



ZytoLight

SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit

REF Z-2020-5 Σ 5

REF Z-2020-20 Σ 20

Pro kvalitativní detekci amplifikací lidského genu ERBB2 a alfa satelitů chromozomu 17 pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

4250380N447S



Diagnostický zdravotnický prostředek in vitro

podle IVDR (EU) 2017/746

1. Zamýšlený účel

ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit je určena ke kvalitativní detekci amplifikací lidského genu ERBB2 a detekci satelitů chromozomu 17 alfa ve formalínem fixovaných, do parafínu vložených vzorcích, jako je karcinom prsu a karcinom žaludku/gastroezofageálního spojení, pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH).

Výrobek je určen pouze pro profesionální použití. Všechny testy s použitím výrobku by měly být prováděny v certifikované, licencované laboratoři anatomické patologie pod dohledem patologa/humánního genetika kvalifikovaným personálem.

Sonda je určena jako pomůcka pro diferenciální diagnostiku karcinomu prsu a karcinomu žaludku/gastroezofageálního spojení a léčebná opatření by neměla být zahájena pouze na základě výsledku testu.

2. Princip testu

Technika fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) umožňuje detekci a vizualizaci specifických sekvencí nukleových kyselin v buněčných preparátech. Fluorescenčně značené fragmenty DNA, tzv. sondy FISH, a jejich komplementární cílové řetězce DNA v preparátech jsou při hybridizaci společně denaturovány a následně se nechají annealizovat. Poté se nespecifické a nenavázané fragmenty sond odstraní pomocí promývacích kroků. Po protibarvení DNA pomocí DAPI se hybridizované fragmenty sond vizualizují pomocí fluorescenčního mikroskopu vybaveného excitačními a emisními filtry specifickými pro fluorochromy, kterými byly fragmenty sond FISH přímo označeny.

3. Dodaná činidla

ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit je k dispozici ve dvou velikostech a skládá se z:

Kód	Komponenta	Množství		Kontejner
		5	20	
PT1	<u>Heat Pretreatment Solution Citric</u>	150 ml	500 ml	Láhev se šroubovacím uzávěrem (velká)
ES1	<u>Pepsin Solution</u>	1 ml	4 ml	Lahvička s kapátkem, bílá čepice
WB1	<u>Wash Buffer SSC</u>	210 ml	560 ml	Láhev se šroubovacím uzávěrem (velká)
PL8	<u>ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe</u>	0.05 ml	0.2 ml	Reakční nádoba, červené víko
WB2	<u>25x Wash Buffer A</u>	50 ml	2x50 ml	Láhev se šroubovacím uzávěrem (střední)
MT7	<u>DAPI/DuraTect-Solution</u>	0.2 ml	0.8 ml	Reakční nádoba, modré víko
	Návod k použití	1	1	

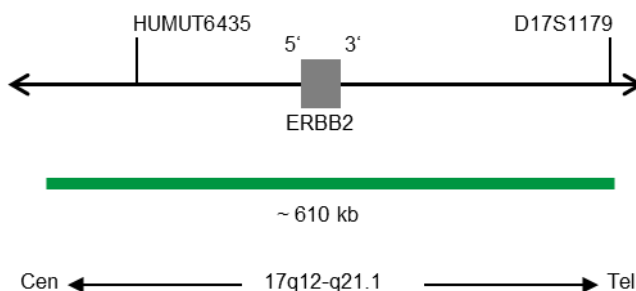
Z-2020-5 (5 testů): Složky **ES1**, **PL8**, a **MT7** postačují pro 5 reakcí. Složka **WB2** vystačí na 5x 3 barvicí nádoby po 70 ml. Složka **PT1** vystačí na 2 barvicí nádoby po 70 ml. Složka **WB1** vystačí na 3 barvicí sklenice po 70 ml.

Z-2020-20 (20 testů): Složky **ES1**, **PL8**, a **MT7** postačují pro 20 reakcí. Složka **WB2** vystačí na 11x 3 barvicí nádoby po 70 ml. Složka **PT1** vystačí na 7 barvicí sklenic po 70 ml. Složka **WB1** vystačí na 8 barvicích sklenic po 70 ml.

ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe (PL8) se skládá z:

- ZyGreen (excitace 503 nm/emise 528 nm) polynukleotidy značené (~10,0 ng/μl), které jsou zaměřeny na sekvence mapující oblast 17q12-q21.1* (chr17:37,572,531-38,181,308), v níž se nachází oblast genu ERBB2 (viz obr. 1).
- ZyOrange (excitace 547 nm/emise 572 nm) značené polynukleotidy (~1,5 ng/μl), které cílí na sekvence mapující v 17p11.1-q11.1 specifické pro alfa satelitní centromerickou oblast D17Z1 chromozomu 17 (viz obr. 1).
- Formamidový hybridizační pufr

*podle sestavy lidského genomu GRCh37/hg19



Obr. 1: SPEC ERBB2 Mapa sondy (bez měřítka)

4. Požadované, ale neposkytované materiály

- Pozitivní a negativní kontrolní vzorky
- Mikroskopická sklíčka, kladně nabitá
- Vodní lázeň (37 °C, 98 °C)
- Hybridizér nebo horká deska
- Hybridizátor nebo vlhkostní komora v hybridizační peci
- Nastavitelné pipety (10 μl, 25 μl)
- Barvicí nádoby nebo lázně
- Časovač
- Kalibrovaný teploměr
- Etanol nebo reagenční alkohol
- Xylen
- Deionizovaná nebo destilovaná voda
- Krycí sklíčka (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Pryžový cement, např. Fixogum Rubber Cement (prod. č. E-4005-50/125) nebo podobný.

- Vhodně udržovaný fluorescenční mikroskop (400-1000x)
- Ponorný olej schválený pro fluorescenční mikroskopii
- Vhodné sady filtrů

5. Skladování a manipulace

Skladujte při teplotě 2-8 °C ve svislé poloze chráněné před světlem. Používejte chráněné před světlem. Ihned po použití vraťte do skladovacích podmínek. Nepoužívejte činidla po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Při odpovídajícím zacházení je přípravek stabilní až do data použitelnosti uvedeného na štítku.

6. Upozornění a bezpečnostní opatření

- Před použitím si přečtěte návod k použití!
- Nepoužívejte činidla po uplynutí doby použitelnosti!
- Tento výrobek obsahuje látky (v nízkých koncentracích a objemech), které jsou zdraví škodlivé a potenciálně infekční. Vyvarujte se jakéhokoli přímého kontaktu s činidly. Přijměte vhodná ochranná opatření (používejte jednorázové rukavice, ochranné brýle a laboratorní oděv)!
- Jakoukoli závažnou událost, ke které došlo v souvislosti s výrobkem, nahláste výrobci a příslušnému úřadu v souladu s místními předpisy!
- Pokud se činidla dostanou do kontaktu s kůží, okamžitě ji opláchněte velkým množstvím vody!
- Pro profesionální uživatele je na vyžádání k dispozici bezpečnostní list materiálu.
- Reagencie nepoužívejte opakovaně, pokud není opakované použití výslovně povoleno!
- Vyvarujte se křížové kontaminace vzorků, protože to může vést k chybným výsledkům.
- **PL8 a MT7** by neměly být po delší dobu vystaveny světlu, zejména silnému světlu, tj. všechny kroky by měly být prováděny pokud možno ve tmě a/nebo s použitím nádob odolných proti světlu.

Standardní věty o nebezpečnosti a pokyny pro bezpečné zacházení pro PL8:

Složkou určující nebezpečnost je formamid.



Nebezpečí

H351	Podezření, že způsobuje rakovinu.
H360FD	Může poškodit plodnost. Může poškodit nenarozené dítě.
H373	Může způsobit poškození orgánů při dlouhodobé nebo opakované expozici.
P201	Před použitím si vyžádejte zvláštní pokyny.
P202	Nemanipulujte s ním, dokud si nepřečtete a neporozumíte všem bezpečnostním pokynům.
P260	Nevdechujte prach/dým/plyn/hmlu/výpary/stříkance.
P280	Používejte ochranné rukavice/ochranný oděv/ochranu očí/ochranu obličeje.
P308+P313	Pokud je vystaven nebo znepokojen: Vyhledejte lékařskou pomoc/opatření.
P405	Sklad je uzamčený.

Zvláštní značení u ES1:

EUH208	Obsahuje pepsin A. Může vyvolat alergickou reakci.
EUH210	Na vyžádání je k dispozici bezpečnostní list.

Standardní věty o nebezpečnosti a pokyny pro bezpečné zacházení pro PT1, WB1 a WB2:

Složkou určující nebezpečnost je imidazol; reakční hmotnost: (3:1): 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [č. ES 247-500-7] a 2-methyl-2H-isothiazol-3-on [č. ES 220-239-6].



Varování

H317	Může vyvolat alergickou kožní reakci.
P261	Může poškodit plod v těle matky.
P272	Před použitím si obstarajte speciální instrukce.
P280	Zamezte vdechování prachu/dýmu/plynu/mlhy/par/aerosolů.
P302+P352	Používejte ochranné rukavice/ochranný oděv/ochranné brýle/obličejový štít.
P333+P313	PŘI STYKU S KŮŽÍ: Omyjte velkým množstvím vody.
P362+P364	PŘI expozici nebo podezření na ni: Vyhledejte lékařskou pomoc/ošetření.

Standardní věty o nebezpečnosti a pokyny pro bezpečné zacházení pro MT7:

Směs není klasifikována jako nebezpečná podle nařízení (ES) č. 1272/2008.

7. Omezení

- Pro diagnostické použití *in vitro*.
- Pouze pro profesionální použití.
- Pouze pro neautomatizované použití.
- Klinická interpretace jakéhokoli pozitivního barvení nebo jeho nepřítomnosti musí být provedena v kontextu klinické anamnézy, morfologie, dalších histopatologických kritérií a také dalších diagnostických testů. Za znalost sond FISH, reagentů, diagnostických panelů a metod používaných k výrobě barveného preparátu odpovídá kvalifikovaný patolog/humánní genetik. Barvení musí být prováděno v certifikované licencované laboratoři pod dohledem patologa/humánního genetika, který je odpovědný za revizi obarvených preparátů a zajištění adekvátnosti pozitivních a negativních kontrol.
- Barvení vzorků, zejména intenzita signálu a barvení pozadí, závisí na manipulaci se vzorkem a jeho zpracování před barvením. Nesprávná fixace, zmrazení, rozmrazení, mytí, sušení, zahřívání, řezání nebo kontaminace jinými vzorky či tekutinami může vést k artefaktům nebo falešným výsledkům. Nekonzistentní výsledky mohou být důsledkem rozdílů v metodách fixace a vkládání, jakož i vrozených nepravidelností ve vzorku.
- Sonda by se měla používat pouze pro detekci lokusů popsanych v kapitole 3. "Dodávané reagentie".
- Výkon byl ověřen pomocí postupů popsanych v tomto návodu k použití. Úpravy těchto postupů mohou změnit výkon a musí být ověřeny uživatelem. Tento IVD je certifikován jako CE, pouze pokud je používán způsobem popsáním v tomto návodu k použití v rozsahu určeného použití.

8. Rušivé látky

Červené krvinky přítomné ve vzorku mohou vykazovat autofluorescenci, která brání rozpoznání signálu.

Následující fixativa jsou s FISH neslučitelná:

- Bouinovo fixační činidlo
- fixační prostředek B5
- Kyselé fixační prostředky (např. kyselina pikrová)
- Zenkerův fixativ
- Alkoholy (při samostatném použití)
- Chlorid rtuťnatý
- Formaldehydové/zinkové fixační činidlo
- Hollandův fixativ
- Formalin bez pufru

9. Příprava vzorků

Doporučení:

- Fixace v 10% neutrálně pufovaném formalínu po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (18-25 °C).
- Velikost vzorku ≤ 0,5 cm³.
- Používejte parafin prvotřídní kvality.
- Vkládání by se mělo provádět při teplotách nižších než 65 °C.
- Připravte 2-4 μm řezy mikrotomem.
- Používejte kladně nabitá mikroskopická sklíčka.
- Fixujte 2-16 h při 50-60 °C.

10. Přípravné ošetření zařízení

25x Wash Buffer A (WB2) je třeba předupravit podle pokynů v bodě 11.2 "Postup analýzy - Den 2". Není třeba rekonstituce, míchání ani ředění. Před použitím uveďte sondu na pokojovou teplotu (18-25 °C), chraňte před světlem. Před otevřením lahvičky promíchejte vortexováním a krátce roztočte.

11. Postup analýzy

11.1 Den 1

Přípravné kroky

1. *Připravte dvě série ethanolu (70%, 90% a 100% roztok ethanolu): Zředte 100% ethanol deionizovanou nebo destilovanou vodou. Tyto roztoky lze uchovávat ve vhodných nádobách a lze je opakovaně použít.*
2. *Heat Pretreatment Solution Citric (PT1): Zahřejte na 98°C.*
3. *Wash Buffer SSC (WB1): Uveďte do pokojové teploty (RT). WB1 může při teplotě 2-8 °C tvořit sraženiny, které nemají vliv na kvalitu a měly by se při zahřátí rozpustit.*
4. *Sonda ZytoLight FISH: Před použitím uveďte do teploty RT, chraňte před světlem.*

Nepovinné, pokud se provádí krok po fixaci:

(důrazně doporučeno, pokud fixace tkáně není optimální)

Připravte 1% roztok formaldehydu pomocí sady Formaldehyde Dilution Buffer Set (PT-0006-100)

Předúprava (odvoskování/proteolýza)

1. Sklíčka inkubujte 10 minut při 70 °C (např. na horké plotýnce).
2. Inkubujte sklíčka 2x 10 minut v xylenu.
3. Inkubujte ve 100%, 100%, 90% a 70% ethanolu, vždy po dobu 5 min.
4. Promývejte 2x 2 minuty v deionizované nebo destilované vodě.
1. Inkubujte 15 minut v předehřátém Heat Pretreatment Solution Citric (PT1) při 98 °C.

Doporučujeme nepoužívat více než osm sklíček na jednu barvicí nádobku.

2. Sklíčka ihned přeneste do deionizované nebo destilované vody, promývejte 2x 2 minuty a vodu slijte nebo odmažte.
3. Na vzorky naneste (po kapkách) Pepsin Solution (ES1) a inkubujte 15 minut při 37 °C ve vlhké komoře.

ES1 může tvořit sraženiny, které nemají vliv na kvalitu.

Depending on multiple factors, e.g. nature and duration of fixing, thickness V závislosti na více faktorech, např. na povaze a délce fixace, tloušťce řezy a povaze tkáně/buněk, může být vyžadována různá doba inkubace. Jako

vodítko pro inkubaci doporučujeme dobu inkubace 2-30 min pro vzorky tkání a 2-15 min pro vzorky buněk. Obecně doporučujeme zjistit optimální dobu pro proteolýzu v předběžných testech.

4. Promývejte 5 minut v Wash Buffer SSC (WB1)

Nepovinné, pokud se provádí krok po fixaci:

Inkubujte sklíčka 15 minut v 1% roztoku formaldehydu a následně je 5 minut promývejte v Wash Buffer SSC (WB1)

5. Promývejte 1 minutu v deionizované nebo destilované vodě.
6. Dehydratace: v 70%, 90% a 100% ethanolu, vždy po dobu 1 min.
5. Vzduchem vysušené části.

Poznámka: Před aplikací sondy se ujistěte, že jsou řezy zcela suché, protože zbytková vlhkost může snížit intenzitu signálu a/nebo ovlivnit morfologii tkáně.

Denaturace a hybridizace

1. Denaturace a hybridizace ZytoLight FISH Probe.

Vyvarujte se dlouhého vystavení sondy světlu.

2. Vzorky zakryjte krycím sklíčkem o rozměrech 22 x 22 mm (zamezte zachycení bublin) a krycí sklíčko utěsněte.

K utěsnění doporučujeme použít gumový cement (např. Fixogum Rubber Cement).

3. Umístěte sklíčka na horkou desku nebo hybridizátor a denaturujte vzorky po dobu 10 minut při 75 °C.
4. Přeneste sklíčka do vlhké komory a hybridizujte přes noc při 37 °C (např. v hybridizační peci).

Je důležité, aby vzorky tkání/buněk během hybridizace nevyschly.

11.2 Den 2

Přípravné kroky

1. *Příprava 1x Wash Buffer A: 1 díl 25x Wash Buffer A (WB2) zředte 24 díly deionizované nebo destilované vody. Naplňte tři barvicí nádoby 1x promývacím pufrům A a předehřejte je na 37 °C.*

Zředěný 1x Wash Buffer A je stabilní po dobu jednoho týdne při skladování při teplotě 2-8 °C.

2. DAPI/DuraTect-Solution (MT7): Před použitím uveďte do pokojové teploty, chraňte před světlem.

Post-hybridizace a detekce

1. Opatrně odstraňte gumový tmel nebo lepidlo.
2. Odstraňte krycí sklíčko ponořením do 1x Wash Buffer A při 37 °C po dobu 1-3 min.
3. Promývání pomocí 1x Wash Buffer po dobu 2x 5 min při 37 °C.

1x Wash Buffer A by měl být předem zahřátý. V případě potřeby zkontrolujte teploměrem.

4. Sklíčka inkubujte v 70%, 90% a 100% ethanolu vždy po dobu 1 minuty
5. Vzorky sušte na vzduchu chráněné před světlem.
6. Na sklíčka napipetujte 25 μl DAPI/DuraTect-Solution (MT7). Vzorky zakryjte krycím sklíčkem (24 mm x 60 mm), abyste se vyhnuli zachyceným bublinkám. Inkubujte ve tmě po dobu 15 minut.

Použití pipetovací špičky, která byla seříznuta, aby se zvětšil otvor, může usnadnit pipetování. Vyhněte se dlouhému působení světla.

7. Sklíčko skladujte ve tmě. Při delším skladování by mělo být skladováno při teplotě 2-8 °C.
8. Hodnocení materiálu vzorku se provádí pomocí fluorescenční mikroskopie. Jsou zapotřebí sady filtrů pro následující rozsahy vlnových délek:

Fluorescenční barvivo	Excitation	Emise
ZyGreen	503 nm	528 nm
ZyOrange	547 nm	572 nm

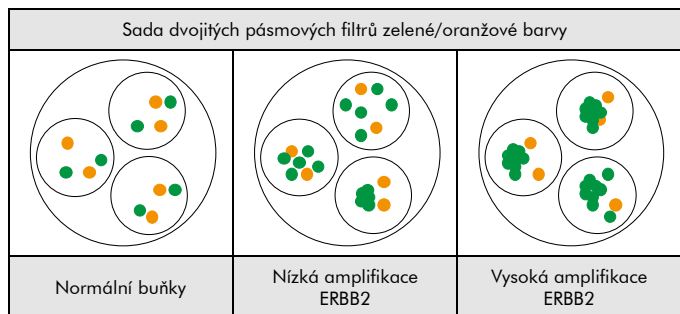
12. Interpretace výsledků

Při použití vhodných sad filtrů se hybridizační signály sondy zobrazí zeleně (oblast genu ERBB2) a oranžově (CEN 17).

Normální situace: V interfázích normálních buněk nebo buněk bez amplifikace zahrnující oblast genu ERBB2 se objevují dva zelené a dva oranžové signály (viz obr. 2).

Neobvyklá situace: U buněk s amplifikací oblasti genu ERBB2 bude pozorován zvýšený počet zelených signálů nebo shluků zelených signálů (viz obr. 2).

Překrývající se signály se mohou zobrazovat jako žluté signály.



Obr. 2: Očekávané výsledky u normálních a aberantních jader

U některých abnormálních vzorků mohou být pozorovány jiné vzorce signálů, než jsou popsány výše. Tyto neočekávané vzorce signálu by měly být dále zkoumány.

Upozornění:

- Vzhledem k dekonenzovanému chromatinu se jednotlivé signály FISH mohou jevit jako malé shluky signálů. Dva nebo tři signály stejné velikosti, které jsou od sebe vzdáleny ≤ 1 průměr signálu, by se tedy měly počítat jako jeden signál.
- Nehodnoťte překrývající se jádra.
- Nepočítejte nadměrně strávená jádra (pozná se podle tmavých oblastí viditelných uvnitř jader).
- Nepočítejte jádra se silnou autofluorescencí, která brání rozpoznání signálu.
- Negativní nebo nespecifický výsledek může být způsoben více faktory (viz kapitola 16 "Řešení problémů").
- Pro správnou interpretaci výsledků musí uživatel tento výrobek před použitím v diagnostických postupech validovat v souladu s národními a/nebo mezinárodními pokyny.

13. Doporučené postupy kontroly kvality

Aby bylo možné sledovat správnou funkčnost zpracovávaných vzorků a testovacích činidel, měla by být každá analýza doplněna interními a externími kontrolami. Pokud interní a/nebo externí kontroly neprokáží odpovídající zbarvení, je třeba výsledky se vzorky pacientů považovat za neplatné.

Vnitřní kontrola: Neoplastické buňky ve vzorku, které vykazují normální vzor signálu, např. fibroblasty.

Externí ovládání: Ověřené pozitivní a negativní kontrolní vzorky.

14. Výkonnostní charakteristiky

14.1 Analytický výkon

Výkon byl hodnocen podle návodu k použití sady *ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit*.

Analytická citlivost:	100% (95% CI 98.5 – 100.0)
Analytická specifčnost:	100% (95% CI 97.0 – 100.0)

14.2 Klinický výkon

Diagnostická citlivost:	Rakovina prsu: 93% (95% CI 91.0 – 95.0) na základě dvourozměrného modelu Karcinom žaludku a gastroezofageálního spojení: 88% (95% CI 74.0 – 95.0) na základě dvourozměrného modelu
Diagnostická specifčnost:	Rakovina prsu: 98% (95% CI 97.0 – 99.0) na základě dvourozměrného modelu Karcinom žaludku a gastroezofageálního spojení: 95% (95% CI 92.0 – 97.0) na základě dvourozměrného modelu

15. Likvidace

Likvidace činidel musí být prováděna v souladu s místními předpisy.

16. Řešení problémů

Jakákoli odchylka od návodu k obsluze může vést k horším výsledkům barvení nebo k tomu, že barvení nebude vůbec provedeno. Další informace naleznete na www.zytovision.com.

Slabý nebo žádný signál

Možná příčina	Akce
Vzorek buněk nebo tkáň není správně fixován	Optimalizujte dobu fixace a fixační činidlo nebo použijte postfixační krok, jak je popsáno v "postupu analýzy" v příručce k sadě <i>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</i> .
Nesprávně provedená proteolytická předúprava	Optimalizujte dobu inkubace pepsinu, v případě potřeby ji prodlužte nebo zkráťte.
Odpařování sondy	Při použití hybridizátoru je použití mokrych pruhů/nádrží naplněných vodou povinné. Při použití hybridizační pece je nutné použít vlhkou komoru. Kromě toho by měl být krycí list zcela uzavřen, např. pomocí Fixogumu, aby se zabránilo vysychání vzorku během hybridizace.
Použití nevhodných sad filtrů	Použijte sady filtrů vhodné pro fluochromy sondy. <i>Sady řípných filtrů poskytují méně světla ve srovnání se sadami jednopásmových nebo dvoupásmových filtrů. V důsledku toho se signály při použití těchto sad řípných filtrů mohou jevit slabší.</i>

Křížové hybridizační signály; rušivé pozadí

Možná příčina	Akce
Nedokonalé odparafinování	Používejte čerstvé roztoky; zkontrolujte délku odparafinování
Příliš silná proteolytická předúprava	Zkrácení inkubační doby pepsinu
Sklička se před hybridizací ochladí na pokojovou teplotu.	Sklička rychle přeneste na teplotu 37 °C

Zhoršená morfolgie

Možná příčina	Akce
Vzorek buněk nebo tkáň nebyl správně fixován	Optimalizujte dobu fixace a fixační činidlo nebo použijte postfixační krok, jak je popsáno v "postupu analýzy" v příručce k sadě <i>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</i> .

Nesprávně provedená proteolytická předúprava	Optimalizujte dobu inkubace pepsinu, v případě potřeby ji zkratěte.
Nedostatečné vysušení před aplikací sondy	Prodloužení sušení na vzduchu

Překrývající se jádra

Možná příčina	Akce
Nevhodná tloušťka tkáňových řezů	Příprava řezů o velikosti 2-4 μm z mikrotomu

Vzorek vyplave ze sklíčka

Možná příčina	Akce
Příliš silná proteolytická předúprava	Zkrácení inkubační doby pepsinu

Slabá protibarva

Možná příčina	Akce
Nízkokonzentrováný roztok DAPI	Místo toho použijte roztok <u>DAPI/DuraTect-Solution (ultra)</u> (prod. č. MT-0008-0.8).
Příliš krátká doba inkubace DAPI	Úprava doby inkubace DAPI

17. Literatura

- Brockhoff G, et al. (2016) *Histopathology* 69: 635-646.
- Gajaria PK, et al. (2020) *Indian J Pathol Microbiol* 63: 1
- Hwang CC, et al. (2011) *Histopathology* 59: 984-992.
- Holten-Rossing H, et al. (2015) *Breast Cancer Res Treat* 152: 367-375.
- Jensen SG, et al. (2020) *Apmis* 128: 573-582.
- Kievits T, et al. (1990) *Cytogenet Cell Genet* 53: 134-6.
- Köseoğlu RD, et al. (2019) *Eur J Breast Health* 15: 43.
- Nielsen SL, et al. (2017) *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 25: 320-328.
- Page R, et al. (2022) *PLoS one* 17(6): e0270139
- Pfarr N, et al. (2017) *Genes Chromosomes Cancer* 56: 255-265.
- Schindlbeck C, et al. (2010) *J Cancer Res Clin Oncol* 136: 1029-1037.
- Staněk L, et al. (2014) *Mol Med Rep* 10: 2669-2674.
- Tabarestani S, et al. (2015) *Asian Pac J Cancer Prev* 16: 7997-8002.
- Wilkinson DG: *In Situ Hybridization, A Practical Approach*, Oxford University Press (1992) ISBN 0 19 963327 4.

18. Revize

www.zytovision.com

Nejnovější návod k použití a návod k použití v různých jazycích naleznete na adrese www.zytovision.com.

Naši odborníci jsou připraveni zodpovědět vaše dotazy.

Kontaktujte prosím help@zytovision.com

Shrnutí bezpečnosti a výkonnosti naleznete na stránce www.zytovision.com.



ZytoVision GmbH
Fischkai 1
27572 Bremerhaven/ Německo
Telefon: +49 471 4832-300
Fax: +49 471 4832-509
www.zytovision.com
E-mail: info@zytovision.com

Ochranné známky:

ZytoVision® a ZytoLight® jsou ochranné známky společnosti ZytoVision GmbH.