

REF 491313	BD PrepMate Consumables Kit (Zestaw materiałów zużywalnych)
REF 491311	BD PrepStain Consumables Kit (Zestaw materiałów zużywalnych)
REF 491312	BD PrepStain Consumables Kit (Zestaw materiałów zużywalnych) — Japonia

PRZEZNACZENIE

System **BD PrepStain** (dawniej system AutoCyte PREP) służy do przygotowywania płynnych cienkowarstwowych preparatów komórek. System **BD PrepStain** wytwarza preparaty do testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, które zastępują konwencjonalne rozmazy ginekologiczne. Preparaty **BD SurePath** (dawniej preparaty AutoCyte PREP) są przeznaczone do stosowania w badaniach przesiewowych i wykrywaniu raka szyjki macicy, stanów przedrakowych, komórek atypowych oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych określonych przez system Bethesda do zgłaszania rozpoznania cytologicznych w obrębie szyjki macicy lub pochwy (*The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*).¹

BD SurePath Preservative Fluid (Płyn konserwujący **BD SurePath**) to podłoże odpowiednie do pobierania i przenoszenia próbek ginekologicznych badanych za pomocą wykorzystujących amplifikację DNA oznaczeń **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Q^x oraz *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Q^x. Należy zapoznać się z ulotkami dotyczącymi przygotowania próbek do ww. oznaczeń z zastosowaniem płynu konserwującego **BD SurePath**.

STRESZCZENIE I OBJAŚNIENIE

System **BD PrepStain** przekształca płynne zawiesiny komórek szyjki macicy do indywidualnie barwionych, jednorodnych cienkowarstwowych preparatów zachowujących diagnostyczne gniazda komórek.²⁻⁹ Proces obejmuje konserwację komórek, randomizację, wzbogacanie materiału diagnostycznego, pipetowanie, sedymentację, barwienie oraz nakładanie szkiełka nakrywkowego w celu stworzenia preparatu **BD SurePath** do stosowania w rutynowych cytologicznych badaniach przesiewowych oraz kategoryzacji określonej przez system Bethesda.¹ Preparat **BD SurePath** reprezentuje dobrze zachowaną populację wybarwionych komórek w krążku o średnicy 13 mm. W większości wyeliminowane są artefakty wywołane suszeniem na powietrzu, zmatowienie, nakładanie się materiału komórkowego oraz zanieczyszczenia. Znacząco zmniejszona jest liczba krwinek białych, co ułatwia wizualizację komórek nabłonka, komórek istotnych diagnostycznie oraz organizmów zakaźnych.

Proces **BD SurePath** rozpoczyna się od pobrania próbki ginekologicznej przez wykwalifikowany personel medyczny przy użyciu przyrządów typu mioteczka (np. Rovers Cervex-Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss — Holandia) lub przyrządów będących połączeniem wewnętrznej szczoteczki/plastikowej szpatułki (np. Cytobrush Plus GT i szpatułka Pap-Perfect, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) z odłączanymi główkami. Zamiast rozmazywania pobranych komórek na szkiełku podstawowym, od przyrządów odłączane są główki, które umieszcza się we fiolce z płynem konserwującym **BD SurePath**. Fiolka jest zamykana, opisywana i wraz z odpowiednią dokumentacją wysyłana do laboratorium w celu obróbki. Główki przyrządów do pobierania próbek nigdy nie są wyjmowane z fiolek z płynem konserwującym.

W laboratorium zakonserwowane próbki są mieszane na wytrząsarce*, a następnie nanoszone na odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent**. Podczas etapu wzbogacania obejmującego sedymentację w czasie wirowania przez odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent**, z próbki częściowo usuwane są zanieczyszczenia oraz nadmiar komórek zapalnych. Osad komórek po odwirowaniu jest resuspendowany, mieszany i przenoszony do komory osadczącej **BD Settling Chamber** zamontowanej na szkiełku podstawowym

BD SurePath PreCoat Slide. Komórki ulegają sedymentacji grawitacyjnej, następnie są barwione przy użyciu zmodyfikowanej procedury barwiącej Papanicolaou. Szkiełko podstawowe jest następnie przemywane ksylenem lub jego odpowiednikiem i przykrywane szkiełkiem nakrywkowym. Komórki obecne w krążku o średnicy 13 mm są badane pod mikroskopem przez przeszkolonych cytologów i patologów mających dostęp do odpowiednich informacji dodatkowych o pacjentce.

*Uwaga: W celu przeprowadzenia badań dodatkowych, po etapie mieszania na wytrząsarce w przypadku preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test można pobrać porcję o objętości do 0,5 mL.

OGRANICZENIA

- Próbkę ginekologiczną przeznaczoną do przygotowywania przy użyciu systemu **BD PrepStain** należy pobierać za pomocą przyrządu do pobierania typu mioteczka lub wewnętrznej szczoteczki/plastikowej szpatułki z odłączanymi główkami zgodnie z dostarczoną przez producenta standardową procedurą pobierania próbek. Z systemem **BD PrepStain** nie należy stosować szpatulek drewnianych. Z systemem **BD PrepStain** nie należy stosować połączeń szczoteczki/plastikowej szpatułki bez odłączanych główek.
- Wymogiem wstępnym uzyskiwania oraz oceny preparatów **BD SurePath** jest szkolenie przez upoważniony personel. Cytolodzy oraz patolodzy zostaną przeszkoleni w zakresie oceny morfologii preparatów **BD SurePath**. Szkolenie będzie obejmowało egzamin kompetencji. Klienci laboratoryjni otrzymają preparaty oraz zestawy testowe przeznaczone do celów szkoleniowych. Firma BD Diagnostics zapewni także pomoc w przygotowaniu preparatów szkoleniowych spośród populacji pacjentek klienta.
- W celu uzyskania prawidłowych wyników systemu **BD PrepStain** należy stosować wyłącznie materiały dostarczane lub zalecane przez firmę BD Diagnostics do użytku z systemem **BD PrepStain**. Zużyte materiały i produkt należy poddać odpowiedniej utylizacji zgodnie z przepisami danej instytucji oraz kraju.
- Wszystkie materiały są przeznaczone do jednorazowego użytku i nie należy ich używać ponownie.
- W przypadku preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test wymagane jest pobranie objętości próbki równej 8,0 ± 0,5 mL do fiołki **BD SurePath** Collection Vial.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Próbki cytologiczne mogą zawierać czynniki zakaźne. Nosić odpowiednią odzież ochronną, rękawice i okulary lub osłonę twarzy. Podczas pracy z próbkami należy przestrzegać środków ostrożności dotyczących materiału skażonego biologicznie.

Płyn konserwujący **BD SurePath** zawiera wodny roztwór denaturowanego etanolu. Mieszanina zawiera niewielkie ilości metanolu oraz izopropanolu. Nie spożywać.

Uwaga



H226 Łatwopalna ciecz i pary.

P233 Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. **P280** Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. **P303+P361+P353** W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): Natychmiast zdjąć całą zanieczyszczoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody/prysznicem. **P403+P235** Przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu. Przechowywać w chłodnym miejscu. **P501** Zawartość/pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi/regionalnymi/krajowymi/międzynarodowymi przepisami.

Odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent** zawiera azyd sodu. Nie spożywać.

Uwaga



H302 Działa szkodliwie po połknięciu.

P264 Dokładnie umyć po użyciu. **P301+P312** W PRZYPADKU

POŁKNIECIA: W przypadku złego samopoczucia skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ lub z lekarzem. **P501** Zawartość/pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi/regionalnymi/krajowymi/międzynarodowymi przepisami.

Mieszanina barwników cytologicznych **BD EA/OG Combo Stain** zawiera metanol oraz czerwony barwnik eozynę Y D&C. Nie spożywać.

Niebezpieczeństwo



H225 Wysoce łatwopalna ciecz i pary. **H312+H332** Działa szkodliwie w kontakcie ze skórą lub w następstwie wdychania. **H370** Powoduje uszkodzenie narządów.

P264 Dokładnie umyć po użyciu. **P280** Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. **P312** W przypadku złego samopoczucia skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ lub z lekarzem. **P403+P235** Przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu. Przechowywać w chłodnym miejscu. **P501** Zawartość/pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi/regionalnymi/krajowymi/międzynarodowymi przepisami.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Do stosowania w diagnostyce *in vitro*.
- Wyłącznie do zastosowań profesjonalnych.
- Należy ściśle przestrzegać dobrej praktyki laboratoryjnej oraz wszystkich procedur użytkowania systemu **BD PrepStain**.
- W celu uzyskania optymalnej wydajności odczynnik należy przechowywać w temperaturze pokojowej (15–30 °C) i używać przed upływem ich terminu ważności. Warunki przechowywania płynu konserwującego **BD SurePath** bez próbek cytologicznych w temperaturze pokojowej (od 15–30 °C) to 36 miesięcy od daty produkcji. Maksymalny czas przechowywania płynu konserwującego **BD SurePath** z próbkami cytologicznymi w chłodni (2–10 °C) wynosi 6 miesięcy, natomiast w temperaturze pokojowej (15–30 °C) to 4 tygodnie. Płyn konserwujący **BD SurePath** Preservative Fluid zawierający próbki cytologiczne przeznaczone do użycia z wykorzystującymi amplifikację DNA oznaczeniami **BD ProbeTec** CT Q^x i GC Q^x Amplified DNA Assays można przechowywać i transportować w temperaturze 2–30 °C przez okres do 30 dni przed przeniesieniem do próbek do rozcieńczania próbek cytologii płynnej (Liquid-Based Cytology Specimen (LBC) Dilution Tubes dla oznaczeń **BD ProbeTec** Q^x Amplified DNA Assays wykorzystujących amplifikację DNA.
- Unikać chłapania oraz wytwarzania aerozoli. Operatorzy powinni stosować odpowiednie środki ochrony rąk, oczu oraz odzież ochronną.
- Płyn konserwujący **BD SurePath** ma działanie bakteriobójcze i został przetestowany wobec następujących organizmów: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* oraz *Aspergillus niger* i okazał się skuteczny. Próbkę płynu konserwującego **BD SurePath** inokulowane 10⁶ CFU/mL każdego ze szczepów po 14 dniach (28 w przypadku *Mycobacterium tuberculosis*) nie wykazywały wzrostu komórek w warunkach standardowych. Jednak przez cały czas należy stosować powszechne środki ostrożności dotyczące bezpiecznej pracy z płynami biologicznymi.
- Nieprzestrzeganie procedur wyszczególnionych w podręczniku operatora systemu **BD PrepStain** może spowodować pogorszenie wydajności.

OPCJONALNE POBRANIE PORCJI ROZTWORU

- **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolka z płynem konserwującym **BD SurePath**) zapewnia wystarczającą objętość, aby można było pobrać z niej do 0,5 mL jednorodnej mieszaniny komórek i płynu w celu przeprowadzenia dodatkowych badań przed testem **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przy zachowaniu objętości wystarczającej do wykonania testu Pap.
- Chociaż brak dowodów na to, że pobranie porcji roztworu z fiolki z płynem konserwującym **BD SurePath** wpływa na jakość próbki do badań cytologicznych, rzadkie przypadki nieprawidłowego podziału materiału diagnostycznego mogą wystąpić podczas tego procesu. Jeżeli wyniki badania nie zgadzają się z wywiadem klinicznym pacjenta, wówczas może wystąpić konieczność pobrania nowej próbki do badań przez pracowników opieki zdrowotnej. Ponadto badanie cytologiczne odpowiada na inne pytania kliniczne niż te dotyczące chorób przenoszonych drogą płciową. Dlatego pobieranie porcji roztworu może nie być odpowiednie we wszystkich sytuacjach klinicznych. W razie potrzeby przeprowadzenia badań pod kątem chorób przenoszonych drogą płciową, można pobrać oddzielną próbkę zamiast pobierania porcji roztworu z fiolki z płynem konserwującym **BD SurePath**.
- Pobieranie porcji próbek roztworu o niskiej komórkowości może doprowadzić do nieodpowiedniego przygotowania testu **BD SurePath** Pap z powodu niewystarczającej ilości materiału we fiolce z płynem konserwującym **BD SurePath**.
- Porcję należy pobrać przed wykonaniem testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Przed wykonaniem testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test można pobrać tylko jedną porcję preparatu z fiolki z płynem konserwującym **BD SurePath**, niezależnie od jej objętości.

Procedura

1. W celu uzyskania jednorodnej mieszaniny, fiolkę z płynem konserwującym **BD SurePath** należy wytrząsać przez 10–20 sekund, a porcję o objętości 0,5 mL należy pobrać w przeciągu jednej minuty od wytrząsania.
2. Do pobierania próbki należy użyć polipropylenowej końcówki pipety z barierą dla aerozolu o objętości odpowiedniej do pobieranej objętości. *Uwaga:* Nie należy stosować pipet serologicznych. Aby uniknąć zanieczyszczenia z fiolki z płynem konserwującym **BD SurePath** lub pobranej porcji roztworu, należy przestrzegać zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Pobieranie porcji roztworu powinno odbywać się w odpowiednim miejscu poza obszarem wykonywania amplifikacji.
3. Należy wizualnie skontrolować pobraną porcję roztworu w pipecie pod kątem obecności dużych cząstek lub elementów półstałych. Obecność wyżej wymienionych cząstek oznacza natychmiastowe przeniesienie pobranej porcji roztworu do fiolki z próbką i jej dyskwalifikację do badań dodatkowych przed wykonaniem testu Pap.
4. Instrukcje dotyczące przetwarzania pobranej porcji roztworu za pomocą oznaczeń **BD ProbeTec** CT Q^x i GC Q^x wykorzystujących amplifikację DNA znajdują się w ulotkach dołączonych do pakietu przez producenta.

PRZECHOWYWANIE

Warunki przechowywania płynu konserwującego **BD SurePath** bez próbek cytologicznych w temperaturze pokojowej (15–30 °C) to 36 miesięcy od daty produkcji.

BD SurePath Preservative Fluid (płyn konserwujący) z próbkami cytologicznymi można przechowywać w chłodni (2–10 °C) przez 6 miesięcy, natomiast w temperaturze pokojowej (15–30 °C) przez okres do 4 tygodni.

BD SurePath Preservative Fluid zawierający próbki cytologiczne przeznaczone do użycia z wykorzystującymi amplifikację DNA oznaczeniami **BD ProbeTec** CT Q^x i GC Q^x można przechowywać i transportować w temperaturze 2–30 °C przez okres do 30 dni przed przeniesieniem do próbek do rozcieńczania próbek cytologii płynnej (ang. Liquid-Based Cytology, LBC) dla wykorzystujących amplifikację DNA oznaczeń **BD ProbeTec** Q^x.

MATERIAŁY WYMAGANE

Wyczerpujące informacje na temat odczynników, elementów i wyposażenia dodatkowego znajdują się w podręczniku operatora systemu **BD PrepStain** Slide Processor (Procesor preparatów **BD PrepStain**). Nie wszystkie spośród wymienionych materiałów są wymagane do przygotowywania preparatów **BD SurePath** metodą manualną (bez użycia procesora preparatów **BD PrepStain**).

Dostarczane materiały

- **BD PrepStain** Slide Processor
- **BD SurePath** Collection Vial (zawiera **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Przyrząd(y) z odłączaną główką do pobierania próbek z szyjki macicy
- **BD Density** Reagent
- **BD Syringing** Pipettes
- **BD Settling** Chambers
- **BD Cytology** Stain Kit
- **BD SurePath** PreCoat Slides
- **BD Centrifuge** Tubes
- Statywy szkiełek podstawowych oraz probówek
- **BD PrepStain** Transfer Tips
- **BD Aspirator** Tips

Materiały wymagane, ale niedostarczane

- Wytrząsarka
- Woda dejonizowana (pH 7,5 do 8,5)
- **BD Alcohol Blend** Rinse lub mieszanina izopropanolu i alkoholu o czystości do analiz
- Środek czyszczący, środek do zatapiania oraz szklane szkiełka nakrywkowe

INTERPRETACJA DIAGNOSTYCZNA ORAZ WIARYGODNOŚĆ PREPARATU

Po odbyciu przez użytkownika autoryzowanego przez firmę BD Diagnostics szkolenia z zakresu pracy z systemem **BD PrepStain** oraz preparatami **BD SurePath**, kryteria diagnozy cytologicznej systemu Bethesda obecnie stosowane wobec konwencjonalnych rozmazów mają także zastosowanie wobec preparatów **BD SurePath**.¹ Wytczne zalecane w systemie raportowania Bethesda z roku 2001 dotyczą preparatów płynnych oraz określają, w jaki sposób określić wiarygodność komórkowości (liczby komórek w danym miejscu) specyficznie dla tych preparatów.

Przy braku komórek nieprawidłowych preparat jest uważany za niezadowolający, gdy spełnione jest jedno z następujących kryteriów:

- (1) Nieodpowiednia liczba komórek diagnostycznych (poniżej 5000 złuszczonych komórek nabłonka na preparat). Poniżej opisano zalecane procedury szacowania na preparatach **BD SurePath** liczby dobrze zachowanych złuszczonych komórek nabłonka:
 - W przypadku każdego modelu mikroskopu stosowanego w badaniach przesiewowych należy sprawdzić instrukcję obsługi lub skontaktować się z producentem w celu ustalenia powierzchni pola widzenia przy użyciu preferowanego okularu oraz obiektywu 40x. Alternatywnie obszar pola widzenia można obliczyć przy użyciu hemocytometru lub innej skali pomiarowej do preparatów mikroskopowych (powierzchnia pola widzenia = πr^2 , gdzie r to promień pola widzenia).
 - Minimalna średnia liczba komórek dla pola widzenia obiektywu 40x powinna zostać określona poprzez podzielenie przybliżonego obszaru osadzania komórek na preparacie **BD SurePath** (130 mm²) przez powierzchnię pola widzenia danego mikroskopu. Uzyskaną liczbę należy następnie podzielić przez minimum 5000 komórek. Uzyskana liczba to zalecana minimalna średnia liczba wiarygodnych komórek nabłonka w polu widzenia obiektywu 40x. Liczbę tę należy zapisać i zachować jako rutynowy wzorec używany przez cytologów. Wytczne Bethesda 2001 wskazują przybliżoną liczbę komórek w polu widzenia dla preparatu o średnicy 13 mm.
 - W środku preparatu należy policzyć co najmniej dziesięć pól w pionie lub w poziomie.

- Do oceny wiarygodności cykli wytwarzania preparatów można użyć praktycznej oceny komórkowości poprzez makroskopową ocenę wizualnej gęstości wybarwionego preparatu. Podczas badań przesiewowych nie można jednak zastąpić podstawowej oceny mikroskopowej przez cytologa.

- (2) Ponad 75% elementów komórkowych jest zaciemnionych przez zapalenia, krew, bakterie, śluz lub artefakty wykluczające cytologiczną interpretację preparatu.

Wszelkie nieprawidłowe lub kwestionowane wyniki badania przesiewowego należy przekazać do oceny i diagnozy patologa. Patolog powinien zanotować wszelkie istotne diagnostycznie zmiany morfologiczne komórek.

CHARAKTERYSTYKA WYDAJNOŚCIOWA: RAPORT Z BADAŃ KLINICZNYCH

Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki

Firma BD Diagnostics (znana wcześniej jako TriPath Imaging) przeprowadziła wielośrodkowe, prospektywne, maskowane badanie kliniczne z dzieleniem i parowaniem próbek, które porównywało wyniki diagnostyczne preparatów **BD SurePath** uzyskanych przy użyciu systemu **BD PrepStain** z rozmazami Pap przygotowywanymi konwencjonalnie. Celem badania była ocena skuteczności testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test w wykrywaniu raka szyjki macicy, stanów przedrakowych i atypowych komórek w różnych populacjach pacjentek i różnych warunkach laboratoryjnych w porównaniu z konwencjonalnymi rozmazami. Ponadto w przypadku obu rodzajów preparatów oceniano wiarygodność.

Stosując się do zaleceń FDA zawartych w dokumencie „Points to Consider” (Punkty do rozważenia) dotyczącym przyrządów do cytologii komórek szyjki macicy¹⁰, najpierw przygotowywano konwencjonalny rozmaz, a następnie pozostałą część próbki z przyrządu do pobierania próbek typu miotelka umieszczano we fiolce z płynem konserwującym **BD SurePath**.

Po przetransportowaniu do laboratorium każda zakonserwowana zawieszina komórek była poddawana obróbce zgodnie z protokołem systemu **BD PrepStain**. Uzyskany preparat **BD SurePath** oraz odpowiadający mu konwencjonalny rozmaz były poddawane manualnemu badaniu przesiewowemu i niezależnie diagnozowane przy użyciu kategorii diagnostycznych spójnych z systemem Bethesda. W każdym ośrodku wszystkie nieprawidłowe preparaty oceniał patolog.

Zgodnie z metodą opisaną przez Shatzkina¹¹, w wyznaczonym ośrodku referencyjnym niezależny patolog referencyjny przeglądał w zamaskowany sposób wszystkie przypadki nieprawidłowe, rozbieżne oraz poprawy i 5% prawidłowych przypadków ze wszystkich ośrodków, aby w każdym przypadku postawić właściwe rozpoznanie.

Charakterystyka pacjentek

Wiek kobiet uczestniczących w badaniu zawierał się w granicach od 16 do 87 lat, w tym 772 kobiet w wieku pomenopauzalnym. Spośród 8807 pacjentek biorących udział w badaniu 1059 miało w wywiadzie wcześniejszy nieprawidłowy wynik rozmazu. Populacja pacjentek biorących udział w badaniu obejmowała następujące grupy etniczne: biała (44%), czarna (30%), azjatycka (12%), latynoska (10%), indyjska (3%) i inne (1%).

Wyłączone były pacjentki z nieprawidłową dokumentacją, poniżej 16 roku życia, pacjentki po histerektomii i z próbkami niedostatecznymi oraz niewiarygodnymi. Podjęto wysiłek objęcia badaniem możliwie wielu przypadków raka szyjki macicy i chorób przedrakowych poprzez dotarcie do pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, nieregularnie badanych oraz ze skierowaniem.

W ośmiu ośrodkach badania zaakceptowano i zbadało 9046 pacjentek spośród 10 335 ogółu przypadków. Spośród 9046 pacjentek 8807 spełniało kryteria wiarygodności preparatu w systemie Bethesda i było dostępnych do pełnej diagnostyki obu rodzajów preparatów.

Wyniki badania

Celem badania klinicznego było porównanie skuteczności preparatów **BD SurePath** wykonanych przez system **BD PrepStain** z przygotowanymi konwencjonalnie rozmazami. Preparaty obu rodzajów preparatów klasyfikowano według kryteriów systemu Bethesda. Protokół badania był ukierunkowany na korzyść konwencjonalnego rozmazu, ponieważ był on zawsze przygotowywany jako pierwszy, wskutek czego ograniczał preparaty

BD SurePath do resztkowego materiału pozostającego na przyrządzie typu miotelki (części próbki, która normalnie byłaby odrzucana).¹² Test **BD SurePath** Liquid-based Pap Test jest przeznaczony do pobierania bezpośrednio do fiolki, wykorzystując w systemie **BD PrepStain** wszystkie dostępne komórki.

W celu porównania czułości preparatów **BD SurePath** i konwencjonalnego rozmazu Pap przy manualnym odczytywaniu preparatów poziom nieprawidłowości był określany przez referencyjnego patologa i porównywany z rozpoznaniem postawionym przez ośrodek badania. Rozpoznanie odniesienia opierało się na wykonywanej przez niezależnego patologa referencyjnego najbardziej nieprawidłowej diagnozie któregośkolwiek z preparatów. Wynik ten był stosowany jako „prawdziwe” rozpoznanie lub wartość referencyjna do porównania wyników ośrodka stosującego system przygotowywania preparatów **BD SurePath** w systemie **BD PrepStain** z konwencjonalnymi rozmazami. Hipotezę zerową mówiącą, że czułość obu metod przygotowywania preparatów jest równa, testowano przy użyciu testu chi kwadrat McNemara dla danych sparowanych.¹³ W tym teście statystycznym porównywano rozbieżne wyniki obu metod preparatyki.

Tabela 1 przedstawia bezpośrednie porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach stosujących preparaty **BD SurePath** z metodą konwencjonalną w takich kategoriach diagnostycznych jak w granicach normy (Within Normal Limits — WNL), atypowe komórki złuszczone o nieokreślonym znaczeniu/atypowe komórki gruczolowe o nieokreślonym znaczeniu (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance — ASCUS/AGUS), zmiany małego stopnia w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion — LSIL), zmiany dużego stopnia w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion — HSIL) oraz rak (Cancer — CA).

Tabela 1 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: 8807 dopasowanych próbek — porównanie wyników ośrodków — bez patologa referencyjnego

Wyniki według ośrodka								
Nr ośrodka	Rodzaj preparatu	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Razem
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	CN	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1514	47	4	81	24	0	1670
	CN	1560	33	6	40	31	0	1670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	CN	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1302	60	2	19	5	0	1388
	CN	1326	37	2	19	4	0	1388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	CN	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1272	179	6	83	35	1	1576
	CN	1258	209	9	68	30	2	1576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	CN	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1227	61	3	86	44	2	1423
	CN	1209	57	0	94	61	2	1423
Razem	SP	7759	509	36	342	135	26	8807
	CN	7768	531	39	271	177	21	8807

SP = **BD SurePath**
CN = Preparat konwencjonalny

Tabela 2 przedstawia bezpośrednie porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach w przypadku metody preparatyki **BD SurePath** z przygotowywaniem konwencjonalnych rozmazów dla wszystkich kategorii leczenia.

Tabela 2 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: 8807 dopasowanych próbek — Porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach — bez patologa referencyjnego

Przygotowane konwencjonalnie rozmazy Pap								
Preparaty BD SurePath przygotowane metodą BD PrepStain		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Razem
	WNL	7290	361	20	63	24	1	7759
	ASCUS	343	101	4	44	15	2	509
	AGUS	26	6	4	0	0	0	36
	LSIL	87	52	2	147	53	1	342
	HSIL	20	10	7	17	79	2	135
	CA	2	1	2	0	6	15	26
Razem		7768	531	39	271	177	21	8807

Tabele 1 i 2 nie odzwierciedlają wyników uzyskanych przez patologa referencyjnego.

Tabela 3 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Porównanie wyników wszystkich ośrodków dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako ASCUS/AGUS — analiza błędu niezgodności

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną				
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain		Sukces	Błąd	
	Sukces	113	205	318
	Błąd	180	229	409
		293	434	727

Sukces = ASCUS/AGUS
Błąd = WNL oraz odpowiedź zapalna/naprawcza
Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 1,62, p = 0,2026$
Błędy preparatów konwencjonalnych: 205
Błędy preparatów **BD SurePath**: 180

Tabela 3 przedstawia wyniki dla przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako ASCUS lub AGUS. Niniejsza ocena umożliwia analizę błędów niezgodności w celu oceny czułości metod w przypadku badania z dzieleniem próbki. Błędy obejmują WNL oraz wynik odczynowy/naprawczy. Ponieważ wartość p określona testem McNemara przekroczyła 0,05, wyniki **BD SurePath** oraz konwencjonalnych rozmazów były równoważne.

Tabela 4 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Porównanie wyników wszystkich ośrodków dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako LSIL — analiza błędu niezgodności

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną				
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain		Sukces	Błąd	
	Sukces	140	63	203
	Błąd	54	86	140
		194	149	343

Sukces = LSIL
Błąd = WNL, odpowiedź zapalna/naprawcza oraz ASCUS/AGUS
Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 0,69, p = 0,4054$
Błędy preparatów konwencjonalnych: 63
Błędy preparatów **BD SurePath**: 54

Tabela 4 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako LSIL. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy oraz ASCUS/AGUS. Podobnie jak w przypadku ASCUS/AGUS, czułość obu metod w badaniu z dzieleniem próbki była statystycznie równoważna przy wartości p przekraczającej 0,05.

Tabela 5 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Porównanie wyników wszystkich ośrodków uzyskanych w przypadkach oznaczonych metodą referencyjną jako HSIL+. Analiza błędu niezgodności (LSIL nie jest błędem)

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		Sukces	Błąd	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	Sukces	160	28	188
	Błąd	36	38	74
		196	66	262

Sukces = HSIL+

Błąd = WNL, wynik odczynowy/naprawczy oraz ASCUS/AGUS

Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 1,00, p = 0,3173$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 28

Błędy preparatów BD SurePath: 36

Tabela 5 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. W tym porównaniu LSIL nie był uważany za błąd, ale raczej za rozbieżność.^{10,14,15} Błąd obejmował WNL, odpowiedź zapalną/naprawczą oraz ASCUS/AGUS. Analiza czułości błędów niezgodności wykazała statystyczną równoważność obu metod w badaniu z dzieleniem próbki.

Tabela 6 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Analiza niezgodności dla przypadków raka (HSIL nie jest błędem; LSIL jest uważany za błąd)

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		Sukces	Błąd	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	Sukces	19	2	21
	Błąd	5	1	6
		24	3	27

Sukces = Rak

Błąd = WNL, odpowiedź zapalna/naprawcza, ASCUS/AGUS i LSIL

Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 1,645, p = 0,1980$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 2

Błędy preparatów BD SurePath: 5

Tabela 6 przedstawia wyniki (wszystkich ośrodków) uzyskane w przypadkach ocenionych metodą referencyjną jako rak. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Analiza czułości błędów niezgodności wykazała statystyczną równoważność obu metod. W badaniu ponownym uwzględniono 27 przypadków raka. Dane te znajdują się w tabeli 9.

Tabela 7 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako HSIL+. Analiza błędu niezgodności (w tej analizie LSIL uważano za błąd).

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		Sukces	Błąd	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	Sukces	94	33	127
	Błąd	67	68	135
		161	101	262

Sukces = (HSIL+)

Błąd = WNL, odpowiedź zapalna/naprawcza, ASCUS/AGUS oraz LSIL

Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 11,56, p = 0,0007$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 33

Błędy preparatów BD SurePath: 67

Tabela 7 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Mimo braku spójności z protokołem pierwotnego badania¹⁰, przeprowadzono statystyczne porównanie metod, w którym LSIL uznano za błąd diagnostyczny wobec przypadków określonych przez jednego niezależnego patologa referencyjnego jako HSIL+. W tym statystycznym porównaniu czułości diagnostycznej, gdzie LSIL uważano za błąd w przeciwieństwie do małej rozbieżności, w przypadku wykrywania nieprawidłowości HSIL+ w metodzie dzielenia próbki preparaty **BD SurePath** przygotowane przez system **BD PrepStain** nie byłyby równoważne konwencjonalnym rozmazom.

ZAMASKOWANA PONOWNĄ OCENA PRZYPADKÓW HSIL+

Przeprowadzono nową ocenę mającą na celu sprawdzenie, czy na wyniki wpływa jakość preparatyki oraz subiektywność interpretacji. W celu oceny 262 przypadków zdiagnozowanych podczas pierwotnego badania jako HSIL+ (tabela 7) po wdrożeniu nowego programu szkolenia cytologów przeprowadzono dodatkowe badanie kładące nacisk na spójną interpretację grup diagnostycznych systemu Bethesda. Przypadki HSIL+ ponownie zamaskowano w ramach ponownej oceny 2438 próbek przygotowanych przy użyciu tej samej metody dzielenia próbki. Następnie wyniki badań ośrodków dla dwóch preparatów porównano z nową wartością referencyjną, która wymagała uznania przez co najmniej dwóch z trzech patologów referencyjnych za najbardziej nieprawidłową diagnozę cytologiczną. Podczas procesu ponownej oceny referencyjnej oba preparaty przypadków niezgodności (preparaty **BD SurePath** przygotowane w systemie **BD PrepStain** oraz konwencjonalne) były ponownie badane przez drugiego cytologa, a nowe nieprawidłowości dodawano do zidentyfikowanych podczas badania pierwotnego. Następnie przypadki niezgodności były oceniane przez trzech cytopatologów referencyjnych przy użyciu protokołu zaślepienego. Taka surowsza metoda referencyjna zmniejszyła liczbę referencyjnych przypadków HSIL+ z 269 w badaniu pierwotnym do 209 w badaniu powtórzonym. 53 przypadki rozbieżności można wyjaśnić następująco: 48 przypadków zdiagnozowano przy użyciu surowszej metody referencyjnej jako LSIL lub mniej poważne, wiarygodność 3 po ponownej ocenie uznano jako niezadowalającą, a pozostałe 2 przypadki nie były dostępne do oceny w drugim badaniu zamaskowanym.

Tabela 8 Badanie powtórzone: Analiza błędu rozbieżności 209 pierwotnych przypadków HSIL+ ocenionych ponownie przy użyciu surowszych kryteriów referencyjnych obejmujących analizę przez trzech niezależnych patologów referencyjnych

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		Sukces	Błąd	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	Sukces	153	26	179
	Błąd	24	6	30
		177	32	209

Sukces = HSIL+

Błąd = WNL, odpowiedź zapalna/naprawcza, ASCUS/AGUS oraz LSIL

Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 0,02, p = 0,8875$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 26

Błędy preparatów BD SurePath: 24

Tabela 8 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. W porównaniu tym LSIL był uważany za błąd diagnostyczny wobec przypadków uznanych przez niezależnego patologa referencyjnego za HSIL+. Porównanie czułości diagnostycznej wykazało statystyczną równoważność obu metod.

Tabela 9 Badanie powtórzone: Analiza niezgodności dla przypadków raka (HSIL nie jest błędem; LSIL jest uważany za błąd)

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		Sukces	Błąd	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	Sukces	32	3	35
	Błąd	3	0	3
		35	3	38

Sukces = Rak

Błąd = WNL, odpowiedź zapalna/naprawcza, ASCUS/AGUS i LSIL

Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 0,00, p = 1,0000$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 3

Błędy preparatów BD SurePath: 3

Tabela 9 przedstawia wyniki przypadków ocenionych metodą referencyjną jako rak (wszystkie ośrodki). Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Jeden błąd wynikał z interpretacji LSIL. Wszystkie pozostałe błędy obejmowały interpretację preparatów jako ASCUS/AGUS lub WNL. Analiza czułości błędów niezgodności wykazała statystyczną równoważność obu metod.

Zamaskowane badanie powtórzone obejmowało 2097 nowych przypadków użytych do ponownego zamaskowania pierwotnych próbek HSIL+. Analiza oraz porównanie preparatów nowych przypadków zostały przedstawione w tabeli 10.

Tabela 10 Badanie powtórzone: Porównanie 2097 wyników przeprowadzone bezpośrednio w ośrodku — bez patologa referencyjnego

Przygotowane konwencjonalnie rozmazy Pap		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Razem
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	WNL	1561	128	0	47	30	0	1766
	ASCUS	80	37	1	6	8	1	133
	AGUS	9	7	0	0	1	0	17
	LSIL	33	11	1	33	11	1	90
	HSIL	26	18	1	18	19	3	85
	CA	1	2	0	0	1	2	6
	Razem	1710	203	3	104	70	7	2097

Spośród 2097 nowych wymienionych powyżej przypadków 77 zostało zdiagnozowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. Tabela 11 przedstawia analizę czułości tych 77 przypadków HSIL+.

Tabela 11 Badanie powtórzone: Porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako HSIL+. Analiza błędów niezgodności (w tej analizie LSIL uważano za błąd).

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		Sukces	Błąd	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	Sukces	25	21	46
	Błąd	21	10	31
		46	31	77

Sukces = HSIL+

Błąd = WNL, odpowiedź zapalna/naprawcza, ASCUS/AGUS i LSIL

Wynik testu McNemara: $X^2_{mc} = 0,00, p = 1,0000$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 21

Błędy preparatów BD SurePath: 21

Analiza błędów niezgodności w Tabeli 11 wykazała statystycznie równą liczbę pominieć HSIL+ w obu metodach przygotowawczych. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Test statystyczny wykazał równoważność obu metod w badaniu dzielenia próbek, nawet gdy LSIL uznawano za błąd wobec referencyjnej wartości HSIL+.

Tabela 12 zawiera diagnozy opisowe wyników łagodnych dla wszystkich ośrodków.

Tabela 12 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbek: Podsumowanie łagodnych zmian komórkowych

Diagnoza opisowa (liczba pacjentek: 8807)	Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain		Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną	
	N	%	N	%
Łagodne zmiany komórkowe				
*Zakażenie:				
Szczepy <i>Candida</i>	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Opryszczka	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
Szczepy <i>Actinomyces</i>	6	0,1	2	<0,1
Bakterie (pozostałe)	52	0,6	191	2,2
**Zmiany zapalne/naprawcze	424	4,8	319	3,6

* W przypadku powyższej kategorii „Zakażenie” zgłaszano obserwacje czynników zakaźnych. W danym przypadku może być obecna więcej niż jedna klasa organizmu.

** Odczynowe zmiany naprawcze związane z zapaleniem, zanikowym zapaleniem pochwy, naświetlaniem, stosowaniem IUD (wkładki wewnątrzmaciczne), jak również typowa odnowa obejmująca nabłonek płaski, metaplastję nabłonka płaskiego lub komórki nabłonka walcowatego

Ogółem 8807 przypadków nie zostało ocenionych jako „niezadowolające” zarówno przez ośrodki badania, jak i ośrodek referencyjny. Dodatkowe 239 próbek zostało w przypadku jednego lub obu preparatów ocenionych jako „niezadowolające” przez ośrodki badania lub ośrodek referencyjny bądź przez oba. Spośród 239 przypadków niezadowolających 151 zaobserwowano wyłącznie na preparatach konwencjonalnych, 70 wyłącznie na preparatach **BD SurePath** oraz 18 w przypadku obu rodzajów preparatów. Wszystkie przypadki niezadowolające zostały wyłączone z diagnostycznego porównania w kategoriach systemu Bethesda, ale zostały użyte do porównania wiarygodności preparatów. Tabele 13 do 16 przedstawiają wyniki wiarygodności preparatów we wszystkich ośrodkach.

Tabela 13 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Wyniki wiarygodności preparatu

Wiarygodność preparatu (Liczba pacjentek: 9046)	Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain		Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną	
	N	%	N	%
Zadawalające	7607	84,1	6468	71,5
Zadawalające, ale ograniczone przez:	1385	15,3	2489	27,5
Brak elementu wewnątrzzyjkowego	1283	14,2	1118	12,4
Artefakt wywołany suszeniem	0	0	17	0,2
Gęsty rozmaz	1	< 0,1	0	0
Przesłonięcie krwią	53	0,6	121	1,3
Przesłonięcie zapaleniem	102	1,1	310	3,4
M mało złuszczonej komórki nabłonka	4	< 0,1	7	0,1
Cytoliza	10	0,1	11	0,1
Brak wywiadu klinicznego	0	0	0	0
Nie określono	60	0,7	1018	11,3
Niezadawalające do oceny:	54	0,6	89	1,0
Brak elementu wewnątrzzyjkowego	42	0,5	42	0,5
Artefakt wywołany suszeniem	0	0	0	0
Gęsty rozmaz	0	0	2	< 0,1
Przesłonięcie krwią	7	0,1	6	0,1
Przesłonięcie zapaleniem	6	0,1	6	0,1
M mało złuszczonej komórki nabłonka	6	0,1	0	0
Cytoliza	0	0	1	< 0,1
Brak wywiadu klinicznego	0	0	0	0
Nie określono	37	0,4	32	0,5

Uwaga: Niektóre pacjentki obejmowała więcej niż jedna podkategoria.

Dodatkowe przypadki niezadawalające zostały stwierdzone przez patologa referencyjnego i całkowita liczba wyników niezadawalających została przedstawiona w tabeli 15: SAT = zadawalające, SBLB = zadawalające, ale ograniczone przez (pewne określone warunki) oraz UNSAT = niezadawalające.

Tabela 14 przedstawia wyniki porównania wiarygodności preparatów przygotowanych obiema metodami. W przypadku preparatów BD SurePath było znacząco mniej przypadków niezadawalających oraz SBLB w porównaniu z metodą konwencjonalną.

Tabela 14 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Podsumowanie wyników wiarygodności preparatów we wszystkich uczestniczących ośrodkach

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		SAT	SBLB	UNSAT	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	SAT	5868	1693	46	7607
	SBLB	579	772	34	1385
	UNSAT	21	24	9	54
		6468	2489	89	9046

UNSAT: Wynik testu McNemara $X^2_{mc} = 9,33, p = 0,0023$

SBLB: Wynik testu McNemara $X^2_{mc} = 546,21, p = 0,0000$

Tabela 15 przedstawia porównanie wyników zadawalających i niezadawalających uzyskanych w ośrodkach uczestniczących w badaniu oraz ośrodka referencyjnym. W przypadku preparatów BD SurePath było znacząco mniej przypadków niezadawalających w porównaniu z metodą konwencjonalną.

Tabela 15 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: Porównanie wyników niezadawalających uzyskanych w ośrodkach uczestniczących w badaniu oraz ośrodka referencyjnym

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		SAT	UNSAT	
Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain	SAT	8807	151	8958
	UNSAT	70	18	88
		8877	169	9046

Wynik testu McNemara $X^2_{mc} = 29,69, p = 0,0000$

Tabela 16 Wyniki wiarygodności preparatu w zależności od ośrodka — współczynnik SBLB dla braku elementu wewnątrzzyjkowego (Endocervical Component — ECC)

Ośrodek	Liczba przypadków	Preparaty BD SurePath SBLB bez ECC N (%)	Konwencjonalne SBLB bez ECC N (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	1712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1448	207 (14,3)	210 (14,5)
Wszystkie ośrodki	9046	1283 (14,2)	1118 (12,4)

Wykrywanie komórek wewnątrzzyjkowych (tabela 16) było zróżnicowane w różnych ośrodkach badania. Ogółem pomiędzy rozmazami tradycyjnymi a metodą BD SurePath występowała 1,8% różnica wykrywania komórek wewnątrzzyjkowych, co jest wynikiem zbliżonym do poprzednich badań obejmujących metodologię dzielenia próbki.^{16,17}

Podczas porównywania metodą dzielenia próbki preparaty BD SurePath uzyskane przy użyciu systemu BD PrepStain dawały podobne wyniki w przypadku różnych laboratoriów oraz populacji pacjentek. Ponadto w przypadku preparatów BD SurePath w porównaniu z metodą konwencjonalną było znacząco mniej przypadków niezadawalających oraz SBLB. Dlatego też preparaty BD SurePath mogą zastąpić konwencjonalne rozmazy w przypadku wykrywania komórek atypowych, stanów przedrakowych, raka szyjki macicy oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych określonych przez system Bethesda.

OCENA PREPARATÓW BD SUREPATH LIQUID-BASED DO TESTU PAP PRZYGOTOWYWANYCH PRZY UŻYCIU TESTU PAP BD PREPMATE ORAZ METODY MANUALNEJ BD SUREPATH

Firma BD Diagnostics (znana wcześniej jako TriPath Imaging) przeprowadziła prospektywne wieloośrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę dwóch modyfikacji zatwierdzonej przez FDA procedury przygotowywania preparatów BD SurePath. Modyfikacje zatwierdzonego procesu przygotowywania preparatów BD SurePath były następujące:

- Dodanie wyposażenia dodatkowego BD PrepMate Automated Accessory (metoda BD PrepMate), które automatyzuje początkowe etapy manualnej obróbki laboratoryjnej BD PrepStain. W metodzie BD PrepMate próbka jest automatycznie mieszana i przenoszona z fiolek konserwujących BD SurePath i nanoszona do próbki zawierającej odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia BD Density Reagent.
- Dodanie metody manualnej BD SurePath, w której zawieszanie komórek i barwienie preparat BD PrepStain wykonuje laborant, a nie procesor preparatów PrepStain.

Badanie, w którym wzięło udział 400 osób, było zamaskowanym porównaniem metod alternatywnych z aktualnie zatwierdzoną procedurą przygotowywania preparatów BD SurePath. Porównanie opierało się na kryteriach morfologicznych oraz jakościowych preparatów przygotowanych przy użyciu każdej z metod.

Głównymi celami badania były:

- Ocena morfologicznych oraz jakościowych aspektów preparatów **BD SurePath** przygotowanych metodą **BD PrepMate** w porównaniu do preparatów uzyskanych przy użyciu zatwierdzonej metody obejmującej system **BD PrepStain** (określanej jako metoda **BD PrepStain**).
- Ocena morfologicznych oraz jakościowych aspektów preparatów **BD SurePath** przygotowanych metodą manualną **BD SurePath** w porównaniu do preparatów uzyskanych przy użyciu zatwierdzonej metody **BD PrepStain**.

Celami dodatkowymi badania były:

- Określenie, czy zgodność zatwierdzonej metody **BD PrepStain** oraz metody **BD PrepMate** jest większa niż będąca jedynie wynikiem przypadku.
- Określenie, czy zgodność zatwierdzonej metody **BD PrepStain** oraz metody manualnej **BD SurePath** jest większa niż będąca jedynie wynikiem przypadku.
- Ocena wiarygodności próbek według standardów systemu **BD PrepStain** dotyczących przygotowywania preparatów **BD SurePath** metodą **BD PrepMate**.
- Ocena wiarygodności próbek według standardów systemu **BD PrepStain** dotyczących przygotowywania testu Pap **BD SurePath** metodą manualną **BD SurePath**.

ZAUTOMATYZOWANE WYPOSAŻENIE DODATKOWE BD PREPMATE

Aparat **BD PrepMate** to wyposażenie dodatkowe systemu **BD PrepStain**, które automatyzuje dwa manualne etapy (mieszanie oraz nanoszenie) obróbki laboratoryjnej **BD PrepStain**. Próbką jest dokładnie mieszana, przenoszona z fiolek konserwujących **BD SurePath** i наносzona do próbówki zawierającej odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent** przez aparat **BD PrepMate**. Statyw próbek z umieszczonymi na nim fiolkami próbek, pipetami strzykawkowymi oraz próbkami (zawierającymi odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent**) jest umieszczany na podajniku aparatu. Statyw zawiera do dwunastu fiolek, próbek oraz pipet strzykawkowych ułożonych po cztery w trzech rzędach. Fiolki, pipety strzykawkowe oraz próbówki są jednorazowego użytku. Należy ich używać tylko raz w celu wyeliminowania ryzyka skażenia próbki.

METODA MANUALNA BD SUREPATH

Metoda manualna **BD SurePath** wykorzystuje manualną procedurę nanoszenia zawiesiny komórek na szkiełko podstawowe oraz barwienia preparatu. Pobieranie oraz obróbka próbek ginekologicznych jest identyczna zarówno w metodzie manualnej, jak i zatwierdzonej metodzie **BD PrepStain** do punktu obejmującego wykorzystanie procesora preparatów **BD PrepStain**.

W metodzie **BD PrepStain** odwirowany osad komórek jest umieszczany bezpośrednio w procesorze preparatów **BD PrepStain** do zautomatyzowanej obróbki, dzięki czemu uzyskuje się wybarwione preparaty **BD SurePath**.

W metodzie manualnej **BD SurePath** do odwirowanego osadu komórek po wytrząsaniu dodawana jest woda dejonizowana w celu resuspendowania oraz randomizowania próbki. Następnie próbka jest przenoszona do komory osadczącej BD Settling Chamber zamontowanej na szkiełku podstawowym **BD SurePath** PreCoat. Po osadzeniu próbki na szkiełku podstawowym następuje barwienie metodą Papanicolaou.

DANE PREPARATÓW

Tabela 17 przedstawia dane preparatów użytych w badaniu klinicznym. Należy zwrócić uwagę, że badanie obejmowało zestaw **trzech preparatów dla każdego przypadku**.

Tabela 17 Dane preparatów

	Liczba przypadków										
	Preparaty										
Całkowita liczba badanych	471	1413									
Całkowita liczba wykluczonych z analizy	-68	-204									
<table border="1"> <tr> <td>Niepełna dokumentacja</td><td>-39</td><td>-117</td></tr> <tr> <td>Nieprawidłowo przygotowane preparaty</td><td>-24</td><td>-72</td></tr> <tr> <td>Inne przyczyny wykluczenia *</td><td>-5</td><td>-15</td></tr> </table>			Niepełna dokumentacja	-39	-117	Nieprawidłowo przygotowane preparaty	-24	-72	Inne przyczyny wykluczenia *	-5	-15
Niepełna dokumentacja	-39	-117									
Nieprawidłowo przygotowane preparaty	-24	-72									
Inne przyczyny wykluczenia *	-5	-15									
Całkowita liczba objętych analizą	403	1209									

* Zagubione próbki, zdublowane numery pacjentek itp.

DANE DEMOGRAFICZNE PACJENTEK

Tabela 18 przedstawia wykaz demografii wiekowej wszystkich przypadków włączonych do populacji badania.

Tabela 18 Demografia pacjentów

Wiek	Liczba przypadków
19 lub mniej	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
Razem	403

Tabela 19 przedstawia aktualne informacje kliniczne, natomiast tabela 20 wywiad kliniczny wszystkich badanych kobiet. Należy zwrócić uwagę, że dopuszczalny jest więcej niż jeden punkt i całkowita liczba osób może nie zgadzać się z liczbą kobiet w populacji badania.

Tabela 19 Aktualne informacje kliniczne

Informacja kliniczna	Liczba przypadków
Cykl regularny	241
Cykl nieregularny	69
Histerektomia	16
Ciąża	9
Po poronieniu	0
Po urodzeniu dziecka	9
Po menopauzie	58
W trakcie menopauzy	1
Zmniejszenie odporności	0
Nieprawidłowe objawy ginekologiczne	0
Uplawy	137
Zastępcza terapia estrogenowa	19
Wkładka wewnątrzmaciczna	2
Antykoncepcja doustna / implant	20
Brak antykoncepcji	181
Informacje niedostępne	22

Tabela 20 Wywiad kliniczny

Wywiad	Liczba przypadków
Poprzednia cytologia nieprawidłowa	13
Wcześniejsze nieprawidłowe krwawienia	36
Biopsja	3
Przebyty rak	1
Chemioterapia	0
Naświetlanie	0
Wziernikowanie pochwy	9
HIV/AIDS	0
HPV (wirus brodawczaka ludzkiego)	0
Opryszczka	1
Obustronne podwiązanie jajowodów w wywiadzie*	1
Zapalenie narządów miednicy mniejszej w wywiadzie**	57
Brak	363

* Obustronne podwiązanie jajowodów
* Zapalenie narządów miednicy mniejszej

WYNIKI BADANIA

Celem niniejszego badania było ustalenie, czy preparaty **BD SurePath** przygotowywane metodą **BD PrepMate** oraz metodą manualną **BD SurePath** są lepsze niż te, które zostały przygotowane metodą **BD PrepStain**. Dane kliniczne wskazują, że preparaty przygotowane metodami manualnymi **BD PrepMate** oraz **BD SurePath** mają morfologię i jakość porównywalne do preparatów uzyskanych przy użyciu zatwierdzonej metody **BD PrepStain**.

Dane kliniczne wskazują także, że skuteczność diagnostyczna metody **BD PrepMate** oraz metody manualnej **BD SurePath** jest podobna do skuteczności zatwierdzonej metody **BD PrepStain**. Ponadto wiarygodność preparatów przygotowywanych metodą **BD PrepMate** oraz metodą manualną **BD SurePath** nie różni się od preparatów uzyskanych przy użyciu zatwierdzonej metody **BD PrepStain**. Dane te potwierdzają porównywalność metody **BD PrepMate** oraz metody manualnej **BD SurePath** z zatwierdzoną metodą **BD PrepStain**.

MORFOLOGIA ORAZ JAKOŚĆ PRÓBEK

Tabela 21 przedstawia wyniki celów podstawowych. Akceptowalność preparatów uzyskanych przy użyciu każdej z metod oceniano zgodnie z kryteriami morfologii oraz jakości, które przedstawiono w tabeli. Dla każdego kryterium część akceptowalnych preparatów obliczono odpowiednio 95% przedział ufności (confidence interval — CI).

Tabela 21 Porównanie współczynników oraz przedziałów ufności (Confidence Intervals — CI) dla kryteriów akceptowalności

Metoda przygotowywania preparatów							
Kryteria akceptowalności	BD PrepStain		BD PrepMate		Metoda manualna BD SurePath		
	Współczynnik (n/N)	Ścisły 95% CI	Współczynnik (n/N)	Ścisły 95% CI	Współczynnik (n/N)	Ścisły 95% CI	
	Barwienie	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Klarowność	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Jądro	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Cytologia	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Gniazda	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Komórkowość	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

Współczynniki akceptowalności metody **BD PrepMate** i metody manualnej **BD SurePath** były niemal zawsze równe lub wyższe niż metody **BD PrepStain**. Ponadto 95% przedziały ufności dla metody **BD PrepMate** i metody manualnej **BD SurePath** znacząco przekraczały wartość tych parametrów dla zatwierdzonej metody **BD PrepStain**. Oznacza to, że preparaty przygotowane metodą **BD PrepMate** oraz metodą manualną **BD SurePath** mają morfologię i jakość porównywalne do preparatów uzyskanych przy użyciu zatwierdzonej metody **BD PrepStain**. Dlatego też jakość preparatów w przypadku obu metod jest taka sama jak w przypadku metody zatwierdzonej.

ZGODNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA

Analiza obejmuje diagnozy uzyskane dzięki preparatom przygotowanym każdą z metod. Ponieważ dane pochodzą z próbek dzielonych, macierze diagnostyczne przedstawione w tabelach 22 i 23 opierają się na próbkach parowanych (przygotowywanych metodą **BD PrepMate** oraz metodą manualną **BD SurePath** porównywanych z zatwierdzoną metodą **BD PrepStain**). W warunkach idealnych diagnoza uzyskana z preparatów przygotowanych obiema metodami będzie taka sama. Stan ten został przedstawiony jako liczba preparatów o identycznych diagnozach przedstawionych po przekątnej każdej tabeli.

Pierwszą miarą zgodności jest odsetek preparatów na głównej przekątnej oraz odpowiadające im 95% przedziały ufności. Drugą miarę zgodności uzyskano ze statystyki kappa, którą obliczono i przetestowano dla każdego porównania. Test określa, czy zgodność pomiędzy dwiema metodami jest większa niż wynikałoby to z przypadku. Ponieważ obserwacje są uporządkowane, ważniejsze są obserwacje, które leżą na lub w pobliżu głównej przekątnej. Ważona statystyka kappa przyznaje więcej wagi obserwacjom, które leżą na lub w pobliżu głównej przekątnej.

PORÓWNANIE ZATWIERDZONYCH METOD BD PREPSTAIN ORAZ BD PREPMATE

W Tabeli 22 liczba preparatów na głównej przekątnej to 367 (2+334+8+6+5+11+1), a stosunek preparatów na głównej przekątnej wynosi 0,9107 (367/403) przy 95% przedziale ufności 0,8785 do 0,9366.

Niezadowolające preparaty są wyłączone z tabeli poprzez usunięcie pierwszego rzędu oraz pierwszej kolumny — pozostało ich 397. Stosunek preparatów na głównej przekątnej to 0,9194 (365/397) przy 95% przedziale ufności 0,8881 do 0,9442.

Wyniki przedstawione w tabeli 22 wskazują, że zatwierdzona metoda **BD PrepStain** oraz metoda **BD PrepMate** mają wyższy stosunek zgodnych diagnostycznie preparatów, na co wskazuje stosunek preparatów na głównej przekątnej tabeli. Ponadto analiza ważonej kappa wskazuje, że zgodność jest o wiele wyższa, niż wynikałoby to z przypadku.

Tabela 22 Tabela krzyżowa rozpoznań postawionych z użyciem metod **BD PrepStain** i **BD PrepMate**.

Rozpoznanie metodą BD PrepStain										
Diagnoza metodą BD PrepMate	Unsat	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Razem
	Unsat	2	1	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	2	334	2	7	2	0	0	0	347
	BCC-RR	0	6	8	0	1	0	0	0	15
	Atypia	1	3	2	6	0	0	0	0	12
	LSIL	0	3	0	3	5	0	0	0	11
	HSIL	0	1	0	1	0	11	0	0	13
	DYSPL	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Razem	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

PORÓWNIANIE ZATWIERDZONYCH METOD BD PREPSTAIN ORAZ BD SUREPATH

W Tabeli 23 liczba preparatów na głównej przekątnej to 353 (3+315+6+10+7+11+1). Stosunek preparatów na głównej przekątnej wynosi 0,8759 (353/403). Ścisłe granice 95% przedziału ufności dwumianowej wynoszą od 0,8397 do 0,9065.

Niezadowolające preparaty wyłączano z tabeli, usuwając pierwszy rząd oraz pierwszą kolumnę — pozostało ich 398. Stosunek preparatów na głównej przekątnej to 0,8794 (350/398) przy 95% przedziale ufności 0,8433 do 0,9097. Wyniki przedstawione w tabeli 23 wskazują, że zatwierdzona metoda **BD PrepStain** oraz metoda manualna **BD SurePath** mają wyższy stosunek zgodnych diagnostycznie preparatów, na co wskazuje stosunek preparatów na głównej przekątnej tabeli. Ponadto analiza ważonej kappa wskazuje, że zgodność jest o wiele wyższa niż wynikałoby to z przypadku. Dlatego też skuteczność diagnostyczna obu metod jest taka sama jak metody zatwierdzonej.

Tabela 23 Tabela krzyżowa rozpoznania postawionych z użyciem metody **BD PrepStain** i metody manualnej **BD SurePath**
Rozpoznanie metodą **BD PrepStain**

Rozpoznanie metodą manualną		Unsat	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Razem
	Unsat	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	1	315	1	3	1	0	0	0	0	321
	BCC-RR	0	19	6	0	0	0	0	0	0	25
	Atypia	0	12	4	10	0	0	0	0	0	26
	LSIL	0	1	1	3	7	0	0	0	0	12
	HSIL	1	1	0	1	1	11	0	0	0	15
	DYSPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Razem	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

WIARYGODNOŚĆ PREPARATU

Dla każdej metody preparatyki oceniano wiarygodność preparatu. Dane analizowano przy użyciu dwóch testów McNemara.¹⁸
Tabela 24 przedstawia wyniki wiarygodności podczas porównywania zatwierdzonej metody **BD PrepStain** z metodą manualną **BD PrepMate**.
Tabela 24 Wyniki wiarygodności preparatów przygotowanych metodami **BD PrepMate** i **BD PrepStain**

		Wynik metody BD PrepStain		
		SAT lub SBLB	UNSAT	
Wynik metody BD PrepMate	SAT lub SBLB	398	3	401
	UNSAT	0	2	2
		398	5	403

Tabela 25 przedstawia wyniki wiarygodności podczas porównywania zatwierdzonej metody **BD PrepStain** z metodą manualną **BD SurePath**.
Tabela 25 Wyniki wiarygodności preparatów przygotowanych metodą manualną **BD SurePath** i metodą **BD PrepStain**

		Wynik metody BD PrepStain		
		SAT lub SBLB	UNSAT	
Wynik metody manualnej BD SurePath	SAT lub SBLB	398	2	400
	UNSAT	0	3	3
		398	5	403

Te dwa porównania wykazują, że metoda **BD PrepMate** oraz metoda manualna **BD SurePath** nie różnią się pod względem wiarygodności od zatwierdzonej metody **BD PrepStain**.

BADANIE POBIERANIA BEZPOŚREDNIO DO FIOŁKI

Po wstępnym zatwierdzeniu systemu **BD PrepStain** przez FDA firma BD Diagnostics (znana wcześniej jako TriPath Imaging) przeprowadziła duże, wieloośrodkowe badanie systemu **BD PrepStain** użytkowanego zgodnie z przeznaczeniem, czyli w warunkach pobierania próbek bezpośrednio do fiolek. Poprzednie badania kliniczne wykorzystywały metodę dzielenia próbki, w której próbki były najpierw wykorzystywane do przygotowania konwencjonalnego preparatu z rozsmazem Pap, a pozostałą część próbki umieszczano we fiole z płynem konserwującym **BD SurePath** i poddawano obróbce w systemie **BD PrepStain** w celu uzyskania preparatu **BD SurePath**. Powszechnie wiadomo, że metody dzielenia próbki zaniżają rzeczywistą skuteczność testu przygotowywanego z resztkowego materiału komórkowego.¹²

Niniejsze badanie porównywało skuteczność preparatów **BD SurePath** wykonanych z próbek pobranych bezpośrednio do fiołki ze skutecznością rozmazów konwencjonalnych. Wyniki uzyskane z preparatów **BD SurePath** porównano z wynikami uzyskanymi w badaniach rozmazów z kohortą historyczną. Badanie w szczególności oceniało, czy preparaty **BD SurePath** poprawiają skuteczność wykrywania zmian dużego stopnia w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy (HSIL), adenogruzołaka miejscowego oraz raka (HSIL+). Dla obu rodzajów preparatów zebrano wszystkie dostępne dane biopsji.

Populacja **BD SurePath** obejmowała 58 580 preparatów uzyskanych z 57 klinik, które w niemal 100% przeszły z pobierania rozmazów konwencjonalnych na próbki **BD SurePath**. Probki pobierane w tych klinikach były wysyłane w celu obróbki do trzech ośrodków badań klinicznych. Populacja konwencjonalna obejmowała 58 988 preparatów pochodzących z tych samych klinik, co preparaty **BD SurePath**. Tę populację historyczną zebrano, zaczynając od najnowszych preparatów przygotowanych przed przestawieniem się klinik na test **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, a następnie cofano się w czasie do chwili, gdy liczba preparatów konwencjonalnych i preparatów **BD SurePath** była zbliżona w każdej z klinik.

Wyniki badania wykazują współczynnik wykrywalności na poziomie 405/58 580 dla preparatów **BD SurePath** w porównaniu z 248/58 988 dla preparatów konwencjonalnych, co daje odpowiednio współczynniki wykrywalności 0,691% i 0,420%, (patrz tabela 26). Dla tych ośrodków i populacji badań oznacza to 64,4% (p<0,00001) wzrost wykrywalności zmian HSIL+ po rozpoczęciu stosowania preparatów **BD SurePath**.

Tabela 26 Porównanie współczynników wykrywalności w zależności od ośrodka

HSIL+

Ośrodek	Konwencjonalne			BD SurePath		
	Razem	HSIL+	Odsetek (%)	Razem	HSIL+	Odsetek (%)
1	41 274	216	0,523	40 735	300	0,736
2	10 421	19	0,182	10 676	78	0,731
3	7293	13	0,178	7169	27	0,377
Razem	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

LSIL+

Ośrodek	Konwencjonalne			BD SurePath		
	Razem	LSIL+	Odsetek (%)	Razem	LSIL+	Odsetek (%)
1	41 274	765	1,853	40 735	1501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7293	99	1,357	7169	127	1,772
Razem	58 988	960	1,627	58 580	1975	3,371

ASCUS+

Ośrodek	Konwencjonalne			BD SurePath		
	Razem	ASCUS+	Odsetek (%)	Razem	ASCUS+	Odsetek (%)
1	41 274	1439	3,486	40 735	2612	6,412
2	10 421	347	3,330	10 676	689	6,454
3	7293	276	3,784	7169	285	3,975
Razem	58 988	2 062	3,496	58 580	3586	6,122

Niezadowolające

Ośrodek	Konwencjonalne			BD SurePath		
	Razem	UNSAT+	Odsetek (%)	Razem	UNSAT+	Odsetek (%)
1	41 274	132	0,320	40 735	37	0,091
2	10 421	163	1,564	10 676	89	0,834
3	7293	20	0,274	7169	4	0,056
Razem	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

Uwaga: Możliwe są różnice w wydajności pomiędzy ośrodkami. Każde laboratorium musi starannie monitorować jakość swojej pracy

PROCEDURA

Pełne procedury przygotowywania szkiełek podstawowych **BD SurePath** Liquid-based Pap Test zostały opisane w podręczniku operatora procesora preparatów **BD PrepStain** Slide Processor.

PIŚMIENNICTWO

- Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004.
- Bishop JW: Comparison of the CytoRich® System with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. Acta Cytol 1997; 41:15-23.
- Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. Acta Cytol 1998; 42:189-197.
- Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich®: An improved automated cytology preparation. Diagn Cytopathol 1993; 9:417-422.
- Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standardization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176-185
- Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. Acta Cytol 1998; 42:171-177.
- McGoogan E, Reith A: Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. Acta Cytol 1996; 40:107-119.
- Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: Emphasis on suboptimal specimens. Acta Cytol 1996; 40:496-500.
- Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford OK, Atkison KM: Clinical trials of the CytoRich® specimen-preparation device for cervical cytology: Preliminary results. Acta Cytol 1997; 41:24-29.
- Center For Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Points to consider: Cervical cytology devices. July 25, 1994. This document is available from the Division of Small Manufacturers (DSMA), 1-800-638-2041
- Shatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B: Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screeners. Am J Epidemiol 1987; 125: 672-678.
- Austin RM, Ramzy I: Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. Acta Cytol 1998; 42:178-184.
- McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 1947; 12:153-7.
- Mayeaux EJ, Harper MB, Fleurette A, Pope JB, Phillips GS: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. J Fam Pract 1995; 40:57-62.
- College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP).1995.
- Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, and Donovan J: Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. Acta Cytol 1995; 39: 631-642.
- Evans SK, Wilbur DC: Identification of endocervical cells and microorganisms on cervical thin layer cytology specimens: Comparison to paired conventional smears. Acta Cytol 1993; 37:776.
- Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

Dział Obsługi Technicznej firmy BD Diagnostics: należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem BD lub odwiedzić stronę www.bd.com/ds.



Do not reuse / Не используйте отово / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Ne использовать повторно / Nepoužívejte opakovaně / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanna / Не використовувати повторно



Use by / Используйте до / Spoftebøjte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдаланура / Naudokite iki / Izljetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebti do / Använd före / Son kullanna tarihi / Використати до

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА (АА = айдың соңы)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluten av måneden)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Кодикос партидас (партида) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalog nөмірі / Katalogo numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztató / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Dmesio, žiūrėkite pridėdamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbrikante / Atқарушы / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник



TriPath Imaging, Inc.
780 Plantation Drive
Burlington, NC 27215 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostisk meditsiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізетін медициналық диагностика аспабы / In vitro diagnostikos prietais / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk mediskinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostics Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro



Consult Instructions for Use / Направте справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeka kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi urute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / Skatīkite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplovní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piliang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrenzung / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Kūlāldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> testrepi yuñi jetkilikti / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточо для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malzeme içerir / Вистачить для аналізів: <n>



Authorized Representative in the European Community / Оторизан представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közöségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Еврoпа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriserter representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



Fragile, Handle With Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Krehké, Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραστο. Χειρστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / Trapu, elkitės atsargiai. / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ömtålig, händter försiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrna manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşın

Australian Sponsor:

Becton Dickinson Pty Ltd.
4 Research Park Drive
Macquarie University Research Park
North Ryde, NSW 2113
Australia

U.S. Patent Number: 8,617,895.

Rovers Cervex-Brush is a registered trademark of Rovers Medical Devices B.V.

Cytobrush Plus and Pap Perfect are registered trademarks of CooperSurgical, Inc.

BD, BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company. © 2014 BD