

REF 491313	BD PrepMate Consumables Kit (súprava spotrebného materiálu)
REF 491311	BD PrepStain Consumables Kit (súprava spotrebného materiálu)
REF 491312	BD PrepStain Consumables Kit (súprava spotrebného materiálu) – Japonsko

POUŽITIE

Systém **BD PrepStain** (predtým označovaný ako systém AutoCyte PREP) je tekutinový proces prípravy tenkej vrstvy buniek. Systém **BD PrepStain** vytvára preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test určené na použitie ako náhrada za konvenčné gynekologické stery Pap. Preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (predtým označované ako preparáty AutoCyte PREP) sú určené na použitie pri skríningu a detekcii rakoviny krčka maternice prekancerózných lézií atypických buniek a všetkých ostatných cytologických kategórií podľa definície systému Bethesda hlásenia cervikálnych/vaginálnych cytologických diagnóz.¹ Konzervačná tekutina **BD SurePath** Preservative Fluid je vhodná na odber a na použitie ako médium na prenos gynekologických vzoriek analyzovaných pomocou testu s amplifikáciou DNA **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Qx a *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Qx. Pokyny na použitie konzervačnej tekutiny **BD SurePath** Preservative Fluid v príprave vzoriek pred uvedenými testami nájdete v príbalovej informácii testu.

ZHRNUTIE A VYSVETLENIE

Systém **BD PrepStain** konvertuje tekutý roztok vzorky buniek krčka maternice do jemne farebnej homogénnej tenkej vrstvy buniek pričom uchováva diagnostické zhluky buniek.²⁻⁹ Proces zahŕňa konzerváciu buniek randomizáciou obohatenie diagnostického materiálu pipetovanie segmentáciu farbenie a nasadenie krycieho sklíčka. Vznikne tak preparát **BD SurePath** Liquid-based Pap Test určený na použitie v rutínnom cytologickom skríningu a kategorizácii podľa systému Bethesda.¹ Preparát **BD SurePath** Liquid-based Pap Test predstavuje dobre uchovanú populáciu farbených buniek uložených v kruhu o priemere 13 mm. Artefakty charakteru usušenia tienenia pokrývajúceho bunkového materiálu a nečistôt sú z veľkej miery eliminované. Počty leukocytov sú výrazne znížené. Systém tak umožňuje jednoduchšiu vizualizáciu epitelálnych buniek diagnosticky relevantných buniek a infekčných organizmov.

Proces **BD SurePath** začína u kvalifikovaného zdravotníka, ktorý odoberie gynekologickú vzorku pomocou kefkového odberového nástroja (napr. Rovers Cervex-Brush Rovers Medical Devices B.V. Oss – Holandsko) alebo kombinácie endocervikálnej kefy/plastovej špachtle (napr. Cytobrush Plus GT a špachtľa Pap Perfect CooperSurgical Inc. Trumbull CT) s oddeliteľnou hlavicou (hlavicami). Bunky odobrané pomocou odberových nástrojov sa nerozotierajú na podložné sklíčko hlavice odberových nástrojov je možné odpojiť od rukoväti a vložiť do skúmavky s konzervačnou tekutinou **BD SurePath** Preservative Fluid. Skúmavka sa pevne uzavrie označí štítkom a odošle s príslušnou dokumentáciou do klinického laboratória na spracovanie. Hlavice odberových nástrojov sa nevyberajú z konzervačnej skúmavky ktorá obsahuje odobranú vzorku.

V laboratóriu sa uchovaná vzorka premieša vo vortexe* a následne presunie do reagentu **BD Density** Reagent. Obohacovanie pozostávajúce z centrifúgovej sedimentácie cez reagentu **BD Density** Reagent čiastočne odstráni zo vzorky ne diagnostické nečistoty a prebytočné zápalové bunky. Po centrifugácii sa peletizované bunky opäť rozpustia premiešajú a presunú do komôrky **BD Settling Chamber** pripojenej k preparátu **BD SurePath** PreCoat Slide. Po gravitačnej sedimentácii buniek prebehne farbenie pomocou modifikovaného Papanicolaouho postupu. Preparát sa prejasní xylénom alebo xylénovou náhradou a zakryje krycím sklíčkom. Bunky rozložené v kruhu o priemere 13 mm prejdú mikroskopickou kontrolou vyškoleným cytotechnológom a patológom ktorí vyhodnotia ďalšie relevantné informácie z pozadia pacienta.

* Poznámka: Ak chcete vykonať doplnkové testovanie môžete odobrať diel o objeme 0,5 mL po tomto premiešaní na vortexe v preparátoch **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

OBMEDZENIA

- Gynekologické vzorky na prípravu pomocou systému **BD PrepStain** je nutné odobrať pomocou kefkového odberového nástroja alebo kombináciou endocervikálnej kefy/plastovej špachtle s oddeliteľnou hlavicou (hlavicami) podľa štandardného postupu odberu poskytovaného výrobcom. Na odber vzoriek analyzovaných pomocou systému **BD PrepStain** nepoužívajte drevené špachtle. Endocervikálne kefy/plastové špachtle, ktoré nemajú oddeliteľnú hlavice nepoužívajte v kombinácii so systémom **BD PrepStain**.
- Predpokladom na tvorbu a hodnotenie preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test je školenie oprávneným pracovníkom. Cytológovia a patológovia prejdú školením zameraným na hodnotenie morfológie na preparátoch **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Školenie bude zahŕňať

skúšku odbornosti. Laboratórni zákazníci dostanú inštruktážne sady preparátov a testov. Spoločnosť **BD** Diagnostics takisto zaistí podporu pri príprave výukových preparátov z populácií pacientov každého zákazníka.

- Systém **BD PrepStain** vyžaduje použitie výhradne spotrebného materiálu podporovaného alebo odporúčaného spoločnosťou **BD** Diagnostics na použitie v kombinácii so systémom **BD PrepStain**. V opačnom prípade nie je možné zaistiť jeho správnu funkčnosť. Použitý spotrebný materiál a produkt zlikvidujte v súlade s predpismi vášho pracoviska a vládnymi predpismi.
- Všetok spotrebný materiál je určený výhradne na jednorazové použitie nepoužívajte opakovane.
- Na spracovanie preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test je nutný objem 8,0 ± 0,5 mL vzorky v odberovej skúmavke **BD SurePath** Collection Vial.

VAROVANIA A BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

Cytologické vzorky môžu obsahovať infekčné agens. Používajte vhodné ochranné oblečenie rukavice a ochranné pomôcky na oči/tváre. Pri manipulácii so vzorkami dodržujte príslušné bezpečnostné opatrenia pre prácu s nebezpečným biologickým materiálom.

Konzervačná tekutina **BD SurePath** Preservative Fluid obsahuje vodný roztok denaturovaného alkoholu. Zmes obsahuje malé množstvá metanolu a izopropanolu. Nepožívajte.

Pozor



H226 Horľavá kvapalina a pary.

P233 Nádobu uchováajte tesne uzavretú. **P280** Noste ochranné rukavice/ ochranný odev/ochranné okuliare/ochranu tváre. **P303+P361+P353** PRI KONTAKTE S POKOŽKOU (alebo vlasmi): Všetky kontaminované časti odevu okamžite vyzlečte. Pokožku opláchnite vodou/sprchou. **P403+P235** Uchovávať na dobre vetranom mieste. Uchovávať v chlade. **P501** Zneškodnite obsah/nádobu v súlade s platnými miestnymi alebo štátnymi nariadeniami.

Reagencia **BD Density** Reagent obsahuje azid sodný. Nepožívajte.

Pozor



H302 Škodlivý po požití.

P264 Po manipulácii starostlivo umyte. **P301+P312** PO POŽITÍ: Pri zdravotných problémoch volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM alebo lekára. **P501** Zneškodnite obsah/nádobu v súlade s platnými miestnymi alebo štátnymi nariadeniami.

Produkt **BD EA/OG Combo Stain** obsahuje etanol metanol a kyselinu octovú. Nepožívajte.

Nebezpečenstvo



H225 Veľmi horľavá kvapalina a pary. **H312+H332** Zdraviu škodlivý pri styku s kožou alebo pri vdýchnutí **H370** Spôsobuje poškodenie orgánov.

P264 Po manipulácii starostlivo umyte. **P280** Noste ochranné rukavice/ ochranný odev/ochranné okuliare/ochranu tváre. **P312** Pri zdravotných problémoch volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM alebo lekára. **P403+P235** Uchovávať na dobre vetranom mieste. Uchovávať v chlade. **P501** Zneškodnite obsah/nádobu v súlade s platnými miestnymi alebo štátnymi nariadeniami.

BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA

- Na diagnostické použitie *in vitro*.
- Len na profesionálne použitie.
- Dodržiavajte správnu laboratórnu prax a všetky postupy používania systému **BD PrepStain**.
- Reagencie je nutné uskladniť pri izbovej teplote (15–30 °C) a použiť pred uplynutím dátumov spotreby. V opačnom prípade nie je možné zaistiť ich správnu funkčnosť. Konzervačnú tekutinu **BD SurePath** Preservative Fluid bez cytologických vzoriek je možné skladovať až 36 mesiacov od dátumu výroby pri izbovej teplote (15–30 °C). Limit skladovania konzervačnej tekutiny **BD SurePath** Preservative Fluid s cytologickými vzorkami je 6 mesiacov v chladenom prostredí (2–10 °C) alebo 4 týždne pri izbovej teplote (15–30 °C). Konzervačnú tekutinu **BD SurePath** Preservative Fluid

s cytologickou vzorkou určenú na použitie s testami s amplifikáciou DNA **BD ProbeTec** CT Q^x a GC Q^x je možné skladovať a prenášať po dobu až 30 dní pri teplote 2–30 °C než ju preniesiete do riediacich skúmaviek na cytologické vzorky na báze tekutiny (LBC) určených pre testy s amplifikáciou DNA **BD ProbeTec** Q^x.

- Dávajte pozor aby ste obsah nerozstrekovali ani nevytvárali aerosoly. Obsluha musí používať vhodné ochranné pomôcky na ruky oči a ochranné oblečenie.
- Konzervačná tekutina **BD SurePath** Preservative Fluid bola testovaná na antimikrobiálnu účinnosť proti nasledujúcim mikroorganizmom: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* a *Aspergillus niger*. V daných testoch bola úspešná. Po inokulácii vzoriek **BD SurePath** Preservative koncentrácií 10⁶ CFU/mL nedošlo pri žiadnom z druhov k rastu po 14 dňoch (28 dňoch pri *Mycobacterium tuberculosis*) inkubácie za štandardných podmienok. Pri manipulácii s biologickými tekutinami je však vždy nutné dodržiavať všeobecné bezpečnostné opatrenia.
- Nedodržanie odporúčaných postupov uvedených v príručke pre používateľa systému **BD PrepStain** môže narušiť prevádzku.

VOLITEĽNÝ ODBER ALIKVÓTNEJ ČASTI

- Pred spracovaním testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test je k dispozícii v odberovej skúmavke **BD SurePath** Collection Vial dostatočný objem na odber 0,5 mL homogénnej zmesi buniek a tekutiny na doplnkové testovanie a i po tomto kroku bude v skúmavke dostatok materiálu na testovanie Pap.
- Neexistujú žiadne dôkazy že by odber alikvótnej časti z odberovej skúmavky **BD SurePath** Collection Vial ovplyvňoval kvalitu vzorky na cytologické testovanie. V zriedkavých prípadoch však týmto procesom môže dôjsť k nesprávnej alokácii relevantného diagnostického materiálu. Ak výsledky nekorelujú s klinickou anamnézou pacienta poskytovateľa zdravotnej starostlivosti musia zaistiť odber novej vzorky. Okrem toho rieši cytológia klinické otázky odlišné od testovania sexuálne prenosných chorôb (STD). Z toho dôvodu nemusí byť odber alikvótnej časti vhodný pre všetky klinické situácie. V prípade potreby doplňte ďalší samostatný odber vzorky určenej priamo na testovanie STD neoddeľujte alikvótnu časť z odberovej skúmavky **BD SurePath** Collection Vial.
- Po odobraní alikvótnej časti zo vzoriek s nízkou celularitou nemusí v odberovej skúmavke **BD SurePath** Collection Vial zostať dostatok materiálu na prípravu uspokojivého testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.
- Odber alikvótnej časti musí prebehnúť pred spracovaním testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. z odberovej skúmavky **BD SurePath** Collection Vial je možné pred spracovaním testu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test odobrať iba jednu alikvótnu časť bez ohľadu na jej objem.

Postup

1. Odberovú skúmavku **BD SurePath** Collection Vial je nutné miešať na vortexe po dobu 10–20 sekúnd a alikvótnu časť o objeme 0,5 mL odobrať do jednej minúty od premiešania na vortexe aby bola zaistená homogenita zmesi.
2. Na odber alikvótnej časti je nutné použiť polypropylénovú pipetovaciu špičku s bariérou proti aerosolu o veľkosti zodpovedajúcej odoberanému objemu. *Poznámka:* Nepoužívajte serologické pipety. Dodržujte zásady dobrej laboratórnej praxe aby ste do odberovej skúmavky **BD SurePath** Collection Vial alebo alikvótnej časti nezaniesli kontamináciu. Odber alikvótnej časti je nutné vykonať na vhodnom mieste mimo oblasti kde prebieha amplifikácia.
3. Vizualne skontrolujte materiál alikvótnej časti v pipete či neobsahuje veľké hrubé častice alebo polopevný materiál. Ak pri odbere nájdete takýto materiál ihneď vráťte všetok materiál do skúmavky so vzorkou a vzorku vyraďte z doplnkového testovania pred testom Pap.
4. Pokyny na spracovanie alikvótnej časti pomocou testu s amplifikáciou DNA **BD ProbeTec** CT Q^x a GC Q^x nájdete v príbalovej informácii dodávanej výrobcom.

UCHOVÁVANIE

Konzervačnú tekutinu **BD SurePath** Preservative Fluid bez cytologických vzoriek je možné skladovať až 36 mesiacov od dátumu výroby pri izbovej teplote (15–30 °C).

Limit skladovania konzervačnej tekutiny **BD SurePath** Preservative Fluid s cytologickými vzorkami je 6 mesiacov v chladenom prostredí (2–10 °C) alebo 4 týždne pri izbovej teplote (15–30 °C).

Konzervačnú tekutinu **BD SurePath** Preservative Fluid s cytologickou vzorkou určenú na použitie s testami s amplifikáciou DNA **BD ProbeTec** CT Q^x a GC Q^x je možné skladovať a prenášať po dobu až 30 dní pri teplote 2–30 °C než ju preniesiete do riediacich skúmaviek na cytologické vzorky na báze tekutiny (LBC) určených pre testy s amplifikáciou DNA **BD ProbeTec** Q^x.

POTREBNÉ MATERIÁLY

Kompletné informácie týkajúce sa reagentov súčastí a príslušenstva nájdete v používateľskej príručke zariadenia **BD PrepStain** Slide Processor. Nie všetky nižšie uvedené materiály sú skutočne nutné na manuálnu prípravu preparátov **BD SurePath** Slides (bez použitia zariadenia **BD PrepStain** Slide Processor).

Dodávaný materiál

- **BD PrepStain** Slide Processor (zariadenie na spracovávanie preparátov)
- **BD SurePath** Collection Vial (odberová skúmavka; zahŕňa konzervačnú tekutinu **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Cervikálny odberový nástroj (nástroje) s oddeliteľnou hlavicou (hlavicami)
- **BD Density** Reagent (hustotná reagentia)
- **BD Syringing** Pipettes (striekačkové pipety)
- **BD Settling** Chambers (usadzovacie komôrky)
- **BD Cytology** Stain Kit (súprava na farbenie cytologických preparátov)
- **BD SurePath** PreCoat Slides (preparáty)
- **BD** Centrifuge Tubes (centrifugačné skúmavky)
- Stojany na preparáty a skúmavky
- **BD PrepStain** Transfer Tips (špičky na prenos)
- **BD** Aspirator Tips (špičky aspirátora)

Potrebné materiály ktoré nie sú súčasťou dodávky

- Vortex
- Deionizovaná voda (pH 7,5 až 8,5)
- **BD Alcohol** Blend Rinse (čistiaci roztok na báze alkoholu) alebo izopropanol a alkohol analytickej kvality
- Prejasňovacie činidlo priľnavá látka a sklenené krycie sklíčka

DIAGNOSTICKÁ INTERPRETÁCIA A ADEKVÁTNOSŤ PRÍPRAVY

Podľa školenia používateľov schváleného spoločnosťou **BD** Diagnostics v použití systému **BD PrepStain** a preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test sa cytologické diagnostické kritériá systému Bethesda používané v cytologických laboratóriách na konvenčné stery Pap vzťahujú k preparátom **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.¹ Usmernenia odporúčané v systéme hlásenia Bethesda 2001 riešia tekutinové preparáty a definujú ako stanoviť adekvátny počet buniek špecificky pri týchto preparátoch.

V neprítomnosti abnormálnych buniek je preparát považovaný za neuspokojivý ak je prítomná jedna z nasledujúcich podmienok:

- (1) Inadekvátne počty diagnostických buniek (menej než 5 000 buniek dlaždicového epitelu na preparát). Nižšie uvádzame odporúčané postupy pri odhade počtu dobre uchovaných buniek dlaždicového epitelu na preparátoch **BD SurePath** Liquid-based Pap Test:
 - Pri každom modeli mikroskopu používaného pri skríningu si preštudujte príručku mikroskopu od výrobcu alebo kontaktujte výrobcu mikroskopu a stanovte zorné pole pomocou preferovaného okulára a objektívu so 40x zväčšením. Takisto môžete vypočítať plochu poľa pomocou hemocytometra alebo podobnej stupnice na meranie mikroskopického preparátu (plocha poľa = πr^2 kde r je polomer poľa).
 - Minimálny priemerný počet buniek na pole objektívu so 40x zväčšením stanovíte vydelením 130 mm² približnej oblasti uloženia preparátu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test plochou poľa daného mikroskopu. Výsledné číslo potom rozdelíte do minima o 5 000 bunkách. Výsledok predstavuje odporúčanú minimálnu priemernú adekvátnosť pre bunky epitelu v zornom poli objektívu so 40x zväčšením. Zapište si toto číslo a uložte ho na vhodnom mieste kde ho bude môcť cytotechnológ rutinne používať ako referenciu. Usmernenia Bethesda 2001 uvádzajú približný počet buniek na pole pri 13 mm preparáte.
 - Spočítajte minimálne 10 polí v horizontálnom alebo vertikálnom smere pozdĺž stredného priemeru preparátu.
 - Ako praktický spôsob hodnotenia počtu buniek je možné použiť makroskopické vyhodnotenie vizuálnej hustoty ofarbeného preparátu a skontrolovať tak adekvátnosť cyklov vytvárania preparátov. Pri skríningu však neexistuje žiadna náhrada za primárne mikroskopické vyhodnotenie cytotechnológom.
- (2) 75 % alebo viac bunkových súčastí je zatienených zápalom krvou baktériami hlienom alebo artefaktom čo bráni cytologickej interpretácii preparátu. Akékoľvek abnormálne alebo sporné zistenia pri skríningu je nutné odoslať na kontrolu a diagnostiku patológovi. Patológ by mal skontrolovať prípadné diagnosticky významné morfológické zmeny pri bunkách.

VLASTNOSTI POSTUPU: VÝSLEDKY KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

Prvá štúdia rozdelených vzoriek

Spoločnosť **BD Diagnostics** (v minulosti TriPath Imaging) vykonala na niekoľkých pracoviskách prospektívne maskované klinické testovanie rozdelených vzoriek s priradenými pámi s cieľom porovnať diagnostické výsledky preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test vytváraných systémom **BD PrepStain** s konvenčne pripravenými preparátmi Pap. Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť funkčnosť **BD SurePath** Liquid-based Pap Test v porovnaní s konvenčným sterom Pap v detekcii rakoviny krčka maternice prekancerózných lézií a atypických buniek u rôznych populácií pacientov a v rôznych laboratórnych prostrediach. Pri oboch preparátoch bola takisto hodnotená adekvátnosť.

Podľa odporúčaní v dokumente FDA „Points to Consider“ (Dôležité body) pre zariadenia na cytológiu krčka maternice¹⁰ bol najskôr pripravený konvenčný ster Pap a následne bola vzorka zostávajúca na kefkovom odberovom nástroji vložená do odberovej skúmavky **BD SurePath** Collection Vial.

Po prevoze do laboratória boli všetky konzervované suspenzie buniek spracované podľa protokolu systému **BD PrepStain**. Výsledný preparát **BD SurePath** Liquid-based Pap Test a preparát so zodpovedajúcim konvenčným sterom Pap prešli manuálnym skríningom a boli nezávislo diagnostikované pomocou diagnostických kategórií podľa systému Bethesda. Na každom pracovisku vyhodnotil patológ všetky abnormálne preparáty.

Podľa metódy popísanej Shatzkinom¹¹ používala táto štúdia nezávislého referenčného patológa na určenom odosielať pracovisku ktorý skontroloval všetky abnormálne prípady alebo prípady vykazujúce diskrepanciu prípady vyžadujúce opravy a 5 % normálnych prípadov zo všetkých pracovísk. Vyhodnotenie prebiehalo maskovaným spôsobom aby bolo možné zaistiť pravdivú diagnostiku u všetkých prípadov.

Charakteristiky pacienta

Vek žien v štúdií spadol do intervalu 16 až 87 rokov 772 z nich bolo postmenopauzálnych. Z 8 807 pacientok v štúdiu malo 1 059 anamnézu abnormálnych sterov Pap. Celá populácia analyzovaná v štúdiu pozostávala z nasledujúcich skupín rás: biela (44 %) čierna (30 %) aziati (12 %) hispanci (10 %) pôvodní obyvatelia Ameriky (3 %) a iné (1 %).

Vzorky boli vyradené v prípade nesprávnej dokumentácie u pacientok mladších než 16 rokov pacientok po hysterektómii a v prípade cytologicky neuspokojivého alebo inadekvátneho charakteru. Cieľom bolo zahrnúť čo najviac prípadov rakoviny krčka maternice a prekancerózných lézií vyhodnotením vysokoizikových málo kontrolovaných a odoslaných pacientok.

Z celkového počtu 10 335 prípadov bolo 9 046 prijatých a vyhodnotených na 8 rôznych štúdijských pracoviskách. Z týchto 9 046 prípadov boli u 8 807 splnené požiadavky systému Bethesda na adekvátnosť prípravy a bolo možné vykonať kompletnú diagnostiku pri oboch preparátoch.

Výsledky štúdie

Cieľom klinickej štúdie bolo porovnať funkčnosť preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test vytvorených na systéme **BD PrepStain** s konvenčne pripravenými stermi Pap. Preparáty oboch typov boli klasifikované podľa kritérií systému Bethesda. Protokol štúdie vyžaduje určitú zaujatosť v prospech konvenčných sterov Pap keďže konvenčné stery Pap boli vždy pripravené ako prvé. Preparát **BD SurePath** Liquid-based Pap Test bol teda obmedzený na reziduálny materiál zostávajúci na kefkovom nástroji (časť vzorky ktorá by bola za normálnych okolností zlikvidovaná).¹² Test **BD SurePath** Liquid-based Pap Test je určený na priamu aplikáciu do skúmavky kedy má systém **BD PrepStain** k dispozícii všetky odobrané vzorky.

Úroveň abnormality pri jednotlivých prípadoch bola stanovená referenčným patológom a porovnaná s diagnózami stanovenými štúdijskými pracoviskami s cieľom porovnať citlivosť preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test a konvenčných sterov Pap. Referenčná diagnóza vychádzala z najabnormálnejšej diagnózy ktoréhokoľvek z preparátov nezávislým referenčným patológom. Tento výsledok bol použitý ako pravdivá diagnóza alebo referenčná hodnota a porovnával sa s výsledkami pracovísk používajúcich prípravu systémom **BD PrepStain** s preparátmi **BD SurePath** Liquid-based Pap Test v porovnaní s konvenčnými preparátmi Pap. Nulová hypotéza ekvivalencie citlivosti oboch metód prípravy preparátu bola testovaná pomocou McNemarovho chí-kvadrát testu pre párované údaje.¹³ V tomto štatistickom teste boli porovnávané výsledky dvoch metód prípravy vykazujúce diskrepanciu.

Tabuľka 1 obsahuje priame porovnanie všetkých výsledkov pracoviska pre preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test v porovnaní s konvenčnými preparátmi pre diagnostické terapeutické kategórie Within Normal Limits (WNL v normálnom rozmedzí) Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (Atypické dlaždicové bunky nestanovený význam)/Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (Atypické žliazkové bunky nestanovený význam) (ASCUS/AGUS) Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL Lézia nízkeho stupňa v dlaždicovom epiteli) High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL Lézia vysokého stupňa v dlaždicovom epiteli) a Cancer (CA Rakovina).

Tabuľka 1 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: 8 807 párových vzoriek – porovnanie výsledkov pracovísk – bez referenčného patológa

Výsledky podľa pracoviska								
Č. pracoviska	Typ preparátu	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Celkom
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
Celkom	SP	7 759	509	36	342	135	26	8 807
	CN	7 768	531	39	271	177	21	8 807

SP = BD SurePath

CN = Konvenčné

Tabuľka 2 predstavuje priame porovnanie výsledkov všetkých pracovísk pre metódu prípravy **BD SurePath** v porovnaní s prípravou konvenčného steru Pap pre všetky diagnostické kategórie.

Tabuľka 2 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: 8 807 párových vzoriek – porovnanie výsledkov všetkých pracovísk – bez referenčného patológa

Konvenčne pripravený ster Pap								
BD SurePath pripravený pomocou BD PrepStain		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Celkom
	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
Celkom		7 768	531	39	271	177	21	8 807

Tabuľka 1 ani tabuľka 2 neobsahujú výsledky nezávislého referenčného patológa.

Tabuľka 3 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Porovnanie výsledkov všetkých pracovísk pri prípravách určených referenčnou metódou ako ASCUS/AGUS – Analýza chyby nesúladu

Konvenčne pripravený preparát				
		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	113	205	318
	Chyba	180	229	409
		293	434	727

Úspech = ASCUS/AGUS

Chyba = WNL a reaktívny/reparačný

Výsledok McNemarovho testu: $X^2_{mc} = 1,62$ $p = 0,2026$

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 205

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 180

Tabuľka 3 uvádza výsledky prípadov identifikovaných referenčným patológom ako ASCUS alebo AGUS. Toto vyhodnotenie umožňuje stanoviť na základe analýzy chýb nesúladu citlivosť metód v dizajne štúdie s rozdelenými vzorkami. Chyby zahŕňajú vzorky označené ako WNL a reaktívne/reparačné. Keďže hodnota p stanovená McNemarovým testom prekračuje 0,05 výsledky testu **BD SurePath** a konvenčného steru Pap boli ekvivalentné.

Tabuľka 4 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Porovnanie výsledkov všetkých pracovísk pri prípravách určených referenčnou metódou ako LSIL – Analýza chyby nesúladu

Konvenčne pripravený preparát		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	140	63	203
	Chyba	54	86	140
		194	149	343

Úspech = LSIL

Chyba = WNL reaktívny/reparačný a ASCUS/AGUS

Výsledok McNemarovho testu: $X^2 mc = 0,69 p = 0,4054$

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 63

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 54

Tabuľka 4 uvádza výsledky prípadov identifikovaných referenčným patológom ako LSIL. Chyby zahŕňajú vzorky označené ako WNL reaktívne/reparačné a ASCUS/AGUS. Podobne ako pri ASCUS/AGUS bola citlivosť dvoch metód v štúdií s rozdelenými vzorkami štatisticky ekvivalentná s hodnotou p vyššou než 0,05.

Tabuľka 5 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Porovnanie výsledkov všetkých pracovísk pri prípravách určených referenčnou metódou ako HSIL + Analýza chyby nesúladu (LSIL nie je chyba)

Konvenčne pripravený preparát		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	160	28	188
	Chyba	36	38	74
		196	66	262

Úspech = HSIL+

Chyba = WNL reaktívny/reparačný a ASCUS/AGUS

Výsledok McNemarovho testu: $X^2 mc = 1,00 p = 0,3173$

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 28

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 36

Tabuľka 5 uvádza výsledky prípadov identifikovaných referenčným patológom ako HSIL+. V tomto porovnaní nebola LSIL považovaná za chybu ale skôr za diskrepanciu.^{10,14,15} Chyby zahŕňali WNL reaktívne/reparačné nálezy a ASCUS/AGUS. Analýza citlivosti chýb nesúladu ukázala štatistickú ekvivalenciu metód v štúdií s rozdelenými vzorkami.

Tabuľka 6 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Analýza chyby nesúladu pri prípadoch rakoviny (HSIL nie je chyba; LSIL nie je považovaná za chybu)

Konvenčne pripravený preparát		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	19	2	21
	Chyba	5	1	6
		24	3	27

Úspech = Rakovina

Chyba = WNL reaktívny/reparačný ASCUS/AGUS a LSIL

Výsledok McNemarovho testu: $X^2 mc = 1,645 p = 0,1980$

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 2

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 5

Tabuľka 6 uvádza výsledky (všetky pracoviská) prípadov posúdených referenčnou metódou ako rakovina. Chyby zahŕňajú vzorky označené ako WNL reaktívne/reparačné ASCUS/AGUS a LSIL. Analýza citlivosti chýb nesúladu ukázala štatistickú ekvivalenciu metód. Týchto 27 prípadov rakoviny bolo zahrnutých do štúdie opakovaného vyhodnotenia. Tieto údaje sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 7 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Porovnanie výsledkov všetkých pracovísk pri prípravách určených referenčnou metódou ako HSIL + Analýza chyby nesúladu (LSIL bola v analýze považovaná za chybu)

Konvenčne pripravený preparát		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	94	33	127
	Chyba	67	68	135
		161	101	262

Úspech = (HSIL+)

Chyba = WNL reaktívny/reparačný ASCUS/AGUS a LSIL

Výsledok McNemarovho testu: $X^2 mc = 11,56 p = 0,0007$

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 33

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 67

Tabuľka 7 uvádza výsledky prípadov identifikovaných referenčným patológom ako HSIL+. Chyby zahŕňajú vzorky označené ako WNL reaktívne/reparačné ASCUS/AGUS a LSIL. Prebehlo štatistické porovnanie metód (aj keď mimo pôvodného protokolu štúdie)¹⁰ v ktorom bola LSIL považovaná za diagnostickú chybu proti prípadu určenému ako HSIL+ jedným nezávislým referenčným patológom. V štatistickom porovnaní diagnostických citlivostí kedy bola LSIL považovaná za chybu (na rozdiel od miernej odchýlky) by preparáty BD SurePath Liquid-based Pap Test pripravené na systéme BD PrepStain neboli ekvivalentné konvenčne pripraveným sterom Pap v detekcii abnormality HSIL+ v štúdií s rozdelenými vzorkami.

MASKOVANÉ OPAKOVANÉ VYHODNOTENIE PRÍPADOV HSIL+ CASES

Prebehlo nové vyhodnotenie s cieľom zistiť či na výsledky mala vplyv kvalita prípravy alebo osobná subjektivita. V rámci hodnotenia 262 prípadov diagnostikovaných ako HSIL+ v pôvodnej štúdií (tabuľka 7) prebehlo ďalšie vyhodnotenie po zavedení nového školiaceho programu pre cytologických pracovníkov s cieľom posilniť konzistenciu interpretácie medzi diagnostickými skupinami systému Bethesda. Tieto prípady HSIL+ boli opätovne maskované ako súčasť opakovaného vyhodnotenia zahŕňajúceho 2 438 vzoriek pripravených rovnakým protokolom s rozdelením vzoriek. Výsledky študijného pracoviska pre dva preparáty následne prešli porovnaním s novou referenčnou hodnotou. Tento postup vyžadoval zhodu aspoň dvoch z troch nezávislých referenčných patológov v najabnormálnejšej cytologickej diagnóze.

V referenčnom procese opakovaného vyhodnotenia prešli nesúhlasné prípady (preparáty BD Surepath Liquid-based Pap Test pripravené pomocou systému BD PrepStain a konvenčne pripravené preparáty) opätovným skríningom druhým patológom a k pôvodnému skríningu boli pridané novo identifikované abnormality. Traja referenční cytopatológovia následne vyhodnotili všetky nesúhlasné prípady pod maskovaným protokolom. Táto prísnejšia referenčná metóda znížila počet referenčných prípadov HSIL+ z 262 v pôvodnej štúdií na 209 pri opätovnom vyhodnotení. Rozdiel v 53 prípadoch môže byť vysvetlený nasledovne: 48 prípadov bolo diagnostikovaných prísnejšou referenčnou metódou ako LSIL alebo menej závažnou; adekvátnosť 3 prípadov bola pri opakovanom vyhodnotení posúdená ako nedostačujúca a zostávajúce 2 prípady neboli v maskovanej štúdií s opakovaným vyhodnotením k dispozícii.

Tabuľka 8 Štúdia s opakovaným vyhodnotením: Analýza chyby nesúladu pri 209 pôvodných prípadoch HSIL+ opätovne vyhodnotených prísnejšími referenčnými kritériami tromi nezávislými referenčnými patológmi

Konvenčne pripravený preparát		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	153	26	179
	Chyba	24	6	30
		177	32	209

Úspech = HSIL+

Chyba = WNL reaktívny/reparačný ASCUS/AGUS a LSIL

Výsledok McNemarovho testu: $X^2 mc = 0,02 p = 0,8875$

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 26

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 24

Tabuľka 8 uvádza výsledky prípadov identifikovaných referenčným patológom ako HSIL+. Chyby zahŕňajú vzorky označené ako WNL reaktívne/reparačné ASCUS/AGUS a LSIL. V tomto porovnaní bola LSIL považovaná za diagnostickú chybu proti prípadu určenému ako HSIL+ jedným nezávislým referenčným patológom. Porovnanie diagnostických citlivostí ukázalo štatistickú ekvivalenciu dvoch metód.

Tabuľka 9 Štúdia s opakovaným vyhodnotením: Analýza chyby nesúladu pri prípadoch rakoviny (HSIL nie je chyba; LSIL nie je považovaná za chybu)

		Konvenčne pripravený preparát		
		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	32	3	35
	Chyba	3	0	3
		35	3	38

Úspech = Rakovina

Chyba = WNL reaktívny/reparačný ASCUS/AGUS a LSIL

Výsledok McNemarovho testu: χ^2 mc = 0,00 p = 1,0000

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 3

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 3

Tabuľka 9 uvádza výsledky prípadov posúdených novou referenčnou metódou ako rakovina (všetky pracoviská). Chyby zahŕňajú vzorky označené ako WNL reaktívne/reparačné ASCUS/AGUS a LSIL. Jedna chyba vznikla v dôsledku nesprávnej interpretácie LSIL. Všetky ostatné chyby zahŕňali interpretáciu preparátov ako ASCUS/AGUS alebo WNL. Analýza citlivosti chýb nesúladu ukázala štatistickú ekvivalenciu metód.

Maskované opätovné vyhodnotenie zahŕňalo 2 097 nových prípadov ktoré boli opakovane použité na zamaskovanie pôvodných vzoriek HSIL+. Analýza a porovnanie preparátov z týchto nových prípadov sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Štúdia s opakovaným vyhodnotením: Priame porovnanie 2 097 výsledkov pracovísk – bez referenčného patológa

		Konvenčne pripravený ster Pap						
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Celkom
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému 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
	HSIL	26	18	1	18	19	3	85
	CA	1	2	0	0	1	2	6
Celkom		1 710	203	3	104	70	7	2 097

Z vyššie popísaných 2 097 prípadov bolo 77 diagnostikovaných referenčnými patológmi ako HSIL+. Tabuľka 11 obsahuje analýzu citlivosti pre týchto 77 prípadov HSIL+.

Tabuľka 11 Štúdia s opakovaným vyhodnotením: Porovnanie výsledkov všetkých pracovísk pri prípravách určených referenčnou metódou ako HSIL + Analýza chyby nesúladu (LSIL bola v analýze považovaná za chybu)

		Konvenčne pripravený preparát		
		Úspech	Chyba	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	Úspech	25	21	46
	Chyba	21	10	31
		46	31	77

Úspech = HSIL+

Chyba = WNL reaktívny/reparačný ASCUS/AGUS a LSIL

Výsledok McNemarovho testu: χ^2 mc = 0,00 p = 1,0000

Chyby pri konvenčnom spracovaní: 21

Chyby pri spracovaní pomocou systému BD SurePath: 21

Analýza chýb nesúladu v tabuľke 11 ukázala rovnaký počet nesprávnych stanovení HSIL+ pri oboch metódach prípravy. Chyby zahŕňajú vzorky označené ako WNL reaktívne/reparačné ASCUS/AGUS a LSIL. Štatistický test preukázal ekvivalenciu dvoch metód v dizajne s rozdelenými vzorkami aj pri LSIL považovanej za chybu proti referenčnej hodnote HSIL+.

Tabuľka 12 zhŕňa popisné diagnózy benígnych nálezov pre všetky pracoviská.

Tabuľka 12 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Súhrn benígnych zmien buniek

Popisná diagnóza (počet pacientov: 8 807)	Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain		Konvenčne pripravený preparát	
	N	%	N	%
Benígne zmeny buniek				
* Infekcia:				
<i>Candida</i>	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Herpes	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
<i>Actinomyces</i>	6	0,1	2	<0,1
Baktérie (iné)	52	0,6	191	2,2
** Reparačné reaktívne zmeny	424	4,8	319	3,6

* Pre kategóriu Infekcie uvedenú vyššie uvádzame zistené infekčné agens. Ku každému prípadu môže byť uvedená viac než jedna trieda organizmu.

** Reaktívne reparačné zmeny zahŕňali reaktívne zmeny spojené so zápalom atrofickou vaginitídou ožiarením a použitím IUD typické reparačné zmeny spojené s dlaždicovými dlaždicovými metaplastickými alebo cylindrickými epitelialnými bunkami.

Pri celkovo 8 807 prípadoch neuviedli študijné ani referenčné pracoviská vyhodnotenie „neuspokojivé“. Ďalších 239 prípadov bolo vyhodnotených ako „neuspokojivé“ študijným alebo referenčným pracoviskom (alebo obomi) pri jednom alebo oboch preparátoch. Z 239 neuspokojivých prípadov pripadlo 151 čisto na konvenčné preparáty 70 čisto na preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test a pri 18 bolo toto hodnotenie priradené konvenčnému preparátu i preparátu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Všetky neuspokojivé prípady boli vyradené z diagnostického porovnania na základe kategórií systému Bethesda boli však zaradené do porovnania adekvátnosti prípravy.

Tabuľky 13 až 16 uvádzajú výsledky adekvátnosti prípravy pre všetky pracoviská.

Tabuľka 13 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Výsledky adekvátnosti prípravy

Výsledky adekvátnosti prípravy (počet pacientov: 9 046)	Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain		Konvenčne pripravený preparát	
	N	%	N	%
Uspokojivé	7 607	84,1	6 468	71,5
Uspokojivé s obmedzením:	1 385	15,3	2 489	27,5
Endocervikálna zložka neprítomná	1 283	14,2	1 118	12,4
Artefakt sušenia	0	0	17	0,2
Hrubý ster	1	<0,1	0	0
Zastrené krvou	53	0,6	121	1,3
Zastrené zápalom	102	1,1	310	3,4
Nedostatok buniek dlaždicového epitelu	4	<0,1	7	0,1
Cytolýza	10	0,1	11	0,1
Bez klinickej anamnézy	0	0	0	0
Nešpecifikované	60	0,7	1 018	11,3
Neuspokojivé na vyhodnotenie:	54	0,6	89	1,0
Endocervikálna zložka neprítomná	42	0,5	42	0,5
Artefakt sušenia	0	0	0	0
Hrubý ster	0	0	2	<0,1
Zastrené krvou	7	0,1	6	0,1
Zastrené zápalom	6	0,1	6	0,1
Nedostatok buniek dlaždicového epitelu	6	0,1	0	0
Cytolýza	0	0	1	<0,1
Bez klinickej anamnézy	0	0	0	0
Nešpecifikované	37	0,4	32	0,5

Poznámka: Niektorí pacienti mali viac než jednu subkategóriu.

Ďalšie neuspokojivé prípady boli stanovené referenčným patológom. Celkové počty neuspokojivých výsledkov uvádza tabuľka 15. Vysvetlivky k tabuľke: SAT = uspokojivý SBLB = uspokojivý s obmedzením (niektorý uvedený stav) a UNSAT = neuspokojivý.

Tabuľka 14 uvádza výsledky porovnania adekvátnosti prípravy pre obe metódy. Pri preparátoch **BD SurePath** Liquid-based Pap Test bolo v porovnaní s konvenčnými preparátmi zistených významne menej prípadov označených ako neuspokojivé a SBLB.

Tabuľka 14 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Súhrn výsledkov adekvátnosti prípravy pre všetky klinické študijné pracoviská

Konvenčne pripravený preparát		SAT	SBLB	UNSAT	
Preparát BD SurePath Pap Test prípravený pomocou systému BD PrepStain	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: Výsledok McNemarovho testu: X^2 mc = 9,33 p = 0,0023

SBLB: Výsledok McNemarovho testu: X^2 mc = 546,21 p = 0,0000

Tabuľka 15 uvádza porovnanie uspokojivých a neuspokojivých preparátov z hodnotení študijným i referenčným pracoviskom. Pri preparátoch **BD SurePath** Liquid-based Pap Test bolo v porovnaní s konvenčnými preparátmi zistených významne menej neuspokojivých prípadov.

Tabuľka 15 Prvá štúdia rozdelených vzoriek: Porovnanie neuspokojivých výsledkov z hodnotení študijným a referenčným pracoviskom

Konvenčne pripravený preparát		SAT	UNSAT	
Preparát BD SurePath Pap Test pripravený pomocou systému BD PrepStain	SAT	8 807	151	8 958
	UNSAT	70	18	88
		8 877	169	9 046

Výsledok McNemarovho testu: X^2 mc = 29,69 p = 0,0000

Tabuľka 16 Výsledky adekvátnosti prípravy podľa pracoviska – výskyt SBLB bez endocervikálnej zložky (ECC)

Pracovisko	Prípady	BD SurePath SBLB bez ECC N (%)	Konvenčné 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)
Všetky pracoviská	9 046	1 283 (14,2)	1 118 (12,4)

Detekcia endocervikálnych buniek (tabuľka 16) sa na rôznych skúšajúcich pracoviskách líšila. Celkovo došlo k 1,8 % rozdielu v detekcii endocervikálnych buniek medzi konvenčným sterom Pap a metódami **BD SurePath** čo zodpovedá predchádzajúcim štúdiám metodológie s rozdelenými vzorkami.^{16,17}

Preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test vytvorené systémom **BD PrepStain** poskytujú podobné výsledky ako konvenčné stery Pap v porovnaní s rozdelenými vzorkami u rôznych populácií pacientov a laboratórnych prostredí. Okrem toho bolo pri preparátoch **BD SurePath** Liquid-based Pap Test v porovnaní s konvenčnými stermi Pap zistených významne menej prípadov označených ako neuspokojivé a SBLB. Preparát **BD SurePath** Liquid-based Pap Test je teda možné používať ako náhradu za konvenčný ster Pap pri detekcii atypických buniek prekancerózných lézií rakoviny krčka maternice a iných cytologických kategórií definovaných systémom Bethesda.

VYHODNOTENIE PRÍPRAVY PREPARÁTU BD SUREPATH LIQUID-BASED PAP TEST POMOCOU SYSTÉMU BD PREPMATE A MANUÁLNYCH METÓD BD SUREPATH

Spoločnosť BD Diagnostics (v minulosti TriPath Imaging) vykonala prospektívnu multicentrickú klinickú štúdiu s cieľom vyhodnotiť dve modifikácie postupu prípravy preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test schváleného úradom FDA. Schválený postup prípravy preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test bol upravený nasledovne:

- Doplnenie automatického príslušenstva **BD PrepMate** Automated Accessory (metóda **BD PrepMate**) ktoré automatizuje úvodné manuálne kroky laboratórneho procesu **BD PrepStain**. Metóda **BD PrepMate** automaticky premieša a odoberie vzorky z odberových skúmaviek **BD SurePath** Collection Vials. Vzorky potom navrství do reagentu **BD Density Reagent** v testovacej skúmavke.
- Doplnenie manuálnej metódy **BD SurePath** pri ktorej laboratórny technik manuálne navrství suspenziu buniek do preparátu a preparát zafarbí (na vytvorenie suspenzie buniek a farbenie preparátu sa nepoužíva zariadenie **BD PrepStain** Slide Processor).

Táto štúdia zahŕňala viac než 400 prípadov s maskovaným porovnaním dvoch alternatívnych metód s aktuálne schváleným postupom prípravy preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Porovnanie bolo založené na morfológických a kvalitatívnych kritériách použitých pri preparátoch pripravených jednotlivými metódami.

Primárne ciele štúdie boli:

- vyhodnotiť morfológické a kvalitatívne aspekty preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test pripravených pomocou metódy **BD PrepMate** v porovnaní s preparátmi pripravenými pomocou schválenej metódy so systémom **BD PrepStain** (označovaná ako metóda **BD PrepStain**);
- vyhodnotiť morfológické a kvalitatívne aspekty preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test pripravených pomocou manuálnej metódy **BD SurePath** v porovnaní s preparátmi pripravenými pomocou schválenej metódy **BD PrepStain**.

Ďalšie ciele štúdie boli:

- stanoviť či je úroveň zhody medzi schválenou metódou **BD PrepStain** a metódou **BD PrepMate** vyššia než by bolo možné očakávať na základe náhody;
- stanoviť či je úroveň zhody medzi schválenou metódou **BD PrepStain** a manuálnou metódou **BD SurePath** vyššia než by bolo možné očakávať na základe náhody;
- vyhodnotiť adekvátnosť vzorky podľa štandardov systému **BD PrepStain** na prípravu preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test pomocou metódy **BD PrepMate**;
- vyhodnotiť adekvátnosť vzorky podľa štandardov systému **BD PrepStain** na prípravu preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test pomocou manuálnej metódy **BD SurePath**.

AUTOMATICKÉ PRÍSLUŠENSTVO BD PREPMATE AUTOMATED ACCESSORY

Prístroj **BD PrepMate** je príslušenstvo k systému **BD PrepStain** ktoré automatizuje dva manuálne kroky – miešanie a vrstvenie vzorky – laboratórneho procesu **BD PrepStain**. Metóda **BD PrepMate** starostlivo premieša a presne odoberie vzorky z odberových skúmaviek **BD SurePath** Collection Vials. Vzorky potom navrství do reagentu **BD Density Reagent** v testovacej skúmavke. Do podnosu prístroja sa vloží stojan na vzorky s vopred vloženými odberovými skúmavkami striekačkovými pipetami a testovacími skúmavkami (obsahujúcimi reagentu **BD Density Reagent**). Stojan obsahuje až dvanásť fľaštičiek skúmaviek a striekačkových pipiet zoradených v troch radoch po štyri. Fľaštičky striekačkové pipety a skúmavky sú určené na jedno použitie. Môžu sa použiť iba jedenkrát aby sa eliminovalo riziko kontaminácie vzoriek.

MANUÁLNA METÓDA BD SUREPATH

Manuálna metóda **BD SurePath** používa manuálny postup vrstvenia suspenzie buniek na preparáty a ich farbenie. Odber a spracovanie gynekologických vzoriek sú identické pri manuálnej i schválenej metóde **BD PrepStain** až do použitia zariadenia **BD PrepStain** Slide Processor.

Pri metóde **BD PrepStain** sa centrifugované pelety buniek ukladajú priamo do zariadenia **BD PrepStain** Slide Processor ktorý zaistí automatické spracovanie a vytvorí zafarbené preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

Pri manuálnej metóde **BD SurePath** sa do centrifugovanej pelety buniek pridáva deionizovaná voda. Zmes sa následne resuspenduje pomocou vortexu a vzorka sa randomizuje. Vzorka sa preniesie do komôrky **BD Settling Chamber** pripojenej k preparátu **BD SurePath** PreCoat Slide. Po usadení vzorky na preparát sa vzorka zafarbí pomocou modifikovaného Papanicolaouho postupu farbenia.

SLEDOVATEĽNOSŤ PREPARÁTOV

Tabuľka 17 uvádza sledovateľnosť preparátov klinickej štúdie. Zdôrazňujeme že súprava štúdie sa skladala z **troch preparátov na prípad**.

Tabuľka 17 Sledovateľnosť preparátov

	Prípady	Preparáty									
Celkový počet zaradený do štúdie	471	1 413									
Celkový počet vyradený z analýzy	-68	-204									
<table> <tr> <td>Inkompletná dokumentácia</td><td>-39</td><td>-117</td></tr> <tr> <td>Nesprávne pripravené preparáty</td><td>-24</td><td>-72</td></tr> <tr> <td>Iné dôvody vyradenia*</td><td>-5</td><td>-15</td></tr> </table>			Inkompletná dokumentácia	-39	-117	Nesprávne pripravené preparáty	-24	-72	Iné dôvody vyradenia*	-5	-15
Inkompletná dokumentácia	-39	-117									
Nesprávne pripravené preparáty	-24	-72									
Iné dôvody vyradenia*	-5	-15									
Celkový počet zaradený do analýzy	403	1 209									

* Chýbajúce vzorky duplicitné čísla pacientov atď.

DEMOGRAFICKÉ ÚDAJE POPULÁCIE

Tabuľka 18 uvádza vek pacientov k všetkým prípadom zaradeným do populácie štúdie.

Tabuľka 18 Demografické údaje pacientov

Vek	Počet prípadov
19 alebo menej	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
Celkom	403

Tabuľka 19 uvádza aktuálne klinické informácie tabuľka 20 klinickú anamnézu k všetkým prípadom zaradeným do populácie štúdie. Zdôrazňujeme že bolo povolené zvoliť viac než jednu položku takže celkové súčty prípadov nemusia korelovať s celkovým počtom v populácii štúdie.

Tabuľka 19 Aktuálne klinické informácie

Klinické informácie	Počet prípadov
S menštruáciou	241
Nepravidelný cyklus	69
Hysterektómia	16
Tehotné	9
Po potrate	0
Postnatálne	9
Postmenopauzálne	58
Perimenopauzálne	1
Imunokompromitované	0
Abnormálny gynekologický nález	0
Vaginálny výtok	137
Substitučná terapia estrogénom	19
IUD	2
Perorálna antikoncepcia/implantát	20
Bez antikoncepcie	181
Informácie nie sú k dispozícii	22

Tabuľka 20 Klinická anamnéza

Anamnéza	Počet prípadov
Abnormálny cytologický nález v minulosti	13
Anamnéza abnormálneho krvácania	36
Biopsia	3
Anamnéza rakoviny	1
Chemoterapia	0
Žiarenie	0
Kolposkopia	9
HIV/AIDS	0
HPV (virus spôsobujúci bradavice)	0
Herpes	1
Anamnéza BTL*	1
Anamnéza PID**	57
Neuvedené	363

* Bilaterálne podviazanie vajcovodov

** Zápalové ochorenie panvy

VÝSLEDKY ŠTÚDIE

Cieľom tejto štúdie bolo porovnať preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test pripravené pomocou metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** s preparátmi pripravenými pomocou schválenej metódy **BD PrepStain**. Klinické údaje ukazujú že morfológia a kvalita preparátov pripravených pomocou metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** sú porovnateľné s preparátmi pripravenými pomocou schválenej metódy **BD PrepStain**.

Klinické údaje takisto ukazujú že diagnostická funkčnosť preparátov pripravených pomocou metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** je porovnateľná s preparátmi pripravenými pomocou schválenej metódy **BD PrepStain**. Okrem toho sa adekvátnosť preparátov pripravených pomocou metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** nelíši od preparátov pripravených pomocou schválenej metódy **BD PrepStain**. Tieto údaje podporujú porovnateľnosť metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** so schválenou metódou **BD PrepStain**.

MORFOLÓGIA A KVALITA VZORIEK

Tabuľka 21 uvádza výsledky primárnych cieľov. Prijateľnosť preparátov pripravených jednotlivými metódami bola hodnotená na základe morfológických a kvalitatívnych kritérií uvedených v tabuľke. Pre každé kritérium bola vypočítaná pomerná časť prijateľných preparátov spolu s príslušným presným 95 % intervalom spoľahlivosti.

Tabuľka 21 Porovnateľnosť pomerov a intervalov spoľahlivosti (CI) pre kritériá prijateľnosti

		Metóda prípravy preparátov					
		BD PrepStain		BD PrepMate		Manuálna metóda BD SurePath	
		Pomer (n/N)	Presný 95 % CI	Pomer (n/N)	Presný 95 % CI	Pomer (n/N)	Presný 95 % CI
Kritériá prijateľnosti	Farbenie	0,9876 (398/403)	0,9713 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748 0,9973
	Jasnosť	0,9876 (398/403)	0,9713 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863 0,9999
	Nukleárna zložka	0,9901 (399/403)	0,9748 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863 0,9999
	Cytológia	0,9950 (401/403)	0,9822 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909 1,0000
	Zhľuky	0,9926 (400/403)	0,9784 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363 0,9771
	Počet buniek	0,9305 (375/403)	0,9011 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127 0,9615

Prijateľnosť preparátov získaných pomocou metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** bola takmer vždy rovnaká alebo vyššia než pri metóde **BD PrepStain**. Okrem toho 95 % presné intervaly spoľahlivosti pre metódu **BD PrepMate** a manuálnu metódu **BD SurePath** sa v jednotlivých kritériách významne prekrývajú s intervalmi pre schválenú metódu **BD PrepStain**. Z toho vyplýva že morfológia a kvalita preparátov pripravených pomocou metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** sú porovnateľné s preparátmi pripravenými pomocou schválenej metódy **BD PrepStain**. Kvalita prípravy schválenej metódy a dvoch testových metód je teda rovnaká.

DIAGNOSTICKÁ ZHODA

Táto analýza porovnáva diagnózy pri preparátoch pripravených pomocou jednotlivých metód. Keďže tieto údaje vychádzajú z rozdelených vzoriek diagnostické matrice udávané v tabuľke 22 a 23 sú založené na párových vzorkách s porovnaním jednotlivých metód prípravy testového preparátu (metóda **BD PrepMate** a manuálna metóda **BD SurePath**) so schválenou metódou **BD PrepStain**. Za ideálnych okolností by bola diagnóza získaná z preparátov pripravených dvomi metódami rovnaká. Tento faktor je uvádzaný ako počet preparátov s identickými diagnózami uvedený v hlavnej diagonále jednotlivých tabuliek.

Prvá miera zhody je pomer preparátov na hlavnej diagonále a zodpovedajúce presné 95 % intervaly spoľahlivosti. Druhá miera zhody vychádza zo štatistickej analýzy kappa vypočítanej a otestovanej pre jednotlivé porovnania. Test stanovuje či je úroveň zhody medzi dvomi metódami vyššia než by bolo možné očakávať na základe náhody. Keďže sú intervencie zoradené je dôležité získať výsledky uložené na hlavnej diagonále alebo v jej blízkosti. Vážená štatistická analýza kappa dáva výsledkom na hlavnej diagonále alebo v jej blízkosti v tabuľke vyššiu váhu.

POROVNANIE SCHVÁLENÝCH METÓD BD PREPSTAIN A BD PREPMATE

V tabuľke 22 je počet preparátov na hlavnej diagonále 367 (2 + 334 + 8 + 6 + 5 + 11 + 1) a pomer preparátov na hlavnej diagonále je 0,9107 (367/403) s limitmi presných 95 % intervalov spoľahlivosti 0,8785 až 0,9366.

Po vyradení neuspokojivých preparátov z tabuľky vymazaním prvého riadka a prvého stĺpca zostáva 397 preparátov. Pomer preparátov na hlavnej diagonále je 0,9194 (365/397) s limitmi 95 % intervalu spoľahlivosti 0,8881 až 0,9442.

Výsledky uvádzané v tabuľke 22 značia že schválená metóda **BD PrepStain** a metóda **BD PrepMate** majú vysoký pomer preparátov vykazujúcich diagnostickú zhodu čo je podložené pomernou časťou preparátov na hlavnej diagonále v tabuľke. Okrem toho značí vážená analýza kappa že zhoda bola vyššia než by bolo možné prísúdiť samotnej náhode.

Tabuľka 22 Krížová tabuľka diagnóz podľa metódy **BD PrepStain** a **BD PrepMate**.

		Diagnóza podľa metódy BD PrepStain									
		Unsat	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Celkom
Diagnóza podľa metódy 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
	Celkom	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

POROVNIANIE SCHVÁLENEJ METÓDY BD PREPSTAIN A MANUÁLNEJ METÓDY BD SUREPATH

V tabuľke 23 leží na hlavnej diagonále 353 výsledkov (3 + 315 + 6 + 10 + 7 + 11 + 1). Pomer preparátov na hlavnej diagonále je 0,8759 (353/403). Presné binomické limity 95 % intervalov spoľahlivosti tohto pomeru sú 0,8397 až 0,9065.

Po vyradení neuspokojivých preparátov z tabuľky vymazaním prvého riadka a prvého stĺpca zostáva 398 preparátov. Pomer preparátov na hlavnej diagonále je 0,8794 (350/398) s limitmi 95 % intervalu spoľahlivosti 0,8433 až 0,9097. Výsledky uvádzané v tabuľke 23 značia že schválená metóda **BD PrepStain** a manuálna metóda **BD SurePath** majú vysoký pomer preparátov vykazujúcich diagnostickú zhodu čo je podložené pomernou časťou preparátov na hlavnej diagonále v tabuľke. Okrem toho značí vážená analýza kappa že zhoda bola vyššia než by bolo možné prísuďiť samotnej náhode. Diagnostická funkčnosť schválenej metódy a dvoch testových metód je teda rovnaká.

Tabuľka 23 Krížová tabuľka diagnóz podľa metódy **BD PrepStain** a manuálnej metódy **BD SurePath**

		Diagnóza podľa metódy BD PrepStain									
		Unsat	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Celkom
Diagnóza podľa manuálnej metódy	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
	Celkom	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

ADEKVÁTNOSŤ PREPARÁTU

Pri oboch metódach prípravy bola vyhodnotená adekvátnosť preparátov. Údaje boli analyzované pomocou dvojstranného McNemarovho testu.¹⁸

Tabuľka 24 uvádza výsledky adekvátnosti pri porovnaní schválenej metódy **BD PrepStain** s metódou **BD PrepMate**.

Tabuľka 24 Adekvátnosť výsledkov pri preparátoch získaných pomocou metódy **BD PrepMate** a metódy **BD PrepStain**

		Výsledky metódy BD PrepStain		
Výsledky metódy BD PrepMate	SAT alebo SBLB	398	3	401
	UNSAT	0	2	2
		398	5	403

Tabuľka 25 uvádza výsledky adekvátnosti pri porovnaní schválenej metódy **BD PrepStain** s manuálnou metódou **BD SurePath**.

Tabuľka 25 Adekvátnosť výsledkov pri preparátoch získaných pomocou manuálnej metódy **BD SurePath** a metódy **BD PrepStain**

		Výsledky metódy BD PrepStain		
Výsledok získaný pomocou manuálnej metódy BD SurePath	SAT alebo SBLB	398	2	400
	UNSAT	0	3	3
		398	5	403

Tieto dve porovnanie ukazujú že sa adekvátnosť preparátov získaných pomocou metódy **BD PrepMate** a manuálnej metódy **BD SurePath** nelíšia od preparátov pripravených pomocou schválenej metódy **BD PrepStain**.

ŠTÚDIA VÝSLEDKOV PO PRIAMOM VLOŽENÍ DO SKÚMAVKY

Po úvodnom schválení systému **BD PrepStain** úradom FDA vykonala spoločnosť BD Diagnostics (predtým známa ako TriPath Imaging) veľkú multicentrickú štúdiu systému **BD PrepStain** pri zamýšľanom použití s vzorkami vkladacími priamo do skúmavky. Predchádzajúce klinické štúdie používali metódu s rozdelenými vzorkami v ktorej bol pomocou vzorky najskôr vytvorený konvenčný ster Pap a zostávajúca vzorka bola vložená do odberovej skúmavky **BD SurePath** Collection Vial a spracovaná pomocou systému **BD PrepStain** do preparátu **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Je známe že dizajny štúdií s rozdelením vzoriek podhodnocujú skutočnú funkčnosť testu pripraveného z reziduálneho celulárneho materiálu.¹²

Štúdia porovnávala funkčnosť preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test vytvorených zo vzoriek vkladacích priamo do skúmavky s konvenčnými sterami Pap. Výsledky získané analýzou preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test boli porovnané s výsledkami z historickej kohorty konvenčných sterov Pap. Štúdia špecificky hodnotila či preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test zvyšovali detekciu vysokostupňových intraepiteliálnych lézií dlaždicového epitelu (HSIL) adenokarcinómu *in-situ* a rakoviny (HSIL+). Pri oboch populáciách preparátov boli odobrané všetky dostupné biopsické údaje.

Populácia **BD SurePath** pozostávala z 58 580 preparátov odobraných prospektívne z 57 klinických pracovísk ktoré prešli v takmer 100 % z konvenčných sterov Pap na odber vzoriek metódou **BD SurePath**. Vzorky odobrané na týchto klinických pracoviskách boli odoslané na tri klinické pracoviská na spracovanie.

Konvenčná populácia zahŕňala 58 988 preparátov z jedného z rovnakých klinických pracovísk ako preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Táto historická populácia bola odobraná pred prechodom týchto klinických pracovísk na preparáty **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Boli použité najnovšie preparáty v počte približne zodpovedajúcom populácii preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

Výsledky tejto štúdie ukázali pri preparátoch **BD SurePath** Liquid-based Pap Test detekciu na úrovni 405/58 580 v porovnaní s 248/58 988 pri konvenčných preparátoch. Detekcia teda dosahovala úroveň 0,691 % resp. 0,420 % (pozri tabuľka 26). Pri týchto klinických pracoviskách a populáciách štúdie sa teda jedná o 64,4 % (p<0,00001) nárast v detekcii lézií HSIL+ pri použití preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

Tabuľka 26 Porovnanie detekcie podľa pracoviska

Pracovisko	Konvenčná metóda			BD SurePath		
	Celkom	HSIL+	Percentuálny pomer (%)	Celkom	HSIL+	Percentuálny pomer (%)
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
Celkom	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

LSIL+

Pracovisko	Konvenčná metóda			BD SurePath		
	Celkom	LSIL+	Percentuálny pomer (%)	Celkom	LSIL+	Percentuálny pomer (%)
1	41 274	765	1,853	40 735	1501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7 293	99	1,357	7 169	127	1,772
Celkom	58 988	960	1,627	58 580	1975	3,371

ASCUS+

Pracovisko	Konvenčná metóda			BD SurePath		
	Celkom	ASCUS+	Percentuálny pomer (%)	Celkom	ASCUS+	Percentuálny pomer (%)
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
Celkom	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Neuspokojujúce

Pracovisko	Konvenčná metóda			BD SurePath		
	Celkom	UNSAT+	Percentuálny pomer (%)	Celkom	UNSAT+	Percentuálny pomer (%)
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
Celkom	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

Poznámka: Očakávajú sa rozdiely vo funkčnosti medzi jednotlivými pracoviskami. Každé laboratórium musí teda starostlivo sledovať kvalitu svojej práce

POSTUP

Kompletné postupy prípravy preparátov **BD SurePath** Liquid-based Pap Test sú uvedené v používateľskej príručke zariadenia **BD PrepStain** Slide Processor.

LITERATÚRA

- 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: Standarization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176-185
- 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.

Technický servis BD Diagnostics: obráťte sa na miestneho zástupcu spoločnosti BD alebo www.bd.com/ds.



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



Use by / Използвайте до / Spotføjbytte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanna tarihi / Використати до line
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = 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 = конец 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 månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)

LOT

Batch Code (Lot) / Код на партида / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (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 / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (not) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії

REF

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



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



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

IVD

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 meditsiiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Diagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүзгізетін медициналық диагностика аспабы / In vitro diagnostikos prietaisais / Medicīnas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomoćna na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики in vitro



Consult Instructions for Use / Направте справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugada kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысыңыз / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i brugsanvisningen / 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



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Temperaturlimiet / Temperaturbegrensnig / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohranění teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Kullaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> testezhe elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> testteri үшін жеткілікті / 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 malzeme içerir / Вистачить для аналізів: <n>

EC REP

Authorized Representative in the European Community / Оторизирани представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösésgben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret repræsentant 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 predstavnstvo u Europskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



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



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

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

BD, BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company. © 2015 BD