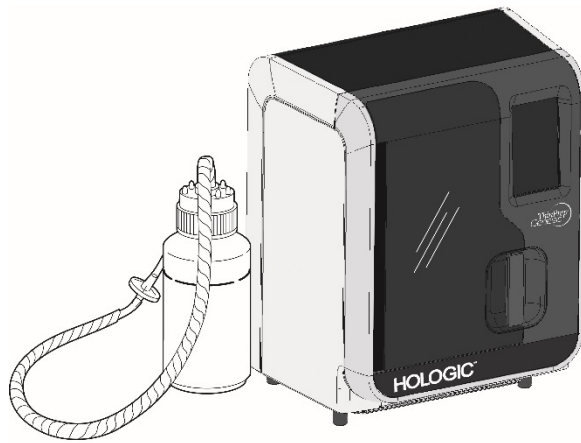


ThinPrep™ Genesis™ processor



Brugsanvisning



TILSIGTET BRUG

ThinPrep™ Genesis™ processoren er en del af ThinPrep™ systemet. Det anvendes til at præparere ThinPrep-objektglas fra ThinPrep™ PreservCyt™ vialer til brug som en erstatning for den konventionelle pap-smear-præparering til screening for tilstedeværelse af atypiske celler, cervixcancer eller de underliggende læsioner (planocellulære intraepiteliale læsioner af lav grad, planocellulære intraepiteliale læsioner af høj grad) og alle andre cytologiske kategorier, som defineret af *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

Det anvendes desuden til præparering af ThinPrep™ objektglas fra ikke-gynækologiske (non-gyn) prøver, inklusive urinprøver, og kan bruges til afpipettering fra prøvevialen til prøveoverførselsrøret. Til professionel brug.

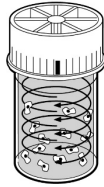
OVERSIGT OG FORKLARING AF SYSTEMET

ThinPrep-processen starter med, at klinikeren med en cervikal prøvetagningsanordning indsamler patientens gynækologiske prøve, som så nedsænkes og skylles i en vial fyldt med 20 ml PreservCyt-opløsning (PreservCyt) i stedet for at blive udstrøget på et objektglas. ThinPrep-prøvevialen forsynes dernæst med låg, mærkes og sendes til et laboratorium, som har en ThinPrep Genesis-processor.

På laboratoriet anbringes PreservCyt-prøvevialen i en ThinPrep Genesis-processor. Et laboratorium kan vælge at konfigurere ThinPrep Genesis-processoren til at spore de forskellige trin for prøven og at konfigurere udskrivning af ID'er på hvert objektglas. Et nænsomt dispergeringstrin blander celleprøven ved hjælp af strømme i væsken, som er tilstrækkeligt kraftige til at adskille urenheder og sprede slim, men samtidig så svage, at cellernes udseende ikke ændres.

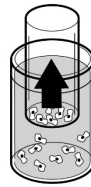
Cellerne opfanges derefter i et gynækologisk ThinPrep Pap-testfilter, som er udviklet specielt til indsamling af celler. ThinPrep Genesis-processoren overvåger kontinuerligt strømnings-hastigheden gennem ThinPrep Pap-testfilteret under opsamlingsprocessen for at forhindre, at cellekoncentrationen bliver for lav eller for tæt. Et tyndt lag celler overføres derefter til et objektglas i en cirkel med en diameter på 20 mm, og objektglasset anbringes automatisk i en fikserende opløsning.

Præparering af ThinPrep-prøver



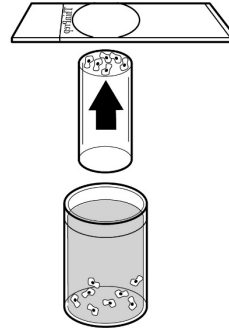
(1) Dispersion

ThinPrep Pap-testfilteret roteres med prøvevialen, hvilket opretter strømme i væsken, som er tilstrækkeligt kraftige til at adskille urenheder og sprede slim, men samtidig så svage, at cellernes udseende ikke ændres.



(2) Celleindsamling

Der oprettes et let vakuum i ThinPrep Pap-testfilteret, som indsamler celler på membranens udvendige overflade. Indsamlingen af celler styres af softwaren i ThinPrep Genesis-processoren, som overvåger strømnings-hastigheden gennem ThinPrep Pap-testfilteret.



(3) Celleoverførsel

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

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

PreservCyt™ opløsningskomponenten i ThinPrep Genesis-processoren er et alternativt indsamlings- og transportmedie til testning for humant papillomavirus (HPV) og seksuelt overførte infektioner (SOI'er) i gynækologiske prøver, inklusive, men ikke begrænset til:

- Chlamydia trachomatis og Neisseria gonorrhoeae (Aptima Combo 2™ analyse)
- Chlamydia trachomatis (Aptima™ CT-analyse)
- Neisseria gonorrhoeae (Aptima™ GC-assay)
- Mycoplasma genitalium (Aptima™ Mycoplasma genitalium-analyse)
- Trichomonas vaginalis (Aptima™ Trichomonas vaginalis-analyse)
- Humant papillomavirus (Aptima™ HPV-analyse)
- Humant papillomavirus (Aptima™ HPV 16 18/45 genotype-analyse).

Se den respektive producents indlægssedler for instruktioner om brug af PreservCyt-opløsning til indsamling, transport, opbevaring og præparering af prøver til brug i disse systemer.

Udover at præparere et objektglas fra et PreservCyt-prøveglas kan ThinPrep Genesis-processoren afpipettere 1 ml fra prøvevialen og overføre den afpipetterede prøve til et prøveoverføringsrør.

Hvis der opstår en alvorlig hændelse i forbindelse med denne enhed eller komponenter, der bruges med denne enhed, skal du indberette den til Hologic Teknisk support og den lokale kompetente myndighed for brugeren og/eller patienten.

BEGRÆNSNINGER

- Gynækologiske prøver, der indsamles til præparering på ThinPrep Genesis-processoren, skal indsamles med en indsamlingsanordning af børstetypen eller en kombineret endocervikalbørste/plastspatel. Se instruktionerne, der fulgte med indsamlingsanordningen, vedrørende advarsler, kontraindikationer og begrænsninger i forbindelse med prøveindsamlingen.
- Præparering af objektglas ved brug af ThinPrep Genesis-processoren må kun udføres af personale, der er oplært af Hologic, eller organisationer/personer, som er udpeget af Hologic.
- Bedømmelse af objektglas, der er behandlet med ThinPrep Genesis-processoren, må kun udføres af cytologer og patologer, der er oplært af Hologic i bedømmelse af ThinPrep-præparerede objektglas, eller organisationer/personer, der er udpeget af Hologic.
- De hjælpematerialer, der bruges af ThinPrep Genesis-processoren, er udviklet specielt til ThinPrep Genesis-processoren og leveres af Hologic. Dette omfatter vialer med PreservCyt-opløsning, ThinPrep Pap-testfiltre, ThinPrep-objektglas og rør til afpipettering. Alternative indsamlingsmedier, filtre og objektglas er ikke blevet valideret af Hologic og kan føre til fejlbehæftede resultater. Hologic yder ingen garanti for resultater ved brug af nogen af disse alternativer. Produktydelsen kan blive kompromitteret, hvis der bruges forbrugsvarer, der ikke er blevet valideret af Hologic. Efter brug skal materialerne bortskaffes i henhold til lokale og nationale bestemmelser.
- Et ThinPrep Pap-testfilter må kun anvendes én gang og må ikke genbruges.
- Et ThinPrep-objektglas kan kun bruges én gang. Objektglasset kan kun have celler overført til det én gang.
- Afpipetteringer fra ThinPrep Genesis-processoren er ikke blevet evalueret for specifikke analyser. Se instruktionerne, der følger med et den specifikke analyse.
- HPV- og SOI-hjælpetestets ydelse med prøvevialer, der er behandlet med iseddikesyre, er ikke blevet evalueret.

ADVARSLER

- Til in vitro-diagnostisk brug.
- Fare. PreservCyt-opløsningen indeholder methanol. Giftig ved indtagelse. Giftig ved indånding. Forårsager organskader. Brandfarlig væske og damp. Skal holdes væk fra varme, gnister, åben ild og varme overflader. Efter brug skal PreservCyt-opløsningen opbevares og bortskaffes i henhold til alle gældende bestemmelser.
- Alternative indsamlingsmedier, filtre og objektglas er ikke blevet valideret af Hologic og kan føre til fejlbehæftede resultater. Hologic yder ingen garanti for resultater ved brug af nogen af disse alternativer.

FORSIGTIGHEDSREGLER

- Dette udstyr genererer, anvender og kan udsende radiofrekvensenergi og kan gribe forstyrrende ind i radiokommunikation, hvis det ikke installeres og anvendes i overensstemmelse med betjeningsvejledningen. Hvis dette udstyr anvendes i beboelsesområder, vil det sandsynligvis forårsage skadelig interferens. I så fald skal brugeren korrigere interferensen for egen regning.
- PreservCyt-opløsning med cytologiske prøver, som er beregnet til ThinPrep Pap-testning, skal opbevares mellem 15 °C og 30 °C og testes inden for 6 uger efter indsamling.

- Tests for visse seksuelt overførte infektioner (SOI'er) og for human papillomavirus (HPV) sammen med cytologi kan udføres. Se den analysespecifikke vejledning vedrørende indsamling, transport og opbevaringsbetingelser for prøver til brug i disse systemer.
- PreservCyt-opløsning er blevet testet med flere forskellige mikrobielle og virale organismer. I nedenstående tabel vises startkoncentrationerne af levedygtige organismer og den logaritmiske reduktion af levedygtige organismer, der blev fundet efter 15 minutter i PreservCyt-opløsningen. Som ved alle laboratorieprocedurer skal universelle forsigtighedsregler følges.

Organisme	Startkoncentration	Logaritmisk reduktion efter 15 minutter
<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**
Kaninkoppevirus	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
* ** *** †	Efter 1 time 4,7 logaritmisk reduktion Efter 1 time 5,7 logaritmisk reduktion Data er for 5 minutter Organismer blev testet med lignende organismer fra samme slægt for at vurdere antimikrobiel effektivitet	
Bemærk:	Alle værdier for logaritmisk reduktion med en ≥-betegnelse gav upåviselig mikrobiel tilstedeværelse efter eksponering for PreservCyt-opløsning. De anførte værdier repræsenterer den mindste tilladte påstand givet startkoncentrationen og påvisningsgrænsen for den kvantitative metode.	

YDELSESEGENSKABER: RAPPORT FRA KLINISKE UNDERSØGELSER

ThinPrep Genesis-processoren bruger samme type celleindsamlings- og objektglas-præpareringsteknologi som ThinPrep 2000-systemet. Ydelsesegenskaberne for ThinPrep Genesis-processoren er baseret på ThinPrep 2000-systemets egenskaber. Både kliniske undersøgelser for ThinPrep 2000-systemet og dem, der sammenligner ThinPrep Genesis-processoren med ThinPrep 2000-systemet, er beskrevet i de følgende afsnit.

ThinPrep 2000-system sammenlignet med konventionel Pap-smear

En prospektiv klinisk multicenterundersøgelse blev udført for at evaluere ThinPrep 2000-systemets ydelse i direkte sammenligning med den konventionelle Pap-smear. Formålet med den kliniske ThinPrep-undersøgelse var at demonstrere, at gynækologiske prøver præpareret

ved hjælp af ThinPrep 2000-systemet var mindst lige så effektive som konventionelle Pap-smears til påvisning af atypiske celler og cervixcancer eller dets forstadier som læsioner i en række patientpopulationer. Derudover blev der foretaget en vurdering af prøvens tilstrækkelighed.

Den indledende kliniske undersøgelsesprotokol var en blindet undersøgelse med delt prøve og matchet par, hvortil en konventionel Pap-smear blev præpareret først, og resten af prøven (den del, der normalt ville være blevet kasseret) blev nedsænket og skyllet i en vial med PreservCyt-opløsning. På laboratoriet anbragtes vialen med PreservCyt-prøven i et ThinPrep 2000-system, og et objektglas blev derefter præpareret fra patientens prøve. ThinPrep- og konventionelle Pap-smear-objektglas blev undersøgt og diagnosticeret uafhængigt. Rapporteringsskemaer indeholdende patientanamnese samt en tjekliste over alle mulige kategorier i Bethesda-systemet blev brugt til at registrere resultaterne af screeningen. En enkelt uafhængig patolog gennemgik alle uoverensstemmelser og positive objektglas fra alle centre på en blindet måde for at give en yderligere objektiv gennemgang af resultaterne.

Siden tidspunktet for undersøgelsen med ThinPrep 2000-systemet er terminologien i Bethesda-systemets kategorier blevet revideret. Dataene nedenfor har bevaret terminologien fra den oprindelige undersøgelse.

LABORATORIE- OG PATIENTKARAKTERISTIKA

Cytologiske laboratorier på tre screeningscentre (benævnt S1, S2 og S3) og tre hospitalscentre (benævnt H1, H2 og H3) deltog i den kliniske undersøgelse. Screeningscentrene i undersøgelsen tager sig af patientpopulationer (screeningspopulationer) med frekvenser af abnormiteter (planocellulære intraepiteliale læsioner af lav grad [LSIL] og mere alvorlige læsioner) svarende til gennemsnittet i USA på mindre end 5 %.² Hospitalscentrene i undersøgelsen tager sig af en højrisiko-henvisningspatientpopulation (hospitalspopulationer) karakteriseret ved høje frekvenser (>10 %) af cervikal abnormitet. De demografiske data om race blev indhentet for 70 % af de patienter, der deltog i undersøgelsen. Undersøgelsespopulationen bestod af følgende racegrupper: Kaukasisk (41,2 %), asiatisk (2,3 %), latinamerikansk (9,7 %), afroamerikansk (15,2 %), amerikansk indiansk (1,0 %) og andre grupper (0,6 %).

Tabel 1 beskriver laboratorierne og patientpopulationerne.

Tabel 1: Centrets karakteristika (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

Center	Laboratoriekarakteristika			Demografiske data for den kliniske undersøgelse			
	Type af patient-population	Laboratorie-volumen - smears pr. år	Tilfælde	Patient-aldersinterval	Post-menopausal	Tidligere unormal Pap-smear-test	Konven. prævalens LSIL+
S1	Screening	300.000	1.386	18,0 - 84,0	10,6 %	8,8 %	2,3 %
S2	Screening	100.000	1.668	18,0 - 60,6	0,3 %	10,7 %	2,9 %
S3	Screening	96.000	1.093	18,0 - 48,8	0,0 %	7,1 %	3,8 %
H1	Hospital	35.000	1.046	18,1 - 89,1	8,1 %	40,4 %	9,9 %
H2	Hospital	40.000	1.049	18,1 - 84,4	2,1 %	18,8 %	12,9 %
H3	Hospital	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1 %	38,2 %	24,2 %

RESULTATER AF KLINISKE UNDERSØGELSER

De diagnostiske kategorier i Bethesda-systemet blev brugt som grundlag for sammenligningen mellem konventionelle resultater og ThinPrep™ resultater fra den kliniske undersøgelse. De diagnostiske klassifikationsdata og statistiske analyser for alle kliniske centre er præsenteret i tabel 2 til 11. Tilfælde med fejlbehæftet papirarbejde, patientalder under 18 år, cytologisk utilfredsstillende objektglas eller patienter med hysterektomi blev udelukket fra denne analyse. Få tilfælde af cervixcancer (0,02 %³) var repræsenteret i den kliniske undersøgelse, som det er typisk i den amerikanske patientpopulation.

Tabel 2: Diagnostisk klassifikationstabel, alle kategorier (undersøgelsen af ThinPrep 2000-systemet)

		Konventionel							I ALT
		NEG	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	SQ CA	GL CA	
ThinPrep	NEG	5.224	295	3	60	11	0	0	5.593
	ASCUS	318	125	2	45	7	0	0	497
	AGUS	13	2	3	0	1	0	1	20
	LSIL	114	84	0	227	44	0	0	469
	HSIL	11	15	0	35	104	2	0	167
	SQ CA	0	0	0	0	0	1	0	1
	GL CA	0	0	0	0	0	0	0	0
	I ALT	5.680	521	8	367	167	3	1	6.747

Forkortelser for diagnoser: **NEG** = Normal eller negativ, **ASCUS** = Atypiske pladeceller af ubestemt betydning, **AGUS** = Atypiske kirtelceller af ubestemt betydning, **LSIL** = Planocellulær intraepitelial læsion af lav grad, **HSIL** = Planocellulær intraepitelial læsion af høj grad, **SQ CA** = Pladecellekarcinom, **GL CA** = Kirtelcelleadenokarcinom

Tabel 3: Diagnostisk klassifikationstabel i tre kategorier (undersøgelsen med ThinPrep 2000-systemet)

		Konventionel			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	I ALT
ThinPrep	NEG	5.224	298	71	5.593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	517
	LSIL+	125	99	413	637
	I ALT	5.680	529	538	6.747

Tabel 4: Diagnostisk klassifikationstabel i to kategorier, LSIL og mere alvorlige diagnoser (undersøgelsen med ThinPrep 2000-systemet)

		Konventionel		
		NEG/ASCUS/AGUS+	LSIL+	I ALT
ThinPrep	NEG/ASCUS/AGUS+	5.985	125	6.110
	LSIL+	224	413	637
	I ALT	6.209	538	6.747

Tabel 5: Diagnostisk klassifikationstabel i to kategorier, ASCUS/AGUS og mere alvorlige diagnoser (undersøgelsen med ThinPrep 2000-systemet)

		NEG	ASCUS/AGUS+	I ALT
		ThinPrep	5.224	369
	ASCUS/AGUS+	456	698	1.154
	I ALT	5.680	1.067	6.747

Den diagnostiske dataanalyse fra centrene er opsummeret i tabel 6 og 7. Hvor p-værdien er signifikant ($p < 0,05$), er den foretrukne metode angivet i tabellerne.

Tabel 6: Resultater efter center, LSIL og mere alvorlige læsioner (undersøgelsen med ThinPrep 2000-systemet)

Center	Tilfælde	ThinPrep LSIL+	Konven. LSIL+	Øget påvisning*	p-værdi	Foretrukket metode
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	Ingen af dem
H3	809	210	196	7 %	0,374	Ingen af dem

*Øget påvisning = $\frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{LSIL+} - \text{konventionel LSIL+}}{\text{Konventionel LSIL+}} \times 100 \%$

For LSIL og mere alvorlige læsioner favoriserede den diagnostiske sammenligning statistisk set ThinPrepTM metoden på fire centre og var statistisk ækvivalent på to centre.

Tabel 7: Resultater efter center, ASCUS/AGUS og mere alvorlige læsioner (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

Center	Tilfælde	ThinPrep ASCUS+	Konven. ASCUS+	Øget påvisning*	p-værdi	Foretrukket metode
S1	1.336	117	93	26 %	0,067	Ingen af dem
S2	1.563	124	80	55 %	<0,001	ThinPrep
S3	1.058	123	81	52 %	<0,001	ThinPrep
H1	971	204	173	18 %	0,007	ThinPrep
H2	1.010	259	282	(8 %)	0,360	Ingen af dem
H3	809	327	358	(9 %)	0,102	Ingen af dem

$$*\text{Øget påvisning} = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{ASCUS+} - \text{konventionel ASCUS+}}{\text{Konventionel ASCUS+}} \times 100 \%$$

For ASCUS/AGUS og mere alvorlige læsioner favoriserede den diagnostiske sammenligning statistisk set ThinPrep-metoden på tre centre og var statistisk ækvivalent på tre centre.

En patolog fungerede som en uafhængig kontrollant for de seks kliniske centre og modtog begge objektglas fra tilfælde, hvor de to metoder enten var unormale eller uoverensstemmende. Da en sand reference ikke kan bestemmes i sådanne undersøgelser, og den sande sensitivitet derfor ikke kan beregnes, giver brugen af en cytologisk ekspertgennemgang et alternativ til histologisk bekræftelse ved biopsi eller human papillomavirus (HPV)-test som et middel til at bestemme referencediagnosen.

Referencediagnosen var den mere alvorlige diagnose fra enten ThinPrep eller konventionelle Pap-objektglas som bestemt af den uafhængige patolog. Antallet af objektglas, der blev diagnosticeret som unormale på hvert center, sammenlignet med referencediagnosen fra den uafhængige patolog, giver andelen af LSIL eller mere alvorlige læsioner (tabel 8) og andelen af ASCUS/AGUS eller mere alvorlige læsioner (tabel 9). Den statistiske analyse giver mulighed for en sammenligning af de to metoder og en bestemmelse af, hvilken metode der foretrækkes, når man bruger den uafhængige patolog til cytologisk ekspertgennemgang som bedømmer af den endelige diagnose.

Tabel 8: Resultater fra den uafhængige patolog efter center, LSIL og mere alvorlige læsioner (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

Center	Tilfælde, der blev fundet positive af den uafhængige patolog	ThinPrep positiv	Konventionel positiv	p-værdi	Foretrukket metode
S1	50	33	25	0,0614	Ingen af dem
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	Ingen af dem
H3	126	120	112	0,061	Ingen af dem

For LSIL og mere alvorlige læsioner favoriserede den diagnostiske sammenligning statistisk set ThinPrep-metoden på tre centre og var statistisk ækvivalent på tre centre.

Tabel 9: Resultater fra den uafhængige patolog efter center, ASCUS/AGUS og mere alvorlige læsioner (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

Center	Tilfælde, der blev fundet positive af den uafhængige patolog	ThinPrep™ positiv	Konventionel positiv	p-værdi	Foretrukket metode
S1	92	72	68	0,0511	Ingen af dem
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Ingen af dem
H2	171	143	154	0,136	Ingen af dem
H3	204	190	191	1,000	Ingen af dem

For ASCUS/AGUS og mere alvorlige læsioner favoriserede den diagnostiske sammenligning statistisk set ThinPrep metoden på to centre og var statistisk ækvivalent på fire centre.

Tabel 10 nedenfor viser oversigten for alle centre med den beskrivende diagnose for alle kategorier af Bethesda-systemet.

**Tabel 10: Sammenfatning af beskrivende diagnose
(undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)**

Beskrivende diagnose <i>Antal patienter: 6.747</i>	ThinPrep		Konventionel	
	N	%	N	%
Godartede celleforandringer:	1.592	23,6	1.591	23,6
Infektion:				
Trichomonas vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Coccobacilli	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Andet	155	2,3	285	4,2
Reaktive celleforandringer forbundet med:				
Inflammation	353	5,2	385	5,7
Atrofisk vaginitis	32	0,5	48	0,7
Stråling	2	0,0	1	0,0
Andet	25	0,4	37	0,5
Epitelcelleabnormiteter:	1.159	17,2	1.077	16,0
Pladecelle:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
favoriserer reaktiv	128	1,9	131	1,9
favoriserer neoplastik	161	2,4	140	2,1
ubestemmeligt	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Karcinom	1	0,0	3	0,0
Kirtelcelle:				
Godartede endometrie celler hos postmenopausale kvinder	7	0,1	10	0,1
Atypiske kirtelceller (AGUS)	21	0,3	9	0,1
favoriserer reaktiv	9	0,1	4	0,1
favoriserer neoplastik	0	0,0	3	0,0
ubestemmeligt	12	0,2	2	0,0
Endocervikalt adenokarcinom	0	0,0	1	0,0

Bemærk: Nogle patienter havde mere end én diagnostisk underkategori.

Tabel 11 viser påvisningsfrekvenserne for infektion, reaktive forandringer og de samlede godartede celleforandringer for både ThinPrep™ og konventionelle metoder på alle centre.

Tabel 11: Godartede celleforandringsresultater (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

		ThinPrep		Konventionel	
		N	%	N	%
Godartede celle- forandringer	Infektion	1.392	20,6	1.348	20,0
	Reaktive forandringer	412	6,1	471	7,0
	I alt*	1.592	23,6	1.591	23,6

* Totalen inkluderer nogle patienter, der kan have haft både en infektion og reaktiv celleforandring.

Tabel 12, 13 og 14 viser resultaterne for prøvetilstrækkeligheden for ThinPrep-metoden og den konventionelle smear-metode for alle centre. Af de i alt 7.360 indskrevne patienter er 7.223 inkluderet i denne analyse. Tilfælde med patientalder under 18 år eller patienter med hysterektomi blev udelukket fra denne analyse.

To yderligere kliniske undersøgelser blev udført for at evaluere resultaterne af prøvetilstrækkelighed, når prøver blev deponeret direkte i PreservCyt™ vialen uden først at lave en konventionel Pap-smear. Denne prøveindsamlingssteknik er den tilsigtede anvendelse af ThinPrep 2000-systemet. Tabel 15 og 16 viser resultaterne af delt prøve og direkte til vial.

Tabel 12: Sammenfatning af resultaterne af prøvetilstrækkelighed (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

Prøvetilstrækkelighed Antal patienter: 7.223	ThinPrep		Konventionel	
	N	%	N	%
Tilfredsstillende	5.656	78,3	5.101	70,6
Tilfredsstillende til evaluering, men begrænset af:	1.431	19,8	2.008	27,8
Lufttørringsartefakt	1	0,0	136	1,9
Tyk smear	9	0,1	65	0,9
Fravær af endocervikal komponent	1.140	15,8	681	9,4
Sparsom pladeepitelkomponent	150	2,1	47	0,7
Tilslørende blod	55	0,8	339	4,7
Tilslørende inflammation	141	2,0	1.008	14,0
Ingen klinisk anamnese	12	0,2	6	0,1
Cytolyse	19	0,3	119	1,6
Andet	10	0,1	26	0,4
Utilfredsstillende til evaluering:	136	1,9	114	1,6
Lufttørringsartefakt	0	0,0	13	0,2
Tyk smear	0	0,0	7	0,1
Fravær af endocervikal komponent	25	0,3	11	0,2
Sparsom pladeepitelkomponent	106	1,5	47	0,7
Tilslørende blod	23	0,3	58	0,8
Tilslørende inflammation	5	0,1	41	0,6
Ingen klinisk anamnese	0	0,0	0	0,0
Cytolyse	0	0,0	4	0,1
Andet	31	0,4	9	0,1

Bemærk: Nogle patienter havde mere end én underkategori.

Tabel 13: Resultater af prøvetilstrækkelighed (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

		Konventionel			
		SAT	SBLB	UNSAT	I ALT
ThinPrep	SAT	4.316	1.302	38	5.656
	SBLB	722	665	44	1.431
	UNSAT	63	41	32	136
	I ALT	5.101	2.008	114	7.223

SAT = tilfredsstillende, SBLB = tilfredsstillende, men begrænset af, UNSAT = utilfredsstillende

Tabel 14: Resultater af prøvetilstrækkelighed efter center (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

Center	Tilfælde	ThinPrep SAT Tilfælde	Konven. SAT-tilfælde	ThinPrep SBLB-tilfælde	Konven. SBLB-tilfælde	ThinPrep UNSAT-tilfælde	Konven. UNSAT-tilfælde
S1	1.386	1.092	1.178	265	204	29	4
S2	1.668	1.530	1.477	130	178	8	13
S3	1.093	896	650	183	432	14	11
H1	1.046	760	660	266	375	20	11
H2	1.049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Alle centre	7.223	5.656	5.101	1.431	2.008	136	114

Kategorien Tilfredsstillende, men begrænset af (SBLB) kan opdeles i mange underkategorier, hvoraf en er fravær af endocervikal komponent. Tabel 15 viser Tilfredsstillende, men begrænset af-kategorien "Ingen ECC'er" for ThinPrep™ konventionelle objektglas.

Tabel 15: Resultater af prøvetilstrækkelighed efter center, SBLB-frekvenser for ingen endocervikal komponent (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

SBLB på grund af manglende ECC'er

Center	Tilfælde	ThinPrep SBLB-ingen ECC'er	ThinPrep SBLB-ingen ECC'er (%)	Konventionelle I SBLB-ingen ECC'er	Konventionel SBLB-ingen ECC'er (%)
S1	1.386	237	17,1 %	162	11,7 %
S2	1.668	104	6,2 %	73	4,4 %
S3	1.093	145	13,3 %	84	7,7 %
H1	1.046	229	21,9 %	115	11,0 %
H2	1.049	305	29,1 %	150	14,3 %
H3	981	120	12,2 %	97	9,9 %
Alle centre	7.223	1.140	15,8 %	681	9,4 %

For resultaterne af den kliniske undersøgelse, der omfattede en protokol med delt prøve, var der en forskel på 6,4 procent mellem konventionelle og ThinPrep-metoder ved påvisning af endocervikal komponent. Dette svarer til tidligere undersøgelser med anvendelse af en metode med delt prøve.

DIREKTE TIL VIAL-UNDERSØGELSER MED ENDOCERVIKAL KOMPONENT (ECC)

Ved den tilsigtede brug af ThinPrep™ 2000-system vil den cervikale prøveudtagningsanordning blive skyllet direkte ind i en PreservCyt™ vial i stedet for at opdele celleprøven. Det var forventet, at dette ville resultere i en stigning i opsamlingen af endocervikale celler og metaplastiske celler. For at verificere denne hypotese blev der udført to direkte til vial-undersøgelser. De er opsummeret i tabel 16. Samlet set blev der ikke fundet nogen forskel mellem ThinPrep og konventionelle metoder i disse to undersøgelser.

Tabel 16: Sammenfatning af direkte til vial-undersøgelser med endocervikal komponent (ECC) (undersøgelse med ThinPrep 2000-systemet)

Undersøgelse	Antal evaluerbare patienter	SBLB på grund af manglende endocervikal komponent	Sammenlignelig konventionel Pap-smear-procent
Direkte til vial-gennemførlighedsundersøgelse	299	9,36 %	9,43 % ¹
Klinisk direkte til vial-undersøgelse	484	4,96 %	4,38 % ²

1. Direkte til vial-gennemførlighedsundersøgelse sammenlignet med overordnet klinisk undersøgelse af SBLB-frekvens for ingen endocervikal komponent fra konventionel Pap-smear.

2. Klinisk direkte til vial-undersøgelse sammenlignet med klinisk undersøgelse på center S2 af SBLB-frekvens for ingen endocervikal komponent fra konventionel Pap-smear.

DIREKTE TIL VIAL-HSIL+ UNDERSØGELSE

Efter den første FDA-godkendelse af ThinPrep-systemet gennemførte Hologic en klinisk direkte til vial-undersøgelse med flere centre, der havde til formål at evaluere ThinPrep 2000-systemet i forhold til konventionel Pap-smear til påvisning af planocellulære intraepiteliale læsioner af høj grad og mere alvorlige læsioner (HSIL+). To typer patientgrupper blev indskrevet i forsøget fra ti (10) førende universitetshospitaler i større storbyområder i hele USA. Fra hvert center bestod den ene gruppe af patienter, der var repræsentative for en rutinemæssig Pap-test-screeningspopulation, og den anden gruppe bestod af patienter, der var repræsentative for en henvisningspopulation, der var indskrevet på tidspunktet for den kolposkopiske undersøgelse. ThinPrep-prøverne blev indsamlet prospektivt og sammenlignet med en historisk kontrolkohorte. Den historiske kohorte bestod af data indsamlet fra de samme klinikker og klinikere (hvis de var tilgængelige), som blev brugt til at indsamle ThinPrep-prøverne. Disse data blev indsamlet sekventielt fra patienter, der blev set umiddelbart før starten af undersøgelsen.

Resultaterne fra denne undersøgelse viste en påvisningsrate på 511/20.917 for den konventionelle Pap-smear mod 399/10.226 for ThinPrep-objektglassene. For disse kliniske centre og disse undersøgelsespopulationer indikerer dette en stigning på 59,7 % i påvisning af HSIL+ læsioner for ThinPrep-prøverne. Disse resultater er opsummeret i tabel 17.

Tabel 17: Opsummering af direkte-til-vial HSIL+ undersøgelse (ThinPrep 2000 System)

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

$$\text{Procent ændring (\%)} = ((\text{TP HSIL+}/\text{TP Total})/(\text{CP HSIL+}/\text{CP Total})-1) * 100$$

PÅVISNING AF KIRTELSYGDOM – PUBLICEREDE UNDERSØGELSER

Påvisningen af endocervikale kirtellæsioner er en væsentlig funktion af Pap-testen. Imidlertid kan unormale kirtelceller i Pap-prøven også stamme fra endometriet eller fra ekstrauterine lokaliseringer. Pap-testen er ikke beregnet til at være en screeningstest for sådanne læsioner.

Når formodede kirtelabnormaliteter identificeres, er deres nøjagtige klassificering som ægte kirtel- versus pladeepitellæsioner vigtig for korrekt evaluering og efterfølgende behandling (f.eks. valg af excisionsbiopsimetode versus konventionel opfølgning). Flere peer-reviewede publikationer⁴⁻⁹ rapporterer om ThinPrep 2000-systemets forbedrede evne til at påvise kirtelsygdom sammenlignet med den konventionelle Pap-smear. Selvom disse undersøgelser ikke konsekvent behandler sensitiviteten af forskellige Pap-testmetoder til påvisning af specifikke typer af kirtelsygdom, er de rapporterede resultater i overensstemmelse med hyppigere biopsibekræftelse af unormale kirtelfund ved ThinPrep Pap-testen sammenlignet med konventionel cytologi.

Derfor fortjener fundet af en kirtelabnormitet på et ThinPrep Pap-test-objektglas øget opmærksomhed for endelig evaluering af potentiel endocervikal eller endometriel patologi.

ThinPrep Genesis-processoren sammenlignet med ThinPrep 2000-systemet

En prospektiv klinisk undersøgelse med flere centre blev udført for at evaluere ThinPrep Genesis-processorens ydelse i direkte sammenligning med ThinPrep 2000-systemet. Formålet med den kliniske ThinPrep-undersøgelse var at demonstrere, at gynækologiske prøver præpareret ved hjælp af ThinPrep Genesis-processoren var mindst lige så effektive som prøver præpareret ved hjælp af ThinPrep 2000-systemet til påvisning af atypiske celler og cervixcancer eller dets forstadier som læsioner.

DESIGN AF DEN KLINISKE UNDERSØGELSE

Denne undersøgelse var en prospektiv, randomiseret, enkeltblindet multicenterevaluering af parvise ThinPrep-objektglas genereret fra kontrol- og undersøgelsesprocessoren fra den samme resterende cytologiske prøve. Undersøgelsen blev udført på tre (3) laboratorier i USA. Alle undersøgelsesprøver blev behandlet på både et ThinPrep 2000-system (TP-2000) og en ThinPrep Genesis-processor (Genesis) og afbildet på et ThinPrep Imaging-system. Alle objektglas blev læst af tre (3) cytoteknologer og tre (3) patologer på hvert center. Den første gennemgang blev udført ved hjælp af ThinPrep Imaging Review Scopes (TIS) på hvert center, efterfulgt af en manuel gennemgang af de samme objektglas. For at minimere kontrollanternes bias blev cytoteknologerne og patologerne blindet over for den oprindeligt gennemgåede TIS-diagnose. Et to-ugers interval mellem armen med TIS-gennemgang og armen med manuel gennemgang minimerede potentialet for genkendelsesbias. Efter TIS og manuel gennemgang blev alle objektglas bedømt af et uafhængigt center, det fjerde center. Alle cytologiske diagnoser blev bestemt i overensstemmelse med Bethesda-systemets kriterier for alle objektglas

1.260 patienters ThinPrep Pap-testprøver blev inkluderet i denne undersøgelse. 1.260 prøver blev inkluderet fra februar 2019 til juni 2020. Hvert center inkluderede 420 nye prøver udvalgt fra deres resterende beholdning (population af gynækologiske ThinPrep Pap-testprøver sendt til undersøgelsescentrenes cytologilaboratorium). Prøverne til undersøgelsen omfattede prøver i hver af de diagnostiske kategorier, der blev evalueret. Hvert center fremstillede 2 objektglas pr. prøve, 1 objektglas præpareret på ThinPrep Genesis-processoren og 1 objektglas præpareret på TP-2000-processoren. Dette gav 840 objektglas (420 par objektglas) pr. center til diagnostisk gennemgang. I alt 2.520 objektglas blev analyseret i undersøgelsen.

LABORATORIE- OG PATIENTKARAKTERISTIKA

I tabel 18 beskrives patientpopulationerne på hvert af centrene:

Tabel 18: Karakteristika for den kliniske undersøgelse

Parameter	Statistik	Center 1 (N=412)	Center 2 (N=415)	Center 3 (N=415)	Alle centre (N=1.242)
Alder (år)	n	412	415	415	1.242
	Gennemsnit	38,7	39,7	38,6	39,0
	SD	12,93	12,67	13,96	13,20
	Median	36,0	37,0	34,0	36,0
	Min. - Maks.	20-78	18-82	15-82	15-82
Postmenopausal					
Ja	n (%)	19 (4,6)	31 (7,5)	35 (8,4)	85 (6,8)
Nej	n (%)	393 (95,4)	384 (92,5)	380 (91,6)	1.157 (93,2)
Hysterektomi					
Ja	n (%)	5 (1,2)	3 (0,7)	18 (4,3)	26 (2,1)
Nej	n (%)	407 (98,8)	412 (99,3)	397 (95,7)	1.216 (97,9)

RESULTATER AF KLINISKE UNDERSØGELSER

Resultater fra undersøgelsen, der sammenligner ThinPrep Genesis-processorens og ThinPrep 2000-systemets ydelse, præsenteres her. Resultaterne for de objektglas, der blev gennemgået manuelt af cytoteknologerne og patologerne i undersøgelsen, efterfølges af resultaterne for objektglassene, som blev gennemgået af cytoteknologerne og patologerne med den Imager-støttede gennemgang.

En centerdiagnose var resultatet af en CT-gennemgang og patologteamets gennemgang ifølge klinisk laboratoriepraksis for CT-gennemgang og patologhenvisning.

Efter at alle undersøgelsens objektglas var gennemgået, blev objektglassene genstand for en bedømmelsesgennemgang. Bedømmelsen blev foretaget på en facilitet, som ikke var et af de centre, der udførte undersøgelsen. Objektglas til bedømmelse blev ligeligt fordelt mellem tre bedømmelsespaneler, der hver bestod af en (1) cytoteknolog og tre (3) uafhængige patologer. Hvert bedømmelsespanel gennemgik en tredjedel af de præparerede objektglas fra hvert center med i alt 840 objektglas pr. panel. Konsensus om bedømmelse blev opnået for hvert gennemgået objektglas. Enighed blev opnået, når mindst to af de tre patologer fra et panel stillede en identisk diagnose.

I tilfælde, hvor patologgennemgangsprocessen ikke opnåede konsensus, blev panelet af patologer samlet ved et flerhovedet mikroskop for manuelt at gennemgå disse objektglas med henblik på konsensusdiagnose. Med henblik på gennemgang forsynede Hologic hvert bedømmelsespanel med en liste over "ikke-konsensus"-objektglas til gennemgang på flerhovedede mikroskoper. Hvert panel af patologer, der deltog i gennemgangen på flerhovedede mikroskoper, blev blindet for alle tidligere diagnoser opnået i bedømmelsesgennemgangen.

Ved at bruge sværhedsgraden af det diagnostiske resultat (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, cancer) blev der dannet en enkelt referencediagnose for hver prøvevial ved at vælge den mest alvorlige af diagnoserne i hvert par for at opnå bedømmelsesreferenceresultatet ("sandhed") for hver prøve eller hvert objektglaspar.

8 x 8-usikkerhedstabellerne for matchede resultater præsenteres. Derudover præsenteres estimater af diagnostiske ydelsesmålinger sammen med deres 95 % konfidensintervaller.

Tabel 19: Gennemgang på center: ThinPrep 2000-systemet kontra ThinPrep Genesis-processor: Manuel gennemgang

		ThinPrep 2000-system								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	I alt
ThinPrep Genesis- processor	UNSAT	4	7	0	0	1	0	1	0	13
	NILM	10	2.052	125	12	27	22	7	3	2.258
	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
	Cancer	0	0	1	1	0	4	17	64	87
	I alt	14	2.277	395	21	435	153	375	89	3.759

Tabel 19 sammenligner resultaterne af den manuelle bedømmelsesgennemgang af objektglas, der var klargjort på ThinPrep 2000-systemet, og af objektglas fra samme prøver, der var klargjort på ThinPrep Genesis-processor.

Tabel 20: Gennemgang på center: ThinPrep 2000-systemet kontra ThinPrep Genesis-processor: Imager-støttet gennemgang

		ThinPrep 2000-system								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	I alt
ThinPrep Genesis- processor	UNSAT	6	10	2	0	1	1	0	0	20
	NILM	10	2.111	108	4	32	16	6	4	2.291
	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
	Cancer	0	3	0	3	0	3	12	68	89
	I alt	16	2.329	348	15	415	160	385	91	3.759

Tabel 20 sammenligner resultaterne af den Imager-støttede gennemgang af objektglas, der var klargjort på ThinPrep 2000-systemet, og af objektglas fra samme prøver, der var klargjort på ThinPrep Genesis-processor.

Tabel 21: Bedømt ThinPrep 2000-system kontra bedømt ThinPrep Genesis-processor

		Bedømte resultater (ThinPrep 2000-systemet)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	I alt
Bedømte resultater (ThinPrep Genesis-processoren)	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
	Cancer	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	I alt	6	683	150	11	190	37	152	24	1.253

Tabel 21 sammenligner resultaterne af bedømmelsesgennemgangen af objektglas, der var klargjort på ThinPrep 2000-systemet, og bedømmelsesgennemgangen af objektglas, der var klargjort på ThinPrep Genesis-processoren.

Tabel 22: Bedømte resultater kontra ThinPrep 2000-systemet: Manuel gennemgang, Alle bedømte kategorier

		Bedømte resultater, alle centre								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	I alt
ThinPrep 2000-system	UNSAT	2	10	2	0	0	0	0	0	14
	NILM	4	1.683	403	14	100	47	24	2	2.277
	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
	Cancer	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	I alt	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabel 22 sammenligner resultaterne af bedømmelsesgennemgangen af objektglas og centrenes resultater med de samme objektglas, der var præpareret på ThinPrep 2000-systemet og gennemgået manuelt.

Tabel 23: Bedømte resultater kontra ThinPrep 2000-systemet: Imager-støttet gennemgang

		Bedømte resultater, alle centre								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	I alt
ThinPrep 2000- system	UNSAT	0	12	4	0	0	0	0	0	16
	NILM	5	1.705	425	13	109	49	21	2	2.329
	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
	Cancer	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	I alt	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabel 23 sammenligner resultaterne af bedømmelsesgennemgangen af objektglas og centrenes resultater med de samme objektglas, der var præpareret på ThinPrep 2000-systemet, gennemgået med ThinPrep Imaging-systemet.

Tabel 24: Bedømte resultater kontra ThinPrep Genesis-processor: Manuel gennemgang, Alle bedømte kategorier

		Bedømte resultater, alle centre								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	I alt
ThinPrep Genesis- processor	UNSAT	1	6	4	0	1	0	1	0	13
	NILM	5	1.696	388	14	89	49	15	2	2.258
	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
	Cancer	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	I alt	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabel 24 sammenligner resultaterne af bedømmelsesgennemgangen af objektglas og centrenes resultater med de samme objektglas, der var præpareret på ThinPrep Genesis-processor og gennemgået manuelt.

Tabel 25: Bedømte resultater kontra ThinPrep Genesis-processoren: Imager-støttet gennemgang, Alle bedømte kategorier

		Bedømte resultater, alle centre								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	I alt
ThinPrep Genesis-processor	UNSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
	NILM	5	1.708	399	16	102	46	14	1	2.291
	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
	Cancer	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	I alt	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabel 25 sammenligner resultaterne af bedømmelsesgennemgangen af objektglas og centrenes resultater med de samme objektglas, der var præpareret på ThinPrep Genesis-processoren, gennemgået med ThinPrep Imaging-systemet.

Tabel 26: Ydelsesoversigt: Resultater fra ThinPrep Genesis-processoren kontra resultater fra ThinPrep 2000-systemet for objektglas med manuel gennemgang: Sensitivitet og specificitet

Manuel gennemgang						
	Sensitivitet			Specificitet		
Grænseværdi	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Forskel (95 % CI)	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
ASCUS+	70 % (66 % til 75 %)	72 % (68 % til 75 %)	2 % (0 % til 3 %)	94 % (92 % til 97 %)	95 % (92 % til 98 %)	1 % (0 % til 1 %)
LSIL+	70 % (65 % til 76 %)	71 % (66 % til 75 %)	0 % (-2 % til 2 %)	97 % (96 % til 98 %)	97 % (97 % til 98 %)	1 % (0 % til 1 %)
ASC-H+	73 % (65 % til 81 %)	73 % (66 % til 80 %)	0 % (-2 % til 2 %)	98 % (96 % til 99 %)	98 % (97 % til 99 %)	0 % (0 % til 1 %)
HSIL+	68 % (63 % til 73 %)	68 % (61 % til 74 %)	0 % (-4 % til 4 %)	99 % (98 % til 99 %)	99 % (98 % til 99 %)	0 % (-1 % til 0 %)

ThinPrep Genesis-processorens sensitivitet og specificitet svarer til ThinPrep 2000-systemets for objektglas, der blev gennemgået manuelt. I undersøgelsen var der ingen statistisk signifikante forskelle i ydelse mellem ThinPrep Genesis- og ThinPrep 2000-systemet.

Tabel 27: Ydelsesoversigt: Resultater fra ThinPrep Genesis-processoren kontra resultater fra ThinPrep 2000-systemet for objektglas med Imager-støttet gennemgang: Sensitivitet og specificitet

ThinPrep Imaging-systemgennemgang						
	Sensitivitet			Specificitet		
Grænseværdi	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Forskel (95 % CI)	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
ASCUS+	68 % (65 % til 72 %)	70 % (66 % til 74 %)	2 % (1 % til 3 %)	96 % (95 % til 97 %)	96 % (94 % til 98 %)	0 % (-1 % til 1 %)
LSIL+	70 % (64 % til 76 %)	72 % (66 % til 78 %)	2 % (0 % til 4 %)	97 % (96 % til 97 %)	97 % (96 % til 98 %)	0 % (0 % til 1 %)
ASC-H+	75 % (68 % til 83 %)	76 % (68 % til 84 %)	0 % (-3 % til 4 %)	97 % (97 % til 98 %)	97 % (96 % til 98 %)	0 % (-1 % til 0 %)
HSIL+	70 % (62 % til 77 %)	68 % (59 % til 77 %)	-2 % (-8 % til 4 %)	99 % (98 % til 99 %)	98 % (98 % til 99 %)	0 % (-1 % til 0 %)

ThinPrep Genesis-processorens sensitivitet og specificitet svarer til ThinPrep 2000-systemets for objektglas, der blev gennemgået med ThinPrep Imaging-systemet. Den eneste kategori, hvor der var en statistisk signifikant forskel, var i ASCUS+ kategorien, hvor forskellen i sensitivitet var 2 %.

Reproducerbarhedsundersøgelser

ThinPrep Genesis-processorens reproducerbarhed hhv. mellem instrumenter og med samme instrument blev evalueret i laboratorieundersøgelser ved hjælp af en metode med opdelt prøve.

REPRODUCERBARHED MED SAMME INSTRUMENT

Undersøgelsen var designet til at undersøge ThinPrep Genesis-processorens evne til at præparere reproducerbare objektglas fra den samme patientprøve ved hjælp af det samme instrument. I alt 160 prøver blev inkluderet i undersøgelsen. Hver prøve blev opdelt i tre portioner og behandlet i tre separate kørsler på et enkelt instrument. Objektglassene blev farvet, forsynet med dækglas og derefter gennemgået af cytoteknologer ved hjælp af Imager-støttet gennemgang i henhold til Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Seks prøver blev udelukket fra analysen, fordi mindst ét objektglas ikke var tilgængeligt til CT-gennemgang. De resulterende diagnoser er opsummeret i tabel 28.

Tabel 28: Reproducerbarhed med samme instrument

Prøvebehandling kørt på ThinPrep Genesis-processoren	Prøvediagnosticeringsniveau Antal prøver med tre matchende replikater			
	NILM	ASCUS eller ASC-H	LSIL eller AGUS	HSIL eller cancer
Kørsel 1 (n = 154)	109	13	18	13
Kørsel 2 (n = 154)	11	12	16	14
Kørsel 3 (n = 154)	109	12	19	13

En statistisk chi i anden-test blev udført, hvilket gav en p-værdi på 0,9989. Dette indikerer, at diagnosen er uafhængig af kørslen.

REPRODUCERBARHED MELLEM INSTRUMENTER

Denne undersøgelse var designet til at undersøge ThinPrep Genesis-processorens evne til at præparere reproducerbare objektglas fra den samme patientprøve ved hjælp af flere instrumenter. I alt 160 prøver blev inkluderet i undersøgelsen. Hver prøve blev delt i tre portioner og behandlet på tre forskellige ThinPrep Genesis-processorer. Objektglassene blev farvet, forsynet med dækglas og derefter gennemgået af cytoteknologer ved hjælp af Imager-støttet gennemgang i henhold til Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Ti prøver blev udelukket, fordi mindst ét objektglas ikke var tilgængeligt til CT-gennemgang. De resulterende diagnoser er vist i tabel 29.

Tabel 29: Reproducerbarhed mellem instrumenter

ThinPrep Genesis-processor	Prøvediagnosticeringsniveau Antal prøver med tre matchende replikater			
	NILM	ASCUS eller ASC-H	LSIL eller AGUS	HSIL eller cancer
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

En statistisk chi i anden-test blev udført, hvilket gav en p-værdi på 0,9995. Dette indikerer, at diagnosen er uafhængig af instrumentet.

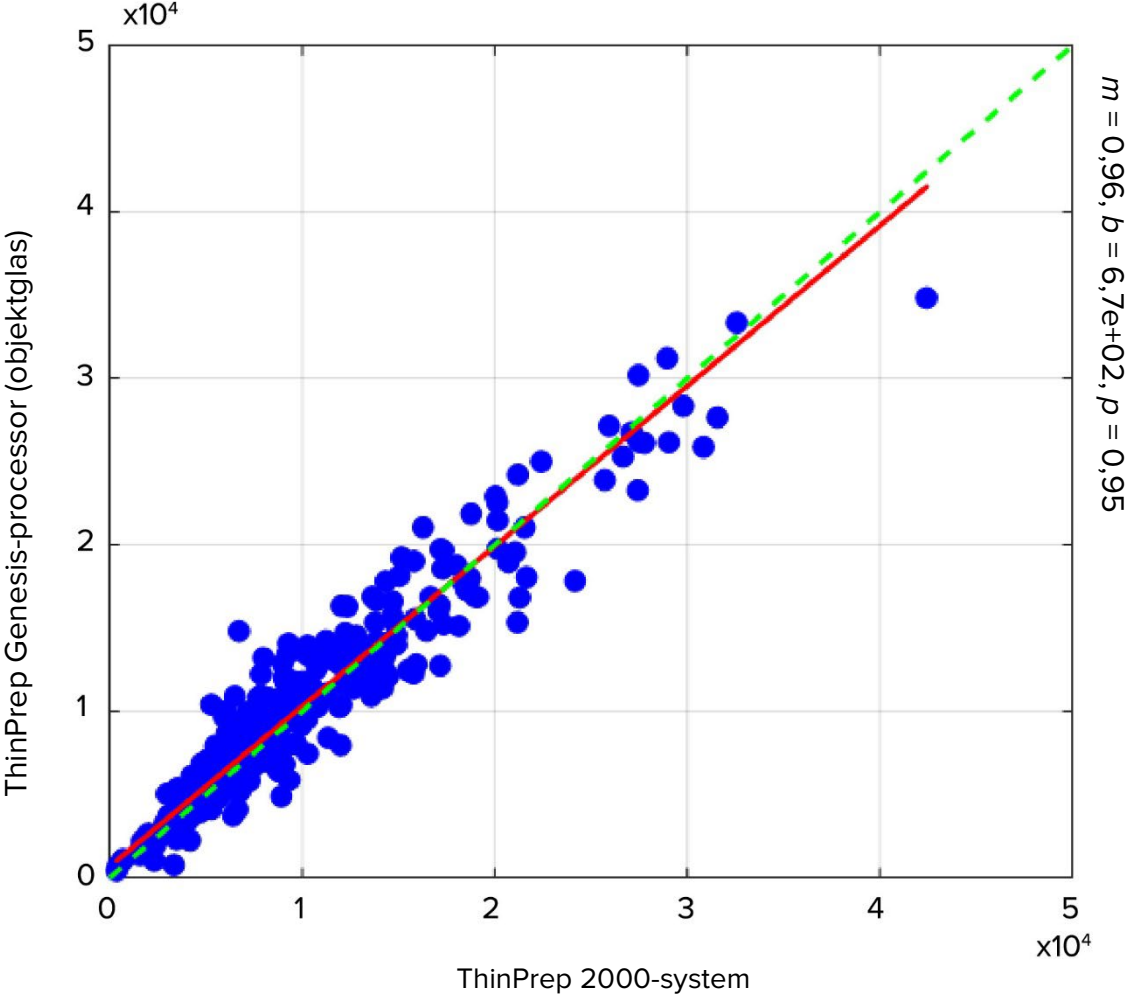
Celletællingsundersøgelse

Der blev udført en undersøgelse for at evaluere mængden af cellemateriale, der blev overført til objektglas, hvor ThinPrep Genesis-processor blev sammenlignet med ThinPrep 2000-systemet.

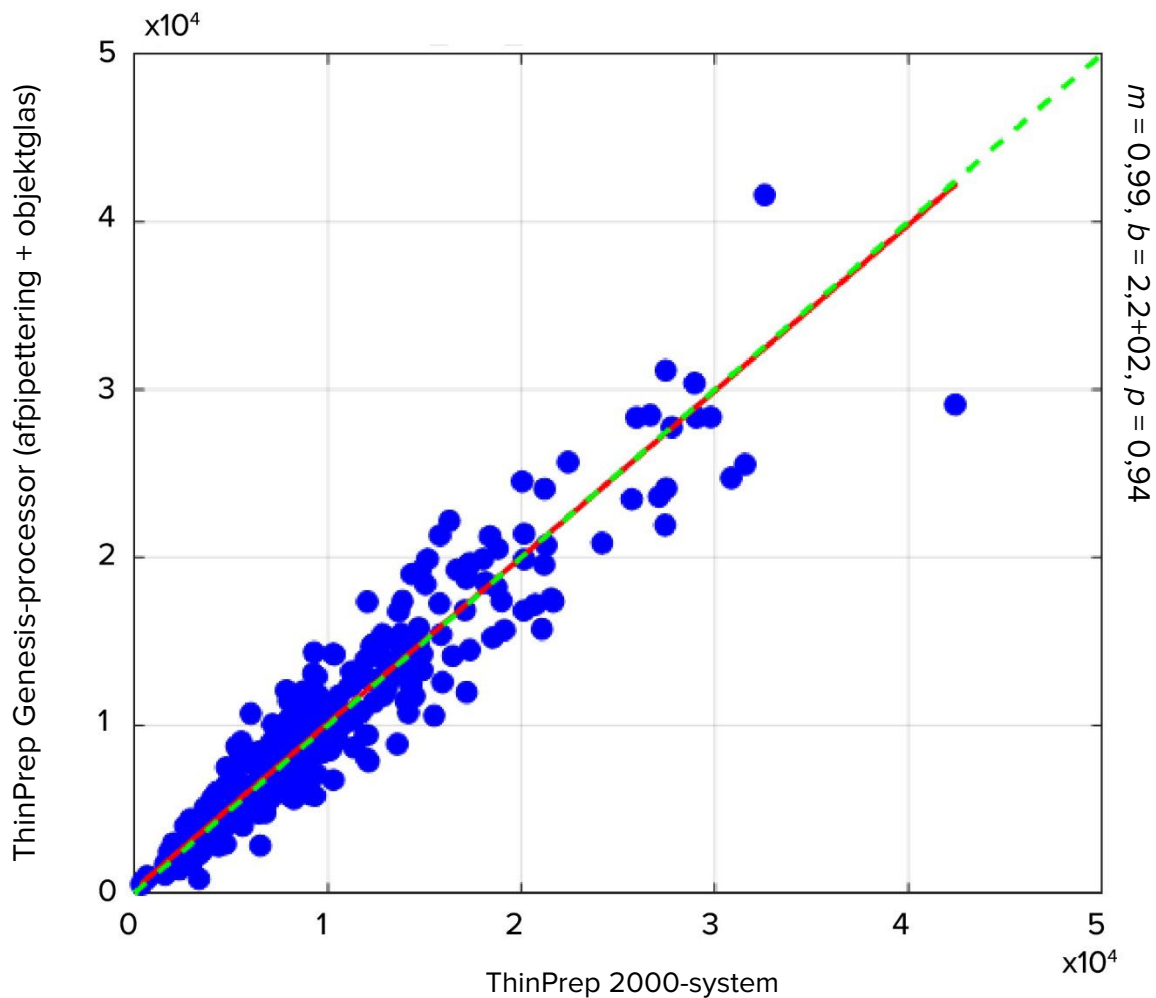
Der blev foretaget to sammenligninger. Objektglas præpareret på ThinPrep 2000-systemet blev sammenlignet med objektglas præpareret ved hjælp af "Afpipettering + objektglas"-behandling på ThinPrep Genesis-processor. Desuden blev objektglas præpareret på ThinPrep 2000-systemet sammenlignet med objektglas præpareret ved hjælp af "Objektglas"-behandling på ThinPrep Genesis-processor.

Der blev anvendt en teknik med opdelt prøve. I alt 300 prøver blev inkluderet i undersøgelsen. Hver prøve blev opdelt i tre portioner. Prøver behandlet ved en af tre metoder (ThinPrep 2000, ThinPrep Genesis "afpipettering + objektglas" eller ThinPrep Genesis "objektglas"). Objektglassene blev farvet, forsynet med dækglass og derefter afbildet med ThinPrep Imaging-systemet for at kvantificere mængden af cellemateriale på hvert objektglas. Figur 1 og 2 sammenligner celletællingerne mellem ThinPrep 2000 og hver Genesis-behandlingsmetode for hver prøve.

Figur 1: Deming-regression
ThinPrep Genesis "objektglas"-behandling kontra ThinPrep 2000-systemet



Figur 2: Deming-regression
ThinPrep Genesis "afpipettering + objektglas"-behandling kontra ThinPrep 2000-systemet



Resultaterne af undersøgelsen viser, at de objektglas, der produceres af ThinPrep Genesis-processoren ved brug af enten "Objektglas"- eller "Afpipettering + objektglas"-behandling, har epitelcelleantal, der kan sammenlignes med det fra ThinPrep 2000-systemet.

DIAGNOSTISK SAMMENLIGNING FRA CELLETÆLLINGSUNDERSØGELSEN

Desuden blev de præparerede objektglas i celletællingsundersøgelsen gennemgået af cytoteknologer og kategoriseret i henhold til Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. De resulterende diagnosefastlæggelser er vist i tabel 30 og 31.

**Tabel 30: Diagnostisk sammenligning fra celletællingsundersøgelse
Objektglas behandlet på ThinPrep Genesis-processoren (objektglasbehandling)
kontra ThinPrep 2000-systemet**

		ThinPrep 2000-system	
		ASCUS +	<ASCUS
ThinPrep Genesis-processor ("Objektglas"-behandling)	ASCUS +	66	13
	<ASCUS	12	195

En statistisk test for proportioner blev udført, hvilket gav en p-værdi $<10^{-4}$. Dette viser ækvivalent ASCUS+ mellem de to instrumenter.

**Tabel 31: Diagnostisk sammenligning fra celletællingsundersøgelse
Objektglas behandlet på ThinPrep Genesis-processoren (afpipettering + objektglasbehandling)
kontra ThinPrep 2000-systemet**

		ThinPrep 2000-system	
		ASCUS +	<ASCUS
ThinPrep Genesis-processor ("afpipettering + objektglas"- behandling)	ASCUS +	70	15
	<ASCUS	8	192

En statistisk test for proportioner blev udført, hvilket gav en p-værdi $<10^{-4}$. Dette viser ækvivalent ASCUS+ mellem de to instrumenter.

Undersøgelse af celleafsmitning

Celleafsmitning mellem objektglas blev evalueret i en laboratorieundersøgelse med sammenligning af ThinPrep Genesis-processoren og ThinPrep 2000-systemet.

På hvert system blev 350 unormale kliniske prøver behandlet skiftevis med 350 PreservCyt-vialer uden celler ("acellulære vialer"). Prøver behandlet på ThinPrep Genesis-processoren brugte "afpipettering + objektglas"-behandling. Efter behandling blev objektglas, der var fremstillet af de acellulære vialer, adskilt fra de cellulære objektglas, farvet og forsynet med dækglas og derefter gennemgået af cytoteknologer. Eventuelle celler fundet på et objektglas blev noteret. Objektglas fremstillet af en acellulært vial, men indeholdende mindst én celle, blev anset for at have celleafsmitning. Ét objektglas fra ThinPrep 2000-systemet blev udelukket på grund af brugerfejl. Tabel 32 viser resultaterne.

Tabel 32: Celleafsmitning

	ThinPrep 2000-system	ThinPrep Genesis-processor
Samlet antal objektglas	349	350
Antal objektglas med afsmitning	89	20
% af objektglas med afsmitning	25,5 %	5,7 %
Antal celler på objektglassene med afsmitning: Median (Min., Maks.)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

Undersøgelsen viste, at den cellulære krydskontaminering fra objektglas til objektglas på ThinPrep Genesis ikke er ringere end ThinPrep 2000-systemets ydelse.

Undersøgelse af molekylær afsmitning

Der blev designet en undersøgelse med henblik på at evaluere afsmitning i forbindelse med afpipetteringsfunktionen i ThinPrep Genesis-processor. Der blev anvendt en target-amplificeret analyse. Undersøgelsen sammenlignede molekylære resultater mellem manuelt præparerede afpipetteringer og resultater fra afpipetteringer, der var præpareret på ThinPrep Genesis-processor, både før og efter præparering af cytologiske objektglas. I alt 600 prøvialer blev præpareret fra enten kliniske prøvepuljer tilsat 1×10^4 /ml SiHa og 1×10^4 /ml HeLa celler (300 HPV^{pos} vialer) eller fra kliniske prøvepuljer uden tilsætning (300 HPV^{neg} vialer). Manuelle afpipetteringer blev præpareret ud fra HPV^{neg} prøvialer efterfulgt af HPV^{pos} prøvialer. Vialerne blev derefter behandlet på Genesis-processorer med skiftevis positiv/negativ. Hver prøve blev først behandlet med "afpipettering + objektglas"-behandling (afpipettering præpareret før cytologi), og det resterende vialindhold blev behandlet med "afpipettering"-behandling (afpipettering præpareret efter cytologi). Alle afpipetteringer blev testet med en molekylær HPV-analyse for højrisiko-undertyper og en molekylær analyse for HPV 16, 18 og 45. Én HPV^{neg} vial blev udelukket på grund af brugerfejl. Tabel 33 og 34 viser positivitetsfrekvenserne for både HPV^{pos} og HPV^{neg} vialer for hver metode til præparering af afpipetteringer for hver molekylær analyse.

Tabel 33: Molekylær afsmitning – HPV-højriskoanalyse

Metode til præparering af afpipettering	HPV-negative prøver			HPV-positive prøver		
	Antal negative resultater	Antal positive resultater	Procent positivitet	Antal negative resultater	Antal positive resultater	Procent positivitet
Manuel afpipettering	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %
Genesis-afpipettering klargjort før cytologi	287	12	4,0 %	0	300	100,0 %
Genesis-afpipettering klargjort efter cytologi	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %

Tabel 34: Molekylær afsmitning – HPV 16/18/45-specifik analyse

Metode til præparering af afpipettering	HPV-negative prøver			HPV-positive prøver		
	Antal negative resultater	Antal positive resultater	Procent positivitet	Antal negative resultater	Antal positive resultater	Procent positivitet
Manuel afpipettering	297	2	0,7 %	0	300	100,0 %
Genesis-afpipettering klargjort før cytologi	298	1	0,3 %	0	300	100,0 %
Genesis-afpipettering klargjort efter cytologi	299	0	0,0 %	0	300	100,0 %

Statistiske test for procentdel af overensstemmelse for positiv og procentdel af overensstemmelse for negativ for matchende par mellem manuel og enten Genesis (præ-cytologi) eller Genesis (post-cytologi) blev udført. Testene gav p-værdier på $<10^{-3}$ for begge prøvegrupper testet med begge analyser, hvilket indikerer, at Genesis ikke bidrager til target- eller inhibitor-kontamination.

Afpipetteringer fra ThinPrep Genesis-processoren er ikke blevet evalueret for specifikke analyser. Se instruktionerne, der følger med et den specifikke analyse.

Undersøgelse af afpipettering

ThinPrep Genesis-processorens evne til at dispensere en afpipettering fra en ThinPrep-vial til et outputrør blev evalueret i en laboratorieundersøgelse. Data genereret til denne undersøgelse viser, at ThinPrep Genesis-processoren dispenserer 1 ml ± 4 % fra ThinPrep-vialen til et outputrør.

Konklusioner

Resultaterne af undersøgelsen, der sammenligner ThinPrep Genesis-processorens ydelse med ThinPrep 2000-systemets ydelse, viser, at ThinPrep Genesis-processoren er mindst lige så effektiv som ThinPrep 2000-systemet til at præparere objektglas fra gynækologiske prøver til påvisning af atypiske celler, cervixcancer eller forstadielæsioner, såvel som alle andre cytologiske kategorier, inklusive adenokarcinom, som defineret af *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*.

ThinPrep™ 2000-systemet er lige så effektivt som den konventionelle Pap-smear i en række patientpopulationer og kan bruges som erstatning for den konventionelle Pap-smear-metode til påvisning af atypiske celler, cervixcancer eller forstadielæsioner, såvel som alle andre cytologiske kategorier som defineret af Bethesda-systemet. Da ThinPrep Genesis-processoren bruger lignende celleindsamlings- og objektglaspræpareringsteknologi som ThinPrep 2000-systemet, er ThinPrep Genesis-processoren også lige så effektiv som den konventionelle Pap-smear i en række patientpopulationer og kan bruges som erstatning for den konventionelle Pap-smear-metode til påvisning af atypiske celler, cervixcancer eller forstadielæsioner, såvel som alle andre cytologiske kategorier som defineret af Bethesda-systemet.

ThinPrep 2000-systemet er væsentligt mere effektivt end den konventionelle Pap-smear til påvisning af planocellulære intraepiteliale læsioner af lav grad (LSIL) og mere alvorlige læsioner i en række patientpopulationer. Da ThinPrep Genesis-processoren bruger samme type celleindsamlings- og objektglaspræpareringsteknologi som ThinPrep 2000-systemet, er ThinPrep Genesis-processoren også væsentligt mere effektivt end den konventionelle Pap-smear til påvisning af planocellulære intraepiteliale læsioner af lav grad (LSIL) og mere alvorlige læsioner i en række patientpopulationer.

Prøvekvaliteten med ThinPrep 2000-systemet er væsentligt forbedret i forhold til konventionel Pap-smear-præparering i en række forskellige patientpopulationer. Da ThinPrep Genesis-processoren bruger samme type celleindsamlings- og objektglaspræpareringsteknologi som ThinPrep 2000-systemet, er prøvekvaliteten med ThinPrep Genesis-processoren også væsentligt forbedret i forhold til konventionel Pap-smear-præparering i en række forskellige patientpopulationer.

NØDVENDIGE MATERIALER

LEVEREDE MATERIALER

- ThinPrep Genesis-processor
- Betjeningsvejledning til ThinPrep Genesis-processoren
- Netledning
- Affaldsflaskeenhed med slange og transportlåg
- Fiksativbade (10)
- Affaldsbæger til pipettespidser (2)
- Absorberende underlag til filterprop (4)
- Absorberende underlag til filtrets punkturområde (4)
- Pipettespidsholder (2, til kunder, der udfører afpipettering)
- Gribearm til flerkanals-pipettespidser (til kunder, der udfører afpipettering)
- Objektglasprinter (valgfri)
- Rørprinter (valgfri)
- USB-nøgle (1)

NØDVENDIGE MATERIALER, SOM IKKE MEDFØLGER

- 20 ml-vial med PreservCyt™ opløsning
- ThinPrep™ Pap-testfilter
- ThinPrep™ objektglas
- Pipettespidser (ledende pipettespidser af plastik til engangsbrug, med et aerosol-modstandsdygtigt filter, 1 ml, til kunder, der udfører afpipettering)
- Prøveoverførselsrør (til kunder, der udfører afpipettering)
- Cervikal indsamlingsanordning
- Objektglasfarvningssystem og reagenser
- Standard-laboratoriefiksativ
- Dækglas og monteringsmedier
- Fnugfri servietter
- Personligt beskyttelsesudstyr
- Natriumhypochloritopløsning (0,5 % opløsning til kunder, der udfører afpipettering)

OPBEVARING

- PreservCyt-opløsning skal opbevares mellem 15 °C og 30 °C. Må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er trykt på beholderen.
- PreservCyt-opløsning med cytologiske prøver beregnet til ThinPrep Pap-testning kan opbevares mellem 15 °C og 30 °C i op til 6 uger.

LITTERATURLISTE

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

TEKNISK SERVICE OG PRODUKTINFORMATION

Kontakt Hologic for teknisk service og assistance i forbindelse med brugen af ThinPrep Genesis-processoren:

Telefon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Ring på 1-508-263-2900, hvis internationale opkald eller gratisnumre er blokerede.

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, Belgien

Ansvarlig i Storbritannien

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

©2021 Hologic, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

Revisionshistorik	Dato	Beskrivelse
AW-23047-1901 Rev. 001	11-2021	Oplysninger om kliniske undersøgelser tilføjet. Data i tabel over mikrobielle/virale organismer tilføjet. CA-mærke for Storbritannien tilføjet.