

CINtec® PLUS Cytology Kit

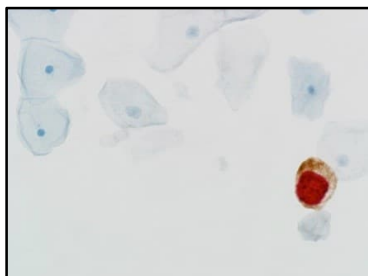
REF

605-100

06889565001

IVD

100



1. att. Dzemes kakla epitēlijšūna ir pozitīva attiecībā uz p16^{INK4a} (brūns citoplazmas iekrāsojums) un uz Ki-67 (sarkans kodola iekrāsojums).

nozīmīguma atipiskas plakanšūnas) vai LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion, zemas pakāpes plakana intraepitēlija bojājums), vai no pacientiem ar pozitīviem augsta riska HPV testa rezultātiem.

Šī testa rezultātus interpretēt drīkst tikai sertificēts speciālists, tos skatot kopā ar pacienta slimības vēsturi un veiktajiem papildu diagnostikas testiem.

Produkts ir paredzēts lietošanai in vitro diagnostikā (IVD).

KOPSAVILKUMS UN SKAIDROJUMS

Eikariotu šūnās šūnu dalīšanās cikla progresijas kontroli regulē kompleksa sistēma, kuru veido šūnu ciklu regulējošo proteīnu kontrolētas ekspresijas un pēctranslācijas modifikācijas. p16^{INK4a} proteīnam ir ļoti svarīga loma šajā eikariotu šūnu cikla regulēšanas mehānismā. Tas veido daļu no retinoblastomas proteīna (pRb) mediētās G1/S fāzes pārejas kontroles, un tas ierosina šūnu cikla apturēšanu šūnu diferenciācijas procesu gaitā. Tādējādi p16^{INK4a} nodrošina anti-proliferatīvu iedarbību regulārā šūnu cikla progresijas laikā.¹ Termināli diferencētās epitēlijšūnās p16^{INK4a} ekspresija tiek regulēta uz leju līdz tādiem līmeņiem, kurus ar imūncitoķīmiju (immunocytochemistry, ICC) parasti noteikt nevar.²

Dzemes kakla displāzijas gadījumā p16 pārmērīga ekspresija tiek uzskatīta par surogātu biomarkieri transformējošām HPV infekcijām, atspoguļojot HPV E6/E7 onkoproteīna veicinātās šūnu proliferācijas aktivizēšanos.^{2,3,4,5} Ir ierosināts p16 noteikšanu dzemes kakla citoloģijas preparātos izmantot kā vērtīgu papildmarķieri, nosakot triāžu sievietēm ar anormāliem Pap citoloģijas rezultātiem, kā arī ar pozitīviem HPV testa rezultātiem.^{3,4,5} Taču, tā kā p16-specifiska iekrāsošana var būt novērojama atsevišķās metaplastiskās vai endocervikālās šūnās, kurās p16 var ekspresēties, izpaužoties tā fizioloģiski normālajai, augšanu nomācošajai šūnu funkcijai, tad p16 vienkārti iekrāsoto dzemes kakla citoloģijas preparātu interpretēšanas nolūkos ir nepieciešams identificēt p16 imūnreaģējošās šūnas un šīs šūnas klasificēt tālāk attiecībā uz morfoloģisko anomāliju pazīmēm.^{2,3,4}

Ir novērots, ka kombinētā vienlaicīgā p16 un proliferācijas marķiera Ki-67 noteikšana tajā pašā šūnā, izmantojot ICC, ir vērtīgs instruments, kā identificēt displastiskas dzemes kakla šūnas citoloģijas preparātos, bez nepieciešamības veikt morfoloģisko interpretēšanu.^{3,7,8} Ki-67 ir kodola un nukleolārs proteīns, kurš ir stingri saistīts ar šūnas proliferāciju, un to nevar noteikt ar standarta imūnkrāsošanas metodēm neaktīvās (G0) šūnās.⁶ Normālajos fizioloģiskajos apstākļos ar proliferāciju saistītā proteīna Ki-67 un anti-proliferatīvā proteīna p16 ekspresija ir savstarpēji izslēdzoša. Savukārt šūnās, kur retinoblastomas proteīna (pRb) mediētais ceļš, kurš kontrolē šūnu cikla progresiju, ir pārtraukts augšupstrauvē no p16 piemītošās audzēja nomāšanas funkcijas (piemēram, epitēlijšūnas ekspresē augsta riska HPV E6/E7 onkoproteīnus), var notikt proliferācija un tādējādi var ekspresēties Ki-67 arī funkcionāla p16 klātbūtnē.^{2,3}

Tādēļ dzemes kakla citoloģijas preparātos nosakot atsevišķas šūnas, kas vienlaikus koekspressē p16 un Ki-67, to var izmantot kā morfoloģiski neatkarīgu indikatoru par šūnām ar šūnu cikla regulācijas traucējumiem. Šo p16 un Ki-67 koekspressiju var izmantot kā transformējošu HPV infekciju un pamata dzemes kakla intraepitēlija neoplāzijas klātbūtnes indikatoru.^{2,3} Pēdējā laikā ir veikti un publicēti vairāki pētījumi, kuros izvērtēta p16/Ki-67 divkārti iekrāsotās citoloģijas potenciālā vērtība un klīniskais noderīgums, identificējot sievietes, kurām varētu būt ieguvums no norīkošanas uz kolposkopiju, balstoties uz dažādiem primāri dzemes kakla vēža skrīninga rezultātiem. Šajos rezultātos ietilpst triāža sievietēm ar Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) vai Low grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) Pap citoloģijas rezultātiem, sievietēm, kuras ir augsta riska HPV pozitīvas primārajā HPV skrīningā, vai sievietēm, kuras ir Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM)/HPV pozitīvas klīniskajos apstākļos, kur Pap citoloģijas/HPV koteššana tiek izmantota primārajam skrīningam.⁷⁻²⁵

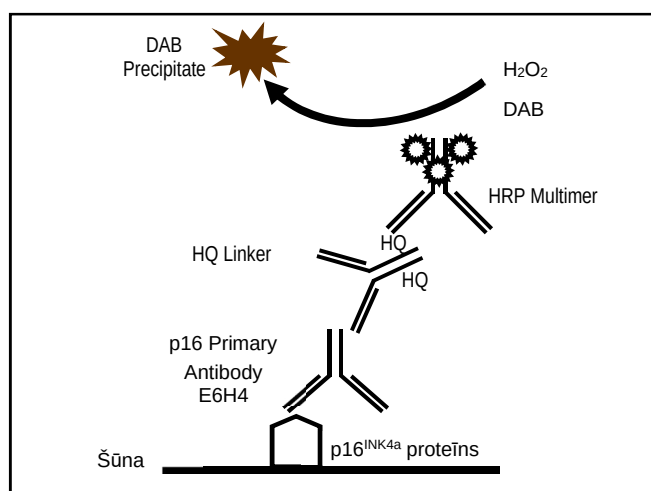
PROCEDŪRAS PRINCIPS

CINtec PLUS Cytology Kit sastāvā ir reaģentu komplekts p16^{INK4a} un Ki-67 proteīnu vienlaicīgai imūncitoķīmiskajai noteikšanai citoloģiskajos paraugos, kas iegūti no dzemes kakla. Proteīni tiek konstatēti, izmantojot lietošanai gatavu kokteili no primārajām monoklonālajām antivielām, kurās ir rekombinanta monoklonāla peles anti-veidā, kas vērsta pret cilvēka p16^{INK4a} proteīnu (klons E6H4™), un primāra rekombinanta truša anti-veidā, kas vērsta pret cilvēka Ki-67 proteīnu (klons 274-11AC3V1). Pēc šūnu kondicionēšanas, endogēnās peroksidāzes aktivitātes inhibēšanas un inkubēšanas ar primāro antivielu kokteili, šī analīze izmanto divas tālāk aprakstītās lietošanai gatavas noteikšanas sistēmas, kas ir optimizētas dzemes kakla citoloģijas paraugu izmantošanai.

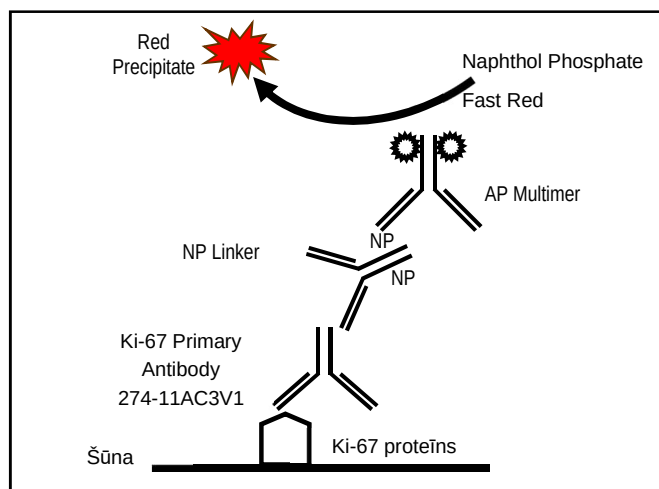
- Kazas anti-peles sekundārā anti-veidā, kas kovalenti piesaistīta HQ haptēniem (patentēts haptēns), un anti-HQ haptēns, mēruktu peroksidāzes (horseradish peroxidase, HRP) konjugēta terciārā anti-veidā, kas ir optimizēta monoklonālās peles anti-veidā klonā E6H4 noteikšanai.
- Kazas anti-truša sekundārā anti-veidā, kas kovalenti piesaistīta NP haptēniem (patentēts haptēns), un anti-NP haptēns, sārmains fosfatāzes (alkaline-phosphatase, AP) konjugēta terciārā anti-veidā, kas ir optimizēta truša rekombinantā anti-veidā klonā 274-11AC3V1 noteikšanai.

Hromogēnās reakcijas ir balsītas uz HRP mediētu 3,3'-diaminobenzidīna tetrahidrohlorīda (DAB) konversiju un uz AP mediētu Fast Red un Naphthol Phosphate konversiju, rezultātā radot attiecīgi brūnas nogulsnes p16^{INK4a} antigēna vietā un sarkanas nogulsnes Ki-67 antigēna vietā.

Pēc automātiskas kontrasta iekrāsošanas un iekrāsošanas zilā krāsā tiek izpildīta divu soļu iekļaušanas procedūra. Vispirms priekšmetstikliņš tiek iekļauts, izmantojot ūdens audu iekļaušanas vidi. Pēc tam priekšmetstikliņš tiek pārklāts ar segstikliņu, izmantojot pastāvīgu ūdens audu iekļaušanas vidi. Iekrāsošanas rezultātus novērtē ar gaismas mikroskopijas apskati.



2. att. Cilvēka p16^{INK4a} proteīna noteikšana.



3. att. Cilvēka Ki-67 proteīna noteikšana.

NODROŠINĀTIE MATERIĀLI

CINtec PLUS Cytology Kit satur reaģentu daudzumu, kas ir pietiekams 100 testiem.

Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology Primary Antibody Cocktail (p16/Ki-67) satur kokteili no rekombinantās monoklonālās peles antivielas klona E6H4, kurš vērsts uz cilvēka p16 ^{INK4a} proteīnu, un primārās rekombinantās truša antivielas klona 274-11AC3V1, kurš vērsts pret cilvēka Ki-67 proteīnu (< 5 µg/mL) buferšķīdumā, kurā ir proteīns ar ProClin 300 konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology Red anti-Rabbit NP Linker satur NP-markētu kazas anti-truša IgG (< 10 µg/mL; NP ir patentēts haptēns, kas kovalenti piesaistīts kazas antivielai) buferšķīdumā, kurā ir proteīns ar ProClin 300 konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology Red AP Multimer satur peles monoklonālu AP-markētu anti-NP terciāro antivielu (< 20 µg/mL) buferšķīdumā, kurā ir proteīns ar ProClin 300 konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology Red Naphthol Phosphate satur Naphthol Phosphate (< 1%) ar ProClin 300 konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology Fast Red satur Fast Red (< 1%) acetāta buferšķīdumā ar ProClin 300 konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology DAB Peroxidase Inhibitor satur ūdeņraža peroksīda šķīdumu (< 5%).
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology DAB anti-Mouse HQ Linker satur HQ-markētu kazas anti-peles IgG (< 40 µg/mL; HQ ir patentēts haptēns, kas kovalenti piesaistīts kazas antivielai) buferšķīdumā, kurā ir proteīns ar ProClin 300 konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology DAB HRP Multimer satur peles monoklonālu anti-HQ-markētu HRP terciāro antivielu (< 10 µg/mL) buferšķīdumā, kurā ir proteīns ar ProClin 300 konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology DAB satur 3,3'-diaminobenzidīna tetrahidrohlorīdu (< 1%) patentētā stabilizētāja šķīdumā ar patentētu konservantu.
Viens 10 mL dozators	CINtec PLUS Cytology DAB H ₂ O ₂ satur ūdeņraža peroksīdu (< 1%) fosfāta buferšķīdumā.

SAGATAVOŠANA, SAMAIŠĀNA, ATŠĶAIDĪŠANA, TITRĒŠANA

CINtec PLUS Cytology Kit ir optimizēts lietošanai BenchMark IHC/ISH instrumentos. Komplekta reaģentu sagatavošana, sajaukšana, atšķaidīšana vai titrēšana nav nepieciešama.

Novirzes no ieteiktajām procedūrām dzemdes kakla citoloģisko paraugu fiksēšanai un tālākai apstrādei var izraisīt būtisku mainīgumu rezultātos, radot nepieciešamību iestādei veikt regulāras iekšējās kontroles.

Plašāku informāciju par kontrolēm skatiet sadaļā Kvalitātes kontrole.

NEPIECIEŠAMIE, BET KOMPLEKTĀ NEIETVERTIE MATERIĀLI

Komplektā nav iekļauti iekrāsošanas reaģenti, piemēram, VENTANA noteikšanas komplekti un palīgkomponenti, tostarp negatīvas un pozitīvas audu kontroles priekšmetstikliņi.

Visi lietošanas instrukcijā minētie produkti visos reģionos nav pieejami. Sazinieties ar vietējā atbalsta dienesta pārstāvi.

Iekrāsošanai ir nepieciešami tālāk norādītie reaģenti un materiāli, bet tie nav iekļauti noteikšanas komplektā.

1. Piemērotas kontroles (neobligāti, lūdzu, skatiet sadaļu "Kvalitātes kontrole")
2. Hematoxylin Counterstain (kat. Nr. 760-2021 / 05266726001)
3. Bluing Reagent (kat. Nr. 760-2037 / 05266769001)
4. Reaction Buffer Concentrate (10X) (kat. Nr. 950-300 / 05353955001)
5. Cell Conditioning Solution (CC1) (kat. Nr. 950-124 / 05279801001)
6. Cell Conditioning Solution (CC2) (kat. Nr. 950-123 / 05279798001)
7. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (kat. Nr. 950-224 / 05424569001)
8. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC2) (kat. Nr. 950-223 / 05424542001)
9. LCS (Predilute) (kat. Nr. 650-010 / 05264839001)
10. ULTRA LCS (Predilute) (kat. Nr. 650-210 / 05424534001)
11. Reagent Grade Ethanol, denaturēts (tīrība ≥ 95%)
12. BenchMark IHC/ISH instruments
13. Superfrost Plus mikroskopa priekšmetstikliņi (Thermo Fisher Scientific), ieteicami tradicionālajām uztriepēm
14. ThinPrep Arcless mikroskopa priekšmetstikliņi (Hologic REF 70126-002) vai Superfrost Plus mikroskopa priekšmetstikliņi (VWR REF 48311-703)
15. Roche Cell Collection Medium (REF 07994753190)
16. PreservCyt® Solution (Hologic REF 234004)
17. BD SurePath PreCoat priekšmetstikliņi (iekļauti SurePath GYN komplektā)
18. SurePath™ Preservative Fluid (BD REF 490522)
19. CC/Mount ūdens audu iekļaušanas vide (Roche REF 7342098001; Diagnostic BioSystems P/N: K 002; Sigma-Aldrich P/N: C9368)
20. Neobligāti. Žāvēšanas krāsns, kas var uzturēt 60 °C ±5° temperatūrā.
21. Vispārējās nozīmes laboratorijas aprīkojums

UZGLABĀŠANA UN STABILITĀTE

Pēc saņemšanas un neizmantošanas gadījumā glabāiet 2–8 °C temperatūrā. Nesasaldēt. Lietotājam jāapstiprina visi uzglabāšanas apstākļi, kas neatbilst lietošanas instrukcijā norādītajiem apstākļiem. Šo noteikšanas komplektu var lietot uzreiz pēc izņemšanas no ledusskapja.

Lai nodrošinātu pareizu reaģenta padevi un reaģentu stabilitāti, pēc katras lietošanas reizes uzlieciet atpakaļ dozatora vāciņu un nekavējoties ievietojiet dozatorus ledusskapī vertikālā stāvoklī.

Katram noteikšanas komplektam ir norādīts derīguma termiņš. Pareizi uzglabājot, produkts ir stabils līdz termiņam, kas norādīts uz etiķetes. Nelietojiet produktu pēc derīguma termiņa norādītajai uzglabāšanas metodei. Nav noteiktu pazīmju, kas norādītu uz šī produkta nestabilitāti, tāpēc pozitīva kontrole ir jāizpilda vienlaikus ar nezināmiem paraugiem. Ja ir kāda produkta nestabilitātes pazīme, nekavējoties jāsazinās ar vietējo atbalsta dienesta pārstāvi.

BRĪDINĀJUMI UN PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

1. Lietošanai in vitro diagnostikā (IVD).
2. Tikai profesionālai lietošanai.
3. Nelietot lielākam testu skaitam, kā norādīts.
4. Produktu nedrīkst lietot, ja iepakojums vai kāds no tā komponentiem ir sabojāts. Ja iepakojums vai komponenti ir bojāti, lūdzu, nekavējoties ziņojiet savam vietējam atbalsta dienesta pārstāvim.

- Šajā šķīdumā kā konservants izmantots ProClin 300 šķīdums. Tas ir klasificēts kā kairinoša viela, un, saskaroties ar ādu, tas var izraisīt sensitizāciju. Lietojot ievērojiet saprātīgus piesardzības pasākumus. Nepieļaujiet reaģentu saskari ar acīm, ādu un gļotādu. Lietojiet aizsargapģērbu un cimdus.
- Ar cilvēka vai dzīvnieka izcelsmes materiāliem ir jārikojas kā iespējami bioloģiski bīstamiem materiāliem, un tie ir jāutilizē, ievērojot atbilstošus piesardzības pasākumus. Saskaņā ar gadījumā ir jāievēro atbilstoši iestāžu norādījumi par veselības aizsardzību.^{26,27}
- Rīkojoties ar reaģentiem, ievērojiet saprātīgu piesardzību. Nepieļaujiet reaģentu saskari ar acīm, ādu un gļotādu. Izvairieties no reaģentu ieelpošanas. Rīkojoties ar varbūtēji kancerogēniem vai toksiskiem materiāliem, lietojiet vienreizlietojamus cimdus un valkājiet piemērotu aizsargapģērbu.
- Ja reaģents ir saskāries ar jutīgām zonām, nomazgājiet tās ar lielu ūdens daudzumu.
- Nepieļaujiet reaģentu bakteriālu kontamināciju, jo tas var radīt nepareizus rezultātus.
- Lai iegūtu papildu informāciju par šīs ierīces lietošanu, skatiet BenchMark IHC/ISH instrumenta lietotāja ceļvedi un visu nepieciešamo komponentu lietošanas instrukcijas, kas pieejamas vietnē navifyportal.roche.com.
- Lai iegūtu informāciju par ieteicamo utilizācijas metodi, sazinieties ar vietējām un/vai valsts iestādēm.
- Kad lietojat vai izmetat citoloģiskos paraugus, tostarp jebkādas paraugus pirms vai pēc fiksācijas, kā arī visus materiālus, uz kuriem tie ir iedarbojušies, ievērojiet piesardzības pasākumus darbam ar potenciāli infekcioziem materiāliem, kā arī attiecināmās prasības par atkritumu utilizēšanu.
- Produkta drošības marķējums galvenokārt atbilst ES GHS norādījumiem. Drošības datu lapa ir pieejama profesionāliem lietotājiem pēc pieprasījuma.
- Lai ziņotu par iespējamiem nopietniem incidentiem, kas saistīti ar šo ierīci, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi un tās dalībvalsts vai valsts kompetento iestādi, kurā lietotājs veic uzņēmējdarbību.

Šis noteikšanas komplekts satur komponentus, kas saskaņā ar Regulu (EK) Nr. 1272/2008 ir klasificēti, kā norādīts tālāk:

1. tab Informācija par bīstamību.

Bīstamība	Kods	Apzīmējums
	H317	Var izraisīt alerģisku ādas reakciju.
	H350	Var izraisīt vēzi.
	H412	Kaitīgs ūdens organismiem ar ilgstošām sekām.
	P201	Pirms lietošanas iegūstiet īpašas instrukcijas.
	P261	Nedrīkst ieelpot izgarojumus vai tvaikus.
	P273	Nepieļaujiet nokļūšanu vidē.
	P280	Valkājiet aizsargcimdus, aizsargapģērbu, aizsargbrilles, sejas masku un dzirdes aizsardzības līdzekļus.
	P308 + P313	Ja saskaras vai ir iemesls uztraukumam: Lūdziet medicīnu konsultāciju/palīdzību.
	P333 + P313	Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: Lūdziet medicīnu konsultāciju/palīdzību.

Šis produkts satur CAS Nr.:

- 868272-85-9: 3,3'-diaminobenzidīna tetrahidrochlorīda hidrāts
- 2682-20-4: 2-metil-2H-izotiazol-3-ons
- 55965-84-9, reakcijas masu no šādām vielām: 5-hlor-2-metil-2H-izotiazol-3-ona un 2-metil-2H-izotiazol-3-ona reakcijas maisījumu (3:1)

PARAUGA MATERIĀLU SAGATAVOŠANA

Ar citoloģiskajiem paraugiem ir adekvāti jāapietas, lai paraugus saglabātu imūncitoķīmiskām procedūrām. Visiem paraugiem ir jāizmanto šūnu apstrādes standarta metodes.

Lai izvairītos no neskaidribo radošiem elementiem, piemēram, asinīm un gļotām, un lai nodrošinātu tādu paraugu, kurš ir piemērots atbilstoši Bethesda Guidelines²⁸, klīnicistiem ir jāievēro ieteiktās paraugu ņemšanas metodes.

Izmantošanai ar CINtec PLUS Cytology Kit ir piemērotas tālāk aprakstītās priekšmetstikliņu sagatavošanas metodes.

- ThinPrep (Hologic Inc.) priekšmetstikliņi, sagatavoti ar ThinPrep 2000 vai 5000 Processor (Hologic Inc.), izmantojot ThinPrep Arcless Microscope priekšmetstikliņus vai Superfrost Plus priekšmetstikliņus saskaņā ar ražotāja ieteikumiem.
- BD SurePath (BD Diagnostics) priekšmetstikliņi, kas sagatavoti atbilstoši ražotāja ieteikumiem.
- Manuāli sagatavoti priekšmetstikliņi (tradicionālie uztriepi priekšmetstikliņi).

Piemērotās kontroles ir ieteicams izpildīt vienlaikus ar pacienta paraugiem (plašāku informāciju, lūdz, skatiet sadaļā "Kvalitātes kontrole").

Roche Cell Collection Medium paraugu sagatavošana

Veselības aprūpes speciālista savāktos un Roche Cell Collection Medium (RCCM) šķīdumā atkārtoti suspendētos citoloģiskos paraugus, kas paredzēti imūncitoķīmiskajai iekrāsošanai, izmantojot CINtec PLUS Cytology Kit, var glabāt 15–30 °C temperatūrā 6 nedēļas un pēc tam vēl 12 nedēļas sasaldētā veidā, 2–8 °C temperatūrā.

Imūncitoķīmiskajai iekrāsošanai, izmantojot CINtec PLUS Cytology Kit un BenchMark IHC/ISH instrumentus, ir nepieciešami ThinPrep Arcless Microscope priekšmetstikliņi vai Superfrost Plus priekšmetstikliņi.

Priekšmetstikliņu sagatavošana no paraugiem, kas savākti Roche Cell Collection Medium vidē, izmantojot ThinPrep 2000 Processor

Priekšmetstikliņi tiek sagatavoti no paraugiem, kas savākti Roche Cell Collection Medium vidē, izmantojot ThinPrep 2000 Processor. Kad ThinPrep 2000 Processor sekvence ir pabeigta, apstrādātais priekšmetstikliņš ir iesēdināts fiksācijas līdzekļa flakonā, kur ir ≥ 95% reaģenta pakāpes etanola šķīdums. Izņemiet flakonu no ThinPrep 2000 Processor fiksācijas līdzekļa vannas turētāja un apstrādāto priekšmetstikliņu no flakona pārceļiet priekšmetstikliņu konteinerā, kurš piepildīts ar ≥ 95% reaģenta pakāpes etanola šķīdumu. Inkubējiet priekšmetstikliņu(s) etanolā no (min.) 15 minūtēm līdz (maks.) 60 minūtēm. Fiksācijas līdzekļa flakonā un priekšmetstikliņu kausā esošo etanola šķīdumu mainiet ik pēc 20 priekšmetstikliņu sagatavošanas. Kad inkubēšanas laiks ir beidzies, izņemiet priekšmetstikliņus no etanola šķīduma un ļaujiet priekšmetstikliņiem nožūt, vismaz 60 minūtes horizontāli guļot uz līdzenas virsmas. Nožāvētus priekšmetstikliņus var glabāt istabas temperatūrā, aizsargātus no gaismas iedarbības, un tie ir jāiekārso ar CINtec PLUS Cytology Kit 7 dienu laikā pēc sagatavošanas.

Priekšmetstikliņu sagatavošana no paraugiem, kas savākti Roche Cell Collection Medium vidē, izmantojot ThinPrep 5000 Processor

Priekšmetstikliņi tiek sagatavoti no paraugiem, kas savākti Roche Cell Collection Medium vidē, izmantojot ThinPrep 5000 Processor. Kad ThinPrep 5000 Processor sekvence ir pabeigta, apstrādātie priekšmetstikliņi ir iesēdināti priekšmetstikliņu statīvā, kurš ir iemērkts fiksācijas līdzekļa vannā ar ≥ 95% reaģenta pakāpes etanola šķīdumu. Izņemiet fiksācijas līdzekļa vannu vai priekšmetstikliņu kausu no ThinPrep 5000 Processor un inkubējiet priekšmetstikliņus vēl (min.) 15 minūtes līdz (maks.) 60 minūtes. Etanola šķīdums priekšmetstikliņu kausā ir jāmaina pēc katras izpildes. Kad inkubēšanas laiks ir beidzies, izņemiet priekšmetstikliņus no etanola šķīduma un ļaujiet priekšmetstikliņiem nožūt, vismaz 60 minūtes horizontāli guļot uz līdzenas virsmas. Nožāvētus priekšmetstikliņus var glabāt istabas temperatūrā, aizsargātus no gaismas iedarbības, un tie ir jāiekārso ar CINtec PLUS Cytology Kit 7 dienu laikā pēc sagatavošanas.

Pirms imūncitoķīmiskās iekrāsošanas ar CINtec PLUS Cytology Kit ir jānoņem sākotnējā priekšmetstikliņa etiķete, kuru izmantoja ThinPrep 5000 Processor.

PreservCyt paraugu sagatavošana

Citoloģisko paraugu PreservCyt Solution (PC) šķīdumā, kas paredzēts imūncitoķīmiskajai iekrāsošanai, izmantojot CINtec PLUS Cytology Kit, var glabāt 15–30 °C temperatūrā 6 nedēļas un pēc tam vēl 12 nedēļas sasaldētā veidā, 2–8 °C temperatūrā.

Imūncitoķīmiskajai iekrāsošanai, izmantojot CINtec PLUS Cytology Kit un BenchMark IHC/ISH instrumentus, ir nepieciešami ThinPrep Arcless Microscope priekšmetstikliņi vai Superfrost Plus priekšmetstikliņi.

Slide Preparation no paraugiem, kas savākti PreservCyt šķīdumā, izmantojot ThinPrep 2000 Processor

Priekšmetstikliņi tiek sagatavoti no veselības aprūpes speciālista savāktiem citoloģiskajiem paraugiem, kas ir atkārtoti suspendēti PreservCyt šķīdumā, izmantojot ThinPrep 2000 Processor. Kad ThinPrep 2000 Processor sekvence ir pabeigta,

apstrādātais priekšmetstikliņš ir iesēdināts fiksācijas līdzekļa flakonā, kur ir $\geq 95\%$ reaģenta pakāpes etanola šķīdums. Izņemiet flakonu no ThinPrep 2000 Processor fiksācijas līdzekļa vannas turētāja un apstrādāto priekšmetstikliņu no flakona pārceļiet priekšmetstikliņu konteinerā, kurš piepildīts ar $\geq 95\%$ reaģenta pakāpes etanola šķīdumu. Inkubējiet priekšmetstikliņu(s) etanolā no (min.) 15 minūtēm līdz (maks.) 60 minūtēm. Fiksācijas līdzekļa flakonā un priekšmetstikliņu kausā esošo etanola šķīdumu mainiet ik pēc 20 priekšmetstikliņu sagatavošanas. Kad inkubēšanas laiks ir beidzies, izņemiet priekšmetstikliņus no etanola šķīduma un ļaujiet priekšmetstikliņiem nožūt, vismaz 60 minūtes horizontāli guļot uz līdzenas virsmas. Nožāvētus priekšmetstikliņus var glabāt $15-30^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, aizsargātus no gaismas iedarbības, un tie ir jāiekārso ar CINtec PLUS Cytology Kit 7 dienu laikā pēc sagatavošanas.

Slide Preparation no paraugiem, kas savākti PreservCyt šķīdumā, izmantojot ThinPrep 5000 Processor

Priekšmetstikliņi tiek sagatavoti no veselības aprūpes speciālista savāktiem citoloģiskajiem paraugiem, kas ir atkārtoti suspendēti PreservCyt šķīdumā, izmantojot ThinPrep 5000 Processor. Kad ThinPrep 5000 Processor sekvence ir pabeigta, apstrādātie priekšmetstikliņi ir iesēdināti priekšmetstikliņu statīvā, kurš ir iemērķts fiksācijas līdzekļa vannā ar $\geq 95\%$ reaģenta pakāpes etanola šķīdumu. Izņemiet fiksācijas līdzekļa vannu vai priekšmetstikliņu kausu no ThinPrep 5000 Processor un inkubējiet priekšmetstikliņus vēl (min.) 15 minūtes līdz (maks.) 60 minūtes. Etanola šķīdums priekšmetstikliņu kausā ir jāmaina pēc katras izpildes. Kad inkubēšanas laiks ir beidzies, izņemiet priekšmetstikliņus no etanola šķīduma un ļaujiet priekšmetstikliņiem nožūt, vismaz 60 minūtes horizontāli guļot uz līdzenas virsmas. Nožāvētus priekšmetstikliņus var glabāt istabas temperatūrā, aizsargātus no gaismas iedarbības, un tie ir jāiekārso ar CINtec PLUS Cytology Kit 7 dienu laikā pēc sagatavošanas.

Pirms imūncitotīmiskās iekrāsošanas ar CINtec PLUS Cytology Kit ir jānoņem sākotnējā priekšmetstikliņa etiķete, kuru izmantoja ThinPrep 5000 Processor.

BD SurePath paraugu sagatavošana

Veselības aprūpes speciālista savāktos citoloģiskos paraugus, kuri ir atkārtoti suspendēti SurePath Preservative Fluid šķīdumā, kas paredzēts imūncitotīmiskajai iekrāsošanai, izmantojot CINtec PLUS Cytology Kit, var glabāt maks. 4 nedēļas $15-30^{\circ}\text{C}$ temperatūrā vai 6 mēnešus saldētavā $2-10^{\circ}\text{C}$ temperatūrā.

BD SurePath Slide Preparation uzreiz pēc Pap priekšmetstikliņa apstrādāšanas

Kad bagātināta šūnu granula ir izveidota priekšmetstikliņa sagatavošanai Pap iekrāsošanai, to uzreiz var izmantot, lai sagatavotu otru priekšmetstikliņu iekrāsošanai ar CINtec PLUS Cytology Kit. Ievērojiet ražotāja ieteikumus par "Slide Preparation" [2. opcija] izmantošanu GYN paraugiem PrepStain™ instrumentā. Resuspendēšanas tilpums izvēlnes "Change Sample/Stain Parameters" opcijā ir jāmaina uz 0 mL.

BD SurePath Slide Preparation no konservētas šūnu granulas

Bagātinātas šūnu granulas var konservēt, pievienojot aptuveni 2 mL SurePath Preservative Fluid šķīduma un aizvākojot paraugu mēģenes glabāšanai (plašāku informāciju skatiet ražotāja instrukcijās). Pēc paraugu paņemšanas datuma šūnu granulas, kas ir resuspendētas konservanta šķīdumā, var glabāt maks. 4 nedēļas $15-30^{\circ}\text{C}$ temperatūrā un 6 mēnešus saldētavā, glabājot $2-10^{\circ}\text{C}$ temperatūrā. Lai apstrādātu priekšmetstikliņu darbam ar CINtec PLUS Cytology Kit, vispirms paraugam ir 60 minūtes jāatrodas istabas temperatūrā. Sāciet ar GYN bagātināšanas procesa otro centrifugēšanas soli un turpiniet ar atlikušajiem priekšapstrādes soļiem, kas izklāstīti ražotāja instrukcijā konservēto šūnu granulu atkārtotai apstrādāšanai. Ievērojiet ražotāja ieteikumus par "Slide Preparation" [2. opcija] izmantošanu GYN paraugiem PrepStain instrumentā.

Visām iepriekš uzskaitītajām sagatavošanas opcijām izņemiet priekšmetstikliņu statīvu no PrepStain instrumenta, kad paraugu pārceļšanas solis ir pabeigts. Apvēršiet statīvu, lai šķīdumu dekantētu. Uz katru nosēdkameru pipetējiet 2 mL $\geq 95\%$ reaģenta pakāpes etanola šķīduma un dekantējiet nekavējoties. Skalojiet ar 2 mL $\geq 95\%$ reaģenta pakāpes etanola šķīduma otro reizi un inkubējiet 10 minūtes. Dekantējiet otro reizi, statīvu apvēršot. Noņemiet nosēdkameras no priekšmetstikliņiem un ļaujiet priekšmetstikliņiem nožūt, vismaz 60 minūtes horizontāli guļot uz līdzenas virsmas. Nožāvētus priekšmetstikliņus var glabāt istabas temperatūrā, aizsargātus no gaismas iedarbības, un tie ir jāiekārso ar CINtec PLUS Cytology Kit 7 dienu laikā pēc sagatavošanas.

Tradicionālo uztriepi lietošana

Tradicionālās uztriepes uzreiz pēc parauga savākšanas ir jāfiksē ar citoloģisku aerosola fiksācijas reaģentu, kurš satur polietilēnglikolu (piem., Safetex Cytology Fixative, Andwin Scientific). Ar aerosolu fiksētos tradicionālo uztriepi priekšmetstikliņus var glabāt istabas temperatūrā, aizsargātus no gaismas iedarbības, un tie ir jāiekārso ar CINtec PLUS Cytology Kit 7 dienu laikā pēc sagatavošanas.

Pirms priekšmetstikliņu ievietošanas BenchMark IHC/ISH instrumentā nekāda papildu priekšapstrāde nav nepieciešama.

IEKRĀSOŠANAS PROCEDŪRA

CINtec PLUS Cytology Kit ir izstrādāts lietošanai BenchMark IHC/ISH instrumentos kombinācijā ar VENTANA palīgreaģentiem un piederumiem.

CINtec PLUS Cytology Kit ir optimizēts ar 2., 3. un 4. tabulā norādītajiem parametriem; lietotājam ir nepieciešams validēt ar šo komplektu iegūtos rezultātus.

Automatizēto protokolu parametrus var parādīt, izdrukāt un rediģēt saskaņā ar instrukcijām, kas aprakstītas instrumenta lietotāja ceļvedī.

2. tab. Ieteicamais iekrāsošanas protokols sagatavotajiem ThinPrep, SurePath un tradicionālo uztriepi priekšmetstikliņiem BenchMark GX instrumentā.

iekārsošanas procedūra	GX CINtec PLUS Cytology		
Atlasāmās opcijas	Slide Preparation veids		
	RCCM/ThinPrep	SurePath	Tradicionālais
ThinPrep	Atlasīts	Nav atlasīts	Nav atlasīts
SurePath	Nav atlasīts	Atlasīts	Nav atlasīts
Cits	Nav atlasīts	Nav atlasīts	Atlasīts
Cell Conditioning opcija	Nav atlasāms	Nav atlasāms	16 min
Antibody Inc laiks	16 min	20 min	16 min
HQ Linker Inc laiks	12 min	16 min	12 min
HRP Multimer Inc laiks	6 min	8 min	8 min
NP Linker Inc laiks	8 min	16 min	8 min
AP Multimer Inc laiks	8 min	8 min	8 min
Hematoxylin	8 min	8 min	8 min
Bluing	4 min	4 min	4 min

3. tab. Ieteicamais iekrāsošanas protokols sagatavotajiem ThinPrep, SurePath un tradicionālo uztriepi priekšmetstikliņiem BenchMark XT instrumentā.

iekārsošanas procedūra	XT CINtec PLUS Cytology		
Atlasāmās opcijas	Slide Preparation veids		
	RCCM/ThinPrep	SurePath	Tradicionālais
ThinPrep	Atlasīts	Nav atlasīts	Nav atlasīts
SurePath	Nav atlasīts	Atlasīts	Nav
Cits	Nav atlasīts	Nav atlasīts	Atlasīts
Cell Conditioning opcija	Nav atlasāms	Nav atlasāms	16 min
Antibody Inc laiks	16 min	20 min	16 min
HQ Linker Inc laiks	12 min	16 min	12 min
HRP Multimer Inc laiks	8 min	8 min	8 min
NP Linker Inc laiks	8 min	16 min	8 min
AP Multimer Inc laiks	8 min	8 min	8 min
Hematoxylin	8 min	8 min	8 min
Bluing	4 min	4 min	4 min

4. tab Ieteicamie iekrāsošanas protokoli sagatavotajiem ThinPrep, SurePath un tradicionālo uztriepju priekšmetstikliņiem BenchMark ULTRA vai BenchMark ULTRA PLUS instrumentā.

Iekrāsošanas procedūra	U CINtec PLUS Cytology		
Atlasāmās opcijas	Slide Preparation veids		
	RCCM/ThinPrep	SurePath	Tradicionālais
ThinPrep	Atlasīts	Nav atlasīts	Nav atlasīts
SurePath	Nav atlasīts	Atlasīts	Nav atlasīts
Cits	Nav atlasīts	Nav atlasīts	Atlasīts
Cell Conditioning opcija	Nav atlasāms	Nav atlasāms	16 min
Antibody Inc laiks	16 min	16 min	16 min
HQ Linker Inc laiks	12 min	16 min	12 min
HRP Multimer Inc laiks	8 min	8 min	8 min
NP Linker Inc laiks	8 min	16 min	8 min
AP Multimer Inc laiks	8 min	8 min	8 min
Hematoxylin	8 min	8 min	8 min
Bluing	4 min	4 min	4 min

PĒCAPSTRĀDES PROCEDŪRA – IEKĻAUŠANA UN PĀRKLĀŠANA AR SEGSTIKLIŅU

Lai uzturētu optimālu jutīgumu un nepieļautu hromogēnu izbalēšanu, ir jāveic divu soļu iekļaušanas procedūra.

Izņemiet priekšmetstikliņu no BenchMark IHC/ISH instrumenta, un maigi paskaliniet un noskalojiet priekšmetstikliņu ar ūdensvada, dejonizētu vai destilētu ūdeni un maigu trauku mazgāšanas līdzekli, līdz LCS no priekšmetstikliņiem ir noņemts pilnībā.

PIEZĪME. Neļaujiet ūdenim plūst tieši pār priekšmetstikliņiem. Teciniet ūdeni ar minimālu spēku.

Priekšmetstikliņi tiks iekļauti pēc divu soļu protokola, un pēc tam ir jāveic tālāk aprakstītie soļi.

Iekļaušana ūdens vidē.

1. Inkubējiet priekšmetstikliņus destilētā vai dejonizētā ūdenī vismaz 1 min.
2. Priekšmetstikliņiem, kuri nav pārklāti ar segstikliņu, ir jāpaliek destilētājā vai dejonizētājā ūdenī, kamēr notiek CC/Mount ūdens audu iekļaušanas vides uzklāšana uz pārējiem priekšmetstikliņiem.
3. Vienu priekšmetstikliņu izņemiet no destilētā vai dejonizētā ūdens un ar papīra dvieļi uzmanīgi noslaukiet priekšmetstikliņa aizmuguri, lai noņemtu lieko ūdeni. Nenotīniet un nenoslaukiet ūdeni no priekšmetstikliņa priekšpusē (parauga puses).
4. Turiet priekšmetstikliņu mazliet slīpi un uzklājiet 4–6 pilienus CC/Mount ūdens audu iekļaušanas vides uz katra ThinPrep vai SurePath priekšmetstikliņa un 8 pilienus uz katra tradicionālās uztriepes priekšmetstikliņa. Izvairieties no burbuļu veidošanās. Lai nepieļautu burbuļu veidošanos, pirmo pilienam var izspiest uz papīra dvieļa, pirms CC/Mount vidi uzklājat uz priekšmetstikliņa paraugu sagatavošanas apgabala.
5. Uzmanīgi sasveriet un groziet stikla priekšmetstikliņu, lai izveidotu audu iekļaušanas vides plānu slāni, paraugu sagatavošanas apgabalu nosedzot pilnībā (vēl neuzlieciet stikla vai plēves segstikliņu); pārbaudiet audu iekļaušanas vides sadalījumu uz priekšmetstikliņa, to apskatot.
6. Notīriet lieko CC/Mount ūdens iekļaušanas vidi no priekšmetstikliņa aizmugures un malām. Ja nepieciešams, izmantojiet mitru papīra dvieļi.
7. Nožāvēšanai novietojiet sagatavotos priekšmetstikliņus horizontālā pozīcijā.
 - Sagatavotos ThinPrep vai SurePath priekšmetstikliņus inkubējiet 37–60 °C temperatūrā 1 stundu vai arī inkubējiet uz nakti istabas temperatūrā.
 - Tradicionālo uztriepju priekšmetstikliņus inkubējiet 37 °C temperatūrā 4 stundas vai 60 °C temperatūrā 1 stundu, vai arī inkubējiet uz nakti istabas temperatūrā.

Pārklāšana ar stikla vai plēves segstikliņu.

1. Kad CC/Mount ūdens audu iekļaušana vide ir pilnīgi nožuvusi, ļaujiet priekšmetstikliņiem sasniegt istabas temperatūru, ja nepieciešams. Inkubējiet priekšmetstikliņus ksilolā no (min.) 1 minūtes līdz (maks.) 20 minūtēm. Pēc tam priekšmetstikliņus pārklājiet ar stikla segstikliņiem, izmantojot ksilola bāzes audu iekļaušanas vidi vai ksilola bāzes plēves segstikliņa uzklāšanas metodi.

PIEZĪME. Priekšmetstikliņus nedrīkst dehidratēt ar pieaugošu spirta sēriju, pirms tos pārklāj ar stikla vai plēves segstikliņu.

2. Ļaujiet ksilola bāzes audu iekļaušanas videi nožūt istabas temperatūrā.

PIEZĪME. Lai izbalēšanu minimizētu, sargājiet priekšmetstikliņus no gaismas un glabājiet tos istabas temperatūrā.

KVALITĀTES KONTROLE

Novirzes no ieteiktajām procedūrām dzemdes kakla citoloģisko paraugu fiksēšanai un tālākai apstrādei var izraisīt būtisku mainīgumu rezultātos. Apiešanās problēmu vai nestabilitātes izraisītiem produkta darbības traucējumiem nav acīmredzamu pazīmju. Tāpēc vienlaikus ar pacientu paraugiem ir jāizpilda arī atbilstošās kontroles.

Pozitīvā kontrole

Kā pozitīvās kontroles ir jāizmanto paraugi, kas apstrādāti tādā pašā veidā, kā pacientu paraugi. Pozitīvās kontroles norāda, ka paraugi ir sagatavoti pareizi un ka tiek izmantotas piemērotas iekrāsošanas metodes. Katrā iekrāsošanas izpildē ir jāiekļauj viena pozitīvā kontrole.

Zināmas pozitīvās kontroles ir jāizmanto tikai apstrādāto paraugu un testa reaģentu pareizas veiktspējas uzraudzīšanai, nevis kā palīgīdzeklis pacienta paraugu specifiskas diagnozes noteikšanai. Ja pozitīvās kontroles neuzrāda atbilstošu pozitīvo iekrāsošanos, testa paraugu rezultāti ir jāuzskata par nederīgiem.

Negative Control

Reprezentatīvajos dzemdes kakla citoloģijas paraugos ir dažādu tipu šūnas, un tās, par kurām ir zināms, ka tās ir negatīvas attiecībā uz p16^{INK4a} un Ki-67 antigēnu ekspresiju (piemēram, virsējās šūnas), var izmantot kā iekšējo negatīvo kontroli, lai novērtētu fona iekrāsošanos.

Analīzes pārbaude

Lietotājam ir nepieciešams verificēt CINtec PLUS Cytology Kit veiktspēju uz pozitīviem un negatīviem paraugiem ar zināmiem veiktspējas parametriem, pirms šo komplektu pirmo reizi izmantot diagnostikas procedūrā.

IEKRĀŠOŠANAS INTERPRETĀCIJA / PAREDZAMIE REZULTĀTI

CINtec PLUS Cytology Kit iekrāsošana rada divus izteiktus krāsu reakcijas produktus: brūnas nogulsnes p16^{INK4a} antigēna vietās un sarkanas nogulsnes Ki-67 antigēna vietās. Šūnu (citoplazmas un/vai kodola) iekrāsošanās brūnā krāsā norāda uz p16^{INK4a} pārekspressiju. Šūnu (kodolu) iekrāsošanās sarkanā krāsā norāda uz Ki-67 ekspresiju. Šūnām, kuras iekrāsojas abiem antigēniem, ir novērojama brūna citoplazmas iekrāsošanās ar tipiski izteikto sarkano kodolu. Kvalificētam patoloģam/citotehologam, kuram ir pieredze imūncitoķīmisku procedūru veikšanā un kurš ir apmācīts ar CINtec PLUS Cytology Kit iekrāsotu priekšmetstikliņu interpretēšanā, ir jānovērtē kontroles pirms rezultātu interpretēšanas.

Šī testa rezultātus interpretēt drīkst tikai sertificēts speciālists, tos skatot kopā ar pacienta slimības vēsturi un veiktajiem papildu diagnostikas testiem.

Interpretējot ar CINtec PLUS Cytology Kit iekrāsotos dzemdes kakla citoloģijas priekšmetstikliņus, šie priekšmetstikliņi ir jānovērtē attiecībā uz tādu dzemdes kakla epitēlijsūnu esamību, kurās uzrādās gan citoplazmas brūnā, gan kodolu sarkanā iekrāsošanās, kas norāda uz vienlaicīgu p16^{INK4a} un Ki-67 ekspresiju. Turklāt, līdzīgi kā Pap citoloģijas rezultātu ziņošanai, arī šeit paraugiem ir jānovērtē paraugu atbilstība saskaņā ar Bethesda Guidelines 2015 (vai TBS)²⁸, kad ziņo CINtec PLUS Cytology Kit testa rezultātus.

Pozitīvs testa rezultāts

Ja pastāv viena vai vairākas dzemdes kakla epitēlijsūnas ar specifiskās brūnās citoplazmas imūniekrāsošanas un specifiskās sarkanās kodolu imūniekrāsošanas kopēju lokalizāciju tajā pašā šūnā, tas tiek uzskatīts par pozitīvu CINtec PLUS Cytology Kit testa rezultātu neatkarīgi no citomorfoloģiskajām iezīmēm.

Negatīvs testa rezultāts

Ja nevienai dzemdes kakla epitēlijsūnai nav novērojama vienlaicīga brūna citoplazmas imūniekrāsošanās un sarkana kodolu imūniekrāsošanās, tad CINtec PLUS Cytology Kit testa rezultāts tiek uzskatīts par negatīvu.

Tādu dzemdes kakla epitēlijsūnu esamība, kurām ir novērojama imūnreaktivitāte tikai uz vienu, bet ne uz abiem marķieriem (piemēram, brūna iekrāsošanās tikai attiecībā uz p16^{INK4a} vai sarkana iekrāsošanās tikai attiecībā uz Ki-67) netiek uzskatīta par pozitīvu testa rezultātu darbam ar CINtec PLUS Cytology Kit.

SPECIFISKI IEROBEŽOJUMI

1. Tikai profesionālai lietošanai. Imūncitoķīmisko procedūru veikšanai ir nepieciešama īpaša apmācība.
2. Ar CINtec PLUS Cytology Kit iekrāsoto mikroskopa priekšmetstiklu novērtēšanu drīkst veikt tikai sertificēts speciālists, kurš ir apmācīts šādu testa rezultātu interpretēšanā.
3. Visa pozitīvās vai negatīvās iekrāsošanas klīniskā interpretācija ir jānovērtē klīnisko izpausmju un citoloģisko kritēriju kontekstā.
4. CINtec PLUS Cytology Kit iekrāsošanas rezultātu interpretācija ir atkarīga no hematoksilīna kontrasta iekrāsošanas intensitātes un kvalitātes. Novirzes no ieteiktajiem reaģentiem un inkubācijas laikiem klientam ir nepieciešams validēt, jo pārmērīga vai nepietiekama kontrasta iekrāsošana var apgrūtināt pienācīgu rezultātu interpretēšanu.
5. Dzemdes kakla paraugiem bieži ir novērojams vizuāli nosakāms pilnasiņu līmenis. Ja pilnasiņu koncentrācija pārsniedz 1.0%, pirms priekšmetstikla sagatavošanas paraugam ir jāveic lizēšana ar ledus etiķskābi (glacial acetic acid, GAA) saskaņā ar ThinPrep protokolu.
6. Tradicionālo uztriepi priekšmetstiklū, ko paredzēts izmantot iekrāsošanai ar CINtec PLUS Cytology Kit, ir jāgatavo, izmantojot Superfrost Plus mikroskopa stikla priekšmetstiklū un Safetex Cytology Fixative (Andwin Scientific), citoloģisku aerosola fiksācijas reaģentu, kurā ir polietilēnglikols. Visas novirzes no šī ieteikuma klientam ir jāverificē.
7. Instrumentu ThinPrep 3000 Processor nav ieteicams izmantot ThinPrep paraugu sagatavošanai, jo instrumenta veiktā aerosola fiksācijas procedūra var izraisīt būtisku šūnu zudumu, kad sagatavotie priekšmetstikliņi tiek iekrāsoti ar CINtec PLUS Cytology Kit.
8. Lai ThinPrep paraugus sagatavotu imūncitoķīmiskai iekrāsošanai ar CINtec PLUS Cytology Kit, izmantojot BenchMark IHC/ISH instrumentus, ir nepieciešami ThinPrep Arcless Microscope priekšmetstikliņi vai ThinPrep Microscope Slides speciālai apstrādei, vai Superfrost Plus mikroskopa priekšmetstikliņi. ThinPrep mikroskopa priekšmetstikliņi ar nospiedumiem skrīninga apgabalā var izraisīt pretrunīgus iekrāsošanas rezultātus.
9. Ražotājs šīs antiviēlas/reāģentus nodrošina optimālā atšķaidījumā izmantošanai saskaņā ar šeit sniegtajām instrukcijām, imūncitoķīmijas testēšanai uz sagatavotiem šķidruma citoloģijas (liquid-based cytology, LBC) priekšmetstikliņiem. Jebkāda novirze no ieteiktajām testēšanas procedūrām paziņotos paredzamos rezultātus var padarīt nederīgus; ir jālieto un jādokumentē atbilstošās kontroles. Šajos gadījumos lietotājiem, kas novirzās no ieteiktajām testēšanas procedūrām, ir jāuzņemas atbildība par pacienta rezultātu interpretāciju.
10. Visas analīzes var nebūt reģistrētas visos instrumentos. Lai iegūtu papildu informāciju, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.

VEIKTSPĒJAS PARAMETRI

ANALĪTISKĀ VEIKTSPĒJA

CINtec PLUS Cytology Kit veikspēja tika novērtēta, veicot analītiskās reproducējamības un citus atbilstošus pētījumus.

Analītiskais jutīgums un specifiskums

p16 un Ki-67 primāro antiviēlu analītiskais jutīgums un specifiskums tika testēti Western blota un peptīda inhibēšanas analīzēs.

Western blota analīzēs tika izmantoti lizāti no tādām šūnu līnijām, kas pārstāv dažādas iekrāsošanas intensitātes. Anti-p16^{INK4a} (E6H4) antiviēla spēja noteikt aptuveni 15-20kD joslu attīrītā rekombinantā p16^{INK4a} proteīna preparātā. Turklāt šī antiviēla specifiski piesaistījās attīrītam rekombinantam p16^{INK4a} proteīnam, bet ne ekvivalentam daudzumam nesaistīta rekombinanta proteīna. Tika novērots, ka šī antiviēla piesaistās arī endogēnam p16^{INK4a} proteīnam, kurš ekspresējas lizātos, kas iegūti no šūnu līnijām HeLa, SK Mel 28 un DU145, bet ne no p16^{INK4a} negatīvās šūnu līnijas MDA MB 231. p16^{INK4a} proteīna relatīvie līmeņi, kas konstatēti lizātos no visām četrām šūnu līnijām Western blotā, atbilda IHC iekrāsošanas datiem, demonstrējot anti-p16^{INK4a} (E6H4) antiviēlas noteikšanas jutīgumu. Ki-67 antiviēlas klona (274-11AC3V1) piesaistīšanās tika testēta Western blota analīzē, izmantojot pilnasiņu lizātus, kas sagatavoti no L428 (Hodžkina limfoma, pozitīva attiecībā uz Ki-67 antigēnu; DSMZ ATCC 197) un LNCaP (prostātas karcinomas šūnu

līnija ar zemu Ki-67 proteīna ekspresiju; ATCC CRL-1740) šūnu līnijām. Šī antiviēla spēja noteikt endogēnu Ki-67 proteīnu šūnu lizātos pat zemos ekspresijas līmeņos, un joslas intensitātei bija korelācija ar IHC iekrāsošanu attiecībā uz Ki-67 šajās šūnu līnijās. CINtec PLUS Cytology Kit Ki-67 primāro antiviēlu (274-11AC3V1) piesaistījās attīrītam rekombinantam Ki-67 proteīna fragmentam, bet ne ekvivalentam daudzumam nesaistīta rekombinanta negatīvās kontroles proteīna. Piesaistīšanās šajā analīzē netika konstatēta Ki-67 zemas ekspresijas šūnu līnijā LNCaP. Relatīvie līmeņi Ki-67 proteīna, kas lizātos no šīm šūnu līnijām tika noteikti Western blotā, korelē ar IHC iekrāsošanas datiem un mRNA ekspresijas datiem. Western blota rezultāti demonstrē, ka CINtec PLUS Cytology Kit izmantotā Ki-67 primāro antiviēlu spēja noteikt endogēnu Ki-67 proteīnu šūnu lizātos un rekombinantu Ki-67 proteīna fragmentu attīrītā formā.

Peptīdu inhibēšanas analīzēs tika izmantoti šķīdumi, kuros ir p16 vai Ki-67 specifiskie peptīdi. Primārās antiviēlas kokteilis tika atšķaidīts tilpuma:tilpuma attiecībā 1:1 ar p16 specifiskajiem vai Ki-67 peptīdu šķīdumiem dažādās koncentrācijās, lai nosegtu molāro attiecību diapazonu: aptuveni vienkārtīgs, desmitkārtīgs, simtkārtīgs, tūkstoškārtīgs un desmitkārtīgs molārais liekais peptīdu daudzums, salīdzinot ar antiviēlas galīgo koncentrāciju šķīdumā. Primārās antiviēlas kokteilis, kurā bija p16 specifisks peptīds, tika izmantots kā nespecifiska kontrole attiecībā uz anti-Ki-67 antiviēlu, un nesaistīts Alk-a peptīds tika izmantots kā nespecifiska kontrole attiecībā uz anti-p16 antiviēlu. Viens priekšmetstiklū no katra parauga (trīs dzemdes kakla citoloģijas paraugu kopparaugi un vienas CaSki šūnas) tika iekrāsots ar katru šķīdumu. Šī pētījuma rezultāti demonstrēja, ka anti-p16 antiviēla specifiski piesaistās p16 proteīnam un ka anti-Ki-67 antiviēla specifiski piesaistās Ki-67 proteīnam. Kā prognozēts, p16 un Ki-67 iekrāsošanas intensitātes samazinājās visos paraugos pēc iekrāsošanas ar tādiem šķīdumiem, kuros attiecīgie specifiskie peptīdi bija koncentrācijā 1 M, un pilnīga inhibīcija tika panākta ar šķīdumiem, kuros bija ≥ 10 M, bet nekāda p16 iekrāsošanas intensitātes samazināšanās netika novērota pēc iekrāsošanas ar šķīdumiem, kuros bija nespecifisks peptīds vai peptīda nebija.

Atkārtojamība un starposma precizitāte

Tika veikti precizitātes pētījumi ThinPrep dzemdes kakla paraugu CINtec PLUS Cytology Kit iekrāsošanai, lai demonstrētu tālāk norādīto.

- Vispārējā precizitāte – procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrita ar vairākumu, tika aprēķināts katram no 12 dzemdes kakla citoloģijas kopparaugiem (3 HSIL/HPV+, 1 LSIL/HPV+, 1 ASC-US/HPV+, 1 NILM/HPV+, 3 NILM/HPV- LBC kopparaugi un 3 T24 šūnu līnijas negatīvie kopparaugi), kas iekrāsoti ar 3 partijām CINtec PLUS Cytology Kit, 5 neseicīgās dienās, izmantojot 2 replikāta priekšmetstiklū no katra kopparauga, un kuros novērtēja 3 nolasītāju komandas.
- Precizitāte dažādās dienās – procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrita ar vairākumu, tika aprēķināts katrai dienai (1. diena–5. diena), apkopojot datus no 12 dzemdes kakla citoloģijas kopparaugiem (3 HSIL/HPV+, 1 LSIL/HPV+, 1 ASC-US/HPV+, 1 NILM/HPV+, 3 NILM/HPV- LBC kopparaugi un 3 T24 šūnu līnijas negatīvie kopparaugi), 3 partijām CINtec PLUS Cytology Kit, 2 replikāta priekšmetstiklū no katra kopparauga, un 3 nolasītāju komandām.
- Precizitāte dažādās partijās – procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrita ar vairākumu, tika aprēķināts katrai CINtec PLUS Cytology Kit partijai (1. partija–3. partija), apkopojot datus no 12 dzemdes kakla citoloģijas kopparaugiem (3 HSIL/HPV+, 1 LSIL/HPV+, 1 ASC-US/HPV+, 1 NILM/HPV+, 3 NILM/HPV- LBC kopparaugi un 3 T24 šūnu līnijas negatīvie kopparaugi), 5 neseicīgām dienām, 2 replikātiem un 3 nolasītāju komandām.

Visus priekšmetstiklū maskēja un randomizēja un pēc tam novērtēja, izpildot CINtec PLUS Cytology Kit iekrāsošanas interpretāciju. Priekšmetstiklū novērtēja trīs nolasītāju komandas, un katrā komandā bija citotehnologs un patologs. Vairākuma atzinums vai kopparauga līmeņa režīma rezultāts (pozitīvs vai negatīvs) tika izmantots kā atsauce, lai noteiktu procentuālo daudzumu rezultātu, kas sakrita ar vairākumu. Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrita ar vairākumu, ir līdzvērtīgs PPA, ja vairākuma atzinums ir pozitīvs, un līdzvērtīgs NPA, ja vairākuma atzinums ir negatīvs. Rezultātu kopsavilkums ir sniegts 5. tab. 6. tab un 7. tab. Visi ticamības intervāli (confidence interval, CI) bija 2-pusēji 95% ticamības intervāli. CI tika aprēķināti, izmantojot procentiles bootstrapa metodi (bootstrap technique), izņemot gadījumus, kad punktu aplēses bija 100% — tad tika lietota Wilson punktu metode.

5. tab Pētījums par precizitāti tajā pašā laboratorijā – Vispārējā precizitāte

Kopparauga kategorija	Novērtējumu skaits	CINtec PLUS Cytology Kit rezultātu režīms (vairākuma atzinums)	Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrīt ar vairākumu	95% ticamības intervāls
T24 šūnu līnija	270	Negatīvs	100.0%	(98.6, 100.0)
NILM/HPV-	270	Negatīvs	94.1%	(90.7, 97.0)
NILM/HPV+	90	Pozitīvs	61.1%	(47.2, 74.4)
ASC-US/HPV+	90	Pozitīvs	93.3%	(88.9, 97.8)
LSIL/HPV+	90	Pozitīvs	100.0%	(95.9, 100.0)
HSIL/HPV+	270	Pozitīvs	98.9%	(96.7, 100.0)

6. tab Pētījums par precizitāti tajā pašā laboratorijā – Precizitāte dažādās dienās

Kopparauga kategorija	Novērtējumu skaits	CINtec PLUS Cytology Kit rezultātu režīms (vairākuma atzinums)	Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrīt ar vairākumu				
			1. diena	2. diena	3. diena	4. diena	5. diena
T-24 šūnu līnija	270	Negatīvs	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
NILM/HPV-	270	Negatīvs	88.9%	90.7%	98.1%	98.1%	94.4%
NILM/HPV+	90	Pozitīvs	44.4%	50.0%	77.8%	66.7%	66.7%
ASC-US/HPV+	90	Pozitīvs	94.4%	88.9%	88.9%	94.4%	100.0%
LSIL/HPV+	90	Pozitīvs	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
HSIL/HPV+	270	Pozitīvs	100.0%	94.4%	100.0%	100.0%	100.0%

7. tab Pētījums par precizitāti tajā pašā laboratorijā – Precizitāte dažādās partijās

Kopparauga kategorija	Novērtējumu skaits	CINtec PLUS Cytology Kit rezultātu režīms (vairākuma atzinums)	Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrīt ar vairākumu		
			1. partija	2. partija	3. partija
T24 šūnu līnija	270	Negatīvs	100.0%	100.0%	100.0%
NILM/HPV-	270	Negatīvs	92.2%	93.3%	96.7%
NILM/HPV+	90	Pozitīvs	46.7%	70.0%	66.7%
ASC-US/HPV+	90	Pozitīvs	90.0%	96.7%	93.3%
LSIL/HPV+	90	Pozitīvs	100.0%	100.0%	100.0%
HSIL/HPV+	270	Pozitīvs	100.0%	100.0%	96.7%

Nolasītāja precizitāte

Lai novērtētu nolasītāja precizitāti, trīs nolasītāju komandas, kas sastāvēja no citotehnologa un patologa, novērtēja visus precizitātes pētījumiem iekrāsotus priekšmetstiklus, tostarp 2 replikātus no 12 dzemdes kakla citoloģijas kopparaugiem (3 HSIL/HPV+, 1 LSIL/HPV+, 1 ASC-US/HPV+, 1 NILM/HPV+, 3 NILM/HPV- LBC kopparaugi un 3 T24 šūnu līnijas negatīvie kopparaugi), 3 CINtec PLUS Cytology Kit partijām, 5 neseicīgās dienās. Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrīt ar vairākumu, tika aprēķināts no apkopotiem rezultātiem dažādām nolasītāju komandām, un šo rezultātu kopsavilkums ir sniegts 8. tab.

8. tab Pētījums par precizitāti tajā pašā laboratorijā – Precizitāte dažādiem nolasītājiem

Kopparauga kategorija	Novērtējumu skaits	CINtec PLUS Cytology Kit rezultātu režīms (vairākuma atzinums)	Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrīt ar vairākumu		
			1. nolasītāju komanda	2. nolasītāju komanda	3. nolasītāju komanda
T-24 šūnu līnija	270	Negatīvs	100.0%	100.0%	100.0%
NILM/HPV-	270	Negatīvs	95.6%	91.1%	95.6%
NILM/HPV+	90	Pozitīvs	70.0%	63.3%	50.0%
ASC-US/HPV+	90	Pozitīvs	100.0%	90.0%	90.0%
LSIL/HPV+	90	Pozitīvs	100.0%	100.0%	100.0%
HSIL/HPV+	270	Pozitīvs	98.9%	98.9%	98.9%

Reproducējamība

CINtec PLUS Cytology Kit tika veikti reproducējamības pētījumi, lai demonstrētu tālāk norādīto.

- CINtec PLUS Cytology Kit reproducējamība dažādās partijās (9. tab).
- Reproducējamība tajā pašā izpildē (10. tab) un dažādās izpildēs (11. tab) BenchMark GX, XT un ULTRA instrumentos.
- Reproducējamība tajā pašā platformā BenchMark GX, XT un ULTRA instrumentos (12. tab).
- Reproducējamība dažādās platformās starp BenchMark GX, XT un ULTRA instrumentiem (13. tab).

9. tab CINtec PLUS Cytology Kit reproducējamība dažādās partijās.

Parauga tips	Kopējā procentuālā sakritība
ThinPrep	100.0
SurePath	100.0

10. tab CINtec PLUS Cytology Kit reproducējamība tajā pašā izpildē.

Parauga tips	Kopējā procentuālā sakritība		
	GX	XT	ULTRA
ThinPrep	100.0	100.0	100.0
SurePath	93.8	96.3	92.6

11. tab CINtec PLUS Cytology Kit reproducējamība dažādās izpildēs.

Parauga tips	Kopējā procentuālā sakritība		
	GX	XT	ULTRA
ThinPrep	100.0	96.2	100.0
SurePath	100.0	92.6	100

12. tab CINtec PLUS Cytology Kit reproducējamība tajā pašā platformā.

Parauga tips	Kopējā procentuālā sakritība		
	GX	XT	ULTRA
ThinPrep	100.0	100.0	100.0
SurePath	100.0	100.0	96.3

13. tab CINTec PLUS Cytology Kit reproducējamība dažādās platformās.

Parauga tips	Kopējā procentuālā sakritība
ThinPrep	100.0
SurePath	96.3

Šie pētījumi tika veikti gan ar ThinPrep, gan ar SurePath dzemdes kakla paraugiem. Visos pētījumos tika izpildīti to iepriekš noteiktie pieņemšanas kritēriji.

Sakritības pētījumi

CINTec PLUS Cytology Kit veikspēja lietošanai ar BenchMark GX, XT un ULTRA instrumentiem tika novērtēta, salīdzinot ar CINTec PLUS Kit (predikāta ierīce, Roche mtm laboratories AG, Mannheim), kuram iepriekš ir demonstrēts augsts jutīgums un specifiskums attiecībā uz pirmsvēža un vēža sasilšanu klātesamību dzemdes kakla citoloģijas paraugos attiecībā uz tādu atsevišķu dzemdes kakla epitēlijsūnu klātesamību, kurām ir novērojams pozitīvs divkārtīgs iekrāsošanas rezultāts attiecībā uz p16^{INK4a} un Ki-67. 7-15,18,20,23,25-28

Sakritības pētījumi tika veikti, izmantojot pacientu paraugus no paredzētās lietošanas populācijas ar Pap citoloģijas rezultātu NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy, negatīvs attiecībā uz intraepitēlija bojājumiem vai ļaundabīgiem audzējiem), ASC-US, LSIL un HSIL katrai no atsevišķajām dzemdes kakla citoloģijas sagatavošanas metodēm: ThinPrep, BD SurePath un tradicionālo uztriepi priekšmetstikliņā. LBC paraugiem no katra pacienta parauga tika sagatavoti divi priekšmetstikliņi. Tradicionālajām uztriepēm no katra pacienta tajā pašā vizītē tika sagatavoti divi priekšmetstikliņi, paraugam ņemto materiālu sadalot starp diviem priekšmetstikliņiem ("dalītā parauga metode"). Viens priekšmetstikliņš tika testēts ar CINTec PLUS Cytology Kit BenchMark IHC/ISH instrumentā, un viens priekšmetstikliņš tika iekrāsots ar predikāta ierīci.

Nolasīšanas algoritms LBC paraugiem.

Katru priekšmetstikliņu nolasīja divi kvalificēti nolasītāji. Ja par rezultātu viņi bija vienprātīgi, tas tika uzskatīts par attiecīgā priekšmetstikliņa galīgo rezultātu. Ja viņu atzinums par rezultātu atšķīrās, papildu nolasīšanu veica trešais nolasītājs un par attiecīgā priekšmetstikliņa galīgo rezultātu kļuva vairākuma atzinums.

Nolasīšanas algoritms tradicionālo uztriepi priekšmetstikliņiem.

Katru priekšmetstikliņu nolasīja divi kvalificēti nolasītāji. Ja abi nolasītāji attiecīgo priekšmetstikliņu atzina par pozitīvu, šī priekšmetstikliņa galīgais rezultāts bija pozitīvs. Ja viņu atzinums par rezultātu atšķīrās, priekšmetstikliņu pārskatīja trešais nolasītājs apzināts pārskatīšanas paneļa veidā un šis iznākums kļuva par attiecīgā priekšmetstikliņa galīgo rezultātu. Ja abi nolasītāji priekšmetstikliņu atzina par negatīvu, priekšmetstikliņu nolasīja trešais nolasītājs, lai negatīvo rezultātu apstiprinātu. Ja trešais nolasītājs negatīvo rezultātu apstiprināja, tad attiecīgā priekšmetstikliņa galīgais rezultāts bija negatīvs. Ja trešais nolasītājs šo priekšmetstikliņu atzina par pozitīvu, priekšmetstikliņš tika nodots apzinātai paneļa pārskatīšanai, un tā kļuva par šī priekšmetstikliņa galīgo rezultātu.

Testa rezultātu sakritība tiek ziņota kā pozitīvā procentuālā sakritība (positive percent agreement, PPA) un negatīvā procentuālā sakritība (negative percent agreement, NPA) $\pm$ 95% ticamības intervāls (confidence interval, CI) starp CINTec PLUS Cytology Kit lietošanai BenchMark IHC/ISH instrumentā un predikāta ierīci.

14. tab Testa rezultātu sakritība starp CINTec PLUS Cytology Kit un predikāta ierīci ThinPrep dzemdes kakla citoloģijas priekšmetstikliņu preparātiem.

		Predikāta ierīce	
		+	-
CINTec PLUS Cytology Kit	+	140	25
	-	17	147
Kopā		157	172
PPA (n/N) (95% CI) = 140/157 x 100% = 89.2% (83.3–93.1%)			
NPA (n/N) (95% CI) = 147/172 x 100% = 85.5% (79.4–90.0%)			

15. tab Testa rezultātu sakritība starp CINTec PLUS Cytology Kit un predikāta ierīci SurePath dzemdes kakla citoloģijas priekšmetstikliņu preparātiem.

		Predikāta ierīce	
		+	-
CINTec PLUS Cytology Kit	+	56	3
	-	9	108
Kopā		65	111
PPA (n/N) (95% CI) = 56/65 x 100% = 86.2% (75.7–92.5%)			
NPA (n/N) (95% CI) = 108/111 x 100% = 97.3% (92.4–99.1%)			

16. tab Testa rezultātu sakritība starp CINTec PLUS Cytology Kit un predikāta ierīci tradicionālo uztriepi dzemdes kakla citoloģijas priekšmetstikliņu preparātiem.

		Predikāta ierīce	
		+	-
CINTec PLUS Cytology Kit	+	98	17
	-	20	72
Kopā		118	89
PPA (n/N) (95% CI) = 98/118 x 100% = 83.1% (75.3–88.8%)			
NPA (n/N) (95% CI) = 72/89 x 100% = 80.9% (71.5–87.7%)			

Roche Cell Collection Medium pētījums

Roche Cell Collection Medium veikspēja salīdzinājumā ar PreservCyt šķīdumu tika novērtēta, iekrāsojot 616 pārus dzemdes kakla paraugu (gadījumu), izmantojot CINTec PLUS Cytology Kit. Katram gadījumam viens priekšmetstikliņš tika sagatavots no attiecīgā PC vai RCCM flakona. Visus priekšmetstikliņus nolasīja citotehnologa/patologa komanda, kurai šo priekšmetstikliņu identitāte bija maskēta. Kopsavilkums par CINTec PLUS Cytology Kit testa rezultātu salīdzinājumu starp vidēm (PC un RCCM) ir sniegts 17. tab. Pozitivitātes koeficienti tika aprēķināti, pozitīvo gadījumu skaitu dalot ar piemēroto gadījumu kopējo skaitu katrai videi. Rezultāti liecina, ka atšķirība starp abiem pozitivitātes koeficientiem ir 2.4% (1.5, 6.3).

17. tab CINTec PLUS Cytology Kit pozitivitātes koeficientu līdzvērtīgums vidēm Roche Cell Collection Medium (RCCM) un PreservCyt (PC).

	CINTec PLUS Cytology Kit rezultāts videi PC		
CINTec PLUS Cytology Kit rezultāts videi RCCM	Pozitīvs	Negatīvs	Kopā
Pozitīvs	170	48	218
Negatīvs	37	204	241
Kopā	207	252	459
RCCM pozitivitātes koeficients, n/N (%):	218/459 (47.5%)		
PC pozitivitātes koeficients, n/N (%):	207/459 (45.1%)		
Pozitivitātes koeficientu atšķirība, n/N (%):	11/459 (2.4%; 95% CI: -1.5, 6.3)		

Kopsavilkums par CINTec PLUS Cytology Kit rezultātiem šūnu piemērotībai salīdzinājumā starp vidēm PreservCyt un Roche Cell Collection Medium ir sniegts 18. tab. Šūnu piemērotības koeficienti tika aprēķināti, piemērotu šūnu gadījumu skaitu dalot ar kopējo gadījumu skaitu katrai videi. Rezultāti liecina, ka atšķirība starp abiem šūnu piemērotības koeficientiem ir 3.2% (-0.0, 6.6).

18. tab CINTec PLUS Cytology Kit šūnu piemērotības salīdzinājums vidēm Roche Cell Collection Medium (RCCM) un PreservCyt (PC).

CINTec PLUS Cytology Kit šūnu piemērotība videi RCCM	CINTec PLUS Cytology Kit šūnu piemērotība videi PC		
	Jā	Nē	Kopā
Jā	468	63	531
Nē	43	42	85
Kopā	511	105	616
RCCM piemērotības koeficients, n/N (%):	531/616 (86.2%)		
PC piemērotības koeficients, n/N (%):	511/616 (83.0%)		
Piemērotības koeficientu atšķirība, n/N (%):	20/616 (3.2%; 95% CI: -0.0, 6.6)		

Pētījums par reproducējamību dažādās laboratorijās BenchMark ULTRA PLUS iekrāsošanas platformā

Tika veikts pētījums par reproducējamību, lai novērtētu CINTec PLUS Cytology testu BenchMark ULTRA PLUS instrumentā attiecībā uz p16^{INK4a} un Ki-67 divkārsu imūncitoķīmisko noteikšanu citoloģijas paraugos. Pētījumā bija iekļautas 2 atšķirīgas T24 šūnu kultūras un 10 no pacientiem savāktu parauga materiālu kopparaugi (2 HSIL/HPV+, 2 LSIL/HPV+, 2 ASC-US/HPV+, 2 NILM/HPV+ un 2 NILM/HPV- LBC kopparaugi). T24 šūnu kultūras bija sagatavotas no vienas darba šūnu bankas. Katrai no 3 pētījumu vietām tika iesniegtas alikvotas daļas no katra parauga materiālu kopparauga, T24 šūnu kultūras un kontroles kopparauga, kas ietvēra pietiekamu apjomu, lai atbalstītu katrā centrā plānoto testēšanu. Katrā no piecām iekrāsošanas dienām pētījumu vietas sagatavoja testa priekšmetstikliņu no katras uzņēmuma RTD nodrošinātās alikvotās daļas, izmantojot ThinPrep 2000 vai ThinPrep 5000 priekšmetstikliņu apstrādātāju. Pēc priekšmetstikliņu sagatavošanas katrā vietā viens 13 priekšmetstikliņu komplekts tika iekrāsots, izmantojot BenchMark ULTRA PLUS instrumentu. 5 iekrāsošanas dienas bija nesecīgas un bija daļa no vismaz 20 dienu perioda. Katrā vietā 2 nolasītāju komandas, kur katrā bija citotehnologs un patoloģs, neatkarīgi novērtēja katrā vietā iekrāsotos priekšmetstikliņus, lai noteiktu divkārsās iekrāsošanas klātbūtni vai trūkumu, un piešķīra priekšmetstikliņam pozitīvu, negatīvu vai neapmierinošu CINTec PLUS Cytology testa rezultātu. Nolasītāju komandām bija maskēti jebkādi iepriekšējie HPV statusa, Pap citoloģijas statusa, CINTec PLUS Cytology testa rezultātu noteikšanas rezultāti vai cita klīniskā informācija. Dati tika tieši ievadīti klīniskajā datu bāzē un analizēti, lai noteiktu analīzes reproducējamību vairākās vietās, dienās un nolasītāju komandās. Fona un šūnu pieejamības rādītāji visiem paraugiem visos instrumentos bija 100%. Rezultātu kopsavilkums ir sniegts 19. tab un 20. tab.

19. tab BenchMark ULTRA PLUS instrumentu pētījums par reproducējamību dažādās laboratorijās — reproducējamība dažādās vietās

Kopparauga kategorija	Novērtējumu skaits	CINTec PLUS Cytology rezultātu režīms (vairākuma atzinums)	Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrīta ar vairākumu		
			Vieta A	Vieta B	Vieta C
T24 šūnu līnija	60	Negatīvs	95.0%	100.0%	100.0%
NILM/HPV-	60	Negatīvs	100.0%	95.0%	100.0%
NILM/HPV+	60	Pozitīvs	90.0%	80.0%	95.0%
ASC-US/HPV+	60	Pozitīvs	100.0%	95.0%	100.0%
LSIL/HPV+	60	Pozitīvs	100.0%	95.0%	100.0%
HSIL/HPV+	60	Pozitīvs	100.0%	100.0%	100.0%

20. tab BenchMark ULTRA PLUS instrumentu pētījums par reproducējamību dažādās laboratorijās — vispārējā precizitāte

Kopparauga kategorija	CINTec PLUS Cytology rezultātu režīms (vairākuma atzinums)	Procentuālais daudzums rezultātu, kas sakrīta ar vairākumu	n/N	95% ticamības intervāli
T24 šūnu līnija	Negatīvs	98.3%	59/60	(96.7, 100.0)
NILM/HPV-	Negatīvs	98.3%	59/60	(96.7, 100.0)
NILM/HPV+	Pozitīvs	88.3%	53/60	(86.7, 90.0)
ASC-US/HPV+	Pozitīvs	98.3%	59/60	(96.7, 100.0)
LSIL/HPV+	Pozitīvs	98.3%	59/60	(96.7, 100.0)
HSIL/HPV+	Pozitīvs	100.0%	60/60	(94.0, 100.0)

Sakrītība starp BenchMark ULTRA PLUS un BenchMark ULTRA instrumentiem (ThinPrep paraugi)

Trīs laboratorijas piedalījās sakrītības pētījumā, lai novērtētu BenchMark ULTRA PLUS instrumentu un BenchMark ULTRA instrumentu. Šis pētījums izmantoja 220 kopparaugus no deidentificētiem ThinPrep LBC dzemdes kakla parauga materiāliem, kas bija sagatavoti uzņēmumā Roche Tissue Diagnostics (RTD) tālāk norādītajās kategorijās: 88 pozitīvi kopparaugi, 22 robežgadījuma pozitīvi kopparaugi, 22 negatīvi vidējie kopparaugi un 88 negatīvi T24 šūnu kultūras kopparaugi. Uzņēmumā RTD tika sagatavots 4 priekšmetstikliņu komplekts no katra parauga materiāla, izmantojot ThinPrep 2000 vai ThinPrep 5000 priekšmetstikliņu apstrādātāju. Pirmais sagatavotais priekšmetstikliņš no katra komplekta tika iekrāsots, izmantojot BenchMark ULTRA instrumentu uzņēmumā RTD. Viens no 3 atlikušajiem priekšmetstikliņiem tika nogādāts katrā pētījuma vietai, lai tos iekrāsotu ar CINTec PLUS Cytology testu BenchMark ULTRA PLUS instrumentā. RTD nolasītāju komanda, kas sastāvēja no citotehnologa un patoloģa, neatkarīgi novērtēja uzņēmuma RTD iekrāsoto BenchMark ULTRA priekšmetstikliņu, lai novērtētu divkārsās iekrāsošanas klātbūtni vai trūkumu un piešķirtu priekšmetstikliņam pozitīvu, negatīvu vai neapmierinošu rezultātu, lai noteiktu atsaucis vērtējumu. Katrā vietā pētījuma nolasītāju komanda neatkarīgi novērtēja priekšmetstikliņus, kas bija iekrāsoti BenchMark ULTRA instrumentā, lai noteiktu CINTec PLUS Cytology testa rezultātu. Katras vietas nolasītāju komanda novērtēja priekšmetstikliņus, kas bija iekrāsoti BenchMark ULTRA PLUS instrumentā, lai noteiktu CINTec PLUS Cytology testa rezultātu. Tādējādi katras vietas nolasītāju komanda novērtēja vienu BenchMark ULTRA un vienu BenchMark ULTRA PLUS iekrāsoto katra parauga materiāla priekšmetstikliņu. BenchMark ULTRA un BenchMark ULTRA PLUS iekrāsoto priekšmetstikliņu lasījumi bija atdalīti ar divu nedēļu karences periodu. Visām nolasītāju komandām bija maskēti jebkādi iepriekšējie HPV statusa, Pap citoloģijas statusa, CINTec PLUS Cytology testa rezultātu noteikšanas rezultāti vai cita klīniskā informācija.

CINTec PLUS Cytology analīzes veikspējas līdzvērtīgums tika uzskatīts kā pieņemams BenchMark ULTRA PLUS instrumentā, ja PPA un NPA rādītājiem bija divpusējs 95% ticamības intervāla zemākais piesaistījums pie vismaz 85%. Lai pētījums būtu sekmīgs, ar CINTec PLUS Cytology iekrāsoto testa priekšmetstikliņu fona un šūnu pieejamības rādītājiem BenchMark ULTRA PLUS instrumentā bija jābūt pieejamiem ≥90% no visiem testa priekšmetstikliņiem. Fona un šūnu pieejamības rādītāji visiem testa priekšmetstikliņiem bija attiecīgi 99.7% un 99.4%. 21. tab ir apkopoti CINTec PLUS

Cytology statusa sakritības rādītāji starp BenchMark ULTRA un BenchMark ULTRA PLUS instrumentiem.

21. tab BenchMark ULTRA un BenchMark ULTRA PLUS instrumentu sakritības pētījums — CINtec PLUS Cytology statusa apkopotā sakritība starp platformām (ThinPrep)

CINtec PLUS Cytology statuss						
BenchMark ULTRA PLUS	BenchMark ULTRA			Sakritība		
	Pozitīvs	Negatīvs	Kopā	Rādītājs	% (n/N)	95% CI
Pozitīvs	314	13	327	PPA	95.7 (314/328)	(92.8, 98.1)
Negatīvs	14	317	331	NPA	96.1 (317/330)	(93.5, 98.1)
Kopā	328	330	658	OPA	95.9 (631/658)	(94.1, 97.4)

Piezīme. Apkopotie sakritības rādītāji apkopo visus parauga materiālus un nolasītāju komandas attiecībā uz ULTRA PLUS.

Piezīme. PPA = Pozitīva procentuālā sakritība (Positive Percent Agreement); NPA = Negatīva procentuālā sakritība (Negative Percent Agreement); OPA = Kopējā procentuālā sakritība (Overall Percent Agreement)

Pētījums par reproducējamību laboratorijā BenchMark ULTRA PLUS iekrāsošanas platformā

Reproducējamības pētījums laboratorijā tika veikts, lai novērtētu CINtec PLUS Cytology testa atkārtojamību vienā izpildē, starpposma precizitāti dažādās dienās un starpposma precizitāti starp dažādiem instrumentiem SurePath paraugos. Pētījumā bija iekļautas 2 atšķirīgas T24 šūnu kultūras un 9 no pacientiem savāktu SurePath parauga materiālu kopparaugi (3 CINtec pozitīvi/HPV+, 3 robežgadījumi un 3 CINtec negatīvi/HPV-). Testa priekšmetstikliņi tika sagatavoti, izmantojot BD Totalys priekšmetstikliņu sagatavošanas instrumentu, katrā no piecām iekrāsošanas dienām, kas bija nesecīgas un daļa no vismaz 20 dienu perioda. Lai novērtētu reproducējamību starp instrumentiem, tika izmantoti trīs BenchMark ULTRA PLUS instrumenti. Testa priekšmetstikliņus novērtēja nolasītāju komanda, kura sastāvēja no citotehnologa un patologa, kuri bija apmācīti novērtēt CINtec PLUS Cytology. Testa priekšmetstikliņu sakritība tika noteikta, salīdzinot testa priekšmetstikliņu CINtec PLUS Cytology statusu ar kopparauga līmeņa režīmu (Pool-Level Mode, PLM), kas ir definēts kā biežākais statusa rezultāts starp visiem kopparaugu apkopoto datu novērtējumiem no visiem instrumentiem, visām dienām un visiem attiecīgā kopparauga atkārtojumiem. Fona un šūnu pieejamības rādītāji visiem testa priekšmetstikliņiem bija attiecīgi 99.4% un 99.7%. Rezultātu kopsavilkums ir sniegts tālāk norādītajā 22. tab, 23. tab, 24. tab un 25. tab.

22. tab Precizitātes pētījums laboratorijā — patiesi pozitīvo un patiesi negatīvo SurePath paraugu vispārējā precizitāte

CINtec PLUS statuss	Kopparauga līmeņa modālais statuss			Sakritība		
	Pozitīvs	Negatīvs	Kopā	Mērījums	% (n/N)	95% CI
Pozitīvs	89	0	89	PPA	100.0 (89/89)	(95.9, 100.0)
Negatīvs	0	90	90	NPA	100.0 (90/90)	(95.9, 100.0)
Kopā	89	90	179	OPA	100.0 (179/179)	(97.9, 100.0)

23. tab Precizitātes pētījums laboratorijā — starpposma precizitāte dažādās dienās

Diena	Tas pats rezultāts ar PLM, n (%)	Atšķirīgs rezultāts no PLM, n (%)	Kopā, n (%)
1. diena	36 (100.0)	0 (0.0)	36 (100.0)
2. diena	35 (100.0)	0 (0.0)	35 (100.0)
3. diena	36 (100.0)	0 (0.0)	36 (100.0)
4. diena	36 (100.0)	0 (0.0)	36 (100.0)
5. diena	36 (100.0)	0 (0.0)	36 (100.0)

24. tab Precizitātes pētījums laboratorijā — atkārtojamība vienā izpildē

Atkārtojums	Tas pats rezultāts ar PLM, n (%)	Atšķirīgs rezultāts no PLM, n (%)	Kopā, n (%)
1. atkārtojums	90 (100.0)	0 (0.0)	90 (100.0)
2. atkārtojums	89 (100.0)	0 (0.0)	89 (100.0)

25. tab Precizitātes pētījums laboratorijā — starpposma precizitāte starp dažādiem instrumentiem

Instruments	Tas pats rezultāts ar PLM, n (%)	Atšķirīgs rezultāts no PLM, n (%)	Kopā, n (%)
1. instruments	60 (100.0)	0 (0.0)	60 (100.0)
2. instruments	60 (100.0)	0 (0.0)	60 (100.0)
3. instruments	59 (100.0)	0 (0.0)	59 (100.0)

Sakritība starp BenchMark ULTRA PLUS un BenchMark ULTRA iekrāsošanas platformām (SurePath paraugi)

Tika veikts iekšējais sakritības pētījums, lai pārbaudītu CINtec PLUS Cytology komplekta līdzvērtīgo iekrāsošanas veikspēju starp BenchMark ULTRA un ULTRA PLUS iekrāsošanas platformām SurePath paraugos. Pētījumā bija iekļautas 88 patiesi pozitīvas, 26 robežgadījuma pozitīvas, 26 negatīvas vidējās un 88 patiesi negatīvas T24 šūnu līnijas kultūras. No katra parauga divi testa priekšmetstikliņi tika sagatavoti BD Totalys priekšmetstikliņu sagatavošanas instrumentā, kas pēc tam tika iekrāsoti ar CINtec PLUS Cytology vai nu BenchMark ULTRA, vai BenchMark ULTRA PLUS instrumentā. Testa priekšmetstikliņus novērtēja nolasītāju komanda, kura sastāvēja no citotehnologa un patologa, kuri bija apmācīti novērtēt CINtec PLUS Cytology. CINtec PLUS Cytology analīzes veikspējas līdzvērtīgums tika uzskatīts kā pieņemams BenchMark ULTRA PLUS instrumentā, ja PPA un NPA rādītājiem bija divpusējs 95% ticamības intervāls zemāks piesaistījums pie vismaz 85%. Lai pētījums būtu sekmīgs, ar CINtec PLUS Cytology iekrāsoto testa priekšmetstikliņu fona un šūnu pieejamības rādītājiem BenchMark ULTRA PLUS instrumentā bija jābūt pieejamiem ≥90% no visiem testa priekšmetstikliņiem. Fona un šūnu pieejamības rādītāji visiem testa priekšmetstikliņiem bija attiecīgi 99.6% un 99.1%. Rezultātu kopsavilkums ir sniegts tālāk norādītajā 26. tab.

26. tab BenchMark ULTRA un BenchMark ULTRA PLUS instrumentu sakritības pētījums (SurePath)

ULTRA PLUS statuss	ULTRA statuss			Sakritība		
	Pozitīvs	Negatīvs	Kopā	Mērījums	% (n/N)	95% CI
Pozitīvs	94	2	96	PPA	92.2 (94/102)	(85.3, 96.0)
Negatīvs	8	119	127	NPA	98.3 (119/121)	(94.2, 99.5)
Kopā	102	121	223	OPA	95.5 (213/223)	(91.9, 97.5)

KLĪNISKĀ VEIKTSPĒJA

Tika izveidots prospektīvs daudzcentru izmēģinājums (IMPACT, Improved Primary screening And Colposcopy Triage), lai novērtētu CINtec *PLUS* Cytology Kit klīnisko veikspēju BenchMark ULTRA instrumentā, izmantojot PreservCyt® šķīdumā klīniski savāktus dzemdes kakla paraugus augstas pakāpes dzemdes kakla slimības identificēšanai. Šajā pētījumā bija paredzēts novērtēt CINtec *PLUS* Cytology Kit kā reflektesta veikspēju ≥ 25 gadus vecām sievietēm, kuras bija HPV-pozitīvas saskaņā ar cobas® 4800 HPV Test vai cobas® 6800/8800 HPV Test. Dati no šī pētījuma pamato CINtec *PLUS* Cytology Kit kā palīgīdzekli lietošanu, lai identificētu sievietes ar augstas pakāpes dzemdes kakla intraepitēlija bojājumiem pacientiem ar pozitīviem HR-HPV testa rezultātiem.

CINtec *PLUS* Cytology Kit veikspējas parametru salīdzinājums ar Pap citoloģiju 25–65 gadus vecām sievietēm ar cobas® 6800/8800 HPV Test vai cobas® 4800 HPV Test, pozitīvie rezultāti

CINtec *PLUS* Cytology Kit un Pap citoloģijas salīdzinošā veikspēja cobas® 6800/8800 HPV Test un cobas® 4800 HPV Test pozitīvām sievietēm nākamajās tabulās ir sniegta 12 citai HR HPV+ populācijai (27. tab), HPV16+ populācijai (28. tab) un HPV18+ populācijai (29. tab). Šajās trīs genomu grupās tika novērota jutīguma palielināšanās un specifiskuma samazināšanās attiecībā uz augstas pakāpes dzemdes kakla slimības noteikšanu CINtec *PLUS* Cytology Kit salīdzinājumā ar Pap citoloģiju (27. tab, 28. tab un 29. tab).

Gan cobas® 6800/8800 HPV Test, gan cobas® 4800 HPV Test pozitīvajām sievietēm maksimālais jutīguma pieaugums (attieciģi atšķirība = 23.1% un 24.2%) un minimālais specifiskuma samazinājums (attieciģi atšķirība = 7.9% un 8.7%) attiecībā uz Pap citoloģiju tika novērota 12 citās HR HPV+ populācijās (27. tab).

Visos gadījumos CINtec *PLUS* Cytology Kit lietošana būtiski samazināja slimības risku negatīviem CINtec *PLUS* Cytology Kit rezultātiem, salīdzinot ar NILM Pap citoloģiju. No cobas® 6800/8800 HPV Test, pozitīvajām sievietēm, 1-NPV bija par 3.7%, 6.1% un 1.2% zemāka attiecībā uz $\geq$ CIN2 un par 0.9%, 3.3% un 0.3% zemāka attiecībā uz $\geq$ CIN3 attiecīgi 12 citās HR HPV+, HPV16+ un HPV18+ populācijās. No cobas® 4800 HPV Test, pozitīvajām sievietēm, 1-NPV bija par 3.4%, 9.1% un 3.3% zemāka attiecībā uz $\geq$ CIN2 un par 0.8%, 5.1% un 0.5% zemāka attiecībā uz $\geq$ CIN3 attiecīgi 12 citās HR HPV+, HPV16+ un HPV18+ populācijās.

27. tab CINTec PLUS Cytology Kit veikspēja salīdzinājumā ar Pap citoloģiju 12 citām HR HPV+ 25–65 gadus vecām sievietēm.

cobas® 6800/8800 system, 12 cita HR HPV+			
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN2		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	83.0 (254/306) (78.4, 86.8)	58.8 (180/306) (53.2, 64.2)	24.2 (18.3, 29.9)
Specifiskums (%)	56.8 (1373/2416) (54.8, 58.8)	65.5 (1583/2416) (63.6, 67.4)	-8.7 (-10.9, -6.4)
PPV (%)	19.6 (254/1297) (18.5, 20.6)	17.8 (180/1013) (16.2, 19.3)	1.8 (0.0, 3.3)
1-NPV (%)	3.6 (52/1425) (2.9, 4.6)	7.4 (126/1709) (6.5, 8.3)	-3.7 (-4.5, -2.4)
Prevalence (%)	11.2 (306/2722)		
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN3		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	86.0 (80/93) (77.5, 91.6)	66.7 (62/93) (56.6, 75.4)	19.4 (10.0, 28.7)
Specifiskums (%)	53.7 (1412/2629) (51.8, 55.6)	63.8 (1678/2629) (62.0, 65.6)	-10.1 (-12.3, -8.0)
PPV (%)	6.2 (80/1297) (5.6, 6.6)	6.1 (62/1013) (5.2, 6.9)	0.0 (-0.8, 0.8)
1-NPV (%)	0.9 (13/1425) (0.5, 1.5)	1.8 (31/1709) (1.3, 2.4)	-0.9 (-1.4, -0.3)
Prevalence (%)	3.4 (93/2722)		
cobas® 4800 system, 12 cita HR HPV+			
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN2		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	82.1 (256/312) (77.4, 85.9)	59.0 (184/312) (53.4, 64.3)	23.1 (17.3, 28.7)
Specifiskums (%)	58.6 (1520/2594) (56.7, 60.5)	66.5 (1726/2594) (64.7, 68.3)	-7.9 (-10.1, -5.8)
PPV (%)	19.2 (256/1330) (18.1, 20.3)	17.5 (184/1052) (15.9, 19.0)	1.8 (0.2, 3.3)
1-NPV (%)	3.6 (56/1576) (2.8, 4.4)	6.9 (128/1854) (6.0, 7.8)	-3.4 (-4.4, -2.3)
Prevalence (%)	10.7 (312/2906)		
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN3		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	86.2 (81/94) (77.8, 91.7)	67.0 (63/94) (57.0, 75.7)	19.1 (9.8, 28.4)
Specifiskums (%)	55.6 (1563/2812) (53.7, 57.4)	64.8 (1823/2812) (63.0, 66.6)	-9.2 (-11.3, -7.2)
PPV (%)	6.1 (81/1330) (5.5, 6.5)	6.0 (63/1052) (5.1, 6.8)	0.1 (-0.7, 0.9)
1-NPV (%)	0.8 (13/1576) (0.5, 1.3)	1.7 (31/1854) (1.2, 2.2)	-0.8 (-1.3, -0.3)
Prevalence (%)	3.2 (94/2906)		
Piezīme. CPR = Central Pathology Review (Centrālā patoloģijas pārskatīšana); PPV = Positive Predictive Value (Pozitīvā prediktīvā vērtība); NPV = Negative Predictive Value (Negatīvā prediktīvā vērtība); skaitļi iekavās ir (n/N) un 2-pusēji 95% ticamības intervāli.			

28. tab CINTec PLUS Cytology Kit veikspēja salīdzinājumā ar Pap citoloģiju HPV16+ 25–65 gadus vecām sievietēm.

cobas® 6800/8800 system, HPV16+			
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN2		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	92.6 (176/190) (88.0, 95.6)	75.8 (144/190) (69.2, 81.3)	16.8 (10.7, 23.2)
Specifiskums (%)	57.2 (349/610) (53.3, 61.1)	68.5 (418/610) (64.7, 72.1)	-11.3 (-15.4, -7.2)
PPV (%)	40.3 (176/437) (37.9, 42.7)	42.9 (144/336) (39.4, 46.3)	-2.6 (-5.7, 0.8)
1-NPV (%)	3.9 (14/363) (2.3, 6.2)	9.9 (46/464) (7.8, 12.3)	-6.1 (-7.1, -2.6)
Prevalence (%)	23.8 (190/800)		
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN3		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	92.5 (111/120) (86.4, 96.0)	77.5 (93/120) (69.2, 84.1)	15.0 (7.7, 22.8)
Specifiskums (%)	52.1 (354/680) (48.3, 55.8)	64.3 (437/680) (60.6, 67.8)	-12.2 (-16.0, -8.3)
PPV (%)	25.4 (111/437) (23.6, 27.2)	27.7 (93/336) (24.8, 30.5)	-2.3 (-4.7, 0.3)
1-NPV (%)	2.5 (9/363) (1.3, 4.4)	5.8 (27/464) (4.2, 7.8)	-3.3 (-4.7, -1.1)
Prevalence (%)	15.0 (120/800)		
cobas® 4800 system, HPV16+			
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN2		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	93.6 (176/188) (89.2, 96.3)	76.6 (144/188) (70.0, 82.1)	17.0 (10.9, 23.5)
Specifiskums (%)	44.8 (182/406) (40.1, 49.7)	60.1 (244/406) (55.3, 64.7)	-15.3 (-20.6, -9.8)
PPV (%)	44.0 (176/400) (41.7, 46.4)	47.1 (144/306) (43.5, 50.6)	-3.1 (-6.6, 0.5)
1-NPV (%)	6.2 (12/194) (3.6, 10.2)	15.3 (44/288) (12.0, 19.0)	-9.1 (-13.4, -4.8)
Prevalence (%)	31.6 (188/594)		
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN3		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Juīgums (%)	94.0 (110/117) (88.2, 97.1)	78.6 (92/117) (70.4, 85.1)	15.4 (7.9, 23.4)
Specifiskums (%)	39.2 (187/477) (34.9, 43.7)	55.1 (263/477) (50.6, 59.5)	-15.9 (-20.7, -11.0)
PPV (%)	27.5 (110/400) (25.7, 29.2)	30.1 (92/306) (27.1, 32.9)	-2.6 (-5.4, 0.2)
1-NPV (%)	3.6 (7/194) (1.8, 7.0)	8.7 (25/288) (6.2, 11.8)	-5.1 (-8.3, -1.7)
Prevalence (%)	19.7 (117/594)		
Piezīme. CPR = Central Pathology Review (Centrālā patoloģijas pārskatīšana); PPV = Positive Predictive Value (Pozitīvā prediktīvā vērtība); NPV = Negative Predictive Value (Negatīvā prediktīvā vērtība); skaitļi iekavās ir (n/N) un 2-pusēji 95% ticamības intervāli.			

29. tab CINTec PLUS Cytology Kit veikspēja salīdzinājumā ar Pap citoloģiju HPV18+ 25–65 gadus vecām sievietēm.

cobas® 6800/8800 system, HPV18+			
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN2		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Jūtīgums (%)	83.8 (31/37) (68.9, 92.3)	73.0 (27/37) (57.0, 84.6)	10.8 (-6.7, 27.8)
Specifiskums (%)	62.7 (205/327) (57.3, 67.8)	73.1 (239/327) (68.0, 77.6)	-10.4 (-16.1, -4.6)
PPV (%)	20.3 (31/153) (16.8, 23.4)	23.5 (27/115) (18.6, 28.2)	-3.2 (-8.2, 1.8)
1-NPV (%)	2.8 (6/211) (1.4, 5.4)	4.0 (10/249) (2.3, 6.3)	-1.2 (-3.6, 1.3)
Prevalence (%)	10.2 (37/364)		
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN3		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Jūtīgums (%)	87.5 (14/16) (64.0, 96.5)	81.3 (13/16) (57.0, 93.4)	6.3 (-19.6, 31.6)
Specifiskums (%)	60.1 (209/348) (54.8, 65.1)	70.7 (246/348) (65.7, 75.2)	-10.6 (-16.1, -5.0)
PPV (%)	9.2 (14/153) (6.7, 10.8)	11.3 (13/115) (8.0, 13.9)	-2.2 (-5.2, 0.8)
1-NPV (%)	0.9 (2/211) (0.3, 2.7)	1.2 (3/249) (0.4, 2.7)	-0.3 (-1.7, 1.1)
Prevalence (%)	4.4 (16/364)		
cobas® 4800 system, HPV18+			
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN2		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Jūtīgums (%)	87.5 (28/32) (71.9, 95.0)	71.9 (23/32) (54.6, 84.4)	15.6 (-3.6, 33.9)
Specifiskums (%)	53.4 (102/191) (46.3, 60.3)	62.3 (119/191) (55.3, 68.9)	-8.9 (-16.6, -1.0)
PPV (%)	23.9 (28/117) (19.9, 27.6)	24.2 (23/95) (18.8, 29.3)	-0.3 (-5.8, 5.3)
1-NPV (%)	3.8 (4/106) (1.5, 8.2)	7.0 (9/128) (4.0, 11.0)	-3.3 (-8.1, 1.3)
Prevalence (%)	14.3 (32/223)		
Veiktspēja Mērījums	CPR diagnoze ≥ CIN3		
	CINtec PLUS Cytology	Pap citoloģija	Atšķirība
Jūtīgums (%)	86.7 (13/15) (62.1, 96.3)	80.0 (12/15) (54.8, 93.0)	6.7 (-20.5, 33.2)
Specifiskums (%)	50.0 (104/208) (43.3, 56.7)	60.1 (125/208) (53.3, 66.5)	-10.1 (-17.5, -2.5)
PPV (%)	11.1 (13/117) (8.1, 13.2)	12.6 (12/95) (8.8, 15.6)	-1.5 (-5.1, 2.0)
1-NPV (%)	1.9 (2/106) (0.5, 5.2)	2.3 (3/128) (0.8, 5.2)	-0.5 (-3.4, 2.3)
Prevalence (%)	6.7 (15/223)		
Piezīme. CPR = Central Pathology Review (Centrālā patoloģijas pārskatīšana); PPV = Positive Predictive Value (Pozitīvā prediktīvā vērtība); NPV = Negative Predictive Value (Negatīvā prediktīvā vērtība); skaitļi iekavās ir (n/N) un 2-pusēji 95% ticamības intervāli.			

Veiktspējas parametri cobas® 6800/8800 HPV Test vai cobas® 4800 HPV Test, pozitīvu rezultātu, 30–65 gadus vecu sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģijas rezultātiem CINTec PLUS Cytology Kit veikspēja ≥ CIN2 un ≥ CIN3 noteikšanā 12 citā HR HPV+ sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģiju ir parādīta 30. tab.

cobas® 6800/8800 system, 12 citā HR HPV+ sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģiju jutīgums un specifiskums ≥ CIN2 noteikšanai bija attiecīgi 66.7% un 69.7% (≥ CIN3 noteikšanai attiecīgi 62.5% un 67.8%). PPV šajā grupā bija 13.0% attiecībā uz ≥ CIN2 un 2.6% attiecībā uz ≥ CIN3, savukārt slimības risks sievietēm ar negatīviem CINTec PLUS Cytology Kit rezultātiem (1-NPV) bija 3.1% attiecībā uz ≥ CIN2 un 0.8% attiecībā uz ≥ CIN3.

cobas® 4800 system, 12 citā HR HPV+ sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģiju jutīgums un specifiskums ≥ CIN2 noteikšanai bija attiecīgi 64.9% un 71.0% (≥ CIN3 noteikšanai attiecīgi 66.7% un 69.4%). PPV šajā grupā bija 12.0% attiecībā uz ≥ CIN2 un 2.5% attiecībā uz ≥ CIN3, savukārt slimības risks sievietēm ar negatīviem CINTec PLUS Cytology Kit rezultātiem (1-NPV) bija 2.9% attiecībā uz ≥ CIN2 un 0.6% attiecībā uz ≥ CIN3.

30. tab CINTec PLUS Cytology Kit veikspēja 12 citās HR HPV+ 30–65 gadus vecām sievietēm ar NILM citoloģiju.

Veiktspējas mērs	cobas® 6800/8800 system, 12 cita HR HPV+/NILM		cobas® 4800 system, 12 cita HR HPV+/NILM	
	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3
Jūtīgums (%)	66.7 (50/75) (55.4, 76.3)	62.5 (10/16) (38.6, 81.5)	64.9 (48/74) (53.5, 74.8)	66.7 (10/15) (41.7, 84.8)
Specifiskums (%)	69.7 (772/1108) (66.9, 72.3)	67.8 (791/1167) (65.0, 70.4)	71.0 (864/1217) (68.4, 73.5)	69.4 (885/1276) (66.8, 71.8)

Veiktspējas mērs	cobas® 6800/8800 system, 12 cita HR HPV+/NILM		cobas® 4800 system, 12 cita HR HPV+/NILM	
	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3
Prevalence (%)	6.3 (75/1183)	1.4 (16/1183)	5.7 (74/1291)	1.2 (15/1291)
PPV (%)	13.0 (50/386) (10.8, 14.9)	2.6 (10/386) (1.6, 3.4)	12.0 (48/401) (9.9, 13.9)	2.5 (10/401) (1.6, 3.2)
NPV (%)	96.9 (772/797) (95.8, 97.8)	99.2 (791/797) (98.8, 99.6)	97.1 (864/890) (96.2, 97.9)	99.4 (885/890) (99.0, 99.7)
1-NPV (%)	3.1 (25/797) (2.2, 4.2)	0.8 (6/797) (0.4, 1.2)	2.9 (26/890) (2.1, 3.8)	0.6 (5/890) (0.3, 1.0)
PLR	2.20 (1.79, 2.59)	1.94 (1.19, 2.58)	2.24 (1.81, 2.65)	2.18 (1.35, 2.82)
NLR	0.48 (0.34, 0.64)	0.55 (0.27, 0.91)	0.49 (0.35, 0.66)	0.48 (0.22, 0.84)
Pozitivitātes koeficients (%)	32.6 (386/1183) (30.0, 35.3)		31.1 (401/1291) (28.6, 33.5)	
Piezīme. CPR = Central Pathology Review (Centrālā patoloģijas pārskatīšana); PPV = Positive Predictive Value (Pozitīvā prediktīvā vērtība); NPV = Negative Predictive Value (Negatīvā prediktīvā vērtība); PLR = Positive Likelihood Ratio (Pozitīvās varbūtības koeficients); NLR = Negative Likelihood Ratio (Negatīvās varbūtības koeficients); skatīti iekavās ir (n/N) un 2-pusēji 95% ticamības intervāli.				

CINtec PLUS Cytology Kit veikspēja attiecībā uz ≥ CIN2 un ≥ CIN3 noteikšanu HPV16+ sievietēm ar NILM Pap citoloģiju ir parādīta 31. tab.

cobas® 6800/8800 system, HPV16+ sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģiju jutīgums un specifiskums attiecībā uz ≥ CIN2 bija attiecīgi 76.3% un 72.5% un attiecībā uz ≥ CIN3 bija attiecīgi 75.0% un 70.5%. PPV šajā grupā bija 23.8% attiecībā uz ≥ CIN2 un 14.8% attiecībā uz ≥ CIN3, savukārt slimības risks sievietēm ar negatīviem CINtec PLUS Cytology Kit rezultātiem (1-NPV) bija 3.5% attiecībā uz ≥ CIN2 un 2.4% attiecībā uz ≥ CIN3.

cobas® 4800 system, HPV16+ sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģiju jutīgums un specifiskums attiecībā uz ≥ CIN2 bija attiecīgi 80.6% un 61.7% un attiecībā uz ≥ CIN3 bija attiecīgi 81.8% un 59.0%. PPV šajā grupā bija 27.9% attiecībā uz ≥ CIN2 un 17.3% attiecībā uz ≥ CIN3, savukārt slimības risks sievietēm ar negatīviem CINtec PLUS Cytology Kit rezultātiem (1-NPV) bija 5.5% attiecībā uz ≥ CIN2 un 3.1% attiecībā uz ≥ CIN3.

31. tab CINtec PLUS Cytology Kit veikspēja HPV16+ 30–65 gadus vecām sievietēm ar NILM citoloģiju.

Veiktspējas mērs	cobas® 6800/8800 system, HPV16+/NILM		cobas® 4800 system, HPV16+/NILM	
	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3
Jutīgums (%)	76.3 (29/38) (60.8, 87.0)	75.0 (18/24) (55.1, 88.0)	80.6 (29/36) (65.0, 90.2)	81.8 (18/22) (61.5, 92.7)
Specifiskums (%)	72.5 (245/338) (67.5, 77.0)	70.5 (248/352) (65.5, 75.0)	61.7 (121/196) (54.8, 68.3)	59.0 (124/210) (52.3, 65.5)
Prevalence (%)	10.1 (38/376)	6.4 (24/376)	15.5 (36/232)	9.5 (22/232)
PPV (%)	23.8 (29/122) (19.1, 28.2)	14.8 (18/122) (11.0, 18.1)	27.9 (29/104) (22.8, 32.7)	17.3 (18/104) (13.2, 20.8)
NPV (%)	96.5 (245/254) (94.2, 98.0)	97.6 (248/254) (95.8, 98.9)	94.5 (121/128) (90.5, 97.2)	96.9 (124/128) (93.5, 98.7)
1-NPV (%)	3.5 (9/254) (2.0, 5.8)	2.4 (6/254) (1.1, 4.2)	5.5 (7/128) (2.8, 9.5)	3.1 (4/128) (1.3, 6.5)
PLR	2.77 (2.10, 3.49)	2.54 (1.81, 3.24)	2.11 (1.61, 2.64)	2.00 (1.45, 2.50)
NLR	0.33 (0.18, 0.54)	0.35 (0.17, 0.64)	0.31 (0.16, 0.57)	0.31 (0.12, 0.66)
Pozitivitātes koeficients (%)	32.4 (122/376) (28.0, 36.9)		44.8 (104/232) (38.7, 50.9)	
Piezīme. CPR = Central Pathology Review (Centrālā patoloģijas pārskatīšana); PPV = Positive Predictive Value (Pozitīvā prediktīvā vērtība); NPV = Negative Predictive Value (Negatīvā prediktīvā vērtība); PLR = Positive Likelihood Ratio (Pozitīvās varbūtības koeficients); NLR = Negative Likelihood Ratio (Negatīvās varbūtības koeficients); skatīti iekavās ir (n/N) un 2-pusēji 95% ticamības intervāli.				

CINtec PLUS Cytology Kit veikspēja attiecībā uz ≥ CIN2 un ≥ CIN3 noteikšanu HPV18+ sievietēm ar NILM Pap citoloģiju ir parādīta 32. tab.

cobas® 6800/8800 system, HPV18+ sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģiju jutīgums un specifiskums attiecībā uz ≥ CIN2 bija attiecīgi 75.0% un 73.3% un attiecībā uz ≥ CIN3 bija attiecīgi 66.7% un 72.1%. PPV bija attiecīgi 9.7% un 3.2% attiecībā uz ≥ CIN2 un ≥ CIN3, savukārt slimības risks sievietēm ar negatīviem CINtec PLUS Cytology Kit rezultātiem (1-NPV) bija attiecīgi 1.3% un 0.6% attiecībā uz ≥ CIN2 un ≥ CIN3.

cobas® 4800 system, HPV18+ sieviešu populācijā ar NILM Pap citoloģiju jutīgums un specifiskums attiecībā uz ≥ CIN2 bija attiecīgi 85.7% un 68.3% un attiecībā uz ≥ CIN3 bija attiecīgi 66.7% un 65.7%. PPV bija attiecīgi 15.8% un 5.3% attiecībā uz ≥ CIN2 un ≥ CIN3, savukārt slimības risks sievietēm ar negatīviem CINtec PLUS Cytology Kit rezultātiem (1-NPV) abām slimības robežvērtībām bija 1.4%.

32. tab CINtec PLUS Cytology Kit veikspēja HPV18+ 30–65 gadus vecām sievietēm ar NILM citoloģiju.

Veikspējas mērs	cobas® 6800/8800 system, HPV18+NILM		cobas® 4800 system, HPV18+NILM	
	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3	CPR diagnoze ≥ CIN2	CPR diagnoze ≥ CIN3
Jutīgums (%)	75.0 (6/8) (40.9, 92.9)	66.7 (2/3) (20.8, 93.9)	85.7 (6/7) (48.7, 97.4)	66.7 (2/3) (20.8, 93.9)
Specifiskums (%)	73.3 (154/210) (67.0, 78.9)	72.1 (155/215) (65.7, 77.7)	68.3 (69/101) (58.7, 76.6)	65.7 (69/105) (56.2, 74.1)
Prevalence (%)	3.7 (8/218)	1.4 (3/218)	6.5 (7/108)	2.8 (3/108)
PPV (%)	9.7 (6/62) (5.4, 13.1)	3.2 (2/62) (1.0, 5.0)	15.8 (6/38) (9.2, 21.1)	5.3 (2/38) (1.7, 8.3)
NPV (%)	98.7 (154/156) (97.0, 99.6)	99.4 (155/156) (98.5, 99.9)	98.6 (69/70) (95.0, 99.7)	98.6 (69/70) (96.6, 99.7)
1-NPV (%)	1.3 (2/156) (0.4, 3.0)	0.6 (1/156) (0.1, 1.5)	1.4 (1/70) (0.3, 5.0)	1.4 (1/70) (0.3, 3.4)
PLR	2.81 (1.49, 3.97)	2.39 (0.73, 3.74)	2.71 (1.46, 3.87)	1.94 (0.59, 3.18)
NLR	0.34 (0.10, 0.81)	0.46 (0.09, 1.11)	0.21 (0.04, 0.76)	0.51 (0.09, 1.24)
Pozitivitātes koeficients (%)	28.4 (62/218) (22.6, 34.3)		35.2 (38/108) (26.5, 43.8)	

Piezīme. CPR = Central Pathology Review (Centrālā patoloģijas pārskatīšana); PPV = Positive Predictive Value (Pozitīvā prediktīvā vērtība); NPV = Negative Predictive Value (Negatīvā prediktīvā vērtība); PLR = Positive Likelihood Ratio (Pozitīvās varbūtības koeficients); NLR = Negative Likelihood Ratio (Negatīvās varbūtības koeficients); skatīti iekavās ir (n/N) un 2-pusēji 95% ticamības intervāli.

PROBLĒMU NOVĒRŠANA

- Ja reaģentu dozētājs nedo zē šķidrumu, pārbaudiet, vai uzpildes kamerā vai meniskā nav svešķermeņu vai daļiņu, piemēram, šķiedru vai nogulsu. Ja dozētājs ir bloķēts, nelietojiet to un sazinieties ar vietējo atbalsta dienesta pārstāvi. Pretēja gadījumā turiet dozētāju virs atkritumu konteinerā, noņemiet sprauslas vāciņu, spiediet dozētāja augšdaļu uz leju un tādējādi vēlreiz uzpildiet dozētāju.
- Reizēm var novērot kristalizēšanos, ko izraisa CINtec PLUS Red Naphthol Phosphate dozators. Pētījumos nav konstatēta, ka kristāli traucētu rezultātu interpretācijā. Ja kristāli ir vērojami uz priekšmetstikliņiem, noņemiet sprauslas uzgali un uzpildiet dozatoru, lai noņemtu visus kristāliskos nosēdumus. Ja kristāli saglabājas, pārtrauciet lietošanu un sazinieties ar vietējo atbalsta dienesta pārstāvi, lai vienotos par dozatora apmaiņu.
- Ja pozitīvās kontroles iekrāsošana notiek vājāk, nekā gaidīts, pārbaudiet, vai atlasītais protokols atbilst specifiskajam parauga tipam; piemēram, SurePath citoloģiskajiem preparātiem ir nepieciešams ilgāks šūnu kondicionēšanas laiks nekā ThinPrep priekšmetstikliņiem vai tradicionālo uztriepiju preparātiem. Turklāt pārliecinieties, ka nevienā dozatora cilindā nav netīrumu.
- Ja pozitīvās kontroles rezultāts ir negatīvs, jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka priekšmetstikliņam ir pareiza svītrkodu uzlīme. Ja priekšmetstikliņš ir marķēts pareizi, pārliecinieties, ka nevienā dozatora cilindā nav netīrumu.
- Ja ir novērojams augsts fons, samaziniet inkubēšanas laikus iekrāsošanas protokolos. Turklāt pārliecinieties, ka Reaction Buffer liela apjoma šķīduma formula ir pareiza.
- Ja ir novērojama vāja iekrāsošanās, palieliniet inkubēšanas laikus iekrāsošanas protokolos. Tradicionālās uztriepes priekšmetstikliņam var regulēt arī šūnu kondicionēšanas inkubēšanas laiku.
- Sarkanās nogulsnes, kuras tiek izmantotas Ki-67 proteīna ekspresijas norādīšanai, šķīst spirtā. Ja Ki-67 iekrāsošana ir vāja vai tās nav, pārliecinieties, ka netika izmantots spirtu saturošs hematoksilīns un ka ieteiktā pēcapstrādes procedūra tika ievērota saskaņā ar instrukcijām "Pēcapstrādes procedūra – Iekrāsošana un pārklāšana ar segstikliņu".
- Ja paraugs no priekšmetstikliņā nomazgājās, priekšmetstikliņi ir jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka paraugs tika sagatavots pareizi, saskaņā ar sadaļu "Parauga

materiāla sagatavošana", un tika izmantots ieteicamais mikroskopa priekšmetstikliņa tips.

- Informāciju par koriģējošām darbībām skatiet instrumenta lietotāja rokasgrāmatas sadaļā "Iekrāsošanas procedūra" vai sazinieties ar vietējo atbalsta dienesta pārstāvi.
- Ja RCCM parauga vāciņš ir pazaudēts vai ja parauga flakonam ir noplūde, var pasūtīt rezerves vāciņus (brīvi, 250/maisā, REF 08037230190 vai 8 paplātes ar 48/kārbā, REF 06913512001).

ATSAUCES

- Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. Cell. 2006 Oct 20;127(2):265-75.
- Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. Dis Markers. 2007;23:315-30.
- Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(10):2536-2545.
- Roelens J, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M, et al. p16^{INK4a} immunocytochemistry versus human papillomavirus testing for triage of women with minor cytologic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol. 2012;120(5):294-307.
- Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4a results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14(2):168-76.
- Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000;182:311-22.
- Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, et al. p16/Ki-67 Dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: Results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. Cancer Cytopathol. 2011;119(3):158-66.
- Petry KU, Schmidt D, Scherbrink S, et al. Triage Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. Gynecol Oncol. 2011;121(3):505-9.

9. Ravarino A, Nemolato S, Macciocci E, et al. CINTec PLUS immunocytochemistry as a tool for the cytologic diagnosis of glandular lesions of the cervix uteri. Am J Clin Pathol. 2012;138(5):652-6.
10. Singh M, Mockler D, Akalin A, et al. Immunocytochemical colocalization of p16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma. Cancer Cytopathol. 2012;120(1):26-34.
11. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, et al. Screening for Cervical Cancer Precursors with p16/Ki-67 Dual-stained Cytology: Results of the PALMS Study. J Natl Cancer Inst. 2013;105(20):1550-7.
12. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE, et al. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. J Natl Cancer Inst. 2015 Sep 15;107(12):djv257.
13. Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data. Int J Cancer. 2015;136(10):2361-68.
14. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. Clin Cancer Res. 2012;18(15):4154-62.
15. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. Cancer Cytopathol. 2015. 123(6):373-81.
16. Dona MG, Vocaturo A, Giuliani M, et al. p16/Ki-67 dual staining in cervico-vaginal cytology: Correlation with histology, Human Papillomavirus detection and genotyping in women undergoing colposcopy. Gynecol Oncol. 2012;126(2):198-202.
17. Allia E, Ronco G, Coccia A, et al. Interpretation of p16(INK4a) /Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology. Cancer Cytopathol. 2015;123(4):212-218.
18. Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E, et al. Use of cytology, E6/E7 mRNA, and p16^{INK4a}-Ki-67 to define the management of human papillomavirus (HPV)-positive women in cervical cancer screening. Am J Clin Pathol. 2016; 145(1):35-45.
19. Rossi P, Borghi L, Ferro R, Mencarelli R. A population of 1136 HPV DNA-HR positive women: expression of p16(INK4a)/Ki67 Dual-Stain Cytology and cytological diagnosis. Histological correlations and cytological follow up. Pathologica. 2015;107(3-4):185-191.
20. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. Gynecol Oncol. 2017;144:51-56.
21. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. JAMA Oncol. 2019;5(2):181-186.
22. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. JAMA Intern Med. 2019;179(7):881-888.
23. Wentzensen N, Fetterman B, Tokugawa D, et al. Interobserver reproducibility and accuracy of p16/Ki-67 dual-stain cytology in cervical cancer screening. Cancer Cytopathol. 2014;122(12):914-20.
24. Arian-Cuns C, Mercado-Gutierrez M, Paniello-Alastruey I, et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. Virchows Arch. 2018;473(5):599-606.
25. Ebisch RMF, van der Horst J, Hermesen M, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women. Mod Pathol. 2017;30(7): 1021-1031.
26. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
27. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 24 June 2020 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
28. Nayar R and Wilbur DC, eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. 2015, Springer International Publishing: Switzerland.

PIEZĪME. Kā decimāldaļu atdalītāju, lai iezīmētu robežu starp decimālskaiļa veselo un decimālo daļu, šajā dokumentā vienmēr izmanto punktu. Tūkstošu atdalītājs nav izmantots.

Kopsavilkums par drošumu un veiktspēju ir pieejams šeit:

<http://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboli

Papildus standartā ISO 15223-1 minētajiem simboliem un zīmēm Ventana izmanto tālāk norādītos simbolus un zīmes (papildinformāciju attiecībā uz USA skatiet šeit: elabdoc.roche.com/symbols).



Globālais tirdzniecības identifikācijas numurs

Rx only

For USA: Uzmanību! Federālajā likumdošanā ir noteikts, ka šo izstrādājumu drīkst pārdot tikai ārstam vai pēc ārsta rīkojuma.

IZDEVUMU VĒSTURE

Red.	Atjauninājumi
J	Veidnes un marķējuma atjauninājums. BenchMark ULTRA PLUS pievienošana.

INTELEKTUĀLAIS ĪPAŠUMS

VENTANA, BENCHMARK, CINTec un COBAS ir preču zīmes, kuru īpašnieks ir Roche. Visi pārējie produktu nosaukumi un preču zīmes ir to attiecīgo īpašnieku īpašums.

© 2025 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

KONTAKTINFORMĀCIJA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim
Germany
+800 5505 6606

www.roche.com



0123