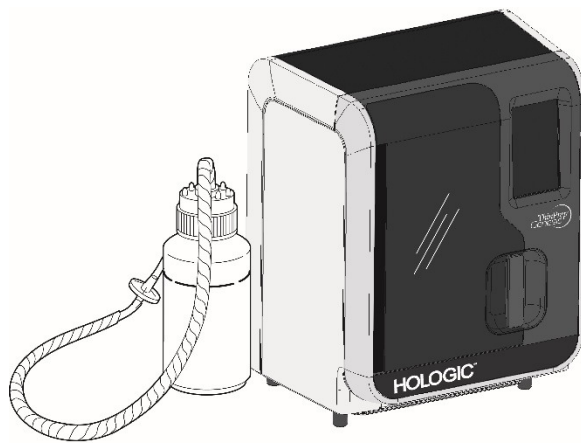


Processor ThinPrep™ Genesis™



Upute za uporabu



NAMJENA

Processor ThinPrep™ Genesis™ dio je sustava ThinPrep™. Upotrebljava se za pripremu mikroskopskih stakalaca iz bočica ThinPrep™ PreservCyt™ za primjenu kao zamjena za konvencionalnu metodu pripreme za papa test za probir na prisutnost atipičnih stanica, raka vrata maternice ili njegovih prekursorskih lezija (skvamozne intraepitelne lezije niskog stupnja, skvamozne intraepitelne lezije visokog stupnja), kao i svih drugih citoloških kategorija kako je definirano sustavom *Bethesda za izvješćivanje o citologiji vrata maternice*¹.

Također se upotrebljava za pripremu mikroskopskih stakalaca ThinPrep™ za neginekološke (ne-gin.) uzorke, uključujući uzorke urina, i može se upotrebljavati za pipetiranje alikvota iz bočice s uzorkom u epruvetu za prijenos uzorka. Za profesionalnu uporabu.

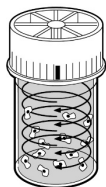
SAŽETAK I OBJAŠNJENJE SUSTAVA

Proces ThinPrep započinje s ginekološkim uzorkom pacijentice kojega kliničar uzima s pomoću sprave za uzorkovanje cerviksa koji se, umjesto da se razmazuje na mikroskopskom stakalcu, uroni i ispere u bočici napunjenoj s 20 ml otopine PreservCyt (PreservCyt). ThinPrep bočica s uzorkom se zatim zatvori, označi i pošalje u laboratorij opremljen procesorom ThinPrep Genesis.

U laboratoriju se bočica s uzorkom PreservCyt stavlja u procesor ThinPrep Genesis. Laboratorij može odabrati postavljanje procesora ThinPrep Genesis za praćenje lanca čuvanja uzorka i postavljanje ID-a ispisa na svakom staklenom mikroskopskom stakalcu. Korak nježne disperzije miješa uzorak stanica strujama u tekućini koje su dovoljno jake da razdvoje ostatke i rasprše sluz, ali dovoljno nježne da nemaju štetan učinak na izgled stanica.

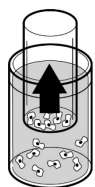
Stanice se zatim prikupljaju na ginekološkom filtru papa testa ThinPrep posebno dizajniranom za prikupljanje stanica. Procesor ThinPrep Genesis stalno prati brzinu protoka kroz filter papra testa ThinPrep tijekom procesa prikupljanja kako bi spriječio da stanična prezentacija bude previše oskudna ili pregusta. Zatim se tanki sloj stanica prebacuje na stakleno stakalce u krugu promjera 20 mm, a stakalce se automatski polaže u fiksacijsku otopinu.

Postupak pripreme uzorka ThinPrep



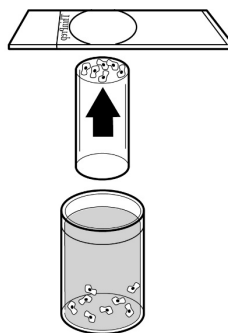
(1) Disperzija

Filter papa testa ThinPrep rotira se unutar bočice s uzorkom, stvarajući struje u tekućini koje su dovoljno jake da odvoje ostatke i rasprše sluz, ali dovoljno nježne da nemaju štetne učinke na izgled stanica.



(2) Prikupljanje stanica

Unutar filtra papa testa ThinPrep stvara se blagi vakuum koji prikuplja stanice na vanjskoj površini membrane. Prikupljanje stanica nadzire softver procesora ThinPrep Genesis koji prati brzinu protoka kroz filter papa testa ThinPrep.



(3) Prijenos stanica

Nakon što se stanice prikupe na membrani, filter papa testa ThinPrep se preokrene i lagano pritisne na mikroskopsko stakalce ThinPrep. Prirodna privlačnost i blago pozitivni tlak zraka uzrokuju da stanice prijanjaju na mikroskopsko stakalce ThinPrep, što rezultira ravnomjernom raspodjelom stanica u definiranom kružnom području.

Kao i kod konvencionalnih papa razmaza, stakalca pripremljena procesorom ThinPrep™ Genesis ispituju se u kontekstu pacijentove kliničke anamneze i informacija dobivenih drugim dijagnostičkim postupcima kao što su kolposkopija, biopsija i testiranje na humani papilomavirus (HPV) kako bi se utvrdilo zbrinjavanje pacijenata.

Komponenta otopine PreservCyt™ procesora ThinPrep Genesis alternativni je medij za prikupljanje i transport za testiranje humanog papiloma virusa (HPV) i spolno prenosivih infekcija (STI) u ginekološkim uzorcima, uključujući, ali ne ograničavajući se na:

Chlamydia trachomatis i Neisseria gonorrhoeae (Aptima Combo 2™ test),
Chlamydia trachomatis (Aptima™ CT test),
Neisseria gonorrhoeae (Aptima™ GC test),
Mycoplasma genitalium (Aptima™ Mycoplasma genitalium test),
Trichomonas vaginalis (Aptima™ Trichomonas vaginalis test),
Human papillomavirus (Aptima™ HPV test) i
Human papillomavirus (Aptima™ HPV 16 18/45 genotip test)

Pogledajte odgovarajuće proizvođačeve upute o proizvodu radi uputa za upotrebu otopine PreservCyt kod prikupljanja, prijevoza i pripreme uzoraka za uporabu u tim sustavima.

Osim pripreme stakalca iz bočice s uzorkom PreservCyt, procesor ThinPrep Genesis ima mogućnost ukloniti alikvot od 1 ml iz bočice s uzorkom i prenijeti alikvot u epruvetu za prijenos uzorka.

U slučaju ikakvog ozbiljnog nepredviđenog događaja povezanog s ovim proizvodom ili komponentama koje se s njime upotrebljavaju, prijavite to tehničkoj podršci tvrtke Hologic i nadležnom tijelu na lokaciji pacijenta i/ili korisnika.

OGRANIČENJA

- Prikupite ginekološke uzorke pomoću metlice ili kombinirane endocervikalne četkice/špatule za prikupljanje uzoraka. Pogledajte upute isporučene s uređajem za prikupljanje uzoraka radi upozorenja, kontraindikacija i ograničenja povezanih s uzimanjem uzoraka.
- Priprema mikroskopskih stakalaca pomoću procesora ThinPrep Genesis smije se izvoditi samo od strane osoblja koje je obučilo Hologic ili od strane organizacija ili pojedinaca koje je odredio Hologic.
- Procjenu stakalaca za mikroskop proizvedenih pomoću procesora ThinPrep Genesis smiju obavljati samo citotehnolozi i patolozi koji su obučeni za procjenu stakalaca pripremljenih pomoću uređaja ThinPrep od strane tvrtke Hologic ili od strane organizacija ili pojedinaca koje je odredio Hologic.
- Potrošni materijal koji upotrebljava procesor ThinPrep Genesis je onaj koji je Hologic dizajnirao i isporučio posebno za procesor ThinPrep Genesis. To uključuje bočice za otopinu PreservCyt, filtre papa testa ThinPrep, mikroskopska stakalca ThinPrep i epruvete za alikvot. Hologic nije potvrdio alternativne medije za prikupljanje, filtre i stakalca i mogu dovesti do pogrešnih rezultata. Hologic ne daje jamstvo za rezultate koristeći se bilo kojom od ovih alternativa. Učinkovitost proizvoda može biti ugrožena ako se upotrebljavaju materijali koje Hologic nije potvrdio. Nakon uporabe, materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim, državnim i saveznim propisima.
- Filtar papa testa ThinPrep smije se upotrebljavati samo jednom i ne može se ponovno upotrijebiti.
- Mikroskopsko stakalce ThinPrep može se upotrijebiti samo jednom. Na stakalce se stanice mogu prenijeti samo jednom.
- Alikvoti koje je uzeo procesor ThinPrep Genesis nisu procijenjeni za specifične analize Molimo pogledajte upute priložene uz određeni test.
- Učinak HPV i STI pomoćnog ispitivanja na bočicama s uzorcima koje su reprocessiranje pomoću glacijalne octene kiseline, nije procijenjen.

UPOZORENJA

- Za in vitro dijagnostiku.
- Opasnost. Otopina PreservCyt sadrži metanol. Otrovnost ako se proguta. Otrovnost ako se udahne. Uzrokuje oštećenje organa. Zapaljiva tekućina i para. Držati podalje od izvora topline, iskri, otvorenog plamena i vrućih površina. Otopinu PreservCyt treba čuvati i zbrinuti u skladu sa svim primjenjivim propisima.
- Hologic nije potvrdio alternativne medije za prikupljanje, filtre i stakalca i mogu dovesti do pogrešnih rezultata. Hologic ne daje jamstvo za rezultate koristeći se bilo kojom od ovih alternativa.

MJERE OPREZA

- Ova oprema generira, upotrebljava i može zračiti radiofrekvencijsku energiju, a ako nije instalirana i upotrijebljena u skladu s uputama za uporabu, može uzrokovati smetnje u radio komunikacijama. Rad ove opreme u stambenom području vjerojatno će uzrokovati štetne smetnje, a u tom slučaju korisnik će morati ispraviti smetnje o svom trošku.
- Otopina PreservCyt s citološkim uzorkom namijenjenim za papa test ThinPrep mora biti spremljena između 15 °C (59 °F) i 30 °C (86 °F) i test obavljen unutar 6 tjedana od prikupljanja.
- Ispitivanje određenih spolno prenosivih infekcija (STI) i humanog papiloma virusa (HPV) u kombinaciji s citologijom može se provesti. Pogledajte specijalne smjernice za ispitivanje uvjeta prikupljanja, prijevoza i skladištenja uzoraka za uporabu u tim sustavima.
- Otopina PreservCyt ispitana je s raznim mikrobnim i virusnim organizmima. U sljedećoj tablici prikazane su početne koncentracije aktivnih organizama i log smanjenje aktivnih organizama pronađen nakon 15 minuta u otopini PreservCyt. Kao i kod svih laboratorijskih postupaka, potrebno je pridržavati se univerzalnih mjera opreza.

Organizam	Početna koncentracija	Logaritamsko smanjenje nakon 15 minuta
<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 kunićjih boginja	6,0 x 10 ⁶ PFU/ml	5,5***
HIV-1	3,2 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	≥ 7,0***

Organizam	Početna koncentracija	Logaritamsko smanjenje nakon 15 minuta
Virus hepatitisa 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
* ** *** †	Nakon 1 sat log smanjenje 4,7 Nakon 1 sat log smanjenje 5,7 Podatak je za 5 minuta Organizmi su ispitani sa sličnim organizmima istog roda kako bi se procijenila antimikrobna učinkovitost.	
Napomena: Za sve logaritamske vrijednosti smanjenja označene s ≥ nije zabilježena dokaziva prisutnost mikroba nakon izloženosti otopini PreservCyt. Navedene vrijednosti predstavljaju najmanju moguću dopuštenu vrijednost s obzirom na početnu koncentraciju i granicu detekcije kvantitativne metode.		

RADNA SVOJSTVA: IZVJEŠĆE O KLINIČKIM ISPITIVANJIMA

ThinPrep Genesis procesor koristi sličnu tehnologiju prikupljanja stanica i pripreme stakalaca kao i ThinPrep 2000 sustav. Karakteristike performansi procesora ThinPrep Genesis temelje se na karakteristikama sustava ThinPrep 2000. Oba klinička ispitivanja za sustav ThinPrep 2000 i ona koja uspoređuju procesor ThinPrep Genesis sa sustavom ThinPrep 2000 opisana su u sljedećim odjeljcima.

Sustav ThinPrep 2000 u usporedbi s konvencionalnim papa razmazom

Provedeno je prospektivno multicentrično kliničko ispitivanje kako bi se ocijenila učinkovitost sustava ThinPrep 2000 u izravnoj usporedbi s konvencionalnim papa razmazom. Cilj kliničkog ispitivanja ThinPrep bio je dokazati da su ginekološki uzorci pripremljeni sustavom ThinPrep 2000 barem jednako učinkoviti kao i konvencionalni papa testovi za otkrivanje atipičnih stanica i raka vrata maternice ili njihovih prekursorskih lezija u raznim populacijama pacijenata. Osim toga, provedena je procjena adekvatnosti uzorka.

Početni protokol kliničkog ispitivanja bio je slijepo, podijeljeno ispitivanje s parovima, za koje je prvo pripremljen konvencionalni papa test, a ostatak uzorka (dio koji bi inače bio odbačen) uronjen je i ispran u bočicu otopine PreservCyt. U laboratoriju je bočica s uzorkom PreservCyt stavljena u sustav ThinPrep 2000, a zatim je pripremljeno stakalce iz uzorka pacijenta. ThinPrep i konvencionalni papa razmaz na stakalcu pregledani su i dijagnosticirani neovisni. Za bilježenje rezultata probira upotrijebljeni su obrasci za izvještavanje koji su sadržavali anamnezu pacijenta, kao i kontrolni popis svih mogućih kategorija Bethesda sustava. Jedan neovisni patolog pregledao je sva neusklađena i pozitivna stakalca sa svih lokacija na slijep način kako bi pružio daljnji objektivni pregled rezultata.

Od vremena ThinPrep 2000 systemske studije, terminologija u kategorijama Bethesda sustava je revidirana. Podaci u nastavku zadržavaju terminologiju iz izvorne studije.

LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE I KARAKTERISTIKE PACIJENTA

U kliničkom ispitivanju sudjelovali su citološki laboratoriji u tri centra za probir (označena kao S1, S2 i S3) i tri bolnička centra (označena kao H1, H2 i H3). Centri za probir u studiji služe populacijama pacijenata (populacije za probir) sa stopama abnormalnosti (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion [LSIL] i ozbiljnijim lezijama) slične prosjeku Sjedinjenih Američkih Država od manje od 5 %.² Bolnički centri u studiji služe visokom riziku upućivanja populacije pacijenata (bolničke populacije) karakteriziranom visokim stopama (>10 %) cervikalne abnormalnosti. Podaci o rasnoj demografiji dobiveni su za 70 % pacijentica koje su sudjelovale u ispitivanju. Ispitivana populacija sastojala se od sljedećih rasnih skupina: Bijelci (41,2 %), Azijci (2,3 %), Hispanoamerikanci (9,7 %), Afroamerikanci (15,2 %), Indijanci (1,0 %) i druge skupine (0,6 %).

Tablica 1 opisuje laboratorije i populacije bolesnika.

Tablica 1: Karakteristike lokacije (sistemska studija ThinPrep 2000)

Lokacija	Laboratorijske karakteristike			Demografija kliničkog ispitivanja			
	Vrsta populacije pacijenata	Obujam laboratorija - razmazi godišnje	Slučajevi	Dobni raspon pacijenata	Post menopauza	Prethodni abnormalni papa test	Uobičaj. Rasprostranjenost LSIL+
S1	Probir	300.000	1.386	18,0 - 84,0	10,6 %	8,8 %	2,3 %
S2	Probir	100.000	1.668	18,0 - 60,6	0,3 %	10,7 %	2,9 %
S3	Probir	96.000	1.093	18,0 - 48,8	0,0 %	7,1 %	3,8 %
H1	Bolnica	35.000	1.046	18,1 - 89,1	8,1 %	40,4 %	9,9 %
H2	Bolnica	40.000	1.049	18,1 - 84,4	2,1 %	18,8 %	12,9 %
H3	Bolnica	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1 %	38,2 %	24,2 %

REZULTATI KLINIČKIH ISPITIVANJA

Kao osnova za usporedbu konvencionalnih i ThinPrep™ nalaza iz kliničkog ispitivanja korištene su dijagnostičke kategorije The Bethesda System. Podaci o dijagnostičkoj klasifikaciji i statističke analize za sva klinička mjesta prikazani su u tablicama od 2 do 11. Slučajevi s netočnom papirologijom, s dobi pacijenata manjom od 18 godina, citološki nezadovoljavajuća stakalca ili pacijenti s histerektomijom bili su isključeni iz ove analize. Malo je slučajeva raka vrata maternice (0,02 %³) bilo zastupljeno u kliničkom ispitivanju, kao što je tipično u populaciji pacijenata u SAD-u.

Tablica 2: Dijagnostička klasifikacijska tablica, sve kategorije (sistemska studija ThinPrep 2000)

		Uobičajeno							
		NEG	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	SQ CA	GL CA	Ukupno
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
	UKUPNO	5680	521	8	367	167	3	1	6747

Kratice za dijagnoze: **NEG** = Normalno ili negativno, **ASCUS** = Netipične skvamozne stanice neutvrđenog značenja, **AGUS** = Netipične žljezdane stanice neutvrđenog značenja, **LSIL** = Nizak stupanj skvamozne intraepitelne lezije, **HSIL** = Visok stupanj skvamozne intraepitelne lezije, **SQ CA** = Karcinom skvamoznih stanica, **GL CA** = Adenokarcinom žljezdanih stanica

Tablica 3: Tablica triju kategorija dijagnostičke klasifikacije (sistemska studija ThinPrep 2000)

		Uobičajeno			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	UKUPNO
ThinPrep	NEG	5224	298	71	5593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	517
	LSIL+	125	99	413	637
	UKUPNO	5680	529	538	6747

Tablica 4: Tablica dviju kategorija dijagnostičke klasifikacije, LSIL i teže dijagnoze (sistemska studija ThinPrep 2000)

		Uobičajeno		
		NEG/ASCUS/ AGUS+	LSIL+	UKUPNO
ThinPrep	NEG/ASCUS/ AGUS+	5985	125	6110
	LSIL+	224	413	637
	UKUPNO	6209	538	6747

Tablica 5: Dijagnostička klasifikacijska tablica, dvije kategorije, ASCUS/AGUS i teže dijagnoze (sistemska studija ThinPrep 2000)

		NEG	ASCUS/AGUS+	UKUPNO
ThinPrep	NEG	5224	369	5593
	ASCUS/AGUS+	456	698	1154
	UKUPNO	5680	1067	6747

Dijagnostička analiza podataka s lokacija sažeta je u tablicama 6 i 7. Kada je p-vrijednost značajna ($p < 0,05$), favorizirana metoda navedena je u tablicama.

Tablica 6: Rezultati prema web-lokaciji, LSIL-u i težim lezijama (sistemska studija ThinPrep 2000)

Lokacija	Slučajevi	ThinPrep LSIL+	Uobičaj. LSIL+	Pojačano otkrivanje*	p-vrijednost	Preferirana 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	Nijedno
H3	809	210	196	7 %	0,374	Nijedno

*Povećana detekcija = $\frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{LSIL} - \text{konvencionalni LSIL}}{\text{Uobičajena LSIL+}} \times 100 \%$

Za LSIL i teže lezije, dijagnostička usporedba statistički je favorizirala ThinPrep™ metodu na četiri mjesta i bila je statistički ekvivalentna na dva mjesta.

**Tablica 7: Rezultati po lokaciji, ASCUS/AGUS i teže lezije
(sistemska studija ThinPrep 2000)**

Lokacija	Slučajevi	ThinPrep ASCUS+	Uobičaj. ASCUS+	Pojačano otkrivanje*	p-vrijednost	Preferirana metoda
S1	1.336	117	93	26 %	0,067	Nijedno
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	Nijedno
H3	809	327	358	(9 %)	0,102	Nijedno

$$*Povećana detekcija = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{ASCUS+} - \text{konvencionalni ASCUS+}}{\text{Uobičajeno ASCUS+}} \times 100 \%$$

Za ASCUS/AGUS i teže lezije, dijagnostička usporedba statistički je favorizirala ThinPrep metodu na tri mjesta i bila je statistički ekvivalentna na tri mjesta.

Jedan patolog bio je neovisni recenzent za tih šest kliničkih mjesta, primajući oba stakalca iz slučajeva u kojima su te dvije metode bile ili abnormalne ili nepodudarne. Budući da se prava referenca ne može utvrditi u takvim ispitivanjima i stoga se ne može izračunati prava osjetljivost, primjena stručnog citološkog pregleda pruža alternativu histološkoj potvrdi biopsijom ili testiranjem humanog papilomavirusa (HPV) kao sredstva za određivanje referentne dijagnoze.

Referentna dijagnoza bila je teža dijagnoza s bilo kojeg od ThinPrep ili konvencionalnih Pap stakalaca, kako je utvrdio neovisni patolog. Broj dijapozitiva dijagnosticiranih kao abnormalni na svakom mjestu, u usporedbi s referentnom dijagnozom neovisnog patologa, daje udio LSIL ili težih lezija (Tablica 8) i udio ASCUS/AGUS ili težih lezija (Tablica 9). Statistička analiza omogućuje usporedbu dviju metoda i određivanje koja se metoda favorizira pri angažmanu neovisnog patologa za stručni citološki pregled kao procjenitelja konačne dijagnoze.

Tablica 8: Rezultati neovisnog patologa po lokaciji, LSIL i teže lezije (sistemska studija ThinPrep 2000)

Lokacija	Pozitivni slučajevi neovisnog patologa	ThinPrep pozitivno	Konvencionalni pozitivni	p-vrijednost	Preferirana metoda
S1	50	33	25	0,0614	Nijedno
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	Nijedno
H3	126	120	112	0,061	Nijedno

Za LSIL i teže lezije, dijagnostička usporedba statistički je favorizirala ThinPrep metodu na tri mjesta i bila je statistički ekvivalentna na tri mjesta.

Tablica 9: Rezultati neovisnog patologa po lokaciji, ASCUS/AGUS i teže lezije (sistemska studija ThinPrep 2000)

Lokacija	Pozitivni slučajevi neovisnog patologa	ThinPrep™ pozitivno	Konvencionalni pozitivni	p-vrijednost	Preferirana metoda
S1	92	72	68	0,0511	Nijedno
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	< 0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Nijedno
H2	171	143	154	0,136	Nijedno
H3	204	190	191	1,000	Nijedno

Za ASCUS/AGUS i teže lezije, dijagnostička usporedba statistički je favorizirala ThinPrep metodu na dva mjesta i bila je statistički ekvivalentna na četiri mjesta.

Tablica 10 u nastavku prikazuje sažetak za sva mjesta opisne dijagnoze za sve kategorije sustava Bethesda.

Tablica 10: Sažetak deskriptivne dijagnoze (sistemska studija ThinPrep 2000)

Deskriptivna dijagnoza <i>Broj pacijenata: 6747</i>	ThinPrep		Uobičajeno	
	N	%	N	%
Benigne stanične promjene:	1592	23,6	1591	23,6
Infekcija:				
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
Ostalo	155	2,3	285	4,2
Reaktivne stanične promjene povezane s:				
Upala	353	5,2	385	5,7
Atrofični vaginitis	32	0,5	48	0,7
Zračenje	2	0,0	1	0,0
Ostalo	25	0,4	37	0,5
Poremećaji epitelnih stanica:	1159	17,2	1077	16,0
Skvamozna stanica:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
favorizira reaktivno	128	1,9	131	1,9
favorizira neoplastički	161	2,4	140	2,1
neodređen	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
Žljezdana stanica:				
Benigne endometrijske stanice u žena u postmenopauzi	7	0,1	10	0,1
Atipične žljezdane stanice (AGUS)	21	0,3	9	0,1
favorizira reaktivno	9	0,1	4	0,1
favorizira neoplastički	0	0,0	3	0,0
neodređen	12	0,2	2	0,0
Endokarcinom vrata maternice	0	0,0	1	0,0

Napomena: Neki su pacijenti imali više od jedne dijagnostičke podkategorije.

Tablica 11 prikazuje stope otkrivanja infekcije, reaktivne promjene i ukupne benigne stanične promjene za ThinPrep™ i konvencionalne metode na svim mjestima.

Tablica 11: Rezultati benignih staničnih promjena (sistemska studija ThinPrep 2000)

	ThinPrep		Uobičajeno	
	N	%	N	%
Benigne stanične promjene				
Infekcija	1392	20,6	1348	20,0
Reaktivne promjene	412	6,1	471	7,0
Ukupno*	1592	23,6	1591	23,6

* Ukupno uključuje neke pacijente koji su možda imali i infekciju, i reaktivne stanične promjene.

Tablice 12, 13 i 14 prikazuju rezultate adekvatnosti uzorka za ThinPrep metodu i konvencionalnu metodu razmazivanja za sva ispitivana mjesta. Od ukupno 7360 uključenih pacijenata, njih 7223 uključeno je u ovu analizu. Slučajevi s pacijenticama mlađima od 18 godina ili pacijenticama s histerektomijom isključeni su iz ove analize.

Provedena su dva dodatna klinička ispitivanja kako bi se ocijenili rezultati adekvatnosti uzoraka kada su uzorci deponirani izravno u bočicu lijeka PreservCyt™, bez prethodnog konvencionalnog papa razmaza. Ova tehnika prikupljanja uzoraka namijenjena je uporabi za sustav ThinPrep 2000. Tablice 15 i 16 prikazuju podijeljeni uzorak i izravno na rezultate bočice.

Tablica 12: Sažetak rezultata primjerenosti uzoraka (studija sustav ThinPrep 2000)

Primjerenost uzorka Broj pacijenata: 7223	ThinPrep		Uobičajeno	
	N	%	N	%
Zadovoljavajuća	5656	78,3	5101	70,6
Zadovoljavajuća za evaluaciju, ali ograničena na:	1431	19,8	2008	27,8
Artefakt za sušenje zraka	1	0,0	136	1,9
Debeli razmaz	9	0,1	65	0,9
Endocervikalna komponenta odsutna	1140	15,8	681	9,4
Skromna komponenta skvamoznog epitela	150	2,1	47	0,7
Zatamnivanje krvi	55	0,8	339	4,7
Zatamnivanje upale	141	2,0	1008	14,0
Nema kliničke anamneze	12	0,2	6	0,1
Citoliza	19	0,3	119	1,6
Ostalo	10	0,1	26	0,4

Primjerenost uzorka Broj pacijenata: 7223	ThinPrep		Uobičajeno	
	N	%	N	%
Nezadovoljavajuće za evaluaciju:	136	1,9	114	1,6
Artefakt za sušenje zraka	0	0,0	13	0,2
Debeli razmaz	0	0,0	7	0,1
Endocervikalna komponenta odsutna	25	0,3	11	0,2
Skromna komponenta skvamoznog epitela	106	1,5	47	0,7
Zatamnivanje krvi	23	0,3	58	0,8
Zatamnivanje upale	5	0,1	41	0,6
Nema kliničke anamneze	0	0,0	0	0,0
Citoliza	0	0,0	4	0,1
Ostalo	31	0,4	9	0,1

Napomena: Neki su pacijenti imali više od jedne dijagnostičke podkategorije.

Tablica 13: Sažetak rezultata primjerenosti uzorka (studija sustava ThinPrep 2000)

		Uobičajeno			
		SUB	SBLB	UNSAT	UKUPNO
ThinPrep	SUB	4316	1302	38	5656
	SBLB	722	665	44	1431
	UNSAT	63	41	32	136
	UKUPNO	5101	2008	114	7223

SAT=Zadovoljavajuće, SBLB=Zadovoljavajuće, ali ograničeno, UNSAT=Nezadovoljavajuće

Tablica 14: Sažetak rezultata primjerenosti uzoraka po lokaciji (studija sustava ThinPrep 2000)

Lokacija	Slučajevi	ThinPrep SAT slučajevi	Uobičaj. SAT KUĆIŠTA	ThinPrep SBLB slučajevi	Uobičaj. SBLB slučajevi	ThinPrep UNSAT slučajevi	Uobičaj. SAT slučajevi
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
Sve lokacije	7223	5656	5101	1431	2008	136	114

Kategorija Zadovoljavajuće, ali ograničeno po (SBLB) može se razvrstati u mnoge podkategorije, od kojih je jedna nepostojanje endocervikalne komponente. Tablica 15 prikazuje Zadovoljavajuće, ali ograničeno prema kategoriji "Nema ECC-a" za ThinPrep™ i konvencionalna stakalca.

Tablica 15: Sažetak rezultata primjerenosti uzoraka po lokaciji, SBLB stope za one bez endocervikalne komponente (studija sustava ThinPrep 2000)

SBLB zbog nepostojanja ECC-a

Lokacija	Slučajevi	ThinPrep SBLB-bez ECC-a	ThinPrep SBLB-bez ECC-a (%)	Konvencionalni SBLB-bez ECC-a	Konvencionalni SBLB-bez ECC-a (%)
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 %
Sve lokacije	7223	1140	15,8 %	681	9,4 %

Za rezultate kliničkog ispitivanja koje je uključivalo protokol podijeljenog uzorka, postojala je razlika od 6,4 % između konvencionalnih i ThinPrep metoda u otkrivanju endocervikalne komponente. To je slično prethodnim ispitivanjima korištenjem metodologije podijeljenog uzorka.

STUDIJE S ENDOCERVIKALNOM KOMPONENTOM IZRAVNO U BOČICI (ECC)

Za namjeravanu uporabu sustava ThinPrep™ 2000, uređaj za uzorkovanje cerviksa isprat će se izravno u bočicu PreservCyt™, umjesto da se razdvoji stanični uzorak. Očekivalo se da će to rezultirati povećanjem preuzimanja endocervikalnih stanica i metaplastičnih stanica. Kako bi se potvrdila ova hipoteza, provedena su dva ispitivanja metodom izravno u bočicu i sažeta su u Tablici 16. Općenito, nije pronađena razlika između ThinPrep i konvencionalnih metoda u ova dva ispitivanja.

Tablica 16: Sažetak ispitivanja endocervikalne komponente izravno na virus (ECC) (sistemska studija ThinPrep 2000)

Studija	Broj pacijenata za procjenu	SBLB zbog nedostatka endocervikalne komponente	Usporedivi postotak konvencionalnog Papa razmaza
Izvodljivost izravno-u-bočicu	299	9,36 %	9,43 % ¹
Kliničko ispitivanje izravno u bočici	484	4,96 %	4,38 % ²

1. Ispitivanje izvedivosti s izravnim ukazivanjem na virus u usporedbi s ukupnim kliničkim ispitivanjem s konvencionalnom stopom SBLB-No Endocervical Component.

2. Klinička studija izravno u bočici u usporedbi s ukupnim kliničkim ispitivanjem s konvencionalnom stopom SBLB-No Endocervical Component.

STUDIJA IZRAVNO U BOČICI HSIL+

Nakon inicijalnog odobrenja sustava ThinPrep od strane FDA, Hologic je proveo kliničko ispitivanje na više lokacija za procjenu sustava ThinPrep 2000 u odnosu na konvencionalni papa razmaz za otkrivanje intraepitelnih i težih lezija visokog stupnja (HSIL+). U ispitivanje su uključene dvije vrste skupina bolesnika iz deset (10) vodećih akademskih bolnica u glavnim gradskim područjima diljem Sjedinjenih Država. Iz svake se lokacije jedna skupina sastojala od pacijentica koje su predstavljale populaciju za rutinski papa test, a druga skupina od pacijentica koje su predstavljale populaciju koja je bila upućena u vrijeme kolposkopskog pregleda. Uzorci ThinPrep prikupljeni su prospektivno i uspoređeni s povijesnom kontrolnom kohortom. Povijesna kohorta sastojala se od podataka prikupljenih od istih klinika i liječnika (ako su dostupni) koji su se upotrebljavali za prikupljanje uzoraka ThinPrepa. Ti su podaci prikupljeni redom od pacijentica uočenih neposredno prije početka ispitivanja.

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su stopu detekcije od 511 / 20.917 za konvencionalni papa razmaz naspram 399 / 10.226 za ThinPrep stakalca. Na tim kliničkim lokacijama i ispitivanim populacijama to ukazuje na 59,7 %-tno povećanje otkrivanja lezija HSIL+ za uzorke ThinPrep. Ti su rezultati sažeti u tablici 17.

Tablica 17: Sažetak izravnog ispitivanja HSIL-a (sustav ThinPrep 2000)

Lokacija	Ukupno CP (n)	HSIL+	Postotak (%)	Ukupno TP (n)	HSIL+	Postotak (%)	Promjena postotka (%)
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
Ukupno	20.917	511	2,4	10.226	399	3,9	59,7 (p<0,001)

*Postotak promjene (%) = ((TP HSIL+/TP ukupno)/(CP HSIL+/CP ukupno)-1) *100*

OTKRIVANJE BOLESTI ŽLIJEZDA – OBJAVLJENA ISPITIVANJA

Otkrivanje endokrvičnih žlijezdanih lezija ključna je funkcija Papa testa. Međutim, abnormalne žljezdane stanice u papa uzorku također mogu potjecati iz endometrija ili iz izvanmaterničnih lokacija. Papa test nije namijenjen probiru takvih lezija.

Kada se utvrde sumnjive žlijezdane abnormalnosti, njihova točna klasifikacija kao prave žlijezdane naspram skvamoznih lezija važna je za pravilnu procjenu i naknadno liječenje (*npr.* izbor metode ekscizijske biopsije naspram konzervativnog praćenja). Višestruko recenzirane publikacije⁴⁻⁹ izvješće o poboljšanoj sposobnosti sustava ThinPrep 2000 za otkrivanje bolesti žlijezda u odnosu na konvencionalni papa razmaz. Iako se ova ispitivanja ne bave dosljedno osjetljivošću različitih metoda papa testiranja u otkrivanju određenih vrsta žlijezdane bolesti, prijavljeni rezultati u skladu su s češćom potvrdom biopsije abnormalnih nalaza žlijezda putem ThinPrep papa testa u usporedbi s konvencionalnom citologijom.

Stoga nalaz žljezdane abnormalnosti na stakalcu ThinPrep papa testa zaslužuje veću pozornost za konačnu procjenu potencijalne endocervikalne ili endometrijske patologije.

Procesor ThinPrep Genesis u usporedbi sa sustavom ThinPrep 2000

Provedeno je prospektivno multicentrično kliničko ispitivanje kako bi se ocijenio učinak procesora ThinPrep Genesis u izravnoj usporedbi sa sustavom ThinPrep 2000. Cilj kliničkog ispitivanja ThinPrep bio je dokazati da su ginekološki uzorci pripremljeni s pomoću sustava ThinPrep 2000 Genesis barem jednako učinkoviti kao i uzorci pripremljeni s pomoću sustava ThinPrep 2000 za otkrivanje atipičnih stanica i raka vrata maternice ili njihovih prekursorskih lezija.

DIZAJN KLINIČKOG ISPITIVANJA

Ovo je ispitivanje bilo prospektivna, multicentrična, randomizirana, jednostruko slijepa procjena parova ThinPrep stakalaca generiranih iz kontrolnog i ispitivanog procesora iz istog preostalog citološkog uzorka. Ispitivanje je provedeno u tri (3) laboratorija u Sjedinjenim Državama. Svi ispitivani uzorci obrađeni su na sustavu ThinPrep 2000 (TP-2000) i procesoru ThinPrep Genesis (Genesis) i snimljeni na sustavu za snimanje ThinPrep. Sve stakalca očitala su tri (3) citotehnologa (CT) i tri (3) patologa na svakoj lokaciji. Prvi pregled obavljen je upotrebom ThinPrep Imaging Review Scopes (TIS) na svakoj lokaciji, nakon čega je uslijedio krak ručnog pregleda istih stakalaca. Kako bi se smanjila pristranost recenzenata, CT i patolozi bili su slijepi na početno pregledanu dijagnozu TIS. Dvotjedni interval između kraka za pregled TIS i kraka za ručni pregled minimalizirao je potencijal za pristranost prepoznavanja. Nakon TIS i ručnog pregleda, sve stakalca je ocijenila neovisna lokacija, četvrta lokacija. Citološke dijagnoze i adekvatnost uzoraka utvrđene su u skladu s kriterijima Bethesda sustava za obje skupine u ispitivanju.

U ovu studiju uključeno je 1260 uzoraka ThinPrep papa testa za pacijente. Od veljače 2019. do lipnja 2020. uključeno je 1260 uzoraka. Na svakom ispitivanom mjestu bilo je uključeno 420 novih uzoraka odabranih iz njihovog preostalog inventara (populacija ginekoloških uzoraka ThinPrep papa testa poslana u citološki laboratorij ispitivanih mjesta). Uzorci za ispitivanje uključivali su uzorke u svakoj od dijagnostičkih kategorija koje se ocjenjuju. Svako ispitivano mjesto proizvelo je 2 stakalca po uzorku, 1 stakalce pripremljeno na procesoru ThinPrep Genesis i 1 stakalce pripremljeno na procesoru TP-2000, donoseći 840 stakalaca (420 parova stakalaca) po lokaciji za dijagnostički pregled. Za ispitivanje je analizirano ukupno 2520 stakalaca.

KARAKTERISTIKE LABORATORIJA I KARAKTERISTIKE PACIJENTA

Tablica 18 opisuje populaciju bolesnika na svakom od ispitivanih mjesta:

Tablica 18: Karakteristike kliničkog ispitivanja

Parametar	Statistika	Lokacija 1 (N=412)	Lokacija 2 (N=415)	Lokacija 3 (N=415)	Sve lokacije (N=1242)
Dob (godine)	n	412	415	415	1242
	Srednja vrijednost	38,7	39,7	38,6	39,0
	SD	12,93	12,67	13,96	13,20
	Medijan	36,0	37,0	34,0	36,0
	Min - Maks.	20 - 78	18 - 82	15 - 82	15 - 82
Postmenopauza					
Da	n (%)	19 (4,6)	31 (7,5)	35 (8,4)	85 (6,8)
Ne	n (%)	393 (95,4)	384 (92,5)	380 (91,6)	1157 (93,2)
Histerektomija					
Da	n (%)	5 (1,2)	3 (0,7)	18 (4,3)	26 (2,1)
Ne	n (%)	407 (98,8)	412 (99,3)	397 (95,7)	1216 (97,9)

REZULTATI KLINIČKOG ISPITIVANJA

Rezultati studije u kojoj su uspoređene performanse procesora ThinPrep Genesis i ThinPrep 2000 sustava prikazani su ovdje. Nakon rezultata za stakalca koje su CT-ovi i patolozi ručno pregledali u ispitivanju, slijede rezultati za stakalca koje su CT-ovi i patolozi pregledali uz pomoć Imagera.

Dijagnoza na licu mjesta rezultat je pregleda CT-a i patološkog tima, nakon kliničkih laboratorijskih praksi za CT pregled i upućivanje patologa.

Nakon što su pregledana sva stakalca studije, stakalca su podložna preispitivanju prosudbe. Prosudba je donesena u ustanovi koja nije bila jedna od ispitivačkih lokacija koje su provodile ispitivanje. Stakalca za prosudbu ravnomjerno su podijeljena između triju panela za prosudbu, od kojih se svaka sastoji od jednog (1) citotehnologa i tri (3) neovisna patologa. Svaka komisija za prosudbu pregledala je trećinu stakalaca pripremljenih sa svake lokacije ispitivanja za ukupno 840 stakalaca po panelu. Za svako pregledano stakalce postignut je sporazum o konsenzusu za prosudbu. Sporazum o konsenzusu postignut je kada su barem dva od tri patologa iz panela postavila identičnu dijagnozu.

U slučajevima kada proces pregleda patologa nije postigao konsenzus, panel patologa okupljen je pod višeglavim mikroskopom kako bi se ručno pregledala ta stakalca radi dijagnoze konsenzusa. Hologic je svakom vijeću za prosudbu dostavio na pregled popis stakalaca "bez konsenzusa" za pregled s više glava. Svaka skupina patologa koja je sudjelovala u pregledu s više glava bila je slijepa na sve prethodne dijagnoze dobivene u pregledu presude.

Primjenom redoslijeda težine dijagnostičkog rezultata (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Cancer), formirana je jedna referentna dijagnoza za svaku bočicu uzorka odabirom težih dijagnoza u svakom paru kako bi se stvorio referentni rezultat prosudbe ("istina") za svaki uzorak ili par stakalaca.

Prikazane su tablice 8 x 8 nepredviđenih situacija za podudarne rezultate. Osim toga, prikazane su dijagnostičke metričke procjene performansi zajedno s 95 % intervala pouzdanosti.

**Tablica 19: Recenzije lokacije: Procesor ThinPrep 2000 System vs ThinPrep Genesis:
Ručni pregled**

		Sustav ThinPrep 2000								Ukupno
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rak	
Procesor	UNSAT	4	7	0	0	1	0	1	0	13
ThinPrep	NILM	10	2052	125	12	27	22	7	3	2258
Genesis	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
	Rak	0	0	1	1	0	4	17	64	87
	Ukupno	14	2277	395	21	435	153	375	89	3759

Tablica 19 uspoređuje rezultate ručnog pregleda stakalaca pripremljenih na sustavu ThinPrep 2000 i stakalaca iz istih uzoraka pripremljenih na procesoru ThinPrep Genesis.

**Tablica 20: Recenzije lokacije: Procesor ThinPrep 2000 System vs ThinPrep Genesis:
Recenzija uz pomoć imagera**

		Sustav ThinPrep 2000								Ukupno
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rak	
Procesor	UNSAT	6	10	2	0	1	1	0	0	20
ThinPrep	NILM	10	2111	108	4	32	16	6	4	2291
Genesis	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
	Rak	0	3	0	3	0	3	12	68	89
	Ukupno	16	2329	348	15	415	160	385	91	3759

Tablica 20 uspoređuje rezultate ručnog pregleda stakalaca pripremljenih na sustavu ThinPrep 2000 i stakalaca iz istih uzoraka pripremljenih na procesoru ThinPrep Genesis.

Tablica 21: Prosudbeni sustav ThinPrep 2000 i dosuđeni procesor ThinPrep Genesis

		Prosudbeni rezultati (sustav ThinPrep 2000)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rak	Ukupno
Prosudbeni rezultati (procesor ThinPrep Genesis)	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
	Rak	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	Ukupno	6	683	150	11	190	37	152	24	1253

Tablica 21 uspoređuje rezultate prosudbenog pregleda stakalaca pripremljenih na sustavu ThinPrep 2000 i dosuđenih pregleda stakalaca pripremljenih na procesoru ThinPrep Genesis.

Tablica 22: Prosudbeni rezultati vs. sustav ThinPrep 2000: Ručni pregled, sve kategorije o kojima je donesena odluka

		Prosudbeni rezultati, Sve lokacije								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rak	Ukupno
Sustav ThinPrep 2000	UNSAT	2	10	2	0	0	0	0	0	14
	NILM	4	1683	403	14	100	47	24	2	2277
	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
	Rak	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	Ukupno	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

Tablica 22 uspoređuje rezultate prosudbenog pregleda stakalaca i rezultate istih stakalaca pripremljenih na sustavu ThinPrep 2000 i pregledanih ručno.

Tablica 23: Prosudbeni rezultati i sustav ThinPrep 2000: Recenzija uz pomoć imagera

		Prosudbeni rezultati, Sve lokacije								Ukupno
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rak	
Sustav ThinPrep 2000	UNSAT	0	12	4	0	0	0	0	0	16
	NILM	5	1705	425	13	109	49	21	2	2329
	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
	Rak	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	Ukupno	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

Tablica 23 uspoređuje rezultate prosudbenog pregleda stakalaca i rezultate istih stakalaca pripremljenih na sustavu ThinPrep 2000 i pregledanih putem sustava za snimanje ThinPrep.

Tablica 24: Prosudbeni rezultati i procesor ThinPrep Genesis: Ručni pregled, sve kategorije o kojima je donesena odluka

		Prosudbeni rezultati, Sve lokacije								Ukupno
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rak	
Procesor ThinPrep Genesis	UNSAT	1	6	4	0	1	0	1	0	13
	NILM	5	1696	388	14	89	49	15	2	2258
	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
	Rak	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	Ukupno	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

Tablica 24 uspoređuje rezultate prosudbenog pregleda stakalaca i rezultate istih stakalaca pripremljenih na procesoru ThinPrep Genesis i pregledanih ručno

Tablica 25: Prosudbeni rezultati i procesor ThinPrep Genesis: Pregled putem imagera, sve kategorije o kojima je donesena odluka

		Prosudbeni rezultati, Sve lokacije								Ukupno
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Rak	
Procesor	UNSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
ThinPrep	NILM	5	1708	399	16	102	46	14	1	2291
Genesis	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
	Rak	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	Ukupno	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

Tablica 25 uspoređuje rezultate prosudbenog pregleda stakalaca i rezultate istih stakalaca pripremljenih na procesoru ThinPrep Genesis i pregledanih putem sustava za snimanje ThinPrep.

Tablica 26: Sažetak izvedbe: Rezultati procesora ThinPrep Genesis u odnosu na rezultate sustava ThinPrep 2000 za stakalca s ručnim pregledom: Osjetljivost i specifičnost

Ručni pregled						
	Osjetljivost			Specifičnost		
Prag	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Razlika (95 % CI)	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Razlika (95 % CI)
ASCUS+	70 % (66 % do 75 %)	72 % (68 % do 75 %)	2 % (0 % do 3 %)	94 % (92 % do 97 %)	95 % (92 % do 98 %)	1 % (0 % do 1 %)
LSIL+	70 % (65 % do 76 %)	71 % (66 % do 75 %)	0 % (-2 % do 2 %)	97 % (96 % do 98 %)	97 % (97 % do 98 %)	1 % (0 % do 1 %)
ASC-H+	73 % (65 % do 81 %)	73 % (66 % do 80 %)	0 % (-2 % do 2 %)	98 % (96 % do 99 %)	98 % (97 % do 99 %)	0 % (0 % do 1 %)
HSIL+	68 % (63 % do 73 %)	68 % (61 % do 74 %)	0 % (-4 % do 4 %)	99 % (98 % do 99 %)	99 % (98 % do 99 %)	0 % (-1 % do 0 %)

Osjetljivost i specifičnost procesora ThinPrep Genesis slični su osjetljivosti sustava ThinPrep 2000 za ručno pregledane stakalca. U ispitivanju nije bilo statistički značajnih razlika u uspješnosti između sustava ThinPrep Genesis i ThinPrep 2000.

Tablica 27: Sažetak izvedbe: Rezultati procesora ThinPrep Genesis u odnosu na rezultate sustava ThinPrep 2000 za stakalca s pregledom putem imagera: Osjetljivost i specifičnost

Pregled sustavom za snimanje ThinPrep						
	Osjetljivost			Specifičnost		
Prag	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Razlika (95 % CI)	TP-2000 (95 % CI)	Genesis (95 % CI)	Razlika (95 % CI)
ASCUS+	68 % (65 % do 72 %)	70 % (66 % do 74 %)	2 % (1 % do 3 %)	96 % (95 % do 97 %)	96 % (94 % do 98 %)	0 % (-1 % do 1 %)
LSIL+	70 % (64 % do 76 %)	72 % (66 % do 78 %)	2 % (0 % do 4 %)	97 % (96 % do 97 %)	97 % (96 % do 98 %)	0 % (0 % do 1 %)
ASC-H+	75 % (68 % do 83 %)	76 % (68 % do 84 %)	0 % (-3 % do 4 %)	97 % (97 % do 98 %)	97 % (96 % do 98 %)	0 % (-1 % do 0 %)
HSIL+	70 % (62 % do 77 %)	68 % (59 % do 77 %)	-2 % (-8 % do 4 %)	99 % (98 % do 99 %)	98 % (98 % do 99 %)	0 % (-1 % do 0 %)

Osjetljivost i specifičnost procesora ThinPrep Genesis slični su osjetljivosti sustava ThinPrep 2000 za stakalca pregledana putem sustava za snimanje ThinPrep. Jedina kategorija u kojoj je postojala statistički značajna razlika bila je kategorija ASKUS u kojoj je razlika u osjetljivosti bila 2 %.

Studije reproduktivnosti

Intrainstrumentalna i interinstrumentalna obnovljivost procesora ThinPrep Genesis ocijenjena je u laboratorijskim ispitivanjima tehnikom podijeljenog uzorka.

INTRAINSTRUMENTALNA REPRODUKTIVNOST

Ispitivanje je osmišljeno kako bi se ispitala sposobnost procesora ThinPrep Genesis da pripremi reproducibilna stakalca iz istog uzorka pacijenta koristeći se istim instrumentom. Ukupno 160 uzoraka uključeno je u ispitivanje. Svaki uzorak bio je podijeljen u tri dijela i obrađen na tri odvojena kruga na jednom instrumentu. Stakalca su bila obojena, prekrivena, a zatim pregledana od strane citotecnologa pomoću potpomognute procjene putem imagera sukladno Bethesda sustavu za izvješćivanje o citologiji vrata maternice. Iz analize je isključeno šest uzoraka, jer barem jedno stakalce nije bilo dostupno za CT pregled. Dobivene dijagnoze sažete su u Tablici 28.

Tablica 28: Intrainstrumentalna reproduktivnost

Obrada stakalca na procesoru ThinPrep Genesis	Dijagnostička razina uzorka Broj uzoraka s tri odgovarajuće replike			
	NILM	ASCUS ili ASC-H	LSIL ili AGUS	HSIL ili rak
Ciklus 1 (n = 154)	109	13	18	13
Ciklus 2 (n = 154)	11	12	16	14
Ciklus 3 (n = 154)	109	12	19	13

Proveden je hi-kvadrat statistički test, koji je dao p-vrijednost od 0,9989 što ukazuje da je dijagnoza neovisna o pokretanju.

INTRAINSTRUMENTALNA REPRODUKTIVNOST

Ovo ispitivanje je osmišljeno kako bi se ispitala sposobnost procesora ThinPrep Genesis da pripremi reproducibilna stakalca iz istog uzorka pacijenta koristeći se s više instrumenata. Ukupno 160 uzoraka uključeno je u ispitivanje. Svaki uzorak podijeljen je u tri dijela i obrađen na tri različita procesora ThinPrep Genesis. Stakalca su bila obojena, prekrivena, a zatim pregledana od strane citotecnologa pomoću potpomognute procjene putem imagera sukladno Bethesda sustavu za izvješćivanje o citologiji vrata maternice. Iz analize je isključeno šest uzoraka, jer barem jedno stakalce nije bilo dostupno za CT pregled. Dobivene dijagnoze prikazane su u Tablici 29.

Tablica 29: Intra-instrumentalna reproduktivnost

Procesor ThinPrep Genesis	Dijagnostička razina uzorka Broj uzoraka s tri odgovarajuće replike			
	NILM	ASCUS ili ASC-H	LSIL ili AGUS	HSIL ili rak
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

Proveden je hi-kvadrat statistički test, koji je dao p-vrijednost od 0,9995, što ukazuje da je dijagnoza neovisna o instrumentu.

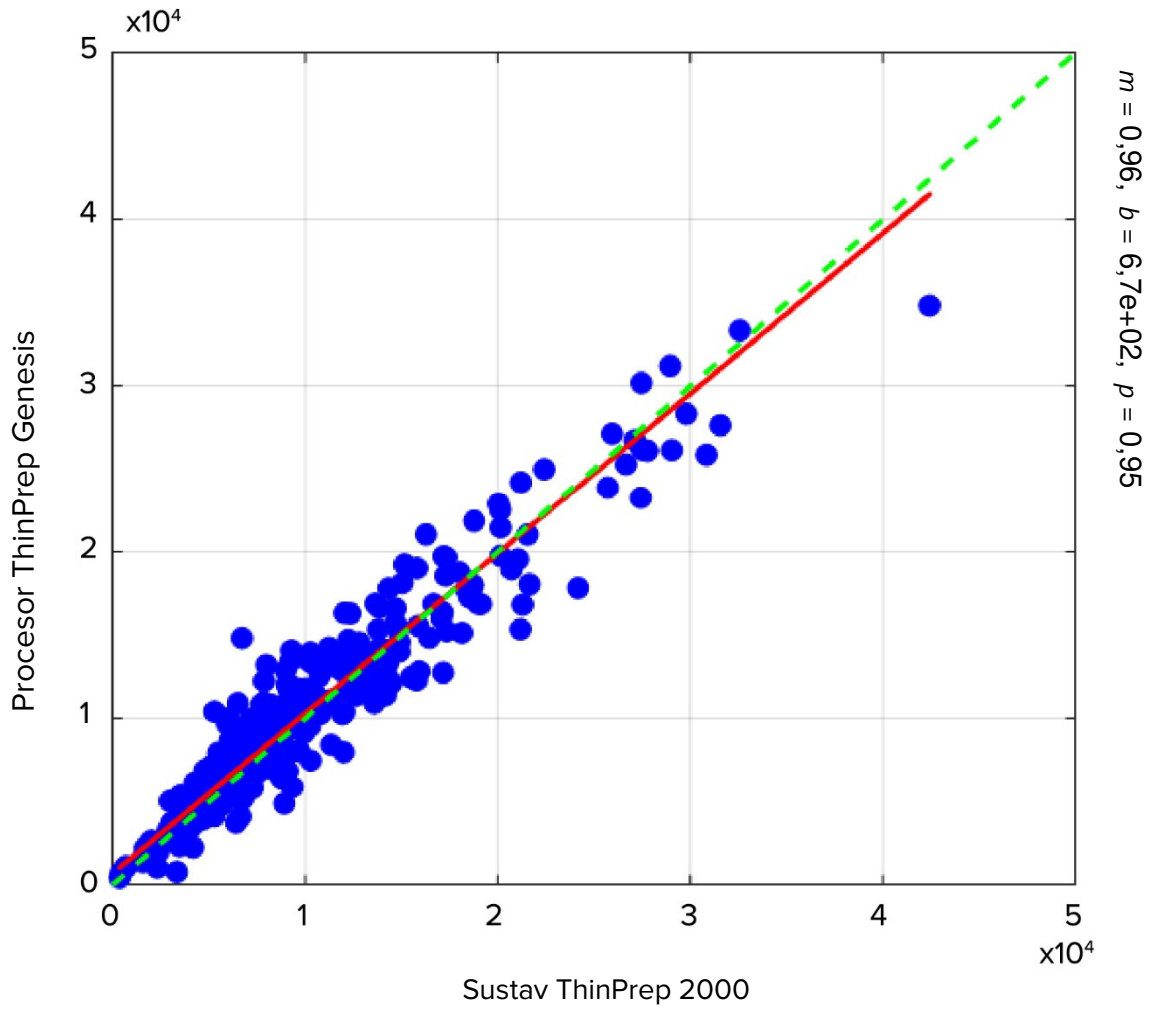
Ispitivanje broja stanica

Provedeno je ispitivanje za procjenu količine staničnog materijala prenesenog na stakalca, uspoređujući procesor ThinPrep Genesis sa sustavom ThinPrep 2000.

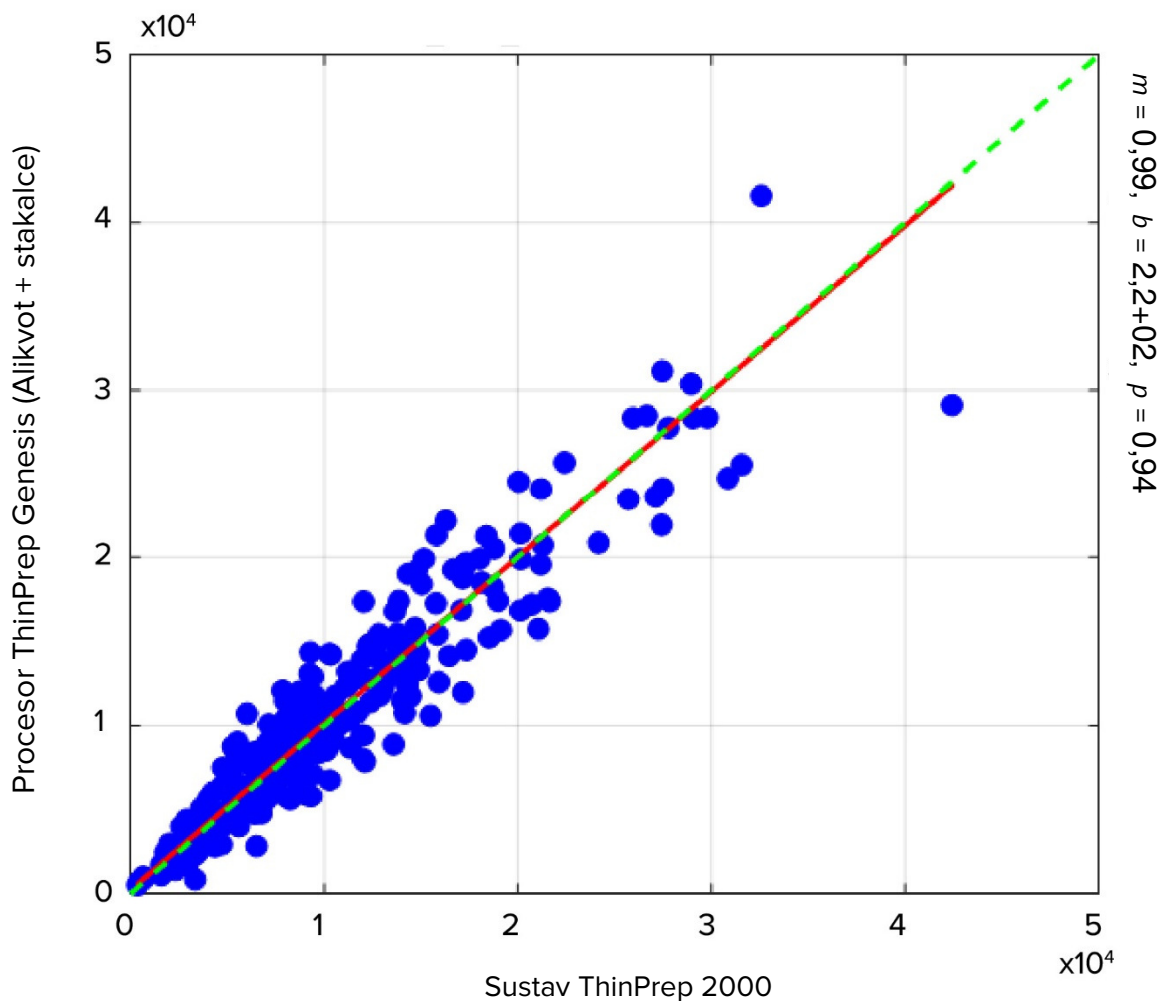
Napravljene su dvije usporedbe. Stakalca pripremljena na sustavu ThinPrep 2000 uspoređena su sa stakalcima pripremljenima procesom "Alikvot + stakalce" na procesoru ThinPrep Genesis. Sva stakalca pripremljena na sustavu ThinPrep 2000 uspoređena su sa stakalcima pripremljenima procesom "Stakalce" na procesoru ThinPrep Genesis.

Primijenjena je tehnika podijeljenog uzorka. Ukupno 300 uzoraka uključeno je u ispitivanje. Svaki uzorak je podijeljen u tri dijela. Uzorci obrađeni jednom od tri metode (ThinPrep 2000, ThinPrep Genesis "Alikvot + stakalce" ili ThinPrep Genesis "Stakalce"). Stakalca su bila obojena, prekrivena, a zatim snimljena sustavom za snimanje ThinPrep kako bi se kvantificirala količina staničnog materijala na svakom stakalcu. Na slikama 1. i 2. uspoređuje se broj stanica između ThinPrep 2000 i svake metode obrade Genesis za svaki uzorak.

Slika 1: Demingova regresija -
proces stakalca ThinPrep Genesis i sustav ThinPrep 2000



**Slika 2: Demingova regresija -
proces stakalca ThinPrep Genesis i sustav ThinPrep 2000**



Rezultati studije pokazuju da stakalca koje proizvodi procesor ThinPrep Genesis, kada rade u procesu "Stakalce" ili "Alikvot + stakalce", imaju broj epitelnih stanica usporediv sa sustavom ThinPrep 2000.

DIJAGNOSTIČKA USPOREDBA IZ ISPITIVANJA BROJA STANICA

Nadalje, stakalca pripremljena u ispitivanju broja stanica pregledana su od strane citotehnologa i kategorizirana prema Bethesda sustavu za izvješćivanje o citologiji vrata maternice. Dobivene dijagnoze prikazane su u Tablicama 30 i 31.

Tablica 30: Dijagnostička usporedba iz stakalaca obrađenih u ispitivanju broja stanica obrađenih na procesoru Genesis ThinPrep (postupak Stakalce) vs. sustav ThinPrep 2000

		Sustav ThinPrep 2000	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
Procesor ThinPrep Genesis (proces "Stakalce")	<i>ASCUS+</i>	66	13
	<i><ASCUS</i>	12	195

Provedeno je statističko ispitivanje proporcija, čime je dobivena p-vrijednost $<10^{-4}$ koja dokazuje EKVIVALENTNOST *ASCUS+* između dvaju instrumenata.

Tablica 31: Dijagnostička usporedba iz stakalaca u ispitivanju broja stanica obrađenih na procesoru ThinPrep Genesis (Alikvot + stakalce) vs. sustav ThinPrep 2000

		Sustav ThinPrep 2000	
		<i>ASCUS+</i>	<i><ASCUS</i>
Procesor ThinPrep Genesis (proces "Alikvot + stakalce")	<i>ASCUS+</i>	70	15
	<i><ASCUS</i>	8	192

Provedeno je statističko ispitivanje proporcija, čime je dobivena p-vrijednost $<10^{-4}$ koja dokazuje EKVIVALENTNOST *ASCUS+* između dvaju instrumenata.

Ispitivanje staničnog prijenosa

Prijenos stanica između stakalaca ocijenjen je u laboratorijskoj studiji, u usporedbi s procesorom ThinPrep Genesis i sustavom ThinPrep 2000.

Na svakom sustavu obrađeno je 350 abnormalnih kliničkih uzoraka koji su se izmjenjivali s 350 bočica lijeka PreservCyt koje nisu sadržavale stanice ("nestanične bočice"). Uzorci obrađeni na procesoru ThinPrep Genesis primjenjivali su proces "Aliquot + Slide". Nakon obrade, stakalca napravljena iz nestaničnih bočica odvojena su od staničnih stakalaca, obojena i prekrivena, a zatim pregledana od strane citotehnologa. Sve stanice pronađene na slajdu su zabilježene. Za stakalca napravljena iz nestanične bočice, ali koji sadrže najmanje jednu stanicu, smatralo se da imaju stanični prijenos. Jedno stakalce iz sustava ThinPrep 2000 isključeno je zbog pogreške operatera. Tablica 32 prikazuje rezultate.

Tablica 32: Ispitivanje staničnog prijenosa

	Sustav ThinPrep 2000	Procesor ThinPrep Genesis
Ukupni broj stakalaca	349	350
broj stakalaca s prijenosom	89	20
broj stakalaca s prijenosom	25,5 %	5,7 %
Broj stanica na stakalcima s prijenosom: Medijan (min, maks)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

Ispitivanjem je dokazano da stanična križna kontaminacija s jednog stakalca na drugo na sustavu ThinPrep Genesis nije inferiorna rezultatima sustava ThinPrep 2000.

Ispitivanje molekularnog prijenosa

Ispitivanje je dizajnirano za procjenu značajke prijenosa alikvota procesora ThinPrep Genesis. Primijenjen je test s amplifikacijom cilja. Studija je uspoređivala molekularne rezultate između alikvota uzoraka pripremljenih ručno i rezultata iz alikvota pripremljenih na procesoru ThinPrep Genesis, prije i nakon pripreme citološkog stakalca. Ukupno 600 bočica uzorka pripremljeno je u svakoj kliničkoj skupini uzoraka s dodatkom 1×10^4 /ml SiHa i 1×10^4 /ml HeLa stanica (300 HPV^{pos} bočica), ili iz kliničke skupine uzoraka bez šiljaka (300 HPV^{neg} bočica). Ručni alikvoti pripremljeni su iz bočica HPV^{neg} uzorka nakon čega slijede bočice HPV^{poz} uzoraka. Bočice su zatim obrađene na Genesis procesorima naizmjenično pozitivno/negativno. Svaki uzorak najprije je obrađen u modusu "Alikvot + stakalce" (aliquot pripremljen prije citologije), a preostali sadržaj bočice obrađen u modusu "aliquot" (aliquot pripremljen nakon citologije). Svi alikvoti su testirani molekularnim HPV testom za visokorizične podtipove i molekularnim testom na HPV 16, 18 i 45. Jedna bočica HPV^{neg} isključena je zbog pogreške operatera. Tablice 33 i 34 prikazuju pozitivne stope za oboje: HPV^{poz} i HPV^{neg} bočice za svaku metodu pripreme alikvota, za svako molekularno ispitivanje.

Tablica 33: Molekularni prijenosni – HPV analiza visokog rizika

Metoda pripreme alikvota	HPV negativni uzorci			HPV pozitivni uzorci		
	Br. negativnih rezultata	Br. pozitivnih rezultata	Postotak pozitivnih	Br. negativnih rezultata	Br. pozitivnih rezultata	Postotak pozitivnih
Ručno alikvot	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %
Genesis alikvot pripremljen prije citologije	287	12	4,0 %	0	300	100,0 %
Genesis alikvot pripremljen nakon citologije	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %

Tablica 34: Molekularni prijenosni – HPV 16/18/45 specifična analiza

Metoda pripreme alikvota	HPV negativni uzorci			HPV pozitivni uzorci		
	Br. negativnih rezultata	Br. pozitivnih rezultata	Postotak pozitivnih	Br. negativnih rezultata	Br. pozitivnih rezultata	Postotak pozitivnih
Ručno alikvot	297	2	0,7 %	0	300	100,0 %
Genesis alikvot pripremljen prije citologije	298	1	0,3 %	0	300	100,0 %
Genesis alikvot pripremljen nakon citologije	299	0	0,0 %	0	300	100,0 %

Provedeni su statistički testovi za pozitivan postotak slaganja i negativan postotak slaganja za podudarne parove između ručnog i Genesis (predcitološki) ili Genesis (postcitološki). Testovi su dali p-vrijednosti $<10^{-3}$ za obje skupine uzoraka testirane s oba testa, što ukazuje da Genesis ne doprinosi kontaminaciji cilja ili inhibitora.

Alikvoti koje je uzeo procesor ThinPrep Genesis nisu procijenjeni za specifične analize. Molimo pogledajte upute priložene uz određeni test.

Studija isporuke alikvota

Sposobnost procesora ThinPrep Genesis da dozira alikvot iz ThinPrep bočice u izlaznu epruvetu procijenjena je u laboratorijskoj studiji. Podaci dobiveni za ovu studiju pokazuju da procesor ThinPrep Genesis dozira $1 \text{ ml} \pm 4 \%$ iz ThinPrep bočice do izlazne epruvete.

Zaključci

Rezultati ispitivanja u kojem su se uspoređivale radne karakteristike procesora ThinPrep Genesis i sustava ThinPrep 2000 pokazuju da je procesor ThinPrep Genesis barem jednako učinkovit kao sustav ThinPrep 2000 za pripremu stakalaca od ginekoloških uzoraka za otkrivanje atipičnih stanica, raka vrata maternice ili njegovih prethodnih lezija i drugih citoloških kategorija, uključujući adenokarcinom, kako je definirano *Bethesda sustavom za izvještavanje o cervikalnoj citologiji*.

Sustav ThinPrep™ 2000 jednako je učinkovit kao i konvencionalni papa test u različitim populacijama pacijenata i može se upotrebljavati kao zamjena za konvencionalnu metodu papa testa za otkrivanje atipičnih stanica, raka vrata maternice ili njegovih prekursorskih lezija, kao i svih drugih citoloških kategorija definiranih u sustavu Bethesda. Budući da procesor ThinPrep primjenjuje slično prikupljanje stanica i tehnologiju pripreme stakalaca kao i sustav ThinPrep 2000, procesor ThinPrep Genesis također je učinkovit kao konvencionalni papa razmaz u različitim populacijama pacijenata i može se upotrebljavati kao zamjena za konvencionalnu metodu papa razmaza za otkrivanje atipičnih stanica, raka vrata maternice ili njegovih prekursorskih lezija, kao i svih drugih citoloških kategorija definiranih u sustavu Bethesda.

Sustav ThinPrep 2000 značajno je učinkovitiji od konvencionalnih papa razmaza za otkrivanje skvamoznih intraepitelih lezija niskog stupnja (LSIL) i težih lezija u različitim populacijama pacijenata. Budući da procesor ThinPrep Genesis primjenjuje slično prikupljanje stanica i tehnologiju pripreme stakalaca kao i sustav ThinPrep 2000, procesor ThinPrep Genesis također je značajno učinkovitiji od konvencionalnog papa razmaza za otkrivanje skvamoznih intraepitelih lezija niskog stupnja (LSIL) i težih lezija u različitim populacijama pacijenata.

Kvaliteta uzorka kod sustava ThinPrep 2000 značajno je poboljšana u usporedbi s konvencionalnom pripremom papa razmaza u različitim populacijama pacijenata. Budući da procesor ThinPrep Genesis primjenjuje slično prikupljanje stanica i tehnologiju pripreme stakalaca kao i sustav ThinPrep 2000, kvaliteta uzoraka kod procesora ThinPrep Genesis također je značajno poboljšana u odnosu na one kod konvencionalne pripreme papa razmaza u različitim populacijama pacijenata.

POTREBNI MATERIJALI

ISPORUČENI MATERIJALI

- Procesor ThinPrep Genesis
- Priručnik za rukovatelja procesora ThinPrep™ Genesis™
- Kabel za napajanje
- Boca za otpad sa snopom epruveta i transportnim poklopcem
- Fiksirne kupelji (10)
- Čašica za odlaganje vrhova pipeta (2)
- Upijajući jastučić za čep filtra (4)
- Upijajući jastučići za područje rupe filtra (4)

- Držać vrhova pipeta (2, za korisnike koji izvode uklanjanje alikvota)
- Višekanalni držać vrhova pipeta (za korisnike koji izvode uklanjanje alikvota)
- Pisač za stakalca (opcijski)
- Pisač za epruvete (opcijski)
- USB ključ (1)

POTREBNI MATERIJALI KOJI NISU PRILOŽENI

- Bočica otopine PreservCyt™ od 20 ml
- Filtar za papa test ThinPrep™
- Stakalce za mikroskop ThinPrep™
- Vrhovi pipeta (vodljivi, jednokratni, plastični vrhovi pipeta s filtrom otpornim na aerosol, 1 ml, za korisnike koji izvode uklanjanje alikvota)
- Epruveta za prijenos uzoraka (za korisnike koji izvode uklanjanje alikvota)
- Uređaj za prikupljanje izlučevina cerviksa
- Sustav bojenja stakalaca i reagenasa
- Standardni laboratorijski fiksativ
- Pokrovna stakalca i montažni mediji
- Maramice bez dlačica
- Osobna zaštitna oprema
- Otopina natrijevog hipoklorita (0,5 %-tna otopina, za kupce koji izvode uklanjanje alikvota)

SKLADIŠTENJE

- Otopinu PreservCyt čuvajte između 15 °C (59 °F) i 30 °C (86 °F). Ne upotrebljavajte nakon isteka roka uporabe navedenog na spremniku.
- Otopinu PreservCyt spremajte s citološkim uzorkom namijenjenim papa testu ThinPrep između 15 °C (59 °F) i 30 °C (86 °F) do 6 tjedana.

LITERATURA

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

TEHNIČKE USLUGE I INFORMACIJE O PROIZVODU

Ako trebate tehnički servis ili podršku u vezi s upotrebom procesora ThinPrep Genesis, obratite se poduzeću Hologic:

Telefon: 1-800-442-9892

Telefaks: 1-508-229-2795

Za međunarodne pozive ili besplatne blokirane pozive kontaktirajte nas na 1-508-263-2900.

E-pošta: 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, Belgija

Odgovorna osoba u Ujedinjenom Kraljevstvu Hologic, Ltd., Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe Manchester M23 9HZ Ujedinjeno Kraljevstvo

©2021 Hologic, Inc. Sva prava pridržana.

Povijest izmjena	Datum	Opis
AW-23047-2501 Rev. 001	11-2021	Dodajte informacije o kliničkoj studiji. Dodajte podatke u tablicu s mikrobima/virusima. Dodajte britansku CA oznaku.