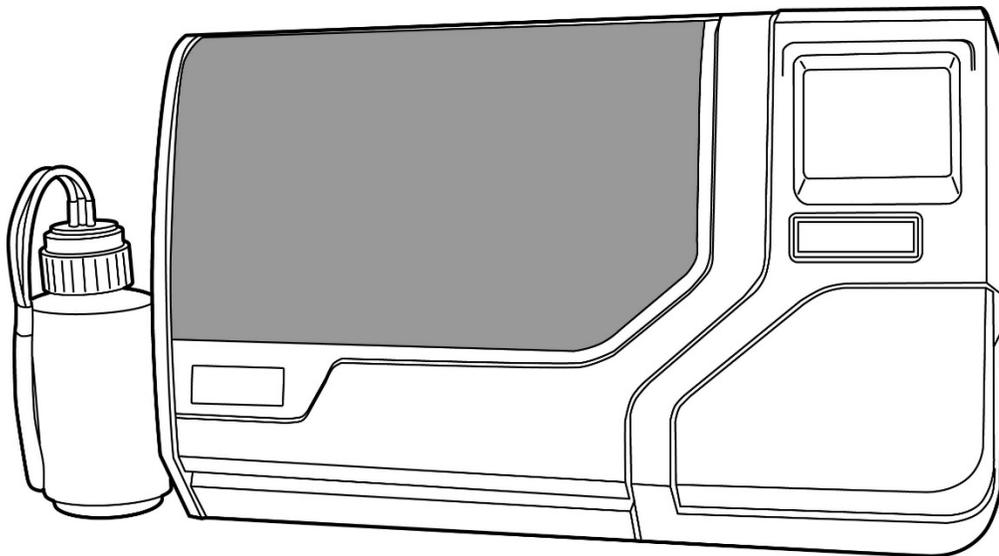


# HOLOGIC®

## Sistema ThinPrep™ 5000



### Istruzioni per l'uso

CE

IVD

UK  
CA

## **USO PREVISTO**

---

Il processore ThinPrep 5000 è un componente del sistema ThinPrep. Viene utilizzato per preparare i vetrini da microscopio ThinPrep dalle fiale ThinPrep PreservCyt da usare in sostituzione al tradizionale Pap test per la ricerca di cellule atipiche, neoplasie cervicali o dei suoi precursori (lesioni intraepiteliali squamose di alto e basso grado), nonché di tutte le altre categorie citologiche così come sono definite in *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*. È altresì indicato per la preparazione di vetrini ThinPrep da campioni non ginecologici (non gin), inclusi i campioni di urina. Per uso professionale.

## **RIEPILOGO E PRINCIPI DI BASE DEL SISTEMA**

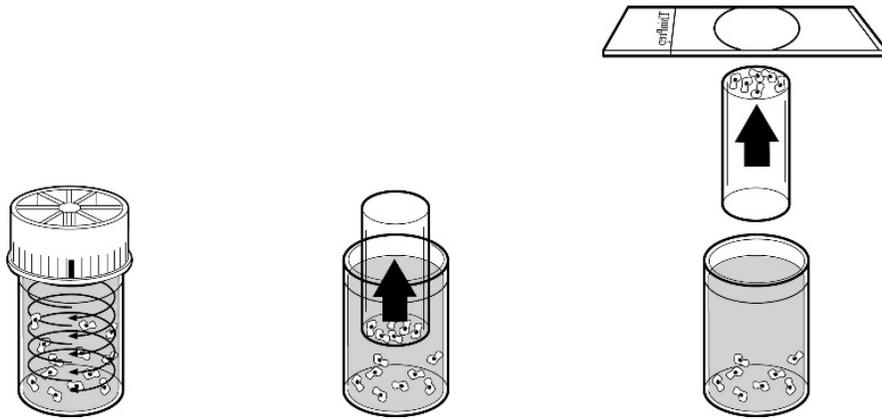
---

La procedura ThinPrep inizia con il prelievo di un campione ginecologico della paziente tramite un apposito dispositivo per il prelievo di campioni cervicali. Il campione prelevato, anziché essere strisciato su un vetrino per microscopio, viene immerso e risciacquato in una fiala contenente 20 ml di soluzione PreservCyt™ (PreservCyt). La fiala del campione ThinPrep viene quindi chiusa, etichettata e inviata a un laboratorio dotato di processore ThinPrep 5000.

In laboratorio, la fiala del campione con soluzione PreservCyt è codificata con codice a barre insieme al modulo di richiesta del test per stabilire una catena di custodia del campione e viene inserita in un processore ThinPrep 5000. Il vetrino con lo stesso numero di identificazione del campione della fiala del campione viene caricato nel processore. Una fase di dispersione delicata permette di miscelare il campione creando un moto vorticoso, in grado di separare i detriti e disperdere il muco senza compromettere la morfologia delle cellule.

Le cellule vengono quindi raccolte su un filtro ginecologico per ThinPrep Pap Test appositamente ideato per la raccolta delle cellule. Durante la fase di raccolta il processore ThinPrep 5000 controlla costantemente la quantità di fluido che passa attraverso il filtro per ThinPrep Pap Test per impedire che le cellule siano insufficienti o eccessivamente dense. Uno strato sottile di cellule viene quindi trasferito su un vetrino in un'area circolare del diametro di 20 mm e il vetrino viene automaticamente depositato in una soluzione fissativa.

## Processo di preparazione del campione ThinPrep



### (1) Dispersion

La fiala del campione viene ruotata in modo da creare un moto vorticoso, in grado di separare i detriti e disperdere il muco senza compromettere la morfologia delle cellule.

### (2) Raccolta delle cellule

All'interno del filtro per ThinPrep Pap Test si crea una lieve pressione negativa, che favorisce la raccolta delle cellule sulla superficie esterna della membrana. La raccolta delle cellule è controllata dal software del processore ThinPrep 5000 che regola il flusso che passa attraverso il filtro per ThinPrep Pap Test.

### (3) Trasferimento delle cellule

Dopo la raccolta delle cellule sulla superficie della membrana, il filtro per ThinPrep Pap Test viene capovolto e premuto delicatamente contro il vetrino da microscopio ThinPrep. Un fenomeno naturale di attrazione e una lieve pressione positiva fanno sì che le cellule aderiscano al vetrino e si dispongano in modo uniforme su un'area circolare definita (spot).

Come con i Pap test tradizionali, l'esame dei vetrini preparati con il sistema ThinPrep™ 5000 viene utilizzato per stabilire il trattamento della paziente, insieme alle informazioni relative all'anamnesi clinica della paziente e ad altre procedure diagnostiche quali la colposcopia, la biopsia e il test del papilloma virus umano (HPV).

La soluzione PreservCyt™ del sistema ThinPrep 5000 può essere utilizzata per il prelievo e il trasporto di campioni ginecologici da analizzare con i test Digene Hybrid Capture™ System HPV DNA e Hologic APTIMA COMBO 2™ CT/NG. Consultare i foglietti illustrativi del fabbricante relativi ai singoli test per le istruzioni d'uso della soluzione PreservCyt circa il prelievo, il trasporto, la conservazione e la preparazione dei campioni con tali sistemi.

La soluzione PreservCyt del sistema ThinPrep 5000 può essere utilizzata anche come mezzo alternativo di raccolta e trasporto di campioni ginecologici da analizzare con il test COBAS AMPLICOR™ CT/NG di Roche Diagnostics. Consultare l'etichettatura Hologic (documento n. MAN-02063-001) per istruzioni sull'uso della soluzione PreservCyt per il prelievo, il trasporto, la conservazione e la preparazione dei campioni, nonché il foglietto illustrativo del test CT/NG COBAS AMPLICOR di Roche Diagnostics per istruzioni sull'uso di quel sistema.

In caso di incidente grave correlato a questo dispositivo o a qualsiasi componente utilizzato con questo dispositivo, segnalarlo all'assistenza tecnica Hologic e all'autorità competente locale per l'utente e/o il paziente.

## LIMITAZIONI

---

- I campioni ginecologici da utilizzare con il sistema ThinPrep 5000 devono essere raccolti con strumenti di prelievo del tipo a spazzola oppure con una combinazione spazzola/spatola di plastica. Per le avvertenze, le controindicazioni e le limitazioni associate al prelievo dei campioni, fare riferimento alle istruzioni fornite con il dispositivo di prelievo.
- L'allestimento dei vetrini con il sistema ThinPrep 5000 deve essere eseguito esclusivamente da personale addestrato da Hologic o da organizzazioni o singoli indicati da Hologic.
- La valutazione dei vetrini prodotti con il sistema ThinPrep 5000 deve essere eseguita esclusivamente da tecnici di citologia e patologi addestrati da Hologic per valutare i vetrini preparati con ThinPrep o da organizzazioni o singoli indicati da Hologic.
- I materiali di consumo utilizzati dal sistema ThinPrep 5000 sono quelli indicati e forniti da Hologic per il sistema ThinPrep 5000. Tali materiali includono le fiale con la soluzione PreservCyt, i filtri per ThinPrep Pap Test e i vetrini da microscopio ThinPrep. Mezzi di prelievo, filtri e vetrini alternativi non sono stati convalidati da Hologic e potrebbero generare risultati errati. Se si utilizzano queste alternative, Hologic non fornisce alcuna garanzia sui risultati. Le prestazioni del prodotto possono essere compromesse se si utilizzano materiali di consumo non convalidati da Hologic. Dopo l'uso, questi materiali devono essere smaltiti in conformità con le normative vigenti.
- Il filtro per ThinPrep Pap Test è monouso e non deve mai essere riutilizzato.
- Non sono state valutate le prestazioni del test per l'HPV DNA e CT/NG su fiale di campioni riallestite con acido acetico glaciale (GAA).

## CONTROINDICAZIONI

---

- *I test per l'identificazione di Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae con l'uso dei test APTIMA COMBO 2™ CT/NG di Hologic e COBAS AMPLICOR di Roche Diagnostics non devono essere effettuati su un campione che è già stato processato con il processore ThinPrep 5000.*

## AVVERTENZE

---

- Per diagnostica in vitro.
- Pericolo. La soluzione PreservCyt contiene metanolo. Tossica se ingerita. Tossica se inalata. Causa danni agli organi. Liquido e vapori infiammabili. Tenere lontano da calore, scintille, fiamme libere e superfici molto calde. La soluzione PreservCyt non può essere sostituita con altre soluzioni. La soluzione PreservCyt deve essere conservata e smaltita in osservanza di tutte le normative applicabili.
- Mezzi di prelievo, filtri e vetrini alternativi non sono stati convalidati da Hologic e potrebbero generare risultati errati.

## PRECAUZIONI

---

- Questo sistema utilizza, genera e può irradiare energia in radiofrequenza e, se installato e utilizzato in maniera non conforme alle istruzioni riportate nel Manuale dell'operatore, può causare interferenze nelle comunicazioni radio. L'utilizzo di questo sistema in una zona residenziale è probabile causa di interferenze di cui l'utilizzatore dovrà assumersi piena responsabilità in termini di correzione e spese.
- La soluzione PreservCyt con campione citologico per il ThinPrep Pap Test deve essere conservata a una temperatura compresa tra 15 °C (59 °F) e 30 °C (86 °F) e i campioni devono essere analizzati entro 6 settimane dal prelievo.
- La soluzione PreservCyt con campione citologico preparata per l'identificazione di CT/NG con il test COBAS AMPLICOR CT/NG di Roche Diagnostics deve essere conservata tra 4 °C (39 °F) e 25 °C (77 °F) e i campioni devono essere analizzati entro 6 settimane dal prelievo.
- La soluzione PreservCyt è stata testata con diversi organismi microbici e virali. La tabella che segue presenta le concentrazioni iniziali di organismi viventi e la riduzione logaritmica di organismi riscontrati nella soluzione PreservCyt dopo 15 minuti. Come per tutte le altre procedure di laboratorio, vanno rispettate le normali precauzioni d'uso.

Organismo	Concentrazione iniziale	Riduzione logaritmica dopo 15 minuti
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥4,7
<i>Candida auris</i>	2,6 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥5,4
<i>Aspergillus niger</i>	4,8 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	2,7*
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	≥4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>†</sup>	9,4 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml	4,9**

Organismo	Concentrazione iniziale	Riduzione logaritmica dopo 15 minuti
<b>Virus del vaiolo del coniglio</b>	6,0 x 10 <sup>6</sup> PFU/ml	5,5***
<b>HIV-1</b>	3,2 x 10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥7,0***
<b>Virus dell'epatite B<sup>†</sup></b>	2,2 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥4,25
<b>Virus SARS-CoV-2</b>	1,8 x 10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥3,75
* ** *** †	<p>Riduzione logaritmica dopo 1 ora pari a 4,7</p> <p>Riduzione logaritmica dopo 1 ora pari a 5,7</p> <p>I dati si riferiscono alla misurazione dopo 5 minuti</p> <p>Gli organismi sono stati testati con organismi simili dello stesso genere per valutare l'efficacia antimicrobica</p>	
<b>Nota:</b>	<p>per tutti i valori delle riduzioni logaritmiche con designazione ≥, è stata rilevata una presenza microbica irrilevante dopo l'esposizione alla soluzione PreservCyt. I valori elencati rappresentano l'indicazione minima consentita, considerata la concentrazione iniziale e il limite di rilevamento del metodo quantitativo.</p>	

## **CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI: REPORT SUGLI STUDI CLINICI**

---

Dal punto di vista della tecnologia, il sistema ThinPrep 5000 è simile al sistema ThinPrep 2000. Un esame critico del sistema ThinPrep 5000 ha dimostrato che la valutazione clinica del sistema ThinPrep 2000 è applicabile anche al sistema ThinPrep 5000, come descritto di seguito.

### **Sistema ThinPrep 2000 rispetto al Pap test tradizionale**

È stato condotto uno studio prospettico multicentrico per valutare l'efficacia del sistema ThinPrep 2000 in confronto diretto con il Pap test tradizionale. L'obiettivo di questo studio clinico ThinPrep era di dimostrare che i campioni ginecologici preparati con il sistema ThinPrep 2000 risultavano almeno altrettanto efficaci di quelli ottenuti con il Pap test tradizionale, per quanto riguarda l'individuazione di cellule atipiche, del carcinoma cervicale o dei suoi precursori in diverse popolazioni di pazienti. Lo studio ha valutato inoltre l'adeguatezza del campione.

La fase iniziale dello studio clinico è stata condotta utilizzando un protocollo di confronto in cieco di due vetrini ottenuti dallo stesso campione (split sample); questo protocollo prevedeva la preparazione di un Pap test tradizionale e l'immersione e il risciacquo del materiale cellulare rimanente nella fiala di soluzione PreservCyt. In laboratorio la fiala PreservCyt era caricata sul processore ThinPrep 2000 e veniva allestito un vetrino con il campione prelevato dalla paziente. Il vetrino ThinPrep e quello ottenuto con il Pap test tradizionale sono stati esaminati e diagnosticati in modo indipendente. Per la valutazione dei risultati dello screening sono stati utilizzati dei moduli in cui venivano riportate l'anamnesi della paziente e tutte le possibili categorie diagnostiche del Bethesda System. Un unico patologo indipendente ha effettuato la rilettura in cieco di tutti i vetrini discordanti e con diagnosi positiva provenienti dai vari centri, in modo da fornire una seconda valutazione oggettiva dei risultati.

### **Caratteristiche dei laboratori e delle pazienti**

Hanno partecipato allo studio i laboratori di citologia di tre centri di screening (indicati con S1, S2 e S3) e di tre strutture ospedaliere (indicate con H1, H2 e H3). Ai centri di screening dello studio si è rivolta una normale popolazione di pazienti (popolazioni di screening) con incidenza di anomalità (lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL) o lesioni più gravi) inferiore al 5%, paragonabile, cioè, a quella riscontrata nella popolazione degli Stati Uniti.<sup>2</sup> Alle strutture ospedaliere si è rivolta invece una popolazione di pazienti ad alto rischio (popolazione ospedaliera) caratterizzata da un'alta incidenza (>1,0%) di anomalie cervicali. I dati demografici relativi all'appartenenza a un gruppo etnico erano disponibili per il 70% delle pazienti partecipanti allo studio. La popolazione studiata è risultata composta dai seguenti gruppi etnici: caucasico (41,2%), asiatico (2,3%), ispanico (9,7%), afro-americano (15,2%), nativo americano (1,0%) e altri (0,6%).

La tabella 1 descrive le caratteristiche dei laboratori e delle popolazioni osservate.

**Tabella 1: Caratteristiche dei centri**

Centro	Caratteristiche dei laboratori			Dati demografici dello studio			
	Tipo di popolazione pazienti	Attività dei laboratori – Strisci per anno	Casi	Intervallo età pazienti	Post-menopausa	Precedenti Pap test anomali	Prevalenza trad. LSIL+
S1	Screening	300.000	1.386	18,0-84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Screening	100.000	1.668	18,0-60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Screening	96.000	1.093	18,0-48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Ospedale	35.000	1.046	18,1-89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Ospedale	40.000	1.049	18,1-84,4	2,1%	18,2%	12,9%
H3	Ospedale	37.000	981	18,2-78,8	11,1%	38,2%	24,2%

### **Risultati dello studio clinico**

Nello studio clinico sono state utilizzate le categorie diagnostiche del Bethesda System come parametro di confronto tra il Pap test tradizionale e il ThinPrep™. I dati sulla classificazione diagnostica e le analisi statistiche di tutti i centri partecipanti allo studio sono riportati nelle tabelle che seguono (dalla 2 alla 11). Sono state escluse da questa analisi le pazienti con documentazione incompleta e di età inferiore a 18 anni, i vetrini inadeguati dal punto di vista citologico e le pazienti con isterectomia. Nello studio clinico sono stati individuati rari casi di carcinoma cervicale (0,02%<sup>3</sup>), in linea con quanto normalmente osservato nella popolazione statunitense.

**Tabella 2: Classificazione diagnostica, tutte le categorie**

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

Abbreviazioni delle diagnosi: **NEG** = normale o negativo, **ASCUS** = cellule squamose atipiche di significato indeterminato, **AGUS** = cellule ghiandolari atipiche di significato indeterminato, **LSIL** = lesioni intraepiteliali squamose di basso grado, **HSIL** = lesioni intraepiteliali squamose di alto grado, **SQ CA** = carcinoma delle cellule squamose, **GL CA** = adenocarcinoma delle cellule ghiandolari

**Tabella 3: Classificazione in base a tre categorie diagnostiche**

		Tradizionale			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	TOTALE
ThinPrep	NEG	5.224	298	71	5.593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	1.154
	LSIL+	125	99	413	637
	TOTALE	5.680	529	538	6.747

**Tabella 4: Classificazione in base a due categorie diagnostiche, LSIL e lesioni più gravi**

		<b>Tradizionale</b>		
		NEG/ASCUS/ AGUS+	LSIL+	TOTALE
<b>ThinPrep</b>	NEG/ASCUS/ <b>AGUS+</b>	5.985	125	6.110
	LSIL+	224	413	637
	TOTALE	6.209	538	6.747

**Tabella 5: Classificazione in base a due categorie diagnostiche, ASCUS/AGUS e lesioni più gravi**

		NEG	ASCUS/AGUS+	TOTALE
<b>ThinPrep</b>	NEG	5.224	369	5.593
	ASCUS/ <b>AGUS+</b>	456	698	1.154
	TOTALE	5.680	1.067	6.747

L'analisi dei dati diagnostici relativi ai vari centri è riepilogata nelle tabelle 6 e 7. In caso di valore p significativo ( $p < 0,05$ ), il metodo migliore è indicato nella relativa tabella.

**Tabella 6: Risultati per centro, LSIL e lesioni più gravi**

Centro	Casi	ThinPrep LSIL+	Trad. LSIL+	Aumento individuazione*	Valore p	Metodo migliore
<b>S1</b>	1.336	46	31	48%	0,027	ThinPrep
<b>S2</b>	1.563	78	45	73%	<0,001	ThinPrep
<b>S3</b>	1.058	67	40	68%	<0,001	ThinPrep
<b>H1</b>	971	125	96	3,0%	<0,001	ThinPrep
<b>H2</b>	1.010	111	130	(15%)	0,135	Nessuno
<b>H3</b>	809	210	196	7%	0,374	Nessuno

$$*Aumento\ individuazione = \frac{ThinPrep^{TM}\ LSIL+ - Tradizionale\ LSIL+}{Tradizionale\ LSIL+} \times 100\%$$

Per la diagnosi di LSIL e lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep™ in quattro centri, mentre negli altri due centri i due metodi sono risultati equivalenti.

**Tabella 7: Risultati per centro, ASCUS/AGUS e lesioni più gravi**

Centro	Casi	ThinPrep ASCUS+	Trad. ASCUS+	Aumento individuazione*	Valore p	Metodo migliore
<b>S1</b>	1.336	117	93	26%	0,067	Nessuno
<b>S2</b>	1.563	124	80	55%	<0,001	ThinPrep
<b>S3</b>	1.058	123	81	52%	<0,001	ThinPrep
<b>H1</b>	971	204	173	18%	0,007	ThinPrep
<b>H2</b>	1.010	259	282	(8%)	0,360	Nessuno
<b>H3</b>	809	327	359	(9%)	0,102	Nessuno

$$*Aumento\ individuazione = \frac{ThinPrep\ ASCUS+ - Tradizionale\ ASCUS+}{Tradizionale\ ASCUS+} \times 100\%$$

Per la diagnosi di ASCUS/AGUS e di lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep in tre centri, mentre negli altri tre centri i due metodi sono risultati equivalenti.

Un patologo indipendente interpellato come supervisore per i sei centri di ricerca ha riletto entrambi i vetrini in tutti i casi in cui i due metodi davano risultati anomali o discordanti. In considerazione del fatto che negli studi di questo tipo una diagnosi di riferimento non può essere determinata e quindi non può essere valutata la reale sensibilità della metodica, l'utilizzo di un secondo esame citologico eseguito da un supervisore esperto ha rappresentato un'alternativa alla conferma istologica tramite biopsia o al test per l'HPV per ottenere una diagnosi di riferimento.

Come diagnosi di riferimento è stata utilizzata la diagnosi più severa effettuata dal patologo indipendente sul vetrino ThinPrep o su quello per l'esame tradizionale. Il numero di vetrini esaminati in ogni centro con diagnosi anomale, confrontati con la diagnosi di riferimento fornita dal patologo indipendente, ha dato la misura dell'incidenza di LSIL e di lesioni più gravi (tabella 8) e dell'incidenza di ASCUS/AGUS e di lesioni più gravi (tabella 9). L'analisi statistica del confronto tra i due metodi e la determinazione del metodo migliore sono state effettuate utilizzando la rilettura da parte del patologo indipendente (che ha definito la diagnosi finale).

**Tabella 8: Risultati del patologo indipendente per centro, LSIL e lesioni più gravi**

Centro	Casi positivi secondo patologo indipendente	Casi positivi ThinPrep	Casi positivi tradizionale	Valore p	Metodo migliore
<b>S1</b>	50	33	25	0,170	Nessuno
<b>S2</b>	65	48	33	0,042	ThinPrep
<b>S3</b>	77	54	33	<0,001	ThinPrep
<b>H1</b>	116	102	81	<0,001	ThinPrep
<b>H2</b>	115	86	90	0,876	Nessuno
<b>H3</b>	126	120	112	0,170	Nessuno

*Per la diagnosi di LSIL e di lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep in tre centri, mentre negli altri tre centri i due metodi sono risultati equivalenti.*

**Tabella 9: Risultati del patologo indipendente per centro, ASCUS/AGUS e lesioni più gravi**

Centro	Casi positivi secondo <b>patologo</b> indipendente	Casi positivi <b>ThinPrep</b>	Casi positivi <b>tradizionale</b>	Valore p	Metodo migliore
<b>S1</b>	92	72	68	0,900	Nessuno
<b>S2</b>	101	85	59	0,005	ThinPrep
<b>S3</b>	109	95	65	<0,001	ThinPrep
<b>H1</b>	170	155	143	0,237	Nessuno
<b>H2</b>	171	143	154	0,330	Nessuno
<b>H3</b>	204	190	191	1,000	Nessuno

*Per la diagnosi di ASCUS/AGUS e di lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep in due centri, mentre negli altri quattro centri i due metodi sono risultati equivalenti.*

La tabella 10 sotto riportata mostra i risultati cumulativi della diagnosi descrittiva per tutte le categorie del Bethesda System per tutti i centri.

**Tabella 10: Riepilogo della diagnosi descrittiva**

Diagnosi descrittiva  <b>Numero di pazienti: 6.747</b>	ThinPrep		Tradizionale	
	N	%	N	%
<b>Modificazioni cellulari benigne:</b>	<b>1.592</b>	<b>23,6</b>	<b>1.591</b>	<b>23,6</b>
<b>Infezione:</b>				
Trichomonas Vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Coccobacilli	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Altro	155	2,3	285	4,2
<b>Modificazioni cellulari reattive associate a:</b>				
Infiammazione	353	5,2	385	5,7
Vaginite atrofica	32	0,5	48	0,7
Radiazioni	2	0,0	1	0,0
Altro	25	0,4	37	0,5
<b>Anomalie delle cellule epiteliali:</b>	<b>1.159</b>	<b>17,2</b>	<b>1.077</b>	<b>16,0</b>
<b>Cellule squamose:</b>				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
probabilmente reattivo	128	1,9	131	1,9
probabilmente neoplastico	161	2,4	140	2,1
indeterminato	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Carcinoma	1	0,0	3	0,0
<b>Cellule ghiandolari:</b>				
Cellule endometriali benigne in donne in post-menopausa	7	0,1	10	0,1
Cellule ghiandolari atipiche (AGUS)	21	0,3	9	0,1
probabilmente reattivo	9	0,1	4	0,1
probabilmente neoplastico	0	0,0	3	0,0
indeterminato	12	0,2	2	0,0
Adenocarcinoma endocervicale	0	0,0	1	0,0

*Nota: alcune pazienti presentavano più di una sottocategoria diagnostica.*

La tabella 11 mostra la percentuale di individuazione di infezioni, modificazioni reattive e del totale delle modificazioni cellulari benigne per entrambi i metodi, ThinPrep™ e tradizionale, per tutti i centri.

**Tabella 11: Risultati delle modificazioni cellulari benigne**

		ThinPrep		Tradizionale	
		N	%	N	%
<b>Modificazioni cellulari benigne</b>	<b>Infezione</b>	1.392	20,6	1.348	20,0
	<b>Modificazioni reattive</b>	412	6,1	471	7,0
	<b>Totale*</b>	1.592	23,6	1.591	23,6

*\* Nel totale sono incluse pazienti a cui sono state diagnosticate sia infezioni che modificazioni cellulari reattive.*

Le tabelle 12, 13 e 14 mostrano i risultati sull'adeguatezza del campione per il metodo ThinPrep e lo striscio convenzionale in tutti i centri dello studio. Delle 7.360 pazienti arruolate, 7.223 sono state incluse in questa analisi. I casi di pazienti con età inferiore ai 18 anni e i casi di isterectomia sono stati esclusi.

Sono stati condotti due studi clinici aggiuntivi, per valutare l'adeguatezza del campione nel caso di prelievi depositati direttamente nella fiala di soluzione PreservCyt™, senza prima preparare il Pap test tradizionale. La tecnica di prelievo del campione direct-to-vial è quella prevista per il sistema ThinPrep 2000. Le tabelle 15 e 16 mostrano i risultati ottenuti con i protocolli split sample e direct-to-vial.

**Tabella 12: Riassunto dei risultati sull'adeguatezza del campione**

Adeguatezza del campione Numero di pazienti: <b>7.223</b>	ThinPrep		Tradizionale	
	N	%	N	%
<b>Soddisfacente</b>	5.656	78,3	5.101	70,6
<b>Adeguati per la valutazione ma limitati da:</b>	<b>1.431</b>	<b>19,8</b>	<b>2.008</b>	<b>27,8</b>
Artefatti da essiccazione	1	0,0	136	1,9
Eccessivo spessore dello striscio	9	0,1	65	0,9
Assenza di componente endocervicale	1.140	15,8	681	9,4
Scarsità di componente squamosa epiteliale	150	2,1	47	0,7
Sangue oscurante	55	0,8	339	4,7
Inflammatione oscurante	141	2,0	1.008	14,0
Anamnesi mancante	12	0,2	6	0,1
Citolisi	19	0,3	119	1,6
Altro	10	0,1	26	0,4
<b>Inadeguati per la valutazione:</b>	<b>136</b>	<b>1,9</b>	<b>114</b>	<b>1,6</b>
Artefatti da essiccazione	0	0,0	13	0,2
Eccessivo spessore dello striscio	0	0,0	7	0,1
Assenza di componente endocervicale	25	0,3	11	0,2
Scarsità di componente squamosa epiteliale	106	1,5	47	0,7
Sangue oscurante	23	0,3	58	0,8
Inflammatione oscurante	5	0,1	41	0,6
Anamnesi mancante	0	0,0	0	0,0
Citolisi	0	0,0	4	0,1
Altro	31	0,4	9	0,1

*Nota: alcune pazienti presentavano più sottocategorie.*

**Tabella 13: Risultati sull'adeguatezza del campione**

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

SAT = adeguato, SBLB = adeguato ma limitato da, UNSAT = inadeguato

**Tabella 14: Risultati sull'adeguatezza del campione per centro**

Centro	Casi	Casi ThinPrep SAT	Casi trad. SAT	Casi ThinPrep SBLB	Casi trad. SBLB	Casi ThinPrep UNSAT	Casi trad. UNSAT
<b>S1</b>	1.386	1.092	1.178	265	204	29	4
<b>S2</b>	1.668	1.530	1.477	130	178	8	13
<b>S3</b>	1.093	896	650	183	432	14	11
<b>H1</b>	1.046	760	660	266	375	20	11
<b>H2</b>	1.049	709	712	323	330	17	7
<b>H3</b>	981	669	424	264	489	48	68
<b>Tutti i centri</b>	7.223	5.656	5.101	1.431	2.008	136	114

La categoria “adeguato ma limitato da” (SBLB) può essere ulteriormente suddivisa in diverse sottocategorie, una delle quali riporta l’assenza di componente endocervicale. La tabella 15 mostra la categoria adeguato ma limitato da “No ECC” con il vetrino ThinPrep™ e il vetrino tradizionale.

**Tabella 15: Risultati sull'adeguatezza del campione per centro, percentuali di SBLB per assenza di componente endocervicale (No ECC).****SBLB per assenza di componente endocervicale**

Centro	Casi	ThinPrep SBLB – No ECC	ThinPrep SBLB – No ECC (%)	SBLB tradizionali – No ECC	SBLB tradizionali – No ECC (%)
<b>S1</b>	1.386	237	17,1%	162	11,7%
<b>S2</b>	1.668	104	6,2%	73	4,4%
<b>S3</b>	1.093	145	13,3%	84	7,7%
<b>H1</b>	1.046	229	21,9%	115	11,0%
<b>H2</b>	1.049	305	29,1%	150	14,3%
<b>H3</b>	981	120	12,2%	97	9,9%
<b>Tutti i centri</b>	7.223	1.140	15,8%	681	9,4%

Per i risultati dello studio clinico split-sample, è stata rilevata una differenza del 6,4% a favore del metodo ThinPrep rispetto al metodo tradizionale nell’individuazione della componente endocervicale. Questo risultato è simile a quello di studi precedenti che utilizzavano la metodologia split-sample.

## Studi direct-to-vial sulla componente endocervicale (ECC)

Nell'utilizzo previsto del sistema ThinPrep™ 2000, il dispositivo di prelievo cervicale viene risciacquato direttamente in una fiala di soluzione PreservCyt™, senza effettuare la divisione del campione cellulare (split-sample). Si riteneva che questa metodica potesse dare una maggiore raccolta di cellule endocervicali e metaplastiche. Per verificare tale ipotesi sono stati effettuati due studi utilizzando il metodo direct-to-vial, i cui risultati sono stati sintetizzati nella tabella 16. In generale, in questi due studi non sono state riscontrate differenze fra il metodo ThinPrep e il metodo tradizionale.

**Tabella 16: Riepilogo degli studi direct-to-vial sulla componente endocervicale (ECC)**

Studio	Numero di pazienti valutabili	SBLB per assenza di componente endocervicale (No ECC)	Percentuale confrontabile Pap test tradizionali
Studio di fattibilità direct-to-vial	299	9,36%	9,43% <sup>1</sup>
Studio clinico direct-to-vial	484	4,96%	4,38% <sup>2</sup>

1. Studio di fattibilità direct-to-vial confrontato con i casi di SBLB No ECC con Pap test tradizionale rilevati nello studio clinico.

2. Studio clinico direct-to-vial confrontato con i casi di SBLB No ECC con Pap test tradizionale rilevati nel centro S2.

## Studio direct-to-vial sulle HSIL+

In seguito all'approvazione iniziale del sistema ThinPrep da parte della FDA, Hologic ha condotto uno studio clinico multicentrico secondo il metodo direct-to-vial per valutare i risultati del sistema ThinPrep 2000 rispetto al Pap test tradizionale nell'individuazione delle lesioni intraepiteliali squamose di alto grado e più gravi (HSIL+). Nello studio sono stati arruolati due gruppi di pazienti da dieci (10) prestigiosi ospedali universitari nelle principali aree metropolitane degli Stati Uniti. In ciascun centro un gruppo era composto da pazienti rappresentative della popolazione di uno screening di routine con Pap test, mentre l'altro gruppo era costituito da pazienti rappresentative della popolazione ospedaliera, arruolate al momento della colposcopia. I campioni ThinPrep sono stati raccolti in modo prospettico e confrontati con una coorte di controlli storici. La coorte di controlli storici era costituita da dati raccolti negli stessi ospedali e dagli stessi medici (se disponibili) che avevano raccolto i campioni ThinPrep. Questi dati sono stati raccolti in sequenza da pazienti visitate subito prima dell'inizio dello studio.

I risultati di questo studio hanno evidenziato una percentuale di rilevamento di 511/20.917 per il Pap test tradizionale e di 399/10.226 per i campioni ThinPrep. Ciò indica che, in questi centri clinici e in queste popolazioni, con i campioni ThinPrep si è osservato un aumento del 59,7% nell'individuazione delle lesioni HSIL+. Questi risultati sono riassunti nella tabella 17.

**Tabella 17: Riepilogo dello studio direct-to-vial HSIL+**

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

*Differenza percentuale (%) = (ThinPrep HSIL+/Totale ThinPrep)/(CP HSIL+/totale CP)-1) \*100*

#### **Identificazione delle lesioni ghiandolari – Studi pubblicati**

La determinazione di lesioni ghiandolari endocervicali è una funzione fondamentale del Pap test. Tuttavia le cellule ghiandolari anomale nel campione del Pap test possono essere anche di origine diversa (endometrio o siti extrauterini); pertanto, il Pap test non è un test di screening adatto per queste lesioni.

Quando sono identificate anomalie ghiandolari sospette, la loro accurata classificazione come lesioni ghiandolari reali rispetto a lesioni squamose è importante per una corretta valutazione e un trattamento adeguato (*ad es.* per la scelta della biopsia escissionale rispetto al follow-up conservativo). Numerosi articoli peer-reviewed<sup>4-9</sup> riportano la migliore capacità del sistema ThinPrep 2000 rispetto al Pap test tradizionale di identificare le lesioni ghiandolari. Sebbene questi studi non valutino con coerenza la sensibilità dei diversi metodi di Pap test nell'identificazione di tipi specifici di lesioni ghiandolari, i risultati riportati sono coerenti con il maggior numero di conferme biotipiche di anomalie ghiandolari rilevate con il ThinPrep Pap Test rispetto a quanto riscontrato con la citologia convenzionale.

Pertanto, il risultato di anomalie ghiandolari di un vetrino per ThinPrep Pap Test merita maggiore attenzione per la valutazione definitiva di una possibile patologia endocervicale o endometriale.

## Processore ThinPrep 5000 a confronto con il sistema ThinPrep 2000

È stato condotto uno studio per stimare la percentuale di concordanza positiva (PPA) e la percentuale di concordanza negativa (NPA) per i campioni processati sul processore ThinPrep 5000 rispetto alla processazione con il sistema ThinPrep 2000.

### Disegno dello studio clinico

Lo studio era una valutazione prospettica, multicentrica, split-sample, in cieco di vetrini ThinPrep di diagnosi note generate da campioni citologici residui. Lo studio è stato condotto presso Hologic, Inc., Marlborough, MA e presso due laboratori esterni negli Stati Uniti.

Per il laboratorio di Hologic sono stati ottenuti milleduecentosessanta (1.260) campioni selezionati dall'inventario dei campioni residui di Hologic. Per i centri di studio esterni i campioni provenivano da campioni citologici residui del laboratorio clinico (dopo che il laboratorio ha preparato un vetrino dalla fiala e ha annotato l'uscita del caso secondo quanto previsto dalle pratiche standard). I campioni di laboratorio sono stati integrati dall'inventario di Hologic solo con le categorie diagnostiche citologiche più rare (AGUS e cancro), ove necessario. I vetrini preparati per lo studio provenivano da campioni processati entro 6 settimane dal prelievo dei campioni.

Tutti i campioni dello studio sono stati processati sia su un processore ThinPrep 5000 che su un sistema ThinPrep 2000. L'ordine in cui sono stati processati i vetrini è stato alternato in blocchi di 20. Tutti i vetrini sono stati colorati, montati con copri oggetto e letti manualmente secondo le procedure di laboratorio standard; tutti i vetrini preparati in un centro sono stati esaminati indipendentemente da ciascuna delle tre (3) coppie di tecnici di citologia/patologi. Tutte le diagnosi citologiche sono state determinate secondo i criteri del Bethesda System 2001 per tutti i vetrini.<sup>1</sup>

**Tabella 18: Diagnosi di laboratorio ThinPrep 5000 vs. diagnosi di laboratorio ThinPrep 2000 per la prima coppia composta da tecnico di citologia/patologo (centri combinati)**

Diagnosi di laboratorio ThinPrep 5000	Diagnosi di laboratorio ThinPrep 2000								
	UNSAT	NILM	ASC-US	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
UNSAT	31	9		1	1				42
NILM	9	624	32	2	4	3	2		676
ASC-US	3	23	59	3	33	10	1		132
AGUS	1	5		7		1	3	3	20
LSIL		6	19	1	111	9	14		160
ASC-H		6	7	2	9	27	12		63
HSIL			2		12	16	109	2	141
Cancro							3	23	26
<b>Totale</b>	44	673	119	16	170	66	144	28	1.260

### Diagnosi di riferimento con revisione di valutazione

Una volta revisionati tutti i vetrini dello studio, tutti i vetrini ThinPrep 2000 e ThinPrep 5000 sono stati sottoposti a una revisione di valutazione. La valutazione è stata fatta presso una struttura che non era uno dei centri che hanno condotto lo studio. I vetrini per la valutazione sono stati equamente suddivisi tra tre (3) gruppi di valutazione, ciascuno composto da un (1) tecnico di citologia e da tre (3) patologi indipendenti. Ogni gruppo di valutazione ha lavorato in cieco rispetto alla diagnosi di revisione originale per tutti i vetrini e ogni patologo indipendente di ciascun pannello ha lavorato in cieco rispetto alle diagnosi degli altri valutatori per tutti i vetrini. Per ciascun vetrino revisionato è stata ottenuta una concordanza di consenso per la valutazione. La concordanza di consenso è stata raggiunta quando almeno due (2) dei tre (3) patologi di un gruppo forniscono una diagnosi identica. Nei casi in cui non è stata ottenuta una concordanza di consenso, i membri del gruppo hanno revisionato insieme i vetrini utilizzando un microscopio con più teste allo scopo di raggiungere una diagnosi consensuale. Per ogni campione, è stata ottenuta una diagnosi convalidata per il vetrino ThinPrep 2000 e una diagnosi convalidata per il vetrino ThinPrep 5000.

**Tabella 19: Diagnosi ThinPrep 5000 convalidata vs. Diagnosi ThinPrep 2000 convalidata (per i centri combinati)**

Diagnosi ThinPrep 5000 convalidata	Diagnosi ThinPrep 2000 convalidata								
	UNSAT	NILM	ASC-US	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
UNSAT	14	8				1			23
NILM	12	696	39	8	9	2	4		770
ASC-US		33	48	4	26	7	4		122
AGUS		4	1	6			4	3	18
LSIL		12	20		135	3	10		180
ASC-H		7	4	2	6	7	11		37
HSIL			7	1	9	8	66	1	92
Cancro							2	16	18
<b>Totale</b>	<b>26</b>	<b>760</b>	<b>119</b>	<b>21</b>	<b>185</b>	<b>28</b>	<b>101</b>	<b>20</b>	<b>1.260</b>

Per ogni campione, la diagnosi di riferimento (RD) è stata considerata come la diagnosi più anomala rispetto alle diagnosi convalidate dei vetrini ThinPrep 2000 e ThinPrep 5000. Nello studio, vi erano 22 campioni di cancro, 124 di HSIL, 39 di ASC-H, 202 di LSIL, 23 di AGUS, 120 di ASC-US e 696 di NILM. Trentaquattro (34) campioni presentavano UNSAT con ThinPrep 2000 o con ThinPrep 5000 oppure con entrambi. Non è stato possibile misurare la specificità e la sensibilità clinica (ad es. in relazione ad una diagnosi istologica) in questo studio, che si è basato solo sull'esame citologico. Sono state invece confrontate le diagnosi di laboratorio positive e negative con entrambi i metodi, ThinPrep 5000 e ThinPrep 2000, per i campioni con diagnosi di riferimento di ASC-US+ (combinazione di ASC-US, AGUS, LSIL, ASC-H, HSIL e cancro), LSIL+ (combinazione di LSIL, ASC-H, HSIL e cancro), ASC-H+ (combinazione di ASC-H, HSIL e cancro) e HSIL+ (combinazione di HSIL e cancro).

### Risultati dello studio clinico

Le tabelle da 20 a 23 presentano il confronto tra le percentuali di veri positivi e negativi di laboratorio per ASC-US+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+.

**Tabella 20: Risultati di laboratorio ThinPrep 5000 vs risultati di laboratorio ThinPrep 2000 per i campioni con diagnosi di riferimento di ASC-US+**

Nello studio c'erano 530 campioni con diagnosi di riferimento di ASC-US+ (combinazione di ASC-US, AGUS, LSIL, ASC-H, HSIL e cancro) e 696 campioni con diagnosi di riferimento di NILM.

In questa tabella con "Positiva" ci si riferisce ad ASC-US+ o UNSAT e con "Negativa" ci si riferisce a NILM. Tutte le percentuali sono arrotondate allo 0,1% più vicino.

ASC-US+	Percentuale di concordanza positiva			Percentuale di concordanza negativa			
	Tecnico di citologia/ patologo di laboratorio	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)	Differenza (CI del 95%)	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)	Differenza (CI del 95%)
N. 1		90,9% (482/530) (dall'88,2% al 93,1%)	89,4% (474/530) (dall'86,5% al 91,8%)	1,5% (8/530) (dal -0,7% al 3,8%)	89,1% (620/696) (dall'86,5% al 91,2%)	87,9% (612/696) (dall'85,3% al 90,1%)	1,1% (8/696) (dal -1,1% al 3,5%)
N. 2		87,0% (461/530) (dall'83,8% all'89,6%)	86,6% (459/530) (dall'83,4% all'89,2%)	0,4% (2/530) (dal -2,7% al 3,4%)	88,6% (617/696) (dall'86,1% al 90,8%)	90,7% (631/696) (dall'88,3% al 92,6%)	-2,0% (-14/696) (dal -4,4% allo 0,3%)
N. 3		87,5% (464/530) (dall'84,5% al 90,1%)	88,5% (469/530) (dall'85,5% al 90,9%)	-0,9% (-5/530) (dal -3,7% all'1,8%)	87,6% (610/696) (dall'85,0% all'89,9%)	88,1% (613/696) (dall'85,5% al 90,3%)	-0,4% (-3/696) (dal -2,9% al 2,0%)

**Tabella 21: Risultati di laboratorio ThinPrep 5000 vs Risultati di laboratorio ThinPrep 2000 per i campioni con diagnosi di riferimento di LSIL+**

Nello studio c'erano 387 campioni con diagnosi di riferimento di LSIL+ (combinazione di LSIL, ASC-H, HSIL e cancro) e 839 campioni con diagnosi di riferimento di (combinazione di NILM, ASC-US e AGUS).

In questa tabella con "Positiva" ci si riferisce a LSIL+ o UNSAT e con "Negativa" ci si riferisce a NILM o ASC-US/AGUS. Tutte le percentuali sono arrotondate allo 0,1% più vicino.

LSIL+	Percentuale di concordanza positiva			Percentuale di concordanza negativa			
	Tecnico di citologia/ patologo di laboratorio	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)	Differenza (CI del 95%)	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)	Differenza (CI del 95%)
N. 1		84,8% (328/387) (dall'80,8% all'88,0%)	86,8% (336/387) (dall'83,1% all'89,8%)	-2,1% (-8/387) (dal -5,9% all'1,7%)	90,3% (758/839) (dall'88,2% al 92,2%)	89,5% (751/839) (dall'87,3% al 91,4%)	0,8% (7/839) (dal -1,1% al 2,8%)
N. 2		84,0% (325/387) (dall'80,0% all'87,3%)	83,5% (323/387) (dal 79,4% all'86,8%)	0,5% (2/387) (dal -3,6% al 4,6%)	91,7% (769/839) (dall'89,6% al 93,3%)	91,4% (767/839) (dall'89,3% al 93,1%)	0,2% (2/839) (dal -1,7% al 2,2%)
N. 3		84,0% (325/387) (dall'80,0% all'87,3%)	87,3% (338/387) (dall'83,7% al 90,3%)	-3,4% (-13/387) (dal -7,4% allo 0,6%)	88,6% (743/839) (dall'86,2% al 90,5%)	89,4% (750/839) (dall'87,1% al 91,3%)	-0,8% (-7/839) (dal -2,9% all'1,2%)

**Tabella 22: Risultati di laboratorio ThinPrep 5000 vs Risultati di laboratorio ThinPrep 2000 per i campioni con diagnosi di riferimento di ASC-H+.**

Nello studio c'erano 185 campioni con diagnosi di riferimento di ASC-H+ (combinazione di ASC-H, HSIL e cancro) e 1.041 campioni con diagnosi di riferimento di (combinazione di NILM, ASC-US /AGUS e LSIL).

In questa tabella con "Positiva" ci si riferisce a ASC-H+ o UNSAT e con "Negativa" ci si riferisce a NILM, ASC-US/AGUS o LSIL. Tutte le percentuali sono arrotondate allo 0,1% più vicino.

ASC-H+	Percentuale di concordanza positiva			Percentuale di concordanza negativa		
	Tecnico di citologia/ patologo di laboratorio	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)	Differenza (CI del 95%)	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)
N. 1	81,6% (151/185) (dal 75,4% all'86,5%)	84,3% (156/185) (dal 78,4% all'88,9%)	-2,7% (-5/185) (dal -8,6% al 3,2%)	90,6% (943/1041) (dall'88,7% al 92,2%)	90,6% (943/1041) (dall'88,7% al 92,2%)	0,0% (0/1041) (dal -1,6% all'1,6%)
N. 2	81,6% (151/185) (dal 75,4% all'86,5%)	81,1% (150/185) (dal 74,8% all'86,1%)	0,5% (1/185) (dal -6,0% al 7,1%)	91,7% (955/1041) (dall'89,9% al 93,3%)	91,1% (948/1041) (dall'89,2% al 92,7%)	0,7% (7/1041) (dal -1,0% al 2,3%)
N. 3	85,4% (158/185) (dal 79,6% all'89,8%)	84,9% (157/185) (dal 79,0% all'89,3%)	0,5% (1/185) (dal -5,4% al 6,5%)	89,8% (935/1041) (dall'87,8% al 91,5%)	90,6% (943/1041) (dall'88,7% al 92,2%)	-0,8% (-8/1041) (dal -2,5% allo 0,9%)

**Tabella 23: Risultati di laboratorio ThinPrep 5000 vs Risultati di laboratorio ThinPrep 2000 per i campioni con diagnosi di riferimento di HSIL+**

Nello studio c'erano 146 campioni con diagnosi di riferimento di HSIL+ (combinazione di HSIL e cancro) e 1.080 campioni con diagnosi di riferimento di (combinazione di NILM, ASC-US/AGUS, LSIL e ASC-H).

In questa tabella con "Positiva" ci si riferisce a HSIL+ o UNSAT e con "Negativa" ci si riferisce a NILM, ASC-US/AGUS, LSIL o ASC-H. Tutte le percentuali sono arrotondate allo 0,1% più vicino.

HSIL+	Percentuale di concordanza positiva			Percentuale di concordanza negativa		
	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)	Differenza (CI del 95%)	ThinPrep 5000 (CI del 95%)	ThinPrep 2000 (CI del 95%)	Differenza (CI del 95%)
<b>N. 1</b>	77,4% (113/146) (dal 70,0% all'83,4%)	80,1% (117/146) (dal 72,9% all'85,8%)	-2,7% (-4/146) (dal -9,8% al 4,3%)	93,2% (1.007/1.080) (dal 91,6% al 94,6%)	93,2% (1.007/1.080) (dal 91,6% al 94,6%)	0,0% (0/1.080) (dal -1,4% all'1,4%)
<b>N. 2</b>	69,9% (102/146) (dal 62,0% al 76,7%)	74,7% (109/146) (dal 67,0% all'81,0%)	-4,8% (-7/146) (dal -11,8% al 2,3%)	94,3% (1.018/1.080) (dal 92,7% al 95,5%)	94,7% (1.023/1.080) (93,2% al 95,9%)	-0,5% (-5/1.080) (dal -1,9% all'1,0%)
<b>N. 3</b>	78,1% (114/146) (dal 70,7% all'84,0%)	82,9% (121/146) (dal 75,9% all'88,1%)	-4,8% (-7/146) (dal -12,6% a 3,1%)	91,9% (992/1.080) (dal 90,1% al 93,3%)	92,3% (997/1.080) (dal 90,6% al 93,8%)	-0,5% (-5/1.080) (dal -2,1% all'1,2%)

Nello studio il 2,06% (26/1.260) dei risultati dei vetrini ThinPrep 2000 con UNSAT era convalidato e l'1,83% (23/1.260) dei risultati dei vetrini ThinPrep 5000 con UNSAT era convalidato.

### Concordanza tra tecnici di citologia/patologi di laboratorio

Le seguenti tabelle indicano l'entità della concordanza tra tecnici di citologia/patologi di laboratorio per un determinato centro in merito alla diagnosi, confrontando i risultati del processore ThinPrep 5000 con quelli del sistema ThinPrep 2000. Sono riportate le tabelle per ASC-US+ e ASC-H+.

Nella tabella 24 per ASC-H+, è indicato il numero di campioni per i quali si sono riscontrati vari livelli di concordanza tra i tecnici di citologia. Tutti e tre i tecnici di citologia hanno valutato il vetrino come positivo (ASC-H+), due su tre lo hanno valutato positivo, uno su tre o nessuno di loro.

**Tabella 24: Concordanza tra tecnici di citologia/patologi di laboratorio, tutti i risultati, ASC-H+**

		Sistema ThinPrep 2000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 2000 da una fiala				In totale
		Tre tecnici di citologia avevano ASC-H+	Due tecnici di citologia avevano ASC-H+ e uno aveva <ASC-H	Un tecnico di citologia aveva ASC-H+ e due avevano <ASC-H	Tre tecnici di citologia avevano <ASC-H	
ASC-H+						
Processore ThinPrep 5000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 5000 da una fiala	Tre tecnici di citologia avevano ASC-H+	111	21	6	0	138
	Due tecnici di citologia avevano ASC-H+ e uno aveva <ASC-H	32	30	21	7	90
	Un tecnico di citologia aveva ASC-H+ e due avevano <ASC-H	7	9	43	28	87
	Tre tecnici di citologia avevano <ASC-H	2	8	37	898	945
In totale		152	68	107	933	1.260

		Sistema ThinPrep 2000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 2000 da una fiala		In totale
		Tre o due tecnici di citologia avevano ASC-H+	Tre o due tecnici di citologia avevano <ASC-H	
ASC-H+				
Processore ThinPrep 5000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 5000 da una fiala	Tre o due tecnici di citologia avevano ASC-H+	194	34	242
	Tre o due tecnici di citologia avevano <ASC-H	26	1.006	1.032
	In totale	220	1.040	1.260

Di seguito è riportata la percentuale di concordanza tra il risultato ThinPrep 5000 e il risultato ThinPrep 2000 della tabella precedente. PPA è la percentuale di concordanza positiva, percentuale di campioni di diagnosi ASC-H+ con vetrini ThinPrep 5000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio tra tutti i campioni di diagnosi ASC-H+ con vetrini ThinPrep 2000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio. NPA è la percentuale di concordanza negativa, percentuale di campioni di diagnosi <ASC-H con vetrini ThinPrep 5000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio tra tutti i campioni di diagnosi <ASC-H con vetrini ThinPrep 2000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio.

**Tabella 25: Percentuale di concordanza tra tecnici di citologia/patologi di laboratorio, ASC-H+**

<b>ASC-H+</b>				
	<b>PPA</b>	88,2%	(194/220)	(dall'83,3% al 91,8%)
	<b>NPA</b>	96,7%	(1.006/1.040)	(dal 95,5% al 97,7%)

Nella tabella 26 per ASCUS+, è indicato il numero di campioni per i quali si sono riscontrati vari livelli di concordanza tra i tecnici di citologia. Tutti e tre i tecnici di citologia hanno valutato il vetrino come positivo (ASCUS+), due su tre lo hanno valutato positivo, uno su tre o nessuno di loro.

**Tabella 26: Concordanza tra i tecnici di citologia, tutti i risultati, ASCUS+**

		Sistema ThinPrep 2000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 2000 da una fiala				In totale
		Tre tecnici di citologia avevano ASC-H+	Due tecnici di citologia avevano ASCUS+ e uno aveva <ASCUS	Un tecnico di citologia aveva ASCUS+ e due avevano <ASCUS	Tre tecnici di citologia avevano <ASCUS	
ASCUS+						
Processore ThinPrep 5000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 5000 da una fiala	Tre tecnici di citologia avevano ASCUS+	393	36	8	4	441
	Due tecnici di citologia avevano ASCUS+ e uno aveva <ASCUS	31	24	13	10	78
	Un tecnico di citologia aveva ASCUS+ e due avevano <ASCUS	11	8	34	53	106
	Tre tecnici di citologia avevano <ASCUS	3	13	56	563	635
In totale		438	81	111	630	1.260

		Sistema ThinPrep 2000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 2000 da una fiala		In totale
		Tre o due tecnici di citologia avevano ASCUS	Tre o due tecnici di citologia avevano <ASCUS	
ASCUS+				
Processore ThinPrep 5000 Tre tecnici di citologia di laboratorio hanno letto lo stesso vetrino ThinPrep 5000 da una fiala	Tre o due tecnici di citologia avevano ASCUS+	484	35	519
	Tre o due tecnici di citologia avevano <ASCUS	35	706	741
In totale		519	741	1.260

**Tabella 27: Percentuale di concordanza tra tecnici di citologia/patologi di laboratorio, ASCUS+**

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

Di seguito è riportata la percentuale di concordanza tra il risultato ThinPrep 5000 e il risultato ThinPrep 2000 della tabella precedente. PPA è la percentuale di concordanza positiva, percentuale di campioni di diagnosi ASC-US+ con vetrini ThinPrep 5000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio tra tutti i campioni di diagnosi ASC-US+ con vetrini ThinPrep 2000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio. NPA è la percentuale di concordanza negativa, percentuale di campioni di diagnosi <ASC-US con vetrini ThinPrep 5000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio tra tutti i campioni di diagnosi <ASC-US con vetrini ThinPrep 2000 dalla maggior parte dei tecnici di citologia/patologi di laboratorio.

### Studi di precisione

La precisione del processore ThinPrep 5000 all'interno dello strumento e tra strumenti è stata valutata in studi di laboratorio utilizzando la metodica split-sample.

#### Precisione all'interno dello strumento

Lo studio è stato concepito per esaminare la capacità del sistema ThinPrep 5000 di preparare vetrini riproducibili dallo stesso campione del paziente utilizzando lo stesso strumento. In totale nello studio sono stati registrati 80 campioni. Ogni campione è stato suddiviso in tre porzioni e processato su tre cicli separati di uno strumento. I vetrini sono stati colorati, montati con copri oggetto, quindi esaminati dai tecnici di tecnologia. Di seguito sono riportate le diagnosi risultanti e le determinazioni di adeguatezza del campione. Per settantotto (78) campioni sono stati prodotti risultati soddisfacenti per tutti e tre i vetrini ThinPrep 5000 e per 2 campioni sono stati prodotti risultati UNSAT per tutti i vetrini. Per il confronto è stata eseguita la stessa procedura utilizzando un sistema ThinPrep 2000 e i risultati sono presentati di seguito.

**Tabella 28: Precisione all'interno dello strumento**

	ThinPrep 5000	ThinPrep 2000*
Percentuale di campioni con tre replicati NILM corrispondenti o tre replicati ASC-US+ corrispondenti	97,4% (76/78) (dal 91,1% al 99,3%)	97,2% (69/71) (dal 90,3% al 99,2%)
Percentuale di campioni con tre replicati <LSIL corrispondenti o tre replicati LSIL+ corrispondenti	98,7% (77/78) (dal 93,1% al 99,8%)	97,2% (69/71) (dal 90,3% al 99,2%)
Percentuale di campioni con tre replicati <HSIL corrispondenti o tre replicati HSIL+ corrispondenti	98,7% (77/78) (dal 93,1% al 99,8%)	100% (71/71) (dal 94,9% al 100%)
Percentuale di campioni con tre replicati Soddisfacenti corrispondenti o tre replicati UNSAT corrispondenti	100% (80/80) (dal 95,4% al 100%)	100% (71/71) (dal 94,9% al 100%)

\* Sono stati registrati 80 campioni, ma 9 sono stati esclusi a causa della rottura del vetrino e di altri errori.

## Precisione tra strumenti

Lo studio è stato concepito per esaminare la capacità del sistema ThinPrep 5000 di preparare vetrini riproducibili dallo stesso campione del paziente utilizzando più strumenti. In totale nello studio sono stati registrati 120 campioni. Ogni campione è stato suddiviso in tre porzioni e processato su tre strumenti. I vetrini sono stati colorati, montati con copri oggetto e quindi esaminati dai tecnici di tecnologia. Di seguito sono riportate le diagnosi risultanti e le determinazioni di adeguatezza del campione. Centodiciassette (117) campioni hanno prodotto risultati soddisfacenti per tutti e tre i vetrini ThinPrep 5000, un campione ha prodotto un risultato UNSAT per due vetrini e per un vetrino un risultato Soddisfacente, un campione ha prodotto un risultato Soddisfacente per due vetrini e per un vetrino un risultato UNSAT e un campione è stato escluso dall'analisi a causa di un vetrino rotto. Per il confronto è stata eseguita la stessa procedura utilizzando un sistema ThinPrep 2000 e i risultati sono presentati di seguito.

**Tabella 29: Precisione tra strumenti**

	<b>ThinPrep 5000</b>	<b>ThinPrep 2000*</b>
<b>Percentuale di campioni con tre replicati NILM corrispondenti o tre replicati ASC-US+ corrispondenti</b>	94,0% (110/117) (dall'88,2% al 97,1%)	91,1% (102/112) (dall'84,3% al 95,1%)
<b>Percentuale di campioni con tre replicati &lt;LSIL corrispondenti o tre replicati LSIL+ corrispondenti</b>	97,4% (114/117) (dal 92,7% al 99,1%)	94,6% (106/112) (dall'88,8% al 97,5%)
<b>Percentuale di campioni con tre replicati &lt;HSIL corrispondenti o tre replicati HSIL+ corrispondenti</b>	98,3% (115/117) (dal 94,0% al 99,5%)	100% (112/112) (dal 96,7% al 100%)
<b>Percentuale di campioni con tre replicati Soddisfacenti corrispondenti o tre replicati UNSAT corrispondenti</b>	98,3% (117/119) (dal 94,1% al 99,5%)	98,3% (113/115) (dal 93,9% al 99,5%)

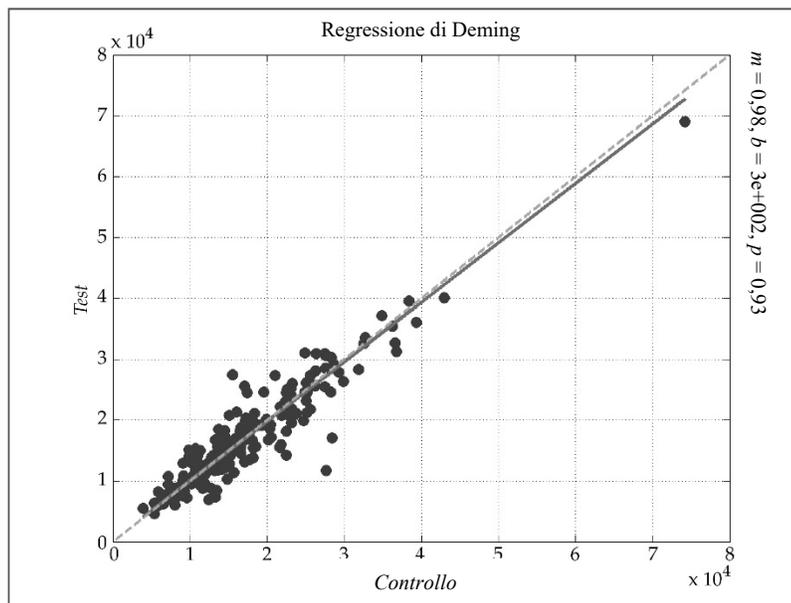
\* Sono stati registrati 120 campioni, ma 5 sono stati esclusi a causa della rottura del vetrino e di altri errori.

## Studio relativo al conteggio delle cellule

La quantità di materiale cellulare trasferita sui vetrini, confrontando il processore ThinPrep 5000 con il sistema ThinPrep 2000, è stata valutata in uno studio di laboratorio utilizzando una metodica di tipo split-sample.

Nello studio sono stati registrati duecentodieci (210) campioni (139 NILM, 28 ASC-US, 28 LSIL e 15 HSIL). Ogni campione è stato suddiviso in due parti, processato su un sistema ThinPrep 2000 e ThinPrep 5000, quindi colorato e montato con copri oggetto. Tutti i vetrini sono stati analizzati su un sistema di imaging ThinPrep per ottenere i dati del conteggio degli oggetti dell'imager, che è stato dimostrato essere strettamente correlato alle stime del conteggio delle cellule del tecnico di citologia. La cellularità varia tra i campioni clinici, quindi è stata ottenuta una gamma di conteggi delle cellule.

Il seguente grafico fornisce un diagramma a dispersione dei dati di conteggio dalle coppie abbinata di vetrini in questo studio. L'asse di *controllo* è il valore del conteggio del vetrino ThinPrep 2000 e l'asse del *test* è il conteggio del vetrino ThinPrep 5000 corrispondente.



È stata eseguita l'analisi di regressione di Deming e la pendenza era 0,98 con CI del 95%: da 0,94 a 1,01 e l'intercetta era 300 con CI del 95%: da -300 a 897. I dati mostrano valori di conteggio delle cellule simili sui vetrini ThinPrep 2000 e ThinPrep 5000.

### Studio sul carry-over cellulare

Il carry-over cellulare tra i vetrini è stato valutato in uno studio di laboratorio, confrontando il processore ThinPrep 5000 e il sistema ThinPrep 2000.

Su ciascun sistema, sono stati processati 200 campioni clinici anomali, alternandoli con 200 fiale PreservCyt vuote che non contenevano cellule. Dopo l'elaborazione, i vetrini ricavati dalle fiale vuote sono stati separati dai vetrini cellulari, colorati e montati con copri oggetto, quindi esaminati dai tecnici di citologia. È stato preso nota di tutte le cellule trovate su un vetrino. È stato calcolato il carry-over cellulare per i vetrini ricavati da una fiala vuota ma contenenti almeno una cellula.

I risultati dello studio del carry-over sono presentati nella Tabella 30 sotto riportata.

**Tabella 30: Carry-over cellulare**

	<b>ThinPrep 5000</b>	<b>ThinPrep 2000</b>
<b>N. totale di vetrini</b>	200	200
<b>N. di vetrini con carry-over</b>	4	38
<b>% di vetrini con carry-over</b>	2,0%	19,0%
<b>Numero di cellule sui vetrini con carry-over: mediana (min, max)</b>	1 (1,5)	2 (1,28)

### CONCLUSIONI

Il sistema ThinPrep 2000™ ha dimostrato di essere altrettanto efficace del Pap test tradizionale in diverse popolazioni di pazienti e può essere utilizzato in sostituzione del Pap test tradizionale nell'individuazione di cellule atipiche, del carcinoma cervicale o dei suoi precursori, così come di tutte le altre categorie citologiche definite dal Bethesda System. Poiché il sistema ThinPrep 5000 è simile da un punto di vista tecnologico al sistema ThinPrep 2000, si può concludere che il sistema ThinPrep 5000 è altrettanto efficace del Pap test tradizionale in diverse popolazioni di pazienti e può essere utilizzato in sostituzione del Pap test tradizionale nell'individuazione di cellule atipiche, di carcinoma cervicale o dei suoi precursori, così come di tutte le altre categorie citologiche definite dal Bethesda System.

Il sistema ThinPrep 2000 è significativamente più efficace del Pap test tradizionale nell'individuazione delle lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL) e delle lesioni più gravi in diverse popolazioni di pazienti. Poiché il sistema ThinPrep 5000 è simile da un punto di vista tecnologico al sistema ThinPrep 2000, si può concludere che anche il ThinPrep 5000 è significativamente più efficace del Pap test tradizionale nell'individuazione delle lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL) e delle lesioni più gravi in diverse popolazioni di pazienti.

La qualità del campione ottenuta con il sistema ThinPrep 2000 è significativamente migliore rispetto a quella ottenuta con il Pap test tradizionale in diverse popolazioni di pazienti. Poiché il sistema ThinPrep 5000 è simile da un punto di vista tecnologico al sistema ThinPrep 2000, si può concludere che anche la qualità del campione ottenuta con il sistema ThinPrep 5000 è significativamente migliore rispetto a quella ottenuta con il Pap test tradizionale in diverse popolazioni di pazienti.

## **MATERIALI NECESSARI**

---

### **MATERIALI FORNITI**

Processore ThinPrep 5000

- Strumento processore ThinPrep 5000
- Cavo di alimentazione
- Manuale per l'operatore del processore ThinPrep 5000
- Bagni fissativi con coperchi anti-evaporazione (3)
- Carosello (1)
- Copertura per carosello (1)
- Assemblaggio per tanica di scarico. Include: tanica, tappo, tubi di collegamento, raccordi, filtro
- Rack di colorazione (confezione da 10)
- Tampone assorbente per tappo del filtro
- Tampone assorbente per coperchio anti-evaporazione

Processore ThinPrep 5000 con Autoloader

- Processore ThinPrep 5000 con Autoloader
- Manuale per l'operatore del processore ThinPrep 5000 con AutoLoader
- Cavo di alimentazione
- Kit accessori di sistema
- Articoli opzionali (stampante, rete LIS)

## MATERIALI RICHIESTI MA NON FORNITI

- Sistema di colorazione per vetrini e reagenti
- Fiala con soluzione PreservCyt™ da 20 ml
- Filtro per ThinPrep™ Pap Test ad uso ginecologico
- Fissativo da laboratorio standard
- Copri oggetto e mezzi di montaggio
- Dispositivo di prelievo cervicale
- Vetrini da microscopio ThinPrep

## CONSERVAZIONE

---

- Conservare la soluzione PreservCyt a una temperatura compresa tra 15 °C (59 °F) e 30 °C (86 °F). Non utilizzare oltre la data di scadenza indicata sul contenitore.
- Conservare la soluzione PreservCyt con il campione citologico per il ThinPrep Pap Test a una temperatura compresa tra 15 °C (59 °F) e 30 °C (86 °F) per un massimo di 6 settimane.
- Conservare la soluzione PreservCyt con il campione citologico per l'identificazione di CT/NG con il test COBAS AMPLICOR CT/NG di Roche Diagnostics a una temperatura compresa tra 4 °C (39 °F) e 25 °C (77 °F) per un massimo di 6 settimane.

## BIBLIOGRAFIA

---

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

## **ASSISTENZA TECNICA E INFORMAZIONI SUL PRODOTTO**

---

Per assistenza tecnica o quesiti relativi all'uso del sistema ThinPrep 5000, contattare Hologic:

Telefono: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Dall'estero o da telefoni da cui non è possibile avvalersi del numero verde, chiamare il numero 1-508-263-2900.

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



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



Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgio

Persona responsabile  
per il Regno Unito

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

Codice AW-22289-701 Rev. 001

©2021 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.

## Cronologia delle revisioni

Revisione	Data	Descrizione
AW-22289-701 Rev. 001	11-2021	Sono state aggiunte le informazioni sullo studio di precisione e sullo studio del conteggio delle cellule. Sono stati aggiunti dati nella tabella degli organismi microbici/virali. Correzione della Figura 1-2. Aggiunta del marchio UKCA. Modifiche di tipo gestionale.