

REF 491313	BD PrepMate Consumables Kit (konsumvaresett)
REF 491311	BD PrepStain Consumables Kit (konsumvaresett)
REF 491312	BD PrepStain Consumables Kit (konsumvaresett) – Japan

BRUKSOMRÅDE

BD PrepStain System (tidligere kalt AutoCyte PREP System) er en væskebasert tynnsjiktprosess for celleforberedelse. **BD PrepStain System** produserer **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglass (væskebasert Papanicolaou-testing) som er ment å skulle erstatte tradisjonelle gynekologiske Papanicolaou-utstryk. **BD SurePath** slides (objektglass) (tidligere kjent som AutoCyte PREP slides) er ment til bruk i screening og påvisning av livmorhalskreft, pre-maligne lesjoner, atypiske celler og alle andre cytologiske kategorier som definert av Bethesda-systemet (TBS) for rapportering av cervikale/vaginale cytologiske diagnoser.¹

BD SurePath Preservative Fluid (konserveringsvæske) er et egnet oppsamlings- og transportmedium for gynekologiske prøver som testes med **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Qx og *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Qx amplified DNA Assays (amplifiserte DNA-analyser). Se vedlegget i analysepakken for instruksjoner om hvordan du bruker **BD SurePath**-konserveringsvæske til å forberede prøver til bruk med disse analysene.

SAMMENDRAG OG FORKLARING

BD PrepStain-systemet konverterer en væskeoppløsning med livmorhalsceller til et diskret farget, tynt homogent lag av celler samtidig som diagnostiske celleklynger bevares.²⁻⁹ Prosessen omfatter cellekonservering, randomisering, anrikning av diagnostisk materiale, pipettering, sedimentering, farging og festing på dekkglass for å lage et **BD SurePath**-objektglass til bruk i rutinemessig cytologisk screening og kategorisering som definert av Bethesda-systemet.¹ **BD SurePath**-objektglasset viser en godt bevart populasjon av fargede celler innenfor en sirkel med diameter på 13 mm. Optisk forvrengning fra lufttørring, mattering, overlappende cellemateriale og avfall blir overveiende eliminert. Antallet hvite blodceller reduseres betydelig, noe som gjør visualisering av epitelceller, diagnostisk relevante celler og smittsomme organismer enklere.

BD SurePath-prosessen begynner med at kvalifisert medisinsk personell bruker et innsamlingsredskap av kost-type (f.eks. Rovers Cervex-Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss – Nederland) eller en endocervikal børste-/plastspatelkombinasjon (f.eks., Cytobrush Plus GT og Pap Perfect-spatel, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) med avtagbart hode for å samle inn en gynekologisk prøve. I stedet for at de innsamlende cellene strykes på et objektglass, tas hodene av håndtaket på innsamlingsredskapene og plasseres i et prøveglass med **BD SurePath**-konserveringsvæske. Prøveglasset lukkes, merkes og sendes sammen med relevant dokumentasjon til laboratoriet for bearbeiding. Hodene på innsamlingsenhetene fjernes aldri fra konserveringsglasset som inneholder den innhentede prøven.

I laboratoriet blir den konserverte prøven blandet med virvelblander* og overført til **BD Density Reagent** (densitetsreagens). Et anrikningssteg som består av sentrifugal sedimentering via **BD** densitetsreagens, fjerner ikke-diagnostiske rester og overflødige betennelsesceller delvis fra prøven. Etter sentrifugering blir de sammenpressede cellene resuspendert, blandet og overført til et **BD Settling Chamber** (sedimenteringskammer) montert på et **BD SurePath PreCoat Slide** (objektglass). Cellene sedimenteres med gravitasjon og farges deretter ved bruk av en modifisert Papanicolaou-fargeprosedyre. Objektglasset renses med xylen eller xylensubstitutt og dekkes med dekkglasset. Cellene, som presenteres innenfor en sirkel med diameter på 13 mm, undersøkes under et mikroskop av faglærte cytoteknikere og patologer med tilgang til annen relevant pasientbakgrunnsinformasjon.

*Merk: For tilleggtesting kan aliquoten på opptil 0,5 mL fjernes etter dette virvelblandingsstrinnet for **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglass.

BEGRENSNINGER

- Gynekologiske prøver til forberedelse ved bruk av **BD PrepStain**-systemet bør samles inn ved bruk av et innsamlingsredskap av kost-type eller en kombinert endocervikal børste-/plastspatelenhet med

avtagbart hode i henhold til standard innsamlingsprosedyre oppgitt av produsenten. Trespatler skal ikke brukes sammen med **BD PrepStain**-systemet. Endocervikale børste-/plastspatelkombinasjoner som ikke er avtagbare, skal ikke brukes sammen med **BD PrepStain**-systemet.

- Opplæring av autoriserte personer er påkrevd for produksjon og evaluering av **BD SurePath**-objektglass. Cytoteknikere og patologer må læres opp i morfologisk vurdering med **BD SurePath**-objektglass. Opplæringen skal omfatte en ferdighetseksamen. Laboratoriekunder skal motta objektglass og testsett til opplæring. BD Diagnostics vil også yte assistanse ved forberedelse av objektglass til opplæring fra hver kundes egen pasientpopulasjon.
- Riktig utførelse av **BD PrepStain**-systemet krever at det bare brukes utstyr som støttes eller anbefales av BD Diagnostics, til bruk sammen med **BD PrepStain**-systemet. Brukt utstyr og produktrester må kastes på riktig vis i samsvar med klinikkens og myndighetenes retningslinjer.
- Alt utstyr er bare ment til engangsbruk og kan ikke gjenbrukes.
- Et volum på 8,0 ± 0,5 mL av prøven som ble samlet inn i **BD SurePath**-glasset med konserveringsvæske, er påkrevd for bearbeiding med den væskebaserte **BD SurePath**-Papanicolaou-testen.

ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER

Cytologiske prøver kan inneholde smittsomme stoffer. Bruk egnede beskyttelsesklær, hansker og øye-/ansiktsbeskyttelse. Følg egnede forholdsregler for biologisk risiko ved håndtering av prøver.

BD SurePath-konserveringsvæske inneholder en vannholdig løsning av denaturert etanol. Blandingen inneholder små mengder metanol og isopropanol. Må ikke svelges.

Advarsel



H226 Brannfarlig væske og damp.

P233 Hold beholderen tett lukket. **P280** Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm. **P303+P361+P353** VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll/dusj huden med vann. **P403+P235** Oppbevares på et godt ventilert sted. Oppbevares kjølig. **P501** Innhold/beholder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale retningslinjer.

BD Density Reagent inneholder natriumazid. Må ikke svelges.

Advarsel



H302 Farlig ved svelging.

P264 Vask grundig etter bruk. **P301+P312** VED SVELGING: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege ved ubehag. **P501** Innhold/beholder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale retningslinjer.

BD EA/OG Combo Stain (kombinasjonsfarge) inneholder metanol samt Eosin Y D&C rødt fargestoff. Må ikke svelges.

Fare



H225 Meget brannfarlig væske og damp. **H312+H332** Farlig ved hudkontakt eller innånding. **H370** Forårsaker organskader.

P264 Vask grundig etter bruk. **P280** Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm. **P312** Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege ved ubehag. **P403+P235** Oppbevares på et godt ventilert sted. Oppbevares kjølig. **P501** Innhold/beholder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale retningslinjer.

FORHOLDSREGLER

- Ved *in vitro*-diagnostisk bruk.
- Bare til profesjonell bruk.
- God laboratoriepraksis skal følges, og alle prosedyrer for bruk av **BD PrepStain**-systemet skal overholdes nøye.
- Reagensene bør oppbevares ved romtemperatur (15–30 °C) og brukes før utløpsdatoen for å sikre riktig ytelse. Oppbevaringsbetingelsene for **BD SurePath** Preservative Fluid uten cytologiske prøver er opptil 36 måneder fra produksjonsdatoen ved romtemperatur (15–30 °C). Oppbevaringsgrensen for **BD SurePath** Preservative med cytologiske prøver er 6 måneder ved kjøletemperatur (2–10 °C) eller 4 uker ved romtemperatur (15–30 °C). **BD SurePath** Preservative Fluid som inneholder cytologisk prøve beregnet for bruk med **BD ProbeTec** CT Q^x og GC Q^x Amplified DNA Assays, kan oppbevares og transporteres i opptil 30 dager ved 2–30 °C før overføring til Liquid-Based Cytology Specimen (LBC) Dilution Tubes (fortynningsrør for væskebaserte cytologiprøver (LBC)) for **BD ProbeTec** Q^x Amplified DNA Assays.
- Unngå sprut eller aerosolisering. Operatører skal bruke egnet hånd-, øye- og klesbeskyttelse.
- **BD SurePath**-konserveringsvæske er testet for antimikrobiell virkning mot: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* og *Aspergillus niger*, og er funnet å være effektiv. Prøver med **BD SurePath**-konserveringsvæske inokulert med 10⁶ CFU/mL av hver art resulterte i ingen vekst etter inkubasjon under standardbetingelser i 14 dager (28 dager for *Mycobacterium tuberculosis*). Universelle forholdsregler for trygg håndtering av biologiske væsker skal allikevel alltid tas.
- Hvis de anbefalte prosedyrene som er beskrevet i brukerveiledningen til **BD PrepStain**-systemet ikke følges, kan dette gå ut over kvaliteten.

VALGFRI FJERNING AV ALIKVOT

- Det er nok volum i **BD SurePath**-glasset for konserveringsvæske til at det kan fjernes opptil 0,5 mL homogen blanding av celler og væske til ekstra prøver i forkant av den væskebaserte **BD SurePath**-Papanicolaou-testen, samtidig som det beholdes stort nok volum til Papanicolaou-testing.
- Selv om det ikke foreligger bevis på at fjerning av en alikvot fra **BD SurePath**-glass for konserveringsvæske påvirker kvaliteten til prøven som skal brukes til cytologiske tester, kan sjeldne forekomster av feilallokering av relevant diagnostisk materiale finne sted under denne prosessen. Helsepersonell må kanskje hente inn en ny prøve hvis resultatene ikke stemmer overens med pasientens kliniske historie. Videre berører cytologi andre kliniske spørsmål enn testing for seksuelt overførbare sykdommer (STD), og alikvotfjerning vil derfor kanskje ikke være egnet for alle kliniske situasjoner. Dersom det er nødvendig, kan en separat prøve samles inn for testing for seksuelt overførbare sykdommer (STD), istedenfor innhenting av en alikvot fra et **BD SurePath**-prøveglass for konserveringsvæske.
- Alikvotfjerning fra prøver med lav cellularitet kan etterlate utilstrekkelig materiale i et **BD SurePath**-prøveglass for konserveringsvæske for klargjøring av en tilfredsstillende **BD SurePath**-Papanicolaou-test.
- Alikvotfjerning må skje før behandling av en væskebasert **BD SurePath**-Papanicolaou-test. Kun én alikvot kan fjernes fra **BD SurePath**-glasset for konserveringsvæske før utførelse av en væskebasert **BD SurePath**-Papanicolaou-test, uavhengig av alikvotvolum.

Prosedyre

1. **BD SurePath**-glasset for konserveringsvæske må virvelblandes i 10–20 sekunder, og alikvoten på 0,5 mL må fjernes innen ett minutt etter virvelblanding for å sikre en homogen blanding.
2. Bruk en pipettespiss av polypropylen med aerosolbarriere med riktig størrelse i forhold til volumet som skal trekkes ut ved alikvotfjerning.
Merk: Serologiske pipetter må ikke brukes. God laboratoriepraksis må følges for å unngå overføring av kontaminanter til **BD SurePath**-glasset for konserveringsvæske eller alikvoten. Alikvotfjerning må utføres på et passende sted, utenfor områder der det utføres amplifikasjon.
3. Kontroller alikvotmaterialet i pipetten visuelt for tegn til store partikkelsammensetninger eller tykflytende stoff. Tegn til slikt materiale ved fjerning av alikvotmateriale betyr at alt materiale må føres tilbake til prøveglasset, og prøven må ikke brukes til ekstra testing i forkant av Papanicolaou-testen.

4. For instruksjoner for behandling av alikvoten ved bruk av **BD ProbeTec** CT Q^x og GC Q^x amplifiserte DNA-analyser, se pakningsvedleggene som følger med analysesettene.

LAGRING

Lagringsforhold for **BD SurePath**-konserveringsvæske uten cytologiske prøver er opptil 36 måneder fra produksjonsdatoen ved omgivelsestemperatur (15–30 °C).

Lagringsgrensen for **BD SurePath**-konserveringsvæske med cytologiske prøver er 6 måneder ved kjøletemperatur (2–10 °C) eller 4 uker ved omgivelsestemperatur (15–30 °C).

BD SurePath-konserveringsvæske med cytologiske prøver som skal brukes sammen med de amplifiserte DNA-analysene **BD ProbeTec** CT Q^x og GC Q^x, kan lagres og transporteres i opptil 30 dager ved 2–30 °C før de overføres til fortynningsrørene for væskebaserte cytologiprøver (LBC) til den amplifiserte DNA-analysen **BD ProbeTec** Q^x.

PÅKREVDE MATERIALER

Se brukerveiledningen for **BD PrepStain** Slide Processor (-objektglassbehandler) for fullstendig informasjon om reagensmidler, komponenter og tilbehør. Ikke alle materialene nedenfor er påkrevd ved manuell forberedelse av **BD SurePath**-objektglass (uten bruk av **BD PrepStain**-objektglassbehandleren).

Materiell som følger med

- **BD PrepStain** Slide Processor
- **BD SurePath** Collection Vial (prøveglass) (inkludert **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Cervical Sampling Devices(s) with Detachable Head(s) (prøveinnsamlingsenhet(er) med avtakbart hode for livmorhalsprøver)
- **BD** Density Reagent
- **BD** Syringing Pipettes (sprøytepipetter)
- **BD** Settling Chambers
- **BD** Cytology Stain Kit (cytologifargingssett)
- **BD SurePath** PreCoat Slides
- **BD** Centrifuge Tubes (sentrifugerør)
- Objektglass- og rørstativer
- **BD PrepStain** Transfer Tips (overføringsspisser)
- **BD** Aspirator Tips (aspiratorspisser)

Nødvendige materialer som ikke følger med

- Virvelblander
- Deionisert vann (pH 7,5 til 8,5)
- **BD** Alcohol Blend Rinse (alkoholblandingsrensemiddel) eller isopropanol og alkohol med reagensstandard
- Rengjøringsmiddel, festemedier og dekkglass av glass

DIAGNOSTISK FORTOLKNING OG PREPARATTILSTREKKELIGHET

Etter **BD** Diagnostics-godkjent brukeropplæring med **BD PrepStain**-systemet og **BD SurePath**-objektglass gjelder Bethesda-systemets cytologiske diagnostiske kriterier som for tiden benyttes i cytologiske laboratorier for tradisjonelle Papanicolaou-utstryk, for **BD SurePath**-objektglass.¹ Retningslinjene som anbefales i Bethesda 2001 Reporting System (rapporteringssystem) tar for seg væskebaserte preparater og definerer hvordan man skal bestemme tilstrekkelig cellularitet spesifikt for disse preparatene.

Ved fravær av abnormale celler betraktes et preparat som ikke tilfredsstillende hvis en eller flere av følgende betingelser er til stede:

- (1) Utilstrekkelig antall diagnostiske celler (færre enn 5000 plateepitelceller per preparat). Følgende er anbefalt prosedyre for å estimere antall godt bevarte plateepitelceller på **BD SurePath**-objektglass:

- For hver mikroskopmodell som brukes til screening, undersøk produsentens mikroskopbrukerveiledning eller kontakt mikroskopprodusenten for å fastslå synsfeltområdet ved bruk av foretrukket okular og 40x-objektiv. Regn alternativt ut feltområdet ved bruk av et hemocytometer eller lignende måleskala for mikroskopobjektglass (feltområde = πr^2 der r er feltets radius).

- Minimalt gjennomsnittlig antall celler per 40x-objektivfelt skal fastslås ved å dele det omtrentlige celleavsetningsområdet på 130 mm² for **BD SurePath**-objektglasset med feltområdet for det spesifikke mikroskopet. Det resulterende tallet deles deretter på celleminimum på 5000. Det resulterende tallet er det anbefalte minimale tilstrekkelige gjennomsnittsantallet epitelceller innenfor synsfeltet i et 40x-objektiv. Notér dette nummeret og behold det til rutinemessig referanse for cytoteknikere. Bethesda 2001-retningslinjene angir omtrentlig antall celler per felt for et 13 mm-preparat.
 - Minst ti felter skal telles horisontalt eller vertikalt langs midten av preparatets diameter.
 - Som en praktisk metode for vurdering av cellularitet kan makroskopisk evaluering av den visuelle tettheten i det fargede preparatet brukes til å sjekke preparattilstrekkeligheten i produksjon. Det finnes imidlertid ingen substitutt for primær mikroskopevaluering av cytoteknikere under screeningprosessen.
- (2) 75 % eller flere av de cellulære komponentene er skjult av betennelse, blod, bakterier, slim eller optiske forvrengninger som utelukker cytologisk fortolkning av objektglasset.

Alle abnormale eller tvilsomme screeningobservasjoner skal refereres til en patolog for gjennomgang og diagnose. Patologen skal notere alle eventuelle diagnostisk relevante cellemorfologiske endringer.

EGENSKAPER VED UTFØRELSEN: RAPPORT FRA KLINISKE STUDIER

Første Split-Sample-studie

BD Diagnostics (tidligere kjent som TriPath Imaging) utførte en prospektiv, maskert, parett klinisk split-sample-undersøkelse på flere steder for å sammenligne de diagnostiske resultatene fra **BD SurePath**-objektglass fremstilt med **BD PrepStain**-systemet med konvensjonelt preparerte Papanicolau-utstryk. Formålet med studien var å evaluere ytelsen til den væskebaserte **BD SurePath**-Papanicolau-testen sammenlignet med tradisjonelt Papanicolau-utstryk for oppdagelse av livmorhalskreft, pre-maligne lesjoner og atypiske celler i forskjellige pasientpopulasjoner og under forskjellige laboratorieforhold. Tilstrekkeligheten ble også evaluert for begge preparatene.

Hvert tradisjonelle Papanicolau-utstryk ble forberedt først i henhold til FDAs anbefalinger i dokumentet «Points to Consider» («Punkter til vurdering») for enheter til livmorhalscytologi¹⁰, og deretter ble den gjenværende prøven på prøvetakingsenheten av kost-type lagt i et **BD SurePath**-prøveglass for konserveringsvæske.

Etter transport til laboratoriet ble hver konserverte cellesuspensjon behandlet i henhold til **BD PrepStain**-systemets protokoll. Det resulterende **BD SurePath**-objektglasset og det tilhørende tradisjonelle Papanicolau-utstrykningsglasset ble manuelt screenet og uavhengig diagnostisert med diagnostiske kategorier som samsvarer med Bethesda-systemet. På hvert sted ble alle abnormale objektglass evaluert av en patolog.

I tråd med metoden beskrevet av Shatzkin¹¹ brukte denne studien en uavhengig referansepatolog ved et utpekt referansested som gjennomgikk alle abnormale og avvikende tilfeller, reparasjonstilfeller og 5 % av normale tilfeller fra alle steder på maskert vis for å gi diagnostisk «sannhet» for hvert tilfelle.

Pasientkarakteristika

Kvinnene i denne studien var i alderen fra 16 til 87 år, og 772 av dem var postmenopausale. Av de 8807 pasientene som er representert i studiene, oppviste 1059 av dem en historie med tidligere abnormale Papanicolau-utstryk. Hele pasientpopulasjonen besto av de følgende etniske gruppene: Kaukasisk (44 %), Svart (30 %), Asiatisk (12 %), Latinamerikansk (10 %), Indiansk (3 %) og Andre (1 %).

Utelukkelse ble gjort for ukorrekt dokumentasjon, pasienter under 16 års alder, pasienter med hysterektomi og cytologisk ikke tilfredsstillende og utilstrekkelige prøver. Det ble gjort forsøk på å inkludere så mange tilfeller som mulig av livmorhalskreft og pre-malign sykdom ved å velge blant høyrisikopasienter, pasienter som sjelden er blitt screenet og referansepasienter.

Av totalt 10 335 tilfeller ble 9046 godkjent og evaluert på tvers av åtte forskjellige studiesteder. Av disse 9046 tilfellene oppfylte 8807 kravene til preparattilstrekkelighet i Bethesda-systemet, og disse var tilgjengelige for fullstendig diagnose med begge preparater.

Studieresultater

Målet for den kliniske prøven var å sammenligne ytelsen til **BD SurePath**-objektglass fremstilt med **BD PrepStain**-systemet med tradisjonelt preparerte Papanicolau-utstryk. Objektglass for begge preparattyper ble klassifisert i henhold til kriteriene i Bethesda-systemet. Studieprotokollen hadde et bias i favør av de tradisjonelle Papanicolau-utstrykene, fordi et tradisjonelt Papanicolau-utstryk alltid ble forberedt først, noe som begrenset **BD SurePath**-objektglasset til restmateriale fra enheten av kost-type (den delen av prøven som vanligvis ville blitt kastet).¹² Tiltenkt bruk for den væskebaserte **BD SurePath**-Papanicolau-testen er en rett-i-glasset-applikasjon der alle de innsamlede cellene er tilgjengelige for **BD PrepStain**-systemet.

For å sammenligne sensitiviteten til **BD SurePath**-objektglassene og tradisjonelle Papanicolau-utstryk når disse leses manuelt, ble abnormalitetsnivået for tilfellene fastslått av referansepatologen og sammenlignet med diagnosene som ble stilt av studiestedene. Referansediagnosen ble basert på den mest abnormale diagnosen fra hver av objektglasspreparatene av den uavhengige referansepatologen. Dette resultatet ble brukt som den «sanne» diagnosen eller referanseverdien for sammenligning av resultatene fra de forskjellige studiestedene ved bruk av **BD PrepStain**-systemet til preparasjon av **BD SurePath**-objektglass med tradisjonell preparasjon av Papanicolau-utstryk. Nullhypotesen, at sensitiviteten i de to metodene for forberedelse av objektglass er likeverdige, ble testet ved bruk av McNemars chi-kvadrattest for parede data.¹³ I denne statistiske testen ble avvikende resultater for de to preparasjonsmetodene sammenlignet.

Tabell 1 viser en direkte sammenligning av resultatene fra alle studiestedene for **BD SurePath**-objektglass med konvensjonelle objektglass for de diagnostiske behandlingskategoriene «Innenfor normale grenser» (Within Normal Limits – WNL), «Atypiske plateceller av ubestemt betydelighet / Atypiske kjertelceller av ubestemt betydelighet» (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance – ASCUS/AGUS), «Lavgradig skvamøs intraepital lesjon» (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL), «Høygradig skvamøs intraepital lesjon» (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL) og «Kreft» (Cancer – CA).

Tabell 1 Første split-sample-studie: 8807 parede prøver – Sammenligning av resultater fra studiesteder – Ingen referansepatolog

Resultater etter sted								
Sted nr.	Objekt-glasstype	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Totalt
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	KN	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1514	47	4	81	24	0	1670
	KN	1560	33	6	40	31	0	1670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	KN	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1302	60	2	19	5	0	1388
	KN	1326	37	2	19	4	0	1388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	KN	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1272	179	6	83	35	1	1576
	KN	1258	209	9	68	30	2	1576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	KN	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1227	61	3	86	44	2	1423
	KN	1209	57	0	94	61	2	1423
Totalt	SP	7759	509	36	342	135	26	8807
	KN	7768	531	39	271	177	21	8807

SP = **BD SurePath**

KN = konvensjonell

Tabell 2 viser en direkte sammenligning av alle resultater fra de forskjellige studiestedene for **BD SurePath**-preparasjonsmetoden med tradisjonell preparasjon av Papanicolau-utstryk for alle diagnostiske behandlingskategorier.

Tabell 2 Første split-sample-studie: 8807 parede prøver – Sammenligning av alle resultater fra studiesteder – Ingen referansepatolog

Konvensjonelt preparert Papanicolau-utstryk		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Totalt
BD PrepStain-preparert BD SurePath	WNL	7290	361	20	63	24	1	7759
	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
	Totalt	7768	531	39	271	177	21	8807

Ingen resultater fra den uavhengige referansepatologen gjenspeiles i tabell 1 eller tabell 2.

Tabell 3 Første split-sample-studie: Sammenligning av alle resultater fra studiestedene for tilfeller som betegnes som ASCUS/AGUS av referansemetoden – Analyse av diskordante feil

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	113	205	318
	Feil	180	229	409
		293	434	727

Suksess = ASCUS/AGUS

Feil = WNL og reaktiv/reparativ

Resultat av McNemar-test: $X^2 mc = 1,62$, $p = 0,2026$

Feil, konvensjonell: 205

Feil, BD SurePath: 180

Tabell 3 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som ASCUS eller AGUS av referansepatologen. Denne evalueringen muliggjør analyse av diskordante feil for å vurdere sensitiviteten i metodene i split-sample-studiedesignen. Feil inkluderer WNL og reaktiv/reparativ. Siden p-verdien fastsatt av McNemar-testen overstiger 0,05, var resultatene for **BD SurePath** og konvensjonelle Papanicolau-utstryk likeverdige.

Tabell 4 Første split-sample-studie: Sammenligning av alle resultater fra studiestedene for tilfeller som betegnes som LSIL av referansemetoden – Analyse av diskordante feil

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	140	63	203
	Feil	54	86	140
		194	149	343

Suksess = LSIL

Feil = WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS

Resultat av McNemar-test: $X^2 mc = 0,69$, $p = 0,4054$

Feil, konvensjonell: 63

Feil, BD SurePath: 54

Tabell 4 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som LSIL av referansepatologen. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS. Som med ASCUS/AGUS, var sensitiviteten i de to metodene i split-sample-studien statistisk likeverdige med en p-verdi på over 0,05.

Tabell 5 Første split-sample-studie: Sammenligning av alle resultater fra studiestedene for tilfeller som betegnes som HSIL+ av referansemetoden – Analyse av diskordante feil (LSIL er ikke en feil)

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	160	28	188
	Feil	36	38	74
		196	66	262

Suksess = HSIL+

Feil = WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS

Resultat av McNemar-test: $X^2 mc = 1,00$, $p = 0,3173$

Feil, konvensjonell: 28

Feil, BD SurePath: 36

Tabell 5 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som HSIL+ av referansepatologen. I denne sammenligningen ble ikke LSIL regnet som en feil, men snarere som et avvik.^{10,14,15} Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS. Sensitivitetsanalysen av diskordante feil viste statistisk likeverdighet for metodene i split-sample-studien.

Tabell 6 Første split-sample-studie: Analyse av diskordante feil for krefttilfeller (HSIL er ikke en feil – LSIL regnes som en feil)

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	19	2	21
	Feil	5	1	6
		24	3	27

Suksess = kreft

Feil = WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2 mc = 1,645$, $p = 0,1980$

Feil, konvensjonell: 2

Feil, BD SurePath: 5

Tabell 6 viser resultatene (alle studiesteder) for tilfeller som ble bedømt som kreft av referansemetoden. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Sensitivitetsanalysen av diskordante feil viste statistisk likeverdighet for metodene. Disse 27 krefttilfellene ble inkludert i reevalueringsstudien. Disse dataene finnes i tabell 9.

Tabell 7 Første split-sample-studie: Sammenligning av alle resultater fra studiestedene for tilfeller som betegnes som HSIL+ av referansemetoden – Analyse av diskordante feil (LSIL ble regnet som en feil i denne analysen)

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	94	33	127
	Feil	67	68	135
		161	101	262

Suksess = (HSIL+)

Feil = WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2 mc = 11,56$, $p = 0,0007$

Feil, konvensjonell: 33

Feil, BD SurePath: 67

Tabell 7 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som HSIL+ av referansepatologen. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Selv om dette ikke var i tråd med den opprinnelige studieprotokollen¹⁰, ble det utført en statistisk sammenligning av metodene der LSIL ble regnet som en diagnostisk feil i tilfeller som ble betegnet som HSIL+ av den ene uavhengige referansepatologen. I denne statistiske sammenligningen av diagnostisk sensitivitet, der LSIL regnes som en feil snarere enn et lite avvik, var ikke **BD SurePath**-objektglassene som var fremstilt med **BD PrepStain**-systemet likeverdige med de konvensjonelt preparerte Papanicolau-utstrykene med hensyn til oppdagelse av HSIL+-abnormalitet i split-sample-studien.

MASKERT REEVALUERING AV HSIL+-TILFELLER

Det ble utført en ny evaluering for å fastslå om resultatene ble påvirket av preparatkvalitet eller fortolkningssubjektivitet. For å vurdere de 262 tilfellene som ble diagnostisert som HSIL+ i den opprinnelige studien (tabell 7), ble det utført en ytterligere evaluering etter implementering av et nytt opplæringsprogram for cytologiske fagpersoner som var utformet med vekt på konsekvent fortolkning mellom de diagnostiske gruppene i Bethesda-systemet. Disse HSIL+-tilfellene ble remaskert som ledd i en reevaluering som besto av totalt 2438 prøver forberedt med den samme split-sample-protokollen. Resultatene fra studiestedene for de to preparatene ble så sammenlignet med en ny referanseverdi som krevde at minst to av tre uavhengige referansepatologer var enige om den mest abnormale cytologiske diagnosen.

I referanseprosessen for reevalueringen ble begge objektglasspreparatene fra de diskordante tilfellene (**BD PrepStain**-forberedte **BD SurePath**-objektglass og konvensjonelt forberedte objektglass) screenet på nytt av en ny cytotekniker, og nyidentifiserte abnormaliteter ble lagt til abnormalitetene fra den første screeningen. Tre referanse-cytopatologer evaluerte deretter alle diskordante tilfeller ved bruk av en maskert protokoll. Denne strengere referansemetoden reduserte antallet HSIL+-referansetilfeller fra 262 i den opprinnelige studien til 209 i reevalueringen. Forskjellen på 53 tilfeller kan kanskje forklares på følgende måte: 48 tilfeller ble diagnostisert av den strengere referansemetoden som LSIL eller mindre alvorlig – tilstrekkeligheten i 3 tilfeller ble bedømt som ikke tilfredsstillende ved reevaluering og de 2 gjenværende tilfellene var ikke tilgjengelige for vurdering i den maskerte reevalueringsstudien.

Tabell 8 Reevalueringsstudie: Analyse av diskordante feil for 209 opprinnelige HSIL+-tilfeller reevaluert med de strengere kriteriene som omfatter tre uavhengige referansepatologer

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	153	26	179
	Feil	24	6	30
		177	32	209

Suksess = HSIL+

Feil = WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2_{mc} = 0,02$, $p = 0,8875$

Feil, konvensjonell: 26

Feil, BD SurePath: 24

Tabell 8 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som HSIL+ av referansepatologen. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. I denne sammenligningen ble LSIL regnet som en diagnostisk feil i tilfeller som ble betegnet som HSIL+ av den uavhengige referansepatologen. Sammenligning av diagnostisk sensitivitet viste statistisk likeverdighet mellom de to metodene.

Tabell 9 Reevalueringsstudie: Analyse av diskordante feil for krefttilfeller (HSIL er ikke en feil – LSIL regnes som en feil)

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	32	3	35
	Feil	3	0	3
		35	3	38

Suksess = kreft

Feil = WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2_{mc} = 0,00$, $p = 1,0000$

Feil, konvensjonell: 3

Feil, BD SurePath: 3

Tabell 9 viser resultatene for tilfeller som ble bedømt som kreft av den nye referansemetoden (alle studiesteder). Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. En feil var et resultat av en LSIL-fortolkning. Alle andre feil involverte fortolkning av objektglass som ASCUS/AGUS eller WNL. Sensitivitetsanalysen av diskordante feil viste statistisk likeverdighet for metodene.

Den maskerte reevalueringen inneholdt 2097 nye tilfeller som ble brukt til å remaskere de opprinnelige HSIL+-prøvene. Analyse og preparatsammenligning fra disse nye tilfellene følger i tabell 10.

Tabell 10 Reevalueringsstudie: 2097 Direkte sammenligning av resultater fra studiesteder – Ingen referansepatolog

Konvensjonelt preparert Papanicolau-utstryk		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Totalt
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	WNL	1561	128	0	47	30	0	1766
	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
	Totalt	1710	203	3	104	70	7	2097

Av de 2097 nye tilfellene beskrevet ovenfor, ble 77 diagnostisert som HSIL+ av referansepatologene. Tabell 11 viser sensitivitetsanalysen for disse 77 HSIL+-tilfellene.

Tabell 11 Reevalueringsstudie: Sammenligning av alle resultater fra studiestedene for tilfeller som betegnes som HSIL+ av referansemetoden – Analyse av diskordante feil (LSIL ble regnet som en feil i denne analysen)

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolau-test	Suksess	25	21	46
	Feil	21	10	31
		46	31	77

Suksess = HSIL+

Feil = WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2_{mc} = 0,00$, $p = 1,0000$

Feil, konvensjonell: 21

Feil, BD SurePath: 21

Analysen av diskordante feil i tabell 11 viste et likt antall HSIL+-feil for begge metodene. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Den statistiske testen demonstrerte likeverdighet mellom de to metodene i split-sample-designen, selv når LSIL regnes som en feil mot en referanseverdi på HSIL+.

Tabell 12 oppsummerer de deskriptive diagnosene for godartede funn for alle studiesteder.

Tabell 12 Første split-sample-studie: Oppsummering av godartede celleendringer

Deskriptiv diagnose (Ant. pasienter: 8807)	BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolaou-test		Konvensjonelt preparert objektglass	
	N	%	N	%
Godartede celleendringer *Infeksjon:				
<i>Candida</i> -art	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> -art	6	0,1	2	<0,1
Bakterier (andre)	52	0,6	191	2,2
**Reaktive reparative endringer	424	4,8	319	3,6

* For kategorien Infeksjon ovenfor rapporteres observasjoner av smittsomme stoffer. Mer enn én organismeklasse kan være representert per tilfelle.

** Reaktive reparative endringer omfatter reaktive endringer i tilknytning til betennelse, vaginal tørrhet, stråling og bruk av intrauterin prevensjon så vel som typisk reparasjon som involverer skvamøse, skvamøse metaplastiske eller søyleformede epitelceller.

Av totalt 8807 tilfeller ble ingen vurdert som «ikke tilfredsstillende», verken av prøvestedene eller referanstedene. Ytterligere 239 prøver ble bedømt som «ikke tilfredsstillende» av ett av stedene eller både prøve- og referanstedene for begge preparater. Av de 239 ikke tilfredsstillende tilfellene ble 151 bemerket bare på konvensjonelle objektglass, 70 bare på **BD SurePath**-objektglass og 18 ble observert på både de konvensjonelle objektglassene og **BD SurePath**-objektglassene. Alle de ikke tilfredsstillende tilfellene ble ekskludert fra diagnostisk sammenligning med kategoriene i Bethesda-systemet, men ble tilføyd igjen for sammenligning av preparatstilrekkelighet.

Tabellene 13 til og med 16 viser resultater for preparatstilrekkelighet for alle studiestedene.

Tabell 13 Første split-sample-studie: Resultater for preparatstilrekkelighet

Preparatstilrekkelighet (ant. pasienter: 9046)	BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolaou-test		Konvensjonelt preparert objektglass	
	N	%	N	%
Tilfredsstillende	7607	84,1	6468	71,5
Tilfredsstillende, men begrenset av:	1.385	15,3	2489	27,5
Manglende endocervikal komponent	1.283	14,2	1118	12,4
Optisk forvrengning fra lufttørring	0	0	17	0,2
Tykt utstryk	1	< 0,1	0	0
Blod i veien	53	0,6	121	1,3
Betennelsesvæske i veien	102	1,1	310	3,4
Få plateepitelceller	4	< 0,1	7	0,1
Cytolyse	10	0,1	11	0,1
Ingen klinisk historie	0	0	0	0
Ikke spesifisert	60	0,7	1018	11,3
Ikke tilfredsstillende for evaluering:	54	0,6	89	1,0
Manglende endocervikal komponent	42	0,5	42	0,5
Optisk forvrengning fra lufttørring	0	0	0	0
Tykt utstryk	0	0	2	< 0,1
Blod i veien	7	0,1	6	0,1
Betennelsesvæske i veien	6	0,1	6	0,1
Få plateepitelceller	6	0,1	0	0
Cytolyse	0	0	1	< 0,1
Ingen klinisk historie	0	0	0	0
Ikke spesifisert	37	0,4	32	0,5

Merk: Noen pasienter hadde mer enn én underkategori.

Det ble fastslått ytterligere ikke-tilfredsstillende tilfeller av referansepatologen, og totalt antall ikke-tilfredsstillende resultater gjenspeiles i tabell 15. TILF = tilfredsstillende, TMBA = tilfredsstillende, men begrenset av (et spesifisert forhold) og IKKE TILF = ikke tilfredsstillende i denne tabellen.

Tabell 14 viser resultatene fra en sammenligning av preparatstilrekkelighet for begge preparasjonsmetoder. Det forekom betydelig færre «ikke tilfredsstillende» tilfeller og «TMBA»-tilfeller med **BD SurePath**-objektglass sammenlignet med konvensjonelle objektglass.

Tabell 14 Første split-sample-studie: Oppsummering av resultater for preparatstilrekkelighet for alle studiestedene i den kliniske prøven

		Konvensjonelt preparert objektglass			
		TILF	TMBA	IKKE TILF	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolaou-test	TILF	5868	1693	46	7607
	TMBA	579	772	34	1385
	IKKE TILF	21	24	9	54
		6468	2489	89	9046

IKKE TILF: Resultat av McNemar-test: X^2 mc = 9,33, p = 0,0023

TMBA: Resultat av McNemar-test: X^2 mc = 546,21, p = 0,0000

Tabell 15 viser sammenligningen av tilfredsstillende og ikke tilfredsstillende preparater fra evalueringene ved prøve- og referansestedet. **BD SurePath**-objektglass viser en statistisk signifikant reduksjon av ikke tilfredsstillende tilfeller sammenlignet med konvensjonelle objektglass.

Tabell 15 Første split-sample-studie: Sammenligning av ikke-tilfredsstillende resultater fra det kliniske prøvestedet og referansestedet

Konvensjonelt preparert objektglass		TILF	IKKE TILF	
BD PrepStain-preparert BD SurePath-objektglass til Papanicolaou-test	TILF	8807	151	8958
	IKKE TILF	70	18	88
		8877	169	9046

Resultat av McNemar-test: $\chi^2_{mc} = 29,69$, $p = 0,0000$

Tabell 16 Resultater for preparattilstrekkelighet etter studiested – TMBA-rater for «Ingen endocervikal komponent (ECK)»

Sted	Tilfeller	BD SurePath-TMBA, ingen ECK, ant. (%)	Konvensjonell-TMBA, ingen ECK, ant. (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	1712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1448	207 (14,3)	210 (14,5)
Alle steder	9046	1283 (14,2)	1118 (12,4)

Deteksjon av endocervikale celler (tabell 16) varierte ved forskjellige prøvesteder. Samlet sett var det en forskjell på 1,8 % i deteksjon av endocervikale celler mellom den konvensjonelle Papanicolaou-utstryksmetoden og **BD SurePath**-metoden, noe som ligner tidligere studier med split-sample-metodologi.^{16,17}

BD SurePath-objektglass fremstilt med **BD PrepStain**-systemet gir lignende resultater som konvensjonelle Papanicolaou-utstryk i split-sample-sammenligninger i en rekke pasientpopulasjoner og under en rekke laboratorieforhold. Det forekom i tillegg betydelig færre «ikke tilfredsstillende» tilfeller og «TMBA»-tilfeller med **BD SurePath**-objektglass sammenlignet med konvensjonelle Papanicolaou-utstryk. **BD SurePath**-objektglass kan dermed altså brukes som en erstatning for konvensjonelle Papanicolaou-utstryk til påvisning av atypiske celler, livmorhalskreft og alle andre cytologiske kategorier som definert av Bethesda-systemet.

EVALUERING AV PREPARASJON AV BD SUREPATH-PAPANICOLAU-TESTOBJEKTGLASS VED BRUK AV BD PREPMATE-METODEN OG DEN MANUELLE BD SUREPATH-METODEN

BD Diagnostics (tidligere kjent som TriPath Imaging) utførte en prospektiv klinisk prøve ved flere klinikker for å evaluere to endringer i den FDA-godkjente prosedyren for preparasjon av **BD SurePath**-objektglass. Endringene i den godkjente prosessen for preparasjon av **BD SurePath**-objektglass besto i følgende:

- Tillegg av **BD PrepMate** Automated Accessory (automatiseringstilbehør) (**BD PrepMate**-metoden) som automatiserer de første manuelle stegene i **BD PrepStain**-laboratorieprosessen. **BD PrepMate**-metoden blander og fjerner automatisk prøven fra **BD SurePath**-glasset med konserveringsvæske og fordeler prøven lagvis på BD-densitetsreagensen i et prøverør.
- Tillegg av den manuelle **BD SurePath**-metoden, der cellesuspensjonen manuelt fordeles lagvis på objektglasset og farges av en laboratortekniker i stedet for at man bruker **BD PrepStain**-objektglassbehandleren til cellesuspensjon og farging av objektglasset.

Denne studien evaluerte over 400 tilfeller i en maskert sammenligning av de to alternative metodene til den nåværende godkjente metoden for preparasjon av **BD SurePath**-objektglass. Sammenligningen var basert på

morfologiske kriterier og kvalitetskriterier som ble benyttet på objektglass forberedt på hver av de to måtene.

Studiens hovedformål var å:

- evaluere morfologiske aspekter og kvalitetsaspekter ved **BD SurePath**-objektglass preparert ved bruk av **BD PrepMate**-metoden sammenlignet med objektglass preparert med den godkjente metoden for bruk av **BD PrepStain**-systemet (refereres til som **BD PrepStain**-metoden)
- evaluere morfologiske aspekter og kvalitetsaspekter ved **BD SurePath**-Papanicolaou-testobjektglass preparert ved bruk av den manuelle **BD SurePath**-metoden sammenlignet med objektglass preparert i henhold til den godkjente **BD PrepStain**-metoden

Ytterligere formål var å:

- fastslå om graden av samsvar mellom den godkjente **BD PrepStain**-metoden og **BD PrepMate**-metoden var større enn det som kan tilskrives tilfældigheter alene
- fastslå om graden av samsvar mellom den godkjente **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden var større enn det som kan tilskrives tilfældigheter alene
- vurdere prøvetilstrekkeligheten i henhold til standardene i **BD PrepStain**-systemet for preparasjon av **BD SurePath**-objektglass ved bruk av **BD PrepMate**-metoden
- vurdere prøvetilstrekkeligheten i henhold til standardene i **BD PrepStain**-systemet for preparasjon av **BD SurePath**-Papanicolaou-prøver ved bruk av **BD SurePath**-metoden

BD PREPMATE AUTOMATISERT TILBEHØR

BD PrepMate-instrumentet er et stykke tilbehør til **BD PrepStain**-systemet som automatiserer de to første manuelle stegene – prøveblanding og fordeling – i **BD PrepStain**-laboratorieprosessen. **BD PrepMate**-metoden blander prøven grundig og fjerner den nøyaktig fra **BD SurePath**-glasset for konserveringsvæske og fordeler prøven lagvis på **BD** densitetsreagens i et prøverør. Et prøvestativ som er forhåndslestet med innsamlingsglass, sprøytepipetter og reagensrør (som inneholder **BD** densitetsreagens), plasseres på instrumentbrettet. Stativet inneholder opptil tolv prøveglass, rør og sprøytepipetter som arrangeres i tre rader á fire. Glass, sprøytepipetter og rør kastes etter bruk. De må bare brukes én gang for å utelukke muligheten for prøvekontaminasjon.

DEN MANUELLE BD SUREPATH-METODEN

Den manuelle **BD SurePath**-metoden bruker en manuell prosedyre for å fordele cellesuspensjonen lagvis på objektglassene og farge preparatet. Innsamling og behandling av gynekologisk prøve er identisk for både den manuelle og den godkjente **BD PrepStain**-metoden frem til punktet der **BD PrepStain**-objektglassbehandleren benyttes.

I **BD PrepStain**-metoden plasseres sentrifugerte cellepellets direkte på **BD PrepStain**-objektglassbehandleren for automatisert behandling for å fremstille **BD SurePath**-objektglass.

I den manuelle **BD SurePath**-metoden tilsettes den sentrifugerte pelletten deionisert vann og virvelblandes for å resuspendere og randomisere prøven. Prøven overføres til et BD-sedimenteringskammer montert på et forhåndsbelagt **BD SurePath**-objektglass. Når prøven har sedimentert seg på objektglasset, blir den farget ved bruk av en Papanicolaou-fargeprosedyre.

OBJEKTGLASSENES PÅLITELIGHET

Tabell 17 viser objektglassenes pålitelighet i den kliniske studien. Det er viktig å merke seg at studien besto av **tre objektglass per tilfelle**.

Tabell 17 Objektglassenes pålitelighet

	Tilfeller	Objektglass
Totalt antall oppført i studien	471	1413
Totalt antall ekskludert fra analysen	-68	-204
Ufullstendig dokumentasjon	-39	-117
Feilpreparerte objektglass	-24	-72
Andre ekskluderingsgrunner*	-5	-15
Totalt antall inkludert i analysen	403	1209

* Manglende prøver, dupliserte pasientnumre osv.

POPULASJONSDEMOGRAFI

Tabell 18 gir en oversikt over pasientenes aldersdemografi for alle de inkluderte tilfellene i pasientpopulasjonen.

Tabell 18 Pasientdemografi

Alder	Antall tilfeller
19 eller yngre	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
Totalt	403

Tabell 19 oppgir gjeldende klinisk informasjon, og tabell 20 viser klinisk historikk for alle de inkluderte tilfellene i pasientpopulasjonen. Merk at det kunne velges mer enn ett element, så det kan hende at antall tilfeller ikke samsvarer med totalt antall tilfeller i studiepopulasjonen.

Tabell 19 Gjeldende klinisk informasjon

Klinisk informasjon	Antall tilfeller
Syklisk	241
Uregelmessig syklus	69
Hysterektomi	16
Gravid	9
Postabortiv	0
Postnatal	9
Postmenopausal	58
Perimenopausal	1
Immundeprimert	0
Abnormal gynekologisk prøve	0
Vaginal utflod	137
Østrogenstatningsterapi	19
Intrauterin prevensjon	2
P-piller/implantat	20
Ingen prevensjon	181
Informasjon ikke tilgjengelig	22

Tabell 20 Klinisk historikk

Historikk	Antall tilfeller
Tidligere abnormal cytologi	13
Historie med abnormal blødning	36
Biopsi	3
Krefthistorikk	1
Kjemoterapi	0
Stråling	0
Kolposkopi	9
HIV/AIDS	0
HPV (vortevirus)	0
Herpes	1
Historie med BTL*	1
Historie med PID**	57
Ingenting notert	363

* Bilateral Tubal Ligation (sterilisering)
** Pelvic inflammatory disease (bekkeninfeksjon)

STUDIERESULTATER

Formålet med denne studien var å fastslå hvorvidt **BD SurePath**-objektglass preparert ved bruk av prosedyrene i **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden kan sammenlignes med objektglass preparert ved bruk av den godkjente **BD PrepStain**-metoden De kliniske

dataene viser at objektglass preparert med **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden har en sammenlignbar morfologi og kvalitet med objektglass preparert med den godkjente **BD PrepStain**-metoden De kliniske dataene viser også at den diagnostiske ytelsen er den samme for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden når de sammenlignes med den godkjente **BD PrepStain**-metoden I tillegg skiller ikke tilstrekkeligheten til objektglassene preparert med **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden seg fra objektglass preparert med den godkjente **BD PrepStain**-metoden Disse resultatene støtter sammenligningen av **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden med den godkjente **BD PrepStain**-metoden

PRØVEMORFOLOGI OG -KVALITET

Tabell 21 viser resultatene for hovedformålene. Akseptabiliteten til objektglass preparert med hver metode ble evaluert i henhold til de morfologiske kriteriene og kvalitetskriteriene vist i tabellen. For hvert kriterium ble andelen akseptable objektglass utregnet sammen med det korresponderende nøyaktige 95 %-konfidensintervallet.

Tabell 21 Sammenligning av rater og konfidensintervaller (KI) for akseptabilitetskriterier

		Metode for preparasjon av objektglass					
		BD PrepStain		BD PrepMate		Manuell BD SurePath-metode	
		Rate (n/N)	Nøyaktig 95 % KI	Rate (n/N)	Nøyaktig 95 % KI	Rate (n/N)	Nøyaktig 95 % KI
Akseptabilitetskriterier Criteria	Farging	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Klarhet	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Nukleært	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Cytologi	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Klyngedannelse	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Cellularitet	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

Akseptabilitetsratene for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden er nesten alltid like høye som eller høyere enn for **BD PrepStain**-metoden. I tillegg er det betydelig overlapp mellom de nøyaktige 95 %-konfidensintervallene for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden og intervallene fra den godkjente **BD PrepStain**-metoden for hvert kriterium. Dette innebærer at objektglassene som ble preparert med **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden, har en sammenlignbar morfologi og kvalitet med objektglass preparert med den godkjente **BD PrepStain**-metoden. Derfor er preparasjonskvaliteten den samme for den godkjente metoden og de to prøvemethodene.

DIAGNOSTISK OVERENSSTEMMELSE

Denne analysen sammenligner diagnosene for objektglass preparert med de ulike metodene. Siden disse dataene er hentet fra et delt utvalg, er diagnosematrisene som vises i tabell 22 og 23, basert på parede prøver der hver av metodene for preparasjon av objektglass (**BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden) sammenlignes med den godkjente **BD PrepStain**-metoden. Ideelt sett skal diagnosen fra objektglass preparert med de to metodene være den samme. Dette representeres med antallet objektglass med identiske diagnoser, som vises i hoveddiagonalen i hver tabell.

Det første målet på overensstemmelse er andelen objektglass på hoveddiagonalen og de korresponderende nøyaktige 95 %-konfidensintervallene. Det andre målet på overensstemmelse kommer fra kappa-målet, som ble beregnet og testet for hver sammenligning. Testen fastslår om graden av samsvar mellom de to metodene er større enn det som kan tilskrives tilfeldigheter alene. Siden observasjonene er ordnet, er det viktig å ha observasjoner som ligger på eller nær hoveddiagonalen. Det vektete kappa-målet gir større tyngde til observasjoner som ligger på eller nær hoveddiagonalen i tabellene.

SAMMENLIGNING AV DEN GODKJENTE BD PREPSTAIN-METODEN OG BD PREPMATE-METODEN

I tabell 22 er antall objektglass på hoveddiagonalen 367 (2 + 334 + 8 + 6 + 5 + 11 + 1), og andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,9107 (367/403) med nøyaktige 95 %-konfidensgrenser på 0,8785 og 0,9366.

Hvis ikke-tilfredsstillende objektglass utelukkes fra tabellen ved å slette første rad og første kolonne, gjenstår 397 objektglass. Andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,9194 (365/397) med 95 %-konfidensgrenser på 0,8881 til 0,9442.

Resultatene i tabell 22 indikerer at den godkjente **BD PrepStain**-metoden og **BD PrepMate**-metoden har en høy andel av objektglass med diagnostisk overensstemmelse, noe som vises av andelen objektglass på hoveddiagonalen i tabellen. Den vektete kappa-analysen viser i tillegg at overensstemmelsen var mye større enn det som kan tilskrives tilfeldigheter alene.

Tabell 22 Krysstabulering av diagnoser fra **BD PrepStain**-metoden og **BD PrepMate**-metoden.

Diagnose fra BD PrepStain-metoden										
	Ikke tilf.	WNL	BCC-RR	Atypi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Totalt
Ikke tilf.	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
Atypi	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
Totalt	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

SAMMENLIGNING AV DEN GODKJENTE BD PREPSTAIN-METODEN OG DEN MANUELLE BD SUREPATH-METODEN

I tabell 23 er antallet objektglass på hoveddiagonalen 353 (3 + 315 + 6 + 10 + 7 + 11 + 1). Andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,8759 (353/403). De nøyaktige binomiale 95 %-konfidensgrensene for denne proporsjonen er 0,8397 til 0,9065.

Hvis ikke-tilfredsstillende objektglass utelukkes fra tabellen ved å slette første rad og første kolonne, gjenstår 398 objektglass. Andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,8794 (350/398) med 95 %-konfidensgrenser på 0,8433 til 0,9097. Resultatene i tabell 23 indikerer at den godkjente **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden har en høy andel av objektglass med diagnostisk overensstemmelse, noe som vises av andelen objektglass på hoveddiagonalen i tabellen. Den vektete kappa-analysen viser i tillegg at overensstemmelsen var mye større enn det som kan tilskrives tilfeldigheter alene. Derfor er den diagnostiske ytelsen den samme for den godkjente metoden og de to prøvemethodene.

Tabell 23 Krysstabulering av diagnoser fra **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden

Diagnose fra BD PrepStain-metoden										
	Ikke tilf.	WNL	BCC-RR	Atypi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Totalt
Ikke tilf.	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
Atypi	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
Totalt	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

OBJEKTGLASSENES TILSTREKKELIGHET

Objektglassenes tilstrekkelighet ble evaluert for begge preparasjonsmetodene. Dataene ble analysert ved bruk av en tosidig McNemar-test.¹⁸

Tabell 24 viser tilstrekkelighetsresultatene ved sammenligning av **BD PrepStain**-metoden og **BD PrepMate**-metoden.

Tabell 24 Tilstrekkelighetsresultater for objektglass fra **BD PrepMate**-metoden og **BD PrepStain**-metoden

Resultat for BD PrepStain-metoden				
Resultat for BD-PrepMate-metoden	TILF eller TMBA		IKKE TILF	
	398		3	
	0		2	
		398	5	403

Tabell 25 viser tilstrekkelighetsresultatene ved sammenligning av **BD PrepStain**-metoden og **BD SurePath**-metoden.

Tabell 25 Tilstrekkelighetsresultater for objektglass fra den manuelle **BD SurePath**-metoden og **BD PrepStain**-metoden

Resultat for BD PrepStain-metoden				
Resultat for manuell BD SurePath-metode	TILF eller TMBA		IKKE TILF	
	398		2	
	0		3	
		398	5	403

Disse to sammenligningene demonstrerer at **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden ikke skiller seg fra den godkjente **BD PrepStain**-metoden med hensyn til objektglassenes tilstrekkelighet.

DIREKTE-TIL-GLASS-STUDIE

Etter den første FDA-godkjennelsen av **BD PrepStain**-systemet utførte BD Diagnostics (tidligere kjent som TriPath Imaging) en stor studie på tvers av flere klinikker med **BD PrepStain**-systemet brukt som tiltenkt med direkte-til-glass-prøver. De tidligere kliniske studiene brukte en split-sample-metode der prøven først ble brukt til å lage et konvensjonelt objektglass med Papanicolau-utstryk mens resten av prøven ble plassert i et **BD SurePath**-prøveglass med konserveringsvæske og behandlet med **BD PrepStain**-systemet for å lage et **BD SurePath**-objektglass. Det er påvist at split-sample-design undervurderer den virkelige ytelsen til tester som er preparert fra det gjenværende celled materialet.¹²

Denne studien sammenlignet ytelsen til **BD SurePath**-objektglass fremstilt fra direkte-til-glass-prøver med konvensjonelle Papanicolau-utstryk. Resultatene med **BD SurePath**-objektglass ble sammenlignet med resultater fra en historisk kohort av konvensjonelle Papanicolau-utstryk. Studien evaluerte spesifikt hvorvidt **BD SurePath**-objektglass forbedret påvisningen av høygradige skvamøse intraepitale lesjoner (HSIL), adenocarcinoma in-situ og kreft (HSIL+). Alle tilgjengelige biopsidata ble samlet inn for begge objektglasspopulasjonene.

BD SurePath-populasjonen besto av 58 580 objektglass samlet inn prospektivt fra 57 klinikker som hadde konvertert nesten 100 % fra konvensjonelle Papanicolau-utstryk til **BD SurePath**-prøvesamlingen. Prøvene som ble samlet inn ved disse klinikkene, ble sendt til tre kliniske steder for behandling.

Den konvensjonelle populasjonen besto av 58 988 objektglass fra de samme klinikkene som **BD SurePath**-objektglassene. Denne historiske populasjonen ble først samlet inn fra de nyligste objektglassene før klinikken konverterte til den væskebaserte **BD SurePath**-Papanicolau-testen, og deretter bakover i tid til den konvensjonelle populasjonen og populasjonen av **BD SurePath**-objektglass hadde omtrent samme størrelse.

Resultatene fra denne studien viste en påvisningsrate på 405/58 580 for **BD SurePath**-objektglassene sammenlignet med 248/58 988 for de konvensjonelle objektglassene, noe som gir respektive påvisningsrater på 0,691 % og 0,420 % (se tabell 26). For disse kliniske stedene og disse studiepopulasjonene indikerer dette en økning på 64,4 % ($p < 0.00001$) i påvisning av HSIL+-lesjoner for **BD SurePath**-objektglassene.

Tabell 26 Sammenligning av påvisningsrater etter sted

HSIL+

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	HSIL+	Prosent (%)	Totalt	HSIL+	Prosent (%)
1	41 274	216	0,523	40 735	300	0,736
2	10 421	19	0,182	10 676	78	0,731
3	7293	13	0,178	7169	27	0,377
Totalt	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

LSIL+

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	LSIL+	Prosent (%)	Totalt	LSIL+	Prosent (%)
1	41 274	765	1,853	40 735	1 501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7293	99	1,357	7169	127	1,772
Totalt	58 988	960	1,627	58 580	1 975	3,371

ASCUS+

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	ASCUS+	Prosent (%)	Totalt	ASCUS+	Prosent (%)
1	41 274	1439	3,486	40 735	2 612	6,412
2	10 421	347	3,330	10 676	689	6,454
3	7293	276	3,784	7169	285	3,975
Totalt	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Ikke tilfredsstillende

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	IKKE TILF+	Prosent (%)	Totalt	IKKE TILF+	Prosent (%)
1	41 274	132	0,320	40 735	37	0,091
2	10 421	163	1,564	10 676	89	0,834
3	7293	20	0,274	7169	4	0,056
Totalt	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

Merk: Variasjon i ytelse fra studiested til studiested er forventet. Hvert laboratorium må overvåke kvaliteten på arbeidet nøye

PROSEDYRE

Fullstendige prosedyrer for preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass finnes i brukerhåndboken for **BD PrepStain** Slide Processor.

BIBLIOGRAFI

- 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.

Teknisk service og støtte for BD Diagnostics: ta kontakt med din lokale BD-representant eller gå til www.bd.com/ds.



Do not reuse / Не используйте повторно / Nepoužívejte 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 refolositi / Ne использовать повторно / Nepoužívejte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanna / Не використовувати повторно



Use by / Используйте до / Spoftebøjte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдаланура / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать 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 = sluiting 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 = sluten av måneden)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
 AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
 PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Кодикос партидас (партида) / 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 (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії



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



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si přiloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztató / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Dmesio, 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, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію



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



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. © 2014 BD



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 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 pomůcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostics Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики 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 / Lugeka kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi urute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / Skatīkite 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 brugsanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplovní omezení / Limitation de température / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piliang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури



Contains sufficient for <n> tests / Съдържа много 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 / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> testhez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> testleri için yetkinlik / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточо для <n> тестов(а) / 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>



Authorized Representative in the European Community / Оторизан представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter 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 Evropskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / 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 zástupce v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavnstvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



Fragile, Handle With Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Krehkē. Pfi manipulaci postupujte opatně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, kāsītsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / Trapu, elkitės atsargiai. / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Kruha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупко! Обращаться с осторожностью. / Krehkē, vyžaduje sa opatrnią manipulacją. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşın