



A Sysmex Group Company



Οδηγίες χρήσης (IFU)

ΚΩΔ. ΑΝΑΦ.: CE-LPH 039-S / CE-LPH 039

CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe



ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ



Μπορείτε να βρείτε περαιτέρω πληροφορίες και άλλες γλώσσες στον ιστότοπο ogt.com/IFU

Προοριζόμενη χρήση

Το Cytocell® CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe είναι μια ποιοτική, μη αυτοματοποιημένη εξέταση φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση χρωμοσωμικών ενισχύσεων και ελλείψεων στις περιοχές 1p32.3 και 1q21 του χρωμοσώματος 1 σε μονιμοποιημένα σε διάλυμα Carnoy (μεθανόλη/οξικό οξύ 3:1) κυτταρικά εναιωρήματα αιματολογικής προέλευσης από ασθενείς με επιβεβαιωμένο ή πιθανολογούμενο πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ).

Ενδείξεις χρήσης

Το προϊόν αυτό είναι σχεδιασμένο ως συμπληρωματικό σε άλλες κλινικές και ιστοπαθολογικές εξετάσεις σε αναγνωρισμένα μονοπάτια διάγνωσης και κλινικής φροντίδας, όπου η γνώση της ύπαρξης του CKS1B ή του CDKN2C (P18) θα ήταν σημαντική για την κλινική αντιμετώπιση.

Περιορισμοί

Το προϊόν αυτό έχει σχεδιαστεί για να ανιχνεύει γονιδιωματικές ενισχύσεις ή απώλειες μεγαλύτερης έκτασης από αυτή που καλύπτεται από τους κόκκινους και πράσινους κλώνους σε αυτό το σετ ιχνηθετών, οι οποίες περιλαμβάνουν τις περιοχές CKS1B και CDKN2C (P18). Οι γονιδιωματικές ενισχύσεις ή απώλειες εκτός των περιοχών αυτών ή οι μερικές απώλειες στην περιοχή αυτή μπορεί να μην είναι ανιχνεύσιμες με αυτό το προϊόν.

Αυτό το προϊόν δεν προορίζεται για: χρήση ως μεμονωμένη διαγνωστική εξέταση, συνοδευτική διαγνωστική εξέταση, προγεννητικό έλεγχο, προσυμπτωματικό έλεγχο βάσει πληθυσμού, εξέταση κοντά στον ασθενή ή αυτοεξέταση. Το προϊόν αυτό δεν έχει επικυρωθεί για τύπους δειγμάτων, τύπους ασθενειών ή για σκοπούς πέραν αυτών που καθορίζονται στην προοριζόμενη χρήση. Προορίζεται για χρήση ως συμπλήρωμα σε άλλες διαγνωστικές εργαστηριακές εξετάσεις και δεν θα πρέπει να ξεκινάει καμία θεραπευτική ενέργεια μόνο βάσει του αποτελέσματος FISH.

Η αναφορά και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων FISH πρέπει να πραγματοποιούνται από κατάλληλα εξειδικευμένο προσωπικό, σύμφωνα με τα επαγγελματικά πρότυπα πρακτικής, και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη άλλα σχετικά αποτελέσματα εξετάσεων, κλινικές και διαγνωστικές πληροφορίες.

Το προϊόν αυτό προορίζεται μόνο για εργαστηριακή επαγγελματική χρήση. Η μη τήρηση του πρωτοκόλλου ενδέχεται να επηρεάσει την απόδοση και να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά/αρνητικά αποτελέσματα.

Αρχές της εξέτασης

Ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH) είναι μια τεχνική που επιτρέπει την ανίχνευση αλληλουχιών DNA σε μεταφασικά χρωμοσώματα ή σε μεσοφασικούς πυρήνες από μονιμοποιημένα κυτταρογενετικά δείγματα. Η τεχνική χρησιμοποιεί ιχνηθέτες DNA που υβριδοποιούνται σε ολόκληρα χρωμοσώματα ή μεμονωμένες μοναδικές αλληλουχίες και χρησιμεύει ως ένα σημαντικό συμπλήρωμα στην κυτταρογενετική ανάλυση με G-ζώνωση. Αυτή η τεχνική μπορεί πλέον να εφαρμοστεί ως ένα σημαντικό ερευνητικό εργαλείο στα πλαίσια προγεννητικών και αιματολογικών αναλύσεων, καθώς και χρωμοσωμικών αναλύσεων συμπαγών όγκων. Μετά τη μονιμοποίηση και τη μετουσίωση, το DNA-στόχος είναι διαθέσιμο για αναδιάταξη σε έναν παρόμοιο μετουσιωμένο, φθορίζοντα σημασμένο ιχνηθέτη DNA, ο οποίος έχει συμπληρωματική αλληλουχία. Μετά τον υβριδισμό, γίνεται αφαίρεση του μη δεσμευμένου και μη ειδικά δεσμευμένου ιχνηθέτη DNA και το DNA υποβάλλεται σε

αντίχρωση για απεικόνιση. Στη συνέχεια, η μικροσκοπία φθορισμού καθιστά δυνατή την απεικόνιση του υβριδοποιημένου ιχνηθέτη στο υλικό-στόχο.

Πληροφορίες για τον ιχνηθέτη

Το γονίδιο CKS1B (CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B) βρίσκεται στην περιοχή 1q21 και το γονίδιο CDKN2C (cyclin dependent kinase inhibitor 2C) βρίσκεται στην περιοχή 1p32.3.

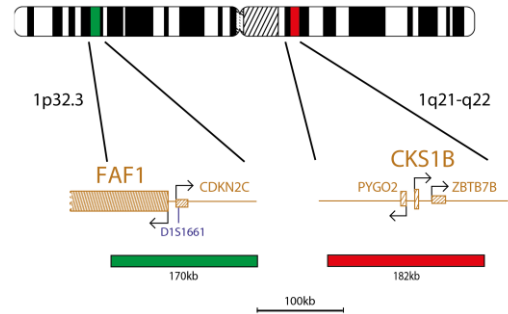
Η ενίσχυση της περιοχής 1q21 που περιλαμβάνει το CKS1B είναι μια από τις πλέον συχνά εμφανιζόμενες χρωμοσωμικές ανωμαλίες που απαντώνται στο πολλαπλό μυέλωμα¹. Η υπερέκφραση του γονιδίου CKS1B αυξάνει τη ρύθμιση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου, επιφέροντας πιο υπερπλαστική νόσο². Αυτό σχετίζεται με τον προχωρημένο φαινότυπο του πολλαπλού μυελώματος και ως εκ τούτου μπορεί να συσχετιστεί με δυσμενή πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου^{1,2,3}. Η ενίσχυση της περιοχής 1q21 έχει συνδεθεί με την κατώτερη επιβίωση και περαιτέρω ενίσχυση παρατηρείται κατά την υποτροπή της νόσου. Ενισχύσεις ολόκληρου του μεγάλου βραχίονα του χρωμοσώματος 1 είναι επίσης συχνές στο πολλαπλό μυέλωμα και μπορούν να εμφανιστούν ως ισοχρωμοσώματα, διπλοποιήσεις ή μεταθέσεις μεταπήδησης (jumping) και συσχετίζονται συχνά με την εξέλιξη της νόσου⁴.

Το CDKN2C είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο υπεύθυνο για την επαγωγή αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου και κατάτμησης του DNA⁵. Η ρύθμισή του αυξάνει από την έκφραση της κυτταροκίνης IL-6 στο πολλαπλό μυέλωμα και η ομόζυγη έλλειψη του γονιδίου συσχετίζεται με πιο υπερπλαστική νόσο⁵. Παρόλο που οι ελλείψεις του CDKN2C έχει αναφερθεί ότι είναι σπάνιες σε κακοήθειες στον άνθρωπο, οι κυτταρογενετικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι οι ανωμαλίες στην περιοχή 1p32-36 εμφανίζονται στο 16% περίπου του πολλαπλού μυελώματος στον άνθρωπο και συσχετίζονται με μικρότερη συνολική επιβίωση^{2,3,5,6}.

Οι κυτταρογενετικές ανωμαλίες ανιχνεύονται με συμβατική κυτταρογενετική περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων πολλαπλού μυελώματος, αλλά η μέθοδος FISH αυξάνει το ποσοστό των ανιχνευόμενων χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε >90%⁷.

Προδιαγραφές ιχνηθετών

CKS1B, 1q21-q22, Κόκκινος
CDKN2C (P18), 1p32.3, Πράσινος



Το προϊόν CKS1B/CDKN2C αποτελείται από έναν ιχνηθέτη 182kb, σημασμένο κόκκινο, που καλύπτει ολόκληρο το γονίδιο CKS1B και περιοχές εκατέρωθεν αυτού, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων PYGO2 και ZBTB7B, και έναν πράσινο ιχνηθέτη που καλύπτει μια περιοχή 170kb, που συμπεριλαμβάνει ολόκληρο το γονίδιο CDKN2C, τον δείκτη D1S1661 και το κεντρομερικό άκρο του γονιδίου FAF1.

Παρεχόμενα υλικά

Ιχνηθέτης: 50 ml ανά φιαλίδιο (5 εξετάσεις) ή 100 ml ανά φιαλίδιο (10 εξετάσεις)
Οι ιχνηθέτες παρέχονται προαναμιγμένοι σε διάλυμα υβριδισμού (<65% φορμαμίδιο, <20 mg θειική δεξτράνη, <10% αλατούχο διάλυμα-κιτρικό νάτριο 20X (SSC)) και είναι έτοιμοι προς χρήση.

Αντίχρωση:

150 ml ανά φιαλίδιο (15 εξετάσεις)
Η αντίχρωση είναι DAPI Antifade ES (0,125 μg/ml DAPI (4,6-διαμιδινο-2-φαινυλινδόλη) σε βασισμένο σε γλυκερόλη μέσο στερέωσης).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις


1. Για *in vitro* διαγνωστική χρήση. Μόνο για εργαστηριακή επαγγελματική χρήση.
2. Τα μίγματα των ιχνηθετών περιέχουν φορμαμίδιο, το οποίο είναι τερατογόνο. Μην αναπνέετε αναθυμιάσεις και αποφύγετε την επαφή με το δέρμα. Απαιτείται προσεκτικός χειρισμός. Να φοράτε γάντια και εργαστηριακή ποδιά.
3. Απαιτείται προσεκτικός χειρισμός του DAPI. Να φοράτε γάντια και εργαστηριακή ποδιά.
4. Μην το χρησιμοποιείτε εάν τα φιαλίδια έχουν υποστεί ζημιά ή εάν η ακεραιότητα του περιεχομένου των φιαλιδίων έχει επηρεαστεί με οποιονδήποτε τρόπο.
5. Τηρείτε τους τοπικούς κανονισμούς απόρριψης για την περιοχή σας σε συνδυασμό με τις συστάσεις του Δελτίου δεδομένων ασφάλειας για να καθορίσετε την ασφαλή απόρριψη αυτού του προϊόντος. Αυτό ισχύει επίσης για το περιεχόμενο kit εξετάσεων που έχουν υποστεί ζημιά.
6. Η απόρριψη όλων των χρησιμοποιημένων αντιδραστηρίων και τυχόν άλλων μολυσμένων αναλύσιμων υλικών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις παρακάτω διαδικασίες για μολυσματικά ή εν δυνάμει μολυσματικά απόβλητα. Κάθε εργαστήριο είναι υπεύθυνο για τον χειρισμό των στερεών και υγρών

- αποβλήτων σύμφωνα με τη φύση και τον βαθμό επικινδυνότητάς τους, καθώς και για την επεξεργασία και την απόρριψή τους (ή την ανάθεση της επεξεργασίας και της απόρριψής τους σε τρίτους) σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς.
- Οι χειριστές πρέπει να έχουν την ικανότητα να διακρίνουν το κόκκινο, το μπλε και το πράσινο χρώμα.
 - Η μη τήρηση του περιγραφόμενου πρωτοκόλλου και των αντιδραστηρίων ενδέχεται να επηρεάσει την απόδοση και να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά/αρνητικά αποτελέσματα.
 - Ο ιχνηθέτης δεν θα πρέπει να αραιώνεται ή να αναμιγνύεται με άλλους ιχνηθέτες.
 - Η μη χρήση 10 μl ιχνηθέτη στο στάδιο του πρωτοκόλλου πριν από τη μετουσίωση ενδέχεται να επηρεάσει την απόδοση και να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά/αρνητικά αποτελέσματα.
 - Όλα τα προϊόντα πρέπει να επικυρώνονται πριν από τη χρήση.
 - Οι εσωτερικοί έλεγχοι πρέπει να πραγματοποιούνται με τη χρήση κυτταρικών πληθυσμών που δεν έχουν επηρεαστεί σε δείγματα εξέτασης.

Ορισμοί θερμοκρασίας

- 20 °C / Κατεψυγμένο / Στον καταψύκτη: -25 °C έως -15 °C
- 37 °C: +37 °C ± 1 °C
- 72 °C: +72 °C ± 1 °C
- 75 °C: +75 °C ± 1 °C
- Θερμοκρασία δωματίου (RT): +15 °C έως +25 °C

Αποθήκευση και χειρισμός

 Το kit θα πρέπει να αποθηκεύεται σε θερμοκρασία από -25 °C έως και -15 °C σε καταψύκτη μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα του kit. Τα φιαλίδια ιχνηθετών και αντίχρωσης πρέπει να αποθηκεύονται σε σκοτεινό χώρο.



Ο ιχνηθέτης FISH, η αντίχρωση DAPI Antifade ES και το διάλυμα υβριδισμού ψύξης/απόψυξης που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο της φυσιολογικής χρήσης (ένας κύκλος αντιστοιχεί στην αφαίρεση του φιαλιδίου από τον καταψύκτη και την εκ νέου τοποθέτησή του σε αυτόν) – 5 κύκλοι για το φιαλίδιο 50 μl (5 εξετάσεις) του ιχνηθέτη FISH, 10 κύκλοι για το φιαλίδιο 100 μl (10 εξετάσεις) του ιχνηθέτη FISH και 15 κύκλοι για το φιαλίδιο 150 μl (15 εξετάσεις) της αντίχρωσης. Η έκθεση στο φως πρέπει να ελαχιστοποιείται και να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν. Φυλάσσετε τα συστατικά στον παρεχόμενο περιέκτη με προστασία από το φως. Τα συστατικά που χρησιμοποιούνται και αποθηκεύονται υπό συνθήκες διαφορετικές από αυτές που καθορίζονται στην επισήμανση μπορεί να μην έχουν την αναμενόμενη απόδοση και μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε η έκθεση σε μεταβαλλόμενες συνθήκες φωτισμού και θερμοκρασίας να περιορίζεται στο ελάχιστο.

Εξοπλισμός και υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται

Πρέπει να χρησιμοποιείται βαθμονομημένος εξοπλισμός:

- Θερμή πλάκα (με στερεή πλάκα και διάταξη ακριβούς ελέγχου θερμοκρασίας έως και 80 °C)
- Βαθμονομημένες μικροπιπέτες μεταβλητού όγκου και ρύγχη, από 1 μl έως 200 μl
- Υδατόλουτρο με διάταξη ακριβούς ελέγχου θερμοκρασίας στους 37 °C και στους 72 °C
- Σωλήνες μικροφυγοκέντρησης (0,5 ml)
- Μικροσκόπιο φθορισμού (ανατρέξτε στην ενότητα «Σύσταση για το μικροσκόπιο φθορισμού»)
- Μικροσκόπιο αντίθεσης φάσεων
- Καθαρά πλαστικά, κεραμικά ή θερμοανθεκτικά γυάλινα δοχεία Corlin
- Λαβίδα
- Βαθμονομημένο πεχάμετρο (ή πεχαμετρικές ταινίες με δυνατότητα μέτρησης τιμών pH 6,5 – 8,0)
- Περιέκτης υγρασίας
- Φακός μικροσκοπίου φθορισμού καταδυτικός σε λάδι
- Φυγόκεντρος πάγκου εργασίας
- Αντικειμενοφόροι μικροσκοπίου
- Καλυπτρίδες 24 x 24 mm
- Χρονόμετρο
- Επωαστήρας 37 °C
- Κόλλα με διάλυμα ελαστικού
- Μίκτης περιδίνησης
- Διαβαθμισμένοι κύλινδροι
- Μαγνητικός αναδευτήρας
- Βαθμονομημένο θερμόμετρο

Προαιρετικός εξοπλισμός που δεν παρέχεται

- Κυτταρογενετικός θάλαμος ξήρανσης

Αντιδραστήρια που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται

- Διάλυμα αλατούχου διαλύματος-κιτρικού νατρίου (SSC) 20x
- Αιθανόλη 100%
- Tween-20
- Υδροξειδίο του νατρίου 1M (NaOH)
- Υδροχλωρικό οξύ 1M (HCl)
- Απιονισμένο νερό

Σύσταση για το μικροσκόπιο φθορισμού

Χρησιμοποιείτε λάμπα υδραργύρου 100 watt ή ισοδύναμη και επίπεδους, αποχρωματικούς αντικειμενικούς φακούς καταδυτικούς σε λάδι με μεγέθυνση 60/63x ή 100x για βέλτιστη απεικόνιση. Οι φθορίζουσες ουσίες που χρησιμοποιούνται σε αυτό το σετ ιχνηθετών θα διεγερθούν και θα εκπέμψουν στα ακόλουθα μήκη κύματος:

Φθοροφόρο	Διέγερση _{μ.ε.} [nm]	Εκπομπή _{μ.ε.} [nm]
Πράσινη	495	521
Κόκκινη	596	615

Βεβαιωθείτε ότι στο μικροσκόπιο έχουν τοποθετηθεί τα κατάλληλα φίλτρα διέγερσης και εκπομπής, τα οποία καλύπτουν τη μήκη κύματος που αναφέρονται παραπάνω. Χρησιμοποιήστε φίλτρο διέλευσης τριπλής ζώνης DAPI/πράσινου φάσματος/κόκκινου φάσματος ή φίλτρο διέλευσης διπλής ζώνης πράσινου φάσματος/κόκκινου φάσματος για βέλτιστη ταυτόχρονη απεικόνιση των πράσινων και κόκκινων φθορίζοντων ουσιών.

Ελέγξτε το μικροσκόπιο φθορισμού πριν από τη χρήση για να διασφαλίσετε ότι λειτουργεί σωστά. Χρησιμοποιήστε λάδι εμπάπτισης που ενδείκνυται για μικροσκοπία φθορισμού και έχει σχεδιαστεί για χαμηλό αυτόματο φθορισμό. Αποφύγετε την ανάμιξη του DAPI antifade με λάδι κατάδυσης μικροσκοπίου, διότι κάτι τέτοιο θα καλύψει τα σήματα. Τηρείτε τις συστάσεις του κατασκευαστή όσον αφορά τη διάρκεια ζωής της λάμπας και την ηλικία των φίλτρων.

Προετοιμασία δειγμάτων

Το kit έχει σχεδιαστεί για χρήση σε κυτταρικά εναιωρήματα αιματολογικής προέλευσης μονοποιημένα σε διάλυμα Carnoy (μεθανόλη/οξικό οξύ 3:1), τα οποία έχουν προετοιμαστεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του εργαστηρίου ή του ιδρύματος. Προετοιμάστε δείγματα που έχουν υποστεί ξήρανση με αέρα σε αντικειμενοφόρους μικροσκοπίου σύμφωνα με τις τυπικές κυτταρογενετικές διαδικασίες. Το εγχειρίδιο AGT *Cytogenetics Laboratory Manual* περιέχει συστάσεις για τη συλλογή, καλλιέργεια και μεταφορά δειγμάτων, καθώς και για την προετοιμασία των αντικειμενοφόρων πλακών⁸.

Προετοιμασία διαλυμάτων

Διαλύματα αιθανόλης

Αραιώστε αιθανόλη 100% με απιονισμένο νερό με βάση τις ακόλουθες αναλογίες και αναμίξτε καλά:

- Αιθανόλη 70% - 7 μέρη αιθανόλης 100% σε 3 μέρη απιονισμένου νερού
 - Αιθανόλη 85% - 8,5 μέρη αιθανόλης 100% σε 1,5 μέρη απιονισμένου νερού
- Αποθηκεύστε τα διαλύματα για έως και 6 μήνες σε θερμοκρασία δωματίου σε αεροστεγή περιέκτη.

Διάλυμα 2xSSC

Αραιώστε 1 μέρος διαλύματος 20xSSC με 9 μέρη απιονισμένου νερού και αναμίξτε καλά. Ελέγξτε την τιμή pH και ρυθμίστε σε pH 7,0 χρησιμοποιώντας NaOH ή HCl, κατά περίπτωση. Αποθηκεύστε το διάλυμα για έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου σε αεροστεγή περιέκτη.

Διάλυμα 0,4xSSC

Αραιώστε 1 μέρος διαλύματος 20xSSC με 49 μέρη απιονισμένου νερού και αναμίξτε καλά. Ελέγξτε την τιμή pH και ρυθμίστε σε pH 7,0 χρησιμοποιώντας NaOH ή HCl, κατά περίπτωση. Αποθηκεύστε το διάλυμα για έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου σε αεροστεγή περιέκτη.

2xSSC, Διάλυμα Tween-20 0,05%

Αραιώστε 1 μέρος διαλύματος 20xSSC με 9 μέρη απιονισμένου νερού. Προσθέστε 5 μl Tween-20 ανά 10 ml και αναμίξτε καλά. Ελέγξτε την τιμή pH και ρυθμίστε σε pH 7,0 χρησιμοποιώντας NaOH ή HCl, κατά περίπτωση. Αποθηκεύστε το διάλυμα για έως και 4 εβδομάδες σε θερμοκρασία δωματίου σε αεροστεγή περιέκτη.

Πρωτόκολλο FISH

(Σημείωση: Βεβαιωθείτε ότι η έκθεση του ιχνηθέτη και της αντίχρωσης στα φώτα του εργαστηρίου είναι πάντα περιορισμένη).

Προετοιμασία αντικειμενοφόρου

- Τοποθετήστε μια κηλίδα από το κυτταρικό δείγμα σε μια γυάλινη αντικειμενοφόρο μικροσκοπίου. Αφήστε τη να στεγνώσει. (**Προαιρετικά, εάν χρησιμοποιείται κυτταρογενετικός θάλαμος ξήρανσης:** Ο θάλαμος πρέπει να λειτουργεί σε θερμοκρασία περίπου 25 °C και υγρασία 50% για τη βέλτιστη λήψη κυτταρικού δείγματος. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμος κυτταρογενετικός θάλαμος ξήρανσης, χρησιμοποιήστε έναν απαγωγό ως εναλλακτική).
- Βυθίστε την αντικειμενοφόρο σε διάλυμα 2xSSC για 2 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου χωρίς ανακίνηση.
- Αφυδατώστε σε διαφορετικά ποσοστά αιθανόλης (70%, 85% και 100%), διαδοχικά, το καθένα για 2 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
- Αφήστε τη να στεγνώσει.

Πριν από τη μετουσίωση

- Αφαιρέστε τον ιχνηθέτη από τον καταψύκτη και αφήστε τον να θερμανθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Εκτελέστε σύντομη φυγοκέντρηση πριν από τη χρήση.
- Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα ιχνηθέτη έχει αναμιχθεί ομοιόμορφα με τη χρήση πιπέτας.
- Αφαιρέστε 10 μl ιχνηθέτη για κάθε εξέταση και μεταφέρετέ τα σε έναν σωλήνα μικροφυγοκέντρησης. Τοποθετήστε γρήγορα τον υπόλοιπο ιχνηθέτη στον καταψύκτη.
- Τοποθετήστε τον ιχνηθέτη και την αντικειμενοφόρο δείγματος σε μια θερμή πλάκα με θερμοκρασία 37 °C (+/- 1 °C) για 5 λεπτά για προθέρμανση.
- Τοποθετήστε 10 μl μίγματος ιχνηθέτη στο κυτταρικό μίγμα και εφαρμόστε μια καλυπτρίδα προσεκτικά. Σφραγίστε με κόλλα με διάλυμα ελαστικού και αφήστε τη να στεγνώσει εντελώς.

Μετουσίωση

- Μετουσίωσε το δείγμα και τον ιχνηθέτη ταυτόχρονα θερμαίνοντας την αντικειμενοφόρο σε μια θερμή πλάκα στους 75 °C (+/- 1 °C) για 2 λεπτά.

Υβριδισμός

11. Τοποθετήστε την αντικειμενοφόρο σε έναν υγρό, φωτοσκιερό περιέκτη σε θερμοκρασία 37 °C (+/- 1 °C) για μια ολόκληρη νύχτα.

Πλύσεις μετά τον υβριδισμό

12. Αφαιρέστε το DAPI από τον καταψύκτη και αφήστε το να θερμανθεί σε θερμοκρασία δωματίου.
13. Αφαιρέστε την καλυπτρίδα και όλα τα υπολείμματα κόλλας προσεκτικά.
14. Βυθίστε την αντικειμενοφόρο σε διάλυμα 0,4xSSC (pH 7,0) σε θερμοκρασία 72 °C (+/- 1 °C) για 2 λεπτά χωρίς ανακίνηση.
15. Αποστραγγίστε την αντικειμενοφόρο και βυθίστε τη σε διάλυμα 2xSSC, 0,05% Tween-20 σε θερμοκρασία δωματίου (pH 7,0) για 30 δευτερόλεπτα χωρίς ανακίνηση.
16. Αποστραγγίστε την αντικειμενοφόρο και τοποθετήστε 10 μl DAPI antifade σε κάθε δείγμα.
17. Καλύψτε τη με μια καλυπτρίδα, αφαιρέστε τυχόν φυσαλίδες και περιμένετε 10 λεπτά μέχρι να αναπυχθεί το χρώμα στο σκοτάδι.
18. Παρατηρήστε σε μικροσκόπιο φθορισμού (ανατρέξτε στην ενότητα **Σύσταση για το μικροσκόπιο φθορισμού**).

Συστάσεις για τη διαδικασία

1. Η θέρμανση ή ωρίμανση των αντικειμενοφόρων μπορεί να μειώσει τον φθορισμό των σημάτων.
2. Οι συνθήκες υβριδισμού μπορεί να επηρεαστούν δυσμενώς από τη χρήση αντιδραστηρίων πέραν εκείνων που παρέχονται ή συστήνονται από τη Cytocell Ltd.
3. Χρησιμοποιήστε ένα βαθμονομημένο θερμόμετρο για τη μέτρηση θερμοκρασιών διαλυμάτων, υδατόλουτρων και επωαστήρων, καθώς οι εν λόγω θερμοκρασίες είναι κρίσιμης σημασίας για τη βέλτιστη απόδοση του προϊόντος.
4. Οι συγκεντρώσεις, οι τιμές pH και οι θερμοκρασίες πλύσης είναι σημαντικές, καθώς οι συνθήκες χαμηλής αυστηρότητας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μη ειδική δέσμευση του ιχνηθέτη και οι συνθήκες υπερβολικά υψηλής αυστηρότητας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια σήματος.
5. Η ατελής μετουσίωση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια σήματος και η υπερβολική μετουσίωση μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα τη μη ειδική δέσμευση.
6. Ο υπερβολικός υβριδισμός μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετα ή μη αναμενόμενα σήματα.
7. Οι χρήστες θα πρέπει να βελτιστοποιούν το πρωτόκολλο για τα δείγματά τους πριν από τη χρήση της εξέτασης για διαγνωστικούς σκοπούς.
8. Τυχόν υποβέλτιστες συνθήκες μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μη ειδική δέσμευση, η οποία μπορεί να παρερμηνευτεί ως σήμα ιχνηθέτη.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Εκτίμηση ποιότητας αντικειμενοφόρων πλακών

Η αντικειμενοφόρος δεν θα πρέπει να αναλύεται εάν:

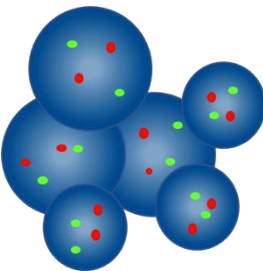
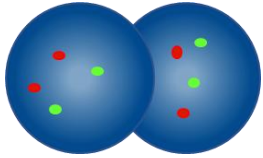
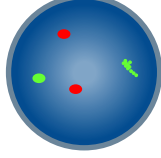
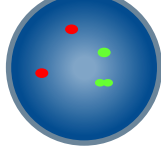
- Τα σήματα είναι πολύ ασθενή για να πραγματοποιηθεί ανάλυση σε μεμονωμένα φίλτρα. Για να προχωρήσετε με την ανάλυση, τα σήματα θα πρέπει να είναι φωτεινά, διακριτά και εύκολα αξιολογήσιμα
- Υπάρχει μεγάλος αριθμός συσταδοποιημένων/αλληλοεπικαλυπτόμενων κυττάρων που εμποδίζουν την ανάλυση
- >50% των κυττάρων δεν έχουν υβριδοποιηθεί
- Υπάρχει περίσσεια φθορίζοντων σωματιδίων μεταξύ των κυττάρων ή/και φθορίζουσα αχλή που προκαλεί παρεμβολές στα σήματα. Ιδανικά, το υπόβαθρο των αντικειμενοφόρων θα πρέπει να φαίνεται σκοτεινό ή μαύρο και καθαρό
- Τα όρια του κυτταρικού πυρήνα δεν είναι διακριτά και δεν είναι άθικτα

Κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάλυση

- Κάθε δείγμα θα πρέπει να αναλύεται και να ερμηνεύεται από δύο αναλυτές. Τυχόν ασυμφωνίες θα πρέπει να επιλύονται μέσω εκτίμησης από τρίτο αναλυτή
- Κάθε αναλυτής θα πρέπει να είναι κατάλληλα εξειδικευμένος σύμφωνα με τα αναγνωρισμένα εθνικά πρότυπα
- Κάθε αναλυτής θα πρέπει να βαθμολογεί μεμονωμένα 100 πυρήνες για κάθε δείγμα. Ο πρώτος αναλυτής θα πρέπει να ξεκινά την ανάλυση από την αριστερή πλευρά της αντικειμενοφόρου και ο δεύτερος αναλυτής από τη δεξιά πλευρά
- Κάθε αναλυτής θα πρέπει να τεκμηριώνει τα αποτελέσματά του σε χωριστά έντυπα
- Αναλύετε μόνο άθικτους πυρήνες και όχι επικαλυπτόμενους ή συσσωρευμένους πυρήνες ή πυρήνες που καλύπτονται από κυτταροπλασματικά υπολείμματα ή υψηλό επίπεδο αυτοφθορισμού
- Αποφεύγετε περιοχές με περίσσεια κυτταροπλασματικών υπολειμμάτων ή μη ειδικό υβριδισμό
- Η ένταση των σημάτων μπορεί να ποικίλλει, ακόμα και στην περίπτωση ενός μόνο πυρήνα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, να χρησιμοποιείτε μονά φίλτρα ή/και να ρυθμίζετε το εστιακό επίπεδο
- Σε υποβέλτιστες συνθήκες, τα σήματα μπορεί να φαίνονται διάχυτα. Εάν δύο σήματα του ίδιου χρώματος βρίσκονται σε επαφή μεταξύ τους, ή η απόσταση μεταξύ τους δεν είναι μεγαλύτερη από δύο πλάτη σήματος, ή συνδέονται με ένα αχνό νήμα, μετρήστε τα ως ένα σήμα
- Κατά την ανάλυση δίχρωμων ιχνηθετών διάσπασης, εάν υπάρχει διάστημα μεταξύ του κόκκινου και του πράσινου σήματος που δεν υπερβαίνει τα πλάτη 2 σημάτων, προσμετρήσατε ως σήμα που δεν αντιστοιχεί σε αναδιάταξη/σύντηξη
- Κατά την ανάλυση ιχνηθετών διάσπασης τριών χρωμάτων, εάν υπάρχει διάστημα μεταξύ του 3 σημάτων (κόκκινου, πράσινου, μπλε) που δεν

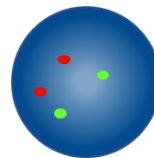
υπερβαίνει τα πλάτη 2 σημάτων, προσμετρήσατε ως σήμα που δεν αντιστοιχεί σε αναδιάταξη/σύντηξη

- Εάν έχετε αμφιβολίες για το εάν ένα κύτταρο μπορεί να αναλυθεί ή όχι, μην προχωρήσετε στην ανάλυσή του

Κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάλυση	
	Μην προσμετράτε - οι πυρήνες είναι υπερβολικά κοντά ο ένας στον άλλον για τον καθορισμό ορίων
	Μη προσμετράτε αλληλοκαλυπτόμενους πυρήνες - δεν είναι ορατή ολόκληρη η έκταση και των δύο πυρήνων
	Προσμετρήσατε ως δύο σήματα-μάρτυρες - ένα από τα δύο πράσινα σήματα είναι διάχυτο
	Προσμετρήσατε ως δύο σήματα-μάρτυρες - το διάστημα στο ένα πράσινο σήμα είναι μικρότερο από τα πλάτη δύο σημάτων

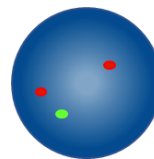
Αναμενόμενα αποτελέσματα

Αναμενόμενο φυσιολογικό πρότυπο σημάτων

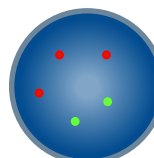


Σε ένα φυσιολογικό κύτταρο, αναμένονται δύο κόκκινα και δύο πράσινα σήματα (2K2Πράσ).

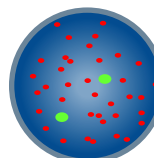
Αναμενόμενα μη φυσιολογικά πρότυπα σημάτων



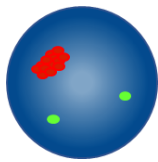
Σε ένα κύτταρο με έλλειψη 1p32.3, το αναμενόμενο πρότυπο σημάτων θα είναι δύο κόκκινα και ένα πράσινο σήμα (2K1Πράσ).



Σε ένα κύτταρο με ενίσχυση της θέσης 1q21, αναμένονται δύο πράσινα και τρία ή περισσότερα κόκκινα σήματα (3+K2Πράσ).



Σε ένα κύτταρο με ενίσχυση της θέσης 1q21, παρατηρείται μεγάλος αριθμός μικρών κόκκινων σημάτων διάχυτων σε όλο το κυτταρόπλασμα μαζί με δύο πράσινα σήματα-μάρτυρες (ampK2Πράσ).



Σε ένα κύτταρο με ενίσχυση της θέσης 1q21 που προκαλεί ομοιογενή χρώση μιας περιοχής, παρατηρείται ένας μεγάλος αριθμός κόκκινων σημάτων κατά μήκος του χρωμοσωμικού τμήματος που έχει υποστεί επιμήκυνση και επέκταση μαζί με δύο πράσινα σήματα-μάρτυρες (ampK2Πράσ).

Μπορούν να προκύψουν και άλλα πρότυπα σημάτων σε ανευπλοειδή/μη ισσορροπημένα δείγματα.

Γνωστές σχετικές αλληλεπιδράσεις / Παρεμβαλλόμενες ουσίες
Δεν υπάρχουν γνωστές σχετικές αλληλεπιδράσεις / παρεμβαλλόμενες ουσίες.

Γνωστή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
Δεν υπάρχει γνωστή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Αναφορά σοβαρών συμβάντων

Για ασθενείς/χρήστες/τρίτα μέρη στην Ευρωπαϊκή Ένωση και σε χώρες με πανομοιότυπο ρυθμιστικό καθεστώς (Κανονισμός (ΕΕ) 2017/746 για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για διάγνωση *In vitro*). Εάν κατά τη χρήση αυτού του προϊόντος ή ως αποτέλεσμα της χρήσης του προκληθεί σοβαρό συμβάν, αναφέρετέ το στον κατασκευαστή και στις εθνικές αρμόδιες αρχές. Για σοβαρά συμβάντα σε άλλες χώρες, αναφέρετε τα συμβάντα στον κατασκευαστή και, εάν ισχύει, στις εθνικές αρμόδιες αρχές.

Στοιχεία επικοινωνίας κατασκευαστή για θέματα επαγρύπνησης: vigilance@ogt.com

Για τις εθνικές αρμόδιες αρχές στην ΕΕ, μπορείτε να βρείτε τον κατάλογο με τα στοιχεία επικοινωνίας για θέματα επαγρύπνησης στο:

https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/contacts_en

Ειδικά χαρακτηριστικά απόδοσης

Αναλυτική ειδικότητα

Η αναλυτική ειδικότητα ορίζεται ως το ποσοστό των σημάτων που υβριδοποιούνται μόνο στη σωστή θέση και σε καμία άλλη θέση. Αναλύθηκαν τέσσερις χρωμοσωμικές θέσεις σε κάθε ένα από τα 20 μεταφασικά κύτταρα από πέντε δείγματα, δίνοντας 400 σημεία δεδομένων. Χαρτογραφήθηκε η τοποθεσία κάθε υβριδοποιημένου ιχνηθέτη και καταγράφηκε ο αριθμός των σημάτων FISH μεταφασικών χρωμοσωμάτων που υβριδοποιήθηκαν στη σωστή θέση.

Η αναλυτική ειδικότητα κάθε ιχνηθέτη στο kit υπολογίστηκε ως ο αριθμός των σημάτων FISH μεταφασικών χρωμοσωμάτων που υβριδοποιήθηκαν στη σωστή θέση διαιρούμενος με τον συνολικό αριθμό υβριδοποιημένων σημάτων FISH μεταφασικών χρωμοσωμάτων. Το αποτέλεσμα αυτό πολλαπλασιάστηκε με το 100 και εκφράστηκε ως ποσοστό με διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Πίνακας 1. Αναλυτική ειδικότητα του CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe

Στόχος	Αριθμός υβριδοποιημένων μεταφασικών χρωμοσωμάτων	Αριθμός σωστά υβριδοποιημένων θέσεων	Αναλυτική ειδικότητα	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%
1q21	200	200	100%	98,12% - 100%
1p32.3	200	200	100%	98,12% - 100%

Αναλυτική ευαισθησία

Η αναλυτική ευαισθησία είναι το ποσοστό των αξιολογήσιμων μεσοφασικών κυττάρων με το αναμενόμενο πρότυπο φυσιολογικών σημάτων. Αναλύθηκαν κατ' ελάχιστον 100 μεσοφασικά κύτταρα για κάθε ένα από τα 25 μονιμοποιημένα κυτταρικά εναιωρήματα από μυελό των οστών και τα 25 μονιμοποιημένα κυτταρικά εναιωρήματα από CD138+ κύτταρα πλάσματος που θεωρούνταν αρνητικά για ενίσχυση *CKS1B* ή έλλειψη *CDKN2C*. Συνεπώς, βαθμολογήθηκαν κατ' ελάχιστον 2.500 πυρήνες για κάθε είδος δείγματος. Τα δεδομένα για την ευαισθησία αναλύθηκαν βάσει του ποσοστού κυττάρων που έδειξαν φυσιολογικό αναμενόμενο πρότυπο σημάτων και εκφράστηκαν ως ποσοστό με διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Πίνακας 2. Αναλυτική ευαισθησία του CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe

Είδος δείγματος	Κριτήρια ευαισθησίας	Αποτέλεσμα ευαισθησίας
Μυελός των οστών	>95%	98,68% (97,87% - 99,49%)
CD138+	>95%	95,95% (94,96% - 96,94%)

Χαρακτηρισμός των φυσιολογικών τιμών αποκότης

Η φυσιολογική αποκότη ορίζεται ως το ποσοστό κυττάρων που εμφανίζουν συνάρτηση στο MS Excel. Υπολογίστηκε ως το ποσοστό μεσοφασικών κυττάρων φυσιολογικό σε αντίθεση με την κλινική διάγνωση. Αναλύθηκαν κατ' ελάχιστον 100 μεσοφασικά κύτταρα για κάθε ένα από τα 25 μονιμοποιημένα κυτταρικά εναιωρήματα από μυελό των οστών και 25 μονιμοποιημένα κυτταρικά εναιωρήματα από CD138+ που θεωρούνταν αρνητικά για ενίσχυση *CKS1B* ή έλλειψη *CDKN2C*. Συνεπώς, βαθμολογήθηκαν κατ' ελάχιστον 2.500 πυρήνες για κάθε είδος δείγματος.

Η τιμή αποκότης προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη β ανάστροφη (BETAINV) συνάρτηση στο MS Excel. Υπολογίστηκε ως το ποσοστό μεσοφασικών κυττάρων που έδειξαν ψευδώς θετικό πρότυπο σημάτων χρησιμοποιώντας το ανώτερο όριο ενός μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% της διωνυμικής κατανομής φυσιολογικού δείγματος ασθενή.

Πίνακας 3. Χαρακτηρισμός των φυσιολογικών τιμών αποκότης του CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe

Είδος δείγματος	Αποτέλεσμα αποκότης 3Κ2Πράσ	Αποτέλεσμα αποκότης 2Κ1Πράσ
Μυελός των οστών	5,93%	5,71%
CD138+	9,24%	10,21%

Τα εργαστήρια πρέπει να επιβεβαιώνουν τις τιμές αποκότης χρησιμοποιώντας τα δικά τους δεδομένα^{9,10}.

Ακρίβεια

Η ακρίβεια αυτού του προϊόντος έχει μετρηθεί σε σχέση με την ακρίβεια εντός ημέρας (από δείγμα σε δείγμα), την ακρίβεια μεταξύ ημερών (από ημέρα σε ημέρα) και την ακρίβεια μεταξύ παρτίδων σε ένα κέντρο (από παρτίδα σε παρτίδα).

Τρία (3) δείγματα χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ακρίβειας αυτού του προϊόντος: 1 φυσιολογικό CD138+ δείγμα, 1 χαμηλής θετικότητας CD138+ δείγμα για 2Κ1Πράσ (-*CDKN2C*) και 1 χαμηλής θετικότητας CD138+δείγμα για 3Κ2Πράσ (+*CKS1B*). Τα χαμηλής θετικότητας CD138+ δείγματα δημιουργήθηκαν τεχνητά με τη χρήση μέρους των αρνητικών CD138+ δειγμάτων και με την προσθήκη σε αυτά γνωστού θετικού CD138+ δείγματος, με σκοπό τη δημιουργία χαμηλής θετικότητας δειγμάτων στο εύρος αποκότης 2-4x και τη δοκιμασία της προσδιορισμένης αποκότης.

Για τον προσδιορισμό της μεταξύ ημερών και εντός ημέρας ακρίβειας, τα δείγματα αξιολογήθηκαν στη διάρκεια 10 μη διαδοχικών ημερών και για τον προσδιορισμό της μεταξύ παρτίδων ακρίβειας, 3 παρτίδες του προϊόντος αξιολογήθηκαν σε 3 επαναλήψεις των ίδιων δειγμάτων. Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν ως συνολική συμφωνία με την προβλεπόμενη αρνητική κατηγορία (για τα αρνητικά δείγματα).

Πίνακας 4. Αναπαραγωγιμότητα και ακρίβεια του CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe

Μεταβλητή	Είδος δείγματος	Συμφωνία
Ακρίβεια εντός ημέρας και μεταξύ ημερών	Φυσιολογικά CD138+ (αρνητικό)	100%
	Χαμηλής θετικότητας CD138+ 2Κ1Πράσ (- <i>CDKN2C</i>)	100%
	Χαμηλής θετικότητας CD138+ 3Κ2Πράσ (+ <i>CKS1B</i>)	100%
Ακρίβεια μεταξύ παρτίδων	Φυσιολογικά CD138+ (αρνητικό)	100%
	Χαμηλής θετικότητας CD138+ 2Κ1Πράσ (- <i>CDKN2C</i>)	100%
	Χαμηλής θετικότητας CD138+ 3Κ2Πράσ (+ <i>CKS1B</i>)	100%

Κλινική απόδοση

Για να διασφαλιστεί ότι το προϊόν ανιχνεύει τις προβλεπόμενες αναδιατάξεις, η κλινική απόδοση προσδιορίστηκε με 1 μελέτη αντιπροσωπευτικών δειγμάτων του προβλεπόμενου πληθυσμού του προϊόντος: υπολειπόμενο υλικό μονιμοποιημένο σε μεθανόλη/οξικό οξύ από δείγματα αιματολογικής προέλευσης. Το μέγεθος δείγματος για τη μελέτη ήταν 23 δείγματα, με πληθυσμό-στόχο 10 θετικών δειγμάτων είτε για ενίσχυση *CKS1B* είτε για έλλειψη *CDKN2C* είτε και για τα δύο, και 13 αρνητικά δείγματα για ενίσχυση *CKS1B* ή έλλειψη *CDKN2C*. Αφαιρέθηκε η ταυτότητα όλων των δειγμάτων και τυχαιοποιήθηκαν για την αποφυγή μεροληψίας στην ανάλυση. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τη γνωστή κατάσταση του δείγματος. Ο ιχνηθέτης ανανώρισε σωστά την κατάσταση των δειγμάτων σε όλες τις περιπτώσεις.

Τα αποτελέσματα των δοκιμών αυτών αναλύθηκαν προκειμένου να υπολογιστεί η κλινική ευαισθησία, η κλινική ειδικότητα και το ποσοστό ψευδώς θετικών (FPR) τιμών για τα θετικά σήματα, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση μίας διάστασης.

Πίνακας 5. Κλινική απόδοση του CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe, CKS1B. Αποτελέσματα ενίσχυσης CKS1B

Μεταβλητή	Αποτέλεσμα
Κλινική ευαισθησία (ποσοστό αληθώς θετικών, TPR)	98,71%
Κλινική ειδικότητα (ποσοστό αληθώς αρνητικών, TNR)	99,75%
Ποσοστό ψευδώς θετικών (FPR) = 1 – Ειδικότητα	0,25%

Πίνακας 6. Κλινική απόδοση του CKS1B/CDKN2C (P18) Amplification/Deletion Probe, CDKN2C. Αποτελέσματα έλλειψης CDKN2C.

Μεταβλητή	Αποτέλεσμα
Κλινική ευαισθησία (ποσοστό αληθώς θετικών, TPR)	100%
Κλινική ειδικότητα (ποσοστό αληθώς αρνητικών, TNR)	100%
Ποσοστό ψευδώς θετικών (FPR) = 1 – Ειδικότητα	0%

Περίληψη ασφάλειας και κλινικής απόδοσης (SSP)

Η περίληψη SSP θα είναι διαθέσιμη στο κοινό μέσω της ευρωπαϊκής βάσης δεδομένων για ιατρικές συσκευές (Eudamed) όπου συνδέεται με το βασικό UDI-DI.

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

Βασικό UDI-DI: 50558449LPH039JS

Εάν η βάση δεδομένων Eudamed δεν είναι πλήρως λειτουργική, η περίληψη SSP θα διατίθεται στο κοινό κατόπιν αιτήματος μέσω email στη διεύθυνση SSP@ogt.com.

Πρόσθετες πληροφορίες

Για πρόσθετες πληροφορίες, επικοινωνήστε με το Τμήμα Τεχνικής Υποστήριξης της CytoCell.

Τηλ.: +44 (0)1223 294048

Email: techsupport@cytoCELL.com

Ιστότοπος: www.ogt.com

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Hanamura I, Blood 2006;108(5):1724-32
- Fonseca *et al.*, Leukemia 2009;23(12):2210-2221
- Sawyer, Cancer Genetics 2011;204(1):3-12
- Fonseca *et al.*, Leukemia 2006;20(11):2034-40
- Leone *et al.*, Clin Cancer Res 2008;14(19):6033-41
- Kulkarni *et al.*, Leukemia 2002;16:127-34
- Swerdlow *et al.*, (eds.) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, Lyon, France, 4th edition, IARC, 2017
- Arsham, MS., Barch, MJ. and Lawce HJ. (eds.) (2017) *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
- Mascarello JT, Hirsch B, Kearney HM, et al. Section E9 of the American College of Medical Genetics technical standards and guidelines: fluorescence in situ hybridization. Genet Med. 2011;13(7):667-675.
- Wiktor AE, Dyke DLV, Stupca PJ, Ketterling RP, Thorland EC, Shearer BM, Fink SR, Stockero KJ, Majorowicz JR, Dewald GW. *Preclinical validation of fluorescence in situ hybridization assays for clinical practice*. Genetics in Medicine. 2006;8(1):16–23.

Γλωσσάριο συμβόλων

EN ISO 15223-1:2021 - «ιατροτεχνολογικά προϊόντα - Σύμβολα που χρησιμοποιούνται με τις πληροφορίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή - Μέρος 1: Γενικές απαιτήσεις» (© Διεθνής Οργανισμός Τυποποίησης)		
Σύμβολο	Τίτλος	Αριθμοί αναφοράς
	el: Κατασκευαστής	5.1.1
	el: Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα/Ευρωπαϊκή Ένωση	5.1.2
	el: Ημερομηνία λήξης	5.1.4
	el: Αριθμός παρτίδας	5.1.5
	el: Αριθμός καταλόγου	5.1.6
	el: Να διατηρείται μακριά από το ηλιακό φως	5.3.2
	el: Όριο θερμοκρασίας	5.3.7
	el: Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης	5.4.3
 ogt.com/IFU	el: Συμβουλευτείτε τις ηλεκτρονικές οδηγίες χρήσης	5.4.3
	el: Προσοχή	5.4.4
	el: Ιατροτεχνολογικό προϊόν που χρησιμοποιείται για διάγνωση <i>In vitro</i>	5.5.1
	el: Περιέχει επαρκή ποσότητα για n εξετάσεις	5.5.5
	el: Αποκλειστική ταυτοποίηση ιατροτεχνολογικού προϊόντος	5.7.10
Σύμβολα EDMA για αντιδραστήρια και στοιχεία IVD, αναθεώρηση Οκτώβριος 2009		
Σύμβολο	Τίτλος	Αριθμοί αναφοράς
	el: Περιεχόμενο (ή περιέχει)	Δ/Δ

Διπλώματα ευρεσιτεχνίας και εμπορικά σήματα

Η ονομασία CytoCell είναι σήμα κατατεθέν της CytoCell Limited.



CytoCell Limited

Oxford Gene Technology
418 Cambridge Science Park
Milton Road
CAMBRIDGE
CB4 0PZ
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ

Τηλ.: +44 (0)1223 294048

Email: probes@cytoCELL.com

Ιστότοπος: www.ogt.com



Systemex Europe SE

Deelbøge 19 D
22297 Hamburg
GERMANIA

Ιστότοπος: www.systemex-europe.com

Ιστορικό εκδόσεων Οδηγιών χρήσης (IFU)

V001.00 2023-01-11: Νέες Οδηγίες χρήσης (IFU) για Κανονισμό (ΕΕ) 2017/746

V002 2025-08-29: Αφαίρεση του σήματος UKCA

V003 2025-09-09: Ενημέρωση της διεύθυνση το εξουσιοδοτημέν εκπροσώπ ΕΕ.

Αφαίρεση το αριθμού τηλεμοιοτυπία OGT.

DS547/CE-el v003.00/2025-09-09 (H013 v3)

Σελίδα 5 από 5