

REF	491313	BD PrepMate Consumables Kit
REF	491311	BD PrepStain Consumables Kit
REF	491312	BD PrepStain Consumables Kit – Japan

SIHTOTSTARVE

BD PrepStain System (BD PrepStaini süsteem, varem süsteem AutoCyte PREP) on vedelikupõhine õhukese rakukihiga preparaadi valmistamise protsess. **BD PrepStaini** süsteemiga saab valmistada **BD SurePath** Liquid-based Pap Testi (BD SurePathi vedelikupõhine Pap-test) valmistisi, mis on mõeldud asendada tavapäraseid günekoloogilisi Pap-ägeid. **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistised (varem AutoCyte PREP-preparaadid) on mõeldud kasutamiseks emakakaelavähi, vähieelsete leesionide, atüüpiliste rakkude ja muude tsütoloogiliste kategooriate sõelumiseks ja avastamiseks vastavalt Bethesda emakakaela/tupe tsütoloogiliste diagnooside aruandluse süsteemis määratlule.¹

BD SurePathi säilitusvedelik on sobivaks kogumis- ja transpordikeskkonnaks günekoloogiliste proovide puhul, mida on testitud **BD ProbeTeci** analüüsides *Chlamydia trachomatis* (CT) Q^x ja *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Q^x Amplified DNA Assays. Vaadake **BD SurePathi** säilitusvedeliku kasutamise kohta juhiseid analüüsipakendi tootelehel, et proove nende testidega kasutamiseks ette valmistada.

KOKKUVÕTE JA SELGITUS

Süsteem **BD PrepStain** muundab emakakaela rakuproovi vedelsuspensiooni eraldi värvunud homogeeneks õhukeseks rakukihiks, säilitades samas diagnostilised rakukobarad.²⁻⁹ Protess sisaldab raku säilitamist, randomiseerimist, diagnostilise materjali rikastamist, pipettimist, sadestamist, värvimist ja klaasiga katmist, et luua **BD SurePathi** valmistisi, mida saab kasutada perioodilistes tsütoloogilistes sõeluuringutes ja kategoriseerimises Bethesda süsteemis määratlule järgi.¹ **BD SurePathi** valmistas näitab värvunud rakkude hästi säilinud populatsiooni 13 mm läbimõõduga ringis. Õhukuiv artefakt, tumestav ülekattuv rakumaterjal ja jäägid on enamjaolt kõrvaldatud. Valgete vererakkude arvu vähendatakse oluliselt, mis võimaldab epiteelirakkude, diagnostiliselt asjakohaste rakkude ja nakkuslike organismide hõlpsamat visualiseerimist.

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

Laboris segatakse säilitatud proov vibratsioonsegistiga* ja viiakse siis **BD** tihedusreagenti. Rikastamisetapp, mis koosneb **BD** tihedusreagenti kaudu tsentrifugaalsest sadestamisest, eemaldab proovist osaliselt mittediagnostilise prügi ja ülemäärased põletikulised rakud. Pärast tsentrifugimist resuspendeeritakse granuleeritud rakud uuesti, segatakse ja viiakse **BD** selituskambris, mis on paigaldatud **BD SurePathi** PreCoati valmistisele. Rakud sadestatakse gravitatsiooniga, seejärel värvitakse Papanicolaou muudetud värvimisprotseduuri abil. Alusklaas puhastatakse ksüleeni või selle aseainega ja kaetakse klaasiga. 13 mm läbimõõduga ringis asuvaid rakke uurivad mikroskoobi all koolitatud tsütoteknikud ja patoloogid, kel on juurdepääs muudele asjasepuutuvatele patsiendi taustaandmetele.

*Märkus. Lisauuringute jaoks võib pärast seda vibratsioonsegisti etappi **BD SurePathi** vedelikupõhiste PAP-testide valmistisist eemaldada kuni 0,5 mL alikvootti.

PIIRANGUD

- Günekoloogilised säilitusproovid, mis võetakse süsteemi **BD PrepStain** abil, tuleb võtta harjasarnase proovivõtustrikti või emakakaelaproovide võtmiseks ette nähtud eemaldatava(te) pea(de)ga harja/plastspaatliga tootja antud standardse proovivõtustrikti kohaselt. Puitspaatleid ei tohi kasutada koos süsteemiga **BD PrepStain**. Emakakaelaproovide võtmiseks ette nähtud harjalaadseid instrumente / plastspaatleid, millel pole eemaldatavaid päid, ei tohi kasutada süsteemiga **BD PrepStain**.
- BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistisi võivad valmistada ja hinnata üksnes sobiva väljaõppega meditsiinitöötajad. **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe morfoloogiliseks hindamiseks koolitatakse tsütoteknikuid ja patolooge. Koolitus sisaldab tasemeeksamit. Labori klientidele antakse preparaadi- ja katsejuhiste komplektid. BD Diagnostics osutab abi ka koolitusvalmististe ettevalmistamisel iga kliendi enda patsiendi populatsioonidest.
- BD PrepStaini** süsteemi õige resultatiivsus nõuab süsteemiga **BD PrepStain** ainult nende tarvikute kasutamist, mida toetab või soovitab **BD**. Kasutatud tarvikud ja toode tuleb kasutuselt kõrvaldada asutusesisestest ja riiklike eeskirjade järgi.
- Kõik tarvikud on ainult ühekordseks kasutamiseks, neid ei tohi kasutada korduvalt.
- BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe töötlemiseks laboris on viaali **BD SurePathi** kogumisviaali tarvis koguda 8,0 ± 0,5 mL proovimaterjali.

HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD

Tsütoloogilised proovid võivad sisaldada nakkusohtlikke aineid. Kanda sobivat kaitseriietust, -kindaid ja silmade või näokaitset. Proovide käsitlemisel järgige asjakohaseid biojäätmekäitlemise ettevaatusabinõusid.

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

Ettevaatust



H226 Tuleohtlik vedelik ja aur.

P233 Hoida pakend tihedalt suletuna. **P280** Kanda kaitsekindaid / kaitserõivastust / kaitseprille / kaitsemaski. **P303+P361+P353** NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL: võtta viivitamata kõik saastunud rõivad seljast. Loputada nahka veega / loputada duši all. **P403+P235** Hoida hästi ventileeritavas kohas. Hoida jahedas. **P501** Kõrvaldada sisu / mahuti vastavalt kohalikele / piirkondlikele / riiklikele / rahvusvahelistele eeskirjadele.

BD tihedusreagent sisaldab naatriumasiidi. Mitte alla neelata.

Ettevaatust



H302 Allaneelamisel kahjulik.

P264 Pärast käitlemist pesta hooliga. **P301+P312** ALLANEELAMISE KORRAL: halva enesetunde korral võtta ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga. **P501** Kõrvaldada sisu / mahuti vastavalt kohalikele / piirkondlikele / riiklikele / rahvusvahelistele eeskirjadele.

BD EA/OG Combo Stain (BD EA/OF kombovärv) sisaldab metanooli ja eosiin Y D & C punast värvi. Mitte alla neelata.

Ohtlik



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

P264 Pärast käitlemist pesta hooliga. **P280** Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski. **P312** Halva enesetunde korral võtta ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga.

P403+P235 Hoida hästi ventileeritavas kohas. Hoida jahedas.

P501 Kõrvaldada sisu / mahuti vastavalt kohalikele / piirkondlikele / riiklikele / rahvusvahelistele eeskirjadele.

ETTEVAATUSABINÕUD

- Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas.
- Ainult erialaseks kasutamiseks.
- Tuleb järgida häid laboritavasid ja rangelt täita süsteemi **BD PrepStain** kasutuskorra kõiki protseduure.
- Reagente tuleks õige resultatiivsuse tagamiseks säilitada toatemperatuuril (15–30 °C) ja kasutada enne kõlblikkusaja lõppu. **BD SurePathi** säilitusvedelik ilma tsütoloogiliste proovideta on toatemperatuuril (15–30 °C) säilituskõlbulik kuni 36 kuud alates valmistamiskuupäevast. **BD SurePathi** säilitusvedelik koos tsütoloogiliste proovidega on säilitamiskõlbulik kuni 6 kuud külmikus (2–10 °C) või 4 nädalat toatemperatuuril (15–30 °C). Tsütoloogilisi proove sisaldavat **BD SurePathi** säilitusvedelikku, mis on mõeldud kasutamiseks koos **BD ProbeTeci** analüüsidesidega CT Q^x ja GC Q^x Amplified DNA Assays, saab analüüsida **BD ProbeTec** Q^x Amplified DNA Assays puhul enne vedelikupõhisesse tsütoloogiaproovi (LBC) lahjendustorusse paigutamist säilitada ja transportida kuni 30 päeva temperatuuril 2–30 °C.
- Vältige pritsmeid või aerosoolide tekkimist. Kasutajad peavad kasutama sobivaid käte-, silma- ja riidekaitsmeid.
- BD SurePathi** säilitusvedelikku katsetati mikroobidevastase tõhususe suhtes järgmistel puhkudel. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* ja *Aspergillus niger* ning see osutus tõhusaks. 10⁶ CFU/mL iga nimetatud liigiga nakatunud **BD SurePathi** säilitusproovid ei näidanud standardtingimustel pärast 14 päeva inkubatsiooni (28 päeva bakteri *Mycobacterium tuberculosis* puhul) mingit kasvu. Sellegipoolest tuleb alati täita bioloogiliste vedelike ohutu käitlemise üldisi ettevaatusabinõusid.
- Süsteemi **BD PrepStain** kasutusjuhendis märgitud soovituslike protseduuride mittetäitmine võib halvendada töökindlust.

VALIKULINE ALIKVOODI EEMALDAMINE

- BD SurePathi** säilitusvedeliku kogumisviaalis on piisavalt vaba ruumi, et võimaldada lisauuringuteks kuni 0,5 mL rakkude ja vedelike homogeense segu eemaldamist, töödeldes enne **BD SurePathi** vedelikupõhist Pap-testi, võimaldades siiski piisavalt ruumi Pap-uuringu tegemiseks.
- Ehkki tõendid selle kohta puuduvad, et alikvoodi eemaldamine **BD SurePathi** säilitusvedeliku kogumisviaalist mõjutab tsütoloogiauringute proovi kvaliteeti, võib mõningatel juhtudel selle protseduuri käigus ilmnedas asjakohase diagnostilise materjali valesti eraldamist. Kui tulemused ei ole patsiendi haiguslooga vastavuses, peavad meditsiinilised vajadused korraldada uue proovi võtma. Lisaks käsitleb tsütoloogia teistsuguseid kliinilisi küsimusi kui suguühtel leviva haiguse (STD) uuring, mistõttu ei pruugi alikvoodi eemaldamine kõigi kliiniliste olukordade puhul sobida. Vajaduse korral võib suguühtel leviva haiguse puhul alikvoodi **BD SurePathi** kogumisviaalist võtmise asemel koguda eraldi proovi.

- Alikvoodi eemaldamine madalarakulistest proovidest võib rahuldava **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi ettevalmistamiseks jätta **BD SurePathi** kogumisviaali ebapiisavalt materjali.
- Alikvoot tuleb eemaldada enne **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi töötlemist. Enne **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi tegemist võib **BD SurePathi** kogumisviaalist eemaldada vaid ühe alikvoodi selle mahust sõltumata.

Protseduur

- Homogeense segu tagamiseks tuleb **BD SurePathi** säilitusvedeliku kogumisviaali 10–20 sekundit vibratsioonsegistil segada ja segamise ühe minuti jooksul tuleb 0,5 mL alikvooti eemaldada.
- Alikvoodi eemaldamiseks tuleb kasutada kogumi väljavõtmiseks asjakohase suurusega polüpropüleenist aerosoolitõkke pipetiotsa. **Märkus.** Serooloogilisi pipette ei tohi kasutada. **BD SurePathi** säilitusvedeliku kogumisviaali või alikvoodi saasteainete mitte sattumiseks tuleb järgida häid laboritavasid. Alikvoot tuleb eemaldada sobivas kohas, mis on amplifikatsiooni tegemise kohast eemal.
- Kontrollige alikvoodi materjali pipetis visuaalselt, et tuvastada suuri tahkeid osakesi või pooltahkeid aineid. Kui alikvoodi materjali väljavõtmisel esineb taolist materjali, tuleb kogu materjal prooviviaali tagastada ja tunnistada proov enne Pap-testi tegemist täiendavate uuringute jaoks kõlbmatuks.
- Juhiseid alikvoodi töötlemise kohta **BD ProbeTeci** analüüsidesidega CT Q^x ja GC Q^x Amplified DNA Assays (CT Q^x ja GC Q^x võimendatud DNA-analüüs) vaadake tootja antud testpakendi tootelehtedelt.

SÄILITAMINE

BD SurePathi säilitusvedelik ilma tsütoloogiliste proovideta on ümbritseva õhu temperatuuril (15–30 °C) säilituskõlbulik kuni 36 kuud, alates valmistamiskuupäevast.

BD SurePathi säilitusvedelik koos tsütoloogiliste proovidega on säilitamiskõlbulik kuni 6 kuud külmikus (2–10 °C) või 4 nädalat ümbritseva õhu temperatuuril (15–30 °C).

Tsütoloogilisi proove sisaldavat **BD SurePathi** säilitusvedelikku, mis on mõeldud kasutamiseks koos **BD ProbeTeci** analüüsidesidega CT Q^x ja GC Q^x Amplified DNA Assays, saab analüüsida **BD ProbeTec** Q^x Amplified DNA Assays puhul enne vedelikupõhisesse tsütoloogiaproovi (LBC) lahjendustorusse paigutamist säilitada ja transportida kuni 30 päeva temperatuuril 2–30 °C.

NÕUTAVAD MATERJALID

Täieliku teabe reaktiivide, komponentide ja lisaseadmete kohta leiate **BD PrepStaini** preparaadi töötlemise seadme kasutusjuhendist. **BD SurePathi** valmististe käsitsi valmistamiseks ei ole kõik edaspidi loetletud materjalid vajalikud (**BD PrepStaini** valmistise töötlemise seadet kasutamata).

Komplekti kuuluvad materjalid

- BD PrepStain** Slide Processor
- BD SurePath** Collection Vial (sisaldab vedelikku **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Emakakaelaproovide võtmise instrument või instrumendid, millel on eemaldatav(ad) pea(d)
- BD** Density Reagent
- BD** Syringing Pipettes
- BD** Settling Chambers
- BD** Cytology Stain Kit
- BD SurePath** PreCoat Slides
- BD** Centrifuge Tubes
- Valmistise- ja torustatiivid
- BD PrepStain** Transfer Tips
- BD** Aspirator Tips

Nõutavad, kuid komplekti mittekuuluvad materjalid

- Vibratsioonregistri
- Desiooniseeritud vesi (pH 7,5–8,5)
- **BD Alcohol Blend Rinse** (alkoholiga loputussegu) või isopropanool ja reagentkraadi alkohol
- Puhastusaine, paigaldusvahend ja klaaskatted

DIAGNOSTILINE ESITAMINE JA PREPARAADI VASTAVUS

Pärast BD Diagnosticsi volitatud kasutajakoolitust **BD PrepStaini** süsteemi ja **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe kohta rakenduvad **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististele Bethesda süsteemi tsütoloogilise diagnostika kriteeriumid, mida praegu kasutatakse tsütoloogialaborites tavapäraste Pap-äiete puhul.¹ Bethesda 2001 aruandlussüsteemis soovitatud juhised käsitlevad vedelikupõhiseid preparaate ja määratlevad rakulisuse piisava määramise viisid just nende preparaate jaoks.

Hälbivate rakkude puudumisel loetakse preparaat mitterahuldavaks, kui leidub vähemalt üks järgmistest tingimustest.

- (1) Diagnostiliste rakkude ebapiisav arv (vähem kui 5000 soomusjat epiteelirakku preparaadi kohta). Järgmised protseduurid on soovituslikud hästi säilinud soomusjate epiteelirakkude arvu prognoosimiseks **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististes.
 - 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 hemotsütomeetri või analoogilise mikroskoobi valmistise mõõteskaala abil (välja piirkond = πr^2 , kus r on välja raadius).
 - Rakkude keskmise miinimumarvu 40× objektiivi välja kohta peaks määrama **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistise 130 mm² ligikaudse raku sadenemiskiirkonna jagamisel konkreetse mikroskoobi välja piirkonnaga. Tulem jaotatakse seejärel 5000 raku miinimumi. Tulem on soovituslik epiteelirakkude minimaalne keskmine kohasusarv 40× objektiivi vaateväljas. Talletage see arv ja hoidke perioodiliseks võrdlevaks kasutamiseks, mida teeb tsütotehnik. Bethesda 2001 juhised näitavad ligikaudset rakkude arvu välja kohta 13 mm preparaadi puhul.
 - Vähemalt kümme välja tuleks horisontaalselt või vertikaalselt loendada piki preparaadi läbimõõdu keset.
 - Värvunud preparaadi visuaalse tiheduse makroskoopilist hindamist saab rakulisuse hindamise praktilise vahendina kasutada preparaadi valmistamiskordade kohasuse kontrollimiseks. Sellegipoolest ei asenda miski tsütotehniku tehtavat esmast mikroskoopilist hindamist sõelumisprotsessi käigus.

- (2) 75% või rohkem rakukomponente tumestab põletik, veri, bakterid, lima või artefakt, mis välistab preparaadi tsütoloogilise esitamise.

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

RESULTATIIVSUSE KARAKTERISTIKUD: KLIINILISTE UURINGUTE ARUANNE

Esimene jaotatud proovi uuring

BD Diagnostics (varasema nimega TriPath Imaging) tegi uue maskitud, jaotatud prooviga, paariga sobitatud kliinilise uuringu mitmes kohas, et võrrelda **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe diagnostilisi tulemusi, mille andis süsteem **BD PrepStain** koos tavapäraselt valmistatud Pap-äietega. Uuringu eesmärk oli hinnata **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi resultatiivsust võrrelduna tavapäraste Pap-äietega emakakaelavähi, vähieelsete lesionide ja atüüpiliste rakkude avastamiseks mitmesugustes patsiendipopulatsioonides ja laboriseadetes. 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 SurePathi** kogumisviaali.

Laborisse transportimise järel töödeldi kõiki säilitatud rakususpensioone **BD PrepStaini** süsteemi protokollil alusel. Tulenevat **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistist ja sobituvat tavapärast Pap-äie valmistist sõeluti käsitsi ja diagnoositi sõltumatult Bethesda süsteemiga sobivate diagnostiliste kategooriate abil. Igas kohas hindas patoloog kõiki hälbivaid valmistisi.

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

Patsiendi karakteristikud

Uuringus osalenud naised olid vanuses 16–87, neist 772-l oli olnud menopaus. Uuringus esindatud 8807 patsiendist esitas 1059 eelnenud hälbivate Pap-äiete haigusloo. Patsientide kogu uuritud populatsioon koosnes järgmistest rassirühmadest: valgenahalised (44%), mustanahalised (30%), asiaadid (12%), latiinod (10%), indiaanlased (3%) ja muud (1%).

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

10 335 kogujuhtumist peeti vastuvõetavaks 9046 ja hinnati kahes eri uuringukohas. Neist 9046 juhtumist täitis Bethesda süsteemi preparaadikohasuse nõudeid 8807 ja nad olid saadaval kummagi preparaadi täieliku diagnoosi jaoks.

Uuringutulemused

Kliinilise uuringu eesmärk oli võrrelda süsteemi **BD PrepStain** loodud **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe resultatiivsust tavapäraselt valmistatud Pap-äietega. Kummagi preparaaditüüpi valmistised klassifitseeriti Bethesda süsteemi kriteeriumide alusel. Uuringu protokoll kaldus tavapärase Pap-äie poole, sest tavapärane Pap-äie valmistati alati kõigepealt, millega piirati **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistise harjasarnase seadme jääkainetesse jäämist (proovi see osa oleks tavapäraselt jäetud tähelepanuta).¹² **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi sihtotstarve on otse viaali suunatud rakendus, kus kõik kogutud rakud oleksid süsteemile **BD PrepStaini** saadaval.

BD SurePathi vedelikupõhise Pap-testi valmististe ja tavapäraste Pap-äiete tundlikkuste võrdlemisel määras võrdlev patoloog käsitsi lugemisel juhtumite hälbe ja võrdles neid uuringukohtades määratud diagnoosidega. Võrdlev diagnoos põhines mõlema valmistise preparaadi kõige rohkem hälbival diagnoosil, mille määras sõltumatu võrdlev patoloog. Seda tulemust kasutati nn tõese diagnoosina või võrdlusväärtusena koha tulemuste võrdlemisel **BD SurePathi** valmististe **BD PrepStaini** süsteemi preparaadi vs tavapärase Pap-äie preparaadi abil. Nullhüpoteesi, et kahe valmistise valmistamise meetodi tundlikkused on samaväärsed, katsetati andmepaaride puhul McNemari hii-ruut katse abil.¹³ Selles statistilises katses võrreldi kahe valmistamisviisi lahknevaid tulemusi.

Tabelis 1 näidatakse otsest kõikide kohatulemuste võrdlust

BD SurePathi vedelikupõhise Pap-testi valmistised vs tavapäraselt valmistised järgmiste 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 1 Esimene jaotatud proovi uuring: 8807 sobitunud proovi — koha tulemuste võrdlus — võrdlev patoloog puudub.

Tulemused koha kaupa								
Koha nr	Valmistise 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 = traditsiooniline

Tabelis 2 esitatakse kõikide kohtade tulemuste otsene võrdlus

BD SurePathi valmistusmeetod vs tavapärase Pap-äge valmistamine kõikide diagnostiliste ravikategooriate puhul.

Tabel 2 Esimene jaotatud proovi uuring: 8807 sobitunud proovi — kõigi koha tulemuste võrdlus — võrdlev patoloog puudub.

Tavapäraselt valmistatud Pap-äge								
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 1 või 2 ei ole kajastatud sõltumatu võrdleva patoloogi tulemusi.

Tabel 3 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule ASCUS/AGUS määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus – ebakõlalise vea analüüs.

Tavapäraselt valmistatud valmistis				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistis	Edu	113	205	318
	Viga	180	229	409
		293	434	727

Edu = ASCUS/AGUS

Viga = WNL ja reaktiivne/reparatiivne

McNemari katse tulemus: $X^2 mc = 1,62; p = 0,2026$

Vead tavapärase puhul: 205

Vead BD SurePathi puhul: 180

Tabelis 3 näidatakse võrdleva patoloogia määratletud juhtumite tulemusi kujul 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, oli nii **BD SurePath**i kui ka tavapärase Pap-äge tulemused samaväärsed.

Tabel 4 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule LSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus – ebakõlalise vea analüüs

Tavapäraselt valmistatud valmistis				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistis	Edu	140	63	203
	Viga	54	86	140
		194	149	343

Edu = LSIL

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ja ASCUS/AGUS

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

Vead tavapärase puhul: 63

Vead BD SurePathi puhul: 54

Tabelis 4 näidatakse võrdleva patoloogia määratletud juhtumite tulemusi kujul LSIL. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne ja ASCUS/AGUS. Nagu ASCUS-i/AGUS-i puhul oli kahe meetodi tundlikkus jaotatud proovi uuringus statistiliselt samaväärne p-väärtusega, mis on suurem kui 0,05.

Tabel 5 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule HSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus + ebakõlalise vea analüüs (LSIL ei ole viga).

Tavapäraselt valmistatud valmistis				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistis	Edu	160	28	188
	Viga	36	38	74
		196	66	262

Edu = HSIL+

Viga = WNL, reaktiivne/reparatiivne ja ASCUS/AGUS

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

Vead tavapärase puhul: 28

Vead BD SurePathi puhul: 36

Tabelis 5 näidatakse võrdleva patoloogia määratletud juhtumite tulemusi kujul 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 6 Esimene jaotatud proovi uuring: vähijuhtumite ebakõlalise vea analüüs (HSIL ei ole viga; LSIL loetakse veaks).

Tavapäraselt valmistatud valmistis				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistis	Edu	19	2	21
	Viga	5	1	6
		24	3	27

Edu = vähk

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

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

Vead tavapärase puhul: 2

Vead BD SurePathi puhul: 5

Tabelis 6 näidatakse tulemusi (kõik kohad) juhtumite puhul, mida võrdlusmeetodiga peeti vähiks. 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 9.

Tabel 7 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule HSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus + ebakõlalise vea analüüs (LSIL loeti selles analüüsis weaks).

Tavapärastelt valmistatud valmistas				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistas	Edu		Viga	
	Edu	94	33	127
	Viga	67	68	135
		161	101	262

Edu = (HSIL+)

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

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

Vead tavapärase puhul: 33

Vead BD SurePathi puhul: 67

Tabelis 7 näidatakse võrdleva patoloogi määratud juhtumite tulemusi kujul HSIL+. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Ehkki puudus kooskõla algse uuringuprotokolliga¹⁰, tehti meetodite statistiline võrdlus, kus LSIL loeti diagnostiliseks weaks juhtum, mille sõltumatu võrdlev patoloog määratles kujule HSIL+. Selles diagnostiliste tundlikkuste statistilises võrdluses, kus LSIL loeti weaks, mitte väikseks lahknemiseks, ei oleks süsteemi BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi vedelikupõhise Pap-testi valmistised samaväärsed tavapärastelt valmistatud Pap-äiga, et avastada jaotatud proovi uuringus hälbiv HSIL+.

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+ (7. tabel), viidi läbi täiendav hindamine pärast tsütoloogiaspetsialistide jaoks uue koolitusprogrammi rakendamist, mille eesmärk oli toonitada Bethesda süsteemi diagnostikarühmadevahelist pidevat esitamist. Need HSIL+ juhtumid maskiti uuesti osana kordushindamisest, mis koosnes kokku 2438 sama jaotatud proovi protokollil abil valmistatud proovist. Nende kahe preparaadi uuringukohtade tulemusi võrreldi siis uue võrdlusväärtusega, mis vajas vähemalt kahe või kolme sõltumatu võrdleva patoloogi nõusolekut kõige suurema hälbega tsütoloogia diagnoosi suhtes.

Kordushindamise võrdlusprotsessis sõelus teine tsütotehnika uuesti ebakõlaliste juhtumite mõlema valmistise preparaati (BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi vedelikupõhise Pap-testi valmistised ja tavapärastelt valmistatud valmistised) ja uued määratud hälbid lisati algudeluse omadele. Kolm võrdlevat patoloogi hindas siis kõiki ebakõlalisi juhtumeid maskitud protokollil abil. See rangem võrdlusmeetod vähendas HSIL+ võrdlusjuhtumite arvu alguuringu 262-lt kordushindamises 209-le. 53 juhtumierinevust võib selgitada järgmiselt: 48 juhtumit diagnoositi rangema võrdlusmeetodiga kui LSIL või mitte nii ägedana; 3 juhtumit kohasust hinnati kordushindamisel ebarahuldavaks ja ülejäänud 2 juhtumit ei olnud maskitud hindamisuuringus hindamiseks saadaval.

Tabel 8 Kordushindamise uuring: ebakõlaliste vigade analüüs 209 algse HSIL+ juhtumi puhul hinnati uuesti rangemate võrdluskriteeriumide abil, milles osales kolm sõltumatut võrdlevat patoloogi.

Tavapärastelt valmistatud valmistas				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistas	Edu		Viga	
	Edu	153	26	179
	Viga	24	6	30
		177	32	209

Edu = HSIL+

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

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

Vead tavapärase puhul: 26

Vead BD SurePathi puhul: 24

Tabelis 8 näidatakse võrdleva patoloogi määratud juhtumite tulemusi kujul HSIL+. Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Selles võrdluses loeti LSIL diagnostiliseks weaks juhtum, mille sõltumatu võrdlev patoloog määratles kujul HSIL+. Diagnostiliste tundlikkuste võrdlus näitas kahe meetodi statistilist samaväärsust.

Tabel 9 Kordushindamise uuring: vähijuhtumite ebakõlalise vea analüüs (HSIL ei ole viga; LSIL loetakse weaks).

Tavapärastelt valmistatud valmistas				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistas	Edu		Viga	
	Edu	32	3	35
	Viga	3	0	3
		35	3	38

Edu = vähk

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

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

Vead tavapärase puhul: 3

Vead BD SurePathi puhul: 3

Tabelis 9 näidatakse tulemusi juhtumite puhul, mida uus võrdlusmeetod pidas vähiks (kõik juhtumid). Vigade seas on WNL, reaktiivne/reparatiivne, ASCUS/AGUS ja LSIL. Üks viga tuleneb LSIL-i esitamisest. Kõik muud vead hõlmasid valmististe esitamist kujul 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 preparaate analüüs ja võrdlus järgneb tabelis 10.

Tabel 10 Kordushindamise uuring: 2 097 vahetu koha tulemuste võrdlus — võrdlev patoloog puudub.

Tavapärastelt valmistatud Pap-äie								
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistas		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Kokku
	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 2097 uuest juhtumist diagnoosisid võrdlevad patoloogid 77 kujul HSIL+. Tabelis 11 esitatakse nende 77 HSIL+ juhtumite tundlikkusanalüüs.

Tabel 11 Kordushindamise uuring: kõikide võrdlusmeetodiga kujule HSIL määratud juhtumite kohatulemuste võrdlus + ebakõlalise vea analüüs (LSIL loeti selles analüüsis weaks).

Tavapärastelt valmistatud valmistas				
BD PrepStaini valmistatud BD SurePathi Pap-testi valmistas	Edu		Viga	
	Edu	25	21	46
	Viga	21	10	31
		46	31	77

Edu = HSIL+

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

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

Vead tavapärase puhul: 21

Vead BD SurePathi puhul: 21

Tabelis 11 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 weaks HSIL+ võrdlusväärtuse suhtes.

Tabelis 12 võetakse kokku kõikide kohtade healoomuliste leidude kirjeldavad diagnoosid.

Tabel 12 Esimene jaotatud proovi uuring: healoomuliste rakumuutuste kokkuvõte.

Kirjeldav diagnoos (patsientide arv: 8,807)	BD PrepStaini valmistatud BD SurePath i Pap-testi valmistas		Tavapäraselt valmistatud valmistas	
	N	%	N	%
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 kategooria Nakkused puhul antakse teada nakkusetekitajate vaatlustest. Juhtumi kohta võidakse esitada rohkem kui üht organismiklassi.

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

Kokku sisaldasid 8807 juhtumit nn ebarahuldavat hindamist kas siis uuringukohtades või võrdluskohas. Lisaks peeti 239 proovi ebarahuldavaks ühes või mõlemas uuringukohas või võrdluskohas ühe või mõlema preparaadi puhul. 239 ebarahuldavast juhtumist märgiti 151 üksnes tavapäraselt valmististel; 70 üksnes **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististel ja 18 täheledatai nii tavapärastel kui ka **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististel. Bethesda süsteemi kategooriad välistasid diagnostilisest võrdlusest kõik ebarahuldavad juhtumid, ent need lisati uuesti preparaadi kohasuse võrdlemiseks.

Tabelites 13–16 näidatakse kõikide kohtade preparaate kohasuse tulemusi.

Tabel 13 Esimene jaotatud proovi uuring: preparaadi kohasuse tulemused.

Preparaadi kohasus (patsientide arv: 9,046)	BD PrepStaini valmistatud BD SurePath Pap-testi valmistas		Tavapäraselt valmistatud valmistas	
	N	%	N	%
Rahuldav	7 607	84,1	6 468	71,5
Rahuldav, kuid piiratud:	1 385	15,3	2 489	27,5
puuduv emakakaelasise 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 epiteelirakud	4	<0,1	7	0,1
tsütoloog	10	0,1	11	0,1
kliiniline haiguslugu puudub	0	0	0	0
määratlemata	60	0,7	1 018	11,3
Hindamiseks ebarahuldav:	54	0,6	89	1,0
puuduv emakakaelasise 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
tsütoloog	0	0	1	<0,1
kliiniline haiguslugu puudub	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 15; SAT = rahuldav, SBLB = rahuldav, kuid piirangu loovad (mõni määratletud tingimus) ja UNSAT = ebarahuldav.

Tabelis 14 näidatakse kummagi valmistamisviisi preparaadi kohasuse võrdluse tulemusi. **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe puhul oli oluliselt vähem ebarahuldavaid ja SBLB-juhtumeid kui tavapäraste valmististe puhul.

Tabel 14 Esimene jaotatud proovi uuring: kõikide kliiniliste uuringukohtade preparaate kohasuse tulemuste kokkuvõte

		Tavapäraselt valmistatud valmistas			
		SAT	SBLB	UNSAT	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath Pap-testi valmistas	SAT	5 868	1 693	46	7 607
	SBLB	579	772	34	1 385
	UNSAT	21	24	9	54
		6 468	2489	89	9 046

UNSAT: McNemari katse tulemus: $\chi^2 mc = 9,33, p = 0,0023$

SBLB: McNemari katse tulemus: $\chi^2 mc = 546,21, p = 0,0000$

Tabelis 15 näidatakse ebarahuldavate ja rahuldavate preparaate võrdlust nii kliinilistes uuringukohtades kui ka võrdluskohas.

BD SurePathi vedelikupõhise Pap-testi BD valmistised näitavad tavapäraste valmististega võrreldes statistiliselt olulist ebarahuldavate juhtumite vähenemist.

Tabel 15 Esimene jaotatud proovi uuring: ebarahuldavate tulemuste võrdlus kliinilistelt uuringukohtadelt ja võrdluskohalt.

		Tavapäraselt valmistatud valmistas		
		SAT	UNSAT	
BD PrepStaini valmistatud BD SurePath Pap-testi valmistas	SAT	8 807	151	8 958
	UNSAT	70	18	88
		8 877	169	9 046

McNemari katse tulemus: $\chi^2 mc = 29,69, p = 0,0000$

Tabel 16 Preparaatide kohasuse tulemused kohtade kaupa – SBLB-määrad emakakaelasise komponentide puudumise (ECC) korral.

Koht	Juhtumid	BD SurePath SBLB ECC-d puuduvad N (%)	Tavapäraselt SMLB ECC-d N (%) puuduvad
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)

Emakakaelasise rakkude avastamine (16. tabel) oli eri uuringukohtades erinev. Kokkuvõttes erines emakakaelasise raku avastamine tavapärase Pap-äge ja **BD SurePath**i meetodite vahel 1,8%, mis sarnaneb eelmiste jaotatud proovi meetodikat hõlmavate uuringutega.^{16,17}

BD PrepStaini süsteemi valmistatud **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmistised annavad sarnaseid tulemusi tavapärastele Pap-äietele jaotatud proovi võrdlustes paljudes patsiendipopulatsioonides ja laboriseadetes. Lisaks oli võrreldes tavapäraste Pap-äietega **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe puhul oluliselt vähem ebarahuldavaid ja SBLB-juhtumeid. **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmistist võib seetõttu kasutada tavapärase Pap-äge asendajana emakakaelavähi, vähieelsete lesioonide, atüüpiliste rakkude ja muude tsütoloogiliste kategooriate avastamiseks lähtuvalt Bethesda süsteemis määratletust.

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

BD Diagnostics (varasema nimetusega TriPath Imaging) viis läbi uue kliinilise uuringu mitmes kohas, et hinnata FDA tunnustusega **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe valmistamise protseduuri kaht muudatust. **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe valmistamise tunnustatud protsessi muudatused olid järgmised.

- **BD PrepMate**i automaatse abiseadme lisamine (**BD PrepMate**i meetod), mis automatiseerib **BD PrepStain**i laboriprotsessi algseid käsitsi etappe. **BD PrepMate**i meetod segab ja eemaldab proovi automaatselt **BD SurePath**i kogumisviaalist ja asetab proovi **BD** katsetorus tihedusreagenti.
- **BD SurePath**i käsitsimeetodi lisa, kus laboritehnik asetab **BD PrepStain**i rakususpensiooni ja valmistise värvimise jaoks mõeldud valmistise töötlemisseadme asemel rakususpensiooni käsitsi valmistisele ja värvib seda.

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

Uuringu põhieesmärgid olid:

- hinnata **BD PrepMate**i meetodi abil valmistatud **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe morfoloogilisi ja kvaliteediaspekte, võrreldes tunnustatud **BD PrepStain**i süsteemi meetodil valmistatud valmististega (nn **BD PrepStain**i meetod);
- hinnata **BD SurePath**i käsitsimeetodil valmistatud **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe morfoloogilisi ja kvaliteediaspekte, võrreldes tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil valmistatud valmististega.

Uuringu lisaeesmärgid olid:

- määrata, kas tunnustatud **BD PrepStain**i ja **BD PrepMate**i meetodi vahelise ühtivuse ulatus oli juhuslikult eeldatust suurem;
- määrata, kas tunnustatud **BD PrepStain**i meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi vahelise ühtivuse ulatus oli juhuslikult eeldatust suurem;
- hinnata proovi kohasust lähtuvalt **BD PrepStain**i süsteemi standarditest **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe valmistamiseks **BD PrepMate**i meetodil;
- hinnata proovi kohasust lähtuvalt süsteemi **BD PrepStain** standarditest **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmististe valmistamiseks **BD SurePath**i käsitsimeetodil;

BD PREPMATE'I AUTOMAATNE ABISEADE

BD PrepMatei instrument on süsteemi **BD PrepStain** abiseade, mis automatiseerib kaht käsitsi etappi – süsteemi **BD PrepStain** laboriprotsessi proovi segamist ja kihiti asetamist. **BD PrepMate**i meetod segab põhjalikult ja eemaldab proovi täpselt **BD SurePath**i säilitusvedeliku kogumisviaalist ja asetab proovi **BD PrepStain**i katsetorus tihedusreagenti. Instrumendi alusele on paigaldatud proovistatiiv prooviviaalide, süstimispiptide ja katsetorudega, mis sisaldavad **BD** tihedusreagenti. Statiiv koosneb kuni 12 viaalist, torust ja süstimispiptist, mis on neljakaupa kolmes reas. Viaalid, süstimispiptid ja torud on ühekordsed. Neid tuleb proovi saastumise võimaluse vältimiseks kasutada ainult üks kord.

BD SUREPATHI KÄSITSIMEETOD

BD SurePathi käsitsimeetod kasutab rakususpensiooni valmististele kihiti asetamiseks ja valmistise värvimiseks käsitsi protseduuri. Günekoloogilise proovi kogumine ja töötlemine on samasugune nii käsitsi kui ka tunnustatud **BD PrepStain**i meetodites kuni **BD PrepStain**i valmistise töötlemise seadme kasutamiseni.

BD PrepStaini meetodis asetatakse automaatselt töötlemiseks tsentrifuugitud rakugraanulid vahetult **BD PrepStain**i valmistise töötlemise seadmele, et saada värvitud **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmistisi.

BD SurePathi käsitsimeetodil lisatakse tsentrifuugitud rakugraanulile desioonitud vett, millele järgneb keeristamine proovi korduvaks suspenderimiseks ja randomiseerimiseks. Proov viiakse **BD** selituskambrisse, mis on paigaldatud **BD SurePath**i PreCoati valmistisele. Proovi valmistisele sadestamise järel värvitakse proov Papanicolaou seeriavärvimisprotseduuri abil.

VALMISTISE SELETATAVUS

Tabelis 17 näidatakse kliinilise uuringu valmististe seletatavust. Oluline on märkida, et uuringukomplekt koosnes kolmest valmistisest juhtumi kohta.

Tabel 17 Valmistise seletatavus

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

*Puuduvad proovid, patsientide topeltnumbrid jms

POPULATSIOONIDEMOGRAAFIA

Tabelis 18 esitatakse patsientide vanuse demograafia kõikidel uuringupopulatsiooni kaasatud juhtudel.

Tabel 18 Patsiendidemograafia

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

Tabelis 19 esitatakse praegune kliiniline teave ja tabelis 20 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 19 Praegune kliiniline teave

Kliiniline teave	Juhtumite arv
Tsükliiline	241
Ebakorrapärane tsükkel	69
Hüsterektoomia	16
Rase	9
Abordijärgne	0
Sünnitusjärgne	9
Menopausijärgne	58
Menopausilähedane	1
Immuundepressiivne	0
Hälbiva gүн. esitus	0
Vaginaalne eritis	137
Östrogeni asendamise ravi	19
Emakasisene seade	2
Suukaudsed rasestumisvastased vahendid / implantaat	20
Rasedust ei väldita	181
Teave pole kättesaadav	22

Tabel 20 Kliiniline haiguslugu

Haiguslugu	Juhtumite arv
Eelmine hälbiv tsütoloogia	13
Hälbiva veritsuse haiguslugu	36
Biopsia	3
Vähi haiguslugu	1
Kemoteraapia	0
Radiatsioon	0
Kolposkoopia	9
HIV/AIDS	0
HPV (Warti viirus)	0
Herpes	1
BTL-i* haiguslugu	1
PID** haiguslugu	57
Märkused puuduvad	363

* Toru kahepoolne ligeerimine

** Vaagna põletikuline haigus

UURINGUTULEMUSED

Selle uuringu eesmärk oli tõendada, et **BD PrepMate**’i meetodil ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi protseduuridega valmistatud **BD SurePath**i vedelikupõhise Pap-testi valmistised olid eelistatult võrreldavad nendega, mis valmistati tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil. Kliinilised andmed näitavad, et **BD PrepMate**’i ja **BD SurePath**i käsitsimeetodil valmistatud valmistised on morfoloogiliselt ja kvaliteediaspekti alusel võrreldavad tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil valmistatud valmististega. Kliinilised andmed näitavad ka seda, et diagnostiline resultatiivsus on samasugune nii **BD PrepMate**’i meetodi kui ka **BD SurePath**i käsitsimeetodi puhul, kui võrrelda tunnustatud **BD PrepStain**i meetodiga. Lisaks ei erine **BD PrepMate**’i meetodil ja **BD SurePath**i käsitsimeetodil valmistatud valmististe kohasus nendest, mis valmistati tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil. Need leiud toetavad **BD PrepMate**’i meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi võrreldavust tunnustatud **BD PrepStain**i meetodiga.

PROOVI MORFOLOOGIA JA KVALITEET

Tabelis 21 näidatakse põhieesmärkide tulemusi. Igal meetodil valmistatud valmististe vastuvõetavust hinnati tabelis nähaolevate morfoloogiliste ja kvaliteedikriteeriumide alusel. Iga kriteeriumi puhul arvutati vastuvõetavate valmististe suhtarv koos vastava täpse 95% usaldusvahemikuga.

Tabel 21 Määrade ja usaldusvahemike (CI) võrdlus vastuvõetavuskriteeriumide puhul

		Valmistise valmistamismeetod					
		BD PrepStain		BD PrepMate		BD SurePathi käsitsimeetod	
		Kiirus (n/N)	Täpne 95% CI	Kiirus (n/N)	Täpne 95% CI	Kiirus (n/N)	Täpne 95% CI
Vastuvõetavuskriteerium	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
	Kobarasse kogumine	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 PrepMate’i meetod ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi vastuvõetavusmäärad on peaaegu alati võrdsed või suuremad süsteemi **BD PrepStain** meetodi omadest. Lisaks nähtub, et **BD PrepMate**’i meetodi ja **BD SurePath**i käsitsimeetodi 95%-lise täpsusega usaldusvahemikud on olulise ülekattega iga kriteeriumi puhul tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil valmistatud omadest. See tähendab, et **BD PrepMate**’i meetodil ja **BD SurePath**i käsitsimeetodil

valmistatud valmististe morfoloogia ja kvaliteet on võrreldav tunnustatud **BD PrepStain**i meetodil valmistatud valmististe omadega. Seepärast on nii tunnustatud meetodi kui ka kahe katsemeetodi puhul preparaadi kvaliteet samasugune.

DIAGNOSTILINE ÜHTIVUS

See analüüs võrdleb igal meetodil valmistatud valmististe diagnoose. Kuna need andmed pärinevad jaotatud proovidest, põhinevad tabelites 22 ja 23 esitatud diagnoosimaatriksid proovipaaridel, mil iga katsevalmistise valmistamise meetodit (**BD PrepMate**’i ja **BD SurePath**i käsitsimeetod) võrreldakse tunnustatud **BD PrepStain**i meetodiga. Ideaalis oleks kahel meetodil valmistatud valmististelt saadav diagnoos sama. Seda esitatakse samaste diagnoosidega valmististe arvuga, mis ilmuvad iga tabeli põhidiagonaalil. Ühtivuse esimene mõõt on valmististe suhtarv põhidiagonaalil ja vastavad 95%-lise täpsusega usaldusvahemikud. Ühtivuse teine mõõt saadakse Kappa statistikast, mis arvestati välja iga võrdluse puhul ja mida katsetati. Test määrab, kas kahe meetodi vahelise ühtivuse ulatus oli juhuslikult eeldatust suurem. Kuna vaatlused on järjestatud, on olulisem evida vaatlusi, mis asuvad põhidiagonaalil või selle lähedal. Kaalutud Kappa statistika annab suurema kaalu vaatlustele, mis asuvad tabelites põhidiagonaalil või selle lähedal.

COMPARISON HEAKSKIIDETUD BD PREPSTAINI JA BD PREPMATE-I MEETODID

Tabelis 22 on põhidiagonaalil olev valmististe arv 367 (2 + 334 + 8 + 6 + 5 + 11 + 1) ja valmististe osakaal 0,9107 (367/403) koos 95%-lise täpsusega usalduspiirangutega 0,8785–0,9366. Kui ebarahuldavad valmistised jäetakse tabelist välja esimese rea ja esimese veeru kustutamisega, jääb alles 397 valmistist. Põhidiagonaalil asuvate valmististe suhtarv on 0,9194 (365/397), 95% usalduspiirangud on 0,8881–0,9442. Tabelis 22 näidatud tulemused näitavad, et tunnustatud süsteemi **BD PrepStain** meetodil ja süsteemi **BD PrepMate** meetodil on rohkesti diagnostilise ühtivusega valmistisi, nagu on näidatud tabeli põhidiagonaalil olevate valmististe suhtarvuga. Lisaks näitab kaalutud Kappa analüüs, et ühtivus oli liiga suur, et seda juhuseks pidada.

Tabel 22 Diagnooside risttabeldamine **BD PrepStain**i ja **BD PrepMate**’i meetodiga.

		BD PrepStaini meetodi diagnoos									
		Unsat	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Kokku
BD PrepMate'i meetodi diagnoos	Unsat	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
	Atypia	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 JA BD SUREPATHI KÄSITSIMEETODITE VÕRDLUS

Tabelis 23 on valmististe number põhidiagonaalil 353 (3 + 315 + 6 + 10 + 7 + 11 + 1). Valmististe suhtarv põhidiagonaalil on 0,8759 (353/403). Täpsed binoomsed 95%-lised usalduspiirangud selle suhtarvu puhul on 0,8397–0,9065. Kui ebarahuldavad valmistised jäetakse tabelist välja esimese rea ja esimese veeru kustutamisega, jääb alles 398 valmistist. Põhidiagonaalil asuvate valmististe suhtarv on 0,8794 (350/398), 95% usalduspiirangud on 0,8433 – 0,9097. Tabelis 23 näidatud tulemused näitavad, et tunnustatud süsteemi **BD PrepStain** meetodil ja süsteemi **BD SurePath** käsitsimeetodil on rohkesti diagnostilise ühtivusega

valmistisi, nagu on näidatud tabeli põhidiagonaalil olevate valmististe suhtarvuga. Lisaks näitab kaalutud Kappa analüüs, et ühtivus oli liiga suur, et seda juhuseks pidada. Seepärast on diagnostiline resultatiivsus nii tunnustatud meetodi kui ka kahe katsemeetodi puhul sama.

Tabel 23 Diagnooside risttabeldamine **BD PrepStaini** meetodi ja **BD SurePathi** käsitsimeetodiga

		BD PrepStaini meetodi diagnoos									
		Unsat	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Kokku
Manuaalne meetodi diagnoos	Unsat	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	1	315	1	3	1	0	0	0	0	321
	BCC-RR	0	19	6	0	0	0	0	0	0	25
	Atypia	0	12	4	10	0	0	0	0	0	26
	LSIL	0	1	1	3	7	0	0	0	0	12
	HSIL	1	1	0	1	1	11	0	0	0	15
	DYSPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Kokku	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

VALMISTISE KOHASUS

Valmistise kohasust hinnati iga valmistusmeetodi puhul. Andmeid analüüsiti McNemari kahepoolse katsega.18

Tabelis 24 näidatakse kohasuse tulemusi, kui tunnustatud **BD PrepStaini** meetodit võrreldi **BD PrepMate'i** meetodiga.

Tabel 24 Kohasuse tulemused **BD PrepMate'i** ja **BD PrepStaini** meetodi valmististega

		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 25 näidatakse kohasuse tulemusi, kui tunnustatud **BD PrepStaini** meetodit BD võrreldakse **BD SurePathi** käsitsimeetodiga.

Tabel 25 Kohasuse tulemused **BD SurePathi** käsitsimeetodi ja **BD PrepStaini** meetodi valmististega

		BD PrepStaini meetodi tulemus		
		SAT või SBLB	UNSAT	
BD SurePathi käsitsimeetodi 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** käsitsimeetod ei erine valmistise kohasuse poolest tunnustatud **BD PrepStaini** meetodist.

OTSE VIAALI UURING

Lähtuvalt algsest FDA-lt saadud tunnustusest süsteemile **BD PrepStain** tegi BD Diagnostics (varasema nimetusega TriPath Imaging) ulatusliku süsteemi **BD PrepStain** süsteemi uuringu mitmes kohas, kasutades eesmärgipäraselt otse viaali proove. Eelmised kliinilised uuringud kasutasid jaotatud proovi meetodit, kus proovi kasutati kõigepealt tavapärase Pap-äge valmistise loomiseks ja ülejäänud proov asetati **BD SurePathi** säilitusvedeliku kogumisviaali ning töödeldi **BD PrepStaini** süsteemiga **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistise loomiseks. On hästi tõendatud, et jaotatud proovi kujundamine alahindavad ülejäänud rakumaterjalist valmistatud katse tõelist resultatiivsust¹².

Selles uuringus võrreldi otse viaali proovidest valmistatud **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe resultatiivsust tavapärase Pap-äietega. **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististest saadud tulemusi võrreldi tavapärase Pap-äiete ajaloolisest hulgast saadud tulemustega. Selles uuringus hinnati konkreetselt seda,

kas **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistised parandasid suuremahuliste soomusjate epiteelisiseste lesioonide (HSIL), adenokartsinoomi *in-situ* ja vähi (HSIL+) avastamist. Mõlema valmistise populatsiooni puhul koguti kõik saadaolevad biopsiaandmed.

BD SurePathi populatsioon koosnes 58 580 valmistisest, mis koguti oodatavalt 57 kliinikust, kes olid muutnud peaaegu 100% tavapärase Pap-äiete kogumi **BD SurePathi** proovide kogumiks. Nendes kliinikutes kogutud proovid saadeti töötlemiseks kolme kliinikusse.

Tavapärane populatsioon koosnes 58 988 valmistisest, mis pärinesid samadest kliinikutest kui **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistised. Selle ajaloolise populatsiooni kogumisel alustati kõige viimastest valmististest enne seda, kui kliinikud läksid üle **BD SurePathi** vedelikupõhisele Pap-testile, misjärel mindi ajas tagasi seni, kuni tavapärase ja **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmistise populatsioonide arv igas kliinikus oli enam-vähem võrdne.

Selle uuringu tulemused näitasid tuvastusmäära 405 / 58 580 **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe puhul võrrelduna 248 / 58 988 tavapärase valmistisega, mille tulemuseks olid tuvastusmäärad vastavalt 0,691% ja 0,420% (vt tabelit 26). Nende kliinikute ja uuringu populatsioonide puhul tähendab see 64,4% ($p < 0,00001$) suurenemist HSIL+ lesioonide avastamisel **BD SurePathi** vedelikupõhise Pap-testi valmististe puhul.

Tabel 26 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	1501	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	1975	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 töö kvaliteeti hoolega jälgima

PROTSEDUUR

BD SurePathi vedelikupõhise PAP-testi valmististe ettevalmistamise täielikud protseduurid leiata **BD PrepStain**i valmististe töötlemise seadme kasutusjuhendist.

KIRJANDUS

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: Standardization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176-185
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 BD Diagnostics: Võtke ühendust BD kohaliku esindajaga või www.bd.com/ds.

