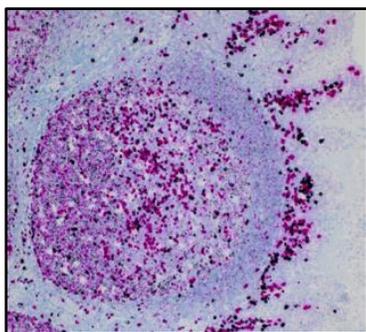


## VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail

**REF** 800-6054  
08507023001

**IVD** 30



**Figure 1. Profils d'expression des ARNm Kappa et lambda dans l'amygdale.**

### UTILISATION PREVUE

VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail est destiné à la détection qualitative de l'ARNm Kappa et de l'ARNm Lambda dans la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes humains fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE), colorés sur un appareil BenchMark IHC/ISH à l'aide de l'hybridation chromogénique in situ (ISH) et en recourant à la microscopie optique. Le VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail est destiné à faciliter l'identification des lymphomes à cellules B et des néoplasmes plasmocytaires.

Les résultats du test réalisé doivent être

interprétés par un anatomopathologiste qualifié, en complément d'examens histologiques, d'informations cliniques pertinentes et de contrôles adaptés.

Ce produit est conçu pour une utilisation en diagnostic in vitro (IVD).

### RESUME ET EXPLICATION

L'évaluation de la clonalité des cellules B constitue une aide utile au diagnostic des néoplasmes présumés des cellules B et des plasmocytes. Une méthode couramment utilisée pour déterminer la clonalité des cellules B consiste à évaluer l'expression des chaînes légères kappa et lambda dans le tissu FFPE. Toutefois, les niveaux d'expression des chaînes légères kappa et lambda dans les cellules B normales et les néoplasmes des cellules B dépendent fortement du stade de différenciation, et de nombreux tests disponibles ont une utilité limitée en raison d'une sensibilité insuffisante aux gammes d'expression inférieures.

Le VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail (VENTANA K/L Probe Cocktail) est conçu pour permettre une détection sensible et dynamique de l'ARNm des chaînes légères kappa et lambda sur une seule lame FFPE, ce qui élargit l'utilité clinique aux cellules B à tous les stades de maturation et à leurs homologues néoplasiques.

Le VENTANA K/L Probe Cocktail est un mélange de sondes oligonucléotidiques 2'-O-méthyl marquées à l'haptène de digoxigénine (DIG) et de benzofurazane (BF), chacune d'entre elles couvrant environ 80 bases de la région de la chaîne légère kappa ou lambda des transcrits d'ARNm associés. La cible kappa est visualisée en magenta avec le VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit, et la cible lambda est visualisée en noir avec le VENTANA Silver ISH BF Detection Kit. Le statut de restriction est déterminé par l'évaluation du rapport entre le signal kappa et le signal lambda.

### PRINCIPE DE LA PROCEDURE

Le VENTANA K/L Probe Cocktail est préparé pour une utilisation avec le VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit, le VENTANA Silver ISH BF Detection Kit, le ISH TSA Ancillary Kit et les réactifs accessoires sur un appareil BenchMark IHC/ISH.

Les kits de détection contiennent un anticorps primaire antihaptène marqué au HRP, un réactif d'amplification de la tyramide marqué à l'haptène et un chromogène argent ou magenta. Au cours de la procédure de coloration par ISH, les sondes marquées au BF et à la DIG sont hybridées à leurs séquences cibles respectives dans le tissu.

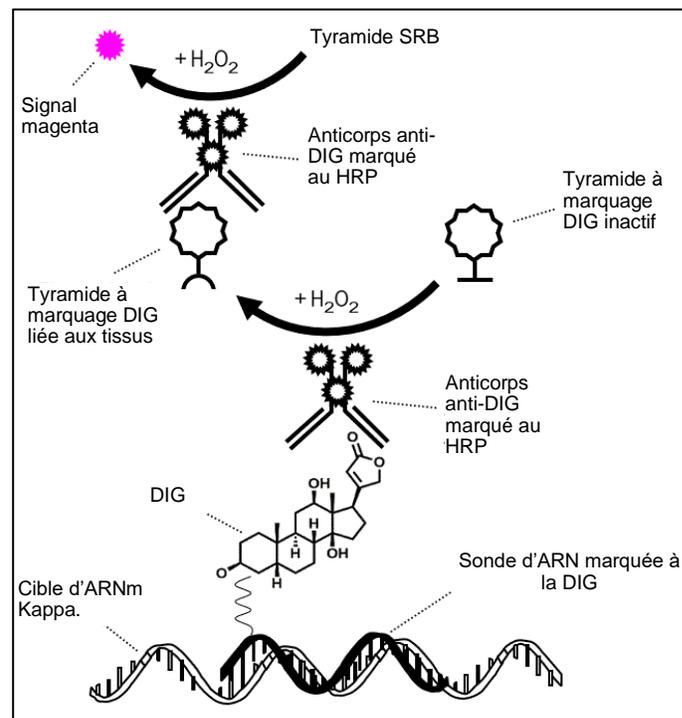
La sonde kappa marquée à la DIG est détectée grâce au VENTANA Magenta ISH DIG Detection Kit. Ce système de détection utilise un anticorps monoclonal de souris anti-DIG marqué à l'HRP et une amplification du tyramide marqué à la DIG pour visualiser la cible sous la forme d'un signal magenta grâce à la liaison covalente du tyramide marqué à la sulforhodamine B avec le tissu (voir Figure 2).

La sonde lambda marquée au BF est détectée à l'aide du VENTANA Silver ISH BF Detection Kit. Ce système de détection utilise l'amplification de l'anticorps monoclonal de souris marqué à l'HRP et de la tyramide marquée au BF pour visualiser la cible comme un signal noir à travers la précipitation de l'argent (voir Figure 3).

Consulter les fiches techniques de ces réactifs de détection pour des informations complémentaires.

Le protocole de coloration est constitué de nombreuses étapes durant lesquelles les réactifs sont incubés pendant des durées prédéterminées à des températures spécifiques. À la fin de chaque étape d'incubation, l'appareil BenchMark rince les coupes pour éliminer les substances non liées et applique une solution de liquide coverslip (LCS) pour minimiser l'évaporation des réactifs aqueux de la lame. Les résultats sont interprétés à l'aide d'un microscope optique.

Pour plus de détails sur l'utilisation de l'appareil, consulter le guide d'utilisation approprié.



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

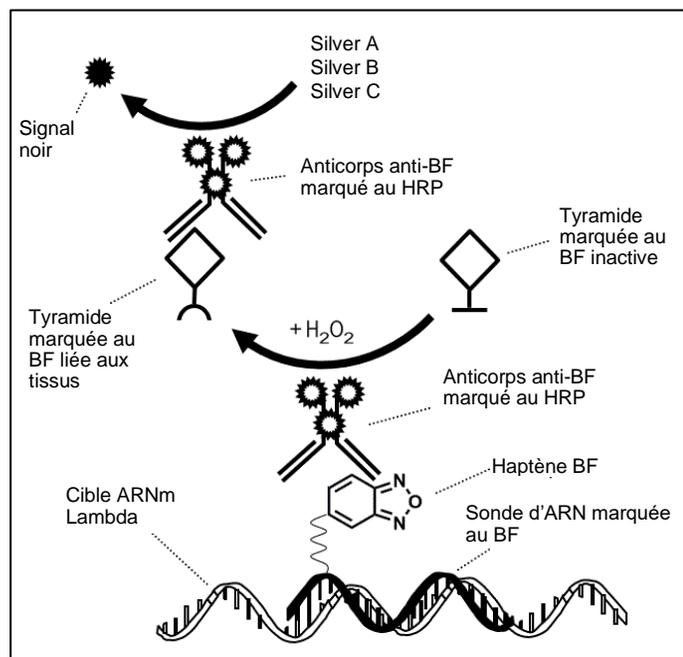


Figure 3. VENTANA Silver ISH BF Detection Kit

## MATERIELS ET METHODES

### Matériel fourni

Le VENTANA K/L Probe Cocktail contient suffisamment de réactif pour 30 tests.

Un distributeur 6 mL contient une sonde marquée d'environ 0.120 µg/mL dans un tampon d'hybridation à base de formamide (environ 50 % CH<sub>3</sub>NO).

### Reconstitution, mélange, dilution, titration

La sonde est optimisée pour une utilisation sur les appareils BenchMark IHC/ISH. Aucune étape de reconstitution, de mélange, de dilution ou de titration du réactif n'est nécessaire. Une dilution supplémentaire peut entraîner une diminution de la qualité de coloration.

### Matériel nécessaire mais non fourni

Les réactifs de coloration tels que les kits de détection et les composants accessoires VENTANA ne sont pas fournis. Il est possible que certains produits indiqués dans la fiche technique ne soient pas disponibles dans certains pays. Contacter un représentant du service client local.

Les réactifs et le matériel suivants peuvent être nécessaires pour la coloration, mais ne sont pas fournis :

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

### 19. Matériel courant de laboratoire

#### Conservation et stabilité

Conservé le produit entre 2 et 8 °C dès réception et lorsqu'il n'est pas utilisé. Ne pas congeler. Cette sonde peut être utilisée dès sa sortie du réfrigérateur.

Pour assurer une distribution correcte du réactif et la stabilité de la sonde, remettre le capuchon sur le distributeur après chaque utilisation et remettre immédiatement le distributeur en position verticale dans le réfrigérateur.

Chaque distributeur de sonde comporte une date d'expiration. Lorsqu'il est correctement conservé, le réactif reste stable jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette. Ne pas utiliser le réactif au-delà de la date d'expiration.

#### Prélèvement et préparation des échantillons pour l'analyse

Les tissus FFPE préparés en routine sont adaptés à l'utilisation du VENTANA K/L Probe Cocktail. Il est recommandé de fixer les tissus au formol neutre tamponné (NBF) à 10 % pendant 6 à 72 heures<sup>1</sup>. Pour les tissus nécessitant une étape de décalcification, il a été démontré que le VENTANA K/L Probe Cocktail est compatible avec les réactifs de décalcification HCl, acide formique et EDTA, mais cette compatibilité dépend fortement de la concentration du réactif et du temps de traitement. Tous les réactifs de décalcification ne sont pas forcément compatibles avec la sonde. Consulter le tableau 5 et le tableau 6 pour les réactifs de fixation et de décalcification spécifiques qui ont été testés. Le temps de traitement doit être validé avant l'utilisation.

Les échantillons doivent être coupés en sections de 4 µm et placés sur des lames de microscope chargées positivement (*Superfrost™ Plus*). Les lames doivent être égouttées ou séchées pour éliminer l'excès d'eau entre la lame et le tissu avant la coloration sur l'appareil BenchMark IHC/ISH. Une certaine variabilité des résultats peut être observée à cause de l'épaisseur des coupes de tissus, du type de fixation, d'une fixation incomplète ou prolongée ou de procédures spéciales comme la décalcification des préparations de moelle osseuse.

Les lames doivent être colorées immédiatement, car la qualité des ARN cibles des coupes de tissus peut décroître avec le temps. Des études internes ont démontré que les lames conservées à température ambiante peuvent être stables pendant au moins 60 jours.

Les conditions ambiantes peuvent affecter les lames chargées positivement et conduire à une coloration inappropriée des lames par test ISH (par exemple, une coloration ou une contre-coloration insuffisante du tissu). Contacter un technicien de maintenance Roche pour obtenir un exemplaire du document « Impact of environmental stress on various histology slide types » afin de mieux comprendre comment utiliser ces types de lames.

Il est recommandé de tester toute lame de contrôle en même temps que les échantillons de patients.

Notez que les signaux magenta et argent peuvent lentement modifier leur teinte ou s'estomper avec le temps en cas d'exposition prolongée à la lumière. Cela ne devrait pas affecter les pratiques cliniques normales, mais les lames doivent être conservées à l'écart de la lumière directe quand elles ne sont pas utilisées.

#### AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

1. Pour utilisation en diagnostic in vitro (IVD)
2. Pour utilisation professionnelle uniquement.
3. **ATTENTION** : aux États-Unis, la loi fédérale stipule que ce produit peut être vendu uniquement par un médecin ou sur prescription médicale (Rx Only).
4. Ne pas utiliser au-delà du nombre de tests indiqué.
5. Les produits d'origine humaine ou animale doivent être manipulés comme matériels présentant un risque biologique et éliminés en prenant les précautions appropriées. En cas d'exposition à un tel produit, il convient de respecter les directives des autorités de santé compétentes.<sup>2,3</sup>
6. Prendre toutes les précautions nécessaires pendant la manipulation des réactifs. Éviter tout contact des yeux, de la peau et des membranes muqueuses avec les réactifs. Utiliser des gants jetables et porter des vêtements de protection appropriés pendant la manipulation de cancérigènes présumés ou de substances toxiques.
7. Si des réactifs entrent en contact avec des zones sensibles, laver abondamment à l'eau. Éviter d'inhaler les réactifs.
8. Veiller à ce que le récipient à déchets soit vide avant de démarrer un cycle sur l'appareil. En l'absence de cette précaution, le récipient à déchets peut déborder et l'utilisateur risque de glisser et de tomber.
9. Éviter toute contamination microbienne des réactifs, car cela pourrait entraîner des résultats erronés.

- Pour plus d'informations sur l'utilisation de ce produit, se référer au guide d'utilisation de l'appareil BenchMark IHC/ISH et aux fiches techniques de tous les composants nécessaires à l'adresse [navifyportal.roche.com](http://navifyportal.roche.com).
- Consulter les autorités locales et/ou nationales pour déterminer la méthode d'élimination recommandée.
- L'étiquetage de sécurité des produits suit principalement les directives SGH de l'UE. La fiche de données de sécurité est disponible sur demande pour les utilisateurs professionnels.
- Pour signaler toute suspicion d'incident grave lié à ce dispositif, contacter un représentant Roche local et l'autorité compétente de l'État membre ou du pays dans lequel le dispositif est utilisé.

Ce produit contient des composants classés comme suit conformément au Règlement (CE) N° 1272/2008 :

**Tableau 1.** Mentions de danger.

Danger	Code	Mention
	H351	Susceptible de provoquer le cancer
	H360D	Peut nuire au fœtus.
	H373	Risque présumé d'effets graves pour les organes à la suite d'expositions répétées ou d'une exposition prolongée
	P201	Se procurer les instructions spéciales avant utilisation.
	P202	Ne pas manipuler avant d'avoir lu et compris toutes les précautions de sécurité.
	P260	Ne pas inhaler le brouillard ou les vapeurs.
	P280	Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage/de l'ouïe.
	P308 + P313	EN CAS d'exposition prouvée ou suspectée : consulter un médecin.
P501	Éliminer le contenu/récipient dans une usine de traitement des déchets agréée.	

### PROCEDURE DE COLORATION

Le VENTANA KL Probe Cocktail a été développé pour être utilisé sur un appareil BenchMark IHC/ISH en association avec les kits de détection et les accessoires VENTANA. Les paramètres des procédures automatisées peuvent être affichés, imprimés et modifiés conformément à la procédure décrite dans le guide d'utilisation de l'appareil.

La procédure « U Kappa Lambda DISH PRB-CKT » est utilisée pour la coloration sur les appareils BenchMark ULTRA et ULTRA Plus.

**Tableau 2.** Conditions recommandées pour le protocole de coloration. Le « prétraitement court » peut être sélectionné en fonction des échantillons individuels ou de la préférence du lecteur. Le « prétraitement court » permet de réduire l'intensité de tous les signaux spécifiques, notamment celui de l'immunoglobuline Lambda Like Polypeptide 5 (IGLL5, consulter la section « INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ») nucléaire.

Choix de la coloration	Réglage
Prétraitement court	Non sélectionné

### Appareils BenchMark IHC/ISH

- Apposer sur la lame l'étiquette code-barres qui correspond au protocole à exécuter.
- Charger le distributeur de sonde, les distributeurs du kit de détection appropriés et les réactifs accessoires requis sur le plateau de réactifs, puis les placer sur l'appareil.
- Vérifier les consommables liquides et vider les déchets.
- Charger les lames sur l'appareil.
- Démarrer le cycle de coloration.
- À la fin du cycle, retirer les lames de l'appareil.
- Passer à la rubrique Procédures recommandées après traitement sur l'appareil.

### Procédures recommandées après traitement sur l'appareil

**REMARQUE :** pour que la déshydratation soit complète, les bains d'éthanol doivent être changés fréquemment et un troisième bain d'éthanol à 100 % peut aussi être utilisé.

- Pour éliminer la solution de Liquid Coverslip, laver séquentiellement les lames dans deux solutions de liquide vaisselle doux (ne pas utiliser de détergent de lave-vaisselle).
- Bien rincer les lames à l'eau distillée, pendant environ 1 minute. Secouer les lames pour éliminer l'excès d'eau.
- Transférer les lames dans un bain d'éthanol à 90 % pendant environ 1 minute.
- Transférer les lames dans un bain d'éthanol à 100 % pendant environ 1 minute.
- Transférer les lames dans un second bain d'éthanol à 100 % pendant environ 1 minute.
- Transférer les lames dans un bain de xylène pendant environ 1 minute.
- Transférer les lames dans un second bain de xylène pendant environ 1 minute.
- Placer la coverslip (LCS) sur la lame. Notez que certains milieux de montage ne sont pas compatibles avec le VENTANA K/L Probe Cocktail (voir la section Limites).

### PROCEDURE DE CONTROLE QUALITE

#### Tissu de contrôle positif

Il est recommandé d'inclure un tissu de contrôle de l'amygdale spécifique au laboratoire sur chaque lame de patient afin de s'assurer que le test fonctionne comme prévu. L'amygdale normale présente toute la plage d'expression des kappa et lambda, tandis que le stroma sert d'élément de coloration négative. Un signal nettement diminué ou un bruit de fond excessif indique qu'une erreur a pu se produire sur cette lame et qu'elle ne doit pas être évaluée.

**Tableau 3.** Critères de notation pour l'évaluation de la coloration du tissu amygdalien de contrôle.

Élément de coloration	Coloration acceptable	Coloration non acceptable
Positif connu	Coloration ponctuelle cytoplasmique de presque toutes les cellules B de la zone du manteau, bien visible à 10X, avec un rapport K/L physiologique (2-3:1)	Coloration nettement diminuée dans la majorité des cellules B de la zone du manteau, nécessitant 20X pour la visualisation
Négatif connu	Absence ou faible niveau de coloration dispersée au hasard dans le stroma	Bruit de fond de coloration non spécifique excessive de l'épithélium malpighien ou du stroma obscurcissant la numération du rapport K/L

#### Marqueur d'intégrité de l'ARN

Le test VENTANA K/L Probe Cocktail peut présenter des performances réduites dans les tissus où l'intégrité de l'ARNm a été impactée. L'ARN étant susceptible de se dégrader, le transcrit U6, exprimé de manière ubiquitaire, est couramment utilisé comme substitut pour évaluer la dégradation de la cible dans les échantillons de tissus. Bien qu'elle ne soit pas nécessaire pour l'interprétation de l'état de restriction, la VENTANA U6 BF Probe (réf 760-7062 / 08773866001) peut être utilisée pour évaluer l'intégrité de l'ARN sur les cas de patients où le signal est insuffisant sur la lame K/L. Une coloration négative avec la VENTANA U6 BF Probe indique qu'un nouvel échantillon de patient peut s'avérer nécessaire.

Les échantillons de patients colorés avec la VENTANA U6 BF Probe doivent être analysés avec la même procédure de coloration et le même prétraitement sélectionnable que ceux utilisés pour le test VENTANA K/L Probe Cocktail.

#### Sonde de contrôle négative

L'ISH Negative Control (réf. 780-2902 / 05272165001) peut être utilisé à la place de la VENTANA K/L Probe Cocktail pour évaluer le bruit de fond induit par la détection dans un échantillon de patient. L'utilisation d'une sonde de contrôle négative n'est pas nécessaire pour l'interprétation de l'état de restriction.

#### Écarts inexplicables

Signaler immédiatement à un représentant du service client local les écarts inexplicables observés avec les contrôles. Si les résultats des contrôles qualité ne sont pas conformes

aux spécifications, les résultats des patients sont non valides. Identifier et corriger le problème, puis répéter la coloration des échantillons de patient (consulter Résolution des problèmes).

### Vérification du test

Avant la première utilisation d'un réactif dans une procédure de diagnostic, les performances du réactif doivent être vérifiées en le testant sur une série d'échantillons aux caractéristiques de performances d'ISH connues (consulter les recommandations pour les procédures de contrôle qualité du College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist<sup>4</sup> et les directives CLSI Approved Guideline<sup>5</sup>). Ces procédures de contrôle qualité doivent être répétées pour chaque nouveau lot de réactifs, à chaque modification des paramètres de test, ou à chaque changement dans la préparation de l'échantillon.

### INTERPRETATION DES RESULTATS

Un anatomopathologiste expert de l'interprétation microscopique des échantillons d'anatomopathologie doit évaluer le ou les contrôles avant d'interpréter les résultats. Voir le « Guide d'interprétation pour le cocktail VENTANA Kappa and Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail pour lymphomes B et néoplasmes plasmocytaires » (réf. 102202118FR) pour obtenir des ressources complémentaires afin de faciliter l'évaluation de la coloration des patients et des témoins. Les caractéristiques morphologiques et les données cliniques pertinentes du patient doivent être interprétées par un anatomopathologiste qualifié.

Avec le test, les cibles kappa se colorent en magenta et les cibles lambda en noir. Le profil de coloration positive typique des cellules B est un anneau partiel à complet de coloration cytoplasmique ponctuelle, tandis que les plasmocytes présentent généralement un remplissage complet du cytoplasme en raison de l'abondance de l'ARNm.

Le profil de coloration est interprété comme un rapport entre les cellules exprimant la protéine kappa et celles exprimant la protéine lambda pour la détermination de l'état de restriction. La réponse immunitaire normale produit typiquement une population polyclonale à forte teneur en kappa, avec un rapport kappa/lambda d'environ 2-3:1. Pour le VENTANA K/L Probe Cocktail, un rapport supérieur à 4:1 est interprété comme une restriction kappa, et un rapport inférieur à 1:2 est interprété comme une restriction lambda (voir le Tableau 4 et la Figure 4).

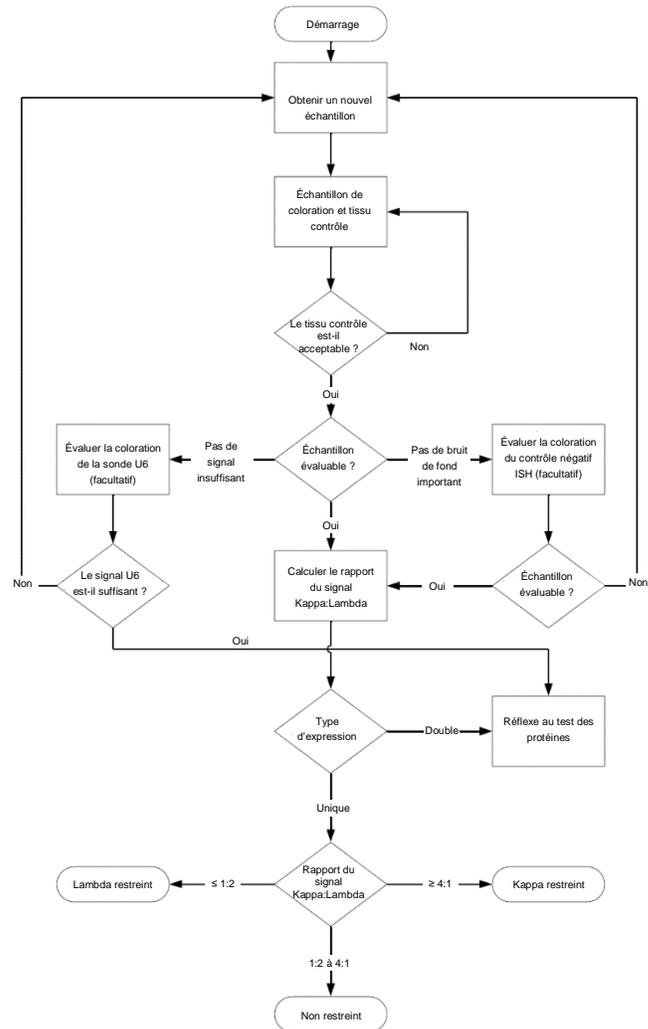
Le transcrit pour IGL5 est 100 % homologue avec la séquence de la chaîne légère lambda. En raison de cette homologie, le VENTANA K/L Probe Cocktail peut colorer l'ARNm IGL5. L'expression d'IGL5 est principalement nucléaire et son signal est visualisé sous forme de points noirs ponctués. Sur la base de tests internes, un signal IGL5 prononcé est observé dans environ 15 % des cas et ne doit pas être interprété dans la détermination de l'état de restriction.

D'après des tests internes, environ 5 % des cas de lymphome et de myélome révèlent la présence d'ARNm kappa et lambda dans le cytoplasme des mêmes cellules. Dans ces cas, la clonalité ne peut pas être déterminée par ISH, et il convient de procéder à un test réflexe avec un test à base de protéines. La co-expression du signal n'est pas observée dans les tissus non restreints.

Tableau 4. Critères de notation pour la détermination de l'état de restriction.

Statut clinique	Rapport Kappa:Lambda
Kappa restreint	Supérieur ou égal à 4:1
Non restreint	Inférieur à 4:1 et supérieur à 1:2
Lambda restreint	Inférieur ou égal à 1:2

Figure 4. Arbre de décision pour l'interprétation de la coloration du VENTANA K/L Probe Cocktail dans les contrôles et les cas de patients.



### LIMITES

#### Limites générales

1. L'ISH est une méthodologie à plusieurs étapes nécessitant une formation spécialisée pour le choix des réactifs appropriés, la préparation des échantillons, le traitement, la préparation des lames et l'interprétation des résultats.
2. La coloration des tissus dépend de la manipulation et du processus antérieur à la coloration. Une réalisation incorrecte des étapes de fixation, congélation, décongélation, lavage, séchage, chauffage ou coupe, ou une contamination par d'autres tissus ou liquides, peut entraîner des artefacts, un piégeage des réactifs ou l'obtention de faux négatifs ou de faux positifs. Des résultats incohérents peuvent être la conséquence de variations dans les méthodes de fixation et d'inclusion ou d'irrégularités inhérentes au tissu.
3. Une contre-coloration excessive ou incomplète peut compromettre l'interprétation correcte des résultats.
4. L'interprétation clinique de la coloration doit être évaluée dans le contexte des antécédents cliniques, de la morphologie et d'autres critères histopathologiques. Il est de la responsabilité d'un anatomopathologiste qualifié de se familiariser avec les réactifs et les méthodes utilisés pour produire la préparation colorée. La coloration doit être réalisée dans un laboratoire autorisé et accrédité, sous le contrôle d'un anatomopathologiste responsable de l'examen des lames colorées et de l'adéquation des contrôles.

5. Les réactifs VENTANA sont fournis à la dilution optimale pour une utilisation conforme aux instructions fournies. Tout écart par rapport aux procédures de test recommandées peut invalider les résultats attendus. Des contrôles appropriés doivent être utilisés et documentés. Les utilisateurs qui s'écartent des procédures de test recommandées doivent assumer la responsabilité de l'interprétation des résultats des patients.
6. Les réactifs peuvent produire des réactions inattendues sur des tissus qui n'ont pas été testés auparavant. La possibilité de réactions inattendues, même dans des groupes de tissus déjà testés, ne peut être complètement exclue en raison de la variabilité biologique des tissus. Contacter un représentant du service client local avec les réactions inattendues documentées.

#### Limites spécifiques

1. Il est possible que tous les fixateurs ne soient pas compatibles avec le test VENTANA K/L Probe Cocktail. Ventana recommande une fixation des tissus au NBF à 10 % pendant 6 à 72 heures. Consulter le Tableau 5 pour les fixateurs testés. Le temps de fixation doit être validé avant l'utilisation.
2. Il a été démontré que le VENTANA K/L Probe Cocktail est compatible avec les réactifs de décalcification HCl, acide formique et EDTA, mais cette compatibilité dépend fortement de la concentration du réactif et du temps de traitement. Tous les réactifs de décalcification ne sont pas forcément compatibles avec la sonde. Consulter le tableau 6 pour les réactifs spécifiques testés. Le temps de décalcification doit être validé avant l'utilisation.
3. Le VENTANA K/L Probe Cocktail n'est pas destiné à être utilisé pour le diagnostic des lymphomes B ou des processus à cellules B réactives dans les noyaux de moelle osseuse en raison de la dégradation de l'ARNm par de nombreuses solutions de décalcification couramment utilisées.
4. D'après des tests internes, environ 5 % des cas de lymphome et de myélome révèlent la présence d'ARNm kappa et lambda dans le cytoplasme des mêmes cellules. Dans ces cas, la clonalité ne peut pas être déterminée par ISH, et il convient de procéder à un test réflexe avec un test à base de protéines.
5. Le test VENTANA K/L Probe Cocktail a été conçu pour être utilisé avec des tissus en lames de 4 µm d'épaisseur. Les lames plus fines/épaisses peuvent subir une coloration inappropriée et/ou une perte de tissu.
6. Les tissus doivent être colorés dans les 60 jours qui suivent la coupe. Une perte de coloration peut être observée dans les tissus colorés après 60 jours.
7. Il est possible que tous les milieux de montage ne soient pas compatibles avec les chromogènes utilisés dans le test VENTANA K/L Probe Cocktail. En particulier, l'oxydation, la décoloration et/ou la disparition du signal argent peuvent se produire avec certaines marques de milieux de montage. Consulter le tableau 7 pour les milieux de montage testés.
8. Les lames colorées doivent être conservées dans l'obscurité lorsqu'elles ne sont pas utilisées afin d'éviter que les chromogènes magenta et argent ne se décolorent ou ne modifient leur teinte.
9. La sonde, utilisée en association avec les kits de détection et les accessoires VENTANA, détecte les séquences d'acides nucléiques qui résistent aux conditions habituelles de fixation au formol, de traitement et de coupe des tissus. Comme pour tout test, un résultat négatif indique uniquement que la cible spécifique n'a pas été détectée dans l'échantillon de tissu et non qu'elle est absente des tissus d'origine non fixés.
10. En raison d'une certaine variabilité de la préparation des échantillons ou des préférences des anatomopathologistes, il peut être nécessaire de sélectionner l'option « Prétraitement court » dans le protocole. Cette modification doit être validée par l'utilisateur. Les utilisateurs qui s'écartent de la procédure de test recommandée doivent assumer la responsabilité de l'interprétation des résultats des patients dans ces circonstances.
11. Cette sonde a été optimisée pour une utilisation avec les réactifs VENTANA sur les appareils BenchMark IHC/ISH. Les utilisateurs qui s'écartent des procédures de test recommandées doivent assumer la responsabilité de l'interprétation des résultats des patients dans ces circonstances.
12. Tous les tests ne sont pas forcément enregistrés sur chaque appareil. Un représentant du service client local pourra vous fournir plus d'informations.

**Tableau 5.** Compatibilité des fixateurs.

Fixateur	Compatible ?
Formol neutre tamponné à 10 %	Oui
Formol neutre tamponné à 20 %	Oui
Formol non tamponné à 10 %	Oui
Bouin's	Oui
Formol-zinc	Oui
Alcool formolé acétique	Non
Prefer	Non
Alcool formolé	Non
Diff-Quik	Non

**Tableau 6.** Compatibilité des réactifs de décalcification testés.

Décalcifiant	Fabricant	Type	Compatible ?
Decal Decalcifier	StatLab	HCl/EDTA	Oui
Decalcifying Solution B	Fisher Scientific	HCl/EDTA	Oui
Formical 2000	StatLab	Acide formique/EDTA	Oui
Immunocal	StatLab	Acide formique	Oui

**Tableau 7.** Compatibilité du milieu de montage.

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

#### CARACTERISTIQUES DE PERFORMANCES

Les performances du VENTANA K/L Probe Cocktail ont été évaluées par des études cliniques et analytiques. Sauf indication contraire, toutes les colorations ont été réalisées

selon le protocole du VENTANA K/L Probe Cocktail tel qu'indiqué dans le Tableau 2 sur un appareil BenchMark IHC/ISH.

## PERFORMANCES CLINIQUES

**Étude de comparaison des méthodes des performances des tests VENTANA Kappa/Lambda Dual ISH mRNA Probe Cocktail, tels qu'utilisés sur l'appareil BenchMark ULTRA avec les kits de détection VENTANA Silver ISH BF et Magenta ISH DIG, par rapport à la cytométrie de flux dans la détermination du statut de restriction Kappa/Lambda**

Une étude externe multicentrique a été menée pour évaluer la concordance du test VENTANA K/L Probe Cocktail avec la cytométrie de flux pour la détermination de l'état de restriction des chaînes légères dans des échantillons lymphoïdes et de moelle osseuse. Trois sites cliniques ont examiné un total de 1019 cas en vue d'une inscription potentielle à l'étude. Les sites cliniques ont coloré 869 de ces cas avec le VENTANA K/L Probe Cocktail sur un appareil BenchMark ULTRA, et 811 des 869 cas colorés avaient un H&E acceptable et ont été évalués pour la coloration K/L par l'anatomopathologiste chargé du dépistage. Au total, 742 cas répondant aux critères d'inscription ont été inclus dans l'étude et jusqu'à 4 anatomopathologistes des sites ont chacun évalué tous les cas inscrits.

La performance du test VENTANA K/L Dual ISH a été évaluée en pourcentage de concordance entre le test ISH et les résultats des flux historiques pour chaque catégorie de restriction (restriction kappa, restriction lambda ou sans restriction) et en taux de concordance globale (OPA) pour tous les cas.

**Tableau 8.** Concordance des états de restriction entre le VENTANA K/L Probe Cocktail et la cytométrie de flux pour tous les lecteurs regroupés.

Résultat du VENTANA K/L Dual ISH	Résultat de la cytométrie de flux			
	Kappa restreint	Lambda restreint	Non restreint	Total
Kappa restreint	824	16	23	863
Lambda restreint	16	742	18	776
Non restreint	76	37	810	923
Total	916	795	851	2562

**Tableau 9.** Taux de concordance sur l'état de la restriction K/L entre le test VENTANA K/L Dual ISH et la cytométrie de flux (tous les cas évaluables).

Catégorie de restriction	Taux de concordance, en % (n/N)	IC à 95 %
Kappa restreint	90.0 % (824/916)	86.7 %-93.2 %
Lambda restreint	93.3 % (742/795)	90.1 %-96.2 %
Non restreint	95.2 % (810/851)	93.3 %-96.8 %
Globalement	92.7 % (2376/2562)	91.1 %-94.2 %

## PERFORMANCES ANALYTIQUES

### Sensibilité et spécificité

Pour les tests de sensibilité et de spécificité, le VENTANA K/L Probe Cocktail a été utilisé pour colorer un panel de tissus FFPE normaux et néoplasiques. Les lames colorées ont été évaluées comme positives/négatives pour les signaux kappa et lambda par un anatomopathologiste. Aucune coloration inattendue n'a été observée dans les cas colorés.

**Tableau 10.** Coloration du VENTANA K/L Probe Cocktail dans des tissus normaux. Les tissus marqués d'un astérisque présentaient une coloration normale des lymphocytes B épars.

Pathologie	Nbre de positifs/nbre total
Cerveau	0/1
Cerveau	0/3
Cervelet	0/4

Pathologie	Nbre de positifs/nbre total
Glande surrénale*	0/4
Ovaire*	0/4
Pancréas*	0/4
Ganglion lymphatique	15/15
Parathyroïde	0/3
Hypophyse	0/3
Testicule*	0/4
Thyroïde	0/4
Sein*	0/5
Rate*	0/4
Amygdale	5/5
Muscle squelettique*	0/3
Nerf périphérique	0/4
Vessie	0/4
Thymus*	0/4
Moelle osseuse	5/5
Poumon*	0/5
Cœur	0/4
Œsophage*	0/4
Estomac*	0/4
Intestin grêle*	0/4
Côlon*	0/6
Foie*	0/4
Glande salivaire*	0/4
Rein*	0/5
Prostate*	0/4
Col de l'utérus	0/6
Peau	0/4
Mésothélium	0/4
Rectum	0/1
Placenta	0/3
Utérus*	0/4

**Tableau 11.** Coloration du VENTANA K/L Probe Cocktail dans les tissus néoplasiques.

Pathologie	Nbre de positifs/nbre total
Astrocytome (cerveau)	0/1
Méningiome (cerveau)	0/3
Adénocarcinome (tête et cou)	0/1
Mélanome (cavité nasale)	0/1
Carcinome du nasopharynx (nasopharynx)	0/1
Carcinome épidermoïde (langue)	0/1
Adénome (glande surrénale)	0/1
Carcinome corticosurrénalien (glande surrénale)	0/1
Carcinome du côlon à cellules en bague à chaton, métastatique (ovaire)	0/1
Adénocarcinome (ovaire)	0/2
Tumeur à cellules de la granulosa (ovaire)	0/1
Adénocarcinome (pancréas)	0/1
Séminome (testicule)	0/1
Adénome (thyroïde)	0/3
Carcinome folliculaire (thyroïde)	0/1
Adénocarcinome papillaire folliculaire (thyroïde)	0/1
Carcinome canalaire invasif (sein)	0/3
Fibroadénome (sein)	0/2
Ostéosarcome (os)	0/1
Chondrosarcome (os)	0/1
Adénocarcinome (poumon)	0/1
Carcinome à petites cellules (poumon)	0/1
Carcinome épidermoïde (poumon)	0/1
Carcinome gastro-intestinal, métastatique (Poumon)	0/1
Carcinome épidermoïde (œsophage)	0/2
Adénocarcinome (estomac)	0/3
Adénome (intestin grêle)	0/1
Adénocarcinome (intestin grêle)	0/1
Adénome (côlon)	0/1
Adénocarcinome (côlon)	0/3
Adénocarcinome colique, métastatique (foie)	0/1
Carcinome hépatocellulaire (foie)	0/4
Adénome pléomorphe (glande salivaire)	0/1
Carcinome adénoïde kystique (glande salivaire)	0/1
Carcinome à cellules claires (rein)	0/2
Adénocarcinome (prostate)	0/2

Pathologie	Nbre de positifs/nbre total
Adénocarcinome (utérus)	0/2
Carcinome épidermoïde (col de l'utérus)	0/2
Carcinome épidermoïde (peau)	0/1
Lymphome anaplasique à grandes cellules (ganglion lymphatique)	0/2
Lymphome lymphoblastique T	0/1
Lymphome T, Mycosis fongoïde	0/1
Lymphome T, de Lennert	0/2
Lymphome T, associé à une entéropathie	0/5
Lymphome T, angioimmunoblastique	0/6
Lymphome T SAI	0/20
Lymphome NK/T, de type nasal	0/5
Lymphome T/NK (testicule)	0/1
Lymphome de Hodgkin	0/1
Lymphome B SAI	1/1
Lymphome folliculaire	7/7
Lymphome à cellules du manteau	4/4
Lymphome diffus à grandes cellules B	11/11
Néoplasmes des cellules plasmatiques	4/4
Lymphome de la zone marginale	3/3
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules	5/5
Carcinome urothélial (vessie)	0/2
Carcinome épidermoïde, métastatique (ganglion lymphatique)	0/1
Adénocarcinome (rectum)	0/3

**Répétabilité intracycle, précision intermédiaire interjournalière et précision intermédiaire interappareils**

La répétabilité et la précision du VENTANA K/L Probe Cocktail ont été évaluées par la coloration d'un panel de 26 cas sur plusieurs appareils BenchMark ULTRA. Le panel de cas contenait à la fois des échantillons normaux et néoplasiques et représentait une gamme de statuts de restriction et de niveaux d'expression de l'ARNm. Les lames randomisées ont été évaluées pour déterminer le statut de restriction par un anatomopathologiste mis en aveugle aux diagnostics de cas.

Pour assurer la répétabilité intracycle, des sections en double de chaque échantillon ont été colorées lors de 7 séries d'analyses indépendantes sur les appareils. La répétabilité a été calculée par OPA pour toutes les lames, en fonction du statut de restriction modale au niveau de chaque cas.

Pour la précision intermédiaire interjournalière, des sections en double de chaque échantillon ont été colorées sur un seul appareil BenchMark ULTRA pendant cinq jours non consécutifs. La précision intermédiaire a été calculée par OPA pour toutes les lames, en fonction du statut de restriction modale au niveau de chaque cas.

Pour la précision intermédiaire interappareils, des coupes en double de chaque échantillon ont été colorées sur trois appareils BenchMark ULTRA différents. La précision intermédiaire a été calculée par OPA pour toutes les lames, en fonction du statut de restriction modale au niveau de chaque cas.

**Tableau 12.** Résultats de la répétabilité et des tests de précision intermédiaire sur la plateforme BenchMark ULTRA.

Étude	n/N	OPA	IC à 95 %
Répétabilité intracycle	178/178	100 %	97.9 %-100.0 %
Précision intermédiaire interjournalière	256/256	100 %	98.5 %-100.0 %
Précision intermédiaire interappareils	156/156	100 %	97.6 %-100.0 %

#### Concordance interplateformes du BenchMark IHC/ISH

La concordance interplateformes du test VENTANA K/L Probe Cocktail a été évaluée par la coloration d'un panel de 59 cas sur les appareils BenchMark ULTRA et ULTRA PLUS. Le panel de cas contenait à la fois des échantillons normaux et néoplasiques et représentait une gamme de statuts de restriction et de niveaux d'expression de l'ARNm. Les lames randomisées ont été évaluées pour déterminer le statut de restriction par un anatomopathologiste mis en aveugle aux diagnostics de cas.

**Tableau 13.** Résultats de concordance interplateformes pour les BenchMark ULTRA et ULTRA PLUS.

Étude	n/N	OPA	IC à 95 %
Concordance interplateformes	59/59	100 %	93.9 %-100.0 %

#### Précision du lecteur

La précision intralecteur et interlecteurs du VENTANA K/L Probe Cocktail a été évaluée en comparant les évaluations du statut de restriction de trois anatomopathologistes pour un panel de 60 lames colorées. Le panel de cas contenait à la fois des échantillons normaux et néoplasiques et représentait une gamme de statuts de restriction et de niveaux d'expression de l'ARNm. Pour cette étude, les lames randomisées ont été évaluées pour déterminer le statut de restriction par trois anatomopathologistes mis en aveugle aux diagnostics de cas. Après un délai de deux semaines, les lames colorées ont été randomisées à nouveau et réévaluées pour le statut de restriction par les mêmes trois anatomopathologistes.

Pour la précision intralecteur, les évaluations de la première série ont été comparées aux évaluations de la deuxième série pour les lectures de chaque anatomopathologiste. La précision intralecteur a été calculée par OPA pour les données de concordance regroupées pour les trois anatomopathologistes.

Pour la précision interlecteurs, les évaluations de chaque anatomopathologiste ont été comparées aux évaluations des deux autres lecteurs. La précision interlecteurs a été calculée par OPA pour toutes les évaluations des trois anatomopathologistes, en fonction du statut de restriction modale au niveau du cas.

**Tableau 14.** Résultats des tests de précision des lecteurs.

Étude	n/N	OPA, en %	IC à 95 %
Précision intralecteur	180/180	100 %	97.9 %-100.0 %
Précision interlecteurs	352/360	97.8 %	94.4 %-100.0 %

#### Précision inter-lots

La précision inter-lots du VENTANA K/L Probe Cocktail a été évaluée en colorant un panel de 26 cas avec trois lots de production du cocktail de sondes. Le panel de cas contenait à la fois des échantillons normaux et néoplasiques et représentait une gamme de statuts de restriction et de niveaux d'expression de l'ARNm. Les lames randomisées ont été évaluées pour déterminer le statut de restriction par un anatomopathologiste mis en aveugle aux diagnostics de cas.

La précision inter-lots a été calculée par OPA pour toutes les lames, en fonction du statut de restriction modale au niveau de chaque cas.

**Tableau 15.** Résultats des tests de précision des inter-lots.

Étude	n/N	OPA, en %	IC à 95 %
Précision inter-lots	78/78	100 %	95.3 %-100.0 %

#### Reproductibilité inter-laboratoires

Une étude de reproductibilité inter-laboratoires a été menée pour évaluer la reproductibilité du test VENTANA K/L Probe Cocktail pour déterminer le statut de restriction. Pour cette étude, trois laboratoires externes ont chacun coloré un panel de 28 cas pendant cinq jours non consécutifs sur une période de 21 jours sur un BenchMark ULTRA. Le panel de cas contenait à la fois des échantillons normaux et néoplasiques (huit cas avec restriction kappa, huit cas avec restriction lambda et 12 cas sans restriction) et représentait une gamme de statuts de restriction et de niveaux d'expression de l'ARNm.

Les lames randomisées ont été évaluées indépendamment pour le statut de restriction par deux anatomopathologistes par site (six au total) mis en aveugle des diagnostics de cas. Les lames colorées par le VENTANA K/L Probe Cocktail ont été présentées pour interprétation avec les lames colorées H&E et ISH Negative Control appariées aux cas.

La reproductibilité a été évaluée en pourcentage de concordance entre les évaluations individuelles de restriction pour chaque cas et le statut modal de restriction pour ce cas pour chaque catégorie de restriction (restriction kappa, restriction lambda ou sans restriction) et en taux de concordance globale pour tous les cas (Tableau 16).

En outre, le taux moyen de concordance par paire pour chaque statut de restriction intersites, interlecteurs et interjournalière a été indiqué (Tableau 17).

**Tableau 16.** Résultats de la concordance entre les évaluations individuelles et l'état modal de restriction des cas (KRPA = pourcentage de concordance kappa restreint, LRPA = pourcentage de concordance lambda restreint, NRPA = pourcentage de concordance non restreint)

Catégorie de restriction	Taux de concordance, en % (n/N)	IC à 95 %
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 %

**Tableau 17.** Résultats de concordance globale intersites, interlecteurs et interjournalière par paires pour le statut de restriction.

Facteur par paire	Catégorie de restriction	Taux de concordance	IC à 95 %
Intersites	Kappa restreint	95.6 %	89.3 %-98.1 %
	Lambda restreint	98.8 %	96.2 %-100.0 %
	Non restreint	96.6 %	94.2 %-98.4 %
	OPA	96.9 %	95.2 %-98.6 %
Interlecteurs	Kappa restreint	95.5 %	89.2 %-98.1 %
	Lambda restreint	98.8 %	96.2 %-100.0 %
	Non restreint	96.6 %	94.2 %-98.4 %
	OPA	96.9 %	95.1 %-98.6 %
Interjours	Kappa restreint	95.5 %	89.2 %-98.1 %
	Lambda restreint	98.8 %	96.2 %-100.0 %
	Non restreint	96.6 %	94.2 %-98.4 %
	OPA	96.9 %	95.1 %-98.6 %

**RESOLUTION DES PROBLEMES**
**Tableau 18.** Résolution des problèmes.

Problème	Solution
Absence/faiblesse ou caractère inapproprié du bruit de fond dans le tissu de contrôle de l'amygdale préqualifié sur lame	<ol style="list-style-type: none"> <li>Vérifier que la lame porte la bonne étiquette code-barres et que la sonde correcte a été sélectionnée dans le protocole. Si le protocole utilise un « prétraitement court », il convient de s'assurer que l'amygdale a été qualifiée avec un protocole utilisant la même condition.</li> <li>S'assurer que la section a été coupée à 4 µm et qu'un milieu de montage compatible a été utilisé.</li> <li>Vérifier que les distributeurs de réactif ne sont pas obstrués ou vides. Tester le fonctionnement du distributeur en plaçant le distributeur au-dessus d'un récipient à déchets et en appuyant fermement sur le haut du cylindre, en veillant à faire sortir une seule goutte. Si le distributeur est obstrué ou ne distribue pas correctement, contactez votre représentant du service client et n'utilisez pas le distributeur.</li> <li>Si les contrôles sur d'autres lames colorées par le VENTANA K/L Probe Cocktail sont exécutés en même temps et colorés de manière appropriée, une défaillance inconnue spécifique à la lame peut s'être produite. Préparer une nouvelle lame et recolorer.</li> <li>Contactez votre représentant local pour obtenir de l'aide si d'autres lames colorées par le VENTANA K/L Probe Cocktail analysées en même temps ont également produit une coloration inadéquate et qu'aucune source évidente d'échec ne peut être identifiée (par exemple, les propriétés de coloration du bloc d'amygdale qualifié ont changé lors de la coupe du bloc).</li> </ol>
Coloration absente/faible dans l'échantillon du patient avec une coloration appropriée dans le contrôle préqualifié de l'amygdale sur lame	<ol style="list-style-type: none"> <li>S'assurer que la section a été coupée à 4 µm et que des méthodes de fixation et/ou de décalcification compatibles ont été utilisées pour traiter l'échantillon. Des processus de décalcification inappropriés peuvent détruire l'ARN cible.</li> <li>Si la lame a été colorée à l'aide d'un protocole avec la sélection « Prétraitement court », une nouvelle coloration avec un prétraitement normal peut produire un signal plus sombre.</li> <li>Colorer une lame de l'échantillon du patient avec la sonde VENTANA U6 BF pour évaluer l'intégrité de l'ARNm. Si une perte d'ARNm est observée, un nouvel échantillon du patient peut être nécessaire.</li> <li>Si l'intégrité de l'ARNm ne semble pas affectée, l'expression de l'ARNm Kappa et/ou Lambda peut être absente ou inférieure au seuil de détection du test.</li> </ol>

Problème	Solution
Bruit de fond inapproprié dans l'échantillon du patient avec une coloration appropriée dans le contrôle préqualifié de l'amygdale sur lame	<ol style="list-style-type: none"> <li>S'assurer que la section a été coupée à 4 µm et que des méthodes de fixation et/ou de décalcification compatibles ont été utilisées pour traiter l'échantillon.</li> <li>Si la lame a été colorée en utilisant le protocole recommandé, une nouvelle coloration avec le « prétraitement court » sélectionné peut réduire le signal de fond.</li> <li>Colorer une lame de l'échantillon patient avec l'ISH Negative Control afin d'évaluer le fond associé au kit de détection. Soustraire le bruit de fond de détection de la lame colorée par le VENTANA K/L Probe Cocktail pour interpréter le statut de restriction.</li> <li>Si le bruit de fond interfère toujours avec la capacité à déterminer le statut de restriction, un nouvel échantillon peut être requis.</li> </ol>
Le signal IGLL5 interfère avec l'évaluation du signal Kappa/Lambda.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Si la lame a été colorée en utilisant le protocole recommandé, une nouvelle coloration avec le « prétraitement court » sélectionné peut réduire le signal IGLL5.</li> <li>Si le signal IGLL5 interfère toujours avec la capacité d'interpréter le signal kappa/lambda, il peut être nécessaire d'effectuer un test réflexe à base de protéines pour évaluer le statut de restriction.</li> </ol>
Les tissus se détachent des lames.	Veiller à utiliser des lames Superfrost™ Plus.

**REFERENCES**

- 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.

**REMARQUE** : Un point est toujours utilisé dans ce document comme séparateur décimal et indique la séparation entre la partie entière et la partie décimale d'un nombre. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Le résumé des résultats sur la sécurité et les performances est disponible ici :  
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

### Symboles

Ventana utilise les symboles et les signes suivants en plus de ceux indiqués dans la norme ISO 15223-1 (pour les États-Unis, voir [elabdoc.roche.com/symbols](http://elabdoc.roche.com/symbols) pour de plus amples informations) :



Le Global Trade Item Number ou code article international



Identifiant unique des dispositifs médicaux



Indique l'entité important le dispositif médical dans l'Union européenne

### PROPRIETE INTELLECTUELLE

VENTANA, BENCHMARK, HYBREADY, ULTRAVIEW et le logo VENTANA sont des marques commerciales de Roche. Tous les autres noms de produits et marques commerciales appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

### COORDONNEES



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

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

