



ZytoLight

SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit

REF Z-2020-5 Σ 5

REF Z-2020-20 Σ 20

Pour la détection qualitative des amplifications du gène ERBB2 humain et des satellites alpha du chromosome 17 par hybridation fluorescente *in situ* (FISH)

4250380N447S



Dispositif médical de diagnostic *in vitro*

conformément à l'IVDR (UE) 2017/746

1. Utilisation prévue

Le ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit est destinée à la détection qualitative des amplifications impliquant le gène humain ERBB2 ainsi qu'à la détection des satellites alpha du chromosome 17 dans des échantillons fixés au formol et inclus en paraffine, tels que le cancer du sein et le cancer de la jonction gastrique/gastro-œsophagienne, par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH).

Le produit est destiné à un usage professionnel uniquement. Tous les tests utilisant le produit doivent être réalisés dans un laboratoire d'anatomie pathologique certifié et agréé, sous la supervision d'un médecin pathologiste/généticien, par du personnel qualifié.

La sonde est destinée à être utilisée comme une aide au diagnostic différentiel et des mesures thérapeutiques ne doivent pas être prises sur la base du résultat de ce seul test.

2. Principe du test

L'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) permet la détection et la visualisation de séquences d'acide nucléique spécifiques dans une préparation cellulaire. Les fragments d'ADN marqués par fluorescence, appelés sondes FISH, et leurs brins d'ADN complémentaires dans les échantillons sont dénaturés et puis ré-appariés pendant l'hybridation. Par la suite, les fragments de sonde non spécifiques et non hybridés sont éliminés par des étapes de lavage stringente. Après une contre coloration de l'ADN avec du DAPI, les fragments de sondes hybridés sont visualisés au moyen d'un microscope à fluorescence équipé de filtres d'excitation et d'émission spécifiques aux fluorochromes avec lesquels les fragments de sondes FISH ont été marqués.

3. Réactifs fournis

ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe Kit est disponible en deux tailles et est composé de:

Code	Composant	Quantité		Contenant
		5	20	
PT1	<u>Heat Pretreatment Solution Citric</u>	150 ml	500 ml	Flacon avec bouchon à visser (grand)
ES1	<u>Pepsin Solution</u>	1 ml	4 ml	Flacon compte-gouttes, bouchon transparent
WB1	<u>Wash Buffer SSC</u>	210 ml	560 ml	Flacon avec bouchon à visser (grand)
PL8	<u>ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe</u>	0.05 ml	0.2 ml	Récipient à réaction, bouchon rouge
WB2	<u>25x Wash Buffer A</u>	50 ml	2x50 ml	Flacon avec bouchon à visser (moyen)
MT7	<u>DAPI/DuraTect-Solution</u>	0.2 ml	0.8 ml	Cuve à réaction, couvercle bleu
	Mode d'emploi	1	1	

Z-2020-5 (5 tests): Les composants **ES1**, **PL8**, et **MT7** suffisent pour 5 réactions. Le composant **WB2** suffit pour 5 x 3 cuves à coloration de 70 ml chacune. Le composant **PT1** suffit pour 2 cuves à coloration de 70 ml chacune. Le composant **WB1** suffit pour 3 cuves à coloration de 70 ml chacune.

Z-2020-20 (20 tests): Les composants **ES1**, **PL8**, et **MT7** suffisent pour 20 réactions. Le composant **WB2** suffit pour 11 x 3 cuves à coloration de 70 ml chacune. Le composant **PT1** suffit pour 7 cuves à coloration de 70 ml chacune. Le composant **WB1** suffit pour 8 cuves à coloration de 70 ml chacune.

ZytoLight SPEC ERBB2/CEN 17 Dual Color Probe (PL8) est composé de:

- Polynucléotides marqués au ZyGreen (excitation 503 nm/émission 528 nm) (~10,0 ng/ μ l), qui ciblent des séquences cartographiées en 17q12-q21.1* (chr17:37,572,531-38,181,308) hébergeant la région du gène ERBB2 (voir figure 1).
- Polynucléotides marqués au ZyOrange (excitation 547 nm/émission 572 nm) (~1,5 ng/ μ l), qui ciblent des séquences cartographiées dans 17p11.1-q11.1 spécifiques de la région centromérique satellite alpha D17Z1 du chromosome 17 (voir figure 1).
- Tampon d'hybridation à base de formol

* selon Human Genome Assembly GRCh37/hg19

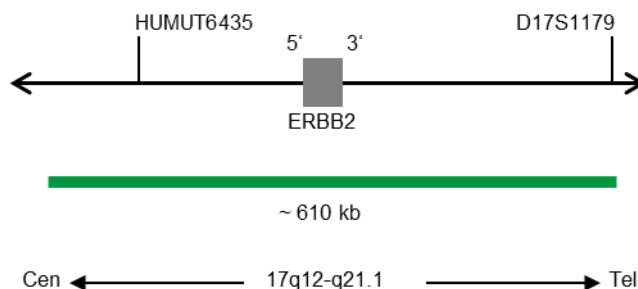


Fig. 1 : Carte de la sonde SPEC ERBB2 (pas à l'échelle)

4. Matériel requis mais non fourni

- ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2028-5/-20)
- Échantillons pour les contrôles positifs et négatifs
- Lames pour microscope, chargées positivement
- Bain-marie (37 °C, 98 °C)
- Système d'hybridation ou plaque chauffante
- Système d'hybridation ou chambre humide dans un four à hybridation
- Pipettes ajustables (10 μ l, 25 μ l)
- Pots ou bacs de coloration
- Chronomètre
- Thermomètre calibré
- Ethanol ou réactif à l'alcool
- Xylène
- Eau distillée ou déminéralisée

- Lamelles (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Ciment caoutchouc, par exemple : Fixogum Rubber Cement (Prod. N° E-4005-50/-125) ou similaire
- Microscope à fluorescence adéquatement entretenu (400-1000x)
- Huile à immersion compatible avec la microscopie à fluorescence
- Sets de filtres appropriés

5. Stockage et manipulation

Conserver entre 2 et 8 °C dans une position verticale et à l'abri de la lumière. Utiliser à l'abri de la lumière. Remettre dans les conditions de stockage immédiatement après utilisation. Ne pas utiliser les réactifs après leur date de péremption indiquée sur l'étiquette. Le produit est stable jusqu'à sa date de péremption indiquée sur l'étiquette lorsqu'il est utilisé dans les bonnes conditions.

6. Avertissements et précautions

- Lire les instructions avant utilisation !
- Ne pas utiliser les réactifs après la date de péremption.
- Ce produit contient des substances (en faibles concentrations et volumes) nocifs pour la santé et potentiellement infectieux. Eviter le contact direct avec ces réactifs. Prenez les mesures de protection appropriées (utilisez des gants jetables, des lunettes de protection et des vêtements de laboratoire) !
- Signaler tout incident grave survenu en rapport avec le produit au fabricant et à l'autorité compétente, conformément à la réglementation locale!
- Si les réactifs entrent en contact avec la peau, rincer immédiatement avec beaucoup d'eau.
- Une fiche signalétique de sécurité à l'usage de l'utilisateur professionnel est disponible sur demande.
- Ne pas réutiliser les réactifs, sauf si la réutilisation est explicitement autorisée!
- Éviter la contamination croisée des échantillons car cela peut entraîner des résultats erronés.
- **PL8** et **MT7** ne devraient pas être exposés à la lumière, en particulier à une lumière forte, pendant une période prolongée, c'est-à-dire que toutes les étapes devraient être accomplies, si possible, dans l'obscurité et/ou en utilisant des récipients étanches à la lumière.

Mentions de danger et conseils de prudence pour PL8 :

Le composant dangereux déterminant est le formol.



Danger

H351	Susceptible de provoquer le cancer.
H360FD	Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus.
H373	Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée.
P201	Se procurer les instructions spéciales avant utilisation.
P202	Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.
P260	Ne pas respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.
P280	Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
P308+P313	EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée: consulter un médecin.
P405	Garder sous clef.

Étiquetage spécial de l'ES1:

EUH208	Contient de la pepsine A. Peut provoquer une réaction allergique
EUH210	Fiche de données de sécurité disponible sur demande.

Mentions de danger et conseils de prudence pour PT1, WB1 et WB2 :

Le composant dangereux déterminant est un mélange de 5-chloro-2-méthyl-4-isothiazoline-3-one [EC n° 247-500-7] et 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one [EC n° 220-239-6] (3:1).



Avertissement

H317	Peut provoquer une allergie cutanée.
P261	Éviter de respirer les poussières/fumées/gaz/brouillards/vapeurs/aérosols.
P272	Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail.
P280	Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage.
P302+P352	EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Laver abondamment à l'eau.
P333+P313	En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: Demander un avis médical/Consulter un médecin.
P362+P364	Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.

Mentions de danger et conseils de prudence pour MT7:

Le mélange n'est pas classé comme dangereux dans le sens de règlement (CE) n° 1272/2008.

7. Restrictions

- Destiné à une utilisation en diagnostic *in vitro*.
- Destiné à un usage professionnel uniquement.
- Pour une utilisation non automatisée uniquement
- L'interprétation clinique de toute coloration positive, ou de son absence, doit être faite en tenant compte de l'historique clinique du patient, de la morphologie, d'autres critères histopathologiques ainsi que d'autres tests de diagnostic. Il est de la responsabilité d'un médecin pathologiste/généticien qualifié de se familiariser avec les sondes FISH, les réactifs, les panels de diagnostic et les méthodes utilisées pour produire la préparation colorée. La coloration doit être effectuée dans un laboratoire certifié et agréé, sous la supervision d'un pathologiste/généticien qui est responsable de l'examen des lames colorées et de la vérification du bon fonctionnement des contrôles positifs et négatifs.
- La coloration de l'échantillon, en particulier l'intensité du signal et le bruit de fond, dépend de la manipulation et de la préparation de l'échantillon avant marquage. Une mauvaise fixation, congélation, décongélation, un mauvais lavage, séchage, chauffage, de mauvaises coupes, ou une contamination avec d'autres échantillons ou fluides peut produire des artefacts et de faux résultats. Des résultats incohérents peuvent résulter des variations des méthodes de fixation et d'inclusion, ainsi que des irrégularités inhérentes à l'échantillon.
- La sonde doit être utilisée uniquement pour la détection du locus décrit au paragraphe 3. « Réactifs fournis ».
- Les performances ont été validées en utilisant les procédures décrites dans ce mode d'emploi. Des modifications de ces procédures peuvent altérer les performances et doivent être validées par l'utilisateur. Ce réactif IVD est uniquement certifié CE lorsqu'il est utilisé comme décrit dans ce mode d'emploi, dans le cadre de l'utilisation prévue.

8. Substances interférentes

Les globules rouges présents dans l'échantillon peuvent présenter une autofluorescence qui entrave la reconnaissance du signal.

Les fixateurs suivants sont incompatibles avec la FISH :

- Fixateur de Bouin
- Fixateur B5
- Fixateurs acides (par exemple l'acide picrique)
- Fixateur de Zenker
- Alcools (lorsqu'ils sont utilisés seuls)
- Chlorure de mercure
- Fixateur formaldéhyde/zinc
- Fixateur de Hollande
- Formol non tamponné

9. Préparation des échantillons

Recommandations:

- Fixation dans 10 % de formol tamponné pendant 24 h à température ambiante (18 à 25 °C)
- Taille de l'échantillon $\leq 0,5 \text{ cm}^3$.
- Utiliser de la paraffine de bonne qualité
- L'inclusion doit être faite à une température inférieure à 65 °C.
- Préparer des sections de 2-4 μm .
- Utiliser des lames pour microscope chargées positivement
- Fixer pendant 2 à 16h à 50-60 %.

10. Traitement préparatoire du produit

25 x Wash Buffer A (WB2) doivent être prétraités conformément aux instructions dans 11.2, « Protocole - 2e jour ». Tous les autres réactifs du kit sont prêts à l'emploi. Il n'est pas nécessaire de le reconstituer, le mélanger ou le diluer. Mettre la sonde à température ambiante (18 à 25 °C) avant utilisation, à l'abri de la lumière. Avant d'ouvrir le tube, mélanger à l'aide d'un vortexeur et centrifuger brièvement.

11. Protocole

1.1 1^{er} jour

Étapes préparatoires

1. *Préparation de deux séries d'éthanol (solutions d'éthanol à 70 %, 90 % et 100 %) :* Diluer de l'éthanol à 100 % avec de l'eau distillée ou déminéralisée. Ces solutions peuvent être stockées dans des récipients appropriés et peuvent être réutilisées.
2. *Heat Pretreatment Solution Citric (PT1) :* Chauffer à 98 °C.
3. *Wash Buffer SSC (WB1) :* Amener à température ambiante (TA). **WB1** peut former des précipités à 2-8°C, qui n'affectent pas la qualité et devraient se dissoudre lorsqu'ils sont chauffés
4. *ZytoLight FISH Probe:* Amener à TA avant utilisation, à l'abri de la lumière.

Facultatif, lors de l'étape de post-fixation :

(vivement recommandé si la fixation des tissus n'est pas optimale)

Préparer une solution de Formaldéhyde 1 % à l'aide du Formaldéhyde Dilution Buffer Set (PT-0006-100)

Prétraitement (déparaffinage/protéolyse)

1. Effectuer l'incubation des lames pendant 10 min à 70 °C (par ex., sur une assiette chaude).
2. Effectuer l'incubation des lames pendant 2 x 10 min dans du xylène.
3. Effectuer l'incubation dans de l'éthanol à 100 %, 100 %, 90 %, et 70 % ethanol, pendant 5 min pour chaque.
4. Laver 2 x 2 min dans de l'eau distillée ou déminéralisée.
5. Effectuer l'incubation pendant 15 min dans la Heat Pretreatment Solution Citric (PT1) préchauffée, à 98 °C.

Il n'est pas recommandé d'utiliser plus de huit lames par cuve à coloration.

6. Transférer les lames immédiatement dans l'eau distillée ou déminéralisée, laver pendant 2 x 2 min et drainer ou éponger l'eau.
7. Appliquer (en gouttelettes) la Pepsin Solution (ES1) aux échantillons et effectuer l'incubation pendant 15 min à 37 °C dans une chambre humide.

ES1 peut former des précipités qui n'affectent pas la qualité du produit.

En fonction de plusieurs facteurs, tels que la nature et la durée de fixation, l'épaisseur des sections, et la nature des tissus/cellules, différents temps d'incubation peuvent être nécessaires. Nos recommandations en matière d'incubation consistent à recommander un temps d'incubation de 2 à 30 min pour les échantillons de tissus et 2 à 15 min pour les échantillons de cellules. En règle générale, nous recommandons de déterminer le temps optimal pour la protéolyse dans des tests préliminaires.

8. Laver pendant 5 min dans le Wash Buffer SSC (WB1).

Facultatif, lors de l'étape de post-fixation

Effectuer l'incubation des lames pendant 15 min dans une solution de Formaldéhyde 1 % et laver ensuite pendant 5 min dans le Wash Buffer SSC (WB1).

9. Laver pendant 1 min dans de l'eau distillée ou déminéralisée
10. Déshydratation : dans l'éthanol à 70 %, 90 % et 100 % pendant 1 min.
11. Sécher à l'air les sections.

Remarque : Il faut s'assurer de sécher complètement les sections avant l'application de la sonde car des traces d'humidité pourraient réduire l'intensité du signal et/ou modifier la morphologie des tissus

Dénaturation et hybridation

1. Mettre 10 μl de ZytoLight FISH Probe sur chaque échantillon pré-traité.

Éviter une longue exposition de la sonde à la lumière

2. Couvrir les échantillons avec des lamelles de 22 mm x 22 mm (en évitant les bulles) et sceller les lamelles.

Nous recommandons d'utiliser un ciment caoutchouc (par exemple le Fixogum) pour sceller..

3. Placer les lames sur une plaque chauffante ou dans un système d'hybridation pour dénaturer les échantillons pendant 10 min à 75 °C.
4. Transférer les lames dans une chambre humide et hybrider toute la nuit à 37 °C (par exemple dans un four à hybridation).

Il est essentiel que les échantillons ne sèchent pas pendant l'étape d'hybridation.

1.2 2^e jour

Étapes préparatoires

1. *Préparation de 1 x Wash Buffer A :* Diluer 1 volume des 25x Wash Buffer A (WB2) avec 24 volumes d'eau distillée ou déminéralisée. Remplir trois cuves à coloration avec le 1 x tampon de lavage A et le préchauffer à 37 °C.

Le 1x Wash Buffer A dilué est stable pendant une semaine lorsqu'il est conservé à 2-8°C.

2. DAPI/DuraTect-Solution (MT7) : Amener à température ambiante avant utilisation, à l'abri de la lumière.

Post-hybridation et détection

1. Retirer délicatement la colle ou la colle caoutchouc.
2. Retirer la lamelle en la plongeant dans 1 x Wash Buffer A à 37 °C pendant 1 à 3 min.
3. Laver à l'aide de 1 x Wash Buffer A pendant 2x 5 min à 37 °C.

Le 1x Wash Buffer A doit être préchauffé. Vérifier avec un thermomètre si nécessaire.

4. Effectuer l'incubation des lames dans de l'éthanol à 70 %, 90 % et 100 %, pendant 1 min pour chaque.
5. Sécher à l'air les échantillons à l'abri de la lumière.

6. Mettre 25 μl de DuraTect/DAPI-Solution (MT7) sur les lames. Couvrir les échantillons avec une lamelle (24 mm x 60 mm) en évitant les bulles. Effectuer l'incubation dans l'obscurité pendant 15 min.

L'utilisation d'un embout de pipette qui a été coupé afin d'augmenter la taille de l'ouverture peut simplifier le processus de pipetage. Éviter une longue exposition de la sonde à la lumière.

7. Stocker la lame dans le noir. Pendant des périodes de stockage plus longues, cela doit se faire entre 2 et 8 °C.

8. L'évaluation de l'échantillon est réalisée par microscopie à fluorescence. Les sets de filtres pour les plages de longueurs d'onde suivantes sont requis :

Colorant fluorescent	Excitation	Émission
ZyGreen	503 nm	528 nm
ZyOrange	547 nm	572 nm

12. Interprétation des résultats

Avec l'utilisation de filtres appropriés, les signaux d'hybridation de la sonde apparaissent en vert (région du gène ERBB2) et en orange (CEN 17).

Situation normale : Dans les interphases de cellules normales ou de cellules sans amplification impliquant la région du gène ERBB2, deux signaux verts et deux signaux orange apparaissent (Voir figure 2).

Situation aberrante : Dans les cellules présentant une amplification de la région du gène ERBB2, on observe un nombre accru de signaux verts ou de grappes de signaux verts (Voir figure 2).

Les signaux qui se chevauchent peuvent apparaître comme des signaux jaunes

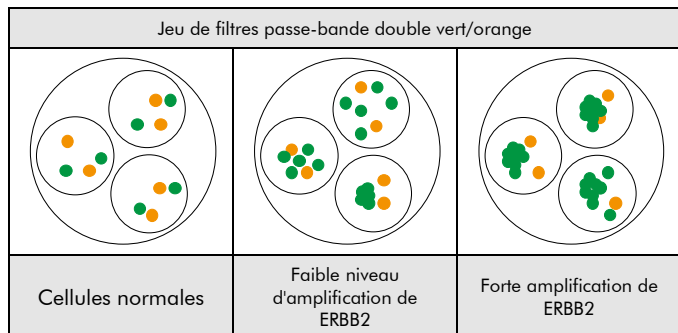


Fig. 2: Résultats attendus dans les noyaux en interphase normale et présentant une aberration

D'autres modèles de signaux que ceux décrits ci-dessus peuvent être observés dans certains échantillons anormaux. Ces signaux inattendus doivent être examinés de manière plus approfondie.

Veillez noter :

- En raison de la chromatine décondensée, les signaux FISH simples peuvent apparaître comme de petits groupes de signaux. Ainsi, deux ou trois signaux de même taille, séparés par une distance ≤ 1 au diamètre de signal, doivent être comptés comme un seul signal.
- Ne pas prendre en compte les chevauchements de noyaux.
- Ne pas compter les noyaux trop digérés (reconnaissables par des zones noires visibles dans le noyau).
- Ne pas compter des noyaux ayant une forte auto-fluorescence, ce qui entrave la reconnaissance du signal.
- Un résultat négatif ou non spécifique peut être causé par de multiples facteurs (voir chapitre 16 "Assistance").
- Afin d'interpréter correctement les résultats, l'utilisateur doit valider ce produit avant de l'utiliser dans des procédures de diagnostic conformément aux directives nationales et/ou internationales.

13. Procédures de contrôle qualité recommandées

Afin de surveiller les performances correctes des spécimens traités et des réactifs d'essai, chaque dosage doit être accompagné de contrôles internes et externes. Si les contrôles internes et / ou externes n'indiquent pas une coloration appropriée, les résultats avec les échantillons de patients doivent être considérés comme invalides.

Contrôle interne : Cellules non néoplasiques dans l'échantillon qui présentent un motif de signal normal, par exemple des fibroblastes.

Contrôle externe : Échantillons contrôles négatifs et positifs validés.

14. Caractéristiques de performances

14.1 Performance analytique

Les performances ont été évaluées conformément au mode d'emploi du kit *ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit*.

Sensibilité analytique:	100% (95% CI 98.5 – 100.0)
Spécificité analytique:	100% (95% CI 97.0 – 100.0)

14.2 Performance clinique

Sensibilité diagnostique:	Cancer du sein: 93% (95% CI 91.0 – 95.0) sur la base d'un modèle à deux variables Cancer gastrique et cancer de la jonction gastro-œsophagienne: 88% (95% CI 74.0 – 95.0) sur la base d'un modèle à deux variables
Spécificité diagnostique:	Cancer du sein: 98% (95% CI 97.0 – 99.0) sur la base d'un modèle à deux variables Cancer gastrique et cancer de la jonction gastro-œsophagienne: 95% (95% CI 92.0 – 97.0) sur la base d'un modèle à deux variables

15. Élimination

L'élimination des réactifs doit être effectuée conformément à la réglementation locale.

16. Assistance

Tout écart par rapport au mode d'emploi peut conduire à des résultats de coloration inférieurs ou à aucune coloration du tout. Se référer www.zytovision.com pour plus d'information

Faible signal ou aucun signal

Cause possible	Action
L'échantillon de cellules ou de tissu n'est pas correctement fixé	Optimiser le temps de fixation et le fixateur utilisé ou ajouter une étape de post-fixation en suivant le « Protocole » du manuel du <i>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</i>
Le prétraitement protéolytique n'est pas effectué correctement	Optimiser le temps d'incubation de la pepsine, l'augmenter ou le diminuer si nécessaire
Évaporation de la sonde	Lors de l'utilisation d'un système d'hybridation, l'utilisation des bandes humides/réservoirs remplis d'eau est obligatoire. Lors de l'utilisation d'un four à hybridation, il faut utiliser une chambre humide. En outre, la lamelle doit être complètement scellée, par exemple avec du Fixogum, afin d'empêcher le séchage de l'échantillon lors de l'hybridation
Mauvais sets de filtres utilisés	Utiliser les sets de filtres appropriés aux fluorochromes de la sonde. <i>Les sets de filtres à triple bande passante offrent moins de luminosité par rapport aux sets de filtres à simple ou double bande passante. Par conséquent, les signaux peuvent sembler plus faibles en utilisant les sets de filtres à triple bande passante</i>

Signaux d'hybridation croisée ; bruit de fond

Cause possible	Action
Déparaffinage incomplet	Utiliser de nouvelles solutions ; vérifier le temps de déparaffinage
Prétraitement protéolytique trop important	Réduire le temps d'incubation de la pepsine

Les lames sont refroidies à température ambiante avant l'hybridation	Transférer les lames rapidement à 37 °C
--	---

Morphology degraded

Cause possible	Action
Les échantillons de cellules ou de tissus n'ont pas été fixés correctement	Optimiser le temps de fixation et le fixateur ou ajouter une étape de post-fixation en suivant le « Protocole » du manuel ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit
Le prétraitement protéolytique n'est pas effectué correctement	Optimiser le temps d'incubation de la pepsine, le diminuer si nécessaire
Séchage insuffisant avant l'application de la sonde	Prolonger le séchage à l'air

Noyaux chevauchants

Cause possible	Action
Epaisseur inappropriée des sections de tissu	Préparer des coupes au microtome de 2-4 µm d'épaisseur

Echantillon glissant sur la lame

Cause possible	Action
Prétraitement protéolytique trop fort	Réduire le temps d'incubation de la pepsine

Contre coloration faible

Cause possible	Action
Solution DAPI faiblement concentrée	Utiliser à la place le produit DAPI/DuraTect-Solution (ultra) (Prod. No. MT-0008-0.8)
Temps d'incubation avec le DAPI trop court	Ajuster le temps d'incubation avec le DAPI

17. Bibliographie

- 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. Revision

www.zytovision.com

Se référer www.zytovision.com pour les instructions les plus récentes ou pour les instructions les plus récentes dans différentes langues

Nos experts sont disponibles pour répondre à vos questions. Merci de nous contacter à helptech@zytovision.com. Pour un résumé des performances et de la sécurité, se référer à www.zytovision.com.



ZytoVision GmbH
Fischkai 1
27572 Bremerhaven/Allemagne
Téléphone : +49 471 4832-300
Fax : +49 471 4832-509
www.zytovision.com
Courriel : info@zytovision.com

Marques déposées :

ZytoVision® et ZytoLight® sont des marques déposées de ZytoVision GmbH.