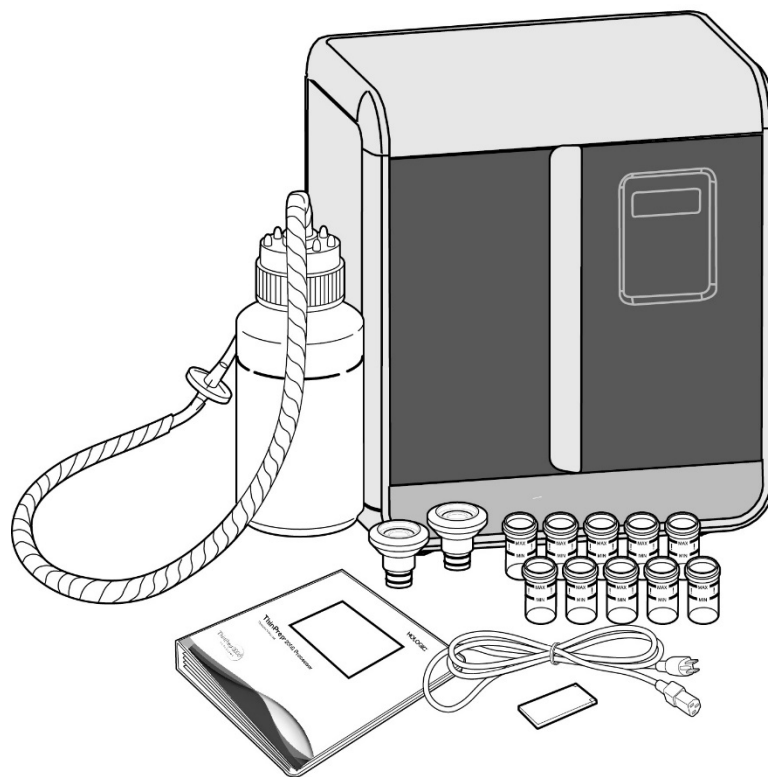


ThinPrep[®] 2000 System



Betjeningsvejledning

CE



TILSIGTET BRUG

ThinPrep® 2000-systemet er beregnet som en erstatning for den konventionelle Pap-smear-metode til screening for tilstedeværelse af atypiske celler, cervixcancer eller de underliggende celleforandringer (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions – LSIL - High-grade Squamous Intraepithelial Lesions - HSIL) og alle andre cytologiske kategorier som defineret af *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*¹.

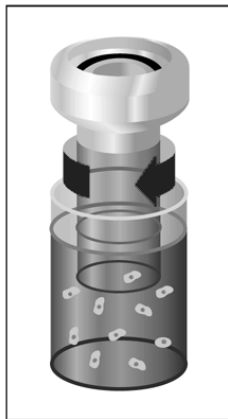
RESUMÉ OG FORKLARING AF SYSTEMET

ThinPrep-processen starter med, at klinikerer med en cervikal prøvetagningsanordning indsamler patientens gynækologiske prøve, som så nedsænkes og skylles i et prøveglas med 20 ml PreservCyt®-opløsning (PreservCyt) i stedet for at blive smurt ud på et objektglas til mikroskopisk undersøgelse. Derefter lukkes ThinPrep-prøveglasset med en hætte, mærkes og sendes til et laboratorium, der er udstyret med en ThinPrep 2000-processor.

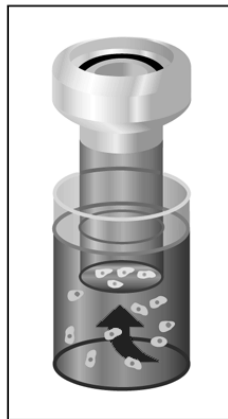
På laboratoriet anbringes PreservCyt-prøveglasset i en ThinPrep 2000-processor, og vha. en forsigtig dispersion splittes blod, slim og ikke-diagnostisk debris, og celleprøven blandes grundigt. Cellerne opsamles derefter i et ThinPrep Pap-testfilter, som er udviklet specielt til opsamling af diagnostiske celler. ThinPrep 2000-processoren overvåger kontinuerligt strømningshastigheden gennem ThinPrep Pap-testfilteret under opsamlingsprocessen for at forhindre, at cellekoncentrationen hverken bliver for lav eller for tæt. Et tyndt lag celler overføres nu til et objektglas i en cirkel, der er 20 mm i diameter, og objektglasset anbringes automatisk i en fiksativopløsning.

Klargøring af ThinPrep-prøver

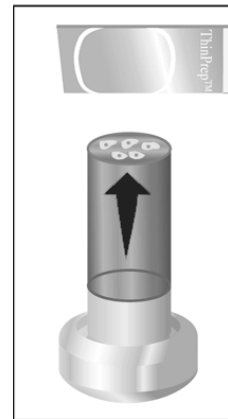
1. Dispersion



2. Celleindsamling



3. Celleoverførsel



(1) Dispersion

ThinPrep Pap testfilteret roterer inden i prøveglasset og danner derved strømhvirvler i væsken, som er tilstrækkeligt kraftige til at adskille debris og sprede slim, men samtidig så svage, at cellerne ikke ændrer udseende.

(2) Celleindsamling

Der oprettes et let vakuum i ThinPrep Pap-testfilteret, som opsamler celler på membranens udvendige overflade. Indsamlingen af celler styres af softwaren i ThinPrep 2000-processor, som overvåger strømningshastigheden gennem ThinPrep Pap-testfilteret.

(3) Celleoverførsel

Når cellerne er indsamlet på membranen, vendes ThinPrep Pap-testfilteret og trykkes forsigtigt mod ThinPrep-objektglasset. Den naturlige tiltrækningskraft og et let positivt lufttryk får cellerne til at klæbe til ThinPrep-objektglasset, hvorved cellerne fordeles jævnt i et afgrænset cirkulært område.

Som ved konventionelle Pap-smear-tests undersøges objektglas, der er klargjort ved hjælp af ThinPrep® 2000-systemet, på basis af patientens kliniske historie og oplysninger fra andre diagnostiske procedurer, f.eks. kolposkopi, biopsi og testning for human papillomavirus (HPV), med henblik på at bestemme patientbehandlingen.

PreservCyt®-opløsningen, der indgår i ThinPrep 2000-systemet, er et alternativt indsamlings- og transportmedium til gynækologiske prøver, som er testet med analyserne Digene Hybrid Capture™ System HPV DNA og Hologic APTIMA COMBO 2® CT/NG-analyser. Se indlægssedlerne fra den relevante fabrikant for anvisninger vedr. brug af PreservCyt-opløsning til indsamling, transport, opbevaring og præparation af prøver til brug i disse systemer.

PreservCyt-opløsning, der indgår i ThinPrep 2000-systemet, er desuden et alternativt indsamlings- og transportmedium til gynækologiske prøver, der er testet med Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR™ CT/NG-analysen. Der henvises til Hologics mærkning (dokument nr. MAN-02063-001) for anvisninger vedr. brug af PreservCyt-opløsning til indsamling, transport, opbevaring og præparering af prøver, og til indlægssedlen til Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG for anvisninger vedr. brug af dette system.

BEGRÆNSNINGER

- Gynækologiske prøver, der indsamles til klargøring med ThinPrep 2000-systemet, skal indsamles med et instrument af børstetypen eller en kombineret endocervikal børste-/plastspatel.
- Klargøring af objektglas vha. ThinPrep 2000-systemet må kun udføres af personale, der er oplært af Hologic eller organisationer/personer, som er udpeget af Hologic.
- Evaluering af objektglas, der er fremstillet vha. ThinPrep 2000-systemet, må kun udføres af cytologer og patologer, som er oplært i evaluering af ThinPrep-klargjorte objektglas af Hologic eller organisationer/personer, der er udpeget af Hologic.
- Kun udstyr, som Hologic har udviklet specielt til anvendelse på ThinPrep 2000-systemet, må anvendes til dette system. Dette udstyr omfatter prøveglas med PreservCyt-opløsning, ThinPrep Pap-testfiltre og ThinPrep-objektglas til mikroskopisk undersøgelse. Dette udstyr er påkrævet, hvis systemet skal fungere korrekt, og det må ikke erstattes af andet udstyr. Produktets funktion kompromitteres, hvis der anvendes andet udstyr. Efter brug skal udstyret bortskaffes i henhold til lokale og nationale vedtægter.
- ThinPrep Pap-testfiltre må kun anvendes én gang og må ikke genbruges.
- Ydeevnen af HPV DNA og CT/NG-testning på genkørte prøveglas er ikke blevet evalueret.

ADVARSLER

- Til in vitro diagnostisk brug.
- Fare. PreservCyt-opløsningen indeholder methanol. Giftig ved indtagelse. Giftig ved indånding. Forårsager organskader. Brandfarlig væske og damp. Holdes væk fra brand, varme, gnister, åben ild og varme overflader. PreservCyt-opløsning kan ikke erstattes med nogen anden opløsning. Efter brug opbevares og bortskaffes PreservCyt-opløsningen i henhold til alle gældende bestemmelser..
- Kør ikke en cerebrospinalvæske (CSF)-prøve eller andre prøvetyper, hvor der er mistanke om prion-infektivitet (PrPsc), der er indsamlet fra en person med TSE, som f. eks. Creutzfeldt-Jakob-sygdom, på ThinPrep 2000-processoren. En TSE-forurenet processor kan ikke afgiftes

effektivt, og skal derfor bortskaffes på korrekt vis for at undgå potentiel fare for brugerne af processoren og for servicepersonalet.

SIKKERHEDSFORANSTALTNINGER

- Særlige behandlingstrin skal følges efter og under brugen af ThinPrep 2000-processoren, hvis det planlægges at udføre testning for Chlamydia trachomatis og Neisseria gonorrhoeae ved hjælp af Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-test på restprøven, efter at et objektglas er blevet forberedt ved hjælp af en ThinPrep 2000-processor. Følg den procedure, der findes i kapitel 5B i ThinPrep 2000-betjeningsvejledningen.
- Dette udstyr genererer, anvender og kan udsende radiofrekvensenergi, og hvis apparatet ikke installeres og anvendes i overensstemmelse med betjeningsvejledningen, kan det gribe forstyrrende ind i radiokommunikation. Hvis dette udstyr anvendes i beboelsesområder, vil det sandsynligvis forårsage skadelig interferens. I så fald skal brugeren korrigere interferensen for egen regning.
- PreservCyt-opløsning med cytologisk prøver, som er beregnet til ThinPrep Pap-testning, skal opbevares mellem 15°C og 30°C og testes inden 6 uger efter indsamling.
- PreservCyt-opløsning med cytologisk prøver, som er beregnet til CT/NG-testning ved hjælp af Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-testen, skal opbevares mellem 4°C og 25°C og testes inden 6 uger efter indsamling.
- PreservCyt-opløsning blev udsat for diverse mikro- og virusorganismer. I nedenstående tabel vises startkoncentrationerne for levedygtige organismer og antallet af levedygtige organismer, som blev fundet efter 15 minutter i PreservCyt-opløsningen. Logaritmereduktionen af levedygtige organismer er ligeledes vist. Som med alle andre laboratorieprocedurer skal generelle sikkerhedsforanstaltninger følges.

Organisme	Startkoncentration	Logaritmereduktion efter 15 min.
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,7
<i>Aspergillus niger</i> *	4,8 x 10 ⁵ CFU/ml	2,7
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> **	9,4 x 10 ⁵ CFU/ml	4,9
<i>Kaninkoppevirus</i>	6,0 x 10 ⁶ PFU/ml	5,5***
<i>HIV-1</i>	1,0 x 10 ^{7,5} TCID ₅₀ /ml	7,0***

* Efter 1 time >4,7 logaritmereduktion

** Efter 1 time >5,7 logaritmereduktion

*** Dataene er for 5 minutter

YDEEVNE: RAPPORT OM KLINISKE UNDERSØGELSER

En klinisk multi-center undersøgelse blev gennemført med henblik på at bedømme ThinPrep 2000-systemets ydeevne direkte sammenlignet med den konventionelle Pap-smear-metode. Formålet med den kliniske undersøgelse af ThinPrep var at påvise, at gynækologiske prøver, der blev bearbejdet vha. ThinPrep 2000-systemet, er mindst lige så effektive som konventionelle Pap-

smear-tests, når de anvendes til detektering af atypiske celler og cervixcancer eller de underliggende celleforandringer i en lang række patientgrupper. Derudover blev prøverne kvalitetstestet.

Den indledende kliniske undersøgelsesprotokol omhandlede en blindet, “split-sample”, “matched pair” undersøgelse, hvor man først bearbejdede en konventionel Pap-smear-test, hvorefter resten af prøven (den del som normalt ville blive kasseret) blev nedsænket og skyllet i et prøveglas med PreservCyt-opløsning. På laboratoriet blev PreservCyt-prøveglasset anbragt i en ThinPrep 2000-processor, og et objektglas blev forberedt af patientprøven. ThinPrep- og konventionelle Pap-smear-objektglas blev undersøgt og diagnosticeret uafhængigt af hinanden. Der blev anvendt rapportformularer, indeholdende patientens sygehistorie samt en checkliste med alle eventuelle kategorier i Bethesda-systemet, til registrering af resultaterne fra screeningen. En enkelt uafhængig patolog gennemgik alle afvigende og positive objektglas fra alle centre på en blindet måde med det formål at få endnu en objektiv gennemgang af resultaterne.

LABORATORIE- OG PATIENTKARAKTERISTIKA

Cytologiske laboratorier på tre screeningcentre (S1, S2 og S3) og tre hospitalscentre (H1, H2 og H3) deltog i den kliniske undersøgelse. Screeningcentrene i undersøgelsen tager sig af patientgrupper (screening-grupper) med en abnormitetsgrad (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion [LSIL] og mere alvorlige celleforandringer), der svarer til det amerikanske gennemsnit på under 5%.² Hospitalscentrene i undersøgelsen tager sig af en referencegruppe med højrisikopatienter (hospitalsgrupper), der er kendetegnet ved en høj grad (>10%) af cervikale abnormiteter. Der blev indhentet oplysninger om race hos 70% af de patienter, der deltog i undersøgelsen. Forsøgsgruppen bestod af følgende racegrupper: Hvid (41,2%), asiatisk (2,3%), spansk (9,7%), afrikansk-amerikansk (15,2%), indiansk (1,0%) og andre grupper (0,6%).

Tabel 1 beskriver laboratorierne og patientgrupperne.

Tabel 1: Centrenes karakteristika

Center	Laboratoriekarakteristika			Den kliniske undersøgelses demografi			
	Type af patient-gruppe	Laboratorie-kapacitet - smears pr. år	Tilfælde	Patienternes aldersgruppe	Postmeno-pausal	Tidligere abnorm Pap-smear test	Konvent. forekomst af LSIL+
S1	Screening	300.000	1.386	18,0 - 84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Screening	100.000	1.668	18,0 - 60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Screening	96.000	1.093	18,0 - 48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Hospital	35.000	1.046	18,1 - 89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Hospital	40.000	1.049	18,1 - 84,4	2,1%	18,2%	12,9%
H3	Hospital	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1%	38,2%	24,2%

RESULTATER AF DEN KLINISKE UNDERSØGELSE

Diagnosekategorierne i Bethesda-systemet blev anvendt som grundlag for sammenligningen af resultaterne fra den konventionelle og ThinPrep®-metoden i den kliniske undersøgelse. Tabel 2-11 viser de diagnostiske klassifikationsdata og statistiske analyser for alle kliniske centre. Tilfælde med ukorrekt dokumentation, patienter under 18 år, cytologisk utilfredsstillende objektglas og patienter med hysterektomi blev udelukket fra analysen. Der blev kun påvist nogle få tilfælde af cervixcancer (0,02%³) i den kliniske undersøgelse, hvilket er typisk for patientgrupper i USA.

Tabel 2: Diagnostisk klassifikationstabel, alle kategorier

		Konventionel metode							
		NEG	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	SQ CA	GL CA	I ALT
ThinPrep	NEG	5224	295	3	60	11	0	0	5593
	ASCUS	318	125	2	45	7	0	0	497
	AGUS	13	2	3	0	1	0	1	20
	LSIL	114	84	0	227	44	0	0	469
	HSIL	11	15	0	35	104	2	0	167
	SQ CA	0	0	0	0	0	1	0	1
	GL CA	0	0	0	0	0	0	0	0
	I ALT	5680	521	8	367	167	3	1	6747

Forkortelser for diagnoser: *NEG* = Normal or Negative, *ASCUS* = Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, *AGUS* = Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance, *LSIL* = Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, *HSIL* = High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, *SQ CA* = Squamous Cell Carcinoma, *GL CA* = Glandular Cell Adenocarcinoma

Tabel 3: Diagnostisk 3-kategori-klassifikationstabel

		Konventionel metode			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	I ALT
ThinPrep	NEG	5224	298	71	5593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	1154
	LSIL+	125	99	413	637
	I ALT	5680	529	538	6747

Tabel 4: Diagnostisk 2-kategori-klassifikationstabel, LSIL og mere alvorlige diagnoser

		Konventionel metode		
		NEG/ASCUS/ AGUS+	LSIL+	I ALT
ThinPrep	NEG/ASCUS/ AGUS+	5985	125	6110
	LSIL+	224	413	637
	I ALT	6209	538	6747

Tabel 5: Diagnostisk 2-kategori-klassifikationstabel, ASCUS/AGUS og mere alvorlige diagnoser

		NEG	ASCUS/AGUS+	I ALT
ThinPrep	NEG	5224	369	5593
	ASCUS/AGUS+	456	698	1154
	I ALT	5680	1067	6747

Den diagnostiske dataanalyse fra centrene er opsummeret i tabel 6 og 7. Ved en betydelig p-værdi ($p < 0,05$) angives den foretrukne metode i tabellerne.

Tabel 6: Resultater ud fra center, LSIL og mere alvorlige celleforandringer

Center	Tilfælde	ThinPrep LSIL+	Konvent. LSIL+	Øget detektering*	p-værdi	Foretrukne metode
S1	1.336	46	31	48%	0,027	ThinPrep
S2	1.563	78	45	73%	<0,001	ThipPrep
S3	1.058	67	40	68%	<0,001	ThinPrep
H1	971	125	96	30%	<0,001	ThinPrep
H2	1.010	111	130	(15%)	0,135	Ingen af dem
H3	809	210	196	7%	0,374	Ingen af dem

$$*\text{Øget detektering} = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{®}} \text{LSIL+} - \text{Konventionel LSIL+}}{\text{Konventionel LSIL+}} \times 100\%$$

Ved LSIL og mere alvorlige celleforandringer viste den diagnostiske sammenligning, at statistisk var ThinPrep[®]-metoden den foretrukne på fire centre, mens de to metoder var statistisk ækvivalente på to centre.

Tabel 7: Resultater ud fra center, ASCUS/AGUS og mere alvorlige celleforandringer

Center	Tilfælde	ThinPrep ASCUS+	Konvent. ASCUS+	Øget detektering*	p-værdi	Foretrukne metode
S1	1.336	117	93	26%	0,067	Ingen af dem
S2	1.563	124	80	55%	<0,001	ThinPrep
S3	1.058	123	81	52%	<0,001	ThinPrep
H1	971	204	173	18%	0,007	ThinPrep
H2	1.010	259	282	(8%)	0,360	Ingen af dem
H3	809	327	359	(9%)	0,102	Ingen af dem

$$*\text{Øget detektering} = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{®}} \text{ASCUS+} - \text{Konventionel ASCUS+}}{\text{Konventionel ASCUS+}} \times 100\%$$

Ved ASCUS/AGUS og mere alvorlige celleforandringer viste den diagnostiske sammenligning, at statistisk var ThinPrep-metoden den foretrukne på tre centre, mens de to metoder var statistisk ækvivalente på tre centre.

En patolog gennemgik prøverne fra de seks kliniske centre uafhængigt af hinanden, idet begge objektglas fra tilfælde, hvor de to metoder enten var abnorme eller afvigende, blev gennemgået. Eftersom en reel reference ikke kan fastlægges i sådanne undersøgelser, og en reel sensitivitet derfor ikke kan beregnes, udgør anvendelse af en cytologisk ekspertgennemgang et alternativ til histologisk bekræftelse ved biopsi eller testning for human papillomavirus (HPV) som et middel til at fastlægge referencediagnosen.

Referencediagnosen var den mest alvorlige diagnose fra enten ThinPrep- eller de konventionelle Pap-objektglas, hvilket den uafhængige patolog afgjorde. Det antal objektglas, som diagnosticeres som abnorme på hvert center, sammenlignet med referencediagnosen fra den uafhængige patolog, giver andelen af LSIL eller mere alvorlige celleforandringer (tabel 8) og andelen af ASCUS/AGUS eller mere alvorlige celleforandringer (tabel 9). Den statistiske analyse giver mulighed for at sammenligne de to metoder og vurdere, hvilken metode der er den foretrukne, når den uafhængige patolog anvendes til cytologisk ekspertgenngang og bedømmer af den endelige diagnose.

Tabel 8: Resultater fra den uafhængige patolog ud fra center, LSIL og mere alvorlige celleforandringer

Center	Tilfælde Bedømt positive af den uafhængige patolog	ThinPrep positiv	Konventionel positiv	p-værdi	Foretrukne metode
S1	50	33	25	0,170	Ingen af dem
S2	65	48	33	0,042	ThinPrep
S3	77	54	33	<0,001	ThinPrep
H1	116	102	81	<0,001	ThinPrep
H2	115	86	90	0,876	Ingen af dem
H3	126	120	112	0,170	Ingen af dem

Ved LSIL og mere alvorlige celleforandringer viste den diagnostiske sammenligning at statistisk var ThinPrep-metoden den foretrukne på tre centre, mens de to metoder var statistisk ækvivalente på tre centre.

Tabel 9: Resultater fra den uafhængige patolog ud fra center, ASCUS/AGUS og mere alvorlige celleforandringer

Center	Tilfælde Bedømt positive af den uafhængige patolog	ThinPrep® positiv	Konventionel positiv	p-værdi	Foretrukne metode
S1	92	72	68	0,900	Ingen af dem
S2	101	85	59	0,005	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,237	Ingen af dem
H2	171	143	154	0,330	Ingen af dem
H3	204	190	191	1,000	Ingen af dem

Ved ASCUS/AGUS og mere alvorlige celleforandringer viste den diagnostiske sammenligning, at statistisk var ThinPrep-metoden den foretrukne på to centre, mens de to metoder var statistisk ækvivalente på fire centre.

Tabel 10, som ses herunder, viser opsummeringen for alle centre af den beskrivende diagnose i alle Bethesda-systemets kategorier.

Tabel 10: Opsummering af beskrivende diagnoser

Deskriptiv diagnose <i>Antal patienter: 6747</i>	ThinPrep		Konventionel metode	
	N	%	N	%
Benigne celleforandringer:	1592	23,6	1591	23,6
Infektion:				
Trichomonas Vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Coccobacilli	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Andet	155	2,3	285	4,2
Reaktive celleforandringer i forbindelse med:				
Inflammation	353	5,2	385	5,7
Atrofisk Vaginitis	32	0,5	48	0,7
Stråling	2	0,0	1	0,0
Andet	25	0,4	37	0,5
Abnorme epithelceller:	1159	17,2	1077	16,0
Pladecelle:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
overvejende reaktive	128	1,9	131	1,9
overvejende neoplastiske	161	2,4	140	2,1
ukendt	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Carcinom	1	0,0	3	0,0
Kirtelcelle:				
Benigne endometrielle celler hos postmenopausale kvinder	7	0,1	10	0,1
Atypiske kirtelceller (AGUS)	21	0,3	9	0,1
overvejende reaktive	9	0,1	4	0,1
overvejende neoplastiske	0	0,0	3	0,0
ukendt	12	0,2	2	0,0
Endocervikalt adenocarcinom	0	0,0	1	0,0

Note: Some patients had more than one diagnostic subcategory.

Tabel 11 viser detekteringsgraderne for infektion, reaktive ændringer og de samlede benigne celleændringer for både ThinPrep® og konventionelle metoder på alle centre.

Tabel 11: Benigne celleforandringer

	ThinPrep		Konventionel metode	
	N	%	N	%
Benigne celleforandringer				
Infektion	1392	20,6	1348	20,0
Reaktive forandringer	412	6,1	471	7,0
I alt*	1592	23,6	1591	23,6

** I alt inkluderer patienter, der kan have haft både en infektion og reaktive celleforandringer.*

Tabel 12, 13 og 14 viser prøve kvalitetsresultaterne for ThinPrep-metoden og den konventionelle smear-metode for alle undersøgelsescentre. Ud af de i alt 7.360 patienter, der deltog i undersøgelsen, er 7.223 inkluderet i analysen. Tilfælde med patienter under 18 år eller patienter med hysterektomi er ikke med i denne analyse.

Der blev udført yderligere to kliniske undersøgelser med henblik på en evaluering af prøvekvaliteten, når prøverne blev anbragt direkte i PreservCyt®-prøveglasset, uden at man første foretog en konventionel Pap-smear. ThinPrep 2000-systemet er beregnet til anvendelse af denne prøveindsamlingssteknik. Tabel 15 og 16 viser "split sample"- og "direct to vial"-resultaterne.

Tabel 12: Opsummering af prøvekvalitetsresultater

Prøvetilstrækkelighed <i>Antal patienter: 7223</i>	ThinPrep		Konventionel metode	
	N	%	N	%
Tilfredsstillende	5656	78,3	5101	70,6
Tilfredsstillende for evaluering men begrænset af:	1431	19,8	2008	27,8
Udtørningsartefakt	1	0,0	136	1,9
Tykt cellelag på smear-prøven	9	0,1	65	0,9
Manglende endocervikal komponent	1140	15,8	681	9,4
For lavt indhold af plade-/epithel-celler	150	2,1	47	0,7
Iblandet blod	55	0,8	339	4,7
Iblandet inflammation	141	2,0	1008	14,0
Ingen klinisk forhistorie	12	0,2	6	0,1
Cytolyse	19	0,3	119	1,6
Andet	10	0,1	26	0,4
Utilfredsstillende for evaluering:	136	1,9	114	1,6
Udtørningsartefakt	0	0,0	13	0,2
Tykt cellelag på smear-prøven	0	0,0	7	0,1
Manglende endocervikal komponent	25	0,3	11	0,2
For lavt indhold af plade-/epithel-celler	106	1,5	47	0,7
Iblandet blod	23	0,3	58	0,8
Iblandet inflammation	5	0,1	41	0,6
Ingen klinisk forhistorie	0	0,0	0	0,0
Cytolyse	0	0,0	4	0,1
Andet	31	0,4	9	0,1

Bemærk: Nogle patienter havde mere end én underkategori.

Tabel 13: Prøvekvalitetsresultater

		Konventionel metode			
		SAT	SBLB	UNSAT	I ALT
ThinPrep	SAT	4316	1302	38	5656
	SBLB	722	665	44	1431
	UNSAT	63	41	32	136
	I ALT	5101	2008	114	7223

SAT=Satisfactory (tilfredsstillende), SBLB=Satisfactory But Limited By (tilfredsstillende, men begrænset af), UNSAT=Unsatisfactory (utilfredsstillende)

Tabel 14: Prøve kvalitetsresultater ud fra center

Center	Tilfælde	Thin Prep SAT Tilfælde	Kon-vent. SAT Tilfælde	Thin Prep SBLB Tilfælde	Kon-vent. SBLB Tilfælde	Thin Prep UNSAT Tilfælde	Kon-vent. UNSAT Tilfælde
S1	1.386	1092	1178	265	204	29	4
S2	1.668	1530	1477	130	178	8	13
S3	1.093	896	650	183	432	14	11
H1	1.046	760	660	266	375	20	11
H2	1.049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Alle centre	7.223	5656	5101	1431	2008	136	114

Kategorien “Tilfredsstillende, men begrænset af” (SBLB) kan deles op i mange underkategorier, hvoraf den ene er manglende endocervikal komponent. Tabel 15 viser kategorien “Tilfredsstillende, men begrænset af manglende endocervikale komponenter” for ThinPrep® og konventionelle objektglas.

Tabel 15: Prøve kvalitetsresultater ud fra center, SBLB manglende endocervikale komponenter.

SBLB manglende endocervikale komponenter

Center	Tilfælde	ThinPrep SBLB-manglende endocervikal komponent	ThinPrep SBLB-manglende endocervikal komponent (%)	Konventionel metode SBLB-manglende endocervikal komponent	Konventionel metode SBLB-manglende endocervikal komponent (%)
S1	1.386	237	17,1%	162	11,7%
S2	1.668	104	6,2%	73	4,4%
S3	1.093	145	13,3%	84	7,7%
H1	1.046	229	21,9%	115	11,0%
H2	1.049	305	29,1%	150	14,3%
H3	981	120	12,2%	97	9,9%
Alle centre	7.223	1140	15,8%	681	9,4%

I resultaterne af den kliniske undersøgelse med en “split-sample”-protokol var der en forskel på 6,4 % mellem den konventionelle og ThinPrep-metoden ved detektering af endocervikale komponenter. Det svarer til tidligere undersøgelser, hvor ”split sample”-metoden blev anvendt.

“DIRECT-TO-VIAL” UNDERSØGELSER AF ENDOCERVIKALE KOMPONENTER (ECC)

Ved den tilsigtede brug af ThinPrep® 2000-systemet skylles den cervikale prøveindsamlingsanordning direkte i et PreservCyt®-prøveglass i modsætning til, at celleprøven splittes op. Man forventede, at denne metode ville medføre en øget opsamling af endocervikale og metaplastiske celler. Med det formål at bekræfte denne hypotese gennemførte man to undersøgelser med ”direct-to-vial”-metoden, som er opsummeret i tabel 16. Der blev i disse to undersøgelser generelt ikke fundet nogen forskel mellem ThinPrep-metoden og den konventionelle metode.

Tabel 16: Opsummering af undersøgelser af “direct-to-vial” endocervikale komponenter (ECC)

Undersøgelse	Antal evaluerbare patienter	SBLB manglende endocervikale komponenter	Tilsvarende procentsats for konventionel Pap-smear
“Direct-to-Vial” forundersøgelse	299	9,36%	9,43% ¹
“Direct-to-Vial” klinisk undersøgelse	484	4,96%	4,38% ²

1. “Direct-to-Vial” forundersøgelse sammenlignet med generel klinisk undersøgelse af konventionel Pap-smear SBLB-Manglende endocervikal komponent.

2. “Direct-to-Vial” klinisk undersøgelse sammenlignet med klinisk undersøgelse på center S2 af konventionel Pap-smear SBLB-Manglende endocervikal komponent.

“DIRECT-TO-VIAL” HSIL+ UNDERSØGELSE

Efter FDA’s foreløbige godkendelse af ThinPrep-systemet foretog Hologic en multi-center, “direct-to-vial” klinisk undersøgelse med henblik på evaluering af ThinPrep 2000-systemet versus den konventionelle Pap-smear-metode ved detektering af High Grade Squamous Intraepithelial og mere alvorlige celleforandringer (HSIL+). To typer patientgrupper deltog i denne undersøgelse fra ti (10) førende akademiske hospitaler i større byområder over hele USA. Der blev fra hvert center optaget én gruppe patienter, som repræsenterede gruppen af rutinemæssige Pap-test-screeninger, og én gruppe, som bestod af patienter, der repræsenterede en referencegruppe, som blev optaget på tidspunktet for deres kolposkopiske undersøgelse. ThinPrep-prøverne blev indsamlet og sammenlignet med en historisk kontrolgruppe. Den historiske kontrolgruppe indeholdt data, der var indsamlet på de samme klinikker og af de samme klinikere (hvis tilgængelige), som blev anvendt til indsamling af ThinPrep-prøver. Disse data blev indsamlet sekventielt fra patienter, som blev undersøgt umiddelbart inden iværksættelsen af undersøgelsen.

Resultaterne fra denne undersøgelse viste en detekteringsgrad på 511 / 20.917 for den konventionelle Pap-smear versus 399 / 10.226 for ThinPrep-objektglassene. Hvad angår disse kliniske centre og disse undersøgelsesgrupper indikerer dette en stigning på 59,7 % i detekteringen af HSIL+ celleforandringer for ThinPrep-prøverne. Resultaterne er opsummeret i tabel 17.

Tabel 17: Opsummering af “direct-to-Vial” HSIL+ undersøgelse

Center	CP i alt (n)	HSIL+	Procent (%)	TP i alt (n)	HSIL+	Procent (%)	Procentvis ændring (%)
S1	2.439	51	2,1	1.218	26	2,1	+2,1
S2	2.075	44	2,1	1.001	57	5,7	+168,5
S3	2.034	7	0,3	1.016	16	1,6	+357,6
S4	2.043	14	0,7	1.000	19	1,9	+177,3
S5	2.040	166	8,1	1.004	98	9,8	+20,0
S6	2.011	37	1,8	1.004	39	3,9	+111,1
S7	2.221	58	2,6	1.000	45	4,5	+72,3
S8	2.039	61	3,0	983	44	4,5	+49,6
S9	2.000	4	0,2	1.000	5	0,5	+150,0
S10	2.015	69	3,4	1.000	50	5,0	+46,0
I alt	20.917	511	2,4	10.226	399	3,9	59,7 (p<0,001)

Procentvis ændring (%) = ((TP HSIL+/TP I alt)/(CP HSIL+/CP I alt)-1) *100

DETEKTERING AF KIRTELSYGDOM – OFFENTLIGGJORTE UNDERSØGELSER

Detektering af endocervikale kirtelforandringer er en væsentlig funktion i Pap-testen. Imidlertid kan abnorme kirtelceller i Pap-prøven også stamme fra endometrium eller fra ekstrauterine steder. Pap-testen er ikke beregnet til at være en screening-test for sådanne forandringer.

Når formodede kirtelabnormiteter identificeres, er det vigtigt at fastslå deres nøjagtige klassifikation som sande kirtelforandringer versus pladeforandringer for at få en korrekt evaluering og efterfølgende behandling (f.eks. valg af excisionsbiopsimetode versus konservativ opfølgning). Mange publikationer offentliggjort af kyndige fagkolleger^{4,9} rapporterer om ThinPrep 2000-systemets forbedrede evne til at detektere kirtelsygdom sammenlignet med den konventionelle Pap-smear-metode. Skønt disse undersøgelser ikke konsekvent drejer sig om forskellige Pap-testningsmetoders følsomhed over for detektering af særlige typer kirtelsygdomme, er de rapporterede resultater i overensstemmelse med hyppigere biopsibekræftelse vedr. abnorme kirtelresultater ved hjælp af ThinPrep Pap-testen sammenlignet med konventionel cytologi.

Således fortjener konstatering af kirtelabnormalitet på et ThinPrep Pap-test-objektglas forøget opmærksomhed med henblik på definitiv evaluering af potentiel endocervikal eller endometrial patologi.

KONKLUSIONER

ThinPrep® 2000-systemet er lige så effektivt som den konventionelle Pap-smear-metode hos en række patientgrupper og kan anvendes som erstatning for den konventionelle Pap-smear-metode til detektering af atypiske celler, cervixcancer eller de underliggende celleforandringer, samt alle andre cytologiske kategorier, defineret i Bethesda-systemet.

ThinPrep 2000-systemet er betydeligt mere effektivt end den konventionelle Pap-smear-metode til detektering af Low-grade Squamous Intraepithelial (LSIL) og mere alvorlige celleforandringer i en række patientgrupper.

Prøvekvaliteten ved anvendelse af ThinPrep 2000-systemet er markant forbedret i forhold til de konventionelle Pap-smear-præparater i en række patientgrupper.

PÅKRÆVEDE MATERIALER

LEVEREDE MATERIALER

ThinPrep 2000-systemet består af følgende komponenter:

- ThinPrep processorinstrument (model TP 2000)
- Prøveglass med PreservCyt®-opløsning
- ThinPrep Pap testfilter til gynækologisk brug
- Programhukommelseskort til gynækologisk brug
- Affaldsflaskesæt – indeholder både flaske, flaskelåg, slangesæt, fittings og affaldsfilter
- 2 filterhætter
- 2 reservefiltre-O-ringe
- Netledning
- ThinPrep-objektglas til mikroskopisk undersøgelse

Desuden medfølger:

- Betjeningsvejledningen til ThinPrep 2000
- 10 fiksativhætteglas

PÅKRÆVEDE MATERIALER, DER IKKE FØLGER MED

- System til farvning af objektglas og reagenser
- Standard laboratoriefiksativ
- Dækglass og monteringsmedier
- 20 ml prøveglas med PreservCyt®-opløsning
- ThinPrep® Pap testfilter til gynækologisk brug
- Cervikal indsamlingsanordning

OPBEVARING

- PreservCyt-opløsning skal opbevares mellem 15°C og 30°C. Må ikke anvendes efter udløbsdatoen, der er trykt på beholderen.
- PreservCyt-opløsning med cytologiske prøver beregnet til ThinPrep Pap-testning kan opbevares ved 15°C - 30°C i op til 6 uger.
- PreservCyt-opløsning med cytologiske prøver beregnet til CT/NG-testning ved hjælp af Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-test kan opbevares mellem 4°C og 25°C i op til 6 uger.

LITTERATURLISTE

1. Solomon D., Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Young N, for the Forum Group Members and the 2001 Bethesda Workshop. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cancer. *JAMA*. 2002;287:2114-2119.
2. Jones HW. Impact of The Bethesda System, *Cancer* 77 s. 1914-1918, 1995.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 1995.
4. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43: 81-5
5. Bai H, Sung CJ, Steinhoff MM: ThinPrep Pap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol* 2000;23:19-22
6. Carpenter AB, Davey DD: ThinPrep Pap Test: Performance and biopsy follow-up un a university hospital. *Cancer Cytopathology* 1999; 87: 105-12
7. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 260-5
8. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer Cytopathology* 2002; 96: 338-43
9. Wang N, Emancipator SN, Rose P, Rodriguez M, Abdul-Karim FW. Histologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquid-based, thin-layer preparation vs. conventional Pap smear. *Acta Cytol* 2002; 46: 453-7

TEKNISK SERVICE OG PRODUKTINFORMATION

Kontakt Hologic for at få teknisk service og hjælp i forbindelse med anvendelse af ThinPrep 2000-systemet:

Telefon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

For internationale eller gratis-opkald, ring til 1-508-263-2900.

E-mail: info@hologic.com



Hologic, Inc.
250 Campus Drive
Marlborough, MA 01752
1-800-442-9892
www.hologic.com



Hologic Ltd.
Heron House
Oaks Business Park
Crewe Road, Wythenshawe
Manchester, M23 9HZ, UK
+44 (0)161 946 2206

©2017 Hologic, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.
AW-03378-1901 Rev. 002
1-2017