

PRZEZNACZENIE

Automatyczny system **BD Totalys SlidePrep** służy do przygotowywania płynnych cienkowarstwowych preparatów komórek w celu wytwarzania preparatów do testu **BD SurePath Liquid-based Pap Test** (test Pap na podłożu płynnym), które zastępują konwencjonalne rozmazy ginekologiczne. Preparaty **BD SurePath Liquid-based Pap Test** (dawniej preparaty AutoCyte PREP) są przeznaczone do stosowania w badaniach przesiewowych i wykrywaniu raka szyjki macicy, stanów przedrakowych, komórek atypowych oraz wszystkich pozostałych kategorii cytologicznych określonych przez system Bethesda do zgłaszania rozpoznania cytologicznych w obrębie szyjki macicy lub pochwy.

STRESZCZENIE I OBJAŚNIENIE

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

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

W laboratorium zakonserwowane próbki są mieszane na wytrząsarce*, a następnie nanoszone na odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent**. Podczas etapu wzbogacania obejmującego sedymentację w czasie wirowania przez odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent** z próbki częściowo usuwane są zanieczyszczenia oraz nadmiar komórek zapalnych. Osad komórek po odwirowaniu jest resuspendowany, mieszany i przenoszony do komory osadczącej **BD Settling Chamber** zamontowanej na szkiełku podstawowym **BD SurePath PreCoat**. Komórki ulegają sedymentacji grawitacyjnej, a następnie są barwione przy użyciu zmodyfikowanej procedury barwiącej Papanicolaou. Szkiełko podstawowe jest następnie przemywane ksylem lub jego odpowiednikiem i przykrywane szkiełkiem nakrywkowym. Komórki obecne w krążku o średnicy 13 mm są badane pod mikroskopem przez przeszkolonych cytologów i patologów mających dostęp do odpowiednich informacji dodatkowych o pacjentce.

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

OGRANICZENIA

- Próbkę ginekologiczną przeznaczoną do przygotowywania przy użyciu systemu **BD Totalys SlidePrep** należy pobierać za pomocą przyrządu do pobierania typu miotelka lub wewnątrzszyjkowej szczoteczki/plastikowej szpatułki z odłączanymi główkami zgodnie z dostarczoną przez producenta standardową procedurą pobierania próbek. Z systemem **BD Totalys SlidePrep** nie należy stosować szpatulek drewnianych. Z systemem **BD Totalys SlidePrep** nie należy stosować przyrządów będących połączeniem szczoteczki/plastikowej szpatułki bez odłączanych główek.
- Osoby zajmujące się uzyskiwaniem oraz oceną preparatów **BD SurePath Liquid-based Pap Test** muszą przejść szkolenie przeprowadzone przez upoważniony personel. Cytolodzy oraz patolodzy zostaną przeszkoleni w zakresie oceny morfologii preparatów **BD SurePath Liquid-based Pap Test**. Szkolenie będzie obejmowało egzamin z kompetencji. Klienci laboratoryjni otrzymają preparaty oraz zestawy testowe przeznaczone do celów szkoleniowych. Firma BD Life Sciences zapewni także pomoc w przygotowaniu preparatów szkoleniowych na bazie populacji pacjentek klienta.
- W celu uzyskania prawidłowych wyników systemu **BD Totalys SlidePrep**, należy stosować wyłącznie materiały dostarczane lub zalecane przez firmę BD Life Sciences do użytku z systemem **BD Totalys SlidePrep**. Zużyte materiały i produkt należy utylizować zgodnie z przepisami obowiązującymi w danej instytucji oraz kraju.
- Wszystkie materiały są przeznaczone do jednorazowego użytku i nie należy ich używać ponownie.

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

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

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

Uwaga



H226 Łatwopalna ciecz i pary.

P210 Przechowywać z dala od źródeł ciepła, gorących powierzchni, źródeł iskrzenia, otwartego ognia i innych źródeł zapłonu. Nie palić. **P241** Używać elektrycznego/wentylującego/oświetleniowego przeciwwybuchowego sprzętu. **P280** Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. **P240** Uziemić/połączyć pojemnik i sprzęt odbiorczy. **P233** Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. **P242** Używać wyłącznie nieiskrzących narzędzi. **P243** Przedsięwziąć środki ostrożności zapobiegające statycznemu rozładowaniu. **P303+P361+P353** W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): Natychmiast zdjąć całą zanieczyszczoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody/prysznicem. **P370+P378** W przypadku pożaru: Użyć gaśnicy śniegowej, proszkowej lub wodnej do gaszenia. **P403+P235** Przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu. Przechowywać w chłodnym miejscu. **P501** Zawartość/pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi/regionalnymi/krajowymi/międzynarodowymi przepisami.

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

Uwaga



H302 Działa szkodliwie po połknięciu.

P264 Dokładnie umyć po użyciu. **P270** Nie jeść, nie pić i nie palić podczas używania produktu. **P301+P312** W PRZYPADKU POŁKNIĘCIA: W przypadku złego samopoczucia skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ lub z lekarzem. **P330** Wypłukać usta. **P501** Zawartość/pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi/regionalnymi/krajowymi/międzynarodowymi przepisami.

BD EA/OG Combo Stain contains ethanol, methanol and acetic acid. Nie spożywać.

Niebezpieczeństwo



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

P210 Przechowywać z dala od źródeł ciepła, gorących powierzchni, źródeł iskrzenia, otwartego ognia i innych źródeł zapłonu. Nie palić. **P241** Używać elektrycznego/wentylującego/oświetleniowego przeciwybuchowego sprzętu. **P260** Nie wdychać pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy. **P280** Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. **P240** Uziemić/połączyć pojemnik i sprzęt odbiorczy. **P233** Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. **P242** Używać wyłącznie nieiskrzących narzędzi. **P243** Przedsięwziąć środki ostrożności zapobiegające statycznemu rozładowaniu. **P264** Dokładnie umyć po użyciu. **P270** Nie jeść, nie pić i nie palić podczas używania produktu. **P271** Stosować wyłącznie na zewnątrz lub w dobrze wentylowanym pomieszczeniu **P303+P361+P353** W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): Natychmiast zdjąć całą zanieczyszczoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody/prysznicem. **P321** Zastosować określone leczenie (patrz na etykiecie). **P304+P340** W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. **P312** W przypadku złego samopoczucia skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ lub z lekarzem. **P370+P378** W przypadku pożaru: Użyć gaśnicy śniegowej, proszkowej lub wodnej do gaszenia. **P362+P364** Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem. **P405** Przechowywać pod zamknięciem. **P403+P235** Przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu. Przechowywać w chłodnym miejscu. **P501** Zawartość/pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi/regionalnymi/krajowymi/międzynarodowymi przepisami.

Barwnik **BD Hematoxylin Stain 0,75** zawiera glikol etylenowy. Nie spożywać.

Uwaga



H302 Działa szkodliwie po połknięciu. **H315** Działa drażniąco na skórę. **H319** Działa drażniąco na oczy. **H335** Może powodować podrażnienie dróg oddechowych.

P261 Unikać wdychania pyłu/dymu/gazu/mgły/par/rozpylonej cieczy. **P280** Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy. **P264** Dokładnie umyć po użyciu. **P270** Nie jeść, nie pić i nie palić podczas używania produktu. **P271** Stosować wyłącznie na zewnątrz lub w dobrze wentylowanym pomieszczeniu **P305+P351+P338** W PRZYPADKU DOSTANIA

SIĘ DO OCZU: Ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać. **P301+P312** W PRZYPADKU POŁKNIĘCIA: W przypadku złego samopoczucia skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ lub z lekarzem. **P304+P340** W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. **P332+P313** W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza. **P337+P313** W przypadku utrzymywania się działania drażniącego na oczy: Zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza. **P330** Wypłukać usta. **P302+P352** W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ: Umyć dużą ilością wody z mydłem. **P405** Przechowywać pod zamknięciem. **P403+P233** Przechowywać w dobrze wentylowanym miejscu. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. **P501** Zawartość/pojemnik usuwać zgodnie z lokalnymi/regionalnymi/krajowymi/międzynarodowymi przepisami.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Do stosowania w diagnostyce *in vitro*.
- Wyłącznie do zastosowań profesjonalnych.
- Należy ściśle przestrzegać dobrych wzorców z zakresu praktyki laboratoryjnej oraz wszystkich procedur użytkowania systemu **BD Totalys SlidePrep**.
- W celu uzyskania optymalnej wydajności odczynniki należy przechowywać w temperaturze pokojowej (15–30 °C) i używać przed upływem ich terminu ważności.
- Unikać chlapania oraz wytwarzania aerozoli. Operatorzy powinni stosować odpowiednie środki ochrony rąk, oczu oraz odzież ochronną.
- Płyn konserwujący **BD SurePath Preservative Fluid** ma działanie bakteriobójcze i został przetestowany wobec następujących organizmów: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* oraz *Aspergillus niger* i okazał się skuteczny. Próbkę płynu konserwującego **BD SurePath** inokulowane 10⁶ CFU/mL każdego ze szczepów po 14 dniach (28 w przypadku *Mycobacterium tuberculosis*) nie wykazywały wzrostu komórek w warunkach standardowych. Jednak przez cały czas należy stosować ogólne środki ostrożności dotyczące bezpiecznej pracy z płynami biologicznymi.
- Nieprzestrzeganie procedur wyszczególnionych w podręczniku operatora systemu **BD Totalys SlidePrep** może spowodować pogorszenie wydajności.

PROCEDURA

Pełne procedury przygotowywania szkiełek podstawowych **BD SurePath Liquid-based Pap Test** zostały opisane w podręczniku obsługi systemu **BD Totalys SlidePrep**.

OPCJONALNE POBRANIE PORCJI ROZTWORU

- **BD SurePath Collection Vial** (fiolka) zapewnia wystarczającą objętość, aby można było pobrać z niej do 0,5 mL jednorodnej mieszaniny komórek i płynu w celu przeprowadzenia dodatkowych badań przed testem **BD SurePath Liquid-based Pap Test** przy zachowaniu objętości wystarczającej do wykonania testu Pap.
- Choć brak dowodów na to, że pobranie porcji z fiolki do pobierania **BD SurePath Collection Vial** wpływa na jakość próbek do badań cytologicznych, podczas tego procesu mogą wystąpić rzadkie przypadki nieprawidłowego podziału materiału diagnostycznego. Jeżeli wyniki badania nie zgadzają się z historią kliniczną pacjenta, wówczas może wystąpić konieczność pobrania przez pracowników opieki zdrowotnej nowej próbki do badań. Ponadto badanie cytologiczne umożliwia udzielenie odpowiedzi na inne pytania kliniczne niż te dotyczące chorób przenoszonych drogą płciową. Dlatego pobieranie porcji roztworu może nie być odpowiednie we wszystkich sytuacjach klinicznych. W razie potrzeby przeprowadzenia badań pod kątem chorób przenoszonych drogą płciową można uzyskać oddzielną próbkę i nie pobierać porcji roztworu z fiolki **BD SurePath Collection Vial**.

- Pobieranie porcji próbek roztworu o niskiej komórkowości może doprowadzić do nieodpowiedniego przygotowania testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test z powodu niewystarczającej ilości materiału w fiolce **BD SurePath** Collection Vial.
- Porcję należy pobrać przed wykonaniem testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Przed wykonaniem testu Pap można pobrać tylko jedną porcję preparatu z fiolki **BD SurePath** Collection Vial, niezależnie od jej objętości.

Procedura

1. W celu uzyskania jednorodnej mieszaniny fiolkę do pobierania **BD SurePath** Collection Vial należy mieszać na wytrząsarce przez 10–20 sekund, a porcję o objętości 0,5 mL należy pobrać w ciągu minuty od mieszania.
2. Do pobierania porcji roztworu należy użyć polipropylenowej końcówki pipety z izolacją dla aerozoli o objętości odpowiedniej do pobieranej porcji. *Uwaga:* nie należy stosować pipet serologicznych. Aby uniknąć zanieczyszczenia fiolki **BD SurePath** Collection Vial lub pobranej porcji roztworu, należy przestrzegać zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Pobieranie porcji roztworu powinno odbywać się w odpowiednim miejscu, poza obszarem wykonywania amplifikacji.
3. Należy wizualnie skontrolować pobraną porcję roztworu w pipecie pod kątem obecności dużych cząstek stałych lub półstałych. W przypadku obecności wyżej wymienionych cząstek należy natychmiast przenieść pobraną porcję roztworu do fiolki z próbką i wykluczyć ją z badań dodatkowych przed wykonaniem testu Pap.

PRZECHOWYWANIE

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

Maksymalny okres przechowywania płynu konserwującego **BD SurePath** Preservative Fluid z próbkami cytologicznymi w chłodni (2–10 °C) wynosi 6 miesięcy, natomiast w temperaturze pokojowej (15–30 °C) — 4 tygodnie.

WYMAGANE MATERIAŁY

Nie wszystkie spośród wymienionych materiałów są wymagane do przygotowywania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test metodą manualną (bez użycia systemu **BD Totalys** SlidePrep). Pełna lista materiałów znajduje się w podręczniku użytkownika systemu **BD Totalys** SlidePrep.

DOSTARCZANE MATERIAŁY

- **BD Totalys** SlidePrep i akcesoria
- **BD SurePath** Collection Vials (zawiera **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Przyrząd(y) z odłączanymi główkami do pobierania próbek z szyjki macicy
- **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

MATERIAŁY WYMAGANE, ALE NIEDOSTARCZANE

- **BD PrepMate** Automated Accessory
- Easy Aspirator
- Wirówka i akcesoria
- 4 mL Density Reagent Dispenser
- Contrad 70
- Wytrząsarka
- Woda dejonizowana (pH 7,5–8,5)
- Tris Buffered Saline Packet

- **BD** Alcohol Blend Rinse lub mieszanina izopropanolu i alkoholu o czystości do analiz
- **BD SurePath** Preservative Fluid
- Środek czyszczący, środek do zatapania oraz szklane szkiełka nakrywkowe

ZAWARTOŚĆ ZESTAWU

Zestaw materiałów zużywalnych **BD Totalys** SlidePrep Consumables Kit

- 2 x 240 – komory osadcze **BD** Settling Chamber
- 5 x 96 – szkiełka podstawowe **BD SurePath** PreCoat Slide
- 6 x 96 – końcówki do przenoszenia **BD Totalys** Transfer Tip

Zestaw materiałów zużywalnych **BD PrepMate** Consumables Kit

- 4 – odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD** Density Reagent, 480 mL
- 480 – probówki do wirowania **BD** Centrifuge Tube
- 2 x 240 – pipety strzykawkowe **BD** Syringing Pipette
- 5 x 96 – końcówki aspiratora **BD** Aspirator Tip

INTERPRETACJA DIAGNOSTYCZNA ORAZ WIARYGODNOŚĆ PREPARATU

Wytyczne zalecane w systemie raportowania Bethesda 2001 dotyczą preparatów płynnych oraz wskazują, w jaki sposób ustalić komórkowość właściwą dla tych preparatów.

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

- (1) Nieodpowiednia liczba komórek diagnostycznych (poniżej 5 000 złuszczonych komórek nabłonka na preparat). Poniżej opisano zalecane procedury szacowania liczby dobrze zachowanych złuszczonych komórek nabłonka w preparatach **BD SurePath** Liquid-based Pap Test:
 - W przypadku każdego modelu mikroskopu stosowanego w badaniach przesiewowych, należy sprawdzić instrukcję obsługi lub skontaktować się z producentem w celu ustalenia powierzchni pola widzenia przy użyciu preferowanego okularu oraz obiektywu 40x. Obszar pola widzenia można też obliczyć przy użyciu hemocytometru lub innej skali pomiarowej do preparatów mikroskopowych (powierzchnia pola widzenia = πr^2 , gdzie wartość r oznacza promień pola widzenia).
 - Minimalną średnią liczbę komórek dla pola widzenia obiektywu 40x należy określić poprzez podzielenie przybliżonego obszaru osadzania komórek na preparacie **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (130 mm²) przez powierzchnię pola widzenia danego mikroskopu. Uzyskaną liczbę należy następnie podzielić przez minimum 5 000 komórek. Uzyskana liczba to zalecana minimalna średnia liczba wiarygodnych komórek nabłonka w polu widzenia obiektywu 40x. Liczbę tę należy zapisać i zachować jako rutynowy wzorzec używany przez cytologów. Wytyczne Bethesda 2001 wskazują przybliżoną liczbę komórek w polu widzenia dla preparatu o średnicy 13 mm.
 - W środku preparatu należy policzyć co najmniej dziesięć pól w pionie lub w poziomie.
 - Do oceny wiarygodności cykli wytwarzania preparatów można użyć praktycznej oceny komórkowości poprzez makroskopową ocenę wizualnej gęstości wybarwionego preparatu. Podczas badań przesiewowych nie można jednak zastąpić podstawowej oceny mikroskopowej przeprowadzanej przez cytologa.

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

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

BADANIA WYDAJNOŚCI Z WYKORZYSTANIEM SYSTEMU BD TOTALYS SLIDEPREP

BD SUREPATH — BADANIE PORÓWNAWCZE METODĄ DZIELENIA PRÓBK

Firma BD Diagnostics przeprowadziła wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczne z dzieleniem i parowaniem próbek, podczas którego porównywano wyniki diagnostyczne preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test uzyskanych przy użyciu systemu **BD Totalys** SlidePrep z preparatami **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowanymi za pomocą procesora próbek **BD PrepStain** Slide Processor. Celem tego badania było wykazanie, że interpretacja morfologii na podstawie preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowanych przy użyciu systemu **BD Totalys** SlidePrep nie różni się klinicznie ani statystycznie od interpretacji na podstawie preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowanych za pomocą procesora preparatów **BD PrepStain** Slide Processor.

W ramach badania dokonano oceny 1 005 przypadków w losowym i zamaskowanym porównaniu z wykorzystaniem systemu Bethesda jako podstawowej metody pomiarowej oraz kontroli jakości preparatów (roz rozmieszczenie komórek, komórkowość, zachowanie komórek i jakość barwienia) jako metody dodatkowej.

Każdy ośrodek otrzymał kohortę pozostałych próbek dzielonych, z jedną próbką przetworzoną w systemie **BD Totalys** SlidePrep oraz drugą, w procesorze **BD PrepStain** Slide Processor. Uzyskane preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, uporządkowane losowo i zamaskowane, zostały wysłane do niezależnego laboratorium w celu dokonania oceny. Preparaty dostarczono w takiej samej ilości trzem zatwierdzonym przez komisję specjalizacji cytotechników w niezależnym laboratorium, którzy dokonali ich oceny ręcznie z wykorzystaniem systemu Bethesda oraz kontroli jakości preparatów. Ponadto ocenę wszystkich preparatów zgodnie z systemem Bethesda przeprowadziła komisja Cytology Adjudication Committee (CAC) złożona z maksymalnie trzech cytopatologów.

W kwestii oceny wyników: jeśli wyniki uzyskane przez cytopatologów nr 1 i 2 były zgodne, nie było konieczne przeprowadzenie dodatkowej oceny. Jeśli wyniki uzyskane przez cytopatologów nr 1 i 2 były różne, cytopatolog nr 3 dokonywał oceny preparatu; jeśli uzyskany przez niego wynik był zgodny z wynikiem uzyskanym przez cytopatologów nr 1 lub 2, dalsza ocena nie była konieczna. W przypadku braku zgodności wszystkich wyników, przeprowadzano ocenę preparatu w pełnym składzie (włączając wszystkich trzech cytotechników), a uzyskany wynik był rozstrzygający. Najbardziej rygorystyczną diagnozę pary preparatów przeprowadzoną przez komisję CAC wykorzystano jako „cytologiczną normę” (ostatecznie odniesienie rozstrzygające) na potrzeby analizy.

WYNIKI BADANIA PORÓWNAWCZEGO

Tabela 1 zawiera bezpośrednie porównanie zbiorczych wyników oceny uzyskanych ze wszystkich ośrodków w odniesieniu do preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowanych przy użyciu systemu **BD Totalys** SlidePrep oraz preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowanych przy użyciu procesora preparatów **BD PrepStain** Slide Processor dla poniższych kategorii leczenia: NILM, ASC-US/AGUS, LSIL, ASC-H i HSIL/rak. Rejestrowano także liczbę zaobserwowanych wyników niezadowolających (UNSAT).

Tabela 1 BD SurePath — badanie porównawcze metodą dzielenia próbki: Porównanie wyników zbiorczych komisji CAC

BD Totalys SlidePrep — klasyfikacja według kryteriów systemu Bethesda (CAC)	BD PrepStain — klasyfikacja według kryteriów systemu Bethesda (CAC)						
	NILM	ASC-US AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Unsat	Razem
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
Unsat	0	0	0	0	0	1	1
Razem	558	117	227	11	90	2	1 005

Odsetek zgodności wyników pozytywnych (Positive Percent Agreement, PPA) obliczono na podstawie klasyfikacji według kryteriów systemu Bethesda oraz ostatecznie rozstrzygniętego odniesienia. Aby wyeliminować potencjalne błędy, odsetek zgodności wyników negatywnych (Negative Percent Agreement, NPA) obliczono na podstawie nierozstrzygniętej klasyfikacji cytotechnicznej według kryteriów systemu Bethesda oraz ostatecznie rozstrzygniętego odniesienia.

Tabela 2 zawiera porównanie odsetka PPA z 95% przedziałami ufności (Confidence Intervals, CI) dla ASC-US+, LSIL+ i HSIL+. Tabela 3 zawiera porównanie odsetka NPA z 95% przedziałami ufności dla NILM, <LSIL i <HSIL. Tabela 4 zawiera porównanie wskaźników akceptacji dla kontroli jakości preparatów (roz rozmieszczenie komórek, komórkowość, zachowanie komórek i jakość barwienia). Tabela 5 przedstawia współczynnik zgodności dla kategorii Komórkowość.

Tabela 2 Porównanie odsetka PPA z 95% przedziałami ufności pomiędzy systemami **BD Totalys** SlidePrep i **BD PrepStain** według kryteriów systemu Bethesda (CAC)

Wynik końcowy	PPA		Różnica przy 95% przedziale ufności (BD Totalys SlidePrep w porównaniu do 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%)

Tabela 3 Porównanie odsetka NPA z 95% przedziałami ufności pomiędzy systemami **BD Totalys** SlidePrep i **BD PrepStain** według kryteriów systemu Bethesda

Wynik końcowy	NPA		Różnica przy 95% przedziale ufności (BD Totalys SlidePrep w porównaniu do 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%)

Tabela 4 Porównanie wskaźników akceptacji z 95% przedziałami ufności pomiędzy systemami **BD Totalys** SlidePrep i **BD PrepStain** w kategorii Kontrola jakości preparatów

Elementy kontroli jakości preparatów	Wskaźniki akceptacji — wszystkie ośrodki razem	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Rozkład komórek	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)
Zachowanie komórek	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)
Jakość barwienia	99,9% (1 004/1 005) (99,4%, 100,0%)	100,0% (1 004/1 004) (99,6%, 100,0%)

Tabela 5 Współczynnik zgodności przy 95% CI pomiędzy systemami **BD Totalys** SlidePrep i **BD PrepStain** w kategorii Komórkowość

Kontrola jakości preparatów	Współczynnik zgodności — wszystkie ośrodki razem
Komórkowość	100,0% (1 005/1 005) (99,6%, 100,0%)

POWTARZALNOŚĆ

Celem tego badania było zbadanie możliwości systemu **BD Totalys SlidePrep** do spójnego wytwarzania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test zapewniających powtarzalność wyników w porównaniu z procesorem preparatów **BD PrepStain** Slide Processor. Badanie przeprowadzono w trzech ośrodkach laboratoryjnych; w każdym z nich wykorzystywano jeden aparat każdego typu. W badaniu wykorzystano pule próbek cytologicznych o wynikach NILM, LSIL i HSIL. Cztery kopie każdej puli testowano dwa razy dziennie przez pięć dni (niekolejnych) na każdym aparacie. Kolejność przygotowania preparatów w puli panelu próbek ustalono losowo.

Uzyskane preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, uporządkowane losowo i zamaskowane, zostały wysłane do niezależnego laboratorium w celu dokonania oceny. Preparaty dostarczono trzem zatwierdzonym przez komisję cytotechnikom w niezależnym laboratorium, którzy dokonali ich oceny ręcznie z wykorzystaniem systemu Bethesda jako podstawowej metody pomiarowej oraz kontroli jakości preparatów (roz rozmieszczenie komórek, komórkowość, zachowanie komórek i jakość barwienia) jako metody dodatkowej.

WYNIKI Z ZAKRESU POWTARZALNOŚCI

W tabelach 6–8 przedstawiono współczynniki zgodności przy 95% przedziale ufności dla kategorii NILM, LSIL i HSIL dla poszczególnych ośrodków oraz wszystkich ośrodków razem. Tabela 9 zawiera porównanie współczynników zgodności przy 95% przedziale ufności pomiędzy systemami **BD Totalys SlidePrep** i **BD PrepStain** Slide Processor według kryteriów systemu Bethesda dla wszystkich ośrodków razem. Tabela 10 zawiera porównanie wskaźników akceptacji dla kontroli jakości preparatów (roz rozmieszczenie komórek, komórkowość, zachowanie komórek i jakość barwienia) w kategoriach NILM, LSIL oraz HSIL.

Tabela 6: Powtarzalność — współczynniki zgodności przy 95% przedziale ufności dla kategorii NILM dla poszczególnych ośrodków oraz wszystkich ośrodków razem

Pula NILM	System	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Ośrodek 1	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)
Ośrodek 2	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)
Ośrodek 3	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Wszystkie ośrodki razem	96,7% (116/120) (91,7%, 98,7%)	97,5% (117/120) (92,9%, 99,1%)

Tabela 7 Powtarzalność — współczynniki zgodności przy 95% przedziale ufności dla kategorii LSIL dla poszczególnych ośrodków oraz wszystkich ośrodków razem

Pula LSIL	System	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Ośrodek 1	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Ośrodek 2	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Ośrodek 3	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)
Wszystkie ośrodki razem	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)	100,0% (120/120) (96,9%, 100,0%)

Tabela 8 Powtarzalność – współczynniki zgodności przy 95% przedziale ufności dla kategorii HSIL dla poszczególnych ośrodków oraz wszystkich ośrodków razem

Pula HSIL	System	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Ośrodek 1	100,0% (40/40) (91,2%, 100,0%)	95,0% (38/40) (83,5%, 98,6%)
Ośrodek 2	92,5% (37/40) (80,1%, 97,4%)	94,9% (37/39)* (83,1%, 98,6%)
Ośrodek 3	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)	97,5% (39/40) (87,1%, 99,6%)
Wszystkie ośrodki razem	96,7% (116/120) (91,7%, 98,7%)	95,8% (114/119) (90,5%, 98,2%)

* Jeden preparat HSIL przygotowany w ośrodku 2 uznano za niezadowalający, a więc nieodpowiedni do oceny.

Tabela 9 Powtarzalność – porównanie współczynników zgodności przy 95% przedziale ufności pomiędzy systemami **BD Totalys SlidePrep** i **BD PrepStain** według kryteriów systemu Bethesda dla wszystkich ośrodków razem

Członek panelu	System		Różnica przy 95% przedziale ufności (BD Totalys SlidePrep w porównaniu do BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
Pula NILM	96,7% (116/120)	97,5% (117/120)	-0,8% (-6,0%, 4,2%)
Pula LSIL	100,0% (120/120)	100,0% (120/120)	0,0% (-3,1%, 3,1%)
Pula HSIL	96,7% (116/120)	95,8% (114/119)	0,9% (-4,6%, 6,5%)

Tabela 10 Powtarzalność – porównanie wskaźników akceptacji przy 95% przedziale ufności pomiędzy systemami **BD Totalys SlidePrep** i **BD PrepStain** w kategorii Kontrola jakości preparatów

Elementy kontroli jakości preparatów	Wskaźniki akceptacji NILM		Wskaźniki akceptacji LSIL		Wskaźniki akceptacji HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Rozkład komórek	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%)
Komórkowość	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%)
Zachowanie komórek	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%)
Jakość barwienia	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%)

DOKŁADNOŚĆ

Celem tego badania było zbadanie możliwości systemu **BD Totalys SlidePrep** do spójnego wytwarzania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test zapewniających powtarzalność wyników w porównaniu z procesorem preparatów **BD PrepStain** Slide Processor. Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku laboratoryjnym za pomocą jednego aparatu każdego typu. W badaniu wykorzystano pule próbek cytologicznych o wynikach NILM, LSIL i HSIL. Cztery kopie każdej puli testowano dwa razy dziennie przez dwanaście dni (niekolejnych) na każdym aparacie. Kolejność przygotowania preparatów w puli panelu próbek ustalono losowo. Uzyskane preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, uporządkowane losowo i zamaskowane, zostały poddane ocenie przez cytotechników zatwierdzonych przez komisję.

Preparaty zostały ocenione ręcznie z wykorzystaniem systemu Bethesda jako podstawowej metody pomiarowej oraz kontroli jakości preparatów (rozmieszczenie komórek, komórkowość, zachowanie komórek i jakość barwienia) jako metody dodatkowej.

WYNIKI Z ZAKRESU DOKŁADNOŚCI

Tabela 11 zawiera porównanie współczynników zgodności przy 95% przedziale ufności pomiędzy systemami **BD Totalys SlidePrep** i **BD PrepStain Slide Processor** według kryteriów systemu Bethesda. Tabela 12 zawiera porównanie wskaźników akceptacji dla kontroli jakości preparatów (rozmieszczenie komórek, komórkowość, zachowanie komórek i jakość barwienia) w kategoriach NILM, LSIL oraz HSIL.

Tabela 11 Dokładność — porównanie współczynników zgodności przy 95% przedziale ufności pomiędzy systemami **BD Totalys SlidePrep** i **BD PrepStain Slide Processor** według kryteriów systemu Bethesda

Członek panelu	System		Różnica przy 95% przedziale ufności (BD Totalys SlidePrep w porównaniu do BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
Pula NILM	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Pula LSIL	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Pula HSIL	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Wszystkie pule	100,0% (288/288)	100,0% (288/288)	0,0% (-1,3%, 1,3%)

Tabela 12 Dokładność — porównanie wskaźników akceptacji przy 95% przedziale ufności pomiędzy systemami **BD Totalys SlidePrep** i **BD PrepStain** w kategorii Kontrola jakości preparatów

Elementy kontroli jakości preparatów	Wskaźniki akceptacji NILM		Wskaźniki akceptacji LSIL		Wskaźniki akceptacji HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Rozkład komórek	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)
	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)
Komórkowość	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)
	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)
Zachowanie komórek	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)
	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)
Jakość barwienia	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)
	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)	(96,2%, 100,0%)

PRZENIESIENIE SALDA

Przeprowadzono badanie w celu ustalenia ryzyka przeniesienia komórek w systemie **BD Totalys SlidePrep** w porównaniu z procesorem preparatów **BD PrepStain Slide Processor**. Próbkę ujemne/zerowe zawierały wyłącznie płyn konserwujący **BD SurePath Preservative Fluid**. Próbkę dodatnie zawierały pulę próbek zawierających komórki szyjki kategorii NILM, do których dodano komórki SiHa. W każdym aparacie przeprowadzono osiem pełnych cykli. Najpierw przeprowadzono dwa cykle wyłącznie z próbkami ujemnymi (48 próbek w każdym) jako kontrolę podstawową. Następnie przeprowadzono naprzemiennie pięć cykli z próbkami ujemnymi i dodatnimi (24 dodatnie i 24 ujemne), wykorzystując schemat szachownicy oraz ostatni cykl obejmujący 48 próbek ujemnych. Wszystkie ujemne preparaty (168/typ aparatu) zostały ocenione przez zatwierdzonego przez komisję cytotechnika pod kątem obecności komórek SiHa (czyli wystąpienia przeniesienia).

Nie stwierdzono komórek SiHa w żadnym ujemnym/zerowym preparacie pochodzącym z aparatu **BD Totalys SlidePrep** ani procesora preparatów **BD PrepStain Slide Processor**.

SUBSTANCJE INTERFERUJĄCE

Przeprowadzono badania analityczne w celu określenia, czy egzogenne i endogenne substancje interferujące wpływają na wydajność testu **BD SurePath Liquid-based Pap Test** wykonywanego przy użyciu systemu **BD Totalys SlidePrep**. Do egzogennych substancji należą typowe leki dostępne bez recepty i na receptę, natomiast do potencjalnych endogennych substancji interferujących należą ludzka krew pełna i śluz. Przed przetwarzaniem do każdej fiołki z próbką dodano koktajle z substancjami interferującymi. Dla każdej testowanej substancji interferującej przetworzono w sumie osiem preparatów **BD SurePath Liquid-based Pap Test** z dwóch pul (4 NILM, 4 HSIL). Preparaty zostały ocenione ręcznie z wykorzystaniem systemu Bethesda oraz kontroli jakości preparatów (komórkowość, rozmieszczenie komórek, zachowanie komórek i jakość barwienia) przez zatwierdzonego przez komisję cytotechnika. Przy badanych stężeniach nie odnotowano żadnej interferencji z preparatami **BD SurePath Liquid-based Pap Test**. W Tabeli 13 przedstawiono stężenia badanych substancji, które nie weszły w interakcję z preparatami **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.

Tabela 13 Stężenia badanych potencjalnie interferujących substancji, które nie wykazały interferencji z preparatami **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.

Kategoria produktu	Marka lub rodzaj produktu	Badane stężenia niewykazujące interferencji z preparatami BD SurePath
Środki antykoncepcyjne	Antykoncepcyjna gąbka dopochwowa	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	Antykoncepcyjny krem dopochwowy	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	Żel antykoncepcyjny Conceptrol	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
Preparaty przeciwwrząciz/ przeciw zapaleniu pochwy	Clotrimazole 3	0,50% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	Gyne-Lotrimin 3	0,50% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	Monistat 3	0,50% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	Tioconazole 1	0,50% na obj. rzeczywistego środka interferującego
Preparaty dostępne bez recepty/ lubrykanty	Vagisil Anti Itch Creme	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	E-Z Lubricating Jelly	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	Surgilube – lubrykant chirurgiczny	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
Leki na receptę	Przeciwwirusowe (Zovirax-Acyclovir)	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	Pierwotniakobójcze (Metronidazol)	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
	2% fosforan klindamycyny	0,66% na obj. rzeczywistego środka interferującego
Krew ludzka (pełna)	nd.	2,0% na obj. rzeczywistego środka interferującego
Śluz ludzki	nd.	2,0% na obj. rzeczywistego środka interferującego

CHARAKTERYSTYKA WYDAJNOŚCIOWA: RAPORT Z BADAŃ KLINICZNYCH

Historyczne badania kliniczne przeprowadzone za pomocą systemu BD PrepStain System

Aparat **BD Totalys SlidePrep** stanowi modyfikację procesora **BD PrepStain Slide Processor**, części systemu **BD PrepStain System**. Oryginalne badania kliniczne przeprowadzono przy użyciu procesora preparatów **BD PrepStain Slide Processor**, a uzyskane dane kliniczne mają zastosowanie do systemu **BD Totalys SlidePrep**. Podsumowanie tych badań klinicznych przedstawiono poniżej.

Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki

Przeprowadzono wielośrodkowe, prospektywne, maskowane badanie kliniczne z dzieleniem i parowaniem próbek, w którym porównywano wyniki diagnostyczne dla preparatów **BD SurePath Liquid-based Pap Test** uzyskanych przy użyciu systemu **BD PrepStain System** z rozmazami Pap przygotowywanymi konwencjonalnie. Celem badania była ocena skuteczności systemu **BD SurePath** w wykrywaniu

raka szyjki macicy, stanów przedrakowych i atypowych komórek u różnych populacji pacjentek i w różnych warunkach laboratoryjnych w porównaniu z konwencjonalnymi rozmazami. Ponadto w przypadku obu rodzajów preparatów oceniano wiarygodność.

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

Po przetransportowaniu do laboratorium każda zakonserwowana zawieszina komórek została poddana obróbce zgodnie z protokołem systemu **BD PrepStain** System. Uzyskany preparat **BD SurePath** Liquid-based Pap Test oraz odpowiadający mu konwencjonalny rozmaz zostały poddane manualnemu badaniu przesiewowemu i niezależnie zdiagnozowane przy użyciu kategorii diagnostycznych spójnych z systemem Bethesda. W każdym ośrodku wszystkie nieprawidłowe preparaty ocenił patolog.

Zgodnie z metodą opisaną przez Shatzkina,¹¹ w wyznaczonym ośrodku referencyjnym niezależny patolog referencyjny przejrzał z wykorzystaniem metody zamaskowania wszystkie przypadki nieprawidłowe, rozbieżne oraz poprawy i 5% prawidłowych przypadków ze wszystkich ośrodków, aby w każdym przypadku postawić właściwe rozpoznanie.

Charakterystyka pacjentek

Wiek kobiet uczestniczących w badaniu zawierał się w przedziale od 16 do 87 lat. 772 kobiety były w wieku pomenopauzalnym. Spośród 8 807 pacjentek biorących udział w badaniu 1 059 miało w wywiadzie wcześniej nieprawidłowy wynik rozmazu. Populacja pacjentek biorących udział w badaniu obejmowała następujące grupy etniczne: biała (44%), czarna (30%), azjatycka (12%), latynoska (10%), indiańska (3%) i inne (1%).

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

W ośmiu ośrodkach badania zaakceptowano i zbadano 9 046 pacjentek spośród 10 335 ogółu przypadków. Spośród 9 046 pacjentek 8 807 spełniało kryteria wiarygodności preparatu w systemie Bethesda i było dostępnych do pełnej diagnostyki obu rodzajów preparatów.

Wyniki badania

Celem badania klinicznego było porównanie skuteczności preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test wykonanych przez system **BD PrepStain** System z przygotowanymi konwencjonalnie rozmazami. Preparaty obu rodzajów klasyfikowano według kryteriów systemu Bethesda. Protokół badania był ukierunkowany na korzyść konwencjonalnego rozmazu Pap, ponieważ był on zawsze przygotowywany jako pierwszy, wskutek czego preparat **BD SurePath** Liquid-based Pap Test mógł być przygotowywany tylko z resztkowego materiału pozostającego na przyrządzie typu miotłka (części próbki, która normalnie byłaby odrzucana).¹² Docelowo test **BD SurePath** Liquid-based Pap Test będzie pobierany bezpośrednio do fiolki i wszystkie dostępne komórki będą wykorzystywane w systemie **BD PrepStain** System.

W celu porównania czułości aparatu **BD SurePath** i konwencjonalnego rozmazu Pap przy manualnym odczytywaniu szkiełek poziom nieprawidłowości był określany przez referencyjnego patologa i porównywany z diagnozą postawioną przez ośrodek badania. Rozpoznanie odniesienia opierało się na wykonywanej przez niezależnego patologa referencyjnego najbardziej nieprawidłowej diagnozie któregośkolwiek z preparatów. Wynik ten był stosowany jako „prawdziwe” rozpoznanie lub wartość referencyjna do porównania wyników ośrodka stosującego system przygotowywania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test w systemie **BD PrepStain** System z konwencjonalnymi rozmazami. Hipotezę zerową mówiącą,

że czułość obu metod przygotowywania preparatów jest równa, testowano przy użyciu testu chi-kwadrat McNemara dla danych sparowanych.¹³ W tym teście statystycznym porównywano rozbieżne wyniki obu metod preparatyki.

Tabela 14 przedstawia bezpośrednie porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach stosujących preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test z metodą konwencjonalną w takich kategoriach diagnostycznych, jak: w granicach normy (Within Normal Limits — WNL), obecność atypowych komórek nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu/atypowych komórek gruczołowych o nieokreślonym znaczeniu (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance — ASCUS/AGUS), zmiany małego stopnia w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion — LSIL), zmiany dużego stopnia w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion — HSIL) oraz rak (Cancer — CA).

Tabela 14 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: 8 807 dopasowanych próbek — porównanie wyników ośrodków — bez patologa referencyjnego

Wyniki według ośrodka								
Nr ośrodka	Rodzaj preparatu	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Razem
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	CN	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	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
Razem	SP	7 759	509	36	342	135	26	8 807
	CN	7 768	531	39	271	177	21	8 807

SP = preparat **BD SurePath**

CN = preparat konwencjonalny

Tabela 15 przedstawia bezpośrednie porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach w przypadku metody preparatyki **BD SurePath** z przygotowywaniem konwencjonalnych rozmazów dla wszystkich kategorii leczenia.

Tabela 15 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: 8 807 dopasowanych próbek — porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach — bez patologa referencyjnego

Przygotowane konwencjonalnie rozmazy Pap								
Preparaty BD SurePath przygotowane metodą BD PrepStain		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Razem
	WNL	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
Razem		7 768	531	39	271	177	21	8 807

Tabele 14 i 15 nie odzwierciedlają wyników uzyskanych przez patologa referencyjnego.

Tabela 16 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: porównanie wyników wszystkich ośrodków dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako ASCUS/AGUS — analiza błędu niezgodności

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

Sukces = ASCUS/AGUS

Błąd = WNL oraz wynik odczynowy/naprawczy

Wynik testu McNemara: $X^2 mc = 1,62$, $p = 0,2026$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 205

Błędy preparatów BD SurePath: 180

Tabela 16 przedstawia wyniki dla przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako ASCUS lub AGUS. Niniejsza ocena umożliwi analizę błędów niezgodności w celu oceny czułości metod w przypadku badania z dzieleniem próbki. Błędy obejmują WNL oraz wynik odczynowy/naprawczy. Ponieważ wartość p określona testem McNemara przekroczyła 0,05, wyniki **BD SurePath** oraz konwencjonalnych rozmazów były równoważne.

Tabela 17 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: porównanie wyników wszystkich ośrodków dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako LSIL — analiza błędu niezgodności

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

Sukces = LSIL

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

Wynik testu McNemara: $X^2 mc = 0,69$, $p = 0,4054$

Błędy preparatów konwencjonalnych: 63

Błędy preparatów BD SurePath: 54

Tabela 17 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako LSIL. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy oraz ASCUS/AGUS. Podobnie jak w przypadku ASCUS/AGUS, czułość obu metod w badaniu z dzieleniem próbki była statystycznie równoważna przy wartości p przekraczającej 0,05.

Tabela 18 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: porównanie wyników wszystkich ośrodków uzyskanych w przypadkach oznaczonych metodą referencyjną jako HSIL+. Analiza błędu niezgodności (LSIL nie jest błędem)

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

Sukces = HSIL+

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

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

Błędy preparatów konwencjonalnych: 28

Błędy preparatów BD SurePath: 36

Tabela 18 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. W tym porównaniu LSIL nie był uważany za błąd, ale raczej za rozbieżność^{10,14,15} Błąd obejmował WNL, wynik odczynowy/naprawczy oraz ASCUS/AGUS. Analiza czułości błędów niezgodności wykazała statystyczną równoważność obu metod w badaniu z dzieleniem próbki.

Tabela 19 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: analiza niezgodności dla przypadków raka (HSIL nie jest błędem; LSIL jest uważany za błąd)

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

Sukces = Rak

Błąd = WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS i LSIL

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

Błędy preparatów konwencjonalnych: 2

Błędy preparatów BD SurePath: 5

Tabela 19 przedstawia wyniki (wszystkich ośrodków) uzyskane w przypadkach ocenionych metodą referencyjną jako rak. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Analiza czułości błędów niezgodności wykazała statystyczną równoważność obu metod. W badaniu ponownym uwzględniono 27 przypadków raka. Dane te znajdują się w tabeli 22.

Tabela 20 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako HSIL+. Analiza błędu niezgodności (w tej analizie LSIL uważano za błąd).

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

Sukces = HSIL+

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

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

Błędy preparatów konwencjonalnych: 33

Błędy preparatów BD SurePath: 67

Tabela 20 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Mimo braku spójności z protokołem pierwotnego badania¹⁰, przeprowadzono statystyczne porównanie metod, w którym LSIL uznano za błąd diagnostyczny wobec przypadków określonych przez jednego niezależnego patologa referencyjnego jako HSIL+. W tym statystycznym porównaniu czułości diagnostycznej, gdzie LSIL uważano za błąd, a nie nieznaczną rozbieżność, w przypadku wykrywania nieprawidłowości HSIL+ w metodzie dzielenia próbki preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowane przez system **BD PrepStain** nie byłyby równoważne konwencjonalnym rozmazom.

ZAMASKOWANA PONOWNĄ OCENĄ PRZYPADKÓW HSIL+

Przeprowadzono nową ocenę mającą na celu sprawdzenie, czy na wyniki wpływa jakość preparatyki oraz subiektywność interpretacji. W celu oceny 262 przypadków zdiagnozowanych podczas pierwotnego badania jako HSIL+ (tabela 20) po wdrożeniu nowego programu szkolenia cytologów przeprowadzono dodatkowe badanie kładące nacisk na spójną interpretację grup diagnostycznych systemu

Bethesda. Przypadki HSIL+ ponownie zamaskowano w ramach ponownej oceny 2 438 próbek przygotowanych przy użyciu tej samej metody dzielenia próbki. Następnie wyniki badań ośrodka dla dwóch preparatów porównano z nową wartością referencyjną, która wymagała uznania przez co najmniej dwóch z trzech patologów referencyjnych za najbardziej nieprawidłową diagnozę cytologiczną. Podczas procesu ponownej oceny referencyjnej oba preparaty dla przypadków niezgodności (preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowane w systemie **BD PrepStain** oraz konwencjonalnie) były ponownie badane przez drugiego cytotechnika, a nowe nieprawidłowości dodawano do zidentyfikowanych podczas badania pierwotnego. Następnie przypadki niezgodności były oceniane przez trzech cytopatologów referencyjnych przy użyciu protokołu zaślepienia. Taka surowsza metoda referencyjna zmniejszyła liczbę referencyjnych przypadków HSIL+ z 262 w badaniu pierwotnym do 209 w badaniu powtórzonym. 53 przypadki rozbieżności można wyjaśnić następująco: 48 przypadków zdiagnozowano przy użyciu surowszej metody referencyjnej jako LSIL lub mniej poważne, wiarygodność 3 po ponownej ocenie uznano jako niezadowalającą, a pozostałe 2 przypadki nie były dostępne do oceny w drugim badaniu zamaskowanym.

Tabela 21 Badanie powtórzone: analiza błędów rozbieżności 209 pierwotnych przypadków HSIL+ ocenionych ponownie przy użyciu surowszych kryteriów referencyjnych obejmujących analizę przez trzech niezależnych patologów referencyjnych

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

Sukces = HSIL+

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

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

Błędy preparatów konwencjonalnych: 26

Błędy preparatów BD SurePath: 24

Tabela 21 przedstawia wyniki przypadków zidentyfikowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. W porównaniu tym LSIL był uważany za błąd diagnostyczny wobec przypadków uznanych przez niezależnego patologa referencyjnego za HSIL+. Porównanie czułości diagnostycznej wykazało statystyczną równowagę obu metod.

Tabela 22 Badanie powtórzone: analiza niezgodności dla przypadków raka (HSIL nie jest błędem; LSIL jest uważany za błąd)

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

Sukces = Rak

Błąd = WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS i LSIL

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

Błędy preparatów konwencjonalnych: 3

Błędy preparatów BD SurePath: 3

Tabela 22 przedstawia wyniki przypadków ocenionych metodą referencyjną jako rak (wszystkie ośrodki). Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Jeden błąd wynikał z interpretacji LSIL. Wszystkie pozostałe błędy obejmowały interpretację preparatów jako ASCUS/AGUS lub WNL. Analiza czułości błędów niezgodności wykazała statystyczną równowagę obu metod.

Zamaskowane badanie powtórzone obejmowało 2 097 nowych przypadków użytych do ponownego zamaskowania pierwotnych próbek HSIL+. Analiza oraz porównanie preparatów nowych przypadków zostały przedstawione w tabeli 23.

Tabela 23 Badanie powtórzone: porównanie 2 097 wyników przeprowadzone bezpośrednio w ośrodku — bez patologa referencyjnego

Przygotowane konwencjonalnie rozmazy Pap								
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Razem
Preparaty przygotowane metodą BD PrepStain	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
Preparaty BD SurePath do testu Pap	HSIL	26	18	1	18	19	3	85
	CA	1	2	0	0	1	2	6
Razem		1 710	203	3	104	70	7	2 097

Spośród 2 097 nowych wymienionych powyżej przypadków 77 zostało zdiagnozowanych przez patologa referencyjnego jako HSIL+. Tabela 24 przedstawia analizę czułości tych 77 przypadków HSIL+.

Tabela 24 Badanie powtórzone: porównanie wyników uzyskanych we wszystkich ośrodkach dla przypadków oznaczonych metodą referencyjną jako HSIL+. Analiza błędów niezgodności (w tej analizie LSIL uważano za błąd).

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

Sukces = HSIL+

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

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

Błędy preparatów konwencjonalnych: 21

Błędy preparatów BD SurePath: 21

Analiza błędów niezgodności w Tabeli 24 wykazała statystycznie równą liczbę pominieć HSIL+ w obu metodach przygotowawczych. Błędy obejmują WNL, wynik odczynowy/naprawczy, ASCUS/AGUS oraz LSIL. Test statystyczny wykazał równowagę obu metod w badaniu dzielenia próbki, nawet gdy LSIL uznawano za błąd wobec referencyjnej wartości HSIL+.

Tabela 25 zawiera diagnozy opisowe wyników łagodnych dla wszystkich ośrodków.

Tabela 25 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: podsumowanie łagodnych zmian komórkowych

Diagnoza opisowa (liczba pacjentek: 8 807)	Preparaty przygotowane metodą BD PrepStain Preparaty BD SurePath do testu Pap		Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną	
	N	%	N	%
Łagodne zmiany komórkowe				
* Zakażenie:				
Szczepki <i>Candida</i>	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Opryszczka	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
Szczepki <i>Actinomyces</i>	6	0,1	2	<0,1
Bakterie (pozostałe)	52	0,6	191	2,2
** Zmiany odczynowe/naprawcze	424	4,8	319	3,6

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

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

Ogółem 8 807 przypadków nie zostało ocenionych jako „niezadowolające” zarówno przez ośrodki badania, jak i ośrodek referencyjny. Dodatkowe 239 próbek zostało w przypadku jednego lub obu preparatów ocenionych jako „niezadowolające” przez ośrodki badania lub ośrodek referencyjny bądź przez oba. Spośród 239 przypadków niezadowolających 151 zaobserwowano wyłącznie na preparatach konwencjonalnych, 70 wyłącznie na preparatach **BD SurePath** Liquid-based Pap Test oraz 18 w przypadku obu rodzajów preparatów: **BD SurePath** Liquid-based Pap i konwencjonalnych. Wszystkie przypadki niezadowolające zostały wyłączone z diagnostycznego porównania w kategoriach systemu Bethesda, ale zostały użyte do porównania wiarygodności preparatów. Tabele 26 do 29 przedstawiają wyniki wiarygodności preparatów we wszystkich ośrodkach.

Tabela 26 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: wyniki wiarygodności preparatu

Wiarygodność preparatu (liczba pacjentek: 9 046)	Preparaty BD SurePath do testu Pap przygotowane metodą BD PrepStain		Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną	
	N	%	N	%
Zadowolające	7 607	84,1	6 468	71,5
Zadowolające, ale ograniczone przez:	1 385	15,3	2 489	27,5
Brak elementu wewnątrzszajkowego	1 283	14,2	1 118	12,4
Artefakt wywołany suszeniem	0	0	17	0,2
Gęsty rozmaz	1	< 0,1	0	0
Przesłonięcie krwią	53	0,6	121	1,3
Przesłonięcie zapaleniem	102	1,1	310	3,4
Mają złuszczone komórki nabłonka	4	< 0,1	7	0,1
Cytoliza	10	0,1	11	0,1
Brak wywiadu klinicznego	0	0	0	0
Nie określono	60	0,7	1 018	11,3
Niezadowolające do oceny:	54	0,6	89	1,0
Brak elementu wewnątrzszajkowego	42	0,5	42	0,5
Artefakt wywołany suszeniem	0	0	0	0
Gęsty rozmaz	0	0	2	< 0,1
Przesłonięcie krwią	7	0,1	6	0,1
Przesłonięcie zapaleniem	6	0,1	6	0,1
Mają złuszczone komórki nabłonka	6	0,1	0	0
Cytoliza	0	0	1	< 0,1
Brak wywiadu klinicznego	0	0	0	0
Nie określono	37	0,4	32	0,5

Uwaga: Niektóre pacjentki obejmowały więcej niż jedną podkategoria.

Dodatkowe przypadki niezadowolające zostały stwierdzone przez patologa referencyjnego, a całkowita liczba wyników niezadowolających została przedstawiona w tabeli 28: SAT = zadowolające, SBLB = zadowolające, ale ograniczone przez (pewne określone warunki) oraz UNSAT = niezadowolające.

Tabela 27 przedstawia wyniki porównania wiarygodności preparatów przygotowanych obiema metodami. W przypadku preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test było znacząco mniej przypadków niezadowolających oraz SBLB w porównaniu z metodą konwencjonalną.

Tabela 27 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: podsumowanie wyników wiarygodności preparatów we wszystkich uczestniczących ośrodkach

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		SAT	SBLB	UNSAT	
Preparaty przygotowane metodą BD PrepStain Preparaty BD SurePath do testu Pap	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: Wynik testu McNemara $X^2_{mc} = 9,33$, $p = 0,0023$

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

Tabela 28 przedstawia porównanie wyników zadowolających i niezadowolających uzyskanych w ośrodkach uczestniczących w badaniu oraz ośrodku referencyjnym. W przypadku preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test było znacząco mniej przypadków niezadowolających w porównaniu z metodą konwencjonalną.

Tabela 28 Pierwsze badanie metodą dzielenia próbki: porównanie wyników niezadowolających uzyskanych w ośrodkach uczestniczących w badaniu oraz ośrodku referencyjnym

Preparaty przygotowane metodą konwencjonalną		SAT	UNSAT	
Preparaty przygotowane metodą BD PrepStain Preparaty BD SurePath do testu Pap	SAT	8 807	151	8 958
	UNSAT	70	18	88
		8 877	169	9 046

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

Tabela 29 Wyniki wiarygodności preparatu w zależności od ośrodka — współczynnik SBLB przy braku elementu wewnątrzszajkowego (Endocervical Component — ECC)

Ośrodek	Liczba przypadków	Preparaty BD SurePath SBLB bez ECC N (%)	Konwencjonalne SBLB bez ECC N (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	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)
Wszystkie ośrodki	9 046	1 283 (14,2)	1 118 (12,4)

Wykrywanie komórek wewnątrzszajkowych (tabela 29) było zróżnicowane w różnych ośrodkach badania. Ogółem pomiędzy rozmazami tradycyjnymi a metodami **BD SurePath** występowała 1,8% różnica wykrywania komórek wewnątrzszajkowych, co jest wynikiem zbliżonym do poprzednich badań obejmujących metodologię dzielenia próbki.^{16,17}

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

OCENA PREPARATÓW BD SUREPATH LIQUID-BASED PAP TEST PRZYGOTOWYWANYCH PRZY UŻYCIU TESTU BD PREPMATE ORAZ METOD MANUALNYCH BD SUREPATH

Zostało przeprowadzone prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę dwóch modyfikacji zatwierdzonej przez FDA procedury przygotowywania preparatów **BD SurePath**. Modyfikacje zatwierdzonego procesu przygotowywania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test były następujące:

- Dodanie wyposażenia dodatkowego **BD PrepMate** (metoda **BD PrepMate**), które automatyzuje początkowe ręczne etapy obróbki laboratoryjnej **BD PrepStain**. Wyposażenie **BD PrepMate** automatycznie miesza i przenosi próbkę z fiolek konserwujących **BD SurePath** Preservative Vial i nanosi do próbki zawierającej odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent**.
- Dodanie metody manualnej **BD SurePath** Manual Method, w której zawieszanie komórek i barwienie wykonuje laborant, a nie procesor preparatów **BD PrepStain** Slide Processor.

Badanie, w którym wzięło udział 400 osób, było zamaskowanym porównaniem metod alternatywnych z aktualnie zatwierdzonej procedurą przygotowywania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Porównanie opierało się na kryteriach morfologicznych oraz jakościowych preparatów przygotowanych przy użyciu każdej z metod. Głównymi celami badania były:

- Ocena morfologicznych oraz jakościowych aspektów preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowanych metodą **BD PrepMate** w porównaniu z preparatami uzyskanymi przy użyciu zatwierdzonej metody wykorzystującej system **BD PrepStain** System (określonej jako metoda **BD PrepStain**).
- Ocena morfologicznych oraz jakościowych aspektów preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowanych metodą manualną **BD SurePath** Manual Method w porównaniu z preparatami uzyskanymi przy użyciu zatwierdzonej metody **BD PrepStain**.

Celami dodatkowymi badania były:

- Określenie, czy zgodność zatwierdzonej metody **BD PrepStain** oraz metody **BD PrepMate** jest na tyle duża, aby nie była jedynie wynikiem przypadku.
- Określenie, czy zgodność zatwierdzonej metody **BD PrepStain** oraz metody manualnej **BD SurePath** jest na tyle duża, aby nie była jedynie wynikiem przypadku.
- Ocena wiarygodności próbek według standardów systemu **BD PrepStain** System dotyczących przygotowywania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap metodą **BD PrepMate**.
- Ocena wiarygodności próbek według standardów systemu **BD PrepStain** System dotyczących przygotowywania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test metodą manualną **BD SurePath**.

WYPOSAŻENIE DODATKOWE BD PREPMATE

BD PrepMate to wyposażenie dodatkowe systemu **BD PrepStain** System, które automatyzuje dwa manualne etapy (mieszanie oraz nanoszenie) obróbki laboratoryjnej **BD PrepStain**. Wyposażenie **BD PrepMate** dokładnie miesza, precyzyjnie przenosi próbkę z fiolek konserwujących **BD SurePath** Preservative Vial i nanosi do próbki zawierającej odczynnik do wirowania w gradiencie stężenia **BD Density Reagent**. Statyw próbek z umieszczonymi na nim fiolkami próbek, pipetami strzykawkowymi oraz probówkami (zawierającymi płyn do wirowania w gradiencie stężenia) jest umieszczany na podajniku aparatu. Statyw zawiera do dwunastu fiolek, probówek oraz pipet strzykawkowych ułożonych po cztery w trzech rzędach. Fiolki, pipety strzykawkowe oraz probówki są jednorazowego użytku. Należy ich używać tylko raz w celu wyeliminowania ryzyka skażenia próbki.

METODA MANUALNA BD SUREPATH

Metoda manualna **BD SurePath** Manual Method wykorzystuje manualną procedurę nanoszenia zawiesiny komórek na szkiełko podstawowe oraz barwienia preparatu. Pobieranie oraz obróbka próbek ginekologicznych są identyczne zarówno w metodzie manualnej, jak i zatwierdzonej metodzie **BD PrepStain** do momentu wykorzystania aparatu **BD PrepStain**.

W metodzie **BD PrepStain** odwirowany osad komórek jest umieszczany bezpośrednio w aparacie **BD PrepStain** do zautomatyzowanej obróbki, dzięki czemu uzyskuje się wybarwione preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

W metodzie manualnej **BD SurePath** Manual Method do odwirowanego osadu komórek dodawana jest woda dejonizowana. Osad jest następnie wytrząsany w celu resuspendowania oraz randomizowania próbki. W kolejnym kroku próbka jest przenoszona do komory osadczą zamontowanej na szkiełku podstawowym **BD SurePath** PreCoat. Po osadzeniu próbki na szkiełku podstawowym następuje barwienie metodą Papanicolaou.

DANE PREPARATÓW

Tabela 30 przedstawia dane preparatów użytych w badaniu klinicznym. Należy zwrócić uwagę, że badanie obejmowało zestaw trzech preparatów dla każdego przypadku.

Tabela 30 Dane preparatów

	Liczba przypadków	Szkiełka podstawowe
Całkowita liczba badanych	471	1 413
Całkowita liczba wykluczonych z analizy	-68	-204
Niepełna dokumentacja	-39	-117
Nieprawidłowo przygotowane preparaty	-24	-72
Inne przyczyny wykluczenia *	-5	-15
Całkowita liczba objętych analizą	403	1 209

* Zagubione próbki, zdublowane numery pacjentek itp.

DANE DEMOGRAFICZNE PACJENTEK

Tabela 31 przedstawia wykaz demografii wiekowej wszystkich przypadków włączonych do populacji badania.

Tabela 31 Demografia pacjentów

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

Tabela 32 przedstawia aktualne informacje kliniczne, natomiast tabela 33 wywiad kliniczny wszystkich badanych kobiet. Należy zwrócić uwagę, że dopuszczalny jest więcej niż jeden punkt i całkowita liczba osób może nie zgadzać się z liczbą kobiet w populacji badania.

Tabela 32 Aktualne informacje kliniczne

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

Tabela 33 Wywiad kliniczny

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

* Obustronne podwiązanie jajowodów

** Zapalenie narządów miednicy mniejszej

WYNIKI BADANIA

Celem niniejszego badania było ustalenie, czy preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test przygotowywane metodą **BD PrepMate** oraz metodą manualną **BD SurePath** można ocenić pozytywnie w porównaniu z tymi, które zostały przygotowane metodą **BD PrepStain**. Dane kliniczne wskazują, że preparaty przygotowane metodami manualnymi **BD PrepMate** oraz **BD SurePath** mają morfologię i jakość porównywalne do preparatów uzyskanych przy użyciu zatwierdzonej metody **BD PrepStain**.

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

MORFOLOGIA ORAZ JAKOŚĆ PRÓBEK

Tabela 34 przedstawia wyniki celów podstawowych. Akceptowalność preparatów uzyskanych przy użyciu każdej z metod oceniano zgodnie z kryteriami morfologii oraz jakości, które przedstawiono w tabeli. Dla każdego kryterium proporcję akceptowalnych preparatów obliczono przy odpowiednim 95% przedziale ufności.

Tabela 34 Porównanie współczynników oraz przedziałów ufności (CI) dla kryteriów akceptowalności

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

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

ZGODNOŚĆ DIAGNOSTYCZNA

Analiza obejmuje diagnozy uzyskane dzięki preparatom przygotowanym każdą z metod. Ponieważ dane pochodzą z próbek dzielonych, macierze diagnostyczne przedstawione w tabelach 35 i 36 opierają się na próbkach parowanych (przygotowywanych metodą **BD PrepMate** oraz metodą manualną **BD SurePath**) porównywanych z zatwierdzoną metodą **BD PrepStain**. W warunkach idealnych diagnoza uzyskana z preparatów przygotowanych obiema metodami będzie taka sama. Stan ten został przedstawiony jako liczba preparatów o identycznych diagnozach zaprezentowanych po przekątnej każdej tabeli.

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

PORÓWNANIE ZATWIERDZONYCH METOD BD PREPSTAIN ORAZ BD PREPMATE

W Tabeli 35 liczba preparatów na głównej przekątnej to 367 (2+334+8+6+5+11+1), a odsetek preparatów na głównej przekątnej wynosi 0,9107 (367/403) przy 95% przedziale ufności 0,8785 do 0,9366.

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

Wyniki przedstawione w tabeli 35 wskazują, że zatwierdzona metoda **BD PrepStain** oraz metoda **BD PrepMate** mają wysoki stosunek zgodnych diagnostycznie preparatów, czego ilustracją jest odsetek preparatów na głównej przekątnej tabeli. Ponadto analiza ważonej kappa wskazuje, że zgodność jest o wiele wyższa, niż wynikałoby to z przypadku.

Tabela 35 Tabela krzyżowa rozpoznania postawionych z użyciem metod **BD PrepStain** i **BD PrepMate**.

		Rozpoznanie metodą BD PrepStain									
		Unsat	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Razem
Diagnoza metodą BD PrepMate	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
	Razem	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

PORÓWNANIE ZATWIERDZONYCH METOD BD PREPSTAIN ORAZ BD SUREPATH

W Tabeli 36 liczba preparatów na głównej przekątnej to 353 (3+315+6+10+7+11+1). Odsetek preparatów na głównej przekątnej wynosi 0,8759 (353/403). Ścisłe granice 95% przedziału ufności dwumianowej wynoszą od 0,8397 do 0,9065.

Niezadowolające preparaty są wyłączone z tabeli poprzez usunięcie pierwszego rzędu oraz pierwszej kolumny — pozostało ich 398. Odsetek preparatów na głównej przekątnej to 0,8794 (350/398) przy 95% przedziale ufności 0,8433 do 0,9097. Wyniki przedstawione w tabeli 36 wskazują, że zatwierdzona metoda **BD PrepStain** oraz metoda manualna **BD SurePath** mają wysoki stosunek zgodnych diagnostycznie preparatów, czego ilustracją jest odsetek preparatów na głównej przekątnej w tabeli. Ponadto analiza ważonej kappa wskazuje, że zgodność jest o wiele wyższa, niż wynikałoby to z przypadku. Dlatego też skuteczność diagnostyczna obu metod jest taka sama jak metody zatwierdzonej.

Tabela 36 Tabela krzyżowa rozpoznania postawionych z użyciem metody **BD PrepStain** i metody manualnej **BD SurePath** Manual Method

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

WIARYGODNOŚĆ PREPARATU

Dla każdej metody preparatyki oceniano wiarygodność preparatu. Dane analizowano przy użyciu dwóch testów McNemara.¹⁸

Tabela 37 przedstawia wyniki wiarygodności podczas porównywania zatwierdzonej metody **BD PrepStain** z metodą **BD PrepMate**.

Tabela 37 Wyniki wiarygodności preparatów przygotowanych metodami **BD PrepMate** i **BD PrepStain**

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

Tabela 38 przedstawia wyniki wiarygodności podczas porównywania zatwierdzonej metody **BD PrepStain** z metodą manualną **BD SurePath**.

Tabela 38 Wyniki wiarygodności preparatów przygotowanych metodą manualną **BD SurePath** Manual Method i metodą **BD PrepStain**

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

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

BADANIE POBIERANIA BEZPOŚREDNIO DO FIOŁKI

Po wstępnym zatwierdzeniu systemu **BD PrepStain** System przez FDA przeprowadzono zakrojone na dużą skalę, wielośrodkowe badanie w celu dokonania oceny systemu **BD PrepStain** System użytkowanego zgodnie z przeznaczeniem, czyli w warunkach pobierania próbek bezpośrednio do fiolek. Poprzednie badania kliniczne wykorzystywały metodę dzielenia próbki, w której próbki były najpierw wykorzystywane do przygotowania konwencjonalnego preparatu z rozmazem Pap, a pozostałą część próbki umieszczano w płynie konserwującym **BD SurePath** i poddawano obróbce w systemie **BD PrepStain** System w celu uzyskania preparatu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Powszechnie wiadomo, że metody dzielenia próbki zaniżają rzeczywistą skuteczność testu przygotowywanego z reszkowego materiału komórkowego.¹²

Niniejsze badanie miało na celu porównanie skuteczności preparatów **BD SurePath** wykonanych z próbek pobranych bezpośrednio do fiołki ze skutecznością konwencjonalnych rozmazów. Wyniki uzyskane z **BD SurePath** porównano z wynikami uzyskanymi w badaniach rozmazów z kohortą historyczną. Badanie miało w szczególności na celu ocenić, czy preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test poprawiają skuteczność wykrywania zmian dużego stopnia w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy (HSIL), gruczolakoraka miejscowego oraz raka (HSIL+). Dla obu rodzajów preparatów zebrano wszystkie dostępne dane biopsji.

Populacja **BD SurePath** obejmowała 58 580 preparatów uzyskanych z 57 klinik, które w niemal 100% przeszły z pobierania konwencjonalnych rozmazów na próbki **BD SurePath**. Próbkę pobierane w tych klinikach były wysyłane do obróbki do trzech ośrodków badań klinicznych.

Populacja konwencjonalna obejmowała 58 988 preparatów pochodzących z tych samych klinik, co preparaty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Tę populację historyczną zebrano, zaczynając od najnowszych preparatów przygotowanych przed przestawieniem się klinik na test **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, a następnie cofano się w czasie do chwili, gdy liczba preparatów konwencjonalnych i preparatów **BD SurePath** była zbliżona w każdej z klinik.

Wyniki badania wykazują współczynnik wykrywalności HSIL+ na poziomie 405/58 580 dla preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test w porównaniu z 248/58 988 dla preparatów konwencjonalnych, co daje odpowiednio współczynniki wykrywalności 0,691% i 0,420% (patrz Tabela 39). Dla tych ośrodków i populacji badań oznacza to 64,4% ($p < 0,00001$) wzrost wykrywalności zmian HSIL+ po rozpoczęciu stosowania preparatów **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

Tabela 39 Porównanie współczynników wykrywalności w zależności od ośrodka

HSIL+

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

LSIL+

Ośrodek	Konwencjonalne			BD SurePath		
	Razem	LSIL+	Odsetek (%)	Razem	LSIL+	Odsetek (%)
1	41 274	765	1,853	40 735	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
Razem	58 988	960	1,627	58 580	1 975	3,371

ASCUS+

Ośrodek	Konwencjonalne			BD SurePath		
	Razem	ASCUS+	Odsetek (%)	Razem	ASCUS+	Odsetek (%)
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
Razem	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Niezadowolające

Ośrodek	Konwencjonalne			BD SurePath		
	Razem	UNSAT+	Odsetek (%)	Razem	UNSAT+	Odsetek (%)
1	41 274	132	0,320	40 735	37	0,091
2	10 421	163	1,564	10 676	89	0,834
3	7 293	20	0,274	7 169	4	0,056
Razem	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

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

PIŚMIENNICTWO

- Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004
- Bishop JW: Comparison of the CytoRich System with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. Acta Cytol 1997; 41:15–23
- Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. Acta Cytol 1998; 42:189–197
- Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich: An improved automated cytology preparation. Diagn Cytopathol 1993; 9:417–422
- Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standardization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176–185
- Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. Acta Cytol 1998; 42:171–177
- McGoogan E, Reith A: Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. Acta Cytol 1996; 40:107–119
- Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: Emphasis on suboptimal specimens. Acta Cytol 1996; 40:496–500
- Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford OK, Atkison KM: Clinical trials of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology: Preliminary results. Acta Cytol 1997; 41:24–29
- Center For Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Points to consider: Cervical cytology devices. July 25, 1994. This document is available from the Division of Small Manufacturers (DSMA), 1.800.638.2041
- Shatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B: Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screeners. Am J Epidemiol 1987; 125:672–678
- Austin RM, Ramzy I: Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. Acta Cytol 1998; 42:178–184
- McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 1947; 12:153–7
- Mayeaux EJ, Harper MB, Fleurette A, Pope JB, Phillips GS: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. J Fam Pract 1995; 40:57–62
- College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP). 1995
- Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, and Donovan J: Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. Acta Cytol 1995; 39:631–642
- Evans SK, Wilbur DC: Identification of endocervical cells and microorganisms on cervical thin layer cytology specimens: Comparison to paired conventional smears. Acta Cytol 1993; 37:776
- Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

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



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbricante / Atқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Proizvođač / 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 / Upotrijebiti 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 / Upotřebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати доліне / 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 nómipi / 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 / Оторизиран 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 Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәклетті екін / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis 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 СС / 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 Tıbbi 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 / Temperaturpiirang / 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 sinirlaması / 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> testų / 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 аналізів: <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 / Seerianummer / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas 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 avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Tıbbi için değerlendirme kalitesi için / 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 / Controlo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolle / Controle / Control / Control / Контроль / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positive kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontrol / Controlo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivná kontrola / Positive controle / Kontrola dodatnia / Controlo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negative kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontrol / Controlo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrola / Negative controle / Kontrola ujemna / Controlo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatív kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringismethod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmethode: etylenoksīd / 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 / Metoda 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: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožarovanie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: ırradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 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 / Биологиялык төөкөлдөр / 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 / Dămesio, zădărește pridedamat 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 / Górná granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальная температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Opbevaes 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 / Houdes 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 уакты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid prøvetaking / 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 / Ўстиңгі қабатын алып таста / 벗기기 / Plešti čia / Aftlmet / Schillen / Trekk av / Oderwaç / Destacar / Se dezliprește / Odkleint / Odrhните / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下 / Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διότρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tescy / 찢히전 / 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 Packungnicht 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 пошкодженної 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 valgest / 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 udsættes 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 / Keciřiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogrietz / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下
	Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmehdatum / 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 prøvetaking / 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 / мкл/тест / μL/tyrimas / μL/pārbaude / μL/teste / мкл/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 valgest / 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 / Образуван в 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 / Wasserstoffgas 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 patienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялык нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / 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. / Forsiktig, 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. / Сыныш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkitės atsargiai. / Trausls; rikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / 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. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



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

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

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

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.