受理号：JSZ2400022

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：MLH1（M1）抗体试剂（免疫组织化学法）

产品英文（原文）名称：VENTANA anti-MLH1 (M1) Mouse Monoclonal Primary Antibody

产品管理类别： 第三类

申请人名称 ： 文塔纳医疗系统公司

Ventana Medical Systems, Inc.

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目　录

基本信息.....3
一、申请人名称.....3
二、申请人住所.....3
三、生产地址.....3
技术审评概述.....4
一、产品概述.....4
二、临床前研究概述 5
三、临床评价概述.....12
四、产品受益风险判定.....15
综合评价意见.....17

基本信息

一、申请人名称

文塔纳医疗系统公司 Ventana Medical Systems, Inc.

二、申请人住所

1910E. Innovation Park Drive Tucson, Arizona, 85755 USA

三、生产地址

1910E. Innovation Park Drive Tucson, Arizona, 85755 USA

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品主要组成成分

1 支 5mL 的 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体分配器含有约 5μg 的鼠单克隆抗体(IgG2a)。抗体在含有 0.3%载体蛋白的 TBS 缓冲液中稀释。特异性抗体浓度约为 1μg/mL。（具体内容详见产品说明书）

（二）产品预期用途

本产品用于体外定性检测经福尔马林固定、石蜡包埋（FFPE）的实体瘤组织切片中的 MLH1 蛋白。MLH1（M1）抗体试剂（免疫组织化学法）需与 MSH2（G219-1129）抗体试剂（免疫组织化学法）、PMS2（A16-4）抗体试剂（免疫组织化学法）以及 MSH6（SP93）抗体试剂（免疫组织化学法）一起使用，预期作为辅助识别适合帕博利珠单抗注射液（可瑞达/Keytruda）治疗的实体瘤患者的伴随诊断。

（三）产品包装规格

50 测试/盒。

（四）产品检验原理

VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体是一种针对带有 GST 标签

的全长重组 MLH1 蛋白产生的小鼠单克隆抗体。VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体与 FFPE 组织切片中的 MLH1 蛋白结合。可以使用一种半抗原化的二抗及随后使用一种多聚体抗半抗原-HRP 偶联物（DAB 染色液，OptiView DAB IHC Detection Kit，）对该抗体进行定位。然后，通过沉淀酶反应产物使特异性抗体-酶复合物可见。每个步骤都以精确的时间和温度孵育。每一步孵育结束时，BenchMark ULTRA 或 BenchMark ULTRA PLUS 仪器都会冲洗切片，以停止反应并去除未结合物质，这是因为未结合物质会阻碍后续步骤中所需的反应。此外，反应中还应用了缓冲液（ULTRA LCS（Predilute））将样本玻片中液体试剂的蒸发降至最低。

除了采用 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体染色外，还应使用鼠单克隆阴性试剂（鼠单克隆阴性质控抗体）对第二张玻片进行染色。阴性试剂质控用于评估背景染色。

二、临床前研究概述

（一）主要原材料

1.主要原材料的选择

本产品的主要原材料为抗 MLH1 小鼠单克隆抗体，该抗体为重组抗体，由外购获得，申请人选择有资质的供应商，并结合原材料特性，通过功能性实验，确定了原材料的质量要求，

并检验合格。

2.质控设置情况

该产品明确了检测过程中的质量控制程序，推荐了内部阳性质控、阳性组织质控和配套使用的阴性试剂质控品，具体见说明书【检测方法】部分。

（二）生产工艺及反应体系研究

申请人对工艺的研究包括工艺运行和工艺性能两方面。通过工艺运行研究，确定合适的混合时间，并在此基础上进行工艺性能研究，结果符合接受标准。

以前期研究结果为建立依据，申请人对各个染色条件进行了优化，最终在 Benchmark ULTRA 平台上确定了最佳的反应体系。

（三）分析性能评估

本产品的分析性能包括免疫反应性、灵敏度和特异性、准确度和精密度研究。

1. 免疫反应性研究

申请人对正常人体组织进行免疫反应性研究，并对着色位置及特点进行记录，每种组织类型均不少于 3 例。在检测的组织类型中并没有观察到超出预期的结果，结果总结见下表:

表 1 正常组织免疫反应检测结果

组织	阳性病例数量/总体病例数量	组织	阳性病例数量/总体病例数量
肾上腺	3/3	肺	4/4
膀胱	3/3	淋巴结	3/3
骨髓	3/3	间皮	4/4
卵巢	5/5	胰腺	3/3
乳腺	3/3	甲状旁腺	3/3
小脑	3/3	周围神经	5/5
大脑	3/3	前列腺	3/3
宫颈	3/3	骨骼肌	3/3
结肠	3/3	皮肤	3/3
子宫内膜	3/3	脾	3/3
食道	3/3	胃	3/3
心脏	3/3	睾丸	3/3
垂体	3/3	胸腺	3/3
肠	3/3	甲状腺	4/4
肾脏	3/3	舌/唾液腺	3/3
肝脏	3/3	扁桃体	3/3

注：错配修复蛋白（如 MLH1）存在于所有活跃的增殖细胞中。对于所有组织，在正常质控细胞（淋巴细胞、成纤维细胞和上皮细胞）呈阳性染色的情况下，确定组织特异性成分的阳性/阴性染色结果。

申请人对 41 种相关良性、恶性病变组织（非正常组织）进行免疫反应性研究，并对着色位置及染色特点进行记录。在检测的肿瘤类型中没有观察到超出预期的结果，结果总结见下表：

表 2 非正常组织免疫反应性检测结果

病理组织	阳性病例数量/总体病例数量
胶质母细胞瘤（大脑）	1/1
脑膜瘤（大脑）	1/1
室管膜瘤（大脑）	1/1
少突胶质细胞瘤（大脑）	1/1
浆液性腺癌（卵巢）	1/1
腺癌（卵巢）	1/1
胰腺神经内分泌肿瘤（胰腺）	1/1
精原细胞瘤（睾丸）	2/2
髓样癌（甲状腺）	1/1
乳头状癌（甲状腺）	1/1
导管原位癌（乳腺）	1/1
微浸润性导管癌（乳腺）	1/1
浸润性导管癌（乳腺）	1/1
小细胞癌（肺）	1/1
鳞状细胞癌（肺）	1/1
神经内分泌癌（食道）	1/1
腺癌（食道）	1/1
印戒癌（胃）	1/1
腺癌（小肠）	1/1
间质肉瘤（小肠）	1/1
胃肠道间质瘤（腹膜）	1/1
腺癌（结肠）	1/1
腺癌（直肠）	1/1

病理组织	阳性病例数量/总体病例数量
胃肠道间质瘤（GIST）（直肠）	1/1
肝母细胞瘤（肝脏）	1/1
透明细胞癌（肾脏）	1/1
腺癌（前列腺）	2/2
平滑肌瘤（子宫）	1/1
腺癌（子宫）	1/1
鳞状细胞癌（宫颈）	2/2
胚胎性横纹肌肉瘤（横纹肌）	1/1
鳞状细胞癌（皮肤）	1/1
神经纤维瘤（腰椎）	1/1
神经母细胞瘤（腹膜后）	1/1
间皮瘤（腹膜）	1/1
B 细胞淋巴瘤；NOS（淋巴结）	3/3
霍奇金淋巴瘤（淋巴结）	1/1
平滑肌肉瘤（膀胱）	1/1
骨肉瘤	1/1
梭形细胞横纹肌肉瘤（腹膜）	1/1
平滑肌肉瘤（平滑肌）	1/1

注：错配修复蛋白（如 MLH1）存在于所有活跃的增殖细胞中。对于所有组织，在正常质控细胞（淋巴细胞、成纤维细胞和上皮细胞）呈阳性染色的情况下，确定肿瘤细胞的阳性/阴性染色结果。

2.灵敏度

采用不同器官系统的实体瘤人群的组织样本中dMMR的发生率来评估分析灵敏度。泛肿瘤组织样本中 MMR 缺陷型的总体发生率及单标志物发生率均小于6%，MLH1 缺失病例的总体患病率百分比为 2.55%发生率。

3. 分析特异性

通过免疫印迹分析，对该产品的特异性进行了评估，证明抗体能够特异性检测预测分子量的蛋白质。在 MLH1 野生型细胞系中显示了预期分子量（~84kDa）条带。在 MLH1 敲除细胞系中没有观察到预期条带。该结果显示了申报产品的特异性。

对该产品进行了肽抑制的研究。研究表明，该产品的结合表位包含在 MLH1 的肽序列中，申报产品可以特异性结合目标表位。

4. 准确性研究

进行了与基于PCR方法的MSI检测试剂的实体瘤的比对研究，在 135 例实体瘤样本中，总体符合率为 98.5%（95% CI: 94.8%，99.6%），阳性符合率为 98.5%（95% CI: 91.8%，99.7%），阴性符合率为 98.6%（95% CI: 92.3%，99.7%）。所有符合率均在 90%以上，并且 95% CI 下限也均在 90%以上。

进行了与其他相同方法学抗体试剂的方法学比对研究。在1335 例实体瘤样本中，对于 MLH1，阳性一致率为 97.55%（95%

CI: 93.86%，99.04%），阴性一致率为 99.91%（95% CI: 99.52%，99.89%），总体一致率为总符合率为 99.63%（95%CI: 99.13%，99.84%）。

5. 精密度

申请人在适用仪器上进行了实验室内精密度研究，包括批间，批内/运行内、日内、日间研究；阅片一致性研究，包括不同阅片员之间、同一阅片者不同阅片时间研究；外部重复性研究，包括不同实验室之间、不同阅片员间以及不同染色日间精密度研究，该研究在 3 个不同的实验室完成。上述研究结果表明该试剂检测精密度良好。

（四）阳性判断值或参考区间研究

通过药物临床试验确定该产品的阳性判断值。有效性结果显示，在既往标准治疗失败的 MSI-H/dMMR 肿瘤患者中，帕博利珠单抗治疗在 ORR 及持续缓解方面均具有临床意义的获益。VENTANA MMR RxDx Panel 适用于鉴别可接受帕博利珠单抗治疗的中国患者。VENTANA MMR RxDx Panel 能够有效筛选适合接受帕博利珠单抗治疗的 dMMR 型实体瘤患者。

该产品需与 MSH2（G219-1129）抗体试剂（免疫组织化学法）、PMS2（A16-4）抗体试剂（免疫组织化学法）以及 MSH6（SP93）抗体试剂（免疫组织化学法）一起使用，联合判读，

确定患者的 MMR 状态，即:

完整型	缺陷型
检测组合中所有 4 个标志物（MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6）均表现出完整的蛋白表达	检测组合中至少 1 个标志物（MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6）表现出蛋白表达缺失

（五）稳定性研究

申请人对申报产品的实时稳定性、使用稳定性和运输稳定性进行了系统的研究，确定了在各种条件下试剂的有效保存时间，同时也对样本稳定性进行了研究。

实时稳定性:使用三批 2℃～8℃保存的试剂盒，分别在第 0 天、第 6 个月、第 14 个月、第 20 个月和第 26 个月对结肠癌和直肠癌（CRC）组织进行染色，结果符合接受标准。因此确定申报产品在 2～8℃条件下保存，有效期 24 个月。

此外，样本稳定性和试剂运输及使用稳定性研究结果支持说明书声称。

三、临床评价概述

申请人在辽宁省肿瘤医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、中山大学肿瘤防治中心、浙江大学医学院附属第二医院共 5 家临床机构完成了临床试验，同时通过桥接试验以及同步开发的方式完成了伴随诊断意义的研究。本次临床试验分为如下三部分:

第一部分：采用试验体外诊断试剂与对比试剂进行比较研究，评价试验体外诊断试剂的临床检测性能。

对比试剂选择已上市、具有良好可比性的 MLH1 抗体试剂（免疫组织化学）。临床试验共入组 1618 例实体瘤患者，样本类型为 FFPE 样本。其中，结直肠癌 402 例，胃癌 369 例，子宫内膜癌 413 例，其他实体瘤 434 例。试验结果显示，MLH1 判读结果的阳性符合率为 98.46%（95%CI：96.10%，99.40%），阴性符合率为 99.78%（95%CI：99.35%，99.92%）;

联合其他 3 个标志物（MSH6、PMS2、MSH2）共同判读 MMR 蛋白状态，判读结果的阳性符合率为 99.81%（95%CI: 98.95%，99.97%），阴性符合率 99.72%（95%CI：99.19%，99.91%）。

第二部分：与其他 3 个标志物（MSH6、PMS2、MSH2）联合，通过桥接研究，评价 4 项标志物联合检测对于帕博利珠单抗的伴随诊断性能。

首先采用本产品与关键药物临床试验 CTA 进行一致性研究，共入组 943 例样本，阳性样本 277 例，阴性样本 666 例，其中包括药物关键临床试验样本、肿瘤库样本等。样本类型为 FFPE 样本。结果显示：试验体外诊断试剂与 CTA 的阳性符合率为 72.2%（95%CI：66.7%，77.1%），阴性符合率为

98.5%(95%CI：97.3%，99.2%)。

此外，纳入关键药物临床试验样本进行桥接试验，本次桥接纳入病例 203 例，试验体外诊断试剂检测阳性为 134 例。对于药物临床试验中的主要评价指标，上述 134 个样本来源病例的客观缓解率（ORR）为 40.3%(95%CI：31.9%，49.1%)，与药物临床试验结果基本一致；对于药物临床试验中的次要评价指标也进行了充分评价，结果显示，上述 134 个病例的次要评价指标的结果也与药物临床试验中结果基本一致；同时，针对脱落样本进行了敏感性和插补分析。

第三部分：与其他 3 个标志物（MSH6、PMS2、MSH2）联合，采用与抗肿瘤药物同步开发的方式，评价 4 项标志物联合检测对于帕博利珠单抗的伴随诊断性能。

申请人提供了 KEYNOTE-158 L 队列的药物临床研究资料。该临床试验是一项多中心、开放性关键性 II 期研究，评估该药物在中国既往一线治疗失败局部晚期或转移性 dMMR/MSI-H 型实体瘤患者中的有效性和安全性。在这项临床试验中，共 30 例 dMMR/MSI-H 型实体瘤患者纳入了有效性统计分析，其中 21 例采用 4 项标志物联合检测为 dMMR 患者。多中心临床试验结果显示：ORR 为 66.7%（95%CI：47.2%，82.7%）。

综上所述，临床试验结果显示该产品临床性能满足临床要

求。

四、产品受益风险判定

经综合评价，本产品的受益和风险总结如下:

通过性能验证以及临床试验证明了本产品的分析性能及临床性能，可支持其在临床研究中的预期用途，保证其有效和安全使用。MLH1（M1）抗体试剂（免疫组织化学法）的预期收益是与 MSH2（G219-1129）抗体试剂（免疫组织化学法）、PMS2（A16-4）抗体试剂（免疫组织化学法）以及 MSH6（SP93）抗体试剂（免疫组织化学法）一起使用，预期作为辅助识别适合 KEYTRUDA（帕博利珠单抗）治疗的实体瘤患者的伴随诊断。

当按照其规定的预期用途使用时，器械将实现其预期临床受益。产品受益超过其剩余风险。风险管理计划已得到适当实施，并制定了获取生产和生产后信息的方法。

为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，在说明书中提示以下信息:

1. 本产品用于体外定性检测经福尔马林固定、石蜡包埋（FFPE）的实体瘤组织切片中的 MLH1 蛋白。MLH1（M1）抗体试剂（免疫组织化学法）需与 MSH2（G219-1129）抗体试剂（免疫组织化学法）、PMS2（A16-4）抗体试剂（免疫组织化学法）以及 MSH6（SP93）抗体试剂（免疫组织化学法）一起使

用，预期作为辅助识别适合 KEYTRUDA（帕博利珠单抗）治疗的实体瘤患者的伴随诊断。VENTANA MMR RxDx Panel 的结果应由有资质的病理学家结合组织学检查、相关临床信息以及适当的质控进行解释。本抗体预期供体外诊断（IVD）使用。

2. 警示及注意事项如下：

Ventana Medical Systems, Inc.提供最佳稀释度的抗体和试剂，以便按照提供的说明使用。偏离染色方案中列出的推荐抗原修复（细胞前处理）条件可能造成检测结果无效。应当使用适当的质控品并记录在案。

VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体仅获准在 BenchMark ULTRA 和 BenchMark ULTRA PLUS 仪器上与 OptiView DAB IHC Detection Kit 联合使用，未获准与任何其他检测方法或自动化染色仪器联合使用。

在说明书中强调了可能难以判读的染色情况的结果解读。

综合评价意见

依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 48 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2025 年 12 月 8 日

附件：产品说明书

MLH1 (M1)抗体试剂（免疫组织化学法）

【产品名称】

通用名称：MLH1（M1）抗体试剂（免疫组织化学法）

英文名称：VENTANA anti-MLH1 (M1) Mouse Monoclonal Primary Antibody

【包装规格】

50 测试/盒。

【预期用途】

本产品用于体外定性检测经福尔马林固定、石蜡包埋（FFPE）的实体瘤组织切片中的MLH1蛋白。MLH1（M1）抗体试剂（免疫组织化学法）需与MSH2（G219-1129）抗体试剂（免疫组织化学法）、PMS2（A16-4）抗体试剂(免疫组织化学法)以及MSH6(SP93)抗体试剂（免疫组织化学法）一起使用，预期作为辅助识别适合帕博利珠单抗注射液（可瑞达/Keytruda）治疗的实体瘤患者的伴随诊断。

VENTANA MMR RxDx Panel是一种定性免疫组织化学检测试剂，预期用于通过光学显微镜评估福尔马林固定、石蜡包埋（FFPE）组织样本中的错配修复（MMR）蛋白（MLH1、PMS2、MSH2和MSH6）。该检测在BenchMark ULTRA和BenchMark ULTRA PLUS仪器上进行，对于MLH1,MSH2和MSH6，需与DAB染色液（OptiView DAB IHC Detection Kit）配合使用。对于PMS2，需与DAB染色液（OptiView DAB IHC Detection Kit）联合DAB染色增强液（OptiView Amplification Kit）配合使用。

VENTANA MMR RxDx Panel包括MLH1 (M1)抗体试剂（免疫组织化学法）、PMS2 (A16-4)抗体试剂（免疫组织化学法）、MSH2 (G219-1129)抗体试剂（免疫组织化学法）以及MSH6 (SP93)抗体试剂（免疫组织化学法）。

VENTANA MMR RxDx Panel预期用于识别适合表1所列药物适应症治疗的患者。

表1. VENTANA MMR RxDx Panel伴随诊断适应症。

适应症	治疗	MMR状态
实体瘤	KEYTRUDA（帕博利珠单抗）	MMR缺陷型（dMMR）

VENTANA MMR RxDx Panel的结果应由有资质的病理学家结合组织学检查、相关临床信息以及适当的质控进行解释。

本抗体预期用于体外诊断（IVD）。

概要和说明

MLH1 (M1)抗体试剂（免疫组织化学法）（VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体）是一种针对带有谷胱甘肽-S-转移酶（GST）标签的全长重组MLH1蛋白产生的小鼠单克隆抗体。VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体识别MLH1，MLH1是几种临床上重要的DNA MMR蛋白之一。[1,2] VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体是VENTANA MMR RxDx Panel检测组合的一部分，该检测组合是一种免疫组织化学（IHC）检测系统，可用于识别4种MMR蛋白中任何一种MMR蛋白表达缺失的肿瘤，这些MMR蛋白通常在增殖的正常和恶性细胞中普遍表达，这4种MMR蛋白包括：MLH1、PMS2、MSH2和MSH6。[3] 这类肿瘤被视为MMR缺陷型（dMMR）肿瘤。

MMR是一种保守的分子机制，其功能是纠正DNA复制过程中自发产生的错误的碱基置换。[4] 基于聚合酶链反应（PCR）的方法表明，MMR失败通常会导致微卫星不稳定性（MSI），在这种情况下会导致短的、串联核苷酸重复序列插入DNA中。[5-7] 当重复序列数量等于或大于所检查的微卫星位点的30%时，MSI可以进一步表征为微卫星高度不稳定性（MSI-H）。MMR机制中的缺陷归因于MMR蛋白（最常见的是MLH1、PMS2、MSH2和MSH6）突变。

与MSH2和MSH6蛋白一样，MLH1和PMS2蛋白通常在一个异二聚体复合物中共同发挥作用。当MMR功能正常时，MSH6/MSH2异二聚体会与错配的DNA结合。这种结合引起构象变化，使MLH1/PMS2异二聚体与结合了DNA的MSH6/MSH2复合物结合，因而使受影响的DNA被切除修复。[7,8] 由于复制错误，这些蛋白质的突变或缺陷会导致频繁的MSI和体细胞突变。MMR IHC检测

可用于鉴定 MMR 变异的肿瘤。[9]

临床意义

实体瘤（包括子宫内膜癌）

癌症是美国（US）和全世界的第二大死亡原因。[10,16] 预计 2020 年美国将新增约 180 万例癌症病例。[10] 在全世界范围内，预计 2018 年将诊断出 1700 万例新病例。[11] 在这些病例中，绝大多数是实体瘤，其中约 14%已被证明有 MMR 蛋白表达缺陷。[12]MSI-H/dMMR 在实体瘤中的表达率会因肿瘤适应症和疾病分期而异。[12] MMR 缺陷发生率最高的肿瘤类型包括结直肠癌和子宫内膜癌。尤其是结肠癌和直肠癌（CRC）仍然是男性和女性癌症中发病率第三高的癌症（皮肤癌除外），其中很大一部分是由于 MMR 机制的功能缺陷导致的。由于 MMR 缺陷，MMR 蛋白无法修复 DNA 复制错误，导致 CRC 肿瘤表现出 MSI。[13,14]

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性疾病，是北美女性中第四常见的癌症。[15,16] 该疾病是世界上癌症相关死亡的主要原因之一。[17] 子宫内膜癌（EC）常被发现具有多种遗传变异，包括 MSI。[15] 据报道，20-40%的子宫内膜癌中存在 MSI-H 和 dMMR。[18,19,20] 虽然 EC 治疗取决于疾病分级、组织学特征和疾病分期，但对 EC 肿瘤 MMR 状态的评估有助于判断预后和指导治疗。[21]

PD-1/PD-L1 检查点抑制和 DNA 错配修复（MMR）

新型免疫疗法，特别是那些涉及程序性死亡蛋白 1（PD-1）或程序性死亡配体 1（PD-L1）蛋白的细胞通路修饰的免疫疗法，正在改变临床医生的治疗策略。PD-1 是在 T 细胞活化后，在 T 细胞上表达的一种抑制性受体，在诸如慢性感染或癌症等慢性刺激状态下持续存在。[22] 在免疫细胞和恶性细胞内观察到了 PD-L1 表达，据报告，肿瘤细胞上 PD-L1 的异常表达可阻碍抗肿瘤免疫，导致免疫逃逸。[22,23] 因此，阻断 PD-L1/PD-1 通路是一种有的重振肿瘤特异性 T 细胞免疫的策略。多项研究表明，MMR 缺陷与 PD-1 或 PD-L1 的高度表达有关，可能的原因是复制错误导致肿瘤突变负荷改变，继而引起新抗原表达的增加。[15,24] 因此，MMR 蛋白可用作 PD-1 靶向治疗的预测性生物标志物；具体而言，一种或多种 MMR 蛋白表达缺失预示着这种疗法的有效性可能会增加。[25,26,27] PD-1 抑制剂可能对 MMR 缺陷和/或 MSI-H 出现频率高的癌症有治疗益处。[25,27] 因此，对于考虑接受 PD-1 靶向治疗的实体瘤（包括子宫内膜癌）患者，伴随诊断检测将使其获益，该检测可确定这些患者是否符合接受 PD-1 或 PD-L1 检查点抑制治疗的条件。

在同源小鼠肿瘤模型中，仑伐替尼减少了肿瘤相关巨噬细胞，增加了活化的细胞毒性 T 细胞，并且与任一单独治疗相比，仑伐替尼与抗 PD-1 单克隆抗体联用显示出更大的抗肿瘤活性。[28,29]

任何 MMR 蛋白（包括 MLH1、PMS2、MSH2 或 MSH6）表达缺失都会导致 MMR 缺陷。作为 VENTANA MMR RxDx Panel 的一部分，VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体将肿瘤分类为 MMR 蛋白表达完整型或缺失型，以辅助确定肿瘤的 MMR IHC 状态。经 VENTANA MMR RxDx Panel 检测，肿瘤中四种 MMR 蛋白标志物均存在染色表明该病例是 MMR 完整型（pMMR）。经 VENTANA MMR RxDx Panel 检测，若任何一种 MMR 蛋白标志物不存在染色则表明该病例是 MMR 缺陷型（dMMR）。

【检测原理】

VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体是一种针对带有GST标签的全长重组MLH1蛋白产生的小鼠单克隆抗体。VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体与FFPE组织切片中的MLH1蛋白结合。可以使用一种半抗原化的二抗及随后使用一种多聚体抗半抗原-HRP偶联物（DAB染色液，OptiView DAB IHC Detection Kit，）对该抗体进行定位。然后，通过沉淀酶反应产物使特异性抗体-酶复合物可见。每个步骤都以精确的时间和温度孵育。每一步孵育结束时，BenchMark ULTRA 或 BenchMark ULTRA PLUS仪器都会冲洗切片，以停止反应并去除未结合物质，这是因为未结合物质会阻碍后续步骤中所需的反应。此外，反应中还应用了缓冲液（ULTRA LCS（Predilute））将样本玻片中液体试剂的蒸发降至最低。

除了采用VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体染色外，还应使用鼠单克隆阴性试剂（鼠单克隆阴性质控抗体）对第二张玻片进行染色。阴性试剂质控用于评估背景染色。

【主要组成成分】

VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体含有足够供50次检测用的试剂。

1支5mL的VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体分配器含有约5μg的小鼠单克隆抗体（IgG2a）。

抗体在含有0.3%载体蛋白的TBS缓冲液中稀释。

特异性抗体浓度约为1 μg/mL。本产品尚未观察到已知的非特异性抗体反应性。

VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体是一种从细胞培养上清液中获得的小鼠单克隆抗体。

有关用于特定适应症时MMR Panel染色解读的详细说明，请参见相应的判读指南：

- 实体瘤适应症的VENTANA MMR RxDx Panel判读指南

有关检验原理、材料和方法、分析用样本采集和制备、质控程序、故障排除、检验结果的解释和检验方法的局限性的详细描述，请参阅相应的VENTANA染色液说明书。

需要但未提供的材料

1. 鼠单克隆阴性质控抗体（Negative Control (Monoclonal), 货号05266670001，国械注进20243400049）
2. 显微镜载玻片，带正电荷
3. 条形码标签（适用于待检测的阴性试剂质控品和一抗）
4. 二甲苯（组织学级）
5. 乙醇或试剂酒精（组织学级）
   - 100 %溶液：未稀释的乙醇或试剂酒精
   - 95 %溶液：将95份乙醇或试剂酒精与5份去离子水混合
   - 80 %溶液：将80份乙醇或试剂酒精与20份去离子水混合
6. 去离子水或蒸馏水
7. DAB染色液（OptiView DAB IHC Detection Kit, 货号06396500001，国械备20151018）
8. 清洗液（EZ Prep Concentrate（10X），货号05279771001，国械备20151560号）
9. 清洗液（Reaction Buffer Concentrate（10X），货号05353955001，国械备20160944号）
10. 缓冲液（ULTRA LCS（Predilute），货号05424534001，国械备20151711号）
11. 免疫组化抗原修复缓冲液（ULTRA Cell Conditioning Solution（ULTRA CC1），货号05424569001，国械备20151060）
12. 苏木素染色液（Hematoxylin II 货号05277965001，国械备20150245）
13. 返蓝染色液（Bluing Reagent, 货号05266769001，国械备20150244）
14. 永久性封固剂（Permount Fisher货号SP15-500或等同试剂）
15. 盖玻片（足以覆盖组织，例如VWR货号48393-060）
16. 全自动盖片仪（例如Tissue-Tek SCA全自动盖片仪）
17. 光学显微镜
18. 吸水抹布

【储存条件及有效期】

实时稳定性：2~8℃保存，有效期24个月。

开瓶稳定性：2~8℃保存，有效期24个月。

机载稳定性：8天（基于30℃稳定性数据）

生产日期和失效日期：见标签。

收到后如果不使用，储存于2~8 ℃。切勿冷冻。

为确保试剂输送的准确性和抗体的稳定性，每次使用后请盖紧分配器盖，并立即将分配器直立放入冰箱中。

每一支抗体分配器均标注有效期。如果正确储存，试剂可在标签指示的有效期结束前保持稳定。切勿使用过期试剂。

【适用仪器】

全自动免疫组化染色系统 BenchMark ULTRA

全自动免疫组化独立控温单独滴染染色机 BenchMark ULTRA PLUS

【样本要求】

当与VENTANA染色液和BenchMark ULTRA或BenchMark ULTRA PLUS仪器联合使用时，该抗体适用于经过常规处理的FFPE组织。组织应在切除后立即固定，以便使用VENTANA MMR抗体进行染色。已证明固定启动时间延迟6小时以上会对组织的染色强度产生不利影响。推荐使用10%的福尔马林中性缓冲液（NBF）对组织固定至少

6 小时，最多 72 小时。
固定时间少于6小时和多于72小时可能会导致 MLH1 染色损失。所用 NBF 量应为组织量的 15 至 20 倍。24 小时内固定剂不会渗透实体组织的 2 至 3 mm 以上或多孔组织的 5 mm 以上。固定温度可以是室温（15-25 ℃）。[30, 31]
锌福尔马林、Z-5、95%乙醇、乙醇-福尔马林-乙酸（AFA）和 PREFER 等固定剂的染色效果较弱或不稳定；不建议在本检测中使用。未按规定进行样本制备的用户须承担解读患者染色结果的责任。
切片应切成 4 μm 厚度，并封固于带正电荷的玻片上。尚未验证其他厚度。玻片应当立即染色，因为组织切片的抗原性会随时间消退，组织切片从 FFPE 组织块切除 45 天后抗原性会受损。如需更多信息，请向 Roche 代表索取“推荐的玻片储存和处理方法”副本。
在 5±3℃或室温（15-25℃）条件下，切片稳定性为 45 天。
建议阳性和阴性质控品与检测样本同时检测。

【检验方法】
VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体与DAB染色液（OptiView DAB IHC Detection Kit）和辅助试剂在BenchMark ULTRA和BenchMark ULTRA PLUS仪器上配合使用。VENTANA MMR RxDx Panel的推荐染色方案参见表2。该抗体已针对特定孵育时间进行了优化，然而，用户必须验证使用该试剂获得的结果。若不符合表2中推荐的染色方案中抗原修复（细胞前处理）和抗体孵育的时间和温度，则可能导致染色欠佳和MMR结果错误。强烈建议不要偏离表2中推荐的染色方案。应当使用适当的质控品并记录在案。偏离所列染色方案的用户必须承担对患者结果解释的责任。
可遵照仪器操作手册中的规程来显示、打印和编辑该全自动过程中的参数。有关IHC染色程序更为详细的信息可参考相应的VENTANA染色液说明书。
表 2. 在 BenchMark ULTRA 和 BenchMark ULTRA PLUS仪器上进行VENTANA MMR RxDx Panel检测时 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体和鼠单克隆阴性质控抗体与DAB染色液（OptiView DAB IHC Detection Kit）联合使用的推荐染色程序和方案。

染色程序：U MMR Panel	
方案步骤	**参数输入**
抗体（一抗）	选择MLH1（M1）抗体试剂 或 选择阴性质控品
脱蜡	已选定 72℃ 12分钟
细胞前处理（抗原暴露）	CC1， 100℃ 64分钟
一抗前过氧化物酶抑制剂	已选定 36℃ 4分钟
抗体（一抗）	36℃ 24分钟
OptiView HQ Linker	36℃ 8分钟
OptiView HRP Multimer	36℃ 8分钟
复染	苏木素染色液（Hematoxylin II）， 36℃ 4分钟
后复染	返蓝染色液， 36℃ 4分钟

注意：与推荐检测程序的任何偏离都可能导致结果无效。必须采用适当的质控措施并进行记录。偏离推荐检测程序的用户必须承担对患者结果解释的责任。
由于组织固定和处理方法以及一般实验室仪器和环境条件的不同，可能需要根据不同样本和病理学家的偏好增加或减少抗体孵育时间和抗原修复时间。有关组织固定变化的更多信息，请参阅“免疫组织化学原理和进展”。[31]
如果内部阳性质控无法显示适当染色，则该检测样本的结果应视为无效。

质量控制程序
内部阳性质控
紧邻肿瘤的正常组织成分（例如淋巴细胞、成纤维细胞或正常上皮细胞）将用作内部阳性质控。这些细胞中明确的核染色可验证染色运行。如果内部阳性质控无法显示适当染色，则该检测样本的结果应视为无效。
阳性组织质控
每次染色操作都必须进行阳性组织质控。最佳实验室操作规范是将阳性对照切片与患者组织切片放在同一张玻片上。这有助于识别

将抗体或其他关键试剂应用于患者样本检测的任何故障。弱阳性染色的组织较适合用于最佳质量控制。阳性染色组织成分用于确认抗体已染色且仪器功能正常。该组织可能同时含有阳性和阴性染色的细胞或组织成分，可同时作为阳性和阴性质控组织。质控组织应当为新鲜的解剖、活检或者手术样本，其按照与检测切片相同的方法尽快完成制备或者固定。此类组织可用于监测从组织制备到染色的所有步骤。使用与测试样本固定或处理方式不同的组织切片进行染色，可以作为除固定和组织处理步骤之外的所有试剂和方法步骤的质控。

已知的阳性组织质控仅应用于监测处理后的组织和测试试剂的正确性能，而非用于辅助确定患者样本的具体诊断。如果阳性组织对照未显示阳性染色，则测试样本的结果应视为无效。

预先确定MMR状态为完整型的实体瘤组织（包括EC组织）或扁桃体组织可用作系统水平的阳性质控品。正常扁桃体组织使用VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体进行染色时，MLH1表达应完整。阳性组织质控应在活肿瘤细胞和/或正常组织成分中显示明确的核染色。对于所有组织，内部阳性质控细胞（即肿瘤附近的淋巴细胞、成纤维细胞或正常上皮细胞）应呈阳性核染色。

检测组织的阴性试剂质控品

Ventana Medical Systems, Inc. 强烈建议使用阴性质控试剂对患者标本组织相邻切片进行染色，该切片应位于与 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体染色切片不同的玻片上。。推荐使用阴性质控试剂 - 鼠单克隆阴性质控抗体（Negative Control (Monoclonal)）代替抗体以评估非特异性染色。阴性质控试剂的染色参数应当与抗体的染色参数相同。

检测验证

在诊断程序中首次使用抗体或染色系统之前，应通过对一系列已知IHC性能特征为MLH1临床状态完整型的组织进行检测来验证抗体的特异性。（参见本产品说明书本节之前概述的质量控制程序以及美国病理学家学院实验室认证项目、解剖病理学检查表[34]或CLSI批准的指导原则[35]的质量控制建议。）

【检测结果的解释】

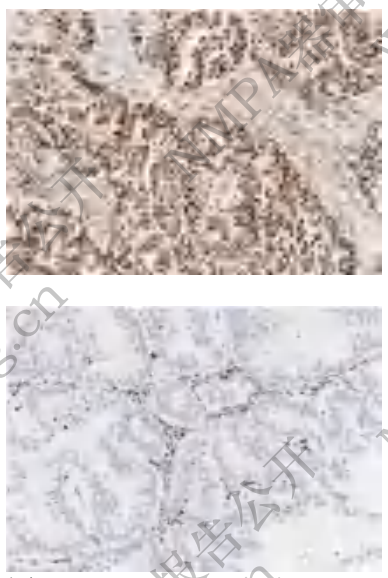

图 1. VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体染色的子宫内膜癌组织中完整型（上图）或缺失型（下图）MLH1 表达。

染色解释/预期结果

VENTANA anti- MLH1 (M1) 抗体在活跃增殖的细胞中呈现核染色模式。经 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体染色的肿瘤组织由经过培训的病理学家根据其对肿瘤中是否存在特异性核染色的评估进行临床状态判定。对于在可接受的内部阳性质控（肿瘤附近淋巴细胞、成纤维细胞或正常上皮细胞的核染色）存在的情况下，在存活肿瘤细胞中呈现明确的核染色的病例，临床状态判定为“完整型”。对于在存在内部阳性质控（如表 3 所示）的情况下，在存活肿瘤细胞中呈现明确的核染色缺失或局灶性弱阳性核染色的病例，临床状态判定为“缺失型”。

如果内部阳性质控中未出现明确的核染色，和/或背景染色干扰结果判读，则该检测结果应视为不合格，并需重复检测。肿瘤细胞的点状核染色应视为阴性（缺失型）。在肿瘤细胞局灶性染色的情况下，部分样本可能出现局灶性肿瘤细胞染色，染色强度从弱到强不等。根据 VENTANA MMR RxDx Panel 评分算法，在存在内部阳性质控的情况下，活肿瘤细胞中局灶性弱阳性核染色应判定为临床状态为缺失型。另一方面，在存在内部阳性质控的情况下，活肿瘤细胞中局灶性强阳性核染色应判定为临床状态为完整型。

表 3. VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体的染色

解释。

临床状态	描述
MLH1 表达完整型	在存在可接受的内部阳性质控（例如，肿瘤附近的淋巴细胞、成纤维细胞或正常上皮细胞呈核染色）的情况下，活肿瘤细胞中存在明确的核染色
MLH1 表达缺失型	在存在可接受的内部阳性质控的情况下，活肿瘤细胞中核染色明确缺失或存在弱的局灶性不明确核染色。点状核染色被视为阴性。

根据肿瘤中是否存在特异性染色，将 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体染色的病例分类为完整型或缺失型。

下文表 4 提供了总体检测组合水平上的 MMR 状态解释。

表 4. VENTANA MMR RxDx Panel 的染色解释。

完整型	缺陷型
检测组合中所有 4 个标志物（MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6）均表现出完整的蛋白表达	检测组合中至少 1 个标志物（MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6）表现出蛋白表达缺失

形态学和背景接受标准

对于 VENTANA MMR RxDx Panel 染色的每一例，使用表 5 给出的标准评估组织形态学和背景可接受性。

表 5：形态学和背景接受性标准

标准	可接受	不可接受
形态学	观察到了感兴趣的细胞成分，可对特异性染色进行临床解释。	未观察到感兴趣的细胞成分，妨碍对特异性染色进行临床解释。
背景	背景不会干扰特异性染色的临床解释	背景干扰了解释特异性染色的能力

【检测方法的局限性】

Ventana Medical Systems, Inc.提供最佳稀释度的抗体和试剂，以便按照提供的说明使用。偏离染色方案（表 2）中列出的推荐抗原修复（细胞前处理）条件可能造成检测结果无效。应当使用适当的质控并记录在案。偏离所列染色方案的用户必须承担对患者结果解释的责任。

VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体仅获准在 BenchMark ULTRA 和 BenchMark ULTRA PLUS 仪器上与 OptiView DAB IHC Detection Kit 联合使用，未获准与任何其他检测方法或自动化染色仪器联合使用。

由于以下问题，一些病例可能难以判读：

- 非特异性背景染色：有些样本可能会出现原因不明的非特异性背景染色。因此，对 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体玻片的评估必须包括将玻片与阴性试剂质控品玻片进行比较，以确定非特异性背景染色的水平。在 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体 IHC 结果解释中，应忽略细胞质染色（如果存在）。
- 局灶性染色：一些样本的肿瘤细胞中可能出现局灶性染色；染色强度可能从弱至强不等。根据 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体 IHC 评分算法的规定，在存在可接受的内部阳性质控品染色的情况下，活肿瘤细胞中弱的局灶性不明确核染色状态应归类为缺失型。
- 点状染色：一些样本可能在肿瘤的一些细胞核内呈现不连续的点状染色；染色强度可能从弱至强不等。应忽略这种染色模式。如果仅存在这种类型的染色模式，则临床状态为缺失型。
- 斑点染色：与点状染色相比，斑点染色具有更细微、更颗粒状的外观，可能是局灶性的，也可能出现在许多肿瘤细胞中。如果在肿瘤细胞核中发现这种染色模式，则应忽略，并将载玻片的临床状态指定为缺失型。
- 组织或染色伪影：源自样本处理和切片过程的组织学伪影也会使 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体 IHC 临床状态的确定变得复杂。这些伪影可能包括但不限于：固定梯度和边缘效应、DAB 捕获、核疱、组织的某些区域缺乏染色、组织断开或折叠以及失去组织切片。在某些情况下，可能需要对新切片进行重复染色或获取新样本。

【产品性能指标】

分析性能

已进行染色灵敏度、特异性、重复性和中间精密度检测，以及阅片员精密度、实验室间

再现性和临床结局的检测，结果列于以下章节。

灵敏度和特异性

通过表征适用于预期用途的实体瘤人群（由 7 个器官系统（胃肠道、生殖、泌尿、肝胰胆管、内分泌、软组织和胸部）代表）的 3056 例组织样本中 dMMR 的发生率来评估分析灵敏度。泛肿瘤组织样本中 MMR 缺陷型的总体发生率为 5.8%（其中 dMMR 发生率使用评估的总样本计算）。单个 MMR 标记物缺失状态的流行率分别为：MLH1 4.2%、PMS2 4.6%、MSH2 0.9%、MSH6 1.2%。在 MMR 检测组合层面，所有入组的泛肿瘤病例中有 8.3%在最终阅片期间被认为不可评价。每个 MMR 标志物的最终失败率在 MLH1 中为 3.5%，在 PMS2 中为 7.9%，在 MSH2 中为 4.6%，在 MSH6 中为 2.4%。

通过用 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体对多个正常和肿瘤人体组织进行染色来确定分析特异性。结果列于表 6 和表 7。除非另有说明，否则阳性染色是指核染色。在正常和肿瘤组织中均未观察到 VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体的非预期染色。正如预期，由于 MMR 存在于所有活跃的增殖细胞中，所有正常和肿瘤组织均呈阳性染色。

表 6. VENTANA anti-MLH1 抗体对福尔马林固定、石蜡包埋、正常组织染色的特异性。

组织	阳性病例数量/总体病例数量	组织	阳性病例数量/总体病例数量
肾上腺	3/3	肺	4/4
膀胱	3/3	淋巴结	3/3
骨髓	3/3	间皮	4/4
卵巢	5/5	胰腺	3/3
乳腺	3/3	甲状旁腺	3/3
小脑	3/3	周围神经	5/5
大脑	3/3	前列腺	3/3
宫颈	3/3	骨骼肌	3/3
结肠	3/3	皮肤	3/3
子宫内膜	3/3	脾	3/3
食道	3/3	胃	3/3
心脏	3/3	睾丸	3/3
垂体	3/3	胸腺	3/3
肠	3/3	甲状腺	4/4
肾脏	3/3	舌/唾液腺	3/3
肝脏	3/3	扁桃体	3/3

注：错配修复蛋白（如 MLH1）存在于所有活跃的增殖细胞中。对于所有组织，在正常质控细胞（淋巴细胞、成纤维细胞和上皮细胞）呈阳性染色的情况下，确定组织特异性成分的阳性/阴性染色结果。

表 7. VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体对多种福尔马林固定、石蜡包埋、肿瘤组织染色的特异性。

病理组织	阳性病例数量/总体病例数量
胶质母细胞瘤（大脑）	1/1
脑膜瘤（大脑）	1/1
室管膜瘤（大脑）	1/1
少突胶质细胞瘤（大脑）	1/1
浆液性腺癌（卵巢）	1/1
腺癌（卵巢）	1/1
胰腺神经内分泌肿瘤（胰腺）	1/1
精原细胞瘤（睾丸）	2/2
髓样癌（甲状腺）	1/1
乳头状癌（甲状腺）	1/1
导管原位癌（乳腺）	1/1
微浸润性导管癌（乳腺）	1/1
浸润性导管癌（乳腺）	1/1
小细胞癌（肺）	1/1
鳞状细胞癌（肺）	1/1
神经内分泌癌（食道）	1/1
腺癌（食道）	1/1
印戒癌（胃）	1/1
腺癌（小肠）	1/1
间质肉瘤（小肠）	1/1
胃肠道间质瘤（腹膜）	1/1
腺癌（结肠）	1/1
腺癌（直肠）	1/1
胃肠道间质瘤（GIST）（直肠）	1/1
肝母细胞瘤（肝脏）	1/1
透明细胞癌（肾脏）	1/1

病理组织	阳性病例数量/总体病例数量
腺癌（前列腺）	2/2
平滑肌瘤（子宫）	1/1
腺癌（子宫）	1/1
鳞状细胞癌（宫颈）	2/2
胚胎性横纹肌肉瘤（横纹肌）	1/1
鳞状细胞癌（皮肤）	1/1
神经纤维瘤（腰椎）	1/1
神经母细胞瘤（腹膜后）	1/1
间皮瘤（腹膜）	1/1
B 细胞淋巴瘤；NOS（淋巴结）	3/3
霍奇金淋巴瘤（淋巴结）	1/1
平滑肌肉瘤（膀胱）	1/1
骨肉瘤	1/1
梭形细胞横纹肌肉瘤（腹膜）	1/1
平滑肌肉瘤（平滑肌）	1/1

注：错配修复蛋白（如 MLH1）存在于所有活跃的增殖细胞中。对于所有组织，在正常质控细胞（淋巴细胞、成纤维细胞和上皮细胞）呈阳性染色的情况下，确定肿瘤细胞的阳性/阴性染色结果。

VENTANA MMR RXDX PANEL用于实体瘤的分析性能

重复性和中间精密度 - 标志物水平的研究

本研究纳入了来自以下各个器官系统的27例（15个完整和12个缺失）FFPE实体瘤组织样本:，泌尿（6例）、生殖（9例）、胃肠道（6例样本）、肝胰胆管（3例）、软组织（1例）以及胸部（2例）。研究设计验证了使用MLH1 (M1)抗体试剂（免疫组织化学法）染色肿瘤组织的染色精密度。

- 三个批次的anti-MLH1 (M1)（抗体批次间）
- 三个批次的OptiView DAB IHC Detection Kits（染色液间）
- 三台BenchMark ULTRA仪器（仪器间）
- 三天（日间）
- 在所有中间精密度条件下（运行内）

对于抗体批次间、染色液批次间、仪器间和日间精密度，根据每个检测条件下汇总的样本，为每例样本指定一个染色模式结果。对于运行内条件，每例样本在每次检测运行的两份重复样本中进行比较。所有载玻片均采用盲法和随机化处理，然后使用VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体的染色解释（表3）进行评估。表8总结了包括EC在内的多种肿瘤组织的结果。

表8.根据MLH1临床状态（完整型/缺失型）确定VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体对包括EC在内的多种实体瘤组织染色的重复性和中间精密度。

重复性/精密度	一致性			
	类型	n/N	%	95% CI
抗体批次间	LPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	IPA	96/96	100.0	(96.2, 100.0)
	OPA	162/162	100.0	(97.7, 100.0)
染色液间	LPA	65/65	100.0	(94.4, 100.0)
	IPA	95/95	100.0	(96.1, 100.0)
	OPA	160/160	100.0	(97.7, 100.0)
仪器间（BenchMark ULTRA）	LPA	64/64	100.0	(94.3, 100.0)
	IPA	96/96	100.0	(96.2, 100.0)
	OPA	160/160	100.0	(97.7, 100.0)
日间	LPA	65/65	100.0	(94.4, 100.0)
	IPA	96/96	100.0	(96.2, 100.0)
	OPA	161/161	100.0	(97.7, 100.0)
运行内	LPA	97/97	100.0	(96.2, 100.0)
	IPA	143/143	100.0	(97.4, 100.0)
	OPA	240/240	100.0	(98.4, 100.0)

注：LPA = 缺失型一致性百分比（MLH1状态为缺失型的一致率）；IPA = 完整型一致性百分比（MLH1状态为完整型的一致率）；OPA = 总体一致性百分比（MLH1临床状态的总体一致率）。

注：双侧95%置信区间（CI）是采用百分位自举法从2000份自举样本计算得到的。采用Wilson评分法计算100% LPA、IPA和OPA的CI。

日间中间精密度 - 标志物水平的研究

本研究分析了多种实体瘤组织样本。样本分布如下：24例来自多种实体瘤组织的FFPE样本（12例完整型和12例缺失型）被纳入研究：泌尿（2例）、生殖（8例）以及胃肠道（14例）。研究设计验证了MLH1 (M1)抗体试剂（免疫组织化学法）在五个非连续日对肿瘤组织的染色精密度。

对于每例样本，染色模式结果被确定为在五个非连续日使用单个批次的抗体和单个批次的染色液在一台仪器上染色的10例检测样本中出现频率最高的染色结果。然后将每例检测样本的结果与相应的染色模式进行比较，并评估为一致或不一致。所有玻片均采用盲法和随机化处理，然后使用VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体的染色解释（表3）进行评估。表9总结了包括EC在内的多种实体瘤组织的结果。

表9. 根据MLH1临床状态（完整型/缺失型）确定VENTANA anti-MLH1 (M1)抗体对包括EC在内的多种实体瘤组织染色的日间中间精密度。

重复性/精密度	一致性			
	类型	n/N	%	95% CI
日间	LPA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
	IPA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
	OPA	240/240	100.0	(98.4, 100.0)

注：LPA = 缺失型一致性百分比（MLH1状态为缺失型的一致率）；IPA = 完整型一致性百分比（MLH1状态为完整型的一致率）；OPA = 总体一致性百分比（MLH1临床状态的总体一致率）。

注：双侧95%置信区间（CI）是采用百分位自举法从2000份自举样本计算得到的。采用Wilson评分法计算100% LPA、IPA和OPA的CI。

阅片员精密度 - 检测组合水平的研究

通过评估三名阅片员间和同一阅片员内MMR RxDx Panel状态的一致性来评估阅片员间和阅片员内的精密度。本研究分析了多种肿瘤组织样本。样本分布如下：162例FFPE实体瘤样本（100例完整型和62例缺陷型）涵盖以下器官系统：泌尿（15例）、生殖（48例）、胃肠（56例）、内分泌（7例）、肝胰胆管（13例）、软组织/皮肤（9例）、胸部（9例）以及其他（头颈部 5例）。样本在评估前经盲法和随机化处理，使用VENTANA MMR RxDx Panel评分算法（表4）对MLH1状态（完整型或缺失型）和检测组合状态（完整型或缺陷型）进行判读。每位阅片员对所有样本进行两次评分，两次判读之间至少间隔两周。表10总结了包括EC在内的多种肿瘤组织的阅片员间和阅片员内一致率。

表10. 根据MMR临床状态（完整型/缺陷型）确定VENTANA MMR RxDx Panel对包括EC在内的多种实体瘤组织染色的阅片员内和阅片员间精密度。

精密度	一致性			
	类型	n/N	%	95% CI
阅片员内	ADPA	364/366	99.5	(98.6, 100.0)
	APPA	598/600	99.7	(99.2, 100.0)
	OPA	481/483	99.6	(99.0, 100.0)
阅片员间	ADPA	364/366	99.5	(98.3, 100.0)
	APPA	596/598	99.7	(99.0, 100.0)
	OPA	480/482	99.6	(98.8, 100.0)

注：ADPA = 平均dMMR一致性百分比（dMMR状态的成对一致率）；APPA = 平均pMMR一致性百分比（pMMR状态的成对一致率）；OPA = 总体一致性百分比（MMR临床状态的总体一致率）。

注：双侧95%置信区间（CI）是采用百分位自举法从2000份自举样本计算得到的。

实验室间再现性研究 - 针对实体瘤的检测组合水平的研究

VENTANA MMR RxDx Panel 的再现性通过3项独立的实验室间重现性（ILR）研究进行了评估（多种实体瘤、仅EC和仅CRC），这些研究采用了相同的实验室设计。每项研究中，在3个非连续日（共至少跨越20天），每日在3个外部实验室中，每个实验室在一台BenchMark ULTRA仪器上对一组去标识化的FFPE肿瘤样本进行染色。每个研究中心在每个染色日检测一个包括5张玻片的样本组[4张生物标志物抗体染色的玻片以及1张使用PMS2染色方案染色的鼠单克隆阴性质控抗体玻片]，每个研究中心由2名病理学家独立评估每种标志物的状态（完整型或缺失型）以及MMR状态（缺陷型或完整型）。

在实体瘤ILR研究中，使用了60例不同的实体瘤病例（30例dMMR病例和30例pMMR病例），其中6例被认为是挑战性病例仅EC和仅CRC的ILR研究分别使用了30例EC病例和30例CRC病例。EC和CRC研究各使用了15例dMMR病例和15例pMMR病例，每项研究中

有4例病例被视为挑战性病例。

将3项研究中所有病例的标志物水平的结果和MMR结果合并（共120例）并对相同病例进行分析，以评估VENTANA MMR RxDx Panel作为确定多种实体瘤样本中MMR状态的诊断器械的性能。对所有阅片员、研究中心和检测日的MMR状态的合并分析包括共2155次观察。使用阅片员的染色模式作为参考，所有可评估观察结果与阅片员模式之间MMR状态的一致率总结见表11。使用研究中心内和阅片员内的染色模式作为参考，合并的研究中心内和阅片员内分析结果与阅片员模式之间的一致率也参见表11。

表11. VENTANA MMR RxDx Panel用于多种实体瘤组织（包括EC）的总体一致率的实验室间再现性。

实验室间再现性	一致性			
	类型	n/N	%	95% CI
总体	DMPA	1066/1076	99.1	(98.3, 99.6)
	PMPA	1075/1079	99.6	(99.2, 100.0)
	OPA	2141/2155	99.4	(98.9, 99.7)
实验室内	DMPA	1066/1076	99.1	(98.3, 99.6)
	PMPA	1075/1079	99.6	(99.2, 100.0)
	OPA	2141/2155	99.4	(98.9, 99.7)
阅片员内	DMPA	1066/1073	99.3	(98.9, 99.7)
	PMPA	1078/1082	99.6	(99.2, 100.0)
	OPA	2144/2155	99.5	(99.2, 99.8)

注：DMPA = dMMR一致性百分比（dMMR状态的一致率）；PMPA = pMMR一致性百分比（pMMR状态的一致率）；OPA = 总体一致性百分比（MMR临床状态的总体一致率）。

注：双侧95%置信区间（CI）是采用百分位自举法从2000份重复中计算得到的。

此外，针对检测组合的MMR状态，进行了研究中心间、阅片员间和日间MMR状态的成对比较。结果总结见表12。数据表明了在3个检测日、3个研究中心和6名阅片员间的检测再现性。

表12. VENTANA MMR RxDx Panel用于多种实体瘤组织（包括EC）的实验室间再现性的成对一致率。

实验室间再现性	一致性			
	类型	n/N	%	95% CI
实验室间	ADPA	12628/12794	98.7	(97.8, 99.4)
	APPA	12840/13006	98.7	(97.8, 99.4)
	OPA	12734/12900	98.7	(97.8, 99.4)
阅片员间	ADPA	1056/1068	98.9	(98.1, 99.5)
	APPA	1072/1084	98.9	(98.1, 99.5)
	OPA	1064/1076	98.9	(98.1, 99.5)
日间	ADPA	2110/2132	99.0	(98.3, 99.5)
	APPA	2146/2168	99.0	(98.3, 99.5)
	OPA	2128/2150	99.0	(98.3, 99.5)

注：ADPA = 平均dMMR一致性百分比（dMMR状态的成对一致率）；APPA = 平均pMMR一致性百分比（pMMR状态的成对一致率）；OPA = 总体一致性百分比（MMR临床状态的总体一致率）。

注：双侧95%置信区间（CI）是采用百分位自举法从2000份自举样本计算得到的。

注：EC和CRC ILR研究采用了相同的研究中心和阅片员。对于实体瘤ILR研究，两个研究中心与EC和CRC ILR不同。

VENTANA anti-MLH1（M1）抗体在BENCHMARK ULTRA PLUS仪器上的性能

抗MLH1（M1）抗体在BenchMark ULTRA PLUS和BenchMark ULTRA仪器之间的一致性

三家位于美国不同机构的实验室参与了BenchMark ULTRA PLUS仪器和BenchMark ULTRA仪器之间的一致性研究。总体而言，有120例不同肿瘤类型的独立病例，包括40例结直肠癌病例、40例子宫内膜癌病例和40例其他实体瘤病例（胃腺癌、肠腺癌、卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌和软组织肉瘤等），这些病例经Roche共识审评，在MLH1表达缺失（Loss）与表达完整（Intact）之间按各适应症均等分布，涵盖了

VENTANA anti-MLH1（M1）抗体的抗体状态范围，。按照推荐的染色方案，在BenchMark ULTRA仪器上使用H&E、阴性试剂质控和VENTANA anti-MLH1（M1）试剂对所有病例的组织玻片进行染色。

将所有病例的未染色组织玻片随机并均匀分配（每个研究中心40例病例，以确保每个研究中心收到具有代表性的研究病例样本），用于在BenchMark ULTRA PLUS仪器上使用推荐的VENTANA anti-MLH1（M1）抗体染色方案进行染色。每个研究中心的两名病理学家（对病例状态不知情）评估了在BenchMark ULTRA PLUS仪器上染色的玻片，并确定了MLH1状态。两周洗脱期后，将先前在Roche的BenchMark ULTRA仪器上染色的相应病例玻片分发至适当的研究中心进行临床评估。此外，一名Roche病理学家审查所有研究玻片，并记为每个研究中心的第三名病理学家。由Roche分析结果。所有病例的OPA、LPA和IPA率分别为96.9%（805/831）、95.3%（389/408）和98.3%（416/423）。表13汇总了所有病例的结果。

表 13. 在 BenchMark ULTRA PLUS 与 BenchMark ULTRA 仪器上使用 VENTANA anti-MLH1（M1）抗体染色的所有病例的MLH1状态合并一致率。

BenchMark ULTRA PLUS MLH1（M1）状态	**BenchMark ULTRA MLH1（M1）状态**		**总体**
	缺失型	**完整型**	
缺失型	389	7	396
完整型	19	416	435
总体	408	423	831
	n/N	**% (95% CI)**	
LPA	389/408	95.3 (92.4, 97.9)	
IPA	416/423	98.3 (96.7, 99.8)	
OPA	805/831	96.9 (95.2, 98.4)	

注：使用百分位自举法计算双侧95% CI，按适应症和生物标志物状态（完整型、缺失型、有难度型）分层，重复2000次，共9个区间。

注：合并一致率汇总了每个标志物的所有病例和阅片者。

注：LPA =缺失一致率；IPA =完整一致率；OPA =总体一致率。

实验室间重现性研究- BenchMark ULTRA PLUS

评估了VENTANA MMR RxDx Panel的实验室间重现性研究，以证明该检测在测定实体泛肿瘤样本MMR状态方面的重现性。该研究使用了42例去标识的存档FFPE样本，这些样本分别在3个外部实验室的BenchMark ULTRA PLUS仪器上进行染色，染色时间为3个非连续日（总计至少20天）。每个研究中心在每个染色日都会制作一个包括5张玻片的检测组合[4张生物标志物抗体染色的玻片以及1张使用鼠单克隆阴性质控抗体染色的玻片，采用PMS2染色方案]，由研究中心的2名病理学家独立评估每个标志物的状态（完整型或缺失型）和MMR状态（缺陷型或完整型）。

该研究共包括756个观察结果，分别来自42例样本（包括4例有难度的样本），这些样本3天内在3个研究中心由2名阅片者进行染色。将这些病例的所有阅片者、研究中心和检测日的MMR状态结果合并，并与相同病例的阅片者模式的结果进行比较分析，以确定MMR状态的总体重现性。使用病例水平的阅片者模式的MMR检测组合染色状态作为参考，所有可评估观察结果的一致率总结可参见表14。

表14.实体泛肿瘤的VENTANA MMR RxDx Panel总体一致率的实验室间重现性。

实验室间重现性	**一致率**			
	类型	**n/N**	**%**	**95% CI**
总体	dMPA	373/375	99.5	(98.7, 100.0)
	pMPA	378/378	100.0	(99.0, 100.0)
	OPA	751/753	99.7	(99.3, 100.0)
实验室分层	dMPA	373/375	99.5	(98.7, 100.0)
	pMPA	378/378	100.0	(99.0, 100.0)
	OPA	751/753	99.7	(99.3, 100.0)
阅片者分层	dMPA	373/375	99.5	(98.7, 100.0)
	pMPA	378/378	100.0	(99.0,

				100.0)
	OPA	751/753	99.7	(99.3, 100.0)

注：dMPA = dMMR一致率；pMPA=pMMR一致率；OPA=总体一致率。

注：双侧95%置信区间（CI）是采用百分位自举法从2000份重复中计算得到的。采用Wilson评分法计算100% dMPA、pMPA和OPA的CI。

此外，还评估了研究中心间、阅片者间和染色日间MMR状态的成对比较。表15总结了3天、3个研究中心和6名阅片者在ULTRA PLUS上的检测重现性。

表15.实体泛肿瘤的VENTANA MMR RxDx Panel实验室间重现性的成对一致率。

实验室间重现性	一致率			
	类型	n/N	%	95% CI
实验室间	ADPA	4416/4440	99.5	(98.6, 100.0)
	APPA	4536/4560	99.5	(98.7, 100.0)
	OPA	4476/4500	99.5	(98.7, 100.0)
阅片者间	ADPA	370/372	99.5	(98.6, 100.0)
	APPA	378/380	99.5	(98.7, 100.0)
	OPA	374/376	99.5	(98.7, 100.0)
日间	ADPA	738/741	99.6	(99.2, 100.0)
	APPA	756/759	99.6	(99.2, 100.0)
	OPA	747/750	99.6	(99.2, 100.0)

注：ADPA =平均dMMR一致率；APPA =平均pMMR一致率；OPA =总体一致率。

注：双侧95%置信区间（CI）是采用百分位自举法从2000份重复中计算得到的。使用转换的Wilson评分法计算100% ADPA和APPA的CI。采用Wilson评分法计算100% OPA的CI。

用于实体瘤的临床性能

MLH1(M1)抗体试剂（免疫组织化学法）的临床性能

在辽宁省肿瘤医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、中山大学肿瘤防治中心、浙江大学医学院附属第二医院共5家临床机构完成了临床试验。

采用试验体外诊断试剂与对比试剂进行比较研究，评价试验体外诊断试剂的临床检测性能。

对比试剂选择已上市、具有良好可比性的MLH1抗体试剂（免疫组织化学）。临床试验共入组1618例实体瘤患者，样本类型为FFPE样本。其中，结直肠癌402例，胃癌369例，子宫内膜癌413例，其他实体瘤434例。

试验结果显示，MLH1判读结果的阳性符合率为98.46%（95%CI：96.10%，99.40%），阴性符合率为99.78%（95%CI：99.35%，99.92%）；联合其他3个标志物（MSH6、PMS2、MSH2）共同判读MMR蛋白状态，判读结果的阳性符合率为99.81%（95%CI：98.95%，99.97%），阴性符合率99.72%（95%CI：99.19%，99.91%）。

KEYNOTE-158和KEYNOTE-164中帕博利珠单抗（KEYTRUDA）的临床性能

通过桥接试验以及同步开发的方式完成了伴随诊断意义的研究。

采用KEYNOTE-158和KEYNOTE-164的患者样本进行桥接研究，评价VENTANA MMR RxDx Panel对于帕博利珠单抗的伴随诊断性能。KEYNOTE-158是一项正在进行的多中心、全球、开放性试验，帕博利珠单抗用于治疗既往治疗失败的多种类型晚期（不可切除和/或转移性）癌症患者。KEYNOTE-158队列K入组了患有不可切除或转移性MSI-H/dMMR实体瘤（不包括结直肠癌）的患者。KEYNOTE-164是一项多中心、多队列、单臂、开放性试验，旨在评价帕博利珠单抗在既往接受过治疗的不可切除或转移性MSI-H/dMMR结直肠癌患者中的有效性。KEYNOTE-158队列K和KEYNOTE-164的受试者入组采用本地IHC或PCR方法检测患者的MSI或MMR肿瘤状态。KEYNOTE-158和KEYNOTE-164的主要终点是由BICR根据RECIST 1.1评估的客观缓解率（ORR）。

（1）与临床试验分析方法（CTA）检测结果的一致性研究：共纳入943例样本，阳性样本277例，阴性样本666例，其中包括药物关键临床试

验样本、肿瘤库样本等。样本类型为FFPE样本。结果显示：VENTANA MMR RxDx Panel与CTA的阳性符合率为72.2%（95% CI：66.7%，77.1%），阴性符合率为98.5%（95% CI：97.3%，99.2%）。

（2）药物疗效分析：针对药物临床试验纳入的497例患者样本，本次桥接纳入病例203例，VENTANA MMR RxDx Panel检测阳性为134例。对于药物临床试验中的主要评价指标，上述134个样本来源病例的ORR为40.3%（95% CI：31.9%，49.1%），与药物临床试验结果基本一致；对于药物临床试验中的次要评价指标也进行了充分评价，结果显示，上述134个病例的次要评价指标的结果也与药物临床试验中结果基本一致；同时，针对需要进行敏感性和插补分析的情况也进行了分析。

在KEYNOTE-158队列L中采用与抗肿瘤药物同步开发的方式，评价VENTANA MMR RxDx Panel对于帕博利珠单抗的伴随诊断性能。该临床试验是一项多中心、开放性关键性Ⅱ期研究，评估该药物在中国既往一线治疗失败局部晚期或转移性dMMR/MSI-H型实体瘤患者中的有效性和安全性。在这项临床试验中，采用中心实验室检测共入组30例dMMR/MSI-H型实体瘤患者纳入了有效性统计分析，其中21例为dMMR患者。中国队列多中心临床试验结果显示：ORR为66.7%（95% CI：47.2%，82.7%）。

【注意事项】

1. 仅用于体外诊断（IVD）。
2. 仅供专业人士使用。
3. **警告：**在美国，联邦法律限制医生或根据医生处方来销售该仪器。（Rx Only）
4. 切勿超过规定的检测次数。
5. 带正电荷的载片易受到导致染色不当的环境应力影响。关于如何使用这些类型的载片的更多信息，请咨询Roche代表。
6. 人源或动物源性材料应视作潜在生物危害物质进行处理，并在处理时采取适当的防护措施。如果出现暴露，就应当按照责任卫生监管机构的指令进行处理。[32,33]
7. 避免试剂接触眼睛和粘膜。如果试剂接触到敏感区域，用大量水清洗。
8. 避免微生物污染试剂，因为这可能导致结果错误。
9. 有关使用该器械的更多信息，请参阅BenchMark IHC/ISH仪器用户指南，以及navifyportal.roche.com.上显示的所有必要组件的使用说明。
10. 关于推荐处理方法，请咨询区域与/或州立官方组织。
11. 产品安全性标签主要遵循欧盟GHS指南。专业人员可要求获得安全数据报告。
12. 与该器械有关的疑似严重事件应报告给当地Roche代表和用户所在成员国或国家的主管当局。
13. 产品的生产日期是由每批产品最终包装日期决定，产品的有效期是由各原料的最短保存时间来决定；而产品的失效期则是由每批产品生产时的原料已存在时间来动态决定的，所以生产日期＋有效期不一定等于失效期。

【参考文献】

1. Boyer JC, Umar A, Risinger JI, et al. Microsatellite instability, mismatch repairdeficiency, and genetic defects in human cancer cell lines. Cancer Res.1995;55(24):6063-6070.
2. Lawes DA, Pearson T, Sengupta S, et al. The role of MLH1, MSH2, and MSH6 inthe development of multiple colorectal cancers. Br J Cancer. 2005;93(4):472-477.
3. Kheirelseid EA, Miller N, Chang KH, et al. Mismatch repair protein expression incolorectal cancer. J. Gastrointest Oncol. 2013:4(4):397-408.
4. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, andageing. Mech Ageing Dev. 2008;129(7-8):391-407.
5. Naboush A, Roman C, Shapira I. Immune checkpoint inhibitors in malignancies withmismatch repair deficiency: a review of the state of the current knowledge. JInvestig Med. 2017;65(4):754-758.
6. Chang L, Chang M, Chang HM, et al. Microsatellite instability: a predictivebiomarker for cancer immunotherapy. Appl Immunohistochem Mol Morphol.2018;26(2):e15-e21.
7. Buza N, Ziai J, Hui P. Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. ExpertRev Mol Diagn. 2016;16(5):591-604.

8. Silva FCC, Torrezan GT, Ferreira JRO, et al. Germline mutations in MLH1 leadingto isolated loss of PMS2 expression in Lynch syndrome: implications for diagnosticsin the clinic. Am J Surg Pathol. 2017;41(6):861-864.
9. Cunningham JM, Tester DJ, Thibodeau SN. Mutation detection in colorectalcancers: direct sequencing of DNA mismatch repair genes. Methods Mol Med.2001;50:87-98.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin.2020:70(1):7-30.
11. American Cancer Society. (2018) Global Cancer Facts & Figures, 4th Edition.American Cancer Society, Atlanta.
12. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et. al. Epidemiology of Microsatellite InstabilityHigh (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair(dMMR)in Solid Tumors: A StructuredLiterature Review. J. Oncology. 2020; (22):1-17.
13. Yuan L, Chi Y, Chen W, et al. Immunohistochemistry and microsatellite instabilityanalysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repaircompetency. Int J Clin Exp Med. 2015;8(11):20988-21000.
14. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. ArchPathol Lab Med. 2011;135(10):1269-1277.
15. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Microsatellite instability is abiomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. Oncotarget.2017:9(5):5652-5664.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin.2019:69(1):7-34.
17. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for25 sites in the adult population. Int J Cancer. 2002:97(1):72-81.
18. Kato M, Takano M, Miyamoto M, et al. DNA mismatch repair-related protein loss asa prognostic factor in endometrial cancers. J Gynecol Oncol. 2015:26(1):40-45.
19. Matthews KS, Estes JM, Conner MG, et al. Lynch syndrome in women less than 50years of age with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2008;111(5):1161-6.
20. Kim SR, Pina A, Albert A, et al. Does MMR status in endometrial cancer influenceresponse to adjuvant therapy? Gynecol Oncol. 2018:151(1):76-81.
21. Tran AQ and Gehrig P. Recent advances in endometrial cancer. F1000 Research2017;6(F1000 Faculty Rev):81-90.
22. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD L1/PD-1 pathway to T-cellexhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion.Cancer Immunol Immunother. 2007;56(5):739-745.
23. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to theanti-PD L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014;515(7528):563-567.
24. Xiao X, Dong D, He W, et al. Mismatch repair deficiency is associated with MSIphenotype, increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression inimmune cells in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2018;149(1):146-154.
25. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response ofsolid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017;357(6349):409-413.
26. Sloan EA, Ring KL, Willis BC, et al. PD-L1 expression in mismatch repair-deficientendometrial carcinomas, including Lynch syndrome-associated and MLH1 promoterhypermethylated tumors. Am J Surg Pathol. 2017;41(3):326-333.
27. Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1blockade. Clin Cancer Res. 2016;22(4):813-820.
28. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z et al. Enhancing cancer immunotherapyusing antiangiogenics: opportunities and challenges. Nat Rev Clin Oncol.2018;15(5):325-340.
29. Labiano S, Palazon A, Melero I. Immune Response Regulation in the TumorMicroenvironment by Hypoxia. Semin Oncol. 2015 Jun;42(3):378-86.
30. Carson FL, Cappellano C.

Histotechnology; A Self-Instructional Text, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
31. Roche PC, Hsi ED. Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual ofClinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
32. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardouschemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
33. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agentsat work.
34. Rabinovitch A. The College of American Pathologists laboratory accreditationprogram. Accreditation and Quality Assurance. 2002;7(11):473-476.
35. CSLI. Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays: Approved Guideline-Second Edition. CLSIdocument I/LA28-A2 (ISBN 1-56238-745-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.

注意：此说明书中使用的点（句点/停止点）作为十进制分隔符，以标记十进制数字的整数部分和小数部分之间的分隔。未使用千位分隔符。

标识的解释

除了 ISO 15223-1 标准中列出的那些符号和标志外，Ventana 还采用下列符号和标志（对于美国：所使用的符号定义参见 elabdoc.roche.com/symbols）



全球贸易项目代码

Rx only

对于美国：注意：联邦法律限制医生或根据医生处方来销售该器械

修订历史

修订版本	更新内容
K	纳入 BenchMark ULTRA PLUS

知识产权

VENTANA、BENCHMARK、OPTIVIEW 和 VENTANA 标志均为 Roche 商标。
所有其他商标均属于其所有者。
© 2025 Ventana Medical Systems, Inc.
美国：Rx only

【基本信息】

注册人/生产企业名称：文塔纳医疗系统公司 Ventana Medical Systems, Inc.
住所：1910E.Innovation Park Drive Tucson, Arizona 85755 USA
生产地址：1910E.Innovation Park Drive Tucson, Arizona 85755 USA
联系方式：
售后服务单位名称：
联系方式：
代理人的名称：罗氏诊断产品（上海）有限公司
住所：中国（上海）自由贸易试验区希雅路 330 号 7 号厂房第二层 I 部位
联系方式：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书批准日期/生效日期及修改日期】