

Tissue-Tek Genie®

anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3]

REF 8388-C010

Istruzioni per l'uso

Per uso diagnostico *in vitro*.

Scopo previsto

Uso previsto: Tissue-Tek Genie® anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] è un anticorpo studiato per l'identificazione qualitativa della proteina HER2 in sezioni di campioni di tessuto umano fissate in formalina e incluse in paraffina (FFPE) mediante colorazione immunohistochimica (IHC) sul sistema automatico avanzato di colorazione immunohistochimica Tissue-Tek Genie®.

Questo dispositivo funge da ausilio diagnostico e deve essere utilizzato da un patologo qualificato con un pannello di altri anticorpi per caratterizzare le neoplasie con espressione della proteina HER2.

Limitazioni

Tissue-Tek Genie® anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] è stato ottimizzato per l'uso con il sistema avanzato di colorazione immunohistochimica Tissue-Tek Genie®, i reagenti Tissue-Tek Genie® e sezioni di tessuto fissate in formalina e incluse in paraffina. La qualità della colorazione potrebbe risultare inferiore se effettuata con altri sistemi e/o reagenti.

L'interpretazione clinica deve essere effettuata congiuntamente all'esame istologico, alle informazioni cliniche pertinenti, a un pannello di altri anticorpi, ad altri test diagnostici e a opportuni controlli da parte di un patologo qualificato.

La qualità della colorazione potrebbe risultare inferiore in caso di rimozione impropria o incompleta della paraffina.

La sensibilità di questo anticorpo nell'identificazione della proteina HER2 potrebbe essere influenzata da una manipolazione impropria dei campioni. Ciò può alterare l'antigenicità, indebolire l'identificazione e generare risultati falsi negativi.

Una processazione speciale dei tessuti, come la decalcificazione dei tessuti del midollo osseo, può causare una colorazione incoerente.

Per ottenere una colorazione ottimale con il sistema avanzato di colorazione immunohistochimica Tissue-Tek Genie si consiglia di utilizzare vetrini caricati positivamente.

Riepilogo e principio di funzionamento

La colorazione immunohistochimica (IHC) è un metodo diagnostico *in vitro* consolidato per visualizzare la presenza di proteine specifiche espresse all'interno di una sezione di tessuto per studiare le caratteristiche microscopiche.

La colorazione immunohistochimica viene eseguita in due fasi:

1) un anticorpo primario riconosce una particolare proteina target espressa su un compartimento cellulare specifico di un tipo di cellule specifico su vari tessuti, e

2) un anticorpo secondario e terziario coniugato a un enzima cromogenico si lega all'anticorpo primario per il rilevamento dell'interazione anticorpo-antigene. Nella rilevazione cromogenica al microscopio ottico, un enzima coniugato all'anticorpo scinde un substrato per produrre un precipitato colorato in corrispondenza della proteina.

Il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), noto anche come c-erbB2, ERBB2 e HER2/neu, è un recettore tirosin chinasi transmembrana.¹ Di solito presenta un pattern di colorazione prevalentemente membranosa,² con positività focale e membranosa rara nelle cellule epiteliali normali (fino a un'intensità moderata nell'epitelio tonsillare ed esofageo normale).^{3,4} Tuttavia, l'espressione di HER2 è generalmente assente nella maggior parte dei campioni di tessuto normali^{3,4} e nei linfociti.⁵

L'attivazione e la sovraespressione di HER2 causano trasformazioni maligne. Nei tumori umani, HER2 viene attivato tramite amplificazione genica sul braccio lungo del cromosoma 17.⁶ HER2 viene rilevato a varie intensità in una gamma di cellule neoplastiche.^{3,6-9} L'analisi dell'espressione di HER2 nel carcinoma mammario invasivo è standard nella pratica clinica e utilizza sistemi di punteggio consolidati.^{2,3,6-8} L'amplificazione e la sovraespressione di HER2 si verificano in circa il 10-25% dei carcinomi mammari invasivi.^{2,3,6-8,10} La bassa espressione di HER2 (IHC 1+ e IHC 2+ senza amplificazione genica) si verifica nel 31-71% dei carcinomi mammari invasivi.^{10,11} Sebbene l'espressione di HER2 nei carcinomi mammari invasivi sia segnalata frequentemente, studi recenti hanno evidenziato anche l'importanza di HER2 in altre neoplasie.^{2,3,6-9} La sovraespressione di HER2 è stata osservata prevalentemente in

tumori maligni di origine epiteliale, come i carcinomi di vescica, stomaco, utero, ovaie, polmoni e colon.^{3,8,9} La variabilità dei livelli di espressione di HER2 segnalati in diverse neoplasie è in parte dovuta alla mancanza di consenso su un sistema di punteggio standardizzato.^{3,8,9} L'espressione di HER2 è invece assente nel 100% dei linfomi.⁵

L'anticorpo anti-HER2 marca HER2 sia nelle cellule normali che in quelle neoplastiche e presenta un pattern di colorazione membranosa.

Tissue-Tek Genie anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] è un anticorpo primario diretto contro la proteina umana HER2 ed è fornito in soluzione salina tamponata contenente l'1% di albumina di siero bovino e lo 0,09% di sodio azide. Le sezioni di tessuto fissate in formalina e incluse in paraffina vengono poste su vetrini caricati positivamente e la paraffina viene rimossa utilizzando Tissue-Tek Genie® Dewax Solution (REF 8865-G001), dopodiché si procede al recupero dell'epitopo mediante calore utilizzando Tissue-Tek Genie® Citrate Antigen Retrieval Solution (REF 8742-G001).

La dimostrazione immunoistochimica della proteina HER2, in sezioni di tessuto fissate in formalina e incluse in paraffina, si ottiene utilizzando Tissue-Tek Genie anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] e Tissue-Tek Genie® PRO Detection Kit, DAB (REF 8826-K250). Questa procedura comporta l'applicazione sequenziale dell'anticorpo e dei componenti del kit come segue:

- Tissue-Tek Genie® Protein Block
- Tissue-Tek Genie® anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3]
- Tissue-Tek Genie® Peroxidase Block
- Tissue-Tek Genie® Link (si lega all'anticorpo primario)
- Tissue-Tek Genie® Poly HRP-Conjugate (si lega al legante)
- Tissue-Tek Genie® DAB (visualizza le proteine rilevate)
- Tissue-Tek Genie® DAB Intensifier

Quindi si utilizza Tissue-Tek Genie® Hematoxylin (REF 8830-M250) per visualizzare i nuclei delle cellule. Il vetrino sottoposto a colorazione immunoistochimica viene montato ed esaminato con un microscopio ottico.

Risultati attesi

Pattern di colorazione cellulare: membranosa

Tessuto di controllo positivo: carcinomi mammari con espressione di HER2 debole, moderata e intensa

La specificità e l'uso previsto di questo anticorpo sono stati validati mediante colorazione immunoistochimica, utilizzando il sistema avanzato di colorazione immunoistochimica Tissue-Tek Genie su sezioni di tessuto normale e neoplastico fissate in formalina e incluse in paraffina come segue.

Sensibilità/specificità analitica: È stato testato un totale di 32 tipi e 152 campioni di tessuti normali fissati in formalina e inclusi in paraffina. Tissue-Tek Genie anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] ha evidenziato una colorazione membranosa debole (<2+) in un numero limitato di cellule epiteliali normali (11/134) di pelle, tessuto mammario, esofago, intestino tenue, colon/appendice, rene,

placenta e muscolo cardiaco. È stata osservata una colorazione membranosa focale rara nell'epitelio tonsillare (7/18). La colorazione era assente nella maggior parte dei campioni di tessuto normale (123/152), tra cui telencefalo (6/6), cervelletto (3/3), ipofisi (1/1), tiroide (4/4), paratiroide (1/1), ghiandola del timo (2/2), ghiandola salivari (1/1), polmone (7/7), stomaco (6/6), pancreas (7/7), fegato (8/8), milza (7/7), ghiandola surrenale (7/7), ghiandola prostatica (7/7), testicoli (7/7), cervice (3/3), vescica (3/3), tuba di Falloppio (2/2), muscolo scheletrico (4/4), muscolo cardiaco (1/1), ovaio (4/4), omento (1/1) e nervi periferici (1/1). Non è stata osservata alcuna colorazione anche nei linfociti in tutti i tessuti testati (0/152).

Gli studi di precisione per i lotti di Tissue-Tek Genie anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] verranno completati. Saranno utilizzate sezioni di tessuto fissate in formalina e incluse in paraffina di carcinoma mammario. Saranno condotti studi per dimostrare la riproducibilità da lotto a lotto (minimo 2 lotti), da sessione a sessione (minimo 2 sessioni Genie), da strumento a strumento (2 Genie), da stazione a stazione (minimo 2 stazioni) e da operatore a operatore (2 operatori). I risultati saranno confrontati con i relativi criteri di accettabilità: Colorazione membranosa da debole a intensa nelle cellule neoplastiche di un sottoinsieme di carcinomi mammari invasivi.

Questi risultati dimostreranno la precisione di Tissue-Tek Genie anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3], che è risultata costante tra lotti, sessioni, strumenti, stazioni e operatori.

Sensibilità/specificità diagnostica: È stato testato un totale di 27 tipi e 517 campioni di tessuti neoplastici fissati in formalina e inclusi in paraffina.

Sono state rilevate varie intensità di colorazione membranosa (0, 1+, 2+ e 3+) nelle cellule neoplastiche dei carcinomi mammari invasivi valutate secondo le linee guida ASCO/CAP.²

Tabella 1. Linee guida ASCO/CAP per la valutazione immunoistochimica di HER2 nei carcinomi mammari invasivi.

Punteggio 0	Non si osserva alcuna colorazione o si osserva una colorazione incompleta della membrana in ≤10% delle cellule tumorali.
Punteggio 1+	Si osserva una colorazione debolmente percepibile e incompleta della membrana in >10% delle cellule tumorali.
Punteggio 2+	Si osserva una colorazione della membrana incompleta e circonferenziale da debole a moderata in oltre il 10% delle cellule tumorali o una colorazione della membrana completa e circonferenziale intensa in ≤10% delle cellule tumorali.
Punteggio 3+	Si osserva un'intensa colorazione della membrana completa e circonferenziale in >10% delle cellule tumorali.

In uno studio su campioni di tessuto di carcinoma mammario invasivo (n=200) che rappresentava la popolazione generale, Tissue-Tek Genie anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] ha dimostrato una colorazione membranosa delle cellule neoplastiche in un sottoinsieme di carcinomi duttali invasivi (103/200, 51,5%). Su 200 carcinomi mammari testati, 76 (38%) hanno mostrato bassa espressione di HER2, definita come 1+ o 2+ con stato non amplificato confermato da FISH. Al contrario, 27 carcinomi (13,5%)

hanno dimostrato sovraespressione di HER2, definita come 3+ o 2+ con stato amplificato confermato da FISH.

Tabella 2. Stato HER2 nel carcinoma mammario nella popolazione generale

Categoria	Stato HER2	N. di carcinomi mammari	Percentuale
Negativo	0+	97	48,5%
Bassa espressione	1+	67	38%
	2+ non amplificato	9	
Sovraespressione	2+ amplificato	5	13,5%
	3+	22	
	Totale	200	100%

L'anticorpo ha marcato (ha evidenziato una colorazione membranosa positiva) 2/2 (100%) carcinomi uroteliali, 1/3 (33%) adenocarcinomi gastrici e 2/5 (40%) adenocarcinomi del colon. Altre neoplasie maligne testate, tra cui quelle di origine polmonare, pancreatica, tiroidea, ovarica, renale, cerebrale, cutanea (compreso il melanoma) e muscolare liscia, sono risultate negative per HER2 (nessuna colorazione osservata).

La specificità diagnostica è stata dimostrata dall'assenza di colorazione nelle cellule neoplastiche dei linfomi (30/30, 100%), inclusi i linfomi non Hodgkin a cellule B e i linfomi a cellule T.

Prestazioni cliniche:

Tissue-Tek Genie anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3] ha dimostrato di rispondere alle prestazioni cliniche attese attraverso studi analitici e valutazioni delle prestazioni diagnostiche in combinazione con la validità scientifica consolidata (sintetizzata nella precedente sezione "Riepilogo e principio di funzionamento" con i dati tratti dalla Bibliografia alla fine delle presenti Istruzioni per l'uso) sulla base delle informazioni su altri dispositivi medici di diagnostica in vitro con lo stesso anticorpo, i manuali e la letteratura peer-reviewed disponibile.

Campione di tessuto	Validità consolidata	Campione di tessuto testato
Epitelio normale, comprese le tonsille	Si osserva una positività focale e membranosa rara a HER2 nelle cellule epiteliali normali (fino a un'intensità moderata nell'epitelio tonsillare ed esofageo normale). ^{3,4}	È stata osservata una colorazione membranosa debole (inferiore a 2+) in un numero limitato di cellule epiteliali normali (11/134) di pelle, tessuto mammario, esofago, intestino tenue, colon/appendice, rene, placenta e muscolo cardiaco.

		È stata osservata una colorazione membranosa focale rara nell'epitelio tonsillare (7/18).
Altro tessuto normale	L'espressione di HER2 è generalmente assente nella maggior parte dei campioni di tessuto normale. ^{3,4}	Non è stata osservata alcuna colorazione nella maggior parte dei campioni di tessuto normale (123/152), tra cui telencefalo (6/6), cervelletto (3/3), ipofisi (1/1), tiroide (4/4), paratiroide (1/1), ghiandola del timo (2/2), ghiandola salivari (1/1), polmone (7/7), stomaco (6/6), pancreas (7/7), fegato (8/8), milza (7/7), ghiandola surrenale (7/7), ghiandola prostatica (7/7), testicoli (7/7), cervice (3/3), vescica (3/3), tuba di Falloppio (2/2), muscolo scheletrico (4/4), muscolo cardiaco (1/1), ovaio (4/4), omento (1/1) e nervi periferici (1/1).
Linfociti	L'espressione di HER2 è assente nei linfociti. ⁵	Non è stata osservata alcuna colorazione nei linfociti in tutti i tessuti testati (0/152).
Carcinoma mammario invasivo	L'amplificazione e la sovraespressione di HER2 si verificano in circa il 10-25% dei carcinomi mammari invasivi. ^{2,3,6-8,10} La bassa espressione di HER2 (IHC 1+ e IHC 2+ senza amplificazione genica) si verifica nel 31-71% di tutti i carcinomi mammari. ^{10,11}	Su 200 carcinomi mammari testati, 27 (13,5%) hanno dimostrato sovraespressione di HER2, definita come 3+ o 2+ con stato amplificato confermato da FISH. Su 200 carcinomi mammari testati, 76 (38%) hanno mostrato bassa espressione di HER2, definita come 1+ o 2+ con stato non amplificato confermato da FISH.

Linfoma	L'espressione di HER2 è assente nel 100% dei linfomi. ⁵	HER2 era assente nelle cellule neoplastiche dei linfomi (30/30, 100%), inclusi i linfomi non Hodgkin a cellule B e i linfomi a cellule T.
---------	--	---

Insieme, queste informazioni sono sufficienti per dimostrare la conformità ai principi essenziali pertinenti senza la necessità di ulteriori dati sulle prestazioni cliniche.

Precauzioni e avvertenze

Solo per uso professionale.

Adottare ragionevoli precauzioni durante la manipolazione. Evitare il contatto dei reagenti con occhi, pelle e mucose. Indossare guanti protettivi, indumenti protettivi e protezioni per gli occhi.

Il prodotto non deve essere esposto a temperature che non rientrano nelle condizioni di conservazione.

Le capsule riempite con anticorpo prediluito pronto per l'uso sono esclusivamente monouso. La stabilità durante l'uso di ciascuna cartuccia è di circa 72 ore se utilizzata al di fuori delle condizioni di conservazione. Non tentare di riempirle di nuovo o di aggiungere ulteriore reagente. Gettare la capsula dopo l'uso.

Si raccomanda di applicare opportuni controlli su ogni vetrino di campione, per favorire l'identificazione di eventuali deviazioni verificatesi durante il processo di colorazione.

Tutte le pratiche di smaltimento devono essere conformi a tutte le normative e ai regolamenti statali e locali. Per ulteriori informazioni consultare la Scheda Dati di Sicurezza (SDS).

Raccolta dei campioni e preparazione per l'analisi

I tessuti fissati in formalina e inclusi in paraffina processati abitualmente sono adatti all'uso con questo reagente se utilizzati con reagenti Tissue-Tek Genie e un sistema avanzato di colorazione immunoistochimica Tissue-Tek Genie (vedere la sezione "Materiale necessario, ma non fornito"). La fissazione consigliata viene eseguita con formalina neutra tamponata al 10% (v/v) per 24-72 ore.¹² Si possono ottenere risultati variabili a causa di una fissazione prolungata o di processi speciali come la decalcificazione di preparati di midollo osseo. Ogni sezione tagliata deve avere uno spessore di 3-5 µm e deve essere posta su un vetrino caricato positivamente. I vetrini contenenti la sezione di tessuto possono essere inseriti in forno a 58-60 °C per almeno 30 minuti o per tutta la notte (generalmente fino a 16 ore).¹²

Condizioni di conservazione

Conservare questo prodotto a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. Non congelare. Riportare le capsule non utilizzate a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C.

Per la data di scadenza, fare riferimento all'etichetta sul prodotto.

Il reagente sarà stabile fino alla data di scadenza se conservato e manipolato correttamente. Non utilizzare il reagente oltre la data di

scadenza indicata. Condizioni di conservazione diverse da quelle specificate sopra devono essere verificate dall'utente.

Non utilizzare se il precipitato è visibile nel contenitore del reagente.

Istruzioni per l'uso

Tissue-Tek Genie® anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3], pronto all'uso, 10 capsule/confezione (REF 8388-C010):

1. Collocare nell'area di erogazione reagente (RDA) la targhetta per l'area di erogazione reagente (targhetta RDA) Tissue-Tek Genie® fissata alla capsula.
2. Spingere la capsula nell'RDA, con il lato di alluminio rivolto verso il basso, e premere la relativa targhetta per inserirla in posizione sopra l'RDA.
3. Posizionare l'RDA sulla stazione desiderata di Tissue-Tek Genie Advanced Staining System.
4. Posizionare il vetrino con la sezione di tessuto sopra la stessa stazione, con il lato della sezione di tessuto rivolto verso il basso.
5. Assegnare il protocollo 8388 alla stessa stazione.
6. Iniziare l'esecuzione del protocollo 8388.
7. All'inizio del processo di colorazione, la targhetta RDA 8388 viene automaticamente scansionata e registrata.
8. Durante la fase di applicazione dell'anticorpo primario, questo viene rilasciato dalla capsula nell'RDA e sulla sezione di tessuto sul vetrino.
9. Il protocollo di colorazione procede fino al termine.

Materiale necessario, ma non fornito

- Sistema avanzato di colorazione immunoistochimica Tissue-Tek Genie® (REF 8200)
- Controlli positivi e negativi dei tessuti
- Forno di asciugatura in grado di mantenere una temperatura compresa tra 58 e 60 °C
- Tissue-Tek Genie® Dewax Solution (REF 8865-G001)
- Tissue-Tek Genie® Wash Buffer Solution (REF 8874-G004)
- Soluzione di recupero dell'antigene in tampone citrato Tissue-Tek Genie® (REF 8742-G001)
- Tissue-Tek Genie® Non-Immune Rabbit Ig Antibody, controllo negativo (REF 8605-C010)
- Tissue-Tek Genie® PRO Detection Kit, DAB (REF 8826-K250)
- Tissue-Tek Genie® Hematoxylin (REF 8830-M250)
- Tissue-Tek Genie® Reagent Dispense Area [RDA] (REF 8616-G090)

Ulteriori informazioni sono disponibili sul sito web Sakura Finetek USA all'indirizzo www.sakuraus.com/Genie

Risoluzione dei problemi

La sessione di test deve includere controlli adeguati dei reagenti e dei tessuti.

- Se il controllo positivo mostra una colorazione negativa, o più debole o intensa, oppure una colorazione di fondo più intensa del previsto, è necessario esaminare altri controlli positivi sulla stessa sessione dello strumento per determinare se ciò sia dovuto all'anticorpo, ad altri reagenti, al software, alla strumentazione o alla processazione e fissazione del/dei campione/i di tessuto.
- Se la paraffina non è stata rimossa completamente, è necessario verificare la procedura di deparaffinazione.
- Se le sezioni di tessuto sono state lavate, occorre esaminare i vetrini per assicurarsi che siano caricati positivamente ed esaminare il campione per verificare un'eventuale processazione o fissazione inadeguata.
- Consultare il manuale d'uso del sistema avanzato di colorazione immunoistochimica Tissue-Tek Genie o contattare il rappresentante dell'assistenza tecnica Sakura Finetek per ricevere informazioni o assistenza.

Informazioni per gli ordini/prodotto fornito

Codice prodotto, nome prodotto e quantità

 8388-C010 Tissue-Tek Genie® anti-HER2 Rabbit Monoclonal Antibody [EP3]; pronto all'uso, 10 capsule/confezione.

NOTA: Non disponibile negli Stati Uniti.

NOTA: La Scheda Dati di Sicurezza (SDS) è disponibile online sul sito web Sakura Finetek USA all'indirizzo www.sakura.com/SDS.html

Il riepilogo relativo alla sicurezza e alle prestazioni (SSP) è disponibile online tramite EUDAMED.

Bibliografia

- King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985; 229(4717): 974-6. <https://doi.org/10.1126/science.2992089>.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF, American Society of Clinical O, College of American P. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31): 3997-4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>.
- Natali PG, Nicotra MR, Bigotti A, Venturo I, Slamon DJ, Fendly BM, Ullrich A. Expression of the p185 encoded by HER2 oncogene in normal and transformed human tissues. *Int J Cancer*. 1990; 45(3): 457-61. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910450314>.
- Press MF, Cordon-Cardo C, Slamon DJ. Expression of the HER-2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues. *Oncogene*. 1990; 5(7): 953-62.
- Bairey O, Pazgal I, Okon E, Shaklai M, Morgenshtern S. Lack of HER-2/neu expression in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2002; 126(5): 574-6. <https://doi.org/10.5858/2002-126-0574-LOHNEI>.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785): 177-82. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
- Lebeau A, Deimling D, Kaltz C, Sendelhofert A, Iff A, Luthardt B, Untch M, Lohrs U. Her-2/neu analysis in archival tissue samples of human breast cancer: comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *J Clin Oncol*. 2001; 19(2): 354-63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.354>.
- Yan M, Schwaederle M, Arguello D, Millis SZ, Gatalica Z, Kurzrock R. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev*. 2015; 34(1): 157-64. <https://doi.org/10.1007/s10555-015-9552-6>.
- Tapia C, Glatz K, Novotny H, Lugli A, Horcic M, Seemayer CA, Tornillo L, Terracciano L, Spichtin H, Mirlacher M, Simon R, Sauter G. Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin. *Mod. Pathol*. 2007; 20(2): 192-8. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800729>.
- Zhang H, Katerji H, Turner BM, Audeh W, Hicks DG. HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Mod. Pathol*. 2022; 35(8): 1075-1082. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01019-5>.
- Nishimura R, Fujiki Y, Taira T, Miyaki T, Kanemitsu S, Yotsumoto D, Teraoka M, Kawano J, Gondo N, Mitsueda R, Baba S, Ohi Y, Rai Y, Sagara Y, Sagara Y. The Clinicopathological and Prognostic Significance of HER2-Low Breast Cancer: A Comparative Analysis Between HER2-Low and HER2-Zero Subtypes. *Clin Breast Cancer*. 2024; 24(5): 431-438. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2024.02.013>.
- Lott R, Tunnicliffe J, Sheppard E, Santiago J, Hladik C, Nasim M, Zeitner K, Haas T, Kohl S, Movahedi-Lankarani S. Practical Guide to Specimen Handling in Surgical Pathology. 2022. College of American Pathologists (CAP) and National Society for Histotechnology (NSH): Northfield, IL.

Contatti

I clienti negli Stati Uniti possono contattare Sakura Finetek USA, Inc. al numero verde 1-800-725-8723 o rivolgersi al rappresentante o al distributore autorizzato Sakura Finetek.

I clienti negli altri Paesi possono rivolgersi al distributore autorizzato o al rappresentante Sakura Finetek più vicino. Le informazioni di contatto sono reperibili all'indirizzo www.sakura.com

Qualsiasi incidente deve essere segnalato al produttore. Nell'Unione europea, qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo deve essere segnalato al produttore, al rappresentante autorizzato e all'autorità competente dello Stato membro interessato in cui risiede l'utente e/o il paziente.

Simboli

- REF

N. di catalogo
- LOT

Cod. lotto
- IVD

Dispositivo medico per diagnostica *in vitro*
- STERILE

Limiti di temperatura
- 

Scadenza
- 

Produttore
- 

Leggere attentamente le istruzioni per l'uso
- CE

Conformità europea
- EC REP

Rappresentante autorizzato nella Comunità europea
- 

Non riutilizzare (vale solo per il formato capsula)

LOT



Consultare l'etichetta del prodotto per informazioni sul lotto e sulla data di scadenza e, se disponibile, sulla data di produzione

Conservazione: 2 °C  8 °C



IVD



CE

0123

	Sakura Finetek USA, Inc. 1750 W 214 th Street Torrance, CA 90501 Stati Uniti
EC REP	Sakura Finetek Europe B.V. Flemingweg 10a 2408 AV Alphen aan den Rijn Paesi Bassi
Fabbricato negli Stati Uniti	

GS-33571 Rev. B, 12-2024
TE-13-031-01 v1.2

continuous innovation for pathology



6