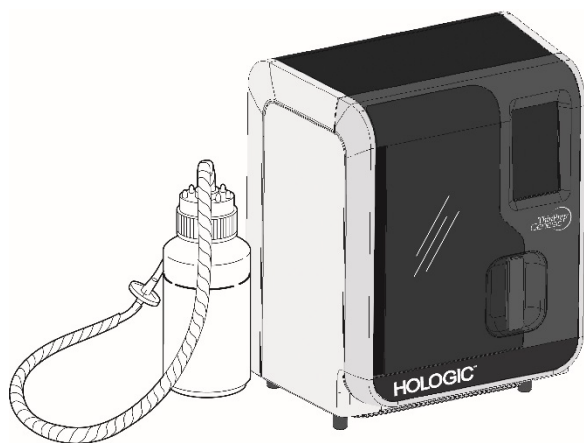


ThinPrep™ Genesis™-processor



Gebruiksaanwijzing



BEOOGD GEBRUIK

De ThinPrep™ Genesis™-processor maakt deel uit van het ThinPrep™-systeem. Het wordt gebruikt om ThinPrep-objectglasjes van ThinPrep™ PreservCyt™-flacons te prepareren voor gebruik ter vervanging van de conventionele methode waarmee Pap-uitstrijkjes worden geprepareerd voor screening op de aanwezigheid van atypische cellen, cervixcarcinoom of daaraan voorafgaande laesies (intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage en hoge maligniteitsgraad) en ook alle andere cytologische categorieën die in *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹ worden beschreven.

Ook bestemd voor het prepareren van ThinPrep™-objectglasjes van niet-gynaecologische (non-gyn) monsters, waaronder urinemonsters. Bovendien kan het worden gebruikt om een aliquot uit de monsterflacon naar het monsteroverdrachtbuisje te pipetteren. Voor professioneel gebruik.

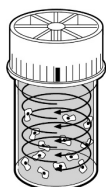
SAMENVATTING EN TOELICHTING VAN HET SYSTEEM

De ThinPrep-verwerking begint met het afnemen van een gynaecologisch monster bij de patiënt met een hulpmiddel waarmee een celmonster van de cervix wordt afgenomen dat niet, zoals bij het conventionele uitstrijkje, op een objectglasje wordt uitgestreken maar in een flacon met 20 ml PreservCyt-oplossing (PreservCyt) wordt gedompeld en uitgespoeld. Vervolgens wordt de ThinPrep-monsterflacon voorzien van een dop en etiket en naar een laboratorium verzonden dat beschikt over een ThinPrep Genesis-processor.

In het laboratorium wordt de PreservCyt-monsterflacon in een ThinPrep Genesis-processor geplaatst. Een laboratorium kan ervoor kiezen om de ThinPrep Genesis-processor in te stellen om de zorgketen (Chain of Custody) voor het monster bij te houden en om codes op elke glazen objectglasje af te drukken. Een lichte dispersiestap mengt het celmonster door stromingen in de vloeistof die krachtig genoeg zijn om debris af te scheiden en mucus te dispergeren, en toch zo licht zijn dat de verschijningsvorm van de cellen intact blijft.

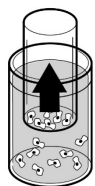
Vervolgens worden de cellen vastgelegd op een gynaecologische ThinPrep Pap Test-filter, dat speciaal voor het verzamelen van cellen is ontworpen. De ThinPrep Genesis-processor houdt tijdens het verzamelproces constant de snelheid van de flow door het ThinPrep Pap Test-filter bij, zodat wordt voorkomen dat er zich te veel of te weinig cellen bij het filter aandienen. Een dun laagje cellen wordt vervolgens overgebracht op een objectglasje in een cirkel met een diameter van 20 mm, en het glasje wordt automatisch in een fixatiefoplossing gedeponed.

De ThinPrep-verwerking bij het prepareren van monsters



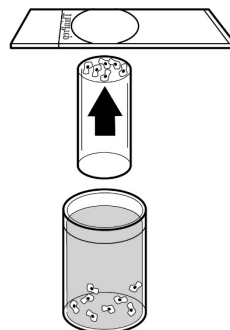
(1) Dispersie

Het ThinPrep Pap Test-filter draait binnen de monsterflacon, waardoor stromingen in de vloeistof ontstaan die krachtig genoeg zijn om debris af te scheiden en mucus te dispergeren, en toch zo licht zijn dat de verschijningsvorm van de cellen intact blijft.



(2) Cellen verzamelen

In het ThinPrep Pap Test-filter wordt een lichte onderdruk gecreëerd, waardoor er cellen op het buitenoppervlak van het membraan worden verzameld. Het verzamelen van de cellen wordt aangestuurd door de software van de ThinPrep Genesis-processor, die de snelheid van de flow door het ThinPrep Pap Test-filter meet.



(3) Cellen overbrengen

Nadat de cellen op het membraan zijn verzameld, wordt het ThinPrep Pap Test-filter omgekeerd en voorzichtig tegen het ThinPrep-objectglaasje gedrukt. Door de normale aantrekking en een lichte overdruk hechten de cellen zich aan het ThinPrep-objectglaasje waarbij de cellen gelijkmatig worden verdeeld over een afgebakend cirkelvormig oppervlak.

Net als bij conventionele Pap-uitstrijkjes het geval is, worden de met de ThinPrep Genesis™-processor gemaakte preparaten onderzocht in de context van de klinische gegevens van de patiënt en informatie op basis van andere diagnostische procedures zoals colposcopie, biopsie en onderzoek naar humaan papillomavirus (HPV), teneinde een behandeling voor de patiënt te bepalen.

De PreservCyt™-oplossingcomponent van de ThinPrep Genesis-processor is een alternatief verzamel- en transportmedium voor het testen van het humaan papilloma-virus (HPV) en seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's) in gynaecologische monsters, waaronder, maar niet beperkt tot:

Chlamydia trachomatis en Neisseria gonorrhoeae (Aptima Combo 2™-assay),
Chlamydia trachomatis (Aptima™ CT-assay),
Neisseria gonorrhoeae (Aptima™ GC-assay),
Mycoplasma genitalium (Aptima™ Mycoplasma genitalium-assay),
Trichomonas vaginalis (Aptima™ Trichomonas vaginalis-assay),
Humaan papillomavirus (Aptima™ HPV-assay) en
Humaan papillomavirus (Aptima™ HPV 16 18/45 genotype-assay)

Raadpleeg de bijsluiters van de respectieve fabrikanten voor instructies over het gebruik van PreservCyt-oplossing voor verzameling, transport, opslag en preparatie van monsters voor gebruik in die systemen.

De ThinPrep Genesis-processor kan niet alleen een objectglaasje prepareren vanuit een PreservCyt-monsterflacon, maar kan ook een aliquot van 1 ml uit de monsterflacon verwijderen en het aliquot overbrengen naar een monsteroverdrachtbuisje.

Als zich een ernstig incident voordoet met betrekking tot dit hulpmiddel of onderdelen die met dit hulpmiddel worden gebruikt, moet dat worden gemeld aan de technische ondersteuning van Hologic en aan de bevoegde autoriteit ter plaatse van de gebruiker en/of de patiënt.

BEPERKINGEN

- Gynaecologische monsters voor preparatie met de ThinPrep Genesis-processor moeten worden afgenomen met een cervixborstel of met een endocervicale borstel in combinatie met een plastic spatel. Raadpleeg de instructies bij de afnamehulpmiddelen voor waarschuwingen, contra-indicaties en beperkingen met betrekking tot monsterafname.
- Het prepareren van objectglasjes met de ThinPrep Genesis-processor mag uitsluitend worden uitgevoerd door medewerkers die zijn opgeleid door Hologic of door organisaties of personen die door Hologic zijn aangewezen.
- Objectglasjes die met de ThinPrep Genesis-processor zijn verwerkt, mogen uitsluitend worden beoordeeld door cytologisch analisten en pathologen die door Hologic of door Hologic aangewezen organisaties of personen zijn opgeleid in het beoordelen van met de ThinPrep geprepareerde objectglasjes.
- In combinatie met de ThinPrep Genesis-processor mogen uitsluitend benodigdheden worden gebruikt die door Hologic speciaal voor de ThinPrep Genesis-processor zijn ontworpen en gespecificeerd. Deze omvatten flacons met PreservCyt-oplossing, ThinPrep Pap Test-filters, ThinPrep-objectglasjes en buisjes voor het aliquot. Alternatieve afnamemedia, filters en objectglasjes zijn niet door Hologic gevalideerd en kunnen tot foutieve resultaten leiden. Hologic biedt geen garantie voor resultaten bij gebruik van zulke alternatieven. Als er benodigdheden worden gebruikt die niet gevalideerd zijn door Hologic, kan de werking van het systeem in gevaar komen. Na gebruik dienen de benodigdheden overeenkomstig de plaatselijke, regionale en landelijke voorschriften te worden afgevoerd.
- Een ThinPrep Pap Test-filter mag slechts eenmaal worden gebruikt en kan niet opnieuw worden gebruikt.
- Een ThinPrep-objectglasje kan slechts één keer worden gebruikt. Er kunnen maar één keer cellen naar het objectglasje worden overgebracht.
- Met de ThinPrep Genesis-processor genomen aliquots zijn niet geëvalueerd voor specifieke assays. Raadpleeg de instructies bij een specifieke assay.
- De prestaties van aanvullende HPV- en soa-tests op monsterflacons die met ijs zijn herverwerkt, zijn niet geëvalueerd.

WAARSCHUWINGEN

- Voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek
- Gevaar. De PreservCyt-oplossing bevat methanol. Giftig bij inslikken. Giftig bij inademing. Veroorzaakt schade aan organen. Ontvlambare vloeistof en damp. Uit de buurt houden van hitte, vonken, open vuur en hete oppervlakken. De PreservCyt-oplossing moet worden bewaard en afgevoerd volgens alle toepasselijke voorschriften.
- Alternatieve afnamemedia, filters en objectglasjes zijn niet door Hologic gevalideerd en kunnen tot foutieve resultaten leiden. Hologic biedt geen garantie voor resultaten bij gebruik van zulke alternatieven.

VOORZORGSMAATREGELEN

- Dit apparaat genereert en gebruikt hoogfrequente energie en kan deze energie uitstralen; indien het apparaat niet volgens de gebruikershandleiding wordt geïnstalleerd en gebruikt, kan het interferentie met draadloze communicatieapparatuur veroorzaken. Bij gebruik van dit apparaat in een woonomgeving is de kans op schadelijke interferentie aanzienlijk. De gebruiker moet de interferentie dan voor eigen rekening verhelpen.
- PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor ThinPrep Pap Tests moeten worden bewaard bij een temperatuur van 15 °C tot 30 °C en de tests moeten binnen 6 weken na afname worden uitgevoerd.
- Er kan in combinatie met cytologie worden getest op bepaalde seksueel overdraagbare infecties (soi's) en op humaan papillomavirus (HPV). Raadpleeg de specifieke richtlijnen voor de assay voor het afnemen, vervoeren en bewaren van monsters voor gebruik in die systemen.
- De PreservCyt-oplossing is getest met diverse micro-organismen en virussen. De volgende tabel toont de aanvangsconcentraties van levensvatbare organismen en de logaritmische reductie van levensvatbare organismen na 15 minuten in de PreservCyt-oplossing. Zoals voor alle laboratoriumprocedures geldt, moeten de algemeen geldende voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen.

Micro-organisme/virus	Aanvangsconcentratie	Logaritmische afname na 15 minuten
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,7
<i>Candida auris</i>	2,6 x 10 ⁵ CFU/ml	≥5,4
<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**
Konijnenpokkenvirus	6,0 x 10 ⁶ PFU/ml	5,5***
HIV-1	3,2 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	≥7,0***
Hepatitis B-virus [†]	2,2 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥4,25
SARS-CoV-2-virus	1,8 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥3,75
* ** *** †	Na 1 uur logaritmische afname 4,7 Na 1 uur logaritmische afname 5,7 Gegevens betreffen 5 minuten Organismen werden getest met soortgelijke organismen van hetzelfde genus om de antimicrobiële doeltreffendheid te beoordelen	
Opmerking:	Alle waarden voor logaritmische afname met een ≥-aanduiding leverden een ondetecteerbare microbiële aanwezigheid op na blootstelling aan PreservCyt-oplossing. De vermelde waarden geven de minimaal toelaatbare claim aan, gegeven de oorspronkelijke concentratie en de detectiegrens van de kwantitatieve methode.	

PRESTATIEKENMERKEN: RAPPORT VAN KLINISCHE ONDERZOEKEN

De ThinPrep Genesis-processor maakt gebruik van een soortgelijke technologie voor celverzameling en glaasjespreparatie als het ThinPrep 2000-systeem. De prestatiekenmerken van de ThinPrep Genesis-processor zijn gebaseerd op die van het ThinPrep 2000-systeem. Zowel de klinische onderzoeken voor het ThinPrep 2000-systeem als die waarin de ThinPrep Genesis-processor wordt vergeleken met het ThinPrep 2000-systeem, worden in de volgende paragrafen beschreven.

Het ThinPrep 2000-systeem vergeleken met een conventioneel Pap-uitstrijkje

Er werd een prospectief, multi-center klinisch onderzoek uitgevoerd om de prestaties van het ThinPrep 2000-systeem te evalueren in directe vergelijking met het conventionele Pap-uitstrijkje. Het doel van het klinische ThinPrep-onderzoek was aan te tonen dat gynaecologische monsters die met het ThinPrep 2000-systeem zijn geprepareerd, ten minste even doeltreffend zijn als conventionele Pap-uitstrijkjes voor de detectie van atypische cellen en baarmoederhalskanker of voorafgaande laesies in verschillende patiëntenpopulaties. Bovendien werd de geschiktheid van het monster beoordeeld.

Het aanvankelijke klinische onderzoeksprotocol was een geblindeerd onderzoek met twee identieke monsters, waarbij eerst een conventioneel Pap-uitstrijkje werd gemaakt en de rest van het monster (het gedeelte dat normaal zou zijn weggegooid) in een flacon met PreservCyt-oplossing werd ondergedompeld en gespoeld. In het laboratorium werd de PreservCyt-monsterflacon in een ThinPrep 2000-systeem geplaatst en werd er een objectglaasje geprepareerd van het monster van de patiënt. ThinPrep- en conventionele Pap-uitstrijkjes werden onafhankelijk van elkaar onderzocht en gediagnosticeerd. Rapportageformulieren met de voorgeschiedenis van de patiënt en een checklist van alle mogelijke categorieën van The Bethesda System werden gebruikt om de resultaten van de screening vast te leggen. Eén onafhankelijke patholoog voerde een geblindeerde beoordeling uit alle afwijkende en positieve objectglaasjes van alle locaties om een verdere objectieve beoordeling van de resultaten mogelijk te maken.

Sinds het onderzoek van het ThinPrep 2000-systeem is de terminologie in de categorieën van het Bethesda-systeem herzien. In de onderstaande gegevens is de terminologie van het oorspronkelijke onderzoek overgenomen.

LABORATORIUM- EN PATIËNTKENMERKEN

Cytologielaboratoria in drie screeningcentra (aangeduid als S1, S2 en S3) en drie ziekenhuiscentra (aangeduid als H1, H2 en H3) namen deel aan het klinisch onderzoek. De screeningcentra in het onderzoek bekijken patiëntenpopulaties (screeningpopulaties) met abnormaliteitspercentages (intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage maligniteitsgraad [LSIL] en ernstigere laesies) die vergelijkbaar zijn met het gemiddelde in de Verenigde Staten van minder dan 5%.² De ziekenhuiscentra in het onderzoek bekijken een hoog-risico doorverwijzende patiëntenpopulaties (ziekenhuispopulaties) die worden gekenmerkt door hoge percentages (>10%) van baarmoederhalsafwijkingen. Voor 70% van de patiënten die aan het onderzoek deelnamen, werden gegevens over de demografische gegevens van het ras verkregen. De onderzoekspopulatie bestond uit de volgende rassengroepen: Kaukasisch (41,2%), Aziatisch (2,3%), Spaans (9,7%), Afro-Amerikaans (15,2%), Inheems Amerikaans (1,0%) en andere groepen (0,6%).

Tabel 1 beschrijft de laboratoria en de patiëntenpopulaties.

Tabel 1: Kenmerken van de locatie (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Locatie	Laboratoriumkenmerken			Demografische gegevens klinisch onderzoek			
	Type patiëntenpopulatie	Laboratorium Volume - Uitstrijkjes per jaar	Gevallen	Patiënt Leeftijdsbereik	Post-menopauzaal	Vorig afwijkend Pap-uitstrijkje	Convent. Prevalentie LSIL+
S1	Screening	300.000	1386	18,0 - 84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Screening	100.000	1668	18,0 - 60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Screening	96.000	1093	18,0 - 48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Ziekenhuis	35.000	1046	18,1 - 89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Ziekenhuis	40.000	1049	18,1 - 84,4	2,1%	18,8%	12,9%
H3	Ziekenhuis	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1%	38,2%	24,2%

RESULTATEN KLINISCH ONDERZOEK

De diagnostische categorieën van The Bethesda System werden gebruikt als basis voor de vergelijking tussen conventionele en ThinPrep™-resultaten van het klinisch onderzoek. De diagnostische classificatiegegevens en de statistische analyses voor alle klinische locaties zijn opgenomen in de tabellen 2 tot en met 11. Gevallen met onjuist papierwerk, patiënten jonger dan 18 jaar, cytologisch ontoereikende preparaten of patiënten met een hysterectomie werden van deze analyse uitgesloten. In het klinisch onderzoek waren enkele gevallen van baarmoederhalskanker (0,02%³) vertegenwoordigd, zoals gebruikelijk voor de patiëntenpopulatie in de Verenigde Staten.

Tabel 2: Diagnostische classificatietabel, alle categorieën (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

		Conventioneel							TOTAAL
		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
	TOTAAL	5680	521	8	367	167	3	1	6747

Afkortingen voor diagnoses: **NEG** = normaal of negatief, **ASCUS** = atypische plaveiselcellen van onbepaalde significantie, **AGUS** = atypische glandulaire cellen van onbepaalde significantie, **LSIL** = intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage maligniteitsgraad, **HSIL** = intra-plaveiselcelepitheel-laesies met hoge maligniteitsgraad, **SQ CA** = plaveiselcelcarcinoom, **GL CA** = glandulaire-celadenocarcinoom

Tabel 3: Diagnostische classificatietabel in drie categorieën (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

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

Tabel 4: Diagnostische classificatietabel in twee categorieën, LSIL en ernstigere diagnoses (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

		Conventioneel		
		NEG/ASCUS/AGUS+	LSIL+	TOTAAL
ThinPrep	NEG/ASCUS/AGUS+	5985	125	6110
	LSIL+	224	413	637
	TOTAAL	6209	538	6747

Tabel 5: Diagnostische classificatietabel in twee categorieën, ASCUS/AGUS en ernstigere diagnoses (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

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

De analyse van de diagnostische gegevens van de locaties is samengevat in de tabel 6 en 7. Wanneer de p-waarde significant is ($p < 0,05$), wordt de voorkeursmethode aangegeven in de tabellen.

Tabel 6: Resultaten per locatie, LSIL en ernstigere diagnoses (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Locatie	Gevallen	ThinPrep LSIL+	Convent. LSIL+	Verhoogde detectie*	p-waarde	Voorkeursmethode
S1	1336	46	31	48%	0,027	ThinPrep
S2	1563	78	45	73%	<0,001	ThinPrep
S3	1058	67	40	68%	<0,001	ThinPrep
H1	971	125	96	30%	<0,001	ThinPrep
H2	1010	111	130	(15%)	0,135	Geen
H3	809	210	196	7%	0,374	Geen

$$*Verhoogde\ detectie = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}}\ \text{LSIL+} - \text{Conventioneel}\ \text{LSIL+}}{\text{Conventionele}\ \text{LSIL+}} \times 100\%$$

Voor LSIL en ernstigere laesies was de diagnostische vergelijking statistisch gezien in het voordeel van de ThinPrep™-methode op vier locaties en statistisch gelijkwaardig op twee locaties.

Tabel 7: Resultaten per locatie, ASCUS/AGUS en ernstigere laesies (Onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Locatie	Gevallen	ThinPrep ASCUS+	Convent. ASCUS+	Verhoogde detectie*	p-waarde	Voorkeursmethode
S1	1336	117	93	26%	0,067	Geen
S2	1563	124	80	55%	<0,001	ThinPrep
S3	1058	123	81	52%	<0,001	ThinPrep
H1	971	204	173	18%	0,007	ThinPrep
H2	1010	259	282	(8%)	0,360	Geen
H3	809	327	358	(9%)	0,102	Geen

$$*Verhoogde\ detectie = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}}\ \text{ASCUS+} - \text{Conventioneel}\ \text{ASCUS+}}{\text{Conventionele}\ \text{ASCUS+}} \times 100\%$$

Voor ASCUS/AGUS en ernstigere laesies was de diagnostische vergelijking statistisch gezien in het voordeel van de ThinPrep-methode op drie locaties en statistisch gelijkwaardig op drie locaties.

Eén patholoog fungeerde als onafhankelijke beoordelaar voor de zes klinische locaties en ontving beide objectglaasjes van gevallen waarbij de twee methoden abnormaal of afwijkend waren. Aangezien in dergelijke onderzoeken geen echte referentie kan worden bepaald en derhalve geen echte gevoeligheid kan worden berekend, biedt het gebruik van een cytologische beoordeling door een deskundige een alternatief voor histologische bevestiging door biopsie of het testen op humaan papillomavirus (HPV) als middel om de referentiediagnose vast te stellen.

De referentiediagnose was de ernstigste diagnose van de ThinPrep- of conventionele Pap-glaasjes, zoals bepaald door de onafhankelijke patholoog. Het aantal objectglaasjes dat op elke locatie als abnormaal is gediagnosticeerd, vergeleken met de referentiediagnose van de onafhankelijke patholoog, levert het aandeel LSIL of ernstigere laesies (tabel 8) en het aandeel ASCUS/AGUS of ernstigere laesies (tabel 9) op. De statistische analyse maakt het mogelijk de twee methoden te vergelijken en vast te stellen welke methode de voorkeur verdient wanneer de onafhankelijke patholoog voor de cytologische beoordeling als deskundige de uiteindelijke diagnose beoordeelt.

Tabel 8: Resultaten van de onafhankelijk patholoog per locatie, LSIL en ernstigere laesies (Onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Locatie	Positieve gevallen door onafhankelijk patholoog	ThinPrep positief	Conventioneel positief	p-waarde	Voorkeursmethode
S1	50	33	25	0,0614	Geen
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	Geen
H3	126	120	112	0,061	Geen

Voor LSIL en ernstigere laesies was de diagnostische vergelijking statistisch gezien in het voordeel van de ThinPrep-methode op drie locaties en statistisch gelijkwaardig op drie locaties.

Tabel 9: Resultaten van de onafhankelijk patholoog per locatie, ASCUS/AGUS en ernstigere laesies (Onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Locatie	Positieve gevallen door onafhankelijk patholoog	ThinPrep™ positief	Conventioneel positief	p-waarde	Voorkeursmethode
S1	92	72	68	0,0511	Geen
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Geen
H2	171	143	154	0,136	Geen
H3	204	190	191	1,000	Geen

Voor ASCUS/AGUS en ernstigere laesies was de diagnostische vergelijking statistisch gezien in het voordeel van de ThinPrep-methode op twee locaties en statistisch gelijkwaardig op vier locaties.

In tabel 10 hieronder wordt voor alle locaties een overzicht gegeven van de beschrijvende diagnose voor alle categorieën van het Bethesda System.

Tabel 10: Samenvatting van beschrijvende diagnose (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Beschrijvende diagnose <i>Aantal patiënten: 6747</i>	ThinPrep		Conventioneel	
	N	%	N	%
Goedaardige cellulaire veranderingen:	1592	23,6	1591	23,6
Infectie:				
Trichomonas Vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Coccobacillen	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Overige	155	2,3	285	4,2
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met:				
Ontsteking	353	5,2	385	5,7
Atrofische vaginitis	32	0,5	48	0,7
Straling	2	0,0	1	0,0
Overige	25	0,4	37	0,5
Epitheliale celafwijkingen:	1159	17,2	1077	16,0
Plaveiselcel:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
voorkeur reactief	128	1,9	131	1,9
voorkeur neoplastisch	161	2,4	140	2,1
onbepaald	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Carcinoom	1	0,0	3	0,0
Glandulaire cel:				
Goedaardige endometriumcellen bij postmenopauzale vrouwen	7	0,1	10	0,1
Atypische glandulaire cellen (AGUS)	21	0,3	9	0,1
voorkeur reactief	9	0,1	4	0,1
voorkeur neoplastisch	0	0,0	3	0,0
onbepaald	12	0,2	2	0,0
Endocervicaal adenocarcinoom	0	0,0	1	0,0

Opmerking: Sommige patiënten hadden meer dan één diagnostische subcategorie.

Tabel 11 toont de detectiepercentages voor infectie, reactieve veranderingen en het totaal aan goedaardige cellulaire veranderingen voor zowel de ThinPrep™ als voor conventionele methoden op alle locaties.

Tabel 11: Resultaten goedaardige celveranderingen (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

		ThinPrep		Conventioneel	
		N	%	N	%
Goedaardige cel veranderingen	Infectie	1392	20,6	1348	20,0
	Reactieve veranderingen	412	6,1	471	7,0
	Totaal*	1592	23,6	1591	23,6

* Het totaal omvat enkele patiënten die zowel een infectie als een reactieve celverandering hebben gehad.

In tabel 12, 13 en 14 staan de resultaten van de geschiktheid van de monsters voor de ThinPrep-methode en de conventionele uitstrijkjesmethode voor alle onderzoekslocaties. Van de in totaal 7360 ingeschreven patiënten zijn er 7223 in deze analyse opgenomen. Gevallen met patiënten jonger dan 18 jaar of patiënten met een hysterectomie werden van deze analyse uitgesloten.

Er werden twee aanvullende klinische onderzoeken uitgevoerd om de resultaten te evalueren van de geschiktheid van monsters die rechtstreeks in de PreservCyt™-flacon werden gedeponereerd, zonder eerst een conventioneel uitstrijkje te maken. Deze monsterafnametechneik is de beoogde toepassing van het ThinPrep 2000-systeem. Tabel 15 en 16 bevatten de resultaten van de splitsing van het monster en van de direct-naar-flacon-resultaten.

Tabel 12: Samenvatting resultaten geschiktheid van de monsters (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Geschiktheid monster Aantal patiënten: 7223	ThinPrep		Conventioneel	
	N	%	N	%
Toereikend	5656	78,3	5101	70,6
Toereikend voor beoordeling maar beperkt door:	1431	19,8	2008	27,8
Luchtdrogend artefact	1	0,0	136	1,9
Dik uitstrijkje	9	0,1	65	0,9
Endocervicale component afwezig	1140	15,8	681	9,4
Schaarse squameus-epitheliale component	150	2,1	47	0,7
Beeldvertroebelend bloed	55	0,8	339	4,7
Beeldvertroebelende ontsteking	141	2,0	1008	14,0
Geen klinische voorgeschiedenis	12	0,2	6	0,1
Cytolyse	19	0,3	119	1,6
Overige	10	0,1	26	0,4
Ontoereikend voor beoordeling:	136	1,9	114	1,6
Luchtdrogend artefact	0	0,0	13	0,2
Dik uitstrijkje	0	0,0	7	0,1
Endocervicale component afwezig	25	0,3	11	0,2
Schaarse squameus-epitheliale component	106	1,5	47	0,7
Beeldvertroebelend bloed	23	0,3	58	0,8
Beeldvertroebelende ontsteking	5	0,1	41	0,6
Geen klinische voorgeschiedenis	0	0,0	0	0,0
Cytolyse	0	0,0	4	0,1
Overige	31	0,4	9	0,1

Opmerking: Sommige patiënten hadden meer dan één subcategorie.

Tabel 13: Resultaten geschiktheid monster (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

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

SAT=Toereikend, SBLB=Toereikend maar beperkt door, UNSAT=Ontoereikend

Tabel 14: Resultaten geschiktheid monster per locatie (onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Locatie	Gevallen	ThinPrep SAT-gevallen	Convent. SAT-gevallen	ThinPrep SBLB-gevallen	Convent. SBLB-gevallen	ThinPrep UNSAT-gevallen	Convent. UNSAT-gevallen
S1	1386	1092	1178	265	204	29	4
S2	1668	1530	1477	130	178	8	13
S3	1093	896	650	183	432	14	11
H1	1046	760	660	266	375	20	11
H2	1049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Alle locaties	7223	5656	5101	1431	2008	136	114

De categorie 'Toereikend maar beperkt door' (SBLB) kan worden onderverdeeld in vele subcategorieën, waaronder de afwezigheid van een endocervicale component. Tabel 15 toont de categorie 'Toereikend maar beperkt door' 'Geen ECC's' voor ThinPrep™- en conventionele objectglasjes.

Tabel 15: Resultaten geschiktheid monster per locatie, SBLB-percentages voor Geen endocervicale component (Onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

SBLB wegens geen ECC's

Locatie	Gevallen	ThinPrep SBLB-geen ECC's	ThinPrep SBLB-geen ECC's (%)	Conventionele SBLB-geen ECC's	Conventionele SBLB-geen ECC's (%)
S1	1386	237	17,1%	162	11,7%
S2	1668	104	6,2%	73	4,4%
S3	1093	145	13,3%	84	7,7%
H1	1046	229	21,9%	115	11,0%
H2	1049	305	29,1%	150	14,3%
H3	981	120	12,2%	97	9,9%
Alle locaties	7223	1140	15,8%	681	9,4%

Voor de resultaten van het klinisch onderzoek met een protocol met splitsing van het monster was er een verschil van 6,4 procent tussen de conventionele en de ThinPrep-methoden voor het opsporen van endocervicale component. Dit is vergelijkbaar met eerdere onderzoeken die gebruikmaakten van een methode met splitsing van het monster.

DIRECT-NAAR-FLACON ENDOCERVICALE COMPONENT (ECC)-ONDERZOEKEN

Voor het beoogde gebruik van het ThinPrep™ 2000-systeem wordt het cervicale monsterafnameapparaat rechtstreeks in een PreservCyt™-flacon gespoeld, in plaats van het celmonster te splitsen. Verwacht werd dat dit zou resulteren in een toename van de pick-up van endocervicale cellen en metaplastische cellen. Om deze hypothese te verifiëren werden twee onderzoeken uitgevoerd met de 'direct-naar-flacon'-methode, waarvan een overzicht wordt gegeven in tabel 16. In het algemeen werd in deze twee onderzoeken geen verschil gevonden tussen ThinPrep- en conventionele methoden.

Tabel 16: Samenvatting van Direct-naar-flacon endocervicale component (ECC)-onderzoeken (Onderzoek ThinPrep 2000-systeem)

Onderzoek	Aantal beoordeelbare patiënten	SBLB wegens Geen endocervicale component	Vergelijkbaar percentage conventioneel Pap-uitstrijkje
Haalbaarheid Direct-naar-flacon	299	9,36%	9,43% ¹
Klinisch onderzoek Direct-naar-flacon	484	4,96%	4,38% ²

1. Onderzoek naar de haalbaarheid van Direct-naar-flacon vergeleken met algemeen klinisch onderzoek conventioneel Pap-uitstrijkje SBLB-geen endocervicale component-percentage.

2. Klinisch onderzoek Direct-naar-flacon vergeleken met Locatie S2 klinisch onderzoek conventioneel Pap-uitstrijkje SBLB-geen endocervicale component-percentage.

DIRECT-NAAR-FLACON HSIL+ ONDERZOEK

Na de initiële goedkeuring van het ThinPrep-systeem door de FDA heeft Hologic een klinisch onderzoek met meerdere locaties uitgevoerd om het ThinPrep 2000-systeem te evalueren in vergelijking met conventionele Pap-uitstrijkjes voor de detectie van intra-plaveiselcelepitheel-laesies met hoge maligniteitsgraad en meer ernstige laesies (HSIL+). Voor het onderzoek werden twee soorten patiëntengroepen ingeschreven uit tien (10) vooraanstaande academische ziekenhuizen in grote stedelijke gebieden in de Verenigde Staten. Van elke locatie bestond één groep uit patiënten die representatief waren voor een routine-Pap-test screeningpopulatie en de andere groep bestond uit patiënten die representatief waren voor een doorverwijspopulatie die werd ingeschreven op het moment van colposcopisch onderzoek. De ThinPrep-monsters werden prospectief verzameld en vergeleken met een historisch controlecohort. Het historische cohort bestond uit gegevens verzameld bij dezelfde klinieken en klinici (indien beschikbaar) die gebruikt werden om de ThinPrep-monsters te verzamelen. Deze gegevens werden achtereenvolgens verzameld van patiënten die onmiddellijk voor het begin van het onderzoek werden gezien.

De resultaten van dit onderzoek toonden een detectiepercentage van 511/20.917 voor het conventionele Pap-uitstrijkje tegenover 399/10.226 voor de ThinPrep-glaasjes. Voor deze klinische locaties en deze onderzoekspopulaties wijst dit op een toename van 59,7% in detectie van HSIL+ laesies voor de ThinPrep-monsters. De resultaten zijn samengevat in tabel 17.

Tabel 17: Samenvatting van direct-naar-flacon HSIL+ onderzoek (ThinPrep 2000-systeem)

Locatie	Totaal CP (n)	HSIL+	Percentage (%)	Totaal TP (n)	HSIL+	Percentage (%)	Percentage verandering (%)
S1	2439	51	2,1	1218	26	2,1	+2,1
S2	2075	44	2,1	1001	57	5,7	+168,5
S3	2034	7	0,3	1016	16	1,6	+357,6
S4	2043	14	0,7	1000	19	1,9	+177,3
S5	2040	166	8,1	1004	98	9,8	+20,0
S6	2011	37	1,8	1004	39	3,9	+111,1
S7	2221	58	2,6	1000	45	4,5	+72,3
S8	2039	61	3,0	983	44	4,5	+49,6
S9	2000	4	0,2	1000	5	0,5	+150,0
S10	2015	69	3,4	1000	50	5,0	+46,0
Totaal	20.917	511	2,4	10226	399	3,9	59,7(p<0,001)

*Procentuele verandering (%) = ((TP HSIL+/TP totaal)/(CP HSIL+/CP totaal)-1) *100*

DETECTIE VAN GLANDULAIRE ZIEKTE - GEPUBLICEEERDE ONDERZOEKEN

De detectie van endocervicale glandulaire laesies is een essentiële functie van de Pap-test. Abnormale glandulaire cellen in het Pap-monster kunnen echter ook afkomstig zijn van het baarmoederslijmvlies of van plaatsen buiten de baarmoeder. De Pap-test is niet bedoeld als screeningstest voor dergelijke laesies.

Wanneer vermoedelijke glandulaire afwijkingen worden geïdentificeerd, is de nauwkeurige classificatie ervan als echte glandulaire of squameuze laesies belangrijk voor de juiste evaluatie en daaropvolgende behandeling (*bijv.* keuze van excisiebiopsiemethode versus conservatieve follow-up). In diverse publicaties met collegiale toetsing⁴⁻⁹ wordt melding gemaakt van het verbeterde vermogen van het ThinPrep 2000-systeem om glandulaire ziekten op te sporen in vergelijking met het conventionele Pap-uitstrijkje. Hoewel deze onderzoeken niet consequent ingaan op de gevoeligheid van verschillende Pap-testmethoden voor het opsporen van specifieke soorten glandulaire ziekten, komen de gerapporteerde resultaten overeen met een frequentere biopsiebevestiging van abnormale glandulaire bevindingen door de ThinPrep Pap Test in vergelijking met conventionele cytologie.

Het vinden van een glandulaire afwijking op een ThinPrep Pap Test-glaasje verdient dus meer aandacht voor een definitieve evaluatie van mogelijke endocervicale of endometriale pathologie.

ThinPrep Genesis-processor vergeleken met ThinPrep 2000-systeem

Er werd een prospectief, multi-center klinisch onderzoek uitgevoerd om de prestaties van de ThinPrep Genesis-processor te evalueren in directe vergelijking met het ThinPrep 2000-systeem. Het doel van het klinische ThinPrep-onderzoek was aan te tonen dat gynaecologische monsters die met de ThinPrep Genesis-processor zijn geprepareerd, ten minste even doeltreffend zijn als monsters die met het ThinPrep 2000-systeem zijn geprepareerd voor de detectie van atypische cellen en baarmoederhalskanker of voorafgaande laesies.

OPZET KLINISCH ONDERZOEK

Dit onderzoek was een prospectieve, multi-center, gerandomiseerde, enkelblinde evaluatie van paren van ThinPrep-glaasjes gegenereerd door de controle- en de onderzoeksprocessor van hetzelfde residuele cytologische monster. Het onderzoek werd uitgevoerd in drie (3) laboratoria in de Verenigde Staten. Alle onderzochte monsters werden verwerkt op zowel een ThinPrep 2000-systeem (TP-2000) als een ThinPrep Genesis-processor (Genesis) en belicht op een ThinPrep Imaging-systeem. Alle objectglaasjes werden gelezen door drie (3) cytologisch analisten (CT) en drie (3) pathologen op elke locatie. De eerste beoordeling werd uitgevoerd met ThinPrep Imaging Review Scopes (TIS) op elke locatie, gevolgd door een handmatige beoordeling van dezelfde objectglaasjes. Om de bias van de beoordelaars te minimaliseren, werden de CT's en pathologen geblindeerd voor de initieel beoordeelde TIS-diagnose. Een interval van twee weken tussen het TIS-onderzoek en het handmatige onderzoek minimaliseerde de kans op vertekening door herkenning. Na TIS en handmatige beoordeling werden alle objectglaasjes beoordeeld door een onafhankelijke locatie, de vierde locatie. Alle cytologische diagnoses werden vastgesteld overeenkomstig de criteria van het Bethesda System voor alle objectglaasjes

De ThinPrep Pap Test-monsters van 1260 patiënten werden in dit onderzoek opgenomen. Van februari 2019 tot en met juni 2020 werden 1260 monsters onderzocht. Elke onderzoekslocatie nam 420 nieuwe monsters op die werden geselecteerd uit hun restinventaris (populatie van gynaecologische ThinPrep Pap Test-monsters die naar het cytologielaboratorium van de onderzoekslocatie werden gestuurd). De monsters voor het onderzoek omvatten monsters in elk van de geëvalueerde diagnostische categorieën. Elke onderzoekslocatie produceerde 2 objectglaasjes per monster, 1 glaasje geprepareerd op de ThinPrep Genesis-processor en 1 glaasje geprepareerd op de TP-2000-processor, wat 840 glaasjes (420 paar glaasjes) per locatie opleverde voor diagnostisch onderzoek. Voor het onderzoek werden in totaal 2520 objectglaasjes geanalyseerd.

LABORATORIUM- EN PATIËNTKENMERKEN

Tabel 18 beschrijft de patiëntenpopulaties op elk van de onderzoekslocaties:

Tabel 18: Kenmerken klinisch onderzoek

Parameter	Statistiek	Locatie 1 (N=412)	Locatie 2 (N=415)	Locatie 3 (N=415)	Alle locaties (N=1242)
Leeftijd (jaar)	n	412	415	415	1242
	Gemiddelde	38,7	39,7	38,6	39,0
	SD	12,93	12,67	13,96	13,20
	Mediaan	36,0	37,0	34,0	36,0
	Min - Max	20 - 78	18 - 82	15 - 82	15 - 82
Postmenopauzaal					
Ja	n (%)	19 (4,6)	31 (7,5)	35 (8,4)	85 (6,8)
Nee	n (%)	393 (95,4)	384 (92,5)	380 (91,6)	1157 (93,2)
Hysterectomie					
Ja	n (%)	5 (1,2)	3 (0,7)	18 (4,3)	26 (2,1)
Nee	n (%)	407 (98,8)	412 (99,3)	397 (95,7)	1216 (97,9)

RESULTATEN KLINISCH ONDERZOEK

De resultaten van het onderzoek waarin de prestaties van de ThinPrep Genesis-processor en het ThinPrep 2000-systeem worden vergeleken, worden hier gepresenteerd. De resultaten voor de objectglasjes die handmatig zijn beoordeeld door de CT's en pathologen in het onderzoek worden gevolgd door de resultaten voor de objectglasjes die zijn beoordeeld door de CT's en pathologen met de Imager-ondersteunde beoordeling.

Een diagnose op locatie was het resultaat van de beoordeling door een CT-team en een patholoog, volgens de praktijken van het klinisch laboratorium voor CT-beoordeling en doorverwijzing door een patholoog.

Nadat alle onderzoeksglasjes waren beoordeeld, werden de glasjes onderworpen aan een arbitragebeoordeling. De arbitrage vond plaats in een instelling die niet tot de onderzoekslocaties behoorde waar het onderzoek werd uitgevoerd. De objectglasjes voor arbitrage werden gelijkmatig verdeeld over drie arbitragepanelen, elk bestaande uit één (1) cytotechnoloog en drie (3) onafhankelijke pathologen. Elk arbitragepaneel beoordeelde een derde van de objectglasjes die op elke onderzoekslocatie waren geprepareerd, voor een totaal van 840 glasjes per paneel. Voor elk onderzocht objectglasje werd een consensus bereikt over de arbitragebeoordeling. Consensus werd bereikt wanneer ten minste twee van de drie pathologen van een paneel een identieke diagnose stelden.

In gevallen waarin de pathologen geen consensus konden bereiken, werd het paneel van pathologen bijeengebracht bij een multi-headed microscoop om die objectglasjes manueel te onderzoeken op een consensusdiagnose. Hologic verstrekke elk arbitragepaneel ter beoordeling een lijst van de 'niet-consensus'-glasjes voor een multi-head beoordeling. Elk paneel van pathologen dat deelnam aan de multi-head beoordeling was geblindeerd voor alle eerdere diagnoses verkregen tijdens de arbitragebeoordeling.

Met behulp van de indeling naar ernst van het diagnostische resultaat (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, kanker) werd voor elke monsterflacon één enkele referentiediagnose gevormd door de ernstigste diagnose in elk paar te kiezen om het resultaat van de arbitragereferentie ('waar') voor elk monster- of objectglasjespaar te creëren.

De 8 x 8 contingentietabellen voor overeenkomende resultaten worden gepresenteerd. Bovendien worden de schattingen van de diagnostische prestatie-metriek en de 95%-betrouwbaarheidsintervallen daarvan gepresenteerd.

Tabel 19: Beoordelingen locatie: ThinPrep 2000-systeem vs ThinPrep Genesis-processor: Handmatige beoordeling

		ThinPrep 2000-systeem								Totaal
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	
ThinPrep Genesis- processor	UNSAT	4	7	0	0	1	0	1	0	13
	NILM	10	2052	125	12	27	22	7	3	2258
	ASCUS	0	143	172	0	66	31	5	0	417
	AGUS	0	15	1	6	1	3	3	3	32
	LSIL	0	30	59	0	308	14	19	0	430
	ASC-H	0	18	24	1	8	49	41	2	143
	HSIL	0	12	13	1	24	30	282	17	379
	Kanker	0	0	1	1	0	4	17	64	87
	Totaal	14	2277	395	21	435	153	375	89	3759

In tabel 19 worden de resultaten vergeleken van de handmatige beoordeling van glaasjes die zijn geprepareerd met het ThinPrep 2000-systeem en glaasjes van dezelfde monsters die zijn geprepareerd met de ThinPrep Genesis-processor.

Tabel 20: Beoordelingen locatie: ThinPrep 2000-systeem vs ThinPrep Genesis-processor: Imager-ondersteund onderzoek

		ThinPrep 2000-systeem								Totaal
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	
ThinPrep Genesis- processor	UNSAT	6	10	2	0	1	1	0	0	20
	NILM	10	2111	108	4	32	16	6	4	2291
	ASCUS	0	135	139	1	48	24	8	1	356
	AGUS	0	4	0	2	0	2	5	3	16
	LSIL	0	36	64	0	302	6	23	0	431
	ASC-H	0	20	20	2	11	65	43	5	166
	HSIL	0	10	15	3	21	43	288	10	390
	Kanker	0	3	0	3	0	3	12	68	89
	Totaal	16	2329	348	15	415	160	385	91	3759

In tabel 20 worden de resultaten vergeleken van de Imager-ondersteunde beoordeling van glaasjes die zijn geprepareerd met het ThinPrep 2000-systeem en glaasjes van dezelfde monsters die zijn geprepareerd met de ThinPrep Genesis-processor.

Tabel 21: Arbitragebeoordeling ThinPrep 2000-systeem vs arbitragebeoordeling ThinPrep Genesis-processor:

		Resultaten arbitragebeoordeling (ThinPrep 2000-systeem)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	Totaal
Resultaten arbitragebeoordeling (ThinPrep Genesis-processor)	UNSAT	2	2	0	0	0	0	1	0	5
	NILM	3	593	65	4	10	11	4	1	691
	ASCUS	1	69	48	2	25	2	2	1	150
	AGUS	0	2	0	0	0	1	1	1	5
	LSIL	0	10	27	0	143	2	18	0	200
	ASC-H	0	6	6	2	2	6	9	1	32
	HSIL	0	1	4	1	10	13	113	6	148
	Kanker	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	Totaal	6	683	150	11	190	37	152	24	1253

In tabel 21 worden de resultaten vergeleken van de arbitragebeoordeling van glaasjes die zijn geprepareerd met het ThinPrep 2000-systeem en de arbitragebeoordeling van glaasjes van dezelfde monsters die zijn geprepareerd met de ThinPrep Genesis-processor.

Tabel 22: Resultaten arbitragebeoordeling versus ThinPrep 2000-systeem: Handmatige beoordeling Alle beoordeelde categorieën

		Resultaten arbitragebeoordeling, alle locaties								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	Totaal
ThinPrep 2000-systeem	UNSAT	2	10	2	0	0	0	0	0	14
	NILM	4	1683	403	14	100	47	24	2	2277
	ASCUS	0	63	99	4	167	24	36	2	395
	AGUS	0	12	2	0	0	0	6	1	21
	LSIL	0	7	23	0	350	4	50	1	435
	ASC-H	0	15	17	3	19	20	74	5	153
	HSIL	0	2	3	1	9	18	323	19	375
	Kanker	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	Totaal	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

In tabel 22 worden de resultaten van de arbitragebeoordeling van de objectglaasjes vergeleken met de resultaten van de onderzoekslocaties voor dezelfde glaasjes die met het ThinPrep 2000-systeem zijn geprepareerd en handmatig zijn beoordeeld.

Tabel 23: Resultaten arbitragebeoordeling versus ThinPrep 2000-systeem: Imager-ondersteund onderzoek

		Resultaten arbitragebeoordeling, alle locaties								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	Totaal
ThinPrep 2000- systeem	UNSAT	0	12	4	0	0	0	0	0	16
	NILM	5	1705	425	13	109	49	21	2	2329
	ASCUS	1	45	74	1	163	23	39	2	348
	AGUS	0	5	1	2	0	1	4	2	15
	LSIL	0	6	23	0	347	1	36	2	415
	ASC-H	0	16	17	5	17	24	77	4	160
	HSIL	0	2	5	1	9	16	333	19	385
	Kanker	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	Totaal	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

In tabel 23 worden de resultaten van de arbitragebeoordeling van de objectglasjes vergeleken met de resultaten van de onderzoekslocaties voor dezelfde glasjes die met het ThinPrep 2000-systeem zijn geprepareerd en beoordeeld met het ThinPrep Imaging-systeem.

Tabel 24: Resultaten arbitragebeoordeling versus ThinPrep Genesis-processor: Handmatige beoordeling Alle beoordeelde categorieën

		Resultaten arbitragebeoordeling, alle locaties								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	Totaal
ThinPrep Genesis- processor	UNSAT	1	6	4	0	1	0	1	0	13
	NILM	5	1696	388	14	89	49	15	2	2258
	ASCUS	0	65	112	2	174	28	35	1	417
	AGUS	0	11	3	5	0	2	6	5	32
	LSIL	0	1	22	0	352	4	49	2	430
	ASC-H	0	12	16	1	15	13	81	5	143
	HSIL	0	2	4	2	14	17	322	18	379
	Kanker	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	Totaal	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

In tabel 24 worden de resultaten van de arbitragebeoordeling van de objectglasjes vergeleken met de resultaten van de onderzoekslocaties voor dezelfde glasjes die met de ThinPrep Genesis-processor zijn geprepareerd en handmatig zijn beoordeeld.

Tabel 25: Resultaten arbitragebeoordeling versus ThinPrep Genesis-processor: Imager-ondersteunde beoordeling Alle beoordeelde categorieën

		Resultaten arbitragebeoordeling, alle locaties								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	Totaal
ThinPrep Genesis-processor	UNSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
	NILM	5	1708	399	16	102	46	14	1	2291
	ASCUS	0	52	95	0	155	26	26	2	356
	AGUS	0	1	1	0	0	1	10	3	16
	LSIL	0	2	25	0	354	2	45	3	431
	ASC-H	0	17	16	3	12	23	90	5	166
	HSIL	0	4	4	3	20	13	323	23	390
	Kanker	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	Totaal	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

In tabel 25 worden de resultaten van de arbitragebeoordeling van de objectglasjes vergeleken met de resultaten van de onderzoekslocaties voor dezelfde glasjes die met de ThinPrep Genesis-processor zijn geprepareerd en beoordeeld met het ThinPrep Imaging-systeem.

Tabel 26: Prestatieoverzicht: Resultaten ThinPrep Genesis-processor vs resultaten ThinPrep 2000-systeem voor glasjes met handmatige beoordeling: Gevoeligheid en specificiteit

Handmatige beoordeling						
	Gevoeligheid			Specificiteit		
Drempel	TP-2000 (95% CI)	Genesis (95% CI)	Vershil (95% CI)	TP-2000 (95% CI)	Genesis (95% CI)	Vershil (95% CI)
ASCUS+	70% (66% tot 75%)	72% (68% tot 75%)	2% (0% tot 3%)	94% (92% tot 97%)	95% (92% tot 98%)	1% (0% tot 1%)
LSIL+	70% (65% tot 76%)	71% (66% tot 75%)	0% (-2% tot 2%)	97% (96% tot 98%)	97% (97% tot 98%)	1% (0% tot 1%)
ASC-H+	73% (65% tot 81%)	73% (66% tot 80%)	0% (-2% tot 2%)	98% (96% tot 99%)	98% (97% tot 99%)	0% (0% tot 1%)
HSIL+	68% (63% tot 73%)	68% (61% tot 74%)	0% (-4% tot 4%)	99% (98% tot 99%)	99% (98% tot 99%)	0% (-1% tot 0%)

De gevoeligheid en specificiteit van de ThinPrep Genesis-processor zijn vergelijkbaar met die van het ThinPrep 2000-systeem voor handmatig beoordeelde objectglasjes. In het onderzoek waren er geen statistisch significante verschillen in prestaties tussen het ThinPrep Genesis- en het ThinPrep 2000-systeem.

Tabel 27: Prestatieoverzicht: Resultaten ThinPrep Genesis-processor vs resultaten ThinPrep 2000-systeem voor glasjes met Imager-ondersteunde beoordeling: Gevoeligheid en specificiteit

Beoordeling ThinPrep Imaging-systeem						
	Gevoeligheid			Specificiteit		
Drempel	TP-2000 (95% CI)	Genesis (95% CI)	Vershil (95% CI)	TP-2000 (95% CI)	Genesis (95% CI)	Vershil (95% CI)
ASCUS+	68% (65% tot 72%)	70% (66% tot 74%)	2% (1% tot 3%)	96% (95% tot 97%)	96% (94% tot 98%)	0% (-1% tot 1%)
LSIL+	70% (64% tot 76%)	72% (66% tot 78%)	2% (0% tot 4%)	97% (96% tot 97%)	97% (96% tot 98%)	0% (0% tot 1%)
ASC-H+	75% (68% tot 83%)	76% (68% tot 84%)	0% (-3% tot 4%)	97% (97% tot 98%)	97% (96% tot 98%)	0% (-1% tot 0%)
HSIL+	70% (62% tot 77%)	68% (59% tot 77%)	-2% (-8% tot 4%)	99% (98% tot 99%)	98% (98% tot 99%)	0% (-1% tot 0%)

De gevoeligheid en specificiteit van de ThinPrep Genesis-processor zijn vergelijkbaar met die van het ThinPrep 2000-systeem voor met het ThinPrep Imaging-systeem beoordeelde objectglasjes. De enige categorie waar een statistisch significant verschil werd vastgesteld, was de ASCUS+-categorie, waar het verschil in gevoeligheid 2% bedroeg.

Reproduceerbaarheidsonderzoeken

De intra- en interinstrument reproduceerbaarheid van de ThinPrep Genesis-processor werd geëvalueerd in laboratoriumonderzoeken met gebruikmaking van een techniek met splitsing van het monster.

INTRA-INSTRUMENT REPRODUCEERBAARHEID

Het onderzoek was bedoeld om na te gaan of de ThinPrep Genesis-processor in staat is om met hetzelfde instrument reproduceerbare objectglasjes van hetzelfde patiëntmonster te prepareren. Voor het onderzoek werden in totaal 160 monsters geanalyseerd. Elk monster werd in drie delen gesplitst en op één instrument in drie afzonderlijke stappen verwerkt. De objectglasjes werden gekleurd, afgedekt en vervolgens beoordeeld door cytologisch analisten met behulp van Imager-ondersteunde beoordeling volgens het Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Zes monsters werden van de analyse uitgesloten omdat ten minste één objectglasje niet beschikbaar was voor CT-onderzoek. De resulterende diagnoses zijn samengevat in tabel 28.

Tabel 28: Intra-instrument reproduceerbaarheid

Monsterverwerking op de ThinPrep Genesis-processor	Diagnostisch niveau monster Aantal monsters met drie overeenstemmende replicaten			
	NILM	ASCUS of ASC-H	LSIL of AGUS	HSIL of kanker
Run 1 (n = 154)	109	13	18	13
Run 2 (n = 154)	11	12	16	14
Run 3 (n = 154)	109	12	19	13

Er werd een statistische chi-kwadraattoets uitgevoerd, die een p-waarde van 0,9989 opleverde, wat erop wijst dat de diagnose onafhankelijk is van de run.

INTER-INSTRUMENT REPRODUCEERBAARHEID

Dit onderzoek was bedoeld om na te gaan of de ThinPrep Genesis-processor in staat is om reproduceerbare objectglasjes van hetzelfde patiëntmonster te prepareren met gebruik van meerdere instrumenten. Voor het onderzoek werden in totaal 160 monsters geanalyseerd. Elk monster werd in drie delen gesplitst en op drie verschillende ThinPrep Genesis-processors verwerkt. De objectglasjes werden gekleurd, afgedekt en vervolgens beoordeeld door cytologisch analisten met behulp van Imager-ondersteunde beoordeling volgens het Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Tien monsters werden uitgesloten omdat ten minste één objectglasje niet beschikbaar was voor CT-onderzoek. De resulterende diagnoses worden gepresenteerd in tabel 29.

Tabel 29: Inter-instrument reproduceerbaarheid

ThinPrep Genesis-processor	Diagnostisch niveau monster Aantal monsters met drie overeenstemmende replicaten			
	NILM	ASCUS of ASC-H	LSIL of AGUS	HSIL of kanker
ThinPrep Genesis-processor 1 (n = 150)	112	5	22	11
ThinPrep Genesis-processor 2 (n = 150)	109	6	23	12
ThinPrep Genesis-processor 3 (n = 150)	111	6	21	12

Er werd een statistische chi-kwadraattoets uitgevoerd, die een p-waarde van 0,9995 opleverde, wat erop wijst dat de diagnose onafhankelijk is van het instrument.

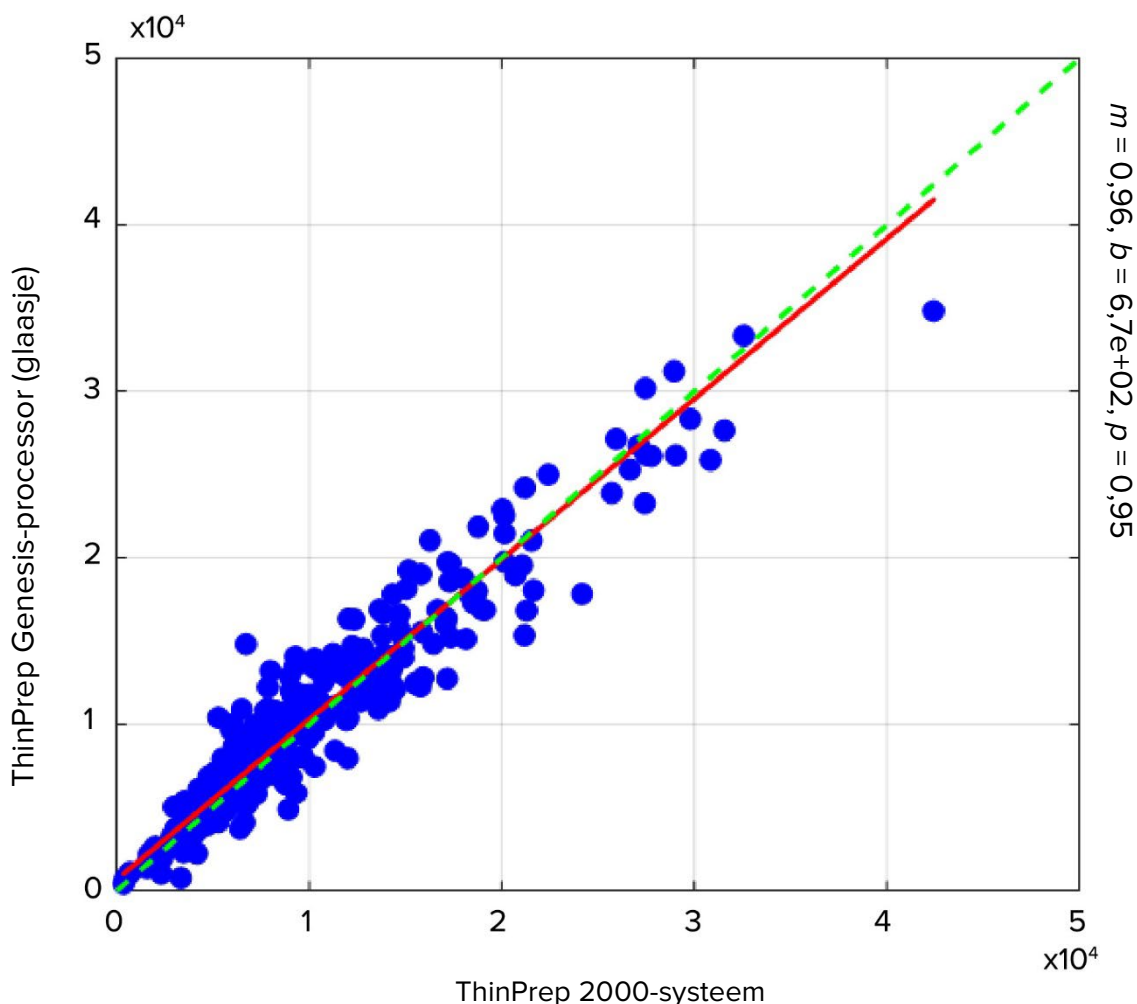
Onderzoek celtelling

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de hoeveelheid celmateriaal te evalueren die op glaasjes werd overgebracht, waarbij de ThinPrep Genesis-processor werd vergeleken met het ThinPrep 2000-systeem.

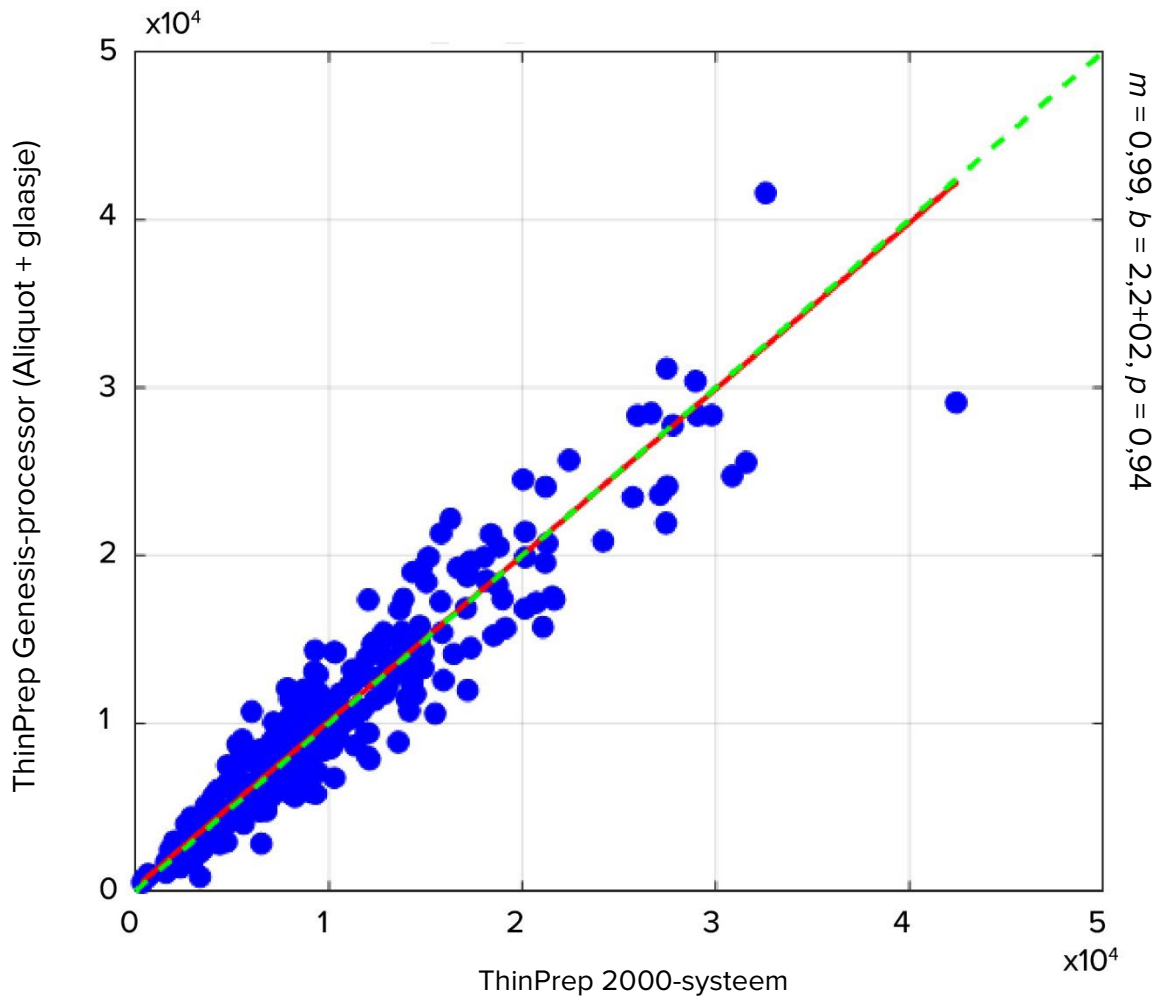
Er werden twee vergelijkingen gemaakt. Glaasjes bereid met het ThinPrep 2000-systeem werden vergeleken met glaasjes geprepareerd met het proces 'Aliquot + glaasje' op de ThinPrep Genesis-processor. En glaasjes geprepareerd met het ThinPrep 2000-systeem werden vergeleken met glaasjes geprepareerd met het proces 'Glaasje' op de ThinPrep Genesis-processor.

Er werd gebruik gemaakt van een techniek met splitsing van het monster. Voor het onderzoek werden in totaal 300 monsters geanalyseerd. Elk monster werd in drie delen verdeeld. Monsters verwerkt volgens een van de drie methoden (ThinPrep 2000, ThinPrep Genesis 'Aliquot + glaasje' of ThinPrep Genesis 'Glaasje'). De glaasjes werden gekleurd, afgedekt en vervolgens belicht met het ThinPrep Imaging-systeem om de hoeveelheid celmateriaal op elk glaasje te kwantificeren. Afbeelding 1 en 2 vergelijken de celtellingen tussen de ThinPrep 2000 en elke Genesis-verwerkingsmethode voor elk monster.

**Afbeelding 1: Deming-regressie
ThinPrep Genesis proces 'Glaasje' versus ThinPrep 2000-systeem**



Afbeelding 2: Deming-regressie
ThinPrep Genesis proces 'Aliquot + Glaasje' versus ThinPrep 2000-systeem



De resultaten van het onderzoek tonen aan dat de objectglaasjes die geproduceerd worden door de ThinPrep Genesis-processor, wanneer ze gebruikt worden in het proces 'Glaasje' of 'Aliquot + glaasje', een epitheelceltelling hebben die vergelijkbaar is met die van het ThinPrep 2000-systeem.

DIAGNOSTISCHE VERGELIJKING VAN HET CELTELLINGSONDERZOEK

Bovendien werden de in het kader van het celtellingsonderzoek geprepareerde objectglasjes door cytologisch analisten onderzocht en gecategoriseerd volgens het Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. De resulterende diagnosedeterminanten worden gepresenteerd in tabel 30 en 31.

**Tabel 30: Diagnostische vergelijking van celtellingsonderzoek
Glasjes verwerkt op de ThinPrep Genesis-processor (glasjesproces)
vs. ThinPrep 2000-systeem**

		ThinPrep 2000-systeem	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
ThinPrep Genesis-processor (Proces 'Glasje')	<i>ASCUS+</i>	66	13
	<i><ASCUS</i>	12	195

Er werd een statistische test op verhoudingen uitgevoerd, die een p-waarde $<10^{-4}$ opleverde waaruit de gelijkwaardigheid van *ASCUS+* tussen de twee instrumenten bleek.

**Tabel 31: Diagnostische vergelijking van celtellingsonderzoek
Glasjes verwerkt op de ThinPrep Genesis-processor (proces Aliquot + glasje)
vs. ThinPrep 2000-systeem**

		ThinPrep 2000-systeem	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
ThinPrep Genesis-processor (Proces 'Aliquot + glasje')	<i>ASCUS+</i>	70	15
	<i><ASCUS</i>	8	192

Er werd een statistische test op verhoudingen uitgevoerd, die een p-waarde $<10^{-4}$ opleverde waaruit de gelijkwaardigheid van *ASCUS+* tussen de twee instrumenten bleek.

Onderzoek celoverdracht

De overdracht van cellen tussen glaasjes werd geëvalueerd in een laboratoriumonderzoek, waarbij de ThinPrep Genesis-processor en het ThinPrep 2000-systeem werden vergeleken.

Op elk systeem werden 350 abnormale klinische monsters verwerkt, afgewisseld met 350 PreservCyt-flacons die geen cellen bevatten ('acellulaire flacons'). Monsters verwerkt op de ThinPrep Genesis-processor met het proces 'Aliquot + glaasje'. Na verwerking werden de glaasjes uit de acellulaire flacons gescheiden van de glaasjes met celcultuur, gekleurd afgedekt en vervolgens beoordeeld door cytologisch analisten. Alle cellen die op een objectglaasje werden aangetroffen, werden genoteerd. Glaasjes gemaakt van een acellulaire flacon, maar die ten minste één cel bevatten, werden beschouwd als celoverdracht. Eén objectglaasje van het ThinPrep 2000-systeem werd uitgesloten als gevolg van een fout van de gebruiker. Tabel 32 geeft de resultaten weer.

Tabel 32: Onderzoek celoverdracht

	ThinPrep 2000-systeem	ThinPrep Genesis-processor
Totaal aantal glaasjes	349	350
Aantal glaasjes met overdracht	89	20
% glaasjes met overdracht	25,5%	5,7%
Aantal cellen op de objectglaasjes met overdracht: Mediaan (Min, Max)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

Het onderzoek toonde aan dat de cellulaire kruisbesmetting van objectglaasje tot objectglaasje op de ThinPrep Genesis niet onderdoet voor de prestaties van het ThinPrep 2000-systeem.

Onderzoek molecuuloverdracht

Er werd een onderzoek ontworpen om de overdracht van de aliquotfunctie van de ThinPrep Genesis-processor te evalueren. Er werd een doel-amplificatieassay gebruikt. Het onderzoek vergeleek de moleculaire resultaten tussen aliquots van handmatig geprepareerde monsters en resultaten van aliquots die op de ThinPrep Genesis-processor waren geprepareerd, zowel vóór als na de preparatie van cytologische objectglaasjes. In totaal werden 600 monsterflacons geprepareerd uit klinische monsterpools gespiket met 1×10^4 /ml SiHa- en 1×10^4 /ml HeLa-cellen (300 HPV^{pos}-flacons) of uit niet-gespikete klinische monsterpools (300 HPV^{neg}-flacons). Er werden handmatig aliquots bereid uit HPV^{neg}-monsterflacons, gevolgd door HPV^{pos}-monsterflacons. De flacons werden vervolgens afwisselend positief/negatief verwerkt op de Genesis-processors. Elk monster werd eerst verwerkt in de modus 'Aliquot + glaasje' (aliquot geprepareerd vóór cytologie) en de resterende inhoud van de flacon werd verwerkt in de modus 'Aliquot' (aliquot geprepareerd na cytologie). Alle aliquots werden getest met een moleculair HPV-assay voor hoog-risico-subtypes, en een moleculair assay voor HPV 16, 18 en 45. Eén HPV^{neg}-flacon werd uitgesloten als gevolg van een fout van de gebruiker. Tabel 33 en 34 laten de positiviteitspercentages zien voor zowel HPV^{pos}- als HPV^{neg}-flacons voor elke aliquotpreparatiemethode, voor elke moleculaire assay.

Tabel 33: Moleculaire overdracht - HPV-hoogrisico-assay

Aliquotpreparatiemethode	HPV-negatieve monsters			HPV-positieve monsters		
	Aantal negatieve resultaten	Aantal positieve resultaten	Percentage positiviteit	Aantal negatieve resultaten	Aantal positieve resultaten	Percentage positiviteit
Handmatig aliquot	291	8	2,7%	0	300	100,0%
Genesis-aliquot geprepareerd vóór cytologie	287	12	4,0%	0	300	100,0%
Genesis-aliquot geprepareerd na cytologie	291	8	2,7%	0	300	100,0%

Tabel 34: Moleculaire overdracht - HPV 16/18/45 specifiek assay

Aliquotpreparatiemethode	HPV-negatieve monsters			HPV-positieve monsters		
	Aantal negatieve resultaten	Aantal positieve resultaten	Percentage positiviteit	Aantal negatieve resultaten	Aantal positieve resultaten	Percentage positiviteit
Handmatig aliquot	297	2	0,7%	0	300	100,0%
Genesis-aliquot geprepareerd vóór cytologie	298	1	0,3%	0	300	100,0%
Genesis-aliquot geprepareerd na cytologie	299	0	0,0%	0	300	100,0%

Statistische tests voor positieve procentuele overeenstemming en negatieve procentuele overeenstemming voor overeenkomende paren tussen Handmatig en Genesis (vóór cytologie) of Genesis (na cytologie) werden uitgevoerd. De tests leverden p-waarden op van $<10^{-3}$ voor beide groepen monsters die met beide assays zijn getest, wat erop wijst dat de Genesis niet bijdraagt tot doel- of inhibitorcontaminatie.

Met de ThinPrep Genesis-processor genomen aliquots zijn niet geëvalueerd voor specifieke assays. Raadpleeg de instructies bij een specifieke assay.

Onderzoek naar levering van aliquots

De mogelijkheid voor de ThinPrep Genesis-processor om een aliquot van een ThinPrep-flacon in een outputbuisje af te geven, werd in een laboratoriumonderzoek geëvalueerd. De gegevens voor dit onderzoek tonen aan dat de ThinPrep Genesis-processor 1 ml $\pm 4\%$ van de ThinPrep-flacon in een outputbuisje aflevert.

Conclusies

De resultaten van het onderzoek waarin de prestaties van de ThinPrep Genesis-processor worden vergeleken met die van het ThinPrep 2000-systeem tonen aan dat de ThinPrep Genesis-processor minstens even doeltreffend is als het ThinPrep 2000-systeem voor het prepareren van objectglaasjes van gynaecologische monsters voor de detectie van atypische cellen, baarmoederhalskanker of voorafgaande laesies, alsook alle andere cytologische categorieën, met inbegrip van adenocarcinoom, zoals gedefinieerd door *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*.

Het ThinPrep™ 2000-systeem is even doeltreffend als het conventionele Pap-uitstrijkje bij diverse patiëntenpopulaties en kan worden gebruikt ter vervanging van het conventionele Pap-uitstrijkje voor de detectie van atypische cellen, baarmoederhalskanker of voorafgaande laesies, alsmede alle andere cytologische categorieën zoals gedefinieerd door het Bethesda System. Aangezien de ThinPrep Genesis-processor gebruikmaakt van een soortgelijke technologie voor celverzameling en glaasjespreparatie als het ThinPrep 2000-systeem, is de ThinPrep Genesis-processor even doeltreffend als het conventionele Pap-uitstrijkje bij diverse patiëntenpopulaties en kan worden gebruikt ter vervanging van het conventionele Pap-uitstrijkje voor de detectie van atypische cellen, baarmoederhalskanker of voorafgaande laesies, alsmede alle andere cytologische categorieën zoals gedefinieerd door het Bethesda System.

Het ThinPrep 2000-systeem is aanzienlijk doeltreffender dan het conventionele Pap-uitstrijkje voor de detectie van intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage maligniteitsgraad (LSIL) en ernstigere laesies bij een verscheidenheid van patiëntenpopulaties. Aangezien de ThinPrep Genesis-processor gebruikmaakt van een soortgelijke technologie voor celverzameling en glaasjespreparatie als het ThinPrep 2000-systeem, is de ThinPrep Genesis-processor ook aanzienlijk doeltreffender dan het conventionele Pap-uitstrijkje voor de detectie van intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage maligniteitsgraad (LSIL) en ernstigere laesies bij een verscheidenheid van patiëntenpopulaties.

De kwaliteit van het monster is met het ThinPrep 2000-systeem aanzienlijk verbeterd ten opzichte van de conventionele preparatie van Pap-uitstrijkjes bij een verscheidenheid van patiëntenpopulaties. Aangezien de ThinPrep Genesis-processor gebruikmaakt van een soortgelijke technologie voor celverzameling en glaasjespreparatie als het ThinPrep 2000-systeem, is de kwaliteit van de monsters van de ThinPrep Genesis-processor ook aanzienlijk verbeterd ten opzichte van de conventionele preparatie van uitstrijkjes bij een verscheidenheid van patiëntenpopulaties.

BENODIGDE MATERIALEN

BIJGELEVERDE MATERIALEN

- ThinPrep Genesis-processor
- Gebruikershandleiding voor de ThinPrep Genesis-processor
- Netsnoer
- Afvalfles met slangenset en transportdop
- Fixatiefbaden (10)
- Wegwerpbeker voor pipettips (2)
- Absorberende pad voor filterplug (4)
- Absorberende pad voor het doorprikgebied van het filter (4)
- Pipett houder (2, voor klanten die aliquot-uitname toepassen)
- Meerkanaalspipettigrijper (voor klanten die aliquot-uitname toepassen)

- Glaasjesprinter (optioneel)
- Buisjesprinter (optioneel)
- USB-stick (1)

BENODIGDE, MAAR NIET BIJGELEVERDE MATERIALEN

- Flacon met 20 ml PreservCyt™-oplossing
- ThinPrep™ Pap Test-filter
- ThinPrep™-objectglasje
- Pipettips (geleidende, wegwerpbaar, kunststof pipettips met een aerosolbestendig filter, 1 ml, voor klanten die aliquot-uitname toepassen)
- Monsteroverdrachtbuisje (voor klanten die aliquot-uitname toepassen)
- Cervixborstel
- Glaasjeskleuringssysteem en reagentia
- Standaard laboratoriumfixatief
- Dekglasjes en insluitmiddelen
- Pluisvrije doekjes
- Persoonlijke beschermingsmiddelen
- Natriumhypochlorietoplossing (0,5% oplossing, voor klanten die aliquot-uitname toepassen)

OPSLAG

- Bewaar PreservCyt-oplossing tussen de 15 °C en 30 °C. Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum die is afgedrukt op de flacon.
- Bewaar PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor ThinPrep Pap Tests tussen de 15 °C en 30 °C, gedurende een periode van maximaal 6 weken.

REFERENTIES

1. Nayar R, Wilbur DC. (eds), *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer: 2015
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

TECHNISCHE SERVICE EN PRODUCTINFORMATIE

Voor technische service en assistentie met betrekking tot het gebruik van de ThinPrep Genesis-processor kunt u contact opnemen met Hologic:

Telefoon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Voor internationale of gratis geblokkeerde oproepen kunt u contact opnemen met 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 BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, België

Verantwoordelijke
voor het VK

Hologic, Ltd., Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe
Manchester M23 9HZ Verenigd Koninkrijk

©2021 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Revisiegeschiedenis	Datum	Beschrijving
AW-23047-1501 Rev. 001	11-2021	Informatie klinisch onderzoek toegevoegd. Gegevens toegevoegd in tabel microbiële/virale organismen. UK CA-markering toegevoegd.