

HASZNÁLATI JAVASLAT

A **BD Totalys SlidePrep** egy olyan automatizált folyadékalapú, vékonyrétegű sejtpreparációs rendszer, amelynek használatával **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (folyadékalapú Pap-teszt) lemezeket hozhat létre, amellyel kiváltható a hagyományos nőgyógyászati Pap-kenet. A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek (korábbi néven AutoCyte PREP lemezek) használati célja a méhnyakrák, a rákot megelőző léziók, az atipikus sejtek és a méhnyaki/hüvelyi citológiai diagnózisok felállítását szolgáló Bethesda rendszer által egyéb citológiai kategóriákként definiált esetek szűrése és felismerése.

ÖSSZEGZÉS ÉS MAGYARÁZAT

A **BD Totalys SlidePrep** a méhnyaki sejtmintából képzett folyékony szuszpenziót alakítja át diszkrétan festett, homogén, vékonyrétegű sejtmintává, miközben a diagnosztikai sejtszortokat megtartja.²⁻⁹ A folyamat magába foglalja a sejtek preparációját, randomizálását, a diagnosztikai anyag dúsítását, a pipettázást, az ülepítést, a festést és a fedőlemezelt, ami a rutin citológiai szűréshez és a Bethesda rendszer alapján való kategorizáláshoz használt **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemez elkészítéséhez szükséges.¹ A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemez a festett sejtek jól tartósított populációját mutatja meg egy 13 mm átmérőjű körben. A levegőn száradó műtermékek, a zavaró, átfedésben levő sejtanyagok és a törmelék jórészt eltüntethetők. A fehérvérsejtek száma jelentősen lecsökkenthető, ezáltal jobban láthatók az epithelsejtek, a diagnosztikai szempontból jelentős sejtek és a fertőző organizmusok.

A **BD SurePath** folyamat kezdetén az egészségügyi szakember keféss típusú mintavételi eszközzel (mint a Rovers Cervex Brush, gyártó: Rovers Medical Devices B.V., Oss, Hollandia) vagy leválasztható fejű endocervicális kefe/műanyag spatula típusú kombinációval (mint a Cytobrush Plus GT és a Pap Perfect spatula, gyártó: CooperSurgical Inc., Trumbull, CT, USA) nőgyógyászati mintát vesz. Az ilyen megoldásnál nem szükséges a mintavető eszközzel begyűjtött sejteket a tárgyuvegre kenni, mert az eszköz feje leválik a nyeléről, és azonnal egy **BD SurePath** tartósítófolyadék-fiólába helyezhető. A fiola lezárása és felcímkézése után a szükséges dokumentációval továbbküldhető feldolgozásra a laborba. A mintavető eszközök végét a továbbiakban egyáltalán nem kell eltávolítani a begyűjtött mintát tartalmazó tartósítófiólából.

A laboratóriumban a tartósított mintát vortexeléssel* vegyítik el, majd **BD Density Reagent** (sűrűségi reagens) közegbe helyezik. A dúsítási lépés, amelyben a **BD** sűrűségi reagens használatával centrifugális ülepítésre kerül sor, részben eltávolítja a mintából a nem diagnosztikai célú törmelékét és a felesleges gyulladásos sejteket. A centrifugálás végén a sejtüledéket újra kell szuszpendálni, felkeverni, majd egy **BD SurePath** előre bevont lemezre rögzített **BD** Settling Chamber ülepítőkamrába átvinni. A sejtek gravitációs üledékesítése után módosított Papanicolaou-eljárással festhetők meg. A tárgylemezt xilénnel vagy megfelelő xilénhelyettesítővel kell megtisztítani, majd ráhelyezni a fedőlemezt. A 13 mm átmérőjű körben prezentált sejteket képzett citotechnológus és patológus vizsgálhatja, az adott pácienshez tartozó egyéb releváns háttérinformációk együttes figyelembevételével.

* Megjegyzés: Kiegészítő vizsgálati célokra a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-tesztfolyamat előkészítésének vortexelési lépése után eltávolítható egy max. 0,5 mL térfogatú alikvot.

KORLÁTOZÁSOK

- A **BD Totalys SlidePrep** rendszerrel való preparálásra szánt nőgyógyászati mintákat keféss típusú mintavételi eszközzel vagy leválasztható fejű endocervicális kefe/műanyag spatula kombinációval kell levenni, a gyártó által előírt standard mintavételi eljárásnak megfelelően. Faspatula nem használható a **BD Totalys SlidePrep** rendszerrel. Ne használjon olyan endocervicális kefe/műanyag spatula kombinációt a **BD Totalys SlidePrep** rendszerrel, amelynek nem távolítható el a feje.
- A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek preparációjához és értékeléséhez alapkövetelmény a szakértő személyektől kapott megfelelő képzettség. A citotechnológusok és patológusok is el kell végezzék a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt tárgylemezek morfológiai elemzését célzó képzést. A képzés része az alkalmassági vizsga is. A laboratóriumi felhasználók számára gyakorlólemezekből és tesztekkel álló készletek is biztosítunk. A **BD Life Sciences** emellett segítséget nyújt a gyakorlólemezeknek az ügyfél saját pácienspopulációjából való preparálásához.
- A **BD Totalys SlidePrep** megfelelő teljesítményéhez fontos, hogy csak a **BD Life Sciences** által biztosított vagy ajánlott kellékeket használja a **BD Totalys SlidePrep** rendszerrel. A használt kellékeket és termékeket az intézményi és országos szabályok alapján kell ártalmatlanítani.
- Minden kellék egyszer használatos kivétel, nem használható fel újra.

FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK

A citológiai minták fertőző ágenseket tartalmazhatnak. Használjon megfelelő védőruházatot, kesztyűt, védőszemüveget és arcvédő felszerelést. A minták kezelése során mindig kövesse a biológiai veszélyekre vonatkozó óvintézkedéseket.

A **BD SurePath** tartósítófolyadék denaturált etanol vizes oldatát tartalmazza. A keverék kis mennyiségben metanolt és izopropanolt is tartalmaz. Kerülje a folyadék lenyelését.

Figyelem



H226 Tűzveszélyes folyadék és gőz.

P210 Hőtől, forró felületektől, szikrától, nyílt lángtól és más gyújtóforrástól távol tartandó. Tilos a dohányzás. **P241** Robbanásbiztos elektromos/szellőztető/világító berendezés használandó.

P280 Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.

P240 A tárolóedényt és a fogadóedényt le kell földelni/át kell kötni.

P233 Az edény szorosan lezárva tartandó. **P242** Szikramentes eszközök használandók.

P243 Az elektrosztatikus kisülés megakadályozására óvintézkedéseket kell tenni. **P303+P361+P353** HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel/zuhanóvízzel.

P370+P378 Tűz esetén: Az oltáshoz CO₂, por vagy vízsugár használandó.

P403+P235 Jól szellőző helyen tárolandó. Hűvös helyen tartandó.

P501 A tartalom/edény hulladékként történő kezelése során tartsa be a helyi/regionális/országos/nemzetközi előírásokat!

A **BD** sűrűségi reagens nátrium-azidot tartalmaz. Kerülje a folyadék lenyelését.

Figyelem



H302 Lenyelve ártalmas.

P264 A használatot követően a kezét alaposan meg kell mosni.

P270 A termék használata közben tilos enni, inni vagy dohányozni.

P301+P312 LENYELÉS ESETÉN: Rosszullét esetén forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ vagy orvoshoz. **P330** A száját ki kell öblíteni. **P501** A tartalom/edény hulladékként történő kezelése során tartsa be a helyi/regionális/országos/nemzetközi előírásokat!

A **BD EA/OG Combo Stain** (kombinált festék) etanolt, metanolt és ecetsavat tartalmaz. Kerülje a folyadék lenyelését.

Veszély



H225 Fokozottan tűzveszélyes folyadék és gőz. **H312+H332** Bőrrel érintkezve vagy belélegezve ártalmas **H370** Károsítja a szerveket.

P210 Hőtől, forró felületektől, szikrától, nyílt lángtól és más gyújtóforrástól távol tartandó. Tilos a dohányzás.

P241 Robbanásbiztos elektromos/szellőztető/világító berendezés használandó. **P260** A por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzése tilos. **P280** Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező. **P240** A tárolóedényt és a fogadóedényt le kell földelni/át kell kötni. **P233** Az edény szorosan lezárva tartandó. **P242** Szikramentes eszközök használandók. **P243** Az elektrosztatikus kisülés megakadályozására óvintézkedéseket kell tenni. **P264** A használatot követően a kezet alaposan meg kell mosni. **P270** A termék használata közben tilos enni, inni vagy dohányozni. **P271** Kizárólag szabadban vagy jól szellőző helyiségben használható. **P303+P361+P353** HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel/zuhanyozás.

P321 Szakellátás (lásd a címkén). **P304+P340** BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. **P312** Rosszullét esetén forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ vagy orvoshoz. **P370+P378** Tűz esetén: Az oltáshoz CO₂, por vagy vízsugár használandó. **P362+P364** A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni. **P405** Elzárva tárolandó. **P403+P235** Jól szellőző helyen tárolandó. Hűvös helyen tartandó. **P501** A tartalom/edény hulladékként történő kezelése során tartsa be a helyi/regionális/országos/nemzetközi előírásokat!

A **BD Hematoxylin Stain 0,75** (hematoxinil festék 0,75) etilén-glikolt tartalmaz. Kerülje a folyadék lenyelését.

Figyelem



H302 Lenyelve ártalmas. **H315** Bőrirritáló hatású. **H319** Súlyos szemirritációt okoz. **H335** Légúti irritációt okozhat.

P261 Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. **P280** Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező. **P264** A használatot követően a kezet alaposan meg kell mosni. **P270** A termék használata közben tilos enni, inni vagy dohányozni. **P271** Kizárólag szabadban vagy jól szellőző helyiségben használható. **P305+P351+P338** SZEMBE KERÜLÉS esetén: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása. **P301+P312** LENYELÉS ESETÉN: Rosszullét esetén forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ vagy orvoshoz. **P304+P340** BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. **P332+P313** Bőrirritáció esetén: orvosi ellátást kell kérni. **P337+P313** Ha a szemirritáció nem múlik el: orvosi ellátást kell kérni. **P330** A száját ki kell öblíteni. **P302+P352** HA BŐRRE KERÜL: Lemosás bő szappanos vízzel. **P405** Elzárva tárolandó. **P403+P233** Jól szellőző helyen tárolandó. Az edény szorosan lezárva tartandó. **P501** A tartalom/edény hulladékként történő kezelése során tartsa be a helyi/regionális/országos/nemzetközi előírásokat!

ÓVINTÉZKEDÉSEK

- *In vitro* diagnosztizáláshoz.
- Használata szakértelmet igényel.
- A **BD Totalys** SlidePrep használata során minden eljárásnál kötelező a helyes laboratóriumi gyakorlatok követése.

- A reagenseket az optimális teljesítmény érdekében szobahőmérsékleten (15–30 °C) kell tárolni és a lejárat dátum előtt felhasználni.
- Ügyeljen rá, hogy a folyadék ne fröccsenjen és ne keletkezessen belőle aeroszol. A kezelőnek megfelelő védőkesztyűt, -szemüveget és -ruházatot kell viselnie.
- A **BD SurePath** tartósítófolyadék antimikrobiális hatékonyságát az alábbi ágensekkel szemben tesztelték: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* és *Aspergillus niger*. Ezekkel szemben hatásosnak bizonyult. Az egyes fajokból 10⁶ CFU/mL mennyiséggel beoltott **BD SurePath** tartósítófolyadékos minták standard körülmények között végzett inkubáció mellett 14 napig nem mutattak sejtnövekedést (a *Mycobacterium tuberculosis* esetében 28 napig sem). Azonban a biológiai ágenseket tartalmazó folyadékok biztonságos kezelésének általános elővigyázatossági előírásait mindig be kell tartani.
- A **BD Totalys** SlidePrep használati útmutatójában lévő eljárás javaslatok nem követése ronthatja a rendszer teljesítményét.

ELJÁRÁS

A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek preparálásának teljes eljárása a **BD Totalys** SlidePrep felhasználói utasításában található.

ALIKVOT OPCIONÁLIS KIVÉTELE

- A **BD SurePath** gyűjtőfiola térfogata elegendő ahhoz, hogy a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt előtt kiegészítő vizsgálatok céljára eltávolítható legyen belőle egy max. 0,5 mL-es, homogén sejt-folyadék-keverék, és még mindig elég anyag maradjon benne a Pap-teszthez.
- Bár nincs rá bizonyíték, hogy egy alikvot eltávolítása a **BD SurePath** gyűjtőfiolából befolyásolhatná a minta citológiai vizsgálati szempontú minőségét, ritka esetben előfordulhat a kérdéses diagnosztikai anyag elmozdulása. Egyes esetekben ezért az egészségügyi személyzetnek új mintát kell begyűjtenie, ha az eredmények nem felelnek meg a páciens kórtörténetének. Emellett a citológia más klinikai feltevéseket vizsgál, mint a nemibetegségek vizsgálata, ezért az alikvot eltávolítása nem minden klinikai esetben helyes. Ha szükséges, érdemes inkább egy külön mintát begyűjteni a nemibetegségek vizsgálatára, ahelyett, hogy külön alikvotot különítene el a **BD SurePath** gyűjtőfiolából.
- Ha alacsony sejtszámú mintából távolít el egy alikvotot, akkor előfordulhat, hogy nem marad elég anyag a **BD SurePath** gyűjtőfiolában a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt megfelelő preparálásához.
- Az alikvotot a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt feldolgozása előtt kell eltávolítani. Egy **BD SurePath** gyűjtőfiolából csak egy alikvot vehető ki a Pap-teszt végrehajtása előtt.

ELJÁRÁS

1. Ahhoz, hogy homogén keveréket kapjon, a **BD SurePath** gyűjtőfiolát 10–20 másodpercen át vortexelni kell, a 0,5 mL alikvotot pedig a vortexelés után egy percen belül el kell távolítani.
2. Az alikvot eltávolításához a felszívn kívánt térfogatnak megfelelő méretű, polipropilén, aerosol barrier pipettahegyet használjon. **Megjegyzés:** Ne használjon szerológiai pipettát. A **BD SurePath** gyűjtőfiola és az alikvot szennyeződésének elkerülése érdekében kövesse a helyes laboratóriumi gyakorlatokat. Az alikvot eltávolítását az amplifikációhoz használt helyiségen kívül, egy megfelelő helyszínen kell elvégezni.
3. A pipettába felszívott alikvotot vizuálisan is ellenőrizze, hogy nem tartalmaz-e nagyobb részecskéket vagy felszárad anyagokat. Ha az alikvot eltávolítása során ilyen anyagrészeket tapasztal, azonnal juttassa vissza az anyagot a mintavételi fiolába, és a Pap-teszt végrehajtása előtt vonja vissza a minta kiegészítő vizsgálatra való alkalmasságát.

TÁROLÁS

A **BD SurePath** tartósítófolyadék citológiai minták nélküli eltarthatósága szobahőmérsékleten (15–30 °C) a gyártás időpontjától számított 36 hónap.

A **BD SurePath** tartósítófolyadék eltarthatósága citológiai mintákkal hűtve (2–10 °C) 6 hónap, szobahőmérsékleten (15–30 °C) 4 hét.

SZÜKSÉGES FELSZERELÉSEK

Ha a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezeket manuálisan (a **BD Totalys** SlidePrep nélkül) dolgozza fel, akkor nincs szükség valamennyi lent felsorolt kellékre. Az eszközök teljes listáját a **BD Totalys** SlidePrep használati útmutatójában találja.

SZÁLLÍTOTT ANYAGOK

- **BD Totalys** SlidePrep and accessories
- **BD SurePath** Collection Vials (includes **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Levehető fejű méhnyaki mintavételi eszköz(ök)
- **BD** Density Reagent
- **BD** Cytology Stain Kit
- **BD** Settling Chambers
- **BD SurePath** PreCoat Slides
- **BD Totalys** Transfer Tips
- **BD** Centrifuge Tubes
- **BD** Syringing Pipettes
- **BD** Aspirator Tips

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- **BD PrepMate** Automated Accessory
- Easy Aspirator
- Centrifuga és tartozékai
- 4 mL Density Reagent Dispenser
- Contrad 70
- Vortex-keverő
- Ioncserélt víz (7,5–8,5 pH)
- Trispuferolt sóoldat csomag (Tris Buffered Saline)
- **BD** Alcohol Blend Rinse or Isopropanol and Reagent Grade Alcohol
- **BD SurePath** Preservative Fluid
- Tisztító anyag, felvevőközeg és üveg fedőlemezek

A KÉSZLET TARTALMA

BD Totalys SlidePrep fogyóeszköz-készlet

- 2 x 240 – **BD** Settling Chambers (üleptőkamrák)
- 5 x 96 – **BD SurePath** PreCoat Slides (előre bevont tárgylemezek)
- 6 x 96 – **BD Totalys** Transfer Tips (átvivőhegyek)

BD PrepMate Consumables Kit

- 4 – **BD** Density Reagent (sűrűségi reagens), 480 mL
- 480 – **BD** Centrifuge Tubes (centrifugacsövek)
- 2 x 240 – **BD** Syringing Pipettes (fecskendőpipetták)
- 5 x 96 – **BD** Aspirator Tips (felszívóhegyek)

DIAGNOSZTIKAI ÉRTELMEZÉS ÉS PREPARÁCIÓS ALKALMASSÁG

A Bethesda 2001 jelentéstételi rendszerben javasolt irányelvek kitérnek a folyadékalapú preparátumokra is, és előírják, hogy konkrétan az ilyen preparációkra hogyan határozható meg a helyes cellularitás.

Rendellenes sejtek hiányában a preparátum akkor tekinthető nem kielégítőnek, ha az alábbi feltételek közül legalább egy igaz rá:

- (1) Nincs elegendő diagnosztizálható sejt (5 000-nél kevesebb laphámsejt egy preparátumon belül). A helyesen tartósított laphámsejtek számának felbecsüléséhez a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezein az alábbi eljárások javasolhatók:

- A szűrésben használt minden mikroszkópmodellnél olvassa el a gyártó használati útmutatóját, vagy lépjen kapcsolatba a mikroszkóp gyártójával, hogy meghatározhassa a látóteret a megfelelő lencse és a 40-szeres objektív használatával.

Alternatív megoldásként hemocitóméterrel vagy hasonló mikroszkópos lemezmeretskála használatával kiszámíthatja a mezőteret (mezőter = πr^2 , ahol r a mező sugarát jelöli).

- A 40x objektív látómezejére jutó sejtek minimális átlagát úgy kell meghatározni, hogy elosztjuk a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemez 130 mm² közelítő sejtlerakódási területét az adott mikroszkóp mezőterével. Az ebből kapott számot osztjuk eztán a minimális 5 000-es sejtszámra. Az ebből kapott szám lesz a 40x objektív látómezejéhez ajánlott minimális átlagosan alkalmas lapsejtszám. Jegyezze fel ezt a számot, és referenciaként tartsa meg, hogy a citotechnológus is hozzáférjen. A Bethesda 2001 irányelvekben is megtalálja a 13 mm-es preparátumhoz felbecsült mezőnkénti sejtszámot.
- Legalább tíz mezőt kell függőlegesen vagy vízszintesen megszámolni a preparátum legszélesebb átmérőjének közepén.
- A cellularitás felbecsülésének gyakorlati módszeréhez a festett preparátum vizuális sűrűségét makroszkópiusan is vizsgálhatja, ezzel ellenőrizheti az egyes sorozatban előállított preparátumok megfelelőségét. A szűrési folyamatban azonban semmi nem helyettesítheti a citotechnológus által végzett elsődleges mikroszkópos értékelést.

- (2) A sejttösztevők több mint 75%-át gyulladás, vér, baktérium, nyálka vagy műtermék takarja, ami akadályozza a lemez citológiai értelmezését.

Minden rendellenes vagy problémás szűrési észlelést ellenőrzés és diagnózis céljából jelezni kell egy patológusnak. A patológusnak kell felismernie az esetleges diagnosztikai szempontból jelentős sejtmorfológiai elváltozásokat.

A BD TOTALYS SLIDEPREP RENDSZERT HASZNÁLÓ TELJESÍTMÉNYVIZSGÁLATOK

BD SUREPATH OSZTOTT MINTÁS ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLAT

Egy retrospektív, osztott mintás, illesztett pár alapú összehasonlító vizsgálat történt több helyszín bevonásával a **BD Totalys** SlidePrep rendszerrel létrehozott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek és a **BD PrepStain** lemezfeldolgozóval létrehozott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek diagnosztikai eredményeinek összehasonlítására. E vizsgálat célja annak bizonyítása volt, hogy a **BD Totalys** SlidePrep rendszerrel létrehozott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek morfológiai interpretációja klinikailag vagy statisztikailag nem különbözött a **BD PrepStain** lemezfeldolgozóval létrehozott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezekétől.

Ez a vizsgálat 1 005 esetet értékelt egy véletlenszerű és vak összehasonlításban, elsődleges mérésenként a Bethesda rendszert, míg másodlagos mérésenként a lemezminőségi jellemzők pontozását alapul véve (sejteloszlás, cellularitás, sejtárolás és festés minősége).

Minden helyszín egy osztott minta reziduális kohorszát kapta, egy mintával, amelyet a **BD Totalys** SlidePrep rendszerrel, és egy másik mintával, amelyet a **BD PrepStain** lemezfeldolgozóval dolgoztunk fel. A kapott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezeket véletlenszerűen és vakon egy független laboratóriumba küldtük értékelésre. A lemezeket egyenlő arányban osztottuk el három biztonsági citotechnológus között a független laboratóriumban, és a Bethesda rendszer alapján, valamint a lemezminőségi jellemzők alapján manuálisan pontozták azokat. Továbbá minden lemezt egy három citopatológusból álló Citológiai Értékelő Bizottság (CAC – Cytology Adjudication Committee) értékelt a Bethesda rendszer alapján.

Az eredmény értékelésekor nem volt szükség további kiértékelésre, ha a citopatológus 1 és a citopatológus 2 eredményei egyeztek. Ha a citopatológus 1 és a citopatológus 2 eredményei különbözőek voltak, a citopatológus 3 felülvizsgálta a lemezt, és amennyiben az ő eredményei megegyeztek vagy a citopatológus 1, vagy a citopatológus 2 eredményeivel, nem volt szükség további kiértékelésre. Amennyiben a három citopatológus eredményei mind eltérőek voltak, a lemez teljes körű felülvizsgálata történt (mindhárom citopatológus részvételével), és ennek eredményét tekintették az értékelés igazolt eredményének. A CAC legkomolyabb diagnózisát egy lemezpár esetében „citológiai igazságként” használták (végleges, igazolt referencia) az elemzés során.

AZ ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Az 1. táblázatban látható a közvetlen összehasonlítás a **BD Totalys** SlidePrep rendszerrel létrehozott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek és a **BD PrepStain** lemezfeldolgozóval létrehozott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek összesített, igazolt eredményeire vonatkozóan az alábbi diagnosztikai kezelési kategóriákban: NILM, ASC-US/AGUS, LSIL, ASC-H és HSIL/Rák. A megfigyelt NKIE eredmények számát szintén jelöltük.

1. táblázat **BD SurePath** osztott mintás vizsgálat: Összesített CAC-eredmények összehasonlítása

BD Totalys SlidePrep Bethesda Osztályozás (CAC)	BD PrepStain Bethesda Osztályozás (CAC)						
	NILM	ASC-US AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	NKIE	Összesen
NILM	488	42	19	1	1	1	552
ASC-US/AGUS	49	39	29	3	10	0	130
LSIL	18	29	177	1	4	0	229
ASC-H	3	3	1	1	1	0	9
HSIL+	0	4	1	5	74	0	84
NKIE	0	0	0	0	0	1	1
Összesen	558	117	227	11	90	2	1 005

A Pozitív százalékos egyezést (PPA) az igazolt Bethesda osztályozás és a végleges igazolt eredmények alapján számították ki. A torzítás kizárása érdekében a Negatív százalékos egyezést (NPA) a nem-igazolt citotechnológiai Bethesda osztályozás és a végleges igazolt eredmények alapján számították ki.

A 2. táblázat a PPA összehasonlítását mutatja a 95% melletti konfidencia-intervallumokkal (CI) az ASC-US+, az LSIL+ és a HSIL+ esetében. A 3. táblázat a NPA összehasonlítását mutatja a 95% melletti konfidencia-intervallumokkal (CI) a NILM, az <LSIL és a <HSIL esetében. A 4. táblázat a lemezminőségi jellemzőkre vonatkozó elfogadási arányokat mutatja (sejteloszlás, sejttárolás és festés minősége). Az 5. táblázat a cellularitás konkordancia-arányát mutatja.

2. táblázat PPA összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys** SlidePrep és a **BD PrepStain** között a Bethesda osztályozás használatával (CAC)

Végleges eredmény	PPA		Különbség 95% CI mellett (BD Totalys SlidePrep és BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
ASC-US+	87,8% (452/515)	86,4% (445/515)	1,4% (-3,0%, 5,8%)
LSIL+	83,6% (322/385)	85,2% (328/385)	-1,6% (-7,1%, 4,0%)
HSIL+	84,0% (84/100)	90,0% (90/100)	-6,0% (-16,1%, 4,1%)

3. táblázat NPA összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys** SlidePrep és a **BD PrepStain** között a Bethesda osztályozás használatával

Végleges eredmény	NPA		Különbség 95% CI mellett (BD Totalys SlidePrep és BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM	97,3% (475/488)	97,7% (477/488)	-0,4% (-2,3%, 1,5%)
<LSIL	97,4% (602/618)	98,1% (606/618)	-0,6% (-2,1%, 0,7%)
<HSIL	99,3% (897/903)	99,3% (897/903)	0,0% (-0,8%, 0,8%)

4. táblázat Elfogadási arányok összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys** SlidePrep és a **BD PrepStain** között lemezminőségi jellemzők alapján

Lemezminőségi jellemzők	Elfogadási arányok – Minden helyszínen összesítve	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Sejteloszlás	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)
Sejttárolás	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)
Festés minősége	99,9% (1 004/1 005) (99,4%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)

5. táblázat Konkordancia-arány cellularitás-összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys** SlidePrep és a **BD PrepStain** között

Lemezminőségi jellemzők	Konkordancia-arány – Minden helyszínen összesítve
Cellularitás	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)

REPRODUKÁLHATÓSÁG

A vizsgálat célja annak bizonyítása volt, hogy a **BD Totalys** SlidePrep folyamatosan létre tud hozni **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezeket ismételtetők eredményekkel a **BD PrepStain** lemezfeldolgozóhoz képest. A vizsgálat három laboratóriumban zajlott, helyszínenként egy típusú készüléket vizsgáltak. NILM, LSIL és HSIL egyesített citológiai mintákat használtak a vizsgálatához. Minden készlet négy ismétlődését tesztelték naponta kétszer öt nem egymást követő napon minden egyes készüléktípuson. Az egyesített panel mintáinak lemezpreparálási sorrendje véletlenszerű volt.

A kapott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezeket véletlenszerűen és vakon egy független laboratóriumba küldtük értékelésre. A lemezeket egyenlő arányban osztottuk el három bizottsági citotechnológus között a független laboratóriumban, elsődleges mérésenként a Bethesda rendszert, míg másodlagos mérésenként a lemezminőségi jellemzők pontozását alapul véve (sejteloszlás, cellularitás, sejttárolás és festés minősége).

REPRODUKÁLHATÓSÁGI EREDMÉNYEK

A 6–8. táblázatok a 95% CI melletti konkordancia-arányokat jelenítik meg helyszínenként, valamint minden helyszínen összesítve az NILM, LSIL és HSIL kategóriákra vonatkozóan. A 9. táblázat a konkordancia-arányok összehasonlítását mutatja 95% melletti CI-vel a **BD Totalys** SlidePrep és a **BD PrepStain** lemezfeldolgozó között minden helyszínen összesítve a Bethesda osztályozás alapján. A 10. táblázat a lemezminőségi jellemzőkre vonatkozó elfogadási arányokat mutatja (sejteloszlás, cellularitás, sejttárolás és festés minősége) az NILM, LSIL és HSIL kategóriákra vonatkozóan.

6. táblázat Reprodukálhatóság – 95% CI melletti konkordancia-arányok az NILM kategóriára vonatkozóan helyszínenként és minden helyszínen összesítve

NILM készlet	Rendszer	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Helyszín 1	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)
Helyszín 2	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)
Helyszín 3	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	100% (40/40) (91,2%, 100%)
Minden helyszínen összesítve	96,7% (116/120) (91,7%, 98,7%)	97,5% (117/120) (92,9%, 99,1%)

7. táblázat Reprodukálhatóság – 95% CI melletti konkordancia-arányok az LSIL kategóriára vonatkozóan helyszínenként és minden helyszínen összesítve

LSIL készlet	Rendszer	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Helyszín 1	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Helyszín 2	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Helyszín 3	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100% (40/40) (91,2%, 100%)
Minden helyszínen összesítve	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)

8. táblázat Reprodukálhatóság – 95% konfidencia intervallum melletti konkordancia-arányok a HSIL kategóriára vonatkozóan helyszínenként és minden helyszínen összesítve

HSIL készlet	Rendszer	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Helyszín 1	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)
Helyszín 2	92,5% (37/40) (80,1%, 97,4%)	94,9% (37/39)* (83,1%, 98,6%)
Helyszín 3	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)
Minden helyszín összesítve	96,7% (116/120) (91,7%, 98,7%)	95,8% (114/119) (90,5%, 98,2%)

* Egy, a 2-es számú helyszínen preparált HSIL lemezt nem találtak kielégítőnek, ezért az áttekintésben nem szerepel.

9. táblázat Reprodukálhatóság – A konkordancia-arányok összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys SlidePrep** és a **BD PrepStain** között minden helyszínen összesítve a Bethesda osztályozás alapján

Paneltag	Rendszer		Különbőség 95% CI mellett (BD Totalys SlidePrep és BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM készlet	96,7% (116/120)	97,5% (117/120)	-0,8% (-6,0%, 4,2%)
LSIL készlet	100,0% (120/120)	100,0% (120/120)	0,0% (-3,1%, 3,1%)
HSIL készlet	96,7% (116/120)	95,8% (114/119)	0,9% (-4,6%, 6,5%)

10. táblázat Reprodukálhatóság – Elfogadási arányok összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys SlidePrep** és a **BD PrepStain** között lemezminőségi jellemzők alapján

Lemezmínőségi jellemzők	Elfogadási arányok NILM		Elfogadási arányok LSIL		Elfogadási arányok HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Sejt eloszlás	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)
Cellularitás	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	97,5% (117/120) (92,9%, 99,1%)
Sejt tárolás	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)
Festés minősége	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)

PONTOSSÁG

A vizsgálat célja annak bizonyítása volt, hogy a **BD Totalys SlidePrep** folyamatosan létre tud hozni **BD SurePath** folyadék-alapú Pap-teszt lemezeket ismételt eredményekkel a **BD PrepStain** lemezfeldolgozóhoz képest. A vizsgálat egyetlen laboratóriumban zajlott, ahol mindegyik típus egy készülékét megvizsgálták. NILM, LSIL és HSIL egyesített citológiai mintákat használtak a vizsgálathoz. Minden készlet négy ismétlődésű tesztelték naponta kétszer tizenkét nem egymást követő napon minden egyes készüléktípuson. Az egyesített panel mintáinak lemezpreparálási sorrendje véletlenszerű volt. A véletlenszerűen és vakon kiosztott **BD SurePath** folyadék-alapú Pap-teszt lemezeket egy bizottsági citotechnológus értékelte. A lemezeket manuálisan pontozták, elsődleges mérésenként a Bethesda rendszert, míg másodlagos mérésenként a lemezminőségi jellemzők pontozását alapul véve (sejteloszlás, cellularitás, sejttárolás és festés minősége).

PONTOSSÁGI EREDMÉNYEK

A 11. táblázat a konkordancia-arányok összehasonlítását mutatja 95% melletti CI-vel a **BD Totalys SlidePrep** és a **BD PrepStain** lemezfeldolgozó között a Bethesda osztályozás alapján. A 12. táblázat a lemezminőségi jellemzőkre vonatkozó elfogadási arányokat mutatja (sejteloszlás, cellularitás, sejttárolás és festés minősége) az NILM, LSIL és HSIL kategóriákra vonatkozóan.

11. táblázat Pontosság – Konkordancia-arányok összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys SlidePrep** és a **BD PrepStain** között a Bethesda osztályozás alapján

Paneltag	Rendszer		Különbőség 95% CI mellett (BD Totalys SlidePrep és BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM készlet	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
LSIL készlet	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
HSIL készlet	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Összes panel	100,0% (288/288)	100,0% (288/288)	0,0% (-1,3%, 1,3%)

12. táblázat Pontosság – Elfogadási arányok összehasonlítása 95% melletti CI-vel a **BD Totalys SlidePrep** és a **BD PrepStain** között lemezminőségi jellemzők alapján

Lemezmínőségi jellemzők	Elfogadási arányok NILM		Elfogadási arányok LSIL		Elfogadási arányok HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Sejt eloszlás	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)
Cellularitás	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)
Sejt tárolás	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)
Festés minősége	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)	100,0% (96/96) (96,2%, 100,0%)

ÁTVITEL

Vizsgálatot végeztünk annak érdekében, hogy meghatározzuk a sejátvitel kockázatát a **BD Totalys** SlidePrep, illetve a **BD PrepStain** lemezfeldolgozó esetén. Negatív/vak minták összetétele: kizárólag **BD SurePath** Preservative Fluid tartósítófolyadék. Pozitív minták összetétele: SiHa sejtekkel oltott NILM cervikális mintakészlet. Minden rendszeren nyolc teljes futtatást hajtottunk végre. Először két „teljesen negatív” futtatást végeztünk el alap kontrollként (48 minta/futtatás). Öt futtatás során váltakoztattuk a negatív és a pozitív mintákat (24 pozitív és 24 negatív) sakkmintaszerű elhelyezésben, majd ezt követte az utolsó futtatás 48 negatív mintával. Minden negatív lemezt (168/készüléktípus) egy bizottsági citotechnológus értékelt aszerint, hogy tartalmaz-e SiHa sejteket (például: átviteli esemény).

Nem érzékelték SiHa sejteket a **BD Totalys** SlidePrep vagy a **BD PrepStain** lemezfeldolgozó egyetlen negatív/vak lemezén sem.

ZAVARÓ ANYAGOK

Elemzési vizsgálatokat végeztünk annak meghatározására, hogy az exogén és endogén anyagok jelenléte hatással van-e vagy interferál-e a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt hatékonyságára annak a **BD Totalys** SlidePrep rendszeren történő végrehajtása során. Az exogén anyagok közé tartoznak a recept nélkül kapható (OTC) és receptre kapható orvosságok, az endogén anyagok közé pedig az emberi teljes vér és emberi nyálkahártya tartozik. A feldolgozás előtt mindegyik mintát tartalmazó fiolába interferenciakontrollakat oltottak. Minden tesztelt interferencia esetén összesen nyolc **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezt dolgoztak fel két készletből (4 NILM, 4 HSIL). A lemezeket egy bizottsági citotechnológus manuálisan értékelt és pontozta a Bethesda osztályozás és a lemezminőségi jellemzők (sejteloszlás, cellularitás, sejttárolás és festés minősége) alapján. A vizsgált koncentrációk mellett nem észleltek interferenciát a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszttel szemben. A 13. táblázatban a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszttel szemben interferenciát nem mutató vizsgált anyagok koncentrációja látható.

13. táblázat A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszttel szemben interferenciát nem mutató, vizsgált, potenciálisan interferáló anyagok koncentrációja

Termékkategória	Termék márkája vagy típusa	A BD SurePath folyadékalapú Pap-teszttel szemben interferenciát nem mutató, vizsgált koncentráció
Fogamzásgátló	VCF fogamzásgátló hab	0,66% v/v valódi interferencia
	VCF fogamzásgátló fólia	0,66% v/v valódi interferencia
	Conceptrol fogamzásgátló zselé	0,66% v/v valódi interferencia
Gombaölő / hüvelyi kenőcs	Clotrimazole 3	0,50% v/v valódi interferencia
	Gyne-Lotrimin 3	0,50% v/v valódi interferencia
	Monistat 3	0,50% v/v valódi interferencia
	Tioconazole 1	0,50% v/v valódi interferencia
OTC / síkosító	Vagisil viszketés elleni krém	0,66% v/v valódi interferencia
	E-Z síkosító gél	0,66% v/v valódi interferencia
	Surgilube – sebészeti síkosító	0,66% v/v valódi interferencia
Recept	Vírusölő (Zovirax-Acyclovir)	0,66% v/v valódi interferencia
	Protozoal-ölő (Metronidazole)	0,66% v/v valódi interferencia
	2% Clindamycin-foszfát	0,66% v/v valódi interferencia
Teljes emberi vér	N/A	2,0% v/v valódi interferencia
Emberi nyálkahártya	N/A	2,0% v/v valódi interferencia

TELJESÍTMÉNY JELLEMZŐK: KLINIKAI VIZSGÁLATI BESZÁMOLÓK

A **BD PrepStain** System rendszerrel végzett korábbi klinikai tanulmányok

A **BD Totalys** SlidePrep készülék a **BD PrepStain** Slide Processor egy módosítását tartalmazza, amely a **BD PrepStain** rendszer részét képezi. Eredeti klinikai vizsgálatokat végeztünk a **BD PrepStain** Slide Processor lemezfeldolgozó használatával, és a kapott klinikai eredmények továbbra is vonatkoznak a **BD Totalys** SlidePrep rendszerre. A klinikai adatok összegzése alább található.

Első osztott mintás vizsgálat

Egy prospektív, vak, osztott mintás, illesztett pár alapú klinikai vizsgálat történt több helyszínen bevonásával a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek (amelyek a **BD PrepStain** rendszerrel lettek létrehozva) diagnosztikai eredményeinek összehasonlítására. A tanulmány a **BD SurePath** és a hagyományos Pap-kenet teljesítményének összehasonlítására irányult, a méhnyakrák, a rákot megelőző léziók és az atipikus sejtek különböző pácienspopulációkban és eltérő laboratóriumi környezetekben való felismerése szempontjából. A vizsgálat mindkét preparátum alkalmasságát is felmérte.

Az amerikai élelmiszer- és gyógyszeripari hatóság (FDA) méhnyakcitológiai eszközökhöz kiadott „Figyelembevételre ajánlott pontok” (Points to consider) című dokumentumában¹⁰ foglalt javaslatok alapján először a hagyományos Pap-kenetek kerültek preparálásra, majd a kefés mintavételi eszközön megmaradt maradék mintát helyezték **BD SurePath** gyűjtőfiolába.

A laboratóriumba való felvétel után a tartósított sejtszuspenziókat a **BD PrepStain** rendszer protokolljának megfelelően dolgozták fel. Az ennek eredményeként kapott **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt tárgylemezeket és az azokhoz párosított hagyományos Pap-kenetes lemezeket manuálisan szűrték, majd egymástól függetlenül diagnosztizálták őket a Bethesda rendszer diagnosztikai kategóriái alapján. Minden helyszínen patológus értékelt a rendellenes lemezek eredményét.

Ez a vizsgálat a Shatzkin¹¹ által leírt módszer alapján független referenciapatológust alkalmazott egy kijelölt hivatkozási helyszínen, aki felülvizsgált minden rendellenes és eltérő eredményt mutató esetet, reparatív eseteket és a normál esetek 5%-át, valamennyi helyszínről, vak módszerrel, hogy ezáltal diagnosztikai „igazságot” szolgáltatson valamennyi esetről.

Páciensjellemzők

A tanulmányban részt vevő nők életkora 16 és 87 év közé esett, ezek közül 772 posztmenopauza eset volt. A tanulmányban vizsgált 8 807 páciensből 1 059 kórtörténetében szerepelt Pap-kenetben talált rendellenesség. A vizsgált páciensek rasszbeli hovatartozásuk alapján az alábbi csoportokra oszthatók: Fehér bőrű (44%), barna bőrű (30%), ázsiai (12%), amerikai spanyolajkú (10%), amerikai őslakos (3%) és egyéb (1%).

Kizárásokra hibás dokumentáció, 16 év alatti páciensek, hysterectomián átesett páciensek és citológiai szempontból nem kielégítő vagy hibás minták esetén került sor. A vizsgálatot végzők az emelkedett kockázati tényezők, a ritkán szűrt és a referált páciensek beválogatásával megpróbálták a lehető legtöbb méhnyakrákos és rákot megelőző betegséget mutató esetet beválogatni a mintába.

Az összesített 10 335 esetből 9 046 lett elfogadva és kiértékelve a nyolc különböző vizsgálati helyszínen egyiken. Ebből a 9 046 esetből 8 807 olyan volt, amely teljesítette a Bethesda rendszernek a preparátum alkalmasságára vonatkozó követelményeit és elegendő volt mindkét preparáció elkészítéséhez.

A vizsgálat eredményei

A klinikai vizsgálat célja a **BD PrepStain** rendszerrel előállított **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek és a hagyományosan preparált nőgyógyászati Pap-kenet teljesítményének összehasonlítása volt. Mindkét típusú preparátum tárgylemezeit a Bethesda rendszer kritériumai alapján osztályozták. A vizsgálati protokoll a hagyományos Pap-kenet javára torzított, mert minden esetben ezt a fajta kenetet készítették el elsőként, ezzel a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt tárgylemezek eredményét a kefés mintavételi eszközön hátramaradt anyagra korlátozták (vagyis arra a részre, amely normál esetben kidobásra kerülne).¹² A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt használati javaslata alapján azt közvetlenül a fiolába kell helyezni, így ugyanis a mintával levett valamennyi sejt bekerül a **BD PrepStain** rendszerbe.

A **BD SurePath** és a hagyományos Pap-kenet lemezeinek manuális kiértékelése érzékenységeinek összehasonlításához az esetek rendellenességének szintjét a referenciapatólógus határozta meg, és ezt összehasonlították a vizsgálati helyszíneken felállított diagnózisokkal. A referenciadiagnózis alapját a kétfajta preparációban talált legkomolyabb rendellenességnek számító diagnózis adta, amely a független referenciapatólógustól származott. Ezt az eredményt használták „igaz” diagnózisként avagy referenciaértékként a **BD PrepStain** rendszerrel preparált **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek és a hagyományos Pap-kenet preparáció helyszíni eredményeinek összehasonlításában. A nullhipotézist, miszerint a két lemezpreparációs módszer érzékenysége megegyezik, a párosított adatok McNemar-féle kñ-négyszet próbájával vizsgálták.¹³ Ezen statisztikai vizsgálattal a két preparációs módszer eltérő eredményeit hasonlították össze.

Az 14. táblázat a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek és a hagyományos tárgylemezek összes helyszíni eredményeinek közvetlen összehasonlítását mutatja be, a normális határok közötti (WNL), bizonytalanul megítélhető atípusos laphámsejtek / bizonytalanul megítélhető atípusos mirigyhámsejtek (ASCUS/AGUS), enyhe fokú intraepithelialis laphámlezió (LSIL), súlyos fokú intraepithelialis laphámlezió (HSIL), illetve rák (CA) típusú diagnosztikai kezelési kategóriákra lebontva.

14. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: 8 807 illesztett minta – Helyszíni eredmények összehasonlítása – Referenciapatólógus nélkül

Eredmények helyszíneik szerint								
Helyszín száma	Lemez típusa	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Összesen
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	Ha	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1 514	47	4	81	24	0	1 670
	Ha	1 560	33	6	40	31	0	1 670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	Ha	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1 302	60	2	19	5	0	1 388
	Ha	1 326	37	2	19	4	0	1 388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	Ha	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1 272	179	6	83	35	1	1 576
	Ha	1 258	209	9	68	30	2	1 576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	Ha	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1 227	61	3	86	44	2	1 423
	Ha	1 209	57	0	94	61	2	1 423
Összesen	SP	7 759	509	36	342	135	26	8 807
	Ha	7 768	531	39	271	177	21	8 807

SP = **BD SurePath**
Ha = Hagományos

A 15. táblázat a **BD SurePath** preparációs módszer és a hagyományos Pap-kenet preparációk helyszíni eredményeinek közvetlen összehasonlítását mutatja be diagnosztikai kezelési kategóriák szerint felosztva.

15. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: 8 807 illesztett minta – Összes helyszíni eredmény összehasonlítása – Referenciapatólógus nélkül

Hagyományosan preparált Pap-kenet								
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Összesen	
	WNL	7 290	361	20	63	24	1	7 759
	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
Összesen	7 768	531	39	271	177	21	8 807	

A 14. és a 15. táblázat nem tartalmazzák a független referenciapatólógus által adott eredményeket.

16. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: A referenciamódszer alapján ASCUS/AGUS kategóriaként megjelölt minden helyszíni eredmény összehasonlítása – Diszkordáns hibák elemzése

Hagyományosan preparált lemezek				
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres	Hibás		
		Sikeres	Hibás	
	Sikeres	113	205	318
	Hibás	180	229	409
		293	434	727

Sikeres = ASCUS/AGUS

Hibás = WNL és reaktív/reparatív

A McNemar próba eredménye: $X^2 mc = 1,62, p = 0,2026$

Hibák, hagyományos: 205

Hibák, BD SurePath: 180

A 16. tábla a referenciapatólógus által ASCUS vagy AGUS kategóriába sorolt esetek eredményeit mutatja be. Ez az értékelés a diszkordáns hibák elemzését teszi lehetővé, ezáltal felmérhető az osztott mintás vizsgálati tervbe bevont módszerek érzékenysége. A hibák közé tartozik a WNL és a reaktív/reparatív kategória is. Mivel a McNemar-próba által meghatározott p-érték meghaladta a 0,05-öt, a **BD SurePath** és a hagyományos Pap-kenet eredményei egyenértékűek voltak.

17. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: A referenciamódszer alapján LSIL kategóriaként megjelölt minden helyszíni eredmény összehasonlítása – Diszkordáns hibák elemzése

		Hagyományosan preparált lemezek		
		Sikeres	Hibás	
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres	140	63	203
	Hibás	54	86	140
		194	149	343

Sikeres = LSIL

Hibás = WNL, reaktív/reparatív és ASCUS/AGUS

A McNemar próba eredménye: $X^2 mc = 0,69, p = 0,4054$

Hibák, hagyományos: 63

Hibák, BD SurePath: 54

A 17. tábla a referenciapatólógus által LSIL kategóriába sorolt esetek eredményeit mutatja be. A hibák közé tartozik a WNL, a reaktív/reparatív és az ASCUS/AGUS kategória. Mint az ASCUS/AGUS esetében, a két módszer érzékenysége az osztott mintás vizsgálatban statisztikailag egyenértékű volt, mivel a p értéke meghaladta a 0,05-öt.

18. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: A referenciamódszer alapján HSIL+ kategóriaként megjelölt minden helyszíni eredmény összehasonlítása – Diszkordáns hibák elemzése (az LSIL nem számít hibának)

		Hagyományosan preparált lemezek		
		Sikeres	Hibás	
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres	160	28	188
	Hibás	36	38	74
		196	66	262

Sikeres = HSIL+

Hibás = WNL, reaktív/reparatív és ASCUS/AGUS

A McNemar próba eredménye: $X^2 mc = 1,00, p = 0,3173$

Hibák, hagyományos: 28

Hibák, BD SurePath: 36

A 18. tábla a referenciapatóológus által HSIL+ kategóriába sorolt esetek eredményeit mutatja be. Ebben az összehasonlításban az LSIL eseteket nem hibának, hanem eltérésnek tekintették.^{10,14,15} A hibák közé tartoznak a WNL, a reaktív/reaktív és az ASCUS/AGUS esetek is. A diszkordáns hibák érzékenységi elemzése az osztott mintás vizsgálat módszereit statisztikai egyenértékűnek mutatta ki.

19. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: Diszkordáns hibák elemzése rákos eseteknél (a HSIL nem hiba, az LSIL hibának minősül)

Hagyományosan preparált lemezek		Sikeres	Hibás	
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres	19	2	21
	Hibás	5	1	6
		24	3	27

Sikeres = Rák

Hibás = WNL, reaktív/reaktív és ASCUS/AGUS és LSIL

A McNemar próba eredménye: $\chi^2_{mc} = 1,645, p = 0,1980$

Hibák, hagyományos: 2

Hibák, BD SurePath: 5

A 19. tábla a referenciamódszer által (minden helyszínen) rákosként meghatározott esetek eredményeit mutatja. A hibák közé tartozik a WNL, a reaktív/reaktív, az ASCUS/AGUS és az LSIL kategória. A diszkordáns hibák érzékenységi elemzése a módszereket statisztikai egyenértékűnek mutatta ki. Ez a 27 rákos eseté került be az újraértékelési vizsgálatba. Ezeket az adatokat a 22. táblázatban találja.

20. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: A referenciamódszer alapján HSIL+ kategóriaként megjelölt minden helyszíni eredmény összehasonlítása – Diszkordáns hibák elemzése (ebben az elemzésben az LSIL hibának számít)

Hagyományosan preparált lemezek		Sikeres	Hibás	
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres	94	33	127
	Hibás	67	68	135
		161	101	262

Sikeres = (HSIL+)

Hibás = WNL, reaktív/reaktív ASCUS/AGUS és LSIL

A McNemar próba eredménye: $\chi^2_{mc} = 11,56, p = 0,0007$

Hibák, hagyományos: 33

Hibák, BD SurePath: 67

A 20. tábla a referenciapatóológus által HSIL+ kategóriába sorolt esetek eredményeit mutatja be. A hibák közé tartozik a WNL, a reaktív/reaktív, az ASCUS/AGUS és az LSIL kategória. Bár ez nem konzisztens az eredeti vizsgálati protokollal,¹⁰ statisztikai összehasonlítás készült a két módszerről, ahol az LSIL-t diagnosztikai hibának tekintették egy, az egyedüli, független referenciapatóológus által HSIL+ kategóriaként meghatározott esetenél. Ebben a diagnosztikai érzékenységet összevető statisztikai összehasonlításban, ahol az LSIL-t hibának tekintették, nem pedig apróbb eltérésnek, a **BD PrepStain** rendszerrel preparált **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek nem voltak egyenértékűek a hagyományosan preparált Pap-kenetes vizsgálatoknál a HSIL+ abnormalitás felismerésére vonatkozóan az osztott mintás vizsgálatban.

HSIL+ ESETEK VAK ÚJRAÉRTÉKELÉSE

Új értékelés végrehajtásával került meghatározásra, hogy befolyásolta-e az eredményeket a preparáció minősége vagy az értelmezés szubjektivitása. A 262 eset felméréséhez, amelyet az eredeti vizsgálatban HSIL+ kategóriaként határoztak meg (20. táblázat), kiegészítő értékelést hajtottak végre, a citológiai szakszemélyzet új képzési programjának végrehajtása után, melyben a fő hangsúly a Bethesda rendszer diagnosztikai csoportjai közötti konzisztens értelmezésen volt. Ezeket a HSIL+ eseteket újból vak adatokként dolgozták fel egy újraértékelésben, amelyben összesen 2 438 mintát preparáltak ugyanazzal az osztott mintás protokollal. A két preparátum vizsgálati helyszíni eredményeit ezután összehasonlították egy új referenciaértékkel, amelyet a háromból legalább két független referenciapatóológus legkomolyabb rendellenes citológiai diagnózisának megegyezése alapján kaptak.

Az újraértékelés referenciafolyamatában a diszkordáns esetek mindkét tárgylemez-preparációját (**BD PrepStain** rendszerrel preparált **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek és hagyományosan preparált tárgylemezek) egy második citotechnológus szakember szűrte újra, és az újonnan meghatározott rendellenességeket hozzáadták az eredeti szűrés eredményéhez. Ezt követően három referencia-citopatóológus értékelte ki a diszkordáns eseteket, vak protokoll alapján. Ennek a szigorúbb referenciamódszernek köszönhetően az eredeti vizsgálatban meghatározott 262-ről az újraértékelésben 209-re csökkent a HSIL+ referenciaesetek száma. Az 53 esetes különbséget az alábbiak okozták: 48 esetben a szigorúbb referenciamódszer LSIL vagy annál enyhébb kategóriaként azonosított; az újraértékelés 3 eset megfeleltetését nem elégségesként ítélte meg; a fennmaradó 2 eset pedig nem volt elérhető a vak újraértékelési vizsgálatban való felméréshez.

21. táblázat Újraértékelési vizsgálat: Diszkordáns hibák elemzése a 209 eredeti HSIL+ esetekre vonatkozóan, újraértékelés szigorúbb referenciakritériumokkal, három független referenciapatóológus bevonásával.

Hagyományosan preparált lemezek		Sikeres	Hibás	
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres	153	26	179
	Hibás	24	6	30
		177	32	209

Sikeres = HSIL+

Hibás = WNL, reaktív/reaktív ASCUS/AGUS és LSIL

A McNemar próba eredménye: $\chi^2_{mc} = 0,02, p = 0,8875$

Hibák, hagyományos: 26

Hibák, BD SurePath: 24

A 21. tábla a referenciapatóológus által HSIL+ kategóriába sorolt esetek eredményeit mutatja be. A hibák közé tartozik a WNL, a reaktív/reaktív, az ASCUS/AGUS és az LSIL kategória. Ebben az összehasonlításban az LSIL-t diagnosztikai hibának tekintették az egyedüli, független referenciapatóológus által HSIL+ kategóriaként meghatározott esetenél. A diagnosztikai érzékenység összehasonlítása a két módszert statisztikai egyenértékűnek mutatta ki.

22. táblázat Újraértékelési vizsgálat: Diszkordáns hibák elemzése rákos eseteknél (a HSIL nem hiba, az LSIL hibának minősül)

Hagyományosan preparált lemezek				
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres		Hibás	
	Sikeres	32	3	35
	Hibás	3	0	3
		35	3	38

Sikeres = Rák

Hibás = WNL, reaktív/reparatív és ASCUS/AGUS és LSIL

A McNemar próba eredménye: $X^2 mc = 0,00$, $p = 1,0000$

Hibák, hagyományos: 3

Hibák, BD SurePath: 3

A 22. tábla az új referenciamódszer által rákosként meghatározott esetek eredményeit mutatja (minden helyszínen). A hibák közé tartozik a WNL, a reaktív/reparatív, az ASCUS/AGUS és az LSIL kategória. Egy hiba egy LSIL értelmezésből eredt. A többi hiba oka egyes lemezek ASCUS/AGUS vagy WNL kategóriába való értelmezése volt. A diszkordáns hibák érzékenységi elemzése a módszereket statisztikai egyenértékűnek mutatta ki.

A vak újraértékelés 2 097 új esetet foglal magába, amelyeket az eredeti HSIL+ minták újra vakká tételéhez használtak. Ezen új esetek preparátumainak elemzése és összehasonlítása a 23. táblázatban látható.

23. táblázat Újraértékelési vizsgálat: 2 097 közvetlen helyszíni eredmény összehasonlítása – Referenciapatóológus nélkül

Hagyományosan preparált Pap-kenet								
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Összesen	
	WNL	1 561	128	0	47	30	0	1 766
	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
	Összesen	1 710	203	3	104	70	7	2 097

A fent leírt 2 097 új esetből 77-nél volt a referenciapatóológusok diagnózisa HSIL+. A 24. tábla ezen 77 HSIL+ eset érzékenységi elemzését mutatja be.

24. táblázat Újraértékelési vizsgálat: A referenciamódszer alapján HSIL+ kategóriaként megjelölt minden helyszíni eredmény összehasonlítása – Diszkordáns hibák elemzése (ebben az elemzésben az LSIL hibának számít)

Hagyományosan preparált lemezek				
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	Sikeres		Hibás	
	Sikeres	25	21	46
	Hibás	21	10	31
		46	31	77

Sikeres = HSIL+

Hibás = WNL, reaktív/reparatív ASCUS/AGUS és LSIL

A McNemar próba eredménye: $X^2 mc = 0,00$, $p = 1,0000$

Hibák, hagyományos: 21

Hibák, BD SurePath: 21

A 24. táblázat diszkordáns hibáinak elemzése azt mutatta, hogy mindkét preparációs módszernél azonos volt a HSIL+ tévesztések száma. A hibák közé tartozik a WNL, a reaktív/reparatív, az ASCUS/AGUS és az LSIL kategória. A statisztikai vizsgálat a megosztott mintás vizsgálatban egyenértékűnek mutatta a két módszert, még akkor is, ha az LSIL-t hibának tekintették a HSIL+ referenciaértékkel szemben.

A 25. táblázat az összes helyszínen talált jóindulatú leletek leíró diagnózisát foglalja össze.

25. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: Jóindulatú sejtelváltozások összefoglalása

Leíró diagnózis (páciensek száma: 8807)	BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez		Hagyományosan preparált lemezek	
	N	%	N	%
Jóindulatú sejtelváltozások				
* Fertőzés:				
<i>Candida</i> fajok	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Herpes	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
<i>Actinomyces</i> fajok	6	0,1	2	<0,1
Baktérium (egyéb)	52	0,6	191	2,2
** Reaktív reparatív elváltozások	424	4,8	319	3,6

* A fenti fertőzési kategóriába a különböző fertőzést okozó ágensek kerültek be. Egy adott esetet többféle organizmusosztály is jellemezhet.

** A reaktív reparatív elváltozások közé tartozhatnak a gyulladások, atófiás vaginitishez, sugárzásához és méhen belüli fogamzásgátló eszközökhöz köthető reaktív elváltozások, illetve a laphámsejteket, a metaplasztikus vagy az oszlopos laphámsejteket érintő tipikus reparatív esetek.

A teljes számot kitevő 8 807 esetből egy sem bizonyult „nem kielégítő” felmérésnek, sem a vizsgálati, sem a referenciahelyszínen. Ezen kívül eső 239 olyan minta volt, amelyet a vizsgálati helyszínen és/vagy a referenciahelyszínen „nem kielégítőként” értékelték, egy vagy mindkét preparátum szempontjából. A 239 nem kielégítő esetből 151 esetben csak a hagyományos módszerrel volt probléma, 70 esetben csak a **BD SurePath** lemezekkel, 18 esetben pedig mind a hagyományos, mind a **BD SurePath** folyadék alapú Pap-teszt esetében. A nem kielégítő eseteket kizárták a Bethesda rendszer kategóriái alapján való diagnosztikai összehasonlításból, de a preparátum alkalmasságának összehasonlításához újból felvették őket a vizsgálatba.

A 26–29. táblázatok a preparációk alkalmasságának eredményeit mutatják be az összes helyszínenre kiterjedően.

26. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: preparátumok alkalmasságának eredményei

Preparátumok alkalmassága (páciensek száma: 9046)	BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez		Hagyományosan preparált lemezek	
	N	%	N	%
Kielégítő	7 607	84,1	6 468	71,5
Kielégítő, de korlátozottan:	1 385	15,3	2 489	27,5
Endocervicalis komponens hiánya	1 283	14,2	1 118	12,4
Levegőn száradó műtermék	0	0	17	0,2
Vastag kenet	1	< 0,1	0	0
Zavaró vér	53	0,6	121	1,3
Zavaró gyulladás	102	1,1	310	3,4
Túl kevés laphámsejt	4	< 0,1	7	0,1
Citolízis	10	0,1	11	0,1
Kórtörténet hiánya	0	0	0	0
Nincs meghatározva	60	0,7	1 018	11,3
Értékelés szempontjából nem kielégítő:	54	0,6	89	1,0
Endocervicalis komponens hiánya	42	0,5	42	0,5
Levegőn száradó műtermék	0	0	0	0
Vastag kenet	0	0	2	< 0,1
Zavaró vér	7	0,1	6	0,1
Zavaró gyulladás	6	0,1	6	0,1
Túl kevés laphámsejt	6	0,1	0	0
Citolízis	0	0	1	< 0,1
Kórtörténet hiánya	0	0	0	0
Nincs meghatározva	37	0,4	32	0,5

Megjegyzés: Egyes páciensek egynél több kategóriába is bekerültek.

Az eredeti mintát kiegészítő, nem kielégítő eseteket a referenciapatólógus vizsgálta meg, és a nem kielégítő esetek teljes számát a 28. táblázat mutatja be. A táblázatban a KIE = kielégítő, KDK = kielégítő de korlátozott (valamilyen, meghatározott körülmény által), és a NKIE = nem kielégítő.

A 27. táblázat a preparáció alkalmasságának összehasonlítását mutatja be, mindkét preparációs módszerre. A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek esetében a hagyományos tárgylemezekhez képest jelentősen alacsonyabb volt a nem kielégítő és a kielégítő de korlátozott esetek száma.

27. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: Preparáció alkalmassági eredményeinek összefoglalása valamennyi vizsgálati helyszínről

Hagyományosan preparált lemezek					
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez					
	KIE	KDK	NKIE		
	KIE	5 868	1 693	46	7 607
	KDK	579	772	34	1 385
	NKIE	21	24	9	54
		6 468	2 489	89	9 046

NKIE: A McNemar X² próba eredménye: mc = 9,33, p = 0,0023

KDK: A McNemar X² próba eredménye: mc = 546,21, p = 0,0000

A 28. táblázat a vizsgálati helyszínek és a referenciahelyszín értékeléséből kielégítőnek és a nem kielégítőnek meghatározott preparátumok összehasonlítását mutatja be. A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek esetében a hagyományos tárgylemezekhez képest statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a nem kielégítő esetek száma.

28. táblázat Első osztott mintás vizsgálat: A klinikai vizsgálati helyszínekről és a referenciahelyszínről származó nem kielégítő eredmények összehasonlítása

Hagyományosan preparált lemezek				
BD PrepStain rendszerrel preparált BD SurePath Pap-teszt lemez	KIE	NKIE		
	KIE	8 807	151	8 958
	NKIE	70	18	88
		8 877	169	9 046

A McNemar X² próba eredménye: mc = 29,69, p = 0,0000

29. táblázat Preparáció alkalmassági eredményei helyszínek szerint – Endocervicalis komponens (ECC) hiánya jellegű KDK eredmények aránya

Helyszín	Esetek	BD SurePath KDK ECC hiánya, N (%)	Hagyományos KDK ECC hiánya, N (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	1 712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1 395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1 695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1 448	207 (14,3)	210 (14,5)
Összes helyszín	9 046	1 283 (14,2)	1 118 (12,4)

A méhnyaki sejtek észlelésének eredménye (29. táblázat) eltért a különböző helyszíneken. Összefoglalva: 1,8%-os különbség volt az endocervicalis sejtek hagyományos Pap-kenetben való és a **BD SurePath** módszerrel való észlelése között, amely hasonló a korábbi osztott mintás módszerű tanulmányok eredményeihez.^{16,17}

A **BD PrepStain** rendszerrel preparált **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek osztott mintájú összehasonlításban, különböző pácienspopulációk és laboratóriumi körülmények között hasonló eredményeket adnak, mint a hagyományos Pap-kenet. Emellett a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek esetében a hagyományos Pap-kenethez képest jelentősen alacsonyabb a nem kielégítő és a kielégítő de korlátozott esetek száma. Ezért a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt megfelelőnek bizonyul a hagyományos Pap-kenet kiváltására az atipikus sejtek, a rákot megelőző léziók, a méhnyakrák és a Bethesda rendszer által definiált egyéb citológiai kategóriák felismerésében.

A BD PREPMATE RENDSZERREL ELŐÁLLÍTOTT BD SUREPATH FOLYADÉKALAPÚ PAP-TEST LEMEZEK PREPARÁCIÓJÁNAK ÉS A BD SUREPATH MANUÁLIS MÓDSZEREK ÉRTÉKELÉSE

Egy prospektív, több központú klinikai vizsgálat történt a **BD SurePath** lemezekre vonatkozóan az amerikai élelmiszer- és gyógyszeripari ügynökség (FDA) által jóváhagyott preparációs eljárás két módosításának kiértékelésére. A **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek jóváhagyott preparációs eljárásának módosításai az alábbiak:

- A **BD PrepMate** készülék hozzáadása (**BD PrepMate** módszer), ami automatizálja a **BD PrepStain** laboratóriumi eljárás kezdeti manuális lépéseit. A **BD PrepMate** módszer automatikusan keveri fel és távolítja el a mintát **BD SurePath** Preservative Vials tartósítófiolából, és azt a **BD** sűrűségi reagensre rétegezi egy tesztcsőben.
- A **BD SurePath** Manual Method manuális módszer hozzáadása, így ahelyett, hogy a **BD PrepStain** lemezfeldolgozót használná a sejtek szuszpendálására és a lemezek festésére, a sejtszuspenziót egy laboratóriumi technikus manuálisan rétegezheti a tárgylemezre és festheti meg.

Ez a vizsgálat több mint 400 esetet értékelt egy vak összehasonlításban, amely a két alternatív módszert a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek jelenleg jóváhagyott preparációs eljárásával veti össze. Az összehasonlítás alapját az egyes módszerekkel preparált lemezekre alkalmazott morfológiai és minőségi kritériumok adják.

A vizsgálat elsődleges céljai:

- A **BD PrepMate** rendszerrel preparált **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek morfológiai és minőségi aspektusainak kiértékelése, a **BD PrepStain** rendszerrel (más néven **BD PrepStain** módszerrel) való összehasonlításban.
- A **BD SurePath** manuális módszerrel preparált **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek morfológiai és minőségi aspektusainak kiértékelése, a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel való összehasonlításban.

A vizsgálat további kiegészítő céljai:

- Annak meghatározása, hogy a jóváhagyott **BD PrepStain** módszer és a **BD PrepMate** módszer közötti megegyezés nagyobb-e, mint azt a véletlen indokolná.
- Annak meghatározása, hogy a jóváhagyott **BD PrepStain** módszer és a **BD SurePath** manuális módszer közötti megegyezés nagyobb-e, mint azt a véletlen indokolná.
- A minta alkalmasságának felmérése a **BD PrepStain** rendszernek a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek **BD PrepMate** módszerrel való preparációjára vonatkozó standardjai alapján.
- A minta alkalmasságának felmérése a **BD PrepStain** rendszernek a **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek **BD SurePath** manuális módszerrel való preparációjára vonatkozó standardjai alapján.

BD PREPMATE ACCESSORY

A **BD PrepMate** a **BD PrepStain** rendszer kiegészítője, amely a **BD PrepStain** laboratóriumi eljárás két manuális lépését (a minta keverését és rétegezését) automatizálja. A **BD PrepMate** alaposan felkeveri és precízen eltávolítja a mintát a **BD SurePath** tartósítófolyadékból, és azt a **BD** sűrűségi reagensre rétegezi egy tesztszőben. A mintafiólával, fecskendőpipettákkal és (a **BD** sűrűségi folyadékot tartalmazó) tesztszővekkkel előre feltöltött mintatartó rekeszt helyeznek a műszer tálcájába. A rekesz 12 fiola, ugyanennyi cső és fecskendőpipetta elhelyezésére alkalmas, amelyek egyenként négy egységet tartalmazó, három sorban helyezhetők el. A fiolák, a fecskendőpipetták és a csövek eldobható kivitelűek. A minta fertőzésének elkerülése érdekében csak egyszer használhatók.

BD SUREPATH MANUÁLIS MÓDSZER

A **BD SurePath** manuális módszer manuális eljárást alkalmaz a sejtuszpenzió lemezekre való rétegezéséhez és a preparátum megfestéséhez. A nőgyógyászati minta levétele és feldolgozása a manuális és a jóváhagyott **BD PrepStain** módszer esetében megegyezik, egészen a **BD PrepStain** eszköz használatának pillanatáig.

A **BD PrepStain** módszer esetében a centrifugált sejtüledék közvetlenül a **BD PrepStain** eszközbe helyezhető, amely azt automatikusan feldolgozza, és festett **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezeket állít elő belőle.

A **BD SurePath** manuális módszer esetében ioncserélt vizet adnak a centrifugált sejtüledékhez, ezután vortexálással szuszpendálják és randomizálják a mintát. A minta ezután átvihető egy **BD SurePath** előre bevont lemezre rögzített ülepítőkamrába. Miután a minta leülepedett a tárgylemezre, a minta tételes Papanicolaou festési eljárással festhető.

A LEMEZEK FELHASZNÁLHATÓSÁGA

A 30. táblázat a klinikai vizsgálatba bevonható lemezek felhasználhatóságát mutatja be. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálati készlet minden esetenél három lemezből állt.

30. táblázat A lemezek felhasználhatósága

	Esetek	Lemezek
A vizsgálatba bevont teljes szám	471	1 413
Az elemzésből kizárt teljes szám	-68	-204
Hiányos dokumentáció	-39	-117
Helytelenül preparált lemezek	-24	-72
Egyéb kizáró okok *	-5	-15
Az elemzése bevont teljes szám	403	1 209

* Hiányzó minták, ismétlődő páciensszámok stb.

A POPULÁCIÓ DEMOGRÁFIAI MEGOSZLÁSA

A 31. táblázat a vizsgálati populációba bevont esetek kor szerinti felosztását mutatja.

31. táblázat Páciensek demográfiai felosztása

Életkor	Esetek száma
19 vagy fiatalabb	3
20 - 29	73
30 - 39	158
40 - 49	105
50 +	64
Összesen	403

A 32. táblázat a vizsgálati populációba bevont esetek aktuális klinikai információit, a 33. táblázat pedig kórtörténetüket mutatja be. Figyelembe kell venni, hogy egynél több elemet is megjelölhettek, így az esetek összesített száma nem áll korrelációban a vizsgálati populációba bevont esetek teljes számával.

32. táblázat Aktuális klinikai információk

Klinikai információk	Esetek száma
Normál ciklus	241
Szabálytalan ciklus	69
Hysterektomia	16
Terhes	9
Abortusz utáni	0
Szülés utáni	9
Menopauza utáni	58
Menopauza körüli	1
Immunosuppresszált	0
Rendellenes nőgyógyászati eredmény	0
Hüvelyi folyás	137
Ösztrogénhelyettesítő terápia	19
Méhen belüli fogamzásgátló eszköz	2
Orális fogamzásgátló / Implantátum	20
Fogamzásgátlás nélküli	181
Nincs információ	22

33. táblázat Kórtörténet

Kórtörténet	Esetek száma
Korábbi rendellenes citológiai lelet	13
Rendellenes vérzési előzmények	36
Biopszia	3
Korábbi rák	1
Kemoterápia	0
Sugárzás	0
Colposcopia	9
HIV/AIDS	0
HPV	0
Herpes	1
Korábbi BTL*	1
Korábbi PID**	57
Nincs feljegyzés	363

* Kétoldali petevezeték elkötése

** Kismencedei gyulladás

A VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

A vizsgálat célja megállapítani, hogy a **BD PrepMate** módszerrel preparált **BD SurePath** folyadékalapú Pap-teszt lemezek és a **BD SurePath** manuális módszer eljárásai kedvezően hasonlíthatók össze a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel preparált mintákkal. A klinikai adatok azt mutatják, hogy a **BD PrepMate** és a **BD SurePath** manuális módszerrel preparált lemezek morfológiai és minőségi szempontból összehasonlíthatók a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel preparált mintákkal.

A klinikai adatok azt is megmutatják, hogy a **BD PrepMate** módszer és a **BD SurePath** manuális módszerrel diagnosztikai teljesítménye az összehasonlításban megegyezik a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel. Emellett a **BD PrepMate** módszerrel és a **BD SurePath** manuális módszerrel preparált lemezek alkalmassága nem tér el a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel preparált mintáktól. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a **BD PrepMate** módszer és a **BD SurePath** manuális módszerrel összehasonlítható a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel.

A MINTÁK MORFOLÓGIÁJA ÉS MINŐSÉGE

A 34. táblázat az elsődleges célok eredményeit mutatja be. Az egyes módszerekkel preparált lemezek alkalmasságát a táblázatban vázolt morfológiai és minőségi kritériumok alapján értékelték ki. Minden kritériumra vonatkozóan kiszámításra került az elfogadható lemezek aránya, valamint az ehhez kapcsolódó egzakt 95%-os konfidencia-intervallum.

34. táblázat Az elfogadási kritériumokra vonatkozó arányok és konfidencia-intervallumok (CI) összehasonlítása

		Lemezpreparálási módszer					
		BD PrepStain		BD PrepMate		BD SurePath Manuális módszer	
		Arány (n/N)	Egzakt 95% CI	Arány (n/N)	Egzakt 95% CI	Arány (n/N)	Egzakt 95% CI
Értékelési kritériumok	Festés	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Tisztaság	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Magvas	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Citológia	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Csoportosulás	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Cellularitás	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

A **BD PrepMate** módszer és a **BD SurePath** manuális módszer elfogadhatósági arányai szinte minden esetben megegyeznek, vagy jobbak, mint a **BD PrepStain** módszer esetében. Emellett a **BD PrepMate** módszer és a **BD SurePath** manuális módszer 95%-os konfidencia-intervallumai minden kritérium esetében jelentősen átfedésben vannak a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerével. Ez azt mutatja, hogy a **BD PrepMate** módszerrel és a **BD SurePath** manuális módszerrel preparált lemezek morfológiai és minőségi szempontból összehasonlíthatók a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel preparált mintákkal. Ezért a preparáció minősége a jóváhagyott módszer és a két vizsgált módszer esetében is megegyezik.

DIAGNOSZTIKAI EGYEZÉS

Ez az elemzés az egyes módszerekkel preparált lemezek diagnózisát hasonlítja össze. Mivel ezek az adatok osztott mintákból származnak, a 35. és 36. táblában látható diagnózismátrixok alapját a párosított minták adják, amelyeknél az egyes tesztlemezek preparációs módszerét (a **BD PrepMate** és a **BD SurePath** manuális módszert) hasonlították össze a jóváhagyott **BD PrepStain** módszerrel. Ideális esetben a két különböző módszerrel preparált lemezekről ugyanazt a diagnózist kell kapni. Ezt a megegyezően diagnosztizált lemezek száma mutatja meg, amely mindkét táblánál a középső főátló mutatja meg.

A megegyezés első mértékét a főátlóba eső lemezek aránya és az ehhez tartozó egzakt 95% konfidencia-intervallumok adják. A megegyezés második mértékét a kappastatisztika adja, amelyet mindegyik összehasonlításhoz kiszámítottak és megvizsgáltak. A vizsgálat meghatározta, hogy a két módszer közötti megegyezés mértéke nagyobb-e, mint amit a véletlen indokolna. Mivel a megfigyelések sorrendbe vannak rendezve, ezért a főátlón található vagy ahhoz közel eső megfigyelésekkel fontosabbak. A súlyozott kappa statisztika nagyobb súlyt rendel hozzá azon megfigyelésekhez, amelyek a táblázat főátlóján vagy ahhoz közel esnek.

A JÓVÁHAGYOTT BD PREPSTAIN ÉS A BD PREPMATE MÓDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A 35. táblázat főátlójába eső lemezek száma 367 (2+334+8+6+5+11+1), míg ugyanezenalmaz aránya 0,9107 (367/403), ahol a egzakt 95% konfidencia határai 0,8785 és 0,9366. Ha a nem kielégítő lemezeket kizárjuk a táblázatból (vagyis töröljük az első oszlopot és sort), 397 lemez marad. A főátlóba eső lemezek aránya 0,9194 (365/397), a 95% konfidenciahatárok pedig 0,8881 és 0,9442.

A 35. táblázatban látható eredmények azt mutatják, hogy a jóváhagyott **BD PrepStain** módszer és a **BD PrepMate** módszer által produkált lemezei között nagyarányú a diagnosztikai egyezés, ahogyan azt a táblázat főátlójában található lemezek aránya jelzi. Emellett a súlyozott kappa elemzés is azt mutatja, hogy az egyezés jóval nagyobb, mint azt a véletlen indokolhatná.

35. táblázat A **BD PrepStain** és a **BD PrepMate** módszerekkel felállított diagnózisok keresztátlázata

BD PrepStain módszerrel kapott diagnózis											
		NKIE	WNL	BCC-RR	Atípusos	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Összesen
BD PrepMate módszerrel kapott diagnózis	NKIE	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	2	334	2	7	2	0	0	0	0	347
	BCC-RR	0	6	8	0	1	0	0	0	0	15
	Atípusos	1	3	2	6	0	0	0	0	0	12
	LSIL	0	3	0	3	5	0	0	0	0	11
	HSIL	0	1	0	1	0	11	0	0	0	13
	DYSPL	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Összesen	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

A JÓVÁHAGYOTT BD PREPSTAIN ÉS A BD SUREPATH MANUÁLIS MÓDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A 36. táblázat főátlójába eső lemezek száma 353 (3+315+6+10+7+11+1). A főátlóba eső lemezek aránya 0,8759 (353/403). Ezen arányrészt egzakt binomiális 95% konfidencia határai 0,8397 és 0,9065.

Ha a nem kielégítő lemezeket kizárjuk a táblázatból (vagyis töröljük az első oszlopot és sort), 398 lemez marad. A főátlóba eső lemezek aránya 0,8794 (350/398), a 95% konfidenciahatárok pedig 0,8433 és 0,9097. A 36. táblázatban látható eredmények azt mutatják, hogy a jóváhagyott **BD PrepStain** módszer és a **BD SurePath** manuális módszer által produkált lemezei között nagyarányú a diagnosztikai egyezés, ahogyan azt a táblázat főátlójában található lemezek aránya jelzi. Emellett a súlyozott kappa elemzés is azt mutatja, hogy az egyezés jóval nagyobb, mint azt a véletlen indokolhatná. Ezért a diagnosztikai teljesítmény a jóváhagyott módszer és a két vizsgált módszer esetében is megegyezik.

36. táblázat A **BD PrepStain** módszerrel és a **BD SurePath** manuális módszerrel felállított diagnózisok keresztátlázata

BD PrepStain módszerrel kapott diagnózis											
A manuális módszerrel kapott diagnózis		NKIE	WNL	BCC-RR	Atípusos	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Összesen
	NKIE	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
	Atípu-sos	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
Összesen	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403	

A LEMEZEK ALKALMASSÁGA

A lemezek alkalmasságát minden preparációs módszernél felmérték. Az adatokat kétoldali McNemar-próbával elemezték.¹⁸

A 37. táblázat a **BD PrepStain** módszer és a **BD PrepMate** módszer alkalmassági eredményeinek összehasonlítását mutatja be.

37. táblázat A **BD PrepMate** és a **BD PrepStain** módszerrel előállított lemezek alkalmassági eredményei

BD PrepStain módszer eredménye				
BD PrepMate módszer eredménye	KIE vagy KDK	398	NKIE	3
	NKIE	0	2	2
		398	5	403

A 38. táblázat a **BD PrepStain** módszer és a **BD SurePath** manuális módszer alkalmassági eredményeinek összehasonlítását mutatja be.

38. táblázat A **BD SurePath** manuális módszerrel és a **BD PrepStain** módszerrel előállított lemezek alkalmassági eredményei

BD PrepStain módszer eredménye				
BD SurePath manuális módszer eredménye	KIE vagy KDK	398	NKIE	2
	NKIE	0	3	3
		398	5	403

Ez a két összehasonlítás azt mutatja meg, hogy a **BD PrepMate** módszer és a **BD SurePath** manuális módszer a lemezek alkalmasságának tekintetében nem tér el a jóváhagyott **BD PrepStain** módszertől.

KÖZVETLENÜL FIOLÁBA HELYEZETT MINTÁK VIZSGÁLATA

Azt követően, hogy az FDA először jóváhagyta a **BD PrepStain** rendszert, egy kiterjedt, több központú vizsgálat folyt le a **BD PrepStain** rendszer értékelése érdekében, annak rendeltettségű, közvetlenül fiolába helyezett minták esetén való használatkor. A korábbi klinikai vizsgálatokban olyan osztott mintás módszert alkalmaztak, amelynél egy adott mintából először hagyományos Pap-kenetet vettek, majd a megmaradt anyagot helyezték **BD SurePath** gyűjtőfolyadékba és dolgozták fel a **BD PrepStain** rendszerrel, ezáltal **BD SurePath** folyadék alapú Pap-teszt lemezeket létrehozva. A megalapozott tapasztalatok alapján az osztott mintás vizsgálatok alulbecsülik a hátramaradt sejttanyagból preparált tesztek valódi teljesítményét.¹²

A vizsgálat a közvetlenül fiolába helyezett mintákból nyert **BD SurePath** lemezeket hasonlította össze és a hagyományosan preparált Pap-kenetekkel. A **BD SurePath** rendszerrel kapott eredményeket a hagyományosan preparált Pap-kenetek visszamenőleges kohorszából nyert eredményekkel hasonlították össze. A vizsgálat konkrét célja azt kiértékelni, hogy a **BD SurePath** folyadék alapú Pap-teszt lemezek javítják-e a súlyos fokú intraepitheliális laphámlezió (HSIL), az in situ adenocarcinoma és a rák (HSIL+) észlelését. Mindkét lemezpopulációról begyűjtöttek minden rendelkezésre álló biopsziás adatot.

A **BD SurePath** populáció 58 580 lemezből állt, amelyek prospektíven 57 olyan klinikáról kerültek beszerzésre, ahol már szinte 100%-ban átváltottak a hagyományos Pap-kenetvételeiről a **BD SurePath** mintavételi eljárásra. Az ezen klinikákon begyűjtött mintákat három klinikai helyszínen dolgozták fel.

A hagyományos módszer populációját 58 988 lemez tette ki, amelyek ugyanazokról a klinikákról érkeztek, mint a **BD SurePath** folyadék alapú Pap-teszt lemezek. A visszamenőleges populáció összegyűjtését a **BD SurePath** alkalmazására átvált klinikák legfrissebb lemezeivel kezdték, majd innen indulva haladtak visszafelé az időben addig a pontig, amikor az egyes klinikákon hozzávetőlegesen megegyezett a **BD SurePath** folyadék alapú Pap-tesztel és a hagyományos módszerrel végzett kenetek száma.

A vizsgálat eredményei alapján a **BD SurePath** folyadék alapú Pap-teszt lemezeknél 405/58 580, míg a hagyományosan preparált lemezeknél 248/58 988 volt a HSIL+ észlelési arány, így rendre 0,691% és 0,420% volt az észlelési arány (lásd: 39. táblázat). Ezen klinikai helyszíneken és ezen vizsgálati populációkra levetítve ez a **BD SurePath** folyadék alapú Pap-teszt lemezeknél 64,4% (p<0,00001) növekedést mutatott a HSIL+ léziók észlelésében.

39. táblázat Az egyes helyszínek észlelési arányainak összehasonlítása

Helyszín	Hagyományos			BD SurePath		
	Összesen	HSIL+	Százalék (%)	Összesen	HSIL+	Százalék (%)
1	41 274	216	0,523	40 735	300	0,736
2	10 421	19	0,182	10 676	78	0,731
3	7 293	13	0,178	7 169	27	0,377
Összesen	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

LSIL+

Helyszín	Hagyományos			BD SurePath		
	Összesen	LSIL+	Százalék (%)	Összesen	LSIL+	Százalék (%)
1	41 274	765	1,853	40 735	1 501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7 293	99	1,357	7 169	127	1,772
Összesen	58 988	960	1,627	58 580	1 975	3,371

ASCUS+

Helyszín	Hagyományos			BD SurePath		
	Összesen	ASCUS+	Százalék (%)	Összesen	ASCUS+	Százalék (%)
1	41 274	1 439	3,486	40 735	2 612	6,412
2	10 421	347	3,330	10 676	689	6,454
3	7 293	276	3,784	7 169	285	3,975
Összesen	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Nem kielégítő

Helyszín	Hagyományos			BD SurePath		
	Összesen	NKIE+	Százalék (%)	Összesen	NKIE+	Százalék (%)
1	41 274	132	0,320	40 735	37	0,091
2	10 421	163	1,564	10 676	89	0,834
3	7 293	20	0,274	7 169	4	0,056
Összesen	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

Megjegyzés: A teljesítmény helyszínek közötti eltérése várható eredmény. Minden laboratóriumnak szigorúan kell nyomon követnie saját munkáját

IRODALOMJEGYZÉK

1. Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004
2. 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
3. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyt PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. *Acta Cytol* 1998; 42:189–197
4. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich: An improved automated cytology preparation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:417–422
5. Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standarization 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
6. Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyt preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 1998; 42:171–177
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947; 12:153–7
14. 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
15. College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP). 1995
16. 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
17. 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
18. Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

Műszaki szerviz: forduljon a BD helyi képviselőhöz, vagy www.bd.com.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbrikante / Atkaryшы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Исползуйте до / Spotføjebut do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotřebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlitiati līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати до / 使用截止日期
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)
ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēnēsa 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)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



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



Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Reprezentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Reprezentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті екіні / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupce v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицини 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 diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszközök / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүзеге алатын медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / Medicinas ierices, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk 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 Dijagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температури ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi pīrang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperatuurlimiet / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kod / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-kode (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Innehåller tillräckligt till <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Innehåller tillräckligt till <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Continut suficient pentru <n> teste / Достаточное для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізу: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Ne brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нускаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite 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 / Kullanim Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Ne pouzivejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Не использовать повторно / Ne pouzivatej opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Серийный номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / Nº de série / Seriennummer / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Toplamalıyık nömri / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérijas numurs / Serie nummer / Numer serijny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárolag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жагдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienīgi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-yltelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"



Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inférieure de température / Alumine temperatuuriipiir / Limite inférieure de température / Najnižja dovoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolé / Kontrole / Controle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положительный контроль / Pozitívna kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiamas kontrolė / Pozitivá kontrole / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицательный контроль / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negativ kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiamas kontrolė / Negativá kontrole / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Sterilizacija adici – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnokstīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metoda de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metoda sterilizácie: etýlenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: етиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Sterilizacija adici – гаєне тэцыі / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metoda de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožiarovanie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: stråling / Sterilizasyon yöntemi: iradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Bioisgefahr / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологический риск / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologické riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitedokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайланңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dămesio, ziurkitate pridădamus 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 / Paźnijat Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birkite verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuriipiir / Limite supérieure de température / Gornja dovoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrænse / Górna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Мінімальна температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevares tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmehurzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Време сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Urpsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otevíte zde / Åbn / Abziehen / Αποκλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvořit skini / Húzza le / Staccare / Үстіңгі қабатын алып таста / 벗기기 / Plēsti čia / Atlīmēt / Schillen / Trek av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odrhňte / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下 / Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tescu / 찢히전 / Perforacia / Perforácia / Perforatie / Perforacja / Perforação / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packung nicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Eger paket бүзылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė pažeista, nenaudoti / Nelietoti, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívejte, ak je obal poškozený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přílišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салкын жерде сакта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Kesiңia / 잘라내기 / Kirpti / Nogriez / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuurpäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paëmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Datum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toiplama tarihi / Дата забору / 采集日期



µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/аналіз / µL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte svétlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródła światła / Manter ao abrigo da luz / Feriți de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образован е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikugaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaj hidrogena / Hidrogeen gaži feijleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөктес сутегі пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакція з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пацієнта / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Krehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραusto. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitlese ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkitės atsargiai. / Trausls; rikotis uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



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



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

Australian Sponsor:

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

US szabadalom szám: 8,617,895

Rovers and Cervex-Brush are registered trademarks of Rovers Medical Devices B.V.

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

© 2017 BD. BD, the BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company.