullanılarak doğrulanmıştır.

- Hatalı test sonuçları, uygun olmayan numune toplama, işleme, saklama veya örneklerin karıştırılmasından kaynaklanabilir. Hatalı sonuçları önlemek için bu kullanım talimatındaki talimata dikkatli bir şekilde uyulması gerekir.
- Performans özellikleri, 25 yaşın altındaki hastalar için belirlenmemiştir.
- Primer veya prob bağlama bölgelerindeki mutasyonlar veya polimorfizmler, *ESR1*, *PGR*, *ERBB2* ve *MKi67* için hatalı ancak inandırıcı sonuçlara neden olabilir.

18 Performans Özellikleri

18.1 Klinik Performans

Xpert Breast Cancer STRAT4 testine yönelik performans özellikleri ABD ve AB'deki çalışma merkezlerinde, ER, PR, HER2 ve Ki67 için IHC sonuçlarına göre ve HER2 gen amplifikasyonu için flüoresans *in situ* hibridizasyona (FISH) göre değerlendirilmiştir. Başlangıçta, ABD ve AB'den primer invazif meme kanseri tümörlerinden toplam 211 adet kimliği gizlenmiş artık FFPE numunesi bu çalışmaya kaydedilmiştir. Test için yeterli tümör olmamasından dolayı 10 numune ve gönüllü oluru geri çekildiğinden dolayı 1 numune hariç tutulmuştur. Bu nedenle, veri analizlerine dahil edilmek üzere toplam 200 numune kullanılmıştır. Her FFPE numunesi için, Xpert tarafından test edilmek üzere, ER, PR, HER2 ve Ki67'nin IHC testi için ve HER2 gen amplifikasyonunun FISH testi için, birden fazla slayt hazırlanmıştır.

Genel olarak, Xpert Breast Cancer STRAT4, ilk test denemesinde çalışma numunelerinin %99,5'i (199/200) için geçerli sonuçlar sağlamıştır. Başlangıçta belirli olmayan bir sonuç veren bir numune (**HATA (ERROR)**, **GEÇERSİZ (INVALID)** veya **SONUÇ YOK (NO RESULT)**), tek bir tekrar testten sonra bir test sonucu verdi. Genel tahlil başarı oranı %100,0 olmuştur (200/200).

Geçerli Xpert test sonuçları veren 200 numuneden, ESR1 ve ERBB2, %100 olarak (200/200) geçerli bir pozitif veya negatif test sonucu vermiştir. PGR ve MKi67 için Xpert, vakaların sırasıyla %98,5'inde (197/200) ve %97,0'ında (194/200) geçerli bir pozitif veya negatif test sonucu vermiştir. PGR ve/veya MKi67 için Xpert'te belirsiz sonuçlar veren 7 numune, konsantrte FFPE lizat yöntemi kullanılarak tekrar test edilmiştir. Hem orijinal (ilk deneme) hem de tekrar test sonuçları Tablo 3 içinde gösterilmektedir.

Tekrar test sonuçları da dahil olmak üzere tüm veri seti için Xpert Breast Cancer STRAT4, ESR1 için IHC'ye göre %97,2'lik bir Pozitif Yüzde Uyuşması (PPA), %95,0'lık bir Negatif Yüzde Uyuşması (NPA) ve %97,0'lık bir Genel Yüzde Uyuşması (OPA),¹⁸PGR için IHC'ye göre %88,4 PPA, %90,7 NPA ve %88,9 OPA;¹⁸ ERBB2 için IHC'ye göre %100,0 PPA, %92,4 NPA ve %93,3 OPA;¹⁹ ve ERBB2 için HER2 FISH'e göre %100 PPA, %92,0 NPA ve %93,3 OPA göstermiştir.¹⁹ MKi67 için, pozitifte >%20 ve negatifte <%10 olarak ayarlanan IHC eşikleriyle %88,8 PPA, %100 NPA ve %90,7 OPA. MKi67 IHC orta seviye numuneleri (%10-%20 eşik dahil) analizden çıkarılmıştır. Her hedef için genel PPA, NPA ve OPA Tablo 3 içinde gösterilmektedir.

Tablo 3. Klinik Performans

Karşılaştırma	Veri Seti ^a	Toplam (n) ^b	PPA	%95 GA	NPA	%95 GA	OPA	%95 GA
ESR1/ER Xpert ve IHC	Orijinal	199	%97,2 (174/179)	93,6-98,8	%100 (20/20)	83,9-100	%97,5 (194/199)	94,3-98,9
	Test Tekrar	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 ve IHC	Orijinal	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
	Test Tekrar	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 ve IHC	Orijinal	180	%100 (22/22)	85,1-100	%92,4 (146/158)	87,2-95,6	%93,3 (168/180)	88,7-96,1
	Test Tekrar	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 ve FISH	Orijinal	178	%100 (28/28)	87,9-100	%92,0 (138/150)	86,5-95,4	%93,3 (166/178)	88,6-96,1
	Test Tekrar	178	%100 (28/28)	87,9-100	%92,0 (138/150)	86,5-95,4	%93,3 (166/178)	88,6-96,1

Karşılaştırma	Veri Seti ^a	Toplam (n) ^b	PPA	%95 GA	NPA	%95 GA	OPA	%95 GA
ERBB2/HER2 Xpert ve IHC+FISH	Orijinal	197	%100 (27/27)	87,5-100	%91,2 (155/170)	86,0-94,6	%92,4 (182/197)	87,8-95,3
	Test Tekrar	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 ve IHC	Orijinal	148	%88,7 (110/124)	81,9-93,2	%100 (24/24)	86,2-100	%90,5 (134/148)	84,7-94,3
	Test Tekrar	151	%88,8 (111/125)	82,1-93,2	%100 (26/26)	87,1-100	%90,7 (137/151)	85,0-94,4

^a Orijinal = Kullanım talimatındaki talimata göre 1X lizat; Tekrar test = orijinal numunenin (1X lizat) PGR ve/veya MKi67 için belirsiz bir sonuç verdiği durumlarda 4X konsantre lizat üzerinde tekrar test sonucu.

^b Belirlenmeyen veya belirsiz Xpert sonuçlar veren numuneler, şüpheli veya orta seviye IHC sonuçlar veren numuneler, IHC'si başarısız ve FISH'i başarısız olan numuneler hariç bırakılmıştır.

19 Analitik Performans

19.1 Analitik Hassasiyet/Minimum Tahlil Girişi

Minimum tahlil girişi, sağlam bir tahlil performansı için gereken örnek girişini doğru bir şekilde belirleyen maksimum CYFIP1 Ct (referans gen) değerlendirilerek belirlenmiştir. Bu örnek girişi, test edilen pek çok klinik FFPE örneğinde geçerli sonuçların elde edilmesini sağlar. İzin verileden daha yüksek bir CYFIP1 Ct değerine sahip örnekler **GEÇERSİZ (INVALID)** sonuç üretecektir.

Xpert Breast Cancer STRAT4 testi için analitik hassasiyet/minimum tahlil girişi, ≥ 95 geçerli sonuçlarla sonuçlanan maksimum CYFIP1 Ct olarak belirlenmiş olup, CYFIP1 Ct değerini zorlayacak şekilde FFPE klinik örnek lizatlarının dilüsyonları kullanılarak oluşturulmuştur. CYFIP1 Ct'nin hassasiyetini değerlendirmek için, bir FFPE klinik örnek lizatı seri olarak seyreltilmiş ve test sonuçlarının ≤ 95 'i geçerli olana kadar 3 gün boyunca seyreltme seviyesi başına N=20 kopya ile test edilmiştir. Seyreltme seviyeleri; beklenen minimum tahlil girişinde, bunun iki seviye altında ve iki seviye üzerinde bir numune içermiştir. Test, iki lot Xpert Breast Cancer STRAT4 kartuşunda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın başlatılmasından önce, iki bağımsız Xpert Breast Cancer STRAT4 kartuşu kullanılarak N=60 kopya ile kör numune limiti (limit of blank) testi gerçekleştirildi. Kör numune limiti boş bir parafin kesitinden (doku numunesi yok) oluşturulmuştur ve tüm test sonuçları beklenen GEÇERSİZ (**GEÇERSİZ (INVALID)**) sonuç çağrılarını göstermiştir. 1/1000'de klinik FFPE doku örneği girişinin seri dilüsyonları, Xpert Breast Cancer STRAT4 testinin 1. lotunda ortalama Ct = 33,4 ve 0,6 SD ve 2. lotunda ortalama Ct = 33,6 ve 0,5 SD ile 20/20 geçerli CYFIP1 Ct sağladı. Sonraki CYFIP1 Ct değerleriyle yapılan ilave dilüsyonlar, çalışma için gerekli ≥ 95 geçerli sonuçları karşılayamadı. Tablo 4, seri olarak seyreltilmiş her örnek giriş seviyesindeki geçerli test çalışmalarının sayısını Bağıl Seyreltme veya Ortalama CYFIP1 Ct olarak özetlemektedir. İki lot Xpert Breast Cancer STRAT4 test kartuşu kullanılarak yapılan Analitik Hassasiyet, CYFIP1 Ct = 33,4 için minimum tahlil girişi gereksinimi göstermiştir. Tahlil değişkenliğiyle birlikte bu değer, Xpert Breast Cancer STRAT4 testi için üst CYFIP1 Ct = 35 sınırının ayarlanmasına olanak tanır.

Tablo 4. Xpert Breast Cancer STRAT4'te Minimum Tahlil Girişi

Kit Lotu	Örnek Girişi (Bağıl Seyreltme)	Ortalama CYFIP1 Ct	SD	Geçerli Çalışma Sayısı (Ct \leq 35)
00801 (Lot 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	geçerli değil	geçerli değil	0/20
00903 (Lot 2)	1/20	27,8	0,3	20/20
	1/100	30,0	0,3	20/20

Kit Lotu	Örnek Girişi (Bağıl Seyreltme)	Ortalama CYFIP1 Ct	SD	Geçerli Çalışma Sayısı (Ct ≤ 35)
	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	geçerli değil	geçerli değil	0/20

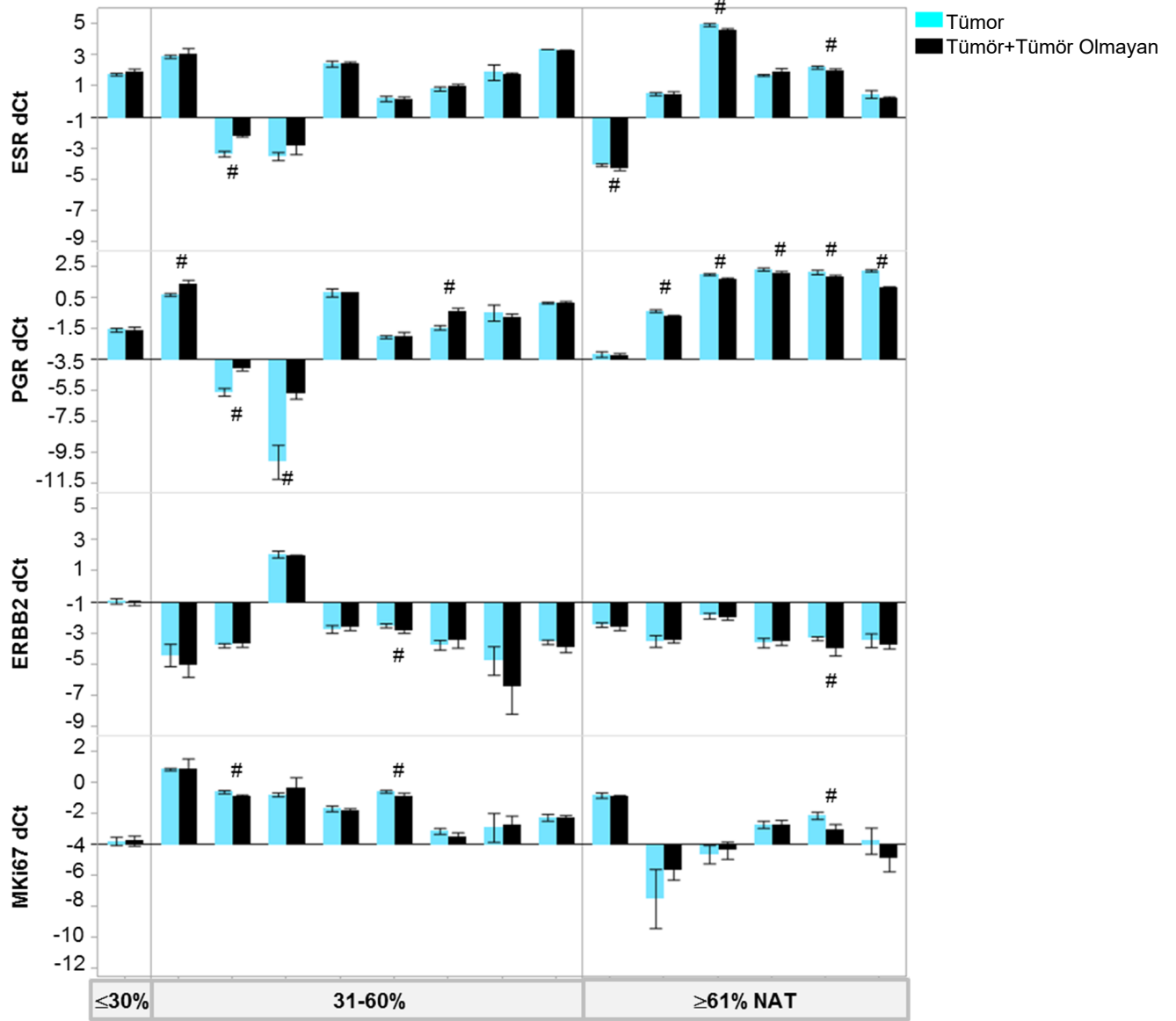
19.2 Enterferans Testi

Bitişik Normal/Tümör Dışı Doku

Normal Bitişik (tümör dışı) Dokular (NAT), meme kanseri doku numuneleri arasında, spesifik hedef saptamayı potansiyel olarak engelleyen kontaminantlar şeklinde yaygın olarak bulunur. Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, bir patoloğ tarafından belirlendiği üzere, uygulanabilir durumlarda, tümör dışı kontaminantların potansiyel etkilerini en aza indirmek için, patolojik olarak doğrulanmış bir meme tümörü FFPE kesitinin makrodiseksiyonunu gerektirebilir. Bitişik normal/tümör dışı dokuların etkisini değerlendirmek için, %21-98 çevre NAT'si içeren invaziv meme karsinomlu on beş (15) FFPE doku bloğu makrodiseksiyon yapılarak veya yapılmadan Xpert Breast Cancer STRAT4 testi ile test edilmiştir. Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, durum başına aynı lizattan N=4 kopya ile gerçekleştirilmiştir. NAT'nin istatistiksel enterferansını belirlemek için, makrodiseksiyonlu (mavi çubuk grafik) veya makrodiseksiyonsuz (siyah çubuk grafik) her doku örneği için ESR1, PGR, ERBB2 ve MKi67 dCt'leri ilk olarak Tek Yönlü ANOVA ile değerlendirilmiştir. Makrodiseksiyon yapılmış ve yapılmamış örnekler arasındaki ddCt (delta-delta Ct) değerinin >1,0 olması ve test sonucunda bir değişiklik olması durumunda, NAT'nin klinik olarak anlamlı bir enterferansı olduğu kabul edildi. Çalışma sonuçları Şekil 6 içinde özetlenmiştir.

15 örneğin hepsinin ESR1, PGR, ERBB2 ve MKi67 dCt'leri NAT %'sine göre gruplandırıldı (\leq %30, %31-60 veya \geq %61). SD'li mavi ve siyah dikey çubuk grafikler, bir FFPE invaziv meme kanseri bloğunun makrodiseksiyon yapılmış ve yapılmamış FFPE kesitlerinin N=4 kopyasından elde edilen ortalama hedef dCt'leri temsil etmektedir. 15 FFPE bloğunun (%30 NAT'ın altında N=1, %31-60 NAT ile N=8 ve %60 NAT'ın üzerinde N=6) tamamı, bitişik normal/tümör dışı doku enterferansının, p-değeri \geq 0,05 ile Tek Yönlü ANOVA analizine göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığını; veya makrodiseksiyon yapılmış veya yapılmamış örnekler arasındaki her bir hedefin delta Ct değerlerindeki varyasyon \leq 1,0 ise veya hedef test sonuçları (pozitif, negatif) etkilenmeden kalmışsa, klinik olarak anlamlı olmadığını göstermiştir (no. olarak işaretlenmiştir).

Şekil 6. Xpert Breast Cancer STRAT4 Hedef dCt'lere Bitişik Normal/Tümör Dışı Doku Enterferansı



DCIS, Nekrotik ve Hemorajik Doku

Duktal karsinom in situ (DCIS), nekrotik ve hemorajik dokuların etkisini değerlendirmek için, Xpert Breast Cancer STRAT4 testiyle, makrodiseksiyon yapılan ve yapılmayan, toplam 9 FFPE meme tümörü örneği (%3-61 DCIS içeren 3 FFPE meme tümörü bloğu, %10-65 nekrotik doku içeren 3 FFPE bloğu ve %15-41 hemorajik doku içeren 3 FFPE bloğu) test edilmiştir. Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, durum başına aynı lizattan N=4 kopya ile gerçekleştirilmiştir. Xpert Breast Cancer STRAT4 testi kullanılarak, tüm test koşullarının, değişen DCIS, nekroz ve hemorajik doku kontaminasyonlarından istatistiksel olarak anlamlı veya klinik olarak anlamlı olacak şekilde etkilenmediği bulunmuştur (grafik veriler gösterilmemiştir).

İnsan Genomik DNA'sı (hgDNA)

Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, hedef ESR1, PGR, ERBB2 ve MKi67 mRNA şablonlarıyla verimli bir şekilde hibridize olmak için, bir genomik nükleik asit havuzundan (insan genomik DNA'sı = hgDNA) oldukça spesifik primerler ve probalar kullanır. HgDNA'nın Xpert Breast Cancer STRAT4 testi üzerindeki etkisini değerlendirmek için, değişen invaziv duktal karsinom hücre içeriğine sahip 10 FFPE meme tümörü bloğuna makrodiseksiyon yapılmış ve bunlar, her koşulda aynı lizattan N=4 kopyada Xpert Breast Cancer STRAT4 testi kullanılarak FFPE örnek lizatlarına 25 ng hgDNA eklenerek ve eklenmeden test edilmiştir. hgDNA enterferansının, tüm test koşulları için ne istatistiksel ne de klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur (grafiksel veriler gösterilmemiştir).

19.3 Taşınan Kontaminasyon

Tek kullanımlık, bağımsız GeneXpert kartuşlarının, çok yüksek pozitif örneklerden, aynı GeneXpert modülünde çalıştırılan sonraki negatif örneklerle taşınan kontaminasyonu en aza indirdiğini göstermek için bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, yüksek bir ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 pozitif örneğin hemen ardından aynı GeneXpert modülünde işlenen bir negatif örnek kullanılmıştır. Negatif numune, bir referans gen hedefi varlığından emin olmak için, 5×10^4 kopyada CYFIP1 transkripti içeren *in vitro* transkripsiyonlu (IVT) RNA'dan oluşmuştur. 5×10^5 kopyada CYFIP1 transkripti içeren IVT RNA ve 5×10^6 kopyada ESR1, PGR, ERBB2 ve MKi67 transkriptleri içeren IVT RNA'dan oluşan yüksek pozitif örnek FFPE lizatı olarak hazırlanmıştır. Test şeması, toplam 20 yüksek pozitif ve 21 negatif örnek için tek bir GeneXpert modülü kullanılarak 41 kez tekrarlanmıştır. 20 yüksek pozitif örneğin hepsi doğru şekilde ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 POZİTİF (POSITIVE) olarak rapor edilmiştir ve 21 negatif örneğin hepsi ESR1/PGR/ERBB2/MKi67 NEGATİF (NEGATIVE) olarak doğru şekilde rapor edilmiştir.

19.4 Tahlil Tekrarlanabilirliği ve Kesinliği

Xpert Breast Cancer STRAT4'ün tekrarlanabilirliği, beş lizat numunesi örneğinden oluşan bir panel kullanılarak değerlendirilmiştir.

Üç panel üyesi, ESR1 (1 IVT RNA), PGR (2 IVT RNA) ve ERBB2 (3 IVT RNA) için dCt kesim değerlerinin $\sim 2dCt$ 'leri içinde yüklenmiş olan ve Minimum Tahlil Giriş seviyesinden $\sim 2-3$ CYFIP1 Ct değerine sahip FFPE lizis tamponuna *in vitro* transkript (IVT) RNA eklenerek hazırlanmıştır.

İki panel üyesi (4 Klinik FFPE Örneği ve 5 Klinik FFPE Örneği), Minimum Tahlil Girişine yakın CYFIP1 Ct değerleri oluşturmak ve tüm hedefler için raporlanabilir aralıkta ve -mümkün olduğu ölçüde- tahlil dCt kesimlerine yakın dCt kesim değerlerine sahip olmak için, havuzlanmış klinik FFPE örneklerinden FFPE lizis tamponunda oluşturulmuştur.

Üç çalışma merkezinin her birinde ikişer operatör, her gün beş numunedan oluşan iki paneli altı test günü boyunca test etmiştir (beş numune x altı gün x iki operatör x iki kopya x üç çalışma merkezi). Örnek başına toplam 72 kopya test edilmiştir. Üç test merkezinin her birinde üç lot Xpert Breast Cancer STRAT4 kartuşu kullanılmıştır. Xpert Breast Cancer STRAT4 testi, bu kullanım talimatındaki işleme göre gerçekleştirilmiştir.

Xpert Breast Cancer STRAT4'ün tekrarlanabilirliği, her panel için dört hedefin her biri için dCt açısından değerlendirilmiştir. Her bir panel üyesi için tahlil içerisinde çalışma merkezleri arası, lotlar arası, günler arası ve kullanıcılar arası ortalama, standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) Tablo 5 içinde sunulmaktadır.

Tablo 5. Tekrarlanabilirlik Verilerinin Özeti

Örnek	Tahlil Kanalı (Analit)	N ^a	Ortalama dCt	Çalışma Merkezleri Arası		Lotlar Arası		Günler Arası		Kullanıcılar Arası		Tahlil İçi		Toplam	
				Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)	Var	CV (%)
1-IVT RNA	ESR1	72	0,20	0,00	0,00	0,03	29,30	0,00	0,00	0,00	1,80	0,07	68,90	0,11	0,33
	PGR	72	-0,03	0,00	0,00	0,01	14,70	0,00	2,30	0,00	0,00	0,06	83,00	0,07	0,26
	ERBB2	72	-2,42	0,00	0,00	0,04	27,90	0,02	11,40	0,00	2,60	0,08	58,10	0,13	0,36
	MKi67	70	-2,55	0,00	0,00	0,32	62,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	37,90	0,52	0,72
2-IVT RNA	ESR1	72	-1,03	0,00	1,60	0,01	9,20	0,01	5,50	0,00	0,00	0,10	83,70	0,12	0,35
	PGR	72	-1,26	0,00	0,00	0,01	12,20	0,00	0,00	0,01	10,70	0,04	77,10	0,05	0,23
	ERBB2	72	-3,49	0,01	4,80	0,03	31,60	0,00	0,00	0,00	0,40	0,07	63,20	0,11	0,33
	MKi67	72	-3,53	0,00	0,00	0,08	49,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	51,00	0,16	0,40
3-IVT RNA	ESR1	72	3,64	0,00	0,00	0,01	8,40	0,01	16,50	0,00	0,00	0,06	75,10	0,08	0,29
	PGR	72	3,34	0,00	3,40	0,00	0,00	0,01	9,70	0,00	5,40	0,05	81,50	0,06	0,25
	ERBB2	72	0,91	0,02	20,60	0,01	10,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	69,10	0,08	0,28
	MKi67	72	1,14	0,00	0,00	0,02	15,40	0,02	18,00	0,00	0,00	0,07	66,60	0,10	0,31
4-FFPE Klinik Örnek	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

Örnek	Tahlil Kanalı (Analit)	N ^a	Ortalama dCt	Çalışma Merkezleri Arası		Lotlar Arası		Günler Arası		Kullanıcılar Arası		Tahlil İçi		Toplam	
				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 Klinik Örnek	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 72 kopyadan geçerli delta Ct değerlerine sahip sonuçlar

20 Referanslar

- American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2015.
- 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>.
- American Cancer Society, Breast Cancer Facts and Figures 2013-2014, Atlanta, GA: American Cancer Society, 2013.
- 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.
- 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.
- Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fasching PA, Heusinger K, Haerberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011 Nov 14; 11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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 ((AT) 1907/2006 Sayılı Değişiklik Yönetmeliği).
17. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 Mart 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 Cepheid Genel Merkez Konumları

Şirket Genel Merkezi

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Avrupa Genel Merkezleri

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

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

22 Teknik Destek

Cepheid Teknik Destek birimiyle temas kurmadan önce şu bilgileri toplayın:

- Ürün adı
- Lot numarası
- Aletin seri numarası
- Hata mesajları (varsa)
- Yazılım sürümü ve geçerli durumda Bilgisayar Servis Etiketi numarası

ABD





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














Fransa

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

Tüm Cepheid Teknik Destek ofisleri için irtibat bilgileri web sitemizde mevcuttur: www.cepheid.com/en/support/contact-us

23 Sembol Tablosu

Sembol	Anlamı
	Katalog numarası
	<i>In vitro</i> tanısal tıbbi cihaz
	CE işareti - Avrupa Uygunluğu
	Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi

Sembol	Anlamı
	Tekrar kullanmayın
	Parti kodu
	Kullanma talimatına başvurun
	Dikkat
	Üretici
	Üretildiği ülke
	n test için yeterince içerir
	Kontrol
	Son kullanma tarihi
	Sıcaklık sınırı
	Biyolojik riskler
	İsviçre'de yetkili temsilci
	İthalatçı



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 Revizyon Geçmişi

Bölüm	Değişikliğin Açıklaması
Sembol Tablosu	Semboller tablosuna CH REP ve ithalatçı sembolleri ve tanımları eklendi. CH REP ve İsviçre adresiyle birlikte ithalatçı bilgileri eklendi.
Revizyon Geçmişi	Revizyon Geçmişi tablosu güncellendi.