

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay

REF 790-7026

08494665001

IVD  50

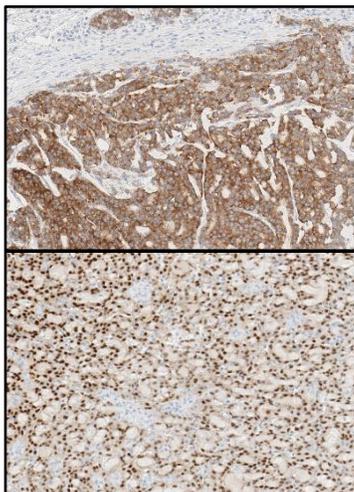


Figura 1. Colorazione VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay di fusione EML4-NTRK1 in cancro del colon-retto (in alto) e fusione ETV6-NTRK3 in carcinoma secretorio analogo mammario (in basso).

transmembrana (TRKA, TRKB, TRKC) codificati rispettivamente dai geni del recettore tirosin-chinasi neurotrofico (NTRK) (NTRK1, NTRK2, NTRK3).¹⁻⁵ Le sequenze di questi membri della famiglia TRK sono altamente conservate ma la loro attivazione avviene ad opera di neurotrofine distinte.^{1,2,3} In condizioni fisiologiche normali, l'espressione dei recettori TRK avviene di preferenza nei tessuti di origine neurale ed è di ausilio alla regolazione della differenziazione e sopravvivenza cellulare; giocano inoltre un ruolo fisiologico nello sviluppo del sistema nervoso centrale e di quello periferico.¹⁻⁴

In vari tipi di tumore si riscontrano alterazioni dei geni NTRK, tra cui mutazioni puntiformi, varianti di splicing, amplificazione e fusioni.¹⁻⁵ Le fusioni chimeriche che interessano NTRK1, NTRK2 o NTRK3 sono le più comuni tra le alterazioni NTRK.¹⁻⁵ In letteratura sono riportate oltre 80 fusioni NTRK; i partner chimerici includono ETV6, EML4, LMNA e TPM3.^{1,2,3} Tali eventi di fusione hanno come risultato l'espressione aberrante di oncogeni.¹⁻⁵ Il mantenimento del dominio chinasi TRK in tali fusioni NTRK promuove la cancerogenesi tramite l'attivazione costitutiva di pathway che regolano sopravvivenza cellulare, proliferazione, invasione e angiogenesi.¹⁻⁵

L'espressione di proteine TRK native nella maggior parte dei tumori solidi in genere è minima e a bassa prevalenza.^{4,5} L'espressione di proteine TRK native può tuttavia avvenire in misura sostanziale in alcuni tessuti di tumori neuroendocrini.^{4,5} Al contrario, la rilevazione di casi di fusione NTRK chimerica è rara e la variabilità della loro prevalenza in numerosi tipi di tumore (< 0.5-1.0% di tutti i cancro) ha sinora reso complessa la rilevazione delle proteine di fusione TRK.⁴⁻⁸ Pertanto, a causa della natura non discriminatoria dell'IHC pan-TRK nella rilevazione di proteine TRK native e chimeriche, i tumori che evidenziano una qualsiasi positività devono essere ulteriormente caratterizzati mediante un metodo molecolare e/o citogenetico per determinare lo stato NTRK.^{5,7,8} È stata osservata colorazione con VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay in diverse localizzazioni (nucleare, citoplasmatica e membranosa).

USO PREVISTO

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay è destinato all'uso in laboratorio per la rilevazione immunocitochimica qualitativa della regione C-terminale delle proteine recettore della tropomiosina chinasi (TRK) A, B e C tramite microscopio ottico in sezioni di tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina a seguito della colorazione su uno strumento BenchMark IHC/ISH.

I risultati ottenuti tramite questo prodotto devono essere interpretati da un patologo qualificato in un quadro che consideri anche gli esami istologici, i dati clinici pertinenti e i controlli adeguati.

Questo anticorpo è indicato per uso diagnostico in vitro (IVD).

SOMMARIO E SPIEGAZIONE

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay è un anticorpo primario monoclonale di coniglio diretto contro la regione C-terminale delle proteine TRK A, B e C, note anche come pan-TRK. La famiglia TRK è costituita da tre recettori proteici

PRINCIPIO DELLA PROCEDURA

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay si lega all'epitopo TRK in sezioni di tessuto FFPE. L'anticorpo specifico può essere visualizzato utilizzando OptiView DAB IHC Detection Kit (n. di cat. 760-700 / 06396500001). Per maggiori informazioni, fare riferimento alla scheda metodologica di OptiView DAB IHC Detection Kit.

MATERIALI FORNITI

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay contiene una quantità di reagente sufficiente per 50 test.

Un erogatore da 5 mL di VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay contiene circa 140 µg di anticorpo monoclonale di coniglio.

L'anticorpo è diluito in soluzione salina tamponata Tris, EDTA, Brij-35 con proteina di trasporto e azoturo di sodio come conservante.

La concentrazione dell'anticorpo specifico è di circa 28 µg/mL. Con questo prodotto non è stato osservato alcun tipo di reattività aspecifica dell'anticorpo.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay è prodotto come anticorpo monoclonale ricombinante di coniglio purificato con Protein A.

Fare riferimento alla scheda metodologica OptiView DAB IHC Detection Kit per le descrizioni dettagliate di quanto segue: Principio della procedura, Materiali e metodi, Prelievo dei campioni e preparazione per l'analisi, Procedure di controllo qualità, Risoluzione dei problemi, Interpretazione dei risultati e Limitazioni.

MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI

I reagenti di colorazione, quali i kit di rilevazione e i componenti ausiliari VENTANA, compresi i vetrini dei tessuti di controllo positivi e negativi, non sono forniti.

È possibile che non tutti i prodotti elencati nella scheda metodologica siano disponibili in tutte le aree geografiche. Rivolgersi al rappresentante dell'assistenza locale.

I reagenti e materiali seguenti possono essere necessari per la colorazione ma non sono forniti:

1. Tessuto di controllo consigliato
2. Vetrini per microscopia, caricati positivamente
3. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (n. di cat. 790-4795 / 06683380001)
4. OptiView DAB IHC Detection Kit (n. di cat. 760-700 / 06396500001)
5. EZ Prep Concentrate (10X) (n. di cat. 950-102 / 05279771001)
6. Reaction Buffer Concentrate (10X) (n. di cat. 950-300 / 05353955001)
7. LCS (Predilute) (n. di cat. 650-010 / 05264839001)
8. ULTRA LCS (Predilute) (n. di cat. 650-210 / 05424534001)
9. Cell Conditioning Solution (CC1) (n. di cat. 950-124 / 05279801001)
10. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (n. di cat. 950-224 / 05424569001)
11. Hematoxylin II (n. di cat. 790-2208 / 05277965001)
12. Bluing Reagent (n. di cat. 760-2037 / 05266769001)
13. Attrezzatura di laboratorio per uso generico
14. Strumento BenchMark IHC/ISH

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Alla ricezione e quando non è in uso, il prodotto va conservato a 2-8 °C. Non congelare.

Per garantire la corretta erogazione di reagente e la stabilità dell'anticorpo, dopo ogni utilizzo riposizionare il tappo dell'erogatore e riporre immediatamente l'erogatore in frigorifero in posizione verticale.

Su ogni erogatore di anticorpi è riportata la scadenza. Se conservato adeguatamente, il reagente resta stabile fino alla data indicata sull'etichetta. Non utilizzare il reagente oltre la data di scadenza indicata.

PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

I tessuti FFPE trattati normalmente sono idonei all'uso con questo anticorpo primario se usati con i kit di rilevazione VENTANA e gli strumenti BenchMark IHC/ISH. Il fissativo per i tessuti consigliato è formalina neutra tamponata al 10%.⁹ Le sezioni vanno tagliate a uno spessore di circa 3-6 µm e montate su vetrini caricati positivamente. I vetrini devono essere immediatamente colorati, poiché l'antigenicità delle sezioni di tessuto tagliate può diminuire con il passare del tempo. Richiedere al proprio rappresentante dell'assistenza Roche una copia del documento "Recommended Slide Storage and Handling" per maggiori informazioni.

Si consiglia di eseguire i controlli positivi e negativi contemporaneamente ai campioni sconosciuti.

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

1. Per uso diagnostico in vitro (IVD).
2. Solo per uso professionale.
3. **ATTENZIONE:** negli Stati Uniti le leggi federali consentono la vendita di questo dispositivo solo da parte di un medico o solo su prescrizione medica. (Rx Only)
4. Non usare oltre il numero di test specificato.
5. I vetrini caricati positivamente possono essere suscettibili a sollecitazioni ambientali con conseguente colorazione inadeguata. Per ulteriori informazioni sull'uso di questo tipo di vetrini, contattare il rappresentante Roche.
6. I materiali di origine umana o animale devono essere maneggiati come materiali a rischio biologico e smaltiti adottando precauzioni appropriate. In caso di esposizione, attenersi alle direttive sanitarie delle autorità responsabili.^{10,11}
7. Evitare il contatto dei reagenti con gli occhi e le membrane mucose. Se i reagenti entrano in contatto con aree sensibili, lavare con acqua abbondante.
8. Evitare la contaminazione microbica dei reagenti, poiché può causare risultati non corretti.
9. Per ulteriori informazioni sull'uso di questo dispositivo, fare riferimento alla guida per l'utilizzatore dello strumento BenchMark IHC/ISH e alle istruzioni per l'uso di tutti i componenti necessari disponibili sul sito dialog.roche.com.
10. Consultare le autorità locali e/o statali in relazione al metodo di smaltimento consigliato.
11. Le etichette di sicurezza dei prodotti seguono principalmente le linee guida GHS dell'UE. La scheda dati di sicurezza è disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.
12. Per segnalare sospetti incidenti gravi correlati a questo dispositivo, contattare il rappresentante locale Roche e l'autorità competente dello Stato membro o del paese in cui risiede l'utilizzatore.

PROCEDURA DI COLORAZIONE

Gli anticorpi primari VENTANA sono stati sviluppati per l'uso sugli strumenti BenchMark IHC/ISH in abbinamento ai kit di rilevazione e agli accessori VENTANA. Fare riferimento alla Tabella 1 per i protocolli di colorazione consigliati.

Questo anticorpo è stato ottimizzato per tempi di incubazione specifici; tuttavia, l'utilizzatore deve convalidare i risultati ottenuti con questo reagente.

È possibile visualizzare, stampare e modificare i parametri delle procedure automatizzate conformemente alla procedura descritta nella guida per l'utilizzatore degli strumenti. Fare riferimento alla scheda metodologica di OptiView DAB IHC Detection Kit per ulteriori dettagli sulle procedure di colorazione immunostochimica.

Per ulteriori informazioni dettagliate sull'uso corretto di questo dispositivo, fare riferimento alla scheda metodologica dell'erogatore in linea associato al codice 790-7026.

Tabella 1. Protocollo di colorazione consigliato per VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay con OptiView DAB IHC Detection Kit su strumenti BenchMark IHC/ISH.

| Tipo di procedura | Metodo | | |
|--|--------------------------|------------------|---------------------------------|
| | GX | XT | ULTRA o ULTRA PLUS ^a |
| Sparaffinatura | Selezionata | Selezionata | Selezionata |
| Cell conditioning (smascheramento dell'antigene) | CC1, 92 minuti | CC1, 92 minuti | ULTRA CC1, 88 minuti, 100 °C |
| Anticorpo (primario) o Rabbit Monoclonal Negative Control Ig | 32 minuti, 37 °C | 32 minuti, 37 °C | 16 minuti, 36 °C |
| Inibitore della perossidasi pre-primario | Selezionato | | |
| Controcromazione | Hematoxylin II, 4 minuti | | |
| Post-controcromazione | Bluing, 4 minuti | | |

^a La concordanza tra strumenti BenchMark ULTRA e BenchMark ULTRA PLUS è stata dimostrata utilizzando analisi rappresentative.

A causa della variabilità nella fissazione e processazione dei tessuti, così come della variabilità delle condizioni ambientali e degli strumenti di laboratorio, può essere necessario aumentare o diminuire il tempo di incubazione dell'anticorpo primario, lo smascheramento dell'antigene o il pretrattamento con proteasi in base ai singoli campioni, alla rilevazione utilizzata e alla preferenza del patologo. Per ulteriori informazioni sulle variabili di fissazione, fare riferimento a "Immunohistochemistry Principles and Advances".¹²

CONTROLLO NEGATIVO DEL REAGENTE

Oltre alla colorazione con VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay, un secondo vetrino deve essere colorato con Rabbit Monoclonal Negative Control Ig.

TESSUTO DI CONTROLLO POSITIVO

La pratica di laboratorio ottimale consiste nell'includere una sezione di tessuto di controllo positivo sullo stesso vetrino del tessuto del test. Ciò contribuisce all'identificazione di eventuali errori di applicazione dei reagenti al vetrino. Il tessuto con una colorazione positiva debole è il più adatto per il controllo qualità. Il tessuto di controllo può contenere elementi con colorazione positiva e negativa e fungere da controllo sia positivo che negativo. Il tessuto di controllo deve provenire da un campione autoptico, biotico o chirurgico recente preparato o fissato il prima possibile.

I tessuti di controllo positivi noti devono essere utilizzati solo per il monitoraggio delle prestazioni di reagenti e strumenti, non come ausilio nella determinazione della diagnosi specifica dei campioni del test. Se i tessuti di controllo positivi non mostrano colorazione positiva, i risultati dei campioni del test devono essere considerati non validi.

Esempi di tessuti di controllo positivi per questo anticorpo sono cervelletto o appendice.

INTERPRETAZIONE DELLA COLORAZIONE / RISULTATI PREVISTI

È stata osservata colorazione con VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay in diverse localizzazioni (nucleare, citoplasmatica e membranosa).

LIMITAZIONI SPECIFICHE

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay non è stato ottimizzato per distinguere tra proteine di fusione TRK native e chimeriche.

Questo anticorpo è stato ottimizzato per un tempo di incubazione di 16 minuti sugli strumenti VENTANA BenchMark ULTRA e di 32 minuti sugli strumenti BenchMark GX e BenchMark XT in abbinamento a OptiView DAB IHC Detection Kit; l'utilizzatore tuttavia deve convalidare i risultati ottenuti con questo reagente.

Non tutte le analisi potrebbero essere registrate su ogni strumento. Per ulteriori informazioni, contattare il rappresentante locale Roche.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

PRESTAZIONI ANALITICHE

Sono stati condotti test di colorazione per la specificità, la sensibilità e la ripetibilità; i relativi risultati sono elencati di seguito.

Sensibilità e specificità

Tabella 2. La sensibilità/specificità di VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay è stata determinata testando tessuti normali FFPE.

| Tessuto | N. casi positivi/totali | Tessuto | N. casi positivi/totali |
|------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Cervello | 3/3 | Polmone | 0/3 |
| Cervelletto | 3/3 | Linfonodo | 0/2 |
| Ghiandola surrenale | 0/3 | Cuore | 0/3 |
| Ovaio | 0/2 | Pericardio cardiaco | 0/1 |
| Pancreas | 0/3 | Esofago | 0/3 |
| Ghiandola paratiroidea | 0/3 | Stomaco | 0/3 |
| Ghiandola pituitaria | 3/3 | Intestino tenue | 0/3 |
| Testicolo | 0/3 | Colon | 0/15 |

| Tessuto | N. casi positivi/totali | Tessuto | N. casi positivi/totali |
|---------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| Tiroide | 0/13 | Fegato | 0/3 |
| Mammella | 0/3 | Ghiandola salivare | 0/3 |
| Milza | 0/3 | Rene | 0/3 |
| Tonsille | 0/3 | Prostata | 0/4 |
| Endometrio | 0/2 | Cervice | 0/1 |
| Muscolo scheletrico | 0/1 | Vescica | 0/23 |
| Nervo | 0/2 | Cute | 0/2 |
| Timo | 0/3 | Mesotelio | 0/1 |
| Midollo osseo | 0/3 | | |

Tabella 3. La sensibilità/specificità di VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay è stata determinata testando una varietà di tessuti neoplastici FFPE.

| Patologia | N. casi positivi/totali |
|--|-------------------------|
| Glioblastoma (cervello) | 1/2 |
| Meningioma (cervello) | 1/1 |
| Adenocarcinoma papillare sieroso (ovaio) | 0/1 |
| Adenocarcinoma mucinoso (ovaio) | 0/1 |
| Neoplasia neuroendocrina (pancreas) | 0/1 |
| Adenocarcinoma (pancreas) | 0/1 |
| Seminoma (testicolo) | 0/1 |
| Carcinoma embrionale (testicolo) | 0/1 |
| Carcinoma midollare (tiroide) | 0/1 |
| Carcinoma papillare (tiroide) | 1/45 |
| Carcinoma follicolare (tiroide) | 0/19 |
| Carcinoma non differenziato (tiroide) | 0/6 |
| Carcinoma duttale in situ (mammella) | 0/1 |
| Carcinoma duttale invasivo (mammella) | 0/2 |
| Linfoma a cellule B; NAS (milza) | 0/1 |
| Carcinoma a piccole cellule (polmone) | 0/1 |
| Carcinoma a cellule squamose (polmone) | 0/1 |
| Adenocarcinoma (polmone) | 0/1 |
| Carcinoma a cellule squamose (esofago) | 0/1 |
| Adenocarcinoma (esofago) | 0/1 |
| Adenocarcinoma mucinoso (stomaco) | 0/1 |
| Adenocarcinoma (intestino tenue) | 0/1 |
| Tumore stromale gastrointestinale (GIST) (intestino tenue) | 1/1 |
| Adenocarcinoma (colo-rettale) | 0/98 |

| Patologia | N. casi positivi/totali |
|--|-------------------------|
| Tumore stromale gastrointestinale (GIST) (colo-rettale) | 0/2 |
| Adenocarcinoma mucinoso (colo-rettale) | 0/7 |
| Adenocarcinoma papillare (colo-rettale) | 0/2 |
| Carcinoma a cellule ad anello con castone (colo-rettale) | 0/2 |
| Epatoblastoma (fegato) | 0/1 |
| Carcinoma epatocellulare (fegato) | 0/1 |
| Carcinoma a cellule chiare (rene) | 0/1 |
| Adenocarcinoma (prostata) | 0/2 |
| Adenocarcinoma endometrioido (utero) | 0/1 |
| Carcinoma a cellule chiare (utero) | 0/1 |
| Carcinoma a cellule squamose (cervice) | 0/2 |
| Rabdomiosarcoma embrionale (muscolatura striata) | 1/1 |
| Liposarcoma (tessuto adiposo) | 0/18 |
| Carcinoma a cellule basali (cute) | 0/1 |
| Nevo (cute) | 0/1 |
| Nevo composto (cute) | 0/8 |
| Dermatofibrosarcoma protuberans (tessuto fibroso) | 0/10 |
| Fibrosarcoma (tessuto fibroso) | 0/8 |
| Nevo intradermico (cute) | 0/6 |
| Nevo sebaceo (cute) | 0/1 |
| Carcinoma a cellule squamose (cute) | 0/1 |
| Melanoma (esofago) | 0/2 |
| Melanoma (retto) | 0/13 |
| Melanoma (cute) | 0/42 |
| Melanoma (stomaco) | 0/2 |
| Melanoma (vulva) | 0/4 |
| Neurofibroma (nervo) | 0/1 |
| Neuroblastoma (retroperitoneo) | 1/1 |
| Mesotelioma (peritoneo) | 0/1 |
| Linfoma a cellule B; NAS (linfonodo) | 0/2 |
| Linfoma di Hodgkin (linfonodo) | 0/1 |
| Melanoma metastatico (linfonodo) | 0/21 |
| Adenocarcinoma (vescica) | 0/2 |
| Leiomioma (vescica) | 0/1 |
| Carcinoma a cellule squamose (vescica) | 0/1 |
| Carcinoma uroteliale (vescica) | 0/58 |
| Rabdomiosarcoma pleomorfo (retroperitoneo) | 0/1 |

| Patologia | N. casi positivi/totali |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Rabdomiosarcoma (muscolo scheletrico) | 2/19 |
| Leiomiomasarcoma (muscolatura liscia) | 1/19 |

Tabella 4. Espressione di proteina rilevata utilizzando VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay in linee cellulari derivate da tumore contenenti fusioni TRK.

| Patologia ^a | Linea cellulare (tipo di fusione) | Rilevazione tramite VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay |
|---------------------------|-----------------------------------|--|
| Carcinoma del colon-retto | KM-12 (TPM3-NTRK1) ^a | ✓ |
| Leucemia mieloide acuta | MO-91 (ETV6-NTRK3) ^b | ✓ |

^a Descrizione di KM-12 (TPM3-NTRK1) pubblicata in letteratura.¹³⁻¹⁶

^b Descrizione di MO-91 (ETV6-NTRK3) pubblicata in letteratura.^{16,17}

Tabella 5. Espressione di proteina rilevata utilizzando VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay in tumori contenenti fusioni TRK. Sequenziamento massivo parallelo (Next Generation Sequencing) riportato da test sviluppato presso un laboratorio esterno utilizzando OncoPrint Focus Assay.¹⁸⁻²¹

| Patologia | Tipo di fusione | Rilevazione tramite VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay |
|--|-----------------|--|
| Carcinoma del colon-retto | TPM3-NTRK1 | ✓ |
| | EML4-NTRK1 | |
| Carcinoma secretorio analogo mammario (MASC) | ETV6-NTRK3 | ✓ |

Precisione

Gli studi sulla precisione di VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay sono stati condotti al fine di determinare quanto segue:

- Precisione tra lotti dell'anticorpo.
- Precisione intra-corsa di colorazione e tra giorni diversi sugli strumenti BenchMark GX, BenchMark XT, BenchMark ULTRA.
- Precisione tra strumenti sugli strumenti BenchMark GX, BenchMark XT e BenchMark ULTRA.
- Precisione tra piattaforme tra gli strumenti BenchMark GX, BenchMark XT e BenchMark ULTRA.

Tutti gli studi hanno soddisfatto i rispettivi criteri di accettabilità.

La precisione sullo strumento BenchMark ULTRA PLUS è stata dimostrata usando analisi rappresentative. Gli studi hanno incluso ripetibilità intra-corsa di colorazione, precisione intermedia tra giorni diversi e tra corse di colorazione. Tutti gli studi hanno soddisfatto i rispettivi criteri di accettabilità.

PRESTAZIONI CLINICHE

I dati sulle prestazioni cliniche inerenti all'uso previsto di VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay sono stati valutati attraverso una revisione sistematica della letteratura. I dati raccolti avvalorano l'impiego del dispositivo per l'uso previsto.

BIBLIOGRAFIA

1. Khotkaya YB, Holla VR, Farago AF, et al. Targeting TRK Family Proteins in Cancer. *Pharmacol Ther.* 2017;173:58-66.
2. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK Fusion-Positive Cancers and TRK Inhibitor Therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731-747.

3. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, et al. Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Biology and the Role of NTRK Gene Fusions in Cancer. *Annals of Oncology.* 2019;30:VIII5-VIII15.
4. Wong D, Yip S, Sorensen PH. Methods for Identifying Patients with Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(3):1385-1399.
5. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, et al. Identifying Patients with NTRK Fusion Cancer. *Annals of Oncology.* 2019;30:VIII16-VIII22.
6. Kummur S, Lassen UN. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. *Target Oncol.* 2018;13(5):545-556.
7. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, et al. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn.* 2019;21(4):553-571.
8. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO Recommendations on the Standard Methods to Detect NTRK Fusions in Daily Practice and Clinical Research. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1417-1427.
9. Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
10. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
11. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
12. Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
13. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med.* 2013;19(11):1469-1472.
14. Creancier L, Vandenberghes I, Gomes B, et al. Chromosomal rearrangements involving the NTRK1 gene in colorectal carcinoma. *Cancer Letters.* 2015;365:107-111.
15. Murphy D, Ely H, Shoemaker R, et al. Detecting gene rearrangements in patient populations through a 2-step diagnostic test comprised of rapid IHC enrichment followed by sensitive next-generation sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017; 25(7): 513-523.
16. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al. An oncogenic NTRK fusion in soft tissue sarcoma patient with response to the tropomyosin-related kinase (TRK) inhibitor LOXO-101. *Cancer Discovery.* 2015;5(10):1049-57.
17. Taipale M, Krykbaeva I, Whitesell L, et al. Chaperones as thermodynamic sensors of drug-target interactions reveal kinase inhibitor specificities in living cells. *Nat Biotech.* 2013;31:630-7.
18. Passinen-Sohns A, Koelzer VH, Frank A, et al. Single-Center Experience with a Targeted Next Generation Sequencing Assay for Assessment of Relevant Somatic Alterations in Solid Tumors. *Neoplasia.* 2017;19(3):196-206.
19. OncoPrint™ Focus Assay, Part I: Library Preparation USER GUIDE. Document number: MAN0015819.B.0.
20. OncoPrint™ Focus Assay Part II: Plan a Run, Template Preparation, and Sequencing USER GUIDE. Document number: MAN0015820.A.0.
21. Velizheva NP, Rechsteiner MP, Valtcheva N, et al. Targeted next-generation-sequencing for reliable detection of targetable rearrangements in lung adenocarcinoma—a single center retrospective study. *Path research and prac.* 2018;214:572-578.

NOTA: nel presente documento si utilizza sempre un punto come separatore decimale per separare la parte intera di un numero decimale da quella frazionaria. I separatori per le migliaia non sono utilizzati.

Un riepilogo dei dati su sicurezza e prestazioni è disponibile qui:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboli

Ventana usa i seguenti simboli e segni in aggiunta a quelli elencati nello standard ISO 15223-1 (per gli Stati Uniti: visitare il sito dialog.roche.com per le definizioni dei simboli utilizzati):



Numero prodotto globale



Identificativo unico del dispositivo

CRONOLOGIA DELLE REVISIONI

| Rev. | Aggiornamenti |
|------|--|
| B | Aggiornamenti alle sezioni: Uso previsto, Sommario e spiegazione, Materiali forniti, Avvertenze e precauzioni, Procedura di colorazione, Prestazioni analitiche, Bibliografia e Simboli. Aggiunta dello strumento BenchMark ULTRA PLUS. |

PROPRIETÀ INTELLETTUALE

VENTANA, BENCHMARK, OPTIVIEW e il logo VENTANA sono marchi commerciali di Roche. Tutti gli altri marchi commerciali sono di proprietà dei rispettivi titolari.

© 2022 Ventana Medical Systems, Inc.

INFORMAZIONI DI CONTATTO

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany
+800 5505 6606

www.roche.com

