

RNAscopeTM ISH Probe High Risk HPV

REF 200450

In-vitro-Diagnostikum.
Nur für den US-Export.

VERWENDUNGSZWECK

Die RNAscope ISH Probe High Risk HPV wird bei *In-situ*-Hybridisierungstests (ISH) zum qualitativen Nachweis der E6/E7-mRNA von HPV in formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten (FFPE) Gewebeproben mittels Lichtmikroskopie eingesetzt. Der Test weist die Hochrisiko-HPV-Genotypen 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 und 82 nach. Die RNAscope ISH Probe High Risk HPV ist für den Einsatz in klinischen Labors mit BOND RNAscope Brown Detection im automatischen BOND-III Färbeautomaten von Leica Biosystems vorgesehen.

Die RNAscope ISH Probe High Risk HPV ist für Patienten mit diagnostiziertem oropharyngealen Plattenepithelzellkarzinom (OPSCC) indiziert, um den Nachweis von Hochrisiko-HPV zu erleichtern. Die klinische Auswertung jeglicher Hybridisierungssignale bzw. fehlender Hybridisierungssignale muss von einem qualifizierten Pathologen mit angemessenen Kontrollen durchgeführt und durch histologische Untersuchungen und relevante klinische Daten ergänzt werden.

VERFAHRENSPRINZIP

Die RNAscope ISH Probe High Risk HPV enthält Oligonukleotid-Sonden, die mit Nukleinsäuresequenzen der E6/E7-mRNA von Hochrisiko-HPV in FFPE-Gewebeschnitten hybridisiert werden.¹ Durch Visualisierung der Sonde unter Verwendung der Detektionsreagenzien BOND RNAscope Brown Detection wird ein braunes chromogenes Signal erzeugt, das mithilfe eines Lichtmikroskops beurteilt werden kann.^{2,3} Zur Bewertung der RNA-Integrität innerhalb der Probe und zur Beurteilung von Hintergrund- und/oder unspezifischen Färbungen werden Positiv- bzw. Negativkontrollsonden verwendet.

IM LIEFERUMFANG ENTHALTENES REAGENZ

14 mL der RNAscope ISH Probe High Risk HPV werden als gebrauchsfertige Oligonukleotid-Sondenlösung in einem Formamid enthaltenden Hybridisierungspuffer bereitgestellt. Die bereitgestellte Menge ist ausreichend für 30 Testdurchführungen. Kein Rekonstituieren, Mischen, Verdünnen oder Titrieren erforderlich.

LAGERUNG UND STABILITÄT

- Die Sonde nach Erhalt und sofort nach jeder Verwendung bei 2-8 °C aufbewahren.
- Ungeöffnete Sonden sind bis zu dem auf der Flasche aufgedruckten Verfallsdatum stabil. Nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Nach der Übertragung in einen BOND Open Container ist die Sonde mindestens 3 Wochen stabil, wenn sie nach der Verwendung bei 2-8 °C gelagert wird.

NICHT IM LIEFERUMFANG ENTHALTENE ERFORDERLICHE MATERIALIEN

- RNAscope ISH Probe UBC (Positive Control) (Kat.-Nr. 200460)
- RNAscope ISH Probe dapB (Negative Control) (Kat.-Nr. 200470)
- BOND RNAscope Brown Detection (Leica Biosystems, DS9815)
- BOND Open Container 30 mL (Leica Biosystems, OP309700)
- BOND Epitope Retrieval 2 (Leica Biosystems, AR9640)



- BOND Dewax Solution (Leica Biosystems, AR9222)
- 10X BOND Wash Solution (Leica Biosystems, AR9590)
- BOND-III Slide Stainer (Leica Biosystems) mit BOND-Software v5.1 oder höher mit BDD v82 oder höher.

Der Abschnitt „Using BOND Reagents“ (Verwendung von BOND-Reagenzien) im BOND Benutzerhandbuch enthält gängige Materialien, die zur Verfahrensdurchführung mit BOND Geräten benötigt werden.

PROBEN FÜR DIE TESTDURCHFÜHRUNG

Bei den Proben muss es sich um formalinfixiertes, in Paraffin eingebettetes (FFPE) humanes Oropharynxkarzinomgewebe handeln. Das Gewebe in 10%igem neutral gepuffertem formalin fixieren und aus den Gewebelöcken 4-5 µm Gewebeschnitte herstellen. Die Proben sollten innerhalb von 3 Wochen nach dem Aufziehen auf die Objektträger gefärbt werden, wenn die Objektträger bei Raumtemperatur (20-25 °C) gelagert werden.

FÄRBEVERFAHREN

Die Proben dürfen nur von Laborpersonal gefärbt werden, das in histologischen Verfahren und in der Verwendung des BOND-III Geräts geschult wurde.

Positives und negatives Kontrollgewebe

Für jeden Patientenprobendurchlauf muss gesondertes HPV-positives und HPV-negatives FFPE-Kontrollgewebe mit der RNAscope ISH Probe High Risk HPV im automatischen Färbeautomaten gefärbt werden. Das Kontrollgewebe erhält der Benutzer aus den vorherigen Tests mit der RNAscope ISH Probe High Risk HPV. Anhand dieser Kontrollgewebe wird sicherzustellen, dass der Test unter Verwendung der HPV-Zielsonde die erwarteten positiven und negativen Ergebnisse für Proben mit bekannter HPV-Positivität und HPV-Negativität liefert.

Positivkontroll- und Negativkontrollsonde für jede Patientenprobe

Jede Patientenprobe muss unter Verwendung von Positiv- und Negativkontrollen an angrenzenden Gewebeschnitten aus dem für die RNAscope ISH Probe High Risk HPV verwendeten Gewebelöcken getestet werden. Für den Test werden 3 Objektträger von jeder Patientenprobe benötigt – einer für die Positivkontrollsonde, einer für die Negativkontrollsonde und einer für die Zielsonde für Hochrisiko-HPV.

Positivkontrollsonde

Mithilfe der Positivkontrollsonde wird die RNA-Integrität innerhalb der Probe nachgewiesen und ermittelt, ob RNA eines üblichen Housekeeping-Gens vorhanden ist. Folgende Positivkontrollsonde wird empfohlen: RNAscope ISH Probe UBC (Positive Control) (Kat.-Nr. 200460), die auf das mRNA-Transkript des humanen Ubiquitin-C-Gens (UBC) (342-1503, Zugangsnr. NM_021009) abzielt.

Negativkontrollsonde

Mit der Negativkontrollsonde wird die Spezifität jeder mit der Sonde für Hochrisiko-HPV erzielten Färbung nachgewiesen und Hintergrund- und unspezifische Färbungen in der Probe beurteilt. Folgende Negativkontrollsonde wird empfohlen: RNAscope ISH Probe dapB (Negative Control) (Kat.-Nr. 200470), die auf das mRNA-Transkript des Dihydrodipicolinat-Reduktase-Gens (dapB) (414-862; Zugangsnr. EF_191515) des *Bacillus subtilis* abzielt.



Verfahrensdurchführung

1. Die RNAscope ISH-Sonde in einen neuen, unbenutzten BOND Open Container (30 mL) geben.
2. Die für das verwendete BOND Gerät geltenden Anweisungen zum Registrieren von Reagenzien und Sonden, Erstellen von Fällen und Objektträgern, Etikettieren von Objektträgern, Laden von Reagenzien, Sonden und Objektträgern sowie zum Starten des Testdurchlaufs befolgen.
3. Folgende Protokolle zum Färben der HPV- und Kontrollsonden verwenden:

Protokolltyp	Protokollname
Färbung	*RNAscope DAB ISH Protocol B
Präparation	*Bake and Dewax
HIER	*RNAscope Target Retrieval (95)
Enzym	*RNAscope Enzyme
Denaturierung	---
Hybridisierung	*RNAscope Hybridization

Hinweis: Das „*“ in allen Protokollnamen wird in der BOND Software verwendet, um die von Leica Biosystems bereitgestellte Protokolle zu kennzeichnen.

4. Die Objektträger nach Abschluss des Testdurchlaufs gemäß bewährter Laborpraxis aus dem BOND Färbeautomaten entnehmen, in Alkohol und Xylol dehydrieren und mit Deckgläsern versehen.

AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Die Proben müssen von einer qualifizierten Fachkraft für anatomische Pathologie ausgewertet werden.

Durchläufe mit Kontrollgewebe

Die Gültigkeit des Testdurchlaufs wird gemäß dem Algorithmus in Abbildung 1 mittels HPV-positivem und HPV-negativem Kontrollgewebe ermittelt.

1. Den Objektträger mit dem HPV-positiven Kontrollgewebe unter einer Objektivlinse mit 20- oder 40-facher Vergrößerung überprüfen. Bei einer eindeutigen Färbung (große nukleäre braune Punkte und/oder körnige nukleäre/zytoplasmatische braune Punkte) in den Tumorzellen mit schwacher Färbung auf dem Tumorbereich und gleichzeitiger angrenzender negativer Färbung innerhalb des nicht tumorösen Plattenepithels und in nicht tumorösen Stromazellen, Fibroblasten, Lymphozyten und Endothelzellen ist das Ergebnis akzeptabel. Artefaktische Färbungen werden dabei nicht berücksichtigt.
2. Den Objektträger mit dem HPV-negativen Kontrollgewebe unter einer Objektivlinse mit 20- oder 40-facher Vergrößerung überprüfen. Das Ergebnis ist akzeptabel, wenn keine eindeutige Färbung in den Tumorzellen erkennbar ist.
3. Der Testdurchlauf ist gültig, wenn die Ergebnisse für den Objektträger mit HPV-positivem und für den Objektträger mit HPV-negativem Kontrollgewebe akzeptabel sind.
4. Der Testdurchlauf ist ungültig, wenn eines der Ergebnisse für den Objektträger mit HPV-positivem oder für den Objektträger mit HPV-negativem Kontrollgewebe nicht akzeptabel ist.



Überprüfung und Auswertung der Patientenprobenergebnisse:

Die Ergebnisse gemäß des Bewertungsalgorithmus in Abbildung 2 auswerten, um festzustellen, ob die Probe HPV-positiv oder -negativ ist. Im Anschluss an die Beurteilung der Objektträgerergebnisse für die HPV-Sonde ist die Positiv- und Negativkontrolle (UBC- und dapB-Sonde) wie beschrieben auszuwerten.

1. Mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) bestätigen, dass es sich bei der Probe um Plattenepithelzellkarzinom-Gewebe mit mindestens 50 vorhandenen Tumorzellen handelt, um die Eignung des Gewebes für die Testdurchführung mit der RNAscope ISH Probe High Risk HPV zu gewährleisten.
2. Den Objektträger mit der Zielsonde (RNAscope ISH Probe High Risk HPV) unter einer Objektivlinse mit 20-facher Vergrößerung überprüfen. Falls sich die Färbung mit dem Objektiv mit 20-facher Vergrößerung nicht ordnungsgemäß erkennen lässt, den Objektträger unter einer Objektivlinse mit 40-facher Vergrößerung überprüfen.

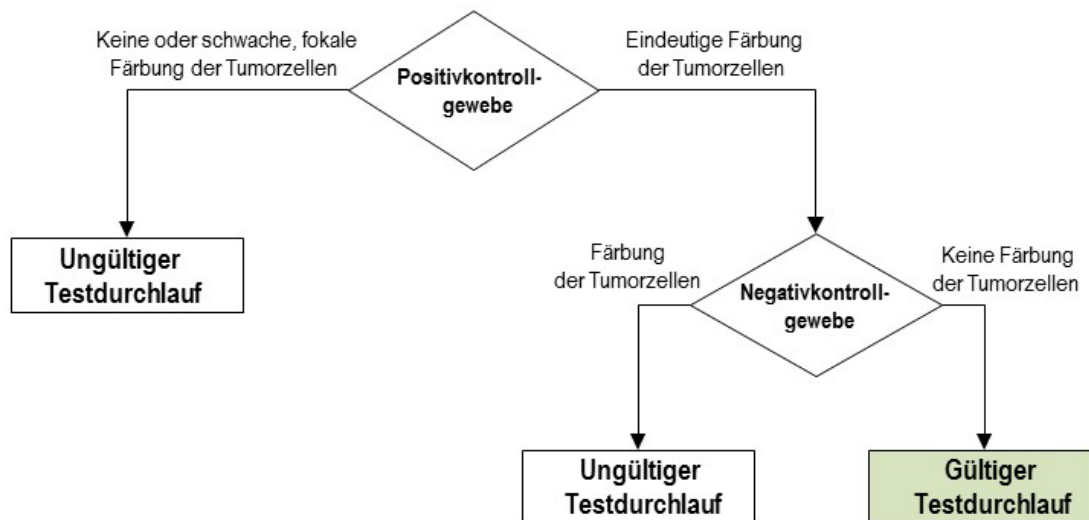


Abbildung 1: Auswertung des mit der RNAscope ISH Probe High Risk HPV gefärbten positiven und negativen Kontrollgewebes.

3. Für ein positives ISH-Ergebnis für Hochrisiko-HPV muss eine eindeutige Färbung (große nukleäre braune Punkte und/oder körnige nukleäre/zytoplasmatische braune Punkte) in den Tumorzellen mit schwacher Färbung auf dem Tumorbereich und gleichzeitiger angrenzender negativer Färbung innerhalb des nicht tumorösen Plattenepithels und in nicht tumorösen Stromazellen, Fibroblasten, Lymphozyten und Endothelzellen vorliegen. Artefaktische Färbungen werden dabei nicht berücksichtigt. Bei einer substantiellen artefaktischen Färbung der tumorösen und/oder nicht tumorösen Epithel- oder Nicht-Epithelzellen lässt sich ein positive Ergebnis ausschließen.

Bei einer eindeutigen Färbung auf dem Hochrisiko-HPV-Objektträger ist der dapB-Objektträger wie folgt zu beurteilen:

- i. Bei fehlender Färbung oder lediglich schwacher und/oder fokaler Färbung der Tumorzellen gilt die Probe als HPV-positiv.
- ii. Bei einer Färbung der Tumorzellen mit schwachem Signal auf dem Tumorbereich lässt sich das Probenergebnis für HPV nicht eindeutig ermitteln.

4. Bei fehlender eindeutiger Färbung (weder große nukleäre braune Punkte, noch körnige nukleäre/zytoplasmatische braune Punkte) innerhalb der Tumorzellen trotz einer mittels UBC-Positivkontrolle ermittelten akzeptablen Probenqualität ist das ISH-Ergebnis für Hochrisiko-HPV negativ.

Ist die Färbung auf dem Hochrisiko-HPV-Objektträger nicht eindeutig, ist der UBC-Objektträger wie folgt zu beurteilen:

- i. Bei einer Färbung der Tumorzellen mit schwachem Signal auf dem Tumorbereich gilt die Probe als HPV-negativ.
- ii. Bei fehlender Färbung oder lediglich schwacher, fokaler Färbung der Tumorzellen lässt sich das Probenergebnis für HPV nicht eindeutig ermitteln.

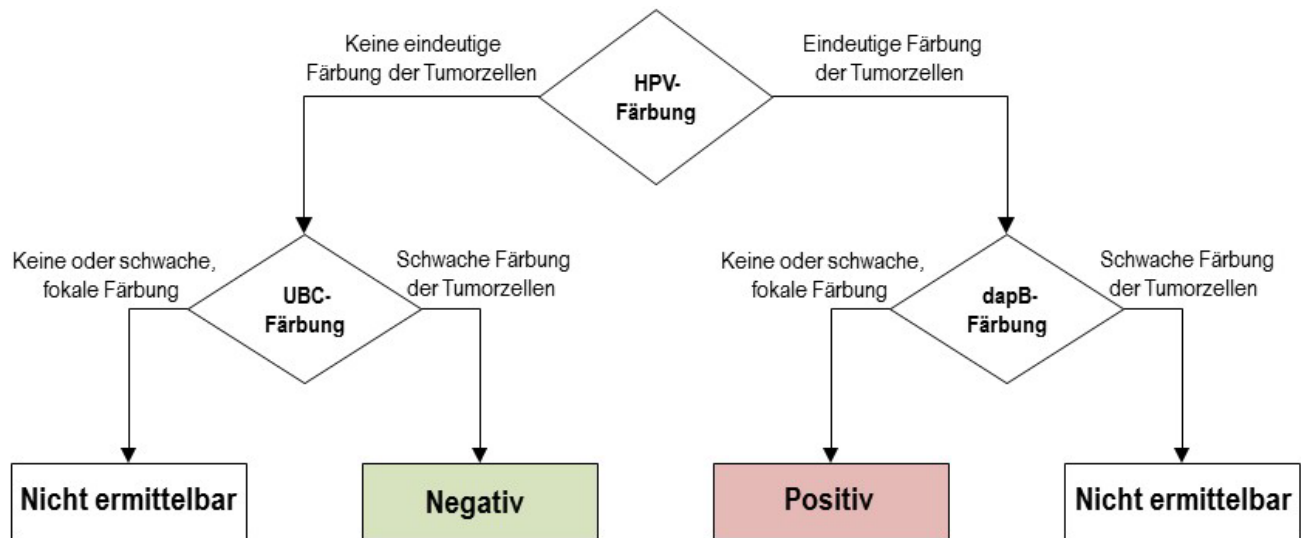


Abbildung 2: Auswertung des RNAscope HPV-Tests

LEISTUNGSMERKMALE

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität wurde getestet, indem die Fähigkeit des Tests bestimmt wurde, die Hochrisiko-HPV-Subtypen (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 und 82) und nicht die Niedrigrisiko-HPV-Subtypen (6, 11, 40, 42, 43 und 44) nachzuweisen. Plasmide mit der E6/E7-Region des HPV-Genoms der einzelnen HPV-Subtypen wurden punktförmig auf Glasobjektträger aufgetragen und auf der Oberfläche fixiert. Die RNAscope ISH Probe High Risk HPV wurde auf dem Plasmid enthaltenden Objektträger getestet. Alle 18 Hochrisiko-Subtypen konnten mit der RNAscope ISH Probe High Risk HPV nachgewiesen werden. Es wurde keine Kreuzreaktivität mit den Niedrigrisiko-HPV-Subtypen beobachtet.

Analytische Präzision

Die Reproduzierbarkeit der Färbeleistung der RNAscope ISH Probe High Risk HPV wurde über mehrere Tage, mit verschiedenen Geräten und unterschiedlichen Sondenchargen bewertet.

Die Präzision von Tag zu Tag wurde über fünf Tage unter Verwendung der gleichen Sondencharge und des gleichen BOND-III Geräts beurteilt. Dabei wurden täglich drei Gewebeschnitte von jeweils fünf Oropharynxkarzinomen (3 positive, 2 negative) gefärbt. Zwischen den einzelnen Tagen wurde für das

ISH-Signal eine prozentuale Übereinstimmung von insgesamt 100% für 75 beurteilte Gewebeschnitte berechnet. Die Reproduzierbarkeit innerhalb eines Tages wurde ebenfalls bewertet. Zwischen den einzelnen Durchläufen wurde für das ISH-Signal eine prozentuale Übereinstimmung von insgesamt 100% für 75 beurteilte Gewebeschnitte berechnet.

Die Präzision von Gerät zu Gerät wurde unter Verwendung der gleichen Sondencharge mit drei unterschiedlichen BOND-III Geräten beurteilt. Dabei wurden mit jeder Charge drei Gewebeschnitte von jeweils fünf Oropharynxkarzinomen (3 positive, 2 negative) gefärbt. Zwischen den einzelnen Geräten wurde für das ISH-Signal eine prozentuale Übereinstimmung von insgesamt 100% für 45 beurteilte Gewebeschnitte berechnet.

Die Präzision von Charge zu Charge wurde unter Verwendung von drei verschiedenen Sondenchargen beurteilt. Dabei wurden mit jeder Charge zwei Gewebeschnitte von jeweils fünf Oropharynxkarzinomen (3 positive, 2 negative) gefärbt. Zwischen den einzelnen Chargen wurde für das ISH-Signal eine prozentuale Übereinstimmung von insgesamt 100% für 30 beurteilte Gewebeschnitte berechnet.

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Die RNAscope ISH Probe High Risk HPV wurde anhand von 48 Oropharynxkarzinom-Fällen mit der p16-Immunhistochemie (IHC) verglichen. Konkret wurden dabei Serienschnitte von Mandel-, Oropharynx-, Gaumensegel-, hinterem Rachen- und Zungengrundgewebe mit der RNAscope ISH Probe High Risk HPV und den entsprechenden Kontrollsonden sowie mit der p16-IHC gefärbt. Aufgrund einer mit der UBC-Kontrollsonde ermittelten inakzeptablen RNA-Integrität wurde eine Probe vom Vergleich ausgeschlossen. Die folgende Tabelle enthält eine Zusammenfassung der Vergleichsergebnisse für RNAscope und p16.

		p16-IHC	
		Positiv	Negativ
RNAscope ISH Probe High Risk HPV	Positiv	24	0
	Negativ	3	20

Die prozentuale Übereinstimmung für positive Fälle lag bei 89% (24/27).

Die prozentuale Übereinstimmung für negative Fälle lag bei 100% (20/20).

Die beobachtete Übereinstimmung zwischen der RNAscope ISH Probe High Risk HPV und p16-IHC entspricht der Erwartung, dass mittels ISH für einige p16-positive Fälle ein negatives Ergebnis ermittelt wird.⁴⁻⁶ Die drei abweichenden Fälle sind möglicherweise das Ergebnis einer p16-Aktivierung durch einen nicht mit HPV verbundenen Mechanismus. p16 ist ein indirekter Surrogatmarker für HPV; möglicherweise führen andere Mechanismen zu einer Hochregulierung der p16-Expression und somit trotz fehlender HPV zu einem positiven IHC-Ergebnis für p16. ISH hingegen gilt als direktes Maß für HPV-mRNA, weshalb nicht von über Nicht-HPV-Signalwege erzeugten positiven Ergebnissen auszugehen ist.

GRENZEN DES VERFAHRENS

1. Die Verfahrensmethode wurde für die Verwendung des automatischen BOND-III Färbeautomaten von Leica Biosystems mit BOND RNAscope Brown Detection und BOND Reagenzien optimiert. Alle Benutzer müssen in der Verwendung des BOND-III Geräts geschult sein.
2. Von einer Änderung der Verfahren wird abgeraten, da jegliche Modifikationen zu ungenauen Ergebnissen führen können.



3. Der Test wurde mittels humaner FFPE-Gewebeproben von Oropharynxkarzinomen validiert. Andere Gewebetypen wurden nicht beurteilt.
4. Für eine ordnungsgemäße Testauswertung werden Positiv- und Negativkontrollsonden benötigt. Mit der Positivkontrollsonde wird die RNA-Integrität innerhalb der Probe verifiziert. Mit der Negativkontrollsonde wird das Fehlen von unspezifischen Signalen oder Störsubstanzen, die die Auswertung beeinträchtigen könnten, bestätigt.
5. Mit dem Test wird keine Genotypisierung der nachgewiesenen Hochrisiko-HPV-Subtypen durchgeführt.
6. Die Färbung der Gewebe und Zellen ist von einer sachgemäßen Behandlung und Aufbereitung der Proben vor dem Färben abhängig. Unsachgemäßes Fixieren, Einfrieren, Auftauen, Waschen, Trocknen, Erhitzen, Schneiden oder eine Kontamination mit anderen Gewebeproben oder Flüssigkeiten kann zu Artefakten und zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen führen. Inkonsistente Ergebnisse können auf Abweichungen beim Fixierungs- oder Einbettungsverfahren zurückzuführen sein oder auf Unregelmäßigkeiten im Gewebe selbst beruhen.
7. Durch den allmählichen Abbau der mRNA in den Geweben können unter Umständen falsch-negative Ergebnisse entstehen. Die Proben sollten innerhalb von 3 Wochen nach dem Aufziehen auf die Objektträger gefärbt werden, wenn die Objektträger bei Raumtemperatur (20-25 °C) gelagert werden.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Formamide (≤ 50%).



Signalwort: Gefahr.

Gefahrenhinweis(e)

H351 Kann vermutlich Krebs erzeugen.

H360 Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen oder das Kind im Mutterleib schädigen.

H373 Kann die Leber, die Nieren und das Blut schädigen.

Sicherheitshinweis(e):

P201 Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen.

P202 Vor Gebrauch alle Sicherheitshinweise lesen und verstehen.

P281 Vorgeschriebene persönliche Schutzausrüstung verwenden.

P308+P313 BEI Exposition oder falls betroffen: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.

P314 Bei Unwohlsein ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.

P405 Unter Verschluss aufbewahren.

P501 Inhalt/Behälter gemäß

lokalen/regionalen/nationalen/internationalen Vorschriften der Entsorgung zuführen.

1. Jeglichen direkten Kontakt mit der Sonde vermeiden. Eine angemessene persönliche Schutzausrüstung (PSA) tragen, um Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten zu vermeiden. Bei Kontakt mit reichlich Wasser abwaschen.
2. Die Sonde enthält Material tierischen Ursprungs. Bei allen Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs muss das Risiko einer Infektionsübertragung berücksichtigt werden. Bei der Handhabung und zur Gewährleistung der ordnungsgemäßen Entsorgung sind angemessene Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.
3. Mikrobielle Kontamination kann zu ungenauen Ergebnissen führen.
4. Weitere Sicherheitsinformationen sind dem Sicherheitsdatenblatt unter www.bio-techne.com zu entnehmen.













5. Informationen zur ordnungsgemäßen Entsorgung der Sonde sind bei den zuständigen örtlichen Behörden erhältlich und den geltenden Vorschriften zu entnehmen.

FEHLERSUCHE

Wenn die erwarteten Ergebnisse mit dem Kontrollgewebe nicht erzielt werden, den Test wiederholen. Falls Sie Hilfe bei der Fehlersuche benötigen, wenden Sie sich an unseren technischen Service support.acd@bio-technne.com.

DEFINITION DER SYMBOLE

 Katalognummer	 Zulässiger Temperaturbereich	 <i>In-Vitro</i> -Diagnostikum
 Hersteller	 Chargenbezeichnung	 CE-Kennzeichnung
 Verfallsdatum	 Gebrauchsanweisung beachten	 Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft
 Ernstzunehmende Gesundheitsgefahr		

GEISTIGES EIGENTUM

ACD und RNAscope sind Marken von Advanced Cell Diagnostics, Inc.

BOND ist eine Marke von Leica Biosystems.

QUELLENANGABEN

1. Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *Br J Cancer*. 2020 Feb;122(3):306-314.
2. Wilkinson DG. The theory and practice of in situ hybridization. In: Wilkinson DG. (Aufl.) *In situ Hybridization. A practical approach*. 2. Auflage. New York: Oxford University Press, 1998, pp.18-20.
3. Wang F, Flanagan J, Su N, Wang LC, Bui S, Nielson A, Wu X, Vo HT, Ma XJ, Luo Y. RNAscope: a novel in situ RNA analysis platform for formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *J Mol Diagn*. 2012 Jan;14(1):22-9.
4. Craig SG, Anderson LA, Schache AG, Moran M, Graham L, Currie K, Rooney K, Robinson M, Upile NS, Brooker R, Mesri M, Bingham V, McQuaid S, Jones T, McCance DJ, Salto-Tellez M, McDade SS, James JA. Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach. *Br J Cancer*. 2019 Apr;120(8):827-833.
5. Bishop JA, Ma XJ, Wang H, Luo Y, Illei PB, Begum S, Taube JM, Koch WM, Westra WH. Detection of transcriptionally active high-risk HPV in patients with head and neck squamous cell carcinoma as visualized by a novel E6/E7 mRNA in situ hybridization method. *Am J Surg Pathol*. 2012 Dez;36(12):1874-82.
6. Bussu F, Ragin C, Boscolo-Rizzo P, Rizzo D, Gallus R, Delogu G, Morbini P, Tommasino M. HPV as a marker for molecular characterization in head and neck oncology: Looking for a standardization of clinical use and of detection method(s) in clinical practice. *Head Neck*. 2019 Apr;41(4):1104-1111.



*Gebrauchsanweisung:
RNAscope™ ISH Probe High Risk HPV (Kat.-Nr. 200450)*

AUSGABEDATUM

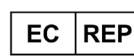
20 Mai 2022



Hergestellt von
Advanced Cell Diagnostics
7707 Gateway Blvd.,
Newark, CA 94560
USA



+1 510-576-8800
bio-techne.com



Qarad EC-REP BV
Pas 257
2440 Geel
Belgien

Seite 9 von 9