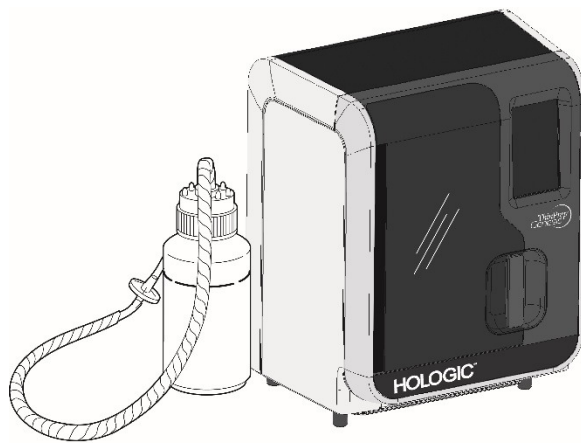


Processor ThinPrep™ Genesis™



Návod k použití



URČENÉ POUŽITÍ

Processor ThinPrep™ Genesis™ je součástí systému ThinPrep™. Používá se k přípravě sklíček ThinPrep z lahviček ThinPrep™ PreservCyt™ pro použití jako náhrada za tradiční metodu přípravy Pap stěru pro screening na přítomnost atypických buněk, rakoviny děložního čípku nebo jejích prekursorových lézí (skvamózní intraepiteliální léze nízkého stupně, skvamózní intraepiteliální léze vysokého stupně) a všechny ostatní cytologické kategorie definované v systému Bethesda pro hlášení cervikální cytologie (*Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*)¹.

Slouží také k přípravě mikroskopických sklíček ThinPrep™ z negynekologických (negynekol.) vzorků, včetně vzorků moči, a lze je použít k pipetování alikvotního podílu z lahvičky se vzorkem do zkumavky pro přenos vzorku. Jen pro profesionální použití.

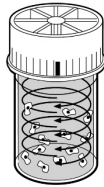
SHRNUTÍ A VYSVĚTLENÍ SYSTÉMU

Proces ThinPrep začíná tím, že lékař pacientce odebere gynekologický vzorek pomocí zařízení pro odběr cervikálního vzorku, které se namísto nátěru na mikroskopické sklíčko ponoří a opláchne v lahvičce naplněné 20 ml roztoku PreservCyt (PreservCyt). Lahvička se vzorkem ThinPrep se poté uzavře, označí a odešle do laboratoře vybavené procesorem ThinPrep Genesis.

V laboratoři se lahvička se vzorkem PreservCyt vloží do procesoru ThinPrep Genesis. Laboratoř může zvolit nastavení procesoru ThinPrep Genesis pro sledování řetězce monitorování vzorku a nastavení ID tisku na každém skleněném mikroskopickém sklíčku. Jemný disperzní krok promíchá vzorek buňky s proudy v kapalině, které jsou dostatečně silné, aby oddělily nečistoty a rozptýlily hlen, ale dostatečně jemné, aby nezkazily vzhled buňky.

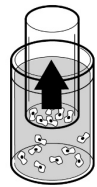
Buňky jsou poté zachyceny na filtru testu ThinPrep Pap, který je speciálně navržen pro odběr buněk. Procesor ThinPrep Genesis neustále monitoruje průtok filtrem testu ThinPrep Pap během procesu odběru, aby se zabránilo podhustění nebo přílišné hustotě buněk. Tenká vrstva buněk se poté přenesou na skleněné podložní sklíčko v kruhu o průměru 20 mm a podložní sklíčko se automaticky uloží do ustalovacího roztoku.

Postup přípravy vzorku ThinPrep



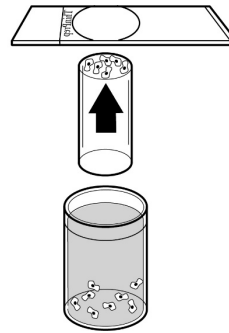
(1) Disperze

Filtr testu ThinPrep Pap se otáčí v lahvičce se vzorkem a vytváří v tekutině proudy, které jsou dostatečně silné, aby oddělily nečistoty a rozptýlily hlen, ale dostatečně jemné, aby neměly nepříznivý vliv na vzhled buněk.



(2) Sběr buněk

Ve filtru testu ThinPrep Pap se vytváří jemné vakuum, které shromažďuje buňky na vnějším povrchu membrány. Sběr buněk je řízen softwarem procesoru ThinPrep Genesis, který monitoruje průtok přes filtr testu ThinPrep Pap.



(3) Přenos buněk

Po shromáždění buněk na membráně se filtr testu ThinPrep Pap obrátí a jemně přitiskne k mikroskopickému sklíčku ThinPrep. Přirozená přitažlivost a mírný pozitivní tlak vzduchu způsobí, že buňky přilnou k mikroskopickému sklíčku ThinPrep, což má za následek rovnoměrné rozložení buněk v definované kruhové oblasti.

Stejně jako u běžných stěrů Pap se preparáty připravené pomocí procesoru ThinPrep™ Genesis zkoumají v kontextu klinické anamnézy pacientky a informací poskytnutých dalšími diagnostickými postupy, jako je kolposkopie, biopsie a testování na lidský papilomavirus (HPV), aby se určil postup při léčbě pacientky.

Roztok PreservCyt™ v procesoru ThinPrep Genesis je alternativní sběrné a transportní médium pro testování lidského papilomaviru (HPV) a pohlavně přenosných infekcí (STI) v gynekologických vzorcích, mimo jiné včetně:

Chlamydia trachomatis a Neisseria gonorrhoeae (test Aptima Combo 2™),
Chlamydia trachomatis (test Aptima™ CT),
Neisseria gonorrhoeae (test Aptima™ GC),
Mycoplasma genitalium (test Aptima™ Mycoplasma genitalium),
Trichomonas vaginalis (test Aptima™ Trichomonas vaginalis),
lidský papilomavirus (test Aptima™ HPV) a lidský
papilomavirus (test Aptima™ HPV 16 18/45 genotyp).

Pokyny k použití roztoku PreservCyt pro odběr, přenos, skladování a přípravu vzorků pro použití v těchto systémech naleznete v příbalových letáčích příslušného výrobce.

Kromě přípravy preparátu z lahvičky se vzorkem PreservCyt má procesor ThinPrep Genesis možnost odebrat z lahvičky se vzorkem alikvotní podíl o objemu 1 ml a přenést ho do zkumavky pro přenos vzorku.

Dojde-li k závažné události v souvislosti s tímto prostředkem nebo jakýmkoli součástmi používanými s tímto prostředkem, oznamte to technické podpoře společnosti Hologic a kompetentnímu úřadu, místem příslušnému pacientovi nebo uživateli.

OMEZENÍ

- Gynekologické vzorky odebrané pro přípravu pomocí procesoru ThinPrep Genesis se odebírají pomocí zařízení typu košťátka nebo kombinovaného zařízení pro odběr, jako je endocervikální kartáček/plastová špachtle. Varování, kontraindikace a omezení související s odběrem vzorků najdete v pokynech dodaných s odběrovým zařízením.
- Přípravu mikroskopických sklíček pomocí procesoru ThinPrep Genesis může provádět pouze personál vyškolený společností Hologic nebo organizace či osoby určené společností Hologic.
- Hodnocení mikroskopických sklíček připravených pomocí procesoru ThinPrep Genesis mohou provádět pouze cytotechnologové a patologové, kteří byli vyškoleni k hodnocení preparátů připravených pomocí ThinPrep společnosti Hologic, nebo organizace či osoby určené společností Hologic.
- Spotřební materiál používaný procesorem ThinPrep Genesis byl speciálně navržen a specifikován společností Hologic pro procesor ThinPrep Genesis. Patří mezi ně lahvičky s roztokem PreservCyt, filtry testu ThinPrep Pap, mikroskopická sklíčka ThinPrep a zkumavky na alikvoty. Alternativní odběrová média, filtry a sklíčka nebyly společností Hologic validovány a mohou vést k chybným výsledkům. Společnost Hologic neposkytuje záruku na výsledky při použití některé z těchto alternativ. Výkonnost výrobku může být ohrožena, pokud jsou použity materiály, které nebyly validovány společností Hologic. Po použití je třeba zásoby zlikvidovat v souladu s místními, státními a federálními předpisy.
- Filtr testu ThinPrep Pap lze použít pouze jednou a nelze jej použít opakovaně.
- Mikroskopické sklíčko ThinPrep lze použít pouze jednou. Na podložní sklíčko lze buňky přenést pouze jednou.
- Alikvotní podíly odebrané procesorem ThinPrep Genesis nebyly hodnoceny pro konkrétní zkoušky. Postupujte podle pokynů dodaných s konkrétním testem.
- Výkon pomocných testů HPV a STI na lahvičkách se vzorky rekonstituovanými ledovou kyselinou octovou nebyl hodnocen.

VAROVÁNÍ

- Pro diagnostické použití in vitro
- Nebezpečný. Roztok PreservCyt obsahuje metanol. Toxický při požití. Toxický při vdechování. Způsobuje poškození orgánů. Hořlavá kapalina a páry. Uchovávejte mimo dosah tepla, jisker, otevřeného ohně a horkých povrchů. Roztok PreservCyt se musí skladovat a likvidovat v souladu se všemi platnými předpisy.
- Alternativní odběrová média, filtry a sklíčka nebyly společností Hologic validovány a mohou vést k chybným výsledkům. Společnost Hologic neposkytuje záruku na výsledky při použití některé z těchto alternativ.

PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

- Toto zařízení generuje, využívá a může vyzařovat vysokofrekvenční energii, a pokud není instalováno a používáno v souladu s návodem k obsluze, může způsobit rušení rádiové komunikace. Provoz tohoto zařízení v obytné oblasti může způsobit škodlivé rušení, v takovém případě bude uživatel povinen odstranit rušení na vlastní náklady.
- Roztok PreservCyt s cytologickým vzorkem určeným k testování ThinPrep Pap musí být skladován při teplotě mezi 15 °C a 30 °C a testován do 6 týdnů od odběru.
- Lze provádět testy na některé pohlavně přenosné infekce (STI) a na lidský papilomavirus (HPV) ve spojení s cytologií. Viz pokyny specifické pro zkoušku týkající se podmínek odběru, přepravy a skladování vzorků pro použití v těchto systémech.
- Roztok PreservCyt byl vystaven působení různých mikrobiálních a virových organismů. V následující tabulce jsou uvedeny počáteční koncentrace životaschopných organismů a logaritmičká redukce životaschopných organismů zjištěná po 15 minutách v roztoku PreservCyt. Stejně jako u všech laboratorních postupů je třeba dodržovat obecná bezpečnostní opatření.

Organismus	Počáteční koncentrace	Logaritmičká snížení počtu po 15 minutách
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,7
<i>Candida auris</i>	2,6 x 10 ⁵ CFU/ml	≥5,4
<i>Aspergillus niger</i>	4,8 x 10 ⁵ CFU/ml	2,7*
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> [†]	9,4 x 10 ⁵ CFU/ml	4,9**
Virus rabbitpox	6,0 x 10 ⁶ PFU/ml	5,5***
HIV-1	3,2 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	≥7,0***

Organismus	Počáteční koncentrace	Logaritmičké snížení počtu po 15 minutách
Virus hepatitidy B [†]	2,2 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥4,25
Virus SARS-CoV-2	1,8 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥3,75
* ** *** †	Po 1 hodině logaritmičké snížení 4,7 Po 1 hodině logaritmičké snížení 5,7 Údaje jsou uvedeny po 5 minutách Pro posouzení antibakteriální účinnosti byly organismy testovány s podobnými organismy ze stejného rodu	
Poznámka: Všechny hodnoty logaritmičké snížení počtu s označením ≥ vedly po expozici roztoku PreservCyt k nedetekovatelné mikrobiální přítomnosti. Uvedené hodnoty představují vzhledem k počáteční koncentraci a limitu detekce této kvantitativní metody minimální povolené tvrzení.		

CHARAKTERISTIKY ÚČINNOSTI: ZPRÁVA O KLINICKÝCH STUDIÍCH

Procesor ThinPrep Genesis využívá podobnou technologii sběru buněk a přípravy sklíček jako systém ThinPrep 2000. Charakteristiky účinnosti procesoru ThinPrep Genesis jsou založeny na vlastnostech systému ThinPrep 2000. Jak klinické studie pro systém ThinPrep 2000, tak studie srovnávající procesor ThinPrep Genesis se systémem ThinPrep 2000 jsou popsány v následujících částech.

Systém ThinPrep 2000 ve srovnání s tradičním Pap stěrem

Prospektivní multicentrická klinická studie byla provedena za účelem vyhodnocení výkonnosti systému ThinPrep 2000 v přímém srovnání s konvenčním Pap stěrem. Cílem klinické studie ThinPrep bylo prokázat, že gynekologické vzorky připravené pomocí systému ThinPrep 2000 byly přinejmenším stejně účinné jako konvenční Pap stěry pro detekci atypických buněk a karcinomu děložního čípku nebo jeho prekurzorů lézí u různých populací pacientů. Kromě toho bylo provedeno posouzení přiměřenosti vzorku.

Původní protokol klinické studie byl zaslepenou studií s rozdělenými vzorky a odpovídajícími páry, pro které byl nejprve připraven běžný Pap stěr a zbytek vzorku (část, která by byla normálně vyřazena) byl ponořen a opláchnut v lahvičce s roztokem PreservCyt. V laboratoři byla lahvička se vzorkem PreservCyt umístěna do systému ThinPrep 2000 a poté bylo připraveno sklíčko ze vzorku pacienta. Preparáty ThinPrep a klasické Pap stěry byly vyšetřeny a diagnostikovány nezávisle na sobě. K zaznamenání výsledků screeningu byly použity formuláře obsahující anamnézu pacienta a kontrolní seznam všech možných kategorií systému Bethesda. Jeden nezávislý patolog posoudil všechny nesrovnalosti a pozitivní sklíčka ze všech míst zaslepeným způsobem, aby poskytl další objektivní hodnocení výsledků.

Od doby studie systému ThinPrep 2000 byla terminologie v kategoriích systému Bethesda revidována. Níže uvedené údaje zachovávají terminologii z původní studie.

LABORATORNÍ A PACIENTSKÉ CHARAKTERISTIKY

Klinické studie se zúčastnily cytologické laboratoře tří screeningových center (označených jako S1, S2 a S3) a tří nemocničních center (označených jako H1, H2 a H3). Screeningová centra ve studii se zabývají populacemi pacientů (screeningové populace) s mírou abnormalit (nizkostupňová skvamózní intraepiteliální léze [LSIL] a závažnější léze) podobnou průměru Spojených států nižším než 5 %.² Nemocniční centra ve studii se zabývají populacemi pacientů s vysokým rizikem doporučení (nemocniční populace) vyznačující se vysokou mírou (>10 %) cervikální abnormality. Údaje o rasové demografii byly získány u 70 % pacientů, kteří se zúčastnili studie. Studijní populace sestávala z následujících rasových skupin: Běloši (41,2 %), Asiaté (2,3 %), Hispánci (9,7 %), Afroameričané (15,2 %), Indiáni (1,0 %) a další skupiny (0,6 %).

Tabulka 1 popisuje laboratoře a populace pacientů.

Tabulka 1: Charakteristika pracoviště (studie systému ThinPrep 2000)

Pracoviště	Charakteristika laboratoře			Demografické údaje klinické studie			
	Typ populace pacientů	Laboratorní objem – stěry za rok	Případy	Věkové rozmezí pacientů	Postmeno-pauzální	Předchozí abnormální Papův stěr	Konvenční prevalence 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	Nemocnice	35 000	1 046	18,1 – 89,1	8,1 %	40,4 %	9,9 %
H2	Nemocnice	40 000	1 049	18,1 – 84,4	2,1 %	18,8 %	12,9 %
H3	Nemocnice	37 000	981	18,2 – 78,8	11,1 %	38,2 %	24,2 %

VÝSLEDKY KLINICKÝCH STUDIÍ

Jako základ pro srovnání konvenčních a ThinPrep™ nálezu z klinické studie byly použity diagnostické kategorie systému Bethesda. Údaje diagnostické klasifikace a statistické analýzy pro všechna klinická místa jsou uvedeny v tabulkách 2 až 11. Z této analýzy byly vyloučeny případy s nesprávnými záznamy, věkem pacientek pod 18 let, cytologicky nevyhovujícími preparáty nebo pacientky po hysterektomii. V klinické studii bylo zastoupeno několik případů karcinomu děložního čípku (0,02 %³), což je typické v populaci pacientů ve Spojených státech.

Tabulka 2: Tabulka diagnostické klasifikace, všechny kategorie (studie systému ThinPrep 2000)

		Konvenční							CELKEM
		NEG	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	SQ CA	GL CA	
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
	CELKEM	5 680	521	8	367	167	3	1	6 747

Zkratky pro diagnózy: **NEG** = normální nebo negativní, **ASCUS** = atypické skvamózní buňky neurčeného významu, **AGUS** = atypické žlázové buňky neurčeného významu, **LSIL** = skvamózní intraepiteliální léze nízkého stupně, **HSIL** = skvamózní intraepiteliální léze vysokého stupně, **SQ CA** = skvamózní buněčný karcinom, **GL CA** = adenokarcinom ze žlázových buněk

**Tabulka 3: Tabulka diagnostické klasifikace tří kategorií
(studie systému ThinPrep 2000)**

		Konvenční			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	CELKEM
ThinPrep	NEG	5 224	298	71	5 593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	517
	LSIL+	125	99	413	637
	CELKEM	5 680	529	538	6 747

**Tabulka 4: Tabulka diagnostické klasifikace dvou kategorií,
LSIL a závažnější diagnózy (studie systému ThinPrep 2000)**

		Konvenční		
		NEG/ASCUS/ AGUS+	LSIL+	CELKEM
ThinPrep	NEG/ASCUS/ AGUS+	5 985	125	6 110
	LSIL+	224	413	637
	CELKEM	6 209	538	6 747

**Tabulka 5: Tabulka diagnostické klasifikace dvou kategorií,
ASCUS/AGUS a závažnější diagnózy (studie systému ThinPrep 2000)**

		NEG	ASCUS/AGUS+	CELKEM
ThinPrep	NEG	5 224	369	5 593
	ASCUS/AGUS+	456	698	1 154
	CELKEM	5 680	1 067	6 747

Analýza diagnostických dat z míst je shrnuta v tabulkách 6 a 7. Pokud je hodnota p významná ($p < 0,05$), je v tabulkách uvedena upřednostňovaná metoda.

Tabulka 6: Výsledky podle pracoviště, LSIL a závažnější léze (studie systému ThinPrep 2000)

Pracoviště	Případy	ThinPrep LSIL+	Konvenční LSIL+	Zvýšená detekce*	p-hodnota	Upřednostňovaná metoda
S1	1 336	46	31	48 %	0,027	ThinPrep
S2	1 563	78	45	73 %	<0,001	ThinPrep
S3	1 058	67	40	68 %	<0,001	ThinPrep
H1	971	125	96	30 %	<0,001	ThinPrep
H2	1 010	111	130	(15 %)	0,135	Ani jedno
H3	809	210	196	7 %	0,374	Ani jedno

*Zvýšená detekce = $\frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{LSIL+} - \text{konvenční LSIL+}}{\text{Konvenční LSIL+}} \times 100 \%$

Pro LSIL a závažnější léze bylo diagnostické srovnání statisticky zvýhodněno metodou ThinPrepTM na čtyřech místech a bylo statisticky ekvivalentní na dvou místech.

Tabulka 7: Výsledky podle pracoviště, ASCUS/AGUS a závažnější léze (studie systému ThinPrep 2000)

Pracoviště	Případy	ThinPrep ASCUS+	Konvenční ASCUS+	Zvýšená detekce*	p-hodnota	Upřednostňovaná metoda
S1	1 336	117	93	26 %	0,067	Ani jedno
S2	1 563	124	80	55 %	<0,001	ThinPrep
S3	1 058	123	81	52 %	<0,001	ThinPrep
H1	971	204	173	18 %	0,007	ThinPrep
H2	1 010	259	282	(8 %)	0,360	Ani jedno
H3	809	327	358	(9 %)	0,102	Ani jedno

*Zvýšená detekce = $\frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{ASCUS+} - \text{konvenční ASCUS+}}{\text{Konvenční ASCUS+}} \times 100 \%$

Pro ASCUS/AGUS a závažnější léze bylo diagnostické srovnání statisticky zvýhodněno metodou ThinPrep na třech místech a bylo statisticky ekvivalentní na třech místech.

Jeden patolog sloužil jako nezávislý hodnotitel pro šest klinických pracovišť, přičemž obdržel obě sklíčka z případů, kde byly obě metody buď abnormální, nebo se rozcházely.

Vzhledem k tomu, že v takových studiích nelze určit skutečnou referenci, a proto nelze vypočítat skutečnou citlivost, představuje použití odborného cytologického vyšetření alternativu k histologickému potvrzení pomocí biopsie nebo testování lidského papilomaviru (HPV) jako prostředku pro určení referenční diagnózy.

Referenční diagnóza byla závažnější diagnóza z jednoho z preparátů ThinPrep nebo konvenčních Pap, jak ji určil nezávislý patolog. Počet preparátů diagnostikovaných jako abnormální v každém místě v porovnání s referenční diagnózou nezávislého patologa poskytuje podíl LSIL nebo závažnějších lézí (tabulka 8) a podíl ASCUS/AGUS nebo závažnějších lézí (tabulka 9).

Statistická analýza umožňuje porovnat obě metody a určit, která metoda je výhodnější při použití nezávislého patologa pro odborné cytologické hodnocení jako rozhodce o konečné diagnóze.

Tabulka 8: Výsledky nezávislých patologií podle pracoviště, LSIL a závažnějších lézí (studie systému ThinPrep 2000)

Pracoviště	Případy pozitivní podle nezávislého patologa	ThinPrep pozitivní	Konvenční pozitivní	p-hodnota	Upřednostňovaná metoda
S1	50	33	25	0,0614	Ani jedno
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	Ani jedno
H3	126	120	112	0,061	Ani jedno

Pro LSIL a závažnější léze bylo diagnostické srovnání statisticky zvýhodněno metodou ThinPrep na třech místech a bylo statisticky ekvivalentní na třech místech.

Tabulka 9: Výsledky nezávislých patologií podle pracoviště, ASCUS/AGUS a závažnějších lézí (studie systému ThinPrep 2000)

Pracoviště	Případy pozitivní podle nezávislého patologa	ThinPrep™ pozitivní	Konvenční pozitivní	p-hodnota	Upřednostňovaná metoda
S1	92	72	68	0,0511	Ani jedno
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Ani jedno
H2	171	143	154	0,136	Ani jedno
H3	204	190	191	1,000	Ani jedno

Pro ASCUS/AGUS a závažnější léze bylo diagnostické srovnání statisticky zvýhodněno metodou ThinPrep na dvou místech a bylo statisticky ekvivalentní na čtyřech místech.

V tabulce 10 níže je uveden souhrn popisné diagnózy pro všechny lokality pro všechny kategorie systému Bethesda.

Tabulka 10: Shrnutí deskriptivní diagnózy (studie systému ThinPrep 2000)

Deskriptivní diagnóza <i>Počet pacientů: 6 747</i>	ThinPrep		Konvenční	
	N	%	N	%
Benigní buněčné změny:	1 592	23,6	1 591	23,6
Infekce:				
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
Jiné	155	2,3	285	4,2
Reaktivní buněčné změny spojené s:				
zánětem	353	5,2	385	5,7
atrofickou vaginitidou	32	0,5	48	0,7
radiací	2	0,0	1	0,0
Jiné	25	0,4	37	0,5
Abnormality epitelových buněk:	1 159	17,2	1 077	16,0
Skvamózní buňka:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
přednostně reaktivní	128	1,9	131	1,9
přednostně neoplastické	161	2,4	140	2,1
neurčité	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Karcinom	1	0,0	3	0,0
Žlázová buňka:				
Benigní endometriální buňky u postmeno-pauzálních žen	7	0,1	10	0,1
Atypické žlázové buňky (AGUS)	21	0,3	9	0,1
přednostně reaktivní	9	0,1	4	0,1
přednostně neoplastické	0	0,0	3	0,0
neurčité	12	0,2	2	0,0
Adenokarcinom endocervikální	0	0,0	1	0,0

Poznámka: Někteří pacienti měli více než jednu podkategorii diagnóz.

Tabulka 11 ukazuje míry detekce infekce, reaktivních změn a celkových benigních buněčných změn jak u ThinPrep™, tak u konvenčních metod na všech místech.

Tabulka 11: Výsledky benigních buněčných změn (studie systému ThinPrep 2000)

	ThinPrep		Konvenční	
	N	%	N	%
Benigní buněčné změny				
Infekce	1 392	20,6	1 348	20,0
Reaktivní změny	412	6,1	471	7,0
Celkem*	1 592	23,6	1 591	23,6

* Celkem zahrnuje některé pacienty, kteří mohou mít infekci i reaktivní buněčné změny.

Tabulky 12, 13 a 14 uvádějí výsledky adekvátnosti vzorků pro metodu ThinPrep a konvenční metodu stěru pro všechna místa studie. Z celkového počtu 7 360 zařazených pacientů je 7 223 zahrnuto do této analýzy. Z této analýzy byly vyloučeny případy s věkem pacientek pod 18 let a pacientky po hysterektomii.

Byly provedeny dvě další klinické studie k vyhodnocení výsledků přiměřenosti vzorku, když byly vzorky uloženy přímo do lahvičky PreservCyt™, aniž by byl nejprve vytvořen konvenční Pap stěr. Tato technika odběru vzorků je určena pro systém ThinPrep 2000. Tabulky 15 a 16 uvádějí výsledky rozděleného vzorku a přímého přenosu do lahvičky.

Tabulka 12: Shrnutí výsledků adekvátnosti vzorku (studie systému ThinPrep 2000)

Vhodnost vzorku Počet pacientů: 7 223	ThinPrep		Konvenční	
	N	%	N	%
Uspokojivé	5 656	78,3	5 101	70,6
Uspokojivé pro hodnocení, ale s omezením:	1 431	19,8	2 008	27,8
Artefakt způsobený vysoušením vzduchem	1	0,0	136	1,9
Hustý stěr	9	0,1	65	0,9
Endocervikální složka nepřítomná	1 140	15,8	681	9,4
Téměř žádná skvamózní složka	150	2,1	47	0,7
Zakrytí krví	55	0,8	339	4,7
Zakrytí zánětem	141	2,0	1 008	14,0

Vhodnost vzorku Počet pacientů: 7 223	ThinPrep		Konvenční	
	N	%	N	%
Žádná klinická anamnéza	12	0,2	6	0,1
Cytolýza	19	0,3	119	1,6
Jiné	10	0,1	26	0,4
Nevyhovující pro hodnocení:	136	1,9	114	1,6
Artefakt způsobený vysoušením vzduchem	0	0,0	13	0,2
Hustý stěr	0	0,0	7	0,1
Endocervikální složka nepřítomná	25	0,3	11	0,2
Téměř žádná skvamózní složka	106	1,5	47	0,7
Zakrytí krví	23	0,3	58	0,8
Zakrytí zánětem	5	0,1	41	0,6
Žádná klinická anamnéza	0	0,0	0	0,0
Cytolýza	0	0,0	4	0,1
Jiné	31	0,4	9	0,1

Poznámka: Někteří pacienti měli více než jednu podkategorii.

Tabulka 13: Výsledky adekvátnosti vzorku (studie systému ThinPrep 2000)

		Konvenční			
		SAT	SBLB	UNSAT	CELKEM
ThinPrep	SAT	4 316	1 302	38	5 656
	SBLB	722	665	44	1 431
	UNSAT	63	41	32	136
	CELKEM	5 101	2 008	114	7 223

SAT=uspokojivý, SBLB=uspokojivý, ale s omezením, UNSAT=neuspokojivý

Tabulka 14: Výsledky adekvátnosti vzorku podle pracoviště (studie systému ThinPrep 2000)

Pracoviště	Případy	SAT případy ThinPrep	Konvenční případy SAT	SBLB případy ThinPrep	Konvenční případy SBLB	UNSAT případy ThinPrep	Konvenční případy UNSAT
S1	1 386	1 092	1 178	265	204	29	4
S2	1 668	1 530	1 477	130	178	8	13
S3	1 093	896	650	183	432	14	11
H1	1 046	760	660	266	375	20	11
H2	1 049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Všechna pracoviště	7 223	5 656	5 101	1 431	2 008	136	114

Kategorii Uspokojivé, ale s omezením (Satisfactory But Limited By, SBLB) lze rozdělit do mnoha podkategorií, z nichž jednou je absence endocervikální složky. Tabulka 15 ukazuje kategorii Uspokojivé, ale s omezením „Žádné ECC“ pro ThinPrep™ a konvenční sklíčka.

Tabulka 15: Výsledky adekvátnosti vzorku podle pracoviště, míra SBLB bez endocervikální složky (studie systému ThinPrep 2000)

SBLB z důvodu neexistence ECC

Pracoviště	Případy	ThinPrep SBLB - žádné ECC	ThinPrep SBLB - žádné ECC (%)	Konvenční SBLB - žádné ECC	ThinPrep SBLB - žádné ECC (%)
S1	1 386	237	17,1 %	162	11,7 %
S2	1 668	104	6,2 %	73	4,4 %
S3	1 093	145	13,3 %	84	7,7 %
H1	1 046	229	21,9 %	115	11,0 %
H2	1 049	305	29,1 %	150	14,3 %
H3	981	120	12,2 %	97	9,9 %
Všechna pracoviště	7 223	1 140	15,8 %	681	9,4 %

Pro výsledky klinické studie zahrnující protokol rozděleného vzorku byl zjištěn 6,4procentní rozdíl mezi konvenčními metodami a metodami ThinPrep v detekci endocervikální složky. To je podobné předchozím studiím s použitím metodiky rozděleného vzorku.

STUDIE ENDOCERVIKÁLNÍ SLOŽKY (ENDOCERVICAL COMPONENT, ECC) PŘÍMO DO LAHVIČKY

Pro zamýšlené použití systému ThinPrep™ 2000 bude cervikální vzorkovací zařízení namísto dělení buněčného vzorku opláchnuto přímo do lahvičky PreservCyt™. Očekávalo se, že to povede ke zvýšení sběru endocervikálních a metaplastických buněk. K ověření této hypotézy byly provedeny dvě studie metodou direct-to-vial (přímo do lahvičky) a jsou shrnuty v tabulce 16. Celkově nebyl v těchto dvou studiích zjištěn žádný rozdíl mezi metodami ThinPrep a konvenčními metodami.

Tabulka 16: Souhrn studií endocervikální složky (ECC) přímo do lahvičky (studie systému ThinPrep 2000)

Studie	Počet hodnocených pacientů	SBLB z důvodu chybějící endocervikální složky	Srovnatelné procento konvenčního stěru Pap
Možnost přímého použití v lahvičce	299	9,36 %	9,43 % ¹
Klinická studie Direct-to-Vial (přímo do lahvičky)	484	4,96 %	4,38 % ²

1. Studie proveditelnosti přímo do lahvičky oproti celkovému klinickému vyšetření s použitím konvenčního stěru Pap, míra SBLB bez endocervikální složky.

2. Klinická studie přímo do lahvičky oproti klinickému vyšetření na pracovišti S2 s použitím konvenčního stěru Pap, míra SBLB bez endocervikální složky.

STUDIE PŘÍMO DO LAHVIČKY HSIL+

Po prvotním schválení systému ThinPrep ze strany FDA provedla společnost Hologic klinickou studii, která hodnotila systém ThinPrep 2000 v porovnání s konvenčním Pap stěrem pro detekci skvamózních intraepiteliálních a závažnějších lézí vysokého stupně (HSIL+). Do studie byly zařazeny dva typy skupin pacientů z deseti (10) předních akademických nemocnic v hlavních metropolitních oblastech po celých Spojených státech. Z každého místa sestávala jedna skupina z pacientů reprezentujících rutinní Pap screeningovou populaci a druhá skupina sestávala z pacientů reprezentujících doporučující populaci zařazenou v době kolposkopického vyšetření. Vzorky ThinPrep byly shromážděny prospektivně a porovnány s historickou kontrolní kohortou. Historická kohorta sestávala z údajů shromážděných ze stejných klinik a lékařů (jsou-li k dispozici), které byly použity k odběru vzorků ThinPrep. Tyto údaje byly shromažďovány postupně od pacientů, kteří byli pozorováni bezprostředně před zahájením studie.

Výsledky této studie ukázaly míru detekce 511/20 917 pro konvenční Pap stěr oproti 399/10 226 pro ThinPrep sklíčka. U těchto klinických pracovišť a těchto studijních populací to naznačuje 59,7% zvýšení detekce HSIL lézí u vzorků ThinPrep. Tyto výsledky jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17: Shrnutí studie přímo do lahvičky HSIL+ (ThinPrep 2000 System)

Pracoviště	Celkem KP (n)	HSIL+	Procento (%)	Celkem TP (n)	HSIL+	Procento (%)	Procentuální změna (%)
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
Celkem	20 917	511	2,4	10 226	399	3,9	59,7 (p<0,001)

$$\text{Procentuální změna (\%)} = ((\text{TP HSIL}/\text{TP celkem})/(\text{CP HSIL}/\text{CP celkem})-1) * 100$$

DETEKCE ONEMOCNĚNÍ ŽLÁZ – PUBLIKOVANÉ STUDIE

Detekce endocervikálních lézí je základní funkcí Pap testu. Abnormální žlázo­vé buňky ve vzorku Pap však mohou pocházet také z endometria nebo mimoděložních partií. Pap test není určen jako screeningový test pro takové léze.

Při podezření na žlázo­vé abnormality je pro správné posouzení a následnou léčbu (*např.* volba metody excizní biopsie oproti konzervativnímu sledování) důležitá jejich přesná klasifikace jako skutečných žlázo­vých nebo dlaždicových epiteliálních lézí. Několik recenzovaných publikací⁴⁻⁹ uvádí lepší schopnost systému ThinPrep 2000 odhalit onemocnění žláz ve srovnání s konvenčním Pap stěrem. Ačkoli se tyto studie důsledně nezabývají citlivostí různých metod Pap testu při odhalování konkrétních typů onemocnění žláz, uváděné výsledky odpovídají častějšímu bioptickému potvrzení abnormálních nálezů žláz pomocí testu ThinPrep Pap ve srovnání s konvenční cytologií.

Proto si nález žlázo­vé abnormality na sklíčku ThinPrep Pap testu zaslouží zvýšenou pozornost pro definitivní vyhodnocení potenciální endocervikální nebo endometriální patologie.

Procesor ThinPrep Genesis ve srovnání se systémem ThinPrep 2000

Prospektivní multicentrická klinická studie byla provedena za účelem vyhodnocení výkonnosti procesoru ThinPrep Genesis v přímém srovnání se systémem ThinPrep 2000. Cílem klinické studie ThinPrep bylo prokázat, že gynekologické vzorky připravené pomocí procesoru ThinPrep Genesis byly přinejmenším stejně účinné jako vzorky připravené pomocí systému ThinPrep 2000 pro detekci atypických buněk a karcinomu děložního čípku nebo jeho prekurzorů lézí.

DESIGN KLINICKÉ STUDIE

Tato studie byla prospektivní, multicentrickou, randomizovanou, jednoduše zaslepenou studií hodnocení páru sklíček ThinPrep vytvořených kontrolním a zkoumaným procesorem ze stejného zbytkového cytologického vzorku. Studie byla provedena ve třech (3) laboratořích ve Spojených státech. Všechny studijní vzorky byly zpracovány jak na systému ThinPrep 2000 (TP-2000), tak na procesoru ThinPrep Genesis (Genesis) a zobrazeny na zobrazovacím systému ThinPrep. Všechny snímky byly hodnoceny třemi (3) cytotechnology (CT) a třemi (3) patology na každém pracovišti. První přezkoumání bylo provedeno pomocí ThinPrep Imaging Review Scopes (TIS) na každém pracovišti, po kterém následovalo ruční přezkoumání stejných sklíček. Aby se minimalizovalo zkreslení recenzentů, byli CT a patologové zaslepeni ohledně původně vyšetřené diagnózy TIS. Dvoutýdenní interval mezi ramenem pro kontrolu TIS a ramenem pro manuální kontrolu minimalizoval možnost zkreslení rozpoznávání. Po TIS a manuální kontrole byla všechna sklíčka posouzena nezávislým, čtvrtým pracovištěm. Všechny cytologické diagnózy byly stanoveny v souladu s kritérii Bethesda systému pro všechna sklíčka.

Do této studie bylo zařazeno 1 260 vzorků testu ThinPrep Pap. Od února 2019 do června 2020 bylo zařazeno 1 260 vzorků. Do každého pracoviště studie bylo zařazeno 420 nových vzorků vybraných ze zbytkového inventáře (populace gynekologických vzorků testu ThinPrep Pap zaslaných do cytologické laboratoře studijního pracoviště). Vzorky pro studii zahrnovaly vzorky v každé z hodnocených diagnostických kategorií. Každé pracoviště studie vytvořilo 2 sklíčka na vzorek, 1 sklíčko připravené na procesoru ThinPrep Genesis a 1 sklíčko připravené na procesoru TP-2000, čímž vzniklo 840 sklíček (420 párů sklíček) na jedno pracoviště pro diagnostickou kontrolu. Pro účely studie bylo analyzováno celkem 2 520 sklíček.

LABORATORNÍ A PACIENTSKÉ CHARAKTERISTIKY

Tabulka 18 popisuje populaci pacientů v každém místě studie:

Tabulka 18: Charakteristika klinické studie

Parametr	Statistika	Pracoviště 1 (N=412)	Pracoviště 2 (N=415)	Pracoviště 3 (N=415)	Všechna pracoviště (N=1 242)
Věk (roky)	n	412	415	415	1 242
	Průměr	38,7	39,7	38,6	39,0
	SD	12,93	12,67	13,96	13,20
	Medián	36,0	37,0	34,0	36,0
	Min - Max	20 - 78	18 - 82	15 - 82	15 - 82
Postmenopauzální					
Ano	n (%)	19 (4,6)	31 (7,5)	35 (8,4)	85 (6,8)
Ne	n (%)	393 (95,4)	384 (92,5)	380 (91,6)	1 157 (93,2)
Hysterektomie					
Ano	n (%)	5 (1,2)	3 (0,7)	18 (4,3)	26 (2,1)
Ne	n (%)	407 (98,8)	412 (99,3)	397 (95,7)	1 216 (97,9)

VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE

Zde jsou prezentovány výsledky studie porovnávající výkon procesoru ThinPrep Genesis a systému ThinPrep 2000. Po výsledcích pro sklíčka, která CT a patologové ve studii přezkoumali ručně, následují výsledky pro sklíčka, která CT a patologové přezkoumali pomocí hodnocení s podporou zobrazovače.

Diagnóza za pracoviště byla výsledkem vyšetření CT a patologického týmu podle postupů klinické laboratoře pro přezkoumání CT a doporučení patologa.

Po vyšetření všech sklíčků studie byla sklíčka podrobena přezkumu. Přezkum byl proveden v zařízení, které nebylo jedním z pracovišť provádějících studii. Sklíčka pro posouzení byla rovnoměrně rozdělena mezi tři posuzovací komise, z nichž každá se skládala z jednoho (1) cytotechnologa a tří (3) nezávislých patologů. Každá komise přezkoumala jednu třetinu sklíčků připravených z každého pracoviště studie, celkem tedy 840 sklíčků na panel. U každého kontrolovaného sklíčka bylo dosaženo konsenzuální shody při rozhodování. Konsenzuální shody bylo dosaženo, pokud alespoň dva ze tří patologů z panelu stanovili shodnou diagnózu.

V případech, kdy proces přezkoumání patologem nedosáhl konsensu, byla skupina patologů shromážděna u mikroskopu, aby manuálně přezkoumala tyto diagnózy. Společnost Hologic poskytla každé hodnotící komisi seznam „nekonsenzuálních“ sklíčků k přezkoumání více lidmi. Každý panel patologů, kteří se účastnili přezkoumání více účastníky, byl zaslepen vůči všem předchozím diagnózám získaným při rozhodovacím přezkoumání.

Na základě pořadí závažnosti diagnostického výsledku (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Cancer) byla pro každou lahvičku se vzorkem vytvořena jedna referenční diagnóza výběrem závažnější z diagnóz v každé dvojici, aby se vytvořil referenční („pravdivý“) výsledek pro každý vzorek nebo dvojici sklíčků.

Pro srovnané výsledky jsou uvedeny kontingenční tabulky 8 x 8. Kromě toho jsou uvedeny odhady diagnostických výkonových metrik spolu s jejich 95 % intervaly spolehlivosti.

Tabulka 19: Přezkum za pracoviště: Procesor ThinPrep Genesis ve srovnání se systémem ThinPrep 2000: Ruční přezkum

		Systém ThinPrep 2000								Celkem
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rakovina	
Procesor ThinPrep Genesis	UNSAT	4	7	0	0	1	0	1	0	13
	NILM	10	2 052	125	12	27	22	7	3	2 258
	ASCUS	0	143	172	0	66	31	5	0	417
	AGUS	0	15	1	6	1	3	3	3	32
	LSIL	0	30	59	0	308	14	19	0	430
	ASC-H	0	18	24	1	8	49	41	2	143
	HSIL	0	12	13	1	24	30	282	17	379
	Rakovina	0	0	1	1	0	4	17	64	87
	Celkem	14	2 277	395	21	435	153	375	89	3 759

Tabulka 19 porovnává výsledky manuální kontroly sklíčků připravených na systému ThinPrep 2000 a sklíčků ze stejných vzorků připravených na procesoru ThinPrep Genesis.

Tabulka 20: Přezkum za pracoviště: Procesor ThinPrep Genesis ve srovnání se systémem ThinPrep 2000: Přezkum s podporou zobrazovače

		Systém ThinPrep 2000								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rakovina	Celkem
Procesor ThinPrep Genesis	UNSAT	6	10	2	0	1	1	0	0	20
	NILM	10	2 111	108	4	32	16	6	4	2 291
	ASCUS	0	135	139	1	48	24	8	1	356
	AGUS	0	4	0	2	0	2	5	3	16
	LSIL	0	36	64	0	302	6	23	0	431
	ASC-H	0	20	20	2	11	65	43	5	166
	HSIL	0	10	15	3	21	43	288	10	390
	Rakovina	0	3	0	3	0	3	12	68	89
	Celkem	16	2 329	348	15	415	160	385	91	3 759

Tabulka 20 porovnává výsledky přezkumu kontroly sklíčků podporovaného zobrazovačem a připravených na systému ThinPrep 2000 a sklíčků ze stejných vzorků připravených na procesoru ThinPrep Genesis.

Tabulka 21: Komisi posuzované výsledky systému ThinPrep 2000 oproti komisi posuzovanými výsledky procesoru ThinPrep Genesis

		Komisi posuzované výsledky (systém ThinPrep 2000)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rakovina	Celkem
Komisi posuzované výsledky (ThinPrep Genesis Processor)	UNSAT	2	2	0	0	0	0	1	0	5
	NILM	3	593	65	4	10	11	4	1	691
	ASCUS	1	69	48	2	25	2	2	1	150
	AGUS	0	2	0	0	0	1	1	1	5
	LSIL	0	10	27	0	143	2	18	0	200
	ASC-H	0	6	6	2	2	6	9	1	32
	HSIL	0	1	4	1	10	13	113	6	148
	Rakovina	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	Celkem	6	683	150	11	190	37	152	24	1 253

Tabulka 21 porovnává výsledky komisí vyhodnocených sklíčků připravených na systému ThinPrep 2000 a výsledky komisí vyhodnocených sklíčků připravených na procesoru ThinPrep Genesis.

**Tabulka 22: Komisy posuzované výsledky oproti systému ThinPrep 2000:
Manuální kontrola, všechny posuzované kategorie**

		Komisy posuzované výsledky, všechna pracoviště								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rakovina	Celkem
Systém ThinPrep 2000	UNSAT	2	10	2	0	0	0	0	0	14
	NILM	4	1 683	403	14	100	47	24	2	2 277
	ASCUS	0	63	99	4	167	24	36	2	395
	AGUS	0	12	2	0	0	0	6	1	21
	LSIL	0	7	23	0	350	4	50	1	435
	ASC-H	0	15	17	3	19	20	74	5	153
	HSIL	0	2	3	1	9	18	323	19	375
	Rakovina	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	Celkem	6	1 794	549	24	645	114	531	96	3 759

Tabulka 22 porovnává výsledky komisí vyhodnocených sklíčků a výsledky pracovišť studie stejných sklíčků připravených na systému ThinPrep 2000 a kontrolovaných ručně.

**Tabulka 23: Komisy posuzované výsledky oproti systému ThinPrep 2000:
Přezkum s podporou zobrazovače**

		Komisy posuzované výsledky, všechna pracoviště								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rakovina	Celkem
Systém ThinPrep 2000	UNSAT	0	12	4	0	0	0	0	0	16
	NILM	5	1 705	425	13	109	49	21	2	2 329
	ASCUS	1	45	74	1	163	23	39	2	348
	AGUS	0	5	1	2	0	1	4	2	15
	LSIL	0	6	23	0	347	1	36	2	415
	ASC-H	0	16	17	5	17	24	77	4	160
	HSIL	0	2	5	1	9	16	333	19	385
	Rakovina	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	Celkem	6	1 794	549	24	645	114	531	96	3 759

Tabulka 23 porovnává výsledky komisí vyhodnocených sklíčků a výsledky pracovišť studie stejných sklíčků připravených na systému ThinPrep 2000 a kontrolovaných zobrazovacím systémem ThinPrep.

**Tabulka 24: Komisy posuzované výsledky oproti procesoru ThinPrep Genesis
Manuální kontrola, všechny posuzované kategorie**

		Komisy posuzované výsledky, všechna pracoviště								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rakovina	Celkem
Procesor ThinPrep Genesis	UNSAT	1	6	4	0	1	0	1	0	13
	NILM	5	1 696	388	14	89	49	15	2	2 258
	ASCUS	0	65	112	2	174	28	35	1	417
	AGUS	0	11	3	5	0	2	6	5	32
	LSIL	0	1	22	0	352	4	49	2	430
	ASC-H	0	12	16	1	15	13	81	5	143
	HSIL	0	2	4	2	14	17	322	18	379
	Rakovina	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	Celkem	6	1 794	549	24	645	114	531	96	3 759

Tabulka 24 porovnává výsledky komisí vyhodnocených sklíčků a výsledky pracovišť studie stejných sklíčků připravených na procesoru ThinPrep Genesis a kontrolovaných ručně.

**Tabulka 25. Komisy posuzované výsledky oproti procesoru ThinPrep Genesis
Přezkum s podporou zobrazovače, všechny posuzované kategorie**

		Komisy posuzované výsledky, všechna pracoviště								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rakovina	Celkem
Procesor ThinPrep Genesis	UNSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
	NILM	5	1 708	399	16	102	46	14	1	2 291
	ASCUS	0	52	95	0	155	26	26	2	356
	AGUS	0	1	1	0	0	1	10	3	16
	LSIL	0	2	25	0	354	2	45	3	431
	ASC-H	0	17	16	3	12	23	90	5	166
	HSIL	0	4	4	3	20	13	323	23	390
	Rakovina	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	Celkem	6	1 794	549	24	645	114	531	96	3 759

Tabulka 25 porovnává výsledky komisí vyhodnocených sklíčků a výsledky pracovišť studie stejných sklíčků připravených na procesoru ThinPrep Genesis, kontrolovaných zobrazovacím systémem ThinPrep.

Tabulka 26: Shrnutí výkonu: Výsledky na procesoru ThinPrep Genesis oproti výsledkům na systému ThinPrep 2000 pro sklíčka s ruční kontrolou: Citlivost a specifíčnost

Ruční přezkum						
	Citlivost			Specifíčnost		
Prahová hodnota	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Rozdíl (95 % CI)	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Rozdíl (95 % CI)
ASCUS+	70 % (66 % až 75 %)	72 % (68 % až 75 %)	2 % (0 % až 3 %)	94 % (92 % až 97 %)	95 % (92 % až 98 %)	1 % (0 % až 1 %)
LSIL+	70 % (65 % až 76 %)	71 % (66 % až 75 %)	0 % (-2 % až 2 %)	97 % (96 % až 98 %)	97 % (97 % až 98 %)	1 % (0 % až 1 %)
ASC-H+	73 % (65 % až 81 %)	73 % (66 % až 80 %)	0 % (-2 % až 2 %)	98 % (96 % až 99 %)	98 % (97 % až 99 %)	0 % (0 % až 1 %)
HSIL+	68 % (63 % až 73 %)	68 % (61 % až 74 %)	0 % (-4 % až 4 %)	99 % (98 % až 99 %)	99 % (98 % až 99 %)	0 % (-1 % až 0 %)

Citlivost a specifíčnost procesoru ThinPrep Genesis jsou podobné jako u systému ThinPrep 2000 pro sklíčka kontrolovaná ručně. Ve studii nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly ve výkonnosti mezi systémem ThinPrep Genesis a systémem ThinPrep 2000.

Tabulka 27: Shrnutí výkonu: Výsledky na procesoru ThinPrep Genesis oproti výsledkům na systému ThinPrep 2000 pro sklíčka kontrolovaná zobrazovačem: Citlivost a specifíčnost

Přezkum zobrazovacím systémem ThinPrep						
	Citlivost			Specifíčnost		
Prahová hodnota	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Rozdíl (95 % CI)	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Rozdíl (95 % CI)
ASCUS+	68 % (65 % až 72 %)	70 % (66 % až 74 %)	2 % (1 % až 3 %)	96 % (95 % až 97 %)	96 % (94 % až 98 %)	0 % (-1 % až 1 %)
LSIL+	70 % (64 % až 76 %)	72 % (66 % až 78 %)	2 % (0 % až 4 %)	97 % (96 % až 97 %)	97 % (96 % až 98 %)	0 % (0 % až 1 %)
ASC-H+	75 % (68 % až 83 %)	76 % (68 % až 84 %)	0 % (-3 % až 4 %)	97 % (97 % až 98 %)	97 % (96 % až 98 %)	0 % (-1 % až 0 %)
HSIL+	70 % (62 % až 77 %)	68 % (59 % až 77 %)	-2 % (-8 % až 4 %)	99 % (98 % až 99 %)	98 % (98 % až 99 %)	0 % (-1 % až 0 %)

Citlivost a specifičnost procesoru ThinPrep Genesis jsou podobné jako u systému ThinPrep 2000 pro sklíčka kontrolovaná zobrazovacím systémem ThinPrep. Jedinou kategorií, kde byl statisticky významný rozdíl, byla kategorie ASCUS+, kde rozdíl v citlivosti činil 2 %.

Studie reprodukovatelnosti

Reprodukovatelnost procesoru ThinPrep Genesis uvnitř a mezi přístroji byla hodnocena v laboratorních studiích technikou rozdělení vzorků.

REPRODUKOVATELNOST UVNITŘ PŘÍSTROJE

Studie byla navržena tak, aby zkoumala schopnost procesoru ThinPrep Genesis připravit reprodukovatelná sklíčka ze stejného vzorku pacienta za použití stejného přístroje. Do studie bylo zařazeno celkem 160 vzorků. Každý vzorek byl rozdělen na tři části a zpracován na třech samostatných cyklech na jednom přístroji. Sklíčka byla obarvena, překryta sklíčkem a poté vyšetřena cytotechnologicky pomocí hodnocení s podporou zobrazovače podle systému Bethesda pro hlášení cervikální cytologie. Šest vzorků bylo z analýzy vyloučeno, protože nejméně jedno sklíčko nebylo k dispozici pro kontrolu CT. Výsledky diagnózy jsou shrnuty v tabulce 28.

Tabulka 28: Reprodukovatelnost uvnitř přístroje

Zpracování vzorků běží na procesoru ThinPrep Genesis	Diagnostická úroveň vzorku Počet vzorků se třemi odpovídajícími replikáty			
	NILM	ASCUS nebo ASC-H	LSIL nebo AGUS	HSIL nebo rakovina
Cyklus 1 (n=154)	109	13	18	13
Cyklus 2 (n=154)	11	12	16	14
Cyklus 3 (n=154)	109	12	19	13

Byl proveden statistický test chí-kvadrát, který poskytl p-hodnotu 0,9989, což znamená, že diagnóza byla nezávislá na cyklu.

REPRODUKOVATELNOST MEZI PŘÍSTROJI

Cílem této studie bylo prověřit schopnost procesoru ThinPrep Genesis připravit reprodukovatelné preparáty ze stejného vzorku pacienta pomocí více přístrojů. Do studie bylo zařazeno celkem 160 vzorků. Každý vzorek byl rozdělen na tři části a zpracován na třech různých procesorech ThinPrep Genesis. Sklíčka byla obarvena, překryta sklíčkem a poté vyšetřena cytotechnologicky pomocí hodnocení s podporou zobrazovače podle systému Bethesda pro hlášení cervikální cytologie. Deset vzorků bylo z analýzy vyloučeno, protože nejméně jedno sklíčko nebylo k dispozici pro kontrolu CT. Výsledky diagnózy jsou uvedeny v tabulce 29.

Tabulka 29: Reprodukovatelnost mezi přístroji

Procesor ThinPrep Genesis	Diagnostická úroveň vzorku Počet vzorků se třemi odpovídajícími replikáty			
	NILM	ASCUS nebo ASC-H	LSIL nebo AGUS	HSIL nebo rakovina
Procesor ThinPrep Genesis 1 (n = 150)	112	5	22	11
Procesor ThinPrep Genesis 2 (n = 150)	109	6	23	12
Procesor ThinPrep Genesis 3 (n = 150)	111	6	21	12

Byl proveden statistický test chí-kvadrát, který poskytl p-hodnotu 0,9995, což znamená, že diagnóza byla nezávislá na přístroji.

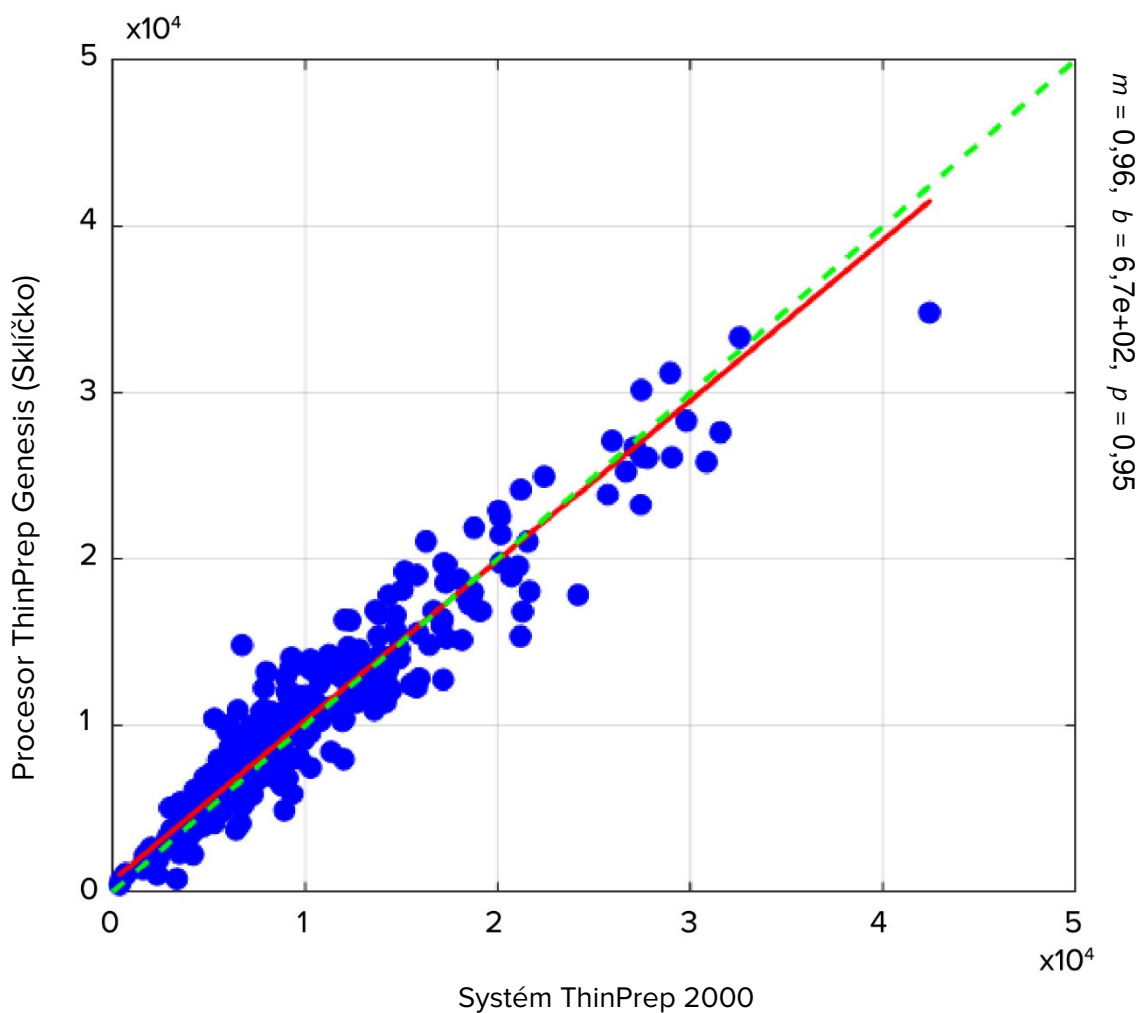
Studie počtu buněk

Byla provedena studie, která měla vyhodnotit množství buněčného materiálu přeneseného na sklíčka a porovnat procesor ThinPrep Genesis se systémem ThinPrep 2000.

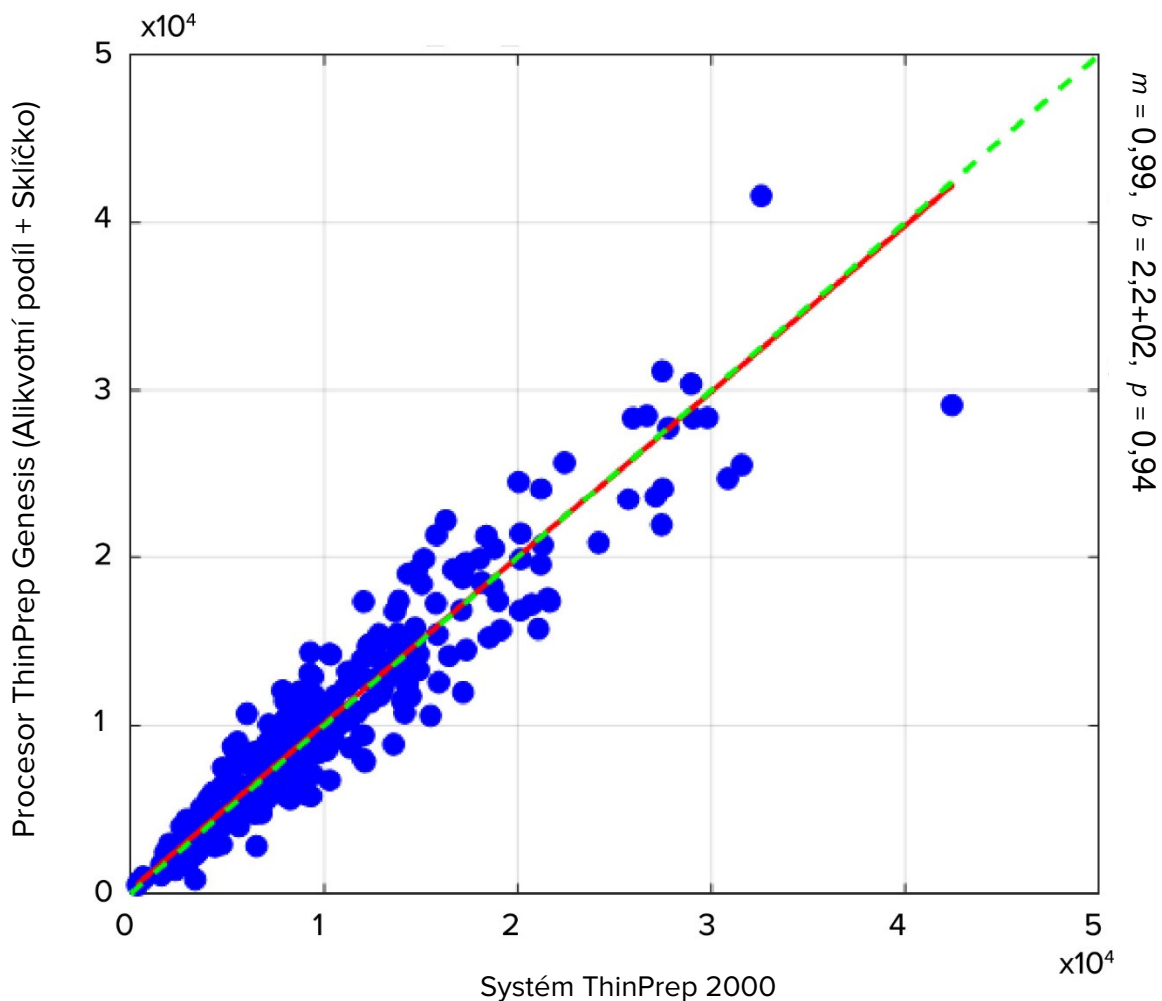
Byla provedena dvě srovnání. Sklíčka připravená na systému ThinPrep 2000 byla porovnána se sklíčky připravenými pomocí metody „Alikvotní podíl + Sklíčko“ na procesoru ThinPrep Genesis. Sklíčka připravená na systému ThinPrep 2000 byla porovnána se sklíčky připravenými pomocí metody „Sklíčko“ na procesoru ThinPrep Genesis.

Byla použita metoda rozděleného vzorku. Do studie bylo zařazeno celkem 300 vzorků. Každý vzorek byl rozdělen na tři části. Vzorky zpracované jednou ze tří metod (ThinPrep 2000, ThinPrep Genesis „Alikvotní podíl + Sklíčko“ nebo ThinPrep Genesis „Sklíčko“). Sklíčka byla obarvena, překryta krycím sklíčkem a poté zobrazena pomocí zobrazovacího systému ThinPrep, aby se kvantifikovalo množství buněčného materiálu na každém sklíčku. Obrázky 1 a 2 porovnávají počty buněk mezi ThinPrep 2000 a každou metodou zpracování Genesis pro každý vzorek.

**Obrázek 1: Demingova regrese
postup „Sklíčko“ na ThinPrep Genesis oproti systému ThinPrep 2000**



Obrázek 2: Demingova regrese
postup „Alikvotní podíl + Sklíčko“ na ThinPrep Genesis oproti systému ThinPrep 2000



Výsledky studie prokazují, že sklíčka produkovaná procesorem ThinPrep Genesis, pokud jsou provozována v procesu „Sklíčko“ nebo „Alikvotní podíl + Sklíčko“, mají počet epitelálních buněk srovnatelný se systémem ThinPrep 2000.

DIAGNOSTICKÉ SROVNÁNÍ ZE STUDIE POČTU BUNĚK

Kromě toho byla sklíčka připravená ve studii počtu buněk přezkoumána cytotechnology a kategorizována podle systému Bethesda pro hlášení cervikální cytologie. Výsledné diagnózy jsou uvedeny v tabulkách 30 a 31.

Tabulka 30: Diagnostické srovnání sklíček studie počtu buněk zpracovaných na procesoru ThinPrep Genesis (proces sklíčka) se systémem ThinPrep 2000

		Systém ThinPrep 2000	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
Procesor ThinPrep Genesis (proces „Sklíčko“)	<i>ASCUS+</i>	66	13
	<i><ASCUS</i>	12	195

Byl proveden statistický test proporcí, jehož výsledkem byla p-hodnota $<10^{-4}$ prokazující rovnocennost ASCUS+ mezi těmito dvěma přístroji.

Tabulka 31: Diagnostické srovnání sklíček studie počtu buněk zpracovaných na procesoru ThinPrep Genesis (proces Alikvotní podíl + Sklíčko) se systémem ThinPrep 2000

		Systém ThinPrep 2000	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
Procesor ThinPrep Genesis (proces Alikvotní podíl + Sklíčko)	<i>ASCUS+</i>	70	15
	<i><ASCUS</i>	8	192

Byl proveden statistický test proporcí, jehož výsledkem byla p-hodnota $<10^{-4}$ prokazující rovnocennost ASCUS+ mezi těmito dvěma přístroji.

Studie buněčného přenosu

Buněčný přenos mezi sklíčky byl hodnocen v laboratorní studii s porovnáním procesoru ThinPrep Genesis a systému ThinPrep 2000.

V každém systému bylo zpracováno 350 abnormálních klinických vzorků, které se střídaly s 350 lahvičkami PreservCyt neobsahujícími žádné buňky („acelulární lahvičky“). Vzorky zpracované na procesoru ThinPrep Genesis použily proces „Alikvotní podíl + Sklíčko“. Po zpracování byla sklíčka připravená z acelulárních lahviček oddělena od buněčných sklíček, obarvena a překryta krycím sklíčkem a poté zkontrolována cytotechnology. Všechny buňky nalezené na sklíčku byly zaznamenány. Sklíčka připravená z acelulární lahvičky, ale obsahující alespoň jednu buňku, byla považována za vykazující buněčný přenos. Jedno sklíčko ze systému ThinPrep 2000 bylo vyloučeno z důvodu chyby obsluhy. Výsledky ukazuje tabulka 32.

Tabulka 32: Buněčný přenos

	Systém ThinPrep 2000	Procesor ThinPrep Genesis
Celkový počet sklíček	349	350
Počet sklíček s přenosem	89	20
Procento sklíček s přenosem	25,5 %	5,7 %
Počet buněk na sklíčkách s přenosem: Medián (min, max)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

Studie prokázala, že křížová kontaminace buněk ze sklíčka na sklíčko u systému ThinPrep Genesis není horší než u systému ThinPrep 2000.

Studie molekulárního přenosu

Byla navržena studie k vyhodnocení přenosu funkce Alikvotní podíl procesoru ThinPrep Genesis. Byl použit test s cílovou amplifikací. Studie porovnávala molekulární výsledky mezi alikvotními podíly vzorků připravenými ručně a výsledky z alikvotních podílů připravených na procesoru ThinPrep Genesis, a to jak před přípravou cytologických preparátů, tak po ní. Celkem 600 zkumavek se vzorky bylo připraveno buď ze souborů klinických vzorků s příměsí 1×10^4 /ml SiHa a 1×10^4 /ml HeLa buněk (300 HPV^{pos} lahviček), nebo ze souborů klinických vzorků bez příměsí (300 HPV^{neg} zkumavek). Ručně byly připraveny alikvoty z lahviček se vzorky HPV^{neg} a následně z lahviček se vzorky HPV^{pos}. Lahvičky byly poté střídavě pozitivní/negativní zpracovány na procesorech Genesis. Každý vzorek byl nejprve zpracován v režimu „aliquotní podíl + sklíčko“ (aliquotní podíl připravený před cytologií) a zbývající obsah lahvičky byl zpracován v režimu „aliquotní podíl“ (aliquotní podíl připravený po cytologii). Všechny alikvoty byly testovány molekulárním testem HPV na vysoce rizikové podtypy a molekulárním testem na HPV 16, 18 a 45. Jedna lahvička HPV^{neg} byla vyloučena

kvůli chybě operátora. Tabulky 33 a 34 ukazují míry positivity pro lahvičky HPV^{pos} i HPV^{neg} pro každý způsob přípravy alikvotních podílů pro každý molekulární test.

Tabulka 33: Molekulární přenos – Test na vysoce rizikové HPV

Metoda přípravy alikvotních podílů	HPV negativní vzorky			HPV pozitivní vzorky		
	Počet negativních výsledků	Počet pozitivních výsledků	Procento positivity	Počet negativních výsledků	Počet pozitivních výsledků	Procento positivity
Manuální alikvotní podíl	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %
Alikvotní podíl Genesis připravený před cytologií	287	12	4,0 %	0	300	100,0 %
Alikvotní podíl Genesis připravený po cytologii	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %

Tabulka 34: Molekulární přenos – HPV 16/18/45 specifický test

Metoda přípravy alikvotních podílů	HPV negativní vzorky			HPV pozitivní vzorky		
	Počet negativních výsledků	Počet pozitivních výsledků	Procento positivity	Počet negativních výsledků	Počet pozitivních výsledků	Procento positivity
Manuální alikvotní podíl	297	2	0,7 %	0	300	100,0 %
Alikvotní podíl Genesis připravený před cytologií	298	1	0,3 %	0	300	100,0 %
Alikvotní podíl Genesis připravený po cytologii	299	0	0,0 %	0	300	100,0 %

Byly provedeny statistické testy pozitivní procentuální shody a negativní procentuální shody pro shodné dvojice mezi manuálním postupem a postupem Genesis (před cytologií) nebo postupem Genesis (po cytologii). Testy poskytly p-hodnoty $<10^{-3}$ pro obě skupiny vzorků testovaných oběma testy, což naznačuje, že Genesis nepřispívá ke kontaminaci cíle nebo inhibitoru.

Alikvotní podíly odebrané procesorem ThinPrep Genesis nebyly hodnoceny pro konkrétní zkoušky. Postupujte podle pokynů dodaných s konkrétním testem.

Studie dávkování alikvotních podílů

V laboratorní studii byla hodnocena schopnost procesoru ThinPrep Genesis dávkovat alikvotní podíl z lahvičky ThinPrep do výstupní zkumavky. Údaje získané pro tuto studii ukazují, že procesor ThinPrep Genesis dávkuje $1 \text{ ml} \pm 4 \%$ z lahvičky ThinPrep do výstupní zkumavky.

Závěry

Výsledky studie porovnávající výkon procesoru ThinPrep Genesis se systémem ThinPrep 2000 ukazují, že procesor ThinPrep Genesis je minimálně stejně účinný jako systém ThinPrep 2000 pro přípravu preparátů z gynekologických vzorků pro detekci atypických buněk, rakoviny děložního čípku popř. jeho prekursorové léze a všechny ostatní cytologické kategorie, včetně adenokarcinomu, jak je definováno systémem *Bethesda pro hlášení cervikální cytologie*.

Systém ThinPrep™ 2000 je stejně účinný jako tradiční Pap stěr v širokém spektru populací pacientů a může být použit jako náhrada za tradiční metodu Pap stěru pro detekci atypických buněk, rakoviny děložního čípku nebo jeho prekursorových lézí jakýchkoli jiných cytologických kategorií podle definice systému Bethesda. Vzhledem k tomu, že procesor ThinPrep Genesis využívá podobnou technologii odběru buněk a přípravy preparátů jako systém ThinPrep 2000, je procesor ThinPrep Genesis rovněž stejně účinný jako konvenční stěr Pap u různých skupin pacientek a může být použit jako náhrada konvenční metody Pap stěru pro detekci atypických buněk, karcinomu děložního hrdla nebo jeho prekursorů, jakož i všech ostatních cytologických kategorií podle definice systému Bethesda.

Systém ThinPrep 2000 je výrazně účinnější než konvenční Pap stěr při detekci skvamózních intraepiteliálních lézí nízkého stupně (LSIL) a závažnějších lézí u různých skupin pacientů. Vzhledem k tomu, že procesor ThinPrep Genesis využívá podobnou technologii sběru buněk a přípravy preparátů jako systém ThinPrep 2000, je procesor ThinPrep Genesis také výrazně účinnější než konvenční Pap stěr při detekci skvamózních intraepiteliálních lézí nízkého stupně (LSIL) a závažnějších lézí u různých skupin pacientů.

Kvalita vzorku při použití systému ThinPrep 2000 je výrazně lepší než při konvenční přípravě stěrů u různých skupin pacientů. Vzhledem k tomu, že procesor ThinPrep Genesis využívá podobnou technologii odběru buněk a přípravy preparátů jako systém ThinPrep 2000, je kvalita vzorků s procesorem ThinPrep Genesis také výrazně lepší než při konvenční přípravě stěrů Pap u různých populací pacientů.

POTŘEBNÉ MATERIÁLY

DODANÉ MATERIÁLY

- Processor ThinPrep Genesis
- Návod k obsluze procesoru ThinPrep Genesis
- Napájecí kabel
- Sestava odpadní lahve se svazkem hadiček a přepravním krytem
- Ustalovací lázně (10)

- Nádobka na likvidaci hrotů pipet (2)
- Absorpční podložka pro zástrčku filtru (4)
- Absorpční podložka pro oblast vpichu filtru (4)
- Držák hrotů pipet (2, pro zákazníky provádějící odběr alikvotních podílů)
- Vícekanálový uchopovač hrotů pipet (pro zákazníky provádějící odběr alikvotních podílů)
- Tiskárna štítků na sklíčka (volitelné)
- Tiskárna štítků na zkumavky (volitelné)
- Klíč USB (1)

POTŘEBNÝ MATERIÁL, KTERÝ NENÍ SOUČÁSTÍ DODÁVKY

- 20ml lahvička roztoku PreservCyt™
- Filtr testu ThinPrep™ Pap
- Mikroskopická sklíčka ThinPrep™
- Hroty pipet (vodivé, jednorázové plastové hroty pipet s filtrem odolným vůči aerosolu, 1 ml, pro zákazníky provádějící odběr alikvotních podílů)
- Zkumavka pro přenos vzorků (pro zákazníky provádějící odběr alikvotních podílů)
- Zařízení pro odběr z děložního hrdla
- Systém pro barvení sklíček a činidla
- Standardní laboratorní ustalovací činidlo
- Krycí sklíčka a fixovací média
- Ubrousky nepouštějící vlákna
- Osobní ochranné prostředky
- Roztok chlornanu sodného (0,5 % roztok, pro zákazníky provádějící odběr alikvotních podílů)

SKLADOVÁNÍ

- Roztok PreservCyt skladujte při teplotě od 15 °C do 30 °C. Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.
- Roztok PreservCyt s cytologickým vzorkem určeným k vyšetření ThinPrep Pap skladujte při teplotě 15 °C až 30 °C po dobu až 6 týdnů.

SEZNAM LITERATURY

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

INFORMACE O TECHNICKÉM SERVISU A VÝROBCÍCH

Pro technický servis a pomoc související s používáním procesoru ThinPrep Genesis kontaktujte společnost Hologic:

Telefonní číslo: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

V případě mezinárodních nebo bezplatných blokových hovorů se obraťte na číslo 1-508-263-2900.

E-mail: info@hologic.com



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



Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgie

Odpovědná osoba ve Velké Británii Hologic, Ltd., Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe
Manchester M23 9HZ Velká Británie

©2021 Hologic, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Historie verzí	Datum	Popis
AW-23047-2601 Rev. 001	11-2021	Přidání informací o klinické studii. Přidání údajů do tabulky mikrobiálních/virových organismů. Přidání značky UK CA.