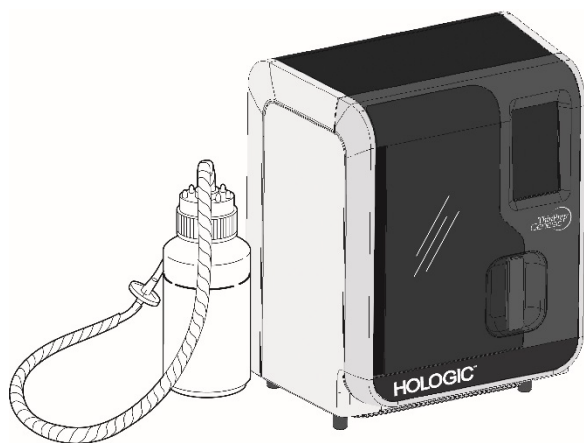


ThinPrep™ Genesis™-processor



Anvisningar för användning



AVSEDD ANVÄNDNING

ThinPrep™ Genesis™ -processorn är en del av ThinPrep™-systemet. Det används för att bereda ThinPrep-objektglas från ThinPrep™ PreservCyt™-flaskor för användning som ersättning för den traditionella metoden för cellutstryk och används för screening för förekomsten av onormala celler, cervixcancer eller dess föregångslesioner, (låggradiga skvamösa intraepiteliala lesioner, höggradiga skvamösa intraepiteliala lesioner) samt alla andra cytologiska kategorier som definierats i *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

Även för beredning av ThinPrep™-objektglas från ej gynekologiska prover (ej gyn), inklusive urinprover, och kan användas för att pipettera en alikvot från provflaskan till provöverföringsröret. För professionellt bruk.

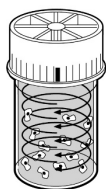
SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV SYSTEMET

ThinPrep-processen börjar med att en läkare tar ett gynekologiskt patientprov med hjälp av en speciell enhet för cervixprovtagning, som sedan doppas ned och sköljs i en behållare fylld med 20 ml PreservCyt-lösning (PreservCyt). Denna metod används i stället för utstrykning av provet på ett objektglas. ThinPrep-provflaskan förses sedan med ett lock, märks och skickas till ett laboratorium utrustat med en ThinPrep Genesis-processor.

I laboratoriet placeras PreservCyt-provflaskan i en ThinPrep Genesis-processor. Ett laboratorium kan välja att ställa in ThinPrep Genesis-processorn för att spåra provets spårbarhet och ställa in utskrift av ID på varje objektglas. Ett försiktigt dispergeringssteg blandar cellprovet genom strömmar i vätskan som är tillräckligt starka för att separera skräp och sprida slem, men tillräckligt skonsamma för att inte ha någon negativ effekt på cellutseendet.

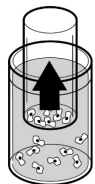
Cellerna fångas sedan upp på ett gynekologiskt ThinPrep Pap-testfilter som är särskilt utformat för att samla in celler. ThinPrep Genesis-processor övervakar ständigt flödes hastigheten genom ThinPrep pap-testfiltret under anrikningsprocessen så att cellprovet inte blir för tunt eller för tätt. Ett tunt lager av celler överförs sedan till ett objektglas i en cirkel med 20 mm diameter och objektglaset sätts automatiskt in i en fixeringslösning.

ThinPrep provberedningsprocess



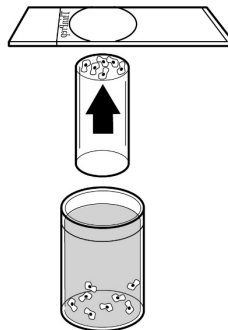
(1) Dispersion

ThinPrep Pap-testfiltret roterar i provflaskan, vilket skapar strömmar i vätskan som är tillräckligt starka för att separera skräp och skingra slem, men tillräckligt skonsamma för att inte ha någon negativ effekt på cellutseendet.



(2) Insamling av celler

Ett lätt vakuum skapas i ThinPrep Pap-testfiltret, som gör att cellerna fastnar på membranets utsida. Insamlingen av celler styrs av ett program i ThinPrep Genesis-processorn, som övervakar flödes hastigheten genom ThinPrep Pap-testfiltret.



(3) Cellöverföring

ThinPrep Pap-testfiltret vänds och trycks försiktigt mot ThinPrep-objektglaset när cellerna har fastnat på membranet. Naturlig vidhäftning och ett lätt övertryck gör att cellerna fäster på ThinPrep-objektglaset och ger en jämn fördelning av cellerna över en definierad cirkulär yta.

I syfte att avgöra patientens behandling undersöks objektglas som beretts med ThinPrep™ Genesis-processorn – liksom konventionella Pap-utstryk – med hänsyn till patientens kliniska anamnes och information som erhållits genom andra diagnostiska procedurer, såsom kolposkopi, biopsi och testning för humant papillomvirus (HPV).

PreservCyt™-lösningsskomponenten i ThinPrep Genesis-processorn är ett alternativt insamlings- och transportmedium för testning av humant papillomvirus (HPV) och sexuellt överförbara infektioner (STI) i gynekologiska prover, inklusive, men inte begränsat till:

Chlamydia trachomatis och Neisseria gonorrhoeae (Aptima Combo 2™-analys),
Chlamydia trachomatis (Aptima™ CT-analys),
Neisseria gonorrhé (Aptima™ GC-analys),
Mykoplasma-genitalium (Aptima™ Mykoplasma genitalium-analys),
Trichomonas vaginalis (Aptima™ Trichomonas vaginalis-analys),
Humant papillomvirus (Aptima™ HPV-analys) och
Humant papillomvirus (Aptima™ HPV 16 18/45 genotypanalys)

Se respektive tillverkares bipacksedel för instruktioner om användning av PreservCyt-lösningen för insamling, transport, förvaring och beredning av prover för användning i dessa system.

Förutom att bereda ett objektglas från en PreservCyt-provflaska kan ThinPrep Genesis-processorn avlägsna en 1 ml-alikvot från provflaskan och överföra alikvoten till ett provöverföringsrör.

Om någon allvarlig incident inträffar i samband med den här enheten eller några komponenter som används med den här enheten ska det rapporteras till Hologics tekniska support samt till användarens och/eller patientens lokala behöriga myndighet.

BEGRÄNSNINGAR

- Gynekologiska prover som samlas in för beredning i ThinPrep Genesis-processorn bör tas med en kombinerad provtagningsenhet av borsttyp eller endocervikal borste/plastspatel. Se bruksanvisningen som medföljer provtagningsenheten för information om varningar, kontraindikationer och begränsningar i samband med provtagning.
- Beredning av objektglas med ThinPrep Genesis-processorn får endast utföras av personal som utbildats av Hologic eller av organisationer/individer som utsetts av Hologic.
- Utvärdering av objektglas som beretts med ThinPrep Genesis-processorn får endast utföras av cytodiagnostiker och patologer som utbildats för att utvärdera ThinPrep-objektglas av Hologic eller av organisationer/individer som utsetts av Hologic.
- Material som används av ThinPrep Genesis-processorn levereras av Hologic och är särskilt utformade för ThinPrep Genesis-processorn. Dessa inkluderar flaskor med PreservCyt-lösning, ThinPrep Pap-testfilter, ThinPrep-objektglas och provrör för alikvot. Alternativa insamlingsmedia, filter och objektglas har inte validerats av Hologic, och kan leda till felaktiga resultat. Hologic utställer ingen garanti för resultat som uppnåtts med något av dessa alternativ. Produktens prestanda kan försämrats om tillbehör som inte har validerats av Hologic används. Förbrukat material ska avyttras i enlighet med lokala och statliga lagar och föreskrifter.
- Ett ThinPrep Pap-testfilter får endast användas en gång och får inte återanvändas.
- Ett ThinPrep-objektglas kan endast användas en gång. Objektglaset kan endast få celler överförda till det en gång.
- Alikvoter som tagits av ThinPrep Genesis-processorn har inte utvärderats för specifika analyser. Se anvisningarna som medföljer en specifik analys.
- Prestandan för kompletterande HPV- och STI-tester på provflaskor som upparbetats med isättika har inte utvärderats.

VARNINGAR

- För in vitro-diagnostisk användning
- Fara! PreservCyt-lösningen innehåller metanol. Giftigt vid förtäring. Giftigt vid inandning. Orsakar organskador. Lättantändlig vätska och ånga. Får inte utsättas för värme, gnistor, öppen låga eller heta ytor. PreservCyt-lösning ska förvaras och avyttras enligt alla tillämpliga föreskrifter.
- Alternativa insamlingsmedia, filter och objektglas har inte validerats av Hologic, och kan leda till felaktiga resultat. Hologic utställer ingen garanti för resultat som uppnåtts med något av dessa alternativ.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Denna utrustning alstrar, använder och kan utstråla radiofrekvent energi och kan, om den inte installeras och används enligt användarhandboken, orsaka interferens med radiokommunikation. Användning av denna utrustning i ett bostadsområde kommer sannolikt att orsaka oönskad interferens, i vilket fall korrigerings av interferensen bekostas av användaren själv.
- PreservCyt-lösning *med* cytologiskt prov avsett för ThinPrep Pap-testning måste förvaras mellan 15 °C och 30 °C och testas inom 6 veckor efter provtagning.

- Testning för vissa sexuellt överförbara infektioner (STI) och humant papillomvirus (HPV) i samband med cytologi kan utföras. Se analyspecifik vägledning för insamling, transport och förvaring av proverna för användning i dessa system.
- PreservCyt-lösning provocerades med flera olika mikrobiella organismer och virusorganismer. I nedanstående tabell visas startkoncentrationerna av viabla organismer och loggreduktionen av viabla organismer som påträffades efter 15 minuter i PreservCyt-lösning. Liksom vid alla laborieförfaranden bör allmänna försiktighetsåtgärder följas.

Organism	Initial koncentration	Loggreduktion efter 15 minuter
<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**
Kaninkoppsvirus	6,0 x 10 ⁶ PFU/ml	5,5***
HIV-1	3,2 x 10 ⁷ TCID50/ml	≥ 7,0***
Hepatit B-virus [†]	2,2 x 10 ⁶ TCID50/ml	≥ 4,25
SARS-CoV-2-virus	1,8 x 10 ⁶ TCID50/ml	≥ 3,75
* ** *** †	Efter 1 timme 4,7 loggreduktion Efter 1 timme 5,7 loggreduktion Uppgifterna gäller för 5 minuter Organismer testades med liknande organismer från samma släkte för att bedöma antibakteriell effektivitet	
Obs!	Alla loggreduktionsvärden med beteckningen ≥ gav ej detekterbar mikrobiell förekomst efter exponering för PreservCyt-lösning. De angivna värdena representerar det minsta tillåtna påståendet med hänsyn till den inledande koncentrationen och detekteringsgränsen för den kvantitativa metoden.	

PRESTANDADATA: RAPPORT FRÅN KLINISKA STUDIER

ThinPrep Genesis-processorn använder liknande teknik för cellinsamling och beredning av objektglas som ThinPrep 2000-systemet. Prestandadata för ThinPrep Genesis-processorn är predikterade utifrån data för ThinPrep 2000-systemet. Både kliniska studier för ThinPrep 2000-systemet och de som jämför ThinPrep Genesis-processorn med ThinPrep 2000-systemet beskrivs i nedanstående avsnitt.

ThinPrep 2000-system jämfört med konventionellt Pap-utstryk

En prospektiv klinisk multicenterstudie genomfördes för att utvärdera prestandan hos 2000-systemet i direkt jämförelse med konventionellt Pap-utstryk. Målet med den kliniska ThinPrep-studien var att visa att gynekologiska prover som beretts med ThinPrep 2000-systemet var minst lika effektiva som konventionella Pap-utstryk för detektering av atypiska celler och cervixcancer eller dess prekursorlesioner i en rad olika patientpopulationer. Dessutom har en bedömning av provernas lämplighet utförts.

Det första kliniska studieprotokollet var en blindad, matchad parstudie med delat prov, för vilken ett konventionellt Pap-utstryk bereddades först, och resten av provet (den del som normalt skulle ha kasserats) sänktes ned och sköljdes i en flaska med PreservCyt-lösning. I laboratoriet placerades PreservCyt-provflaskan i ett ThinPrep 2000-system och ett objektglas bereddades sedan från patientens prov. ThinPrep och konventionella objektglas med Pap-utstryk undersöktes och diagnostiserades oberoende av varandra. Rapporteringsformulär som innehåller patienthistorik samt en checklista över alla möjliga kategorier av Bethesda-systemet användes för att registrera resultaten av screeningen. En enskild oberoende patolog granskade alla negativa och positiva objektglas från alla laboratorier på ett blindat sätt för att ge en ytterligare objektiv granskning av resultaten.

Sedan tidpunkten för ThinPrep 2000-systemstudien har terminologin i Bethesda-systemets kategorier reviderats. Uppgifterna nedan behåller terminologin från den ursprungliga studien.

LABORATORIE- OCH PATIENTEGENSKAPER

Cytologilaboratorier vid tre screeningcenter (betecknade som S1, S2 och S3) och tre sjukhuscenter (betecknade som H1, H2 och H3) deltog i den kliniska studien. Screeningcentren i studien betjänar patientpopulationer (screeningpopulationer) med onormala nivåer (låggradig skvamös intraepitelial lesion [LSIL] och svårare lesioner) som liknar genomsnittet i USA på mindre än 5 %.² Sjukhuscentren i studien betjänar en patientpopulation med hög risk för remittering (sjukhuspopulationer) som kännetecknas av hög förekomst (> 10 %) av abnormitet i livmoderhalsen. Data om etniska demografiska uppgifter erhöles för 70 % av patienterna som deltog i studien. Studiepopulationen bestod av följande etniska grupper: Kaukasisk (41,2 %), asiatisk (2,3 %), latinamerikansk (9,7 %), afroamerikansk (15,2 %), indiansk (1,0 %) och andra grupper (0,6 %).

I tabell 1 beskrivs laboratorierna och patientpopulationerna.

Tabell 1: Centeregenskaper (ThinPrep 2000-systemstudie)

Center	Laborarieegenskaper			Demografi i klinisk studie			
	Typ av patient-population	Laboratoriets volym – utstryk per år	Fall	Patienters åldersintervall	Post-menopausal	Tidigare onormalt Pap-utstryk	Konvent. prevalens 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	Sjukhus	35 000	1 046	18,1 – 89,1	8,1 %	40,4 %	9,9 %
H2	Sjukhus	40 000	1 049	18,1 – 84,4	2,1 %	18,8 %	12,9 %
H3	Sjukhus	37 000	981	18,2 – 78,8	11,1 %	38,2 %	24,2 %

RESULTAT FRÅN KLINISK STUDIE

De diagnostiska kategorierna i Bethesda-systemet användes som grund för jämförelsen mellan konventionella och ThinPrep™-resultat från den kliniska studien. Diagnostiska klassificeringsdata och statistiska analyser för alla kliniska center presenteras i tabellerna 2 till 11. Fall med felaktig pappersexercis, patienter under 18 år, cytologiskt otillfredsställande objektglas eller patienter med hysterektomi uteslöts från denna analys. Få fall av livmoderhalscancer (0,02 %³) var representerade i den kliniska studien, vilket är typiskt för den amerikanska patientpopulationen.

Tabell 2: Diagnostisk klassificeringstabell, alla kategorier (ThinPrep 2000-systemstudie)

		Konventionell							TOTALT
		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
	TOTALT	5680	521	8	367	167	3	1	6747

Förkortningar för diagnoser: **NEG** = Normal eller negativ, **ASCUS** = atypiska skvamösa celler av obestämd betydelse, **AGUS** = atypiska körtelceller av obestämd betydelse, **LSIL** = låggradig skvamös intraepitelial lesion, **HSIL** = höggradig skvamös intraepitelial lesion, **SQ CA** = skivepitelcellskarcinom, **GL CA** = körtelcellsadenokarcinom

Tabell 3: Tabell över tre kategorier för diagnostisk klassificering (ThinPrep 2000-systemstudie)

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

Tabell 4: Tabell över två kategorier för diagnostisk klassificering, LSIL och svårare diagnoser (ThinPrep 2000-systemstudie)

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

Tabell 5: Tabell över två kategorier för diagnostisk klassificering, ASCUS/AGUS och svårare diagnoser (ThinPrep 2000-systemstudie)

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

Diagnostikdataanalysen från centren sammanfattas i tabell 6 och 7. När p-värdet är signifikant ($p < 0,05$) anges den metod som föredras i tabellerna.

Tabell 6: Resultat per center, LSIL och svårare lesioner (ThinPrep 2000-systemstudie)

Center	Fall	ThinPrep LSIL+	Konvent. LSIL+	Ökad detektering*	p-värde	Metod som föredras
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 av dem
H3	809	210	196	7 %	0,374	Ingen av dem

*Ökad detektering = $\frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{LSIL+} - \text{konventionell LSIL+}}{\text{Konventionell LSIL+}} \times 100 \%$

För LSIL och svårare lesioner gynnade den diagnostiska jämförelsen statistiskt ThinPrepTM på fyra center och var statistiskt likvärdig på två center.

Tabell 7: Resultat per center, ASCUS/AGUS och svårare lesioner (ThinPrep 2000-systemstudie)

Center	Fall	ThinPrep ASCUS+	Konvent. ASCUS+	Ökad detektering*	p-värde	Metod som föredras
S1	1 336	117	93	26 %	0,067	Ingen av 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 av dem
H3	809	327	358	(9 %)	0,102	Ingen av dem

*Ökad detektering = $\frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{ASCUS+} - \text{konventionell ASCUS+}}{\text{Konventionell ASCUS+}} \times 100 \%$

För ASCUS/AGUS och svårare lesioner gynnade den diagnostiska jämförelsen statistiskt ThinPrep-metoden på tre center och var statistiskt likvärdig på tre center.

En patolog fungerade som oberoende granskare för de sex kliniska centren och fick båda objektglasen från fall där de två metoderna antingen var onormala eller diskrepanta. Eftersom en sann referens inte kan fastställas i sådana studier och därför sann känslighet inte kan beräknas, utgör användningen av en expertcytologisk granskning ett alternativ till histologisk bekräftelse genom biopsi eller testning för humant papillomvirus (HPV) som ett sätt att fastställa referensdiagnosen.

Referensdiagnosen var den allvarligare diagnosen från antingen ThinPrep- eller konventionella Pap-objektglas vilken fastställdes av den oberoende patologen. Antalet objektglas som diagnostiserats som onormala på varje center, jämfört med referensdiagnosen från den oberoende patologen, tillhandahåller andelen LSIL eller allvarligare lesioner (tabell 8) och andelen ASCUS/AGUS eller allvarligare lesioner (tabell 9). Den statistiska analysen möjliggör en jämförelse av de två metoderna och en bestämning av vilken metod som föredras när den oberoende patologen för expertcytologisk granskning adjudicerade slutdiagnosen.

Tabell 8: Oberoende patologresultat per center, LSIL och svårare lesioner (ThinPrep 2000-systemstudie)

Center	Fall som var positiva enligt oberoende patolog	ThinPrep positivt	Konventionellt positivt	p-värde	Metod som föredras
S1	50	33	25	0,0614	Ingen av 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 av dem
H3	126	120	112	0,061	Ingen av dem

För LSIL och svårare lesioner gynnade den diagnostiska jämförelsen statistiskt ThinPrep-metoden på tre center och var statistiskt likvärdig på tre center.

Tabell 9: Oberoende patologresultat per center, ASCUS/AGUS och svårare lesioner (ThinPrep 2000-systemstudie)

Center	Fall som var positiva enligt oberoende patolog	ThinPrep™ positivt	Konventionellt positivt	p-värde	Metod som föredras
S1	92	72	68	0,0511	Ingen av dem
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	< 0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Ingen av dem
H2	171	143	154	0,136	Ingen av dem
H3	204	190	191	1,000	Ingen av dem

För ASCUS/AGUS och svårare lesioner gynnade den diagnostiska jämförelsen statistiskt ThinPrep-metoden på två center och var statistiskt likvärdig på fyra center.

I tabell 10 nedan visas sammanfattningen för alla center med beskrivande diagnos för alla kategorier i Bethesda-systemet.

Tabell 10: Sammanfattning av beskrivande diagnos (ThinPrep 2000-systemstudie)

Beskrivande diagnos <i>Antal patienter: 6747</i>	ThinPrep		Konventionell	
	N	%	N	%
Godartade cellförändringar:	1592	23,6	1591	23,6
Infektion:				
Trichomonas Vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Coccobacilli	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Annan	155	2,3	285	4,2
Reaktiva cellförändringar associerade med:				
Inflammation	353	5,2	385	5,7
Atrofisk vaginit	32	0,5	48	0,7
Strålning	2	0,0	1	0,0
Annan	25	0,4	37	0,5
Epitelcellsavvikelser:	1159	17,2	1077	16,0
Skvamös cell:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
fördel reaktiv	128	1,9	131	1,9
fördel neoplastisk	161	2,4	140	2,1
obestämd	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
Körtelcell:				
Godartade endometrieceller hos postmenopausala kvinnor	7	0,1	10	0,1
Atypiska körtelceller (AGUS)	21	0,3	9	0,1
fördel reaktiv	9	0,1	4	0,1
fördel neoplastisk	0	0,0	3	0,0
obestämd	12	0,2	2	0,0
Endocervikalt adenokarcinom	0	0,0	1	0,0

Obs! Vissa patienter hade fler än en diagnostisk underkategori.

I tabell 11 visas antalet detektering av infektion, reaktiva förändringar och de totala godartade cellförändringarna för både ThinPrep™ och konventionella metoder på alla center.

Tabell 11: Resultat med godartade cellförändringar (ThinPrep 2000-systemstudie)

		ThinPrep		Konventionell	
		N	%	N	%
Godartade cellförändringar	Infektion	1392	20,6	1348	20,0
	Reaktiva förändringar	412	6,1	471	7,0
	Totalt*	1592	23,6	1591	23,6

* Totalt inkluderar vissa patienter som kan ha haft både en infektion och en reaktiv cellförändring.

I tabell 12, 13 och 14 visas provlämplighetsresultaten för ThinPrep-metoden och konventionell Pap-utstryksmetod för alla studiecenter. Av de totalt 7 360 patienterna som värvats ingår 7 223 i denna analys. Fall där patienten är under 18 år eller patienter med hysterektomi uteslöts från denna analys.

Ytterligare två kliniska studier genomfördes för att utvärdera provlämplighetsresultat när prover placerades direkt i PreservCyt™-flaskan, utan att först göra ett konventionellt Pap-utstryk. Denna provtagningsteknik är den avsedda användningen för ThinPrep 2000-systemet. I tabell 15 och 16 visas det delade provet och resultaten när provet placerats direkt i flaskan.

Tabell 12: Sammanfattning av provlämplighetsresultat (ThinPrep 2000-systemstudie)

Provlämplighet Antal patienter: 7223	ThinPrep		Konventionell	
	N	%	N	%
Tillfredsställande	5656	78,3	5101	70,6
Tillfredsställande för utvärdering men begränsat av:	1431	19,8	2008	27,8
Lufttorkande artefakt	1	0,0	136	1,9
Tjockt utstryk	9	0,1	65	0,9
Endocervikal komponent saknas	1140	15,8	681	9,4
Sparsam skvamöst epitelkomponent	150	2,1	47	0,7
Skymmande blod	55	0,8	339	4,7
Skymmande inflammation	141	2,0	1008	14,0
Ingen klinisk historik	12	0,2	6	0,1
Cytolys	19	0,3	119	1,6
Annan	10	0,1	26	0,4
Otillfredsställande för utvärdering:	136	1,9	114	1,6
Lufttorkande artefakt	0	0,0	13	0,2
Tjockt utstryk	0	0,0	7	0,1
Endocervikal komponent saknas	25	0,3	11	0,2
Sparsam skvamöst epitelkomponent	106	1,5	47	0,7
Skymmande blod	23	0,3	58	0,8
Skymmande inflammation	5	0,1	41	0,6
Ingen klinisk historik	0	0,0	0	0,0
Cytolys	0	0,0	4	0,1
Annan	31	0,4	9	0,1

Obs! Vissa patienter hade mer än en underkategori.

Tabell 13: Provlämplighetsresultat (ThinPrep 2000-systemstudie)

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

SAT=Tillfredsställande, SBLB=Tillfredsställande men begränsat av, UNSAT=Otillfredsställande

Tabell 14: Provlämplighetsresultat per center (ThinPrep 2000-systemstudie)

Center	Fall	ThinPrep SAT Fall	Konvent. SAT-fall	ThinPrep SBLB-fall	Konvent. SBLB-fall	ThinPrep UNSAT-fall	Konvent. UNSAT-fall
S1	1 386	1092	1178	265	204	29	4
S2	1 668	1530	1477	130	178	8	13
S3	1 093	896	650	183	432	14	11
H1	1 046	760	660	266	375	20	11
H2	1 049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Alla center	7,223	5656	5101	1431	2008	136	114

Kategorin Tillfredsställande men begränsad av (SBLB) kan delas in i många underkategorier, varav en är frånvaron av endocervikala komponenter. I tabell 15 visas kategorin Tillfredsställande men begränsad av "Inga ECC" för ThinPrep™ och konventionella objektglas.

Tabell 15: Provlämplighetsresultat per center, SBLB-frekvenser för ingen endocervikal komponent (ThinPrep 2000-systemstudie)**SBLB på grund av inga ECC**

Center	Fall	ThinPrep SBLB-inga ECC	ThinPrep SBLB-inga ECC (%)	Konventionell SBLB-inga ECC	Konventionell SBLB-inga ECC (%)
S1	1 386	237	17,1 %	162	11,7 %
S2	1 668	104	6,2 %	73	4,4 %
S3	1 093	145	13,3 %	84	7,7 %
H1	1 046	229	21,9 %	115	11,0 %
H2	1 049	305	29,1 %	150	14,3 %
H3	981	120	12,2 %	97	9,9 %
Alla center	7,223	1140	15,8 %	681	9,4 %

För resultaten av den kliniska studien som omfattade ett protokoll med delat prov fanns det en skillnad på 6,4 procent mellan konventionella och ThinPrep-metoder när det gällde att upptäcka en endocervikal komponent. Detta liknar tidigare studier med hjälp av en metod med delade prov.

DIREKT-TILL-FLASKAN-ECC-STUDIER (ENDOCERVIKAL KOMPONENT)

För avsedd användning av ThinPrep™ 2000-systemet kommer cervixprovtagningseenheten att sköljas direkt i en PreservCyt™ -flaska istället för att cellprovet delas upp. Det förväntades att detta skulle leda till en ökning av upphämtning av endocervikala celler och metaplastiska celler. För att verifiera denna hypotes genomfördes två studier med hjälp av metoden direkt-till-flaskan och sammanfattas i tabell 16. Sammantaget kunde ingen skillnad hittas mellan ThinPrep och konventionella metoder i dessa två studier.

Tabell 16: Sammanfattning av direkt-till-flaskan-ECC-studier (endocervikal komponent) (ThinPrep 2000-systemstudie)

Studie	Antal utvärderingsbara patienter	SBLB på grund av ingen endocervikal komponent	Jämförbar andel konventionellt Pap-utstryk
Genomförbarhet för direkt-till-flaskan	299	9,36 %	9,43 % ¹
Kliniska studie av direkt-till-flaskan	484	4,96 %	4,38 % ²

1 Genomförbarhetsstudie av direkt-till-flaskan jämfört med övergripande klinisk undersökning, konventionellt Pap-utstryk SBLB-frekvens för ingen endocervikal komponent.

2 Klinisk studie av direkt-till-flaskan jämfört med den kliniska S2-centerstudien, konventionellt Pap-utstryk SBLB-frekvens för ingen endocervikal komponent.

STUDIE AV DIREKT-TILL-FLASKAN HSIL+

Efter det inledande FDA-godkännandet av ThinPrep-systemet genomförde Hologic en klinisk multicenterstudie av direkt-till-flaskan för att utvärdera ThinPrep 2000-systemet jämfört med konventionellt Pap-utstryk för detektering av höggradig skvamös intraepitelial lesion och svårare lesioner (HSIL+). Två typer av patientgrupper registrerades i studien från tio (10) ledande akademiska sjukhus i storstadsregionerna i USA. Från varje plats bestod en grupp av patienter som var representativa för en rutinmässig population för Pap-testscreening och den andra gruppen som bestod av patienter som var representativa för en remitteringspopulation som registrerades vid tidpunkten för kolposkopisk undersökning. ThinPrep-proven samlades in prospektivt och jämfördes med en historisk kontrollkohort. Den historiska kohorten bestod av data som samlats in från samma kliniker och läkare (om de är tillgängliga) som användes för att samla in ThinPrep-proven. Dessa data samlades in sekventiellt från patienter som man träffat omedelbart före studiens början.

Resultaten från den här studien visade en detekteringsfrekvens på 511/20 917 för konventionellt Pap-utstryk jämfört med 399/10 226 för ThinPrep-objektglaset. För dessa kliniska center och dessa studiepopulationer tyder detta på en ökning på 59,7 % av detektering av HSIL+-lesioner för ThinPrep-proven. Dessa resultat sammanfattas i tabell 17.

Tabell 17: Sammanfattning av studie av direkt-till-flaskan HSIL+ (ThinPrep 2000-system)

Center	Totalt CP (n)	HSIL+	Procent (%)	Totalt TP (n)	HSIL+	Procent (%)	Procentuell förändring (%)
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
Totalt	20 917	511	2,4	10 226	399	3,9	59,7 (p<0,001)

$$\text{Procentuell förändring (\%)} = ((\text{TP HSIL+} / \text{TP totalt}) / (\text{CP HSIL+} / \text{CP totalt}) - 1) * 100$$

DETEKTERING AV KÖRTELSJUKDOM – PUBLICERADE STUDIER

Detektering av endocervikala körtellesioner är en viktig funktion för Pap-testet. Onormala körtlar i Pap-testprovet kan dock också komma från endometriet eller från extrauterina platser. Pap-testet är inte avsett att vara ett screeningtest för sådana lesioner.

När misstänkta körtelavvikelse identifieras är det viktigt att de klassificeras korrekt som verkliga körtellesioner jämfört med skvamösa lesioner för korrekt utvärdering och efterföljande behandling (t.ex. val av excisionsbiopsimetod eller konservativ uppföljning). Flera referentgranskade publikationer⁴⁻⁹ rapporterar om ThinPrep 2000-systemets förbättrade förmåga att upptäcka körtelsjukdom jämfört med konventionellt Pap-utstryk. Även om dessa studier inte på ett konsekvent sätt tar upp känsligheten hos olika Pap-testmetoder vid upptäckt av specifika typer av körtelsjukdom överensstämmer de rapporterade resultaten med mer frekventa biopsibekräftelser av onormala körtelfynd med ThinPrep-Pap-testet jämfört med konventionell cytologi.

Det innebär att upptäckten av en körtelavvikelse på ett objektglas för ThinPrep Pap-test förtjänar ökad uppmärksamhet för en slutgiltig utvärdering av potentiell endocervikal eller endometrieopatologi.

ThinPrep Genesis-processor jämfört med ThinPrep 2000-systemet

En prospektiv klinisk multicenterstudie genomfördes för att utvärdera prestandan hos ThinPrep Genesis-processorerna i direkt jämförelse med ThinPrep 2000-systemet. Målet med den kliniska ThinPrep-studien var att visa att gynekologiska prover som bereddes med ThinPrep Genesis-processorerna var minst lika effektiva som prover som bereddes med ThinPrep 2000-systemet för detektering av atypiska celler och cervixcancer eller dess prekursorlesioner.

UTFORMNING AV KLINISK STUDIE

Den här studien var en prospektiv, multicenter, randomiserad, enkelblindad utvärdering av par av ThinPrep-objektglas som genererats från kontroll- och provningsprocessorerna från samma kvarstående cytologiska prov. Studien utfördes vid tre (3) laboratorier i USA. Alla studieprover bearbetades på både ThinPrep 2000-system (TP-2000) och en ThinPrep Genesis-processor (Genesis) och avbildades på ett ThinPrep-avbildningssystem. Alla objektglas lästes av tre (3) cytodiagnostiker (CT) och tre (3) patologer på varje center. Den första granskningen utfördes med ThinPrep Imaging Review Scopes (TIS) på varje center, följt av en manuell granskningsarm för samma objektglas. För att minimera bias hos granskarna blindades cytodiagnostiker och patologer för den inledningsvis granskade TIS-diagnosen. Två veckors intervall mellan TIS-granskningsarmen och den manuella granskningsarmen minimerade risken för bias när det gällde igenkänning. Efter TIS och manuell granskning adjudicerades alla objektglas av ett oberoende center, det fjärde centret. Alla cytologiska diagnoser fastställdes i enlighet med Bethesda-systemets kriterier för alla objektglas

1 260 patienters ThinPrep-Pap-testprover registrerades i den här studien. 1 260 prover registrerades från februari 2019 till och med juni 2020. Varje studiecenter registrerade 420 nya prover som valts ut från deras resterande förråd (populationen av gynekologiska ThinPrep Pap-testprover som skickats till studiecentrens cytologilaboratorium). Proverna för studien inkluderade prover i var och en av de diagnostiska kategorier som utvärderades. Varje studiecenter producerade 2 objektglas per prov, 1 objektglas bereddes på ThinPrep Genesis-processorerna och 1 objektglas bereddes på TP-2000-processorerna, vilket gav 840 objektglas (420 par objektglas) per center för diagnostisk granskning. Totalt analyserades 2 520 objektglas för studien.

LABORATORIE- OCH PATIENTEGENSKAPER

I tabell 18 beskrivs patientpopulationerna på var och en av studiecentren:

Tabell 18: Klinisk studie-egenskaper

Parameter	Statistik	Center 1 (N=412)	Center 2 (N=415)	Center 3 (N=415)	Alla center (N=1242)
Ålder (år)	n	412	415	415	1242
	Genomsnitt	38,7	39,7	38,6	39,0
	SD	12,93	12,67	13,96	13,20
	Medianvärde	36,0	37,0	34,0	36,0
	Min-max	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)	1157 (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)	1216 (97,9)

RESULTAT FRÅN KLINISK STUDIE

Resultaten från studien där prestandan för ThinPrep Genesis-processorn och ThinPrep 2000-systemet jämförs presenteras här. Resultaten för de objektglas som granskades manuellt av cytodiagnostikerna (CT) och patologerna i studien följs av resultaten för objektglas som granskades av cytodiagnostikerna och patologerna med bildenhetsassistans.

En centerdiagnos var resultatet av en genomgång av ett CT- och patologteam, enligt kliniska laborierutiner för CT-granskning och remittering till patolog.

När alla studieobjektglas hade granskats genomgick objektglasen även en adjudiceringsgranskning. Adjudiceringen gjordes på ett center som inte var ett av de studiecenter som utförde studien. Objektglasen för adjudicering fördelades jämnt mellan tre adjudiceringspaneler, var och en bestående av en (1) cytodiagnostiker och tre (3) oberoende patologer. Varje adjudiceringspanel granskade en tredjedel av de objektglas som beretts från varje studiecenter, totalt 840 objektglas per panel. Adjudiceringskonsensus inhämtades för varje objektglas som granskades. Konsensus uppnåddes när minst två av de tre patologerna från en panel ställde en identisk diagnos.

I de fall då patologernas granskningsprocess inte uppnådde konsensus sammanfördes panelen med patologer vid ett mikroskop med flera huvuden för att manuellt granska dessa objektglas för konsensusdiagnos. Hologic tillhandahöll varje adjudiceringspanel en lista över objektglasen med "icke-konsensus" för granskning i flera mikroskophuvuden. Varje panel av patologer som deltog i granskningen med flera mikroskophuvuden var blindad för alla tidigare diagnoser som erhållits vid adjudiceringsgranskningen.

Med hjälp av allvarlighetsordningen för diagnostiska resultat (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Cancer) bildades en enda referensdiagnos för varje provflaska genom att man valde den allvarligaste av diagnoserna i varje par för att skapa en adjudiceringsreferens ("sanning") för varje prov eller objektglaspar.

De 8 x 8 ovissihetstabellerna för matchade resultat presenteras. Dessutom presenteras diagnostiska prestandamätningar tillsammans med deras konfidensintervall på 95 %.

Tabell 19: Centergranskningar: ThinPrep 2000-system jämfört med ThinPrep Genesis-processor: Manuell granskning

		ThinPrep 2000-system								Totalt
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	
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
	Cancer	0	0	1	1	0	4	17	64	87
	Totalt	14	2277	395	21	435	153	375	89	3759

I tabell 19 jämförs resultaten från den manuella granskningen av objektglas som beretts i ThinPrep 2000-systemet och objektglas från samma prover som beretts på ThinPrep Genesis-processorerna.

Tabell 20: Centergranskningar: ThinPrep 2000-system jämfört med ThinPrep Genesis-processor: Bildenhetsassisterad granskning

		ThinPrep 2000-system								Totalt
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	
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
	Cancer	0	3	0	3	0	3	12	68	89
	Totalt	16	2329	348	15	415	160	385	91	3759

I tabell 20 jämförs resultaten från den bildenhetsassisterade granskningen av objektglas som beretts på ThinPrep 2000-systemet och objektglas från samma prover som beretts på ThinPrep Genesis-processorerna.

Tabell 21: Adjudicerat ThinPrep 2000-system jämfört med adjudicerad ThinPrep Genesis-processor

		Adjudicerade resultat (ThinPrep 2000-system)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Totalt
Adjudicerade resultat (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
	Cancer	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	Totalt	6	683	150	11	190	37	152	24	1253

I tabell 21 jämförs resultatet av adjudiceringsgranskningen av objektglas som beretts i ThinPrep 2000-systemet och adjudiceringsgranskningen av objektglas som beretts på ThinPrep Genesis-processorn.

Tabell 22: Adjudicerade resultat jämfört med ThinPrep 2000-systemet: Manuell granskning, alla adjudicerade kategorier

		Adjudicerade resultat, alla center								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Totalt
ThinPrep 2000-system	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
	Cancer	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	Totalt	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

I tabell 22 jämförs resultatet av adjudiceringsgranskningen av objektglas och studiecentrens resultat för samma objektglas som beretts i ThinPrep 2000-systemet och granskats manuellt.

Tabell 23: Adjudicerade resultat jämfört med ThinPrep 2000-systemet: Bildenhetsassisterad granskning

		Adjudicerade resultat, alla center								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Totalt
ThinPrep 2000- system	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
	Cancer	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	Totalt	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

I tabell 23 jämförs resultatet av adjudiceringsgranskningen av objektglas och studiecentrens resultat för samma objektglas som beretts i ThinPrep 2000-systemet och granskats med ThinPrep-avbildningssystemet.

Tabell 24: Adjudicerade resultat jämfört med ThinPrep Genesis-processor: Manuell granskning, alla adjudicerade kategorier

		Adjudicerade resultat, alla center								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Totalt
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
	Cancer	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	Totalt	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

I tabell 24 jämförs resultatet av adjudiceringsgranskningen av objektglas och studiecentrens resultat för samma objektglas som beretts på ThinPrep Genesis-processor och granskats manuellt.

Tabell 25: Adjudicerade resultat jämfört med ThinPrep Genesis-processor: Bildenhetsassisterad granskning, alla adjudicerade kategorier

		Adjudicerade resultat, alla center								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Totalt
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
	Cancer	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	Totalt	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

I tabell 25 jämförs resultatet av adjudiceringsgranskningen av objektglas och studiecentrens resultat för samma objektglas som beretts på ThinPrep Genesis-processor och granskats med ThinPrep-avbildningssystemet.

Tabell 26: Prestandasammanfattning: ThinPrep Genesis-processorresultat jämfört med ThinPrep 2000-systemresultat för objektglas med manuell granskning: Kärlighet och specificitet

Manuell granskning						
	Kärlighet			Specificitet		
Tröskel	TP-2000 (95 % KI)	Genesis (95 % KI)	Skillnad (95 % KI)	TP-2000 (95 % KI)	Genesis (95 % KI)	Skillnad (95 % KI)
ASCUS+	70 % (66 % till 75 %)	72 % (68 % till 75 %)	2 % (0 % till 3 %)	94 % (92 % till 97 %)	95 % (92 % till 98 %)	1 % (0 % till 1 %)
LSIL+	70 % (65 % till 76 %)	71 % (66 % till 75 %)	0 % (-2 % till 2 %)	97 % (96 % till 98 %)	97 % (97 % till 98 %)	1 % (0 % till 1 %)
ASC-H+	73 % (65 % till 81 %)	73 % (66 % till 80 %)	0 % (-2 % till 2 %)	98 % (96 % till 99 %)	98 % (97 % till 99 %)	0 % (0 % till 1 %)
HSIL+	68 % (63 % till 73 %)	68 % (61 % till 74 %)	0 % (-4 % till 4 %)	99 % (98 % till 99 %)	99 % (98 % till 99 %)	0 % (-1 % till 0 %)

Kärligheten och specificiteten för ThinPrep Genesis-processor liknar den hos ThinPrep 2000-systemet för bilder som granskas manuellt. I studien fanns det inga statistiskt signifikanta skillnader i prestanda mellan ThinPrep Genesis och ThinPrep 2000-systemet.

Tabell 27: Prestandasammanfattning: ThinPrep Genesis-processorresultat jämfört med ThinPrep 2000-systemresultat för objektglas med bildenhetsassisterad granskning: Känslighet och specificitet

Granskning med ThinPrep-avbildningssystem						
	Känslighet			Specificitet		
Tröskel	TP-2000 (95 % KI)	Genesis (95 % KI)	Skillnad (95 % KI)	TP-2000 (95 % KI)	Genesis (95 % KI)	Skillnad (95 % KI)
ASCUS+	68 % (65 % till 72 %)	70 % (66 % till 74 %)	2 % (1 % till 3 %)	96 % (95 % till 97 %)	96 % (94 % till 98 %)	0 % (-1 % till 1 %)
LSIL+	70 % (64 % till 76 %)	72 % (66 % till 78 %)	2 % (0 % till 4 %)	97 % (96 % till 97 %)	97 % (96 % till 98 %)	0 % (0 % till 1 %)
ASC-H+	75 % (68 % till 83 %)	76 % (68 % till 84 %)	0 % (-3 % till 4 %)	97 % (97 % till 98 %)	97 % (96 % till 98 %)	0 % (-1 % till 0 %)
HSIL+	70 % (62 % till 77 %)	68 % (59 % till 77 %)	-2 % (-8 % till 4 %)	99 % (98 % till 99 %)	98 % (98 % till 99 %)	0 % (-1 % till 0 %)

Känsligheten och specificiteten för ThinPrep Genesis-processorerna liknar den hos ThinPrep 2000-systemet för objektglas som granskas med ThinPrep-avbildningssystemet. Den enda kategorin där det fanns en statistiskt signifikant skillnad var i kategorin ASCUS+, där känslighetsskillnaden var 2 %.

Reproducerbarhetsstudier

Reproducerbarhet inom samma instrument och mellan olika instrument för ThinPrep Genesis-processorn utvärderades i laboriestudier med hjälp av en teknik med delade prov.

REPRODUCERBARHET INOM INSTRUMENTET

Studien har utformats för att undersöka ThinPrep Genesis-processorns förmåga att bereda reproducerbara objektglas från samma patientprov med samma instrument. Totalt 160 prover registrerades i studien. Varje prov delades upp i tre delar och behandlades på tre separata körningar på ett enda instrument. Objektglaset färgades, försågs med täckglas och granskades sedan av cytodiagnostiker med hjälp av bildassisterad granskning enligt Bethesda-systemet för rapportering av cervixcytologi. Sex prover uteslöts från analysen eftersom minst ett objektglas inte var tillgängligt för cytodiagnostikgranskning. De resulterande diagnoserna sammanfattas i tabell 28.

Tabell 28: Reproducerbarhet inom instrumentet

Provbearbetning på ThinPrep Genesis-processorn	Nivå för provdiagnostik Antal prover med tre matchande replikat			
	NILM	ASCUS eller ASC-H	LSIL eller AGUS	HSIL eller cancer
Körning 1 (n = 154)	109	13	18	13
Körning 2 (n = 154)	11	12	16	14
Körning 3 (n = 154)	109	12	19	13

Ett statistiskt chi-två-test utfördes, vilket gav ett p-värde på 0,9989 som indikerar att diagnostiken är oberoende av körning.

REPRODUCERBARHET MELLAN INSTRUMENT

Studien har utformats för att undersöka ThinPrep Genesis-processorns förmåga att bereda reproducerbara objektglas från samma patientprov med flera instrument. Totalt 160 prover registrerades i studien. Varje prov delades upp i tre delar och bearbetades på tre olika ThinPrep Genesis-processorer. Objektglasen färgades, försågs med täckglas och granskades sedan av cytodiagnostiker med hjälp av bildassisterad granskning enligt Bethesda-systemet för rapportering av cervixcytologi. Tio prover uteslöts eftersom minst ett objektglas inte var tillgängligt för cytodiagnostikgranskning. De resulterande diagnoserna presenteras i tabell 29.

Tabell 29: Reproducerbarhet mellan instrument

ThinPrep Genesis-processor	Nivå för provdiagnostik Antal prover med tre matchande replikat			
	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

Ett statistiskt chi-två-test utfördes, vilket gav ett p-värde på 0,9995 som indikerar att diagnostiken är oberoende av instrument.

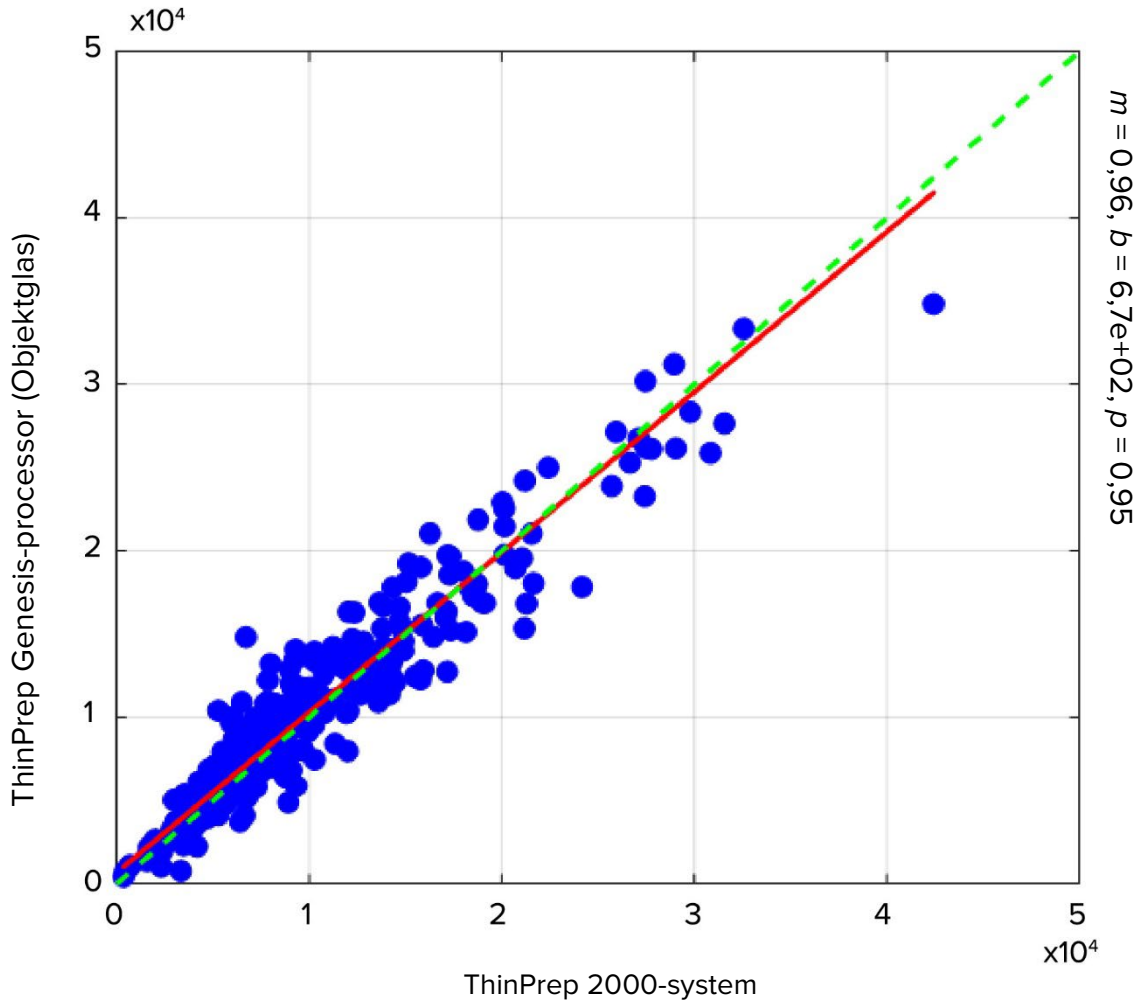
Cellräkningsstudie

En studie genomfördes för att utvärdera mängden cellmaterial som överförs till objektglas, där ThinPrep Genesis-processor jämfördes med ThinPrep 2000-systemet.

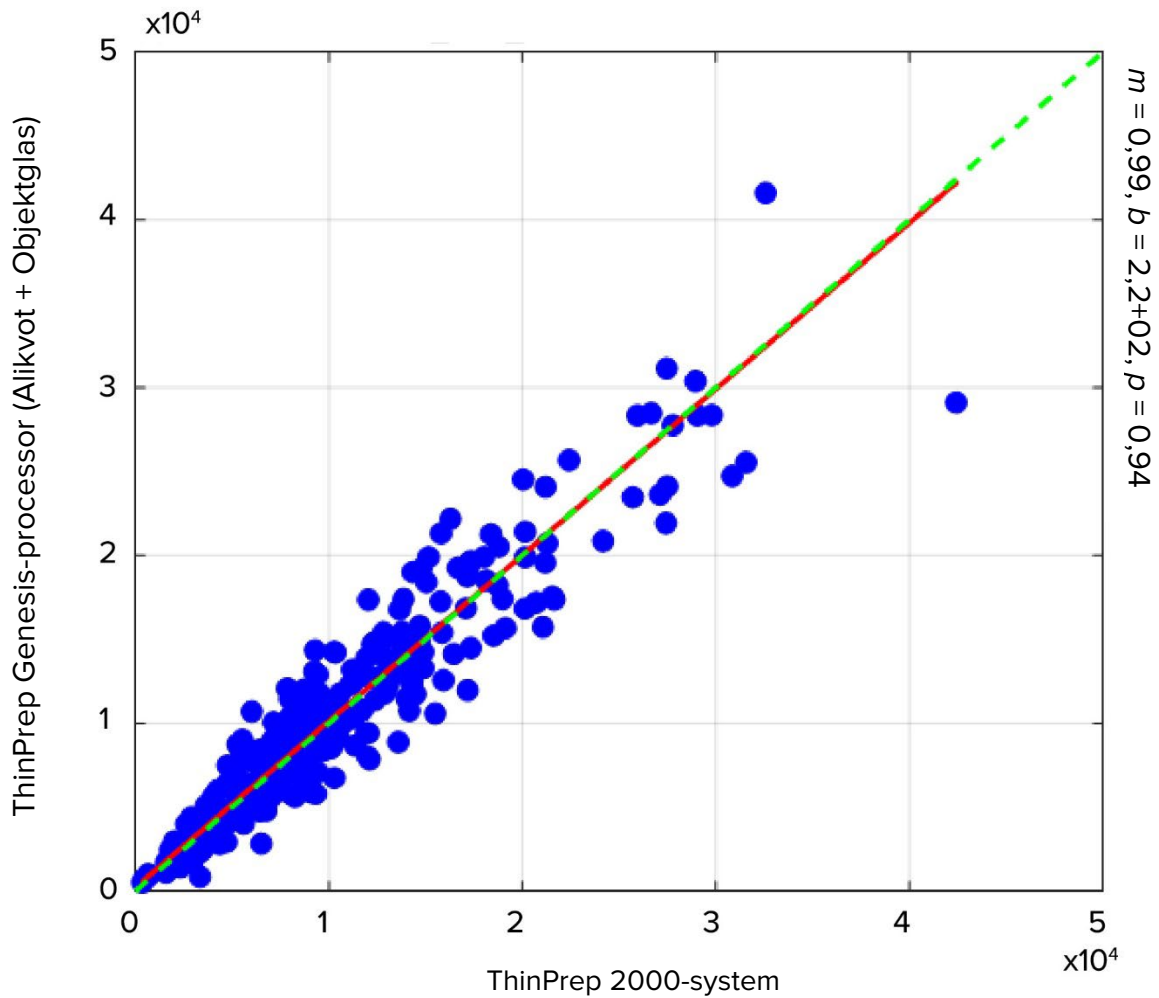
Två jämförelser gjordes. Objektglasen som bereddes på ThinPrep 2000-systemet jämfördes med objektglas som beretts med hjälp av processen "Alikvot + Objektglas" på ThinPrep Genesis-processor. Sedan jämfördes objektglasen som beretts på ThinPrep 2000-systemet med objektglas som beretts med hjälp av processen "Objektglas" på ThinPrep Genesis-processor.

En teknik med delade prov användes. Totalt 300 prover registrerades i studien. Varje prov delades upp i tre delar. Prover som bearbetats med en av tre metoder (ThinPrep 2000, ThinPrep Genesis "Alikvot + Objektglas" eller ThinPrep Genesis "Objektglas"). Objektglasen färgades, försågs med täckglas och avbildades med ThinPrep-avbildningssystemet för att kvantifiera mängden cellmaterial på varje objektglas. I figur 1 och 2 jämförs cellantalen mellan ThinPrep 2000 och varje Genesis-bearbetningsmetod för varje prov.

Figur 1: Deming-regression
ThinPrep Genesis "Objektglas"-process jämfört med ThinPrep 2000-systemet



Figur 2: Deming-regression
ThinPrep Genesis "Alikvot + Objektglas"-process jämfört med ThinPrep 2000-systemet



Resultatet av studien visar att objektglasen som produceras av ThinPrep Genesis-processor, när de används i processen "Objektglas" eller "Alikvot + Objektglas", har epitelcellantal som är jämförbara med ThinPrep 2000-systemet.

DIAGNOSTISK JÄMFÖRELSE FRÅN STUDIEN OM CELLANTAL

Dessutom granskades objektglasen som beretts i cellräkningsstudien av cytodiagnostiker och kategoriserades enligt Bethesda-systemet för rapportering av cervixcytologi. De resulterande diagnosbestämningarna presenteras i tabellerna 30 och 31.

**Tabell 30: Diagnostisk jämförelse från studie av cellantal
Objektglas som bearbetats på ThinPrep Genesis-processor (objektglasprocess)
jämfört med ThinPrep 2000-systemet**

		ThinPrep 2000-system	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
ThinPrep Genesis-processor ("Objektglas"-process)	<i>ASCUS+</i>	66	13
	<i><ASCUS</i>	12	195

Ett statistiskt test för proportioner utfördes, vilket gav ett p-värde $< 10^{-4}$ som visade att *ASCUS+* var ekvivalent mellan de två instrumenten.

**Tabell 31: Diagnostisk jämförelse från studie av cellantal
Objektglas som bearbetats på ThinPrep Genesis-processor (Alikvot + Objektglas-process)
jämfört med ThinPrep 2000-systemet**

		ThinPrep 2000-system	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
ThinPrep Genesis-processor ("Alikvot + Objektglas"-process)	<i>ASCUS+</i>	70	15
	<i><ASCUS</i>	8	192

Ett statistiskt test för proportioner utfördes, vilket gav ett p-värde $< 10^{-4}$ som visade att *ASCUS+* var ekvivalent mellan de två instrumenten.

Studie av cellöverföring

Cellöverföring mellan objektglas utvärderades i en laboratoriestudie med jämförelse av ThinPrep Genesis-processor och ThinPrep 2000-systemet.

På varje system behandlades 350 onormala kliniska prov, omväxlande med 350 PreservCyt-flaskor som inte innehöll några celler ("acellulära flaskor"). Proverna som behandlades på ThinPrep Genesis-processor använde processen "Alikvot + Objektglas". Efter bearbetning separerades objektglas som tillverkats från de acellulära flaskorna från cellobjektglasen, färgades och försågs med täckglas och granskades sedan av cytodiagnostiker. Alla celler som hittades på ett objektglas noterades. Objektglas tillverkade från en acellulär injektionsflaska men som innehöll minst en cell ansågs ha cellöverföring. Ett objektglas från ThinPrep 2000-systemet uteslöts på grund av operatörsfel. Resultatet visas i tabell 32.

Tabell 32: Cellöverföring

	ThinPrep 2000-system	ThinPrep Genesis-processor
Totalt antal objektglas	349	350
Antal objektglas med överföring	89	20
% objektglas med överföring	25,5 %	5,7 %
Antal celler på objektglasen med och överföring: Medianvärde (Min, max)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

Studien visade att korskontamineringen med celler från objektglas till objektglas på ThinPrep Genesis inte är underlägsen prestandan hos ThinPrep 2000-systemet.

Molekylär överföringsstudie

En studie utformades för att utvärdera överföring av alikvotfunktionen hos ThinPrep Genesis-processor. En målförstärkt analys användes. I studien jämfördes molekylresultat mellan provalikvoter som beretts manuellt för att få resultat från alikvoter som beretts på ThinPrep Genesis-processor, både före och efter beredning av cytologiska objektglas. Totalt 600 provflaskor bereddes från antingen grupper med kliniska prover som spetsats med 1×10^4 /ml SiHa- och 1×10^4 /ml HeLa-celler (300 HPV^{pos}-flaskor) eller från grupper med kliniska prover som inte spetsats (300 HPV^{neg}-flaskor). Manuella alikvoter bereddes från HPV^{neg}-provflaskor följt av HPV^{pos}-provflaskor. Flaskor behandlades sedan på Genesis-processorer på växelvis positivt/negativt sätt. Varje prov behandlades först i läget "Alikvot + Objektglas" (aliquot beredd före cytologi) och det återstående innehållet i flaskan behandlades i läget "Alikvot" (aliquot beredd efter cytologi). Alla alikvoter testades med ett molekylärt HPV-test för högrisksubtyper och en molekylär analys för HPV 16, 18 och 45. En HPV^{neg}-flaska uteslöts på grund av operatörsfel. I tabellerna 33 och 34 visas positivitetsnivåerna för både HPV^{pos}- och HPV^{neg}-flaskor för varje alikvotberedningsmetod för varje molekylär analys.

Tabell 33: Molekylär överföring – högriskanalis för HPV

Alikvotberedningsmetod	Negativa HPV-prover			Positiva HPV-prover		
	Antal negativa resultat	Antal positiva resultat	Procent positivitet	Antal negativa resultat	Antal positiva resultat	Procent positivitet
Manuell alikvot	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %
Genesis-alikvot som beretts före cytologi	287	12	4,0 %	0	300	100,0 %
Genesis-alikvot som beretts efter cytologi	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %

Tabell 34: Molekylär överföring – HPV 16/18/45-specifik analys

Alikvotberedningsmetod	Negativa HPV-prover			Positiva HPV-prover		
	Antal negativa resultat	Antal positiva resultat	Procent positivitet	Antal negativa resultat	Antal positiva resultat	Procent positivitet
Manuell alikvot	297	2	0,7 %	0	300	100,0 %
Genesis-alikvot som beretts före cytologi	298	1	0,3 %	0	300	100,0 %
Genesis-alikvot som beretts efter cytologi	299	0	0,0 %	0	300	100,0 %

Statistiska tester för positiv procentöverensstämmelse och negativ procentöverensstämmelse för matchande par mellan manuell och antingen Genesis (före cytologi) eller Genesis (efter cytologi) genomfördes. Testerna gav p-värden på $< 10^{-3}$ för båda provgrupperna som testades med båda analyserna, vilket indikerar att Genesis inte bidrar till mål- eller inhibitorcontamination.

Alikvoter som tagits av ThinPrep Genesis-processorn har inte utvärderats för specifika analyser. Se anvisningarna som medföljer en specifik analys.

Alikvotleveransstudie

ThinPrep Genesis-processorns förmåga att tillsätta en alikvot från en ThinPrep-flaska till ett produktionsrör utvärderades i en laboratoriestudie. De data som genereras för den här studien visar att ThinPrep Genesis-processorn tillsätter $1 \text{ ml} \pm 4 \%$ från ThinPrep-flaskan till ett produktionsrör.

Slutsatser

Resultatet av studien där ThinPrep Genesis-processorns prestanda jämförs med ThinPrep 2000-systemet visar att ThinPrep Genesis-processorn är minst lika effektiv som ThinPrep 2000-systemet när det gäller att bereda objektglas från gynekologiska prover för detektering av atypiska celler, livmoderhalscancer eller dess prekursorlesioner, samt alla andra cytologiska kategorier, inklusive adenokarcinom, enligt definitionen i *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*.

ThinPrep™ 2000-systemet är lika effektivt som konventionellt Pap-utstryk i en rad olika patientpopulationer och kan användas som ersättning för den konventionella Pap-utstryksmetoden för detektering av atypiska celler, livmoderhalscancer eller dess prekursorlesioner, samt alla andra cytologiska kategorier som definieras av Bethesda-systemet. Eftersom ThinPrep Genesis-processorn använder liknande teknik för cellinsamling och objektglasberedning som ThinPrep 2000-systemet, är ThinPrep Genesis-processorn också lika effektiv som det konventionella Pap-utstryket i en rad olika patientpopulationer och kan användas som ersättning för den konventionella Pap-utstryksmetoden för detektering av atypiska celler, livmoderhalscancer eller dess prekursorlesioner, samt alla andra cytologiska kategorier som definieras av Bethesda-systemet.

ThinPrep 2000-systemet är betydligt effektivare än konventionellt Pap-utstryk för detektering av låggradig skvamös intraepitelial lesion (LSIL) och svårare lesioner i en rad olika patientpopulationer. Eftersom ThinPrep Genesis-processorn använder liknande teknik för cellinsamling och objektglasberedning som ThinPrep 2000-systemet, är ThinPrep Genesis-processorn också betydligt effektivare än det konventionella Pap-utstryket för detektering av låggradig skvamös intraepitelial lesion (LSIL) och svårare lesioner i en rad olika patientpopulationer.

Provkvaliteten med ThinPrep 2000-systemet är avsevärt förbättrad jämfört med konventionell Pap-utstryksberedning i en rad olika patientpopulationer. Eftersom ThinPrep Genesis-processorn använder liknande teknik för cellinsamling och objektglasberedning som ThinPrep 2000-systemet, förbättras även provkvaliteten med ThinPrep Genesis-processorn avsevärt jämfört med konventionell Pap-utstryksberedning i en rad olika patientpopulationer.

NÖDVÄNDIGT MATERIAL

MEDFÖLJANDE MATERIAL

- ThinPrep Genesis-processor
- Användarhandbok för ThinPrep Genesis-processorn
- Nätsladd
- Avfallsflaskenhet med slanghållare och transportskydd
- Fixeringsbad (10)
- Avfallsbehållare för pipettspetsar (2)
- Absorberande dyna för filterplugg (4)
- Absorberande dyna för filterpunktionsområde (4)
- Pipettspetsållare (2, för kunder som utför alikvotborttagning)
- Flerkanalig pipettspetsgripare (för kunder som utför alikvotborttagning)
- Objektglasskrivare (valfri)
- Provrörsskrivare (valfri)
- USB-minne (1)

NÖDVÄNDIGT MATERIAL SOM EJ INGÅR

- 20 ml-flaska med PreservCyt™-lösning
- Filter för ThinPrep™ Pap-test
- ThinPrep™-objektglas
- Pipettspetsar (ledande pipettspetsar för engångsbruk, plastpipetter med ett aerosolresistent filter, 1 ml, för kunder som utför alikvotborttagning)
- Provöverföringsrör (för kunder som utför alikvotborttagning)
- Cervikal provtagningsenhet
- System och reagenser för färgning av objektglas
- Laboratoriumfixativ av standardtyp
- Täckglas och monteringsmedel
- Luddfritt papper
- Personlig skyddsutrustning
- Natriumhypokloritlösning (0,5 % lösning, för kunder som utför alikvotborttagning)

FÖRVARING

- PreservCyt-lösning ska förvaras vid 15 °C till 30 °C. Lösningen får inte användas efter det utgångsdatum som anges på behållaren.
- Förvara PreservCyt-lösning med cytologiskt prov avsett för ThinPrep Pap-testning vid 15–30 °C i upp till 6 veckor.

LITTERATURFÖRTECKNING

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 OCH PRODUKTINFORMATION

Kontakta Hologic för teknisk service och hjälp i samband med användning av ThinPrep Genesis-processorn:

Telefon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

För internationella eller avgiftsfria blockerade samtal, ring 1-508-263-2900.

E-postadress: 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

Ansvarig person i
Storbritannien

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

©2021 Hologic, Inc. Med ensamrätt.

Revisionshistorik	Datum	Beskrivning
AW-23047-1601 Rev. 001	11-2021	Lägg till information om klinisk studie. Lägg till data i tabellen över mikrobiell/virusorganism. Lägg till brittisk CA-märkning.