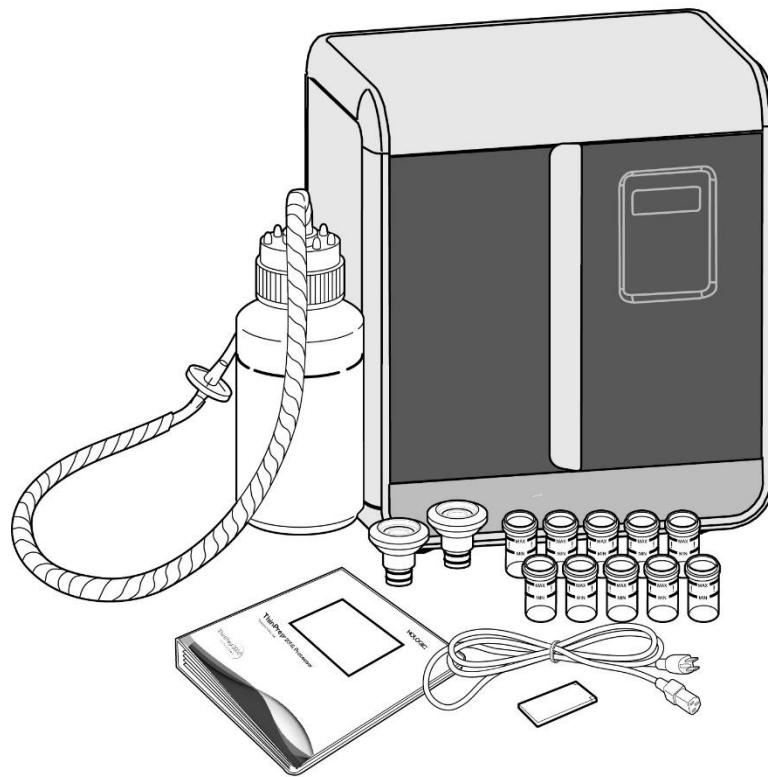


ThinPrep® 2000 System



Instruções de Utilização

CE

IVD

APLICAÇÃO

O Sistema ThinPrep® 2000 destina-se a ser utilizado em substituição do método convencional de testes de esfregaço de Papanicolaou para detecção da presença de células atípicas, cancro cervical ou respectivas lesões precursoras (lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau, lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau), bem como todas as outras categorias citológicas, conforme definido por *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses*¹.

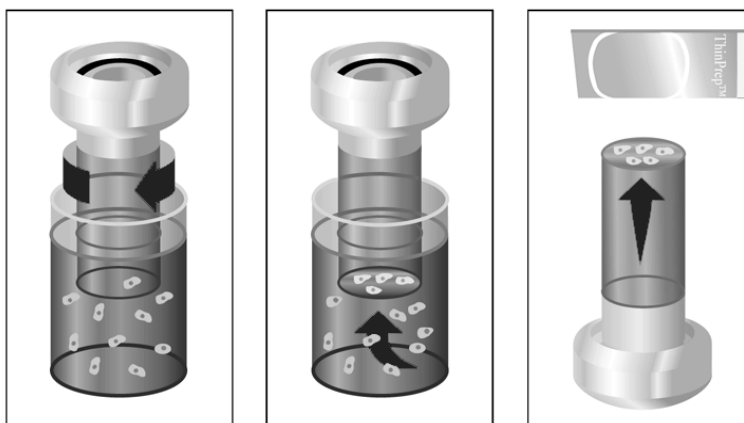
RESUMO E EXPLICAÇÃO DO SISTEMA

O processo ThinPrep inicia-se com a colheita da amostra ginecológica da paciente pelo médico, utilizando um dispositivo de amostragem cervical. Em vez de ser espalhada numa lâmina de microscópio, a amostra é mergulhada e enxaguada num frasco com 20 ml de Solução PreservCyt® (PreservCyt). O frasco com a amostra ThinPrep é seguidamente tapado, rotulado e enviado para um laboratório equipado com um Processador ThinPrep 2000.

No laboratório, o frasco de amostra PreservCyt é colocado num Processador ThinPrep 2000 que, numa ligeira operação de dispersão, procede à separação do sangue, muco e detritos não diagnósticos e mistura cuidadosamente a amostra de células. A seguir, é efectuada a colheita das células num Filtro ThinPrep Pap Test, concebido especificamente para a colheita de células de diagnóstico. O Processador ThinPrep 2000 controla permanentemente a taxa de fluxo através do Filtro ThinPrep Pap Test durante o processo de colheita, para evitar que a apresentação celular seja demasiado escassa ou demasiado densa. Uma fina camada de células é então transferida para uma lâmina de vidro num círculo com 20 mm de diâmetro e a lâmina é automaticamente depositada numa solução de fixação.

Processo de preparação de amostras ThinPrep

1. Dispersão 2. Colheita de células 3. Transferência de células



(1) Dispersão

O Filtro ThinPrep Pap Test roda dentro do frasco da amostra, criando correntes no fluido suficientemente fortes para separar os detritos e dispersar o muco, mas não tão agressivas que possam afectar o aspecto das células.

(2) Colheita de células

É criado um ligeiro vácuo dentro do Filtro ThinPrep Pap Test, o qual permite colher as células na superfície exterior da membrana. A colheita de células é controlada pelo software do Processador ThinPrep 2000, que controla a taxa de fluxo através do Filtro ThinPrep Pap Test.

(3) Transferência de células

Após a colheita das células na membrana, o Filtro ThinPrep Pap Test é invertido e ligeiramente pressionado contra a Lâmina de microscópio ThinPrep. A atracção natural e uma ligeira pressão positiva do ar fazem com que as células adiram à Lâmina de microscópio ThinPrep, resultando numa distribuição regular das células numa área circular definida.

Tal como com os testes de esfregaço de Papanicolaou convencionais, as lâminas preparadas com o Sistema ThinPrep® 2000 são examinadas no contexto do historial clínico da paciente e da informação fornecida por outros procedimentos diagnósticos, tais como a colposcopia, a biopsia e o teste ao papilomavírus humano (HPV), para determinação do tratamento a administrar à paciente.

A componente Solução PreservCyt® do Sistema ThinPrep 2000 constitui um meio alternativo de colheita e de transporte para amostras ginecológicas testadas com os ensaios HPV DNA do Sistema Digene Hybrid Capture™ e Hologic APTIMA COMBO 2® CT/NG. Consulte os folhetos informativos do respectivo fabricante para obter instruções de utilização da Solução PreservCyt para a colheita, transporte, armazenamento e preparação de amostras para utilização com esses sistemas.

A componente Solução PreservCyt do Sistema ThinPrep 2000 constitui igualmente um meio alternativo de colheita e transporte para amostras ginecológicas testadas com o ensaio COBAS AMPLICOR™ CT/NG da Roche Diagnostics. Consulte o rótulo da Hologic (documento n.º MAN-02063-001) para obter as instruções de utilização da Solução PreservCyt para a colheita, transporte, armazenamento e preparação de amostras, assim como o folheto informativo da embalagem do ensaio COBAS AMPLICOR CT/NG da Roche Diagnostics para obter instruções de utilização desse sistema.

LIMITAÇÕES

- As amostras ginecológicas que irão ser preparadas com o Sistema ThinPrep 2000 devem ser colhidas com dispositivos de colheita do tipo vassoura ou combinados (escova endocervical/espátula de plástico).
- A preparação das lâminas de microscópio utilizando o Sistema ThinPrep 2000 deve ser efectuada apenas por pessoal que tenha recebido formação por parte da Hologic ou de organizações ou indivíduos designados pela Hologic.
- A avaliação das lâminas de microscópio produzidas com o Sistema ThinPrep 2000 deve ser efectuada apenas por citotécnicos e patologistas que tenham recebido formação para avaliação das Lâminas ThinPrep preparadas por parte da Hologic ou de organizações ou indivíduos designados pela Hologic.
- Os consumíveis utilizados no Sistema ThinPrep 2000 são os designados e fornecidos pela Hologic especificamente para o Sistema ThinPrep 2000. Estes incluem frascos de Solução PreservCyt, Filtros ThinPrep Pap Test e Lâminas de microscópio ThinPrep. Quaisquer meios de colheita, filtros e lâminas alternativos não foram validados pela Hologic e podem conduzir a resultados errados. A Hologic não fornece uma garantia dos resultados utilizando qualquer uma destas alternativas. O desempenho do produto pode ser comprometido se forem utilizados outros consumíveis que não tenham sido validados pela Hologic. Após a utilização, os consumíveis devem ser eliminados de acordo com os regulamentos locais e nacionais.
- Os Filtros ThinPrep Pap Test devem ser utilizados apenas uma vez e não podem ser reutilizados.
- O desempenho dos ensaios HPV DNA e CT/NG em frascos de amostras reprocessados não foi avaliado.

ADVERTÊNCIAS

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Perigo. A solução PreservCyt contém metanol. Tóxico por ingestão. Tóxico por inalação. Afeta os órgãos. Líquido e vapor inflamáveis. Manter afastado de calor, faísca, chama aberta e superfícies quentes. A solução PreservCyt deve ser armazenada e eliminada de acordo com todos os regulamentos aplicáveis.
- Quaisquer meios de colheita, filtros e lâminas alternativos não foram validados pela Hologic e podem conduzir a resultados errados. A Hologic não fornece uma garantia dos resultados utilizando qualquer uma destas alternativas.
- Não processe uma amostra de fluido cefalorraquidiano (CSF) ou outro tipo de amostra para a qual se suspeite da existência de infectividade via príons (PrPsc) proveniente de uma pessoa com TSE, como a doença de Creutzfeldt-Jakob, no Processador ThinPrep 2000. Um processador contaminado com TSE não poderá ser descontaminado de forma eficaz e, por conseguinte, terá de ser devidamente descartado para evitar a possível contaminação dos utilizadores do processador ou do pessoal da assistência técnica.

PRECAUÇÕES

- É necessário seguir etapas de processamento específicas antes e durante a utilização do Processador ThinPrep 2000 se planejar efectuar testes a *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, utilizando o ensaio COBAS AMPLICOR CT/NG da Roche Diagnostics, na amostra residual após a preparação de uma lâmina utilizando um Processador ThinPrep 2000. Siga os procedimentos descritos no Capítulo 5B do Manual do Operador do ThinPrep 2000.
- Este equipamento gera, utiliza e pode irradiar energia de radiofrequência e, se não for instalado e utilizado de acordo com o Manual do Operador, poderá causar interferências nas comunicações de rádio. A utilização deste equipamento numa área residencial poderá causar interferências nocivas. Nesse caso, caberá ao utilizador corrigir tais interferências a expensas próprias.
- A Solução PreservCyt com amostra citológica destinada a testes de Papanicolaou ThinPrep deve ser armazenada entre 15°C e 30°C e testada no prazo de 6 semanas após a colheita.
- A Solução PreservCyt com amostra citológica destinada a testes CT/NG utilizando o ensaio COBAS AMPLICOR CT/NG da Roche Diagnostics deve ser armazenada entre 4°C e 25°C e testada no prazo de 6 semanas após a colheita.
- A Solução PreservCyt foi testada com uma série de organismos microbianos e virais. A tabela seguinte apresenta as concentrações iniciais de organismos viáveis e o número de organismos viáveis detectados após 15 minutos na Solução PreservCyt. É também apresentada a redução registada de organismos viáveis. Tal como acontece para todos os procedimentos laboratoriais, é necessário seguir todas as precauções universais.

| Organismo | Concentração inicial | Redução logarítmica ao fim de 15 min. |
|--------------------------------------|--|---------------------------------------|
| <i>Candida albicans</i> | 5,5 x 10 ⁵ UFC/ml | >4,7 |
| <i>Aspergillus niger</i> * | 4,8 x 10 ⁵ UFC/ml | 2,7 |
| <i>Escherichia coli</i> | 2,8 x 10 ⁵ UFC/ml | >4,4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2,3 x 10 ⁵ UFC/ml | >4,4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2,5 x 10 ⁵ UFC/ml | >4,4 |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ** | 9,4 x 10 ⁵ UFC/ml | 4,9 |
| Doença eruptiva do coelho | 6,0 x 10 ⁶ UFP/ml | 5,5*** |
| HIV-1 | 1,0 x 10 ^{7,5} TCID ₅₀ /ml | 7,0*** |

* Ao fim de 1 hora, redução logarítmica >4,7

** Ao fim de 1 hora, redução logarítmica >5,7

*** Dados relativos a 5 minutos

PARTICULARIDADES DO DESEMPENHO: RELATÓRIO DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Foi conduzido um estudo clínico multi-cêntrico prospectivo para avaliação do desempenho do Sistema ThinPrep 2000 em comparação directa com o teste de esfregaço de Papanicolaou convencional. O objectivo do estudo clínico ThinPrep foi demonstrar que as amostras ginecológicas preparadas utilizando o Sistema ThinPrep 2000 foram pelo menos tão eficazes como os testes de esfregaço de Papanicolaou convencionais na detecção de células atípicas e cancro cervical ou suas lesões precursoras, em diferentes populações de pacientes. Além disso, foi efectuada uma avaliação da adequação das amostras.

O protocolo do estudo clínico inicial especificou um estudo cego, comparativo, paralelo, de separação de amostras, para o qual foi preparado, em primeiro lugar, um esfregaço de Papanicolaou convencional, sendo a restante amostra (a porção que normalmente teria sido eliminada) mergulhada e enxaguada num frasco com a Solução PreservCyt. No laboratório, o frasco de amostra PreservCyt foi colocado dentro de um Processador ThinPrep 2000 e, a seguir, foi preparada uma lâmina a partir da amostra da paciente. As Lâminas ThinPrep e as lâminas de esfregaço de Papanicolaou convencionais foram examinadas e diagnosticadas em separado. Foram utilizados formulários de relatório contendo o historial das pacientes, bem como uma lista de verificação de todas as categorias possíveis do Sistema Bethesda para registar os resultados da despistagem. Um patologista independente analisou todas as lâminas positivas e com discrepância, provenientes de todos os locais, em regime de anonimato, de modo a fornecer uma análise objectiva adicional dos resultados.

CARACTERÍSTICAS DOS LABORATÓRIOS E PACIENTES

Participaram no estudo laboratórios de citologia em três centros de despistagem (designados como S1, S2 e S3) e em hospitais (designados como H1, H2 e H3). Os centros de despistagem que participaram no estudo serviam populações de pacientes (populações de despistagem) com taxas de anomalia (lesão pavimentosa intra-epitelial de baixo grau [LSIL] e lesões mais graves) semelhantes à média norte-americana de menos de 5%.² Os hospitais serviam uma população de pacientes de referência de alto risco (populações hospitalares) caracterizada por taxas elevadas (>10%) de anomalias cervicais. Foram obtidos dados sobre demografia racial relativamente a 70% das pacientes que participaram no estudo. A população de estudo era constituída pelos seguintes grupos raciais: Caucasiano (41,2%), Asiático (2,3%), Hispânico (9,7%), Afro-Americano (15,2%), Nativo-americano (1,0%) e outros grupos (0,6%).

A Tabela 1 descreve os laboratórios e as populações de pacientes.

Tabela 1: Características dos locais

| Local | Características dos laboratórios | | | Dados demográficos do estudo | | | |
|-------|----------------------------------|--|-------|-----------------------------------|---------------|---|----------------------------|
| | Tipo de população de pacientes | Volume do laboratório - esfregaços por ano | Casos | Intervalo de idades das pacientes | Pós-menopausa | Esfregaço de Papanicolaou anterior com anomalia | Prevalência convenc. LSIL+ |
| S1 | Despistagem | 300 000 | 1386 | 18,0 – 84,0 | 10,6% | 8,8% | 2,3% |
| S2 | Despistagem | 100 000 | 1668 | 18,0 – 60,6 | 0,3% | 10,7% | 2,9% |
| S3 | Despistagem | 96 000 | 1093 | 18,0 – 48,8 | 0,0% | 7,1% | 3,8% |
| H1 | Hospital | 35 000 | 1046 | 18,1 – 89,1 | 8,1% | 40,4% | 9,9% |
| H2 | Hospital | 40 000 | 1049 | 18,1 – 84,4 | 2,1% | 18,8% | 12,9% |
| H3 | Hospital | 37 000 | 981 | 18,2 – 78,8 | 11,1% | 38,2% | 24,2% |

RESULTADOS DO ESTUDO

As categorias de diagnóstico do Sistema Bethesda foram utilizadas como base para a comparação entre os resultados convencionais e os resultados ThinPrep® do estudo clínico. Os dados de classificação de diagnóstico e análises estatísticas relativos a todos os locais clínicos são apresentados nas Tabelas 2 a 11. Foram excluídos desta análise os casos com formulários incorrectamente preenchidos, idade da paciente inferior a 18 anos, lâminas não satisfatórias do ponto de vista citológico ou pacientes com histerectomia. No estudo clínico encontram-se representados poucos casos de cancro cervical (0,02%³), reproduzindo a tendência típica da população de pacientes dos Estados Unidos.

Tabela 2: Tabela de classificação de diagnóstico, todas as categorias

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

Abreviaturas dos diagnósticos: *NEG* = Normal ou negativo, *ASCUS* = Células Pavimentosas Atípicas de Significado Indeterminado, *AGUS* = Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado, *LSIL* = Lesão Pavimentosa Intra-epitelial de Baixo Grau, *HSIL* = Lesão Pavimentosa Intra-epitelial de Alto Grau, *SQ CA* = Carcinoma de Células Pavimentosas, *GL CA* = Adenocarcinoma de Células Glandulares

Tabela 3: Tabela de classificação de diagnóstico de três categorias

| | | Convencional | | | |
|----------|-------------|--------------|-------------|-------|-------|
| | | NEG | ASCUS/AGUS+ | LSIL+ | TOTAL |
| ThinPrep | NEG | 5224 | 298 | 71 | 5593 |
| | ASCUS/AGUS+ | 331 | 132 | 54 | 517 |
| | LSIL+ | 125 | 99 | 413 | 637 |
| | TOTAL | 5680 | 529 | 538 | 6747 |

Tabela 4: Tabela de classificação de diagnóstico de duas categorias, LSIL e diagnósticos mais graves

| | | Convencional | | |
|----------|---------------------|---------------------|-------|-------|
| | | NEG/ASCUS/ AGUS+ | LSIL+ | TOTAL |
| ThinPrep | NEG/ASCUS/ AGUS+ | 5985 | 125 | 6110 |
| | LSIL+ | 224 | 413 | 637 |
| | TOTAL | 6209 | 538 | 6747 |

Tabela 5: Tabela de classificação de diagnóstico de duas categorias, ASCUS/AGUS e diagnósticos mais graves

| | | NEG | ASCUS/AGUS+ | TOTAL |
|--|-----------------|----------|-------------|-------|
| | | ThinPrep | NEG | 5224 |
| | ASCUS/ AGUS+ | 456 | 698 | 1154 |
| | TOTAL | 5680 | 1067 | 6747 |

As Tabelas 6 e 7 apresentam uma análise dos dados de diagnóstico dos locais. Quando o valor de p é significativo ($p < 0,05$), o método preferido é indicado nas tabelas.

Tabela 6: Resultados por local, LSIL e lesões mais graves

| Local | Casos | LSIL+ ThinPrep | LSIL+ Convenc. | Detecção aumentada* | Valor de p | Método preferido |
|-------|-------|-------------------|-------------------|------------------------|---------------|---------------------|
| S1 | 1336 | 46 | 31 | 48% | 0,027 | ThinPrep |
| S2 | 1563 | 78 | 45 | 73% | <0,001 | ThinPrep |
| S3 | 1058 | 67 | 40 | 68% | <0,001 | ThinPrep |
| H1 | 971 | 125 | 96 | 30% | <0,001 | ThinPrep |
| H2 | 1010 | 111 | 130 | (15%) | 0,135 | Nenhum dos dois |
| H3 | 809 | 210 | 196 | 7% | 0,374 | Nenhum dos dois |

*Detecção aumentada = $\frac{LSIL+ ThinPrep^{\text{®}} - LSIL Convencional}{LSIL+ Convencional} \times 100\%$

Relativamente a LSIL e lesões mais graves, a comparação de diagnósticos favoreceu o método ThinPrep[®] em quatro locais e foi estatisticamente equivalente em dois locais.

Tabela 7: Resultados por local, ASCUS/AGUS e lesões mais graves

| Local | Casos | ASCUS+ ThinPrep | ASCUS+ Convenc. | Deteção aumentada* | Valor de p | Método preferido |
|-------|-------|-----------------|-----------------|--------------------|------------|------------------|
| S1 | 1336 | 117 | 93 | 26% | 0,067 | Nenhum dos dois |
| S2 | 1563 | 124 | 80 | 55% | <0,001 | ThinPrep |
| S3 | 1058 | 123 | 81 | 52% | <0,001 | ThinPrep |
| H1 | 971 | 204 | 173 | 18% | 0,007 | ThinPrep |
| H2 | 1010 | 259 | 282 | (8%) | 0,360 | Nenhum dos dois |
| H3 | 809 | 327 | 358 | (9%) | 0,102 | Nenhum dos dois |

*Deteção aumentada = $\frac{\text{ASCUS+ ThinPrep} - \text{ASCUS+ Convencional}}{\text{ASCUS+ Convencional}} \times 100\%$

Relativamente a ASCUS/AGUS e lesões mais graves, a comparação de diagnósticos favoreceu estatisticamente o método ThinPrep em três locais e foi estatisticamente equivalente em três locais.

Um patologista actuou como avaliador independente para os seis locais, recebendo ambas as lâminas de casos em que os dois métodos apresentavam anomalias ou discrepâncias. Uma vez que não é possível determinar uma referência real em tais estudos, não sendo, portanto, possível calcular a sensibilidade real, a utilização de uma análise citológica especializada fornece uma alternativa à confirmação histológica por biopsia ou teste do papilomavírus humano (HPV) como forma de determinar o diagnóstico de referência.

O diagnóstico de referência foi o diagnóstico mais grave efectuado a partir da Lâmina ThinPrep ou da lâmina de esfregaço de Papanicolaou convencional, conforme determinado pelo patologista independente. O número de lâminas diagnosticadas como apresentando anomalia em cada local, comparado com o diagnóstico de referência do patologista independente, fornecem a proporção de LSIL ou lesões mais graves (Tabela 8) e a proporção de ASCUS/AGUS ou lesões mais graves (Tabela 9). A análise estatística permite uma comparação dos dois métodos e uma determinação do método preferido quando se recorre a um patologista independente para uma análise citológica especializada, destinada a determinar o diagnóstico final.

Tabela 8: Resultados do patologista independente por local, LSIL e lesões mais graves

| Local | Casos positivos por patologista independente | ThinPrep Positivo | Convencional Positivo | Valor de p | Método preferido |
|-------|--|-------------------|-----------------------|------------|------------------|
| S1 | 50 | 33 | 25 | 0,0614 | Nenhum dos dois |
| S2 | 65 | 48 | 33 | 0,0119 | ThinPrep |
| S3 | 77 | 54 | 33 | <0,001 | ThinPrep |
| H1 | 116 | 102 | 81 | <0,001 | ThinPrep |
| H2 | 115 | 86 | 90 | 0,607 | Nenhum dos dois |
| H3 | 126 | 120 | 112 | 0,061 | Nenhum dos dois |

Relativamente a LSIL e lesões mais graves, a comparação de diagnósticos favoreceu estatisticamente o método ThinPrep em três locais e foi estatisticamente equivalente em três locais.

Tabela 9: Resultados do patologista independente por local, ASCUS/AGUS e lesões mais graves

| Local | Casos positivos por patologista independente | ThinPrep® Positivo | Convencional Positivo | Valor de p | Método preferido |
|-------|--|--------------------|-----------------------|------------|------------------|
| S1 | 92 | 72 | 68 | 0,0511 | Nenhum dos dois |
| S2 | 101 | 85 | 59 | 0,001 | ThinPrep |
| S3 | 109 | 95 | 65 | <0,001 | ThinPrep |
| H1 | 170 | 155 | 143 | 0,090 | Nenhum dos dois |
| H2 | 171 | 143 | 154 | 0,136 | Nenhum dos dois |
| H3 | 204 | 190 | 191 | 1,000 | Nenhum dos dois |

Relativamente a ASCUS/AGUS e lesões mais graves, a comparação de diagnósticos favoreceu estatisticamente o método ThinPrep em dois locais e foi estatisticamente equivalente em quatro locais.

A Tabela 10 abaixo apresenta o resumo relativo a todos os locais do diagnóstico descritivo para todas as categorias do Sistema Bethesda.

Tabela 10: Resumo do diagnóstico descritivo

| Diagnóstico descritivo <i>Número de pacientes: 6747</i> | ThinPrep | | Convencional | |
|--|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | N | % | N | % |
| Alterações celulares benignas: | 1592 | 23,6 | 1591 | 23,6 |
| Infecção: | | | | |
| 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 |
| Outras | 155 | 2,3 | 285 | 4,2 |
| Alterações celulares reactivas associadas a: | | | | |
| Inflamação | 353 | 5,2 | 385 | 5,7 |
| Vaginite atrófica | 32 | 0,5 | 48 | 0,7 |
| Radiação | 2 | 0,0 | 1 | 0,0 |
| Outras | 25 | 0,4 | 37 | 0,5 |
| Anomalias das células epiteliais: | 1159 | 17,2 | 1077 | 16,0 |
| Células pavimentosas: | | | | |
| ASCUS | 501 | 7,4 | 521 | 7,7 |
| tendência reactiva | 128 | 1,9 | 131 | 1,9 |
| tendência neoplásica | 161 | 2,4 | 140 | 2,1 |
| indeterminado | 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 |
| Célula glandular: | | | | |
| Células endometriais benignas em mulheres na pós-menopausa | 7 | 0,1 | 10 | 0,1 |
| Células glandulares atípicas (AGUS) | 21 | 0,3 | 9 | 0,1 |
| tendência reactiva | 9 | 0,1 | 4 | 0,1 |
| tendência neoplásica | 0 | 0,0 | 3 | 0,0 |
| indeterminado | 12 | 0,2 | 2 | 0,0 |
| Adenocarcinoma endocervical | 0 | 0,0 | 1 | 0,0 |

Nota: algumas pacientes apresentaram mais do que uma subcategoria de diagnóstico.

A Tabela 11 apresenta as taxas de detecção relativamente a infecção, alterações reactivas e alterações celulares benignas totais, quer para o método ThinPrep®, quer para o método convencional em todos os locais.

Tabela 11: Resultados das alterações celulares benignas

| | ThinPrep | | Convencional | |
|--------------------------------------|----------|------|--------------|------|
| | N | % | N | % |
| Alterações celulares benignas | | | | |
| Infecção | 1392 | 20,6 | 1348 | 20,0 |
| Alterações reactivas | 412 | 6,1 | 471 | 7,0 |
| Total* | 1592 | 23,6 | 1591 | 23,6 |

* O total inclui algumas pacientes que poderão ter tido uma infecção e uma alteração celular reactiva.

As Tabelas 12, 13 e 14 apresentam os resultados da adequação das amostras relativamente quer ao método ThinPrep, quer ao método convencional de esfregaço, para todos os locais de estudo. Das 7360 pacientes inscritas, 7223 estão incluídas nesta análise. Os casos de pacientes com idade inferior a 18 anos ou pacientes com histerectomia foram excluídos desta análise.

Foram conduzidos dois estudos clínicos adicionais para avaliação dos resultados da adequação das amostras, quando estas foram depositadas directamente no frasco PreservCyt®, sem efectuar primeiro um esfregaço de Papanicolaou convencional. O Sistema ThinPrep 2000 destina-se precisamente a esta técnica de colheita de amostras. As Tabelas 15 e 16 apresentam os resultados da separação de amostras e utilização directa no frasco.

Tabela 12: Resumo dos resultados da adequação das amostras

| Adequação das amostras <i>Número de pacientes: 7223</i> | ThinPrep | | Convencional | |
|--|-------------|-------------|--------------|-------------|
| | N | % | N | % |
| Satisfatória | 5656 | 78,3 | 5101 | 70,6 |
| Satisfatória quanto à avaliação mas limitada por: | 1431 | 19,8 | 2008 | 27,8 |
| Artefacto de ar seco | 1 | 0,0 | 136 | 1,9 |
| Esfregaço espesso | 9 | 0,1 | 65 | 0,9 |
| Ausência de componente endocervical | 1140 | 15,8 | 681 | 9,4 |
| Componente epitelial pavimentosa escassa | 150 | 2,1 | 47 | 0,7 |
| Obscurecida por sangue | 55 | 0,8 | 339 | 4,7 |
| Obscurecida por inflamação | 141 | 2,0 | 1008 | 14,0 |
| Sem historial clínico | 12 | 0,2 | 6 | 0,1 |
| Citólise | 19 | 0,3 | 119 | 1,6 |
| Outras | 10 | 0,1 | 26 | 0,4 |
| Não satisfatória para avaliação: | 136 | 1,9 | 114 | 1,6 |
| Artefacto de ar seco | 0 | 0,0 | 13 | 0,2 |
| Esfregaço espesso | 0 | 0,0 | 7 | 0,1 |
| Ausência de componente endocervical | 25 | 0,3 | 11 | 0,2 |
| Componente epitelial pavimentosa escassa | 106 | 1,5 | 47 | 0,7 |
| Obscurecida por sangue | 23 | 0,3 | 58 | 0,8 |
| Obscurecida por inflamação | 5 | 0,1 | 41 | 0,6 |
| Sem historial clínico | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Citólise | 0 | 0,0 | 4 | 0,1 |
| Outras | 31 | 0,4 | 9 | 0,1 |

Nota: algumas pacientes apresentaram mais do que uma subcategoria.

Tabela 13: Resultados da adequação das amostras

| | | Convencional | | | |
|----------|-------|--------------|------|-------|-------|
| | | SAT | SBLB | UNSAT | TOTAL |
| ThinPrep | SAT | 4316 | 1302 | 38 | 5656 |
| | SBLB | 722 | 665 | 44 | 1431 |
| | UNSAT | 63 | 41 | 32 | 136 |
| | TOTAL | 5101 | 2008 | 114 | 7223 |

SAT = Satisfatória, SBLB = Satisfatória mas limitada por, UNSAT = não satisfatória

Tabela 14: Resultados da adequação das amostras por local

| Local | Casos | Casos SAT | Casos SAT | Casos SBLB- | Casos SBLB- | Casos UNSAT | Casos UNSAT |
|------------------------|-------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | ThinPrep | Convenc. | ThinPrep | Convenc. | ThinPrep | Convenc. |
| S1 | 1386 | 1092 | 1178 | 265 | 204 | 29 | 4 |
| S2 | 1668 | 1530 | 1477 | 130 | 178 | 8 | 13 |
| S3 | 1093 | 896 | 650 | 183 | 432 | 14 | 11 |
| H1 | 1046 | 760 | 660 | 266 | 375 | 20 | 11 |
| H2 | 1049 | 709 | 712 | 323 | 330 | 17 | 7 |
| H3 | 981 | 669 | 424 | 264 | 489 | 48 | 68 |
| Todos os locais | 7223 | 5656 | 5101 | 1431 | 2008 | 136 | 114 |

A categoria SBLB (satisfatória mas limitada por) pode ser dividida em muitas subcategorias, uma das quais é a ausência de Componente Endocervical. A Tabela 15 apresenta a categoria SBLB (satisfatória mas limitada por) "Sem ECCs" para Lâminas ThinPrep® e lâminas convencionais.

Tabela 15: Resultados da adequação das amostras por local, taxas SBLB para Sem Componente Endocervical

| Local | Casos | SBLB devido a Sem ECCs | | | |
|------------------------|-------|------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| | | ThinPrep SBLB-sem ECCs | ThinPrep SBLB-sem ECCs (%) | Convencional SBLB-sem ECCs | Convencional SBLB-sem ECCs (%) |
| S1 | 1386 | 237 | 17,1% | 162 | 11,7% |
| S2 | 1668 | 104 | 6,2% | 73 | 4,4% |
| S3 | 1093 | 145 | 13,3% | 84 | 7,7% |
| H1 | 1046 | 229 | 21,9% | 115 | 11,0% |
| H2 | 1049 | 305 | 29,1% | 150 | 14,3% |
| H3 | 981 | 120 | 12,2% | 97 | 9,9% |
| Todos os locais | 7223 | 1140 | 15,8% | 681 | 9,4% |

Relativamente aos resultados do estudo clínico envolvendo um protocolo de separação de amostras, verificou-se uma diferença de 6,4% entre os métodos ThinPrep e convencional na detecção da componente endocervical. Isto é semelhante a estudos anteriores utilizando uma metodologia de separação de amostras.

ESTUDOS DE COMPONENTE ENDOCERVICAL (ECC) DIRECTAMENTE NO FRASCO

Para a aplicação do Sistema ThinPrep® 2000, o dispositivo de amostragem cervical será enxaguado directamente para dentro de um frasco PreservCyt®, em vez de se proceder à separação da amostra de células. Esperava-se que isto resultasse num aumento da detecção de células endocervicais e células metaplásicas. Para verificar esta hipótese, foram efectuados dois estudos utilizando o método directamente no frasco, os quais estão resumidos na Tabela 16. Globalmente, não se verificou qualquer diferença entre o método ThinPrep e o método convencional nestes dois estudos.

Tabela 16: Resumo dos estudos Componente Endocervical (ECC) Directamente no Frasco

| Estudo | Número de pacientes avaliáveis: | SBLB devido a Sem Componente Endocervical | Percentagem comparável do esfregaço de Papanicolaou convencional |
|--|--|--|---|
| Viabilidade Directamente no Frasco | 299 | 9,36% | 9,43%¹ |
| Estudo clínico Directamente no Frasco | 484 | 4,96% | 4,38%² |

1. Estudo de viabilidade Directamente no Frasco comparado com a taxa global da investigação clínica por esfregaço de Papanicolaou convencional - SBLB Sem Componente Endocervical.

2. Estudo Directamente no Frasco comparado com a taxa da investigação clínica por esfregaço de Papanicolaou convencional - SBLB Sem Componente Endocervical no local S2.

ESTUDO DE HSIL+ DIRECTAMENTE NO FRASCO

Após a aprovação inicial do Sistema ThinPrep pela FDA, a Hologic conduziu um estudo directamente no frasco em múltiplos locais para avaliar o Sistema ThinPrep comparativamente com o esfregaço de Papanicolaou convencional para a detecção de lesões intra-epiteliais pavimentosas de alto grau e lesões mais graves (HSIL+). Foram inscritos no estudo dois tipos de grupos de pacientes, de dez (10) hospitais académicos principais situados em grandes áreas metropolitanas por todo o território dos Estados Unidos. Em cada local de estudo, um grupo era constituído por pacientes representativas da população examinada pelo teste de Papanicolaou de rotina e o outro grupo era constituído por pacientes representativas de uma população de referência, inscrita no momento do exame colposcópico. As amostras ThinPrep foram colhidas prospectivamente e comparadas com uma subclasse de controlo do historial. A subclasse do historial consistia nos dados recolhidos nas mesmas clínicas e dos mesmos especialistas clínicos (se disponíveis) responsáveis pela colheita das amostras ThinPrep. Esses dados foram recolhidos sequencialmente nas pacientes observadas imediatamente antes do início do estudo.

Os resultados deste estudo mostram uma taxa de detecção de 511/20 917 relativamente ao esfregaço de Papanicolaou convencional, em comparação com 399/10 226 relativamente às Lâminas ThinPrep. Para estes locais e estas populações de estudo, tais resultados indicam um aumento de 59,7% na detecção de lesões HSIL+ relativamente às amostras ThinPrep. Estes resultados estão resumidos na Tabela 17.

Tabela 17: Resumo do estudo de HSIL+ Directamente no Frasco

| Local | Total CP (n) | HSIL+ | Percentagem (%) | Total TP (n) | HSIL+ | Percentagem (%) | Alteração percentual (%) |
|---------------------|--------------|-------|-----------------|--------------|-------|-----------------|--------------------------|
| S1 | 2439 | 51 | 2,1 | 1218 | 26 | 2,1 | +2,1 |
| S2 | 2075 | 44 | 2,1 | 1001 | 57 | 5,7 | +168,5 |
| S3 | 2034 | 7 | 0,3 | 1016 | 16 | 1,6 | +357,6 |
| S4 | 2043 | 14 | 0,7 | 1000 | 19 | 1,9 | +177,3 |
| S5 | 2040 | 166 | 8,1 | 1004 | 98 | 9,8 | +20,0 |
| S6 | 2011 | 37 | 1,8 | 1004 | 39 | 3,9 | +111,1 |
| S7 | 2221 | 58 | 2,6 | 1000 | 45 | 4,5 | +72,3 |
| S8 | 2039 | 61 | 3,0 | 983 | 44 | 4,5 | +49,6 |
| S9 | 2000 | 4 | 0,2 | 1000 | 5 | 0,5 | +150,0 |
| S10 | 2015 | 69 | 3,4 | 1000 | 50 | 5,0 | +46,0 |
| Número total | 20 917 | 511 | 2,4 | 10 226 | 399 | 3,9 | 59,7(p<0,001) |

$$\text{Alteração percentual (\%)} = ((TP\ HSIL+/TP\ Total)/(CP\ HSIL+/CP\ Total)-1) * 100$$

DETECÇÃO DE PATOLOGIA GLANDULAR - ESTUDOS PUBLICADOS

A detecção de lesões glandulares endocervicais constitui uma função essencial do teste de Papanicolaou. No entanto, poderão também produzir-se células glandulares anormais na amostra de Papanicolaou a partir do endométrio ou locais fora do útero. O teste de Papanicolaou não tem por objectivo um teste de despistagem de tais lesões.

Quando são identificadas anomalias glandulares suspeitas, a respectiva classificação precisa como lesões glandulares reais versus pavimentosas é importante para a correcta avaliação e posterior tratamento (por exemplo, escolha de um método de biopsia excisional versus acompanhamento moderado). Diversas publicações analisadas por colegas⁴⁻⁹ relatam a capacidade aperfeiçoada do Sistema ThinPrep 2000 em detectar a patologia glandular versus o esfregaço de Papanicolaou convencional. Embora estes estudos não abordem continuamente a sensibilidade dos diferentes métodos de teste do Papanicolaou em tipos específicos de patologias glandulares, os resultados registados são consistentes com a confirmação mais frequente por biopsia de resultados glandulares anormais pelo ThinPrep Pap Test em comparação com a citologia convencional.

Por este motivo, a detecção de uma anomalia glandular numa Lâmina ThinPrep Pap Test requer uma maior atenção com vista à avaliação definitiva de uma possível patologia endocervical ou endometrial.

CONCLUSÕES

O Sistema ThinPrep® 2000 é tão eficaz como o esfregaço de Papanicolaou convencional em diferentes populações de pacientes e pode ser utilizado em substituição do método de esfregaço de Papanicolaou convencional na detecção de células atípicas, cancro cervical ou suas lesões precursoras, bem como todas as restantes categorias citológicas definidas pelo Sistema Bethesda.

O Sistema ThinPrep 2000 é significativamente mais eficaz do que o esfregaço de Papanicolaou convencional na detecção de lesões intra-epiteliais pavimentosas de baixo grau (LSIL) e lesões mais graves, em diferentes populações de pacientes.

Com o Sistema ThinPrep 2000, a qualidade das amostras é significativamente melhorada quando comparada com a preparação do esfregaço de Papanicolaou convencional em diferentes populações de pacientes.

MATERIAIS NECESSÁRIOS

MATERIAIS FORNECIDOS

O Sistema ThinPrep 2000 consiste nos seguintes componentes:

- Equipamento de Processamento ThinPrep (Modelo TP 2000)
- Frasco de Solução PreservCyt®
- Filtro ThinPrep Pap Test para aplicações ginecológicas
- Placa de memória do programa para aplicações ginecológicas
- Conjunto para resíduos - inclui garrafa, tampa da garrafa, conjunto de tubos, encaixes, filtro de resíduos
- 2 tampas do filtro
- 2 anilhas de vedação de filtro sobressalentes
- Cabo de alimentação
- Lâminas de microscópio ThinPrep

Materiais adicionais fornecidos:

- Manual do operador do ThinPrep 2000
- 10 frascos de solução de fixação

MATERIAIS NECESSÁRIOS MAS NÃO FORNECIDOS

- Sistema de coloração de lâminas e reagentes
- Solução de fixação standard de laboratório
- Lâminas e meio de montagem
- Frasco de Solução PreservCyt® de 20 ml
- Filtro ThinPrep® Pap Test para aplicações ginecológicas
- Dispositivo de colheita cervical

ARMAZENAMENTO

- Armazene a Solução PreservCyt entre 15°C e 30°C. Não utilize para além do prazo de validade impresso no recipiente.
- A Solução PreservCyt com amostra citológica destinada a testes de Papanicolaou ThinPrep deve ser armazenada entre 15°C e 30°C durante até 6 semanas.
- A Solução PreservCyt com amostra citológica destinada a testes CT/NG utilizando o ensaio COBAS AMPLICOR CT/NG da Roche Diagnostics deve ser armazenada entre 4°C e 25°C durante até 6 semanas.

BIBLIOGRAFIA

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

ASSISTÊNCIA TÉCNICA E INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

Para obter assistência técnica e apoio relacionado com a utilização do Sistema ThinPrep 2000, contacte a Hologic:

Telefone: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Para chamadas internacionais, ou no caso de chamada gratuita não acessível, ligue para o número 1-508-263-2900.

Email: info@hologic.com



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Bélgica

©2021 Hologic, Inc. Todos os direitos reservados.
AW-19777-601 Rev. 002
10-2021