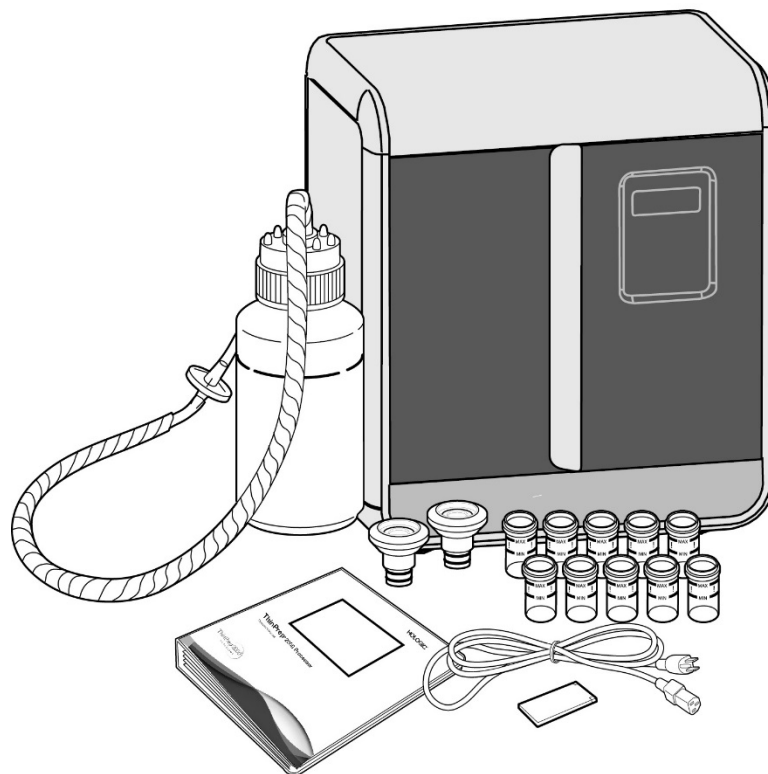


ThinPrep[®] 2000 System



Gebruiksaanwijzing

CE



BEOOGD GEBRUIK

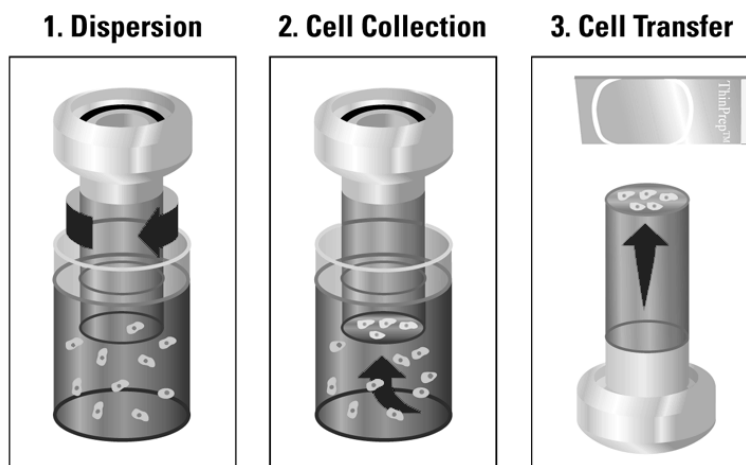
Het ThinPrep® 2000-systeem is bedoeld als vervanging van de conventionele preparatiemethode voor Pap-uitstrijkjes. Het systeem wordt gebruikt voor controle op de aanwezigheid van atypische cellen, cervixcarcinomen of laesies die daaraan voorafgaan (intra-plaveiselcelepitheellaesies met lage en hoge maligniteitsgraad) evenals alle andere cytologiecategorieën die in *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*¹ worden beschreven.

SAMENVATTING EN UITLEG VAN HET SYSTEEM

Het ThinPrep-proces begint met het afnemen van een gynaecologisch monster bij de patiënt door de arts, met behulp van een instrument voor cervixbemonstering. In tegenstelling tot de gangbare methode, waarbij het monster op een microscoopobjectglasje wordt uitgestreken, wordt het in een flacon met 20 ml PreservCyt®-oplossing (PreservCyt) gedompeld en gespoeld. De ThinPrep-monsterflacon wordt vervolgens met een dop gesloten, geëtiketteerd en naar een laboratorium gestuurd dat is uitgerust met een ThinPrep 2000-processor.

In het laboratorium wordt de PreservCyt-monsterflacon in een ThinPrep 2000-processor geplaatst. Hier worden bloed, mucus en deeltjes van niet-diagnostische aard met behulp van een lichte dispersiestap gebroken en wordt het celmonster grondig gemengd. Vervolgens worden de cellen op een TPPT-filter (ThinPrep Pap Test-filter) verzameld, dat speciaal voor cellen voor diagnostische doeleinden is ontworpen. De ThinPrep 2000-processor meet tijdens het verzamelproces continu de doorstromingsnelheid van het TPPT-filter, zodat wordt voorkomen dat de cellaag te open of te dicht is. Een dunne laag cellen wordt vervolgens op een objectglasje overgebracht in een cirkel met een diameter van 20 mm en het glaasje wordt automatisch in een fixatiefoplossing geplaatst.

Het bereidingsproces van ThinPrep-monsters



(1) Dispersie

Het TPPT-filter roteert in de monsterflacon en brengt daarmee stromingen in de vloeistof teweeg die krachtig genoeg zijn om deeltjes uiteen te laten vallen en mucus te dispergeren, en toch zo kalm zijn dat de vorm van de cellen intact blijft.

(2) Cellen verzamelen

In het TPPT-filter komt een zwak vacuüm tot stand, waardoor cellen op het buitenoppervlak van het membraan worden verzameld. Het verzamelen van de cellen wordt bestuurd door de software van de ThinPrep 2000-processor, die de snelheid van de flow door het TPPT-filter meet.

(3) Cellenoverdracht

Nadat de cellen op het membraan zijn verzameld, wordt het TPPT-filter omgekeerd en zacht tegen het ThinPrep-microscopobjectglasje gedrukt. Door natuurlijke aantrekkingskracht en een lichte positieve luchtdruk hechten de cellen zich aan het ThinPrep-microscopobjectglasje; hierdoor worden de cellen gelijkmatig verdeeld over een daarvoor bestemd cirkelvormig gedeelte.

Evenals bij conventionele Pap-uitstrijkjes het geval is, worden de met het ThinPrep® 2000-systeem geprepareerde objectglasjes onderzocht binnen de context van de klinische

voorgeschiedenis van de patiënt en van de informatie voortkomend uit andere diagnostische procedures, zoals colposcopie, biopsie en onderzoek naar humaan papillomavirus (HPV), op grond waarvan de behandeling van de patiënt kan worden bepaald.

PreservCyt[®]-oplossing is als onderdeel van het ThinPrep 2000-systeem een alternatief medium voor afname en transport van gynaecologische monsters waarop HPV DNA-assays worden uitgevoerd met het Digene Hybrid Capture[™] System en CT/NG-assays met het Hologic APTIMA COMBO 2[®]-systeem. Raadpleeg de bijsluiters van de respectieve fabrikanten voor aanwijzingen over het gebruik van PreservCyt-oplossing voor afname, transport, opslag en bereiding van monsters die met deze systemen worden getest.

PreservCyt-oplossing is als onderdeel van het ThinPrep 2000-systeem ook een alternatief medium voor afname en transport van gynaecologische monsters die worden getest met de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR[™] CT/NG-assay. Raadpleeg document nr. MAN-02063-001 van de productdocumentatie van Hologic 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 aanwijzingen over het gebruik van dat systeem.

BEPERKINGEN

- Gynaecologische monsters voor preparatie met het ThinPrep 2000-systeem moeten worden afgenomen met een cervexborstel of met een endocervicaal monsterafnamehulpmiddel bestaande uit een combinatie van borstel en plastic spatel.
- Het prepareren van microscoopobjectglasjes met het ThinPrep 2000-systeem mag uitsluitend worden uitgevoerd door medewerkers die zijn opgeleid door Hologic of door Hologic aangewezen organisaties of personen.
- Microscoopobjectglasjes die met het ThinPrep 2000-systeem worden bewerkt, mogen uitsluitend worden beoordeeld door cytologisch analisten en pathologen die door Hologic zijn opgeleid tot het beoordelen van met ThinPrep bewerkte objectglasjes of door Hologic aangewezen organisaties of personen.
- In combinatie met het ThinPrep 2000-systeem mogen uitsluitend verbruiksartikelen worden gebruikt die door Hologic speciaal voor dit systeem zijn ontworpen en geleverd. Dit zijn onder meer PreservCyt-flacons, TPPT-filters en ThinPrep-microscoopobjectglasjes. Deze verbruiksartikelen zijn noodzakelijk voor een adequate werking van het systeem en kunnen niet door andere artikelen worden vervangen. Door het gebruik van andere verbruiksartikelen zou de werking van het product in gevaar worden gebracht. Na gebruik moeten de verbruiksartikelen overeenkomstig de plaatselijke, provinciale en/of landelijke voorschriften worden afgevoerd.
- Een TPPT-filter kan slechts eenmaal worden gebruikt en is dus niet geschikt voor hergebruik.
- De werking van HPV DNA- en CT/NG-tests uitgevoerd op opnieuw bewerkte monsterflacons is niet geëvalueerd.

WAARSCHUWINGEN

- Te gebruiken als in-vitrodiagnosticum.
- Gevaar. De PreservCyt-oplossing bevat methanol. Toxisch bij opname door de mond. Toxisch bij inademing. Veroorzaakt schade aan organen. Ontvlambare vloeistof en damp. Bij hitte, vonken, open vuur en hete oppervlakken vandaan houden. De PreservCyt-oplossing kan niet worden vervangen door andere oplossingen. De PreservCyt-oplossing moet worden bewaard en afgevoerd volgens alle toepasselijke voorschriften.
- Bewerk op de ThinPrep 2000-processor geen cerebrospinale-vloeistofmonsters (CSV) of andere monstersoorten waarbij het vermoeden bestaat van prioninfectiegevaar (PrPsc) afkomstig van een patiënt die lijdt aan een overdraagbare spongiforme encefalopathie (TSE), zoals creutzfeldt-jakobziekte. Een processor die met TSE is besmet kan niet effectief worden ontsmet en moet daarom op verantwoorde wijze worden afgevoerd, om de veiligheid en gezondheid van gebruikers van de processor of van onderhoudstechnici te waarborgen.

VOORZORGSMATREGELEN

- Wanneer men voornemens is –na bewerking van een objectglaasje met de ThinPrep 2000-processor– met de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-test onderzoek naar Chlamydia trachomatis en Neisseria gonorrhoeae op het monsterresidu uit te voeren, moeten voor en tijdens het werken met de ThinPrep 2000-processor testspecifieke bewerkingsstappen worden uitgevoerd. Volg de procedures in hoofdstuk 5B van de gebruikershandleiding van de ThinPrep 2000.
- 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. Wanneer deze apparatuur in een woonomgeving wordt gebruikt, is de kans op schadelijke interferentie aanzienlijk. In een dergelijk geval moet de gebruiker de interferentie voor eigen rekening verhelpen.
- PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor ThinPrep-Paptests moet worden bewaard bij een temperatuur van 15 °C tot 30 °C, en de tests moeten binnen 6 weken na afname worden uitgevoerd.
- PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor CT/NG-tests met behulp van de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-test moet worden bewaard bij een temperatuur van 4 °C tot 25 °C, en de tests moeten binnen 6 weken na afname worden uitgevoerd.

- PreservCyt-oplossing is getest met een verscheidenheid van microbiële en virale organismen. De onderstaande tabel geeft de aanvangsconcentraties weer van levensvatbare organismen, evenals het aantal levensvatbare organismen dat na 15 minuten in de PreservCyt-oplossing voorkomt. Ook wordt de logaritmische afname van levensvatbare organismen weergegeven. Zoals voor alle laboratoriumprocedures geldt, moeten de algemeen geldende voorzorgsmaatregelen worden nageleefd.

Organisme	Aanvangsconcentratie	Logaritmische afname na 15 min.
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,7
<i>Aspergillus niger</i> *	4,8 x 10 ⁵ CFU/ml	2,7
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> **	9,4 x 10 ⁵ CFU/ml	4,9
<i>Rabbitpox virus</i>	6,0 x 10 ⁶ CFU/ml	5,5***
<i>HIV-1</i>	1,0 x 10 ^{7,5} TCID ₅₀ /ml	7,0***

* Na 1 uur >4,7 log afname

** Na 1 uur >5,7 logafname

*** De gegevens zijn voor 5 minuten

WERKINGSEIGENSCHAPPEN: RESULTATEN VAN KLINISCH ONDERZOEK

Er is een prospectief multi-center klinisch onderzoek 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 inzake ThinPrep was aan te tonen dat gynaecologische monsters die met het ThinPrep 2000-systeem zijn bewerkt, ten minste dezelfde effectiviteit hebben als conventionele Pap-uitstrijkjes als het gaat om de detectie van atypische cellen en cervixcarcinomen of laesies die daaraan voorafgaan, bij uiteenlopende patiëntenpopulaties. Bovendien werd de geschiktheid van de monsters beoordeeld.

Het aanvankelijke onderzoeksprotocol behelsde een blind, 'matched pair' onderzoek met gefaseerde bemonstering, waarbij eerst een conventioneel Pap-uitstrijkje werd geprepareerd en de rest van het monster (het gedeelte dat normaliter zou zijn weggegooid) in een flacon PreservCyt-oplossing werd gedompeld en gespoeld. In het laboratorium werd de PreservCyt-monsterflacon in een ThinPrep 2000-processor geplaatst, en vervolgens werd een objectglaasje met een monster van de patiënt geprepareerd. De glaasjes met ThinPrep en die met conventionele Pap-uitstrijkjes werden onafhankelijk van elkaar onderzocht en gediagnosticeerd. Voor het vastleggen van de uitslagen van het vergelijkend onderzoek werd gebruik gemaakt van rapportageformulieren die de anamnese van de patiënt en een checklist van alle denkbare categorieën uit het Bethesda-systeem bevatten. Alle afwijkende en positieve objectglaasjes uit alle locaties werden door één onafhankelijke patholoog onderzocht volgens een 'blinde' methode, zodat een objectieve beoordeling van de resultaten gewaarborgd was.

KENMERKEN VAN DE LABORATORIA EN PATIËNTEN

Aan het klinisch onderzoek werd deelgenomen door cytologielaboratoria in drie testcentra (aangeduid als S1, S2 en S3) en drie ziekenhuizen (aangeduid als H1, H2 en H3). De deelnemende testcentra bedienen patiëntenpopulaties (onderzoekpopulaties) met afwijkingsgraden (intra-plaveiselcelepitheellaesies met lage maligniteitsgraad [LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion] en ernstiger laesies) gelijk aan het gemiddelde in de Verenigde Staten, namelijk minder dan 5%.² De aan het onderzoek deelnemende ziekenhuizen bedienen een patiëntenpopulatie met hoog-risicoverwijzing (ziekenhuispopulatie), die wordt gekenmerkt door een hoge graad (>10%) van cervicale abnormaliteit. Van 70% van de deelnemende patiënten werden de raciaal-demografische gegevens vastgelegd. De onderzoekpopulatie bestond uit de volgende raciale categorieën: Blank (41,2%), Aziatisch (2,3%), Latijns-Amerikaans (9,7%), Afro-Amerikaans (15,2%), Amerikaans-Indiaans (1,0%) en andere categorieën (0,6%).

In tabel 1 worden de laboratoria en patiëntenpopulaties beschreven.

Tabel 1: Locatiegegevens

Locatie	Laboratoriumgegevens			Demografische gegevens voor het klinische onderzoek			
	Type patiënt-populatie	Laboratoriumomzet - uitstrijkjes per jaar	Gevallen	Leeftijdgebied patiënten	Post-menopauzaal	Eerder afwijkend Pap-uitstrijkje gehad	Convent. prevalentie LSIL+
S1	Testcentrum	300.000	1.386	18,0 - 84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Testcentrum	100.000	1.668	18,0 - 60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Testcentrum	96.000	1.093	18,0 - 48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Ziekenhuis	35.000	1.046	18,1 - 89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Ziekenhuis	40.000	1.049	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%

KLINISCH-ONDERZOEKSRESULTATEN

Als basis van de vergelijking tussen de onderzoeksresultaten van de conventionele en de ThinPrep®-uitstrijkjes werden de diagnostische categorieën van het Bethesda-systeem gebruikt. De diagnostische-classificatiegegevens en de statistische analyses voor alle klinische locaties worden weergegeven in tabel 2 tot en met 11. Gevallen met onjuiste documentatie, patiëntenleeftijden lager dan 18 jaar, cytologisch onbeoordeelbare objectglasjes en patiënten met een hysterectomie werden van deze analyse uitgesloten. In het klinische onderzoek werden een paar cervixcarcinoomgevallen (0,02%³) aangetroffen; dit is typerend voor een patiëntenpopulatie in de Verenigde Staten.

Tabel 2: Diagnoseclassificatietabel, alle categorieën

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

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

Tabel 3: Diagnoseclassificatietabel met drie categorieën

		Conventioneel			TOTAAL
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	
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		TOTAAL
		NEG/ASCUS/AGUS+	LSIL+	
ThinPrep	NEG/ASCUS/AGUS+	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/ AGUS+	456	698	1154
	TOTAAL	5680	1067	6747

De analyse van de diagnosegegevens vanuit de locaties wordt samengevat in tabellen 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	Gevallen	ThinPrep LSIL+	Convent. LSIL+	Toegenomen detectie*	p-waarde	Voorkeurs- methode
S1	1.336	46	31	48%	0,027	ThinPrep
S2	1.563	78	45	73%	<0,001	ThipPrep
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	Geen van beide
H3	809	210	196	7%	0,374	Geen van beide

$$\text{*Toegenomen detectie} = \frac{\text{ThinPrep}^{\circledR} \text{LSIL+} - \text{Conventionele LSIL+}}{\text{Conventionele LSIL+}} \times 100\%$$

Voor LSIL en ernstiger laesies leverde de diagnostische vergelijking statistisch op vier locaties een voorkeur voor de ThinPrep-methode op en waren de methoden statistisch gelijkwaardig op drie locaties.

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

Locatie	Gevallen	ThinPrep ASCUS+	Convent. ASCUS+	Toegenomen detectie*	p-waarde	Voorkeurs- methode
S1	1.336	117	93	26%	0,067	Geen van beide
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	Geen van beide
H3	809	327	359	(9%)	0,102	Geen van beide

$$\text{*Toegenomen detectie} = \frac{\text{ThinPrep}^{\circledR} \text{ASCUS+} - \text{Conventionele ASCUS+}}{\text{Conventionele ASCUS+}} \times 100\%$$

Voor ASCUS/AGUS en ernstiger laesies leverde de diagnostische vergelijking statistisch op drie locaties een voorkeur voor de ThinPrep-methode op en waren de methoden statistisch gelijkwaardig op drie locaties.

Voor de zes klinische locaties trad één patholoog op als onafhankelijke beoordelaar; deze ontving beide objectglaasjes voor gevallen waarin de twee methoden abnormaal of discrepant waren. Aangezien bij dergelijke onderzoeken geen vaste referentiewaarde kan worden bepaald, zodat de werkelijke gevoeligheid niet kan worden berekend, vormt het toepassen van controle door een cytologisch deskundige een alternatief voor histologische bevestiging door biopsie of HPV-onderzoek (humaan papillomavirus) als hulpmiddel voor het bepalen van de referentiediagnose.

De referentiediagnose was bij keuze uit de diagnoses voortkomend uit de ThinPrep-glaasjes of de conventionele Pap-objectglaasjes de meest ernstige diagnose, volgens bepaling door de onafhankelijke patholoog. Het aantal objectglaasjes dat op elke locatie als afwijkend werd gediagnosticeerd vertegenwoordigt, vergeleken met de referentiediagnose van de onafhankelijk patholoog, de getalsverhouding tussen LSIL of ernstiger laesies (tabel 8) en ASCUS/AGUS of ernstiger laesies (tabel 9). Met de statistische analyse kunnen de twee methoden vergeleken worden en kan bepaald worden welke methode de voorkeur geniet, bij gebruikmaking van de onafhankelijk patholoog voor deskundige cytologische beoordeling als arbiter van de uiteindelijke diagnose.

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

Locatie	Gevallen Positief per onafhankelijk patholoog	ThinPrep positief	Conventioneel positief	p-waarde	Voorkeursmethode
S1	50	33	25	0,170	Geen van beide
S2	65	48	33	0,042	ThinPrep
S3	77	54	33	<0,001	ThinPrep
H1	116	102	81	<0,001	ThinPrep
H2	115	86	90	0,876	Geen van beide
H3	126	120	112	0,170	Geen van beide

Voor LSIL en ernstiger laesies leverde de diagnostische vergelijking statistisch op drie locaties een voorkeur voor de ThinPrep-methode op en waren de methoden statistisch gelijkwaardig op drie locaties.

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

Locatie	Gevallen Positief per onafhankelijk patholoog	ThinPrep® positief	Conventioneel positief	p-waarde	Voorkeursmethode
S1	92	72	68	0,900	Geen van beide
S2	101	85	59	0,005	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,237	Geen van beide
H2	171	143	154	0,330	Geen van beide
H3	204	190	191	1,000	Geen van beide

Voor ASCUS/AGUS en ernstiger laesies leverde de diagnostische vergelijking statistisch op twee locaties een voorkeur voor de ThinPrep-methode op en waren de methoden statistisch gelijkwaardig op vier locaties.

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

Tabel 10: Samenvatting beschrijvende diagnose

Descriptive Diagnosis Beschrijvende diagnose <i>Aantal patiënten: 6747</i>	ThinPrep		Conventioneel	
	N	%	N	%
Benigne cellulaire veranderingen:	1592	23,6	1591	23,6
Infectie:				
Trichomonas vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Coccobacilli	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Overige	155	2,3	285	4,2
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met:				
Ontsteking	353	5,2	385	5,7
Atrofische vaginitis	32	0,5	48	0,7
Bestraling	2	0,0	1	0,0
Overige	25	0,4	37	0,5
Afwijkingen epitheelcellen:	1159	17,2	1077	16,0
Plaveiselcellen:				
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
Glandulaire cellen:				
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: Sommige patiënten kwamen in meer dan één diagnose-subcategorie voor.

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

Tabel 11: Benigne cellulaire veranderingen

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

**Bij de totaalwaarden zijn enkele patiënten inbegrepen met zowel een infectie als een reactieve cellulaire verandering.*

De tabellen 12, 13 en 14 bieden een overzicht van de resultaten met betrekking tot de geschiktheid van de monsters voor de ThinPrep-methode en de conventionele uitstrijkjesmethode, op alle

onderzoeklocaties. Van de in totaal 7360 ingeschreven patiënten zijn 7223 personen in deze analyse verwerkt. Gevallen waarin de patiënt jonger was dan 18 jaar of waarin de patiënt een hysterectomie had ondergaan, zijn van deze analyse uitgesloten.

Er zijn twee aanvullende klinische onderzoeken uitgevoerd om de resultaten op monstergeschiktheid te beoordelen bij directe plaatsing van de monsters in de PreservCyt®-flacon, zonder dat eerst een conventioneel Pap-uitstrijkje werd geprepareerd. Deze monsterverzamelingstechniek is het beoogde gebruik van het ThinPrep 2000-systeem. De tabellen 15 en 16 tonen de resultaten bij gefaseerde bemonstering en bij directe plaatsing in de flacon.

Tabel 12: Samenvatting resultaten monstergeschiktheid

Specimen Adequacy Monstergeschiktheid <i>Aantal patiënten: 7.223</i>	ThinPrep		Conventioneel	
	N	%	N	%
Voldoende	5656	78,3	5101	70,6
Beoordeelbaar maar beperkt door:				
Artefact door droging aan de lucht	1431	19,8	2008	27,8
Uitstrijkje te dik	1	0,0	136	1,9
Ontbrekende endocervicale component	9	0,1	65	0,9
Karige plaveiselcelepitheel-component	1140	15,8	681	9,4
Beeldvertroebelend bloed	150	2,1	47	0,7
Beeldvertroebelende ontsteking	55	0,8	339	4,7
Geen klinische voorgeschiedenis	141	2,0	1008	14,0
Cytolyse	12	0,2	6	0,1
Overige	19	0,3	119	1,6
	10	0,1	26	0,4
Onbeoordeelbaar:	136	1,9	114	1,6
Artefact door droging aan de lucht	0	0,0	13	0,2
Uitstrijkje te dik	0	0,0	7	0,1
Ontbrekende endocervicale component	25	0,3	11	0,2
Karige plaveiselcelepitheel-component	106	1,5	47	0,7
Beeldvertroebelend bloed	23	0,3	58	0,8
Beeldvertroebelende ontsteking	5	0,1	41	0,6
Geen klinische voorgeschiedenis	0	0,0	0	0,0
Cytolyse	0	0,0	4	0,1
Overige	31	0,4	9	0,1

Opmerking: Sommige patiënten kwamen in meer dan één subcategorie voor.

Tabel 13: Resultaten monstergeschiktheid

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

SAT=Beoordeelbaar (Satisfactory), SBLB=Beoordeelbaar maar beperkt door (Satisfactory But Limited By), UNSAT=Onbeoordeelbaar (Unsatisfactory)

Tabel 14: Resultaten monstergeschiktheid per locatie

Locatie	Gevallen	Thin Prep SAT Gevallen	Con-vent. SAT Gevallen	Thin Prep SBLB Gevallen	Con-vent. SBLB Gevallen	Thin Prep UNSAT Gevallen	Con-vent. UNSAT Gevallen
S1	1.386	1092	1178	265	204	29	4
S2	1.668	1530	1477	130	178	8	13
S3	1.093	896	650	183	432	14	11
H1	1.046	760	660	266	375	20	11
H2	1.049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Alle locaties	7.223	5656	5101	1431	2008	136	114

De categorie SBLB (beoordeelbaar maar beperkt door) kan worden onderverdeeld in vele subcategorieën; een daarvan is de afwezigheid van een endocervicale component. In tabel 15 staan de SBLB-resultaten voor de categorie Geen endocervicale component voor ThinPrep®- en conventionele glaasjes.

Tabel 15: Resultaten monstergeschiktheid per locatie, SBLB-frequentie voor Geen endocervicale component.**SBLB wegens geen endocervicale component (ECC)**

Locatie	Gevallen	ThinPrep SBLB-geen ECC	ThinPrep SBLB-geen ECC (%)	Conventional SBLB-geen ECC	Conventional SBLB-geen ECC (%)
S1	1.386	237	17,1%	162	11,7%
S2	1.668	104	6,2%	73	4,4%
S3	1.093	145	13,3%	84	7,7%
H1	1.046	229	21,9%	115	11,0%
H2	1.049	305	29,1%	150	14,3%
H3	981	120	12,2%	97	9,9%
Alle locaties	7.223	1140	15,8%	681	9,4%

Bij de resultaten van het klinisch onderzoek met toepassing van een gefaseerde-bemonsteringsprotocol trad in de detectie van endocervicale componenten een verschil van 6,4 procent op tussen de conventionele methode en de ThinPrep-methode. Deze uitslag is gelijk aan die van eerdere onderzoeken waarbij gebruik is gemaakt van gefaseerde-bemonsteringsmethoden.

ONDERZOEKEN MET DIRECTE PLAATSIING VAN ENDOCERVICALE COMPONENT (ECC) IN DE FLACON

Voor het beoogde gebruik van het ThinPrep® 2000-systeem wordt het cervicale monsterapparaat direct in een PreservCyt®-flacon gespoeld, in plaats van het celmonster op te splitsen. Verwacht werd dat dit zou leiden tot een verhoogde opname van endocervicale en metaplastische cellen. Ter verificatie van deze hypothese zijn twee onderzoeken uitgevoerd met de direct-in-flaconmethode. Een samenvatting hiervan is in tabel 16 weergegeven. Over het geheel genomen werden er in deze twee onderzoeken geen verschillen waargenomen tussen de ThinPrep-methode en de conventionele methode.

Tabel 16: Samenvatting onderzoeken met directe plaatsing van de endocervicale component (ECC) in de flacon

Onderzoek	Aantal evalueerbare patiënten	SBLB wegens ontbreken endocervicale component	Vergelijkbaar percentage conventionele Pap-uitstrijkjes
Geschiktheid direct-in-flaconmethode	299	9,36%	9,43% ¹
Klinisch onderzoek direct-in-flaconmethode	484	4,96%	4,38% ²

1. Geschiktheidsonderzoek direct-in-flaconmethode vergeleken met totaalscore klinisch onderzoek conventionele Pap-uitstrijkjes met uitslag SBLB - Geen endocervicale component.

2. Klinisch onderzoek direct-in-flaconmethode vergeleken met klinisch onderzoek op locatie S2 conventionele Pap-uitstrijkjes met uitslag SBLB - Geen endocervicale component.

KLINISCH ONDERZOEK DIRECT-IN-FLACONMETHODE HSIL+

Nadat het ThinPrep-systeem door de FDA was goedgekeurd, heeft Hologic een multi-site klinisch onderzoek verricht volgens de direct-in-flaconmethodiek, ter beoordeling van het ThinPrep 2000-systeem in vergelijking met conventionele Pap-uitstrijkjesmethoden voor de detectie van intra-plaveiselepitheellaesies met hoge maligniteitsgraad en ernstiger laesies (HSIL+). Aan het onderzoek werd deelgenomen door twee groepen patiënten, afkomstig uit tien (10) vooraanstaande academische ziekenhuizen in of nabij grote steden in het gehele gebied van de Verenigde Staten. Vanuit elke locatie bestond de ene groep uit patiënten die aan routinematig Pap-testonderzoek werden onderworpen, en de andere groep uit patiënten die een verwijzingspopulatie vertegenwoordigden en die waren ingeschreven op het moment van het colposcopisch onderzoek. De ThinPrep-monsters werden vooraf afgenomen en vergeleken met een historische controlecohort. De historische cohort bestond uit gegevens die waren verzameld uit dezelfde klinieken en door dezelfde artsen (indien nog aanwezig) die verantwoordelijk waren voor de ThinPrep-monsters. Deze gegevens werden achtereenvolgens ontleend aan patiënten die direct voor aanvang van het onderzoek waren gezien.

De resultaten van dit onderzoek toonden een detectiefrequentie van 511 / 20.917 voor de conventionele Pap-uitstrijkjes versus 399 / 10.226 voor de ThinPrep-objectglaasjes. Voor deze onderzoekcentra en deze onderzoekpopulaties betekent dit een stijging in de detectie van HSIL+-laesies van 59,7% in het voordeel van de ThinPrep-monsters. Deze resultaten zijn samengevat in tabel 17.

Tabel 17: Samenvatting direct-in-flaconmethode HSIL+-onderzoek

Locatie	Totaal CP (n)	HSIL+	Procent (%)	Totaal TP (n)	HSIL+	Procent (%)	Procentuele verandering (%)
S1S1	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
Totaal	20.917	511	2,4	10.226	399	3,9	59,7 (p<0,001)

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

DETECTIE GLANDULAIRE AFWIJINGEN – GEPUBLICEEERDE ONDERZOEKEN

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

Wanneer glandulaire afwijkingen gevonden worden, is de accurate classificatie als echte glandulaire versus plaveisellaesie belangrijk voor een juiste evaluatie en daaropvolgende behandeling (bijv. keuze van excisionele biopsie versus conservatieve follow-up). In verschillende peer-reviewed publicaties⁴⁻⁹ wordt gerapporteerd dat het ThinPrep 2000-systeem vergeleken met de conventionele Pap-uitstrijkjes beter glandulaire afwijkingen kan ontdekken. Hoewel deze onderzoeken niet consistent aandacht besteden aan de gevoeligheid van verschillende Pap-testmethoden om specifieke typen glandulaire afwijkingen te ontdekken, komen de vermelde resultaten overeen met de vaker gemelde bevestiging door middel van biopsieën van abnormale glandulaire bevindingen met behulp van de ThinPrep Pap-test vergeleken met conventionele cytologie.

Wanneer dus een glandulaire afwijking wordt geconstateerd op een ThinPrep Pap-testglaasje, moet er meer aandacht worden besteed aan de definitieve evaluatie van potentiële endocervicale of endometriale pathologie.

CONCLUSIES

De effectiviteit van het ThinPrep® 2000-systeem is bij diverse patiëntenpopulaties gelijk aan die van conventionele Pap-uitstrijkjes, en kan in plaats van de conventionele Pap-uitstrijkjesmethode worden toegepast voor de detectie van atypische cellen, cervixcarcinomen of daaraan voorafgaande laesies, evenals voor alle andere cytologische categorieën zoals gedefinieerd in het Bethesda-systeem.

Het ThinPrep 2000-systeem is bij diverse patiëntenpopulaties aanzienlijk doeltreffender dan het conventionele Pap-uitstrijkje voor het detecteren van intra-plaveiselcelepitheellaesies van lage graad (LSIL) en ernstiger laesies.

De kwaliteit van de monsters met het ThinPrep 2000-systeem is bij diverse patiëntenpopulaties significant beter dan die van conventionele Pap-uitstrijkpreparaten.

BENODIGDE MATERIALEN

BIJGELEVERDE MATERIALEN

Het ThinPrep 2000-systeem bestaat uit de volgende componenten:

- ThinPrep-processortoestel (Model TP 2000)
- Flacon met PreservCyt®-oplossing
- ThinPrep Pap-testfilter voor gynaecologische toepassingen
- Programmageheugenkaart voor gynaecologische toepassingen
- Afvalflesset, bestaande uit fles, dop, slangenset, aansluitingen, afvalfilter
- 2 filterhouders
- 2 reserve afdichtingsringen voor filters
- Power cord Netsnoer
- ThinPrep-objectglaasjes

Bijgeleverde extra artikelen:

- ThinPrep 2000 Gebruikershandleiding
- 10 fixatiefbadflacons

BENODIGDE, MAAR NIET BIJGELEVERDE MATERIALEN

- Glaasjeskleuringssysteem en reagentia
- Standard laboratory fixative Standaard laboratoriumfixatief
- Dekglasjes en afdekmedia
- Flacon met 20 ml PreservCyt®-oplossing
- ThinPrep®-Pap-testfilter voor gynaecologische toepassingen
- Cervixmonsterafname-instrument

OPSLAG

- Bewaar PreservCyt-oplossing bij 15 °C tot 30 °C. Gebruik het product niet na het verstrijken van de uiterste gebruiksdatum die op de container vermeld staat.
- Bewaar PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor ThinPrep Pap-tests tussen 15 °C en 30 °C, maximaal 6 weken.
- Een PreservCyt-oplossing met cytologische monsters voor CT/NG-tests met behulp van de Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG-test moet worden bewaard bij een temperatuur van 4 °C tot 25 °C, maximaal 6 weken.

BIBLIOGRAFIE

1. Solomon D., Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Young N, for the Forum Group Members and the 2001 Bethesda Workshop. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cancer. *JAMA*. 2002;287:2114-2119.
2. Jones HW. Impact of The Bethesda System, *Cancer* 77 pp. 1914-1918, 1995.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 1995.
4. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43: 81-5
5. Bai H, Sung CJ, Steinhoff MM: ThinPrep Pap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol* 2000;23:19-22
6. Carpenter AB, Davey DD: ThinPrep Pap Test: Performance and biopsy follow-up un a university hospital. *Cancer Cytopathology* 1999; 87: 105-12
7. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 260-5
8. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer Cytopathology* 2002; 96: 338-43
9. Wang N, Emancipator SN, Rose P, Rodriguez M, Abdul-Karim FW. Histologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquid-based, thin-layer preparation vs. conventional Pap smear. *Acta Cytol* 2002; 46: 453-7

TECHNISCHE ONDERSTEUNING EN PRODUCTINFORMATIE

Neem voor technische ondersteuning en assistentie met betrekking tot het gebruik van het ThinPrep 2000-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



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



Hologic Ltd.
Heron House
Oaks Business Park
Crewe Road, Wythenshawe
Manchester, M23 9HZ, UK
+44 (0)161 946 2206

©2017 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.
AW-03378-1501 Rev. 003
2-2017