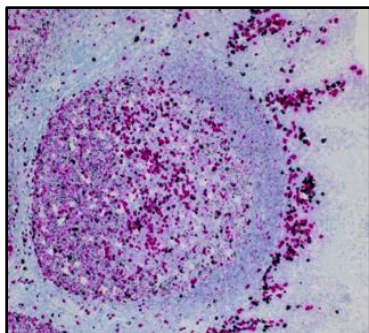


## VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail

**REF** 800-6054  
08507023001

**IVD** 30



**Figur 1. Kappa- og lambda-mRNA-uttrykksmønstre i tonsill.**

### TILTENKT BRUK

VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail er beregnet på kvalitativ påvisning av Kappa-mRNA og Lambda-mRNA i formalinfixert parafininnstøpt (FFPE) human beinmarg og lymfoid vev farget på et BenchMark IHC/ISH-instrumentet ved hjelp av kromogen in situ-hybridisering (ISH) og visualisert ved hjelp av lysmikroskop. VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail er ment som et hjelpemiddel ved identifisering av B-cellelymfomer og plasmacelleneoplasmer.

Resultater fra analysen skal tolkes av en kvalifisert patolog sammen med histologisk undersøkelse, relevant klinisk informasjon og egnede kontroller.

Dette produktet er beregnet på in vitro-diagnostisk bruk (IVD).

### SAMMENDRAG OG FORKLARING

Vurdering av B-celleklonalitet er et nyttig hjelpemiddel ved diagnostisering av mistenkte B-celle- og plasmacelleneoplasmer. En vanlig brukt metode for å bestemme B-celleklonalitet omfatter vurdering av kappa- og lambda-lettjede-uttrykk i FFPE-vev. Uttrykksnivåer for kappa- og lambda-lettjeder i normale B-celler og B-celleoplasmer avhenger imidlertid mye av differensieringsfasen, og mange tilgjengelige analyser har begrenset nytte på grunn av utilstrekkelig sensitivitet overfor de nedre uttrykksområdene.

VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail (VENTANA K/L Probe Cocktail) er beregnet på å sikre sensitiv og dynamisk påvisning for både kappa- og lambda-lettjede-mRNA på et enkelt FFPE-objektglass, slik at den kliniske nytten utvides til B-celler i alle modningsfaser og deres neoplastiske motstykker.

VENTANA K/L Probe Cocktail er en blanding av digoksigenin (DIG)- og benzofurazan (BF)-hapten-merkede 2'-O-metyloligonukleotidprober, hvor hver strekker seg over cirka 80 baser av enten de tilknyttede mRNA-transkriptenes kappa- eller lambda-lettjederegion. Kappa-målet visualiseres i magentarødt med VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit, og lambda-målet visualiseres i svart med VENTANA Silver ISH BF Detection Kit. Begrensningsstatus bestemmes ved å vurdere kappa/lambda-signalforholdet.

### PROSEDYREPRINSIPP

VENTANA K/L Probe Cocktail er formulert til bruk sammen med VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit, VENTANA Silver ISH BF Detection Kit, ISH TSA Ancillary Kit og tilbehørsreagenser på et BenchMark IHC/ISH-instrument.

Deteksjonskitene inneholder HRP-merket primært anti-haptenantistoff, hapten-merket tyramidamplifikasjonsreagens og sølvgrått eller magentarødt kromogen. Under ISH-fargingsprosessen hybridiseres BF- og DIG-merkede prober til respektive målsekvenser i vevet.

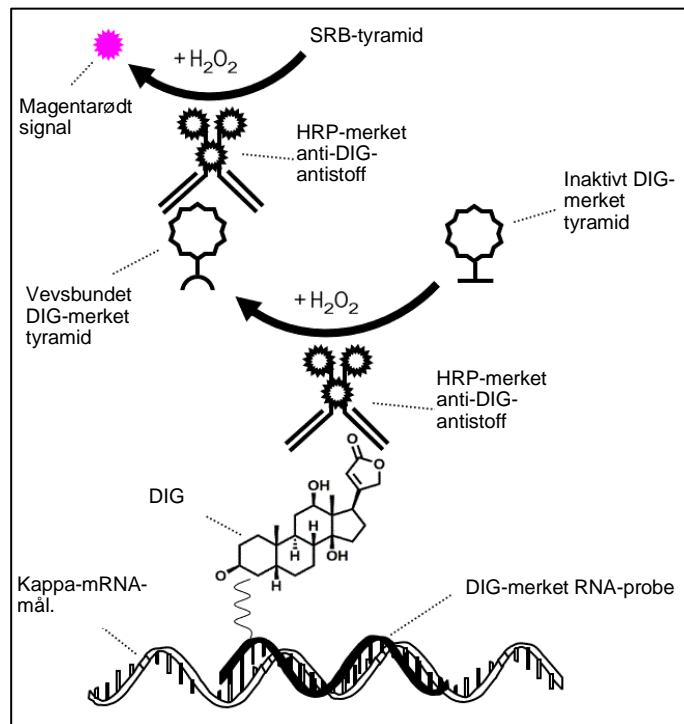
DIG-merket kappa-probe påvises med VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit. Dette påvisningssystemet bruker HRP-merket monoklonalt anti-DIG-antistoff fra mus og DIG-merket tyramidamplifikasjon til å visualisere målet som et magentarødt signal gjennom kovalent binding av sulfordhodamin B-merket tyramid til vevet (se Figur 2).

BF-merket lambda-probe påvises med VENTANA Silver ISH BF Detection Kit. Dette påvisningssystemet bruker HRP-merket monoklonalt anti-BF-antistoff fra mus og BF-merket tyramidamplifikasjon til å visualisere målet som et svart signal gjennom presipitering av sølv (se Figur 3).

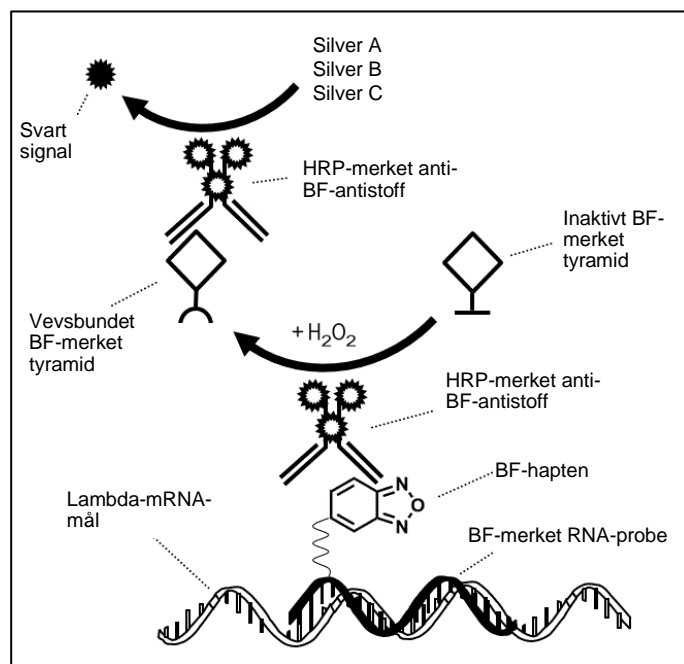
Mer informasjon finnes i metodearkene for disse påvisningsreagensene.

Fargeprotokollen består av en rekke trinn der reagenser inkuberes i forhåndsbestemte perioder ved spesifikke temperaturer. Ved slutten av hvert inkubasjonstrinn vasker BenchMark-instrumentet snittene for å fjerne ubundet materiale og tilsetter et flytende dekkglass som begrenser fordampingen av de vanlige reagensene fra objektglasset. Resultatene tolkes ved hjelp av et lysmikroskop.

Mer informasjon om bruk av instrumentet finnes i den relevante brukerhåndboken.



**Figur 2. VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit**



**Figur 3. VENTANA Silver ISH BF Detection Kit**

## MATERIALER OG METODER

### Medfølgende materialer

VENTANA K/L Probe Cocktail inneholder tilstrekkelig reagens til 30 tester.

En 6 mL dispenser inneholder cirka 0.120 µg/mL merket probe i en formamidbasert hybridiseringsbuffer (cirka 50 % CH<sub>3</sub>NO).

### Rekonstitusjon, blanding, fortykning, titrering

Proben er optimalisert for bruk på BenchMark IHC/ISH-instrumenter. Ingen rekonstitusjon, blanding, fortykning eller titrering av reagens er nødvendig. Ytterligere fortykning kan føre til redusert fargekvalitet.

### Materialer som er nødvendige, men som ikke medfølger

Fargereagenser som VENTANA-deteksjonskit og -tilleggskomponenter medfølger ikke. Ikke alle produkter som er oppgitt i metodearket, er tilgjengelige i alle markeder. Kontakt lokal brukerstøtte.

Følgende reagenser og materialer vil kunne være påkrevd til farging, men følger ikke med:

1. VENTANA U6 BF Probe (kat. nr. 760-7062 / 08773866001)
2. ISH Negative Control (kat. nr. 780-2902 / 05272165001)
3. VENTANA Silver ISH BF Detection Kit (kat. nr. 760-513 / 08507031001)
4. VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit (kat. nr. 760-514 / 08507201001)
5. ISH TSA Ancillary Kit (kat. nr. 760-515 / 08507082001)
6. ISH Peroxidase Inhibitor (kat. nr. 780-5061 / 07729014001)
7. HybReady Solution (kat. nr. 780-4409 / 05917557001)
8. ISH Protease 3 (kat. nr. 780-4149 / 05273331001)
9. Hematoxylin II (kat. nr. 790-2208 / 05277965001)
10. Bluing Reagent (kat. nr. 760-2037 / 05266769001)
11. Reaction Buffer Concentrate (10X) (kat. nr. 950-300 / 05353955001)
12. SSC (10X) (kat. nr. 950-110 / 05353947001)
13. EZ Prep Concentrate (10X) (kat. nr. 950-102 / 05279771001)
14. ULTRA CC1 (kat. nr. 950-224 / 05424569001)
15. ULTRA LCS (kat. nr. 650-210 / 05424534001)
16. *ultraView* Silver Wash II (kat. nr. 780-003 / 05446724001)
17. Objektglass for mikroskop, *Superfrost™ Plus*
18. BenchMark IHC/ISH-instrument
19. Laboratorieutstyr til generelle formål

### Oppbevaring og stabilitet

Ved mottak og når det ikke er i bruk, må det oppbevares ved 2–8 °C. Skal ikke fryses.

Denne proben kan brukes umiddelbart etter at den er tatt ut av kjøleskapet.

For å sikre korrekt tilførsel av reagenser og stabilitet av probe skal dispenserlokket settes på igjen og dispenseren umiddelbart settes i stående posisjon etter hver kjøring.

Hver probedispenser har en utløpsdato. Når reagenset oppbevares på riktig måte, er det stabilt frem til datoen som står på etiketten. Reagenset skal ikke brukes etter utløpsdatoen.

### Prøvetaking og klargjøring for analyse

Rutinemessig prosesserte FFPE-vev er egnet til bruk med VENTANA K/L Probe Cocktail. Det anbefalte vevsfiksativet er 10 % nøytralt bufret formalin (NBF) i 6–72 timer<sup>1</sup>. For vev som krever et avkalkingsstrinn, har VENTANA K/L Probe Cocktail vist seg å være kompatibelt med HCl, maursyre og EDTA-avkalkingsreagenser, men denne kompatibiliteten er svært avhengig av reagenskonsentrasjon og behandlingstid. Det er ikke sikkert at alle avkalkingsreagenser er kompatible med proben. Se tabell 5 og tabell 6 for spesifikke fiksativ- og avkalkingsreagenser som er testet. Behandlingstiden bør valideres før bruk.

Prøvene skal skjæres i snitt på 4 µm og plasseres på positivt ladede objektglass (*Superfrost™ Plus*). Objektglass må dreneres eller tørkes for å fjerne overskytende vann mellom objektglasset og vevet før farging på BenchMark IHC/ISH-instrumentet. Det kan oppstå variable resultater som følge av tykkelse på vevssnitt, fikseringstype, ufullstendig/forlenget fiksering eller spesielle prosesser, f.eks. avkalking av beinmargspreparater.

Objektglass skal farges umiddelbart, siden kvaliteten på RNA-målene i avskårne vevssnitt vil kunne svekkes over tid. Interne studier har vist at objektglass med snitt som oppbevares ved romtemperatur, kan være stabile i minst 60 dager.

Positivt ladede objektglass kan være følsomme for miljøbelastninger, noe som kan medføre feilaktig farging av ISH-analyser (f.eks. manglende farging eller kontrastfarge på vevet). Be Roche-representanten om en kopi av «Impact of environmental stress on various histology slide types» for bedre å forstå hvordan du bruker disse objektglasstypene.

Det anbefales at kontrollobjektglass kjøres samtidig med pasientprøver.


Merk at de magentarøde og sølvgrå signalene kan endre farge sakte eller falme over tid med langsiktig eksponering for lys. Dette burde ikke påvirke normal klinisk praksis, men objektglassene bør oppbevares utenfor direkte lys når de ikke er i bruk.

## ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

1. Til in vitro-diagnostisk bruk (IVD).
2. Kun til profesjonell bruk.
3. **FORSIKTIG:** I USA begrenser føderal lov denne enheten til å selges av eller på bestilling fra en lege (Rx Only).
4. Skal ikke brukes utover det spesifiserte antallet tester.
5. Materiale som stammer fra mennesker eller dyr, skal håndteres som smittefarlig biologisk materiale og kastes i henhold til korrekt prosedyre. Dersom en person har vært utsatt for slikt materiale, skal helsedirektivene fra myndighetene følges.<sup>2,3</sup>
6. Ta rimelige forholdsregler ved håndtering av reagenser. Unngå at reagenser kommer i kontakt med øyne, hud og slimhinner. Bruk engangshansker og egnede verneklær ved håndtering av mulige kreftfremkallende stoffer eller giftig materiale.
7. Hvis reagenser kommer i kontakt med sensitive områder, må du skylle med rikelige mengder vann. Unngå innånding av reagenser.
8. Kontroller at avfallsbeholderen er tom før du starter en kjøring på instrumentet. Hvis ikke denne forholdsregelen overholdes, kan avfallsbeholderen flomme over, og brukeren risikerer å gli og falle.
9. Unngå mikrobiell kontaminasjon av reagenser, siden dette kan produsere feil resultater.
10. Hvis du vil ha mer informasjon om bruken av denne enheten, kan du se brukerhåndboken for BenchMark IHC/ISH-instrumentet og metodeark for alle nødvendige komponenter som finnes på [navifyportal.roche.com](http://navifyportal.roche.com).
11. Kontakt lokale og/eller nasjonale myndigheter for å få anbefalte metoder for avfallshåndtering.
12. Produktsikkerhetsmerking følger primært EU GHS-veiledningen. Sikkerhetsdataark er tilgjengelige for profesjonelle brukere på anmodning.
13. Hvis du trenger å rapportere mistenkte alvorlige hendelser knyttet til denne enheten, kontakter du den lokale Roche-representanten og ansvarlig myndighet i medlemslandet der brukeren holder til.

Dette produktet inneholder komponenter som er klassifisert som følger, i samsvar med forordning (EF) nr. 1272/2008:

Tabell 1. Informasjon om farer.

Fare	Kode	Setning
	H351	Mistenkes for å kunne forårsake kreft
	H360D	Kan gi fosterskader.
	H373	Kan forårsake organskader ved langvarig eller gjentatt eksponering.
	P201	Innhent særskilt instruks før bruk.
	P202	Skal ikke håndteres før alle advarsler er lest og oppfattet.
	P260	Ikke pust inn tåke eller damp.
	P280	Benytt vernehansker/verneklær/øyevem/ansiktsvern/hørselvørn.
	P308 + P313	Ved eksponering eller mistanke om eksponering: Søk legehjelp.
	P501	Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.

## FARGINGSPROSEDYRE

VENTANA KL Probe Cocktail er utviklet for bruk på et BenchMark IHC/ISH-instrument sammen med VENTANA-deteksjonskit og -tilbehør. Parameterne for de automatiserte prosedyrene kan vises, skrives ut og redigeres i henhold til prosedyren i instrumentets brukerhåndbok.

Prosedyrer «U Kappa Lambda DISH PRB-CKT» brukes til farging på BenchMark ULTRA- og ULTRA Plus-instrumentet.

**Tabell 2.** Anbefalte betingelser for fargeprotokoll. «Short Pre-Treatment» (Kort forbehandling) kan velges basert på individuelle prøver eller leserpreferanse. «Short Pre-Treatment» (Kort forbehandling) reduserer intensiteten til alle spesifikke signaler, herunder signalet for nukleær immunoglobulin-Lambda-lignende polypeptid 5 (IGLL5, se avsnittet «TOLKNING AV RESULTATER»).

Valgbar for farging	Innstilling
Kort forbehandling	Ikke valgt

### BenchMark IHC/ISH-instrumenter

- Påfør strekkodeetikett på objektglass som tilsvarer protokollen som skal utføres.
- Sett inn probedispenseren, relevante dispensere til deteksjonskit og nødvendige tilbehørsreagenser på reagensbrettet, og plasser dem på instrumentet.
- Kontroller bulkvæske, og tøm avfall.
- Last objektglassene på instrumentet.
- Start fargekjøringen.
- Når kjøringen er avsluttet, fjernes objektglassene fra instrumentet.
- Fortsett til Anbefalte prosedyrer etter instrumentprosessering.

### Anbefalte prosedyrer etter instrumentprosessering

Merk: Etanolbad må byttes ofte, og et tredje 100 % etanolbad kan legges til for å sikre fullstendig dehydrering.

- Hvis du vil fjerne Liquid Coverslip-løsningen, vasker du objektglassene i to sekvensielle løsninger med et mildt oppvaskmiddel (ikke bruk oppvaskmidler som er utviklet for automatiske oppvaskmaskiner).
- Skyll objektglassene godt med destillert vann i ca. 1 minutt. Rist av overskytende vann.
- Overfør objektglassene til et 90 % etanolbad i ca. 1 minutt.
- Overfør objektglassene til et 100 % etanolbad i ca. 1 minutt.
- Overfør objektglassene til et andre 100 % etanolbad i ca. 1 minutt.
- Overfør objektglassene til et xylenbad i ca. 1 minutt.
- Overfør objektglassene til et andre xylenbad i ca. 1 minutt.
- Plasser dekkglass på objektglass. Merk at noen monteringsmedier ikke er kompatible med VENTANA K/L Probe Cocktail (se avsnittet Begrensninger).

## PROSEDYRE FOR KVALITETSKONTROLL

### Positivt kontrollvev

Det anbefales at et laboratoriespesifikt tonsillkontrollvev inkluderes på hvert pasientobjektglass for å sikre at analysen yter som forventet. Normal tonsill viser den fullstendige rekkevidden av kappa- og lambda-uttrykk, mens stroma fungerer som et negativt fargingselement. Markert redusert signal eller for mye bakgrunn angir at det kan ha skjedd en feil på dette objektglasset, og objektglasset bør ikke evalueres.

**Tabell 3.** Skåringskriterier for vurdering av farging av tonsillkontrollvev.

Fargings element	Akseptabel farging	Uakseptabel farging
Kjent positiv	Cytoplasmisk punktatrikkfarging av nesten alle B-celler i mantelsonen, godt synlig ved 10X, med fysiologisk K/L-forhold (2–3:1)	Markert redusert farging i de fleste B-celler i mantelsonen, noe som krever 20X for visualisering
Kjent negativ	Fraværende, eller tilfeldig spredt farging på lavt nivå i stroma	Unødig ikke-spesifikk bakgrunnsfarging av plateepitelet eller stroma som skjuler tellingen av K/L-forholdet

### RNA-integritetsmarkør

VENTANA K/L Probe Cocktail-analysen kan ha redusert ytelse i vev hvor mRNA-integritet er påvirket. Siden RNA kan bli brutt ned, brukes U6-transkriptet som uttrykkes overallt, vanligvis som et surrogat for å vurdere målnedbryting i vevsprøver. Selv om det ikke er nødvendig for å tolke begrensingsstatus, kan VENTANA U6 BF Probe (kat. nr. 760-7062 / 08773866001) brukes til å evaluere RNA-integritet for pasientkasus hvor det er utilstrekkelig signal på K/L-objektglasset. Negativ farging med VENTANA U6 BF Probe angir at en ny pasientprøve kan være nødvendig.

Pasientprøver farget med VENTANA U6 BF Probe bør kjøres med den samme fargingsprosedyren og valgbar forbehandling som ble brukt til VENTANA K/L Probe Cocktail-testing.

### Negativ probekontroll

ISH Negative Control (kat. nr. 780-2902 / 05272165001) kan brukes i stedet for VENTANA K/L Probe Cocktail til å vurdere om det foreligger påvisningsdrevet bakgrunn i en pasientprøve. Bruk av en negativ probekontroll er ikke nødvendig for tolkning av begrensingsstatus.

### Uforklarlige avvik

Uforklarlige avvik i kontroller skal rapporteres til lokal brukerstøtte umiddelbart. Hvis kvalitetskontrollresultatene ikke oppfyller spesifikasjonene, er pasientresultatene ugyldige. Identifiser og korriger problemet, og analyser deretter pasientprøvene på nytt (se Feilsøking).

### Analyseverifisering

For første gangs bruk av et reagens i en diagnostisk prosedyre skal reagensets ytelse verifiseres ved å teste det på en serie prøver med kjente ISH-ytelsesegenskaper (se anbefalingene for kvalitetskontroll fra College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist<sup>4</sup> og CLSI Approved Guideline<sup>5</sup>). Disse prosedyrene for kvalitetskontroll bør gjentas for hver ny lot med reagenser, når det er en endring i analyseparametere, eller når det er en endring i klargjøring av prøven.

## TOLKNING AV RESULTATER

En kvalifisert patolog med erfaring fra mikroskopisk tolkning av anatomiske patologiprøver må evaluere kontrollen(e) før resultatene tolkes. Se «Tolkningsveiledning for VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail for B-cellelymfomer og plasmacelleneoplasmer» (kat. nr. 102202118NO) for ytterligere ressurser som kan brukes som hjelpemiddel ved evaluering av pasient- og kontrollfarging. Pasientens morfologiske funn og relevante kliniske data må tolkes av en kvalifisert patolog.

Med analysen vil kappa-mål bli farget magentarød, og lambda-mål vil bli farget svart. Det typiske positive fargemønsteret for B-celler er en partiell til full ring av cytoplasmisk punktatrikkfarge, mens plasmaceller vanligvis viser fullstendig fylling av cytoplasmaet på grunn av rikelig forekommende mRNA.

Fargemønsteret tolkes som et forhold mellom kappa- og lambda-uttrykkende celler for bestemmelse av begrensingsstatus. Den normale immunresponsen produserer vanligvis en kappa-tung polyklonal populasjon på cirka 2–3:1 kappa til lambda. For VENTANA K/L Probe Cocktail tolkes et forhold på mer enn 4:1 som monoklonal for kappa, og et forhold på mindre enn 1:2 tolkes som monoklonal for lambda (se Tabell 4 og Figur 4).

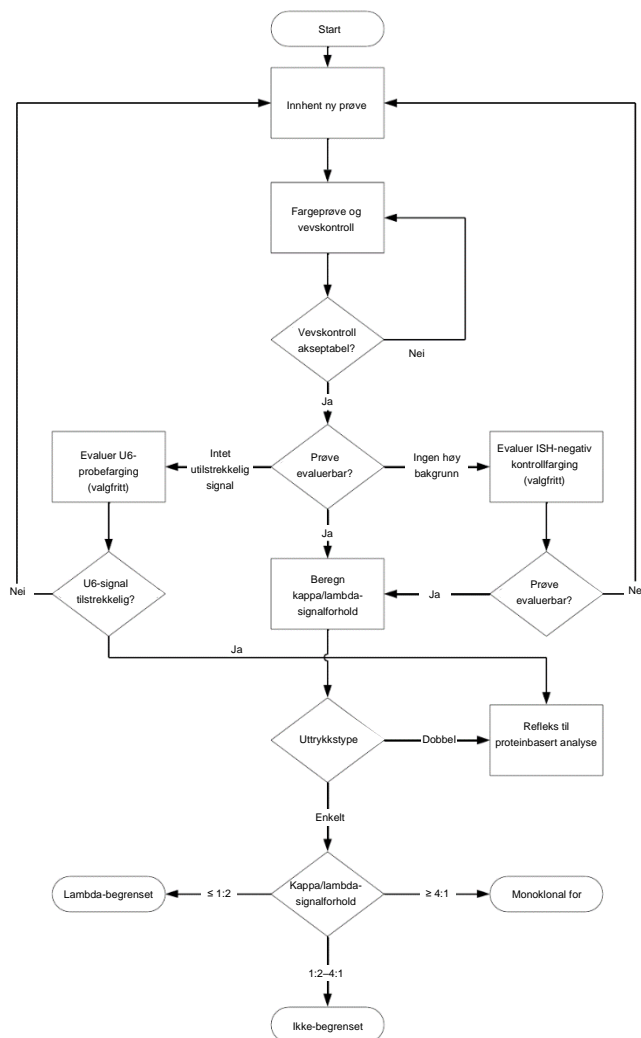
Transkriptet for IGLL5 er 100 % homologt med lambda-lettkjedesequensen. På grunn av denne homologien kan VENTANA K/L Probe Cocktail farge IGLL5-mRNA. IGLL5-uttrykket er hovedsakelig nukleært, og signalet visualiseres som svarte punktatrikker. På grunnlag av intern testing observeres tydelig IGLL5-signal i cirka 15 % av tilfellene og bør ikke tolkes for å bestemme begrensingsstatus.

På grunnlag av intern testing viser cirka 5 % av lymfom- og myelomtilfellene forekomst av både kappa- og lambda-mRNA i cytoplasmaet til de samme cellene. Klonalitet kan ikke bestemmes av ISH for disse tilfellene, og det bør utføres reflekstesting til en proteinbasert analyse. Samtidig uttrykk av signal er ikke observert i polyklonal vev.

**Tabell 4.** Skåringskriterier for bestemmelse av begrensingsstatus.

Klinisk status	Kappa/lambda-forhold
Monoklonal for kappa	Større enn eller lik 4:1
Polyklonal	Mindre enn 4:1 og mer enn 1:2
Monoklonal for lambda	Mindre enn eller lik 1:2

**Figur 4.** Beslutningsstre for tolkning av VENTANA K/L Probe Cocktail-farging i kontroller og pasienttilfeller.



## BEGRENSNINGER

### Generelle begrensninger

- ISH er en diagnostisk metode i flere trinn som krever spesialisert opplæring i utvalgelse av egnede reagenser, klargjøring av prøver, prosessering, klargjøring av objektglasset og tolkning av resultatene.
- Vevsfarging er avhengig av håndteringen og prosesseringen av vevet før farging. Feil fiksering, frysing, opptining, vasking, tørking, oppvarming, snitting eller kontaminasjon med andre vev eller væsker kan forårsake artefakter, reagensansamling eller falskt negative eller falskt positive resultater. Inkonsekvante resultater kan være en konsekvens av variasjoner i fikserings- og innstøpingsmetoder, eller uregelmessigheter i vevet.
- Kraftig eller ufullstendig kontrastfarge kan hindre riktig tolkning av resultater.
- Klinisk tolkning av farging må evalueres i lys av sykehistorie, morfologi og andre histopatologiske kriterier. Det er en kvalifisert patologs ansvar å være fortrolig med reagensene og metodene som brukes til å produsere det fargede preparatet. Farging må utføres i et sertifisert, lisensiert laboratorium under tilsyn av en patolog som er ansvarlig for gjennomgang av de fargede objektglassene, og som kontrollerer at kontrollene er tilstrekkelige.
- VENTANA-reagenser leveres med optimal fortykning til bruk når den medfølgende veiledningen overholdes. Alle avvik fra anbefalte testprosedyrer kan gjøre forventede resultater ugyldige. Egnede kontroller må implementeres og

dokumenteres. Brukere som avviker fra anbefalte testprosedyrer, må ta ansvar for tolkning av pasientresultater.

- Reagenser kan fremvise uventede reaksjoner i vevstyper som ikke har vært testet tidligere. Muligheten for uventede reaksjoner selv i testede vevsgrupper kan ikke helt utelukkes på grunn av vevenes biologiske variabilitet. Kontakt lokal brukerstøtte med dokumenterte uventede reaksjoner.

### Spesifikke begrensninger

- Det er ikke sikkert at alle fiksativer er kompatible med VENTANA K/L Probe Cocktail-analysen. Ventana anbefaler fiksering med 10 % NBF i 6–72 timer. Se Tabell 5 for fiksativer som er testet. Fikseringstiden bør valideres før bruk.
- VENTANA K/L Probe Cocktail har vist seg å være kompatible med HCl, maursyre og EDTA-avkalkingsreagenser, men denne kompatibiliteten er svært avhengig av reagenskonsentrasjon og behandlingstid. Det er ikke sikkert at alle avkalkingsreagenser er kompatible med prøben. Se tabell 6 for spesifikke reagenser som er testet. Avkalkingstiden bør valideres før bruk.
- VENTANA K/L Probe Cocktail skal ikke brukes til diagnostisering av B-cellelymfomer eller reaktive B-celleprosesser i beinmargskjemer på grunn av nedbryting av mRNA ved mange vanlig brukte avkalkingsløsninger.
- På grunnlag av intern testing viser cirka 5 % av lymfom- og myelomtilfellene forekomst av både kappa- og lambda-mRNA i cytoplasmaet til de samme cellene. Klonalitet kan ikke bestemmes av ISH for disse tilfellene, og det bør utføres reflekstesting til en proteinbasert analyse.
- VENTANA K/L Probe Cocktail-analysen ble utviklet for å bli brukt med vev skåret til 4 µm tykkelse. Snitt som er tynnere/tykkere enn dette, kan få u hensiktsmessig farging og/eller vevstap.
- Vevet bør farges innen 60 dager etter at det er kuttet. Det kan observeres tap av farging i vev som er farget etter 60 dager.
- Det er ikke sikkert at alle monteringsmedier er kompatible med kromogenene som brukes i VENTANA K/L Probe Cocktail-analysen. Nærmere bestemt kan oksidering, falming og/eller bortfall av det sølvgrå signalet forekomme med monteringsmedier av visse varemerker. Se tabell 7 for monteringsmedier som er testet.
- Fargede objektglass bør oppbevares mørkt når de ikke brukes, for å hindre falming eller fargeendring i de magentarøde og sølvgrå kromogenene.
- Prøben, i kombinasjon med VENTANA-deteksjonskit og -tilbehør, påviser en nukleinsyresekvens som overlever rutinemessig formalinfiksering, vevsprosessering og snitting. Som ved enhver test betyr et negativt resultat at det spesifikke målet ikke ble påvist i vevsprøven, og ikke at det spesifikke målet var fraværende i det opprinnelige, ufikserte vevet.
- På grunn av variasjoner i prøveprosessering eller patologpreferanse kan det være nødvendig å velge alternativet «Short Pre-Treatment» (Kort forbehandling) i protokollen. Denne endringen må valideres av brukeren. Brukere som avviker fra den anbefalte testprosedyren, er ansvarlige for tolkning av pasientresultater under disse omstendighetene.
- Denne prøben er optimalisert for bruk med VENTANA-reagenser på BenchMark IHC/ISH-instrumenter. Brukere som avviker fra anbefalte testprosedyrer, er ansvarlige for tolkning av pasientresultater under disse omstendighetene.
- Alle analyser vil kanskje ikke registreres på hvert instrument. Kontakt lokal brukerstøtte for mer informasjon.

**Tabell 5.** Fiksativers kompatibilitet.

Fiksativ	Kompatibelt?
10 % nøytralt bufret formalin	Ja
20 % nøytralt bufret formalin	Ja
10 % ubufret formalin	Ja
Bouin's	Ja
Sinkformalin	Ja
Alkoholholdig formalineddisyre	Nei
Prefer	Nei
Alkoholholdig formalin	Nei
Diff-Quik	Nei

**Tabell 6.** Testede avkalkingsreagensers kompatibilitet.

Avkalkingsreagens	Produsent	Type	Kompatibelt?
Decal Decalcifier	StatLab	HCl/EDTA	Ja
Decalcifying Solution B	Fisher Scientific	HCl/EDTA	Ja
Formical 2000	StatLab	Maursyre/EDTA	Ja
Immunocal	StatLab	Maursyre	Ja

**Tabell 7.** Monteringsmediers kompatibilitet.

Monteringsmedium	Produsent	Kompatibelt?
Acrytol	Electron Microscopy Sciences	Ja
Consul-Mount	Epredia	Ja
Cytoseal XYL	Richard Allan Scientific	Ja
Cytoseal 60	Richard Allan Scientific	Ja
Dako Mounting Medium	Dako	Ja
Diamount	Diapath	Ja
DPX Mountant	CDH	Ja
Entellan	Merck	Ja
Glycergel	Dako	Ja
HE600	Roche	Ja
HistoCore Spectra CV X1	Leica	Ja
Histomount	National Diagnostics	Ja
MicroMount	Leica	Ja
Canada Balsam	Elabscience	Ja
Permout	Electron Microscopy Sciences	Ja
Pertex	Histolab	Ja
Epredia Synthetic Mountant	Epredia	Ja
Sub-X Mounting	Leica	Ja
Tissue-Tek Film	Sakura	Ja
Entellan New	Merck	Nei
Eukitt	Merck	Nei

## YTELSEEGENSKAPER

Ytelsen til VENTANA K/L Probe Cocktail ble evaluert gjennom kliniske og analytiske studier. All farging ble utført ved hjelp av VENTANA K/L Probe Cocktail-protokollen som beskrevet i Tabell 2 på et BenchMark IHC/ISH-instrument når annet ikke er angitt.

## KLINISK YTELSE

**Metodesammenligningsstudie for VENTANA Kappa/Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail-analyseytelse, som benyttet på BenchMark ULTRA-instrumentet med VENTANA Silver ISH BF og Magenta ISH DIG Detection Kit, i forhold til flowcytometri ved bestemmelse av Kappa/Lambda-begrensningsstatus**

En ekstern multisenterstudie ble gjennomført for å evaluere VENTANA K/L Probe Cocktail-analysens konkordans med flowcytometri for bestemmelse av lettjede-begrensningsstatus i lymfoid- og beinmargsprøver. Tre kliniske studiesteder screenet i alt 1019 tilfeller for potensiell inklusjon i studien. De kliniske studiestedene farget 869 av disse tilfellene med VENTANA K/L Probe Cocktail på et BenchMark ULTRA-instrument, og 811 av de 869 fargede tilfellene hadde akseptabel H&E og ble evaluert for K/L-farging av screeningpatologen. I alt 742 tilfeller som oppfylte inklusjonskriteriene, ble registrert i studien, og opptil 4 patologer fra studiestedene evaluerte hver alle registrerte tilfeller.

Ytelsen til VENTANA K/L Dual ISH-analysen ble vurdert som samsvar i prosent mellom ISH-analysen og de historiske flowresultatene for hver begrensningskategori (monoklonal for kappa, monoklonal for lambda eller polyklonal) og som et totalt samsvar i prosent (OPA) for alle tilfeller.

**Tabell 8.** Begrensningsstatusssamsvar mellom VENTANA K/L Probe Cocktail og flowcytometri for alle lesere samlet.

VENTANA K/L Dual ISH-resultat	Resultat fra flowcytometri			
	Monoklonal for kappa	Monoklonal for lambda	Polyklonal	Totalt
Monoklonal for kappa	824	16	23	863
Monoklonal for lambda	16	742	18	776
Polyklonal	76	37	810	923
Totalt	916	795	851	2562

**Tabell 9.** Samlet samsvar for K/L-begrensningsstatus mellom VENTANA K/L Dual ISH-analyse og flowcytometri (alle evaluerbare tilfeller).

Begrensningskategori	Samsvars-% (n/N)	95 % CI
Monoklonal for kappa	90.0 % (824/916)	86.7–93.2 %
Monoklonal for lambda	93.3 % (742/795)	90.1–96.2 %
Polyklonal	95.2 % (810/851)	93.3–96.8 %
Totalt	92.7 % (2376/2562)	91.1–94.2 %

## ANALYTISK YTELSE

### Sensitivitet og spesifisitet

For sensitivitets- og spesifisitetstesting ble VENTANA K/L Probe Cocktail brukt til å farge et panel av normale og neoplastiske FFPE-vev. Fargede objektglass ble evaluert av en patolog som positive/negative for kappa- og lambda-signal. Ingen uventet farging ble observert for noen av de fargede tilfellene.

**Tabell 10.** VENTANA K/L Probe Cocktail-farging i normalt vev. Vev merket med en stjerne viste spredt normal B-lymfocytffarging.

Patologi	Ant. positive/totale tilfeller
Hjerne	0/1
Cerebrum	0/3
Cerebellum	0/4
Binyre*	0/4
Eggstokk*	0/4
Bukspyttkjertel*	0/4
Lymfeknute	15/15
Biskjoldbruskkjertel	0/3
Hypofyse	0/3
Testis*	0/4
Tyreoid	0/4
Bryst*	0/5
Milt*	0/4
Tonsill	5/5
Skjelettmuskel*	0/3
Perifer nerve	0/4
Blære	0/4

Patologi	Ant. positive/totale tilfeller
Tymus*	0/4
Beinmarg	5/5
Lunge*	0/5
Hjerte	0/4
Spiserør*	0/4
Mage*	0/4
Tynntarm*	0/4
Kolon*	0/6
Lever*	0/4
Spyttkjertel*	0/4
Nyre*	0/5
Prostata*	0/4
Livmorhals	0/6
Hud	0/4
Mesotel	0/4
Rektum	0/1
Placenta	0/3
Livmor*	0/4

Patologi	Ant. positive/totale tilfeller
Invasivt duktalt karsinom (bryst)	0/3
Fibroadenom (bryst)	0/2
Osteosarkom (bein)	0/1
Kondrosarkom (bein)	0/1
Adenokarsinom (lunge)	0/1
Småcellet karsinom (lunge)	0/1
Plateepitelkarsinom (lunge)	0/1
Gastrointestinalt karsinom, metastatisk (lunge)	0/1
Plateepitelkarsinom (spiserør)	0/2
Adenokarsinom (mage)	0/3
Adenom (tynntarm)	0/1
Adenokarsinom (tynntarm)	0/1
Adenom (kolon)	0/1
Adenokarsinom (kolon)	0/3
Kolonadenokarsinom, metastatisk (lever)	0/1
Hepatocellulært karsinom (lever)	0/4
Pleomorft adenom (ørespyttkjertel)	0/1
Adenoid cystisk karsinom (spyttkjertel)	0/1
Klarcellet karsinom (nyre)	0/2
Adenokarsinom (prostata)	0/2
Adenokarsinom (livmor)	0/2
Plateepitelkarsinom (livmorhals)	0/2
Plateepitelkarsinom (hud)	0/1
Anaplastisk storcellet lymfom (lymfeknute)	0/2
T-cellelymfoblastisk lymfom	0/1
T-cellelymfom, Mycosis fungoides	0/1
T-cellelymfom, Lennert-lymfom	0/2
T-cellelymfom, enteropati-relatert	0/5
T-cellelymfom, angioimmunoblastisk	0/6
T-cellelymfom, NOS	0/20
NK/T-cellelymfom, nasal type	0/5
NK/T-cellelymfom (testis)	0/1
Hodgkins lymfom	0/1
B-cellelymfom, NOS	1/1
Folikulært lymfom	7/7
Mantelcellelymfom	4/4
Diffust storcellet B-cellelymfom	11/11

Tabell 11. VENTANA K/L Probe Cocktail-farging i neoplastisk vev.

Patologi	Ant. positive/totale tilfeller
Astrocytom (hjerne)	0/1
Meningeom (hjerne)	0/3
Adenokarsinom (hode og hals)	0/1
Melanom (nesehule)	0/1
Nasofaryngealt karsinom (nasofarynks)	0/1
Plateepitelkarsinom (tunge)	0/1
Adenom (binyre)	0/1
Adrenokortikalt karsinom (binyre)	0/1
Kolonsignetringcellekarsinom, metastatisk (eggstokk)	0/1
Adenokarsinom (eggstokk)	0/2
Granulosacelletumor (eggstokk)	0/1
Adenokarsinom (bukspyttkjertel)	0/1
Seminom (testikkel)	0/1
Adenom (tyreoid)	0/3
Folikulært karsinom (tyreoid)	0/1
Folikulært papillært adenokarsinom (tyreoid)	0/1

Patologi	Ant. positive/totale tilfeller
Plasmacelleneoplasmer	4/4
Marginalsonelymfom	3/3
Kronisk lymfocytisk leukemi/smålymfocytisk lymfom	5/5
Urotelialt karsinom (blære)	0/2
Plateepitelkarsinom, metastatisk (lymfeknute)	0/1
Adenokarsinom (rektum)	0/3

#### Repeterbarhet innenfor kjøring, intermediær presisjon (dag til dag-presisjon) og intermediær presisjon mellom instrumenter

Repeterbarhet og presisjon for VENTANA K/L Probe Cocktail ble vurdert ved farging av et panel av 26 tilfeller på flere BenchMark ULTRA-instrumenter. Panelet av tilfeller inneholdt både normale og neoplastiske prøver og representerte en rekke begrensingsstater og mRNA-uttryksnivåer. Randomiserte objektglass ble evaluert for begrensingsstatus av en patolog blindet til tilfellediagnoser.

For repeterbarhet innenfor kjøring ble duplikate snitt fra hver prøve farget på 7 uavhengige instrumentkjøringer. Repeterbarhet ble beregnet av OPA for alle objektglass som bestemt med modal begrensingsstatus på individuelt tilfellenivå.

For intermediær presisjon (dag til dag-presisjon) ble duplikate snitt fra hver prøve farget på et enkelt BenchMark ULTRA-instrument over 5 ikke-påfølgende dager. Intermediær presisjon ble beregnet ved OPA for alle objektglass som bestemt med modal begrensingsstatus på individuelt tilfellenivå.

For intermediær presisjon mellom instrumenter ble duplikate snitt fra hver prøve farget på 3 forskjellige BenchMark ULTRA-instrumenter. Intermediær presisjon ble beregnet ved OPA for alle objektglass som bestemt med modal begrensingsstatus på individuelt tilfellenivå.

**Tabell 12.** Resultater for repeterbarhet og intermediær presisjonstesting på BenchMark ULTRA-plattformen.

Studie	n/N	OPA	95 % CI
Repeterbarhet innenfor kjøring	178/178	100 %	97.9–100.0 %
Intermediær presisjon (dag til dag-presisjon)	256/256	100 %	98.5–100.0 %
Intermediær presisjon mellom instrumenter	156/156	100 %	97.6–100.0 %

#### BenchMark-konkordans mellom plattformer

Konkordans mellom plattformer for VENTANA K/L Probe Cocktail-analysen ble vurdert ved farging av et panel av 59 tilfeller på både BenchMark ULTRA- og ULTRA PLUS-instrumentet. Panelet av tilfeller inneholdt både normale og neoplastiske prøver og representerte en rekke begrensingsstater og mRNA-uttryksnivåer. Randomiserte objektglass ble evaluert for begrensingsstatus av en patolog blindet til tilfellediagnoser.

**Tabell 13.** Resultater for konkordans mellom plattformer for BenchMark ULTRA og ULTRA PLUS.

Studie	n/N	OPA	95 % CI
Konkordans mellom plattformer	59/59	100 %	93.9–100.0 %

#### Leserpresisjon

Presisjon for hver leser og mellom lesere for VENTANA K/L Probe Cocktail ble vurdert ved å sammenligne evalueringer av begrensingsstatus fra 3 patologer for et panel av 60 fargede objektglass. Panelet av tilfeller inneholdt både normale og neoplastiske prøver og representerte en rekke begrensingsstater og mRNA-uttryksnivåer. For studien ble randomiserte objektglass evaluert av 3 patologer for begrensingsstatus blindet til tilfellediagnoser. Etter en 2-ukers utvaskingsperiode ble de fargede objektglassene randomisert på nytt og revurdert for begrensingsstatus av de samme 3 patologene.

For presisjon innenfor én leser ble runde 1-evalueringer sammenlignet med runde 2-evalueringer for den enkelte patologens leser. Presisjon innenfor én leser ble beregnet av OPA for de samlede konkordansdataene for alle 3 patologer.

For presisjon mellom lesere ble evalueringene fra hver patolog sammenlignet med evalueringene fra de andre 2 lesere. Presisjon mellom lesere ble beregnet ved OPA for alle evalueringer for alle 3 patologer som bestemt med modal begrensingsstatus på tilfellenivå.

**Tabell 14.** Resultater for leserpresisjonstesting.

Studie	n/N	OPA %	95 % CI
Presisjon innenfor én leser	180/180	100 %	97.9–100.0 %
Presisjon mellom lesere	352/360	97.8 %	94.4–100.0 %

#### Lot til lot-presisjon

Lot til lot-presisjon for VENTANA K/L Probe Cocktail ble vurdert ved farging av et panel av 26 tilfeller med 3 produksjonsloter av probecocktailen. Panelet av tilfeller inneholdt både normale og neoplastiske prøver og representerte en rekke begrensingsstater og mRNA-uttryksnivåer. Randomiserte objektglass ble evaluert for begrensingsstatus av en patolog blindet til tilfellediagnoser.

Lot til lot-presisjon ble beregnet ved OPA for alle objektglass som bestemt med modal begrensingsstatus på individuelt tilfellenivå.

**Tabell 15.** Resultater for lot til lot-presisjonstesting.

Studie	n/N	OPA %	95 % CI
Lot til lot-presisjon	78/78	100 %	95.3–100.0 %

#### Reproduserbarhet mellom laboratorier

En studie for reproduserbarhet mellom laboratorier ble gjennomført for å evaluere reproduserbarhet for VENTANA K/L Probe Cocktail-analysen og bestemme begrensingsstatus. For denne studien farget 3 eksterne laboratorier hver et panel av 28 tilfeller på 5 ikke-påfølgende dager over en 21-dagers periode på en BenchMark ULTRA. Panelet av tilfeller inneholdt både normale og neoplastiske prøver (8 kappabegrensede, 8 lambda-begrensede og 12 ikke-begrensede tilfeller) og representerte en rekke begrensingsstater og mRNA-uttryksnivåer.

Randomiserte objektglass ble uavhengig evaluert for begrensingsstatus av 2 patologer per sted (6 totalt) blindet til tilfellediagnoser. VENTANA K/L Probe Cocktail-fargede objektglass ble presentert for tolkning sammen med tilfellematchedde H&E- og ISH Negative Control-fargede objektglass.

Reproduserbarhet ble vurdert som samsvar i prosent mellom individuelle begrensingsevalueringer for hvert tilfelle og modal tilfellebegrensingsstatus for dette tilfellet for hver begrensingskategori (monoklonal for kappa, monoklonal for lambda eller polyklonal) og som et totalt samsvar i prosent for alle tilfeller (Tabell 16).

Gjennomsnittlig parvis samsvarsrate for hver begrensingsstatus mellom studiesteder, mellom lesere og mellom dager ble dessuten rapportert (Tabell 17).

**Tabell 16.** Resultater for samsvar mellom individuelle evalueringer og modal tilfellebegrensingsstatus (KRPA = monoklonal for kappa samsvar i prosent, LRPA = monoklonal for lambda samsvar i prosent, NRPA = polyklonal samsvar i prosent)

Begrensingskategori	Samsvars-% (n/N)	95 % CI
KRPA	98.8 % (237/240)	97.5–99.6 %
LRPA	99.6 % (239/240)	98.8–100.0 %
NRPA	97.5 % (351/360)	96.1–99.0 %
OPA	98.5 % (827/840)	97.7–99.2 %

**Tabell 17.** Resultater for generelt parvist samsvar mellom studiesteder, mellom lesere og mellom dager.

Parvis faktor	Begrensningskategori	Samsvar	95 % CI
Mellom studiesteder	Monoklonal for kappa	95.6 %	89.3–98.1 %
	Monoklonal for lambda	98.8 %	96.2–100.0 %
	Polyklonal	96.6 %	94.2–98.4 %
	OPA	96.9 %	95.2–98.6 %
Mellom lesere	Monoklonal for kappa	95.5 %	89.2–98.1 %
	Monoklonal for lambda	98.8 %	96.2–100.0 %
	Polyklonal	96.6 %	94.2–98.4 %
	OPA	96.9 %	95.1–98.6 %
Mellom dager	Monoklonal for kappa	95.5 %	89.2–98.1 %
	Monoklonal for lambda	98.8 %	96.2–100.0 %
	Polyklonal	96.6 %	94.2–98.4 %
	OPA	96.9 %	95.1–98.6 %

## FEILSØKING

**Tabell 18.** Feilsøking-løsninger.

Problem	Løsning
Fraværende/svak eller uegnet bakgrunn i det prekvalifiserte tonsillkontrollvevet på objektglasset	<ol style="list-style-type: none"> <li>Kontroller at objektglasset har riktig strekkodeetikett, og at riktig probe ble valgt i protokollen. Sørg for at tonsillen ble kvalifisert med en protokoll som bruker samme betingelser hvis protokollen bruker «Short Pre-Treatment» (Kort forbehandling)</li> <li>Kontroller at snittet ble skåret ved 4 µm, og at det ble brukt et kompatibelt monteringsmedium.</li> <li>Kontroller at reagensdispenserne ikke er tilstoppet eller tomme. Test dispenserens funksjon ved å rette dispenserens over en avfallsbeholder og trykke hardt ned på toppen av sylindere, slik at det dispenserer én dråpe. Hvis dispenserens er tilstoppet eller ikke dispenserer som den skal, må du kontakte kundestøtte og ikke bruke dispenserens.</li> <li>Hvis kontrollene på andre VENTANA K/L Probe Cocktail-fargede objektglass som kjøres samtidig, farges på riktig måte, kan det ha skjedd en ukjent objektglassspesifikk feil. Klargjør et nytt objektglass, og farg det på nytt.</li> <li>Kontakt den lokale representanten for støtte hvis andre VENTANA K/L Probe Cocktail-fargede objektglass som kjøres samtidig, også gir utilstrekkelig farging, og ingen åpenbar kilde til feil kan identifiseres (f.eks. fargingsegenskapene ved den kvalifiserte tonsillblokken har endret seg etter hvert som blokken skjæres gjennom).</li> </ol>

Problem	Løsning
Fraværende/svak farging i pasientprøven med egnet farging i den prekvalifiserte tonsillkontrollen på objektglasset	<ol style="list-style-type: none"> <li>Kontroller at snittet ble skåret ved 4 µm, og at kompatible fikserings- og/eller avkalkingsmetoder ble brukt til å prosessere prøven. Uegnede avkalkingsprosesser kan destruere mål-RNA.</li> <li>Hvis objektglasset ble farget ved hjelp av en protokoll med alternativet «Short Pre-Treatment» (Kort forbehandling), kan ny farging med normal forbehandling gi et mørkere signal.</li> <li>Farg et objektglass fra pasientprøven med VENTANA U6 BF-proben for å evaluere for mRNA-integritet. Hvis det observeres tap av mRNA, kan det kreves en ny pasientprøve.</li> <li>Hvis mRNA-integritet ikke ser ut til å være påvirket, kan Kappa- og/eller Lambda-mRNA-uttrykk være fraværende eller under påvisningsterskelen med analysen.</li> </ol>
Uegnet bakgrunn i pasientprøven med egnet farging i den prekvalifiserte tonsillkontrollen på objektglasset	<ol style="list-style-type: none"> <li>Kontroller at snittet ble skåret ved 4 µm, og at det ble brukt kompatible fikserings- og/eller avkalkingsmetoder til å prosessere prøven.</li> <li>Hvis objektglasset ble farget ved hjelp av den anbefalte protokollen, kan ny farging med valg av «Short Pre-Treatment» (Kort forbehandling) redusere bakgrunnssignalet.</li> <li>Farg et objektglass fra pasientprøven med ISH Negative Control for å evaluere bakgrunn knyttet til deteksjonskitet. Trekk påvisningsbakgrunnen fra det VENTANA K/L Probe Cocktail-fargede objektglasset for å tolke begrensingsstatus.</li> <li>Hvis bakgrunnen fortsatt forstyrrer evnen til å bestemme begrensingsstatus, kan det være nødvendig med en ny prøve.</li> </ol>
IGLL5-signal forstyrrer Kappa/Lambda-signalevaluering	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hvis objektglasset ble farget ved hjelp av den anbefalte protokollen, kan ny farging med valg av «Short Pre-Treatment» (Kort forbehandling) redusere IGLL5-signalet.</li> <li>Hvis IGLL5-signalet fortsatt forstyrrer muligheten til å tolke kappa/lambda-signalet, kan det kreves reflektesting til en proteinbasert analyse for å evaluere begrensingsstatus.</li> </ol>
Vev vaskes av objektglass.	Kontroller at det brukes Superfrost™ Plus-objektglass.

## REFERANSER

- Carson FL, Cappellano C. Histotechnology; A Self-Instructional Text, 5th edition. American Society for Clinical Pathology Press; 2020, 2022.
- Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
- 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.
- College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2007.
- CLSI (formerly NCCLS). Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunocytochemistry Assays: Approved Guideline-Second Edition. CLSI document I/LA28-A2 (ISBN 1-56238-745-6). CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.

**MERK:** Et punktum (punktum/stopp) brukes alltid i dette metodearket som desimalskilletegn for å skille mellom heltalls- og fraksjonsdelen av et desimaltall. Det brukes ikke skilletegn for tusener.

Sammen drag av sikkerhet og ytelse finner du her:

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

### Symboler

Ventana bruker følgende symboler og tegn i tillegg til de som er oppført i ISO 15223-1-standarden (for USA: se [elabdoc.roche.com/symbols](http://elabdoc.roche.com/symbols) for mer informasjon):



Globalt artikkelnummer



Unik utstyrsidentifikator



Angir foretaket som importerer det medisinske utstyret til EU

### OPPHAVSRETT

VENTANA, BENCHMARK, HYBREADY, ULTRAVIEW og VENTANA-logoen er varemerker for Roche. Alle andre produktnavn og varemerker tilhører respektive eiere.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

### KONTAKTINFORMASJON



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

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



0123