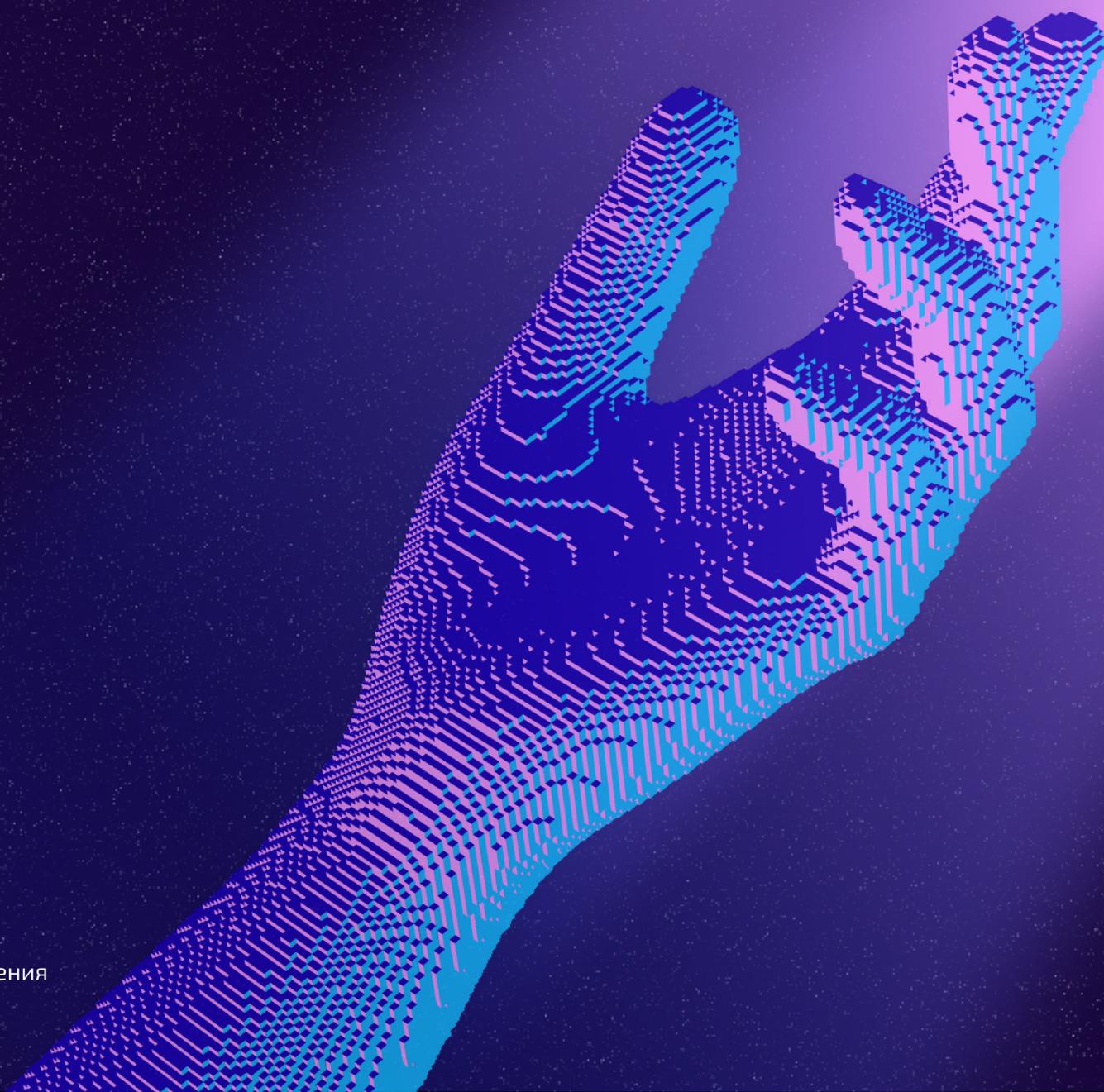




Тест VENTANA pan-TRK (EPR17341)^a

Ваш выбор имеет значение

Материал предназначен
для специалистов здравоохранения



Содержание

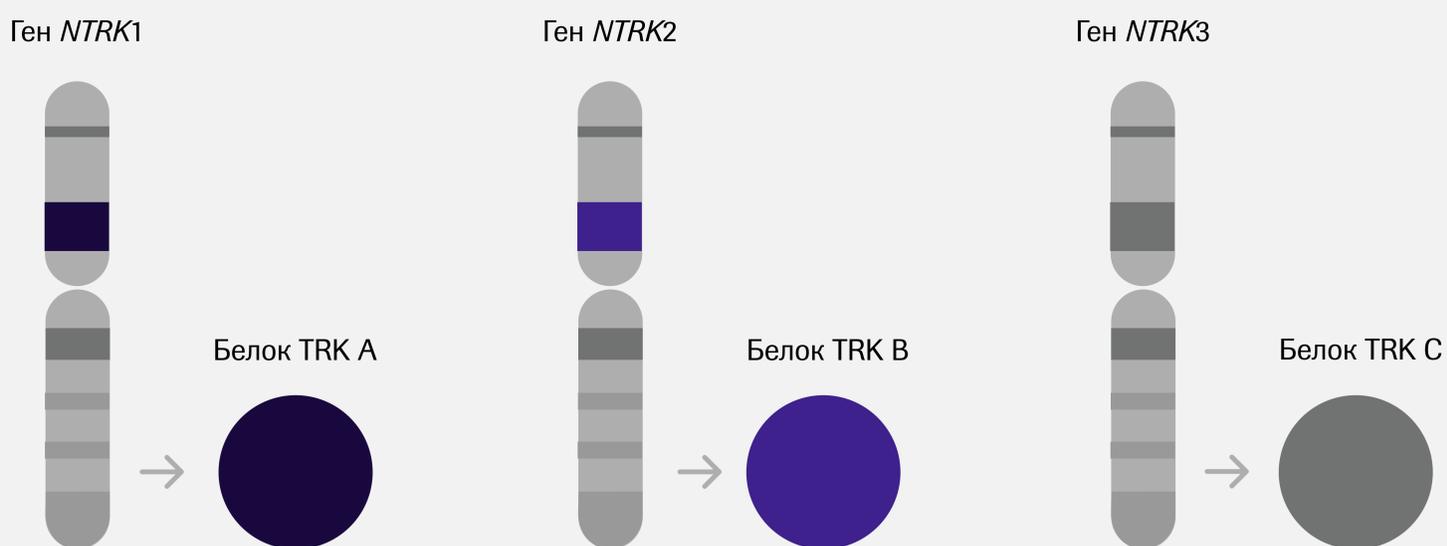
- 1 Теоретическая справка
- 2 Диагностика *NTRK* транслокаций
- 3 Профили пациентов, рекомендуемые для диагностики *NTRK* транслокаций
- 4 Тест VENTANA pan-TRK (EPR17341)

Теоретическая справка

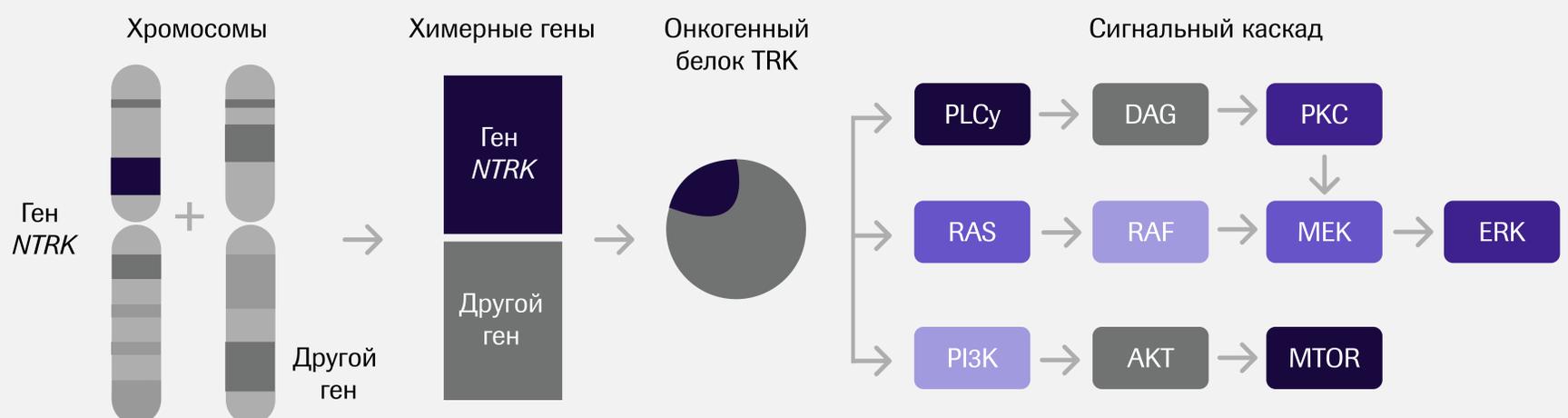
Органонеспецифичный подход — это назначение терапии на основе молекулярной мишени, а не тканеспецифичности или локализации опухоли.

Химерные гены *NTRK* приводят к синтезу онкогенного белка и вызывают рак через aberrантную активацию передачи сигналов¹⁻³

В здоровых тканях гены *NTRK* участвуют в функционировании и развитии нервной системы, а также в пролиферации и выживании клеток¹.



Гены *NTRK* могут сливаться с генами-партнёрами и провоцировать синтез онкогенных белков⁴



Теоретическая справка

Частота слияний *NTRK* в разных типах опухолей⁵⁻¹⁷

Высокая частота *NTRK* транслокаций

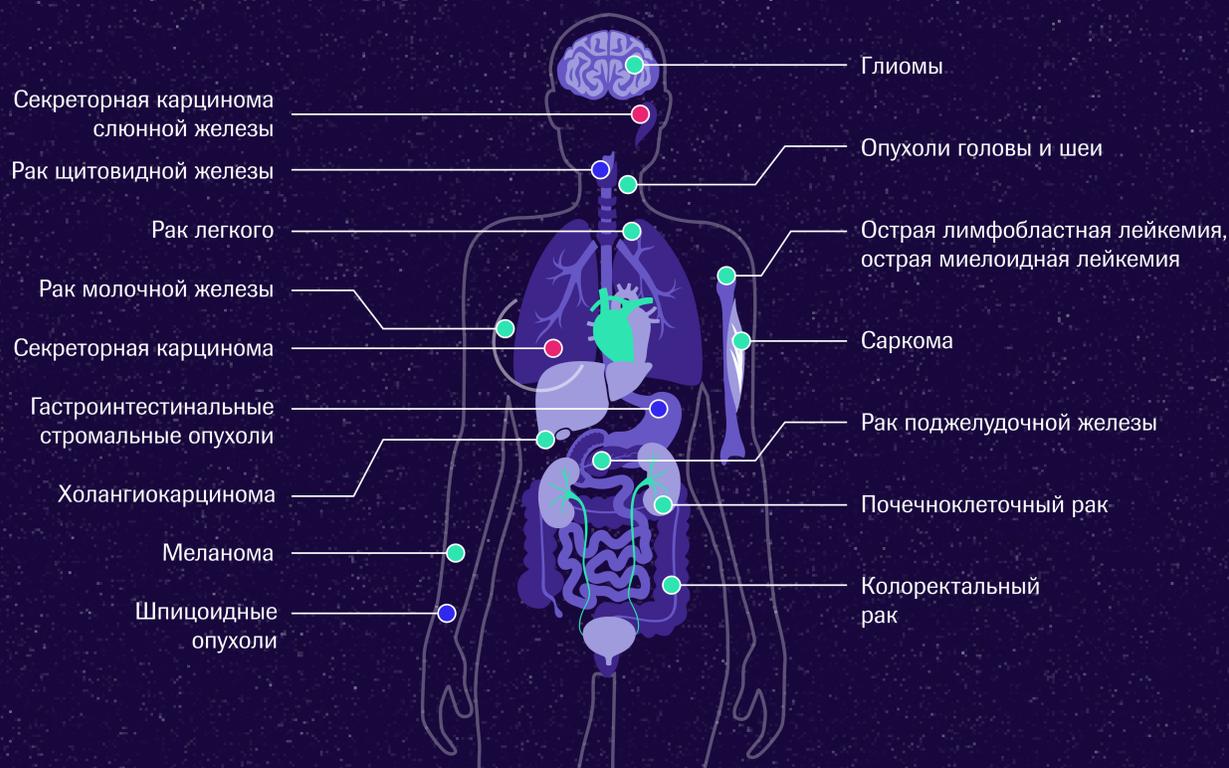
● > 90%

Низкая частота *NTRK* транслокаций

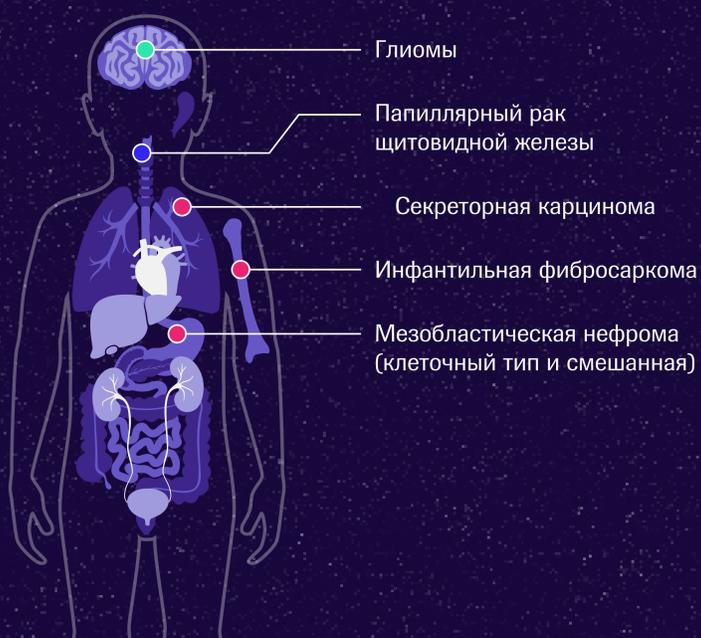
● > 5-25%

● < 5%

Взрослые³



Дети³



Диагностика транслокаций *NTRK*¹⁸

Особенности методов обнаружения слияния генов *NTRK*

Метод	Чувствительность/ специфичность	Обнаружение гена-партнёра	Обнаружение экспрессии	Скрининг	Обнаружение слияния всех генов <i>NTRK</i>	Ограничивающие факторы
ИГХ	Высокая/умеренная или высокая	Нет	Да	Да	Только как инструмент скрининга	Требует подтверждающего теста для определения транслокации
FISH	Высокая/высокая	Нет	Нет	Да	Нет	Необходимо выполнить три отдельных теста (зонда) для всех трёх генов <i>NTRK</i>
ОТ-ПЦР	Высокая/высокая	Да, ограничено	Да	Нет	Да	Может обнаруживать ограниченное количество генов-партнёров и сам факт транслокации, на которые ориентированы специфичные зонды (необходимо заранее знать ген-партнёр)
РНК-seq NGS	Высокая/высокая	Да	Да	Да	Да	Высокие требования к качеству материала
ДНК-seq NGS	Умеренная/высокая	Да	Нет	Да	Да	Не может обнаружить экспрессию, рекомендуется подтверждение с помощью ИГХ



Профили пациентов, рекомендуемые для диагностики *NTRK* транслокаций¹⁹

Иммуногистохимический скрининг рап-TRK с последующим подтверждением (FISH, ПЦР, NGS) применяется в следующих случаях¹⁸:

Высокая частота *NTRK* транслокаций

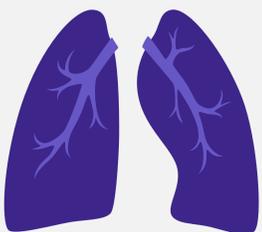
● > 90%

Низкая частота *NTRK* транслокаций

● > 5-25%

● < 5%

У детей	Частота	Профиль пациента ¹⁹
Инфантильная фибросаркома	●	1. Стадия IIa
Мезобластическая нефрома (клеточный тип и смешанная)	●	2. При рассмотрении вопроса о неoadъювантной терапии до резекции опухоли
Секреторная карцинома	●	
Папиллярный рак щитовидной железы	●	1. Резистентность к терапии радиоактивным йодом 2. Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы 3. Отдаленные метастазы в жизненно-важные органы
Саркомы мягких тканей	●	1. Сочетание экспрессии CD34 и S100 в опухоли 2. Неверифицированные саркомы, что особенно актуально для детей первого года жизни
У взрослых	Частота	Профиль пациента ¹⁹
Рак легкого	●	Исключены мутации в генах <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i>



Тестирование пациентов с раком легкого можно выполнять на том же этапе, когда проводится стандартное исследование уже известных биомаркеров, которые применяются для принятия клинических решений в рутинной практике. Если откладывать тестирование *NTRK* на момент, когда исчерпаны все опции стандартной терапии, пациент может не успеть получить таргетную терапию¹⁹.

Профили пациентов, рекомендуемые для диагностики *NTRK* транслокаций¹⁹

Иммуногистохимический скрининг рап-TRK с последующим подтверждением (FISH, ПЦР, NGS) применяется в следующих случаях¹⁸:

Высокая частота *NTRK* транслокаций  > 90%

Низкая частота *NTRK* транслокаций  > 5-25%
 < 5%

У взрослых

Частота

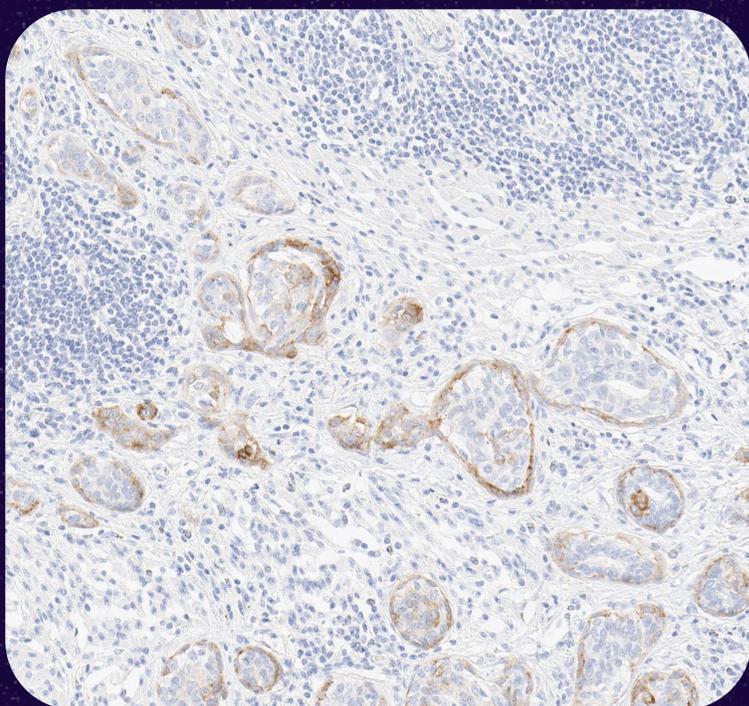
Профиль пациента¹⁹

Шпиццидные опухоли		1. Исчерпаны все опции терапии 2. Без значимых драйверных мутаций
Секреторная карцинома слюнной железы		Тестирование <i>NTRK</i> транслокаций позволяет верифицировать диагноз
Секреторная карцинома молочной железы		
Рак щитовидной железы		1. Резистентность к терапии радиоактивным йодом 2. Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы 3. Отдаленные метастазы в жизненно-важные органы
Холангиокарцинома		Пациенты, подлежащие паллиативному химиотерапевтическому лечению
Рак поджелудочной железы		Пациенты с нехарактерным течением заболевания и/или другими особенностями, позволяющими выделить их среди общей популяции больных
Меланома		1. Исчерпаны все опции терапии 2. Без значимых драйверных мутаций
Рак молочной железы		1. Метастатический ТНPMЖ 2. Параллельно с тестированием PD-L1
Колоректальный рак		1. Дикий тип KRAS, NRAS, BRAF 2. Микросателлитная нестабильность dMMR/MSI-H

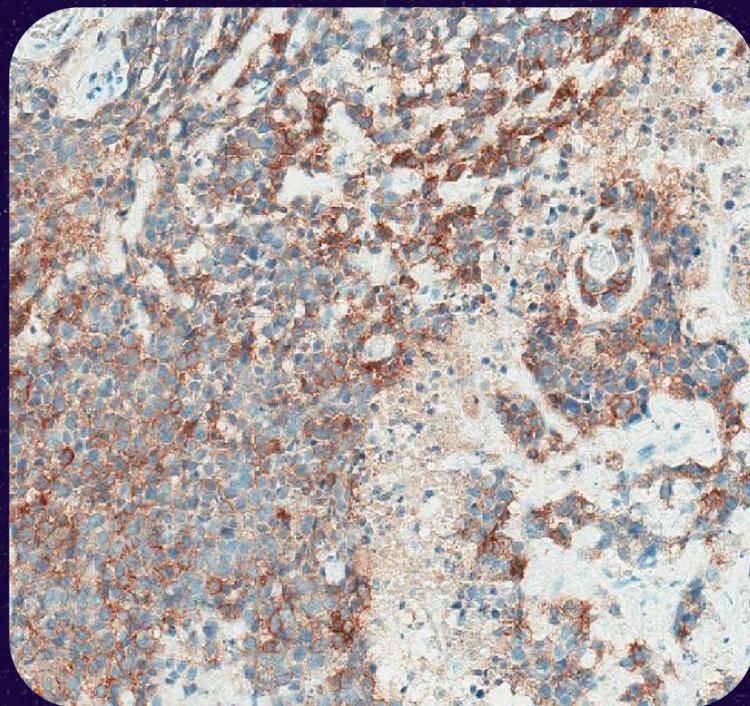
Нейробластомы, гастроинтестинальные стромальные опухоли, лейомиосаркомы, аденокистозный рак часто демонстрируют экспрессию рап-TRK, не ассоциированную с наличием перестройки генов *NTRK*²⁰. Данные опухоли лучше исходно не скринировать иммуногистохимическим методом, а проводить диагностику любым доступным молекулярным тестом (ПЦР, FISH, NGS)¹⁹.

Тест VENTANA pan-TRK (EPR17341)

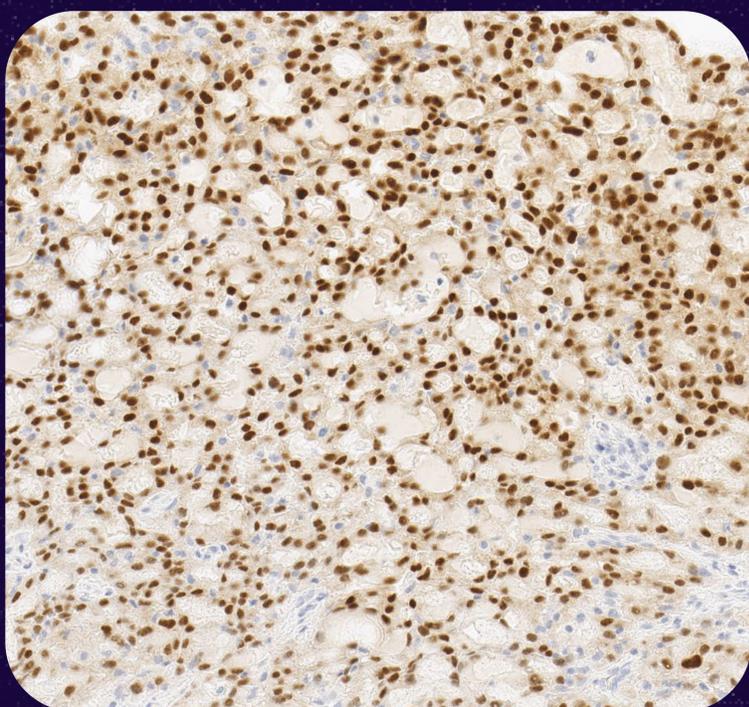
Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) предназначен для выявления С-концевой области тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) А, В и С иммуногистохимическим методом. Эта область присутствует как в белках дикого типа, так и в химерных белках. Определяется в фиксированных в формалине, залитых в парафин (FFPE) тканях опухоли, окрашенных на аппаратах BenchMark IHC/ISH²¹.



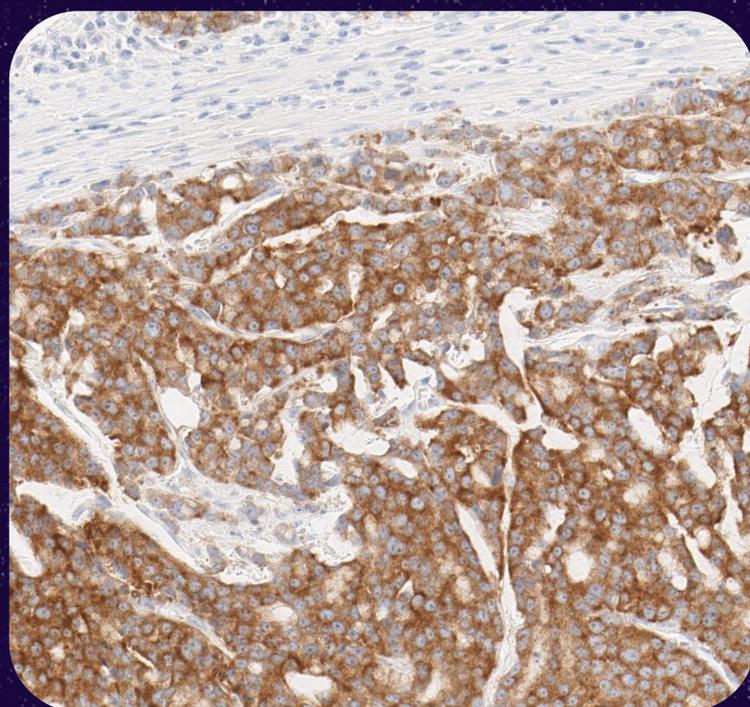
Нативная экспрессия белка в клетках опухоли у больного плоскоклеточным раком головы и шеи (20-ти кратное увеличение)



Экспрессия белка в клетках церебрального метастаза аденокарциномы легкого* (20-ти кратное увеличение)



Экспрессия белка в опухолевых клетках секреторной карциномы молочной железы с наличием транслокации NTRK** (20-ти кратное увеличение)



Экспрессия белка в опухолевых клетках колоректального рака с наличием транслокации NTRK** (20-ти кратное увеличение)

*Статус слияния гена не был определен.

**Статус слияния гена определялся методом секвенирования нового поколения на основе теста, разработанного независимой лабораторией с использованием теста OncoPrintTM Focus²²⁻²⁵.

Тест VENTANA pan-TRK (EPR17341)

Эпитоп, с которым связывается антитело, используемое в тесте VENTANA pan-TRK (EPR17341), закодирован в области домена тирозинкиназы в пределах трёх основных кодирующих областей генов рецептора нейротрофной тирозинкиназы (NTRK) 1, 2 и 3 типов²¹.

Эпитоп также присутствует во всех трёх типах белка TRK, А, В и С.

С помощью данного теста определяется экспрессия как химерного белка TRK, так и белка TRK дикого типа²¹.

ИГХ pan-TRK тест — скрининговый, высокочувствительный²² и доступный¹⁹ метод для отбора пациентов с целью дальнейшего подтверждения *NTRK* транслокаций молекулярными методами для назначения таргетной терапии²².

Тест VENTANA pan-TRK (EPR17341)	Каталожный номер 790-7026	Код заказа 08494665001	Количество 50 тестов
Система детекции OptiViewDAB IHC Detection Kit^b	Каталожный номер 760-700	Код заказа 06396500001	Количество 250 тестов

Таблица 1.

Рекомендованный протокол окрашивания реагентом VENTANA pan-TRK (EPR17341) с применением OptiView DAB IHC Detection Kit на приборах BenchMark IHC/ISH²¹.

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

Таблица 2.

Критерии оценки интенсивности окрашивания VENTANA pan-TRK (EPR17341)²¹.

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

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

Список литературы

1. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. *Cancer Discov* 2015;5:25–34.
2. Lange AM, Lo HW. *Cancers (Basel)* 2018;10.
3. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. *ESMO Open* 2016;1:e000023.
4. Stransky N, et al. *Nat Commun* 2014;5:4846
5. Cocco, et al. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2018;15:731–47
6. Greco A, Mariani C, et al. The DNA rearrangement that generates the TRK-T3 oncogene involves a novel gene on chromosome 3 whose product has potential coiled-coil domain. *Mol Cell Bio*. 1995;15(11):6118-6127.
7. Brzezianska E, Karbownik M, et al. Molecular analysis of the RET and NTRK1 gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma in the Polish population. *Mutat Res*. 2006;599(1-2):26-35.
8. De Braud FG, Pilla L, et al. Phase 1 open label, dose escalation study of RXDX101, an oral pan-trk, ROS1, and ALK inhibitor, in patients with advanced solid tumors with relevant molecular alterations. 2014 ASCO Annual Meeting: Abstract 2502.
9. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, et al. Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets. 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 2014, San Diego, California, AACR.
10. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer*. 2014;120(6):799-807.
11. Ross JS, Wang K, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235-242.
12. Vaishnavi A, Capelletti M, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nature Medicine*. 2013;19(11):1469-1472.
13. Argani PM, Fritsch SS, et al. Detection of the ETV6-NTRK3 chimeric RNA of infantile fibrosarcoma/cellular congenital mesoblastic nephroma in paraffin-embedded tissue: application to challenging pediatric renal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2000;13(1):29-36.
14. Bishop JA, Yonescu R, et al. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol*. 2013;44(10):1982-1988.
15. Bourgeois JM, Knezevich SR, et al. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):937-946.
16. Rubin BP, Chen CJ, et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol*. 1998;153(5):1451-1458.
17. Tognon C, Knezevich SR, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell*. 2002;2:367-376.
18. Reis-Filho JS. Detecting MSI and TRK fusion using NGS: ESMO recommendations (2018). Presented at ESMO Congress 2018. NTRK Testing Guidance (adjusted from ESMO proposal)
19. Научная резолюция по итогам Консультационного совета «Оптимизация алгоритма NTRK диагностики» 30 января 2021, г., Москва. URL: <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2021/09/14-1/>
20. Conde, Esther. "Pan-TRK Immunohistochemistry An Example-Based Practical Approach to Efficiently Identify Patients With NTRK Fusion Cancer." *Arch Pathol Lab Med*, 2020.
21. Инструкция по применению на медицинское изделие Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark.
22. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1547-1551
23. Passinen-Sohns A, Koelzer VH, Frank A, et al. Single-Center Experience with a Targeted Next Generation Sequencing Assay for Assessment of Relevant Somatic Alterations in Solid Tumors. *Neoplasia*. 2017;19(3):196-206.
24. OncoPrint™ Focus Assay, Part I: Library Preparation USER GUIDE. Document number: MAN0015819.B.0.
25. OncoPrint™ Focus Assay Part II: Plan a Run, Template Preparation, and Sequencing USER GUIDE. Document number: MAN0015820.A.0.
26. Velizheva NP, Rechsteiner MP, Valtcheva N, et al. Targeted next-generation-sequencing for reliable detection of targetable rearrangements in lung adenocarcinoma — a single center retrospective study. *Path research and prac*. 2018;214:572-578.



Регистрационные удостоверения

- a) Реагент VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) для диагностики in vitro на иммуноштейнерах автоматических серии BenchMark, № РЗН 2021/14900 от 27.07.2021
- b) OptiView DAB IHC Detection Kit, № ФСЗ 2012/12679 от 17.08.2012
- c) Иммуногистостейнер автоматический Benchmark GX, № ФСЗ 2011/08976 от 27.01.2017
- d) Иммуногистостейнер автоматический Benchmark XT, № ФСЗ 2009/05251 от 28.01.2016
- e) Иммуноштейнер автоматический Ventana BenchMark Ultra, № ФСЗ 2009/05250 от 28.01.2016

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
VENTANA, OPTIVIEW и логотип VENTANA являются товарными знаками Рош. Все другие товарные знаки являются собственностью соответствующих правообладателей.
© ООО «Рош Диагностика Рус» 2021

ООО «Рош Диагностика Рус»
115114, Россия, Москва,
ул. Летниковская, д. 2, стр. 2
Тел.: +7 (495) 229-69-99
diagnostics.roche.com

MC-RU-00688



***Doing now what patients
need next***