

REF **491308 BD Totalys SlidePrep Consumables Kit**  **480**

REF **491313 BD PrepMate Consumables Kit**  **480**

SIHTOTSTARVE

BD Totalys SlidePrep on automatiseeritud vedelikupõhine õhukese rakukihhi prepeareerimise süsteem, millega saadakse **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (**BD SurePath** vedelikupõhine PAP-test) preparaadid, mis on mõeldud asendada tavapäraseid günekoloogilisi PAP-ägeid. **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaadid (varem AutoCytte PREP-preparaadid) on mõeldud emakakaelavähi, vähieelsete lesioonide, atüüpiliste rakkude ja muude tsütoloogiliste kategooriate sõelumiseks ja avastamiseks vastavalt Bethesda emakakaela/tupe tsütoloogiliste diagnooside aruandluse süsteemis määratlitele.

KOKKUVÕTE JA SELGITUS

BD Totalys SlidePrep süsteem muundab emakakaela rakuproovi vedelsuspensiooni värvunud homogeenseks õhukeseks rakukihiks, säilitades samas diagnostilised rakukobarad.²⁻⁹ Protsess sisaldab raku säilitamist, randomiseerimist, diagnostilise materjali rikastamist, pipetimist, sadestamist, värvimist ja klaasiga katmist, et luua **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaat, mida saab kasutada perioodilistes tsütoloogilistes sõeluuringutes ja kategoriseerimiseks Bethesda süsteemis määratletu järgi.¹ **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaat näitab värvunud rakkude hästi säilinud populatsiooni 13 mm läbimõõduga ringis. Õhukuiv artefakt, tumestav, kattuv rakumaterjal ja jäägid on enamjaolt kõrvaldatud. Oluliselt vähendatakse valgete vereliblede arvu, mis võimaldab epiteelirakkude, diagnostiliste oluliste rakkude ja nakkuslike organismide parema visualiseerimise.

BD SurePathi protseduuri alguses kasutab vastava väljaõppega meditsiinitöötaja harjasarnast proovivõtuisstrumenti (nt Rovers Cervex-Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss – Holland) või emakakaelaproovide võtmiseks ette nähtud harja/plastspaatlit (nt CytobrushPlus GT ja Pap Perfect spaatlit, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT), millel on günekoloogilise proovi kogumiseks eemaldatav (ad) pea(d). Proovivõtuisstrumentidega kogutud proovi preparaadiklaasile asetamise asemel eemaldatakse proovivõtuisstrumentide pead pidemest ja asetatakse säilitusvedeliku **BD SurePath** Preservative Fluid (**BD SurePath** säilitusvedelik) viaali. Viaal suletakse korgiga, märgistatakse ja saadetakse koos asjakohaste dokumentidega laborisse töötlemiseks. Proovivõtuisstrumentide päid ei tohi võetud proovi sisaldavast säilitusviaalist eemaldada.

Laboris segatakse säilitatud proov keerisseguriga* ja kantakse siis reagendile **BD Density Reagent** (**BD** tihedusreagent). Rikastamisetapis eemaldatakse proovist tsentrifugaalsel sadestamisel **BD** tihedusreagenti abil osaliselt mittediagnostiline prügi ja ülemäärased põletikulised rakud. Pärast tsentrifugimist resuspendeeritakse granuleeritud rakud uuesti, segatakse ja viiakse selituskambrisse **BD Settling Chamber** **BD** selituskamber), mis on paigaldatud **BD SurePath** PreCoati preparaadile. Rakud sadestatakse gravitatsiooni abil ja seejärel värvitakse, kasutades modifitseeritud Papanicolaou värvimisprotseduuri. Preparaat puhastatakse ksüleeniga või selle aseainega ja kaetakse klaasiga. 13 mm läbimõõduga ringis asuvaid rakke uurivad mikroskoobiga koolitatud tsütotehnoloogid ja patoloogid, kellel on juurdepääs ka muudele asjassepuutuvatele patsiendiandmetele.

* Märkus: lisauuringute jaoks võib pärast keerisseguri etappi **BD SurePath** vedelikupõhiste PAP-testide protseduuris eemaldada kuni 0,5 mL alikvooti.

PIIRANGUD

- Günekoloogilised proovid, mis tehakse süsteemi **BD Totalys** SlidePrep abil, tuleb võtta harjasarnase proovivõtuisstrumenti või emakakaelaproovide võtmiseks ette nähtud eemaldatava(te) pea(de)ga harja/plastspaatliga standardse proovivõtuprotseduuri kohaselt, mille tootja on määranud. Puitspaatlid ei sobi kasutamiseks süsteemiga **BD Totalys** SlidePrep. Emakakaelaproovide võtmiseks ette nähtud harjalaadseid instrumentid/plastspaatlid, millel pole eemaldatavaid päid, ei sobi kasutamiseks süsteemiga **BD Totalys** SlidePrep.
- BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate võivad valmistada ja hinnata üksnes sobiva väljaõppega meditsiinitöötajad. **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate morfoloogiliseks hindamiseks koolitatakse tsütotehnoloogid ja patoloogid. Koolitus sisaldab tasemeeksamit. Laboriklientidele antakse preparaadi ja katsejuhiste testkomplektid. **BD Life Sciences** osutab abi ka testpreparaatide ettevalmistamisel kliendi enda patsiendipopulatsioonidest.
- Süsteemiga **BD Totalys** SlidePrep õige tulemuse saamiseks on vajalik kasutada ainult neid tarvikuid, mida toetab või soovib **BD Life Sciences** süsteemi **BD Totalys** SlidePrep jaoks. Kasutatud tarvikud ja toode tuleb kasutuselt kõrvaldada asutusesisestest ja riiklike eeskirjade kohaselt.
- Kõik tarvikud on ainult ühekordseks kasutamiseks, neid ei tohi kasutada korduvalt.

HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

Tsütoloogilised proovid võivad sisaldada nakkusohtlikke aineid. Kandke sobivat kaitseriietust ja -kindaid ning silma- ja näokaitset. Proovide käsitsemisel järgige asjakohaseid biojäätmekäitluse ettevaatusabinõusid.

BD SurePath säilitusvedelik sisaldab denatureeritud etanooli vesilahust. Segu sisaldab vähesel määral metanooli ja isopropanooli. Mitte alla neelata.

Ettevaatust



H226 Tuleohtlik vedelik ja aur.

P210 Hoida eemal soojusallikast, kuumadest pindadest, sädemetest, lekidest ja muudest süüteallikatest. Mitte suitsetada. **P241** Kasutada plahvatuskindlaid elektri-/ventilatsiooni-/valgustus-seadmeid.

P280 Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski.

P240 Mahuti ja vastuvõtuseade maandada/ühendada. **P233** Hoida pakend tihedalt suletuna. **P242** Mitte kasutada seadmeid, mis võivad tekitada sädeid. **P243** Rakendada ettevaatusabinõusid staatilise elektri vastu. **P303+P361+P353** NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL: võtta viivitamata kõik saastunud rõivad seljast. Loputada nahka veega/loputada duši all. **P370+P378** Tulekahju korral: kasutada kustutamiseks CO₂, pulbrit või vett. **P403+P235** Hoida hästi ventileeritavas kohas. Hoida jahedas. **P501** Kõrvaldada sisu / mahuti vastavalt kohalikele / piirkondlikele / riiklikele / rahvusvahelistele eeskirjadele.

BD Density Reagent (**BD** tihedusreaktiiv) sisaldab naatriumasiidi. Mitte alla neelata.

Ettevaatust



H302 Allaneelamisel kahjulik.

P264 Pärast käitlemist pesta hoolega. **P270** Toote käitlemise ajal mitte süüa, juua ega suitsetada. **P301+P312** ALLANEELAMISE KORRAL: halva enesetunde korral võtta ühendust

MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga. **P330** Loputada suud. **P501** Kõrvaldada sisu / mahuti vastavalt kohalikele / piirkondlikele / riiklikele / rahvusvahelistele eeskirjadele.

BD EA/OG Combo Stain (BD EA/OG kombovärv) sisaldab etanooli, metanooli ja äädikhapet. Mitte alla neelata.

Ohtlik



H225 Väga tuleohtlik vedelik ja aur. **H312+H332** Nahale sattumisel või sissehingamisel kahjulik **H370** Kahjustab elundeid.

P210 Hoida eemal soojusallikast, kuumadest pindadest, sädemetest, leekidest ja muudest süüteallikatest. Mitte suitsetada. **P241** Kasutada plahvatuskindlaid elektri-/ventilatsiooni-/valgustus-seadmeid.

P260 Tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud ainet mitte sisse hingata. **P280** Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski. **P240** Mahuti ja vastuvõtuseade maandada/ühendada.

P233 Hoida pakend tihedalt suletuna. **P242** Mitte kasutada seadmeid, mis võivad tekitada sädemeid. **P243** Rakendada ettevaatusabinõusid staatilise elektri vastu. **P264** Pärast käitlemist pesta hooliga.

P270 Toote käitlemise ajal mitte süüa, juua ega suitsetada.

P271 Käidelda üksnes välitingimustes või hästi ventileeritavas kohas.

P303+P361+P353 NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL:

võtta viivitamata kõik saastunud rõivad seljast. Loputada nahka veega/loputada duši all. **P321** Nõuab eriravi (vt käesoleval etiketil). **P304+P340** SISSEHINGAMISE KORRAL: toimetada isik värske õhu kätte ja hoida asendis, mis võimaldab kergesti hingata. **P312** Halva enesetunde korral võtta ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga. **P370+P378** Tulekahju korral: kasutada kustutamiseks CO₂, pulbrit või vett. **P362+P364** Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. **P405** Hoida lukustatult. **P403+P235** Hoida hästi ventileeritavas kohas. Hoida jahedas. **P501** Kõrvaldada sisu / mahuti vastavalt kohalikele / piirkondlikele / riiklikele / rahvusvahelistele eeskirjadele.

BD Hematoxylin Stain 0,75 (BD hematoksüliinvärv 0,75) sisaldab etüleenglükooli. Mitte alla neelata.

Ettevaatust



H302 Allaneelamisel kahjulik. **H315** Põhjustab nahaärritust.

H319 Põhjustab tugevat silmade ärritust. **H335** Võib põhjustada hingamisteede ärritust.

P261 Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud aine sissehingamist. **P280** Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski. **P264** Pärast käitlemist pesta hooliga.

P270 Toote käitlemise ajal mitte süüa, juua ega suitsetada.

P271 Käidelda üksnes välitingimustes või hästi ventileeritavas kohas.

P305+P351+P338 SILMA SATTUMISE KORRAL: loputada mitme minuti jooksul ettevaatlikult veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse ja kui neid on kerge eemaldada. Loputada veel kord. **P301+P312** ALLANEELAMISE KORRAL: halva enesetunde korral võtta ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga. **P304+P340** SISSEHINGAMISE KORRAL: toimetada isik värske õhu kätte ja hoida asendis, mis võimaldab kergesti hingata. **P332+P313** Nahaärrituse korral: pöörduda arsti poole.

P337+P313 Kui silmade ärritus ei möödu: pöörduda arsti poole.

P330 Loputada suud. **P302+P352** NAHALE SATTUMISE KORRAL: pesta rohke vee ja seebiga. **P405** Hoida lukustatult. **P403+P233** Hoida hästi ventileeritavas kohas. Hoida mahuti tihedalt suletuna. **P501** Kõrvaldada sisu / mahuti vastavalt kohalikele / piirkondlikele / riiklikele / rahvusvahelistele eeskirjadele.

ETTEVAATUSABINÕUD

- Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas.
- Ainult professionaalseks kasutamiseks.

- Järgige häid laboritavasid ja täitke rangelt süsteemi **BD Totalys SlidePrep** kasutamise kõiki protseduure.
- Reagente tuleb õige tulemuse tagamiseks säilitada toatemperatuuril (15–30 °C) ja kasutada enne kõlblikkusaja lõppu.
- Vältige pritsmeid või aerosoolide tekkimist. Töötajad peavad kasutama sobivaid käte-, silma- ja riidekaitsevahendeid.
- BD SurePath** säilitusvedelikku katsetati mikroobidevastase tõhususe suhtes järgmiste haigustekitajate suhtes: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* ja *Aspergillus niger* ning see osutus tõhusaks. **BD SurePath** Preservative samples (**BD SurePath** säilitusproovid), mis olid nakatunud kogusega 10⁶ CFU/mL igast nimetatud liigist, ei näidanud standardtingimustel pärast 14-päevast inkubatsiooni (28-päevast inkubatsiooni bakteri *Mycobacterium tuberculosis* puhul) mingit kasvu. Sellegipoolest tuleb alati täita bioloogiliste vedelike ohutu käitlemise üldisi ettevaatusabinõusid.
- Süsteemi **BD Totalys SlidePrep** kasutusjuhendis märgitud soovituslike protseduuride mittetäitmine võib halvendada töökindlust.

PROTSEDUUR

BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaateide ettevalmistamise täielikud protseduurijuhised leiате süsteemi **BD Totalys SlidePrep** kasutusjuhendist.

VALIKULINE ALIKVOODI EEMALDAMINE

- Viaalis **BD SurePath** Collection Vial (**BD SurePath** kogumisviaal) on piisavalt suur kogus alikvooti, mis võimaldab kuni 0,5 mL rakkude ja vedeliku homogeense segu eemaldamist lisauuringuteks enne **BD SurePath** vedelikupõhist PAP-testi, jättes siiski piisava koguse PAP-uuringu tarbeks.
- Ehkki puuduvad tõendid, et alikvoodi eemaldamine **BD SurePath** kogumisviaalist tsütoloogiauuringute proovi kvaliteeti mõjutaks, võib mõningatel juhtudel ilmnedä vastava diagnostilise materjali ebaühtlast jagunemist. Kui tulemused ei ole patsiendi haiguslooga vastavuses, võib meditsiinitöötajatel olla vajalik uue proovi võtmine. Kuna tsütoloogia käsitleb ka muid kliinilisi küsimusi lisaks sugulisel teel levivate haiguste testimisele, ei pruugi alikvoodi eemaldamine sobida kõikide kliiniliste olukordade jaoks. Vajaduse korral võib sugulisel teel levivate haiguste testimiseks **BD SurePath** kogumisviaalist alikvoodi eemaldamise asemel võtta eraldiseisva proovi.
- Alikvoodi eemaldamine väherakulistest proovidest võib rahuldava **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi ettevalmistamiseks jätta **BD SurePath** kogumisviaali ebapiisavalt materjali.
- Alikvoot tuleb eemaldada enne **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi läbiviimist. Enne vedelikupõhise PAP-testi tegemist võib **BD SurePath** kogumisviaalist eemaldada vaid ühe alikvoodi olenemata selle mahust.

Protseduur

- Homogeense segu tagamiseks tuleb **BD SurePath** säilitusvedeliku kogumisviaali 10–20 sekundit keerisseguril segada ja seejärel eemaldada ühe minuti jooksul 0,5 mL alikvoot.
- Alikvoodi eemaldamiseks tuleb kasutada vastava mahu jaoks õige suurusega polüpropüleenist aerosoolitõkkega pipetotsikut. Märkus: seroloogilisi pipette ei tohi kasutada. Järgige häid laboritavasid, et **BD SurePath** kogumisviaali ega alikvooti ei satuks saasteainet. Alikvoot tuleb eemaldada sobivas asukohas, mis on amplifikatsiooni läbiviimise kohast eemal.
- Kontrollige alikvoodi materjali pipetis visuaalselt, et tuvastada suuri tahkeid osakesi või pooltahkeid aineid. Kui alikvoodi väljavõtmisel esineb taolist materjali, tuleb kogu alikvoot prooviviaali tagastada ja tunnistada proov enne PAP-testi tegemist lisauuringute jaoks kõlbmatuks.

SÄILITAMINE

BD SurePath säilitusvedeliku säilivusaeg ilma tsütoloogiliste proovideta on toatemperatuuril (15–30 °C) kuni 36 kuud alates tootmise kuupäevast.

BD SurePath säilitusvedeliku säilivusaeg koos tsütoloogiliste proovidega on kuni 6 kuud külmikutemperatuuril (2–10 °C) või 4 nädalat toatemperatuuril (15–30 °C).

NÕUTAVAD MATERJALID

BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaatide käsitsi valmistamiseks ei ole kõik edaspidi loetletud materjalid vajalikud (kui ei kasutata süsteemi **BD Totalys** SlidePrep). Materjalide täieliku loendi saamiseks vaadake süsteemi **BD Totalys** SlidePrep kasutusjuhendit.

KOMPLEKTI KUULUVAD MATERJALID

- **BD Totalys** SlidePrep ja lisatarvikud
- **BD SurePath** Collection Vials (s.h **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Emakakaelaproovide võtmise instrument/instrumendid, millel on eemaldatav(ad) pea(d)
- **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

NÕUTAVAD, KUID KOMPLEKTI MITTEKUULUVAD MATERJALID

- **BD PrepMate** Automated Accessory
- Easy Aspirator
- Tsentrifuug ja lisatarvikud
- 4 mL tihedusreagenti dosaator
- Contrad 70
- Keerissegur
- Deioniseeritud vesi (pH 7,5–8,5)
- Trisi puhvriga füsioloogilise lahuse pakk
- **BD** Alcohol Blend Rinse või isopropanool ja reagentalkohol
- **BD SurePath** Preservative Fluid
- Puhastusaine, paigaldusvahend ja klaaskatted

KOMPLEKTI SISU

BD Totalys SlidePrep tarvikukomplekt

- 2 × 240 – **BD** selitamiskambrid
- 5 × 96 – **BD SurePath** PreCoat preparaadid
- 6 × 96 – **BD Totalys** Transfer Tips (BD Totalys ülekandeotsakud)

BD PrepMate tarvikukomplekt

- 4 – **BD** tihedusreagent, 480 mL
- 480 – **BD** Centrifuge Tubes (BD tsentrifuugikatsutid)
- 2 × 240 – **BD** Syringing Pipettes (BD süstimispipetid)
- 5 × 96 – **BD** Aspirator Tips (BD aspiraatoriotsakud)

DIAGNOSTILINE ESITAMINE JA PREPARAADI SOBIVUS

Bethesda 2001 aruandlussüsteemis soovitatud juhised kirjeldavad vedelikupõhiseid preparaate ja määratlevad, kuidas spetsiaalselt nende preparaatide jaoks piisavat rakulisust määrata.

Ebanormaalsete rakkude puudumisel loetakse preparaat mitterahuldavaks, kui eksisteerib vähemalt üks järgmistest tingimustest.

- (1) Diagnostiliste rakkude ebapiisav arv (vähem kui 5 000 soomusjat epiteelirakku preparaadi kohta). Järgmised protseduurid on soovituslikud hästi säilinud soomusjate epiteelirakkude arvu hindamiseks **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatides.

- Sõelumisel kasutatava iga mikroskoobimudeli puhul uurige tootja mikroskoobi kasutusjuhendit või pöörduge tootja poole, et määratleda vaatevälja piirkond eelistatud okulaari ja 40× objektiivi abil. Teise võimalusena arvutage välja piirkond hemotsütoomeetri või analoogilise mikroskoobi preparaatide mõõteskaala abil (välja piirkond = πr^2 , kus r on välja raadius).

- Rakkude keskmise miinimumarvu 40× objektiivi välja kohta peaks määrama **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaadi 130 mm² ligikaudse raku sadenemispikkonnaga jagamisel konkreetse mikroskoobi välja piirkonnaga. Tulem jaotatakse seejärel 5 000 raku miinimumi. Tulem on soovituslik epiteelirakkude minimaalne keskmine kohasusarv 40× objektiivi vaateväljas. Märkige see arv üles ja hoidke perioodiliseks võrdlevaks kasutamiseks, mida teeb tsütotehnoloog. Bethesda 2001 juhised näitavad ligikaudset rakkude arvu välja kohta 13 mm preparaadi puhul.
- Vähemalt kümme välja tuleks loendada horisontaalselt või vertikaalselt piki preparaadi läbimõõdu keset.
- Värvunud preparaadi visuaalse tiheduse makroskoopilist hindamist saab rakulisuse hindamise praktilise vahendina kasutada preparaadi valmistamiskordade kohasuse kontrollimiseks. Sellegipoolest on sõelumisprotsessi käigus tehtav tsütotehnoloogi esmane mikroskoopiline hindamine asendamatu.

- (2) 75% või rohkemaid rakukomponente tumestab põletik, veri, bakterid, lima või artefakt, mis takistab preparaadi tsütoloogilist interpreteerimist.

Kõigist kõrvalekaldega või küsitavatest sõelumisvaatlustest tuleb patoloogile läbivaatuse ja diagnoosi jaoks teada anda. Patoloog peaks üles märkima kõik diagnostiliselt olulised raku morfoloogia muutused.

RESULTATIIVSUSE UURINGUD KASUTADES SÜSTEEMI BD TOTALYS SLIDEPREP

BD SUREPATH SPLIT-SAMPLE VÕRDLUSUURING

Retrospektiivne jagatud prooviga ja sobituv paariga võrdlusuuring viidi läbi mitmes kohas, et võrrelda **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatide, mis valmistati süsteemiga **BD Totalys** SlidePrep, diagnostilisi tulemusi ja **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatide, mis valmistati süsteemiga **BD PrepStain** Slide Processor, diagnostilisi tulemusi. Selle uuringu eesmärk oli näidata, et **BD Totalys** SlidePrep süsteemi kasutades valmistatud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatide morfoloogiline tõlgendus ei erine kliiniliselt ega statistiliselt **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatidest, mis on saadud **BD PrepStain** Slide Processor süsteemi kasutades.

Uuringus hinnati 1 005 juhtumit randomiseeritud ja varjatud võrdluses, kasutades Bethesda süsteemi esmaseks mõõtmiseks ja preparaadi kvaliteediomaduste (rakkude jaotuse, tsellulaarsuse, rakkude säilimise ja värvumise kvaliteedi) hindamist teiseseks mõõtmiseks.

Iga koht sai proovide hulga, millest üks proov valmistati **BD Totalys** SlidePrep süsteemiga ja teine **BD PrepStain** Slide Processor süsteemiga. Tulemuseks saadud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi randomiseeritud ja maskitud preparaadid saadeti tsütotehnikutele ülevaatamiseks sõltumatusse laborisse. Preparaadid jagati hindamiseks võrdselt kolmele atesteeritud tsütotehnoloogile sõltumatus laborites ja hinnati käsitsi vastavalt Bethesda süsteemile ja preparaadi kvaliteediomadustele. Lisaks hindasid preparate vastavalt Bethesda süsteemile ka kuni kolm Cytology Adjudication Committee (CAC) tsütopatoloogi.

Juhul kui kahe tsütopatoloogi otsus kattus, polnud edasine hinnang vajalik. Kui kahe tsütopatoloogi tulemused erinesid, siis vaatas preparaadi üle kolmas tsütopatoloog, ning kui tema tulemus ühtis ühe tsütopatoloogi hinnanguga, polnud edasine hindamine vajalik. Kui ühegi kolme tsütopatoloogi otsus ei ühtinud, viidi läbi korduv preparaadi hindamine (hõlmates kolme tsütopatoloogi koostööd) ja see hinnang võeti arvesse kui lõplik tulemus. Analüüsi jaoks kasutati "tsütoloogilise tõena" (lõplik hinnatud referents) preparaadi paarile CAC määratud kõige raskemat diagnoosi.

VÕRDLUSUURINGU TULEMUSED

Tabelis 1 on esitatud **BD Totalys** SlidePrep süsteemiga saadud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatide ja **BD PrepStain** Slide Processor süsteemiga saadud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatide kõikide kohtade kumulatiivsete andmete otsene võrdlus järgmiste diagnostiliste ravikategooriate puhul: NILM, ASC-US/AGUS, LSIL, ASC-H ja HSIL/vähk. Vaadeldud ebarahuldavate tulemuste hulk on samuti märgitud.

Tabel 1 BD SurePath jaotatud proovi uuring: CAC tulemuste kumulatiivne võrdlus

BD Totalys SlidePrep Bethesda klassifikatsioon (CAC)	BD PrepStain Bethesda klassifikatsioon (CAC)						
	NILM	ASC-US AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Ebarah.	Kokku
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
Ebarah.	0	0	0	0	0	1	1
Kokku	558	117	227	11	90	2	1 005

Positiivse protsendi kokkulepe (Positive Percent Agreement, PPA) arvutati kasutades hinnatud Bethesda klassifikatsiooni ja lõpliku hinnatud referentsi. Et olla erapooletu, arvutati negatiivse protsendi kokkulepe (Negative Percent Agreement, NPA), kasutades mittehinnatud tsütotehnoloogi Bethesda klassifikatsiooni ja lõpliku hinnatud referentsi.

Tabel 2 näitab PPA võrdlust 95% usaldusvahemikuga ASC-US+, LSIL+ ja HSIL+ jaoks. Tabel 3 näitab NPA võrdlust 95% usaldusvahemikuga NILM, <LSIL ja <HSIL jaoks. Tabel 4 näitab aktsepteerimise määra võrdlust preparaadi kvaliteediomaduste (rakkude jaotuse, tsellulaarsuse, rakkude säilimise ja värvumise kvaliteedi) jaoks. Tabel 5 näitab tsellulaarsuse vastavusmäära.

Tabel 2 PPA võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide BD Totalys SlidePrep ja BD PrepStain vahel Bethesda klassifikatsiooni (CAC) järgi

Lõplik tulemus	PPA		Erinevus 95% usaldusvahemikuga (BD Totalys SlidePrep vs. 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%)

Tabel 3 NPA võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide BD Totalys SlidePrep ja BD PrepStain vahel Bethesda klassifikatsiooni järgi

Lõplik tulemus	NPA		Erinevus 95% usaldusvahemikuga (BD Totalys SlidePrep vs. 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%)

Tabel 4 Võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide BD Totalys SlidePrep ja BD PrepStain vahel preparaadi kvaliteediomaduste järgi

Preparaadi kvaliteediomadused	Vastuvõtumäärad – kõik kohad	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Rakuline jaotus	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)
Rakuline säilimine	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)
Värvumise kvaliteet	99,9% (1 004/1 005) (99,4%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)

Tabel 5 Vastavuse määr 95% usaldusvahemikuga süsteemide BD Totalys SlidePrep ja BD PrepStain vahel tsellulaarsuse järgi

Preparaadi kvaliteediomadused	Vastuvõtumäärad – kõik kohad
Rakulisus	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)

TAASESITATAVUS

Uuringu eesmärk oli määratleda, kas **BD Totalys SlidePrep** on võimeline püsivalt genereerima **BD SurePath** vedelikupõhiseid PAP-testi preparaate koos taasesitatavate tulemustega (võrreldes süsteemiga **BD PrepStain Slide Processor**). Uuring viidi läbi kolmes laboris, igas laboris üks igast instrumendi tüübist. Selle uuringu jaoks kasutati NILM-i, LSIL-i ja HSIL-i ühendatud tsütoloogiaproove. Iga kogumiku nelja replikaati testiti kaks korda päevas viiel mittejärjestikusel päeval igat tüüpi instrumendiga. Koondpaneeli proovide preparaadi valmistamise järjekord oli juhuslik.

Tulemuseks saadud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi randomiseeritud ja maskitud preparaadid saadeti tsütotehnikutele ülevaatamiseks sõltumatusse laborisse. Preparaadid jagati hindamiseks võrdset kolmele atesteeritud tsütotehnoloogile sõltumatutes laborites ja hinnati käsitsi, kasutades Bethesda süsteemi esmaseks mõõtmiseks ja preparaadi kvaliteediomaduste (rakkude jaotuse, tsellulaarsuse, rakkude säilimise ja värvumise kvaliteedi) hindamist teiseks mõõtmiseks.

TULEMUSTE TAASESITATAVUS

Tabelites 6–8 on esitatud vastavusmäär 95% usaldusvahemikuga NILM, LSIL ja HSIL kategooriate jaoks koha kaupa ja kõiki kohti kombineerides. Tabelis 9 on esitatud vastavusmäärade võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide **BD Totalys SlidePrep** ja **BD PrepStain Slide Processor** vahel Bethesda klassifikatsiooni jaoks kõiki kohti kombineerides. Tabel 10 näitab aktsepteerimise määra võrdlust preparaadi kvaliteediomaduste (rakkude jaotuse, tsellulaarsuse, rakkude säilimise ja värvumise kvaliteedi) jaoks NILM, LSIL ja HSIL kategooriates.

Tabel 6 Taasesitatavus – vastavusmäär 95% usaldusvahemikuga NILM kategooria jaoks koha kaupa ja kõiki kohti kombineerides

NILM-i kogum	Süsteem	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Koht 1	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)
Koht 2	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)
Koht 3	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Kõik kohad	96,7% (116/120) (91,7%, 98,7%)	97,5% (117/120) (92,9%, 99,1%)

Tabel 7 Taasesitatavus – vastavusmäär 95% usaldusvahemikuga LSIL kategooria jaoks koha kaupa ja kõiki kohti kombineerides

LSIL-i kogum	Süsteem	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Koht 1	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Koht 2	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Koht 3	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Kõik kohad	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)

Tabel 8 Taasesitatavus – vastavusmäär 95% usaldusvahemikuga HSIL kategooria jaoks koha kaupa ja kõiki kohti kombineerides

HSIL-i kogum	Süsteem	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Koht 1	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)
Koht 2	92,5% (37/40) (80,1%, 97,4%)	94,9% (37/39)* (83,1%, 98,6%)
Koht 3	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)
Kõik kohad	96,7% (116/120) (91,7%, 98,7%)	95,8% (114/119) (90,5%, 98,2%)

* Ühte HSIL preparaati kohas 2 peeti ebarahuldavaks ja seetõttu ei olnud preparaati ülevaatuseks aktsepteeritav.

Tabel 9 Taasesitatavus – vastavusmäärade võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide **BD Totalys SlidePrep** ja **BD PrepStain** vahel Bethesda klassifikatsiooni järgi kõiki kohti kombineerides

Paneeli liige	Süsteem		Erinevus 95% usaldusvahemikuga (BD Totalys SlidePrep vs. BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM-i kogum	96,7% (116/120)	97,5% (117/120)	−0,8% (−6,0%, 4,2%)
LSIL-i kogum	100,0% (120/120)	100,0% (120/120)	0,0% (−3,1%, 3,1%)
HSIL-i kogum	96,7% (116/120)	95,8% (114/119)	0,9% (−4,6%, 6,5%)

Tabel 10 Taasesitatavus – vastavusmäärade võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide **BD Totalys SlidePrep** ja **BD PrepStain** vahel preparaadi kvaliteediomaduste järgi

Preparaadi kvaliteediomadused	NILM-i vastavusmäär		LSIL-i vastavusmäär		HSIL-i vastavusmäär	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Rakuline jaotus	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%)
Rakulisus	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%)
Rakuline säilimine	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%)
Värvumise kvaliteet	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%)

TÄPSUS

Uuringu eesmärk oli määrata, kas süsteem **BD Totalys SlidePrep** suudab piisavalt genereerida **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate taasesitatavate tulemustega, võrreldes süsteemiga **BD PrepStain Slide Processor**. Uuring viidi läbi ühes laboris mõlema seadmega. Selle uuringu jaoks kasutati NILM-i, LSIL-i ja HSIL-i ühendatud tsütoloogiaproove. Iga kogumiku nelja replikaati testiti kaks korda päevas kaheteistkümnelt mittejärjestikuse päeval mõlemat tüüpi seadmega. Koondpaneeli proovide preparaadi valmistamise järjekord oli juhuslik. Tulemuseks saadud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatidele, mis olid randomiseeritud ja maskeeritud, andsid hinnangu atesteeritud tsütotehnoloogid. Preparaate hinnati käsitsi, kasutades Bethesda süsteemi esmaseks mõõtmiseks ja preparaadi kvaliteediomaduste (rakkude jaotuse, tsellulaarsuse, rakkude säilimise ja värvumise kvaliteedi) hindamist teiseseks mõõtmiseks.

TULEMUSTE TÄPSUS

Tabelis 11 on esitatud vastavusmäärade võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide **BD Totalys SlidePrep** ja **BD PrepStain Slide Processor** vahel Bethesda klassifikatsiooni jaoks. Tabel 12 näitab aktsepteerimise määra võrdlust preparaadi kvaliteediomaduste (rakkude jaotuse, tsellulaarsuse, rakkude säilimise ja värvumise kvaliteedi) jaoks NILM, LSIL ja HSIL kategooriates.

Tabel 11 Täpsus – vastavusmäärade võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide **BD Totalys SlidePrep** ja **BD PrepStain** vahel Bethesda klassifikatsiooni jaoks

Paneeli liige	Süsteem		Erinevus 95% usaldusvahemikuga (BD Totalys SlidePrep vs. BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM-i kogum	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (−3,9%, 3,9%)
LSIL-i kogum	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (−3,9%, 3,9%)
HSIL-i kogum	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (−3,9%, 3,9%)
Kõik kogumid	100,0% (288/288)	100,0% (288/288)	0,0% (−1,3%, 1,3%)

Tabel 12 Täpsus – vastavusmäärade võrdlus 95% usaldusvahemikuga süsteemide **BD Totalys SlidePrep** ja **BD PrepStain** vahel preparaadi kvaliteediomaduste järgi

Preparaadi kvaliteediomadused	NILM-i vastavusmäär		LSIL-i vastavusmäär		HSIL-i vastavusmäär	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Rakuline jaotus	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%)
Rakulisus	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%)
Rakuline säilimine	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%)
Värvumise kvaliteet	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%)

ÜLEKANNE

Rakkude ülekandumise riski määramiseks viidi läbi uurimus, et võrrelda süsteeme **BD Totalys SlidePrep** ja **BD PrepStain Slide Processor**. Negatiivsed/tühjad proovid sisaldasid ainult **BD SurePath** säilitusvedelikku. Positiivsed proovid sisaldasid NILM-i emakakaela proovi kogumit, kuhu oli lisatud SiHa rakke. Iga süsteemiga viidi läbi kaheksa täielikku seeriat. Algtaseme kontrollina viidi läbi kaks "kõik negatiivsed" seeriat (48 proovi seerias). Seejärel viidi läbi viis seeriat vaheldumisi negatiivsete ja positiivsete proovidega (24 positiivset ja 24 negatiivset) malelauri paigutuse järgi, millele järgnes lõplik seeria 48 negatiivse prooviga. Kõiki negatiivseid preparaate (168 seadme tüübi kohta) hindasid atesteeritud tsütotehnoloogid, et tuvastada SiHa rakke (st ülekannet).

SiHa rakkude olemasolu ei täheldatud üheski negatiivses/tühjas preparaadis ei süsteemi **BD Totalys SlidePrep** ega **BD PrepStain Slide Processor** puhul.

SEGAVAD AINED

Mittekliinilised analüütilised uuringud viidi läbi määramaks, kas eksogeensete ja endogeensete segavate ainete olemasolu mõjutab **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi resultatiivsust, kui seda tehakse süsteemiga **BD Totalys SlidePrep**. Võimalikud eksogeensed segavad ained hõlmasid tavapäraseid käsimüügi- ja retseptiravimeid ning võimalikud endogeensed segavad ained hõlmasid inimese täisverd ja lima. Võimalikke segavaid aineid lisati enne töötlemist igasse proovi viaali. Iga testitud võimaliku segava aine tüübi puhul töödeldi kokku kaheksat **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaati kahest kogumist (4 NILM, 4 HSIL). Preparaate hindasid

atesteeritud tsütotehnoloogid käsitsi Bethesda klassifikatsiooni jaoks ja preparaadi kvaliteediomaduste (rakkude jaotuse, tsellulaarsuse, rakkude säilimise ja värvumise kvaliteedi) mõõtmiseks. Testitud kontsentratsioonidel ei täheldatud **BD SurePath** vedelikupõhisele PAP-testile mingeid segavaid mõjusid. Tabelis 13 on näidatud testitud võimalike segavate ainete kontsentratsioon, mis ei avaldanud mõju **BD SurePath** vedelikupõhisele PAP-testile.

Tabel 13 Testitud võimalike segavate ainete kontsentratsioon, mis ei avaldanud mõju **BD SurePath** vedelikupõhisele PAP-testile

Toote-kategooria	Tootemark või tüüp	Testitud kontsentratsioon, mis ei avaldanud BD SurePath ile segavat mõju
Kontratseptiivne	VCF kontratseptiivne vaht	0,66% v/v tegelik segav aine
	VCF kontratseptiivne kile	0,66% v/v tegelik segav aine
	Conceptrol kontratseptiivne geel	0,66% v/v tegelik segav aine
Seene-/vaginiosisvastane	Klotrimasool 3	0,50% v/v tegelik segav aine
	Gyne-Lotrimin 3	0,50% v/v tegelik segav aine
	Monistat 3	0,50% v/v tegelik segav aine
	Tioconazole 1	0,50% v/v tegelik segav aine
Käsimüügilavim/libesti	Vagisili sügelemisvastane kreem	0,66% v/v tegelik segav aine
	E-Z libesti	0,66% v/v tegelik segav aine
	Surgilube – kirurgiline libesti	0,66% v/v tegelik segav aine
Retsept	Viirusvastane (Zovirax-Acylovir)	0,66% v/v tegelik segav aine
	Bakterivastane (metronidasool)	0,66% v/v tegelik segav aine
	2% klindamütsiinfosfaat	0,66% v/v tegelik segav aine
Inimese täisveri	N/A	2,0% v/v tegelik segav aine
Inimese lima	N/A	2,0% v/v tegelik segav aine

RESULTATIIVSUSE KARAKTERISTIKUD: KLIINILISTE UURINGUTE ARUANNE

Süsteemiga BD PrepStain tehtud ajaloolised kliinilised uuringud

Seade **BD Totalys SlidePrep** on seadme **BD PrepStain Slide Processor** modifikatsioon, olles osa süsteemist **BD PrepStain**. Algsed kliinilised uuringud viidi läbi, kasutades süsteemi **BD PrepStain Slide Processor**, ja saadud kliinilised andmed kehtivad ka süsteemile **BD Totalys SlidePrep**. Nende kliiniliste uuringute kokkuvõte on esitatud allpool.

Esimene jaotatud proovi uuring

Mitmes asukohas viidi läbi maskitud, jaotatud prooviga, paariga sobitatud kliiniline uuring, et võrrelda süsteemiga **BD PrepStain** valmistatud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate diagnostilisi tulemusi tavapärastelt valmistatud PAP-äietega. Uuringu eesmärk oli hinnata süsteemi **BD SurePath** resultatiivsust võrrelduna tavapäraste PAP-äietega emakakaelavähi, vähieelsete lesioonide ja atüüpiliste rakkude avastamiseks mitmesugustes patsiendipopulatsioonides ja laborikeskkondades. Lisaks hinnati mõlema preparaadi puhul kohasust.

Lähtuvalt USA Toidu- ja raviameti FDA emakakaelatsütoloogiaseadmete¹⁰ dokumendist "Arvessevõtu punktid" valmistati esmalt iga tavapärane PAP-äie, seejärel pandi harjasarnasele proovivõtuseadmele allesjäänud proov **BD SurePath** kogumisviaali. Laborisse transportimise järel töödeldi kõiki säilitatud rakususpensioone süsteemi **BD PrepStain** protokollil alusel. Tulenevat **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaati ja sobituvat tavapärast PAP-äie preparaati sõeluti käsitsi ja diagnoositi sõltumatult Bethesda süsteemiga sobivate diagnostiliste kategooriate abil. Igas kohas hindas patoloog kõiki hälbivaid preparaate.

Kooskõlas Shatzkini¹¹ kirjeldatud meetodiga kasutati selle uuringu määratud võrdluskohas sõltumatut võrdluspatoloog, kes vaatas läbi kõik hälbivad ja lahknivad juhtumid, parandusjuhtumid ja 5% tävi juhtumitest kõikidest kohtadest maskitud viisil, et pakkuda iga juhtumi puhul nn diagnostilist tõde.

Patsiendikarakteristikud

Uuringus osalenud naised olid vanuses 16–87, neist 772 patsiendil oli olnud menopaus. Uuringus esindatud 8 807 patsiendist oli 1 059 anamneesis eelnevaid hälbivaid PAP-äieid. Patsientide kogu uuritud populatsioon koosnes järgmistest rassirühmadest: valgenahalised (44%), mustanahalised (30%), asiaadid (12%), latiinod (10%), indiaanlased (3%) ja muud (1%).

Välja jäeti valessti vormistatud patsiendid, alla 16 aasta vanused patsiendid, hüsterektoomiaga patsiendid ning tsütoloogiliselt ebarahuldavad ja ebapiisavad proovid. Suure riskiga, harva sõelutud ja võrdluspatsientide kaasamise kaudu prooviti hõlmata võimalikult palju emakakaelavähi ja vähieelse tõve juhtumeid.

10 335 kogujuhtumist peeti vastuvõetavaks 9 046 ja neid hinnati kahes eri uuringukohas. Neist 9 046 juhtumist täitis Bethesda süsteemi preparaadi kohasuse nõudeid ning oli saadaval kummagi preparaadi täieliku diagnoosi jaoks 8 807 juhtumit.

Uuringu tulemused

Kliinilise uuringu eesmärk oli võrrelda süsteemi **BD PrepStain** loodud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate resultatiivsust tavapärastelt valmistatud PAP-äietega. Kummagi valmistustüübi preparaadid klassifitseeriti Bethesda süsteemi kriteeriumide alusel. Uuringu protokoll kaldus tavapärase PAP-äie poole, sest tavapärane PAP-äie valmistati alati kõigepealt, millega piirati **BD SurePath**i preparaadi materjali harjasarnase seadmesse jäänud jääkainetega (proovi see osa oleks tavapärastelt jäetud tähelepanuta).¹²

BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi sihtotstarve on otse viaali suunatud rakendamine, mille puhul kõik kogutud rakud oleksid süsteemile **BD PrepStain** saadaval.

BD SurePath preparaate ja tavapäraste PAP-äietundlikkuse võrdlemisel käsitsi lugemisel määras võrdlev patoloog juhtumite hálbe taseme, mida võrreldi uuringukohtades määratud diagnoosidega. Võrdlev diagnoos põhines mõlema preparaadi kõige rohkem hálbival diagnoosil, mille määras sõltumatu võrdlev patoloog. Seda tulemust kasutati nn tõese diagnoosina või võrdlusväärtusena koha tulemuste võrdlemisel **BD SurePath** vedelikupõhiste PAP-testide **BD PrepStain** süsteemi preparaadi vs tavapärase PAP-äie preparaadi abil. Nullhüpoteesi, et kahe preparaadi valmistamise meetodi tundlikkus on samaväärne, katsetati andmepaaride puhul McNemari hii-ruut katse abil.¹³ Selles statistilises katses võrreldi kahe valmistamisviisi lahknemiseid tulemusi.

Tabelis 14 on näidatud kõikide kohtade tulemuste otsene võrdlus **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate ja tavapäraste preparaate vahel järgmistest diagnostiliste ravikategooriate puhul: tavapiirangute piires (WNL), määramata olulisuse / atüüpiliste näärmerakkude atüüpilised soomusjad rakud (ASCUS/AGUS), väikesemahuline soomusjas epiteelisisene lesioon (LSIL), suuremahuline soomusjas epiteelisisene lesioon (HSIL) ja vähk (CA).

Tabel 14 Esimene jaotatud proovi uuring: 8 807 sobitunud proovi – kohtade tulemuste võrdlus – võrdluspatoloog puudub

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

SP = **BD SurePath**

CN = tavapärane

Tabelis 15 on esitatud kõikide kohtade tulemuste otsene võrdlus süsteemi **BD SurePath** valmistusmeetodi ja tavapärase PAP-äge valmistamise vahel kõikide diagnostiliste ravikategooriate puhul.

Tabel 15 Esimene jaotatud proovi uuring: 8 807 sobitunud proovi – kohtade tulemuste võrdlus – võrdluspatoloog puudub

		Tavapäraselt valmistatud preparaati						
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Kokku
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath	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
Kokku		7 768	531	39	271	177	21	8 807

Tabelis 14 või 15 ei ole kajastatud sõltumatu võrdleva patoloogi tulemusi.

Tabel 16 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule ASCUS/AGUS määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus – ebakõlalise vea analüüs

		Tavapäraselt valmistatud preparaati		
		Edukas	Viga	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	113	205	318
	Viga	180	229	409
		293	434	727

Edukas = ASCUS/AGUS

Viga = WNL ja reaktiivne/reparatiivne

McNemari katse tulemus: χ^2 mc = 1,62, p = 0,2026

Vead tavapärase puhul: 205

Vead BD SurePathi puhul: 180

Tabelis 16 on näidatud tulemused juhtumite puhul, mille võrdlev patoloog on määratlenud kui ASCUS või AGUS. Selline hindamine võimaldab ebakõlaliste vigade analüüsil hinnata meetodite tundlikkust jaotatud proovi uuringu kujundamisel. Vigade seas on WNL ja reaktiivne/reparatiivne. Kuna McNemari katse määratud p-väärtus ületas väärtust 0,05, olid **BD SurePathi** ja tavapärase PAP-äge tulemused samaväärsed.

Tabel 17 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule LSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus – ebakõlalise vea analüüs

		Tavapäraselt valmistatud preparaati		
		Edukas	Viga	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	140	63	203
	Viga	54	86	140
		194	149	343

Edukas = LSIL

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ja ASCUS/AGUS

McNemari katse tulemus: χ^2 mc = 0,69, p = 0,4054

Vead tavapärase puhul: 63

Vead BD SurePathi puhul: 54

Tabelis 17 on näidatud tulemused juhtumite puhul, mille võrdlev patoloog on määratlenud kui LSIL. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne ja ASCUS/AGUS. Nagu ASCUS-i/AGUS-i puhulgi, oli kahe meetodi tundlikkus jaotatud proovi uuringus statistiliselt samaväärne p-väärtusega, mis on suurem kui 0,05.

Tabel 18 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule HSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus + ebakõlalise vea analüüs (LSIL ei ole viga)

		Tavapäraselt valmistatud preparaati		
		Edukas	Viga	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	160	28	188
	Viga	36	38	74
		196	66	262

Edukas = HSIL+

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ja ASCUS/AGUS

McNemari katse tulemus: χ^2 mc = 1,00, p = 0,3173

Vead tavapärase puhul: 28

Vead BD SurePathi puhul: 36

Tabelis 18 on näidatud tulemused juhtumite puhul, mille võrdlev patoloog on määratlenud kui HSIL+. Selles võrdluses ei loetud LSIL-i veaks, vaid pigem lahknevuseks.^{10,14,15} Vigade hulka kuuluvad WNL, reaktiivne/reparatiivne ja ASCUS/AGUS. Ebakõlaliste vigade tundlikkuse analüüs näitas meetodite statistilist samaväärsust jaotatud proovi uuringus.

Tabel 19 Esimene jaotatud proovi uuring: vähijuhtumite ebakõlalise vea analüüs (HSIL ei ole viga; LSIL loetakse veaks)

		Tavapäraselt valmistatud preparaati		
		Edukas	Viga	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	19	2	21
	Viga	5	1	6
		24	3	27

Edukas = vähk

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ASCUS/AGUS ja LSIL

McNemari katse tulemus: χ^2 mc = 1,645, p = 0,1980

Vead tavapärase puhul: 2

Vead BD SurePathi puhul: 5

Tabelis 19 on näidatud kõikide kohtade tulemused juhtumite puhul, mis määratleti võrdlusmeetodiga vähina. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Ebakõlaliste vigade tundlikkuse analüüs näitas meetodite statistilist samaväärsust. Need 27 vähijuhtumit hõlmati kordushindamise uuringusse. Need andmed leiata tabelist 22.

Tabel 20 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule HSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus + ebakõlalise vea analüüs (LSIL loeti selles analüüsis veaks)

		Tavapäraselt valmistatud preparaati		
		Edukas	Viga	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	94	33	127
	Viga	67	68	135
		161	101	262

Edukas = (HSIL+)

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ASCUS/AGUS ja LSIL

McNemari katse tulemus: χ^2 mc = 11,56, p = 0,0007

Vead tavapärase puhul: 33

Vead BD SurePathi puhul: 67

Tabelis 20 on näidatud tulemused juhtumite puhul, mille võrdlev patoloog on määratlenud kui HSIL+. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Ehkki puudus kooskõla algse uuringuprotokolliga,¹⁰ tehti meetodite statistiline võrdlus, kus LSIL

loeti diagnostiliseks veaks juhtumis, mille sõltumatu võrdlev patoloog määratles kui HSIL+. Selles diagnostilise tundlikkuse statistilises võrdluses, kus LSIL loeti veaks, mitte väikseks lahknemuseks, ei oleks süsteemi **BD PrepStain** valmistatud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaadid samaväärsed tavapäraselt valmistatud PAP-äiegega jaotatud proovi uuringus hälbiva HSIL+ avastamises suhtes.

HSIL+ JUHTUMITE MASKITUD KORDUSHINDAMINE

Tehti uus hindamine, et määrata, kas tulemusi mõjutas valmistamise kvaliteet või esitamise subjektiivsus. Hindamaks 262 juhtumit, mis diagnoositi alguuringus kujul HSIL+ (tabel 20), viidi läbi lisahindamine pärast tsütoloogiaspetsialistide jaoks uue koolitusprogrammi rakendamist, mille eesmärk oli toonitada Bethesda süsteemi diagnostikarühmade vahelist järjepidevat esitamist. Need HSIL+ juhtumid maskiti uuesti osana kordushindamisest, mis koosnes kokku 2 438 sama jaotatud proovi protokollil abil valmistatud proovist. Nende kahe preparaadi uuringukohtade tulemusi võrreldi uue võrdlusväärtusega, mis vajas vähemalt kahe või kolme sõltumatu võrdleva patoloogi nõusolekut kõige suurema hälbega tsütoloogia diagnoosi suhtes.

Kordushindamise võrdlusprotsessis sõelus teine tsütotehnik uuesti ebakõlaliste juhtumite mõlemat preparaati (**BD PrepStain** valmistatud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaadid ja tavapäraselt valmistatud preparaadid) ning uued määratletud hälbet lisati algsõelumise omadele. Kolm võrdlevat patoloogi hindas siis kõiki ebakõlalisi juhtumeid maskitud protokollil abil. See rangem võrdlusmeetod vähendas HSIL+ võrdlusjuhtumite arvu alguuringu 262-lt kordushindamise 209-le. 53 juhtumierinevust võib selgitada järgmiselt: 48 juhtumit diagnoositi rangema võrdlusmeetodiga kui LSIL või mitte nii ägedana; 3 juhtumi kohasust hinnati kordushindamisel ebarahuldavaks ja ülejäänud 2 juhtumit ei olnud maskitud hindamisuuringus hindamiseks saadaval.

Tabel 21 Kordushindamise uuring: ebakõlaliste vigade analüüs 209 algse HSIL+ juhtumi puhul, mida hinnati uuesti rangemate võrdluskriteeriumide abil kolme sõltumatu võrdleva patoloogi osalusel

Tavapäraselt valmistatud preparaati				
		Edukas	Viga	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	153	26	179
	Viga	24	6	30
		177	32	209

Edukas = HSIL+

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ASCUS/AGUS ja LSIL

McNemari katse tulemus: $\chi^2 mc = 0,02, p = 0,8875$

Vead tavapärase puhul: 26

Vead BD SurePathi puhul: 24

Tabelis 21 on näidatud tulemused juhtumite puhul, mille võrdlev patoloog on määratlenud kui HSIL+. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Selles võrdluses loeti LSIL diagnostiliseks veaks juhtumis, mille sõltumatu võrdlev patoloog määratles kui HSIL+. Diagnostilise tundlikkuse võrdlus näitas kahe meetodi statistilist samaväärsust.

Tabel 22 Kordushindamise uuring: vähijuhtumite ebakõlalise vea analüüs (HSIL ei ole viga; LSIL loetakse veaks)

Tavapäraselt valmistatud preparaati				
		Edukas	Viga	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	32	3	35
	Viga	3	0	3
		35	3	38

Edukas = vähk

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ASCUS/AGUS ja LSIL

McNemari katse tulemus: $\chi^2 mc = 0,00, p = 1,0000$

Vead tavapärase puhul: 3

Vead BD SurePathi puhul: 3

Tabelis 22 on näidatud tulemused kõikide kohtade juhtumite puhul, mida uus võrdlusmeetod määratles vähina. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Üks viga tuleneb määratlemisest LSIL-ina. Kõik muud vead hõlmasid preparaadi määratlemist kui ASCUS/AGUS või WNL. Ebakõlaliste vigade tundlikkuse analüüs näitas meetodite statistilist samaväärsust.

Maskitud kordushindamine sisaldas 2 097 uut juhtumit, mida kasutati algsete HSIL+ proovide kordusmaskimiseks. Nende uute juhtumite preparaadi analüüs ja võrdlus järgneb tabelis 23.

Tabel 23 Kordushindamise uuring: 2 097 kohtade tulemuste otsene võrdlus – võrdluspatoloog puudub

Tavapäraselt valmistatud PAP-äie								
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Kokku
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	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
	Kokku	1 710	203	3	104	70	7	2 097

Eespool kirjeldatud 2 097 uuest juhtumist diagnoosisid võrdlevad patoloogid 77 kui HSIL+. Tabelis 24 on esitatud nende 77 HSIL+ juhtumi tundlikkusanalüüs.

Tabel 24 Kordushindamise uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule HSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus + ebakõlalise vea analüüs (LSIL loeti selles analüüsis veaks)

Tavapäraselt valmistatud preparaati			
		Edukas	Viga
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaati	Edukas	25	21
	Viga	21	10
		46	31

Edukas = HSIL+

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ASCUS/AGUS ja LSIL

McNemari katse tulemus: $\chi^2 mc = 0,00, p = 1,0000$

Vead tavapärase puhul: 21

Vead BD SurePathi puhul: 21

Tabelis 24 olevate ebakõlaliste vigade analüüs näitas mõlema valmistamismeetodi puhul sama arvu HSIL+ kadusid. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Statistiline katse näitas kahe meetodi samaväärsust jaotatud proovi kujundamisel ka siis, kui LSIL loeti veaks HSIL+ võrdlusväärtuse suhtes.

Tabelis 25 võetakse kokku kõikide kohtade healoomuliste leidude kirjeldavad diagnoosid.

Tabel 25 Esimene jaotatud proovi uuring: healoomuliste rakumuutuste kokkuvõte

Kirjeldav diagnoos (patsientide arv: 8 807)	BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaat		Tavapärastelt valmistatud preparaat	
	A	%	A	%
Healoomulised rakumuutused * Infektsioon:				
<i>Candida</i> liigid	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> liigid	6	0,1	2	< 0,1
Bakterid (muud)	52	0,6	191	2,2
** Reaktiivsed reparatiivsed muudatused	424	4,8	319	3,6

* Eespool nimetatud infektsioonide kategooria puhul antakse teada nakkustekitajate vaatlustest. Juhtumi kohta võidakse esitada rohkem kui üks organikklass.

** Reaktiivsed reparatiivsed muudatused sisaldasid põletiku, atroofilise vaginiidi, kiirguse ja emakasisese vahendi kasutamisega seotud muutusi ning tüüpilist parandust, mis hõlmab soomusjaid, metaplast-soomusjaid või piklikke epiteelirakke.

8 807 juhtumi puhul puudus nn ebarahuldav hindamine kas siis uuringukohtades või võrdluskohas. Lisaks peeti 239 proovi ebarahuldavaks kas uuringukohas või võrdluskohas või mõlemas kas ühe või mõlema preparaadi puhul. 239 ebarahuldavast juhtumist märgiti 151 üksnes tavapärastel preparaatidel; 70 üksnes **BD SurePath** preparaatidel ja 18 täheldati nii tavapärastel kui ka **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatidel. Bethesda süsteemi kategooriad välistasid diagnostilisest võrdlusest kõik ebarahuldavad juhtumid, ent need lisati uuesti preparaadi kohasuse võrdlemiseks.

Tabelites 26–29 on näidatud kõikide kohtade preparaatide kohasuse tulemusi.

Tabel 26 Esimene jaotatud proovi uuring: preparaadi kohasuse tulemused

Preparaadi kohasus (patsientide arv: 9 046)	BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP-testi preparaat		Tavapärastelt valmistatud preparaat	
	A	%	A	%
Rahuldav	7 607	84,1	6 468	71,5
Rahuldav, aga piirangu loovad:	1 385	15,3	2 489	27,5
puuduv emakakaelasisene komponent	1 283	14,2	1 118	12,4
õhukuiv artefakt	0	0	17	0,2
paks äie	1	< 0,1	0	0
tumestav veri	53	0,6	121	1,3
tumestav põletik	102	1,1	310	3,4
napid soomusjad piteelirakud	4	< 0,1	7	0,1
tsütolüüs	10	0,1	11	0,1
puuduv kliiniline haigustlugu	0	0	0	0
määratlemata	60	0,7	1 018	11,3
Hindamiseks ebarahuldav:	54	0,6	89	1,0
puuduv emakakaelasisene komponent	42	0,5	42	0,5
õhukuiv artefakt	0	0	0	0
paks äie	0	0	2	< 0,1
tumestav veri	7	0,1	6	0,1
tumestav põletik	6	0,1	6	0,1
napid soomusjad epiteelirakud	6	0,1	0	0
tsütolüüs	0	0	1	< 0,1
puuduv kliiniline haigustlugu	0	0	0	0
määratlemata	37	0,4	32	0,5

Märkus: mõnel patsiendil oli mitu alamkategooriat.

Võrdlev patoloog määratles täiendavad ebarahuldavad juhtumid ja ebarahuldavate tulemuste koguarvud on kirjas tabelis 28; SUB = rahuldav, SBLB = rahuldav, kuid piirangu loob (mõni määratletud tingimus) ja UNSAT = ebarahuldav.

Tabelis 27 on näidatud kummagi valmistamisviisi preparaadi kohasuse võrdluse tulemused. **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatide puhul oli oluliselt vähem ebarahuldavaid ja SBLB-juhtumeid kui tavapäraste preparaatide puhul.

Tabel 27 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide kliinilise uuringu kohtade preparaatide kohasuse tulemuste kokkuvõte

		Tavapärastelt valmistatud preparaat			
		SAT	SBLB	UNSAT	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP- testi preparaat	SAT	5 868	1 693	46	7 607
	SBLB	579	772	34	1 385
	UNSAT	21	24	9	54
		6 468	2 489	89	9 046

UNSAT: McNemari katse tulemus $X^2_{mc} = 9,33$ p = 0,0023

SBLB: McNemari katse tulemus $X^2_{mc} = 546,21$ p = 0,0000

Tabelis 28 on näidatud ebarahuldavate ja rahuldavate preparaatide võrdlust nii uuringukohtades kui ka võrdluskohas. **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaadid näitavad tavapäraste preparaatidega võrreldes statistiliselt olulist ebarahuldavate juhtumite vähenemist.

Tabel 28 Esimene jaotatud proovi uuring: ebarahuldavate tulemuste võrdlus kliinilise uuringu kohtadest ja võrdluskohast

		Tavapärastelt valmistatud preparaat		
		SAT	UNSAT	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath PAP- testi preparaat	SAT	8 807	151	8 958
	UNSAT	70	18	88
		8 877	169	9 046

McNemari katse tulemus $X^2_{mc} = 29,69$, p = 0,0000

Tabel 29 Preparaatide kohasuse tulemused kohtade kaupa – SBLB-määrad emakakaelasiseste komponentide (ECC) puudumise korral.

Koht	Juhtumid	BD SurePath SBLB ECC-d puuduvad A (%)	Tavapärane SBLB ECC-d puuduvad A (%)
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)
Kõik kohad	9 046	1 283 (14,2)	1 118 (12,4)

Emakakaelasiseste rakkude avastamine (tabel 29) oli eri uuringukohtades erinev. Kokkuvõttes on emakakaelasisese raku avastamise erinevus tavapärase PAP-äie ja **BD SurePath** meetodite vahel 1,8%, mis sarnaneb eelmiste jaotatud proovi meetodikat hõlmavate uuringutega.^{16,17}

BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaadid, mis on valmistatud süsteemiga **BD PrepStain**, annavad jaotatud proovi võrdlustes paljudes patsiendipopulatsioonides ja laborikeskkondades sarnaseid tulemusi nagu tavapärased PAP-äiged. Lisaks oli võrreldes tavapäraste PAP-äietega **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaatide puhul oluliselt vähem ebarahuldavaid ja SBLB-juhtumeid. **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaati võib seetõttu kasutada tavapärase PAP-äie asendajana emakakaelavähi, vähieelsete lesioonide, atüüpiliste rakkude ja muude tsütoloogiliste kategooriate avastamiseks lähtuvalt Bethesda süsteemis määratletust.

BD SUREPATH VEDELIKUPÕHISE PAP-TESTI PREPARAADI HINDAMINE BD PREPMATE-I JA BD SUREPATHI KÄSITSIMEETODITE ABIL

Mitmes kohas viidi läbi uus kliiniline uuring, et hinnata FDA tunnustusega **BD SurePath**i preparaate valmistamise protseduuri kaht muudatust. **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate valmistamise tunnustatud protsessi muudatused olid järgmised.

- **BD PrepMate**'i lisatarviku lisamine (**BD PrepMate**'i meetod), mis automatiseerib süsteemi **BD PrepStain** laboriprotsessi algseid käsitsi etappe. **BD PrepMate** segab ja eemaldab proovi automaatselt **BD SurePath** kogumisviaalist ja asetab proovi katsetorus **BD** tihedusreagenti.
- Meetodi **BD SurePath** Manual Method (**BD SurePath**i käsitsimeetod) lisamine, kus laboritehnik asetab rakususpensiooni preparaadile ja värvib seda käsitsi, selle asemel kasutada seadet **BD PrepStain** Slide Processor.

See uuring hindas üle 400 juhtumi kahe alternatiivmeetodi maskitud võrdluses praegu tunnustatud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate valmistamise protseduuriga. Võrdlus põhines iga meetodi ettevalmistatud preparaatidele rakendatud morfoloogilistel ja kvaliteedikriteeriumidel.

Uuringu põhieesmärgid olid:

- hinnata **BD PrepMate**'i meetodi abil valmistatud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate morfoloogilisi ja kvaliteediaspekte, võrreldes süsteemi **BD PrepStain** tunnustatud meetodil valmistatud preparaatidega (nn **BD PrepStaini** meetod);
- hinnata **BD SurePath**i käsitsimeetodil valmistatud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate morfoloogilisi ja kvaliteediaspekte, võrreldes tunnustatud **BD PrepStaini** meetodil valmistatud preparaatidega.

Uuringu lisaeesmärgid olid:

- määrata, kas tunnustatud **BD PrepStaini** ja **BD PrepMate**'i meetodi vahelise ühtivuse ulatus oli suurem kui juhuslik;
- määrata, kas tunnustatud **BD PrepStaini** meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi vahelise ühtivuse ulatus oli suurem kui juhuslik;
- hinnata proovi kohasust lähtuvalt süsteemi **BD PrepStain** standarditest **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate valmistamiseks **BD PrepMate**'i meetodil;
- hinnata proovi kohasust lähtuvalt süsteemi **BD PrepStain** standarditest **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaate valmistamiseks **BD SurePath**i käsitsimeetodil.

BD PREPMATE'I LISATARVIK

BD PrepMate on süsteemi **BD PrepStain** lisatarvik, mis automatiseerib **BD PrepStaini** laboriprotsessi kaks käsitsitehtavat etappi – proovi segamine ja kihiti asetamine. **BD PrepMate** segab proovi põhjalikult ja eemaldab selle täpselt **BD SurePath** kogumisviaalist ning asetab katsetorus **BD** tihedusreagenti. Instrumendialusele on paigaldatud proovistatiiv kogumisviaalide, süstimispipettide ja tihedusvedelikku sisaldavate katsetorudega. Statiiv koosneb kuni kaheteistkümnest viaalist, torust ja süstimispipetist, mis on neljakaupa kolmes reas. Viaalid, süstimispipetid ja torud on ühekordsed. Neid tuleb proovi saastumise võimaluse vältimiseks kasutada ainult üks kord.

BD SUREPATHI KÄSITSIMEETOD

BD SurePathi käsitsimeetod kasutab rakususpensiooni preparaate kihiti asetamiseks ja preparaate värvimiseks käsitsi protseduuri. Günekoloogilise proovi kogumine ja töötlemine on samasugune nii käsitsi kui ka tunnustatud **BD PrepStaini** meetodite puhul kuni **BD PrepStaini** seadme kasutamiseni.

BD PrepStaini meetodis asetatakse automaatselt töötlemiseks tsentrifuugitud rakugraanulid vahetult **BD PrepStaini** seadmesse, et saada värvitud **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaadid.

BD SurePathi käsitsimeetodil lisatakse tsentrifuugitud rakugraanulile deioniseeritud vett, millele järgneb keeristamine proovi resuspendeerimiseks ja randomiseerimiseks. Proov viiakse selitamiskambris, mis on paigaldatud **BD SurePath**i PreCoati preparaadile. Proovi preparaadile sadestamise järel värvitakse proov Papanicolaou seeriavärvimisprotseduuri abil.

PREPARAADI SELETATAVUS

Tabelis 30 on näidatud kliinilise uuringu preparaate seletatavust. Oluline on märkida, et uuringukomplekt koosnes kolmest preparaadist juhtumi kohta.

Tabel 30 Preparaadi seletatavus

	Juhtumid	Preparaadid
Uuringus osalenute koguarv	471	1 413
Analüüsist väljajätute koguarv	–68	–204
Puudulik dokumentatsioon	–39	–117
Valesti valmistatud preparaadid	–24	–72
Muud väljajätmise põhjused *	–5	–15
Analüüsi kaasatute koguarv	403	1 209

* Puuduvad proovid, dubleeritud patsiendinumbrid jms

POPULATSIOONIDEMOGRAAFIA

Tabelis 31 esitatakse patsientide vanuse demograafia kõikidel uuringupopulatsiooni kaasatud juhtudel.

Tabel 31 Patsiendidemograafia

Vanus	Juhtumite arv
19 või nooremad	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
Kokku	403

Tabelis 32 esitatakse praegune kliiniline teave ja tabelis 33 kõikide uuringupopulatsiooni kaasatud juhtude kliiniline haiguslugu. Arvestage, et lubatud oli rohkem kui ühe elemendi valik, mistõttu juhtumite koguarv ei pruugi ühtida uuringupopulatsiooni juhtumite koguarvuga.

Tabel 32 Praegune kliiniline teave

Kliiniline teave	Juhtumite arv
Tsükliiline	241
Ebakorrapärane tsükkel	69
Hüsterektomia	16
Rase	9
Abordijärgne	0
Sünnitusjärgne	9
Menopausijärgne	58
Menopausilähedane	1
Immuundepressiivne	0
Hälbiv gln. esitus	0
Vaginaalne eritis	137
Östrogeeni asendusravi	19
Emakasine vahend	2
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid / implantaat	20
Rasestumisvastased vahendid puuduvad	181
Teave pole kättesaadav	22

Tabel 33 Kliiniline haiguslugu

Haiguslugu	Juhtumite arv
Varasem hälbiv tsütoloogia	13
Anamneesis hälbiv veritsus	36
Biopsia	3
Anamneesis vähk	1
Kemoterapia	0
Radiatsioon	0
Kolposkoopia	9
HIV/AIDS	0
HPV (papilloomviirus)	0
Herpes	1
Anamneesis BTL*	1
Anamneesis PID**	57
Pole teada	363

* Toru kahepoolne ligeerimine

** Vaagna põletikuline haigus

UURINGUTULEMUSED

Uuringu eesmärk oli tõendada, et **BD SurePath** vedelikupõhise PAP-testi preparaadid, mis valmistati **BD PrepMate**i meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi protseduuridega, olid esinesid positiivselt võrdluses preparaatidega, mis valmistati tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil. Kliinilised andmed näitavad, et **BD PrepMate**i ja **BD SurePath**i käsitsimeetodil valmistatud preparaadid on morfoloogiliselt ja kvaliteedi poolest võrreldavad tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil valmistatud preparaatidega.

Kliinilised andmed näitavad ka seda, et diagnostiline resultatiivsus on samasugune nii **BD PrepMate**i meetodi kui ka **BD SurePath**i käsitsimeetodi puhul võrreldes tunnustatud **BD PrepStain**i meetodiga. Lisaks ei erine **BD PrepMate**i meetodil ja **BD SurePath**i käsitsimeetodil valmistatud preparaatide kohasus tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil valmistatud preparaatide kohasusest. Need leiud toetavad **BD PrepMate**i meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi võrreldavust tunnustatud **BD PrepStain**i meetodiga.

PROOVI MORFOLOOGIA JA KVALITEET

Tabelis 34 on näidatud põhieesmärkide tulemused. Igal meetodil valmistatud preparaatide vastuvõetavust hinnati tabelis nähaolevate morfoloogiliste ja kvaliteedikriteeriumide alusel. Iga kriteeriumi puhul arvutati vastuvõetavate preparaatide suhtarv koos vastava täpse 95% usaldusvahemikuga (CI).

Tabel 34 Määrade ja usaldusvahemike võrdlus vastuvõetavuskriteeriumide puhul

		Preparaadi valmistamismeetod					
		BD PrepStain		BD PrepMate		BD SurePathi käsitsimeetod	
		Määr (a/A)	Täpne 95% CI	Määr (a/A)	Täpne 95% CI	Määr (a/A)	Täpne 95% CI
Hindamiskriteerium	Värvumine	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Läbipaistvus	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Tuum	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Tsütoloogia	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Kobardumine	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Rakulisus	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

BD PrepMatei meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi vastuvõetavusmäärad on peaaegu alati võrdsed **BD PrepStain**i meetodi määradega või suuremad. Lisaks nähtub, et **BD PrepMate**i meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi 95% täpsusega usaldusvahemikud kattuvad iga kriteeriumi puhul olulisel määral tunnustatud **BD PrepStain**i meetodi usaldusvahemikega. See tähendab, et **BD PrepMate**i meetodil ja **BD SurePath**i käsitsimeetodil valmistatud preparaatide morfoloogia ja kvaliteet on võrreldav tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil valmistatud preparaatidega. Seega on nii tunnustatud meetodi kui ka kahe katsemeetodi puhul preparaadi kvaliteet samasugune.

DIAGNOSTILINE ÜHTIVUS

See analüüs võrdleb iga meetodiga valmistatud preparaatide diagnoose. Kuna need andmed pärinevad jaotatud proovidest, põhinevad tabelites 35 ja 36 esitatud diagnoosimaatriksid proovipaaridel ning iga testpreparaadi valmistamise meetodit (**BD PrepMate** ja **BD SurePath**i käsitsimeetod) võrreldakse tunnustatud **BD PrepStain**i meetodiga. Ideaalis oleks kahe meetodiga valmistatud preparaadi alusel saadav diagnoos sama. Seda esitatakse samaste diagnoosidega preparaatide arvuga, mis on näha iga tabeli põhidiagonaalil.

Ühtivuse esimene mõõt on suhe põhidiagonaalil oleva preparaatide arvu ja vastava 95% täpsusega usaldusvahemiku vahel. Ühtivuse teine mõõt saadakse kappastatistikast, mida arvutati ja katsetati iga võrdluse puhul. Katse määrab, kas kahe meetodi vahelise ühtivuse ulatus oli suurem kui juhuslik. Kuna vaatlused on järjestatud, on olulisem evida vaatlusi, mis asuvad põhidiagonaalil või selle lähedal. Kaalutud kappastatistika annab suurema kaalu vaatlustele, mis asuvad tabelites põhidiagonaalil või selle lähedal.

TUNNUSTATUD BD PREPSTAINI JA BD PREPMATE'I MEETODITE VÕRDUS

Tabelis 35 on põhidiagonaalil olev preparaatide arv 367 (2 + 334 + 8 + 6 + 5 + 11 + 1) ja põhidiagonaalil olevate preparaatide suhe 95%-lise täpsusega usalduspiirangutega 0,8785–0,9366 on 0,9107 (367/403).

Kui jätta ebarahuldavad preparaadid tabelist välja esimese rea ja esimese veeru kustutamisega, jääb alles 397 preparaati. Põhidiagonaalil asuvate preparaatide suhtarv 95% usalduspiirangutega 0,8881–0,9442 on 0,9194 (365/397).

Tabelis 35 näidatud tulemused näitavad, et tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil ja **BD PrepMate**i meetodil on rohkesti diagnostilise ühtivusega preparaate, nagu on näidatud tabeli põhidiagonaalil olevate preparaatide suhtarvuga. Lisaks näitab kaalutud kappastatistika analüüs, et ühtivus oli liiga suur, et seda juhuseks pidada.

Tabel 35 **BD PrepStain**i ja **BD PrepMate**i meetodiga saadud diagnooside risttabeldamine

		BD PrepStaini meetodi diagnoos									
		Ebarah.	WNL	BCC-RR	Atüüpia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Kokku
BD PrepMate'i meetodi diagnoos	Ebarah.	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
	Atüüpia	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
	Kokku	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

TUNNUSTATUD BD PREPSTAINI MEETODI JA BD SUREPATHI KÄSITSIMEETODI VÕRDUS

Tabelis 36 on preparaatide number põhidiagonaalil 353 (3 + 315 + 6 + 10 + 7 + 11 + 1). Preparaatide suhtarv põhidiagonaalil on 0,8759 (353/403). Täpsed binoomsed 95% usalduspiirangud selle suhtarvu puhul on 0,8397–0,9065.

Kui jätta ebarahuldavad preparaadid tabelist välja esimese rea ja esimese veeru kustutamisega, jääb alles 398 preparaati. Põhidiagonaalil asuvate preparaatide suhtarv 95% usalduspiirangutega 0,8433–0,9097 on 0,8794 (350/398). Tabelis 36 toodud tulemused näitavad, et tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil ja **BD SurePath**i käsitsimeetodil on rohkesti diagnostilise ühtivusega preparaate, nagu on näidatud tabeli põhidiagonaalil olevate preparaatide suhtarvuga. Lisaks näitab kaalutud kappastatistika analüüs, et ühtivus oli liiga suur, et seda juhuseks pidada. Seega on diagnostiline resultatiivsus nii tunnustatud meetodi kui ka kahe katsemeetodi puhul sama.

Tabel 36 BD PrepStaini meetodi ja BD SurePath'i käsitsemeetodiga saadud diagnooside risttabeldamine

		BD PrepStaini meetodi diagnoos									
		Ebarah.	WNL	BCC-RR	Atüüpia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Kokku
Käsitlemeetodi diagnoos	Ebarah.	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
	Atüüpia	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
	Kokku	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

PREPARAADI KOHASUS

Preparaadi kohasust hinnati iga valmistusmeetodi puhul. Andmeid analüüsi McNemari kahepoolse katsega.¹⁸

Tabelis 37 on näidatud kohasuse tulemused, võrreldes BD PrepStaini tunnustatud meetodit BD PrepMate'i meetodiga.

Tabel 37 Kohasuse tulemused BD PrepMate'i ja BD PrepStaini meetodi preparaattidega

		BD PrepStaini meetodi tulemus		
		SAT või SBLB	UNSAT	
BD PrepMate'i meetodi tulemus	SAT või SBLB	398	3	401
	UNSAT	0	2	2
		398	5	403

Tabelis 38 on näidatud kohasuse tulemused, võrreldes BD PrepStaini tunnustatud meetodit BD SurePathi käsitsemeetodiga.

Tabel 38 Kohasuse tulemused BD SurePathi käsitsemeetodi ja BD PrepStaini meetodi preparaattidega

		BD PrepStaini meetodi tulemus		
		SAT või SBLB	UNSAT	
BD SurePathi käsitsemeetodi tulemus	SAT või SBLB	398	2	400
	UNSAT	0	3	3
		398	5	403

Need kaks võrdlust näitavad, et BD PrepMate'i meetod ja BD SurePathi käsitsemeetod ei erine preparaattide kohasuse poolest BD PrepStaini tunnustatud meetodist.

OTSE VIAALI UURING

Lähtuvalt algsest FDA-lt saadud tunnustusest süsteemile BD PrepStain viidi läbi ulatuslik uuring süsteemi BD PrepStain hindamiseks mitmes kohas, kasutades eesmärgipäraselt otse viaali proove. Eelmised kliinilised uuringud kasutasid jaotatud proovi meetodit, kus proovi kasutati kõigepealt tavapärase PAP-äge preparaadi loomiseks ja ülejäänud proov asetati BD SurePathi kogumisvedelikku ning töödeldi BD PrepStaini süsteemiga BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaadi loomiseks. On hästi tõendatud, et jaotatud proovi kasutavad uuringud alahindavad ülejäänud rakumaterjalil põhineva testi tõelist resultatiivsust.¹²

Selles uuringus võrreldi otse viaali proovidest valmistatud BD SurePathi preparaattide resultatiivsust tavapäraste PAP-äietega. BD SurePathist saadud tulemusi võrreldi tavapäraste PAP-äietega ajaloolisest hulgast saadud tulemustega. Selles uuringus hinnati konkreetselt seda, kas BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaadid parandasid suuremahuliste soomusjate epiteeliliste lesioonide (HSIL), adenokartsinoomi in-situ ja vähi (HSIL+) avastamist. Mõlema preparaadi populatsiooni puhul koguti kõik saadaolevad biopsiaandmed.

BD SurePathi populatsioon koosnes 58 580 preparaadist, mis koguti varasemalt 57 kliinikust, kes olid muutnud peaaegu 100% tavapäraste PAP-äietega kogumist BD SurePathi proovide kogumiks. Nendes kliinikutes kogutud proovid saadeti töötlemiseks kolme kliinikusse.

Tavapärane populatsioon koosnes 58 988 preparaadist, mis pärinesid samadest kliinikutest kui BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaadid. Selle ajaloolise populatsiooni kogumisel alustati kõige viimastest preparaattidest enne seda, kui kliinikud läksid üle BD SurePathile, misjärel mindi ajas tagasi seni, kuni tavapäraste ja BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaadi populatsioonide arv igas kliinikus oli enam-vähem võrdne.

Selle uuringu tulemused näitasid HSIL+ tuvastusmäära 405 / 58 580 BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaattide puhul võrrelduna 248 / 58 988 tavapärase preparaadi puhul, mille tulemuseks olid tuvastusmäärad vastavalt 0,691% ja 0,420% (vt tabelit 39). Nende kliinikute ja uuringu populatsioonide puhul tähendab see 64,4% (p < 0,00001) suurenemist HSIL+ lesioonide avastamisel BD SurePath vedelikupõhise PAP-testi preparaattide puhul.

Tabel 39 Avastamismäärade võrdlemine kohtade kaupa HSIL+

Koht	Tavapärased			BD SurePath		
	Kokku	HSIL+	Protsent (%)	Kokku	HSIL+	Protsent (%)
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
Kokku	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

LSIL+

Koht	Tavapärased			BD SurePath		
	Kokku	LSIL+	Protsent (%)	Kokku	LSIL+	Protsent (%)
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
Kokku	58 988	960	1,627	58 580	1 975	3,371

ASCUS+

Koht	Tavapärased			BD SurePath		
	Kokku	ASCUS+	Protsent (%)	Kokku	ASCUS+	Protsent (%)
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
Kokku	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Ebarahuldav

Koht	Tavapärased			BD SurePath		
	Kokku	UNSAT+	Protsent (%)	Kokku	UNSAT+	Protsent (%)
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
Kokku	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

Märkus: võib eeldada kohaomaseid resultatiivsuse muutusi. Kõik laborid peavad töövaliteeti hoolega jälgima

VIITED

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 AutoCyte 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 AutoCyte 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.

Tehniline teenistus ja toetamine: Võtke ühendust BD kohaliku esindajaga või www.bd.com.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Produzovateľ / Gyártó / Fabbrikante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Produzovateľ / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
 Use by / Използвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotřebiti do / Felhasználásig dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlijetot līdz / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать 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 = konec měsíce)
 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)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-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 = mês do ano)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet 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 = конце месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 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 / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalor nөмірі / 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 / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәклетті екін / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojatis atstovas Europos Bendrijėje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Autoriserad 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 / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / Medicinas įrešcos, ko lieto in vitro diagnostika / 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 Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμός θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperaturany shekrej / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-code (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / 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-code (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serie / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečně množství pro <n> testů / Ineholder tilstrækkeligt til <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 / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testu / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Inholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malmeye 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 / Se 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 нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaityti naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



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



Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjās numurs / Serie nummer / Numer seryjny / 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 / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ydelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo para avaliacão de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Tільки 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 inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena 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 / Controlla / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolle / Controle / Controla / Control / Kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положительный контроль / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positive kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontroll / Controlla positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivná kontrola / Positive controle / Kontrola dodatnia / Controlla 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 / Negative kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negativ kontroll / Controlla negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrola / Negative controle / Kontrola ujemna / Controlla negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизација: етиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringsmethod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módsszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизација әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringsmethode: ethylenoxid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etýlenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmethod: 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 / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módja: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / 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: radiație / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožarovanie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опромінення / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Biologilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiai veszélyes / Rischio biologico / Биологиялық төуекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie 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! / Forsiktig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugea kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dêmesio, žiūrėkite pridėdamas 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 / Vystraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažňal! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, bilirlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrense / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiiri / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / 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 / Максимальная температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevars 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 sausi / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Беретти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmehszeit / 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 föravtagning / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplana zamani / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otevfete zde / Äbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ўстиғи қабатын алып таста / 벗기기 / Plešti čia / Atflimēt / Schillen / Trekk av / Oderwaç / Destacar / Se dezliprește / Odkleint / Odrhните / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下 / Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tesy / 찢히선 / Perforacija / Perforăcija / 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 / Ереп пакет бүзылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakutė pažeista, nenaudoti / Nelietot, 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 / Nepoužívať, ak je obal poškodený / 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 přilísnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgupest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródła ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не награвать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срезете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciņa / 잘라내기 / Kirpti / Nogriest / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmdatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаган тизбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato praveatking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Datum odboru / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplana tarihi / Дата забору / 采集日期 / μL/test / μL/тест / μL/Test / μL/εξέταση / μL/prueba / μL/teszt / μL/테스트 / мкL/тест / μL/tyrimas / μL/pārbaude / μL/teste / мкL/анализ / μL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgupest / 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 / Feriti de lumină / Хранит в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образован е водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržji hydrogen vodik / Hidrogeen gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөрес сүтері пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdenradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslohada se vodonik / Genererad vätegas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция 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 / Identifikációs 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 numarasi / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, kāsītsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkités atsargiai. / Trausis; tikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtåligh, håndter forsiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітпа, 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

U.S. Patent Number: 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.