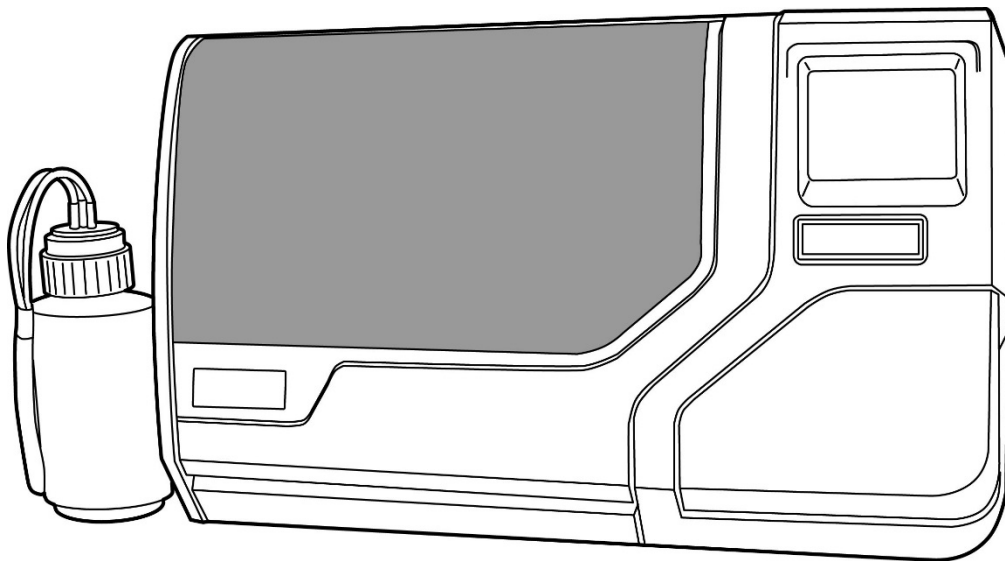


# HOLOGIC®

## ThinPrep™ 5000-systeem



## Gebruiksaanwijzing

CE

IVD

UK  
CA

## **BEOOGD GEBRUIK**

---

De ThinPrep 5000-processor is onderdeel van het ThinPrep-systeem. Het systeem wordt gebruikt om de ThinPrep-microscoopglasjes uit ThinPrep PreservCyt-potjes te prepareren voor gebruik als vervanging van de conventionele methode van Pap-uitstrijkjes voor screening op de aanwezigheid van atypische cellen, cervicale kanker of de precursor-laesies daarvan (intra-plaveiselcelpepitheel-laesie met lage maligniteitsgraad, intra-plaveiselcelepitheel-laesie met hoge maligniteitsgraad), evenals alle andere cytologiecategorieën die in *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* zijn gedefinieerd. Ook voor de bereiding van ThinPrep-glasjes van niet-gynaecologische (non-gyn) monsters, waaronder urinemonsters. Voor professioneel gebruik.

## **SAMENVATTING EN UITLEG VAN HET SYSTEEM**

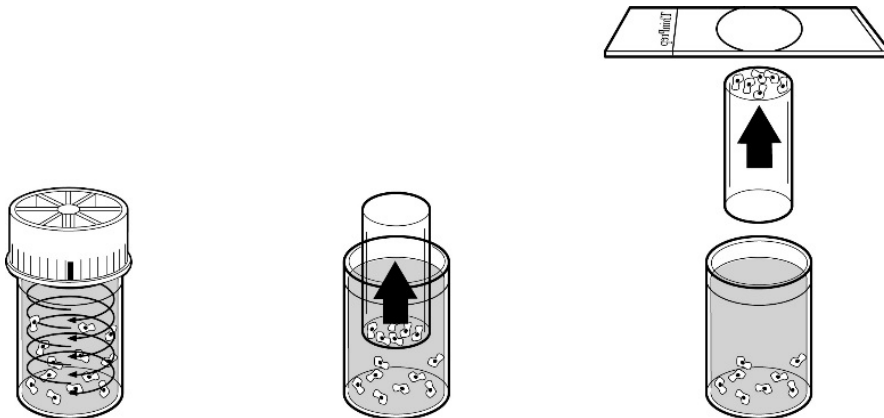
---

Het ThinPrep-proces begint ermee dat een arts bij een patiënt een gynaecologisch monster afneemt met behulp van een cervicaal-monsterafnamehulpmiddel dat niet op een objectglasje wordt afgestreken, maar in een potje met 20 ml PreservCyt™-oplossing (PreservCyt) wordt ondergedompeld en afgespoeld. Vervolgens wordt het ThinPrep-monsterpotje voorzien van een dop en label, en naar een laboratorium gezonden dat een ThinPrep 5000-processor heeft.

In het laboratorium wordt het PreservCyt-monsterpotje voorzien van een barcode en het testaanvraagformulier om een zorgketen van het monster tot stand te brengen, en wordt het in een ThinPrep 5000-processor geplaatst. Een glazen objectglasje met hetzelfde identificatienummer als op het monsterpotje wordt in de processor geplaatst. Met behulp van een voorzichtige dispersiestap wordt het celmonster gemengd door middel van in de vloeistof opgewekte stromingen die sterk genoeg zijn om resten van de cellen te scheiden en slijm te dispergeren, maar voorzichtig genoeg dat de morfologie van de cellen niet wordt aangetast.

Vervolgens worden de cellen op een gynaecologisch TPPT-filter (ThinPrep Pap Test-filter) geplaatst, dat speciaal is ontworpen voor het verzamelen van cellen. De ThinPrep 5000 bewaakt tijdens het afnameproces voortdurend de doorstromingsnelheid door het ThinPrep Pap Test-filter, om te voorkomen dat het celmonster te dun of te dicht is. Daarna wordt een dun laagje cellen binnen een cirkel met een diameter van 20 mm op een objectglasje overgebracht en wordt het glasje automatisch in een fixatiefoplossing geplaatst.

## Het ThinPrep-monsterpreparatieproces



### (1) Dispersie

Het monsterpotje wordt gedraaid, waardoor stromingen in de vloeistof ontstaan die krachtig genoeg zijn om resten van de cellen te scheiden en slijm te dispergeren, maar voorzichtig genoeg zijn dat de morfologie niet wordt aangetast.

### (2) Celverzameling

In het ThinPrep Pap Test-filter wordt een mild vacuüm gecreëerd, waardoor er cellen op het externe oppervlak van het membraan worden verzameld. Het verzamelen van de cellen wordt aangestuurd door de ThinPrep 5000-processorsoftware die de stroomsnelheid door het ThinPrep Pap Test-filter bewaakt.

### (3) Celoverdracht

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

Net als bij conventionele Pap-uitstrijkjes het geval is, worden de met het ThinPrep™ 5000-systeem gemaakte glaasjes onderzocht in de context van de klinische voorgeschiedenis van de patiënt en informatie op basis van andere diagnostische procedures, zoals colposcopie, biopsie en onderzoek naar humaan papillomavirus (HPV), teneinde een behandeling voor de patiënt te bepalen.

PreservCyt™-oplossing als onderdeel van het ThinPrep 5000-systeem is een alternatief medium voor afname en transport van gynaecologische monsters die worden getest met het Digene Hybrid Capture™ System HPV DNA en met Hologic APTIMA COMBO 2™ CT/NG-assays. Raadpleeg de bijsluiters van de respectieve fabrikanten voor instructies voor gebruik van de PreservCyt-oplossing voor afname, transport, opslag en prepareren van monsters die met deze systemen worden getest.

PreservCyt-oplossing als onderdeel van het ThinPrep 5000-systeem is ook een alternatief medium voor afname en transport van gynaecologische monsters die worden getest met de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR™ CT/NG-assay. Raadpleeg de labeling van Hologic (documentnr. MAN-02063-001) voor aanwijzingen over het gebruik van PreservCyt-oplossing voor afname, transport, opslag en bereiding van monsters, en de bijsluiter van Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG voor de gebruiksaanwijzing van dat systeem.

Als zich een ernstig incident voordoet met betrekking tot dit hulpmiddel of onderdelen die met dit hulpmiddel worden gebruikt, meld dit dan aan de afdeling Technische ondersteuning van Hologic en aan de bevoegde autoriteit op de locatie van de patiënt en/of de bediener.

## **BEPERKINGEN**

---

- Gynaecologische monsters die met behulp van het ThinPrep 5000-systeem voor prepareren worden afgenomen, moeten worden afgenomen met een cervixborstel of met een endocervicale borstel/plastic spatel-combinatie. Raadpleeg de instructies van het afnamehulpmiddel voor waarschuwingen, contra-indicaties en beperkingen met betrekking tot monsterafname.
- Alleen medewerkers die zijn opgeleid door Hologic of door Hologic aangewezen organisaties of personen mogen preparaten van objectglaasjes maken met het ThinPrep 5000-systeem.
- Alleen cytologisch analisten en pathologen die door Hologic of door Hologic aangewezen organisaties of personen zijn opgeleid voor het beoordelen van preparaten die zijn gemaakt met het ThinPrep 5000-systeem mogen deze objectglaasjes beoordelen.
- In combinatie met het ThinPrep 5000-systeem mogen uitsluitend verbruiksartikelen worden gebruikt die door Hologic speciaal voor het ThinPrep 5000-systeem zijn ontworpen en geleverd. Dit zijn onder meer de potjes met de PreservCyt-oplossing, ThinPrep Pap Test-filters en ThinPrep-objectglaasjes. Alternatieve afnamemedia, filters en objectglaasjes zijn niet door Hologic gevalideerd en kunnen tot foutieve resultaten leiden. Hologic biedt geen garantie voor resultaten bij gebruik van zulke alternatieven. Als er verbruiksartikelen worden gebruikt die niet gevalideerd zijn door Hologic, kan de werking van het systeem in gevaar komen. Na gebruik dienen de benodigdheden overeenkomstig de plaatselijke, regionale en landelijke voorschriften te worden afgevoerd.
- Een ThinPrep Pap Test-filter mag slechts eenmaal worden gebruikt en kan niet opnieuw worden gebruikt.
- De prestaties van HPV DNA- en CT/NG-tests op met ijsazijn (GAA, glacial acetic acid) herverwerkte monsterpotjes, zijn niet geëvalueerd.

## CONTRA-INDICATIES

---

- Tests voor *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae* met behulp van de Hologic APTIMA COMBO 2™ CT/NG- en de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR-assays mogen niet worden uitgevoerd op monsters die al met de ThinPrep 5000-processor zijn verwerkt.

## WAARSCHUWINGEN

---

- Bestemd voor in-vitrodiagnostiek
- Gevaar. PreservCyt-oplossing bevat methanol. Giftig bij opname door de mond. Giftig bij inademing. Veroorzaakt schade aan organen. Brandbare vloeistof en damp. Uit de buurt houden van hitte, vonken, open vuur en hete oppervlakken. De PreservCyt-oplossing kan niet worden vervangen door andere oplossingen. PreservCyt-oplossing moet worden bewaard en afgevoerd in overeenstemming met alle toepasselijke voorschriften.
- Alternatieve afnamemedia, filters en objectglasjes zijn niet door Hologic gevalideerd en kunnen tot foutieve resultaten leiden.

## VOORZORGSMAATREGELEN

---

- Deze apparatuur genereert en gebruikt hoogfrequente energie, en kan deze energie uitstralen; indien de apparatuur niet overeenkomstig de gebruikershandleiding wordt geïnstalleerd en gebruikt, kan interferentie met draadloze communicatieapparatuur worden veroorzaakt. Bij gebruik van dit apparaat in een woonomgeving is de kans op schadelijke interferentie aanzienlijk. De gebruiker moet de interferentie dan voor eigen rekening verhelpen.
- Een PreservCyt-oplossing *met* een cytologisch monster dat is bedoeld voor een ThinPrep Pap Test moet bij een temperatuur tussen 15 °C en 30 °C worden bewaard en binnen 6 weken na afname getest worden.
- PreservCyt-oplossing *met* cytologische monsters voor CT/NG-tests met behulp van de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-test dient bewaard te worden bij een temperatuur van 4 °C tot 25 °C en moet binnen 6 weken na afname getest worden.
- De PreservCyt-oplossing is getest met diverse micro-organismen en virussen. De volgende tabel toont de aanvangsconcentraties van levensvatbare organismen en de logaritmische afname van levensvatbare organismen na 15 minuten in de PreservCyt-oplossing. Zoals voor alle laboratoriumprocedures geldt, moeten de algemeen geldende voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen.

Organisme	Aanvangsconcentratie	Logaritmische afname na 15 minuten
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥ 4,7
<i>Candida auris</i>	2,6 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥ 5,4
<i>Aspergillus niger</i>	4,8 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	2,7*
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥ 4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥ 4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥ 4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>†</sup>	9,4 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	4,9**
Konijnenpokkenvirus	6,0 x 10 <sup>6</sup> PFU/ml	5,5***
HIV-1	3,2 x 10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥ 7,0***
Hepatitis B-virus <sup>†</sup>	2,2 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥ 4,25
SARS-CoV-2-virus	1,8 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥ 3,75
* Logaritmische afname van 4,7 na 1 uur ** Logaritmische afname van 5,7 na 1 uur *** Gegevens voor 5 minuten † Organismen werden getest met vergelijkbare organismen van hetzelfde genus teneinde antimicrobiële effectiviteit te beoordelen		
<b>Opmerking:</b> Alle waarden voor logaritmische afname met de aanduiding ≥ leverden een ondetecteerbare microbiële aanwezigheid op na blootstelling aan de PreservCyt-oplossing. De hier vermelde waarden vertegenwoordigen de minimaal toelaatbare claim gezien de aanvangsconcentratie en de detectielimiet van de kwantitatieve methode.		

## **WERKINGSEIGENSCHAPPEN: RESULTATEN VAN KLINISCH ONDERZOEK**

---

De technologie van het ThinPrep 5000-systeem is vergelijkbaar met die van het ThinPrep 2000-systeem. Uit een kritische beoordeling van het ThinPrep 5000-systeem is gebleken dat de klinische evaluatie van het ThinPrep 2000-systeem ook geldt voor het ThinPrep 5000-systeem, deze wordt hieronder beschreven.

### **ThinPrep 2000-systeem vergeleken met conventioneel uitstrijkje**

Er is een prospectief klinisch onderzoek in meerdere centra verricht ter beoordeling van de werking van het ThinPrep 2000-systeem in directe vergelijking met het conventionele Pap-uitstrijkje. Het doel van het klinisch onderzoek naar ThinPrep was om aan te tonen dat gynaecologische monsters die met het ThinPrep 2000-systeem werden geprepareerd minstens net zo effectief waren als conventionele Pap-uitstrijkjes voor de detectie van atypische cellen en cervicale kanker of de precursorlaesies daarvan bij uiteenlopende patiëntenpopulaties. Bovendien werd de toereikendheid van de monsters beoordeeld.

Het initiële protocol voor het klinisch onderzoek betrof een geblindeerd, split sample-, matched pair-onderzoek waarbij eerst een conventioneel uitstrijkje werd gemaakt en de rest van het monster (het gedeelte dat normaliter zou zijn weggegooid) in een potje met PreservCyt-oplossing werd gedompeld en gespoeld. In het laboratorium werd het PreservCyt-monsterpotje in een ThinPrep 2000-processor geplaatst, waarna vervolgens een objectglaasje van het monster van de patiënt werd gemaakt. De ThinPrep-objectglaasjes en de conventionele Pap-uitstrijkjes werden onafhankelijk van elkaar onderzocht en gediagnosticeerd. Voor het vastleggen van de uitslagen van de screening werd gebruik gemaakt van rapportageformulieren met de medische voorgeschiedenis van de patiënt en een checklist met alle mogelijke categorieën van het Bethesda-systeem. Alle afwijkende en positieve objectglaasjes van alle locaties werden door één onafhankelijke patholoog geblindeerd beoordeeld voor een verdere objectieve beoordeling van de resultaten.

### **Kenmerken van het laboratorium en de patiënten**

Aan het klinisch onderzoek werd deelgenomen door cytologielaboratoria bij drie screeningscentra (aangeduid als S1, S2 en S3) en drie ziekenhuizen (aangeduid als H1, H2 en H3). De deelnemende screeningscentra verlenen diensten aan patiëntenpopulaties (screeningspopulaties) met cervixafwijkingen (intra-plaveicelcelepitheel-laesie met lage maligniteitsgraad [LSIL] en ernstiger laesies) in een percentage dat gelijk is aan het gemiddelde in de Verenigde Staten, namelijk minder dan 5%.<sup>2</sup> Naar de aan het onderzoek deelnemende ziekenhuizen worden patiënten met een hoog risico verwezen (ziekenhuispopulatie), een populatie met een hoog percentage (> 10%) cervixafwijkingen. Voor 70% van de deelnemende patiënten werden gegevens over etnische afkomst verkregen. De onderzoekpopulatie bestond uit de volgende etnische groeperingen: blank (41,2%), Aziatisch (2,3%), Latijns-Amerikaans (9,7%), Afro-Amerikaans (15,2%), Indiaans (1,0%) en andere groepen (0,6%).

In tabel 1 worden de laboratoria en patiëntenpopulaties beschreven.

**Tabel 1: Locatiegegevens**

Locatie	Laboratoriumgegevens			Demografische gegevens voor het klinisch onderzoek			
	Type patiëntenpopulatie	Laboratoriumverwerking - uitstrijkjes per jaar	Casussen	Leeftijdsgroep van patiënten	Postmenopauzaal	Eerder afwijkend Pap-uitstrijkje	Convent. prevalentie LSIL+
S1	Screening	300.000	1386	18,0 - 84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Screening	100.000	1668	18,0 - 60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Screening	96.000	1093	18,0 - 48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Ziekenhuis	35.000	1046	18,1 - 89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Ziekenhuis	40.000	1049	18,1 - 84,4	2,1%	18,2%	12,9%
H3	Ziekenhuis	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1%	38,2%	24,2%

### Resultaten klinisch onderzoek

De diagnostische categorieën van het Bethesda-systeem werden gebruikt als basis voor de vergelijking van de bevindingen met conventionele Pap-uitstrijkjes en de ThinPrep™-preparaten in het klinisch onderzoek. De diagnostische classificatiegegevens en de statistische analyses voor alle klinische locaties worden weergegeven in tabel 2 tot en met 11. Casussen met onjuiste documentatie, een leeftijd van de patiënt onder de 18 jaar, cytologisch onbevredigende objectglaasjes en patiënten met een hysterectomie werden van deze analyse uitgesloten. Er kwamen in het klinisch onderzoek een paar casussen van cervicale kanker voor (0,02%<sup>3</sup>), wat normaal is voor de patiëntenpopulatie in de Verenigde Staten.



**Tabel 2: Diagnoseclassificatietabel, alle categorieën**

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

Afkortingen voor diagnoses: **NEG** = normaal of negatief, **ASCUS** = atypische plaveiselepitheelcellen waarvan de betekenis onduidelijk is, **AGUS** = atypische glandulaire cellen waarvan de betekenis onduidelijk is, **LSIL** = intra-plaveiselcelepitheel-laesie met lage maligniteitsgraad, **HSIL** = intra-plaveiselcelepitheel-laesie met hoge maligniteitsgraad, **SQ CA** = plaveiselcelcarcinoom, **GL CA** = kliercelcarcinoom (adenocarcinoom)

**Tabel 3: Diagnoseclassificatietabel met drie categorieën**

		Conventioneel			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	TOTAAL
ThinPrep	NEG	5224	298	71	5593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	1154
	LSIL+	125	99	413	637
	TOTAAL	5680	529	538	6747

**Tabel 4: Diagnoseclassificatietabel met twee categorieën, LSIL en ernstiger diagnoses**

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

**Tabel 5: Diagnoseclassificatietabel met twee categorieën, ASCUS/AGUS en ernstiger diagnoses**

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

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

**Tabel 6: Resultaten per locatie, LSIL en ernstiger laesies**

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

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

Voor LSIL en ernstiger laesies was er bij de diagnostische vergelijking bij vier locaties een statistische voorkeur voor de ThinPrep<sup>TM</sup>-methode en bij de twee overige locaties was er geen statistische voorkeur.

**Tabel 7: Resultaten per locatie, ASCUS/AGUS en ernstiger laesies**

Locatie	Casussen	ThinPrep ASCUS+	Convent. ASCUS+	Toegenomen detectie*	p-waarde	Voorkeursmethode
<b>S1</b>	1336	117	93	26%	0,067	Geen
<b>S2</b>	1563	124	80	55%	< 0,001	ThinPrep
<b>S3</b>	1058	123	81	52%	< 0,001	ThinPrep
<b>H1</b>	971	204	173	18%	0,007	ThinPrep
<b>H2</b>	1010	259	282	(8%)	0,360	Geen
<b>H3</b>	809	327	359	(9%)	0,102	Geen

$$*Toegenomen\ detectie = \frac{ThinPrep\ ASCUS+ - Conventioneel\ ASCUS+}{Conventioneel\ ASCUS+} \times 100\%$$

Voor ASCUS/AGUS en ernstiger laesies was er bij de diagnostische vergelijking bij drie locaties een statistische voorkeur voor de ThinPrep-methode en bij de drie overige locaties was er geen statistische voorkeur.

Voor de zes klinische locaties fungeerde één patholoog als onafhankelijke beoordelaar en deze beoordelaar kreeg beide objectglaasjes van de casussen waarin de resultaten van de twee methoden afwijkend of verschillend waren. Aangezien bij dit soort onderzoeken geen echte referentie kan worden bepaald, en derhalve de werkelijke gevoeligheid niet kan worden berekend, biedt het gebruik van een deskundige cytologische beoordeling een alternatief voor controle d.m.v. histologisch onderzoek van een biopt of onderzoek naar humaan papillomavirus (HPV) als middel voor bepaling van de referentiediagnose.

De referentiediagnose was de ernstiger diagnose zoals die werd vastgesteld door de onafhankelijke patholoog op basis van zijn/haar beoordeling van het ThinPrep-objectglaasje of het conventionele Pap-uitstrijkje. Uit het aantal objectglaasjes dat op elke locatie als afwijkend werd gediagnosticeerd, in vergelijking met de referentiediagnose van de onafhankelijke patholoog, kan het aandeel van LSIL of ernstiger laesies (tabel 8) en het aandeel van ASCUS/AGUS of ernstiger laesies (tabel 9) worden berekend. Met de statistische analyse kunnen de twee methoden worden vergeleken en kan worden bepaald welke methode de voorkeur geniet, wanneer gebruik wordt gemaakt van de onafhankelijke patholoog voor deskundige cytologische beoordeling als degene die de uiteindelijke diagnose toewijst.

**Tabel 8: Resultaten van de onafhankelijke patholoog per locatie, LSIL en ernstiger laesies**

Locatie	Casussen positief volgens de onafhankelijke patholoog	ThinPrep positief	Conventioneel positief	p-waarde	Voorkeursmethode
<b>S1</b>	50	33	25	0,170	Geen
<b>S2</b>	65	48	33	0,042	ThinPrep
<b>S3</b>	77	54	33	< 0,001	ThinPrep
<b>H1</b>	116	102	81	< 0,001	ThinPrep
<b>H2</b>	115	86	90	0,876	Geen
<b>H3</b>	126	120	112	0,170	Geen

*Voor LSIL en ernstiger laesies was er bij de diagnostische vergelijking bij drie locaties een statistische voorkeur voor de ThinPrep-methode en bij de drie overige locaties was er geen statistische voorkeur.*

**Tabel 9: Resultaten van de onafhankelijke patholoog per locatie, ASCUS/AGUS en ernstiger laesies**

Locatie	Casussen positief volgens de onafhankelijke patholoog	ThinPrep™ positief	Conventioneel positief	p-waarde	Voorkeursmethode
<b>S1</b>	92	72	68	0,900	Geen
<b>S2</b>	101	85	59	0,005	ThinPrep
<b>S3</b>	109	95	65	< 0,001	ThinPrep
<b>H1</b>	170	155	143	0,237	Geen
<b>H2</b>	171	143	154	0,330	Geen
<b>H3</b>	204	190	191	1,000	Geen

*Voor ASCUS/AGUS en ernstiger laesies was er bij de diagnostische vergelijking bij twee locaties een statistische voorkeur voor de ThinPrep-methode en bij de vier overige locaties was er geen statistische voorkeur.*

Tabel 10 hieronder geeft voor alle locaties een samenvatting van de beschrijvende diagnose voor alle categorieën van het Bethesda-systeem.

**Tabel 10: Samenvatting van beschrijvende diagnose**

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

*Opmerking: Voor sommige patiënten gold meer dan één diagnostische subcategorie.*

Tabel 11 toont de percentages voor detectie van infectie, reactieve veranderingen en het totaal aan benigne cellulaire veranderingen op alle locaties, voor zowel de ThinPrep™-methode als de conventionele methode.

**Tabel 11: Resultaten voor benigne cellulaire veranderingen**

		ThinPrep		Conventioneel	
		N	%	N	%
<b>Benigne cellulaire veranderingen</b>	<b>Infectie</b>	1392	20,6	1348	20,0
	<b>Reactieve veranderingen</b>	412	6,1	471	7,0
	<b>Totaal*</b>	1592	23,6	1591	23,6

\* Bij het totaal zijn ook patiënten inbegrepen met zowel een infectie als een reactieve cellulaire verandering.

Tabel 12, 13 en 14 bieden een overzicht van de resultaten voor de toereikendheid van de monsters voor de ThinPrep-methode en de methode van conventionele Pap-uitstrijkjes bij alle onderzoekslocaties. Van de in totaal 7360 in het onderzoek opgenomen patiënten zijn 7223 personen in deze analyse meegenomen. Casussen waarin de leeftijd van de patiënt onder de 18 jaar lag of waarin de patiënt een hysterectomie had ondergaan, werden van deze analyse uitgesloten.

Er zijn nog twee klinische onderzoeken uitgevoerd voor evaluatie van de resultaten voor de toereikendheid van monsters bij directe plaatsing van de monsters in een potje met PreservCyt™-oplossing zonder dat er eerst een conventioneel Pap-uitstrijkje werd gemaakt. Deze monsterafnametechniek geldt als het beoogde gebruik van het ThinPrep 2000-systeem. Tabel 15 en 16 tonen de resultaten van een split sample en directe plaatsing van het monster in een potje.

**Tabel 12: Samenvatting resultaten toereikendheid monsters**

Toereikendheid monsters <b>Aantal patiënten: 7223</b>	ThinPrep		Conventioneel	
	N	%	N	%
<b>Toereikend</b>	5656	78,3	5101	70,6
<b>Toereikend voor beoordeling maar beperkt door:</b>	<b>1431</b>	<b>19,8</b>	<b>2008</b>	<b>27,8</b>
Artefact door droging aan de lucht	1	0,0	136	1,9
Dikke cellaag	9	0,1	65	0,9
Ontbrekende endocervicale component	1140	15,8	681	9,4
Relatief weinig plaveiselepitheelcellen	150	2,1	47	0,7
Vertroebelend bloed	55	0,8	339	4,7
Vertroebelende ontsteking	141	2,0	1008	14,0
Geen klinische voorgeschiedenis	12	0,2	6	0,1
Cytolyse	19	0,3	119	1,6
Overig	10	0,1	26	0,4
<b>Niet toereikend voor beoordeling:</b>	<b>136</b>	<b>1,9</b>	<b>114</b>	<b>1,6</b>
Artefact door droging aan de lucht	0	0,0	13	0,2
Dikke cellaag	0	0,0	7	0,1
Ontbrekende endocervicale component	25	0,3	11	0,2
Relatief weinig plaveiselepitheelcellen	106	1,5	47	0,7
Vertroebelend bloed	23	0,3	58	0,8
Vertroebelende ontsteking	5	0,1	41	0,6
Geen klinische voorgeschiedenis	0	0,0	0	0,0
Cytolyse	0	0,0	4	0,1
Overig	31	0,4	9	0,1

*Opmerking: Voor sommige patiënten gold meer dan één subcategorie.*

**Tabel 13: Resultaten toereikendheid monsters**

		Conventioneel			
		TOER.	TMBD	ONTOER.	TOTAAL
ThinPrep	TOER.	4316	1302	38	5656
	TMBD	722	665	44	1431
	ONTOER.	63	41	32	136
	TOTAAL	5101	2008	114	7223

TOER. = toereikend, TMBD = toereikend maar beperkt door, ONTOER. = ontoereikend



**Tabel 14: Resultaten toereikendheid monsters per locatie**

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

De categorie Toereikend maar beperkt door (TMBD) kan worden onderverdeeld in vele subcategorieën; een daarvan is de afwezigheid van een endocervicale component. In tabel 15 staat de Toereikend maar beperkt door-categorie 'Geen ECC's' (Geen endocervicale component) voor ThinPrep™- en conventionele objectglasjes.

**Tabel 15: Resultaten toereikendheid monsters per locatie, percentage TMBD voor Geen endocervicale component.****TMBD wegens Geen ECC**

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

Uit de resultaten van het klinisch onderzoek met een split sample-protocol bleek er met betrekking tot detectie van een endocervicale component een verschil van 6,4 procent tussen de conventionele en de ThinPrep-methode. Dat komt overeen met eerdere onderzoeken waarbij een split sample-methode werd gevolgd.

## Onderzoeken m.b.t. de endocervicale component (ECC) bij directe plaatsing van de monsters in een potje

Voor het beoogde gebruik van het ThinPrep™ 2000-systeem, wordt het cervicaal-monsterafnamehulpmiddel direct in een potje met PreservCyt™-oplossing afgespoeld, in plaats van dat het cytologische monster wordt gedeeld. Verwacht werd dat dit zou leiden tot een verhoogde opname van endocervicale en metaplastische cellen. Ter verificatie van deze hypothese zijn er twee onderzoeken uitgevoerd met directe plaatsing van de monsters in een potje; een samenvatting hiervan is in tabel 16 weergegeven. Over het geheel genomen werd er in deze twee onderzoeken geen verschil gevonden tussen de ThinPrep-methode en de conventionele methode.

**Tabel 16: Samenvatting onderzoeken m.b.t. de endocervicale component (ECC) bij directe plaatsing van de monsters in een potje**

Onderzoek	Aantal evalueerbare patiënten	TMBD wegens Geen endocervicale component	Vergelijkbaar percentage bij conventionele Pap-uitstrijkjes
Geschiktheid directe plaatsing in potje	299	9,36%	9,43% <sup>1</sup>
Klinisch onderzoek naar directe plaatsing in potje	484	4,96%	4,38% <sup>2</sup>

1. Onderzoek naar de geschiktheid van directe plaatsing van monsters in een potje in vergelijking met het percentage TMBD-Geen endocervicale component bij conventionele Pap-uitstrijkjes in het algehele klinische onderzoek.

2. Klinisch onderzoek naar directe plaatsing van de monsters in een potje in vergelijking met het percentage TMBD-Geen endocervicale component bij conventionele Pap-uitstrijkjes in het klinisch onderzoek op de S2-locatie.

## Onderzoek naar HSIL+ met directe plaatsing van de monsters in een potje

Na de aanvankelijke goedkeuring door de FDA van het ThinPrep-systeem heeft Hologic, Inc. een klinisch onderzoek op meerdere locaties met directe plaatsing van de monsters in een potje uitgevoerd, ter beoordeling van het ThinPrep 2000-systeem ten opzichte van conventionele Pap-uitstrijkjes met betrekking tot de detectie van intra-plaveiselcelepitheel-laesies met hoge maligniteitsgraad en ernstiger laesies (HSIL+). Aan het onderzoek werd deelgenomen door twee groepen patiënten, afkomstig uit tien (10) vooraanstaande academische ziekenhuizen in grote stedelijke agglomeraties over de hele Verenigde Staten. Op elke locatie bestond de ene groep uit patiënten die representatief waren voor een screeningspopulatie met een routine Pap-test en bestond de andere groep uit patiënten die representatief waren voor een patiëntenpopulatie die wordt verwezen voor colposcopisch onderzoek, en deze patiënten werden ten tijde van dit colposcopisch onderzoek in het onderzoek opgenomen. De ThinPrep-monsters werden prospectief afgenomen en vergeleken met een historische controlegroep. De historische

controlegroep bestond uit gegevens die waren verzameld door dezelfde klinieken en artsen (indien nog aanwezig) die werden gebruikt voor het afnemen van de ThinPrep-monsters. Deze gegevens werden op volgorde van binnenkomst verzameld van patiënten die direct voorafgaand aan de aanvang van het onderzoek waren gezien.

De resultaten van dit onderzoek lieten een detectiefrequentie zien van 511/20.917 voor de conventionele Pap-uitstrijkjes, tegenover 399/10.226 voor de ThinPrep-objectglaasjes. Voor deze klinische locaties en deze onderzoekspopulaties duidt dit op een toename van 59,7% in de detectie van HSIL+ laesies voor de ThinPrep-monsters. Deze resultaten zijn samengevat in tabel 17.

**Tabel 17: Samenvatting onderzoek naar HSIL+ met directe plaatsing van de monsters in een potje**

Locatie	Totaal CP (n)	HSIL+	Percentage (%)	Totaal TP (n)	HSIL+	Percentage (%)	Percentage verandering (%)
S1	2439	51	2,1	1218	26	2,1	+2,1
S2	2075	44	2,1	1001	57	5,7	+168,5
S3	2034	7	0,3	1016	16	1,6	+357,6
S4	2043	14	0,7	1000	19	1,9	+177,3
S5	2040	166	8,1	1004	98	9,8	+20,0
S6	2011	37	1,8	1004	39	3,9	+111,1
S7	2221	58	2,6	1000	45	4,5	+72,3
S8	2039	61	3,0	983	44	4,5	+49,6
S9	2000	4	0,2	1000	5	0,5	+150,0
S10	2015	69	3,4	1000	50	5,0	+46,0
<b>Totaal</b>	20.917	511	2,4	10.226	399	3,9	59,7 (p<0,001)

$$\text{Percentage verandering (\%)} = ((\text{TP HSIL+}/\text{TP totaal})/(\text{CP HSIL+}/\text{CP totaal})-1) * 100$$

### Detectie glandulaire afwijkingen – Gepubliceerde onderzoeken

De detectie van endocervicale glandulaire laesies is een essentiële functie van de Pap-test. Afwijkende glandulaire cellen in het Pap-monster kunnen echter ook afkomstig zijn van het endometrium of extra-uteriene locaties. De Pap-test is niet bedoeld als een screeningstest voor dergelijke laesies.

Wanneer verdachte glandulaire afwijkingen worden geconstateerd, is de juiste classificatie hiervan als echte glandulaire laesie versus squameuze laesie belangrijk voor de juiste evaluatie en daaropvolgende behandeling (bijv. keuze van excisiebiopsie versus conservatieve follow-up). In verschillende peer-reviewed publicaties<sup>4-9</sup> wordt vermeld dat glandulaire afwijkingen beter met het ThinPrep 2000-systeem kunnen worden vastgesteld dan met de conventionele Pap-uitstrijkjes. Hoewel in deze onderzoeken de gevoeligheid van de verschillende Pap-testmethoden met

betrekking tot de detectie van specifieke typen klierafwijkingen niet consistent wordt onderzocht, komen de gerapporteerde resultaten overeen met het gegeven dat de bevindingen van afwijkende klieren met de ThinPrep Pap Test vaker overeenkomen met de bevindingen bij biopsie dan dat bij de conventionele cytologie het geval is.

De bevinding van een glandulaire afwijking op een ThinPrep Pap Test-glaasje verdient daarom meer aandacht voor definitieve evaluatie van mogelijke endocervicale of endometriale pathologie.

### **ThinPrep 5000-processor vergeleken met ThinPrep 2000-systeem**

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de Positive Percent Agreement (PPA, positief percentage overeenkomst) en Negative Percent Agreement (NPA, negatief percentage overeenkomst) in te schatten voor monsters verwerkt met de ThinPrep 5000-processor vergeleken met het ThinPrep 2000-systeem.

#### **Opzet klinisch onderzoek**

Het onderzoek was een prospectieve, split-sample, geblindeerde evaluatie in meerdere centra van ThinPrep objectglaasjes van bekende diagnoses, gegenereerd uit residuele cytologische monsters. Het onderzoek werd uitgevoerd bij Hologic, Inc. te Marlborough, MA (VS) en in twee externe laboratoria in de Verenigde Staten.

Twaalfhonderd zestig (1260) monsters werden verkregen van en geselecteerd uit de voorraad overgebleven monsters van Hologic van het laboratorium van Hologic. Op de externe onderzoekslocaties waren de monsters afkomstig van overgebleven cytologische monsters van het klinisch laboratorium (nadat het laboratorium een objectglaasje uit het potje had geprepareerd en de procedure volgens de standaardpraktijk had afgemeld). De monsters van het laboratorium werden alleen aangevuld uit de voorraad van Hologic met de zeldzaamste cytologische diagnosecategorieën (AGUS en kanker) wanneer nodig. De voor het onderzoek geprepareerde objectglaasjes waren afkomstig van monsters die binnen 6 weken na afname werden verwerkt.

Alle onderzochte monsters werden zowel op een ThinPrep 5000-processor als op een ThinPrep 2000-systeem verwerkt. De volgorde waarin de objectglaasjes werden verwerkt, werd afgewisseld in blokken van 20. Alle objectglaasjes werden met de hand gekleurd, afgedekt en afgelezen volgens standaard laboratoriumprocedures; alle op een locatie geprepareerde objectglaasjes werden onafhankelijk beoordeeld door elk van de drie (3) duo's cytologisch analisten/pathologen. Alle cytologische diagnoses werden vastgesteld volgens de criteria van het Bethesda-systeem 2001 voor alle objectglaasjes<sup>1</sup>.

**Tabel 18: Laboratorium ThinPrep 5000-diagnose vs. Laboratorium ThinPrep 2000-diagnose voor eerste duo cytologisch analist/patholoog (gecombineerde locaties)**

Lab ThinPrep 5000-diagnose	Lab ThinPrep 2000-diagnose								Totaal
	ONTOER.	NILM	ASC-US	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	
ONTOER.	31	9		1	1				42
NILM	9	624	32	2	4	3	2		676
ASC-US	3	23	59	3	33	10	1		132
AGUS	1	5		7		1	3	3	20
LSIL		6	19	1	111	9	14		160
ASC-H		6	7	2	9	27	12		63
HSIL			2		12	16	109	2	141
Kanker							3	23	26
<b>Totaal</b>	<b>44</b>	<b>673</b>	<b>119</b>	<b>16</b>	<b>170</b>	<b>66</b>	<b>144</b>	<b>28</b>	<b>1260</b>

#### **Referentiediagnose bij gearbitreerde beoordeling**

Nadat alle glaasjes in het onderzoek waren beoordeeld, werden alle ThinPrep 2000- en ThinPrep 5000-glaasjes onderworpen aan een gearbitreerde beoordeling. De beoordeling vond plaats in een instelling die niet tot de locaties behoorde waar het onderzoek werd uitgevoerd. De te beoordelen objectglaasjes werden gelijkmatig verdeeld over drie (3) beoordelingspanelen, elk bestaande uit één (1) cytologisch analist en drie (3) onafhankelijke pathologen. Elk beoordelingspaneel was geblindeerd voor de oorspronkelijke beoordelingsdiagnose van alle objectglaasjes en elke onafhankelijke patholoog binnen elk paneel was ook geblindeerd voor de diagnose van de andere beoordelaars van alle objectglaasjes. Voor elk onderzocht objectglaasje werd een consensus bereikt ten aanzien van de beoordeling. Consensus werd bereikt wanneer ten minste twee (2) van de drie (3) pathologen van een paneel een identieke diagnose stelden. In casussen waarin niet meteen consensus werd bereikt, werden de panelleden samengebracht bij een meerkoppige microscoop om de objectglaasjes samen te bekijken en tot een consensusdiagnose te komen. Voor elk monster werd een beoordeelde diagnose voor het ThinPrep 2000-glaasje en een beoordeelde diagnose voor het ThinPrep 5000-glaasje verkregen.

**Tabel 19: Beoordeelde ThinPrep 5000-diagnose vs. Beoordeelde ThinPrep 2000-diagnose (gecombineerde locaties)**

Beoordeelde ThinPrep 5000-diagnose	Beoordeelde ThinPrep 2000-diagnose								
	ONTOER.	NILM	ASC-US	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker	Totaal
<b>ONTOER.</b>	14	8				1			23
<b>NILM</b>	12	696	39	8	9	2	4		770
<b>ASC-US</b>		33	48	4	26	7	4		122
<b>AGUS</b>		4	1	6			4	3	18
<b>LSIL</b>		12	20		135	3	10		180
<b>ASC-H</b>		7	4	2	6	7	11		37
<b>HSIL</b>			7	1	9	8	66	1	92
<b>Kanker</b>							2	16	18
<b>Totaal</b>	26	760	119	21	185	28	101	20	1260

Voor elk monster werd de referentiediagnose (RD) beschouwd als de meest abnormale diagnose uit de beoordeelde diagnoses van de ThinPrep 2000- en ThinPrep 5000-objectglasjes. Voor het onderzoek waren 22 kanker-, 124 HSIL-, 39 ASC-H-, 202 LSIL-, 23 AGUS-, 120 ASC-US- en 696 NILM-monsters beschikbaar. Vierendertig (34) monsters waren ONTOER., hetzij met ThinPrep 2000 of met ThinPrep 5000 of met beide. Klinische sensitiviteit en specificiteit (bijv. met betrekking tot een histologische diagnose) kunnen niet worden gemeten in dit onderzoek dat alleen op cytologisch onderzoek vertrouwt. In plaats daarvan werden de positieve en negatieve laboratoriumdiagnoses vergeleken van beide methoden, ThinPrep 5000 en ThinPrep 2000, voor de monsters met referentiediagnose ASC-US+ (gecombineerd ASC-US, AGUS, LSIL, ASC-H, HSIL en kanker), LSIL+ (gecombineerd LSIL, ASC-H, HSIL en kanker), ASC-H+ (gecombineerd ASC-H, HSIL en kanker) en HSIL+ (gecombineerd HSIL en kanker).

## Resultaten klinisch onderzoek

De tabellen 20 tot en met 23 bevatten een vergelijking van de laboratoriumpercentages voor echt positief en negatief voor ASC-US+, LSIL+, ASC-H+ en HSIL+.

**Tabel 20: Resultaten laboratorium ThinPrep 5000 vs. resultaten laboratorium ThinPrep 2000 voor de monsters met referentiediagnose ASC-US+**

Voor het onderzoek waren 530 monsters met referentiediagnose ASC-US+ (gecombineerde ASC-US, AGUS, LSIL, ASC-H, HSIL en kanker) en 696 monsters met referentiediagnose NILM beschikbaar.

In deze tabel betekent 'Positief' ASC-US+ of ONTOER. en 'Negatief' betekent NILM. Alle percentages zijn afgerond op de dichtstbijzijnde 0,1%.

ASC-US+	Positief percentage overeenkomst			Negatief percentage overeenkomst		
	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)
Lab-CA/ Patholoog						
Nr. 1	90,9% (482/530) (88,2% tot 93,1%)	89,4% (474/530) (86,5% tot 91,8%)	1,5% (8/530) (-0,7% tot 3,8%)	89,1% (620/696) (86,5% tot 91,2%)	87,9% (612/696) (85,3% tot 90,1%)	1,1% (8/696) (-1,1% tot 3,5%)
Nr. 2	87,0% (461/530) (83,8% tot 89,6%)	86,6% (459/530) (83,4% tot 89,2%)	0,4% (2/530) (-2,7% tot 3,4%)	88,6% (617/696) (86,1% tot 90,8%)	90,7% (631/696) (88,3% tot 92,6%)	-2,0% (-14/696) (-4,4% tot 0,3%)
Nr. 3	87,5% (464/530) (84,5% tot 90,1%)	88,5% (469/530) (85,5% tot 90,9%)	-0,9% (-5/530) (-3,7% tot 1,8%)	87,6% (610/696) (85,0% tot 89,9%)	88,1% (613/696) (85,5% tot 90,3%)	-0,4% (-3/696) (-2,9% tot 2,0%)

**Tabel 21: Resultaten laboratorium ThinPrep 5000 vs. resultaten laboratorium ThinPrep 2000 voor de monsters met referentiediagnose LSIL+**

Voor het onderzoek waren 387 monsters met referentiediagnose LSIL+ (gecombineerde LSIL, ASC-S, HSIL en kanker) en 839 monsters met referentiediagnose (gecombineerde NILM, ASC-US en AGUS) beschikbaar.

In deze tabel betekent 'Positief' LSIL+ of ONTOER. en 'Negatief' betekent NILM of ASC-US/AGUS. Alle percentages zijn afgerond op de dichtstbijzijnde 0,1%.

Lab-CA/ Patholoog	Positief percentage overeenkomst			Negatief percentage overeenkomst		
	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)
<b>Nr. 1</b>	84,8% (328/387) (80,8% tot 88,0%)	86,8% (336/387) (83,1% tot 89,8%)	-2,1% (-8/387) (-5,9% tot 1,7%)	90,3% (758/839) (88,2% tot 92,2%)	89,5% (751/839) (87,3% tot 91,4%)	0,8% (7/839) (-1,1% tot 2,8%)
<b>Nr. 2</b>	84,0% (325/387) (80,0% tot 87,3%)	83,5% (323/387) (79,4% tot 86,8%)	0,5% (2/387) (-3,6% tot 4,6%)	91,7% (769/839) (89,6% tot 93,3%)	91,4% (767/839) (89,3% tot 93,1%)	0,2% (2/839) (-1,7% tot 2,2%)
<b>Nr. 3</b>	84,0% (325/387) (80,0% tot 87,3%)	87,3% (338/387) (83,7% tot 90,3%)	-3,4% (-13/387) (-7,4% tot 0,6%)	88,6% (743/839) (86,2% tot 90,5%)	89,4% (750/839) (87,1% tot 91,3%)	-0,8% (-7/839) (-2,9% tot 1,2%)



**Tabel 22: Resultaten laboratorium ThinPrep 5000 vs. resultaten laboratorium ThinPrep 2000 voor de monsters met referentiediagnose ASC-H+**

Voor het onderzoek waren 185 monsters met referentiediagnose ASC-H+ (gecombineerde ASC-H, HSIL en kanker) en 1041 monsters met referentiediagnose (gecombineerde NILM, ASC-US/AGUS en LSIL) beschikbaar.

In deze tabel betekent 'Positief' ASC-H+ of ONTOER. en 'Negatief' betekent NILM of ASC-US/AGUS of LSIL. Alle percentages zijn afgerond op de dichtstbijzijnde 0,1%.

ASC-H+		Positief percentage overeenkomst			Negatief percentage overeenkomst		
Lab-CA/ Patholoog	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)	
Nr. 1	81,6% (151/185) (75,4% tot 86,5%)	84,3% (156/185) (78,4% tot 88,9%)	-2,7% (-5/185) (-8,6% tot 3,2%)	90,6% (943/1041) (88,7% tot 92,2%)	90,6% (943/1041) (88,7% tot 92,2%)	0,0% (0/1041) (-1,6% tot 1,6%)	
Nr. 2	81,6% (151/185) (75,4% tot 86,5%)	81,1% (150/185) (74,8% tot 86,1%)	0,5% (1/185) (-6,0% tot 7,1%)	91,7% (955/1041) (89,9% tot 93,3%)	91,1% (948/1041) (89,2% tot 92,7%)	0,7% (7/1041) (-1,0% tot 2,3%)	
Nr. 3	85,4% (158/185) (79,6% tot 89,8%)	84,9% (157/185) (79,0% tot 89,3%)	0,5% (1/185) (-5,4% tot 6,5%)	89,8% (935/1041) (87,8% tot 91,5%)	90,6% (943/1041) (88,7% tot 92,2%)	-0,8% (-8/1041) (-2,5% tot 0,9%)	

**Tabel 23: Resultaten laboratorium ThinPrep 5000 vs. resultaten laboratorium ThinPrep 2000 voor de monsters met referentiediagnose HSIL+**

Voor het onderzoek waren 146 monsters met referentiediagnose HSIL+ (gecombineerde HSIL en kanker) en 1080 monsters met referentiediagnose (gecombineerde NILM, ASC-US/AGUS, LSIL en ASC-H) beschikbaar.

In deze tabel betekent 'Positief' HSIL+ of ONTOER. en 'Negatief' betekent NILM, ASC-US/AGUS, LSIL of ASC-H. Alle percentages zijn afgerond op de dichtstbijzijnde 0,1%.

HSIL+	Positief percentage overeenkomst			Negatief percentage overeenkomst		
	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)	ThinPrep 5000 (95% BI)	ThinPrep 2000 (95% BI)	Vershil (95% BI)
<b>Nr. 1</b>	77,4% (113/146) (70,0% tot 83,4%)	80,1% (117/146) (72,9% tot 85,8%)	-2,7% (-4/146) (-9,8% tot 4,3%)	93,2% (1007/1080) (91,6% tot 94,6%)	93,2% (1007/1080) (91,6% tot 94,6%)	0,0% (0/1080) (-1,4% tot 1,4%)
<b>Nr. 2</b>	69,9% (102/146) (62,0% tot 76,7%)	74,7% (109/146) (67,0% tot 81,0%)	-4,8% (-7/146) (-11,8% tot 2,3%)	94,3% (1018/1080) (92,7% tot 95,5%)	94,7% (1023/1080) (93,2% tot 95,9%)	-0,5% (-5/1080) (-1,9% tot 1,0%)
<b>Nr. 3</b>	78,1% (114/146) (70,7% tot 84,0%)	82,9% (121/146) (75,9% tot 88,1%)	-4,8% (-7/146) (-12,6% tot 3,1%)	91,9% (992/1080) (90,1% tot 93,3%)	92,3% (997/1080) (90,6% tot 93,8%)	-0,5% (-5/1080) (-2,1% tot 1,2%)

Tijdens het onderzoek waren er 2,06% (26/1260) ThinPrep 2000-glaasjes met ONTOER.-resultaten bij beoordeling en 1,83% (23/1260) ThinPrep 5000-glaasjes met ONTOER.-resultaten bij beoordeling.

### Overeenstemming onder cytologisch analisten/pathologen van het laboratorium

De volgende tabellen geven aan in welke mate de cytologisch analisten/pathologen van een bepaalde locatie het onderling eens waren over de diagnose, waarbij de ThinPrep 5000-processor wordt vergeleken met het ThinPrep 2000-systeem. Er worden tabellen gegevens voor ASC-US+ en ASC-H+.

In tabel 24 is voor ASC-H+ het aantal monsters aangegeven waarvoor verschillende niveaus van overeenstemming tussen de CA's voorkwamen. Ofwel beoordeelden alle drie CA's het glaasje als positief (ASC-H+), beoordeelden twee van de drie dit positief, één van de drie, of geen van hen.

**Tabel 24: Overeenkomst tussen cytologisch analist/patholoog van het laboratorium, alle resultaten, ASC-H+**

		ThinPrep 2000-systeem				Totalen
		Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 2000-glaasje uit een potje gelezen				
ASC-H+		Drie CA's hadden ASC-H+	Twee CA's hadden ASC-H+ en één had < ASC-H	Eén CA had ASC-H+ en twee hadden < ASC-H	Drie CA's hadden < ASC-H	
ThinPrep 5000-processor Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 5000-glaasje uit een potje gelezen	Drie CA's hadden ASC-H+	111	21	6	0	138
	Twee CA's hadden ASC-H+ en één had < ASC-H	32	30	21	7	90
	Eén CA had ASC-H+ en twee hadden < ASC-H	7	9	43	28	87
	Drie CA's hadden < ASC-H	2	8	37	898	945
<b>Totalen</b>		152	68	107	933	1260

		ThinPrep 2000-systeem		Totalen
		Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 2000-glaasje uit een potje gelezen		
ASC-H+		Drie of twee CA's hadden ASC-H+	Drie of twee CA's hadden < ASC-H	
ThinPrep 5000-processor Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 5000-glaasje uit een potje gelezen	Drie of twee CA's hadden ASC-H+	194	34	242
	Drie of twee CA's hadden < ASC-H	26	1006	1032
<b>Totalen</b>		220	1040	1260

De mate van overeenstemming tussen het ThinPrep 5000-resultaat en het ThinPrep 2000-resultaat uit de vorige tabel wordt hieronder weergegeven. PPA is de positieve procentuele overeenstemming, het percentage monsters met de diagnose ASC-H+ met ThinPrep 5000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen onder alle monsters met de diagnose ASC-H+ met ThinPrep 2000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen. NPA is de negatieve procentuele overeenstemming, het percentage monsters met de diagnose < ASC-H met ThinPrep 5000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen onder alle monsters met de diagnose < ASC-H met ThinPrep 2000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen.

**Tabel 25: Percentage overeenkomst CA/Patholoog, ASC-H+**

<b>ASC-H+</b>				
<b>PPA</b>	88,2%	(194/220)	(83,3% tot 91,8%)	
<b>NPA</b>	96,7%	(1006/1040)	(95,5% tot 97,7%)	

In tabel 26 is voor ASCUS+ het aantal monsters aangegeven waarvoor verschillende niveaus van overeenstemming tussen de CA's voorkwamen. Ofwel beoordeelden alle drie CA's het glaasje als positief (ASCUS+), beoordeelden twee van de drie dit positief, één van de drie, of geen van hen.

**Tabel 26: Overeenkomst CA, alle resultaten, ASCUS+**

ASCUS+		ThinPrep 2000-systeem Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 2000-glaasje uit een potje gelezen				Totalen
		Drie CA's hadden ASC-H+	Twee CA's hadden ASC-H+ en één had < ASCUS	Eén CA had ASCUS+ en twee hadden < ASCUS	Drie CA's hadden < ASCUS	
ThinPrep 5000-processor Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 5000-glaasje uit een potje gelezen	Drie CA's hadden ASCUS+	393	36	8	4	441
	Twee CA's hadden ASCUS+ en één had < ASCUS	31	24	13	10	78
	Eén CA had ASCUS+ en twee hadden < ASCUS	11	8	34	53	106
	Drie CA's hadden < ASCUS	3	13	56	563	635
<b>Totalen</b>		438	81	111	630	1260

ASCUS+	ThinPrep 2000-systeem Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 2000-glaasje uit een potje gelezen		Totalen	
	Drie of twee CA's hadden ASCUS	Drie of twee CA's hadden < ASCUS		
ThinPrep 5000-processor Drie lab-CA's hebben hetzelfde ThinPrep 5000-glaasje uit een potje gelezen	Drie of twee CA's hadden ASCUS+	484	35	519
	Drie of twee CA's hadden < ASCUS	35	706	741
<b>Totalen</b>		519	741	1260

**Tabel 27: Percentage overeenkomst CA/Patholoog, ASCUS+**

ASCUS+			
PPA	93,3%	(484/519)	(90,8% tot 95,1%)
NPA	95,3%	(706/741)	(93,5% tot 96,6%)

De mate van overeenstemming tussen het ThinPrep 5000-resultaat en het ThinPrep 2000-resultaat uit de vorige tabel wordt hieronder weergegeven. PPA is de positieve procentuele overeenstemming, het percentage monsters met de diagnose ASC-US+ met ThinPrep 5000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen onder alle monsters met de diagnose ASC-US+ met ThinPrep 2000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen. NPA is de negatieve procentuele overeenstemming, het percentage monsters

met de diagnose < ASC-US met ThinPrep 5000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen onder alle monsters met de diagnose < ASC-US met ThinPrep 2000-glaasjes door een meerderheid van laboratorium-CA's/pathologen.

### Precisie-onderzoek

De precisie in het instrument en tussen instrumenten onderling van de ThinPrep 5000-processor werd geëvalueerd in laboratoriumonderzoeken met gebruikmaking van een split sample-techniek.

### In-instrumentprecisie

Het onderzoek was bedoeld om het vermogen te onderzoeken van het ThinPrep 5000-systeem om met hetzelfde instrument reproduceerbare objectglaasjes van hetzelfde patiëntenmonster te prepareren. In totaal werden 80 monsters in het onderzoek opgenomen. Elk monster werd in drie porties gesplitst en in drie aparte runs op hetzelfde instrument verwerkt. De glaasjes werden gekleurd, afgedekt en vervolgens door cytologisch analisten onderzocht. De resulterende diagnoses en monstergeschiktheid worden hieronder weergegeven. Achtenzeventig (78) monsters hadden alle drie bevredigende ThinPrep 5000-glaasjes en van 2 monsters waren alle glaasjes ONTOER. Ter vergelijking is dezelfde procedure uitgevoerd met een ThinPrep 2000-systeem, waarvan de resultaten ook hieronder worden weergegeven.

**Tabel 28: In-instrumentprecisie**

	ThinPrep 5000	ThinPrep 2000*
Percentage monsters met drie overeenkomende NILM-replicaten of drie overeenkomende ASC-US+-replicaten	97,4% (76/78) (91,1% tot 99,3%)	97,2% (69/71) (90,3% tot 99,2%)
Percentage monsters met drie overeenkomende < LSIL-replicaten of drie overeenkomende LSIL+-replicaten	98,7% (77/78) (93,1% tot 99,8%)	97,2% (69/71) (90,3% tot 99,2%)
Percentage monsters met drie overeenkomende < HSIL-replicaten of drie overeenkomende HSIL+-replicaten	98,7% (77/78) (93,1% tot 99,8%)	100% (71/71) (94,9% tot 100%)
Percentage monsters met drie overeenkomende TOER.-replicaten of drie overeenkomende ONTOER.-replicaten	100% (80/80) (95,4% tot 100%)	100% (71/71) (94,9% tot 100%)

\*Er werden 80 monsters onderzocht, maar 9 werden uitgesloten wegens breuk van de objectglaasjes en andere fouten.

## Tussen-instrumentprecisie

Het onderzoek was bedoeld om het vermogen te onderzoeken van het ThinPrep 5000-systeem om met meerdere instrumenten reproduceerbare objectglasjes te bereiden van hetzelfde patiëntenmonster. In totaal werden 120 monsters in het onderzoek opgenomen. Elk monster werd in drie porties gesplitst en op drie instrumenten verwerkt. De glasjes werden gekleurd, afgedekt en vervolgens door cytologisch analisten onderzocht. De resulterende diagnoses en monstergeschiktheid worden hieronder weergegeven. Honderdzeventien (117) monsters hadden alle drie bevredigende ThinPrep 5000-glasjes, één monster had twee glasjes met een ONTOER.-resultaat en één glasje met een TOER.-resultaat, één monster had twee glasjes met een TOER.-resultaat en één glasje met een ONTOER.-resultaat, en één monster werd van analyse uitgesloten wegens een gebroken glasje. Ter vergelijking is dezelfde procedure uitgevoerd met een ThinPrep 2000-systeem, waarvan de resultaten ook hieronder worden weergegeven.

**Tabel 29: Tussen-instrumentprecisie**

	<b>ThinPrep 5000</b>	<b>ThinPrep 2000*</b>
<b>Percentage monsters met drie overeenkomende NILM-replicaten of drie overeenkomende ASC-US+-replicaten</b>	94,0% (110/117) (88,2% tot 97,1%)	91,1% (102/112) (84,3% tot 95,1%)
<b>Percentage monsters met drie overeenkomende &lt; LSIL-replicaten of drie overeenkomende LSIL+-replicaten</b>	97,4% (114/117) (92,7% tot 99,1%)	94,6% (106/112) (88,8% tot 97,5%)
<b>Percentage monsters met drie overeenkomende &lt; HSIL-replicaten of drie overeenkomende HSIL+-replicaten</b>	98,3% (115/117) (94,0% tot 99,5%)	100% (112/112) (96,7% tot 100%)
<b>Percentage monsters met drie overeenkomende TOER.-replicaten of drie overeenkomende ONTOER.-replicaten</b>	98,3% (117/119) (94,1% tot 99,5%)	98,3% (113/115) (93,9% tot 99,5%)

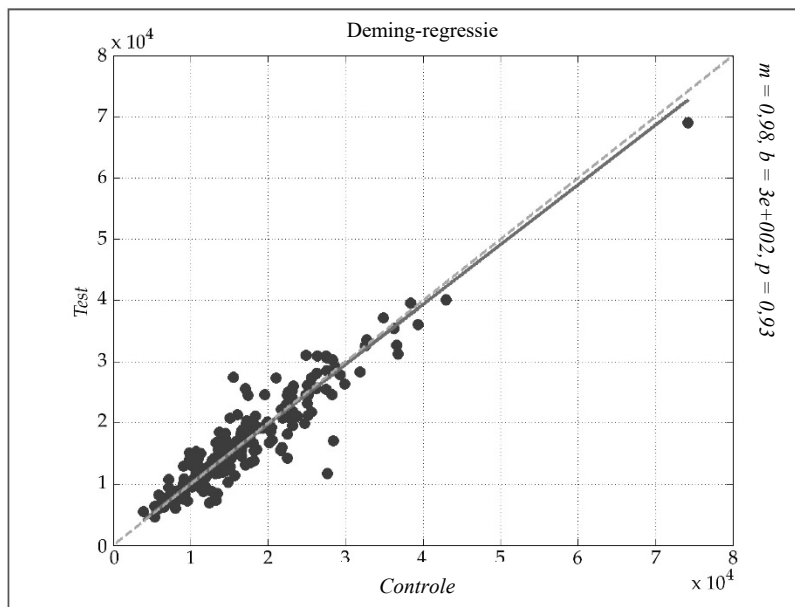
\* Er werden 120 monsters onderzocht, maar 5 werden uitgesloten wegens breuk van de objectglasjes en andere fouten.

## Celtellingsonderzoek

De hoeveelheid celmateriaal dat op glaasjes wordt overgebracht, waarbij ThinPrep 5000 wordt vergeleken met ThinPrep 2000, werd geëvalueerd in een laboratoriumonderzoek met gebruikmaking van een split sample-techniek.

Tweehonderdtien (210) monsters werden in het onderzoek opgenomen (139 NILM, 28 ASC-US, 28 LSIL en 15 HSIL). Elk monster werd in twee delen gesplitst, verwerkt op een ThinPrep 2000- en ThinPrep 5000-systeem, vervolgens gekleurd en afgedekt. Alle objectglaasjes zijn verwerkt op een ThinPrep Imaging-systeem om Imager-gegevens over het aantal objecten te verkrijgen, waarvan is aangetoond dat deze goed correleren met de door de cytologisch analisten geschatte aantallen cellen. De cellulariteit varieert van klinisch monster tot klinisch monster, zodat een reeks van celtellingen werd verkregen.

De grafiek hieronder geeft een spreidingsdiagram van de telgegevens van de bij elkaar horende paren objectglaasjes in dit onderzoek. De *Controle*-as is de telwaarde van de ThinPrep 2000-glaasjes, en de *Test*-as heeft betrekking op de bijbehorende ThinPrep 5000-glaasjes.



Een Deming-regressieanalyse werd uitgevoerd en de helling was 0,98 met 95% BI: 0,94 tot 1,01 en het intercept was 300 met 95% BI: -300 tot 897. Uit de gegevens blijkt dat de celtellingen op de ThinPrep 2000- en ThinPrep 5000-glaasjes vergelijkbaar zijn.



## Celoverdrachtsonderzoek

De celoverdracht tussen glaasjes werd geëvalueerd in een laboratoriumonderzoek met vergelijking van de ThinPrep 5000 en ThinPrep 2000.

Op elk systeem werden 200 abnormale klinische monsters verwerkt, afgewisseld met 200 blanco PreservCyt-potjes die geen cellen bevatten. Na verwerking werden de objectglaasjes uit de blanco flesjes gescheiden van de glaasjes met cellen, gekleurd en afgedekt, en vervolgens beoordeeld door cytologisch analisten. Alle cellen die op een objectglaasje werden aangetroffen, werden genoteerd. Glaasjes die gemaakt zijn van een blanco flesje maar ten minste één cel bevatten, werden beschouwd als het resultaat van celoverdracht.

De resultaten van het overdrachtsonderzoek zijn weergegeven in tabel 30.

**Tabel 30: Celoverdrachtsonderzoek**

	<b>ThinPrep 5000</b>	<b>ThinPrep 2000</b>
<b>Totaal aantal objectglaasjes</b>	200	200
<b>Aantal glaasjes met overdracht</b>	4	38
<b>Aantal glaasjes met overdracht</b>	2,0%	19,0%
<b>Aantal cellen op de objectglaasjes met overdracht: Mediaan (Min, Max)</b>	1 (1,5)	2 (1,28)

## CONCLUSIES

---

Het ThinPrep™ 2000-systeem is bij uiteenlopende patiëntenpopulaties net zo effectief als de conventionele Pap-uitstrijkjes en kan worden gebruikt als vervanging van de conventionele methode met Pap-uitstrijkjes voor de detectie van atypische cellen, cervicale kanker of precursorlaesies daarvan, evenals voor alle andere cytologische categorieën zoals die zijn gedefinieerd in het Bethesda-systeem. Aangezien de technologie van het ThinPrep 5000-systeem vergelijkbaar is met die van het ThinPrep 2000-systeem, is onze conclusie dat het ThinPrep 5000-systeem ook bij uiteenlopende patiëntenpopulaties net zo effectief is als de conventionele Pap-uitstrijkjes en kan worden gebruikt als vervanging van de conventionele methode met Pap-uitstrijkjes voor de detectie van atypische cellen, cervicale kanker of precursorlaesies daarvan, evenals voor alle andere cytologische categorieën zoals die zijn gedefinieerd in het Bethesda-systeem.

Het ThinPrep 2000-systeem is bij uiteenlopende patiëntenpopulaties met betrekking tot de detectie van intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage maligniteitsgraad (LSIL) en ernstiger laesies significant effectiever dan het conventionele Pap-uitstrijkje. Aangezien de technologie van het ThinPrep 5000-systeem vergelijkbaar is met die van het ThinPrep 2000-systeem, is onze conclusie dat de ThinPrep 5000 bij uiteenlopende patiëntenpopulaties ook significant effectiever is dan het conventionele Pap-uitstrijkje voor de detectie van intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage maligniteitsgraad (LSIL).

De kwaliteit van de monsters bij het ThinPrep 2000-systeem is bij uiteenlopende patiëntenpopulaties significant verbeterd ten opzichte van de kwaliteit van de monsters bij de conventionele Pap-uitstrijkjes. Aangezien de technologie van het ThinPrep 5000-systeem vergelijkbaar is met die van het ThinPrep 2000-systeem, is onze conclusie dat de monsterkwaliteit in het ThinPrep 5000-systeem bij uiteenlopende patiëntenpopulaties ook significant verbeterd is ten opzichte van het conventionele Pap-uitstrijkje.

## **BENODIGDE MATERIALEN**

---

### **MEEGELEVERDE MATERIALEN**

ThinPrep 5000-processor

- ThinPrep 5000-processorinstrument
- netsnoer
- gebruikershandleiding ThinPrep 5000-processor
- fixatiefbaden met evaporatiekap (3)
- carrousel (1)
- kap voor carrousel (1)
- afvalflesset, bestaande uit fles, dop, slangenset, aansluitingen, afvalfilter
- kleurrekjes (verpakking van 10 stuks)
- absorberende pad voor filterplug
- absorberende pad voor evaporatiekap

ThinPrep 5000-processor met AutoLoader

- ThinPrep 5000-processor met AutoLoader
- gebruikershandleiding ThinPrep 5000-processor met AutoLoader
- netsnoer
- systeemaccessoirekit
- optionele onderdelen (printer, LIS-netwerk)

## BENODIGDE MAAR NIET MEEGELEVERDE MATERIALEN

- kleuringssysteem objectglasjes en reagentia
- potje met 20 ml PreservCyt™-oplossing
- ThinPrep™ Pap Test-filter voor gynaecologische toepassingen
- standaardfixatief voor laboratoriumgebruik
- coverslips en afdekmedia
- cervicaal monsterafnamehulpmiddel
- ThinPrep-microscoopglasjes

## OPSLAG

---

- Bewaar PreservCyt-oplossing bij een temperatuur tussen 15 °C en 30 °C. Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum die is afgedrukt op de container.
- Bewaar PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor ThinPrep Pap Tests bij een temperatuur tussen 15 °C en 30 °C, maximaal 6 weken.
- Bewaar PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor CT/NG-tests met de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-test bij een temperatuur tussen 4 °C en 25 °C, maximaal 6 weken.

## BIBLIOGRAFIE

---

1. Nayar R, Wilbur DC. (eds), *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer: 2015
2. Jones HW. Impact of The Bethesda System, *Cancer* 77 pp. 1914-1918, 1995.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 1995.
4. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43: 81-5
5. Bai H, Sung CJ, Steinhoff MM: ThinPrep Pap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol* 2000;23:19-22
6. Carpenter AB, Davey DD: ThinPrep Pap Test: Performance and biopsy follow-up un a university hospital. *Cancer Cytopathology* 1999; 87: 105-12
7. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 260-5
8. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer Cytopathology* 2002; 96: 338-43
9. Wang N, Emancipator SN, Rose P, Rodriguez M, Abdul-Karim FW. Histologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquid-based, thin-layer preparation vs. conventional Pap smear. *Acta Cytol* 2002; 46: 453-7

## **TECHNISCHE ONDERSTEUNING EN PRODUCTINFORMATIE**

---

Neem voor technische ondersteuning en assistentie met betrekking tot het gebruik van het ThinPrep 5000-systeem contact op met Hologic:

Telefoon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Bel van buiten de VS of op lijnen die voor gratis verkeer geblokkeerd zijn 1-508-263-2900.

E-mail: [info@hologic.com](mailto:info@hologic.com)



Hologic, Inc., 250 Campus Drive, Marlborough, MA 01752, VS  
1-800-442-9892, [www.hologic.com](http://www.hologic.com)



Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, België

Verantwoordelijke  
voor het VK

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

Onderdeelnr. AW-22289-1501 Rev 001

©2021 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

## Revisiegeschiedenis

Revisie	Datum	Omschrijving
AW-22289-1501 Rev. 001	11-2021	Precisie-onderzoek en celtellingsonderzoek toevoegen. Gegevens toevoegen in tabel microbiële/ virale organismen. Corrigeer Figuur 1-2. Voeg UKCA-markering toe. Wijzigingen van administratieve aard.