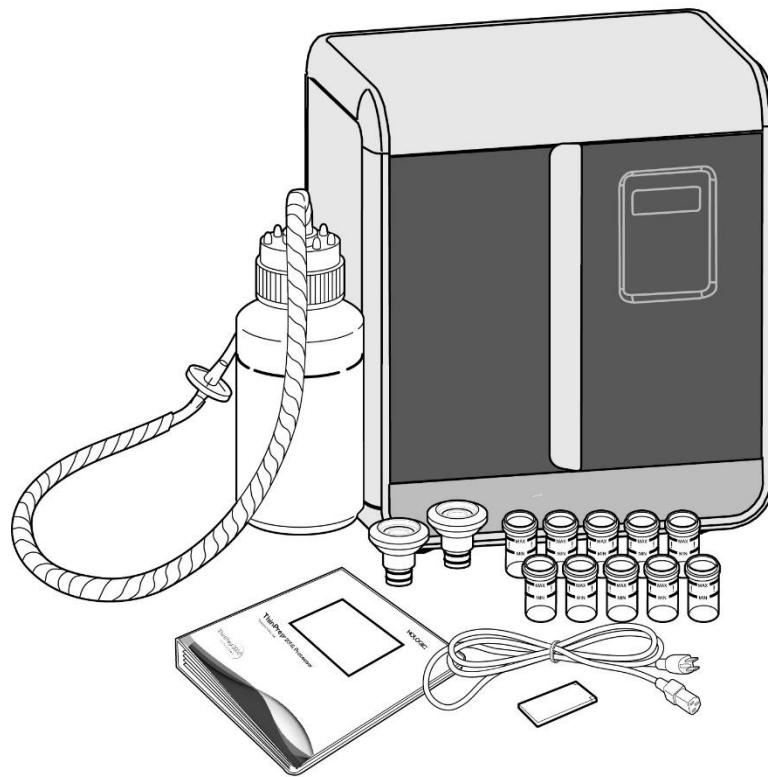


ThinPrep® 2000 System



Betriebshandbuch

CE



VERWENDUNGSZWECK

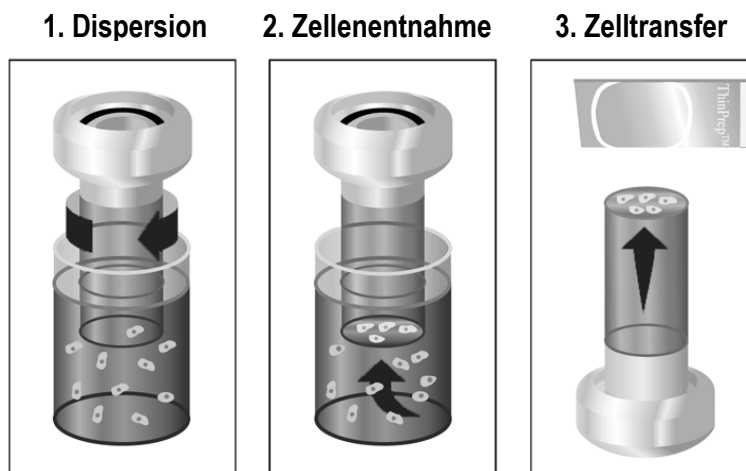
Das ThinPrep® 2000 System soll die konventionelle Präparation des Pap-Abstrichs beim Screening auf atypische Zellen, Zervixkarzinom oder deren Vorläufer (leichte bis schwere squamöse intraepitheliale Läsionen) sowie für alle anderen zytologischen Kategorien ersetzen, die im *Bethesda-System zur Diagnose von zytologischen Erkrankungen von Zervix und Vagina*¹ definiert sind.

ZUSAMMENFASSUNG UND BESCHREIBUNG DES SYSTEMS

Das ThinPrep-Verfahren beginnt mit der Entnahme einer Zervixprobe von der Patientin durch den Arzt, der dazu ein Probenahmegerät für die Zervix benutzt. Statt einen Abstrich für einen Objektträger unter dem Mikroskop anzufertigen, wird das Instrument in ein Röhrchen mit 20 ml PreservCyt®-Lösung (PreservCyt) getaucht und darin gespült. Das ThinPrep-Probenröhrchen wird dann verschlossen, beschriftet und an ein Labor gesendet, das mit einem ThinPrep 2000 Prozessor ausgerüstet ist.

Im Labor wird das PreservCyt-Probenröhrchen in den ThinPrep 2000 Prozessor eingesetzt; Blut, Schleim und nicht für die Diagnose erforderliche fremde Substanzen werden durch schonende Dispersion aufgebrochen und die Zellprobe wird gründlich gemischt. Anschließend werden die Zellen auf einem ThinPrep Pap Test-Filter gesammelt, der speziell zur Erfassung der zu diagnostizierenden Zellen entwickelt wurde. Der ThinPrep 2000 Prozessor überwacht während der Zellerfassung laufend die Durchflussmenge durch den ThinPrep Pap Test-Filter, um zu verhindern, dass zu wenige oder zu viele Zellen abgelagert werden. Eine dünne Schicht der Zellen wird dann auf einen Glasobjektträger von 20 mm Durchmesser übertragen und der Objektträger automatisch in eine Fixierlösung eingelegt.

Präparation einer ThinPrep-Probe



(1) Dispersion

Der ThinPrep Pap Test-Filter rotiert mit dem Probenröhrchen, so dass Strömungen in der Flüssigkeit entstehen, die den enthaltenen Schleim und sonstige Substanzen abscheiden, ohne jedoch die Zellen zu beschädigen.

(2) Zellenentnahme

In dem ThinPrep Pap Test-Filter wird ein leichtes Vakuum erzeugt, das die Zellen von der Membranoberfläche aufnimmt. Die Zellenentnahme wird durch die Software des ThinPrep 2000 Prozessors gesteuert, d.h. die Software überwacht die Durchflussrate durch den ThinPrep Pap Test-Filter.

(3) Zelltransfer

Nachdem die Zellen auf der Membran gesammelt wurden, wird der ThinPrep Pap Test-Filter umgedreht und vorsichtig gegen den ThinPrep-Objektträger gedrückt. Durch die natürliche Adhäsion und einen leichten Luftüberdruck haften die Zellen an dem ThinPrep-Objektträger, so dass sich eine gleichmäßige Zellverteilung in einem definierten kreisförmigen Bereich ergibt.

Wie bei konventionellen Pap-Abstrichen werden die mit dem System ThinPrep® 2000 vorbereiteten Objektträger untersucht und die Ergebnisse mit der Krankenakte der Patientin und den Ergebnissen anderer Diagnoseverfahren wie Kolposkopie, Biopsie und Test auf humane Papillomaviren (HPV) ausgewertet, um über die weitere Behandlung der Patientin zu entscheiden.

Die PreservCyt®-Lösung des ThinPrep 2000 Systems ist ein alternatives Erfassungs- und Transportmedium für gynäkologische Proben, das mit dem Digene Hybrid Capture™ System HPV DNA Assay und Hologic APTIMA COMBO 2® CT/NG Assay getestet wurde. Anweisungen zum Gebrauch der PreservCyt-Lösung für Erfassung, Transport, Lagerung und Präparation von Proben, die mit diesem System analysiert werden, finden Sie in den Packungsbeilagen der jeweiligen Hersteller.

Die PreservCyt-Lösung des ThinPrep 2000 Systems ist auch ein alternatives Erfassungs- und Transportmedium für gynäkologische Proben, die mit dem Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR™ CT/NG Assay getestet wurden. Anweisungen zum Gebrauch der PreservCyt-Lösung für Erfassung, Transport, Aufbewahrung und Präparation von Proben, finden Sie in den einschlägigen Materialien der Hologic (Dokument-Nr. MAN-02063-001) und Gebrauchsanweisungen für dieses System in der Packungsbeilage von Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG.

EINSCHRÄNKUNGEN

- Gynäkologische Präparate, die für das ThinPrep 2000 System hergestellt werden sollen, müssen mit einem bürstenartigen Probenahmeinstrument oder mit einem Kombi-Instrument (endozervikale Bürste und Kunststoffspatel) entnommen werden.
- Die Vorbereitung von mikroskopischen Präparaten für das ThinPrep 2000 System darf nur durch Personen erfolgen, die von der Hologic oder durch Unternehmen oder Einzelpersonen im Auftrag der Hologic geschult wurden.
- Die Bewertung von mikroskopischen Präparaten, die mit dem ThinPrep 2000 System angefertigt wurden, darf nur durch Zytotechniker und Pathologen erfolgen, die in der Beurteilung der mit dem ThinPrep 2000 System angefertigten Präparate durch die Hologic oder durch Unternehmen oder Einzelpersonen im Auftrag der Hologic geschult wurden.
- Die für das System ThinPrep 2000 verwendeten Verbrauchsmaterialien wurden von Hologic speziell für dieses System entwickelt. Dazu gehören die Röhrchen mit PreservCyt-Lösung, ThinPrep Pap Test-Filter und die ThinPrep-Objektträger. Alternative Entnahmemedien, Filter und Objektträger wurden von Hologic nicht validiert und können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Hologic übernimmt keine Garantie für Ergebnisse, die mit einer dieser Alternativen erzielt wurden. Die Produktleistung kann beeinträchtigt sein, wenn andere Verbrauchsmaterialien verwendet werden, die nicht von Hologic validiert worden sind. Nach Verwendung sind die Verbrauchsmaterialien entsprechend den geltenden örtlichen und staatlichen Vorschriften zu entsorgen.
- Ein ThinPrep Pap Test-Filter darf nur ein Mal und nicht erneut verwendet werden.
- Es liegen keine Daten zur Leistung von HPV DNA- und CT/NG-Tests bei erneut verarbeiteten Proben vor.

WARNHINWEISE

- In-vitro-Diagnostikum
- Gefahr. PreservCyt Lösung enthält Methanol. Giftig bei Verschlucken. Giftig bei Einatmen. Kann Organe schädigen. Flüssigkeit und Dämpfe sind entzündlich. Von Feuer, Hitze, Funken, offener Flamme und heißen Oberflächen fernhalten. Die PreservCyt Lösung ist entsprechend den geltenden Vorschriften zu lagern und zu entsorgen.
- Alternative Entnahmemedien, Filter und Objektträger wurden von Hologic nicht validiert und können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Hologic übernimmt keine Garantie für Ergebnisse, die mit einer dieser Alternativen erzielt wurden.
- Auf dem ThinPrep 2000 Prozessor dürfen keine Cerebrospinalflüssigkeitsproben (CSF) oder anders geartete Proben von einer Person mit einer TSE wie z.B. Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verarbeitet werden, bei denen der Verdacht auf Prioneninfektiosität besteht. Ein TSE-kontaminierter Prozessor kann nicht auf wirksame Weise dekontaminiert werden und muss daher vorschriftsmäßig entsorgt werden.

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Wenn die Untersuchungen auf Chlamydia trachomatis und Neisseria gonorrhoeae mit dem Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-Test bezweckt wird, müssen vor und während der Verwendung des ThinPrep 2000 Prozessors bestimmte Verarbeitungsschritte im Hinblick auf die Restprobe eingehalten werden, nachdem der Objektträger mit einem ThinPrep 2000 Prozessor präpariert wurde. Befolgen Sie dabei die Vorgaben in Kapitel 5B des ThinPrep 2000 Betriebshandbuchs.
- Dieses Gerät erzeugt und verwendet Hochfrequenzenergie und kann diese abstrahlen; wird es nicht entsprechend dem Betriebshandbuch angeschlossen und verwendet, können Funkstörungen auftreten. Bei Betrieb dieses Gerätes in Wohngebieten ist mit Störungen zu rechnen, in diesem Fall hat der Benutzer die Störungen auf eigene Kosten zu beseitigen.
- PreservCyt-Lösung mit einer zytologischen Probe, für die ein ThinPrep Pap Test vorgesehen ist, bei 15 – 30 °C aufbewahren und spätestens 6 Wochen nach der Probenahme testen.
- PreservCyt-Lösung mit einer zytologischen Probe, für die ein CT/NG-Test mit dem Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-Test vorgesehen ist, bei 4 – 25 °C aufbewahren und spätestens 6 Wochen nach der Probenahme testen.
- PreservCyt-Lösung wurde mit einer Vielzahl von Mikroben und Viren getestet. Die folgende Tabelle gibt die anfänglichen Konzentrationen lebensfähiger Organismen sowie die Konzentrationen lebensfähiger Organismen nach 15 Minuten in PreservCyt-Lösung an. Die Log-Reduktion lebensfähiger Organismen wird ebenfalls angegeben. Wie bei allen Laborverfahren sind allgemeine Vorsichtsmaßnahmen einzuhalten

Organismus	Anfängliche Konzentration	Log-Reduktion nach 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>Kaninchenpocken-Virus</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***

* Nach 1 Stunde >4,7 Log-Reduktion

** Nach 1 Stunde >5,7 Log-Reduktion

*** Angaben beziehen sich auf 5 Minuten

LEISTUNGSMERKMALE: BERICHT ÜBER KLINISCHE STUDIEN

In einer prospektiven Studie in mehreren Klinikzentren wurde die Leistung des ThinPrep 2000 Systems direkt mit dem konventionellen Pap-Abstrich verglichen. Mit der klinischen Studie zu ThinPrep sollte gezeigt werden, dass mit dem ThinPrep 2000 System bei einer Vielzahl von Patientenpopulationen atypische Zellen und Zervixkarzinome bzw. deren Vorstufen mindestens genauso gut erkannt werden können wie mit einem konventionellen Pap-Abstrich. Außerdem wurde die Probengüte bewertet.

Das erste Protokoll der klinischen Studie war eine Blindstudie mit geteilten, paarweise zugeordneten Proben. Dabei wurde zunächst ein konventioneller Pap-Abstrich vorbereitet und der Rest der Probe (der Teil, der normalerweise entsorgt wird) in ein Röhrchen mit PreservCyt-Lösung entleert und gespült. Im Labor wurde das Röhrchen mit der PreservCyt-Probe in das ThinPrep 2000 System eingesetzt und aus der Probe ein Präparat angefertigt. Die Präparate mit der ThinPrep-Probe und dem konventionellen Pap-Abstrich wurden untersucht und unabhängig voneinander ausgewertet. Zur Erfassung der Screening-Ergebnisse wurden Formulare mit der Krankengeschichte der Patientin sowie eine Checkliste aller Kategorien des Bethesda-Systems verwendet. Ein unabhängiger Pathologe prüfte alle abweichenden und positiven Präparate aller Standorte in Form einer Blindanalyse, um eine zweite objektive Einschätzung der Ergebnisse zu erhalten.

INFORMATIONEN ZU DEN LABORS UND PATIENTINNEN

An der klinischen Studie beteiligten sich die Zytologielabors von drei Vorsorgezentren (als S1, S2 und S3 bezeichnet) und drei Klinikzentren (als H1, H2 und H3 bezeichnet). Die Vorsorgezentren untersuchten in der Studie Patientenpopulationen (zwecks Screening), bei denen der Anteil an Anomalien (leichte squamöse intraepitheliale Läsionen [LSIL] und schwerere Läsionen) in etwa dem Durchschnitt der USA von weniger als 5 % entsprach.² Die an der Studie beteiligten Kliniken untersuchten Überweisungspatientinnen (aus der Klinikpopulation), bei denen der Anteil anormaler Zervixveränderungen hoch war (>10 %). Statistische Daten zur ethnischen Zusammensetzung wurden bei 70 % der Teilnehmerinnen der Studie erfasst. Die Studienpopulation setzte sich aus folgenden ethnischen Gruppen zusammen: Weiße (41,2 %), Asiaten (2,3 %), Hispanoamerikaner (9,7 %), Afroamerikaner (15,2 %), Amerikanische Ureinwohner (1,0 %) und sonstige Gruppen (0,6 %).

Tabelle 1 enthält Angaben zu den Labors und den Patientenpopulationen.

Tabelle 1: Informationen zum Standort

Klinik	Informationen zum Labor			Informationen zu den Patientinnen der klinischen Studie			
	Patienten- gruppe	Anzahl der Abstriche pro Jahr/Labor	Fälle	Altersgruppe der Patientinnen	Post- menopausal	Zuvor abnormaler Pap-Abstrich	Konvent. Prävalenz LSIL+
S1	Vorsorge	300.000	1.386	18,0 - 84,0	10,6 %	8,8 %	2,3 %
S2	Vorsorge	100.000	1.668	18,0 - 60,6	0,3 %	10,7 %	2,9 %
S3	Vorsorge	96.000	1.093	18,0 - 48,8	0,0 %	7,1 %	3,8 %
H1	Klinik	35.000	1.046	18,1 - 89,1	8,1 %	40,4 %	9,9 %
H2	Klinik	40.000	1.049	18,1 - 84,4	2,1 %	18,8 %	12,9 %
H3	Klinik	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1 %	38,2 %	24,2 %

ERGEBNISSE DER KLINISCHEN STUDIE

Als Basis für den Vergleich zwischen den Ergebnissen der konventionellen und der ThinPrep®-Analyse bei der klinischen Studie dienen die Diagnosekategorien des Bethesda-Systems. Die Klassifizierungsdaten für die Diagnose und die statistischen Analyseergebnisse aller Kliniken sind in den Tabellen 2 bis 11 aufgelistet. Fälle, bei denen die Unterlagen falsch ausgefüllt waren, die Patientinnen noch nicht 18 Jahre alt waren, die Zytologiepräparate unbefriedigend waren, und Patientinnen mit einer Hysterektomie wurden nicht berücksichtigt. In der klinischen Studie wurden nur wenige Fälle mit Zervikalkarzinom (0,02 %³) festgestellt. Dies entspricht dem normalen Durchschnitt der Patientinnen in den USA.

Tabelle 2: Diagnostische Klassifikation, alle Kategorien

		Konventionell							GESAMT
		NEG	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	SQ CA	GL CA	
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
	GESAMT	5680	521	8	367	167	3	1	6747

Abkürzungen für die Diagnosen: *NEG* = Normal oder negativ, *ASCUS* = Atypische, squamöse Zellen von unklarer Bedeutung, *AGUS* = Atypische, glanduläre Zellen von unklarer Bedeutung, *LSIL* = Leichte squamöse intraepitheliale Läsion, *HSIL* = Schwere squamöse intraepitheliale Läsion, *SQ CA* = Plattenepithelkarzinom, *GL CA* = Adenokarzinom (glandulär)

Tabelle 3: Drei Kategorien zur diagnostischen Klassifikation

		Konventionell			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	GESAMT
ThinPrep	NEG	5224	298	71	5593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	517
	LSIL+	125	99	413	637
	GESAMT	5680	529	538	6747

Tabelle 4: Zwei Kategorien zur diagnostischen Klassifikation, LSIL und schwerere Diagnosen

		Konventionell		
		NEG/ASCUS/A GUS+	LSIL+	GESAMT
ThinPrep	NEG/ASCUS/A GUS+	5985	125	6110
	LSIL+	224	413	637
	GESAMT	6209	538	6747

Tabelle 5: Zwei Kategorien zur diagnostischen Klassifikation, ASCUS/AGUS und schwerere Diagnosen

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

Die Analyseergebnisse der Diagnosedaten der einzelnen Kliniken sind in Tabelle 6 und 7 zusammengefasst; wenn der p-Wert signifikant ist ($p < 0,05$), ist das bevorzugte Verfahren in den Tabellen angegeben.

Tabelle 6: Ergebnisse nach Studienorten: LSIL und schwerere Läsionen

Klinik	Fälle	ThinPrep LSIL+	Konvent. LSIL+	Erhöhte Erkennungsrate*	p-Wert	Bevorzugtes Verfahren
S1	1.336	46	31	48 %	0,027	ThinPrep
S2	1.563	78	45	73 %	<0,001	ThinPrep
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	Weder noch
H3	809	210	196	7 %	0,374	Weder noch

$$*Erhöhte\ Erkennungsrate = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{®}}\text{LSIL+} - \text{Konventionell LSIL+}}{\text{Konventionell LSIL+}} \times 100\%$$

Die statistische Analyse des Diagnosevergleichs ergab für LSIL und schwerere Läsionen, dass das ThinPrep[®] Verfahren bei vier Kliniken bessere und bei zwei Kliniken statistisch mit den konventionellen Verfahren vergleichbare Ergebnisse lieferte.

Tabelle 7: Ergebnisse nach Studienorten: ASCUS/AGUS und schwerere Läsionen

Klinik	Fälle	ThinPrep ASCUS+	Konvent. ASCUS+	Erhöhte Erkennungsrate*	p-Wert	Bevorzugtes Verfahren
S1	1,336	117	93	26 %	0,067	Weder noch
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	Weder noch
H3	809	327	358	(9 %)	0,102	Weder noch

*Erhöhte Erkennungsrate = $\frac{\text{ThinPrep ASCUS+} - \text{Konventionell ASCUS+}}{\text{Konventionell ASCUS+}} \times 100 \%$

Für ASCUS/AGUS und schwerere Läsionen ergab der statistische Vergleich der Diagnosedaten, dass das ThinPrep-Verfahren bei drei Kliniken bessere und bei drei Kliniken statistisch mit den konventionellen Verfahren vergleichbare Ergebnisse lieferte.

Als unabhängiger Kontrolleur für die sechs Kliniken wurde ein Pathologe eingesetzt, der in Fällen, bei denen beide Methoden entweder anormale oder voneinander abweichende Ergebnisse lieferten, beide Präparate zur Begutachtung erhielt. Da eine echte Referenz bei solchen Studien nicht vorhanden ist und daher die echte Empfindlichkeit nicht berechnet werden kann, bot sich die Kontrolle durch einen erfahrenen Zytologen als Alternative zu einer histologischen Bestätigung durch Biopsie oder Test auf humanen Papillomavirus (HPV) als Mittel zur Bestimmung der Referenzdiagnose an.

Die Referenzdiagnose war die nach dem Urteil des unabhängigen Pathologen jeweils schwerere Diagnose, entweder vom Objektträger für das ThinPrep-Verfahren oder von dem konventionellen Pap-Abstrich. Aus der Anzahl der Präparate, die in jeder Klinik als anormal diagnostiziert wurden, und dem Vergleich mit der Referenzdiagnose des unabhängigen Pathologen ergibt sich der Anteil von LSIL und schwereren Läsionen (Tabelle 8) sowie der Anteil von ASCUS/AGUS und schwereren Läsionen (Tabelle 9). Da ein unabhängiger Pathologe als Experte für Zytologie über die Gültigkeit der Enddiagnose entscheidet, ist mit der statistischen Analyse ein Vergleich der beiden Methoden und die Identifikation der zu bevorzugenden Methode möglich.

Tabelle 8: Ergebnisse des unabhängigen Pathologen nach Studienorten: LSIL und schwerere Läsionen

Klinik	Fälle die laut unabh. Pathologen positiv sind	ThinPrep positiv	Konventionell positiv	p-Wert	Bevorzugtes Verfahren
S1	50	33	25	0,0614	Weder noch
S2	65	48	33	0,0119	ThinPrep
S3	77	54	33	<0,001	ThinPrep
H1	116	102	81	<0,001	ThinPrep
H2	115	86	90	0,607	Weder noch
H3	126	120	112	0,061	Weder noch

Die statistische Analyse des Diagnosevergleichs ergab für LSIL und schwerere Läsionen, dass das ThinPrep-Verfahren bei drei Kliniken bessere und bei drei Kliniken statistisch mit den konventionellen Verfahren vergleichbare Ergebnisse lieferte.

**Tabelle 9: Ergebnisse des unabhängigen Pathologen nach Studienorten:
ASCUS/AGUS und schwerere Läsionen**

Klinik	Fälle die laut unabh. Pathologen positiv sind	ThinPrep® positiv	Konventionell positiv	p-Wert	Bevorzugtes Verfahren
S1	92	72	68	0,0511	Weder noch
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Weder noch
H2	171	143	154	0,136	Weder noch
H3	204	190	191	1,000	Weder noch

Für ASCUS/AGUS und schwerere Läsionen ergab der statistische Vergleich der Diagnosedaten, dass das ThinPrep-Verfahren bei zwei Kliniken bessere und bei vier Kliniken statistisch mit den konventionellen Verfahren vergleichbare Ergebnisse lieferte.

Tabelle 10 zeigt einen Überblick über alle Kliniken und eine deskriptive Diagnose für alle Kategorien nach dem Bethesda-System.

Tabelle 10: Kurzfassung der deskriptiven Diagnose

Deskriptive Diagnose <i>Anzahl der Patientinnen: 6747</i>	ThinPrep		Konventionell	
	N	%	N	%
Gutartige Zellveränderungen:	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
Sonstige	155	2,3	285	4,2
Reaktive Zellveränderungen in Zusammenhang mit:				
Entzündungen	353	5,2	385	5,7
Atrophischer Vaginitis	32	0,5	48	0,7
Bestrahlung	2	0,0	1	0,0
Sonstige	25	0,4	37	0,5
Epitheliale Zellanomalien:	1159	17,2	1077	16,0
Squamöse Zelle:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
Reaktiver Faktor	128	1,9	131	1,9
Neoplastischer Faktor unklar	161	2,4	140	2,1
LSIL	213	3,2	250	3,7
HSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Karzinom	1	0,0	3	0,0
Glanduläre Zelle:				
Gutartige endometriale Zellen bei postmenopausalen Frauen	7	0,1	10	0,1
Atypische glanduläre Zellen (AGUS)	21	0,3	9	0,1
Reaktiver Faktor	9	0,1	4	0,1
Neoplastischer Faktor unklar	0	0,0	3	0,0
Endozervikales Adenokarzinom	12	0,2	2	0,0
Endozervikales Adenokarzinom	0	0,0	1	0,0

Hinweis: Einige Patientinnen ließen sich in mehr als eine Subkategorie einordnen.

Tabelle 11 zeigt die Anzahl der erkannten Infektionen, reaktive Veränderungen und alle gutartigen Zellveränderungen für das konventionelle Verfahren und das ThinPrep® Verfahren an allen Studienorten.

Tabelle 11: Gutartige Zellveränderungen – Ergebnisse

	ThinPrep		Konventionell	
	N	%	N	%
Gutartige Zellveränderungen				
Infektion	1392	20,6	1348	20,0
Reaktive Änderungen	412	6,1	471	7,0
Gesamt*	1592	23,6	1591	23,6

**In die Gesamtzahl gingen auch Patientinnen ein, die sowohl eine Infektion als auch eine reaktive Zellveränderung aufwiesen.*

In den Tabellen 12, 13 und 14 sind die entsprechenden übereinstimmenden Probenergebnisse für das ThinPrep-Verfahren und den konventionellen Abstrich für alle an der Studie beteiligten Kliniken aufgeführt. Von den 7360 insgesamt erfassten Patientinnen wurden bei dieser Analyse 7223 berücksichtigt. Bei dieser Analyse wurden Patientinnen, die noch nicht 18 Jahre alt waren bzw. Patientinnen mit einer Hysterektomie nicht berücksichtigt.

Zum Vergleich der Probenergebnisse mit den Ergebnissen bei direkter Entleerung der Proben in das PreservCyt®-Röhrchen ohne vorherigen konventionellen Pap-Abstrich wurden zwei zusätzliche klinische Studien durchgeführt. Dieses Verfahren zur Probenerfassung ist das Verfahren, welches für das ThinPrep 2000 System verwendet werden sollte. In den Tabellen 15 und 16 sind die Ergebnisse der geteilten Proben und der direkten Analyse angegeben.

Tabelle 12: Überblick über die Probengüte

Probengüte <i>Anzahl der Patientinnen: 7223</i>	ThinPrep		Konventionell	
	N	%	N	%
Zufriedenstellend	5656	78,3	5101	70,6
Für die Bewertung ausreichend, jedoch mit folgenden Einschränkungen:	1431	19,8	2008	27,8
Artefakte durch Trocknung an der Luft	1	0,0	136	1,9
Dicker Abstrich	9	0,1	65	0,9
Keine endozervikale Komponente	1140	15,8	681	9,4
Leichte plattenepitheliale Komponente	150	2,1	47	0,7
Unklares Blut	55	0,8	339	4,7
Unklare Entzündungen	141	2,0	1008	14,0
Keine Krankengeschichte	12	0,2	6	0,1
Zytolyse	19	0,3	119	1,6
Sonstige	10	0,1	26	0,4
Für die Bewertung nicht ausreichend:	136	1,9	114	1,6
Artefakte durch Trocknung an der Luft	0	0,0	13	0,2
Dicker Abstrich	0	0,0	7	0,1
Keine endozervikale Komponente	25	0,3	11	0,2
Leichte plattenepitheliale Komponente	106	1,5	47	0,7
Unklares Blut	23	0,3	58	0,8
Unklare Entzündungen	5	0,1	41	0,6
Keine Krankengeschichte	0	0,0	0	0,0
Zytolyse	0	0,0	4	0,1
Sonstige	31	0,4	9	0,1

Hinweis: Einige Patientinnen ließen sich in mehr als eine Subkategorie einordnen.

Tabelle 13: Probengüte

		Konventionell			
		SAT	SBLB	UNSAT	GESAMT
ThinPrep	SAT	4316	1302	38	5656
	SBLB	722	665	44	1431
	UNSAT	63	41	32	136
	GESAMT	5101	2008	114	7223

SAT = zufriedenstellend, SBLB = eingeschränkt zufriedenstellend, UNSAT = nicht zufriedenstellend

Tabelle 14: Probengüte nach Studienort

Klinik	Fälle	Thin Prep SAT Fälle	Kon- vent. SAT Fälle	Thin Prep SBLB Fälle	Kon- vent. SBLB Fälle	Thin Prep UNSAT Fälle	Kon- vent. UNSAT Fälle
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 Kliniken	7.223	5656	5101	1431	2008	136	114

Die Kategorie „Eingeschränkt zufriedenstellend“ (SBLB) kann in viele Subkategorien aufgeschlüsselt werden, eine davon ist die „Fehlende endozervikale Komponente“ (ECC). Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Kategorie „Eingeschränkt zufriedenstellend“: „Fehlende ECC“ für ThinPrep® und konventionelle Präparate.

Tabelle 15: Probengüte nach Studienort: SBLB-Bewertung bei fehlender endozervikaler Komponente

SBLB aufgrund fehlender ECC					
Klinik	Fälle	ThinPrep SBLB – fehlende ECC	ThinPrep SBLB – fehlende ECC (%)	Konventionell SBLB – fehlende ECC	Konventionell SBLB – fehlende ECC (%)
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 Kliniken	7.223	1140	15,8 %	681	9,4 %

Bei den Ergebnissen der klinischen Studie mit Aufteilung der Proben gab es bei der Erkennung der endozervikalen Komponente eine Abweichung von 6,4 % zwischen dem konventionellen und dem ThinPrep-Verfahren. Dies ähnelt den Vorläuferstudien mit geteilten Proben.

UNTERSUCHUNGEN ZUR DIREKTEN ÜBERNAHME DER ENDOZERVIKALEN KOMPONENTE (ECC) IN DIE RÖHRCHEN

Wenn das ThinPrep® 2000 System bestimmungsgemäß verwendet wird, wird das Zervix-Probennahmeinstrument direkt in ein Röhrchen mit PreservCyt®-Lösung entleert und die Zellprobe nicht aufgeteilt. Es wurde vermutet, dass sich dadurch endozervikale Zellen und Metaplasiezellen besser aufnehmen lassen. Um diese Hypothese zu bestätigen, wurden zwei Studien durchgeführt, bei denen die Proben direkt in die Röhrchen entleert wurden. Die Ergebnisse finden Sie in Tabelle 16. Insgesamt gesehen wurde bei diesen beiden Studien kein Unterschied zwischen dem ThinPrep Verfahren und dem konventionellen Verfahren festgestellt.

Tabelle 16: Übersicht über die Studien zur direkten Übernahme der endozervikalen Komponente (ECC) in die Röhrchen

Studie	Anzahl der bewertbaren Patientinnen	SBLB aufgrund fehlender endozervikaler Komponente	Vergleichbare Prozentsätze bei konventionellem Pap-Abstrich
Möglichkeit zur direkten Gabe in das Röhrchen	299	9,36 %	9,43 % ¹
Klinische Studie zur direkten Gabe in das Röhrchen	484	4,96 %	4,38 % ²

1. Vergleich der Machbarkeitsstudie mit direkter Entleerung in das Röhrchen mit den allgemeinen klinischen Untersuchungen bei konventionellem Pap-Abstrich SBLB-Fehlende ECC-Rate.

2. Vergleich der klinischen Studie mit direkter Entleerung in das Röhrchen mit den klinischen Untersuchungen am Studienort S2 bei konventionellem Pap-Abstrich SBLB-Fehlende ECC-Rate.

HSIL+ STUDIE MIT DIREKTER ENTLERUNG IN DAS RÖHRCHEN

Nach der Erstzulassung des ThinPrep 2000 Systems durch die FDA führte Hologic an mehreren Kliniken klinische Studien mit direkter Entleerung in das Röhrchen durch, um zu kontrollieren, welche Ergebnisse das ThinPrep 2000 System im Vergleich zum konventionellen Pap-Abstrich bei der Erkennung schwerer squamöser Läsionen des Epithels und schwererer Läsionen (HSIL+) liefert. Für die Tests an zehn (10) führenden Universitätskliniken in großstädtischen Regionen der USA wurden zwei Patientinnengruppen ausgewählt. In jeder Klinik bestand eine Gruppe aus Patientinnen, die ein Screening mit einem normalen Pap-Abstrich vornehmen ließen, und eine zweite Gruppe mit wegen einer geplanten Kolposkopieuntersuchung überwiesenen Patientinnen. ThinPrep-Proben wurden im Rahmen einer prospektiven Studie erfasst und mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Die historische Kontrollgruppe bestand aus Daten, die durch die selben Ärzte an den gleichen Kliniken (sofern verfügbar) gesammelt worden waren, an denen auch die ThinPrep-Proben erfasst wurden. Diese Daten wurden sequenziell von Patientinnen erfasst, die unmittelbar vor Beginn der Studie untersucht worden waren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Erkennungsrate von 511/20.917 bei einem konventionellen Pap-Abstrich und 399/10.226 bei den Präparaten für das ThinPrep 2000 System. Für diese Kliniken und die Patientinnengruppen dieser Studien ergibt sich damit bei ThinPrep-Proben eine Verbesserung der Erkennung bei HSIL+ Läsionen um 59,7 %. Diese Ergebnisse finden Sie in Tabelle 17.

Tabelle 17: Übersicht über die HSIL+ Studie mit direkter Entleerung in das Röhrchen

Klinik	CP gesamt (n)	HSIL+	Prozent (%)	TP gesamt (n)	HSIL+	Prozent (%)	Prozentuale Änderung (%)
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
Total	20.917	511	2,4	10.226	399	3,9	59,7(p<0,001)

$$\text{Prozentuale Änderung (\%)} = ((\text{TP HSIL+}/\text{TP Gesamt})/(\text{CP HSIL+}/\text{CP Gesamt})-1) \times 100$$

NACHWEIS VON DRÜSENERKRANKUNGEN – VERÖFFENTLICHTE STUDIEN

Eine wesentliche Aufgabe des Pap Tests ist der Nachweis glandulärer Läsionen im Zervixkanal. Abnormale glanduläre Zellen im Pap-Abstrich können ihren Ursprung jedoch auch im Endometrium oder außerhalb der Gebärmutter nehmen. Der Pap Test ist nicht als Vorsorgeuntersuchung für solche Läsionen gedacht.

Werden verdächtige glanduläre Anomalien identifiziert, ist es wichtig, diese entweder als echte glanduläre Läsionen oder aber als Plattenepithel-Läsionen zu klassifizieren, damit sie korrekt bewertet und therapiert werden (z.B. Wahl zwischen Exzisionsbiopsie und konservativer Nachuntersuchung). Zahlreiche einschlägige Fachpublikationen^{4,9} berichten, dass das ThinPrep 2000 System zum Nachweis von Drüsenerkrankungen besser geeignet ist als der konventionelle Pap-Abstrich. Diese Studien gehen zwar nicht immer konsequent auf die Sensitivität verschiedener Pap Test-Methoden im Hinblick auf den Nachweis spezieller glandulärer Erkrankungstypen ein, dennoch besteht Übereinstimmung darüber, dass Biopsie-Kontrollen bei abnormalen glandulären Befunden häufiger mit dem ThinPrep Pap Test als mit konventionellen zytologischen Untersuchungen durchgeführt werden.

Wird bei einem ThinPrep Pap Test eine glanduläre Anomalie festgestellt, sollte das Augenmerk verstärkt auf eine definitive Bewertung einer potenziellen endozervikalen oder endometrialen Pathologie gerichtet werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das ThinPrep® 2000 System ist bei vielen Patientinnen genauso effektiv wie der konventionelle Pap-Abstrich und kann bei der Erkennung von atypischen Zellen, Zervixkarzinomen oder deren Vorstufen als Ersatz für den konventionellen Pap-Abstrich sowie zur Erkennung aller anderen im Bethesda-System definierten zytologischen Kategorien verwendet werden.

Die Erkennung leichter squamöser intraepithelialer (LSIL) und schwererer Läsionen bei verschiedenen Patientinnenpopulationen ist bei dem ThinPrep 2000 System deutlich besser als mit dem konventionellen Pap-Abstrich.

Bei verschiedenen Patientinnenpopulationen ist die Probengüte des ThinPrep 2000 Systems signifikant besser als die des konventionellen Pap-Abstrichs.

BENÖTIGTE MATERIALIEN

BEREITGESTELLTE MATERIALIEN

Das ThinPrep 2000 System besteht aus folgenden Teilen:

- ThinPrep-Prozessor (Modell: TP 2000)
- Röhrchen mit PreservCyt®-Lösung
- ThinPrep Pap Test-Filter für gynäkologische Anwendungen
- Programmspeicherkarte für gynäkologische Anwendungen
- Abfallflascheneinheit: Flasche, Flaschendeckel, Schlauchsatz, Verschraubungen und Abfallfilter
- 2 Filterkappen
- 2 Ersatz-O-Ringe für den Filter
- Netzkabel
- ThinPrep-Objektträger

Mitgelieferte Zubehörteile:

- Betriebshandbuch für das ThinPrep 2000 System
- 10 ml Fixierbadfläschchen

BENÖTIGTE, ABER NICHT MITGELIEFERTE MATERIALIEN

- Färbesystem und Reagenzien für Objektträger
- Standardlaborfixierlösung
- Deckgläser und Befestigungen
- Fläschchen mit 20 ml PreservCyt®-Lösung
- ThinPrep® Pap Test-Filter für gynäkologische Anwendungen
- Instrument für die zervikale Probenahme

AUFBEWAHRUNG

- PreservCyt-Lösung bei 15 – 30 °C aufbewahren. Nicht nach Ablauf des auf dem Behälter angegebenen Verfallsdatums benutzen.
- PreservCyt-Lösung mit der für den ThinPrep Pap Test vorgesehenen zytologischen Probe kann bei 15 – 30 °C bis zu 6 Wochen aufbewahrt werden.
- PreservCyt-Lösung mit einer zytologischen Probe, die für einen CT/NG-Test mit dem Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-Test bestimmt ist, bei 4 – 25 °C bis zu 6 Wochen aufbewahren.

BIBLIOGRAFIE

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 pp. 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

TECHNISCHER KUNDENDIENST UND PRODUKTINFORMATIONEN

Der technische Kundendienst und Support im Zusammenhang mit der Verwendung des ThinPrep 2000 Systems ist bei Hologic unter den folgenden Rufnummern erreichbar:

Telefon: +1-800-442-9892

Fax: +1-508-229-2795

Aus dem Ausland sind wir unter der Nummer +1-508-263-2900 zu erreichen.

E-Mail: info@hologic.com



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgien

©2021 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.
AW-19777-801 Rev. 002
10-2021