



Handwritten signature

КОПИЯ

SEELER & DR.FELLMETH

NOTARE

NOTARIAT SEELER & DR. FELLMETH · Q7 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 26.01.2021

Handwritten signature of Claudia Seeler

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протенинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК

«Ventana Medical Systems, Inc.», 1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 26 January 2021



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay

REF 790-7026

08494665001

IVD  50

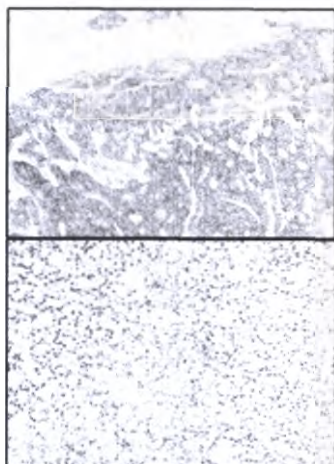


Рисунок 1. Окрашивание химерного белка EML4-NTRK1 с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay при колоректальном раке (вверху) и химерного белка ETV6-NTRK3 при секреторной карциноме молочной железы (внизу).

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay предназначен для иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК). Указанная область, как известно, сохраняется в белках дикого типа и химерных белках, в тканях, зафиксированных формальным и залитых парафином (FFPE) опухолевых тканях, окрашенных на аппаратах BenchMark IHC/ISH.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным патоморфологом с учетом данных гистологического исследования, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

Данные антитела предназначены для диагностики *in vitro* (IVD).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay представляет собой первичные

антитела кролика, направленные на С-концевую область белков А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК). В норме ТРК-рецепторы преимущественно экспрессируются в тканях нейронного происхождения и помогают регулировать дифференциацию и выживание клеток; они также играют физиологическую роль в развитии центральной и периферической нервных систем.^{1, 2, 3, 4} Множественные изоформы всех трех белков (А, В, и С) тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) были выявлены как в нейронных, так и в других тканях. Многие из них имеют N-концевые или С-концевые усеяния.^{5, 6} Это, в частности, привело к несоответствиям в указанных в литературе данных по распространенности экспрессии ТРК-белков в разных типах тканей.

Эпитоп антител, входящих в VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay, расположен ниже по отношению к тирозин-киназе в пределах 3 областей генов тирозин-рецепторной киназы человека (НТРК 1, 2 и 3). Эпитоп также сохраняется во всех трех ТРК-белках. Реагент был разработан для выявления экспрессии С-концевого белка и, таким образом, способен обнаруживать экспрессию химерных ТРК-белков, а также белков дикого типа.

Экспрессия ТРК-белков дикого типа в большинстве солидных опухолей, как правило, минимальна и мало распространена. Однако экспрессия ТРК-белков дикого типа в некоторых нейроэндокринных опухолях может быть существенной.

Опухоли, экспрессирующие химерные НТРК-белки, как правило, имеют заметные уровни экспрессии ТРК-доменов. НТРК1, НТРК2 и НТРК3, которые кодируются ТРК-белками А, В и С соответственно, являются онкогенами, которые могут быть активированы. Это приводит к прогрессированию рака, вследствие хромосомных перестроек происходит слияние онкогенов НТРК1, НТРК2, НТРК3 с другими генами, такими как ETV6, EML4, LMNA и TPM3. Эти онкогенные химерные белки, как правило, захватывают 3 региона НТРК, кодируя полный домен киназы, и некоторые кодирующие последовательности белков из 5 регионов несвязанных генов, таких как ETV6. Полученные в результате этого сверхэкспрессированные и, соответственно, активные химерные ТРК-белки в свою очередь генерируют аномальные сигналы

после сигнального пути.^{7, 8, 9} В доклинических моделях было показано, что эти химерные протеины способны подавать сигнал лиганднезависимым способом с целью преобразования клеток. Было выявлено, что химерные НТРК-белки демонстрируют зависимость от онкогенов, что аналогично поведению других химерных белков при раке, например, белков ABL, ALK и ROS1.¹⁰

Химерные НТРК-белки были выявлены при низкочастотном обнаружении во множестве часто встречающихся опухолей, таких как рак легких, рак щитовидной железы и саркома.^{8, 11-15} В очень редко встречающихся опухолях, таких как инфантильная фибросаркома, секреторный/ювенильный рак молочной железы и секреторный рак молочной железы (СРМЖ, секреторная карцинома), рак слюнных желез, присутствие химерных НТРК-белков, вероятно, будет определяющим генетическим признаком.¹⁵⁻¹⁹

Для данного антителопроизводящего клона регистрировались следующие паттерны окрашивания химерных белков, зависящие от партнера: у всех 5 окрашенных химерных LMNA-NTRK1 белков проявилась контрастность ядерной мембраны, у всех 4 окрашенных химерных TPM3 белков отмечалась контрастность клеточной мембраны, а у половины (3 из 6) химерных ETV6-NTRK3 белков наблюдалось ядерное окрашивание.²⁰

О дополнительных партнерах химерных белков сообщалось в литературе, но эти данные не были проверены с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay.^{7, 21, 22}

ПРИНЦИП ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay связывается с эпитопом ТРК-белков в залитых парафином участках тканей. Специфическое антитело можно визуализировать с использованием набора OptView DAB IHC Detection Kit (№ по каталогу 760-700 / 06396500001). Дополнительную информацию см. на листке-вкладыше в комплекте OptView DAB IHC Detection Kit.

В дополнение к окрашиванию с помощью анализа VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay второй срез следует окрасить с помощью Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (№ по каталогу 790-4795 / 06683380001).

РЕАГЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay содержит реагент в количестве, достаточном для выполнения 50 тестов.

Один дозатор VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay объемом 5 мл содержит приблизительно 140 мкг кроличьего моноклонального антитела.

Антитело разведено в 0,05 М Tris-буферном солевом растворе, содержащем 0,01 М EDTA, 0,05 % раствор Brij-35 с 0,3 % белка-носителя и 0,05 % азида натрия в качестве консерванта.

Общая концентрация белка в реактиве составляет приблизительно 10 мг/мл. Концентрация специфических антител составляет около 28 мкг/мл.

Неспецифическая реактивность антител у данного продукта не обнаружено.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay представляет собой белок А рекомбинантного кроличьего моноклонального антитела.

См. листок-вкладыш набора OptView DAB IHC Detection Kit, чтобы ознакомиться с более подробным описанием: принципов действия; материалов и методов; сбора образцов тканей и подготовки к анализу; процесса контроля качества; принципов поиска и устранения проблем; результатов; общих ограничений.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ

В комплект поставки не входят красящие реагенты, например наборы для обнаружения VENTANA, а также вспомогательные компоненты, в том числе микропрепараты для отрицательного и положительного контроля.

Продукты, перечисленные в листке-вкладыше, могут быть недоступны в некоторых странах. Проконсультируйтесь с местным представителем службы поддержки.

Для окрашивания могут потребоваться следующие реагенты и материалы, не входящие в комплект поставки.

1. Рекомендованный тканевый контроль
2. Предметные стекла для микроскопа (с положительным зарядом)
3. Сушилка с поддержанием температуры 60 ± 5 °C
4. Этикетки со штрихкодом
5. Ксилол (гистологической степени очистки)
6. Этанол или спиртосодержащий реагент (гистологической степени очистки)

- 100 %-й раствор: неразбавленный этанол или спиртосодержащий реагент.
 - 95 %-й раствор: смешать 95 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 5 частями деионизированной воды.
 - 80 %-й раствор: смешать 80 частей этанола или спиртосодержащего реагента с 20 частями деионизированной воды.
7. Деионизированная или дистиллированная вода
 8. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (№ по каталогу 790-4795 / 06683380001)
 9. OptiView DAB IHC Detection Kit (№ по каталогу 760-700 / 06396500001)
 10. EZ Prep Concentrate (10X) (№ по каталогу 950-102 / 05279771001)
 11. Reaction Buffer Concentrate (10X) (№ по каталогу 950-300 / 05353955001)
 12. LCS (Predilute) (№ по каталогу 650-010 / 05264839001)
 13. ULTRA LCS (Predilute) (№ по каталогу 650-210 / 05424534001)
 14. Cell Conditioning Solution (CC1) (№ по каталогу 950-124 / 05279801001)
 15. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (№ по каталогу 950-224 / 05424569001)
 16. Hematoxylin II (№ по каталогу 790-2208 / 05277965001)
 17. Bluing Reagent (№ по каталогу 760-2037 / 05266769001)
 18. Постоянная гистологическая среда для заливки образцов (Permount Fisher, № по каталогу SP15-500, или эквивалентный продукт)
 19. Покровное стекло (для помещения образцов ткани под стекло, например VWR, № по каталогу 48393-060)
 20. Автоматический аппарат для заключения под покровное стекло (например, Tissue-Tek SCA Automated Coverslipper)

ХРАНЕНИЕ

После получения реагент и пока он не используется, его следует хранить при температуре 2–8 °C. Не замораживать.

Для обеспечения надлежащей сохранности реагента и стабильности антител после каждого использования необходимо закрывать флакон-дозатор крышкой и сразу ставить его в холодильник в вертикальном положении.

На каждом флаконе-дозаторе с раствором антител указан срок годности. При соблюдении условий хранения реагент остается стабильным до даты, указанной на этикетке. Не использовать реагент после истечения срока годности.

ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦА

При использовании наборов для обнаружения VENTANA и аппаратов BenchMark IHC/ISH данное первичное антитело можно применять для окрашивания подвергшихся стандартной обработке, фиксированных формалином и залитых в парафин срезов тканей. Рекомендованным фиксатором для тканей является 10%-й нейтральный буференный формалин.²³ Предметные стекла следует окрашивать незамедлительно после получения, поскольку антигенность в срезах тканей может снижаться со временем.

Одновременно с исследованием неизвестных образцов рекомендуется провести исследование на положительном и отрицательном контролях.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

1. Для диагностики *in vitro* (IVD).
2. Только для профессионального использования.
3. При использовании согласно инструкции данный продукт не считается опасным веществом. В качестве консерванта в реагенте используется азид натрия. Симптомы передозировки азидом натрия включают в себя раздражение глаз и кожи, а также раздражение слизистых оболочек и верхних дыхательных путей. Концентрация азидов натрия в реагенте составляет 0,05 %, что соответствует требованиям OSHA к содержанию опасных веществ. При накоплении азид натрия может вступать в реакцию со свинцовыми и медными канализационными трубами с образованием крайне взрывоопасных азидов металлов. Чтобы предотвратить накопление азидов в канализационных трубах, при утилизации реагента следует смывать большим количеством воды.²⁴ У лиц с повышенной чувствительностью возможно развитие системных аллергических реакций.
4. Обладающие положительным электрическим зарядом предметные стекла могут быть подвержены неблагоприятным воздействиям со стороны окружающей среды, вследствие чего окрашивание любыми иммуногистохимическими методами приведет к неудовлетворительным

результатам, например вследствие недостаточного количества первичного антитела или контрастного окрашивания в тканях. Запросите у своего представителя компании Roche копию документа «Impacts of Environmental Stresses on IHC Positively Charged Slides» для того, чтобы лучше понять принцип использования предметных стекол такого типа.

5. Материалы человеческого или животного происхождения следует считать биологически опасными материалами и утилизировать, соблюдая все необходимые меры предосторожности.
6. Избегайте контакта реагентов с глазами и слизистыми оболочками. При попадании реагентов на чувствительные участки промойте пораженные участки достаточным количеством воды.
7. Не допускайте микробного загрязнения реагентов, поскольку это может привести к получению ошибочных результатов.
8. Проконсультируйтесь с местными и (или) государственными органами в отношении рекомендованного способа утилизации.
9. Дополнительная информация о безопасности содержится в паспорте безопасности продукта и руководстве по условным обозначениям и фразам риска на сайте www.ventana.com.

ПРОЦЕДУРА ОКРАШИВАНИЯ

Первичные антитела VENTANA разработаны для использования в аппаратах BenchMark IHC/ISH с применением наборов для обнаружения и вспомогательных компонентов VENTANA. Рекомендованные протоколы окрашивания представлены в Таблица 1.

Данное антитело оптимизировано для инкубации в течение конкретных периодов времени, однако пользователю необходимо провести валидацию результатов, полученных с использованием данного реагента.

Параметры автоматических процедур могут быть отображены на экране, напечатаны и отредактированы согласно процедуре, описанной в руководстве пользователя, прилагаемом к соответствующему аппарату. Для получения более подробной информации об этапах процедуры иммуногистохимического окрашивания см. вкладыш в упаковку OptiView DAB IHC Detection Kit.

Таблица 1. Рекомендованный протокол окрашивания реагентом VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay с применением OptiView DAB IHC Detection Kit на приборах BenchMark IHC/ISH

Тип процедуры	Метод	
	GX и XT	ULTRA
Депарафинирование	Выбрано	Выбрано
Кондиционирование клеток (демаскирование антигена)	CC1, 92 минуты	ULTRA CC1 88 мин при 100 °C
Антитело (первичное) или Rabbit Monoclonal Negative Control Ig	32 мин при 37 °C	16 минут, 36 °C
Предварительная обработка первичным ингибитором пероксидазы	Выбрано	
Контрастное окрашивание	Hematoxylin II, 4 минуты	
Обработка после контрастного окрашивания	Bluing, 4 минуты	

В связи с различиями в фиксации и обработке ткани, а также в лабораторном оборудовании общего назначения и условиях окружающей среды может потребоваться увеличить или уменьшить время инкубации первичного антитела, кондиционирования клеток или предварительной обработки протеазой в зависимости от конкретных образцов, методов обнаружения, а также от предпочтений экспертов. Дополнительную информацию о различиях в методиках фиксации см. в руководстве «Immunohistochemistry Principles and Advances».²⁵

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ТКАНЕВЫЙ КОНТРОЛЬ

Оптимальная лабораторная практика — помещение среза для положительного контроля на одно стекло с образцом исследуемой ткани. Это позволяет распознать случаи, когда реагенты нанесены на предметное стекло неправильно. Для контроля

качества лучше всего подойдет образец ткани, в норме показывающий положительное окрашивание. Контрольная ткань может содержать как положительно, так и отрицательно окрашиваемые элементы и использоваться в качестве как положительного, так и отрицательного контроля. В качестве контроля следует использовать свежие образцы тканей, полученные в ходе вскрытия, биопсии или хирургических операций. Образцы следует как можно скорее подготовить или зафиксировать.

Заведомо положительные тканевые контроли следует использовать только для контроля работы с реагентами и аппаратами, а не в качестве вспомогательного средства при постановке конкретного диагноза на основании тестовых образцов. Если не наблюдается положительного окрашивания положительных тканевых контролей, результаты окрашивания тестового образца следует считать недействительными.

Положительными контролями для данного антитела могут служить препараты мозжечка и аппендикса.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ОКРАШИВАНИЯ/ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Окрашивание с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay наблюдалось в различных локализациях (ядерная, цитоплазматическая и мембранная).

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay не был оптимизирован с учетом различий между ТРК-белками дикого типа и химерными белками.

Данное антитело было оптимизировано для инкубации на протяжении 16 минут на аппарате VENTANA BenchMark ULTRA и для инкубации на протяжении 32 минут на аппаратах BenchMark GX и BenchMark XT с использованием OptiView DAB IHC Detection Kit, однако пользователю необходимо валидировать результаты, полученные с использованием данного реагента.

Срезы толщиной приблизительно 3-6 мкм следует разрезать и помещать на положительно заряженные предметные стекла.

Анализ могут регистрироваться не на каждом инструменте. Для получения дополнительной информации обратитесь к местному представителю компании Roche.

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Результаты окрашивания тестовых препаратов с целью определения специфичности, чувствительности и воспроизводимости приведены в Таблица 2, Таблица 3, таблице 4, таблице 5, а также в разделе «Прецизионность».

Чувствительность и специфичность

Таблица 2. Специфичность окрашивания реагентом VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay определялась путем окрашивания зафиксированных формалином и залитых в парафин нормальных тканей.

Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев	Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Надпочечник	0/3	Нерв	0/2
Мочевой пузырь	0/23	Яичник	0/2
Молочная железа	0/3	Поджелудочная железа	0/3
Мозжечок	3/3	Парацитарная железа	0/3
Головной мозг	3/3	Перикард (сердечная мышца)	0/1
Шейка матки	0/1	Простата	0/4
Толстая кишка	0/15	Слюнная железа	0/3

Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев	Ткань	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Эндометрий (матка)	0/2	Скелетная мышца	0/1
Пищевод	0/3	Кожа	0/2
Сердце	0/3	Тонкий кишечник	0/3
Гипофиз	3/3	Селезенка	0/3
Почка	0/3	Желудок	0/3
Печень	0/3	Яичко	0/3
Легкое	0/3	Вилочковая железа	0/3
Лимфоузел	0/2	Щитовидная железа	0/13
Мезотелий (сердечная мышца)	0/1	Миндалины	0/3
Миелоидная ткань (костный мозг)	0/3		

Таблица 3. Чувствительность VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay определяли путем окрашивания фиксированных формалином и залитых в парафин опухолевых тканей.

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Аденокарцинома (мочевой пузырь)	0/2
Аденокарцинома (толстый кишечник)	0/98
Аденокарцинома (пищевод)	0/1
Аденокарцинома (легкое)	0/1
Аденокарцинома (простата)	0/2
Аденокарцинома (тонкая кишка)	0/1
Базальноклеточная карцинома (кожа)	0/1
Пограничный невус (кожа)	0/1
Светлоклеточная карцинома (почки)	0/1
Светлоклеточная карцинома (матка)	0/1
Сложный невус (кожа)	0/8
Возвышающаяся дерматофибросаркома (фиброзная ткань)	0/10
Диффузная В-клеточная лимфома (лимфатический узел)	0/2
Диффузная В-клеточная лимфома (селезенка)	0/1
Протоковая аденокарцинома (поджелудочная железа)	0/1
Эмбриональная карцинома (яички)	0/1

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Эмбриональная рабдомиосаркома (поперечно-полосатая мускулатура)	1/1
Эндометриоидная аденокарцинома (матка)	0/1
Фибросаркома (фиброзная ткань)	0/8
Стромальная опухоль ЖКТ (СОЖКТ) (прямая кишка)	0/2
Стромальная опухоль ЖКТ (ЖКСО) (тонкая кишка)	1/1
Глиобластома (головной мозг)	1/2
Гепатобластома (печень)	0/1
Гепатоцеллюлярная карцинома (печень)	0/1
Лимфома Ходжкина (лимфатический узел)	0/1
Внутрикожный невус (кожа)	0/6
Внутрипротоковая карцинома (молочная железа)	0/1
Инвазивная протоковая карцинома (молочная железа)	0/2
Опухоль островков поджелудочной железы (поджелудочная железа)	0/1
Лейомиосаркома (мочевой пузырь)	0/1
Лейомиосаркома (гладкая мускулатура)	1/19
Липосаркома (жировая ткань)	0/18
Злокачественная меланома (пищевод)	0/2
Злокачественная меланома (прямая кишка)	0/13
Злокачественная меланома (кожа)	0/42
Злокачественная меланома (желудок)	0/2
Злокачественная меланома (вульва)	0/4
Злокачественная мезотелиома (брюшная полость)	0/1
Медуллярная карцинома (щитовидная железа)	0/1
Менингиома (головной мозг)	1/1
Метастатическая злокачественная меланома (лимфатический узел)	0/21
Муцинозная аденокарцинома (прямая кишка)	0/7
Муцинозная карцинома (яичник)	0/1
Муцинозная аденокарцинома (желудок)	0/1
Нейробластома (забрюшинное пространство)	1/1
Нейрофиброма (нервная ткань)	0/1
Папиллярная аденокарцинома (прямая кишка)	0/2
Папиллярная карцинома (щитовидная железа)	1/45
Плеоморфная рабдомиосаркома (забрюшинное пространство)	0/1
Рабдомиосаркома (скелетная мускулатура)	2/19

Патология	Кол-во положительных случаев/общее кол-во случаев
Жировой невус (кожа)	0/1
Семинома (яички)	0/1
Серозная папиллярная аденокарцинома (яичник)	0/1
Перстневидноклеточная карцинома (прямая кишка)	0/2
Мелкоклеточная недифференцированная карцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (мочевой пузырь)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (шейка матки)	0/2
Плоскоклеточная карцинома (пищевод)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (легкое)	0/1
Плоскоклеточная карцинома (кожа)	0/1
Фолликулярный рак щитовидной железы (щитовидная железа)	0/19
Недифференцированная карцинома (щитовидная железа)	0/6
Уротелиальная карцинома (мочевой пузырь)	0/58

Таблица 4. Экспрессия белка обнаруживается при использовании VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay в клеточных линиях, содержащих химерные TPK-белки.

Патология	Тип слияния	Выявлено с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay
Колоректальная карцинома	KM-12* (TPM3-NTRK1) ^{21,26-28}	✓
Острая миелоидная лейкемия	MO-91* (ETV6-NTRK3) ^{28,29}	✓

*Клеточные линии, полученные из опухолей

Таблица 5. Экспрессия белков, выявленная с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay в опухолях, содержащих химерные TPK-белки. Секвенирование нового поколения, о котором сообщалось независимой лабораторией, позволило разработать тестирование на основе Oncomine Focus Assay.³⁰⁻³³

Патология	Тип слияния	Выявлено с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay
Колоректальная карцинома	TPM3-NTRK1	✓
	EML4-NTRK1	
Секреторная карцинома молочной железы (СКМЖ)	ETV6-NTRK3	✓

Прецизионность

Исследования прецизионности для реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay проводились с целью определения следующего.

- Прецизионности антитела между партиями.
- Прецизионности цикла и суточной прецизионности на аппаратах BenchMark GX, BenchMark XT, BenchMark ULTRA.

- Прецизионности между аппаратами — на аппаратах BenchMark GX, BenchMark XT, BenchMark ULTRA.
- Прецизионности между платформами — на аппаратах BenchMark GX, BenchMark XT и BenchMark ULTRA.

Все исследования соответствовали критериям приемлемости.

ССЫЛКИ

1. Barbacid M, Lamballe F, Pulido D, Klein R. The trk family of tyrosine protein kinase receptors. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1072(2-3):115-27.
2. Barbacid M. Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors. *Ann NY Acad Sci*. 1995;766:442-58.
3. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2010;141(7):1117-34. (doi: 10.1016/j.cell.2010.06.011)
4. Klein R, Jing SQ, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M. The trk proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell*. 1991;65(1):189-97.
5. Eide FF, Vining ER, Eide BL, Zang K, Wang XY, Reichardt LF. Naturally occurring truncated trkB receptors have dominant inhibitory effect on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci*. 1996;16(10):3123-29.
6. Luberg K, Park R, Alekseeva E, Timmusk T. Novel transcripts reveal a complex structure of the human TRKA gene and imply the presence of multiple protein isoforms. *BMC Neurosci*. 2015;16:78. (doi: 10.1186/s12868-015-0215-x)
7. Greco A, Mariani C, Miranda C, et al. The DNA rearrangement that generates the TRK-T3 oncogene involves a novel gene on chromosome 3 whose product has potential coiled-coil domain. *Mol Cell Biol*. 1995;15(11):6118-27.
8. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res*. 1998;4(1):223-8.
9. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun*. 2014;5:4846. (doi: 10.1038/ncomms5846)
10. Brzezińska E, Karbownik M, Migdalska-Sek M, Pastuszek-Lewandoska D, Włoch J, Lewiński A. Molecular analysis of the RET and NTRK1 gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population. *Mutat Res*. 2006;599(1-2):26-35.
11. De Braud FG, Pilla L, Nigam M, et al. Phase 1 open label, dose escalation study of RXDX101, an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations: Journal of Clinical Oncology - published online before print January 31, 2017. (doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2502)
12. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets. [abstract]. In: Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2014 Apr 5-9; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2014;74(19 Suppl):Abstract nr 1531. (doi: 10.1158/1538-7445.AM2014-1531)
13. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer*. 2014;120(6):799-807.
14. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235-42.
15. Argani PM, Fritsch M, Kadkoi SS, et al. Detection of the ETV6-NTRK3 chimeric RNA of infantile fibrosarcoma/cellular congenital mesoblastic nephroma in paraffin-embedded tissue: application to challenging pediatric renal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2000;13(1):29-36.
16. Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Begum S, Eisele DW, Westra WH. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol*. 2013;44(10):1982-8.
17. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PH. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):937-46.
18. Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW, et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol*. 1998;153(5):1451-8.
19. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell*. 2002;2(5):367-76.

20. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1547-51.
21. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. 2013;19(11):1469-1472.
22. Passiglia F, Caparica R, Giovannetti E, et al. The potential of neurotrophic tyrosine kinase (NTRK) inhibitors for treating lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(4):385-92.
23. Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
24. Department of Health, Education and Welfare, National Institute of Occupational Safety and Health, Rockville, MD. Procedures for the decontamination of plumbing systems containing copper and/or lead azides. DHHS (NIOSH) Publ No. 78-127, Current 13. August 16, 1976.
25. Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances*. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
26. Creancier L, Vandenbergh I, Gomes B, et al. Chromosomal rearrangements involving the NTRK1 gene in colorectal carcinoma. *Cancer Letters*. 2015;365:107-111.
27. 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.
28. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al. An oncogenic NTRK fusion in soft tissue sarcoma patient with response to the tyrosine kinase (TRK) inhibitor LOXO-101. *Cancer Discovery*. 2015;5(10):1049-57.
29. 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.
30. 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.
31. OncoPrint™ Focus Assay, Part I: Library Preparation USER GUIDE. Document number: MAN0015819.B.0.
32. OncoPrint™ Focus Assay Part II: Plan a Run, Template Preparation, and Sequencing USER GUIDE. Document number: MAN0015820.A.0.
33. 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.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ

VENTANA, BENCHMARK, OPTIVIEW и логотип VENTANA являются товарными знаками компании Roche. Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© 2018 Ventana Medical Systems, Inc.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Germany



www.ventana.com

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.) V1.0

Полное наименование изделия на русском языке

Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark (далее по тексту может использоваться VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay, VENTANA pan-TRK (EPR17341), реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341), антитело, реагент)

Специфичность назначения для обращения на территории Российской Федерации

Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay предназначен для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (TRK). Указанная область, как известно, сохраняется в белках дикого типа и химерных белках, в тканях, зафиксированных формалином и залитых парафином (FFPE) опухолевых тканях, окрашенных на аппаратах серии BenchMark IHC/ISH.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным специалистом* с учетом данных гистологического исследования, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами. Данный реагент был разработан для выявления экспрессии С-концевого белка и, таким образом, способен обнаруживать экспрессию химерных TRK-белков, а также белков дикого типа.

Данные антитела предназначены для диагностики *in vitro* (IVD).

*уточнение квалификации специалиста должно регулироваться в соответствии с местным законодательством.

Внимание!

По тексту инструкции информацию об обнаруженной экспрессии белка при использовании реагента VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay в клеточных линиях, содержащих химерные TRK-белки, просим читать только в справочных целях.

Область применения

Для профессионального использования медицинским персоналом клинико-диагностических лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики *in vitro* (IVD).

Состав (дополнение)

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay содержит следующие материалы животного происхождения:

1Название материала - Кроличье моноклональное антитело анти-pan-TRK (EPR17341)

Характер - Потенциальный возбудитель инфекции*

Тип - Очищенное рекомбинантное кроличье моноклональное антитело с белком А

Источник - Кролик

2Название материала - Казеин

Характер - Потенциальный возбудитель инфекции*

Тип - Очищенный порошок

Источник - Коровье молоко

3Название материала - Козий глобулин

Характер - Потенциальный возбудитель инфекции*

Тип - Лиофилизированный порошок

Источник - Козел

* Известно либо крайне вероятно, что биологические материалы, являющиеся потенциальными возбудителями инфекции, содержат жизнеспособные микроорганизмы или иные инфекционные агенты, которые могут вызывать болезни человека. Для определения инфекционного характера этих материалов были проведены соответствующие испытания. Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль. Материалы рекомбинантного происхождения получены из генетически модифицированных организмов. Риск передачи патогенных возбудителей этих материалов считается незначительным.

Принцип метода определения (дополнение)

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay связывается с эпитопом TRK-белков в залитых парафином участках тканей. Специфическое антитело можно визуализировать с использованием системы детекции (OptiView DAB IHC Detection Kit). Дополнительную информацию см. на листке-вкладыше системы детекции (OptiView DAB IHC Detection Kit).

В дополнение к окрашиванию с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay второй срез следует окрасить с помощью реагента для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig для оценки фонового окрашивания.

Каждый этап инкубируется в течение точно определенного времени и при определенной температуре. В конце каждого этапа инкубации иммуноштейнер автоматической серии BenchMark промывает срезы, чтобы остановить реакцию и удалить несвязанный материал, который будет препятствовать желаемой реакции на последующих этапах. Также применяется раствор для защиты препаратов от высыхания, который минимизирует испарение водных реагентов с предметного стекла.

Процедура окрашивания данным антителом различных тканевых срезов идентична.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным специалистом с учетом данных гистологических исследований, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами.

Срок годности

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay стабилен максимально 24 месяца с даты производства. Дату производства см. на упаковке. VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay следует хранить при 2-8°C. Не замораживать!

При вскрытой упаковке флакон-дозатор с реагентом необходимо хранить в холодильнике в вертикальном положении до истечения срока годности, указанного на этикетке.

На каждом флаконе-дозаторе с раствором антител срок годности. Не использовать реагент после истечения срока годности.

Стабильность

До вскрытия упаковки дозатор с реагентом можно хранить – максимально 24 месяца с даты производства (дату производства см. на упаковке).

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.) V1.0

После вскрытия дозатор с реагентом можно хранить при 2-8°C – максимально 24 месяца с даты производства (дату производства см. на упаковке).

Стабильность установленного на прибор антитела после вскрытия дозатора – не менее 8 дней при температуре $\geq 30^{\circ}\text{C}$.

Меры предосторожности и предупреждения (дополнение)

-Только для in vitro диагностики (IVD).

-Только для профессионального использования медицинским персоналом клинично-диагностических лабораторий.

Предупреждения:



Сбор и подготовка материала для исследования (дополнение)

Необходимо получить срезы толщиной 3 - 6 мкм и нанести их на положительно заряженные предметные стекла.

Процедура получения тканевых срезов идентична для разных видов ткани.

*ICH/ISH - метод иммуногистохимического (IGX) анализа или метод гибридизации in situ.

*Примечание – Под «препаратами» и «микропрепаратами» следует понимать «образец ткани».

Комплект поставки

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay поставляется в пластиковом дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор содержит достаточное количество реагента для проведения 50 тестов.

На каждой картонной коробке находится магнитная «кнопка памяти», которая содержит всю необходимую информацию о реагенте. Более подробно о «кнопке памяти» читайте в Руководстве по эксплуатации к иммунопейнтерам автоматической серии Ventana BenchMark.

Показания к применению

Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay предназначен для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК). Указанная область, как известно, сохраняется в белках дикого типа и химерных белках, в тканях, зафиксированных формалином и залитых парафином (FFPE) опухолевых тканях, окрашенных на аппаратах серии BenchMark IHC/ISH.

Результаты должны интерпретироваться квалифицированным специалистом* с учетом данных гистологического исследования, соответствующих клинических данных и сравнения с контрольными образцами. Данный реагент был разработан для выявления экспрессии С-концевого белка и, таким образом, способен обнаруживать экспрессию химерных ТРК-белков, а также белков дикого типа.

Данные антитела предназначены для диагностики in vitro (IVD).

*уточнение квалификации специалиста должно регулироваться в соответствии с местным законодательством.

Противопоказания к применению

Противопоказаний в рамках установленного назначения не имеет.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Контроль качества (дополнение)

Реагент для отрицательного контроля

Для облегчения интерпретации результатов необходимо использовать соответствующий реагент для отрицательного контроля с каждым образцом. Реагент для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig является соответствующим антителом для реагента для отрицательного контроля в данном анализе и используется вместо первичного антитела для оценки неспецифического окрашивания.

Процедура окрашивания препарата с реагентом для отрицательного контроля должна соответствовать процедуре окрашивания с первичным антителом. Использование другого реагента для отрицательного контроля или неиспользование рекомендованного реагента для отрицательного контроля может привести к неверной интерпретации окрашенного для анализа препарата.

Интерпретация окрашивания (дополнение)

Перед интерпретацией полученных результатов квалифицированный специалист, имеющий опыт проведения иммуногистохимических процедур, должен выполнить оценку тканевого контроля, реагентов для отрицательного контроля и окрашенного образца.

Ткань пациента

Квалифицированный специалист классифицирует ткани по приемлемому неспецифическому фоновому окрашиванию и по общей интенсивности специфического окрашивания по шкале 0 – 3+ исключительно в справочных целях. Определение показателей интенсивности окрашивания в соответствии с таблицей 1 используется только при разработке и валидации данного антитела.

Таблица 1. Критерии оценки интенсивности окрашивания VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay

Оценка	Наблюдение под микроскопом
Отрицательный (0)	Отсутствие специфического сигнала
Слабый (1)	Окрашивание светло-коричневого оттенка
Умеренный (2)	Окрашивание шоколадно-коричневого оттенка
Сильный (3)	Окрашивание от темно-коричневого до черного оттенка, насыщенный сигнал окрашивания диаминобензидином (DAB)
Не оценивалось (Н/П)	Интерпретация невозможна вследствие потери ткани, отсутствия опухолей, артефактов и / или краевых артефактов

Для тканей, реагирующих на экспрессию белка TRK, оценка интенсивности ≥ 1 считается положительным окрашиванием. Оценка интенсивности равная 0 считается отрицательным окрашиванием.

Неспецифическое фоновое окрашивание представляет собой непредвиденное окрашивание, отличающееся от типичной картины окрашивания. Неспецифическое фоновое окрашивание VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay должно оцениваться в соответствии с критериями, приведенными в Таблице 2.

Таблица 2. Критерии неспецифического фоновое окрашивания VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.) V1.0

Неспецифические критерии оценки фона		
	Оценка	Наблюдение под микроскопом
Приемлемо	0	Отсутствие фонового окрашивания
	0,5	Нечетко выраженное неспецифическое окрашивание, не препятствующее интерпретации окрашивания Некоторое четко выраженное неспецифическое окрашивание, не препятствующее интерпретации окрашивания
Неприемлемо	1	Некоторое четко выраженное неспецифическое окрашивание, слегка препятствующее интерпретации окрашивания
	1,5	Отсутствие неспецифического окрашивания, препятствующего интерпретации окрашивания
	2	Неспецифическое окрашивание препятствует интерпретации специфического сигнала
	2,5	Неспецифическое окрашивание препятствует интерпретации, половина интенсивности специфического окрашивания
	3	Неспецифическое окрашивание чрезвычайно препятствует интерпретации специфического сигнала
	3,5	Неспецифическое окрашивание чрезвычайно препятствует интерпретации, но оно менее интенсивно, чем специфическое окрашивание
	4	Неспецифическое окрашивание почти такое же интенсивное, как и специфическое окрашивание Неспецифическое окрашивание, не имеющее четкого отличия от специфического окрашивания

Морфология тканей

Морфология тканей, окрашенных VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay, должна сохраняться как минимум у 90% окрашенных образцов.

Приемлемость морфологии тканей оценивают для каждого отдельного случая, используя критерии, описанные в Таблице ниже.

Таблица - Критерии приемлемости морфологии

Интерпретация	Наблюдение с помощью микроскопа
Приемлемое	Исследуемое клеточное вещество визуализируется, что позволяет оценить окрашивание
Неприемлемое	Исследуемое клеточное вещество не визуализируется, что препятствует оценке окрашивания

Тканевый контроль (дополнение)

Положительными контролями для данного антитела могут служить препараты мозжечка и аппендикса.

Ткань мозжечка и ткань аппендикса должны оцениваться на приемлемость в соответствии с критериями, приведенными в Таблице 3.

Таблица 3. Критерии оценки окрашивания VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для тканей мозжечка и аппендикса

Статус	Наблюдение под микроскопом
Приемлемо (мозжечок)	(1) Наличие сильного окрашивания в сером веществе и нейрорпиле (2) отсутствие сильного окрашивания в белом веществе и клетках Пуркинье
Приемлемо (аппендикс)	(1) Наличие от умеренного до сильного окрашивания в ганглионарных клетках* (2) отсутствие сильного окрашивания в скоплениях лимфоцитов, железистом эпителии и стромальных тканях.
Неприемлемо (мозжечок)	(1) Отсутствие сильного окрашивания в сером веществе и нейрорпиле (или) (2) наличие сильного окрашивания в белом веществе и клетках Пуркинье.
Неприемлемо (аппендикс)	(1) Отсутствие от умеренного до сильного окрашивания в ганглионарных клетках (или) (2) наличие от слабого до сильного специфического окрашивания в скоплениях лимфоцитов, железистом эпителии и стромальных тканях.
Не оценивалось (Н/П)	Интерпретация невозможна вследствие потери ткани, отсутствия опухоли, артефактов и / или краевых артефактов

*Тонкие нервы могут дать положительную окраску при использовании VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay.

Интенсивность фонового окрашивания должна быть не более 0,5 балла в соответствии с Таблицей 2. Лимфоциты в ткани аппендикса должны иметь интенсивность фонового окрашивания не более 0,25 балла.

Результаты считаются неприемлемыми, если окрашенные образцы контрольной ткани не проявляют приемлемую интенсивность окрашивания.

Реагент для отрицательного контроля

Реагент для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig используется для оценки фонового окрашивания, не связанного с VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay.

Интенсивность фонового окрашивания, которое наблюдается у образца, окрашенного реагентом для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig, должна составлять не более 0,5 для окрашенных образцов ткани.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.) V1.0

Эксплуатационные характеристики - чувствительность / специфичность (дополнение)

В таблицах 2, 3 (основная часть инструкции) приводятся результаты проведенных исследований с применением реагента VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay.

Цель данного исследования заключалась в оценке специфичности, чувствительности и сходства качества окрашивания для VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay на иммуноштейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA и антитела Anti-Pan Trk antibody [EPR17341] на окрашивающей платформе Bond III с использованием ряда различных нормальных и опухолевых тканей. Для проведения парного сравнения двух окрашивающих платформ с целью определения результатов анализа использовался комплект образцов из более чем 180 отдельных блоков.

Требования:

Тест должен обеспечивать приемлемые уровни неспецифического фоновое окрашивания как минимум 90 % образцов целевой ткани, окрашенных с помощью иммуноштейнера автоматического.

Тест должен обеспечивать характер окрашивания тканей солидной опухоли, соответствующий наличию или отсутствию статуса химерных белков TRK.

Специалист признает ткани соответствующими, если полученный характер окрашивания тканей соответствует биологическим результатам, описанным в литературе. Специфичное окрашивание оценивается в соответствии с критериями, представленными в Таблице 1.

Неспецифическое фоновое окрашивание определяется как окрашивание нецелевой ткани, которое не совпадает с характером окрашивания, демонстрируемым антителами, используемыми в рамках данного протокола. Неспецифическое фоновое окрашивание оценивается в соответствии с критериями, представленными в Таблице 2.

В качестве тканевого контроля рекомендуется использовать ткань мозжечка и (или) ткань аппендикса. Для валидации всех образцов в соответствующей постановке окрашивания в каждой постановке производилось окрашивание при помощи VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay одного специально выделенного для данной цели образца ткани мозжечка и (или) аппендикса.

Прецизионность (в условиях воспроизводимости)

Прецизионность (в условиях воспроизводимости) антитела VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay между партиями (межпартийная прецизионность (в условиях воспроизводимости))

Данное исследование проводилось на иммуноштейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA.

Было использовано 3 проектные партии и 2 мультитканевых блока, содержащие ткани параангиомы, стромальной опухоли ЖКТ, плоскоклеточной аденокарциномы языка, аппендикса, мозжечка, саркомы, трижды негативного рака молочной железы и рака легкого. Также каждое стекло было окрашено реагентом для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. В данное исследование также были включены предметные стекла с тканями аппендикса и (или) мозжечка в качестве положительного контроля.

Оценка интенсивности окрашивания проводилась по шкале 0-3+ в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 1, оценка приемлемости неспецифического фоновое окрашивания по критериям, приведенным в Таблице 2.

Контрольная ткань оценивалась на приемлемость в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 3.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay показал общую процентную согласованность (OPA) 98,21% (165/168) с 95% ДИ (94,88 – 95,39), положительную процентную согласованность (PPA) 99,31% (143/144) с 95% ДИ (96,17 – 99,88) и отрицательную процентную согласованность (NPA) 100% (24/24) с 95% ДИ (86,20 – 100,0) для всех 3 проектных партий, что удовлетворяло критериям приемлемости.

Прецизионность (в условиях воспроизводимости) (дополнение).

Прецизионность (в условиях воспроизводимости) цикла на аппаратах VENTANA BenchMark GX, VENTANA BenchMark XT, VENTANA BenchMark ULTRA

Данное исследование проводилось на иммуноштейнерах автоматических VENTANA BenchMark GX, VENTANA BenchMark XT, VENTANA BenchMark ULTRA в течение 1 цикла.

Было 2 мультитканевых блока, содержащие ткани параангиомы, стромальной опухоли ЖКТ, плоскоклеточной аденокарциномы языка, аппендикса, мозжечка, саркомы, трижды негативного рака молочной железы и рака легкого. Также каждое стекло было окрашено реагентом для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. В данное исследование также были включены предметные стекла с тканями аппендикса и (или) мозжечка в качестве положительного контроля.

Оценка интенсивности окрашивания проводилась по шкале 0-3+ в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 1, оценка приемлемости неспецифического фоновое окрашивания по критериям, приведенным в Таблице 2. Контрольная ткань оценивалась на приемлемость в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 3. VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay показал общую процентную согласованность (OPA) 100% (182/182) с 95% ДИ (97,93 – 100,0) для 1 цикла, что удовлетворяло критериям приемлемости.

Межсуточная прецизионность (в условиях воспроизводимости) на аппаратах VENTANA BenchMark GX, VENTANA BenchMark XT, VENTANA BenchMark ULTRA

Данное исследование проводилось на иммуноштейнерах автоматических VENTANA BenchMark GX, VENTANA BenchMark XT, VENTANA BenchMark ULTRA в течение 5 непоследовательных дней.

Было 2 мультитканевых блока, содержащие ткани параангиомы, стромальной опухоли ЖКТ, плоскоклеточной аденокарциномы языка, аппендикса, мозжечка, саркомы, трижды негативного рака молочной железы и рака легкого. Также каждое стекло было окрашено реагентом для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. В данное исследование были включены предметные стекла с тканями аппендикса и (или) мозжечка в качестве положительного контроля.

Оценка интенсивности окрашивания проводилась по шкале 0-3+ в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 1, оценка приемлемости неспецифического фоновое окрашивания по критериям, приведенным в Таблице 2. Контрольная ткань оценивалась на приемлемость в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 3.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay показал общую процентную согласованность (OPA) 98,57% (345/350) с 95% ДИ

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.) V1.0

(96,7 – 99,39) для 5 непоследовательных дней, что удовлетворяло критериям приемлемости.

Прецизионность (в условиях воспроизводимости) между аппаратами — на аппаратах VENTANA BenchMark GX, VENTANA BenchMark XT, VENTANA BenchMark ULTRA (внутриплатформенная воспроизводимость)

Данное исследование проводилось на трех иммуноштейнерах автоматических VENTANA BenchMark ULTRA, на трех иммуноштейнерах автоматических VENTANA BenchMark XT и на трех иммуноштейнерах автоматических VENTANA BenchMark GX.

Было использовано 2 мультитканевых блока, содержащие ткани параангиомы, стромальной опухоли ЖКТ, плоскоклеточной аденокарциномы языка, аппендикса, мозжечка, саркомы, трижды негативного рака молочной железы и рака легкого. Также каждое стекло было окрашено реагентом для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. В данное исследование были включены предметные стекла с тканями аппендикса и (или) мозжечка в качестве положительного контроля.

Оценка интенсивности окрашивания проводилась по шкале 0-3+ в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 1, оценка приемлемости неспецифического фонового окрашивания по критериям, приведенным в Таблице 2. Контрольная ткань оценивалась на приемлемость в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 3.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay показал общую процентную согласованность (OPA) 100,0% (210/210) с 95% ДИ (98,2 – 100,0) с использованием трех приборов VENTANA BenchMark ULTRA, что удовлетворяло критериям приемлемости.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay показал общую процентную согласованность (OPA) 97,6% (205/210) с 95% ДИ (94,5 – 98,9) с использованием трех приборов VENTANA BenchMark XT, что удовлетворяло критериям приемлемости.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay показал общую процентную согласованность (OPA) 99,5% (209/210) с 95% ДИ (97,3 – 99,9) с использованием трех приборов VENTANA BenchMark GX, что удовлетворяло критериям приемлемости.

Прецизионность (в условиях воспроизводимости) между платформами — VENTANA BenchMark GX, VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark ULTRA (межплатформенная воспроизводимость)

Данное исследование проводилось на иммуноштейнерах автоматических VENTANA BenchMark ULTRA, VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark GX.

Было использовано 2 мультитканевых блока, содержащие ткани параангиомы, стромальной опухоли ЖКТ, плоскоклеточной аденокарциномы языка, аппендикса, мозжечка, саркомы, трижды негативного рака молочной железы и рака легкого. Также каждое стекло было окрашено реагентом для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. В данное исследование были включены предметные стекла с тканями аппендикса и (или) мозжечка в качестве положительного контроля.

Оценка интенсивности окрашивания проводилась по шкале 0-3+ в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 1, оценка приемлемости неспецифического фонового окрашивания по критериям, приведенным в Таблице 2.

Контрольная ткань оценивалась на приемлемость в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 3.

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay показал общую процентную согласованность (OPA) 98,25% (619/630) с 95% ДИ (96,9 – 99,0) с использованием иммуноштейнеров автоматических VENTANA BenchMark ULTRA, VENTANA BenchMark XT и VENTANA BenchMark GX, что удовлетворяло критериям приемлемости.

Конкордантность

Цель настоящего валидационного исследования заключается в валидации эксплуатационных характеристик VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay относительно его назначения. Набор из около 460 зафиксированных формалином и залитых парафином тканей, включая микромассивы тканей (MMT) с колоректальным раком (КРР), меланомой, саркомой, раком щитовидной железы и раком мочевого пузыря, в том числе случаи в рамках динамического диапазона окрашивания экспрессии белка TRK, были окрашены с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay и реагента для отрицательного контроля Rabbit Monoclonal Negative Control Ig на иммуноштейнере автоматическом VENTANA BenchMark ULTRA.

Ткани, окрашенные с помощью VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay, наряду с соответствующими тканевыми контролями были оценены на приемлемое фоновое окрашивание, интенсивность окрашивания и процент окрашивания опухолевых клеток (ОК) специалистом, не входящим в состав группы разработчиков изделия.

Оценка интенсивности окрашивания проводилась по шкале 0-3+ в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 1, оценка приемлемости неспецифического фонового окрашивания по критериям, приведенным в Таблице 2. Контрольная ткань оценивалась на приемлемость в соответствии с критериями, перечисленными в Таблице 3.

В процедуру оценки интенсивности окрашивания были включены 442 из 460 тканей. Специфическое окрашивание было успешным в 100 % случаев для тканей, положительно реагирующих на экспрессию белка TRK, что соответствует критерию приемлемости. Неспецифическое фоновое окрашивание было допустимым в 100 % случаев, окрашенных VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay, что соответствует критерию приемлемости. С учетом требований и критериев приемлемости, данное исследование успешно продемонстрировало, что эффективность окрашивания с применением VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay соответствует его назначению.

Упаковка

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay поставляется в пластиковой дозаторе, упакованном в коробку из мелованной бумаги. Один дозатор содержит достаточное количество реагента для проведения 50 тестов.

На каждой упаковочной коробке находится магнитная «кнопка памяти», которая содержит всю необходимую информацию о реагенте.

Более подробно о «кнопке памяти» читайте в Руководстве по эксплуатации к иммуноштейнерам автоматическим серии Ventana BenchMark.

Первичная упаковка - дозатор.

Материал: полипропилен

Вес: 20,5 гр (± 0,2 гр)

Объем: 34,1 мл (± 0,2 мл)

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.) V1.0

Размеры дозатора:

Высота: 126,7 мм (± 2 мм)

Длина: 62,7 мм (± 1 мм)

Ширина: 37,9 мм (± 1 мм)

Толщина стенок: 0,98 мм (± 0,03 мм)

Вторичная упаковка: коробка из мелованной бумаги (размеры (длина x ширина x высота) не более (66,7 x 54,0 x 149,2) мм, магнитная «кнопка памяти» (диаметр не более 17 мм). Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

Маркировка

Производитель использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Смотрите инструкцию по применению		Для диагностики in vitro
	Каталожный номер		Код партии
	Производитель		Использовать до (срок годности)
	СЕ-маркировка		Глобальный номер предмета торговли
	Содержит достаточно для n-тестов		Пригоден для вторичной переработки
	Температурные ограничения		Не использовать повторно
	Дата изготовления		QR-код

Маркировка дозатора

Логотип производителя

Наименование изделия

Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)

Каталожный номер

Код партии

Срок годности (использовать до)

Глобальный номер предмета торговли

Количество тестов, которое можно сделать

Предупреждение - не использовать повторно

Температурные ограничения

Штрих-код

QR-код

СЕ-маркировка

Предупреждение для диагностики in vitro

Смотрите инструкцию по применению

Название и адрес производителя

Маркировка картонной упаковки

Логотип производителя

Наименование изделия

Объем реагента в дозаторе (концентрация специфических антител)

Каталожный номер по реестру компании Ventana Medical Systems, Inc.

Глобальный номер предмета торговли

Код партии

Дата производства

Срок годности

Каталожный номер по реестру компании Roche Diagnostics GmbH.

Количество тестов, которое можно сделать

Температурные ограничения

Предупреждение для диагностики in vitro

СЕ-маркировка

Штрих-код

QR-код

Производственный код

Предупреждение - не использовать повторно

Полное название, адрес, телефон производителя

Ссылка на электронную инструкцию на русском языке

Страна происхождения

Обозначение, что пригодно для вторичной переработки

Маркировка на русском языке

Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) для диагностики in vitro на иммуноистейнерах автоматических серии BenchMark
Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке. Дату производства см. на упаковке.

Температура хранения см. на упаковке. Номер лота см. на упаковке



Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, D- 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 08494665001 (790-7026)

На макет маркировки на русском языке дополнительно нанесены символы:



Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.) V1.0

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark с истекшим сроком годности или использованные дозаторы, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) для диагностики *in vitro* на иммуноштейнерах автоматических серии

BenchMark соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Производитель гарантирует стабильность VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay по назначению в условиях, предусмотренных производителем. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

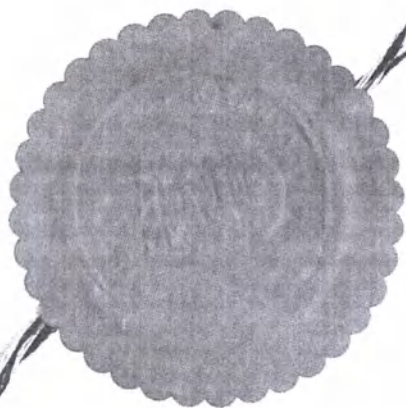
Примечание:

VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay предназначено для использования со следующими иммуноштейнерами автоматическими серии VENTANA BenchMark:

- BenchMark GX (Иммуноштейнер автоматический BenchMark GX с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011-08976 от 27.01.2017 г.))

- BenchMark XT (Иммуноштейнер автоматический Ventana BenchMark XT с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05251 от 28.01.2016 г.))

- BenchMark ULTRA (Иммуноштейнер автоматический Ventana BenchMark ULTRA с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009-05250 от 28.01.2016 г.))



[Перевод с немецкого и английского языков на русский язык]

[На бланке нотариальной конторы «Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет»]

«Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет» (Seeler & Dr. Fellmeth) • Q7, 23 • 68161 МАННХАЙМ

Удостоверение копии

Настоящим удостоверяется соответствие приведенной ниже фотокопии представленному мне оригиналу.

г. Маннхайм, 26 января 2021 г.

/подпись/

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

[Печать:

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

[Далее следует текст документа «Инструкция по применению на медицинское изделие „Реагент VENTANA rap-TRK (EPRI7341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark“», представленного на русском, английском и немецком языках.]

[На бланке компании «Рош Диагностикс ГмбХ»]

[Логотип компании «Вентана Медикал Системс, Инк.»]

[Логотип компании «Рош»]

Вер. 1.0

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

«Вентана Медикал Системс, Инк.» (Ventana Medical Systems, Inc.), 1910 Ист Инновейшн Парк Драйв, Тусон, Аризона 85755 США (1910 East Innovation Park Drive, Tucson, AZ 85755 USA)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 26 января 2021 г.

/подпись/

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Руководитель проекта по международно-правовому регулированию

Штамп:

[Штамп:

«Рош Диагностикс ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Straße 116

68305 Mannheim)]

2021 г.

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH); Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Sandhofer Straße 116; D-68305 Mannheim); телефон: +49-621-759-0; телефакс: +49-621-759-2890.

Юридический адрес: Маннхайм. Регистрационный суд: Участковый суд Маннхайма HRB 3962. Руководство: Клаус Хаберда (Claus Haberda), Андреас Шмитц (Andreas Schmitz). Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker).

ССЫЛКИ

1. Барбасид М., Ламбалле Ф., Пулидо Д., Кляйн Р. Семейство ТРК тирозин-протеинкиназ. Журнал Биохимии и биофизики, 1991 г., 1072 (2–3): 115–27 (Barbacid M, Lamballe F, Pulido D, Klein R. The trk family of tyrosine protein kinase receptors. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1072 (2–3): 115–27).
2. Барбасид М. Структурные и функциональные свойства семейства ТРК нейротрофиновых рецепторов. Анналы Нью-Йоркской академии наук, 1995 г., 766: 442–58 (Barbacid M. Structural and functional properties of the TRK family of neurotrophin receptors. *Ann NY Acad Sci*. 1995; 766: 442–58).
3. Леммон М. А., Шлессингер Й., Клеточная сигнализация с помощью рецепторных тирозинкиназ. Клетка, 2010 г., 141 (7): 1117–34. (Цифровой идентификатор объекта: 10.1016/j.cell.2010.06.011) (Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2010; 141 (7): 1117–34. (doi: 10.1016/j.cell.2010.06.011)).
4. Кляйн Р., Цзин С. Ц., Нандури В. О'Рурк Э., Барбасид М. Протоонкоген ТРК кодирует рецептор нейротрофического ростового фактора. Клетка, 1991 г., 65 (1): 189–97 (Klein R, Jing SQ, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M. The trk proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell*. 1991; 65 (1): 189–97).
5. Эйде Ф. Ф., Вайнинг Э. Р., Эйде Б. Л., Цзан К., Ван С. Й., Райнхардт Л. Ф., Естественные усеченные рецепторы ТРКБ оказывают доминирующее ингибирующее воздействие на передачу сигналов нейротрофического фактора мозга. Журнал неврологии, 1996 г., 16 (10): 3123–29 (Eide FF, Vining ER, Eide BL, Zang K, Wang XY, Reichardt LF. Naturally occurring truncated trkB receptors have dominant inhibitory effect on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci*. 1996; 16 (10): 3123–29).
6. Люберг К., Парк Р., Алексеева Е., Тиммуск Т. Новые транскрипты раскрывают комплексную структуру гена TRKA человека и предполагают наличие нескольких изоформ белка. БМЦ Неврология, 2015 г., 16: 78. (Цифровой идентификатор объекта: 10.1186/s12868-015-0215-x) (Luberg K, Park R, Aleksejeva E, Timmusk T. Novel transcripts reveal a complex structure of the human TRKA gene and imply the presence of multiple protein isoforms. *BMC Neurosci*. 2015; 16: 78. (doi: 10.1186/s12868-015-0215-x)).
7. Греко А., Мариани С., Миранда С. и соавторы. Перестройка ДНК, которая генерирует онкоген TRK-T3, использует новый ген на хромосоме 3, продукт которого предположительно имеет домен двойной спирали. Молекулярная и клеточная биология, 1995 г., 15 (11) 6118–27 (Greco A, Mariani C, Miranda C, et al. The DNA rearrangement that generates the TRK-T3 oncogene involves a novel gene on chromosome 3 whose product has potential coiled-coil domain. *Mol Cell Biol*. 1995; 15 (11) 6118–27).
8. Бонгарцоне И., Вигнери П., Мариани Л. Коллини П., Пилотти С., Пьеротти М. А. Перестройки генов RET/NTRK1 в опухолях щитовидной железы семейства папиллярного рака: корреляция с клинико-патологическими признаками. Клинические исследования рака, 1998 г., 4 (1): 223–8 (Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res*. 1998; 4 (1): 223–8).
9. Странский Н., Керами Э., Шальм С., Ким Ж. Л., Ленгауэр С. Условия слияния киназ при раке. Природа. Коммуникации, 2014 г., 5: 4846. (Цифровой идентификатор объекта: 10.1038/ncomms5846) (Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun*. 2014; 5: 4846. (doi: 10.1038/ncomms5846)).
10. Бжезянска Е., Карбовник М., Мигдальска-Сек М., Пастушак-Левандовска Д., Влох Ж., Левински А. Молекулярный анализ перестроек генов RET и NTRK1 при папиллярном раке щитовидной железы среди населения Польши. Исследование мутаций, 2006 г., 599 (1–2): 26–35 (Brzeziańska E, Karbownik M, Migdalska-Sek M, Pastuszek-

- Lewandoska D, Wloch J, Lewiński A. Molecular analysis of the RET and NTRK1 gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population. *Mutat Res*. 2006; 599 (1–2): 26–35).
11. Де Брод Ф., Пилла Л., Нигер М. и соавторы. Открытая фаза 1, исследование повышения дозы RXDX101, перорального ингибитора пан-ТРК, ROS1 и АЛК, у пациентов с твердыми опухолями на поздних стадиях с соответствующими молекулярными изменениями. Журнал клинической онкологии — опубликовано онлайн перед выпуском в печать 31 января 2017 г., (Цифровой идентификатор объекта: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2502) (De Braud FG, Pilla L, Niger M, et al. Phase 1 open label, dose escalation study of RXDX101, an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations: *Journal of Clinical Oncology* — published online before print January 31, 2017. (doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2502)).
12. Фернандес-Куэста Л., Пайфер М., Лу С. и соавторы. Перекрестный анализ мутаций нейроэндокринных опухолей легких проливает свет на их молекулярное происхождение и определяет новые терапевтические цели. [Выдержка]. В: Материалы 105-го ежегодного собрания Американской ассоциации исследования рака; 05–09 апреля 2014 г.; Сан-Диего, Калифорния. Филадельфия (Пенсильвания): ААИР, Исследование рака, 2014 г.; 74 (19 дополн.): Выдержка № 1531 (Цифровой идентификатор объекта: 10.1158/1538–7445.AM2014–1531) (Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets. [abstract]. In: *Proceedings of the 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2014 Apr 5–9; San Diego, CA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2014; 74 (19 Suppl): Abstract nr 1531. (doi: 10.1158/1538–7445.AM2014–1531)).
13. Лиман-Нейл Р. Дж., Келли Л. М., Лю П. и соавторы. ETV6-NTRK3 является распространенной хромосомной перестройкой при радиационно-ассоциированном раке щитовидной железы. *Рак*, 2014 г., 120 (6): 799–807 (Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer*. 2014; 120 (6): 799–807).
14. Росс Дж. С., Ван К., Гей Л. и соавторы. Новые пути к таргетной терапии внутривенных холангиокарцином, выявленные с помощью секвенирования следующего поколения. *Журнал Онколог*, 2014 г.; 19 (3): 235–42 (Ross J.S, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014; 19 (3): 235–42).
15. Аргани П. М., Фрич М., Кадкой С. С. и соавторы. Обнаружение химерной РНК ETV6-NTRK3 инфантильной фибросаркомы / клеточной врожденной мезобластической нефромы в заливной парафинной ткани: применение к тяжелым педиатрическим опухолям стромы почек. *Современная патология*. 2000 г.; 13 (1): 29–36 (Argani PM, Fritsch M, Kadkoi SS, et al. Detection of the ETV6-NTRK3 chimeric RNA of infantile fibrosarcoma/cellular congenital mesoblastic nephroma in paraffin- embedded tissue: application to challenging pediatric renal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2000; 13 (1): 29–36).
16. Бишоп Я. А., Йонеску Р., Батиста Д. и соавторы. Использование иммуногистохимического исследования маммаглобина в качестве прокси-маркера для транслокации ETV6-NTRK3 при диагностике рака слюнной железы, аналога секреторного рака молочной железы. *Патология человека*, 2013 г., 44 (10): 1982–8 (Bishop JA, Yonescu R, Batista D, Begum S, Eisele DW, Westra WH. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol*. 2013; 44 (10): 1982–8).
17. Буржуа Ж. М., Кнезевич С. Р., Матерс Дж. Э. и Соренсен П. Х. Молекулярное обнаружение слияния генов ETV6-NTRK3 дифференцирует врожденную фибросаркому среди других детских веретенчатых опухолей. *Американский журнал патологической хирургии*, 2000 г.; 24 (7): 937–46 (Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PH.

Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24 (7): 937–46).

18. Рубин Б. П., Чэнь Ц. Цз., Морган Т. У. и соавторы. Врожденная мезобластная нефрома t(12;15) связана со слиянием генов ETV6-NTRK3: цитогенетическая и молекулярная связь с врожденной (инфантильной) фибросаркомой. *Американский журнал патологии*, 1998 г.; 153 (5): 1451–8 (Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW, et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol.* 1998; 153 (5): 1451–8).

19. Тогнон К., Кнезевич С. Р., Хантсман Д. и соавторы. Экспрессия слияния гена ETV6-NTRK3 как первичное событие при секреторной карциноме молочной железы человека. *Раковая клетка*, 2002 г., 2 (5): 367–76 (Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell.* 2002; 2 (5): 367–76).

20. Хечтман Дж. Ф., Бенайд Р., Хайман Д. М. и соавторы. Иммуногистохимический анализ пан-TRK представляет собой эффективный и надежный скрининг для обнаружения слияний NTRK. *Американский журнал патологической хирургии*, 2017 г.; 41 (11): 1547–51 (Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol.* 2017; 41 (11): 1547–51).

21. Вайшнави А., Каппеллетти М., Ле А.Т. и соавторы. Онкогенные и фармакочувствительные перестройки NTRK1 при раке легких. *Естественная медицина*, 2013 г., 19 (11): 1469–1472 (Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med.* 2013; 19 (11): 1469–1472).

22. Пассилья Ф., Капарика Р., Джованнетти Э. и соавторы. Потенциал ингибиторов нейротрофической тирозинкиназы (NTRK) для лечения рака легких. *Экспертное мнение об исследуемых лекарствах*, 2016 г.; 25 (4): 385–92 (Passiglia F, Caparica R, Giovannetti E, et al. The potential of neurotrophic tyrosine kinase (NTRK) inhibitors for treating lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016; 25 (4): 385–92).

23. Карсон Ф., Хладик К. Гистотехнология: текст для самообучения, 3-е издание. Гонконг: Американское общество клинической патологии, 2009 г. (Carson F, Hladik C. *Histotechnology: A Self Instructional Text*, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009).

24. Министерство здравоохранения, образования и социального обеспечения, Национальные институты здравоохранения и охраны труда, Роквилль, Мэрилэнд. Процедуры по деконтаминации сантехнических систем, содержащих азиды меди и (или) свинца. Публикация Министерства здравоохранения и социальных служб США (Национальные институты здравоохранения и охраны труда) № 78–127, выпуск 13. 16 августа 1976 г. (Department of Health, Education and Welfare, National Institute of Occupational Safety and Health, Rockville, MD. *Procedures for the decontamination of plumbing systems containing copper and/or lead azides.* DHHS (NIOSH) Publ No. 78–127, Current 13. August 16, 1976).

25. Рош П. К., Хси Э. Д. Иммуногистохимия: принципы и достижения. Руководство по клинической лабораторной иммунологии, 6-е изд.: В: Н. Р. Роуз, под ред. изд-ва «АСМ Пресс» (ASM Press); 2002 г. (Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002).

26. Кренсье Л., Ванденберге И., Гоумс Б. и соавторы. Хромосомные перестройки с участием гена NTRK1 при колоректальной карциноме. *Записки о раке*, 2015 г., 365: 107–111 (Creancier L, Vandenberghe I, Gomes B, et al. Chromosomal rearrangements involving the NTRK1 gene in colorectal carcinoma. *Cancer Letters.* 2015; 365: 107–111).

27. Мерфи Д., Элай Х., Шумейкер Р. и соавторы. Выявление перестроек генов среди пациентов с помощью двухэтапного диагностического теста, включающего быстрое

обогащение ИГХ с последующим чувствительным секвенированием следующего поколения. Прикладная иммуногистохимия и молекулярная морфология, 2017 г.; 25 (7): 513–523 (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).

28. Добеле Р. К., Дэвис Л. Е., Вайшнави А. и соавторы. Онкогенное слияние гена NTRK у пациента с саркомой мягких тканей, имеющего ответную реакцию на лечение ингибитором тропомиозин-родственной киназы (TRK) LOXO–101. Открытия в области рака, 2015 г.; 5 (10): 1049–57 (Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al. An onogenic NTRK fusion in soft tissue sarcoma patient with response to the tryopomyosin-related kinase (TRK) inhibitor LOXO–101. Cancer Discovery. 2015; 5 (10): 1049–57).

29. Тайпале М., Крыкбаева И., Уайтселл Л. и соавторы. Шапероны как термодинамические сенсоры взаимодействий лекарство-мишень выявляют специфичность ингибитора киназы в живых клетках. Биотехнология, издательство «Нэйче» (Nature), 2013 г.; 31: 630–7 (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).

30. Пассинен-Зонс А., Кельцер В. Х., Франк А. и соавторы. Одноцентровое исследование с целевым анализом секвенирования следующего поколения для оценки соответствующих соматических изменений в солидных опухолях. Неоплазия. 2017 г.; 19 (3): 196–206 (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).

31. Oncomine™ Focus Assay, Часть I: Подготовка библиотеки. РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ. Номер документа: MAN0015819.B.0 (Oncomine™ Focus Assay, Part I: Library Preparation USER GUIDE. Document number: MAN0015819.B.0).

32. Oncomine™ Focus Assay, Часть II: Планирование цикла, подготовка шаблона и секвенирование. РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ. Номер документа. MAN0015820.A.0 (Oncomine™ Focus Assay Part II: Plan a Run, Template Preparation, and Sequencing USER GUIDE. Document number. MAN0015820.A.0).

33. Велижева Н. П., Рехштейнер М. П., Валчева Н. и соавторы. Целевое секвенирование следующего поколения для надежного обнаружения целевых перестроек в аденокарциноме легкого — ретроспективное одноцентровое исследование. Патология — исследования и практики. 2018 г.; 214: 572–578 (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).

[Рельефная печать:

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Перевела Громова Александра Дмитриевна

Российская Федерация
Город Москва

Двадцать пятого февраля две тысячи двадцать первого года

Я, Иванова Раиса Ивановна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Викторией Алексеевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Громовой Александры Дмитриевны.

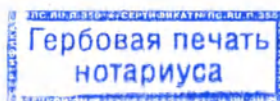
Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2021-

8-1373

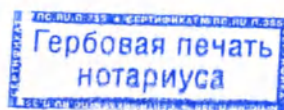
Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Р.И. Иванова

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 15 лист(-а,-ов)

Р.И. Иванова



Российская Федерация
Город Москва

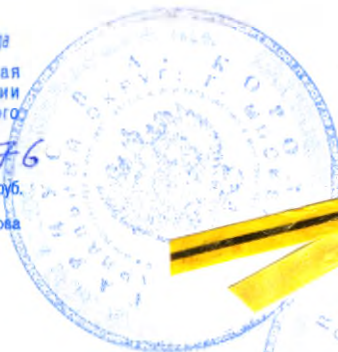
Двадцать пятого февраля две тысячи двадцать первого года

Я, Иванова Раиса Ивановна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Викторий Алексеевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа:

Зарегистрировано в реестре: N 08/82-н/77- 2021-

Уплачено за совершение нотариального действия: 87576-1320 руб.

Р.И. Иванова



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 22 лист(-а, -ов)