



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-007617-23-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-007617-23-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo/s Producto/s Médico/s para diagnóstico in vitro, Nombre descriptivo: INFORM Kappa Probe y INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico in vitro que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización .

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99 y normas complementarias.

Que el Instituto Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro, Nombre descriptivo: INFORM Kappa Probe y INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe, de acuerdo con lo solicitado por Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2024-43626268-APN-DVPCYAR#ANMAT .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 740-867 ", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: INFORM Kappa Probe y INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe.

Marca comercial: VENTANA.

Modelos:

- 1) (N° de catálogo Roche: 05278678001, N° de catálogo Ventana: 800-2843) INFORM Kappa Probe.
- 2) (N° de catálogo Roche: 05278686001, N° de catálogo Ventana: 800-2844) INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe.

Indicación/es de uso:

- 1) La sonda INFORM Kappa Probe está destinada a su uso en laboratorio para la detección cualitativa con hibridación in situ de ARNm de cadena ligera Kappa mediante microscopía óptica en secciones de tejido fijado con formol y embebido en parafina teñido con un instrumento BenchMark IHC/ISH.

La interpretación de este producto debe correr a cargo de un anatomopatólogo cualificado junto con un examen

histológico, la información clínica pertinente y los controles adecuados.

2) INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe está destinada a su uso en laboratorio para la detección cualitativa con hibridación in situ del ARNm de cadena ligera Lambda mediante microscopía óptica en secciones de tejido fijado con formol y embebido en parafina teñido con un instrumento BenchMark IHC/ISH.

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

Forma de presentación: 1) y 2) Envases por 50 determinaciones, conteniendo: un dispensador x 5 ml de anticuerpo.

Período de vida útil y condición de conservación: 1) y 2) 24 (VEINTICUATRO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2-8 °C.

Nombre del fabricante:

Ventana Medical Systems, Inc. para Roche Diagnostics GmbH.

Lugar de elaboración:

Ventana Medical Systems, Inc. (Tucson) 1910 E. Innovation Park Drive Tucson, AZ 85755, (Estados Unidos) para Roche Diagnostics GmbH. Sandhofer Str. 116, 68305, Mannheim, (Alemania).

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

N° 1-0047-3110-007617-23-7

N° Identificadorio Trámite: 54419


AM

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.10 16:44:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires




Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 16:44:29 -03:00





PROYECTO DE ROTULO


1) INFORM Kappa Probe (N° de catálogo: 05278678001)



INFORM Kappa Probe
5 mL (~550 ng/mL)


REF (92) 800-2843
LOT (10) A99999
GTIN (01) 04015630972012


 2099-11-15  50
 2091-12-25
(240) 05278678001 -Roche #


 **UDI**  8°C
2°C   0123
Rx Only






800-2843A99999 0001


INFORM Kappa Probe
5 mL (~550 ng/mL)



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim, Germany






REF (92) 800-2843  2099-11-15
UDI **LOT** (10) A99999
GTIN (01) 04015630972012





  **IVD**  50  8°C
2°C


2) INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe (N° de catálogo: 05278686001)


**INFORM Cytoplasmic
Lambda mRNA Probe**
5 mL (~550 ng/mL)

REF (92) 800-2844
LOT (10) A99999
GTIN (01) 04015630971978

 2099-11-15  50
 2091-12-25
(240) 05278686001 -Roche #

 **UDI**  8°C
2°C   0123
Rx Only


800-2844A99999 0001


**INFORM Cytoplasmic Lambda
mRNA Probe**
5 mL (~550 ng/mL)


Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim, Germany



REF (92) 800-2844  2099-11-15
UDI **LOT** (10) A99999
GTIN (01) 04015630971978

  **IVD**  50  8°C
2°C

DT.: Farm. R. Mele Mazza.
Productos Roche S.A.Q. e I.
(División Diagnóstica).
Otto Krause 4211 (CP1667)
Bs As, Arg. Producto autorizado
por ANMAT PM-740-867
Uso profesional exclusivo

Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
División Diagnóstica
DT & APODERADA LEGAL

INFORM Kappa Probe

REF 800-2843

05278678001

IVD Σ 50

USO PREVISTO

La sonda INFORM Kappa Probe está destinada a su uso en laboratorio para la detección cualitativa con hibridación in situ de ARNm de cadena ligera Kappa mediante microscopía óptica en secciones de tejido fijado con formol y embebido en parafina teñido con un instrumento BenchMark IHC/ISH.

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

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

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

INFORM Kappa Probe contiene una combinación de sondas de oligonucleótidos marcadas con fluoresceína dirigidas contra el ARN mensajero (ARNm) de cadena ligera Kappa. Las proteínas de cadena ligera Kappa son cadenas de polipéptidos que, junto con las cadenas pesadas, conforman las moléculas de inmunoglobulina.^{1,2,3} Existen dos tipos de cadenas ligeras en las inmunoglobulinas: las cadenas ligeras Kappa y las cadenas ligeras Lambda.^{2,3} La producción de cadenas ligeras de las células linfáticas está restringida genéticamente, de forma que las moléculas de inmunoglobulina que produce una célula independiente puedan contener únicamente un tipo de cadena ligera, o Kappa o Lambda, pero nunca ambas.^{2,3} Las neoplasias de plasmocitos suelen presentar una restricción de cadenas ligeras, en la que la proporción habitual de plasmocitos que presentan expresión de cadenas ligeras Kappa y Lambda no está equilibrada.³⁻⁶ La detección de la restricción clonal del ARNm de cadena ligera basada en la proporción entre Kappa y Lambda suele servir para diferenciar las proliferaciones monoclonales, que a menudo resultan malignas, de las proliferaciones policlonales que surgen durante las respuestas inmunitarias normales o reactivas.³⁻⁶

INFORM Kappa Probe sirve para detectar la expresión de ARNm de cadena ligera Kappa en la población de plasmocitos mediante hibridación in situ (ISH). El establecimiento del estado de la proporción de la expresión de ARNm de cadenas ligeras Kappa y Lambda en esta población celular puede servir de ayuda en la diferenciación entre un proceso reactivo y una neoplasia de plasmocitos. Se puede utilizar junto con un panel de estudios de inmunohistoquímica (IHC).

PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO

INFORM Kappa Probe se ha formulado para su uso con VENTANA ISH λ VIEW Blue Detection Kit y sus reactivos auxiliares en un instrumento BenchMark IHC/ISH.

Durante el proceso de tinción Blue ISH, la sonda marcada con fluoresceína se hibrida con secuencias diana específicas de ARN de los tejidos. Tras este paso, se añade el anticuerpo de ratón anti-fluoresceína, que se une al hapteno de la sonda. A continuación, se añade un anticuerpo secundario biotinilado de cabra anti-ratón, que se une al anticuerpo anti-fluoresceína. Tras este paso, se añade el conjugado con enzima Streptavidin-AP (fosfatasa alcalina), que se une a la biotina que se encuentra presente en el anticuerpo secundario. La sonda marcada con fluoresceína se puede visualizar en ese momento con 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato (BCIP) y el cromógeno nitroazul de tetrazolio (NBT), que genera un precipitado de color azul y se puede detectar mediante microscopía óptica.

El protocolo de tinción está formado por diversos pasos en los que los reactivos se incuban durante periodos predeterminados y a temperaturas específicas. Al final de cada paso de incubación, el instrumento BenchMark IHC/ISH lava las secciones para eliminar el material que no se ha ligado y aplica un cubreobjetos líquido que minimiza la evaporación de los reactivos acuosos del portaobjetos. Los resultados se interpretan mediante microscopía óptica y contribuyen al diagnóstico diferencial de los procesos patofisiológicos, que pueden estar asociados con la tinción positiva de la sonda o no.

La reacción Blue ISH se ilustra en la Figura 1.

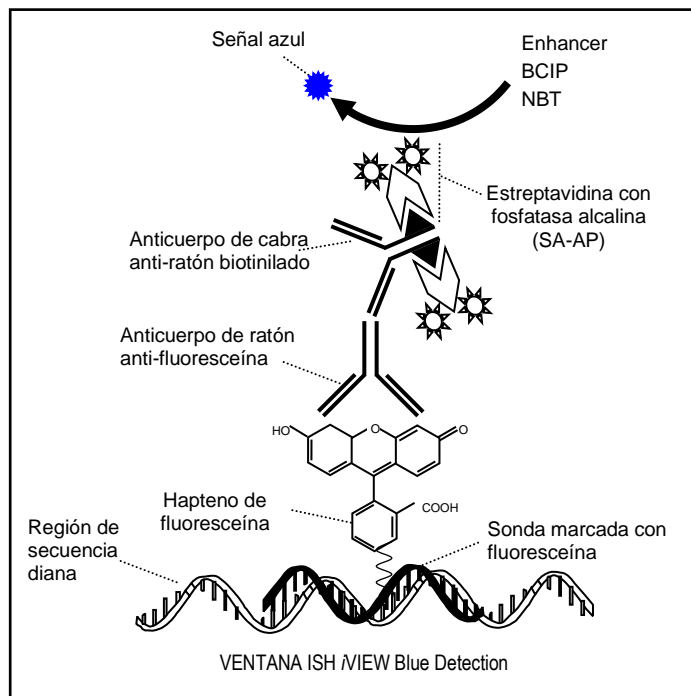


Figura 1. Reacción Blue ISH.

MATERIAL SUMINISTRADO

INFORM Kappa Probe contiene reactivo suficiente para 50 pruebas.

Un dispensador de 5 mL de INFORM Kappa Probe contiene aproximadamente 550 ng/mL de la sonda marcada con fluoresceína, formulada en un tampón de hibridación con formamida.

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

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

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

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

No se suministran los reactivos y materiales siguientes en el kit de sonda, pero pueden ser necesarios para la tinción:

1. RNA Positive Control Probe (n.º cat. 800-2846 / 05278708001)
2. Negative Control Probe (n.º cat. 800-2847 / 05278716001)
3. Kappa Positive Specimen Slides (n.º cat. 801-2843 / 05278961001)
4. VENTANA ISH λ VIEW Blue Detection Kit (n.º cat. 800-092 / 05278511001)
5. Reaction Buffer Concentrate (10X) (n.º cat. 950-300 / 05353955001)
6. 10X SSC (n.º cat. 950-110 / 05353947001)
7. EZ Prep Concentrate (10X) (n.º cat. 950-102 / 05279771001)
8. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC2) (n.º cat. 950-223 / 05424542001)
9. LCS (Predilute) (n.º cat. 650-010 / 05264839001)
10. ULTRA LCS (Predilute) (n.º cat. 650-210 / 05424534001)
11. ISH Protease 3 (n.º cat. 780-4149 / 05273331001)
12. Red Counterstain II (n.º cat. 780-2218 / 05272017001)
13. Portaobjetos para microscopio con carga positiva
14. Equipo de laboratorio de uso general
15. Instrumento BenchMark IHC/ISH

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Tras la recepción y cuando no se utilice, consérvase entre 2 y 8 °C. No lo congele.

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

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

PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Los tejidos fijados con formol y embebidos en parafina (FFPE) que se procesan de forma habitual resultan adecuados para su uso con esta sonda cuando se utilizan con un instrumento BenchMark IHC/ISH. El fijador de tejido recomendado es formol tamponado neutro al 10 %.⁷ Las secciones de tejido se deben cortar con un grosor aproximado de 4 µm y colocarse en portaobjetos cargados positivamente. Los portaobjetos deben teñirse inmediatamente, ya que la calidad de las dianas de ácido nucleico de los cortes de tejido puede disminuir con el tiempo.

Se recomienda que los controles positivos y negativos se ejecuten simultáneamente con muestras desconocidas.

En las secciones cuyo grosor supere los 4 µm puede ser necesario un tratamiento de proteasa más fuerte que el que se recomienda en las condiciones y puede presentar un burbujeo mayor en el núcleo que las secciones con menos grosor debido al exceso de parafina en el tejido. El burbujeo se observa en forma de burbujas pequeñas o grandes o vacuolas en el núcleo. En general, este artefacto no interfiere con la enumeración de señales. No obstante, existen casos de burbujeo en el núcleo más graves que pueden distorsionar el núcleo o las señales de forma que no sea posible llevar a cabo la enumeración. Es necesario llevar a cabo un desparafinado de estas muestras con baños de xileno y alcohol antes de repetir la tinción con el instrumento o es posible que el usuario deba seleccionar la opción de desparafinado ampliada en el procedimiento de tinción (consulte la sección Resolución de problemas).


ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico in vitro (IVD).
- Solo para uso profesional.
- PRECAUCIÓN:** En Estados Unidos, las normas nacionales restringen la venta de este dispositivo a médicos autorizados o por orden de estos. (Rx Only)
- No utilizar por encima del número especificado de ensayos.
- Advertencia: el producto contiene formamida.** La formamida es una sustancia química tóxica cuando se inhala y moderadamente tóxica cuando se ingiere. Tiene la capacidad de irritar la piel, los ojos y las membranas mucosas y se absorbe a través de la piel. Puede ocasionar daños en el feto. Adopte las precauciones oportunas cuando manipule los reactivos. Utilice guantes y póngase el equipo de protección personal cuando vaya a manipular material tóxico y sustancias posiblemente carcinógenas.
- Los materiales de origen animal o humano deben manipularse como materiales potencialmente biopeligrosos y eliminarse con las precauciones adecuadas. En caso de exposición, deberán seguirse las directivas sanitarias de las autoridades responsables.^{8,9}
- Evite el contacto de reactivos con los ojos, la piel y las membranas mucosas. Si los reactivos entran en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante. Evite la inhalación de los reactivos.
- Asegúrese de que el recipiente de residuos está vacío antes de comenzar una sesión con el instrumento. Si no toma estas precauciones, el recipiente de residuos puede llegar a rebosar y el usuario corre el riesgo de resbalar y caerse.
- Evite la contaminación microbiana de los reactivos, dado que podría producir a resultados incorrectos.
- Para obtener más información sobre el uso de este dispositivo, consulte el Manual del usuario del instrumento BenchMark IHC/ISH y las instrucciones de uso de todos los componentes necesarios que puede encontrar en dialog. Roche.com.
- Consulte a las autoridades locales o nacionales para conocer el método de eliminación recomendado.
- El etiquetado de seguridad de los productos sigue principalmente las directrices del SGA de la UE. Está disponible bajo petición la hoja de datos de seguridad para los usuarios profesionales.

- Para comunicar la sospecha de incidentes graves relacionados con este dispositivo, póngase en contacto con su representante local de servicio Roche y con las autoridades competentes del Estado o País Miembro de residencia del usuario.

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

Tabla 1. Información sobre riesgos.

Riesgo	Código	Declaración
	H351	Se sospecha que puede causar cáncer.
	H360D	Puede ocasionar daños en el feto.
	H373	Puede provocar daños en determinados órganos debido a la exposición prolongada o recurrente.
	P201	Antes de utilizarlo, obtenga cualquier tipo de instrucción especial
	P202	No lo manipule hasta haber leído atentamente las precauciones de seguridad y haberlas entendido por completo.
	P260	Evite respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
	P280	Lleve guantes y prendas de protección, así como protección auditiva y para el rostro.
	P308 + P313	Si se sufre una exposición importante: Consultar a un médico.
	P501	Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Este producto contiene CAS n.º 75-12-7, formamida.

PROCEDIMIENTO DE TINCIÓN

Las sondas VENTANA se han desarrollado para su uso en el instrumento BenchMark IHC/ISH junto con los kits de detección de VENTANA y sus accesorios.

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

Para obtener más información sobre el uso correcto de este dispositivo, consulte la hoja de datos del dispensador en línea asociado con P/N 800-2843.

Tabla 2. Utilice los siguientes procedimientos de tinción con INFORM Kappa Probe en instrumentos BenchMark IHC/ISH.

Plataforma del instrumento	Procedimiento de tinción
BenchMark XT	XT INFORM Probes /VIEW Blue v4
BenchMark ULTRA y BenchMark ULTRA PLUS	U INFORM /VIEW Blue ISH

Tabla 3. Condiciones de tinción recomendadas con INFORM Kappa Probe en instrumentos BenchMark IHC/ISH.

Condición de tinción	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^a
Desparafinado	Seleccionado	Seleccionado
Acondicionamiento celular opcional	CC, Estándar	ULTRA CC2, Suave
ISH Protease 3	16 minutos	12 minutos

Condición de tinción	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^a
Sonda	INFORM Kappa Probe	INFORM Kappa Probe
Contratinción	Red Counterstain II, 4 minutos	Red Counterstain II, 4 minutos

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

Debido a variaciones en la fijación y el procesamiento del tejido, así como a las condiciones generales de los instrumentos y del entorno del laboratorio, puede que sea necesario aumentar o disminuir el tiempo de tratamiento de la proteasa o de acondicionamiento celular en función de las muestras particulares, del tipo de detección y de las preferencias del lector.

PROCEDIMIENTO DE CONTROL DE CALIDAD

Muestra de control positivo

Puede usarse un control positivo de muestra específica del laboratorio en cada sesión de tinción que se lleve a cabo. Las muestras de control deben ser muestras procedentes de citología, biopsia, cirugía o autopsia recientes que se hayan preparado de la misma forma que las del paciente. Estos controles son útiles a la hora de hacer un seguimiento de todos los pasos que conlleva el proceso, desde la preparación de muestras hasta la tinción. Si la muestra de control se prepara de forma diferente a las muestras de la prueba, proporcionará un control de los reactivos, del instrumento y de los procedimientos, pero no de la fijación ni del procesamiento de las muestras. Los resultados con las muestras de la prueba se deben analizar en la misma sesión.

Muestra de control negativo

Es necesario incluir una muestra de control negativo en cada sesión de tinción que se lleve a cabo. Su objetivo es llevar a cabo un seguimiento de la reactividad cruzada imprevista del anticuerpo y la sonda con los componentes celulares. La misma muestra que se utiliza como muestra de control positivo puede servir como muestra de control negativo. La variedad de los diferentes tipos de células presentes en la mayor parte de las muestras suele ofrecer puntos de control negativo internos, pero es necesaria su comprobación por parte del usuario. Aquellos componentes que no provocan tinción deberían presentar ausencia de tinción específica y ofrecer una indicación sobre la tinción de fondo. Si se presenta una tinción inaceptable en los puntos de la muestra de control negativo, deberán considerarse no válidos los resultados en la muestra del paciente.

Control de reactivo positivo

El control de reactivo positivo debería analizarse durante la verificación del ensayo y la resolución de problemas, dado que la accesibilidad al ADN y al ARN puede variar en función del método de fijación y del tratamiento previo de la muestra.

Control de reactivo negativo

El control de reactivo negativo debería remplazarse por la sonda de ISH con cada muestra teñida para contribuir a la interpretación del resultado de cada uno de los pacientes. Todo ello indica la tinción de fondo no específica en cada portaobjetos. En lugar de con la sonda de ISH, tiña el portaobjetos con Negative Control Probe. El periodo de incubación de los controles debe corresponderse con el de la sonda.

El control negativo es particularmente importante si se descubre que la forma intestinal de la fosfatasa alcalina se puede encontrar en células que no sean las del borde en cepillo de las células epiteliales intestinales. Además, las enzimas con capacidad de reducir el nitrozol de tetrazolol se pueden conservar durante la fijación.

Discrepancias no explicadas

Las discrepancias no explicadas en los controles deberían comunicarse al representante local de asistencia técnica de Roche de forma inmediata. Si los resultados de los controles de calidad no cumplen las especificaciones, los resultados del paciente no serán válidos. Consulte la sección Resolución de problemas de este documento. Identifique el problema y corrija; a continuación, repita las muestras del paciente.

Verificación del ensayo

Antes de comenzar a utilizar un reactivo en un procedimiento diagnóstico, se debe comprobar su rendimiento mediante pruebas en una serie de muestras que contengan características de rendimiento en ISH conocidas (consulte la sección Procedimientos de control de calidad mencionada anteriormente y las recomendaciones sobre control de

calidad de College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist,¹⁰ y NCCLS Approved Guideline¹¹). Estos procedimientos de control de calidad se deberían repetir con cada lote de reactivo nuevo o siempre que se cambien los parámetros del ensayo.

Interpretación de las tinciones y resultados previstos

El procedimiento de tinción de portaobjetos del instrumento BenchMark IHC/ISH provoca el precipitado de un producto de reacción de color azul en los sitios diana de ARN Kappa que localiza la sonda marcada.

Un anatomopatólogo cualificado con experiencia en la interpretación de muestras anatomopatológicas y en procedimientos de ISH debe evaluar los controles antes de interpretar los resultados.

Nota: No se recomienda el uso de objetivos 100x.

Controles

Debe examinarse el control positivo con tinción en primer lugar para comprobar que todos los reactivos han funcionado correctamente. La existencia de un producto de reacción con el color azul en las células diana indica una reactividad positiva.

El control negativo se debe estudiar después del control positivo para comprobar la especificidad de la reacción. No debería presentarse tinción específica en el control negativo. Si se detecta la tinción, es posible que indique una reactividad cruzada no específica con las células o los componentes celulares. Se deben utilizar células intactas para la interpretación de los resultados de tinción, ya que la tinción de las células necróticas o degeneradas suele ser no específica.

Si el control de tejido positivo o el negativo no muestran una tinción adecuada, los resultados de las muestras de la prueba se deben considerar no válidos.

Muestras del paciente

Las muestras del paciente se deben examinar en último lugar. La intensidad de la tinción positiva deberá evaluarse en contexto junto con la tinción de fondo del control de reactivo negativo. Un resultado negativo significa que no se ha detectado la secuencia de ARN concreta, no necesariamente que esta no esté presente en las células que se han usado para el ensayo. Siempre que se vaya a interpretar un resultado de ISH debería examinarse también la morfología de cada muestra de tejido mediante una sección con tinción de hematoxilina y eosina. La interpretación de las conclusiones morfológicas del paciente y los datos clínicos pertinentes deben dejarse en manos de un anatomopatólogo cualificado.

LIMITACIONES

Limitaciones generales

1. La ISH es una metodología que comprende varios pasos y requiere una formación especializada en cuanto a la correcta elección de los reactivos, el procesamiento y la preparación de muestras, la preparación de los portaobjetos de ISH y la interpretación de los resultados.
2. La tinción del tejido depende del manejo y el procesamiento del tejido antes de llevar a cabo la tinción. Una fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento y seccionado incorrectos o la contaminación con otros tejidos o líquidos puede provocar la aparición de artefactos, el enmascaramiento de anticuerpos o resultados falsos negativos. La existencia de resultados incoherentes puede ser consecuencia de la introducción de variaciones en los métodos de fijación e inclusión o puede derivarse de las irregularidades características del tejido.
3. Una contratinción excesiva o incompleta puede poner en riesgo la interpretación correcta de los resultados.
4. La interpretación clínica de cualquier tinción se debe evaluar en función del contexto de la historia clínica, la morfología y otros criterios histopatológicos. Es responsabilidad del anatomopatólogo cualificado estar familiarizado con los reactivos y los métodos que se utilizan para preparar la tinción. La tinción se debe llevar a cabo en un laboratorio certificado y con licencia y bajo la supervisión de un anatomopatólogo, que será el responsable de revisar los portaobjetos con tinción y de garantizar la idoneidad de los controles.
5. VENTANA proporciona reactivos con una dilución óptima para su uso siempre que se respeten las instrucciones que se suministran. Cualquier diferencia en la forma de llevar a cabo los procedimientos de prueba recomendados pueden invalidar los resultados previstos. Los usuarios deberán responsabilizarse de la interpretación de los resultados del paciente siempre que no se respeten los procedimientos recomendados para la prueba.

- Debido a variaciones en el procesamiento de la muestra, puede que sea necesario aumentar o disminuir el tiempo de tratamiento previo con proteasa de la ISH. El usuario deberá validar cualquier cambio que se realice al respecto. Los usuarios que no sigan los procedimientos de prueba recomendados deberán hacerse responsables de la interpretación de los resultados del paciente teniendo en cuenta las circunstancias.
- Los reactivos pueden mostrar reacciones imprevistas en tejidos que no se hayan probado previamente. No es posible descartar totalmente la posibilidad de observar reacciones no previstas incluso en los grupos de tejidos probados, dada la variabilidad biológica de los tejidos. Póngase en contacto con el representante local de asistencia técnica de Roche y documente las reacciones imprevistas.

LIMITACIONES ESPECÍFICAS

- Este producto no es fiable a la hora de detectar el ARNm de cadena ligera Kappa en linfocitos B ni en neoplasias de linfocitos B.
- Una descalcificación excesiva de las muestras óseas o de médula ósea puede dar lugar a la degradación del ARNm. Por tanto, en caso de obtener un resultado negativo, es importante verificar la integridad del ARNm con una sonda de control positivo, como RNA Positive Control Probe.
- Es posible observar tinción nuclear y/o citoplasmática en células epiteliales de tejido gastrointestinal cuando se trabaja con sondas marcadas con fluoresceína y VENTANA ISH /VIEW Blue Detection Kit. Es necesario el uso de Negative Control Probe para detectar esta tinción.
- Es posible que no estén todos los ensayos registrados en cada instrumento. Póngase en contacto con el representante local de servicio Roche para obtener más información.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

RENDIMIENTO DE ANÁLISIS

Se evaluó el rendimiento de INFORM Kappa Probe mediante estudios de sensibilidad, especificidad y precisión. Todas las tinciones se llevaron a cabo mediante el protocolo INFORM Kappa Probe, tal y como se muestra en la Tabla 3, en instrumentos BenchMark IHC/ISH, a menos que se especifique lo contrario.

Sensibilidad y especificidad

Tabla 4. La sensibilidad/especificidad de INFORM Kappa Probe se determinó analizando tejidos normales FFPE.

Tejido	N.º de casos positivos/total	Tejido	N.º de casos positivos/total
Cerebro ^a	0/3	Estómago ^a	0/3
Cerebelo	0/3	Intestino delgado ^a	0/3
Glándula suprarrenal ^a	0/3	Colon ^a	0/3
Ovario	0/3	Apéndice ^a	0/3
Páncreas	0/3	Hígado ^a	0/3
Ganglio linfático ^a	7/7	Glándula salival ^a	0/3
Glándula paratiroidea ^a	0/3	Faringe ^a	0/3
Glándula pituitaria ^a	0/3	Riñón	0/3
Testículos	0/3	Próstata ^a	0/3
Tiroides	0/3	Vejiga ^a	0/3
Mama ^a	0/3	Endometrio ^a	0/3
Bazo ^a	3/3	Cuello del útero ^a	0/3
Amígdala ^a	78/78	Músculo esquelético	0/3
Timo ^a	0/3	Piel ^a	0/3

Tejido	N.º de casos positivos/total	Tejido	N.º de casos positivos/total
Médula ósea	2/7	Nervio	0/3
Pulmón	0/3	Mesotelio	0/3
Corazón	0/3	Tejido blando ^a	0/3
Esófago ^a	0/3		

^a Tinción de plasmocitos con infiltración.

Tabla 5. La sensibilidad/especificidad de INFORM Kappa Probe se determinó analizando una variedad de tejidos neoplásicos FFPE.

Patología	N.º de casos positivos/total
Glioblastoma (cerebro)	0/1
Meningioma (cerebro)	0/1
Ependimoma (cerebelo)	0/1
Oligodendroglioma (cerebelo)	0/1
Adenocarcinoma (cabeza y cuello)	0/1
Carcinoma de células escamosas (cabeza y cuello)	0/1
Adenoma (glándula suprarrenal)	0/1
Feocromocitoma (glándula suprarrenal)	0/1
Tumor de células de la granulosa (ovario)	0/1
Carcinoma seroso (ovario)	0/1
Teratoma (ovario)	0/1
Neoplasia neuroendocrina (páncreas)	0/1
Adenocarcinoma ductal (páncreas)	0/1
Carcinoma embrionario (testículos)	0/1
Seminoma (testículos)	0/1
Carcinoma folicular (tiroides)	0/1
Carcinoma papilar (tiroides)	0/1
Carcinoma ductal in situ (DCIS) (mama)	0/1
Carcinoma ductal invasivo (mama)	0/1
Carcinoma lobulillar invasivo (mama)	0/1
Sarcoma de Ewing (médula ósea)	0/1
Adenocarcinoma (pulmón)	0/1
Carcinoma de células escamosas (pulmón)	0/1
Carcinoma de células pequeñas (pulmón)	0/1
Mixoma (corazón)	0/1
Adenocarcinoma (esófago)	0/1
Carcinoma de células escamosas (esófago)	0/1
Adenocarcinoma (estómago)	0/1

Patología	N.º de casos positivos/total
Tumor estromal gastrointestinal (GIST) (estómago)	0/1
Adenocarcinoma (intestino delgado)	0/1
Tumor estromal gastrointestinal (GIST) (intestino delgado)	0/1
Adenocarcinoma (colon)	0/1
Carcinoma adenoescamoso (colon)	0/1
Tumor carcinoide (apéndice)	0/1
Colangiocarcinoma (hígado)	0/1
Carcinoma hepatocelular (HCC) (hígado)	0/1
Adenoma pleomórfico (glándula salival)	0/1
Adenoma renal papilar (riñón)	0/1
Carcinoma de células renales (riñón)	0/1
Adenocarcinoma (próstata)	0/2
Carcinoma de células claras (útero)	0/1
Carcinoma endometriode (útero)	0/1
Leiomioma (útero)	0/1
Leiomiocarcinoma (útero)	0/1
Carcinoma de células escamosas (cuello uterino)	0/1
Adenocarcinoma (cuello del útero)	0/1
Rabdomiosarcoma alveolar (músculo)	0/1
Carcinoma de células basales (piel)	0/1
Carcinoma de células escamosas (piel)	0/1
Melanoma (piel)	0/1
Neurofibrosarcoma (nervio periférico)	0/1
Schwannoma (nervio periférico)	0/1
Mesotelioma (tejido blando)	0/1
Tumor fibroso solitario (tejido blando)	0/1
Angiosarcoma (tejido blando)	0/1
Liposarcoma (tejido blando)	0/1
Mieloma de plasmocitos ^{a,b}	7/18
Linfoma de Hodgkin	0/11
Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)	0/1
Linfoma de linfocitos T, sin especificar	0/8
Linfoma de Burkitt (nariz)	0/1
Linfoma folicular	0/3
Linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL)	0/9
Carcinoma de células escamosas (vejiga)	0/1

Patología	N.º de casos positivos/total
Carcinoma urotelial (vejiga)	0/1

^a Estado de restricción del mieloma: 7/18 presentaban restricción de Kappa, 9/18 presentaban restricción de Lambda y en 2/18 el resultado para ambas fue negativo.
^b Uno de los casos de mieloma corresponde a tejido cerebral.

Precisión

Se llevaron a cabo estudios de precisión con INFORM Kappa Probe para demostrar:

- La precisión entre días, en la misma sesión y entre sesiones en un instrumento BenchMark ULTRA.
- La precisión intermedia entre instrumentos en un instrumento BenchMark XT y BenchMark ULTRA.
- La precisión intermedia entre plataformas entre los instrumentos BenchMark XT y BenchMark ULTRA.

Se demostró la precisión del instrumento BenchMark ULTRA PLUS mediante ensayos representativos. Entre los estudios que se llevaron a cabo figuraban la repetibilidad entre sesiones y la precisión intermedia entre días y entre análisis. Todos los estudios cumplieron los criterios de aceptación.

RENDIMIENTO CLÍNICO

Los datos de rendimiento clínico pertinentes para el uso previsto de INFORM Kappa Probe se evaluaron mediante revisión sistemática de la documentación oportuna. Los datos obtenidos respaldan la utilización del dispositivo de acuerdo con su uso previsto.

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Tabla 6. Soluciones para la resolución de problemas.

Problema	Solución
El control positivo es negativo.	Compruebe que la etiqueta con el código de barras del portaobjetos es correcta.
El control positivo es negativo o presenta una tinción más débil de lo previsto.	Compruebe otros controles positivos que se hayan teñido en la misma sesión de tinción para saber si el fallo se debe al portaobjetos de control o a los reactivos que se han utilizado. Se recomienda el uso de muestras de control positivo para resolver los posibles problemas que puedan surgir en cada sesión.
La tinción de la muestra es débil o hay ausencia de esta.	Es posible que las muestras se hayan recogido, fijado o almacenado de forma incorrecta. Consulte la sección Preparación de muestras. Revise la cámara de cebado del dispensador de reactivo para ver si hay meniscos, partículas o cuerpos extraños, tales como fibras o precipitados. Si se ha bloqueado el dispensador, no lo utilice y póngase en contacto con el representante local de asistencia técnica de Roche. En caso contrario, vuelva a cebar el dispensador colocándolo sobre el recipiente de residuos, retirando el tapón de la boquilla y presionando hacia abajo la parte superior del dispensador.
El tejido se pierde en los portaobjetos	Asegúrese de que se utilizan portaobjetos con carga positiva.
Las secciones con un grosor superior a 4 µm presentan burbujeo en el núcleo debido al exceso de parafina.	Seleccione la opción «desparafinado ampliado» en el protocolo de tinción. (Nota: Esta opción únicamente se encuentra disponible en el protocolo del instrumento BenchMark ULTRA).

Problema	Solución
Los portaobjetos de vidrio y el tejido presentan una tinción azul excesiva	Seleccione la opción de «desparafinado ampliado» en el procedimiento de tinción del instrumento BenchMark ULTRA o lleve a cabo el desparafinado sin conexión

REFERENCIAS

- Melchers F. Checkpoints That Control B Cell Development. J Clin Invest. 2015;125(6):2203-2210.
- Lucas JS, Murre C, Feeney AJ, et al. The Structure and Regulation of the Immunoglobulin Loci. In: Alt FW, Honjo T, Radbruch A, Reth M, eds. Molecular Biology of B Cells. 2015:1-11.
- Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-Cell Biology and Development. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(4):959-971.
- O'Malley DP, Fedoriw Y, Grimm KE, et al. Immunohistology of Lymph Node and Lymph Node Neoplasms, 5th Edition. In: Dabbs DJ, ed. Diagnostic Immunohistochemistry. Elsevier 2019:160-202.
- Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(3):441-461.
- Garcia CF, Swerdlow SH. Best Practices in Contemporary Diagnostic Immunohistochemistry Panel Approach to Hematolymphoid Proliferations. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):756-765.
- Carson F, Hladik C. Histotechnology: A Self Instructional Text, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
- 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 18 September 2000 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, 2001.
- NCCLS. Quality Assurance for Immunocytochemistry: Approved Guideline. NCCLS document MM4-A- (ISBN 1-56238-396-5). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 1999.

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

El resumen de los aspectos de seguridad y rendimiento se puede ver a continuación:

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

Símbolos

Ventana usa los siguientes símbolos y signos además de los indicados en la norma ISO 15223-1 (para EE. UU.: consulte en dialog.roche.com la definición de los símbolos usados):

GTIN	Número mundial de artículo comercial
UDI	Identificador único del dispositivo

HISTORIAL DE REVISIONES

Rev.	Actualizaciones
F	Actualizaciones en las secciones Uso previsto, Resumen y explicación, Principio del procedimiento, Material suministrado, Materiales necesarios pero no suministrados, Almacenamiento y estabilidad, Preparación de muestras, Advertencias y precauciones, Procedimiento de tinción, Procedimiento de control de calidad, Interpretación de las tinciones y resultados previstos, Limitaciones, Limitaciones específicas, Rendimiento de análisis, Rendimiento clínico, Resolución de problemas, Referencias, Símbolos, Propiedad Intelectual e Información de contacto. Se ha eliminado el instrumento BenchMark. Se ha añadido el instrumento BenchMark ULTRA PLUS.

PROPIEDAD INTELECTUAL

VENTANA, BENCHMARK, INFORM y el logotipo de VENTANA son marcas comerciales de Roche. Todas las demás marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

© 2023 Ventana Medical Systems, Inc.

INFORMACIÓN DE CONTACTO



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

www.roche.com



0123

Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCES ROCHE S.p.A. G.e.L.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL

INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe

REF 800-2844

05278686001

IVD  50

USO PREVISTO

INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe está destinada a su uso en laboratorio para la detección cualitativa con hibridación in situ del ARNm de cadena ligera Lambda mediante microscopía óptica en secciones de tejido fijado con formol y embebido en parafina teñido con un instrumento BenchMark IHC/ISH.

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

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

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe contiene una combinación de sondas de oligonucleótidos marcadas con fluoresceína dirigidas contra el ARN mensajero (ARNm) de cadena ligera Lambda. Las proteínas de cadena ligera Lambda son cadenas de polipéptidos que, junto con las cadenas pesadas, conforman las moléculas de inmunoglobulina.^{1,2,3} Existen dos tipos de cadenas ligeras en las inmunoglobulinas: las cadenas ligeras Kappa y las cadenas ligeras Lambda.^{2,3} La producción de cadenas ligeras de las células linfáticas está restringida genéticamente, de forma que las moléculas de inmunoglobulina que produce una célula independiente puedan contener únicamente un tipo de cadena ligera, o Kappa o Lambda, pero nunca ambas.^{2,3} Las neoplasias de plasmocitos suelen presentar una restricción de cadenas ligeras, en la que la proporción habitual de plasmocitos que presentan expresión de cadenas ligeras Kappa y Lambda no está equilibrada.³⁻⁶ La detección de la restricción clonal del ARNm de cadena ligera basada en la proporción entre Kappa y Lambda suele servir para diferenciar las proliferaciones monoclonales, que a menudo resultan malignas, de las proliferaciones policlonales que surgen durante las respuestas inmunitarias normales o reactivas.³⁻⁶

INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe sirve para detectar la expresión de ARNm de cadena ligera Lambda en la población de plasmocitos mediante hibridación in situ (ISH). El establecimiento del estado de la proporción de la expresión de ARNm de cadenas ligeras Kappa y Lambda en esta población celular puede servir de ayuda en la diferenciación entre un proceso reactivo y una neoplasia de plasmocitos. Se puede utilizar junto con un panel de estudios de inmunohistoquímica (IHC).

PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO

INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe se ha formulado de forma óptima para su uso con VENTANA ISH /VIEW Blue Detection Kit y sus reactivos auxiliares en un instrumento BenchMark IHC/ISH.

Durante el proceso de tinción Blue ISH, la sonda marcada con fluoresceína se hibrida con secuencias diana específicas de ARN de los tejidos. Tras este paso, se añade el anticuerpo de ratón anti-fluoresceína, que se une al hapteno de la sonda. A continuación, se añade un anticuerpo secundario biotinilado de cabra anti-ratón, que se une al anticuerpo anti-fluoresceína. Tras este paso, se añade el conjugado con enzima Streptavidin-AP (fosfatasa alcalina), que se une a la biotina que se encuentra presente en el anticuerpo secundario. La sonda marcada con fluoresceína se puede visualizar en ese momento con 5-bromo-4-cloro-3-indolil fosfato (BCIP) y el cromógeno nitroazul de tetrazolio (NBT), que genera un precipitado de color azul y se puede detectar mediante microscopía óptica.

El protocolo de tinción está formado por diversos pasos en los que los reactivos se incuban durante periodos predeterminados y a temperaturas específicas. Al final de cada paso de incubación, el instrumento BenchMark IHC/ISH lava las secciones para eliminar el material que no se ha ligado y aplica un cubreobjetos líquido que minimiza la evaporación de los reactivos acuosos del portaobjetos. Los resultados se interpretan mediante un microscopio óptico.

La reacción Blue ISH se ilustra en la Figura 1.

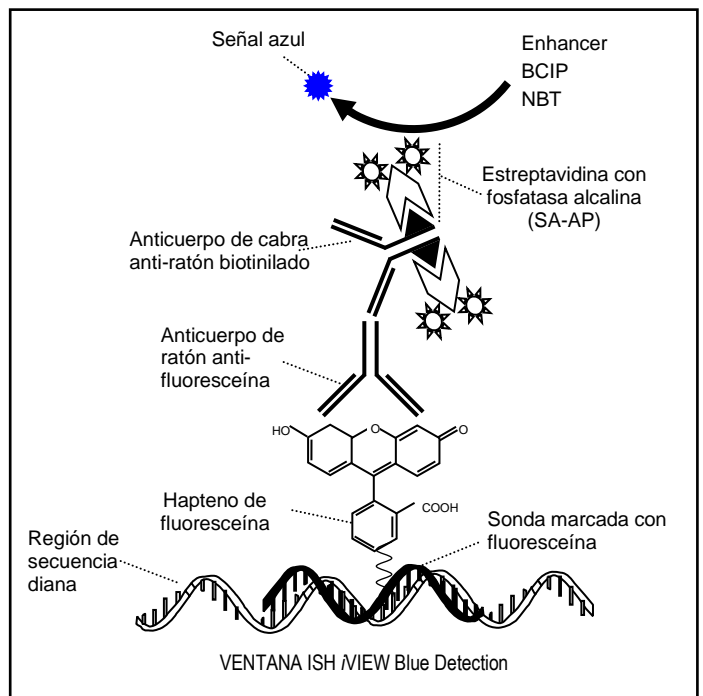


Figura 1. Reacción Blue ISH.

MATERIAL SUMINISTRADO

INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe contiene reactivo suficiente para 50 pruebas. Un dispensador de 5 mL de INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe contiene aproximadamente 550 ng/mL de la sonda marcada con fluoresceína, formulada en un tampón de hibridación con formamida.

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

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

No se suministran reactivos de tinción como los kits de detección de VENTANA ni componentes auxiliares, incluyendo portaobjetos de control de tejido negativos y positivos. No todos los productos que aparecen en la hoja de datos están disponibles en todos los lugares. Consulte al representante local de asistencia técnica de Roche.

No se suministran los reactivos y materiales siguientes en el kit de sonda, pero pueden ser necesarios para la tinción:

1. RNA Positive Control Probe (n.º cat. 800-2846 / 05278708001)
2. Negative Control Probe (n.º cat. 800-2847 / 05278716001)
3. Lambda Positive Specimen Slides (n.º cat. 801-2844 / 0527897001)
4. VENTANA ISH /VIEW Blue Detection Kit (n.º cat. 800-092 / 05278511001)
5. Reaction Buffer Concentrate (10X) (n.º cat. 950-300 / 05353955001)
6. 10X SSC Solution (n.º cat. 950-110 / 05353947001)
7. EZ Prep Concentrate (10X) (n.º cat. 950-102 / 05279771001)
8. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC2) (n.º cat. 950-223 / 05424542001)
9. LCS (Predilute) (n.º cat. 650-010 / 05264839001)
10. ULTRA LCS (Predilute) (n.º cat. 650-210 / 05424534001)
11. ISH Protease 3 (n.º cat. 780-4149 / 05273331001)
12. Red Counterstain II (n.º cat. 780-2218 / 05272017001)
13. Portaobjetos para microscopio con carga positiva
14. Instrumento BenchMark IHC/ISH
15. Equipo de laboratorio de uso general

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Tras la recepción y cuando no se utilice, consérvase entre 2 y 8 °C. No lo congele.

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

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

PREPARACIÓN DE MUESTRAS

Los tejidos fijados con formol y embebidos en parafina (FFPE) que se procesan de forma habitual resultan adecuados para su uso con esta sonda cuando se utilizan con un instrumento BenchMark IHC/ISH. El fijador de tejido recomendado es formol tamponado neutro al 10 % (NBF).⁷ Los portaobjetos deberían teñirse inmediatamente, ya que la calidad de las dianas de ácido nucleico de los cortes de tejido puede disminuir con el tiempo.

Se recomienda que los controles positivos y negativos se ejecuten simultáneamente con muestras desconocidas.

En las secciones cuyo grosor supere los 4 µm puede ser necesario un tratamiento de proteasa más fuerte que el que se recomienda en las condiciones y puede presentar un burbujeo mayor en el núcleo que las secciones con menos grosor debido al exceso de parafina en el tejido. El burbujeo se observa en forma de burbujas pequeñas o grandes o vacuolas en el núcleo. En general, este artefacto no interfiere con la enumeración de señales. No obstante, existen casos de burbujeo en el núcleo más graves que pueden distorsionar el núcleo o las señales de forma que no sea posible llevar a cabo la enumeración. Es necesario llevar a cabo un desparafinado de estas muestras con baños de xileno y alcohol antes de repetir la tinción con el instrumento o es posible que el usuario deba seleccionar la opción de desparafinado ampliada en el procedimiento de tinción (consulte la sección Resolución de problemas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico in vitro (IVD).
- Solo para uso profesional.
- PRECAUCIÓN:** En Estados Unidos, las normas nacionales restringen la venta de este dispositivo a médicos autorizados o por orden de estos. (Rx Only)
- No utilizar por encima del número especificado de ensayos.
- Advertencia: el producto contiene formamida.** La formamida es una sustancia química tóxica cuando se inhala y moderadamente tóxica cuando se ingiere. Tiene la capacidad de irritar la piel, los ojos y las membranas mucosas y se absorbe a través de la piel. Puede ocasionar daños en el feto. Adopte las precauciones oportunas cuando manipule los reactivos. Utilice guantes y póngase el equipo de protección personal cuando vaya a manipular material tóxico y sustancias posiblemente carcinógenas.
- Los materiales de origen animal o humano deben manipularse como materiales potencialmente biopeligrosos y eliminarse con las precauciones adecuadas. En caso de exposición, deberán seguirse las directivas sanitarias de las autoridades responsables.^{8,9}
- Evite el contacto de reactivos con los ojos, la piel y las membranas mucosas. Si los reactivos entran en contacto con zonas sensibles, lávelas con agua abundante. Evite la inhalación de los reactivos.
- Asegúrese de que el recipiente de residuos está vacío antes de comenzar una sesión con el instrumento. Si no toma estas precauciones, el recipiente de residuos puede llegar a rebosar y el usuario corre el riesgo de resbalar y caerse.
- Evite la contaminación microbiana de los reactivos, dado que podría producir a resultados incorrectos.
- Para obtener más información sobre el uso de este dispositivo, consulte el Manual del usuario del instrumento BenchMark IHC/ISH y las instrucciones de uso de todos los componentes necesarios que puede encontrar en dialog. Roche.com.
- Consulte a las autoridades locales o nacionales para conocer el método de eliminación recomendado.
- El etiquetado de seguridad de los productos sigue principalmente las directrices del SGA de la UE. Está disponible bajo petición la hoja de datos de seguridad para los usuarios profesionales.

- Para comunicar la sospecha de incidentes graves relacionados con este dispositivo, póngase en contacto con su representante local de servicio Roche y con las autoridades competentes del Estado o País Miembro de residencia del usuario.

Este producto contiene componentes clasificados como sigue de acuerdo con la Normativa (CE) n.º 1272/2008

Tabla 1. Información de riesgos

Riesgo	Código	Declaración
	H351	Se sospecha que puede causar cáncer.
	H360D	Puede ocasionar daños en el feto
	H373	Puede provocar daños en determinados órganos debido a la exposición prolongada o recurrente.
	P201	Antes de utilizarlo, obtenga cualquier tipo de instrucción especial
	P202	No lo manipule hasta haber leído atentamente las precauciones de seguridad y haberlas entendido por completo.
	P260	Evite respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
	P280	Lleve guantes y prendas de protección, así como protección auditiva y para el rostro.
	P308 + P313	Si se sufre una exposición importante: Consultar a un médico.
	P501	Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Este producto contiene CAS n.º 75-12-7, formamida.

PROCEDIMIENTO DE TINCIÓN

Las sondas VENTANA se han desarrollado para su uso en el instrumento BenchMark IHC/ISH junto con los kits de detección de VENTANA y sus accesorios.

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

Para obtener más información sobre el uso correcto de este dispositivo, consulte la hoja de datos del dispensador en línea asociado con P/N 800-2844.

Tabla 2. Utilice los siguientes procedimientos de tinción con INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe en instrumentos BenchMark IHC/ISH.

Plataforma del instrumento	Procedimiento de tinción
BenchMark XT	XT INFORM Probes /VIEW Blue v4
BenchMark ULTRA y BenchMark ULTRA PLUS	U INFORM /VIEW Blue ISH

Tabla 3. Condiciones de tinción recomendadas con INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe en instrumentos BenchMark IHC/ISH.

Condición de tinción	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^a
Desparafinado	Seleccionado	Seleccionado
Acondicionamiento celular opcional	CC, Estándar	ULTRA CC2, Suave
ISH Protease 3	16 minutos	12 minutos
Sonda	INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe	INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe

Farm. ROBERTA NELLE MOZZA
 PRODUCES ROCHE S.A. G.e.l.
 Division Diagnostic
 DT & APODIARADA LEGAL

Condición de tinción	XT	ULTRA o ULTRA PLUS ^a
Contratinción	Red Counterstain II, 4 minutos	Red Counterstain II, 4 minutos

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

Debido a variaciones en la fijación y el procesamiento de tejido, así como a las condiciones generales de los instrumentos y del entorno del laboratorio, puede que sea necesario aumentar o disminuir el tiempo de tratamiento de la proteasa o de acondicionamiento celular en función de las muestras particulares, del tipo de detección y de las preferencias del lector.

PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD

Muestra de control positivo

Puede usarse una muestra de control positivo específica del laboratorio en cada procedimiento de tinción que se lleve a cabo. Las muestras de control deben ser muestras procedentes de citología, biopsia, cirugía o autopsia recientes que se hayan preparado de la misma forma que las del paciente. Estos controles son útiles a la hora de hacer un seguimiento de todos los pasos que conlleva el proceso, desde la preparación de muestras hasta la tinción. Si la muestra de control se prepara de forma diferente a las muestras de la prueba, proporcionará un control de los reactivos, del instrumento y de los procedimientos, pero no de la fijación ni del procesamiento de las muestras. Los resultados con las muestras de la prueba se deben analizar en la misma sesión.

Muestra de control negativo

Es necesario incluir una muestra de control negativo en cada sesión de procedimiento de tinción que se lleve a cabo. Su objetivo es llevar a cabo un seguimiento de la reactividad cruzada imprevista del anticuerpo y la sonda con los componentes celulares. La misma muestra que se utiliza como muestra de control positivo puede servir como muestra de control negativo. La variedad de los diferentes tipos de células presentes en la mayor parte de las muestras suele ofrecer puntos de control negativo internos, pero es necesaria su comprobación por parte del usuario. Aquellos componentes que no provocan tinción deberían presentar ausencia de tinción específica y ofrecer una indicación sobre la tinción de fondo. Si se presenta una tinción inaceptable en los puntos de la muestra de control negativo, deberán considerarse no válidos los resultados en la muestra del paciente.

Control de reactivo positivo

El control de reactivo positivo debería analizarse durante la verificación del ensayo y la resolución de problemas, dado que la accesibilidad al ARN puede variar en función del método de fijación y del tratamiento previo de la muestra.

Control de reactivo negativo

El control de reactivo negativo debería remplazarse por la sonda de ISH con cada muestra teñida para contribuir a la interpretación del resultado de cada uno de los pacientes. Todo ello indica la tinción de fondo no específica en cada portaobjetos. En lugar de con la sonda de ISH, tiña el portaobjetos con Negative Control Probe. El periodo de incubación de los controles debe corresponderse con el de la sonda.

El control negativo es particularmente importante si se descubre que la forma intestinal de la fosfatasa alcalina se puede encontrar en células que no sean las del borde en cepillo de las células epiteliales intestinales. Además, las enzimas con capacidad de reducir el nitrozul de tetrazolio se pueden conservar durante la fijación.

Discrepancias no explicadas

Las discrepancias no explicadas en los controles deberían comunicarse al representante local de asistencia técnica de Roche de forma inmediata. Si los resultados de los controles de calidad no cumplen las especificaciones, los resultados del paciente no serán válidos. Consulte la sección Resolución de problemas de este documento. Identifique el problema y corríjalo; a continuación, repita las muestras del paciente.

Verificación del ensayo

Antes de comenzar a utilizar un reactivo en un procedimiento diagnóstico, se debe comprobar su rendimiento mediante pruebas en una serie de muestras que contengan características de rendimiento en ISH conocidas (consulte la sección Procedimientos de control de calidad mencionada anteriormente y las recomendaciones sobre control de calidad de College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist,¹⁰ y NCCLS Approved Guideline¹¹). Estos procedimientos de control

de calidad se deberían repetir con cada lote de reactivo nuevo o siempre que se cambien los parámetros del ensayo.

INTERPRETACIÓN DE LAS TINCIONES Y RESULTADOS PREVISTOS

El procedimiento de tinción de portaobjetos del instrumento BenchMark IHC/ISH provoca el precipitado de un producto de reacción de color azul en los sitios diana de ARN Lambda que localiza la sonda marcada.

Un anatomopatólogo cualificado con experiencia en la interpretación de muestras anatomopatológicas y en procedimientos de ISH debe evaluar los controles antes de interpretar los resultados.

Nota: No se recomienda el uso de objetivos 100x.

Controles

Debe examinarse el control positivo con tinción en primer lugar para comprobar que todos los reactivos han funcionado correctamente. La existencia de un producto de reacción con el color azul en las células diana indica una reactividad positiva.

El control negativo se debe estudiar después del control positivo para comprobar la especificidad de la reacción. No debería presentarse tinción específica en el control negativo. Si se detecta la tinción, es posible que indique una reactividad cruzada no específica con las células o los componentes celulares. Se deben utilizar células intactas para la interpretación de los resultados de tinción, ya que la tinción de las células necróticas o degeneradas suele ser no específica.

Si el control de tejido positivo o el negativo no muestran una tinción adecuada, los resultados de las muestras de la prueba se deben considerar no válidos.

Muestras del paciente

Las muestras del paciente se deben examinar en último lugar. La intensidad de la tinción positiva deberá evaluarse en contexto junto con la tinción de fondo del control de reactivo negativo. Un resultado negativo significa que no se ha detectado la secuencia de ARN concreta, no necesariamente que esta no esté presente en las células que se han usado para el ensayo. Siempre que se vaya a interpretar un resultado de ISH debería examinarse también la morfología de cada muestra de tejido mediante una sección con tinción de hematoxilina y eosina. La interpretación de las conclusiones morfológicas del paciente y los datos clínicos pertinentes deben dejarse en manos de un anatomopatólogo cualificado.

LIMITACIONES

Limitaciones generales

1. La ISH es una metodología que comprende varios pasos y requiere una formación especializada en cuanto a la correcta elección de los reactivos, el procesamiento y la preparación de muestras, la preparación de los portaobjetos de ISH y la interpretación de los resultados.
2. La tinción del tejido depende del manejo y el procesamiento del tejido antes de llevar a cabo la tinción. Una fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento y seccionado incorrectos o la contaminación con otros tejidos o líquidos puede provocar la aparición de artefactos, el enmascaramiento de anticuerpos o resultados falsos negativos. La existencia de resultados incoherentes puede ser consecuencia de la introducción de variaciones en los métodos de fijación e inclusión o puede derivarse de las irregularidades características del tejido.
3. Una contratinción excesiva o incompleta puede poner en riesgo la interpretación correcta de los resultados.
4. La interpretación clínica de cualquier tinción se debe evaluar en función del contexto de la historia clínica, la morfología y otros criterios histopatológicos. Es responsabilidad del anatomopatólogo cualificado estar familiarizado con los reactivos y los métodos que se utilizan para preparar la tinción. La tinción se debe llevar a cabo en un laboratorio certificado y con licencia y bajo la supervisión de un anatomopatólogo, que será el responsable de revisar los portaobjetos con tinción y de garantizar la idoneidad de los controles.
5. VENTANA proporciona reactivos con una dilución óptima para su uso siempre que se respeten las instrucciones que se suministran. Cualquier diferencia en la forma de llevar a cabo los procedimientos de prueba recomendados pueden invalidar los resultados previstos. Los usuarios deberán responsabilizarse de la interpretación de los resultados del paciente siempre que no se respeten los procedimientos recomendados para la prueba.
6. Debido a variaciones en el procesamiento de la muestra, puede que sea necesario aumentar o disminuir el tiempo de tratamiento previo con proteasa de la ISH. El

usuario deberá validar cualquier cambio que se realice al respecto. Los usuarios que no sigan los procedimientos de prueba recomendados deberán hacerse responsables de la interpretación de los resultados del paciente teniendo en cuenta las circunstancias.

- Los reactivos pueden mostrar reacciones imprevistas en tejidos que no se hayan probado previamente. No es posible descartar totalmente la posibilidad de observar reacciones no previstas incluso en los grupos de tejidos probados, dada la variabilidad biológica de los tejidos. Póngase en contacto con el representante local de asistencia técnica de Roche y documente las reacciones imprevistas.

LIMITACIONES ESPECÍFICAS

- Este producto no es fiable a la hora de detectar el ARNm de cadena ligera Lambda en linfocitos B ni en neoplasias de linfocitos B.
- Una descalcificación excesiva de las muestras óseas o de médula ósea puede dar lugar a la degradación del ARNm. Por tanto, en caso de obtener un resultado negativo, es importante verificar la integridad del ARNm con una sonda de control positivo, como RNA Positive Control Probe.
- Es posible observar tinción nuclear y/o citoplasmática en células epiteliales de tejido gastrointestinal cuando se trabaja con sondas marcadas con fluoresceína y VENTANA ISH /VIEW Blue Detection Kit. Es necesario el uso de Negative Control Probe para detectar esta tinción.
- Es posible que no estén todos los ensayos registrados en cada instrumento. Póngase en contacto con el representante local de servicio Roche para obtener más información.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

RENDIMIENTO DE ANÁLISIS

Se evaluó el rendimiento de INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe mediante estudios de sensibilidad, especificidad y precisión. Todas las tinciones se llevaron a cabo mediante el protocolo INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe, tal y como se muestra en la Tabla 4, en instrumentos BenchMark IHC/ISH, a menos que se especifique lo contrario.

Sensibilidad y especificidad

Tabla 4. La sensibilidad/especificidad de INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe se determinó analizando tejidos normales FFPE.

Tejido	N.º de casos positivos/total	Tejido	N.º de casos positivos/total
Cerebro ^a	0/3	Estómago ^a	0/3
Cerebelo	0/3	Intestino delgado ^a	0/3
Glándula suprarrenal ^a	0/3	Colon ^a	0/3
Ovario	0/3	Apéndice ^a	0/3
Páncreas	0/3	Hígado ^a	0/3
Ganglio linfático ^a	7/7	Glándula salival ^a	0/3
Glándula paratiroidea ^a	0/3	Faringe ^a	0/3
Glándula pituitaria ^a	0/3	Riñón	0/3
Testículos	0/3	Próstata ^a	0/3
Tiroides	0/3	Vejiga ^a	0/3
Mama ^a	0/3	Endometrio ^a	0/3
Bazo ^a	3/3	Cuello del útero ^a	0/3
Amígdala ^a	78/78	Músculo esquelético	0/3
Timo ^a	0/3	Piel ^a	0/3

Tejido	N.º de casos positivos/total	Tejido	N.º de casos positivos/total
Médula ósea	2/7	Nervio	0/3
Pulmón	0/3	Mesotelio	0/3
Corazón	0/3	Tejido blando ^a	0/3
Esófago ^a	0/3		

^a Tinción de plasmocitos con infiltración.

Tabla 5. La sensibilidad/especificidad de INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe se determinó analizando una variedad de tejidos neoplásicos FFPE.

Patología	N.º de casos positivos/total
Glioblastoma (cerebro)	0/1
Meningioma (cerebro)	0/1
Ependimoma (cerebelo)	0/1
Oligodendroglioma (cerebelo)	0/1
Adenocarcinoma (cabeza y cuello)	0/1
Carcinoma de células escamosas (cabeza y cuello)	0/1
Adenoma (glándula suprarrenal)	0/1
Feocromocitoma (glándula suprarrenal)	0/1
Tumor de células de la granulosa (ovario)	0/1
Carcinoma seroso (ovario)	0/1
Teratoma (ovario)	0/1
Neoplasia neuroendocrina (páncreas)	0/1
Adenocarcinoma ductal (páncreas)	0/1
Carcinoma embrionario (testículos)	0/1
Seminoma (testículos)	0/1
Carcinoma folicular (tiroides)	0/1
Carcinoma papilar (tiroides)	0/1
Carcinoma ductal in situ (DCIS) (mama)	0/1
Carcinoma ductal invasivo (mama)	0/1
Carcinoma lobulillar invasivo (mama)	0/1
Sarcoma de Ewing (médula ósea)	0/1
Adenocarcinoma (pulmón)	0/1
Carcinoma de células escamosas (pulmón)	0/1
Carcinoma de células pequeñas (pulmón)	0/1
Mixoma (corazón)	0/1
Adenocarcinoma (esófago)	0/1
Carcinoma de células escamosas (esófago)	0/1

Patología	N.º de casos positivos/total
Adenocarcinoma (estómago)	0/1
Tumor estromal gastrointestinal (GIST) (estómago)	0/1
Adenocarcinoma (intestino delgado)	0/1
Tumor estromal gastrointestinal (GIST) (intestino delgado)	0/1
Adenocarcinoma (colon)	0/1
Carcinoma adenoescamoso (colon)	0/1
Tumor carcinoide (apéndice)	0/1
Colangiocarcinoma (hígado)	0/1
Carcinoma hepatocelular (HCC) (hígado)	0/1
Adenoma pleomórfico (glándula salival)	0/1
Adenoma renal papilar (riñón)	0/1
Carcinoma de células renales (riñón)	0/1
Adenocarcinoma (próstata)	0/2
Carcinoma de células claras (útero)	0/1
Carcinoma endometriode (útero)	0/1
Leiomioma (útero)	0/1
Leiomiomasarcoma (útero)	0/1
Carcinoma de células escamosas (cuello uterino)	0/1
Adenocarcinoma (cuello del útero)	0/1
Rabdomiosarcoma alveolar (músculo)	0/1
Carcinoma de células basales (piel)	0/1
Carcinoma de células escamosas (piel)	0/1
Melanoma (piel)	0/1
Neurofibrosarcoma (nervio periférico)	0/1
Schwannoma (nervio periférico)	0/1
Mesotelioma (tejido blando)	0/1
Tumor fibroso solitario (tejido blando)	0/1
Angiosarcoma (tejido blando)	0/1
Liposarcoma (tejido blando)	0/1
Mieloma de plasmocitos ^{a, b}	9/18
Linfoma de Hodgkin	0/11
Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)	0/1
Linfoma de linfocitos T, sin especificar	0/8
Linfoma de Burkitt (nariz)	0/1
Linfoma folicular	0/4
Linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL)	0/9

Patología	N.º de casos positivos/total
Carcinoma de células escamosas (vejiga)	0/1
Carcinoma urotelial (vejiga)	0/1

^a Estado de restricción del mieloma: 7/18 presentaban restricción de Kappa, 9/18 presentaban restricción de Lambda y en 2/18 el resultado para ambas fue negativo.

^b Uno de los casos de mieloma es cerebral.

Precisión

Se llevaron a cabo estudios de precisión con INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe para demostrar:

- La precisión entre días, en la misma sesión y entre sesiones en un instrumento BenchMark ULTRA.
- La precisión intermedia entre instrumentos en un instrumento BenchMark XT y BenchMark ULTRA.
- La precisión intermedia entre plataformas entre los instrumentos BenchMark XT y BenchMark ULTRA.

Se demostró la precisión del instrumento BenchMark ULTRA PLUS mediante ensayos representativos. Entre los estudios que se llevaron a cabo figuraban la repetibilidad entre sesiones y la precisión intermedia entre días y entre análisis. Todos los estudios cumplieron los criterios de aceptación.

RENDIMIENTO CLÍNICO

Los datos de rendimiento clínico pertinentes para el uso previsto de INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe se evaluaron mediante revisión sistemática de la documentación oportuna. Los datos obtenidos respaldan la utilización del dispositivo de acuerdo con su uso previsto.

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Tabla 6. Soluciones para la resolución de problemas.

Problema	Solución
El control positivo es negativo.	Compruebe que la etiqueta con el código de barras del portaobjetos es correcta.
El control positivo es negativo o presenta una tinción más débil de lo previsto.	Compruebe otros controles positivos que se hayan teñido en la misma sesión de tinción para saber si el fallo se debe al portaobjetos de control o a los reactivos que se han utilizado. Se recomienda el uso de muestras de control positivo para resolver los posibles problemas que puedan surgir en cada sesión.
La tinción de la muestra es débil o hay ausencia de esta.	Es posible que las muestras se hayan recogido, fijado o almacenado de forma incorrecta. Consulte la sección Preparación de muestras. Revise la cámara de cebado del dispensador de reactivo para ver si hay meniscos, partículas o cuerpos extraños, tales como fibras o precipitados. Si se ha bloqueado el dispensador, no lo utilice y póngase en contacto con el representante local de asistencia técnica de Roche. En caso contrario, vuelva a cebar el dispensador colocándolo sobre el recipiente de residuos, retirando el tapón de la boquilla y presionando hacia abajo la parte superior del dispensador.
El tejido se pierde en los portaobjetos	Asegúrese de que se utilizan portaobjetos con carga positiva.
Las secciones con un grosor superior a 4 µm presentan	Seleccione la opción «desparafinado ampliado» en el procedimiento de tinción. (Nota: Esta

Problema	Solución
burbujeo en el núcleo debido al exceso de parafina.	opción únicamente se encuentra disponible en el protocolo del instrumento BenchMark ULTRA).
Los portaobjetos de vidrio y el tejido presentan una tinción azul excesiva	Seleccione la opción de «desparafinado ampliado» en el procedimiento de tinción del instrumento BenchMark ULTRA o lleve a cabo el desparafinado sin conexión.

REFERENCIAS



- Melchers F. Checkpoints That Control B Cell Development. J Clin Invest. 2015;125(6):2203-2210
- Lucas JS, Murre C, Feeney AJ, et al. The Structure and Regulation of the Immunoglobulin Loci. In: Alt FW, Honjo T, Radbruch A, Reth M, eds. Molecular Biology of B Cells. 2015:1-11.
- Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-Cell Biology and Development. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(4):959-971.
- O'Malley DP, Fedoriw Y, Grimm KE, et al. Immunohistology of Lymph Node and Lymph Node Neoplasms, 5th Edition. In: Dabbs DJ, ed. Diagnostic Immunohistochemistry. Elsevier 2019:160-202.
- Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(3):441-461.
- Garcia CF, Swerdlow SH. Best Practices in Contemporary Diagnostic Immunohistochemistry Panel Approach to Hematolymphoid Proliferations. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):756-765.
- Carson F, Hladik C. Histotechnology: A Self Instructional Text, 3rd edition. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press; 2009.
- 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 18 September 2000 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, 2001.
- NCCLS. Quality Assurance for Immunocytochemistry: Approved Guideline. NCCLS document MM4-A- (ISBN 1-56238-396-5). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 1999.

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

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

Símbolos

Ventana usa los siguientes símbolos y signos además de los indicados en la norma ISO 15223-1 (para EE. UU.: consulte en dialog.roche.com):

	Número mundial de artículo comercial
	Identificador único del dispositivo

HISTORIAL DE REVISIONES

Rev.	Actualizaciones
E	Actualizaciones en las secciones Uso previsto, Resumen y explicación, Principio del procedimiento, Material suministrado, Materiales necesarios pero no suministrados, Almacenamiento y estabilidad, Preparación de muestras, Advertencias y precauciones, Procedimiento de tinción, Procedimiento de control de calidad, Interpretación de las tinciones y resultados previstos, Limitaciones, Limitaciones específicas, Rendimiento de análisis, Rendimiento clínico, Resolución de problemas, Referencias, Símbolos, Propiedad Intelectual e Información de contacto. Se ha eliminado el instrumento BenchMark. Se ha añadido el instrumento BenchMark ULTRA PLUS.

PROPIEDAD INTELECTUAL

VENTANA, BENCHMARK, INFORM y el logotipo de VENTANA son marcas comerciales de Roche. Todas las demás marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

© 2023 Ventana Medical Systems, Inc.

INFORMACIÓN DE CONTACTO



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

www.roche.com



Farm. ROBERTA MILE MAZZA
PRODUCES ROCHE S.A. d.e.l.
Division Diagnostica
DT & APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PRODUCTOS ROCHE S.A.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.29 10:58:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.29 10:58:04 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-007617-23-7

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente N° 1-0047-3110-007617-23-7

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) ; se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre Descriptivo: INFORM Kappa Probe y INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe.

Marca comercial: VENTANA.

Modelos:

- 1) (N° de catálogo Roche: 05278678001, N° de catálogo Ventana: 800-2843) INFORM Kappa Probe.
- 2) (N° de catálogo Roche: 05278686001, N° de catálogo Ventana: 800-2844) INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe.

Indicación/es de uso:

1) La sonda INFORM Kappa Probe está destinada a su uso en laboratorio para la detección cualitativa con hibridación in situ de ARNm de cadena ligera Kappa mediante microscopía óptica en secciones de tejido fijado con formol y embebido en parafina teñido con un instrumento BenchMark IHC/ISH.

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

2) INFORM Cytoplasmic Lambda mRNA Probe está destinada a su uso en laboratorio para la detección cualitativa con hibridación in situ del ARNm de cadena ligera Lambda mediante microscopía óptica en secciones de tejido fijado con formol y embebido en parafina teñido con un instrumento BenchMark IHC/ISH.

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

Forma de presentación: 1) y 2) Envases por 50 determinaciones, conteniendo: un dispensador x 5 ml de anticuerpo.

Período de vida útil: 1) y 2) 24 (VEINTICUATRO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2-8 °C.

Nombre del fabricante:

Ventana Medical Systems, Inc. para Roche Diagnostics GmbH.

Lugar de elaboración:

Ventana Medical Systems, Inc. (Tucson) 1910 E. Innovation Park Drive Tucson, AZ 85755, (Estados Unidos) para Roche Diagnostics GmbH. Sandhofer Str. 116, 68305, Mannheim, (Alemania).

Grupo de Riesgo: Grupo C

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 740-867 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

N° 1-0047-3110-007617-23-7

N° Identificador Trámite: 54419

AM

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.10 16:44:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 16:44:11 -03:00