

## CINtec® p16 Histology

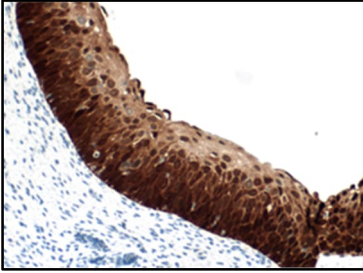
REF 805-4713  $\Sigma$  50

06695248001

REF 825-4713  $\Sigma$  250

06695256001

IVD



Şekil 1. Servikal skuamöz epitelyal hücrelerin CINtec p16 Histology boyaması.

Bu ürün, kalifiye bir patoloj tarafından histolojik inceleme, ilgili klinik bilgiler ve doğru kontrollerle birlikte yorumlanmalıdır.

Bu antikor in vitro diagnostik (IVD) kullanıma yöneliktir.

## ÖZET VE AÇIKLAMA

CINtec p16 Histology tek bir bileşenden oluşur: bir fare monoklonal primer antikor olan anti-p16<sup>INK4a</sup> (E6H4).

Sikline bağımlı bir kinaz inhibitörü olan p16<sup>INK4a</sup> (p16), hücre siklusu ilerlemesinde ve selüler farklılaşmada kilit rol oynar.<sup>1-4</sup> p16<sup>INK4a</sup> proteini, retinoblastom proteini (pRB) aracılı G1-S-faz geçişini kontrol eder ve selüler farklılaşma sürecinde hücre siklusunun durdurulmasını tetikler.<sup>1,5</sup> Normal, farklılaşmanın son evresindeki hücrelerde, p16<sup>INK4a</sup> düşük seviyelerde eksprese olur ve genellikle immünohistokimya ile saptanamaz.<sup>1,5</sup> Araştırma çalışmaları, prekanseröz ve kanseröz dokularda p16<sup>INK4a</sup>'nın güçlü aşırı ekspresyonunun insan papillom virüsü (HPV) E7 onkoproteininin ekspresyonu ile yakından ilişkili olduğunu belirlemiştir.<sup>1,3,6,7,8</sup>

p16 aşırı ekspresyonunun IHC ile saptanması, servikal histoloji numunelerinin yorumlanmasına yardımcı olabilir. p16 proteininin, rahim boynunun neoplastik skuamöz epitelyal hücrelerinde aşırı eksprese olduğu bildirilmiş, normal epitelde ve neoplastik olmayan lezyonlarda ise çoğunlukla bulunmadığı tespit edilmiştir.<sup>1,2,5,6,7</sup> Birçok çalışma, p16 aşırı ekspresyonu ile servikal intraepitelyal neoplazinin (CIN) varlığı arasındaki korelasyonu araştırmıştır.<sup>8,9</sup> p16'nın aşırı ekspresyonu neredeyse tüm CIN3 lezyonlarında, CIN2 lezyonlarının büyük çoğunluğunda ve genellikle, H&E boyalı doku kesitlerinde CIN1 olarak sınıflandırılan skuamöz servikal lezyonların %40 ila %60'ında gözlemlenmiştir.<sup>8-13</sup>

## KLİNİK ANLAMLILIK

Servikal biyopsi numunelerinin teşhise yönelik yorumlaması, hasta tedavisine yönelik kararların temelini oluşturur. CIN1, bir HPV enfeksiyonunun histolojik belirti verme biçimidir. Genel olarak, CIN1 lezyonu teşhisi konan hastaların bir yıl içinde kontrol muayenesinden geçmeleri önerilir.<sup>14</sup> Servikal hastalıklarda CIN2, tedavi için en sık kullanılan klinik eşittir.<sup>14</sup> CIN2 veya CIN3 teşhisi konan hastalar için eksizyonel veya ablatif tedavi önerilir. Çocuk doğurma yaşındaki hasta için eksizyonel tedavi riski, gelecekteki gebelikler üzerinde olumsuz etkileri içerir.<sup>15,16,17</sup> Bu nedenle, CIN ve özellikle CIN2 ve CIN3 için doğru teşhis konulması, hasta yönetimi kararlarında önem taşır.<sup>18</sup> Yalnızca H&E ile servikal biyopsi numunelerinin morfolojik yorumlaması gözlemciler arası değişkenliğe tabidir.<sup>18-25</sup> Birkaç çalışmada p16 boyalı slaytların birlikte kullanımı ve servikal histoloji numunelerinin patoloj tarafından diagnostik olarak yorumlanmasında gözlemciler arası güvenilirlik üzerindeki etki değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların tümünde,

H&E boyalı slaytların tek başına yorumlanmasına kıyasla p16 boyalı slaytlar H&E boyalı slaytlar ile birlikte yorumlandığında, patolojler arasındaki teşhis uyumu anlamlı ölçüde artmıştır.<sup>10,11,13,21,22,26,27,28</sup>

Ayrıca birkaç çalışmada, p16 boyalı slaytlar H&E boyalı slaytlarla birlikte kullanıldığında servikal histoloji yorumlamasının teşhis doğruluğu üzerindeki etki değerlendirilmiştir. Dijkstra ve meslektaşları (2010), tek bir patoloj tarafından yorumlanan p16 boyalı slaytların desteğiyle konulan teşhisler arasında, yalnızca H&E boyamasına dayalı olarak uzman bir patoloj paneli tarafından konulan kararlaştırılmış teşhislerle kıyasla neredeyse mükemmel uyum bulunduğunu göstermiştir.<sup>10</sup> Bergeron ve meslektaşları, yorumlama hem p16 boyalı slaytları hem de H&E boyalı slaytları içerdığında,  $\geq$  CIN2 için %77'den %87'ye artış gösteren hassasiyet ile, tek başına H&E boyalı slayt yorumlamasına kıyasla teşhis doğruluğunda anlamlı bir artış ( $p = 0.0004$ ) raporlamıştır.<sup>11</sup> ABD'de yer alan akademik bir klinik merkezin 1450'den fazla ardışık servikal biyopsi vakasını analiz ettiği yakın zamanlı, ileriye yönelik ve popülasyon temelli bir çalışmada, p16 boyamasının, "CIN2+ içeren ve içermeyen biyopsilerin ayırt edilmesinde kullanışlı ve güvenilir bir teşhis yardımcısı olduğu" tespit edilmiştir.<sup>12</sup> Dolayısıyla, servikal biyopsi kesitleri içeren H&E boyalı slaytların, aynı doku numunesinden p16 immünoboyama yapılmış ardışık slaytlar ile birlikte yorumlanması, servikal biyopsilerin yorumlanmasında teşhis uyumunu önemli ölçüde artırma potansiyeline sahiptir.

## PROSEDÜR PRENSİBİ

CINtec p16 Histology, p16<sup>INK4a</sup> proteinine karşı üretilen bir fare monoklonal primer antikorudur. CINtec p16 Histology, formalinle sabitlenmiş, parafine gömülü (FFPE) doku kesitlerinde p16<sup>INK4a</sup> proteinine bağlanır ve nükleer ve/veya sitoplazmik boyama modeli sergiler. Bu antikor, OptiView DAB IHC Detection Kit (Kat. No. 760-700 / 06396500001) veya ultraView Universal DAB Detection Kit (Kat. No. 760-500 / 05269806001) kullanılarak görselleştirilebilir. Daha fazla bilgi için ilgili yöntem tablosuna bakın.

## ÜRÜNLE BİRLİKTE VERİLEN MALZEME

CINtec p16 Histology (Kat. No. 805-4713 / 06695248001) 50 test için yeterli reaktif içerir. Bir adet 5 mL'lik CINtec p16 Histology dağıtıcısı yaklaşık 5.0 µg fare monoklonal antikor içerir.

CINtec p16 Histology (Kat. No. 825-4713 / 06695256001) 250 test için yeterli reaktif içerir. Bir adet 25 mL'lik CINtec p16 Histology dağıtıcısı yaklaşık 25.0 µg fare monoklonal antikor içerir.

Bu antikor, taşıyıcı protein ve bir koruyucu olan %0.10 ProClin 300 içeren Tris-HCl içinde seyreltilir.

Spesifik antikor konsantrasyonu yaklaşık 1.0 µg/mL'dir. Bu üründe bilinen spesifik olmayan herhangi bir antikor reaktivitesi gözlemlenmemiştir.

CINtec p16 Histology hücre kültürü üst fazından saflaştırılmış rekombinant bir fare monoklonal antikorudur.

Aşağıdaki konular hakkında ayrıntılı bilgi için ilgili VENTANA saptama kitinin yöntem tablosuna bakın: Prosedür Prensipleri, Materyal ve Metotlar, Numune Toplama ve Analiz için Hazırlama, Kalite Kontrol Prosedürleri, Sorun Giderme, Sonuçların Yorumlanması ve Kısıtlamalar.

## GEREKLİ OLAN FAKAT ÜRÜNLE BİRLİKTE VERİLMEYEN MALZEMELER

VENTANA saptama kitleri gibi boyama reaktifleri ve negatif ve pozitif doku kontrolü slaytlarını da içeren yardımcı bileşenler, ürünle birlikte verilmemektedir.

Prospektüste listelenen ürünlerin hepsi tüm bölgelerde mevcut olmayabilir. Yerel destek temsilcinizle iletişime geçin.

Aşağıda yer alan reaktifler ve malzemeler boyama için gerekli olabilir fakat ürünle birlikte verilmez:

1. Önerilen kontrol dokusu
2. Mikroskop slaytları, pozitif yüklü
3. Negative Control (Monoklonal) (Kat. No. 760-2014 / 05266670001)
4. OptiView DAB IHC Detection Kit (Kat. No. 760-700 / 06396500001)
5. ultraView Universal DAB Detection Kit (Kat. No. 760-500 / 05269806001)
6. Antibody Diluent (Kat. No. 251-018 / 05261899001)
7. EZ Prep Concentrate (10X) (Kat. No. 950-102 / 05279771001)
8. Reaction Buffer Concentrate (10X) (Kat. No. 950-300 / 05353955001)
9. LCS (Predilute) (Kat. No. 650-010 / 05264839001)
10. ULTRA LCS (Predilute) (Kat. No. 650-210 / 05424534001)

11. Cell Conditioning Solution (CC1) (Kat. No. 950-124 / 05279801001)
12. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (Kat. No. 950-224 / 05424569001)
13. Hematoxylin II (Kat. No. 790-2208 / 05277965001)
14. Bluing Reagent (Kat. No. 760-2037 / 05266769001)
15. Kalıcı sabitleme ortamı
16. Lamel
17. Otomatik lamel yerleştirici
18. Genel amaçlı laboratuvar ekipmanı
19. BenchMark IHC/ISH cihazı

### SAKLAMA VE STABİLİTE

Alındıktan sonra ve kullanmadığınız zamanlarda 2-8 °C'de saklayın. Dondurmayın.

Reaktifin uygun bir şekilde uygulandığından ve antikor stabilitesinden emin olmak için dağıtıcı kapağını her kullanımdan sonra yerine takın ve dağıtıcıyı derhal soğutucuya dikey konumda yerleştirin.

Her antikor dağıtıcının bir son kullanma tarihi vardır. Düzgün bir şekilde saklanması halinde, reaktif etikette belirtilen tarihe kadar stabil kalır. Reaktifi son kullanma tarihinden sonra kullanmayın.

### NUMUNE HAZIRLAMA

Rutin olarak işlenen FFPE dokular, VENTANA saptama kitleri ve BenchMark IHC/ISH cihazları ile birlikte kullanıldığında bu primer antikorla kullanım için uygundur. Önerilen doku sabitleyici %10 nötr tamponlu formalindir.<sup>29</sup> Kesitler yaklaşık 4 µm kalınlığında kesilmeli ve pozitif yüklü slaytlara yerleştirilmelidir. Kesilen doku kesitlerinin antijenisitesi zamanla azalabildiğinden slaytlar derhal boyanmalıdır. Daha fazla bilgi için, Roche temsilcinizden "Recommended Slide Storage and Handling" belgesinin bir kopyasını isteyin.

Pozitif ve negatif kontrollerin bilinmeyen numunelerle eş zamanlı olarak çalıştırılması önerilir.

### UYARILAR VE ÖNLEMLER

1. *In vitro* diagnostik (IVD) kullanıma yöneliktir.
2. Sadece profesyonel kullanım içindir.
3. Belirtilen test sayısının üzerinde kullanmayın.
4. ProCin 300 çözeltisi, bu reaktifte koruyucu olarak kullanılmıştır. Tahriş edici olarak sınıflandırılmıştır ve deriyle temas ettiğinde hassasiyete yol açabilir. Kullanırken uygun önlemleri alın. Reaktiflerin göz, deri ve mukoz membranlarla temas etmesini önleyin. Koruyucu giysi ve eldiven kullanın.
5. Pozitif yüklü slaytlar, uygun olmayan boyamaya yol açan çevresel streslere yatkın olabilir. Bu tür slaytların kullanımı hakkında daha fazla bilgi almak için Roche temsilcinize danışın.
6. İnsan veya hayvan kaynaklı materyaller, biyotehlikeli materyaller oldukları varsayılarak kullanılmalı ve uygun önlemler alınarak atılmalıdır. Maruz kalma durumunda, sorumlu otoritelerin sağlık direktifleri izlenmelidir.<sup>30,31</sup>
7. Reaktiflerin göz ve mukoz membranlarla temas etmesini önleyin. Reaktifler hassas bölgelerle temas ederse bu bölgeleri bol suyla yıkayın.
8. Yanlış sonuçlar alınmasına neden olabileceği için reaktiflerin mikrobiyal kontaminasyona maruz kalmasını önleyin.
9. Bu cihazın kullanımı hakkında daha fazla bilgi için BenchMark IHC/ISH cihazı Kullanıcı Kılavuzuna ve tüm gerekli bileşenlerin [navifyportal.roche.com](http://navifyportal.roche.com) adresinde bulunan kullanım talimatlarına bakın.
10. Önerilen imha yöntemi hakkında bilgi almak için yerel ve/veya resmi kurumlara danışın.
11. Ürün güvenliği etiketi, öncelikli olarak EU GHS yönergelerini izler. Güvenlik bilgi formu profesyonel kullanıcı için talep üzerine temin edilir.
12. Bu cihazla ilgili şüphelenilen ciddi olayları raporlamak için yerel Roche temsilcisi ve kullanıcının bulunduğu Üye Devlet veya Ülkenin yetkili makamıyla iletişime geçin.

Bu ürün, Düzenleme (EC) No. 1272/2008 uyarınca aşağıdaki şekilde sınıflandırılan bileşenler içermektedir:

Tablo 1. Tehlike bilgileri.

Tehlike	Kod	Beyan
	H317	Alerjik deri reaksiyonuna yol açabilir.
	H412	Uzun süreli etkilere su yaşamı için zararlıdır.
	P261	Sis veya buharı solumaktan kaçının.
	P273	Çevreye salınımından kaçının.
	P280	Koruyucu eldiven takın.
	P333 + P313	Cilt tahrişi veya kızarıklık oluşması halinde: Tıbbi tavsiye/yardım alın.
	P362 + P364	Kirlenmiş giysilerinizi çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın.
	P501	İçeriği/kabı uygun bir atık imha tesisine atın.

Bu ürün CAS No. 55965-84-9 içerir, reaksiyon kütlesi: 5-kloro-2-metil-2H-izotiyazol-3-on ve 2-metil-2H-izotiyazol-3-on (3:1).

### BOYAMA PROSEDÜRÜ

VENTANA primer antikorları, VENTANA saptama kitleri ve aksesuarlarıyla birlikte BenchMark IHC/ISH cihazlarında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Önerilen boyama protokolleri için bkz. Tablo 2 ve Tablo 3.

Bu antikor spesifik inkübasyon süreleri için optimize edilmiştir ancak kullanıcı bu reaktifle elde edilen sonuçları doğrulamalıdır.

Otomatik prosedürlere ilişkin parametreler, cihazın Kullanıcı Kılavuzundaki prosedüre göre görüntülenebilir, yazdırılabilir ve düzenlenebilir. İmmünohistokimyasal boyama prosedürleriyle ilgili ayrıntılı bilgi için ilgili VENTANA saptama kiti yöntem tablosuna bakın.

Bu cihazın uygun kullanımına ilişkin ayrıntılar için P/N 805-4713 veya P/N 825-4713 ile ilişkili olan iç hat dağıtıcı yöntem tablosuna bakın.

Tablo 2. BenchMark IHC/ISH cihazlarında *ultraView* Universal DAB Detection Kit ile CINtec p16 Histology için önerilen boyama protokolü.

Prosedür Tipi	Yöntem		
	GX	XT	ULTRA veya ULTRA PLUS
Deparafinizasyon	Seçili	Seçili	Seçili
Cell Conditioning (Antijen Ortaya Çıkarma)	CC1, Standart	CC1, Standart	ULTRA CC1, 64 dakika 95 °C
Antikor (Primer)	24 dakika, 37 °C	16 dakika, 37 °C	20 dakika, 36 °C
ultraBlock*	8 dakika	geçerli değil	geçerli değil
Karşıt Boya	Hematoxylin II, 4 dakika		
Karşıt Boyama Sonrası	Bluing, 4 dakika		

\* Antibody Diluent ürününün ultraBlock adımıyla kullanımı.

Tablo 3. BenchMark IHC/ISH cihazlarında OptiView DAB IHC Detection Kit ile CINtec p16 Histology için önerilen boyama protokolü.

Prosedür Tipi	Yöntem		
	GX	XT	ULTRA veya ULTRA PLUS
Deparafinizasyon	Seçili	Seçili	Seçili
Cell Conditioning (Antijen Ortaya Çıkarma)	CC1, 32 dakika	CC1, 48 dakika	ULTRA CC1, 48 dakika 100 °C
Ön Primer Peroksidaz İnhibitörü	Seçili	Seçili	Seçili
Antikor (Primer)	8 dakika, 37 °C	8 dakika, 37 °C	12 dakika, 36 °C
Sabitleyici Sonrası*	8 dakika	geçerli değil	geçerli değil
Karşıt Boya	Hematoxylin II, 4 dakika		
Karşıt Boyama Sonrası	Bluing, 4 dakika		

\* Antibody Diluent ürününün Post-Fixative adımıyla kullanımı.

Genel laboratuvar cihazları ve çevresel koşulların yanı sıra doku fiksasyonu ve işlemindeki değişkenlikler nedeniyle bağımsız numunelere, kullanılan saptama kitine ve okuyucu tercihlerine bağlı olarak, primer antikor inkübasyonu, hücre iyileştirme veya proteaz ön işleme sürelerinin artırılması veya azaltılması gerekebilir. Fiksasyon değişkenleri hakkında daha fazla bilgi için bkz. "Immunohistochemistry Principles and Advances."<sup>32</sup>

### NEGATİF REAKTİF KONTROLÜ

CINtec p16 Histology ile boyamaya ek olarak, ikinci bir slayt uygun negatif kontrol reaktifile boyanmalıdır.

### POZİTİF DOKU KONTROLÜ

Uygun laboratuvar uygulamaları, test dokusuyla aynı slayt üzerinde pozitif kontrol kesiti içermektedir. Bu, slayta reaktif uygulamadaki hataları belirlemeye yardımcı olur. Pozitif boyaması zayıf doku, kalite kontrol açısından en uygun olandır. Kontrol dokusu, hem pozitif hem de negatif boyama elementleri içerebilir ve hem pozitif hem de negatif kontrol olarak görev yapabilir. Kontrol dokusu, test kesitleriyle aynı şekilde mümkün olan en kısa sürede hazırlanmış veya sabitlenmiş taze otopsi, biyopsi veya cerrahi numunesi olmalıdır.

Bilinen pozitif doku kontrolleri, test örneklerinin spesifik tanısının belirlenmesinde bir yardımcı olarak değil, yalnızca reaktiflerin ve cihazların performansını izlemek için kullanılmalıdır. Pozitif doku kontrolleri pozitif boyama ortaya koyamazsa test numunesi sonuçları geçersiz sayılmalıdır.

Bu antikor için pozitif kontrol dokusu örnekleri arasında normal pankreas, normal bademcik ve servikal karsinom yer alır.

Normal bademcik dokusu içinde, esas olarak kript epiteli içindeki dağınık skuamöz epitelyal hücrelerde ve germinal merkezler içindeki dağınık foliküler dendritik hücrelerde nükleer ve/veya sitoplazmik boyama görülür ve lenfositlerin çoğunluğunda boyama görülmez (nadir lenfositlerde boyama gözlemlenebilir).

### BOYAMA YORUMLARI/BEKLENEN SONUÇLAR

CINtec p16 Histology için selüler boyama modeli nükleer ve/veya sitoplazmikdir.

p16<sup>INK4a</sup> biyobelirtecinin servikal biyopsi numuneleri içindeki aşırı ekspresyonu, ara ya da ara ila yüzeysel arası hücre katmanlarında boyama ile veya boyama olmaksızın, servikal skuamöz epitelin bazal ve parabazal hücre katmanlarındaki hücrelerde diffüz sürekli boyama ile temsil edilir. Bu diffüz sürekli boyama modeli, pozitif CINtec p16 Histology durumunu temsil eder. Fokal boyama, özellikle bazal ve parabazal hücreler hariç olmak üzere, izole hücrelerde veya küçük hücre kümelerinde sürekli olmayan boyama ile temsil edilir. Fokal boyama olması ve p16 boyaması olmaması negatif CINtec p16 Histology durumunu temsil eder. p16 boyama modeli ve CINtec p16 Histology durumu kriterleri Tablo 4'te ana hatlarıyla açıklanmıştır.

Tablo 4. CINtec p16 Histology durumu ve p16 boyama modelleri.

CINtec p16 Histology Durumu	p16 Boyama Modeli	Boyama Açıklaması
Pozitif	Diffüz	Ara ya da ara ila yüzeysel arası hücre katmanlarında boyama ile veya boyama olmaksızın, skuamöz servikal epitelin bazal ve parabazal hücre katmanlarındaki hücrelerde sürekli boyama
Negatif	Fokal	İzole hücrelerde veya küçük hücre kümelerinde boyama; özellikle bazal ve parabazal hücreler hariç olmak üzere sürekli olmayan boyama
	p16 boyaması yok	Skuamöz epitelde negatif boyama reaksiyonu

### ÖZEL KISITLAMALAR

CINtec p16 Histology, servikal dokularda fibroblast ve kolumnar epitelyal boyama sergileyebilir ve bu durum yorumlamayı etkilemez.

OptiView saptama sistemi genellikle *ultraView* saptama sisteminden daha hassastır. Kullanıcı bu reaktif ve saptama sistemleriyle elde edilen sonuçları doğrulamalıdır.

Hasta dokusu, doku bloğundan kesit çıkarılarak alındıktan sonra 24 hafta içinde boyanmalıdır. Oda sıcaklığında 24 haftadan uzun süre saklanmış kesitlerde CINtec p16 Histology ile boyama performansı doğrulanmamıştır.

Örnekler, en az 1 saat boyunca %10 NBF, çinko formalin veya Z-fix içinde veya en az 3 saat boyunca AFA içinde sabitlenmelidir. Önerilenler haricinde fiksasyon sürelerinin veya sabitleyici tiplerinin kullanılması yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Alkol formalin ve PREFER sabitleyicilerin bu tayıne kullanılması önerilmez.

Tüm tayıner her cihaz üzerinde kayıtlı olmayabilir. Daha fazla bilgi için lütfen yerel Roche temsilcinizle iletişime geçin.

### PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

#### ANALİTİK PERFORMANS

Hassasiyet, spesifite, kesinlik ve doğrulukla ilgili boyama testleri yürütülmüştür ve sonuçları aşağıda listelenmiştir.

#### Hassasiyet ve Spesifite

Analiz hassasiyeti ve spesifitesi, birden fazla normal ve neoplastik insan dokusu vakası CINtec p16 Histology ile boyanarak belirlenmiştir. Sonuçlar, Tablo 5 ve Tablo 6'da listelenmektedir. Birçok normal doku, birkaç hücrede veya belirlenen spesifik hücre tiplerinde boyama sergilemiştir. p16<sup>INK4a</sup> proteininin hücre siklusunu düzenleyen rolünden ötürü bu beklenen bir durumdur.

Tablo 5. CINtec p16 Histology hassasiyeti/spesifitesi, FFPE normal dokuların test edilmesiyle belirlenmiştir.

Doku	Pozitif/toplam vaka sayısı	Normal dokudaki pozitif hücreler
Serebrum	4/4	Gliyal hücreler
Serebellum	3/3	Purkinje hücreleri
Adrenal bez	3/3	Adrenokortikal epitelyal hücreler
Yumurtalık	3/3	Stromal hücreler
Pankreas	3/3	Langerhans adacıkları, asinar hücreler
Lenf düğümü	3/3	Lenfositler, foliküler dendritik hücreler
Paratiroid bezi	2/3	Esas hücreler
Hipofiz bezi	3/3	Anterior hipofiz epitelyal hücreleri

Doku	Pozitif/toplam vaka sayısı	Normal dokudaki pozitif hücreler
Testis	3/3	Spermatogenik hücreler, Leydig hücreleri
Tiroit	3/3	Foliküler hücreler
Meme	3/3	Miyoeptilyal hücreler, lüminal epilyal hücreler, stromal hücreler
Dalak	3/3	Lenfositler, foliküler dendritik hücreler
Bademcik	6/6	Skuamöz epilyal hücreler, lenfositler, foliküler dendritik hücreler
Timüs	3/3	Epilyal retiküler hücreler, lenfositler, Hassal cisimcikleri
Kemik iliği	2/3	Miyeloid hücreler
Akciğer	3/3	Pnömositler, bronşiyal epilyal hücreler
Kalp	0/3	Pozitif hücre yok
Özofagus	3/3	Skuamöz epilyal hücreler
Mide	3/3	Epilyal hücreler, fundik bezler
İnce bağırsak	3/3	Epilyal hücreler
Kolon	3/3	Epilyal hücreler
Apandis	0/3	Pozitif hücre yok
Karaciğer	0/3	Pozitif hücre yok
Tükürük bezi	3/3	Çizgili kanal epilyal hücreleri, seröz asinar hücreler
Farinks/Oral kavite	2/3	Solunum epilyal hücreleri, çizgili kanal epilyal hücreleri, muköz asinar hücreler, seröz asinar hücreler
Böbrek	3/3	Tübüler epilyal hücreler, glomerüler mezengial hücreler
Prostat	3/3	Asinar hücreler, bazal hücreler
Mesane	3/3	Ürotelyal hücreler
Endometriyum	3/3	Endometriyal glandüler hücreler, stromal hücreler
Rahim boynu <sup>a</sup>	1/120	Skuamöz epilyal hücreler
İskelet kası	0/3	Pozitif hücre yok
Deri	0/3	Pozitif hücre yok
Sinir	4/4	Schwann hücreleri
Mezotelyum	0/3	Pozitif hücre yok
Yumuşak doku	3/3	Endotelyal hücreler, fibroblastlar, duktal hücreler

<sup>a</sup> Değerlendirilen dokular normal rahim boynu ve kronik servisini içermektedir. Rahim boynu vakaları, normal skuamöz (fokal boyama), endoservikal veya stromal hücre boyamasını negatif kabul eden CINtec Histology puanlama algoritmasına dayalı olarak yorumlanmıştır.

Tablo 6. CINtec p16 Histology hassasiyeti/spesifitesi, çeşitli FFPE neoplastik dokuların test edilmesiyle belirlenmiştir.

Patoloji	Pozitif/toplam vaka sayısı
Gliyoblastom (Serebrum)	1/1

Patoloji	Pozitif/toplam vaka sayısı
Menenjiyom (Serebrum)	1/1
Ependimom (Serebellum)	1/1
Oligodendrogliom (Serebellum)	1/1
Adenokarsinom (Baş ve boyun)	1/1
Skuamöz hücreli karsinom (Baş ve boyun)	0/1
Seröz karsinom (Yumurtalık)	1/1
Granüloza hücreli tümör (Yumurtalık)	1/1
Teratom (Yumurtalık)	1/1
Pankreatik nöroendokrin neoplazma (Pankreas)	1/1
Duktal adenokarsinom (Pankreas)	1/1
Seminom (Testis)	1/1
Embriyonal karsinom (Testis)	1/1
Foliküler karsinom (Tiroit)	1/1
Papiller karsinom (Tiroit)	0/1
İn situ duktal karsinom (Meme)	1/1
İnvaziv duktal karsinom (Meme)	1/1
İnvaziv lobüler karsinom (Meme)	1/1
Adenom (Adrenal bez)	1/1
Feokromositom (Adrenal bez)	1/1
Diffüz büyük B hücreli lenfoma (Dalak)	0/1
Pleomorfik adenom (Tükürük bezi)	1/1
Warthin tümörü (Tükürük bezi)	1/1
Küçük hücreli karsinom (Akciğer)	1/1
Skuamöz hücreli karsinom (Akciğer)	0/1
Adenokarsinom (Akciğer)	1/1
Skuamöz hücreli karsinom (Özofagus)	0/1
Adenokarsinom (Özofagus)	1/1
Adenokarsinom (Mide)	1/1
Gastrointestinal stromal tümör (Mide)	1/1
Adenokarsinom (İnce bağırsak)	0/1
Gastrointestinal Stromal Tümör (İnce bağırsak)	1/1
Adenokarsinom (Kolon)	1/1
Adenoskuamöz karsinom (Kolon)	1/1
Karsinoid tümör (Apandis)	1/1
Hepatoselüler karsinom (Karaciğer)	1/1
Kolanjiyokarsinom (Karaciğer)	0/1
Renal Hücreli Karsinom (Böbrek)	1/2
Papiller renal adenom (Böbrek)	1/1
Adenokarsinom (Prostat)	2/2
Berrak hücreli karsinom (Rahim)	1/1
Endometriyal karsinom (Rahim)	1/1
Leyomiyom (Rahim)	0/1

Patoloji	Pozitif/toplam vaka sayısı
Leyomyosarkom (Rahim)	1/1
Servikal intraepitelyal neoplazi I (CIN I) (Rahim boynu)	12/37
CIN I-II, sınırdan düşük/yüksek dereceli (Rahim boynu)	2/8
CIN II (Rahim boynu)	52/60
CIN II-III, yüksek dereceli (Rahim boynu)	1/3
CIN III (Rahim boynu)	65/67
Skvamöz hücreli karsinom (Rahim boynu)	73/76
Adenoskuamöz karsinom (Rahim boynu)	2/2
Adenokarsinom (Rahim boynu)	1/1
Nöroendokrin karsinom (Rahim boynu)	1/1
Alveolar rabdomiyosarkom (Kas)	0/1
Miksom (Kas)	1/1
Bazal hücreli karsinom (Deri)	1/1
İnvaziv melanom (Deri)	1/1
Skvamöz hücreli karsinom (Deri)	0/1
Schwannoma (Periferik sinir)	1/1
Nörofibrosarkom (Sinir)	1/1
Anaplastik büyük hücreli lenfoma (Lenf düğümü)	1/1
Foliküler lenfoma (Lenf düğümü)	1/1
Hodgkin lenfoma (Lenf düğümü)	1/1
Ürotelyal hücreli karsinom (Mesane)	1/1
Skvamöz hücreli karsinom (Mesane)	0/1
Plazmasitoma (Ekstramedüller)	1/1
Mezotelyom (Mezotelyum)	1/1
Plevral soliter fibröz tümör (Mezotelyum)	1/1
Anjiyosarkom (Yumuşak doku)	1/1
Liposarkom (Yumuşak doku)	1/1

### Cihazlar Arası Kesinlik

Cihazlar arası kesinliği değerlendirmek için iki çalışma tamamlanmıştır. Bir BenchMark XT cihazında ve BenchMark ULTRA cihazında *ultraView* Universal DAB Detection Kit kullanılarak bir çalışma ve bir BenchMark ULTRA cihazında OptiView DAB IHC Detection Kit ile ikinci bir çalışma gerçekleştirilmiştir.

İlk çalışmada; servikal skuamöz hücreli karsinom, bademcik ve pankreas içeren iki adet çok dokulu blokta kesitler, üç BenchMark XT cihazında ve üç BenchMark ULTRA cihazında *ultraView* Universal DAB Detection Kit kullanılarak boyanmıştır (her cihaz için her çok dokulu blokta 5 kesit). Üç BenchMark XT cihazında boyandığında tüm dokuların %100'ünde p16 boyama yoğunlukları medyan skorun 0.5 puan dahilinde olmuştur. Üç BenchMark ULTRA cihazında boyandığında servikal skuamöz hücreli karsinomun %100'ünde (15/15), bademcğin %93'ünde (14/15) ve pankreasın %93'ünde (14/15) p16 boyama yoğunlukları medyan skorun 0.5 puan dahilinde olmuştur. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm dokular kabul edilebilir arka plan boyaması göstermiştir.

İkinci çalışmada, OptiView DAB IHC saptama kiti kullanılarak, 28 servikal vakanın (sekiz normal rahim boynu, altı CIN1, altı CIN2, dört CIN3 ve dört servikal karsinom vakası) kopya slaytlarının boyanmasıyla üç BenchMark ULTRA cihazında CINtec p16 Histology testinin kesinliği belirlenmiştir. Her vaka, üç BenchMark ULTRA cihazının her birinde üç CINtec p16 Histology lotunun her biri kullanılarak boyanmıştır. Çalışmaya toplamda, her bir vakadan dokuz CINtec p16 Histology boyalı slayt dahil edilmiştir (üç CINtec p16 Histology lotu, üç BenchMark ULTRA cihazı). Ardından her bir CINtec p16 Histology boyalı slayt, aynı vakadan H&E boyalı bir slayt ile eşleştirilmiştir. Tüm slaytlar randomize edilmiş ve ardından, vaka teşhisine körlenmiş olan tek bir patolog tarafından p16 boyama yoğunlukları, pozitif veya negatif CINtec p16 Histology durumu ve arka plan bakımından değerlendirilmiştir. Veriler, dokuların %97.6'sının tüm cihazlardaki boyama yoğunluğu skorlarının 0.5 puan dahilinde olduğunu göstermiştir. Ayrıca, üç BenchMark ULTRA cihazında CINtec p16 Histology ile boyanan kesitlerin %100'ü, aynı CINtec p16 Histology durumunu sergilemiştir. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm dokular kabul edilebilir arka plan boyaması göstermiştir.

Ek olarak, cihazlar arası ara kesinlik, üç BenchMark ULTRA PLUS cihazında, 24 servikal doku vakasının (on bir normal rahim boynu, bir CIN1, iki CIN2, yedi CIN3 ve üç skuamöz hücreli karsinom) kopya slaytlarının boyanmasıyla belirlenmiştir. Test slaytları randomize edilmiş ve ardından, vaka teşhisine körlenmiş olan tek bir patolog tarafından pozitif veya negatif CINtec p16 Histology durumu, morfoloji ve non-spesifik boyama (arka plan) bakımından değerlendirilmiştir. Genel uyum yüzdesi %99.3 olmuştur. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm dokular %100 kabul edilebilir morfoloji ve arka plan boyaması göstermiştir.

### Lotlar Arası Kesinlik

CINtec p16 Histology'nin lotlar arası kesinliği, OptiView DAB IHC Detection Kit kullanılarak bir BenchMark ULTRA cihazında üç CINtec p16 Histology lotunun test edilmesiyle değerlendirilmiştir. 26 servikal biyopsi doku numunesinin her birinden kesitler (altı normal rahim boynu, altı CIN1, altı CIN2, altı CIN3 ve iki servikal karsinom vakası), her CINtec p16 Histology lotu kullanılarak iki kopya halinde boyanmıştır. CINtec p16 Histology ile boyanan her bir doku slaytı, bitişik H&E slaytı ve aynı vakadan bir negatif reaktif kontrol slaytı ile eşleştirilmiştir. Slayt setleri randomize edilmiş ve vaka teşhisi ile lot numarasına körlenmiş tek bir patolog tarafından değerlendirilmiştir. CINtec p16 Histology durumu (pozitif = diffüz p16 boyaması; negatif = fokal p16 boyaması veya boyama yok) CINtec p16 Histology slaytına dayalı olarak belirlenmiştir. CIN kategorileri [CIN2+ (CIN2, CIN3, adenokarsinom in situ veya tek bir kategori halinde birleştirilmiş invaziv karsinom)/CIN1- (CIN yok veya tek bir kategori halinde birleştirilmiş CIN1)], H&E ve CINtec p16 Histology slaytlarının birlikte yorumlanmasına dayalı olarak belirlenmiştir. Sonuçlar, antikorun üç üretim lotunda CINtec p16 Histology tekrarlanabilirliğini ortaya koymaktadır. Tüm vakalar, üç üretim lotu genelinde CINtec p16 Histology durumu bakımından %100 pozitif ve negatif uyum ve CIN kategorisi bakımından %98.7 uyum göstermiştir. Verilerin özeti Tablo 7'de gösterilmektedir. Arka plan boyaması, boyanan dokuların %100'ünde kabul edilebilir olmuştur.

Tablo 7. CINtec p16 Histology durumu (pozitif/negatif) ve CIN kategorisine (CIN2+/CIN1-) göre ölçüldüğü şekilde, CINtec p16 Histology ürününün servikal örneklerdeki primer antikor lotlar arası tekrarlanabilirliği.

Tekrarlanabilirlik	Değerlendirme	Ortalama Pozitif Uyum (n/N)	Ortalama Negatif Uyum (n/N)	Genel Uyum Yüzdesi (n/N)
Lotlar Arası	CINtec Histology Durumu	%100.0 (352/352)	%100.0 (264/264)	%100.0 (308/308)
	CIN Kategorisi	%98.1 (314/320)	%98.0 (290/296)	%98.1 (302/308)

### Gün İçi Tekrar Edilebilirlik ve Günler Arası Kesinlik

Gün içi tekrar edilebilirliği ve günler arası kesinliği değerlendirmek için toplamda üç çalışma gerçekleştirilmiştir. İlk iki çalışmada patoloğ, dokuları p16 boyama yoğunluklarına (0-4) dayalı olarak değerlendirmiş, üçüncü çalışmada ise servikal biyopsilerdeki CINtec p16 Histology durumu (pozitif/negatif) değerlendirilmiştir.

İlk çalışmada; üç doku (servikal skuamöz hücreli karsinom, bademcik, pankreas) içeren iki adet çok dokulu bloktan kesitler, BenchMark XT cihazında *ultraView* Universal DAB Detection Kit kullanılarak boyanmıştır. İkinci çalışmada; bademcik, pankreas ve üç servikal vakayı içeren iki adet çok dokulu blok (invaziv skuamöz hücreli karsinom, CIN1-, CIN2+), BenchMark ULTRA cihazında *OptiView* DAB IHC Detection Kit kullanılarak boyanmıştır. CINtec p16 Histology ürününün gün içi tekrar edilebilirliği, CINtec p16 Histology ile her çok dokulu bloktan 14 kopya kesit boyanarak test edilmiştir. CINtec p16 Histology, her iki çalışmada dokuların %100'ünün medyan boyama yoğunluğunun 0.5 puan dahilinde boyanmasıyla kabul kriterlerinden geçmiştir. Günler arası kesinlik minimum 20 günlük bir süre boyunca ardışık olmayan 5 günde test edilmiştir. Bu çalışmaların her ikisinde CINtec p16 Histology, dokuların %100'ünün, gün içi tekrar edilebilirlik ve günler arası kesinliğe yönelik medyan boyama yoğunluğu skorunun 0.5 puan dahilinde boyanmasıyla kabul kriterlerinden geçmiştir. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm dokular kabul edilebilir arka plan göstermiştir.

Üçüncü çalışma, 24 servikal doku numunesini (üç servikal skuamöz hücreli karsinom, altı CIN3, altı CIN2, altı CIN1, üç normal servikal vaka) *OptiView* DAB IHC Detection Kit ile bir BenchMark ULTRA cihazında CINtec p16 Histology durumuna (pozitif/negatif) göre değerlendirmiştir. Testler, minimum 20 günlük bir süre boyunca ardışık olmayan 5 günde gerçekleştirilmiştir. Her bir test gününde, her bir vakadan iki slayt CINtec p16 Histology ile boyanmış (toplam 150 slayt) ve her bir vakadan bir slayt negatif bir reaktif kontrolüyle boyanmıştır (toplam 75 slayt). Gün içi tekrar edilebilirlik analizlerinde, CINtec p16 Histology durumu (pozitif/negatif) aynı vakaya ait ve aynı gün boyanmış iki adet değerlendirilebilir kopya arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmada dikkate alınan 5 gün olduğundan, her bir vaka için gün içi tekrar edilebilirliğe yönelik toplam karşılaştırma sayısı 5 olmuştur. Günler arası kesinlik çalışması için toplam karşılaştırma sayısı 120 (24 vaka x vaka başına 5 karşılaştırma) olmuştur.

Sonuçlar, dokular CINtec p16 Histology durumuna dayalı olarak değerlendirildiğinde %100 gün içi tekrar edilebilirliğe ve %100 günler arası kesinliğe işaret etmektedir. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm kesitler kabul edilebilir arka plan boyaması göstermiştir.

Ek olarak, işlem içi tekrarlanabilirlik, bir BenchMark ULTRA PLUS cihazında, 24 servikal doku vakasından her birinden (on bir normal rahim boynu, bir CIN1, iki CIN2, yedi CIN3 ve üç skuamöz hücreli karsinom) 5 slaytın boyanmasıyla belirlenmiştir. Test slaytları randomize edilmiş ve ardından, vaka teşhisine körlenmiş olan tek bir patoloğ tarafından pozitif veya negatif CINtec p16 Histology durumu, morfoloji ve non-spesifik boyama (arka plan) bakımından değerlendirilmiştir. Genel uyum yüzdesi %97.5 olmuştur. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm dokular %100 kabul edilebilir morfoloji ve arka plan boyaması göstermiştir.

Ek olarak, günler arası ara kesinlik, bir BenchMark ULTRA PLUS cihazında, en az 20 günlük bir süre boyunca ardışık olmayan 5 günde, 24 servikal doku vakasının (on bir normal rahim boynu, bir CIN1, iki CIN2, yedi CIN3 ve üç skuamöz hücreli karsinom) kopya slaytlarının boyanmasıyla belirlenmiştir. Günler arası ara kesinlik %98.8'dir. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm dokular %100 kabul edilebilir morfoloji ve arka plan boyaması göstermiştir.

### Platformlar Arası Doğruluk ve Saptama Kiti Doğruluğu

Tayinin doğruluğu, *OptiView* DAB IHC Detection Kit ve *ultraView* Universal DAB Detection Kit kullanılarak BenchMark ULTRA, BenchMark XT ve BenchMark GX platformlarında gösterilmiştir. Genel olarak, 186 servikal vaka CINtec p16 Histology ile boyanmış ve CINtec p16 Histology durumu (pozitif/negatif) ve arka plan (kabul edilebilir/kabul edilemez) için değerlendirilmiştir. OPA, bir saptama kiti içinde platformların her bir ikili kombinasyonu için ve bir platform içinde saptama kitlerinin her bir ikili kombinasyonu için %98.3-100 olmuştur. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm değerlendirilebilir vakalar kabul edilebilir arka plan boyaması göstermiştir.

Ek olarak, CINtec p16 Histology boyama performansını BenchMark ULTRA PLUS cihazında ve BenchMark ULTRA cihazında *OptiView* DAB IHC Detection Kit kullanarak karşılaştırmak için bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Yüz yirmi (120) servikal doku vakası (60'ı CINtec p16 Histology için pozitif ve 60'ı CINtec p16 Histology için negatif) boyanmış ve boyanan slaytlar, CINtec p16 Histology durumunu belirleyen bir patoloğ tarafından değerlendirilmiştir. Genel uyum yüzdesi %99.1 olmuştur. CINtec p16 Histology ile boyanan tüm dokular %100 kabul edilebilir morfoloji ve arka plan boyaması göstermiştir.

### Okuyucu İçi Kesinlik ve Okuyucular Arası Kesinlik

Okuyucu içi ve okuyucular arası kesinlik, *OptiView* DAB IHC Detection Kit kullanılarak bir BenchMark ULTRA cihazında CINtec p16 Histology ile boyanan 50 servikal vaka üzerinde (16 normal rahim boynu, 12 CIN1, 12 CIN2, 6 CIN3 ve 4 servikal karsinom vakası) değerlendirilmiştir.

Tüm slaytlar randomize edilmiş ve ardından üç patoloğ tarafından pozitif/negatif CINtec p16 Histology durumu için değerlendirilmiştir. Patoloğlar vaka teşhisi açısından körlenmiştir. CINtec p16 Histology boyalı slaytlar, 4 haftalık bir arınma süresinin ardından üç patoloğun her biri tarafından CINtec p16 Histology durumunun ikinci kez değerlendirilmesi için yeniden randomize edilmiştir. CINtec p16 Histology durumu için okuyucu içi ve okuyucular arası kesinliğe ilişkin genel uyum yüzdesi, Tablo 8'de gösterilen şekilde %98.7 olmuştur.

CIN kategorisine yönelik okuyucu içi ve okuyucular arası kesinlik çalışmasında, her bir CINtec p16 Histology slaytı aynı vakadan H&E boyalı bir slayt ile eşleştirilmiş ve eşleştirilen slayt setleri randomize edilmiştir. CIN kategorisi (CIN2+/CIN1-), H&E boyalı ve CINtec p16 Histology boyalı slaytların birlikte yorumlanmasına dayalı olarak üç patoloğ tarafından değerlendirilmiştir. En az 4 haftalık bir arınma süresinin ardından, slayt çiftleri tekrar randomize edilmiş ve üç patoloğun her biri tarafından CIN kategorisinin ikinci değerlendirmesi yapılmıştır. Tablo 8'de gösterilen veriler, CIN kategorisinin okuyucu içi ve okuyucular arası kesinliğine ilişkin genel uyum yüzdesinin sırayla %98.0 ve %90 olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 8. CINtec p16 Histology durumu (pozitif/negatif) ve CIN kategorisine (CIN2+/CIN1-) göre ölçüldüğü şekilde, CINtec p16 Histology tayininin servikal örneklerdeki okuyucu içi ve okuyucular arası kesinliği.

Okuyucu Kesinliği	Değerlendirme	Ortalama Pozitif Uyum (%95 CI)	Ortalama Negatif Uyum (%95 CI)	Genel Uyum Yüzdesi (%95 CI)
Okuyucu İçi	CINtec p16 Histology Durumu	%98.7 (%93.9-100.0)	%98.6 (%93.0-100.0)	%98.7 (%94.0-100.0)
	CIN Kategorisi	%97.4 (%89.1-100.0)	%98.4 (%92.6-100.0)	%98.0 (%92.0-100.0)
Okuyucular Arası	CINtec p16 Histology Durumu	%98.7 (%93.1-100.0)	%98.6 (%92.3-100.0)	%98.7 (%93.9-100.0)
	CIN Kategorisi	%87.0 (%71.8-97.6)	%91.9 (%83.0-98.5)	%90.0 (%80.0-98.0)

### Tekrarlanabilirlik Çalışması (Laboratuvarlar Arası Kesinlik Çalışması)

Üç harici laboratuvar, ardışık olmayan üç günün her birinde üç BenchMark ULTRA cihazında çalışılan 27 servikal vaka (10 CIN içermeyen, 5 CIN1, 5 CIN2, 5 CIN3 ve 2 servikal karsinom vakası) kullanılarak, tayinin CINtec p16 Histology durumunu ve CIN kategorisini belirleme yönünden tekrarlanabilirliğini göstermek üzere CINtec p16 Histology için laboratuvarlar arası bir tekrarlanabilirlik çalışması tamamlanmıştır. Numuneler

randomize edilmiş ve toplamda altı patoloj (iki patoloj/tesis) tarafından CINtec p16 Histology durumu (pozitif/negatif) ile CIN kategorisi (CIN2+/CIN1-) için H&E boyalı ve CINtec p16 Histology boyalı slaytların birlikte yorumlanmasına dayalı olarak değerlendirilmiştir. Patologlar vaka teşhisi açısından körlenmiştir. CINtec p16 Histology durumu ve CIN kategorisi sonuçları sırayla Tablo 9 ve Tablo 10'da gösterilmiştir. Ayrıca, tüm tesislerdeki altı patoloğun tümü için morfoloji ve arka plan boyama kabul edilebilirliği oranları sırayla %96.3 ve %97.1 olmuştur. Veriler; tesisler, günler ve patologlar genelinde tayin tekrarlanabilirliğinde mükemmel uyum olduğunu göstermektedir.

Tablo 9. Laboratuvarlar arası tekrarlanabilirlik: servikal örneklerin CINtec p16 Histology durumu (pozitif/negatif) bakımından uyumu.

Uyum Oranları Laboratuvarlar Arası Tekrarlanabilirlik (CINtec p16 Histology durumu)	Ortalama Pozitif Uyum	Ortalama Negatif Uyum	Genel Uyum Yüzdesi
Tesisler arası (3 tesis)	%96.2 (%91.2-99.3)	%93.9 (%86.3-99.0)	%95.3 (%90.6-99.2)
Günler arası (ardışık olmayan 3 gün)	%98.2 (%95.9-99.7)	%97.1 (%93.3-99.5)	%97.8 (%95.5-99.5)
Okuyucular arası (2 patoloj/tesis)	%95.5 (%87.8-100.0)	%92.9 (%82.6-100.0)	%94.4 (%87.1-100.0)

Tablo 10. Laboratuvarlar arası tekrarlanabilirlik: H&E boyalı ve CINtec p16 Histology boyalı slaytların birlikte yorumlanmasına dayalı olarak servikal örneklerin CIN kategorisi (CIN2+/CIN1-) bakımından uyumu.

Uyum Oranları Laboratuvarlar Arası Tekrarlanabilirlik (CIN Kategorisi)	Ortalama Pozitif Uyum	Ortalama Negatif Uyum	Genel Uyum Yüzdesi
Tesisler arası (3 tesis)	%94.4 (%86.8-98.8)	%94.1 (%86.7-98.6)	%94.3 (%88.5-98.6)
Günler arası (ardışık olmayan 3 gün)	%96.9 (%93.1-99.2)	%96.6 (%93.0-99.1)	%96.8 (%94.0-99.1)
Okuyucular arası (2 patoloj/tesis)	%95.0 (%87.4-98.9)	%94.8 (%88.6-98.9)	%94.9 (%89.3-98.7)

## KLİNİK PERFORMANS

### Teşhis Uyumu

CINtec p16 Histology sonuçlarının birlikte okunmasının, servikal intraepitelial neoplazi (CIN) teşhisinin tutarlılığında, Community Pathologists (CP) ve Expert Pathologists (XP) servikal punch biyopsi dokusu okumaları arasındaki uyum seviyelerinde bir artış ile sonuçlandırılmış göstermek üzere CERvical Tissue Adjunctive aNalysis (CERTAIN) çalışması yürütülmüştür.

CERTAIN klinik çalışması, bir kolposkopi popülasyonunu temsil eden 1100 retrospektif olarak toplanmış FFPE servikal punch biyopsi numunesinde gerçekleştirilmiştir. Yalnızca H&E boyalı slaytlar kullanılarak ve H&E ile CINtec p16 Histology boyalı slaytlar kullanılarak her bir çalışma vakası için XP tarafından elde edilen bir referans teşhis belirlenmiştir. İki XP, bağımsız teşhislerini (CIN yok, CIN1, CIN2, CIN3, adenokarsinom in situ veya invaziv karsinom) 1100 vakanın her biri için H&E boyalı slaytlara dayalı olarak belirlemiştir. Patologlara şu klinik bilgiler de sağlanmıştır: hasta yaşı, Pap sitoloji sonucu ve HPV test sonucu (mevcutsa). Uyumsuz vakalar üçüncü bir XP tarafından değerlendirilmiştir. Üçte iki çoğunluk teşhisinin elde edilemediği vakalar, üç XP'nin tümünün katıldığı bir karar toplantısında incelenmiştir. Çoğunluk (veya konsensüs) sonuçları, çalışmada değerlendirilen her bir vaka için Uzman tarafından edilen Referans Teşhisi (XP1 veya H&E referans teşhisi olarak adlandırılır) belirlemiştir. En az dört haftalık bir arınma süresinin ardından aynı XP'ler, teşhislerini belirlemek için hem H&E hem de CINtec p16 Histology boyalı slaytları değerlendirmiştir: CIN yok; LSIL-histoloji/CIN1; HSIL-histoloji/CIN2; HSIL-histoloji/CIN3; adenokarsinom in situ veya invaziv karsinom; (XP2 veya H&E + CINtec p16 Histology referans teşhisi olarak adlandırılır).

Çoğunluk teşhislerini belirleme süreci, yalnızca H&E ile boyanan slaytlarda referans teşhisi belirlemek için kullanılan sürecin aynısıdır. Amerika Birleşik Devletleri genelinden yetmiş (70) kurul sertifikalı CP çalışmaya katılmıştır. İlk turda (1. Tur, CP1) 1100 H&E boyalı vaka, referans teşhise göre ayrı teşhis kategorilerinde benzer dağılımlara sahip 275 vakadan oluşan dört okuma setine ayrılmıştır. 70 CP, grup başına 17 veya 18 patoloğdan oluşan dört gruba atanmıştır. Atanan okuma setlerinde bulunan her bir vaka için patoloğlara, şu klinik bilgiler sağlanmıştır: hasta yaşı, Pap sitoloji sonucu ve HPV test sonucu (mevcutsa). CP'ler, kendilerine atanan vakaların her biri için teşhislerini H&E boyalı slaytta bağımsız olarak gerçekleştirmiştir: CIN yok; CIN1; CIN2; CIN3; adenokarsinom in situ veya invaziv karsinom. Her çalışma vakası 17 veya 18 topluluk patoloğu tarafından ayrı ayrı okunmuştur.

İkinci turda (2. Tur, CP2) CP'ler, atanan okuma setlerinde bulunan aynı vaka seti için eşleştirilen ilgili CINtec p16 Histology boyalı slaytlar ile birlikte H&E boyalı slaytları okumuştur. 1. Tur ile 2. Tur arasında en az 4 haftalık bir arınma süresinin ardından her bir patoloğ kendi teşhisini bağımsız olarak gerçekleştirmiştir: CIN yok; LSIL-histoloji/CIN1; HSIL-histoloji/CIN2; HSIL-histoloji/CIN3; adenokarsinom in situ veya invaziv karsinom. CP'ler, H&E boyalı slayt ve CINtec p16 Histology boyalı slayt kullanarak, CINtec p16 Histology durumunu (CINtec p16 Histology pozitif = diffüz p16 boyaması; CINtec p16 Histology negatif = fokal p16 boyaması veya boyama yok) ile birlikte histolojik teşhislerini belirlemiştir. Bu çalışmanın birincil amacı; H&E boyalı slaytlarla birlikte CINtec p16 Histology boyalı slaytların (2. Tur) yorumlanmasına kıyasla H&E boyalı slaytlara (1. Tur) dayalı olarak pozitif bir test sonucunun  $\geq$  CIN2 (CIN2, CIN3, adenokarsinom in situ veya invaziv karsinom tek kategoride birleştirilmiş olarak) veya  $\leq$  CIN1 (CIN yok veya CIN1 tek kategoride birleştirilmiş olarak) teşhisiyle uyum gösterme olasılığı olan pozitif uyum yüzdesini bozmadan teşhis uyumu iyileşmesini ortaya koymaktır.

### Uzman Patologların Teşhis Doğruluğunun İyileştirilmesi

Uzman patoloğların teşhis doğruluğundaki artış, uzman patoloğ H&E referans teşhisinin (XP1) uzman patoloğ H&E ve CINtec p16 Histology referans teşhisi (XP2) ile karşılaştırılması yoluyla belirlenmiştir. 1100 servikal biyopsinin yorumunda bir analiz gerçekleştirilmiştir. Uzman patoloğlar tarafından konulan H&E referans teşhisi ile uzman patoloğlar tarafından konulan H&E ve CINtec p16 Histology referans teşhisi arasındaki teşhis doğruluğunda artış Tablo 11'de gösterilmiştir. XP'ler, servikal biyopsilerin teşhis amaçlı yorumlamasında H&E ve CINtec p16 Histology kullandıklarında, tek başına H&E'nin kullanıldığı teşhis amaçlı yorumlamaya kıyasla %23.7 daha fazla  $\geq$  CIN2 vakası belirlemiştir.

Tablo 11. Tüm vakalar için H&E referans teşhisi ile H&E ve CINtec p16 Histology referans teşhisi arasındaki uyum.

		H&E Referans Teşhisi					Toplam
		CIN yok	CIN1	CIN2	CIN3	ACIS* veya Kanser	
H&E + CINtec p16 Histology Referans Teşhisi	CIN yok	693	13	4	0	0	710
	LSIL-histoloji	46	120	4	1	0	171
	HSIL-histoloji	30	31	83	69	1	214
	ACIS* veya kanser	0	0	0	0	5	5
Toplam		769	164	91	70	6	1100

\* ACIS: adenokarsinom in situ

### Uzman Tarafından Elde Edilen H&E Referans Teşhisi ile Karşılaştırmalı Olarak, H&E ile H&E ve CINtec p16 Histology Kullanılarak Topluluk Patoloğu Yorumlaması

Topluluk patoloğları arasındaki teşhis uyumu, topluluk patoloğlarının 1. tur H&E teşhis sonuçlarının (CP1) uzman patoloğ H&E referans teşhisi (XP1) ile ve topluluk patoloğu 2. Tur H&E + CINtec p16 Histology teşhislerinin (CP2) uzman patoloğ H&E referans teşhisi (XP1) ile karşılaştırılması yoluyla belirlenmiştir. Vaka ve okuyucuya göre ortalaması alınan uyum oranları ve güven aralıkları (Ci) Tablo 12'de gösterilmektedir.  $\geq$  CIN2 lezyonlarının saptanmasında bir ölçüt olan PPA'da istatistiksel olarak anlamlı bir artış

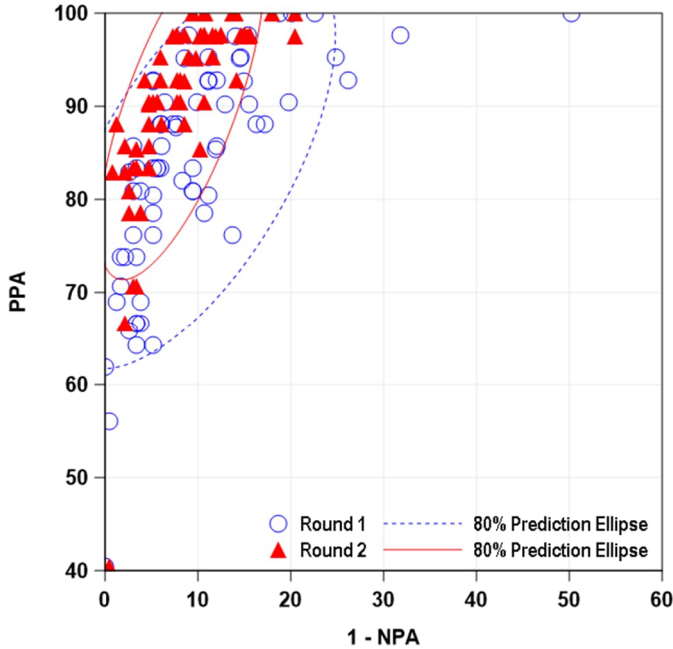
(+%6.8; %95 CI: %4.7 - %9.0 ile) gözlemlenmiştir. Ayrıca,  $\leq$  CIN1 saptamasındaki negatif uyum yüzdesi (NPA), %1.3 oranında, %95 CI: %0.5 - %2.3 ile artış göstermiştir.

Tablo 12. Topluluk patoloğlarının H&E boyalı slaytlar ile H&E boyalı slaytlar ve CINtec p16 Histology boyalı slaytlar için yaptıkları okumaların uzman tarafından elde edilen H&E referans teşhisi (XP1) ile pozitif ve negatif uyum oranları.

Sonlanım Noktası	H&E	H&E + CINtec p16 Histology	Fark	p değeri
PPA % (%95 CI)	%83.5 (79.9, 86.8)	%90.3 (87.5, 92.7)	%6.8 (4.7, 9.0)	< .0001
NPA % (%95 CI)	%90.4 (89.4, 91.4)	%91.8 (90.6, 92.9)	%1.3 (0.5, 2.3)	0.0032

Not: Yuvarlama hatası nedeniyle fark %1.4'e eşit değildir. H&E = %90.44, H&E + CINtec Histology = %91.76, Fark = %1.32.

Ayrı topluluk patoloğu okuyucuların yalnızca H&E boyalı slaytlar kullanarak ile H&E boyalı slaytlar ile birlikte CINtec p16 Histology boyalı slaytlar kullanarak  $\geq$  CIN2 ile  $\leq$  CIN1 teşhisi koyarken, Uzman tarafından elde edilen H&E referans teşhisi ile karşılaştırmalı olarak teşhis doğruluğuna ilişkin bir özet şeması Şekil 2'de gösterilmiştir. 2. Tura (H&E boyalı slaytlarla birlikte CINtec p16 Histology boyalı slaytlar - kırmızı üçgenler) karşı 1. Tur (yalnızca H&E boyalı slaytlar - mavi daireler) için her patoloğ yorumuna ilişkin PPA ve NPA (negatif uyum yüzdesi, yani negatif test sonucunun XP1'e göre  $\leq$  CIN1 ile uyumu) gösterilmiştir. Tahmin elipsleri, çoğu patoloğ için beklenen PPA ve NPA performans aralığını belirtmektedir: %80'i elipslerin içinde kalmalı, %20'si elipslerin dışında kalmalıdır. Bu veriler, servikal biyopsilerin, H&E ile birlikte CINtec p16 Histology boyalı slaytlar kullanılarak yorumlanmasının, teşhis uyumunu artırdığını ve okuyucular arası değişkenliği azalttığını ortaya koymaktadır.



Şekil 2. Topluluk patoloğlarının yalnızca H&E kullanarak (1. Tur) ve H&E + CINtec p16 Histology kullanarak (2. Tur)  $\geq$  CIN2 ile  $\leq$  CIN1 teşhisi koyarken, Uzman tarafından elde edilen H&E referans teşhisi (XP1) ile karşılaştırmalı olarak teşhis uyumuna (PPA ile 1-NPA) ilişkin özet şeması (%80 tahmin elipsleri, iki değişkenli normallik varsayımı altında oluşturulmuştur).

### Uzman Tarafından Elde Edilen H&E + CINtec p16 Histology Referans Teşhisi ile Karşılaştırmalı Olarak, H&E ile H&E ve CINtec p16 Histology Kullanılarak Topluluk Patoloğu Yorumlaması

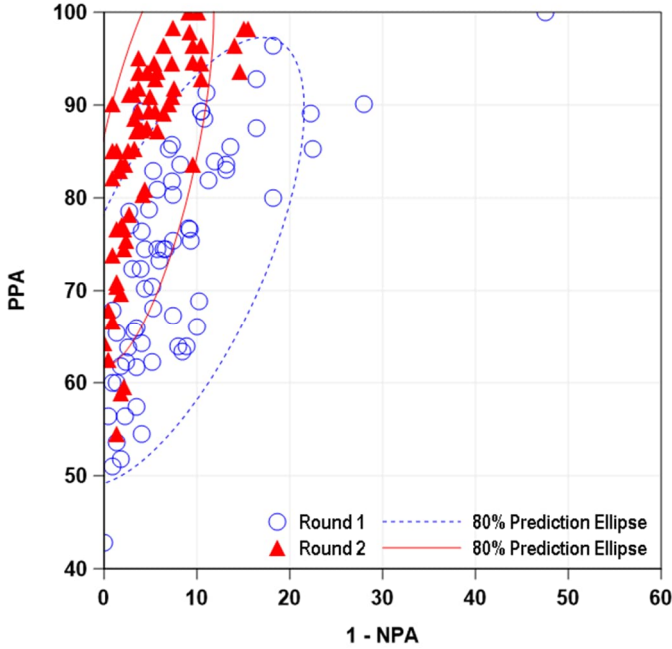
Daha sonra, her iki yöntemi (H&E + CINtec p16 Histology/yalnızca H&E) kullanan topluluk patoloğlarının okuma sonuçları, H&E ve CINtec p16 Histology boyalı slaytlar kullanan uzman jinekopatoloğlar tarafından konulan referans teşhis (XP2) ile karşılaştırılmıştır. Uzman patoloğlar, ilk bireysel okuma turunun sonuçlarına ve konsensüs H&E referans teşhisine körlenmiştir. Konsensüs teşhislerini belirleme süreci, yukarıda açıklanan H&E referans teşhisini belirleme sürecinin aynısıdır.

Yalnızca H&E boyalı slaytlar/H&E boyalı slaytlar ile birlikte CINtec p16 Histology boyalı slaytlar kullanılan topluluk patoloğu okumasının sonuçları analiz edilmiş ve Uzman tarafından elde edilen H&E ve CINtec p16 Histology referans teşhisi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 13). Bu veriler, PPA'da (+%11.5, %95 CI: %9.3 - %13.5 ile) ve NPA'da (+%3.0; %95 CI: %2.2 - %3.7 ile) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 13. H&E boyalı slaytlar ile H&E boyalı slaytlar ve CINtec p16 Histology boyalı slaytlar için yapılan topluluk patoloğu okumalarının Uzman tarafından elde edilen H&E ve CINtec p16 Histology referans teşhisi ile (XP2) Pozitif (PPA) ve Negatif (NPA) Uyum Oranları.

Sonlanım Noktası	H&E	H&E + CINtec p16 Histology	Fark	p değeri
PPA % (%95 CI)	%73.3 (69.6, 76.9)	%84.8 (82.1, 87.1)	%11.5 (9.3, 13.5)	< .0001
NPA % (%95 CI)	%92.2 (91.3, 93.1)	%95.2 (94.4, 96.0)	%3.0 (2.2, 3.7)	< .0001

Ayrı topluluk patoloğu okuyucuların yalnızca H&E boyalı slaytlar kullanarak ile H&E boyalı slaytlar ile birlikte CINtec p16 Histology boyalı slaytlar kullanarak  $\geq$  CIN2 ile  $\leq$  CIN1 teşhisi koyarken, Uzman tarafından elde edilen H&E + CINtec p16 Histology referans teşhisi ile karşılaştırmalı olarak teşhis doğruluğuna ilişkin bir özet şeması Şekil 3'te gösterilmiştir. 2. Tura (H&E ve CINtec p16 Histology - kırmızı üçgenler) karşı 1. Tur (yalnızca H&E - mavi daireler) için her patoloğ yorumuna ilişkin PPA ve NPA gösterilmiştir. Tahmin elipsleri, çoğu patoloğ için beklenen PPA ve NPA performans aralığını belirtmektedir: %80'i elipslerin içinde kalmalı, %20'si elipslerin dışında kalmalıdır. Bu veriler, servikal biyopsilerin, H&E ile birlikte CINtec p16 Histology boyalı slaytlar kullanılarak yorumlanmasının, teşhis tutarlılığını artırdığını ve okuyucular arası değişkenliği azalttığını ortaya koymaktadır.



Şekil 3. Topluluk patoloğlarının yalnızca H&E kullanarak (1. Tur) ve H&E ile CINtec p16 Histology kullanarak (2. Tur)  $\geq$  CIN2 ile  $\leq$  CIN1 teşhisi koyarken, Uzman tarafından elde edilen H&E ve CINtec p16 Histology referans teşhisi (XP2) ile karşılaştırmalı olarak teşhis uyumuna (PPA ile 1 NPA) ilişkin özet şeması (%80 tahmin elipsleri, iki değişkenli normallik varsayımı altında oluşturulmuştur).

### CINtec p16 Histology Boyama Performansı

Bu çalışmanın ikinci hedefi olarak, çalışma slaytlarının incelenmesi sırasında topluluk patoloğları tarafından belirlendiği şekilde CINtec p16 Histology tayininin boyama performansı değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında, 70 topluluk patoloğu tarafından toplam 19250 CINtec p16 Histology durum yorumlaması gerçekleştirilmiştir. Değerlendirilen boyama performansı kriterleri şöyledir: toplam boyama kabul edilebilirliği, arka plan boyama kabul edilebilirliği ve morfoloji kabul edilebilirliği. Sonuçlar tüm boyama kriterleri için  $>$  %99 kabul edilebilirlik oranları sergilemektedir (Tablo 14).

Tablo 14. CINtec p16 Histology boyama performansı.

Sonlanım Noktası	Yorumlama Sayısı n/N	Oran
Boyama Kabul Edilebilirliği	19074/19250	%99.09
Morfoloji Kabul Edilebilirliği	19249/19250	%99.99
Arka Plan Kabul Edilebilirliği	19249/19250	%99.99

### Sonuçlar

CINtec p16 Histology boyalı slaytların, H&E boyalı slaytların yorumlanmasında yardımcı olarak kullanımı, servikal punch biyopsilerde yüksek dereceli CIN ( $\geq$  CIN2) lezyonlarının saptanmasında teşhis uyumunu artırmaktadır. Bu iyileştirilmiş uyum, PPA (pozitif test sonucunun  $\geq$  CIN2 teşhisi ile uyumu) ve NPA (negatif test sonucunun CIN1 veya CIN teşhisi olmaması ile uyumu) artışlarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, topluluk patoloğları arasında teşhislerin birbiriyle ve uzman paneli ile tutarlılığı iyileşmektedir.

### REFERANSLAR

1. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol.* 1998;153:1741-1748.

2. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, et al. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:187-193.

3. von Knebel Doeberitz M, Vinokurova S. Host factors in HPV-related carcinogenesis: cellular mechanisms controlling HPV infections. *Arch Med Res.* 2009;40(6):435-442.

4. Voorhoeve PM, Agami R. The tumor-suppressive functions of the human INK4A locus. *Cancer Cell.* 2003;4:311-319.

5. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4a) as a specific marker for dysplasia and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* 2001;92:276-284.

6. Negri G, Vittadello F, Romano F, et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch.* 2004;445:616-620.

7. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers.* 2007;23(4):315-330.

8. Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2536-2545.

9. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35:210-220.

10. Dijkstra MG, Heideman DA, de Roy SC, et al. p16(INK4a) immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions. *J Clin Pathol.* 2010;63(11):972-977.

11. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. European CINtec Histology Study Group. Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing highgrade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:395-406.

12. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, et al. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1077-1087.

13. Stoler MH, Wright TC, Ferenczy A, et al. Routine Use of Adjunctive p16 Immunohistochemistry Improves Diagnostic Agreement of Cervical Biopsy Interpretation. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(8):1001-1009.

14. Massad LS, Einstein M, Huh W, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:S1-S27.

15. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: metaanalysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.

16. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, et al. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:a1343.

17. Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2004;291:2100-2106.

18. Park KJ, Soslow RA. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(5):729-738.

19. Stoler MH, Schiffman M. Atypical squamous cells of undetermined significance-lowgrade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS) group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA.* 2001;285:1500-1505.

20. Stoler MH, Ronnett BM, Joste NE, et al. New Mexico HPV Pap registry steering committee. The interpretive variability of cervical biopsies and its relationship to HPV status. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(6):729-736.

21. Klaes R, Benner A, Friedrich T, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1389-1399.

22. Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, et al. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: A systematic review and metaanalysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(6):767-772.

23. De Vet HCW, Knipschild PG, Schouten HJA, et al. Interobserver variation in histopathological grading of cervical dysplasia. *J Clin Epidemiol.* 1990;43:1395-1398.

24. Creagh T, Bridger JE, Kupek E, et al. Pathologist variation in reporting cervical borderline epithelial abnormalities and cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol.* 1995. 48(1): p. 59-60.

25. Ceballos KM, Chapman W, Daya D, et al., Reproducibility of the histological diagnosis of cervical dysplasia among pathologists from 4 continents. Int J Gynecol Pathol, 2008. 27(1): p. 101-107.
26. Gurrola-Díaz CM, Suárez-Rincón AE, Vázquez-Camacho G, et al. p16INK4a immunohistochemistry improves the reproducibility of the histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia in cone biopsies. Gynecol Oncol. 2008;111:120-124.
27. Horn LC, Reichert A, Oster A, Arndal SF, et al. Immunostaining for p16INK4a used as a conjunctive tool improves interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol. 2008;32:502-512.
28. Sayed K, Korourian S, Ellison DA, et al. Diagnosing cervical biopsies in adolescents: the use of p16 immunohistochemistry to improve reliability and reproducibility. J Low Genit Tract Dis. 2007;11:141-146.
29. Carson FL, Cappellano C. Histotechnology: A Self-Instructional Text, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
30. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
31. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 24 June 2020 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
32. Roche PC, Hsi ED. Immunohistochemistry-Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.

NOT: Bu belgede, ondalık bir sayının tam sayı ve kesir kısımlarını ayırmak için ondalık ayırıcı olarak her zaman nokta kullanılmıştır. Binlik basamaklar için ayırıcı kullanılmamıştır.

Güvenlik ve performans özetini burada bulabilirsiniz:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

#### Semboller

Ventana, ISO 15223-1 standardında listelenenlere ek olarak aşağıdaki sembol ve işaretleri kullanmaktadır (USA için: daha fazla bilgi için [elabdoc.roche.com/symbols](http://elabdoc.roche.com/symbols) adresine bakın):

**GTIN**

Küresel Ticari Ürün Numarası

Rx only

USA için: Dikkat: Federal yasa bu cihazın satışını bir doktora veya doktor siparişiyle yapılacak şekilde sınırlamaktadır.

#### REVİZYON GEÇMİŞİ

Rev	Güncellemeler
H	Uyarılar ve Önlemler bölümlerinde güncellemeler yapıldı, Rx only ifadesi eklendi, mevcut şablon güncellendi.

#### FİKRİ MÜLKİYET

VENTANA, BENCHMARK, CINTEC, OPTIVIEW ve ULTRAVIEW, Roche şirketinin ticari markalarıdır. Tüm diğer ticari markalar, ilgili sahiplerinin mülkiyetindedir.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

#### İLETİŞİM BİLGİLERİ



Ventana Medical Systems, Inc.  
1910 E. Innovation Park Drive  
Tucson, AZ 85755  
USA

+1 520 887 2155  
+1 800 227 2155 (USA)

[www.roche.com](http://www.roche.com)



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim  
Germany  
+800 5505 6606

