

REF 491313	BD PrepMate Consumables Kit (Kit consumabile)
REF 491311	BD PrepStain Consumables Kit (Kit consumabile)
REF 491312	BD PrepStain Consumables Kit (Kit consumabile) – Japonia

UTILIZARE SPECIFICĂ

Sistemul **BD PrepStain** (fostul sistem AutoCyte PREP) este un proces de pregătire a celulelor în straturi subțiri, pe bază de lichid. Sistemul **BD PrepStain** produce lamele pentru **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (test Pap pe bază de lichid), care au ca scop înlocuirea frotiurilor ginecologice Pap convenționale. Lamelele **BD SurePath** (fostele lamele AutoCyte PREP) sunt destinate utilizării la screening-ul și detectarea cancerului de col uterin, a leziunilor precanceroase, a celulelor atipice și a tuturor celorlalte categorii citologice, conform definiției din Sistemul Bethesda pentru raportarea diagnosticilor citologice de col uterin/vaginale (*The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*).¹

BD SurePath Preservative Fluid (Lichid conservant) este un mediu corespunzător de colectare și transport pentru probele ginecologice testate cu **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Qx și *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Qx Amplified DNA Assays (Analize ADN amplificat). Consultați prospectul testului pentru instrucțiuni legate de utilizarea **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant) la pregătirea probelor pentru a fi folosite cu aceste teste.

REZUMAT ȘI EXPLICAȚII

Sistemul **BD PrepStain** transformă o suspensie lichidă a unui eșantion de celule de col uterin într-un strat subțire și omogen de celule, colorat separat, păstrând, în același timp, grupurile de celule de diagnosticare.²⁻⁹ Procesul include conservarea celulelor, randomizarea, îmbogățirea materialului de diagnosticare, pipetarea, sedimentarea, colorarea și acoperirea cu lamele de sticlă pentru a crea o lamelă **BD SurePath** pentru utilizare în screening și clasificare citologică de rutină, conform definiției din sistemul Bethesda.¹ Lamela **BD SurePath** prezintă o populație de celule colorate bine conservate, dispuse într-un cerc cu diametrul de 13 mm. Artefactul de uscare în aer, ascunderea, suprapunerea materialului celular și reziduurile sunt eliminate în mare parte. Numărul de leucocite este redus semnificativ, permițând o vizualizare mai ușoară a celulelor epiteliale, a celulelor relevante pentru diagnosticare și a organismelor infecțioase.

Procesul **BD SurePath** începe cu personal medical calificat care utilizează un dispozitiv de recoltare de tip perie (de ex. Rovers Cervex-Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss – Olanda) sau o combinație perie/spatulă de plastic endocervicală (de ex., Cytobrush Plus GT și spatula Pap Perfect, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) cu cap(ete) detașabil(e) pentru a colecta o probă ginecologică. În loc să îndindă celulele colectate de dispozitivele de recoltare pe o lamelă de sticlă, capetele dispozitivelor de recoltare sunt desprinse de mâner și sunt plasate într-o fiolă de **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant). Fiolă cu capac și etichetă este trimisă împreună cu documentele corespunzătoare la laborator pentru procesare. Capetele dispozitivelor de recoltare nu sunt scoase niciodată din fiola de conservant ce conține eșantionul recoltat.

În laborator, eșantionul conservat este amestecat prin centrifugare* și apoi transferat pe **BD Density Reagent** (Reactiv de densitate). O etapă de îmbogățire, constând din sedimentarea centrifugală prin **BD Density Reagent** (Reactiv de densitate), îndepărtează parțial din eșantion reziduurile inutile pentru diagnosticare și celulele inflamatoare în exces. După centrifugare, tableta de celule este resuspendată, amestecată și transferată într-o **BD Settling Chamber** (Cameră de decantare) montată pe o lamelă **BD SurePath** PreCoat. Celulele se sedimentează gravitațional, apoi sunt colorate utilizând o procedură de colorare Papanicolaou modificată. Lamela este curățată cu xilen sau cu un înlocuitor de xilen și acoperită cu o lamelă de sticlă. Celulele, dispuse într-un cerc cu diametrul de 13 mm, sunt examinate la microscop de tehnicieni citologi și patologi calificați, care au acces la alte informații relevante despre pacient.

*Notă: Pentru testarea auxiliară, partea alicotă de maximum 0,5 mL poate fi extrasă după această etapă de centrifugare din lamelele **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (Test Papanicolaou pe bază de lichid).

LIMITĂRI

- Probele ginecologice pentru preparate utilizând sistemul **BD PrepStain** trebuie colectate utilizând un dispozitiv de recoltare de tip perie sau un dispozitiv combinat perie/spatulă de plastic endocervicală cu cap(ete) detașabil(e), în conformitate cu procedura de recoltare standard furnizată de producător. Nu trebuie utilizate spatule de lemn cu sistemul **BD PrepStain**. Combinațiile perie/spatulă de plastic care nu sunt detașabile nu trebuie utilizate cu sistemul **BD PrepStain**.
- Instruirea de către persoane autorizate reprezintă o condiție prealabilă pentru producerea și evaluarea lamelelor **BD SurePath**. Tehnicienii citologi și patologi vor fi instruiți în evaluarea morfologiei pe lamelele **BD SurePath**. Instruirea va include o examinare a competenței. Laboratoarele care achiziționează sistemul beneficiază de instruire pentru utilizarea lamelei instrucționale și a seturilor de testare. BD Diagnostics va furniza, de asemenea, asistență la pregătirea lamelelor de instruire din propriile populații de pacienți ai fiecărui client.
- Funcționarea corespunzătoare a sistemului **BD PrepStain** necesită utilizarea exclusiv a acelor consumabile acceptate sau recomandate de BD Diagnostics pentru utilizarea cu sistemul **BD PrepStain**. Consumabilele și produsele folosite trebuie eliminate în mod corespunzător, în conformitate cu reglementările instituționale și guvernamentale.
- Toate consumabilele sunt destinate unei singure utilizări și nu pot fi refolosite.
- Un volum de 8,0 ± 0,5 mL de eșantion colectat în **BD SurePath** Collection Vial (Fiolă de colectare) este necesar pentru lamelele **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (Test Papanicolaou pe bază de lichid).

AVERTISMENTE ȘI PRECAUȚII

Probele citologice pot conține agenți infecțioși. Purtați îmbrăcăminte, mănuși și echipamente de protecție pentru ochi/față adecvate. Respectați măsurile de precauție corespunzătoare cu privire la pericolul biologic atunci când manevezați eșantioane.

BD SurePath Preservative Fluid (Lichid conservant) conține o soluție apoasă de etanol denaturat. Amestecul conține cantități mici de metanol și izopropanol. Nu ingerați.

Atenție



H226 Lichid și vapori inflamabili.

P233 Păstrați recipientul închis etanș. **P280** Purtați mănuși de protecție/ îmbrăcăminte de protecție/ echipament de protecție a ochilor/ echipament de protecție a feței. **P303+P361+P353** ÎN CAZ DE CONTACT CU PIELEA (sau părul): scoateți imediat toată îmbrăcăminte contaminată. Clătiți pielea cu apă/faceți duș. **P403+P235** A se depozita într-un spațiu bine ventilat. A se păstra la rece. **P501** Eliminați conținutul/recipientul în conformitate cu reglementările locale/regionale/naționale/internaționale.

BD Density Reagent (Reactiv de densitate) conține azidă de sodiu. Nu ingerați.

Atenție



H302 Nociv în caz de înghițire.

P264 Spălați-vă bine după utilizare. **P301+P312** "ÎN CAZ DE ÎNGHIȚIRE: sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă nu vă simțiți bine." **P501** Eliminați conținutul/recipientul în conformitate cu reglementările locale/regionale/naționale/internaționale.

BD EA/OG Combo Stain (Frotiu combinat EA/OG) conține metanol și colorant roșu eosin Y D&C. Nu ingerati.

Pericol



H225 Lichid și vapori foarte inflamabili. **H312+H332** Nociv în contact cu pielea sau prin inhalare. **H370** Provoacă leziuni ale organelor.

P264 Spălați-vă bine după utilizare. **P280** Purtați mănuși de protecție/îmbrăcăminte de protecție/echipament de protecție a ochilor/ echipament de protecție a feței. **P312** Sunați la un CENTRU DE INFORMARE TOXICOLOGICĂ sau un medic, dacă nu vă simțiți bine. **P403+P235** A se depozita într-un spațiu bine ventilat. A se păstra la rece. **P501** Eliminați conținutul/recipientul în conformitate cu reglementările locale/regionale/naționale/internaționale.

PRECAUȚII

- Pentru utilizare în scopul diagnosticului *in vitro*.
- Destinat doar utilizării de către profesioniști.
- Trebuie urmate bunele practici de laborator și toate procedurile pentru utilizarea sistemului **BD PrepStain** trebuie să fie respectate cu strictețe.
- Reactivii trebuie depozitați la temperatura camerei (între 15 și 30 °C) și utilizați înainte de data expirării pentru a asigura o performanță corespunzătoare. **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant) fără eșantioane citologice se poate depozita timp de maximum 36 de luni de la data fabricației, la temperatura camerei (15–30 °C). Limita de depozitare pentru **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant) cu eșantioane citologice este de 6 luni la temperaturi scăzute (2–10 °C) sau de 4 săptămâni la temperatura camerei (15–30 °C). **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant) conținând eșantion citologic destinat utilizării cu **BD ProbeTec** CT Qx și GC Qx Amplified DNA Assays (Analize ADN amplificat) poate fi depozitat și transportat timp de maximum 30 de zile la 2–30 °C, înainte de transferarea în Tuburile de diluare pentru proba citologică pe bază de lichid (PBL) pentru **BD ProbeTec** Qx Amplified DNA Assays (Analize ADN amplificat).
- Evitați împrăștierea sau generarea de aerosoli. Operatorii trebuie să utilizeze echipament adecvat de protecție corporală, pentru mâini și ochi.
- Eficiența antimicrobiană a **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant) a fost testată contra următoarelor: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* și *Aspergillus niger* și s-a stabilit că este eficient. Eșantioanele de **BD SurePath** Preservative (Conservant) inoculate cu 10⁶ CFU/mL din fiecare specie nu au prezentat nicio creștere după 14 zile (28 de zile pentru *Mycobacterium tuberculosis*) de incubație în condiții standard. În orice caz, trebuie luate întotdeauna măsuri de precauție universale pentru manipularea în siguranță a lichidelor biologice.
- Nerespectarea procedurilor recomandate, așa cum sunt prezentate în Manualul operatorului sistemului **BD PrepStain**, poate compromite performanța.

EXTRAGERE OPȚIONALĂ A PĂRȚII ALICOTE

- În **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant) există suficient volum pentru a permite extragerea a maximum 0,5 mL de amestec omogen de celule și lichid pentru testare auxiliară, înainte de **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (test Pap pe bază de lichid), rămânând un volum suficient și pentru testarea Pap.
- Deși nu există nicio dovadă a faptului că extragerea unei părți alicote din **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant) afectează calitatea probei pentru testarea citologică, pot apărea cazuri rare de alocare greșită a materialului de diagnosticare corespunzător în cadrul acestui proces. Este posibil ca personalul medical să fie nevoit să obțină o probă nouă, dacă rezultatele nu se corelează cu istoricul clinic al pacientului. În plus, citologia abordează probleme clinice diferite decât testarea pentru boli cu transmisie sexuală (BTS); prin urmare, este posibil ca extragerea părții alicote să nu fie o practică potrivită pentru toate situațiile clinice. Dacă este necesar, se poate colecta o probă separată pentru testarea BTS, în loc să se extragă o parte alicotă din **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant).

- Extragerea părții alicote din probe cu compoziție celulară redusă poate lăsa material insuficient în **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant) pentru pregătirea unui test Pap **BD SurePath** satisfăcător.
- Partea alicotă trebuie extrasă înainte de procesarea **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (test Pap pe bază de lichid). O singură parte alicotă se poate extrage din **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant) înainte de efectuarea **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (test Pap pe bază de lichid), indiferent de volumul părții alicote.

Procedură

1. Pentru a asigura un amestec omogen, **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant) trebuie centrifugată timp de 10–20 de secunde, iar partea alicotă de 0,5 mL trebuie extrasă în maximum un minut de la centrifugare.
2. Pentru extragerea părții alicote trebuie utilizat un vârf de pipetă cu barieră de aerosoli din polipropilenă, dimensionat în mod corespunzător pentru volumul extras. *Notă:* nu trebuie utilizate pipete serologice. Trebuie respectate bunele practici de laborator pentru a evita introducerea de contaminanți în **BD SurePath** Preservative Fluid collection vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant) sau în partea alicotă. Extragerea părții alicote trebuie să se facă într-o locație adecvată, în afara zonei în care se execută amplificarea.
3. Verificați vizual materialul părții alicote din pipetă pentru a detecta particule mari sau semisolide. Prezența unor astfel de materiale în timpul extragerii materialului părții alicote necesită returnarea întregului material în fiola cu probă și descalificarea probei respective pentru testare auxiliară, înainte de efectuarea testului Pap.
4. Pentru instrucțiuni legate de procesarea părții alicote utilizând **BD ProbeTec** CT Qx și GC Qx Amplified DNA Assays (Analize ADN amplificat), consultați prospectul testului furnizat de producător.

DEPOZITARE

BD SurePath Preservative Fluid (Lichid conservant) fără eșantioane citologice se poate depozita timp de maximum 36 de luni de la data fabricației, la temperatura camerei (15–30 °C).

Limita de depozitare pentru **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant) cu eșantioane citologice este de 6 luni la temperaturi scăzute (2–10 °C) sau de 4 săptămâni la temperatura camerei (15–30 °C).

BD SurePath Preservative Fluid (Lichid conservant) conținând eșantion citologic, destinat utilizării cu **BD ProbeTec** CT Qx și GC Qx Amplified DNA Assays poate fi depozitat și transportat timp de maximum 30 de zile la 2–30 °C, înainte de transferarea în Tuburile de diluare pentru proba citologică pe bază de lichid (PBL) pentru **BD ProbeTec** Qx Amplified DNA Assays.

MATERIALE NECESARE

Consultați Manualul operatorului pentru **BD PrepStain** Slide Processor (Procesor lamele) pentru informații complete privitoare la reactivi, componente și accesorii. Nu toate materialele enumerate mai jos sunt necesare pentru pregătirea manuală a lamelelor **BD SurePath** (fără utilizarea **BD PrepStain** Slide Processor).

Materiale furnizate

- **BD PrepStain** Slide Processor (Procesor lamele)
- **BD SurePath** Collection Vial (Fiolă de colectare) (include **BD SurePath** Preservative Fluid (Lichid conservant))
- Dispozitiv(e) de recoltare cervicală cu cap(ete) detașabil(e)
- **BD** Density Reagent (Reactiv de densitate)
- **BD** Syringing Pipettes (Pipete cu seringă)
- **BD** Settling Chambers (Camere de decantare)
- **BD** Cytology Stain Kit (Kit colorare citologică)
- **BD SurePath** PreCoat Slides (Lamele)
- **BD** Centrifuge Tubes (Tuburi centrifuge)
- Rackuri pentru lamele și tuburi
- **BD PrepStain** Transfer Tips (Vârfuri de transfer)
- **BD** Aspirator Tips (Vârfuri de aspirare)

Materiale necesare, dar nefurnizate

- Mixer de centrifugare
- Apă deionizată (pH între 7,5 și 8,5)
- **BD Alcohol Blend Rinse** (Soluție de clătit cu amestec de alcool) sau izopropanol și alcool de clasă reactiv
- Agent de curățare, mediu de montare și lamele de acoperire din sticlă

INTERPRETAREA PENTRU DIAGNOSTICARE ȘI CARACTERUL ADECVAT AL PREPARATULUI

După instruirea utilizatorului autorizată de BD Diagnostics cu privire la sistemul **BD PrepStain** și la lamelele **BD SurePath**, criteriile de diagnosticare citologică ale sistemului Bethesda utilizate în prezent în laboratoarele citologice pentru frotiurile Pap convenționale sunt valabile și pentru lamelele **BD SurePath**.¹ Îndrumările recomandate în Sistemul de raportare Bethesda 2001 se adresează preparatelor pe bază de lichid și definesc modul în care se determină compoziția celulară adecvată în mod specific pentru aceste preparate.

În absența celulelor anormale, un preparat este considerat nesatisfăcător dacă una sau mai multe dintre următoarele condiții sunt prezente:

- (1) Numere neadecvate de celule de diagnosticare (mai puțin de 5.000 de celule epiteliale scuamoase per preparat). Procedurile recomandate pentru estimarea numărului de celule epiteliale scuamoase bine conservate pe lamelele **BD SurePath** sunt următoarele:
 - Pentru fiecare model de microscop utilizat la screening, studiați manualul pentru microscop al producătorului sau contactați producătorul microscopului pentru a determina aria câmpului vizual utilizând ocularul preferat și obiectivul 40x. În mod alternativ, calculați Aria câmpului utilizând un hemocitometru sau o scală similară de măsurare a lamelelor microscopice (Aria câmpului = πr^2 unde r este raza câmpului).
 - Numărul mediu minim de celule per câmp de obiectiv 40x trebuie determinat prin împărțirea ariei aproximative de depunere a celulelor de 130 mm² a lamelei **BD SurePath** la aria câmpului pentru microscopul respectiv. Numărul rezultat este împărțit apoi la numărul minim de celule de 5.000. Numărul rezultat reprezintă numărul acceptabil mediu minim recomandat pentru celule epiteliale în câmpul vizual al unui obiectiv 40x. Înregistrați acest număr și păstrați-l pentru referința de rutină a tehnicianului citolog. Îndrumările Bethesda 2001 ce indică numărul aproximativ de celule per câmp pentru un preparat de 13 mm.
 - Trebuie numărate cel puțin zece câmpuri pe orizontală sau pe verticală, de-a lungul centrului diametrului preparatului.
 - Ca mijloc practic de evaluare a compoziției celulare, evaluarea macroscopică a densității vizuale a preparatului colorat poate fi utilizată pentru a verifica dacă producerea preparatelor este adecvată. În orice caz, nu există înlocuitor pentru evaluarea microscopică primară de către tehnicianul citolog în timpul procesului de screening.
- (2) Cel puțin 75% din componentele celulare sunt mascate de inflamare, sânge, bacterii, mucus sau artefacte ce împiedică interpretarea citologică a lamelei.

Orice observații de screening anormal sau îndoielnic trebuie adresate unui patolog pentru examinare și diagnosticare. Patologul trebuie să noteze orice modificare morfologică celulară importantă din punct de vedere al diagnosticului.

CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ: RAPORT AL STUDIILOR CLINICE

Primul studiu eșanțion împărțit

BD Diagnostics (fostă TriPath Imaging) a efectuat o investigație clinică în perspectivă, mascată, pe eșanțion împărțit, cu pereche identică în mai multe centre pentru a compara rezultatele de diagnosticare ale lamelelor **BD SurePath** produse de sistemul **BD PrepStain** cu frotiurile Pap pregătite în mod convențional. Obiectivul studiului a fost de a evalua performanța **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (test Pap pe bază de lichid) în comparație cu frotiul Pap convențional pentru detectarea cancerului de col uterin, a leziunilor precanceroase, a celulelor atipice în diverse populații de pacienți și scenarii de laborator. A fost evaluat, de asemenea, caracterul adecvat pentru ambele preparate.

Respectând recomandările documentului FDA „Points to consider” pentru Dispozitive citologice pentru col uterin¹⁰, fiecare frotiu Pap convențional a fost pregătit mai întâi, apoi proba reziduală rămasă pe dispozitivul de recoltare de tip perie a fost depusă în **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant).

După transportarea la laborator, fiecare suspensie de celule conservată a fost procesată în conformitate cu protocolul sistemului **BD PrepStain**. Lamelele **BD SurePath** rezultată și lamelele corespunzătoare de frotiu Pap convențional au fost triate manual și diagnosticate independent utilizând categorii de diagnosticare compatibile cu Sistemul Bethesda. La fiecare centru, un patolog a evaluat toate lamelele anormale.

În conformitate cu metoda descrisă de Shatzkin¹¹, acest studiu a utilizat un patolog de referință independent la un centru de referință desemnat, care a examinat toate cazurile anormale și discrepante, cazurile de reparare și 5% din cazurile normale de la toate centrele, în mod mascat, pentru a furniza „adevărul” despre diagnosticare pentru fiecare caz în parte.

Caracteristicile pacienților

Vârsta femeilor din cadrul studiului a variat de la 16 la 87 de ani, 772 fiind după menopauză. Din cele 8.807 paciente reprezentate în studiu, 1.059 prezentau un istoric de frotiuri Pap anormale anterioare. Întreaga populație de pacienți studiată a fost formată din următoarele grupe rasiale: caucaziană (44%), neagră (30%), asiatică (12%), hispanică (10%), indigenă americană (3%) și altele (1%).

S-au exclus cazurile cu documente incorecte, pacientele sub 16 ani, pacientele cu histerectomie și probele nesatisfăcătoare și neadecvate din punct de vedere citologic. S-a făcut un efort de a include cât mai multe cazuri de cancer de col uterin și boli pre-canceroase posibile prin accesarea pacientelor cu risc ridicat, triate cu frecvență redusă și recomandate.

Dintr-un total de 10.335 de cazuri, 9.046 au fost acceptate și evaluate în opt centre de studiu diferite. Din cele 9.046 de cazuri, 8.807 au îndeplinit cerințele Sistemului Bethesda pentru caracterul adecvat al preparatului și au fost disponibile pentru diagnosticarea completă ale ambelor preparate.

Rezultatele studiului

Scopul studiului clinic a fost de a compara performanța lamelelor **BD SurePath** produse de sistemul **BD PrepStain** cu cea a frotiurilor Pap pregătite în mod convențional. Lamelele pentru ambele tipuri de pregătire au fost clasificate în conformitate cu criteriile Sistemului Bethesda. Protocolul studiului a înclinat în favoarea frotiului Pap convențional, deoarece întotdeauna a fost pregătit mai întâi un frotiu Pap convențional, limitând, astfel, lamelele **BD SurePath** la materialul rezidual rămas pe dispozitivul de tip perie (partea eșanționului care ar fi fost aruncată în mod normal).¹² Utilizarea specifică a testului Pap **BD SurePath** bazat pe lichid este aplicarea direct în fiolă, prin care toate celulele colectate vor fi disponibile sistemului **BD PrepStain**.

Pentru a compara sensibilitățile lamelelor **BD SurePath** și ale celor cu frotiu Pap convenționale la citirea manuală, nivelul de anormalitate pentru cazuri a fost determinat de către patologul de referință și comparat cu diagnosticul realizat de centrele de studiu. Diagnosticul de referință s-a bazat pe cel mai anormal diagnostic al pregătirii oricăreia dintre lamele, stabilit de către patologul de referință independent. Rezultatul a fost utilizat drept diagnostic de „adevăr” sau valoare de referință pentru compararea rezultatelor centrelor ce utilizează preparate ale lamelelor **BD SurePath** cu sistemul **BD PrepStain** în raport cu pregătirea frotiului Pap convențional. Ipoteza nulă că sensibilitățile celor două metode de pregătire a lamelelor sunt echivalente a fost testată utilizând testul chi-pătrat McNemar pentru datele pereche.¹³ În acest test statistic, au fost analizate rezultatele discrepante pentru cele două metode de pregătire.

Tabelul 1 prezintă o comparație directă a rezultatelor tuturor centrelor pentru lamelele **BD SurePath** față de lamelele convenționale pentru categoriile de tratament de diagnostic în limite normale (WNL), Celule scuamoase de semnificație nedeterminată/Celule glandulare de semnificație nedeterminată (ASCUS/AGUS), Leziuni interepiteliale scuamoase de grad scăzut (LSIL), Leziuni interepiteliale scuamoase de grad ridicat (HSIL) și Cancer (CA).

Tabelul 1 Primul studiu eşanţion împărţit: 8.807 de eşanţioane pereche – Comparare rezultate centre – Fără patolog de referinţă

Rezultate pe centru								
Centru nr.	Tip lamelă	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Total
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
Total	SP	7.759	509	36	342	135	26	8.807
	CN	7.768	531	39	271	177	21	8.807

SP = BD SurePath

CN = Convenţional

Tabelul 2 prezintă o comparaţie directă a rezultatelor tuturor centrelor pentru metoda de preparare **BD SurePath** faţă de pregătirea frotiului Pap convenţional pentru toate categoriile de tratament de diagnostic.

Tabelul 2 Primul studiu eşanţion împărţit: 8.807 de eşanţioane pereche – Comparare rezultate toate centrele – Fără patolog de referinţă

Frotiu Pap pregătit în mod convenţional								
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	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
	Total	7.768	531	39	271	177	21	8.807

În Tabelul 1 sau Tabelul 2 nu este reflectat niciun rezultat al patologului de referinţă.

Tabelul 3 Primul studiu eşanţion împărţit: Compararea rezultatelor tuturor centrelor pentru cazurile desemnate prin metoda de referinţă ca fiind ASCUS/AGUS – Analiza erorilor discordante

Lamelă pregătită în mod convenţional				
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	113	205	318
	Eroare	180	229	409
	Total	293	434	727

Succes = ASCUS/AGUS

Eroare = WNL şi Reactiv/Corectiv

Rezultatele testului McNemar: X^2 mc = 1,62, p = 0,2026

Erori Convenţional: 205

Erori BD SurePath: 180

Tabelul 3 prezintă rezultatele pentru cazurile identificate de patologul de referinţă ca fiind ASCUS sau AGUS. Această evaluare permite analiza erorilor discordante pentru a evalua sensibilitatea metodelor în designul

studiului cu eşanţion împărţit. Erorile includ WNL şi Reactiv/Corectiv. Deoarece valoarea p determinată prin testul McNemar a depăşit 0,05, rezultatele **BD SurePath** şi ale frotiului Pap convenţional au fost echivalente.

Tabelul 4 Primul studiu eşanţion împărţit: Compararea rezultatelor tuturor centrelor pentru cazurile desemnate prin metoda de referinţă ca fiind LSIL – Analiza erorilor discordante

Lamelă pregătită în mod convenţional				
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	140	63	203
	Eroare	54	86	140
	Total	194	149	343

Succes = LSIL

Eroare = WNL, Reactiv/Corectiv şi ASCUS/AGUS

Rezultatele testului McNemar: X^2 mc = 0,69, p = 0,4054

Erori Convenţional: 63

Erori BD SurePath: 54

Tabelul 4 prezintă rezultatele pentru cazurile identificate de patologul de referinţă ca fiind LSIL. Erorile includ WNL, Reactiv/Corectiv şi ASCUS/AGUS. Ca şi în cazul ASCUS/AGUS, sensibilitatea celor două metode din studiul cu eşanţion împărţit a fost echivalentă din punct de vedere statistic, cu o valoare p mai mare de 0,05.

Tabelul 5 Primul studiu eşanţion împărţit: Compararea rezultatelor tuturor centrelor pentru cazurile desemnate prin metoda de referinţă ca fiind HSIL+ Analiza erorilor discordante (LSIL nu este eroare)

Lamelă pregătită în mod convenţional				
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	160	28	188
	Eroare	36	38	74
	Total	196	66	262

Succes = HSIL+

Eroare = WNL, Reactiv/Corectiv şi ASCUS/AGUS

Rezultatele testului McNemar: X^2 mc = 1,00, p = 0,3173

Erori Convenţional: 28

Erori BD SurePath: 36

Tabelul 5 prezintă rezultatele pentru cazurile identificate de patologul de referinţă ca fiind HSIL+. În această comparaţie, LSIL nu a fost considerată eroare, ci discrepanţă.^{10,14,15} Eroarea include WNL, Reactiv/Corectiv şi ASCUS/AGUS. Analiza sensibilităţii erorilor discordante a demonstrat echivalenţa statistică a metodelor din studiul cu eşanţion împărţit.

Tabelul 6 Primul studiu eşanţion împărţit: Analiza erorilor discordante pentru cazuri de cancer (HSIL nu este eroare; LSIL este considerat eroare)

Lamelă pregătită în mod convenţional				
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	19	2	21
	Eroare	5	1	6
	Total	24	3	27

Succes = Cancer

Eroare = WNL, Reactiv/Corectiv ASCUS/AGUS şi LSIL

Rezultatele testului McNemar: X^2 mc = 1,645, p = 0,1980

Erori Convenţional: 2

Erori BD SurePath: 5

Tabelul 6 prezintă rezultatele (toate centrele) pentru cazurile apreciate ca fiind cancer prin metoda de referință. Erorile includ WNL, Reactiv/ Corectiv, ASCUS/AGUS și LSIL. Analiza sensibilității erorilor discordante a demonstrat echivalența statistică a metodelor. Aceste 27 de cazuri de cancer au fost incluse în studiul de reevaluare. Aceste date pot fi găsite în Tabelul 9.

Tabelul 7 Primul studiu eșantion împărțit: Compararea rezultatelor tuturor centrelor pentru cazurile desemnate prin metoda de referință ca fiind HSIL+ Analiza erorilor discordante (LSIL a fost considerată eroare în această analiză)

Lamelă pregătită în mod convențional				
		Succes	Eroare	
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	94	33	127
	Eroare	67	68	135
		161	101	262

Succes = (HSIL+)

Eroare = WNL, Reactiv/Corectiv, ASCUS/AGUS și LSIL

Rezultatele testului McNemar: $X^2_{mc} = 11,56$, $p = 0,0007$

Erori Convențional: 33

Erori BD SurePath: 67

Tabelul 7 prezintă rezultatele pentru cazurile identificate de patologul de referință ca fiind HSIL+. Eroarea include WNL, Reactiv/Corectiv, ASCUS/ AGUS și LSIL. Deși nu este în conformitate cu protocolul original al studiului¹⁰, a fost făcută o comparație statistică a metodelor, unde LSIL a fost considerată eroare de diagnostic față de un caz care a fost determinat ca fiind HSIL+ de către patologul de referință independent. În această comparație statistică a sensibilităților de diagnostic, când LSIL este considerată eroare, spre deosebire de o discrepanță minoră, lamelele **BD SurePath** pregătite de sistemul **BD PrepStain** nu vor fi echivalente cu frotiul Pap pregătit în mod convențional pentru detectarea anormalității HSIL+ în studiul cu eșantion împărțit.

REEVALUAREA MASCATĂ A CAZURILOR HSIL+

S-a efectuat o nouă evaluare pentru a stabili dacă rezultatele au fost afectate de calitatea preparatului sau de subiectivitatea la interpretare. Pentru a evalua cele 262 de cazuri diagnosticate ca HSIL+ în studiul inițial (Tabelul 7), a fost efectuată o evaluare suplimentară după implementarea unui nou program de instruire pentru profesioniști în citologie, destinat scoaterii în evidență a interpretării consecvente între grupurile de diagnostic ale Sistemului Bethesda. Aceste cazuri HSIL+ au fost re-mascate ca parte a unei reevaluări constând dintr-un total de 2.438 de probe pregătite utilizând același protocol cu eșantion împărțit. Rezultatele centrelor de studiu pentru cele două preparate au fost apoi comparate cu o nouă valoare de referință care a necesitat acordul a cel puțin doi din trei patologi de referință independenți cu privire la cel mai anormal diagnostic citologic.

În procesul de referință pentru reevaluare, ambele preparate de lamele din cazurile discordante (lamele **BD SurePath** pregătite cu **BD PrepStain** și lamele pregătite în mod convențional) au fost triate din nou de un al doilea tehnician citolog, iar anomaliile nou identificate au fost adăugate la cele din screening-ul inițial. Trei cito-patologi de referință au evaluat toate cazurile discordante utilizând un protocol mascat. Această metodă de referință mai stringentă a redus numărul cazurilor de referință HSIL+ de la 262 în studiul original la 209 în reevaluare. Diferența de 53 de cazuri poate fi explicată astfel: 48 de cazuri au fost diagnosticate prin metoda de referință mai stringentă ca fiind LSIL sau mai puțin severe; caracterul adecvat în 3 cazuri a fost considerat nesatisfăcător la reevaluare; iar cele două cazuri rămase nu au fost disponibile pentru evaluare în studiul de reevaluare mascat.

Tabelul 8 Studiu de reevaluare: Analiza erorilor discordante pentru 209 cazuri originale de HSIL+ reevaluate cu ajutorul criteriilor de referință mai stringente, cu implicarea a trei patologi de referință independenți

Lamelă pregătită în mod convențional				
		Succes	Eroare	
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	153	26	179
	Eroare	24	6	30
		177	32	209

Succes = HSIL+

Eroare = WNL, Reactiv/Corectiv, ASCUS/AGUS și LSIL

Rezultatele testului McNemar: $X^2_{mc} = 0,02$, $p = 0,8875$

Erori Convențional: 26

Erori BD SurePath: 24

Tabelul 8 prezintă rezultatele pentru cazurile identificate de patologul de referință ca fiind HSIL+. Eroarea include WNL, Reactiv/Corectiv, ASCUS/ AGUS și LSIL. În această comparație LSIL a fost considerată eroare de diagnostic față de un caz care a fost determinat ca fiind HSIL+ de către patologul de referință independent. Compararea sensibilităților de diagnostic a demonstrat echivalența statistică dintre cele două metode.

Tabelul 9 Studiu de reevaluare: Analiza erorilor discordante pentru cazuri de cancer (HSIL nu este eroare; LSIL este considerat eroare)

Lamelă pregătită în mod convențional				
		Succes	Eroare	
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	32	3	35
	Eroare	3	0	3
		35	3	38

Succes = Cancer

Eroare = WNL, Reactiv/Corectiv ASCUS/AGUS și LSIL

Rezultatele testului McNemar: $X^2_{mc} = 0,00$, $p = 1,0000$

Erori Convențional: 3

Erori BD SurePath: 3

Tabelul 9 prezintă rezultatele pentru cazurile apreciate ca fiind cancer prin noua metodă de referință (toate centrele). Erorile includ WNL, Reactiv/ Corectiv, ASCUS/AGUS și LSIL. O eroare a rezultat din interpretarea LSIL. Toate celelalte erori au presupus interpretarea lamelelor ca ASCUS/AGUS sau WNL. Analiza sensibilității erorilor discordante a demonstrat echivalența statistică a metodelor.

Reevaluarea mascată a conținut 2.097 de cazuri noi care au fost utilizate pentru a re-masca eșantioanele HSIL+ originale. Analiza și comparația preparatelor din aceste cazuri noi sunt prezentate în continuare în Tabelul 10.

Tabelul 10 Studiu de reevaluare: Comparare directă 2.097 rezultate centre – Fără patolog de referință

Frotiu Pap pregătit în mod convențional								
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Total
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu 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
	Total	1.710	203	3	104	70	7	2.097

Din cele 2.097 de cazuri noi descrise mai sus, 77 au fost diagnosticate drept HSIL+ de patologul de referință. Tabelul 11 prezintă analiza sensibilității pentru cele 77 de cazuri de HSIL+.

Tabelul 11 Studiu de reevaluare: Compararea rezultatelor tuturor centrelor pentru cazurile desemnate prin metoda de referință ca fiind HSIL+ Analiza erorilor discordante (LSIL a fost considerată eroare în această analiză)

Lamelă pregătită în mod convențional				
		Succes	Eroare	
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	Succes	25	21	46
	Eroare	21	10	31
		46	31	77

Succes = HSIL+

Eroare = WNL, Reactiv/Corectiv, ASCUS/AGUS și LSIL

Rezultatele testului McNemar: $X^2_{mc} = 0,00$, $p = 1,0000$

Erori Convențional: 21

Erori BD SurePath: 21

Analiza erorilor discordante din Tabelul 11 a demonstrat un număr egal de erori HSIL+ pentru ambele metode de pregătire. Eroarea include WNL, Reactiv/Corectiv, ASCUS/AGUS și LSIL. Testul statistic a demonstrat echivalența dintre cele două metode în designul studiului cu eșantion împărțit chiar și când LSIL este considerată eroare față de o valoare de referință de HSIL+.

Tabelul 12 Primul studiu eșantion împărțit: Rezumat al modificărilor celulare benigne

Diagnostic descriptiv (Nr. de pacienți: 8.807)	Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain		Lamelă pregătită în mod convențional	
	N	%	N	%
Modificări celulare enigne				
*Infecție:				
Specia <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
Specia <i>Actinomyces</i>	6	0,1	2	<0,1
Bacterii (alte)	52	0,6	191	2,2
**Modificări reactive corective	424	4,8	319	3,6

- * Pentru categoria de Infecție de mai sus, sunt raportate observații despre agenții infecțioși. Pot fi reprezentate mai multe clase de organisme per caz.
- ** Modificările reactive corective au inclus modificările reactive asociate cu inflamare, vaginită atrofică, radiații și utilizarea IUD, precum și reparare tipică ce implică celule scuamoase, scuamoase metaplastice sau epiteliale columnare.

Un total de 8.807 cazuri nu au conținut nicio evaluare „nesatisfăcător” din partea niciunui centru de studiu sau a centrului de referință. Alte 239 de eșantioane au fost notate cu „nesatisfăcător” de una sau de ambele centre de studiu sau de centrul de referință pentru unul sau ambele preparate. Din cele 239 de cazuri nesatisfăcătoare, 151 au fost notate doar pentru lamelele convenționale; 70 doar pentru lamele **BD SurePath**; iar 18 au fost observate atât pe lamelele convenționale, cât și pe cele **BD SurePath**. Toate cazurile nesatisfăcătoare au fost excluse din compararea de diagnostic prin categoriile Sistemului Bethesda, însă au fost adăugate la loc pentru compararea caracterului adecvat al preparatului.

Tabelele de la 13 la 16 prezintă rezultatele caracterului adecvat al preparatului pentru toate centrele.

Tabelul 13 Primul studiu eșantion împărțit: Rezultate caracter adecvat preparat

Caracter adecvat preparat (Nr. de pacienți: 9.046)	Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain		Lamelă pregătită în mod convențional	
	N	%	N	%
Satisfăcător	7.607	84,1	6.468	71,5
Satisfăcător, însă limitat de:	1.385	15,3	2.489	27,5
Componentă endocervicală absentă	1.283	14,2	1.118	12,4
Artefact de uscare în aer	0	0	17	0,2
Frotiu dens	1	< 0,1	0	0
Sânge care împiedică vederea	53	0,6	121	1,3
Inflamație care împiedică vederea	102	1,1	310	3,4
Puține celule epiteliale scuamoase	4	< 0,1	7	0,1
Citoliză	10	0,1	11	0,1
Fără istoric clinic	0	0	0	0
Nespecificat	60	0,7	1.018	11,3
Nesatisfăcător pentru evaluare:	54	0,6	89	1,0
Componentă endocervicală absentă	42	0,5	42	0,5
Artefact de uscare în aer	0	0	0	0
Frotiu dens	0	0	2	< 0,1
Sânge care împiedică vederea	7	0,1	6	0,1
Inflamație care împiedică vederea	6	0,1	6	0,1
Puține celule epiteliale scuamoase	6	0,1	0	0
Citoliză	0	0	1	< 0,1
Fără istoric clinic	0	0	0	0
Nespecificat	37	0,4	32	0,5

Notă: Unii pacienți au avut mai mult de o subcategorie.

Tabelul 14 prezintă rezultatele comparării caracterului adecvat al preparatului pentru ambele metode de pregătire. Au fost semnificativ mai puține cazuri Nesatisfăcătoare și SILD cu lamelele **BD SurePath** în comparație cu lamelele convenționale.

Tabelul 14 Primul studiu eșantion împărțit: Sumarul rezultatelor caracterului adecvat al preparatului pentru toate centrele studiului clinic

Lamelă pregătită în mod convențional					
		SAT	SILD	NESAT	
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	SAT	5.868	1.693	46	7.607
	SILD	579	772	34	1.385
	NESAT	21	24	9	54
		6.468	2.489	89	9.046

NESAT: Rezultatul testului McNemar $X^2_{mc} = 9,33$, $p = 0,0023$

SILD: Rezultatul testului McNemar $X^2_{mc} = 546,21$, $p = 0,0000$

Tabelul 15 prezintă compararea preparatelor satisfăcătoare și nesatisfăcătoare din evaluările la centrele de studiu și centrul de referință. Lamelele **BD SurePath** au prezentat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a cazurilor nesatisfăcătoare în comparație cu lamelele convenționale.

Tabelul 15 Primul studiu eşanţion împărţit: Compararea rezultatelor nesatisfăcătoare din centrele de studiu clinic şi centrul de referinţă

Lamelă pregătită în mod convenţional				
		SAT	NESAT	
Lamelă test Pap BD SurePath pregătită cu BD PrepStain	SAT	8.807	151	8.958
	NESAT	70	18	88
		8.877	169	9.046

Rezultatul testului McNemar $X^2_{mc} = 29,69, p = 0,0000$

Tabelul 16 Rezultate caracter adecvat al preparatului pe centru – Rate SILD pentru Fără componentă endocervicală (CEC)

Centru	Cazuri	SILD BD SurePath fără CEC N (%)	SILD Convenţional fără CEC 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)
Toate centrele	9.046	1.283 (14,2)	1.118 (12,4)

Detectarea celulelor endocervicale (Tabelul 16) a variat la diferite centre de studiu. În general, a existat o diferenţă de 1,8% la detectarea celulelor endocervicale între metodele cu frotiu Pap convenţional şi **BD SurePath**, asemănătoare cu studiile anterioare ce utilizau metodologia cu eşanţion împărţit.^{16,17}

Lamelele **BD SurePath** produse de sistemul **BD PrepStain** au prezentat rezultate similare cu frotiurile Pap convenţionale în comparaţiile cu eşanţion împărţit pentru o varietate de populaţii de pacienţi şi scenarii de laborator. În plus, au fost semnificativ mai puţine cazuri Nesatisfăcătoare şi SILD cu lamelele **BD SurePath** în comparaţie cu frotiurile Pap convenţionale. Astfel, lamela **BD SurePath** poate fi utilizată ca înlocuitor al frotiului Pap convenţional la detectarea celulelor atipice, a leziunilor precanceroase, a cancerului de col uterin şi a tuturor celorlalte categorii citologice, conform definiţiei din Sistemul Bethesda.

EVALUAREA PREGĂTIRII LAMELEI PENTRU LIQUID-BASED TEST PAP BD SUREPATH UTILIZÂND METODELE BD PREPMATE ŞI BD SUREPATH MANUALE

BD Diagnostics (fostă TriPath Imaging) a efectuat un studiu clinic în perspectivă, multi-centru, pentru a evalua două modificări ale procedurii aprobate de FDA pentru pregătirea lamelelor **BD SurePath**. Modificările aduse procesului aprobat pentru pregătirea lamelelor **BD SurePath** au fost următoarele:

- Adăugarea **BD PrepMate** Automated Accessory (Accesoriu automatizat) (metoda **BD PrepMate**), care automatizează etapele manuale iniţiale ale procesului de laborator **BD PrepStain**. Metoda **BD PrepMate** amestecă automat şi scoate proba din **BD SurePath** Preservative Vials (Fiole de conservant) şi distribuie proba pe BD Density Reagent (Reactiv de densitate) într-o eprubetă.
- Adăugarea metodei manuale **BD SurePath**, în care, în loc să fie utilizat **BD PrepStain** Slide Processor (Procesor lamele) pentru colorarea suspensiei de celule şi a lamelei, suspensia de celule este distribuită manual pe lamelă şi colorată de un tehnician de laborator.

Acest studiu a evaluat peste 400 de cazuri într-o comparaţie mascată a celor două metode alternative ale procedurii aprobate în prezent pentru pregătirea lamelelor **BD SurePath**. Comparaţia s-a bazat pe criterii morfologice şi de calitate aplicate lamelelor pregătite prin fiecare metodă.

Obiectivele principale ale studiului au fost:

- Să evalueze aspectele morfologice şi de calitate ale lamelelor **BD SurePath** pregătite cu metoda **BD PrepMate** în comparaţie cu lamelele pregătite în conformitate cu metoda aprobată de utilizare a sistemului **BD PrepStain** (denumită metoda **BD PrepStain**).
- Să evalueze aspectele morfologice şi de calitate ale lamelelor pentru testul Pap **BD SurePath** pregătite cu metoda manuală **BD SurePath** în comparaţie cu lamelele pregătite în conformitate cu metoda **BD PrepStain** aprobată.

Obiectivele suplimentare ale studiului au fost:

- Să determine dacă nivelul acordului dintre metoda **BD PrepStain** aprobată şi metoda **BD PrepMate** este mai mare decât s-ar aştepta numai prin coincidenţă.
- Să determine dacă nivelul acordului dintre metoda **BD PrepStain** aprobată şi metoda manuală **BD SurePath** este mai mare decât s-ar aştepta numai prin coincidenţă.
- Să evalueze caracterul adecvat al probei în conformitate cu standardele sistemului **BD PrepStain** pentru pregătirea lamelelor **BD SurePath** utilizând metoda **BD PrepMate**.
- Să evalueze caracterul adecvat al probei în conformitate cu standardele sistemului **BD PrepStain** pentru pregătirea lamelelor **BD SurePath** utilizând metoda manuală **BD SurePath**.

BD PREPMATE AUTOMATED ACCESSORY (ACCESORIU AUTOMATIZAT)

Instrumentul **BD PrepMate** este un accesoriu al sistemului **BD PrepStain** care automatizează două etape manuale – amestecarea şi distribuirea eşanţionului – ale procesului de laborator **BD PrepStain**. Metoda **BD PrepMate** amestecă bine, scoate cu precizie proba din **BD SurePath** Preservative Vials (Fiole de conservant) şi distribuie proba pe **BD Density** Reagent (Reactiv de densitate) într-o eprubetă. Un rack pentru probe încărcat în prealabil cu fiole de colectare, pipete cu seringă şi eprubete (conţinând **BD Density** Reagent (Reactiv densitate)) este plasat pe tava instrumentului. Rackul conţine până la douăsprezece fiole, tuburi şi pipete cu seringă, dispuse pe trei rânduri de câte patru fiecare. Fiolele, seringile cu pipete şi tuburile sunt de unică folosinţă. Acestea trebuie utilizate o singură dată pentru a elimina posibilitatea contaminării probei.

METODA MANUALĂ BD SUREPATH

Metoda manuală **BD SurePath** utilizează o procedură manuală pentru a distribui suspensia de celule pe lamele şi pentru a colora preparatul. Colectarea şi procesarea probei ginecologice sunt identice atât pentru metoda manuală, cât şi pentru metoda **BD PrepStain** aprobată, până în punctul în care se utilizează **BD PrepStain** Slide Processor (Procesor lamele).

În metoda **BD PrepStain**, tabletele de celule centrifugate sunt plasate direct pe **BD PrepStain** Slide Processor (Procesor lamele) pentru procesare automată, pentru a produce lamele **BD SurePath** colorate.

În metoda manuală **BD SurePath** se adaugă apă deionizată la tableta de celule centrifugată, urmată de agitare pentru a suspenda din nou şi randomiza eşanţionul. Eşanţionul este transferat într-o cameră de decantare **BD** montată pe o lamelă **BD SurePath** PreCoat. După decantarea eşanţionului pe lamelă, eşanţionul este colorat printr-o procedură de colorare Papanicolaou pentru un lot întreg.

RESPONSABILITATEA PENTRU LAMELE

Tabelul 17 prezintă responsabilitatea pentru lamele cu privire la lamelele din studiul clinic. Este important să se reţină că setul de studiu a constat din trei lamele per caz.

Tabelul 17 Responsabilitatea pentru lamele

	Cazuri	Lamele
Număr total persoane recrutate pentru studiu	471	1.413
Număr total persoane excluse de la analiză	-68	-204
Documentaţie incompletă	-39	-117
Lamele pregătite incorect	-24	-72
Alte motive de excludere *	-5	-15
Număr total de persoane incluse în analiză	403	1.209

* Eşantioane lipsă, numere de pacient duplicate etc.

DATE DEMOGRAFICE DESPRE POPULAȚIE

Tabelul 18 listează datele demografice privind vârsta pacienților pentru toate cazurile incluse în populația studiului.

Tabelul 18 Date demografice despre pacient

Vârstă	Număr de cazuri
Cel mult 19 ani	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
Total	403

Tabelul 19 listează informațiile clinice actuale, iar Tabelul 20 listează istoric clinic pentru toate cazurile incluse în populația studiului. Rețineți că a fost permisă selectarea mai multor elemente, așa că este posibil ca numărul total de cazuri să nu corespundă numărului total de cazuri din populația studiului.

Tabelul 19 Informații clinice actuale

Informații clinice	Număr de cazuri
Ciclic	241
Ciclu neregulat	69
Histerectomie	16
Însărcinată	9
După avort	0
După naștere	9
După menopauză	58
La menopauză	1
Imunitate scăzută	0
Prezentare GYN anormală	0
Surgeri vaginale	137
Terapie de înlocuire estrogen	19
IUD	2
Contraceptive orale/implant	20
Fără contracepție	181
Informații indisponibile	22

Tabelul 20 Istoric clinic

Istoric	Număr de cazuri
Citologie anormală anterioară	13
Istoric de sângerări anormale	36
Biopsie	3
Istoric de cancer	1
Chimioterapie	0
Radiații	0
Colposcopie	9
HIV/SIDA	0
HPV (Neg)	0
Herpes	1
Istoric de LBT*	1
Istoric de BIP**	57
Niciunul notat	363

* Legare bilaterală a trompelor uterine
** Boală inflamatorie pelvină

REZULTATELE STUDIULUI

Scopul acestui studiu a fost acela de a stabili că lamelele **BD SurePath** pregătite cu procedurile metodei **BD PrepMate** și ale metodei manuale **BD SurePath** sunt mai bune în comparație cu cele pregătite utilizând metoda **BD PrepStain** aprobată. Datele clinice au demonstrat că lamelele pregătite cu metoda **BD PrepMate** și metoda manuală **BD SurePath** sunt comparabile ca morfologie și calitate cu cele pregătite cu metoda **BD PrepStain** aprobată.

Datele clinice au mai arătat, de asemenea, că performanța de diagnosticare este aceeași pentru metoda **BD PrepMate** și metoda manuală **BD SurePath** în comparație cu metoda **BD PrepStain** aprobată. În plus, caracterul adecvat al lamelelor pregătite cu metoda **BD PrepMate** și metoda manuală **BD SurePath** nu diferă de cel al lamelelor pregătite cu metoda **BD PrepStain** aprobată. Aceste rezultate susțin compatibilitatea metodei **BD PrepMate** și a metodei manuale **BD SurePath** cu metoda **BD PrepStain** aprobată.

MORFOLOGIA ȘI CALITATEA PROBEI

Tabelul 21 prezintă rezultatele pentru obiectivele principale. Caracterul acceptabil al lamelelor pregătite prin fiecare metodă a fost evaluat în conformitate cu criteriile de morfologie și calitate prezentate în tabel. Pentru fiecare criteriu, populația de lamele acceptabile a fost calculată împreună cu intervalul de încredere exact de 95% corespunzător.

Tabelul 21 Compararea ratelor și a intervalelor de încredere (II) pentru criteriile de acceptabilitate

		Metodă pregătire lamele					
		BD PrepStain		BD PrepMate		Metoda manuală BD SurePath	
		Rată (n/N)	II exact 95%	Rată (n/N)	II exact 95%	Rată (n/N)	II exact 95%
Criterii de acceptabilitate	Colorare	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Claritate	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Nuclear	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Citologie	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Grupare	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Compoziție celulară	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

Ratele de acceptabilitate ale metodei **BD PrepMate** și ale metodei manuale **BD SurePath** sunt întotdeauna aproape egale sau mai mari decât cele ale metodei **BD PrepStain**. În plus, intervalele de încredere exacte de 95% pentru metoda **BD PrepMate** și metoda manuală **BD SurePath** sunt în mod substanțial mai extinse decât cele pentru metoda **BD PrepStain** aprobată, pentru fiecare criteriu. Aceasta presupune că lamelele pregătite cu metoda **BD PrepMate** și metoda manuală **BD SurePath** sunt de morfologie și calitate comparabile cu cele pregătite cu metoda **BD PrepStain** aprobată. Prin urmare, calitatea preparatelor este aceeași pentru metoda aprobată și cele două metode de testare.

ACORDUL CU PRIVIRE LA DIAGNOSTIC

Această analiză compară diagnosticele pe lamelele pregătite cu fiecare metodă. Deoarece aceste date sunt derivate din eșantioane împărțite, matricele de diagnostic prezentate în Tabelul 22 și Tabelul 23 se bazează pe eșantioane împerecheate, fiecare din metodele test de pregătire a lamelelor (metoda **BD PrepMate** și metoda manuală **BD SurePath**) fiind comparată cu metoda **BD PrepStain** aprobată. În mod ideal, diagnosticul obținut din lamelele pregătite cu cele două metode va fi același. Acesta este reprezentat de numărul de diagnostice identice, ce apare pe diagonală principală a fiecărui tabel.

Prima măsură a acordului este raportul dintre lamelele de pe diagonală principală și intervalele de încredere exacte de 95% corespunzătoare. A doua măsură a acordului este obținută din statistica kappa, care a fost calculată pentru fiecare comparație și testată. Testul determină dacă nivelul acordului dintre cele două metode este mai mare decât s-ar aștepta exclusiv prin coincidență. Deoarece observațiile sunt ordonate, este mai important să avem observații care se află pe sau lângă diagonală principală.

Statistica kappa ponderată oferă mai multă pondere observațiilor care se află pe sau lângă diagonală principală din tabele.

COMPARAREA METODEI BD PREPSTAIN APROBATE ȘI A METODEI BD PREPMATE

În Tabelul 22, numărul de lamele de pe diagonală principală este de 367 (2+334+8+6+5+11+1), iar raportul dintre lamelele de pe diagonală principală este de 0,9107 (367/403) cu limite de încredere exacte de 95% între 0,8785 și 0,9366.

Dacă lamelele nesatisfăcătoare sunt excluse din tabel prin ștergerea primului rând și a primei coloane, rămân 397 de lamele. Proportia dintre lamelele de pe diagonală principală este de 0,9194 (365/397) cu limite de încredere de 95% între 0,8881 și 0,9442.

Rezultatele prezentate în Tabelul 22 indică faptul că metoda BD PrepStain aprobată și metoda BD PrepMate au o proporție mare de lamele cu acord de diagnostic, după cum o indică proporția lamelelor de pe diagonală principală din tabel. Mai mult, analiza kappa ponderată indică faptul că acordul a fost mult mai mare decât ar putea fi atribuit întâmplării.

Tabelul 22 Tabelare încrucișată a diagnosticelor cu metodele BD PrepStain și BD PrepMate

		Diagnosticare cu metoda BD PrepStain									
		Nesat	WNL	BCC-RR	Atipii	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Total
Diagnosticare cu metoda BD PrepMate	Nesat	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
	Atipii	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
	Total	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

COMPARAREA METODEI BD PREPSTAIN APROBATE ȘI A METODEI MANUALE BD SUREPATH

În Tabelul 23, numărul de lamele de pe diagonală principală este de 353 (3+315+6+10+7+11+1). Proportia de lamele pe diagonală principală este de 0,8759 (353/403). Limitele de încredere binomiale exacte de 95% pentru această proporție sunt între 0,8397 și 0,9065.

Dacă lamelele nesatisfăcătoare sunt excluse din tabel prin ștergerea primului rând și a primei coloane, rămân 398 de lamele. Proportia dintre lamelele de pe diagonală principală este de 0,8794 (350/398) cu limite de încredere de 95% între 0,8433 și 0,9097. Rezultatele prezentate în Tabelul 23 indică faptul că metoda BD PrepStain aprobată și metoda manuală BD SurePath au o proporție mare de lamele cu acord de diagnostic, după cum o indică proporția lamelelor de pe diagonală principală din tabel. Mai mult, analiza kappa ponderată indică faptul că acordul a fost mult mai mare decât ar putea fi atribuit întâmplării. Prin urmare, performanța de diagnosticare este aceeași pentru metoda aprobată și cele două metode de testare.

Tabelul 23 Tabelare încrucișată a diagnosticelor cu metoda BD PrepStain și metoda manuală BD SurePath

		Diagnosticare cu metoda BD PrepStain									
		Nesat	WNL	BCC-RR	Atipii	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Total
Diagnosticare cu metoda Manuală	Nesat	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
	Atipii	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
	Total	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

CARACTERUL ADECVAT AL LAMELELOR

Caracterul adecvat al lamelelor a fost evaluat pentru fiecare dintre metodele de pregătire. Datele au fost analizate utilizând un test McNemar cu două părți.¹⁸

Tabelul 24 prezintă rezultatele privind caracterul adecvat la compararea metodei BD PrepStain aprobate cu metoda BD PrepMate.

Tabelul 24 Rezultate caracter adecvat pentru lamelele metodelor BD PrepMate și BD PrepStain

		Rezultat metoda BD PrepStain		
		SAT sau SILD	NESAT	
Rezultat metodă BD PrepMate	SAT sau SILD	398	3	401
	NESAT	0	2	2
		398	5	403

Tabelul 25 prezintă rezultatele privind caracterul adecvat la compararea metodei BD PrepStain aprobate cu metoda manuală BD SurePath.

Tabelul 25 Rezultate caracter adecvat pentru lamelele metodei manuale BD SurePath și metodei BD PrepStain

		Rezultat metoda BD PrepStain		
		SAT sau SILD	NESAT	
Rezultat metodă manuală BD SurePath	SAT sau SILD	398	2	400
	NESAT	0	3	3
		398	5	403

Aceste două comparații demonstrează faptul că metoda BD PrepMate și metoda manuală BD SurePath nu diferă de metoda BD PrepStain aprobată din punct de vedere al caracterului adecvat al lamelelor.

STUDIUL DIRECT ÎN FIOLĂ

În urma aprobării inițiale a FDA pentru sistemul BD PrepStain, BD Diagnostics (fosta TriPath Imaging) a efectuat un studiu de dimensiuni mari, multi-centru, pentru sistemul BD PrepStain utilizat conform specificațiilor cu probe direct în fiolă. Studiile clinice anterioare au utilizat o metodă a eșantionului împărțit, prin care eșantionul era mai întâi utilizat pentru a crea o lamelă cu frotiu Pap convențional, iar eșantionul rămas era introdus în BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial (Fiolă de colectare cu lichid conservant) și procesat de sistemul BD PrepStain pentru a crea o lamelă BD SurePath. Este bine cunoscut faptul că designurile cu eșantion împărțit subestimează performanța reală a testului care este pregătit din material celular rezidual.¹²

Acest studiu a comparat performanța lamelelor **BD SurePath** produse din probe direct în fiolă cu cea a frotiurilor Pap convenționale. Rezultatele obținute cu **BD SurePath** au fost comparate cu rezultatele obținute dintr-un grup istoric de frotiuri Pap convenționale. În mod specific, acest studiu a evaluat dacă lamelele **BD SurePath** au îmbunătățit detectarea leziunilor interepiteliale scuamoase de grad ridicat (HSIL), adenocarcinomul in-situ și cancerul (HSIL+). Toate datele de biopsie disponibile au fost colectate pentru ambele populații de lamele.

Populația **BD SurePath** a constatat din 58.580 de lamele colectate în perspectivă de la 57 de clinici care au convertit aproape 100% din colectarea frotiului Pap convențional la colectarea de probe **BD SurePath**. Probele colectate la aceste clinici au fost trimise la trei centre clinice pentru procesare.

Populația convențională a constatat din 58.988 de lamele din aceleași clinici ca și lamelele **BD SurePath**. Populația istorică a fost colectată începând cu cele mai recente lamele înainte ca aceste clinici să treacă la testul Pap **BD SurePath** bazat pe lichid mergând înapoi în timp până când populația de lamele convenționale și cea de lamele **BD SurePath** de la fiecare centru clinic erau aproximativ egale ca număr.

Rezultatele acestui studiu au demonstrat o rată de detectare de 405/58.580 pentru lamelele **BD SurePath**, în comparație cu 248/58.988 pentru lamelele convenționale, conducând la rate de detectare de 0,691% și, respectiv, 0,420% (consultați Tabelul 26). Pentru aceste centre clinice și aceste populații de studiu, aceasta indică o creștere de 64,4% ($p < 0,00001$) a detectării leziunilor HSIL+ pentru lamelele **BD SurePath**.

Tabelul 26 Compararea ratelor de detectare pe centru HSIL+

Centru	Convențional			BD SurePath		
	Total	HSIL+	Procent (%)	Total	HSIL+	Procent (%)
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
Total	58.988	248	0,420	58.580	405	0,691

LSIL+

Centru	Convențional			BD SurePath		
	Total	LSIL+	Procent (%)	I alt	LSIL+	Procent (%)
1	41.274	765	1,853	40.735	1.501	3,685
2	10.421	96	0,921	10.676	347	3,250
3	7.293	99	1,357	7.169	127	1,772
Total	58.988	960	1,627	58.580	1.975	3,371

ASCUS+

Centru	Convențional			BD SurePath		
	Total	ASCUS+	Procent (%)	Total	ASCUS+	Procent (%)
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
I alt	58.988	2.062	3,496	58.580	3.586	6,122

Nesatisfăcător

Centru	Convențional			BD SurePath		
	Total	NESAT+	Procent (%)	Total	NESAT+	Procent (%)
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
Total	58.988	315	0,534	58.580	130	0,222

Notă: Sunt de așteptat variații ale performanței de la un centru la altul. Fiecare laborator trebuie să monitorizeze cu atenție calitatea activităților proprii

PROCEDURĂ

Procedurile complete pentru pregătirea lamelelor **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (Test Papanicolau pe bază de lichid) sunt furnizate în Manualul operatorului pentru **BD PrepStain** Slide Processor (Procesor lamele).

BIBLIOGRAFIE

- 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 AutoCytte 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 AutoCytte 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.

Service Tehnic și Suport BD Diagnostics: contactați reprezentantul local BD sau 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 / Izljetot 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)
EEEE-HH-NN / EEEE-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 = sluttan 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! Prostudujte si příloženou 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 tájékoztatót / 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 / Producător / Производител / 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 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 / 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 / Consultati 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 / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piliang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектегі / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrensnig / 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 / Kifüldandane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> testrepi yuñi jetkilikiri / 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 / Conținut suficiente pentru <n> teste / 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 malzeme 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 Közösésgben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Еврoпа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriserter representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavnstvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



Fragile, Handle With Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Krehké, Pfi manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειρστείτε 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. / Ömtålig, händter försiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrna manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşın