

VENTANA anti-MSH6 (SP93) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Para su uso con VENTANA MMR RxDx Panel

Para su uso con VENTANA MMR IHC Panel

REF 760-5092

08033676001

IVD 50

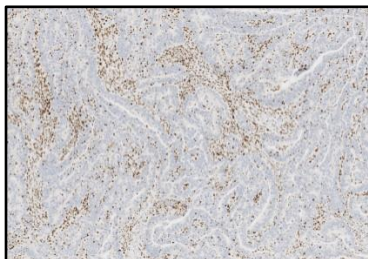
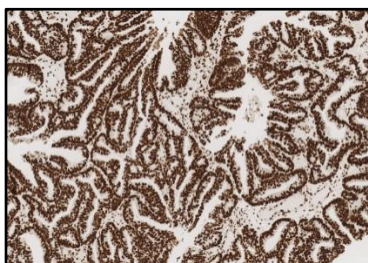


Figura 1. Tinción con VENTANA anti-MSH6 (SP93) Rabbit Monoclonal Primary Antibody con expresión Intacta (superior) o Pérdida (inferior) en tejido con carcinoma endometrial.

USO PREVISTO

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93)) está destinado a la detección cualitativa inmunohistoquímica en laboratorio de la proteína MSH6 en secciones fijadas con formol y embebidas en parafina (FFPE) mediante microscopía óptica. El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) está listo para su uso en un instrumento BenchMark IHC/ISH junto con OptiView DAB IHC Detection Kit y sus reactivos auxiliares.

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) forma parte de VENTANA MMR RxDx Panel y VENTANA MMR IHC Panel enumerados en la Tabla 1.

Nombre del panel	Anticuerpos del panel ^[a]	Aplicación clínica
VENTANA MMR IHC Panel	MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 y BRAF V600E	VENTANA MMR IHC Panel está indicado para la detección de la deficiencia de proteínas reparadoras de errores de emparejamiento como una prueba que pueda identificar a aquellas personas que corren el riesgo de sufrir el síndrome de Lynch en pacientes a los que se ha diagnosticado un cáncer colorrectal (CRC); además, junto con el estado de BRAF V600E, puede servir de ayuda en la diferenciación entre el síndrome de Lynch CRC esporádico y probable cuando se presenta ausencia de expresión de la proteína MLH1.

[a] MLH1: VENTANA anti-MLH1 (M1) Mouse Monoclonal Primary Antibody
 PMS2: VENTANA anti-PMS2 (A16-4) Mouse Monoclonal Primary Antibody
 MSH2: VENTANA anti-MSH2 (G219-1129) Mouse Monoclonal Primary Antibody
 MSH6: VENTANA anti-MSH6 (SP93) Rabbit Monoclonal Primary Antibody
 BRAF: VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) Mouse Monoclonal Primary Antibody

La interpretación de los resultados de la prueba de este panel debe correr a cargo de un anatomopatólogo cualificado junto con un examen histológico, la información clínica pertinente y los controles adecuados.

Este producto está destinado para uso diagnóstico in vitro (IVD).

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) es un anticuerpo monoclonal de conejo dirigido contra un péptido sintético que se corresponde con una región interna de la proteína MSH6 humana. El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) detecta la proteína MSH6, una de las proteínas reparadoras de errores de emparejamiento en el ADN (MMR) con mayor importancia clínica.^{1,2} El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) forma parte de VENTANA MMR RxDx Panel y VENTANA MMR IHC Panel, ambos sistemas de inmunohistoquímica (IHC) que identifican tumores con expresión deficiente de cualquiera de las cuatro proteínas MMR (como MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6), cuya expresión, por lo general, es habitual en las células proliferativas y neoplásicas.³ Estos tumores se consideran deficientes en MMR (dMMR).

La MMR es un mecanismo molecular conservado que corrige las sustituciones de bases incorrectas que tienen lugar de forma espontánea durante la replicación del ADN.⁴ Los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han demostrado que la disfunción de la MMR a menudo provoca la inestabilidad del microsatélite (MSI), una alteración por la que se introducen en el ADN repeticiones cortas en tándem de nucleótidos.^{5,6,7} Cuando la cantidad de repeticiones es igual o superior al 30 % de los loci microsatélites que se han examinado, la MSI se puede clasificar más detalladamente como MSI-High (MSI-H). Las deficiencias en el sistema MMR se han atribuido a mutaciones en proteínas MMR, principalmente MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6.

Las proteínas MLH1 y PMS2 funcionan normalmente en un complejo heterodimérico, al igual que ocurre con las proteínas MSH2 y MSH6. Cuando la función del mecanismo de MMR es normal, el heterodímero MSH6/MSH2 se une al ADN con errores de emparejamiento. Esta unión provoca un cambio conformacional que permite que el heterodímero MLH1/PMS2 se ligue al complejo MSH6/MSH2 que está unido al ADN, dando como resultado una reparación por escisión del ADN que se ha visto afectado.^{7,8} Las mutaciones o las deficiencias presentes en estas proteínas a menudo dan lugar a la MSI y a la mutación somática como consecuencia del error en la replicación. La prueba de IHC para MMR puede resultar útil para identificar tumores con alteraciones en MMR.⁹

Tabla 1. Indicaciones para el diagnóstico de VENTANA MMR Panel.

Nombre del panel	Anticuerpos del panel ^[a]	Aplicación clínica
VENTANA MMR RxDx Panel	MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6	El panel VENTANA MMR RxDx Panel se ha indicado como ayuda en la identificación del carcinoma endometrial con deficiencia de MMR (dMMR) en aquellos pacientes que cumplen los requisitos de idoneidad para recibir un tratamiento con JEMPERLI (dostarlimab) de acuerdo con el etiquetado homologado del producto terapéutico

IMPORTANCIA CLÍNICA

Carcinoma endometrial (EC)

El carcinoma endometrial (EC) es la enfermedad neoplásica ginecológica más habitual y el cuarto cáncer más común en las mujeres en Norteamérica.^{10,11} Es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo.¹² Se ha detectado que es habitual que el carcinoma endometrial (EC) presente varias alteraciones genéticas, como la MSI.¹⁰ Se ha identificado la presencia de MSI o de dMMR en entre el 20 y el 40 % de los carcinomas endometriales (EC).^{13,14,15} A pesar de que el tratamiento del carcinoma endometrial varía en función del grado, de la histología y del estadio de la enfermedad, la evaluación del estado de MMR en los tumores de carcinoma endometrial (EC) resulta útil para su pronóstico y la estrategia de tratamiento.¹⁶

Las inmunoterapias emergentes, especialmente aquellas que modifican las vías celulares que afectan a las proteínas de muerte celular programada 1 (PD-1) o del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), están reformulando las estrategias terapéuticas de los facultativos. PD-1 es un receptor de inhibición cuya expresión se observa en los linfocitos T tras su activación, que se prolonga en estados de estimulación crónicos, como con las infecciones crónicas o el cáncer.¹⁷ La expresión de PD-L1 se ha observado en células inmunitarias y cancerígenas y se ha detectado que la expresión anómala de PD-L1 en células tumorales dificulta la inmunidad frente a los tumores, lo que da lugar a una evasión inmune.^{17,18} Por consiguiente, la interrupción de la vía PD-L1/PD-1 puede constituir una estrategia interesante para reactivar a inmunidad específica frente a tumores de los linfocitos T. Varios estudios han demostrado una correlación entre la deficiencia en la MMR y una mayor expresión de PD-1 o PD-L1, posiblemente debido a un aumento de la expresión de neoantígeno asociada con la carga mutacional tumoral que se origina a partir de los errores de replicación.^{10,19} Así, las proteínas MMR pueden servir como biomarcadores predictivos para terapias dirigidas contra PD-1; específicamente, la pérdida de expresión de una o más proteínas MMR puede predecir una mayor probabilidad de respuesta a este tipo de terapias.^{20,21,22} Los inhibidores de PD-1 pueden ser beneficiosos en diversos cánceres comunes con alta frecuencia de deficiencia en la MMR o MSI-H, como el carcinoma endometrial.^{19,20,22} Por ello, los pacientes con EC considerados para terapia dirigida a PD-1 podrán obtener los beneficios de una prueba diagnóstica con fines terapéuticos (CDx) que determine si cumplen los criterios de idoneidad para recibir un tratamiento con inhibidores de puntos de control con PD-1 o PD-L1.

La pérdida de expresión de cualquiera de las proteínas esenciales de MMR, como MLH1, PMS2, MSH2 o MSH6, provoca deficiencia en la MMR. El anticuerpo VENTANA anti-MLH1 (M1), que forma parte del VENTANA MMR RxDx Panel, puede servir de ayuda en el establecimiento del estado IHC de MMR de los tumores mediante la clasificación de la expresión de la proteína MMR como Intacta o Perdida. La presencia de tinción de los cuatro marcadores de la proteína MMR en el tumor cuando se usa VENTANA MMR RxDx Panel indica que el caso es competente en MMR (pMMR). La ausencia de tinción de cualquiera de los marcadores de la proteína MMR cuando se usa VENTANA MMR RxDx Panel indica que el caso es dMMR.

Carcinoma colorrectal (CRC) y síndrome de Lynch

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más habitual y la cuarta causa de fallecimientos por cáncer más frecuente en el mundo.²³ En la mayor parte de los cánceres colorrectales se observa inestabilidad cromosómica, aunque aproximadamente el 15 % de los cánceres se desarrollan a través de una vía alternativa que se caracteriza por una función deficiente del sistema reparador de errores de emparejamiento (MMR) en el ADN. Los cánceres colorrectales dMMR a menudo no se pueden diferenciar correctamente y suelen presentar predominancia en el colon proximal, unas características histológicas mucinosas, medulares o en anillo de sello y una mayor cantidad de linfocitos que infiltran el tumor.^{24,25} En general, la causa de la deficiencia del sistema MMR se puede encontrar en las mutaciones hereditarias de uno de los genes MMR, que provoca la consecuente pérdida del alelo normal correspondiente por mecanismos genéticos o epigenéticos, mutaciones somáticas en los alelos o inactivación epigenética del gen MLH1 mediante metilación.²⁶

El síndrome de Lynch se describió en la década de 1960 y se identificó una vinculación entre la pérdida de la función MMR y el cáncer.²⁷ La pérdida de las proteínas MMR (MLH1, PMS2, MSH2 o MSH6) puede dar lugar a la inestabilidad del microsátelite (MSI) y un riesgo vitalicio mayor no solo de padecer cáncer colorrectal, sino también otros tipos de cáncer de estómago, cerebral, de páncreas, de piel, endometrial o de ovario. Los pacientes con síndrome de Lynch tienen un riesgo de por vida de entre el 50 y el 80 % de

padecer cáncer colorrectal.^{7,28,29} El síndrome de Lynch es único en comparación con otros tipos de síndromes de cáncer hereditarios, dado que las pruebas directas en los tejidos tumorales contribuyen a la identificación de aquellos pacientes que corren el riesgo de padecer el síndrome de Lynch y sirven de ayuda para fundamentar otras pruebas genéticas de estirpe germinal posteriores. Las familias con síndrome de Lynch se benefician de los protocolos avanzados de cribado de cáncer.

Varias directrices, como las pautas que brinda National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomiendan analizar todos los casos de cáncer colorrectal para detectar posibles síndromes de Lynch, a fin de identificar a pacientes y familias que puedan sacar partido de otras pruebas genéticas y de una mejor orientación.^{27,30-33} VENTANA MMR IHC Panel sirve de ayuda para determinar el estado de MMR de los casos de cáncer colorrectal mediante la clasificación de estos en dos grupos: expresión de la proteína MMR Intacta o Perdida. La pérdida de la expresión de MLH1 o de MSH2 suele ir acompañada de la pérdida de su par heterodímero, PMS2 o MSH6, respectivamente. Sin embargo, la pérdida de PMS2 o de MSH6 no da lugar a la pérdida de MLH1 o MSH2. La pérdida de PMS2, MSH2 y/o MSH6 es coherente con la posibilidad de padecer síndrome de Lynch y debería derivarse a los pacientes para llevar a cabo más pruebas, así como ofrecer orientación consecuenta con la práctica clínica.

La pérdida de la proteína MLH1 puede indicar la presencia esporádica o potencial del síndrome de Lynch. En un 15 % o más de los casos de cáncer colorrectal esporádico, la pérdida de la proteína MLH1 se debe a la hipermetilación del promotor de MLH1.^{7,34,35} De suma importancia es el hecho de que la mutación BRAF V600E se observa en aproximadamente dos tercios de los tumores con pérdida de la expresión de MLH1 a causa de la hipermetilación del promotor MLH1. En cambio, la mutación BRAF V600E se observa con muy poca frecuencia en los tumores del síndrome de Lynch.³⁴ Por lo tanto, si el resultado del anticuerpo VENTANA anti-MLH1 (M1) indica pérdida de la proteína MLH1, el anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) puede estratificar el tumor como síndrome de Lynch esporádico o probable.^{7,36} En el cáncer colorrectal, la pérdida de la proteína MLH1 con un estado de BRAF V600E claramente positivo indica que el tumor es el resultado de una presencia esporádica, lo que elimina prácticamente el síndrome de Lynch como causa subyacente de la neoplasia maligna.^{37,38} Cuando la pérdida de la proteína MLH1 va acompañada de un estado de BRAF V600E negativo, la pérdida de MLH1 suele conllevar una elevada probabilidad de presencia de síndrome de Lynch.³⁹

PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) es un anticuerpo monoclonal de conejo dirigido contra un péptido sintético que se corresponde con una región interna de la proteína MSH6 humana. El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se une a la proteína MSH6 en secciones de tejido FFPE. El anticuerpo se puede localizar mediante un anticuerpo secundario haptenado, seguido por un multímero conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) anti-hapteno (OptiView DAB IHC Detection Kit). El complejo específico de anticuerpo-enzima se puede visualizar a través del precipitado del producto de reacción enzimático. Cada paso se incuba con tiempos y temperaturas específicos. Cuando finaliza cada uno de los pasos de incubación, las secciones se enjuagan en el instrumento BenchMark IHC/ISH con el fin de detener la reacción y eliminar el material que no se ha ligado y que podría impedir la reacción que se quiere lograr en los pasos posteriores. Lo mismo sucede con ULTRA LCS (Predilute) o LCS (Predilute), que reducen al máximo la evaporación de los reactivos acuosos del portaobjetos que contiene la muestra.

Además de la tinción con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93), se debe teñir un segundo portaobjetos con el reactivo de control negativo monoclonal de conejo Rabbit Monoclonal Negative Control Ig. El control de reactivo negativo sirve para evaluar la tinción de fondo.

MATERIAL SUMINISTRADO

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) contiene reactivo suficiente para 50 pruebas.

Un dispensador de 5 mL de anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) contiene aproximadamente 5 µg de un anticuerpo monoclonal de conejo.

El anticuerpo se diluye en un tampón formado por Tris-HCl con una proteína transportadora y ProClin 300 al 0.10 %, un conservante.

La concentración específica del anticuerpo es aproximadamente de 1 µg/mL. No se ha observado ninguna reactividad del anticuerpo no específica conocida en este producto.

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) es un recombinante de anticuerpo monoclonal de conejo producido como sobrenadante de cultivo celular purificado.

Consulte la guía de interpretación correspondiente para obtener instrucciones detalladas en cuanto a la interpretación de la tinción con los paneles VENTANA MMR RxDx Panel o VENTANA MMR IHC Panel para indicaciones específicas:

- Guía de interpretación de VENTANA MMR RxDx Panel para la indicación de carcinoma endometrial (EC) (P/N 1020315EN)
- Guía de interpretación para la tinción de tejido colorrectal con VENTANA MMR IHC Panel (P/N 1016703EN)

Consulte la hoja de datos del kit de detección VENTANA correspondiente para obtener descripciones detalladas de los siguientes aspectos: Principio del procedimiento, Material y métodos, Recogida y preparación de muestras para análisis, Procedimientos de control de calidad, Resolución de problemas, Interpretación de los resultados y Limitaciones.

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

No se suministran reactivos de tinción, como kits de detección VENTANA, ni componentes auxiliares, incluyendo portaobjetos de control tisular negativos y positivos.

Puede que no todos los productos que aparecen en la hoja de datos estén disponibles en todos los lugares. Consulte al representante local de asistencia técnica de Roche.

No se suministran los reactivos y materiales siguientes, pero pueden ser necesarios para la tinción:

1. Tejido de control recomendado
2. VENTANA anti-MLH1 (M1) Mouse Monoclonal Primary Antibody (n.º de cat. 760-5091 / 08033668001)
3. VENTANA anti-PMS2 (A16-4) Mouse Monoclonal Primary Antibody (n.º de cat. 760-5094 / 08033692001)
4. VENTANA anti-MSH2 (G219-1129) Mouse Monoclonal Primary Antibody (n.º de cat. 760-5093 / 08033684001)
5. Únicamente para VENTANA MMR IHC Panel, VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) Mouse Monoclonal Primary Antibody (n.º de cat. 760-5095 / 08033706001)
6. Negative Control (Monoclonal) (n.º de cat. 760-2014 / 05266670001)
7. Rabbit Monoclonal Negative Control Ig (n.º de cat. 790-4795 / 06683380001)
8. Portaobjetos para microscopio con carga positiva
9. OptiView DAB IHC Detection Kit (n.º de cat. 760-700 / 06396500001)
10. Únicamente para VENTANA anti-PMS2 (A16-4) Mouse Monoclonal Primary Antibody, OptiView Amplification Kit (n.º de cat. 760-099 / 06396518001 o n.º de cat. 860-099 / 06718663001)
11. EZ Prep Concentrate (10X) (n.º de cat. 950-102 / 05279771001)
12. Reaction Buffer Concentrate (10X) (n.º de cat. 950-300 / 05353955001)
13. ULTRA LCS (Predilute) (n.º de cat. 650-210 / 05424534001)
14. LCS (Predilute) (n.º de cat. 650-010 / 05264839001)
15. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (n.º de cat. 950-224 / 05424569001)
16. Cell Conditioning Solution (CC1) (n.º de cat. 950-124 / 05279801001)
17. Hematoxylin II (n.º de cat. 790-2208 / 05277965001)
18. Bluing Reagent (n.º de cat. 760-2037 / 05266769001)
19. Medio de montaje permanente
20. Cubreobjetos de cristal
21. Montador automático
22. Equipo de laboratorio de uso general
23. Instrumento BenchMark IHC/ISH

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Tras la recepción y cuando no se utilice, consérvese de 2-8 °C. No lo congele.

Para garantizar una dispensación adecuada del reactivo y la estabilidad del anticuerpo, vuelva a poner el tapón del dispensador después de cada uso y almacene inmediatamente el dispensador en la nevera, en posición vertical.

Todos los dispensadores de anticuerpos tienen una fecha de caducidad. Si se almacena correctamente, el reactivo se mantendrá estable hasta la fecha indicada en la etiqueta. No usar el reactivo después de la fecha de caducidad.

PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Los tejidos FFPE que se procesan de forma habitual resultan adecuados para su uso con este anticuerpo primario cuando se utilizan con los kits de detección de VENTANA y los instrumentos BenchMark IHC/ISH. El tejido se debe fijar de inmediato tras la escisión para su uso con los anticuerpos de los paneles VENTANA MMR RxDx Panel o VENTANA MMR IHC Panel. Un retraso de más de 6 horas en la fijación ha demostrado repercutir negativamente en la intensidad de la tinción del tejido. Se recomienda la fijación de tejido en formol tamponado neutro al 10 % (NBF) durante al menos 6 horas y durante un máximo de 72 horas. Los tiempos de fijación inferiores a las 6 horas o superiores a las 72 horas pueden provocar la pérdida de tinción en MSH6. La cantidad usada de NBF debe ser de entre 15 y 20 veces el volumen de tejido. Ningún fijador se infiltrará en tejido sólido de más de 2 o 3 mm ni en tejido poroso de 5 mm durante un periodo de 24 horas. La fijación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente (de 15 a 25 °C).^{40,41}

Los fijadores como formol zinc, Z-5, alcohol al 95 %, alcohol-formol-ácido acético (AFA) y el fijador PREFER han presentado tinción débil o variable y no se recomiendan para su uso con este ensayo. Los usuarios que no sigan las indicaciones de preparación especificadas para las muestras biológicas deberán hacerse responsables de la interpretación de los resultados del paciente.

Se deben realizar cortes de 4 µm de grosor y colocarse en portaobjetos de vidrio cargados positivamente. No se ha validado ningún otro grosor. Los portaobjetos deberían teñirse inmediatamente, dado que la antigenicidad de las secciones de los cortes de tejido puede disminuir con el tiempo y es posible que se dañen una vez transcurridos 45 días desde el corte del bloque de tejido FFPE. Solicite a su representante de servicio de Roche una copia de «Recommended Slide Storage and Handling» para obtener más información al respecto.

Se recomienda analizar controles positivos y negativos a la vez que las muestras desconocidas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Para uso diagnóstico in vitro (IVD).
2. Solo para uso profesional.
3. No utilizar por encima del número especificado de ensayos.
4. La solución ProClin 300 se utiliza como conservante en este reactivo. Está clasificada como irritante y puede ocasionar sensibilización por contacto con la piel. Adopte precauciones razonables cuando la manipule. Evite el contacto de los reactivos con los ojos, la piel y las membranas mucosas. Utilice guantes y ropa de protección.
5. Los portaobjetos con carga positiva pueden verse afectados por presiones ambientales, dando lugar a una tinción incorrecta. Póngase en contacto con su representante de servicio de Roche para obtener más información sobre el uso de este tipo de portaobjetos.
6. Los materiales de origen animal o humano deben manipularse como materiales biopeligrosos y eliminarse con las precauciones adecuadas. En caso de exposición, deberán seguirse las directivas sanitarias de las autoridades responsables.^{42,43}
7. Evite el contacto de los reactivos con los ojos y las membranas mucosas. Si los reactivos entran en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante.
8. Evite la contaminación microbiana de los reactivos, dado que podría dar lugar a resultados incorrectos.
9. Para obtener más información sobre el uso de este dispositivo, consulte el Manual del usuario del instrumento BenchMark IHC/ISH y las instrucciones de uso de todos los componentes necesarios, que puede encontrar en navifyportal.roche.com.
10. Consultar a las autoridades locales y/o estatales sobre el método de eliminación recomendado.
11. El etiquetado de seguridad de los productos sigue principalmente las directrices del EU GHS. Está disponible bajo petición la hoja de datos de seguridad para los usuarios profesionales.
12. Para comunicar la sospecha de incidentes graves relacionados con este dispositivo, póngase en contacto con su representante local de servicio Roche y con las autoridades competentes del Estado o País Miembro de residencia del usuario.

Este producto contiene componentes clasificados como sigue de conformidad con el Reglamento (EC) n.º 1272/2008:

Tabla 2. Información de riesgos.

Riesgo	Código	Declaración
	H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
	H412	Perjudicial para los organismos acuáticos con efectos nocivos duraderos.
	P261	Evite inhalar la niebla o los vapores.
	P273	Evitar su emisión al medio ambiente.
	P280	Llevar guantes de protección.
	P333 + P313	En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
	P362 + P364	Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.
	P501	Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Este producto contiene CAS n.º 55965-84-9, una masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1).

PROCEDIMIENTO DE TINCIÓN

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se ha desarrollado para su uso en los instrumentos BenchMark IHC/ISH junto con OptiView DAB IHC Detection Kit y sus reactivos auxiliares. Consulte la Tabla 3 para ver el protocolo de tinción recomendado para VENTANA MMR RxDx Panel o la Tabla 4 para el protocolo de tinción recomendado para VENTANA MMR IHC Panel.

Este anticuerpo se ha optimizado para tiempos de incubación específicos, pero el usuario debe validar los resultados obtenidos con este reactivo. Si se varían el tiempo o la temperatura de la recuperación del antígeno (acondicionamiento celular) y la incubación del anticuerpo con respecto al protocolo de tinción recomendado en la Tabla 3 o en la Tabla 4, es posible que se obtenga una tinción por debajo del nivel óptimo y que los resultados puedan ser falsos competentes o falsos deficientes. Se recomienda encarecidamente que no haya desviaciones respecto al protocolo de tinción indicado en la Tabla 3 o la Tabla 4. Deben emplearse y documentarse los controles adecuados. Los usuarios que no sigan los protocolos recomendados deberán hacerse responsables de la interpretación de los resultados del paciente.

Los parámetros de los procedimientos automatizados se pueden visualizar, imprimir y editar según el procedimiento descrito en el Manual del usuario del instrumento. Consulte la hoja de datos del kit de detección de VENTANA para obtener más detalles sobre los procedimientos de tinción de inmunohistoquímica (IHC).

Para obtener más información sobre el uso adecuado de este dispositivo, consulte la hoja de datos del dispensador en línea asociada al P/N 760-5092.

Tabla 3. Protocolo de tinción recomendado para el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) y Rabbit Monoclonal Negative Control Ig con OptiView DAB IHC Detection Kit en los instrumentos BenchMark IHC/ISH con VENTANA MMR RxDx Panel.

Tipo de procedimiento	Método		
	GX	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^[a]
Tinción Procedimiento	GX MMR Panel	XT MMR Panel	ULTRA MMR Panel

Tipo de procedimiento	Método		
	GX	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^[a]
Anticuerpo (primario)	anti-MSH6 Rabbit Mono Ab seleccionado o Control Negativo Seleccionado	anti-MSH6 Rabbit Mono Ab seleccionado o Control Negativo Seleccionado	anti-MSH6 Rabbit Mono Ab seleccionado o Control Negativo Seleccionado
Desparafinado	Seleccionado	Seleccionado	Seleccionado
Acondicionamiento celular (desenmascaramiento del antígeno)	CC1, 64 minutos, 100 °C	CC1, 64 minutos, 100 °C	ULTRA CC1, 64 minutos, 100 °C
Inhibidor preprimario de peroxidasa	Seleccionado	Seleccionado	Seleccionado
Anticuerpo (primario)	12 minutos, 37 °C	12 minutos, 37 °C	12 minutos, 36 °C
OptiView HQ Linker	8 minutos (predeterminado)		
OptiView HRP Multimer	8 minutos (predeterminado)		
Contratinción	Hematoxylin II, 4 minutos		
Post-contratinción	Bluing, 4 minutos		

[a] Se demostró la concordancia entre los instrumentos BenchMark ULTRA y BenchMark ULTRA PLUS mediante ensayos representativos.

Nota: Cualquier diferencia en la forma de llevar a cabo los procedimientos de prueba recomendados pueden invalidar los resultados. Deben emplearse los controles adecuados y documentarlos. Los usuarios que no sigan los procedimientos de prueba recomendados deberán hacerse responsables de la interpretación de los resultados del paciente

Tabla 4. Protocolo de tinción recomendado para el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) y Rabbit Monoclonal Negative Control Ig con OptiView DAB IHC Detection Kit en los instrumentos BenchMark IHC/ISH con VENTANA MMR IHC Panel.

Tipo de procedimiento	Método		
	GX	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^[a]
Tinción Procedimiento	BMK OptiView DAB IHC Par ^[b]	XT OptiView DAB IHC ^[c]	U OptiView DAB IHC ^[d]
Anticuerpo (primario)	anti-MSH6 Rabbit Mono Ab seleccionado o Control Negativo Seleccionado	anti-MSH6 Rabbit Mono Ab seleccionado o Control Negativo Seleccionado	anti-MSH6 Rabbit Mono Ab seleccionado o Control Negativo Seleccionado
Desparafinado	Seleccionado	Seleccionado	Seleccionado
Acondicionamiento celular (desenmascaramiento del antígeno)	CC1, 64 minutos, 100 °C	CC1, 64 minutos, 100 °C	ULTRA CC1, 64 minutos, 100 °C

Tipo de procedimiento	Método		
	GX	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^[a]
Inhibidor preprimario de peroxidasa	Seleccionado	Seleccionado	Seleccionado
Anticuerpo (primario)	12 minutos, 37 °C	12 minutos, 37 °C	12 minutos, 36 °C
OptiView HQ Linker	8 minutos (predeterminado)		
OptiView HRP Multimer	8 minutos (predeterminado)		
Contratinción	Hematoxylin II, 4 minutos		
Post-contratinción	Bluing, 4 minutos		

[a] Se demostró la concordancia entre los instrumentos BenchMark ULTRA y BenchMark ULTRA PLUS mediante ensayos representativos.

[b] Los usuarios tienen la posibilidad de usar el procedimiento de tinción GX MMR Panel.

[c] Los usuarios tienen la posibilidad de usar el procedimiento de tinción XT MMR Panel.

[d] Los usuarios tienen la posibilidad de usar el procedimiento de tinción ULTRA MMR Panel.

Nota: Cualquier diferencia en la forma de llevar a cabo los procedimientos de prueba recomendados pueden invalidar los resultados. Deben emplearse los controles adecuados y documentarlos. Los usuarios que no sigan los procedimientos de prueba recomendados deberán hacerse responsables de la interpretación de los resultados del paciente

CONTROLES POSITIVOS INTERNOS

Los elementos normales del tejido (como linfocitos, fibroblastos o epitelio normal) que se encuentran en el entorno más inmediato al tumor sirve como controles positivos internos. La presencia de tinción nuclear inequívoca en estas células valida la sesión de tinción. Si los controles de tejido positivo no muestran una tinción adecuada, los resultados de las muestras de la prueba se deben considerar no válidos.

CONTROL DE REACTIVO NEGATIVO

Se debe utilizar un control de reactivo negativo para teñir la sección adyacente al tejido de muestra del paciente en un portaobjetos independiente del portaobjetos teñido con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93). Se recomienda el uso de un anticuerpo monoclonal de conejo de control de reactivo negativo (Rabbit Monoclonal Negative Control Ig) en lugar del anticuerpo primario para evaluar la tinción no específica. Los parámetros de tinción del anticuerpo de control de reactivo negativo deben ser idénticos a los establecidos para el anticuerpo primario.

CONTROL TISULAR POSITIVO

Es necesario incluir un control tisular positivo en cada sesión de procedimiento de tinción que se lleve a cabo. La práctica de laboratorio óptima consiste en incluir una sección de control positivo en el mismo portaobjetos que contiene el tejido del paciente. Esto contribuye a identificar fallos al aplicar los reactivos al portaobjetos. Un tejido con una tinción débil positiva es más adecuado para el control de calidad. Los componentes de tinción positiva del tejido sirven para comprobar que el anticuerpo se ha aplicado y el instrumento ha funcionado correctamente. El tejido de control puede contener elementos de tinción tanto positiva como negativa y ambos sirven como tejidos de control positivo y negativo. Los tejidos de control deben ser una muestra extraída recientemente de autopsia, biopsia o muestra quirúrgica, preparada o fijada con la mayor brevedad con un proceso idéntico al de las secciones de prueba. Estos tejidos se utilizarán para hacer un seguimiento de todos los pasos que conlleva el proceso, desde la preparación del tejido hasta la tinción. El uso de una sección de tejido fijada o procesada de forma diferente a la muestra de la prueba actuará como control en todos los pasos de reactivo y del método, salvo en los de fijación y procesamiento de tejidos.

Los controles tisulares positivos conocidos solo se deben usar para monitorizar el comportamiento correcto de los reactivos de la prueba y de los tejidos procesados, y no como ayuda para establecer un diagnóstico específico de las muestras del paciente. Si los controles tisulares positivos no muestran una tinción positiva, los resultados con las muestras de la prueba se deben considerar no válidos.

El tejido de CRC o de EC con un Estado clínico de MSH6 Intacta o un tejido de colon o de endometrio normales previamente cualificados con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) pueden servir como control tisular positivo. Colon o endometrio normal tendrán un estado de tinción intacta en MSH6 con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93). El control tisular positivo debería presentar una tinción nuclear inequívoca en las células tumorales viables siempre que existan controles positivos internos, como la tinción nuclear en linfocitos, fibroblastos y epitelio normal del colon en las zonas cercanas al tumor.

CONTROL TISULAR NEGATIVO

Dado que la expresión de las proteínas MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6 se observa en todos los tejidos, no existe un control tisular negativo normal para estos biomarcadores. Sin embargo, el tejido de CRC o EC con un Estado clínico con MSH6 Perdida previamente cualificado con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) puede servir como control tisular negativo. Los controles tisulares negativos deberían utilizarse únicamente para monitorizar el comportamiento correcto de los tejidos procesados, de los reactivos de la prueba y de los instrumentos, y no como ayuda para establecer un diagnóstico específico de las muestras del paciente.

VERIFICACIÓN DEL ENSAYO

Antes de comenzar a utilizar un anticuerpo o un sistema de tinción en un procedimiento diagnóstico, se debe comprobar la especificidad del anticuerpo mediante pruebas en una serie de tejidos que contengan características de rendimiento en IHC conocidas y que reflejen tejidos con Estado clínico Intacto de la proteína MSH6. (Consulte la sección Procedimientos de control de calidad que se ha mencionado anteriormente en esta sección y que se encuentra en la hoja de datos del producto y las recomendaciones sobre control de calidad de College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist,⁴⁴ o CLSI Approved Guideline⁴⁵)

INTERPRETACIÓN DE LAS TINCIIONES Y RESULTADOS PREVISTOS

El patrón de tinción del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) es nuclear en las células proliferativas activas. Los anatomopatólogos cualificados asignan un Estado clínico a las muestras de tejido tumoral teñidas con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en función de su evaluación de la presencia o ausencia de tinción nuclear específica en el tumor. Se asigna un Estado clínico de Intacto a los casos con tinción nuclear inequívoca en las células tumorales viables en presencia de controles positivos internos adecuados, como la tinción nuclear en linfocitos, fibroblastos o epitelio normal en las zonas cercanas al tumor. Se asigna un Estado clínico Perdida a los casos con pérdida de tinción nuclear inequívoca o una tinción nuclear focal débil equívoca en las células tumorales viables siempre que existan controles positivos internos como se muestra en la Tabla 5.

Si no hay tinción nuclear inequívoca en los controles positivos internos o la tinción de fondo interfiere en la interpretación, los resultados del ensayo deben considerarse inaceptables y tiene que repetirse. Una tinción nuclear punteada en las células tumorales se considerará negativa (Perdida). En casos de tinción focal de células tumorales, es posible que algunas muestras presenten tinción focal en las células tumorales y su intensidad puede variar desde débil a fuerte. Según el algoritmo de puntuación de VENTANA MMR Rx Dx Panel, una tinción nuclear focal débil y equívoca en las células tumorales viables en presencia de controles positivos internos debería clasificarse como Estado clínico de expresión Perdida. Por otra parte, una tinción nuclear focal fuerte e inequívoca en las células tumorales viables en presencia de controles positivos internos debería clasificarse como estado clínico de expresión Intacta.

Tabla 5. Interpretación de la tinción con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93).

Estado clínico	Descripción
Expresión de MSH6 Intacta	Tinción nuclear inequívoca en las células tumorales viables en presencia de controles positivos internos adecuados, como la tinción nuclear en linfocitos, fibroblastos o epitelio normal en las zonas cercanas al tumor
Expresión de MSH6 Perdida	Pérdida inequívoca de tinción nuclear o una tinción nuclear focal débil equívoca en las células tumorales viables en presencia de controles positivos internos adecuados. La tinción nuclear punteada se debe considerar negativa.

Los casos con tinción con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se clasifican como Intacta o Perdida en función de la presencia o la ausencia de tinción específica en el tumor.

En la Tabla 6 se muestra la interpretación del estado general de MMR a nivel de panel.

Tabla 6. Interpretación de la tinción de VENTANA MMR RxDx Panel y VENTANA MMR IHC Panel.

Competente (Negativo)	Deficiente (Positivo)
Los cuatro marcadores del panel (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6) presentan expresión intacta de la proteína	Al menos un marcador del panel (MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6) presenta expresión perdida de la proteína

LIMITACIONES ESPECÍFICAS

La variación de las condiciones recomendadas para la recuperación del antígeno que se recogen en el protocolo puede invalidar los resultados previstos. Deben utilizarse los controles adecuados y documentarlos. Los usuarios que no sigan los protocolos recomendados deberán hacerse responsables de la interpretación de los resultados del paciente.

El anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) únicamente se ha aprobado para su uso con los instrumentos BenchMark IHC/ISH junto con OptiView DAB IHC Detection Kit y no está homologado para utilizarlo con ningún otro método de detección ni otros instrumentos de tinción automatizados.

Algunos casos pueden ser especialmente complejos debido a los siguientes problemas:

- Fondo no específico: Algunas muestras pueden presentar tinción de fondo no específica por motivos que todavía no se conocen en profundidad. Por esta razón, en la evaluación del portaobjetos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) debe incluirse una comparación del portaobjetos con el portaobjetos teñido con control de reactivo negativo a fin de determinar el nivel de tinción de fondo no específica. La tinción citoplasmática, de haberla, debe descartarse en la interpretación de la IHC con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93).
- Tinción focal: Es posible que algunas muestras presenten tinción focal en las células tumorales; su intensidad puede variar desde débil a fuerte. Según se especifica en el algoritmo de puntuación de IHC del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93), una tinción nuclear focal débil y equivoca en las células tumorales viables en presencia de controles positivos internos aceptables debería clasificarse como Perdida.
- Tinción punteada: Es posible que algunas muestras presenten una tinción punteada discreta en los núcleos del tumor. La intensidad de la tinción puede variar entre débil y fuerte. No debería tenerse en cuenta el patrón de tinción. Si únicamente se observa este tipo de patrón de tinción, el Estado clínico que se debe asignar es Perdida.
- Moteado: A diferencia de la tinción punteada, el aspecto del moteado es más fino y granular y puede ser focal o tener lugar en varias células tumorales. El patrón de tinción que se detecte en los núcleos de células tumorales se debe ignorar y el Estado clínico de expresión que hay que asignar al portaobjetos es el de Perdida.
- Tejido o artefacto de tinción: Los artefactos histológicos que se originan en el procesamiento de las muestras y en los procedimientos de microtomía pueden dificultar la determinación del Estado clínico mediante IHC del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93). Entre estos artefactos figuran los gradientes de fijación y efectos periféricos, la captura de DAB, el burbujeo en el núcleo, la ausencia de tinción en algunas regiones del tejido, el desgarro o dobleces en el tejido y la pérdida de la sección de tejido. En algunos casos, podría ser necesario repetir la tinción de nuevas secciones o adquirir nuevas muestras.

Es posible que no todos los ensayos estén registrados en todos los instrumentos. Póngase en contacto con el representante local de servicio Roche para obtener más información.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE VENTANA MMR RDX PANEL

RENDIMIENTO DE ANÁLISIS

Se llevaron a cabo pruebas de tinción para evaluar la sensibilidad, la especificidad, la repetibilidad y la precisión intermedia de la tinción, así como pruebas de precisión del lector, reproducibilidad entre laboratorios y resultados clínicos, y los resultados de todas ellas se enumeran en la sección que aparece a continuación.

Sensibilidad y especificidad

La sensibilidad analítica se evaluó mediante la caracterización de la prevalencia de dMMR en el uso previsto de las muestras de tejido de carcinoma endometrial. La

prevalencia general de la deficiencia de MMR en muestras de tejido de carcinoma endometrial fue del 22.5 %, que se corresponde con la prevalencia de dMMR que figura en la documentación sobre el carcinoma endometrial.⁴⁶

La especificidad analítica se determinó mediante la tinción con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) de varios casos de tejidos humanos normales y neoplásicos. Los resultados se resumen en la Tabla 7 y la Tabla 8. La tinción positiva debe ser nuclear a menos que se especifique lo contrario. No se observó ninguna tinción no prevista en los tejidos normales y neoplásicos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93). Tal y como estaba previsto, y dado que la reparación de errores de replicación (MMR) está presente en todas las células proliferativas activas, todos los tejidos normales y neoplásicos presentaron una tinción positiva.

Tabla 7. La especificidad de la tinción con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se determinó en tejidos normales FFPE.

Tejido	N.º de casos positivos/total	Tejido	N.º de casos positivos/total
Glándula suprarrenal	3/3	Pulmón	4/4
Vejiga	3/3	Ganglio linfático	3/3
Médula ósea	3/3	Mesotelio	3/3
Ovario	5/5	Páncreas	3/3
Mama	3/3	Glándula paratiroidea	3/3
Cerebelo	3/3	Nervio periférico	5/5
Cerebro	3/3	Próstata	3/3
Cuello del útero	3/3	Músculo esquelético	3/3
Colon	3/3	Piel	3/3
Endometrio	2/3	Bazo	3/3
Esófago	3/3	Estómago	3/3
Corazón	3/3	Testículos	3/3
Glándula pituitaria	3/3	Timo	3/3
Intestino	3/3	Tiroides	4/4
Riñón	3/3	Glándula salival/lingual	3/3
Hígado	3/3	Amígdala	3/3

Nota: Las proteínas reparadoras de errores de emparejamiento (MMR), como MSH6, están presentes en todas las células proliferativas activas. En todos los tejidos, la tinción positiva o negativa se determinó gracias a los elementos específicos del tejido en presencia de tinción positiva en las células normales de control, como linfocitos, fibroblastos y células epiteliales.

Tabla 8. La especificidad de la tinción con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se determinó en una variedad de tejidos FFPE neoplásicos.

Patología	N.º de casos positivos/total
Glioblastoma (cerebro)	1/1
Meningioma (cerebro)	1/1
Ependimoma (cerebro)	1/1
Oligodendroglioma (cerebro)	1/1
Adenocarcinoma seroso (ovario)	1/1
Adenocarcinoma (ovario)	1/1
Adenocarcinoma (páncreas)	1/1
Neoplasia neuroendocrina pancreática (páncreas)	1/1

Patología	N.º de casos positivos/total
Seminoma (testículos)	2/2
Carcinoma medular (tiroides)	1/1
Carcinoma papilar (tiroides)	1/1
Carcinoma ductal in situ (mama)	1/1
Carcinoma ductal microinvasivo (mama)	1/1
Carcinoma ductal invasivo (mama)	1/1
Linfoma de linfocitos B; NOS (bazo)	1/1
Carcinoma de células pequeñas (pulmón)	1/1
Carcinoma de células escamosas (pulmón)	1/1
Adenocarcinoma (pulmón)	1/1
Carcinoma neuroendocrino (esófago)	1/1
Adenocarcinoma (esófago)	1/1
Carcinoma de células en anillo de sello (estómago)	1/1
Adenocarcinoma (intestino delgado)	1/1
Sarcoma estromal (intestino delgado)	1/1
Adenocarcinoma (colon)	1/1
Adenocarcinoma (recto)	1/1
Tumor estromal gastrointestinal (GIST) (recto)	1/1
Carcinoma hepatocelular (hígado)	1/1
Hepatoblastoma (hígado)	1/1
Carcinoma de células claras (riñón)	1/1
Adenocarcinoma (próstata)	2/2
Adenocarcinoma (útero)	1/1
Carcinoma de células claras (endometrio)	1/1
Carcinoma de células escamosas (cuello uterino)	2/2
Rabdomiosarcoma embrionario (músculo estriado)	1/1
Carcinoma de células escamosas (piel)	1/1
Neuroblastoma (retroperitoneo)	1/1
Mesotelioma (peritoneo)	1/1
Linfoma de linfocitos B, NOS (ganglio linfático)	2/2
Linfoma de Hodgkin (ganglio linfático)	1/1
Linfoma anaplásico de células grandes difuso	1/1
Leiomioma (vejiga)	1/1
Osteosarcoma	1/1
Rabdomiosarcoma de células fusiformes (peritoneo)	1/1
Leiomioma (músculo liso)	1/1

Nota: Las proteínas reparadoras de errores de emparejamiento (MMR), como MSH6, están presentes en todas las células proliferativas activas. En todos los tejidos, la tinción positiva o negativa de las células tumorales se determinó en presencia de tinción positiva en las células normales de control, como linfocitos, fibroblastos y células epiteliales.

Precisión: VENTANA MMR Rx Dx Panel

Repetibilidad y precisión intermedia: estudio a nivel de marcador

En este estudio se evaluaron veintiocho casos de tejidos FFPE (15 con expresión intacta y 13 con expresión perdida) de una variedad de tejidos de tumores sólidos entre los que figuraban 6 casos de carcinoma endometrial (3 con expresión intacta y 3 con expresión perdida). El diseño del estudio verificaba la precisión de la tinción de tejidos tumorales teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93).

- Tres lotes de anti-MSH6 (SP93) (entre lotes de anticuerpo)
- Tres lotes de OptiView DAB IHC Detection Kit (entre kits de detección)
- Tres instrumentos BenchMark ULTRA (entre instrumentos)
- En tres días diferentes (entre días)
- En todas las condiciones de precisión intermedia (en una misma sesión)

Se asignó un modo a cada caso en función de las muestras consolidadas por condiciones de la prueba: entre lotes de anticuerpo, entre kits de detección, entre instrumentos y entre días. En el caso de la condición en una misma sesión, cada caso se comparó con sus muestras duplicadas en casa sesión de prueba. Todos los portaobjetos se enmascararon, aleatorizaron y evaluaron mediante la interpretación de la tinción para el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) (Tabla 5). Los resultados de los tejidos con carcinoma endometrial se resumen en la Tabla 9 y en la Tabla 10 se muestra una variedad de tejidos con tumor sólido entre los que figura el carcinoma endometrial.

Tabla 9. Repetibilidad y precisión intermedia del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en tejidos con carcinoma endometrial con el parámetro de medida del Estado clínico de MSH6 (Intacta/Perdida).

Repetibilidad/ Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre lotes de anticuerpo	PPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	NPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	OPA	36/36	100.0	(90.4, 100.0)
Entre kits de detección	PPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	NPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	OPA	36/36	100.0	(90.4, 100.0)
Entre instrumentos (BenchMark ULTRA)	PPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	NPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	OPA	36/36	100.0	(90.4, 100.0)
Entre días	PPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	NPA	18/18	100.0	(82.4, 100.0)
	OPA	36/36	100.0	(90.4, 100.0)

Repetibilidad/ Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
En la misma sesión	PPA	27/27	100.0	(87.5, 100.0)
	NPA	27/27	100.0	(87.5, 100.0)
	OPA	54/54	100.0	(93.4, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 muestras bootstrap. Los CI del 100 % de los PPA, NPA y OPA se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Nota: A efectos de este análisis, un estado de marcador Intacto se consideraba negativo y un estado de marcador Perdido se consideraba positivo.

Tabla 10. Repetibilidad y precisión intermedia del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en una variedad de tejidos de tumores sólidos, como el carcinoma endometrial, con el parámetro de medida del Estado clínico de MSH6 (Intacta/Perdida).

Repetibilidad/ Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre lotes de anticuerpo	PPA	78/78	100.0	(95.3, 100.0)
	NPA	90/90	100.0	(95.9, 100.0)
	OPA	168/168	100.0	(97.8, 100.0)
Entre kits de detección	PPA	78/78	100.0	(95.3, 100.0)
	NPA	90/90	100.0	(95.9, 100.0)
	OPA	168/168	100.0	(97.8, 100.0)
Entre instrumentos (BenchMark ULTRA)	PPA	78/78	100.0	(95.3, 100.0)
	NPA	90/90	100.0	(95.9, 100.0)
	OPA	168/168	100.0	(97.8, 100.0)
Entre días	PPA	78/78	100.0	(95.3, 100.0)
	NPA	90/90	100.0	(95.9, 100.0)
	OPA	168/168	100.0	(97.8, 100.0)
En la misma sesión	PPA	117/117	100.0	(96.8, 100.0)
	NPA	135/135	100.0	(97.2, 100.0)
	OPA	252/252	100.0	(98.5, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Nota: A efectos de este análisis, un estado de marcador Intacto se consideraba negativo y un estado de marcador Perdido se consideraba positivo.

Precisión intermedia entre días: estudio a nivel de marcador

En este estudio se evaluaron veinticuatro casos de tejidos FFPE (12 con expresión intacta y 12 con expresión perdida) de una variedad de tejidos de tumores sólidos entre los que figuraban 8 casos de carcinoma endometrial (4 con expresión intacta y 4 con expresión perdida). El diseño del estudio comprobaba la precisión de la tinción de tejidos tumorales teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) durante cinco días no consecutivos.

En cada muestra, se determinó el modo del resultado de la tinción en función del resultado de tinción que se había observado con mayor frecuencia entre las 10 réplicas teñidas en los cinco días no consecutivos con un solo lote de anticuerpo y un único lote de detección en un instrumento. El resultado de cada una de las muestras de la prueba se comparaba después con su respectivo modo y se consideraba concordante o discordante. Todos los portaobjetos se enmascararon, aleatorizaron y evaluaron mediante

la interpretación de la tinción para el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) (Tabla 5). Los resultados de los tejidos con carcinoma endometrial se resumen en la Tabla 11 y en la Tabla 12 se muestra una variedad de tejidos con tumor sólido entre los que figura el carcinoma endometrial.

Tabla 11. Precisión intermedia entre días del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en tejidos con carcinoma endometrial con el parámetro de medida del Estado clínico de MSH6 (Intacta o Perdida).

Repetibilidad/ Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre días	PPA	40/40	100.0	(91.2, 100.0)
	NPA	40/40	100.0	(91.2, 100.0)
	OPA	80/80	100.0	(95.4, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Nota: A efectos de este análisis, un estado de marcador Intacto se consideraba negativo y un estado de marcador Perdido se consideraba positivo.

Tabla 12. Precisión intermedia entre días del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en una variedad de tejidos de tumores sólidos, como el carcinoma endometrial, con el parámetro de medida del Estado clínico de MSH6 (Intacta/Perdida)

Repetibilidad/ Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre días	PPA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
	NPA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
	OPA	240/240	100.0	(98.4, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Nota: A efectos de este análisis, un estado de marcador Intacto se consideraba negativo y un estado de marcador Perdido se consideraba positivo.

Precisión intermedia entre plataformas y entre instrumentos: estudio a nivel de marcador en EC

En el estudio se evaluaron diez casos (5 con expresión intacta y 5 con pérdida) de tejidos FFPE con carcinoma endometrial (EC). El diseño del estudio comprobaba la precisión intermedia en tejidos de carcinoma endometrial (EC) teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en las plataformas BenchMark ULTRA, BenchMark XT y BenchMark GX y entre tres instrumentos BenchMark ULTRA, tres instrumentos BenchMark XT y tres instrumentos BenchMark GX. En cada caso, se determinó el modo del resultado de la tinción en función del resultado de tinción que se había observado con mayor frecuencia. Todos los portaobjetos se enmascararon, aleatorizaron y evaluaron mediante la interpretación de la tinción para el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) (Tabla 5). El resultado de cada una de las muestras de la prueba se comparaba con su respectivo modo y se consideraba concordante o discordante. Los resultados de la precisión intermedia entre plataformas y entre los instrumentos BenchMark ULTRA, BenchMark XT y BenchMark GX se resumen en la Tabla 13 en los casos de carcinoma endometrial (EC).

Tabla 13. Precisión intermedia entre plataformas y entre instrumentos del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en tejidos con carcinoma endometrial (EC) con el parámetro de medida del Estado clínico de MSH6 (Intacta o Perdida).

Repetibilidad/ Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre plataformas	PPA	90/90	100.0	(95.9, 100.0)
	NPA	90/90	100.0	(95.9, 100.0)
	OPA	180/180	100.0	(97.9, 100.0)
Entre instrumentos (BenchMark XT)	PPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	NPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	OPA	60/60	100.0	(94.0, 100.0)
Entre instrumentos (BenchMark ULTRA)	PPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	NPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	OPA	60/60	100.0	(94.0, 100.0)
Entre instrumentos (BenchMark GX)	PPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	NPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	OPA	60/60	100.0	(94.0, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 muestras bootstrap. Los CI del 100 % de los PPA, NPA y OPA se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Nota: A efectos de este análisis, un estado de marcador Intacto se consideraba negativo y un estado de marcador Perdido se consideraba positivo.

Concordancia en instrumentos BenchMark IHC/ISH: estudio a nivel de marcador en EC

En el estudio se evaluaron cuarenta y cuatro casos (23 con expresión intacta y 21 con expresión perdida) de tejidos FFPE con EC. El diseño del estudio comprobaba la concordancia del Estado clínico y la intensidad de la tinción en tejidos de carcinoma endometrial teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en las plataformas BenchMark ULTRA, BenchMark XT y BenchMark GX. Todos los portaobjetos se enmascararon, aleatorizaron y evaluaron mediante la interpretación de la tinción para el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) (Tabla 5). El resultado de cada una de las muestras de la prueba se comparaba con el Estado clínico derivado de un portaobjetos teñido con un instrumento BenchMark ULTRA y se consideraba concordante o discordante. Los resultados de la migración del ensayo de casos de carcinoma endometrial (EC) se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Concordancia entre plataformas del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en tejidos con carcinoma endometrial (EC) con el parámetro de medida del Estado clínico de MSH6 (Intacta/Perdida).

Concordancia	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
BenchMark ULTRA: BenchMark XT	PPA	21/21	100.0	(84.5, 100.0)
	NPA	23/23	100.0	(85.7, 100.0)
	OPA	44/44	100.0	(92.0, 100.0)

Concordancia	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
BenchMark ULTRA: BenchMark GX	PPA	21/21	100.0	(84.5, 100.0)
	NPA	22/23	95.7	(79.0, 99.2)
	OPA	43/44	97.7	(88.2, 99.6)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 muestras bootstrap. Los CI del 100 % de los PPA, NPA y OPA se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Nota: A efectos de este análisis de concordancia, un estado de marcador Intacto se consideraba negativo y un estado de marcador Perdido se consideraba positivo.

Precisión del lector: estudio a nivel de panel

La precisión entre lectores y del lector se evaluó mediante la valoración de la concordancia del estado de MMR Rx/Dx entre tres lectores y con lectores independientes con 162 casos (100 competentes y 62 deficientes) de una variedad de tipos de tumores, como 34 casos (17 competentes y 17 deficientes) de carcinoma endometrial. En este estudio se evaluaron los casos de FFPE de cada uno de los siguientes sistemas de órganos: urinario, reproductivo, gastrointestinal, endocrino, hepatopancreatobiliar, tejidos blandos/piel, torácico y otros (cabeza y cuello). Las muestras biológicas se enmascararon y se aleatorizaron antes de su evaluación para establecer el estado de MSH6 (Intacta o Perdida) y el estado a nivel de panel (competente o deficiente) mediante el algoritmo de puntuación VENTANA MMR Rx/Dx Panel (Tabla 6). Los lectores puntuaron todas las muestras dos veces, con un mínimo de dos semanas entre lecturas. Los porcentajes de concordancia entre lectores y del lector se resumen en la Tabla 15, en el caso de los tejidos de carcinoma endometrial, y en la Tabla 16 en el caso de una variedad de tejidos con tumor sólido entre los que figura el carcinoma endometrial.

Tabla 15. Precisión del lector y entre lectores de VENTANA MMR Rx/Dx Panel en tejidos de carcinoma endometrial con el parámetro de medida del Estado clínico de MMR (Competente/Deficiente).

Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Mismo lector	APA	100/101	99.0	(97.0, 100.0)
	ANA	102/103	99.0	(97.1, 100.0)
	OPA	101/102	99.0	(97.1, 100.0)
Entre lectores	APA	98/100	98.0	(93.8, 100.0)
	ANA	102/104	98.1	(94.4, 100.0)
	OPA	100/102	98.0	(94.1, 100.0)

Nota: Promedio de concordancia positiva (APA), promedio de concordancia negativa (ANA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 muestras bootstrap.

Nota: A efectos de este análisis, un estado Deficiente de panel MMR (dMMR) se consideraba positivo y un estado Competente de panel MMR (pMMR) se consideraba negativo.

Tabla 16. Precisión entre lectores y del lector de VENTANA MMR Rx/Dx Panel en una variedad de tejidos de tumores sólidos, como el carcinoma endometrial, con el parámetro de medida del Estado clínico de MMR (Competente o Deficiente).

Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Mismo lector	APA	(364/366)	99.5	(98.6, 100.0)

Precisión	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
	ANA	(598/600)	99.7	(99.2, 100.0)
	OPA	(481/483)	99.6	(99.0, 100.0)
Entre lectores	APA	(364/366)	99.5	(98.3, 100.0)
	ANA	(596/598)	99.7	(99.0, 100.0)
	OPA	(480/482)	99.6	(98.8, 100.0)

Nota: Promedio de concordancia positiva (APA), promedio de concordancia negativa (ANA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 muestras bootstrap.

Nota: A efectos de este análisis, un estado Deficiente de panel MMR (dMMR) se consideraba positivo y un estado Competente de panel MMR (pMMR) se consideraba negativo.

Estudio de reproducibilidad entre laboratorios: estudio a nivel de panel

Se llevó a cabo un estudio de reproducibilidad entre laboratorios del VENTANA MMR Rx/Dx Panel para demostrar la reproducibilidad del ensayo a la hora de determinar el estado de MMR de las muestras biológicas de EC. El estudio incluía 30 muestras biológicas de FFPE de archivo y sin identificar que se tiñeron en un instrumento BenchMark ULTRA en cada uno de los 3 laboratorios externos en una serie de 3 días no consecutivos (con un lapso temporal de al menos 20 días en total). En cada uno de los días de tinción de cada sitio se obtuvo un panel de cinco portaobjetos [4 portaobjetos con tinción del anticuerpo del biomarcador y 1 portaobjetos teñido con Negative Control (Monoclonal) mediante el protocolo de tinción de PMS2] que dos anatomopatólogos evaluaron de forma independiente en el sitio para determinar el estado de cada marcador (Intacta o Perdida) y el estado de MMR (Competente o Deficiente).

El estudio incluía 540 observaciones en total de 30 muestras (incluidas 4 muestras desafiantes) teñidas durante 3 días en 3 sitios con 2 lectores por centro. Los resultados del estado de MMR de todos los lectores, los sitios y los días de los casos se combinaron y se analizaron en comparación con los modos de lector de los mismos casos para determinar la reproducibilidad global del estado de MMR. El resumen de los índices de concordancia en todas las observaciones evaluables usando los modos del lector de nivel de caso para el estado de nivel de panel de MMR como referencia se pueden consultar en la Tabla 17.

Tabla 17. Reproducibilidad entre laboratorios de los porcentajes de concordancia de VENTANA MMR Rx/Dx Panel en el carcinoma endometrial (EC).

Reproducibilidad entre laboratorios	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Global	PPA	263/268	98.1	(95.5, 100.0)
	NPA	269/269	100.0	(98.6, 100.0)
	OPA	532/537	99.1	(97.8, 100.0)
Estratificado por sitio	PPA	263/268	98.1	(95.5, 100.0)
	NPA	269/269	100.0	(98.6, 100.0)
	OPA	532/537	99.1	(97.8, 100.0)

Reproducibilidad entre laboratorios	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Estratificado por lector	PPA	263/265	99.2	(98.1, 100.0)
	NPA	272/272	100.0	(98.6, 100.0)
	OPA	535/537	99.6	(99.1, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 muestras replicadas. En caso de concordancia del 100 %, se utilizó el método de puntuación de Wilson.

Nota: A efectos de este análisis, un estado Deficiente de panel MMR (dMMR) se consideraba positivo y un estado Competente de panel MMR (pMMR) se consideraba negativo.

Además, se llevaron a cabo comparaciones entre pares del estado MMR entre sitios, entre lectores y entre días. Tal y como se recoge en la Tabla 18, los datos indican una reproducibilidad del ensayo en 3 días, 3 sitios y 6 lectores.

Tabla 18. Porcentajes de concordancia entre pares de reproducibilidad entre laboratorios de VENTANA MMR Rx/Dx Panel en el carcinoma endometrial (EC).

Reproducibilidad entre laboratorios	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre sitios	APA	3072/3132	98.1	(95.3, 100.0)
	ANA	3216/3276	98.2	(95.7, 100.0)
	OPA	3144/3204	98.1	(95.5, 100.0)
Del lector	APA	258/263	98.1	(95.3, 100.0)
	ANA	268/273	98.2	(95.7, 100.0)
	OPA	263/268	98.1	(95.5, 100.0)
Inter-días	APA	518/522	99.2	(98.1, 100.0)
	ANA	542/546	99.3	(98.2, 100.0)
	OPA	530/534	99.3	(98.1, 100.0)

Nota: Promedio de concordancia positiva (APA), promedio de concordancia negativa (ANA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 muestras replicadas.

Nota: A efectos de este análisis, un estado Deficiente de panel MMR (dMMR) se consideraba positivo y un estado Competente de panel MMR (pMMR) se consideraba negativo.

RENDIMIENTO CLÍNICO

Rendimiento clínico de dostarlimab (JEMPERLI) en el estudio GARNET

En el estudio GARNET, un estudio abierto, multicéntrico, no controlado y con varias cohortes en paralelo, se estudiaron tanto la eficacia como la seguridad de JEMPERLI. En el estudio GARNET figuraban cohortes de ampliación de individuos con tumores sólidos recurrentes o avanzados con opciones de tratamiento limitadas. En la cohorte A1 se encontraban los pacientes con EC con deficiencias en el sistema reparador de errores de emparejamiento (dMMR) o elevada inestabilidad de microsatélite (MSI-H) que habían evolucionado con un régimen con platino o tras este.

Los pacientes recibieron 500 mg de dostarlimab cada tres semanas durante 4 ciclos y, a continuación, 1000 mg de dostarlimab cada 6 semanas. El tratamiento se continuaba hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta la evolución de la enfermedad durante un máximo de dos años.

Los parámetros de medida principales de la eficacia en los resultados fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la duración de la respuesta (DOR), según se evaluó mediante

la revisión central, independiente y enmascarada (BICR) de los radiólogos con la versión 1.1 de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v 1.1. Se definió la población de eficacia como los pacientes que presentaban una enfermedad medible mediante BICR en la línea base y habían tenido un seguimiento mínimo de 24 semanas o habían tenido menos de 24 semanas de seguimiento y lo habían interrumpido debido a acontecimientos adversos o la progresión de la enfermedad.

El primer análisis provisional planificado para GARNET incluía pacientes con EC dMMR inscritos en GARNET antes de la fecha de corte de datos clínicos (CCOD) de 8 de julio de 2019. La población de eficacia del primer análisis provisional constaba de una cohorte de 71 pacientes con EC dMMR. La población de eficacia del segundo análisis provisional planificado constaba de una cohorte de 209 pacientes con tumores sólidos dMMR, como EC, que se incorporaron al estudio antes de la CCOD del 1 de marzo de 2020.

El rendimiento de VENTANA MMR RxDx Panel se midió mediante la evaluación de su capacidad para identificar los pacientes con EC (primer análisis provisional) con probabilidades de responder al tratamiento con JEMPERLI (es decir, los resultados de eficacia obtenidos en GARNET). En concreto, la evaluación del rendimiento diagnóstico tenía como objetivo determinar la eficacia de JEMPERLI entre los pacientes con EC dMMR recurrente o avanzado que podrían haber sido inscritos en GARNET si se hubiera utilizado VENTANA MMR RxDx Panel (ensayo CDx) en lugar de CTA. Para estos análisis se requirió un enfoque puente, ya que los pacientes no fueron seleccionados para participar en el estudio GARNET mediante el ensayo CDx. En la evaluación del rendimiento diagnóstico de VENTANA MMR RxDx Panel se empleó únicamente un subconjunto de casos de la población de seguridad con Solicitud de Autorización de Producto Biológico; pacientes que cumplieran los criterios del estudio diagnóstico en los análisis provisionales para incorporarlos a los análisis de rendimiento diagnóstico.

Resultados clínicos del estudio GARNET: EC (dMMR)

En la Tabla 19 se recoge un resumen de los resultados de eficacia en pacientes con EC dMMR del conjunto primario de análisis de eficacia BLA.

Tabla 19. Resultados de eficacia del estudio GARNET en pacientes con EC dMMR/MSI-H

Criterios	JEMPERLI N = 108
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	
ORR, n (%)	47 (43.5 %) [a]
(CI del 95 %)	(34.0, 53.4)
Tasa de respuesta completa n (%)	11 (10.2 %)
Tasa de respuesta parcial n (%)	36 (33.3 %)
Índice de control de la enfermedad (DCR) (CI del 95 %)	55.6 % (45.7, 65.1)
Porcentaje (%) con enfermedad estable (CI del 95 %)	12 % (6.6, 19.7)
Duración de la respuesta (DOR)	
Media en meses (intervalo)	No alcanzada [b] (2.6, 28.1+)
Probabilidad de conservar la respuesta a los 6 meses mediante K-M (CI del 95 %)	97.9 % (85.8, 99.7)

Criterios	JEMPERLI N = 108
Probabilidad de conservar la respuesta a los 12 meses mediante K-M (CI del 95 %)	90.9 % (73.7, 97.1)

[a] En el momento de la fecha de línea de corte (1 de marzo de 2020)

[b] En el momento de la fecha de línea de corte, no se había alcanzado la DOR media.

K-M: estimación de curva de Kaplan-Meier.

CI: intervalo de confianza.

MSI-H: elevada inestabilidad de microsatélite.

Rendimiento clínico de VENTANA MMR RxDx Panel en la población de GARNET dMMR con cáncer de endometrio

Entre la población de evaluación del rendimiento diagnóstico de la eficacia de VENTANA MMR RxDx Panel en EC figuraban pacientes incorporados a GARNET que habían recibido el tratamiento del estudio antes de la CCOD del primer análisis provisional planificado y cuya idoneidad para el estudio se confirmó mediante el CTA, que se definió como cualquier prueba de IHC de MMR que se hubiera llevado a cabo de forma local o centralizada diferente a la prueba con VENTANA MMR RxDx Panel.

Como parte del análisis integrador, la concordancia del estado de MMR entre los resultados del CTA y CDx se calculó con los resultados del CTA como referencia. A efectos de los análisis, el estado de MMR Competente se consideraba negativo y el estado MMR Deficiente se consideraba positivo. Los resultados de concordancia entre los ensayos de todas las muestras clínicas de la población de seguridad BLA del estudio GARNET, tanto con los resultados evaluables de CDx como con los resultados del CTA, se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. La concordancia del estado de MMR entre el CTA GARNET y VENTANA MMR RxDx Panel para la población de EC.

Población del análisis [a]	Concordancia		
	Medida [b]	n/N	% (CI del 95 %)
Concordancia IU	PPA	51/55	92.7 (82.7, 97.1)
	NPA	68/68	100.0 (94.7, 100.0)
	OPA	119/123	96.7 (91.9, 98.7)

Población del análisis [a]	Concordancia		
	Medida [b]	n/N	% (CI del 95 %)
Concordancia ITD	PPA	70/76	92.1 (83.8, 96.3)
	NPA	90/91	98.9 (94.0, 99.8)
	OPA	160/167	95.8 (91.6, 98.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

[a] Los análisis se llevaron a cabo en la población de concordancia (todos los pacientes de la población de seguridad con unos resultados de tinción con VENTANA MMR Rx Dx Panel (CDx) evaluables). Las poblaciones con intención de diagnosticar (ITD) y de concordancia del estudio eran equivalentes. La población de concordancia del uso previsto (IU) incluía únicamente el subconjunto de pacientes que también formaban parte de la población IU (es decir, para los que se llevó a cabo un intento de prueba con VENTANA MMR Rx Dx Panel según los requisitos del protocolo de diagnóstico).

[b] A efectos de este análisis, un estado Deficiente de panel MMR (dMMR) se consideraba positivo y un estado Competente de panel MMR (pMMR) se consideraba negativo.

Se efectuaron análisis adicionales para calcular la eficacia del fármaco en pacientes con EC recurrente o avanzado cuyos tumores eran o habrían sido dMMR tras las pruebas realizadas con VENTANA MMR Rx Dx Panel, incluido un análisis primario utilizando diferentes enfoques de imputación múltiple (MI) y análisis de sensibilidad utilizando los límites inferiores de los CI del 95 % de PPA y NPA observados como PPA y NPA supuestos, respectivamente, y utilizando una hipótesis ajustada para la prevalencia de casos que serían dMMR si se analizaran con el CTA. Estos análisis, que utilizan un estado de CDx imputado para evaluar la eficacia en la población seleccionada con CDx, arrojaron resultados de ORR y DOR similares a los observados realmente en la población GARNET dMMR EC seleccionada mediante el CTA.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO DE VENTANA MMR IHC PANEL

Precisión: VENTANA MMR IHC Panel

Repetibilidad dentro del análisis y precisión intermedia entre días

Se evaluaron la repetibilidad y la precisión del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en el instrumento BenchMark ULTRA junto con OptiView DAB IHC Detection Kit.

La repetibilidad dentro del análisis se evaluó mediante 10 muestras biológicas de cáncer colorrectal (5 con expresión de MSH6 Intacta y 5 con Perdida). Se tiñeron cinco portaobjetos replicados de cada muestra de cáncer colorrectal con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en un solo instrumento BenchMark ULTRA en un solo día. Cada uno de los portaobjetos teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se emparejó con un portaobjetos teñido con el control de reactivo negativo del mismo caso. Todos los conjuntos de portaobjetos se aleatorizaron y un solo anatomopatólogo los evaluó para asignar los estados de la expresión Intacta o Perdida sin tener conocimiento de los diagnósticos de los casos.

La precisión intermedia entre días se evaluó también mediante 10 muestras de cáncer colorrectal (5 con expresión de MSH6 Intacta y 5 con expresión Perdida). Se tiñeron portaobjetos replicados de cada muestra de cáncer colorrectal con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en un solo instrumento BenchMark ULTRA cada uno de los cinco días no consecutivos. Cada uno de los portaobjetos teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se emparejó con un portaobjetos teñido con el control de reactivo negativo del mismo caso. Todos los conjuntos de portaobjetos se aleatorizaron y un solo anatomopatólogo los evaluó para asignar los estados de la expresión Intacta o Perdida sin tener conocimiento de los diagnósticos de los casos.

Ninguno de los portaobjetos teñidos con el control de reactivo negativo mostraba tinción específica y la tinción de fondo era ≤ 0.5 . Mediante los datos combinados de todos los emparejamientos posibles, ambos estudios, el de repetibilidad dentro del análisis y el de precisión intermedia entre días, presentaron un porcentaje de concordancia positiva del

100 % (PPA), un porcentaje de concordancia negativa del 100 % (NPA) y un porcentaje de concordancia global del 100 % (OPA). En la Tabla 21 se muestra un resumen de los resultados.

Tabla 21. Repetibilidad dentro del análisis y precisión intermedia entre días del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) con el parámetro de medida del Estado clínico (Intacta o Perdida)

Repetibilidad/ Precisión	Estado clínico	Concordancia			
		Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Repetibilidad dentro del análisis	Intacta	PPA	25/25	100.0	(86.7, 100.0)
	Perdida	NPA	25/25	100.0	(86.7, 100.0)
	Total	OPA	50/50	100.0	(92.9, 100.0)
Precisión entre días	Intacta	PPA	50/50	100.0	(92.9, 100.0)
	Perdida	NPA	50/50	100.0	(92.9, 100.0)
	Total	OPA	100/100	100.0	(96.3, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Precisión intermedia entre instrumentos

La precisión intermedia entre instrumentos del instrumento BenchMark ULTRA con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se determinó mediante la tinción de portaobjetos replicados de 10 muestras de cáncer colorrectal (5 con expresión de MSH6 Intacta y 5 con expresión Perdida) en tres instrumentos BenchMark ULTRA con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) y el kit OptiView DAB IHC Detection Kit.

Cada uno de los portaobjetos teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se emparejó con un portaobjetos teñido con el control de reactivo negativo del mismo caso. Todos los conjuntos de portaobjetos se aleatorizaron y un solo anatomopatólogo los evaluó para asignar los estados clínicos de la expresión Intacta o Perdida sin tener conocimiento de los diagnósticos de los casos. Ninguno de los portaobjetos teñidos con el control de reactivo negativo mostraba tinción específica y la tinción de fondo era ≤ 0.5 .

Para estudiar la precisión intermedia entre instrumentos BenchMark ULTRA, se llevaron a cabo comparaciones entre pares del Estado clínico de los portaobjetos de cada muestra entre instrumentos que dieron como resultado unos porcentajes de PPA, NPA y OPA del 100 %. En la Tabla 22 se resumen los resultados.

Tabla 22. Precisión intermedia entre instrumentos BenchMark ULTRA del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) con el parámetro de medida del Estado clínico (Intacta o Perdida).

Precisión	Estado clínico	Concordancia			
		Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Precisión intermedia entre instrumentos	Intacta	PPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	Perdida	NPA	30/30	100.0	(88.6, 100.0)
	Total	OPA	60/60	100.0	(94.0, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Además, la precisión intermedia entre instrumentos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se determinó mediante la tinción de portaobjetos replicados de 6 muestras de cáncer colorrectal (4 con expresión de MSH6 Intacta y 2 con expresión Perdida) en tres instrumentos BenchMark XT y en tres instrumentos BenchMark GX con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) y el kit OptiView DAB IHC Detection Kit.

Hubo 15 observaciones por caso cuando se agruparon los 3 instrumentos, la mediana de cada caso se determinó a partir de estas 15 observaciones. Las observaciones individuales de ese mismo caso se consideraron concordantes con la mediana de la intensidad de la señal del caso si estaban dentro de la intensidad de la señal de 0.5. Para estudiar la precisión intermedia entre instrumentos en los instrumentos BenchMark XT y BenchMark GX, se llevaron a cabo las comparaciones entre pares de las puntuaciones de la intensidad de la tinción del tumor de cada muestra, que dieron como resultado un porcentaje de OPA del 100 % entre los tres instrumentos BenchMark XT y un porcentaje de OPA del 100 % entre los tres instrumentos BenchMark GX. En todos los portaobjetos, la tinción de fondo fue aceptable (≤ 0.5) en los instrumentos BenchMark XT y BenchMark GX.

Concordancia en instrumentos BenchMark IHC/ISH

La concordancia en los instrumentos BenchMark IHC/ISH con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se determinó mediante la tinción de muestras biológicas de carcinoma colorrectal con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) junto con OptiView DAB IHC Detection Kit. Un solo anatomopatólogo evaluó todos los portaobjetos para asignar el Estado clínico (Intacta/Perdida).

Se llevaron a cabo comparaciones entre pares del Estado clínico de muestras de cáncer colorrectal entre plataformas, incluidos los instrumentos BenchMark GX con BenchMark ULTRA (134 casos con expresión Intacta y 20 Perdida), BenchMark GX con BenchMark XT (133 casos con expresión Intacta y 21 Perdida) y BenchMark ULTRA con BenchMark XT (136 casos con expresión Intacta y 20 Perdida). Todas las comparaciones entre pares efectuadas entre plataformas mostraron un 100 % de promedio de concordancia positiva (APA), de promedio de concordancia negativa (ANA) y de promedio de concordancia global (OPA).

Estudios de precisión del lector

La precisión del lector y entre lectores se evaluó en 20 muestras de cáncer colorrectal (11 casos con expresión Intacta y 9 con expresión Perdida) teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) y OptiView DAB IHC Detection Kit. Cada uno de los portaobjetos teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se emparejó con un portaobjetos teñido con hematoxilina y eosina (H y E) y con uno con el control de reactivo negativo del mismo caso.

Todos los conjuntos de portaobjetos se aleatorizaron y fueron evaluados por tres anatomopatólogos para determinar el Estado clínico de MSH6 como Intacta o Perdida. El diagnóstico de los casos estaba enmascarado para los anatomopatólogos. Tras un periodo de reposo de dos semanas, los portaobjetos con tinción del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se volvieron a aleatorizar para someterlos a una segunda evaluación que determinase el Estado clínico de MSH6, que llevaron a cabo los tres anatomopatólogos. Ninguno de los portaobjetos teñidos con el control de reactivo negativo mostraba tinción específica y la tinción de fondo era ≤ 0.5 .

Para estudiar la precisión del lector se compararon las evaluaciones iniciales y finales de los portaobjetos de un solo anatomopatólogo de un total de 20 comparaciones de portaobjetos de cáncer colorrectal por anatomopatólogo. Los datos de las comparaciones de los tres anatomopatólogos se combinaron y dieron como resultado un APA del 98.5 %, un ANA del 98.1 % y un OPA del 98.3 % en cuanto a la precisión del lector. En la Tabla 23 se resumen los resultados.

En el estudio de precisión entre lectores se compararon todas las evaluaciones de los portaobjetos (20 muestras de cáncer colorrectal x 2 evaluaciones/caso x 3 anatomopatólogos = 120 evaluaciones de portaobjetos) con un estado de caso modal en cada caso de cáncer colorrectal. El resultado de la precisión entre lectores fue del 100 % en el caso del PPA, del 98.1 % en el caso del NPA y del 99.2 % en el caso del OPA. En la Tabla 23 se resumen los resultados.

Tabla 23. Precisión del lector y entre lectores del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en casos de cáncer colorrectal con el parámetro de medida del Estado clínico de MSH6 (Intacta/Perdida).

Precisión	Estado clínico	Concordancia			
		Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Mismo lector	Intacta	APA	66/67	98.5	(88.0, 100.0)
	Perdida	ANA	52/53	98.1	(83.3, 100.0)
	Total	OPA	59/60	98.3	(85.0, 100.0)

Precisión	Estado clínico	Concordancia			
		Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre Lector	Intacta	PPA	66/66	100.0	(94.5, 100.0)
	Perdida	NPA	53/54	98.1	(90.2, 99.7)
	Total	OPA	119/120	99.2	(95.4, 99.9)

Nota: Promedio de concordancia positiva (APA), promedio de concordancia negativa (ANA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: En el estudio de precisión del lector, los intervalos de confianza (CI) del 95 % de los APA y ANA se calcularon mediante el método basado en Clopper-Pearson; los CI del 95 % del OPA se calcularon mediante el método bootstrap percentil. Los datos de CI del 95 % del estudio de precisión entre lectores se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Precisión entre lotes

La precisión entre lotes de anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se determinó mediante el análisis de tres lotes de producción del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93), cada uno en portaobjetos por triplicado de 10 muestras de cáncer colorrectal (5 con expresión de MSH6 Intacta y 5 con Perdida) en un instrumento BenchMark ULTRA junto con OptiView DAB IHC Detection Kit.

Cada uno de los portaobjetos teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se emparejó con un portaobjetos teñido con el control de reactivo negativo del mismo caso. Los conjuntos de portaobjetos se aleatorizaron y fueron evaluados por un solo anatomopatólogo que no conocía los diagnósticos de los casos ni el número de lote de anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93). Ninguno de los portaobjetos teñidos con el control de reactivo negativo mostraba tinción específica y la tinción de fondo era ≤ 0.5 .

En el caso de la precisión entre lotes de anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93), las evaluaciones de todos los portaobjetos se compararon con un estado de caso modal de cada caso de cáncer colorrectal. El OPA entre los lotes de anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) fue del 100 %, lo que demostró que la tinción con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) se puede reproducir en todos los lotes de anticuerpos.

En la Tabla 24 se muestra un resumen de los resultados de la precisión entre lotes de anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93).

Tabla 24. Precisión entre lotes de anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) con el parámetro de medida del Estado clínico (Intacta o Perdida).

Precisión	Estado clínico	Concordancia			
		Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre lotes	Intacta	PPA	45/45	100.0	(92.1, 100.0)
	Perdida	NPA	45/45	100.0	(92.1, 100.0)
	Total	OPA	90/90	100.0	(95.9, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Estudio de reproducibilidad entre laboratorios

Se llevó a cabo un estudio de reproducibilidad entre laboratorios del VENTANA MMR IHC Panel para demostrar la reproducibilidad de cada ensayo VENTANA MMR IHC Panel a la hora de determinar el Estado clínico. El estudio incluía 6 muestras biológicas de tejido de cáncer colorrectal (3 de expresión Intacta y 3 de expresión Perdida) para cada proteína MMR y 16 muestras biológicas de tejido de cáncer colorrectal (8 de expresión Intacta y 8 de expresión Perdida) BRAF V600E analizadas en tres instrumentos BenchMark ULTRA en cada uno de los cinco días no consecutivos durante 21 días en tres laboratorios externos. Cada uno de los portaobjetos teñidos con el anticuerpo se emparejó con un portaobjetos teñido con hematoxilina y eosina (H y E) y con uno con el control de reactivo negativo del mismo caso. Todos los conjuntos de portaobjetos se

aleatorizaron y fueron evaluados por un total de 6 lectores (2 lectores por sitio) que no conocían el Estado clínico de MMR del conjunto de estudio. Cada uno de los 40 casos del estudio contaban con 30 observaciones de todos los lectores a lo largo de todos los días, en todos los sitios. El estado de referencia del caso modal se derivó a cada caso en función del estado más recurrente de las 30 observaciones. En el estudio se incluyeron un total de 1200 observaciones de las cinco proteínas. En todos los casos que se podían evaluar, la tasa de aceptabilidad en cuanto a morfología y fondo del estudio fue del 100 %. En la Tabla 25 se muestra un resumen de las estadísticas de concordancia combinadas (de las cinco proteínas) entre el estado de referencia del caso modal y las observaciones individuales.

Tabla 25. Concordancia entre VENTANA MMR IHC Panel y el estado de referencia del caso modal.

Reproducibilidad entre laboratorios	Estado clínico	Concordancia			
		Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Todas las proteínas	Intacta/positivo	PPA	598/600	99.8	(98.7, 100.0)
	Perdida/negativo	NPA	593/600	98.9	(97.4, 99.5)
	Total	OPA	1191/1200	99.4	(98.6, 99.7)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: El Estado clínico se ha definido como Intacta o Perdida en función de la expresión de la proteína MMR y Positivo o Negativo en el caso de la proteína BRAF V600E.

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % se calcularon mediante un método de modelo mixto lineal generalizado (GLMM).

Además, las comparaciones entre pares se llevaron a cabo entre sitios, entre días y entre lectores en el caso del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93). Para la proteína MSH6, en el conjunto del estudio se incluyeron un total de 180 observaciones. En la Tabla 26 se resumen los resultados. Los datos indican una reproducibilidad del ensayo en 5 días, 3 sitios y 6 lectores.

Tabla 26. Índices de concordancia entre pares de reproducibilidad entre laboratorios del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) con el parámetro de medida del Estado clínico (Intacta o Perdida).

Reproducibilidad entre laboratorios		Concordancia			
		Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre sitios (tres sitios)		APA	360/364	98.9	(96.8, 100.0)
		ANA	352/356	98.9	(96.6, 100.0)
		OPA	356/360	98.9	(96.7, 100.0)
Entre días (5 días no consecutivos)	Sitio A	APA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
		ANA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
		OPA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
	Sitio B	APA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
		ANA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
		OPA	120/120	100.0	(96.9, 100.0)
	Sitio C	APA	120/124	96.8	(90.9, 100.0)
		ANA	112/116	96.6	(88.9, 100.0)
		OPA	116/120	96.7	(90.0, 100.0)

Reproducibilidad entre laboratorios	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre lectores (2 anatomopatólogos por sitio)	APA	90/91	98.9	(96.8, 100.0)
	ANA	88/89	98.9	(96.6, 100.0)
	OPA	89/90	98.9	(96.7, 100.0)

Nota: Promedio de concordancia positiva (APA), promedio de concordancia negativa (ANA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: Los datos de los intervalos de confianza (CI) bilaterales del 95 % se calcularon mediante el método bootstrap percentil; en aquellos casos en los que la estimación de punto fue del 100 %, se utilizó el método de puntuación de Wilson.

Estudio de precisión: Comparación de métodos con los resultados de VENTANA MMR IHC Panel y el análisis molecular (secuenciación de ADN e hipermetilación del promotor de MLH1)

Se llevó a cabo un estudio para comparar el rendimiento del panel VENTANA MMR IHC Panel con el análisis molecular que incluía una secuenciación integral de ADN del panel de colon a fin de identificar los casos de cáncer colorrectal que (i) tienen una deficiencia de MMR (dMMR) y (ii) contienen la mutación BRAF V600E. La secuenciación de ADN con el panel del colon incluía análisis genéticos de variantes presentes en los genes MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, EPCAM), BRAF y otros genes importantes en carcinogénesis (como PIK3CA, KRAS, NRAS, ERBB2, etc.). La secuenciación incluía todos los exones, secuencias intrónicas y adyacentes, así como grandes deleciones, duplicaciones y mosaicismo.

En el estudio, los casos secuenciales de cáncer colorrectal se tiñeron con H y E y se evaluaron a fin de obtener indicaciones sobre la fijación y la morfología adecuadas, incluida la presencia de elementos celulares (células tumorales y de control interno). Cada caso se evaluó para determinar si la muestra contenía un mínimo de un 50 % de contenido tumoral de forma que facilitase suficiente representación de células tumorales en la muestra tal y como se recomienda de cara al análisis molecular. Tras la revisión, 105 casos secuenciales que cumplían con estos criterios se incluyeron en el estudio. Además, otros 13 casos de cáncer colorrectal que presentaban un Estado clínico Perdida mediante IHC se incluyeron para garantizar que el estado Perdida de cada marcador estuviese representado en el estudio. Las secciones de todos los casos del estudio se tiñeron mediante IHC con VENTANA MMR IHC Panel y los controles de reactivo negativo correspondientes. Se sometieron secciones adicionales a una secuenciación de ADN con el panel de colon. La hipermetilación del promotor de MLH1 es uno de los mecanismos que puede dar lugar a la pérdida de la expresión de la proteína MLH1 y está asociada al cáncer colorrectal esporádico, más que a un diagnóstico de posible síndrome de Lynch. Por lo tanto, todos los casos de pérdida de expresión de MLH1 que se identificaron mediante IHC en el estudio se analizaron para comprobar la hipermetilación del promotor de MLH1.

En el conjunto final del estudio de 118 casos, se incluyó en el análisis el PPA y el NPA de todos los marcadores combinados (es decir, todas las observaciones agrupadas) en los que los análisis moleculares representaban el estado de referencia para la comparación de IHC. En el análisis se incluyó una comparación del estado de la proteína MMR (intacto/con pérdida) con el estado molecular, que se definió como normal (sin mutaciones patógenas, negativo en hipermetilación del promotor de MLH1 y con BRAF natural (sin mutación V600E)) o anómalo (con presencia de mutaciones patógenas, positivo en hipermetilación del promotor de MLH1 y positivo en la mutación BRAF V600E). Para este estudio, se define una mutación patogénica dentro del tumor como una mutación hereditaria o somática que se prevé que provoque la pérdida de la expresión de la proteína MMR. Las estimaciones puntuales fueron del 99.4 % para el PPA, del 93.5 % para el NPA y del 98.8 % para el OPA, tal y como se muestra en la Tabla 27.

También se llevó a cabo un análisis combinado que comparaba los cuatro marcadores MMR mediante IHC (sin el anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1)) con los resultados del análisis molecular. Las estimaciones puntuales fueron del 99.3 % para el PPA, del 89.7 % para el NPA y del 98.5 % para el OPA, tal y como se resume en la Tabla 28.

En un análisis adicional se llevó a cabo la comparación de los resultados de los cuatro marcadores MMR mediante IHC con los resultados del análisis molecular de los genes MMR a nivel de caso para incorporar el estado de todos los marcadores y generar un resultado dMMR/pMMR de ambos métodos. En la Tabla 29 se muestra este análisis, en el que se observa un OPA de 97.4 % entre los dos métodos.

El estado de MMR mediante IHC y el estado de MMR mediante análisis molecular también se compararon en el caso de los marcadores individuales de MMR dentro del estudio. El OPA de cada marcador de MMR, en comparación con los resultados combinados de la secuenciación de ADN del panel de colon y el análisis de hipermetilación del promotor de MLH1, fue del 100.0 % con el anticuerpo VENTANA anti-MLH1 (M1), del 99.1 % con VENTANA anti-PMS2 (A16-4) Mouse Monoclonal Primary Antibody, del 98.3 % con VENTANA anti-MSH2 (G219-1129) Mouse Monoclonal Primary Antibody y del 96.6 % con VENTANA anti-MSH6 (SP93) Rabbit Monoclonal Primary Antibody.

También se compararon el Estado clínico de BRAF V600E en cánceres colorrectales obtenido mediante IHC con el anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) y los resultados del estado mutacional BRAF determinados por secuenciación de ADN. El PPA, NPA y OPA de las pruebas IHC con el anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) usando la secuenciación de ADN como referencia fueron todos del 100 % (Tabla 30). Se llevaron a cabo pruebas adicionales para verificar la capacidad del anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) de estratificar aún más los casos de CRC que mostraban una pérdida de la expresión de la proteína MLH1. De los 23 casos positivos en BRAF V600E, en 20 casos se observaba la pérdida de la proteína MLH1 mediante IHC y su resultado a la hipermetilación del promotor de MLH1 era positivo. Estos datos resultan coherentes con la estrecha asociación del estado positivo de BRAF V600E con el estado de hipermetilación del promotor de MLH1. Los otros tres casos restantes fueron pMMR (todas las proteínas MMR tenían su expresión Intacta). Todas las muestras positivas en BRAF V600E se identificaron como cáncer colorrectal esporádico. Los resultados verificaron que el anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) identifica correctamente los casos de cáncer colorrectal que contienen la mutación BRAF V600E. Los datos también respaldaban el uso del anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) para diferenciar los casos de cáncer colorrectal esporádicos de los probables síndromes de Lynch mediante la ausencia de la expresión de MLH1.

Tabla 27. Concordancia del análisis combinado de VENTANA MMR IHC Panel entre IHC y el análisis molecular.

Estado (Molecular/IHC)	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Normal/Intacta	PPA	523/526	99.4	(98.7, 100.0)
Anómalo/Perdida	NPA	58/62	93.5	(87.1, 98.6)
Total	OPA	581/588	98.8	(98.0, 99.7)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: En el caso de la IHC, el estado de MMR es Intacta o Perdida en cuanto a la expresión de la proteína. En este análisis, los casos positivos y negativos en BRAF V600E se incluyeron en las categorías Intacta y Perdida, respectivamente. El análisis molecular indica ausencia (normal) o presencia (anómalo) de mutaciones posiblemente patógenas o hipermetilación del promotor de MLH1.

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % se calcularon mediante el método bootstrap percentil.

Tabla 28. Concordancia del análisis combinado de cuatro marcadores de MMR mediante IHC (sin el anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1)) entre IHC y el análisis molecular.

Estado (Molecular/IHC)	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Normal/Intacta	PPA	428/431	99.3	(98.4, 100.0)
Anómalo/Perdida	NPA	35/39	89.7	(79.4, 97.7)
Total	OPA	463/470	98.5	(97.3, 99.6)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: En el caso de la IHC, el estado es Intacta o Perdida en cuanto a la expresión de la proteína. El análisis molecular indica ausencia (normal) o presencia (anómalo) de mutaciones posiblemente patógenas o hipermetilación del promotor de MLH1.

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % se calcularon mediante el método bootstrap percentil.

Tabla 29. Concordancia entre los cuatro marcadores MMR mediante IHC y los resultados del análisis molecular para obtener el estado de MMR (dMMR/pMMR).

Estado de MMR	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
pMMR	PPA	79/80	98.8	(93.3, 99.8)
dMMR	NPA	35/37	94.6	(82.3, 98.5)
Total	OPA	114/117	97.4	(92.7, 99.1)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: En el caso de la IHC, el estado pMMR de un caso está reflejado en el estado Intacta de todas las proteínas MMR, mientras que el estado dMMR se refleja en el estado Perdida de una o varias proteínas MMR. En el caso del análisis molecular, el estado pMMR está representado por la ausencia de mutaciones patógenas o de la hipermetilación del promotor de MLH1, mientras que el estado dMMR está representado por la presencia de mutaciones patógenas o de la hipermetilación del promotor de MLH1.

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Tabla 30. Concordancia entre IHC con el anticuerpo VENTANA anti-BRAF V600E (VE1) y el análisis molecular.

BRAF V600E Estado (Molecular/IHC)	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Positivo/Anómalo	PPA	23/23	100.0	(85.7, 100.0)
Negativo/Normal	NPA	95/95	100.0	(96.1, 100.0)
Total	OPA	118/118	100.0	(96.8, 100.0)

Nota: Porcentaje de concordancia positiva (PPA), porcentaje de concordancia negativa (NPA) y porcentaje de concordancia global (OPA).

Nota: El estado de BRAF V600E se definía como positivo o negativo en los resultados de IHC y Anómalo (presencia de la mutación de V600E) o Normal (BRAF en estado natural) en los de análisis molecular.

Nota: Los intervalos de confianza (CI) del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Rendimiento del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) Antibody en el instrumento BenchMark ULTRA PLUS

Concordancia entre los instrumentos BenchMark ULTRA PLUS y BenchMark ULTRA en el anticuerpo MSH6 (SP93)

Tres laboratorios de instituciones independientes de Estados Unidos participaron en un estudio de concordancia entre el instrumento BenchMark ULTRA PLUS y el instrumento BenchMark ULTRA. En el estudio se incluyeron 120 casos únicos de carcinoma colorrectal, carcinoma endometrial y «otros» sistemas de órganos tumorales sólidos que representaban el intervalo de estado del anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) Antibody, con una distribución uniforme entre los casos con el estado de MSH6 Perdida y MSH6 Intacta de cada indicación, determinado por una revisión de consenso por parte de RTD. Los portaobjetos de tejido de todos los casos se tiñeron con H y E, un control de reactivo negativo y con VENTANA anti-MSH6 (SP93) Assay en un instrumento BenchMark ULTRA y utilizando el protocolo de tinción recomendado. Los portaobjetos con tejido sin tinción de todos los casos se aleatorizaron y se distribuyeron de forma equitativa (40 casos por sitio de forma que cada sitio recibiera una muestra representativa de los casos de estudio) para su tinción en un instrumento BenchMark ULTRA PLUS con el protocolo de tinción recomendado y VENTANA MSH6 (SP93). Dos anatomopatólogos por sitio, con los estados de casos enmascarados, evaluaron los portaobjetos teñidos en el instrumento BenchMark ULTRA PLUS y determinaron el estado de MSH6. Tras un período de dos semanas de reposo, los portaobjetos de los casos correspondientes, previamente teñidos en Roche con el instrumento BenchMark ULTRA se distribuyeron a los sitios oportunos para su evaluación clínica. Además, otro anatomopatólogo de RTD revisó todos los portaobjetos de los casos y se incluyó en la lista de patólogos de cada uno de los sitios. Los resultados se analizaron en Roche. Los porcentajes de OPA, LPA e IPA fueron del 96.1 % (342/356), del 96.0 % (169/176) y del 96.1 % (173/180) respectivamente. Los resultados se resumen en la Tabla 31.

Tabla 31. Concordancia combinada del estado de MSH6 de los casos teñidos con el anticuerpo VENTANA anti-MSH6 (SP93) en los instrumentos BenchMark ULTRA PLUS frente a BenchMark ULTRA.

Estado de BenchMark ULTRA PLUS MSH6 (SP93)	Estado de BenchMark ULTRA MSH6 (SP93)		Total
	Perdida	Intacta	
Perdida	169	7	176
Intacta	7	173	180
Total	176	180	356
	n/N	% (CI del 95 %)	
LPA	169/176	96.0 (93.0, 98.9)	
IPA	173/180	96.1 (92.8, 98.9)	
OPA	342/356	96.1 (93.8, 98.0)	

Nota: Los CI del 95 % bilaterales se calcularon mediante el método bootstrap percentil con 2000 réplicas estratificadas por indicación y por estado del biomarcador (Intacta, Perdida, Complejo) en un total de nueve grupos.

Nota: La concordancia combinada agrupa todos los casos y los lectores de cada marcador.

Nota: LPA = Porcentaje de concordancia Perdida; IPA = Porcentaje de concordancia Intacta; OPA = Porcentaje de concordancia global.

Estudio de reproducibilidad entre laboratorios de BenchMark ULTRA PLUS

Se llevó a cabo un estudio de reproducibilidad entre laboratorios del VENTANA MMR RxDx Panel para demostrar la reproducibilidad del ensayo a la hora de determinar el estado de MMR de las muestras de todos los tumores sólidos. El estudio incluía 42 muestras biológicas de FFPE de archivo y sin identificar que se tiñeron en un instrumento BenchMark ULTRA PLUS en cada uno de los 3 laboratorios externos en una serie de 3 días no consecutivos (con un lapso temporal de al menos 20 días en total). En cada uno de los días de tinción de cada sitio se obtuvo un panel de cinco portaobjetos [4 portaobjetos con tinción del anticuerpo del biomarcador y 1 portaobjetos teñido con Negative Control (Monoclonal) mediante el protocolo de tinción de PMS2] que dos anatomopatólogos evaluaron de forma independiente en el sitio para determinar el estado de cada marcador (Intacta o Perdida) y el estado de MMR (Competente o Deficiente).

El estudio incluía 756 observaciones en total de 42 muestras (incluidas 4 muestras desafiantes) teñidas durante 3 días en 3 sitios con 2 lectores por centro. Los resultados del estado de MMR de todos los lectores, los sitios y los días de los casos se combinaron y se analizaron en comparación con los modos de lector de los mismos casos para determinar la reproducibilidad global del estado de MMR. El resumen de los índices de concordancia en todas las observaciones evaluables usando los modos del lector de nivel de caso para el estado de nivel de panel de MMR como referencia se pueden consultar en la Tabla 32.

Tabla 32. Reproducibilidad entre laboratorios de los porcentajes de concordancia global de VENTANA MMR RxDx Panel en tumores sólidos.

Reproducibilidad entre laboratorios	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Global	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)
Estratificado por sitio	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)
Estratificado por lector	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)

Nota: dMPA = Porcentaje de concordancia dMMR; pMPA = Porcentaje de concordancia pMMR; OPA = Porcentaje de concordancia global.

Nota: Los intervalos de confianza del 95 % bilaterales se calcularon utilizando el método bootstrap percentil con 2000 replicados. Los CI del 100 % de los dMPA, pMPA y OPA se calcularon mediante el método de puntuación de Wilson.

Además, se llevaron a cabo comparaciones entre pares del estado MMR entre sitios, entre lectores y entre días. Tal y como se recoge en la Tabla 33, los datos indican una reproducibilidad del ensayo en 3 días, 3 sitios y 6 lectores.

Tabla 33. Porcentajes de concordancia entre pares de reproducibilidad entre laboratorios de VENTANA MMR RxDx Panel en el carcinoma endometrial.

Reproducibilidad entre laboratorios	Concordancia			
	Tipo	n/N	%	CI del 95 %
Entre sitios	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)
Del lector	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)
Inter-días	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)

Nota: ADPA = Porcentaje de concordancia medio dMMR; APPA = Porcentaje de concordancia medio pMMR; OPA = Porcentaje de concordancia global.

Nota: Los intervalos de confianza del 95 % bilaterales se calcularon utilizando el método bootstrap percentil con 2000 replicados.

REFERENCIAS

1. Boyer JC, Umar A, Risinger JI, et al. Microsatellite instability, mismatch repair deficiency, 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 in the 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 in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2013;4(4):397-408.
4. Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(7-8):391-407.
5. Naboush A, Roman C, Shapira I. Immune checkpoint inhibitors in malignancies with mismatch repair deficiency: a review of the state of the current knowledge. *J Investig Med.* 2017;65(4):754-758.
6. Chang L, Chang M, Chang HM, et al. Microsatellite instability: a predictive biomarker 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. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(5):591-604.
8. Silva FCC, Torrezan GT, Ferreira JRO, et al. Germline mutations in MLH1 leading to isolated loss of PMS2 expression in Lynch syndrome: implications for diagnostics in the clinic. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(6):861-864.
9. Cunningham JM, Tester DJ, Thibodeau SN. Mutation detection in colorectal cancers: direct sequencing of DNA mismatch repair genes. *Methods Mol Med.* 2001;50:87-98.
10. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2017;9(5):5652-5664.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
12. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer.* 2002;97(1):72-81.
13. Kato M, Takano M, Miyamoto M, et al. DNA mismatch repair-related protein loss as a prognostic factor in endometrial cancers. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(1):40-45.
14. Matthews KS, Estes JM, Conner MG, et al. Lynch syndrome in women less than 50 years of age with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2008;111(5):1161-6.
15. Kim SR, Pina A, Albert A, et al. Does MMR status in endometrial cancer influence response to adjuvant therapy? *Gynecol Oncol.* 2018;151(1):76-81.
16. Tran AQ and Gehrig P. Recent advances in endometrial cancer. *F1000 Research* 2017;6(F1000 Faculty Rev):81-90.
17. Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(5):739-745.
18. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563-567.
19. Xiao X, Dong D, He W, et al. Mismatch repair deficiency is associated with MSI phenotype, increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in immune cells in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;149(1):146-154.
20. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-413.
21. Sloan EA, Ring KL, Willis BC, et al. PD-L1 expression in mismatch repair-deficient endometrial carcinomas, including Lynch syndrome-associated and MLH1 promoter hypermethylated tumors. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(3):326-333.
22. Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res.* 2016;22(4):813-820.
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
24. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(10):1269-1277.
25. Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(11):1393-1406.
26. Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM.* 2016;109(3):151-158.
27. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2014;57(8):1025-1048.
28. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, et al. Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PLoS One.* 2013;8(11):e79737.
29. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(4):23.
30. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Bray T, Cannon JA, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(8):1010-1030.
31. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi73-80.
32. Evaluation of Genomic Applications in P, Prevention Working G. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med.* 2009;11(1):35-41.
33. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261-268.
34. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012;49(3):151-157.
35. Shia J. Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2015;32(5):352-361.
36. Thiel A, Heionen M, Kantonen J, Gylling A, Lahtinen L, et al. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Virchows Arch.* 2013;463(5):613-621.
37. Deng G, Bell I, Crawley S, Gum J, Terdiman JP, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10(1 Pt 1):191-195.
38. Toon CW, Chou A, DeSilva K, Chan J, Patterson J, et al. BRAFV600E immunohistochemistry in conjunction with mismatch repair status predicts survival in patients with colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2014;27(5):644-650.
39. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita Y, et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer.* 2004;108(2):237-242.
40. Carson FL, Cappellano C. *Histotechnology; A Self-Instructional Text*, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
41. Roche PC, Hsi ED. *Immunohistochemistry-Principles and Advances*. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
42. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
43. 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.
44. Rabinovitch A. The College of American Pathologists laboratory accreditation program. *Accreditation and Quality Assurance.* 2002;7(11):473-476.
45. CLSI. *Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays: Approved Guideline-Second Edition*. CLSI document I/LA28-A2 (ISBN 1-56238-745-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.
46. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair(dMMR)in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J. Oncology.* 2020; (22):1-17.

NOTA: En este documento se ha usado siempre el punto como separador decimal para marcar el borde entre la parte entera y la parte fraccionaria de los numerales con decimales. No se han usado separadores para las unidades de millar.

El resumen de los aspectos de seguridad y rendimiento se puede ver a continuación: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Símbolos

Ventana usa los siguientes símbolos y signos además de los indicados en la norma ISO 15223-1 (para USA: consulte elabdoc.roche.com/symbols para obtener más información).

GTIN

Número mundial de artículo comercial

Rx only

Para USA: Precaución: Las normas nacionales restringen la venta de este dispositivo a médicos autorizados o por orden de estos.

HISTORIAL DE REVISIONES

Rev	Actualizaciones
E	Inclusión del instrumento BenchMark ULTRA PLUS. Se han llevado a cabo actualizaciones en las secciones Procedimiento de tinción, Características de rendimiento de Ventana MMR Rx Dx Panel, Rendimiento de análisis y Características de rendimiento de las secciones Ventana MMR IHC Panel. Se ha actualizado a la plantilla más reciente.

PROPIEDAD INTELECTUAL

VENTANA, BENCHMARK y OPTIVIEW son marcas comerciales de Roche. Todos los demás nombres de productos y marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

© 2025 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

INFORMACIÓN DE CONTACTO



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

www.roche.com

