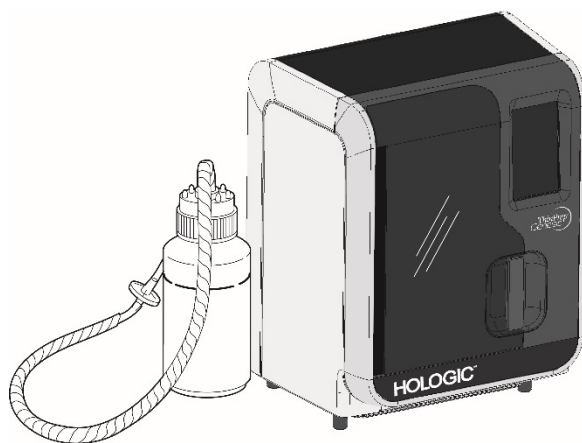


# Processador ThinPrep™ Genesis™



## Instruções de utilização



## APLICAÇÃO

---

O Processador ThinPrep™ Genesis™ faz parte do Sistema ThinPrep™. É utilizado para preparar lâminas de microscópio ThinPrep a partir de frascos ThinPrep™ PreservCyt™ para utilizar em substituição do método convencional de testes de esfregaço de Papanicolau para rastreamento de células atípicas, de cancro do colo do útero ou respetivas lesões precursoras (lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau, lesões escamosas intraepiteliais de alto grau), bem como todas as outras categorias citológicas, conforme definido por pelo *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*<sup>1</sup>.

Além disso, pode ser utilizado para a preparação de lâminas de microscópio ThinPrep™ a partir de amostras não ginecológicas (Não Gin.), incluindo amostras de urina, e pode ser utilizado para pipetar uma alíquota do frasco de amostra para o tubo de transferência da amostra. Para uso profissional.

## RESUMO E EXPLICAÇÃO DO SISTEMA

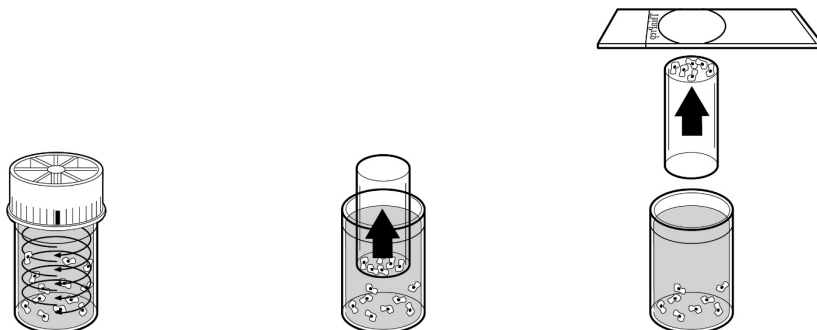
---

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

No laboratório, o frasco com a amostra PreservCyt é colocado num processador ThinPrep Genesis. Um laboratório pode optar por instalar o processador ThinPrep Genesis para rastrear a cadeia de custódia da amostra, e configurar a impressão das identificações em cada lâmina de microscópio de vidro. Um passo de dispersão ligeira mistura a amostra de células por correntes no fluido que são suficientemente fortes para separar os detritos e dispersar o muco, mas suficientemente suaves para não afetar o aspeto das células.

As células são depois capturadas num Filtro ThinPrep Pap Test que foi especificamente concebido para a colheita de células. O Processador ThinPrep Genesis controla permanentemente a taxa de fluxo através do filtro ThinPrep Pap Test durante o processo de colheita, para evitar que a apresentação celular seja demasiado escassa ou demasiado densa. Uma fina camada de células é então transferida para uma lâmina de vidro num círculo de 20 mm de diâmetro, e a lâmina é automaticamente depositada numa solução de fixação.

## Processo de preparação de amostras ThinPrep



### (1) Dispersão

O filtro ThinPrep Pap Test roda dentro do frasco de amostra, criando correntes no fluido que são suficientemente fortes para separar detritos e dispersar muco, mas suficientemente suaves para afetar o aspeto das células.

### (2) Colheita de células

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

### (3) Transferência de células

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

Tal como com os testes de esfregaço de Papanicolau convencionais, as lâminas preparadas com o processador ThinPrep™ Genesis são examinadas no contexto da história clínica da paciente e da informação fornecida por outros procedimentos diagnósticos, tais como a colposcopia, biopsia e o teste ao vírus do papiloma humano (HPV), para determinação do tratamento a administrar à paciente.

O componente da Solução PreservCyt™ do processador ThinPrep Genesis é um meio alternativo de colheita e transporte para o teste do vírus do papiloma humano (HPV) e infeções sexualmente transmissíveis (IST) em amostras ginecológicas, incluindo, mas não se limitando a

Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae (Aptima Combo 2™ assay),  
Chlamydia trachomatis (Aptima™ CT assay),  
Neisseria gonorrhoeae (Aptima™ GC assay),  
Mycoplasma genitalium (Aptima™ Mycoplasma genitalium assay),  
Trichomonas vaginalis (Aptima™ Trichomonas vaginalis assay),  
Vírus do papiloma humano (Aptima™ HPV assay) e  
Vírus do papiloma humano (Aptima™ HPV 16 18/45 genotype assay)

Consulte os folhetos informativos do respetivo fabricante para obter instruções de utilização da Solução PreservCyt para a colheita, transporte, armazenamento e preparação de amostras para utilização nestes sistemas.

Para além de preparar uma lâmina de um frasco de amostra PreservCyt, o processador ThinPrep Genesis tem a capacidade de remover uma alíquota de 1 ml do frasco de amostra e transferir a alíquota para um tubo de transferência de amostras.

Se ocorrer qualquer incidente grave relacionado com este dispositivo, ou com quaisquer componentes utilizados com este dispositivo, comunicá-lo à Assistência Técnica da Hologic e à autoridade competente local em relação ao utilizador e/ou paciente.

## **LIMITAÇÕES**

---

- As amostras ginecológicas colhidas para preparação utilizando o Processador ThinPrep Genesis devem ser colhidas utilizando um dispositivo de colheita tipo vassoura ou dispositivos combinados de colheita por escova endocervical/espátula plástica. Consulte as instruções fornecidas com o dispositivo de colheita para obter informações sobre as advertências, contraindicações e limitações associadas à colheita de amostras.
- A preparação das lâminas de microscópio utilizando o Processador ThinPrep Genesis deverá ser efetuada apenas por pessoal que tenha recebido formação por parte da Hologic, organizações ou indivíduos designados pela Hologic.
- A avaliação das lâminas de microscópio produzidas com o Processador ThinPrep Genesis deverá ser efetuada apenas por citotécnicos e patologistas que tenham recebido formação em avaliação de lâminas preparadas no ThinPrep por parte da Hologic, organizações ou indivíduos designados pela Hologic.
- Os consumíveis utilizados pelo Processador ThinPrep Genesis são os designados e fornecidos pela Hologic especificamente para o Processador ThinPrep Genesis. Estes incluem frascos de Solução PreservCyt, filtros ThinPrep Pap Test, lâminas de microscópio ThinPrep e tubos para a alíquota. Quaisquer meios de colheita, filtros e lâminas alternativos não foram validados pela Hologic e podem conduzir a resultados errados. A Hologic não fornece uma garantia dos resultados utilizando qualquer uma destas alternativas. O desempenho do produto pode ser comprometido se forem utilizados consumíveis que não tenham sido validados pela Hologic. Após a utilização, os consumíveis devem ser eliminados de acordo com os regulamentos federais, nacionais e locais.
- Um filtro ThinPrep Pap Test deve ser utilizado apenas uma vez e não pode ser reutilizado.
- Uma lâmina de microscópio ThinPrep só pode ser usada uma vez. A lâmina só pode ter células transferidas para a mesma uma vez.
- As alíquotas realizadas pelo Processador ThinPrep Genesis não foram avaliadas para ensaios específicos. Consulte as instruções fornecidas com um ensaio específico.
- O desempenho dos testes auxiliares de HPV e IST em frascos de amostra reprocessados com ácido acético glacial não foi avaliado.

## **ADVERTÊNCIAS**

---

- Para utilização em diagnóstico in vitro.
- Perigo. A Solução PreservCyt contém metanol. Tóxico por ingestão. Tóxico por inalação. Afeta os órgãos. Líquido e vapor inflamáveis. Manter afastado de calor, faísca, chama aberta e superfícies quentes. A Solução PreservCyt deve ser armazenada e eliminada de acordo com todos os regulamentos aplicáveis.
- Quaisquer meios de colheita, filtros e lâminas alternativos não foram validados pela Hologic e podem conduzir a resultados errados. A Hologic não fornece uma garantia dos resultados utilizando qualquer uma destas alternativas.

## PRECAUÇÕES

- Este equipamento gera, utiliza e pode emitir energia de radiofrequência e, se não for instalado e utilizado de acordo com o Manual do Operador, poderá causar interferências nas comunicações de rádio. A utilização deste equipamento numa área residencial poderá causar interferências nocivas. Nesse caso, caberá ao utilizador corrigir tais interferências a expensas próprias.
- A Solução PreservCyt com amostra citológica destinada a testes ThinPrep Pap Test deve ser armazenada entre 15 °C e 30 °C e testada no prazo de 6 semanas após a colheita.
- Podem ser realizados testes para certas infeções sexualmente transmissíveis (IST) e para o vírus do papiloma humano (HPV) em conjunto com a citologia. Consulte as orientações específicas do ensaio relativamente à colheita, transporte e condições de armazenamento de amostras para utilização nesses sistemas.
- A Solução PreservCyt foi testada com uma série de organismos microbianos e virais. A tabela seguinte apresenta as concentrações iniciais de organismos viáveis e a redução logarítmica de organismos viáveis detetada após 15 minutos na Solução PreservCyt. Como em todos os procedimentos laboratoriais, devem ser seguidas precauções universais.

Organismo	Concentração inicial	Redução logarítmica após 15 minutos
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 <sup>5</sup> UFC/ml	≥4,7
<i>Candida auris</i>	2,6 x 10 <sup>5</sup> UFC/ml	≥5,4
<i>Aspergillus niger</i>	4,8 x 10 <sup>5</sup> UFC/ml	2,7*
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 <sup>5</sup> UFC/ml	≥4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 <sup>5</sup> UFC/ml	≥4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 <sup>5</sup> UFC/ml	≥4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>†</sup>	9,4 x 10 <sup>5</sup> UFC/ml	4,9**
Poxvírus do coelho	6,0 x 10 <sup>6</sup> UFP/ml	5,5***
VIH-1	3,2 x10 <sup>7</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥7,0***
Vírus da hepatite B <sup>†</sup>	2,2 x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥4,25
Vírus SARS-CoV-2	1,8 x10 <sup>6</sup> TCID <sub>50</sub> /ml	≥3,75
* ** *** †	Ao fim de 1 hora, redução logarítmica de 4,7 Ao fim de 1 hora, redução logarítmica de 5,7 Os dados correspondem a 5 minutos Os organismos foram testados com organismos semelhantes para o mesmo género para avaliar a eficácia antimicrobiana	
<b>Nota:</b>	Todos os valores de redução logarítmica com uma designação ≥ produziram uma presença microbiana indetetável após exposição à Solução PreservCyt. Os valores listados representam a reivindicação mínima admissível dada a concentração inicial e o limite de deteção do método quantitativo.	

## **CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO: RELATÓRIO DE ESTUDOS CLÍNICOS**

---

O Processador ThinPrep Genesis utiliza uma tecnologia de colheita de células e preparação de lâminas semelhante à do sistema ThinPrep 2000. As características de desempenho do processador ThinPrep Genesis são baseadas nas do sistema ThinPrep 2000. Tanto os estudos clínicos para o sistema ThinPrep 2000 como os que comparam o processador ThinPrep Genesis com o sistema ThinPrep 2000 são descritos nas secções seguintes.

### **Sistema ThinPrep 2000 comparado com o esfregaço de Papanicolau convencional**

---

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico prospetivo para avaliar o desempenho do sistema ThinPrep 2000 em comparação direta com o esfregaço de Papanicolau convencional. O objetivo do estudo clínico ThinPrep era demonstrar que as amostras ginecológicas preparadas utilizando o sistema ThinPrep 2000 eram pelo menos tão eficazes como os esfregaços de Papanicolau convencionais para a deteção de células atípicas e cancro cervical ou as suas lesões precursoras numa variedade de populações de pacientes. Além disso, foi realizada uma avaliação da adequação das amostras.

O protocolo de estudo clínico inicial era um estudo de pares correspondentes, de amostra dividida e com ocultação, para o qual foi preparado primeiro um esfregaço de Papanicolau convencional e o resto da amostra (a porção que normalmente teria sido descartada) foi imersa e enxaguada num frasco de Solução PreservCyt. No laboratório, o frasco de amostra PreservCyt foi colocado num sistema ThinPrep 2000 e foi então preparada uma lâmina a partir da amostra da paciente. As lâminas do esfregaço de Papanicolau convencional e ThinPrep foram examinadas e diagnosticadas de forma independente. Para registar os resultados do rastreio foram utilizados formulários de notificação contendo a história da paciente, bem como uma lista de verificação de todas as categorias possíveis do Sistema Bethesda. Um único patologista independente reviu todas as lâminas: discrepantes e positivas de todos os centros, utilizando um método com ocultação, para proporcionar uma revisão mais objetiva dos resultados.

Desde a altura do estudo com o sistema ThinPrep 2000, a terminologia nas categorias do Sistema Bethesda foi revista. Os dados abaixo retêm a terminologia do estudo original.

### **CARACTERÍSTICAS DO LABORATÓRIO E DAS PACIENTES**

Os laboratórios de citologia em três centros de rastreio (designados como S1, S2, e S3) e três centros hospitalares (designados como H1, H2, e H3) participaram no estudo clínico. Os centros de rastreio do estudo servem populações de pacientes (populações de rastreio) com taxas de anormalidade (Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau [LSIL] e lesões mais graves) semelhantes à média dos Estados Unidos de menos de 5%.<sup>2</sup> Os centros hospitalares do estudo servem uma população de pacientes referenciada como alto risco (populações hospitalares) caracterizada por taxas elevadas (>10%) de anormalidade cervical. Foram obtidos dados sobre a demografia racial para 70% das pacientes que participaram no estudo. A população do estudo era constituída pelos seguintes grupos raciais: caucasiano (41,2%), asiático (2,3%), hispânico (9,7%), afro-americano (15,2%), indígena americano (1,0%) e outros grupos (0,6%).

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

**Tabela 1: Características do centro (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Características do laboratório			Dados demográficos do estudo clínico			
	Tipo de população de pacientes	Laboratório Volume - Esmegãos por ano	Casos	Paciente Faixa etária	Pós-menopausa	Esmegaço de papanicolau anormal anterior	Prevalência LSIL+ convenc.
S1	Rastreio	300.000	1386	18,0 - 84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Rastreio	100.000	1668	18,0 - 60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Rastreio	96.000	1093	18,0 - 48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Hospital	35.000	1046	18,1 - 89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Hospital	40.000	1049	18,1 - 84,4	2,1%	18,8%	12,9%
H3	Hospital	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1%	38,2%	24,2%

## RESULTADOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS

As categorias de diagnóstico do Sistema Bethesda foram utilizadas como base de comparação entre os resultados do sistema convencional e o sistema ThinPrep™ do estudo clínico. Os dados de classificação diagnóstica e análises estatísticas para todos os centros clínicos são apresentados nas Tabelas 2 a 11. Foram excluídos desta análise os casos com documentação incorreta, idade da paciente inferior a 18 anos, lâminas citológicas insatisfatórias ou pacientes com histerectomia. Poucos casos de cancro do colo do útero (0,02%<sup>3</sup>) foram representados no estudo clínico, como é típico na população de pacientes dos Estados Unidos.

**Tabela 2: Tabela de classificação de diagnóstico, todas as categorias (Estudo do sistema ThinPrep 2000)**

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

Abreviaturas para Diagnósticos: **NEG** = Normal ou negativo, **ASCUS** = Células escamosas atípicas de significância indeterminada, **AGUS** = Células glandulares atípicas de significância indeterminada, **LSIL** = Lesão escamosa intraepitelial de baixo grau, **HSIL** = Lesão escamosa intraepitelial de alto grau, **SQ CA** = Carcinoma de células escamosas, **GL CA** = Adenocarcinoma de células glandulares



**Tabela 3: Tabela de classificação diagnóstica de três categorias (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

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

**Tabela 4: Tabela de classificação diagnóstica de duas categorias, LSIL e diagnósticos mais graves (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

		Convencional		TOTAL
		NEG/ASCUS/AGUS+	LSIL+	
ThinPrep	NEG/ASCUS/AGUS+	5985	125	<b>6110</b>
	LSIL+	224	413	<b>637</b>
	TOTAL	6209	538	<b>6747</b>

**Tabela 5: Tabela de classificação diagnóstica de duas categorias, ASCUS/AGUS e diagnósticos mais graves (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

		NEG	ASCUS/AGUS+	TOTAL
		ThinPrep	5224	369
	456	698	<b>1154</b>	
TOTAL	5680	1067	<b>6747</b>	

A análise dos dados de diagnóstico dos centros está resumida nas Tabelas 6 e 7. Quando o valor p é significativo ( $p < 0,05$ ), o método favorecido é indicado nas tabelas.

**Tabela 6: Resultados por centro, LSIL e lesões mais graves (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Casos	ThinPrep LSIL+	Prevalência LSIL+	Aumento da detecção*	Valor p	Método favorecido
S1	1336	46	31	48%	0,027	ThinPrep
S2	1563	78	45	73%	<0,001	ThinPrep
S3	1058	67	40	68%	<0,001	ThinPrep
H1	971	125	96	30%	<0,001	ThinPrep
H2	1010	111	130	(15%)	0,135	Nenhum
H3	809	210	196	7%	0,374	Nenhum

$$*Aumento da detecção = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{LSIL+} - \text{LSIL+ convencional}}{\text{LSIL+ convencional}} \times 100\%$$

**Para LSIL e lesões mais graves, a comparação diagnóstica favoreceu estatisticamente o ThinPrep™ em quatro centros e foi estatisticamente equivalente em dois centros.**

**Tabela 7: Resultados por centro, ASCUS/AGUS e lesões mais graves (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Casos	ThinPrep ASCUS+	Prevalência ASCUS+	Aumento da detecção*	Valor p	Método favorecido
S1	1336	117	93	26%	0,067	Nenhum
S2	1563	124	80	55%	<0,001	ThinPrep
S3	1058	123	81	52%	<0,001	ThinPrep
H1	971	204	173	18%	0,007	ThinPrep
H2	1010	259	282	(8%)	0,360	Nenhum
H3	809	327	358	(9%)	0,102	Nenhum

$$*Aumento da detecção = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}} \text{ASCUS+} - \text{ASCUS+ convencional}}{\text{ASCUS+ convencional}} \times 100\%$$

**Para ASCUS/AGUS e lesões mais graves, a comparação diagnóstica favoreceu estatisticamente o método ThinPrep em três centros e foi estatisticamente equivalente em três centros.**

Um patologista serviu como revisor independente para os seis centros clínicos, recebendo ambas as lâminas de casos em que os dois métodos ou eram anormais ou discrepantes. Uma vez que uma verdadeira referência não pode ser determinada em tais estudos e, portanto, a verdadeira sensibilidade não pode ser calculada, a utilização de uma revisão citológica especializada fornece uma alternativa à confirmação histológica por biópsia ou teste ao vírus do papiloma humano (HPV), como um meio para determinar o diagnóstico de referência.

O diagnóstico de referência foi o diagnóstico mais grave a partir de qualquer uma das lâminas ThinPrep ou Papanicolau convencional, conforme determinado pelo patologista independente. O número de lâminas diagnosticadas como anormais em cada local, em comparação com o diagnóstico de referência do patologista independente, fornece a proporção de LSIL ou lesões mais graves (Tabela 8) e a proporção de ASCUS/AGUS ou lesões mais graves (Tabela 9). A análise estatística permite uma comparação dos dois métodos e uma determinação do método que é favorecido quando se utiliza o patologista independente para a revisão citológica especializada como o adjudicatário do diagnóstico final.

**Tabela 8: Resultados do patologista independente por centro, LSIL e lesões mais graves (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Casos positivos por patologista independente	ThinPrep positivo	Convencional positivo	Valor p	Método favorecido
S1	50	33	25	0,0614	Nenhum
S2	65	48	33	0,0119	ThinPrep
S3	77	54	33	<0,001	ThinPrep
H1	116	102	81	<0,001	ThinPrep
H2	115	86	90	0,607	Nenhum
H3	126	120	112	0,061	Nenhum

***Para LSIL e lesões mais graves, a comparação diagnóstica favoreceu estatisticamente o método ThinPrep em três centros e foi estatisticamente equivalente em três centros.***

**Tabela 9: Resultados do patologista independente por centro, ASCUS/AGUS e lesões mais graves (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Casos positivos por patologista independente	ThinPrep™ positivo	Convencional positivo	Valor p	Método favorecido
S1	92	72	68	0,0511	Nenhum
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Nenhum
H2	171	143	154	0,136	Nenhum
H3	204	190	191	1,000	Nenhum

*Para ASCUS/AGUS e lesões mais graves, a comparação diagnóstica favoreceu estatisticamente o método ThinPrep em dois centros e foi estatisticamente equivalente em quatro centros.*

A Tabela 10 abaixo mostra o resumo para todos os centros do diagnóstico descritivo para todas as categorias do Sistema Bethesda.

**Tabela 10: Resumo do diagnóstico descritivo (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Diagnóstico descritivo <i>Número de pacientes: 6747</i>	ThinPrep		Convencional	
	N	%	N	%
<b>Alterações celulares benignas:</b>	<b>1592</b>	<b>23,6</b>	<b>1591</b>	<b>23,6</b>
<b>Infeção:</b>				
Trichomonas Vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Cocobacilos	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Outros	155	2,3	285	4,2
<b>Alterações celulares reativas associadas a:</b>				
Inflamação	353	5,2	385	5,7
Vaginite atrófica	32	0,5	48	0,7
Radiação	2	0,0	1	0,0
Outros	25	0,4	37	0,5
<b>Anormalidades epiteliais das células:</b>	<b>1159</b>	<b>17,2</b>	<b>1077</b>	<b>16,0</b>
<b>Célula escamosa:</b>				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
a favor de reatividade	128	1,9	131	1,9
a favor de neoplasia	161	2,4	140	2,1
indeterminado	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Carcinoma	1	0,0	3	0,0
<b>Célula glandular:</b>				
Células endometriais benignas em mulheres na pós-menopausa	7	0,1	10	0,1
Células glandulares atípicas (AGUS)	21	0,3	9	0,1
a favor de reatividade	9	0,1	4	0,1
a favor de neoplasia	0	0,0	3	0,0
indeterminado	12	0,2	2	0,0
Adenocarcinoma endocervical	0	0,0	1	0,0

*Nota: Algumas pacientes tinham mais do que uma subcategoria de diagnóstico.*

A Tabela 11 mostra as taxas de detecção de infecção, as alterações reativas e as alterações celulares benignas totais, tanto para o ThinPrep™ e métodos convencionais em todos os centros.

**Tabela 11: Resultados das alterações celulares benignas (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

		ThinPrep		Convencional	
		N	%	N	%
<b>Alterações celulares benignas</b>	<b>Infeção</b>	1392	20,6	1348	20,0
	<b>Alterações reativas</b>	412	6,1	471	7,0
	<b>Total*</b>	1592	23,6	1591	23,6

\* O total inclui algumas pacientes que podem ter tido uma infecção e uma alteração celular reativa.

As Tabelas 12, 13, e 14 mostram os resultados da adequação das amostras para o método ThinPrep e método de esfregaço convencional para todos os centros de estudo. Do total de 7.360 pacientes inscritas, 7.223 estão incluídas nesta análise. Os casos com idade inferior a 18 anos ou pacientes com histerectomia foram excluídos desta análise.

Foram realizados dois estudos clínicos adicionais para avaliar os resultados da adequação das amostras quando as amostras foram depositadas diretamente no frasco PreservCyt™, sem primeiro fazer um esfregaço de Papanicolau convencional. Esta técnica de colheita de amostras é a utilização pretendida para o sistema ThinPrep 2000. As Tabelas 15 e 16 apresentam a amostra dividida e os resultados diretos para o frasco.

**Tabela 12: Resumo dos resultados da adequação das amostras (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Adequação das amostras Número de pacientes: 7223	ThinPrep		Convencional	
	N	%	N	%
<b>Satisfatório</b>	5656	78,3	5101	70,6
<b>Satisfatório para avaliação mas limitado por:</b>	<b>1431</b>	<b>19,8</b>	<b>2008</b>	<b>27,8</b>
Artefacto de secagem por ar	1	0,0	136	1,9
Esfregaço espesso	9	0,1	65	0,9
Componente endocervical ausente	1140	15,8	681	9,4
Componente epitelial escamoso escasso	150	2,1	47	0,7
Obscurecimento por sangue	55	0,8	339	4,7
Obscurecimento por inflamação	141	2,0	1008	14,0
Sem história clínica	12	0,2	6	0,1
Citólise	19	0,3	119	1,6
Outros	10	0,1	26	0,4
<b>Insatisfatório para a avaliação:</b>	<b>136</b>	<b>1,9</b>	<b>114</b>	<b>1,6</b>
Artefacto de secagem por ar	0	0,0	13	0,2
Esfregaço espesso	0	0,0	7	0,1
Componente endocervical ausente	25	0,3	11	0,2
Componente epitelial escamoso escasso	106	1,5	47	0,7
Obscurecimento por sangue	23	0,3	58	0,8
Obscurecimento por inflamação	5	0,1	41	0,6
Sem história clínica	0	0,0	0	0,0
Citólise	0	0,0	4	0,1
Outros	31	0,4	9	0,1

*Nota: Algumas pacientes tinham mais do que uma subcategoria.*

**Tabela 13: Resultados da adequação das amostras (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

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

*SAT=Satisfatório, SBLB=Satisfatório mas limitado por, UNSAT=Insatisfatório*

**Tabela 14: Resultados da adequação das amostras por centro (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Casos	SAT ThinPrep Casos	Prevalência Casos SAT	Casos SBLB ThinPrep	Prevalência Casos SBLB	Casos UNSAT ThinPrep	Prevalência Casos UNSAT
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
<b>Todos os centros</b>	<b>7223</b>	<b>5656</b>	<b>5101</b>	<b>1431</b>	<b>2008</b>	<b>136</b>	<b>114</b>

A categoria Satisfatório mas limitada Por (SBLB) pode ser dividida em muitas subcategorias, uma das quais é a ausência de Componente endocervical. A Tabela 15 mostra a categoria Satisfatório mas limitado por "Sem ECC" para lâminas ThinPrep™ e convencionais.

**Tabela 15: Resultados da adequação das amostras por Centro, Taxas SBLB para nenhum Componente endocervical (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

**SBLB devido à ausência de ECC**

Centro	Casos	ThinPrep SBLB-sem ECC	ThinPrep SBLB-sem ECC (%)	SBLB convencional-sem ECC	SBLB convencional-sem ECC (%)
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%
<b>Todos os centros</b>	<b>7223</b>	<b>1140</b>	<b>15,8%</b>	<b>681</b>	<b>9,4%</b>

Para os resultados do estudo clínico envolvendo um protocolo de amostra dividida, houve uma diferença de 6,4% entre os métodos convencional e ThinPrep na detecção do componente endocervical. Isto é semelhante a estudos anteriores que utilizaram uma metodologia de amostra dividida.



## **ESTUDOS DE COMPONENTE ENDOCERVICAL DIRETO PARA O FRASCO (ECC)**

Para a utilização prevista do sistema ThinPrep™ 2000, o dispositivo de amostragem cervical será enxaguado diretamente para um frasco PreservCyt™, em vez de se dividir a amostra celular. Esperava-se que isto resultasse num aumento na recolha de células endocervicais e células metaplásicas. Para verificar esta hipótese, foram realizados dois estudos utilizando o método direto para o frasco e estão resumidos na Tabela 16. Em geral, não foi encontrada qualquer diferença entre os métodos ThinPrep e convencionais nestes dois estudos.

**Tabela 16: Resumo dos estudos de componente endocervical direto para o frasco (ECC) (Estudo do Sistema ThinPrep 2000)**

<b>Estudo</b>	<b>Número de pacientes avaliáveis</b>	<b>SBLB devido à ausência de componente endocervical</b>	<b>Percentagem comparável de esfregaço de Papanicolau convencional</b>
<b>Viabilidade direta para o frasco</b>	<b>299</b>	<b>9,36%</b>	<b>9.43%<sup>1</sup></b>
<b>Estudo clínico direto para o frasco</b>	<b>484</b>	<b>4,96%</b>	<b>4.38%<sup>2</sup></b>

*1. Estudo de viabilidade direta para o frasco em comparação com a taxa de investigação clínica global de SBLB de esfregaço de Papanicolau convencional-Sem componente endocervical.*

*2. Estudo clínico direto para o frasco em comparação com a taxa de investigação clínica do centro S2 de SBLB de esfregaço de Papanicolau convencional-Sem componente endocervical.*

## **ESTUDO HSIL+ DIRETO PARA O FRASCO**

Após a aprovação inicial do sistema ThinPrep pela FDA, a Hologic realizou um estudo clínico em vários centros diretamente para o frasco para avaliação do sistema ThinPrep 2000 em comparação com o esfregaço de Papanicolau convencional para a deteção de lesões escamosas intraepiteliais de alto grau e lesões mais graves (HSIL+). Dois tipos de grupos de pacientes foram inscritos no ensaio de dez (10) importantes hospitais académicos nas principais áreas metropolitanas dos Estados Unidos. De cada centro, um grupo era composto por pacientes representativas de uma população de rastreio de exames de Papanicolau e o outro grupo era composto por pacientes representativas de uma população de referência inscrita no momento do exame de colposcopia. As amostras de ThinPrep foram colhidas prospetivamente e comparadas com uma coorte histórica de controlo. A coorte histórica consistiu em dados recolhidos nas mesmas clínicas e com os mesmos médicos (se disponíveis) utilizados para recolher as amostras ThinPrep. Estes dados foram recolhidos sequencialmente de pacientes atendidas imediatamente antes do início do estudo.

Os resultados deste estudo mostraram uma taxa de deteção de 511/20.917 para o esfregaço de Papanicolau convencional em comparação com 399/10.226 para as lâminas ThinPrep. Para estes centros clínicos e estas populações estudadas, isto indica um aumento de 59,7% na deteção de lesões HSIL+ para as amostras ThinPrep. Estes resultados estão resumidos na Tabela 17.

**Tabela 17: Resumo do estudo direto para o frasco HSIL+ (Sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Total CP (n)	HSIL+	Percentagem (%)	Total TP (n)	HSIL+	Percentagem (%)	Percentagem de alteração (%)
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
<b>Total</b>	20917	511	2,4	10226	399	3,9	59,7(p<0,001)

$$\text{Percentagem de alteração (\%)} = ((\text{TP HSIL+}/\text{TP Total})/(\text{CP HSIL+}/\text{CP Total})-1) * 100$$

#### **DETEÇÃO DE DOENÇAS GLANDULARES - ESTUDOS PUBLICADOS**

A deteção de lesões endocervicais glandulares é uma função essencial do teste de Papanicolau. No entanto, as células glandulares anormais na amostra de Papanicolau podem também ter origem no endométrio ou em locais extrauterinos. O teste de Papanicolau não se destina a ser um teste de rastreio para tais lesões.

Quando são identificadas suspeitas de anomalias glandulares, a sua classificação exata como verdadeiras lesões glandulares versus escamosas é importante para uma avaliação adequada e tratamento subsequente (por exemplo, escolha do método de biópsia excisional versus acompanhamento conservador). Múltiplas publicações revistas por pares<sup>4-9</sup> relatam a melhoria da capacidade do sistema ThinPrep 2000 para detetar doenças glandulares em comparação com o esfregaço de Papanicolau convencional. Embora estes estudos não abordem consistentemente a sensibilidade dos diferentes métodos de teste de Papanicolau na deteção de tipos específicos de doenças glandulares, os resultados relatados são consistentes com a confirmação mais frequente de biópsia de resultados glandulares anormais pelo teste ThinPrep Pap, em comparação com a citologia convencional.

Assim, a descoberta de uma anomalia glandular numa lâmina ThinPrep Pap Test merece maior atenção para a avaliação definitiva de uma potencial patologia endocervical ou endometrial.

## **Processador ThinPrep Genesis comparado com o sistema ThinPrep 2000**

---

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico prospetivo para avaliar o desempenho do processador ThinPrep Genesis em comparação direta com o sistema ThinPrep 2000. O objetivo do estudo clínico ThinPrep era demonstrar que as amostras ginecológicas preparadas utilizando o processador ThinPrep Genesis eram pelo menos tão eficazes como as amostras preparadas utilizando o sistema ThinPrep 2000 para a detecção de células atípicas e cancro do colo do útero ou das suas lesões precursoras.

### **CONCEÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO**

Este estudo foi uma avaliação prospetiva, multicêntrica, aleatorizada e com ocultação única de pares de lâminas ThinPrep geradas a partir do processador de controlo e investigação a partir da mesma amostra citológica residual. O estudo foi realizado em três (3) laboratórios nos Estados Unidos. Todas as amostras de estudo foram processadas num sistema ThinPrep 2000 (TP-2000) e num processador ThinPrep Genesis (Genesis) e as imagens foram obtidas num ThinPrep Imaging System. Todas as lâminas foram lidas por três (3) citotécnicos (CT) e três (3) patologistas em cada centro. A primeira revisão foi realizada utilizando ThinPrep Imaging Review Scopes (TIS) em cada centro, seguida por um braço de revisão manual das mesmas lâminas. Para minimizar o enviesamento dos revisores, os CT e patologistas desconheciam o diagnóstico TIS inicialmente revisto. Um intervalo de duas semanas entre o braço de revisão TIS e o braço de revisão manual minimizou o potencial de enviesamento de reconhecimento. Após a revisão TIS e manual, todas as lâminas foram adjudicadas por um centro independente, o quarto centro. Todos os diagnósticos citológicos foram determinados de acordo com os critérios do Sistema Bethesda para todas as lâminas.

Foram inscritas neste estudo amostras ThinPrep Pap Test de 1.260 pacientes. Foram inscritas 1.260 amostras entre fevereiro de 2019 e junho de 2020. Cada centro de estudo inscreveu 420 novas amostras selecionadas do seu inventário residual (população de amostras ginecológicas ThinPrep Pap Test enviadas para o laboratório de citologia dos centros do estudo). As amostras para o estudo incluíram amostras em cada uma das categorias de diagnóstico que estavam a ser avaliadas. Cada centro de estudo produziu 2 lâminas por amostra, 1 lâmina preparada no processador ThinPrep Genesis e 1 lâmina preparada no processador TP-2000, produzindo 840 lâminas (420 pares de lâminas) por centro para revisão diagnóstica. Um total de 2.520 lâminas foram analisadas para o estudo.

## CARACTERÍSTICAS DO LABORATÓRIO E DAS PACIENTES

A Tabela 18 descreve as populações de pacientes em cada um dos centros do estudo:

**Tabela 18: Características do estudo clínico**

Parâmetro	Estatística	Centro 1 (N=412)	Centro 2 (N=415)	Centro 3 (N=415)	Todos os centros (N=1242)
Idade (anos)	n	412	415	415	1242
	Média	38,7	39,7	38,6	39,0
	DP	12,93	12,67	13,96	13,20
	Mediana	36,0	37,0	34,0	36,0
	Mín - Máx	20 - 78	18 - 82	15 - 82	15 - 82
Pós-menopausa					
Sim	n (%)	19 ( 4,6)	31 ( 7,5)	35 ( 8,4)	85 ( 6,8)
Não	n (%)	393 ( 95,4)	384 ( 92,5)	380 ( 91,6)	1157 ( 93,2)
Histerectomia					
Sim	n (%)	5 ( 1,2)	3 ( 0,7)	18 ( 4,3)	26 ( 2,1)
Não	n (%)	407 ( 98,8)	412 ( 99,3)	397 ( 95,7)	1216 ( 97,9)

## RESULTADOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS

Os resultados do estudo comparando o desempenho do processador ThinPrep Genesis e do sistema ThinPrep 2000 são aqui apresentados. Os resultados das lâminas que foram revistas manualmente por CT e patologistas no estudo são seguidos pelos resultados das lâminas que foram revistas por CT e patologistas com a revisão assistida por Imager.

Um diagnóstico do centro foi o resultado da revisão de uma equipa de CT e patologistas, seguindo práticas laboratoriais clínicas de revisão de CT e referência de patologistas.

Depois de todas as lâminas de estudo terem sido revistas, as lâminas foram sujeitas a uma revisão de adjudicação. A adjudicação foi realizada numa instalação que não era um dos centros de estudo que conduzia o estudo. As lâminas para adjudicação foram divididas uniformemente entre três painéis de adjudicação, cada um composto por um (1) citotécnico e três (3) patologistas independentes. Cada painel de adjudicação analisou um terço das lâminas preparadas a partir de cada centro de estudo para um total de 840 lâminas por painel. Foi obtido um acordo consensual de adjudicação para cada lâmina revista. O acordo consensual foi alcançado quando pelo menos dois dos três patologistas de um painel fizeram um diagnóstico idêntico.

Nos casos em que o processo de revisão patológica não obteve um consenso, o painel de patologistas foi reunido num microscópio de vários utilizadores para rever manualmente essas lâminas para diagnóstico consensual. A Hologic forneceu a cada painel de adjudicação para revisão uma lista das lâminas "não-consensuais" para revisão de vários utilizadores. Cada painel de patologistas que participou na revisão de vários utilizadores desconhecia todos os diagnósticos anteriores obtidos na revisão da adjudicação.

Usando a ordenação da gravidade do resultado de diagnóstico (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Cancro), formou-se um único diagnóstico de referência para cada frasco de amostra escolhendo o mais grave dos diagnósticos em cada par para criar o resultado de referência de adjudicação ("verdade") para cada amostra, ou par de lâminas.

São apresentadas as tabelas 8 x 8 de contingência para os resultados combinados. Além disso, são apresentadas estimativas da métrica de desempenho de diagnóstico juntamente com os seus intervalos de confiança de 95%.

**Tabela 19: Revisões do centro: Sistema ThinPrep 2000 vs. Processador ThinPrep Genesis: Revisão manual**

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

A Tabela 19 compara os resultados da revisão manual das lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000 e das lâminas das mesmas amostras preparadas no processador ThinPrep Genesis.

**Tabela 20: Revisões do centro: Sistema ThinPrep 2000 vs. Processador ThinPrep Genesis: Revisão assistida por Imager**

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

A Tabela 20 compara os resultados da revisão assistida por Imager de lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000 e lâminas das mesmas amostras preparadas no processador ThinPrep Genesis.

**Tabela 21: Sistema ThinPrep 2000 adjudicado vs. Processador ThinPrep Genesis adjudicado**

		Resultados adjudicados (Sistema ThinPrep 2000)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Total
Resultados adjudicados (Processador 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
	Cancro	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	Total	6	683	150	11	190	37	152	24	1253

A Tabela 21 compara os resultados da revisão da adjudicação de lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000 e a revisão da adjudicação de lâminas preparadas no processador ThinPrep Genesis.

**Tabela 22: Resultados adjudicados vs. Sistema ThinPrep 2000: Revisão manual, Todas as categorias adjudicadas**

		Resultados adjudicados, todos os centros								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Total
Sistema 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
	Cancro	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	Total	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

A Tabela 22 compara os resultados da revisão da adjudicação de lâminas e os resultados dos centros do estudo das mesmas lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000 e revistas manualmente.

**Tabela 23: Resultados adjudicados vs. Sistema ThinPrep 2000: Revisão assistida por Imager**

		Resultados adjudicados, todos os centros								Total
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Sistema 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
	Cancro	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	Total	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

A Tabela 23 compara os resultados da revisão da adjudicação de lâminas e os resultados dos centros do estudo das mesmas lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000, revistos com o ThinPrep Imaging System.

**Tabela 24: Resultados adjudicados vs. Processador ThinPrep Genesis: Revisão manual, Todas as categorias adjudicadas**

		Resultados adjudicados, todos os centros								Total
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Processador 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
	Cancro	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	Total	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

A Tabela 24 compara os resultados da revisão da adjudicação de lâminas e os resultados dos centros do estudo das mesmas lâminas preparadas no processador ThinPrep Genesis e revistas manualmente.

**Tabela 25: Resultados adjudicados vs. Processador ThinPrep Genesis: Revisão assistida por Imager, Todas as categorias adjudicadas**

		Resultados adjudicados, todos os centros								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Total
Processador ThinPrep Genesis	UNSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
	NILM	5	1708	399	16	102	46	14	1	2291
	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
	Cancro	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	Total	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

A Tabela 25 compara os resultados da revisão da adjudicação de lâminas e os resultados dos centros do estudo das mesmas lâminas preparadas no processador ThinPrep Genesis, revisto com o ThinPrep Imaging System.

**Tabela 26: Resumo do desempenho: Resultados do processador ThinPrep Genesis vs. resultados do sistema ThinPrep 2000 para lâminas com revisão manual: Sensibilidade e especificidade**

Revisão manual						
	Sensibilidade			Especificidade		
Limiar	TP-2000 (IC de 95%)	Genesis (IC de 95%)	Diferença (IC de 95%)	TP-2000 (IC de 95%)	Genesis (IC de 95%)	Diferença (IC de 95%)
<b>ASCUS+</b>	70% (66% a 75%)	72% (68% a 75%)	2% (0% a 3%)	94% (92% a 97%)	95% (92% a 98%)	1% (0% a 1%)
<b>LSIL+</b>	70% (65% a 76%)	71% (66% a 75%)	0% (-2% a 2%)	97% (96% a 98%)	97% (97% a 98%)	1% (0% a 1%)
<b>ASC-H+</b>	73% (65% a 81%)	73% (66% a 80%)	0% (-2% a 2%)	98% (96% a 99%)	98% (97% a 99%)	0% (0% a 1%)
<b>HSIL+</b>	68% (63% a 73%)	68% (61% a 74%)	0% (-4% a 4%)	99% (98% a 99%)	99% (98% a 99%)	0% (-1% a 0%)

A sensibilidade e especificidade do processador ThinPrep Genesis são semelhantes às do sistema ThinPrep 2000 para lâminas revistas manualmente. No estudo, não houve diferenças estatisticamente significativas no desempenho entre o ThinPrep Genesis e o sistema ThinPrep 2000.



**Tabela 27: Resumo do desempenho: Resultados do processador ThinPrep Genesis vs. resultados do sistema ThinPrep 2000 para lâminas com revisão assistida por Imager: Sensibilidade e especificidade**

Revisão do ThinPrep Imaging System						
	Sensibilidade			Especificidade		
Limiar	TP-2000 (IC de 95%)	Genesis (IC de 95%)	Diferença (IC de 95%)	TP-2000 (IC de 95%)	Genesis (IC de 95%)	Diferença (IC de 95%)
<b>ASCUS+</b>	68% (65% a 72%)	70% (66% a 74%)	2% (1% a 3%)	96% (95% a 97%)	96% (94% a 98%)	0% (-1% a 1%)
<b>LSIL+</b>	70% (64% a 76%)	72% (66% a 78%)	2% (0% a 4%)	97% (96% a 97%)	97% (96% a 98%)	0% (0% a 1%)
<b>ASC-H+</b>	75% (68% a 83%)	76% (68% a 84%)	0% (-3% a 4%)	97% (97% a 98%)	97% (96% a 98%)	0% (-1% a 0%)
<b>HSIL+</b>	70% (62% a 77%)	68% (59% a 77%)	-2% (-8% a 4%)	99% (98% a 99%)	98% (98% a 99%)	0% (-1% a 0%)

A sensibilidade e especificidade do processador ThinPrep Genesis são semelhantes às do sistema ThinPrep 2000 para lâminas revistas com o sistema ThinPrep Imaging System. A única categoria onde houve uma diferença estatisticamente significativa foi na categoria ASCUS+ onde a diferença na sensibilidade foi de 2%.

## Estudos de reprodutibilidade

A reprodutibilidade intra e inter-instrumento do processador ThinPrep Genesis foi avaliada em estudos laboratoriais utilizando uma técnica de amostra dividida.

### REPRODUTIBILIDADE INTRA-INSTRUMENTO

O estudo foi concebido para examinar a capacidade do processador ThinPrep Genesis de preparar lâminas reprodutíveis a partir da mesma amostra da paciente utilizando o mesmo instrumento. Foram inscritas no estudo um total de 160 amostras. Cada amostra foi dividida em três partes e processada em três séries separadas num único instrumento. As lâminas foram coradas, colocadas numa lamela e depois revistas por citotécnicos utilizando a revisão assistida por Imager de acordo com o The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Seis amostras foram excluídas da análise porque pelo menos uma lâmina não estava disponível para análise pelo CT. Os diagnósticos resultantes estão resumidos na Tabela 28.

**Tabela 28: Reprodutibilidade intra-instrumento**

Processamento de amostras executado no processador ThinPrep Genesis	Nível de diagnóstico da amostra Número de amostras com três réplicas correspondentes			
	NILM	ASCUS ou ASC-H	LSIL ou AGUS	HSIL ou Cancro
Série 1 (n = 154)	109	13	18	13
Série 2 (n = 154)	11	12	16	14
Série 3 (n = 154)	109	12	19	13

Foi realizado um teste estatístico de qui-quadrado, que resultou num valor p de 0,9989 indicando que o diagnóstico é independente da série.

## REPRODUTIBILIDADE INTER-INSTRUMENTO

Este estudo foi concebido para examinar a capacidade do processador ThinPrep Genesis de preparar lâminas reprodutíveis a partir da mesma amostra da paciente utilizando múltiplos instrumentos. Foram inscritas no estudo um total de 160 amostras. Cada amostra foi dividida em três partes e processada em três processadores ThinPrep Genesis diferentes. As lâminas foram coradas, colocadas numa lamela e depois revistas por citotécnicos utilizando a revisão assistida por Imager de acordo com o The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Dez amostras foram excluídas porque pelo menos uma lâmina não estava disponível para análise pelo CT. Os diagnósticos resultantes são apresentados na Tabela 29.

**Tabela 29: Reprodutibilidade inter-instrumento**

Processador ThinPrep Genesis	Nível de diagnóstico da amostra Número de amostras com três réplicas correspondentes			
	NILM	ASCUS ou ASC-H	LSIL ou AGUS	HSIL ou Cancro
Processador ThinPrep Genesis 1 (n = 150)	112	5	22	11
Processador ThinPrep Genesis 2 (n = 150)	109	6	23	12
Processador ThinPrep Genesis 3 (n = 150)	111	6	21	12

Foi realizado um teste estatístico de qui-quadrado, que resultou num valor p de 0,9995 indicando que o diagnóstico é independente do instrumento.

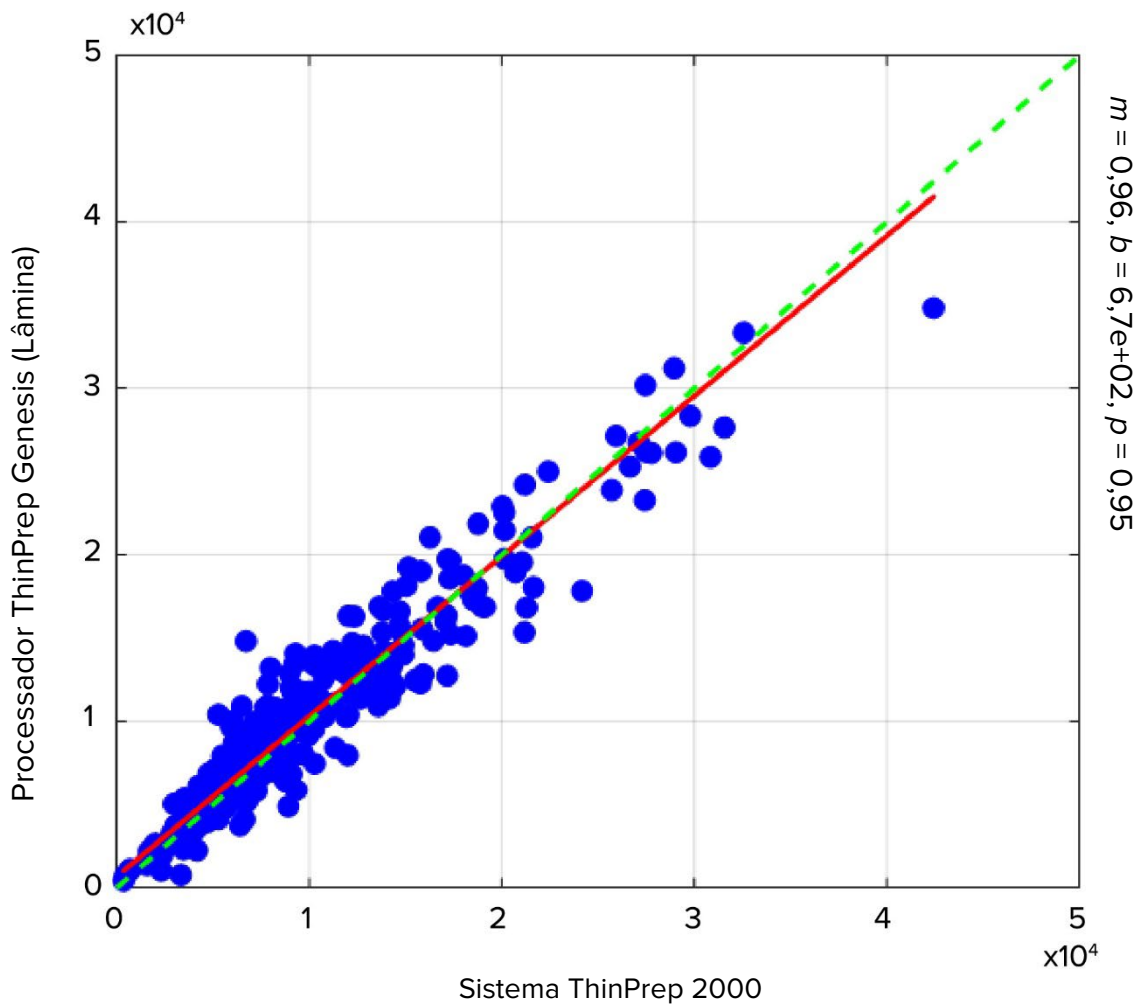
### Estudo da contagem de células

Foi realizado um estudo para avaliar a quantidade de material celular transferido para as lâminas, comparando o processador ThinPrep Genesis com o sistema ThinPrep 2000.

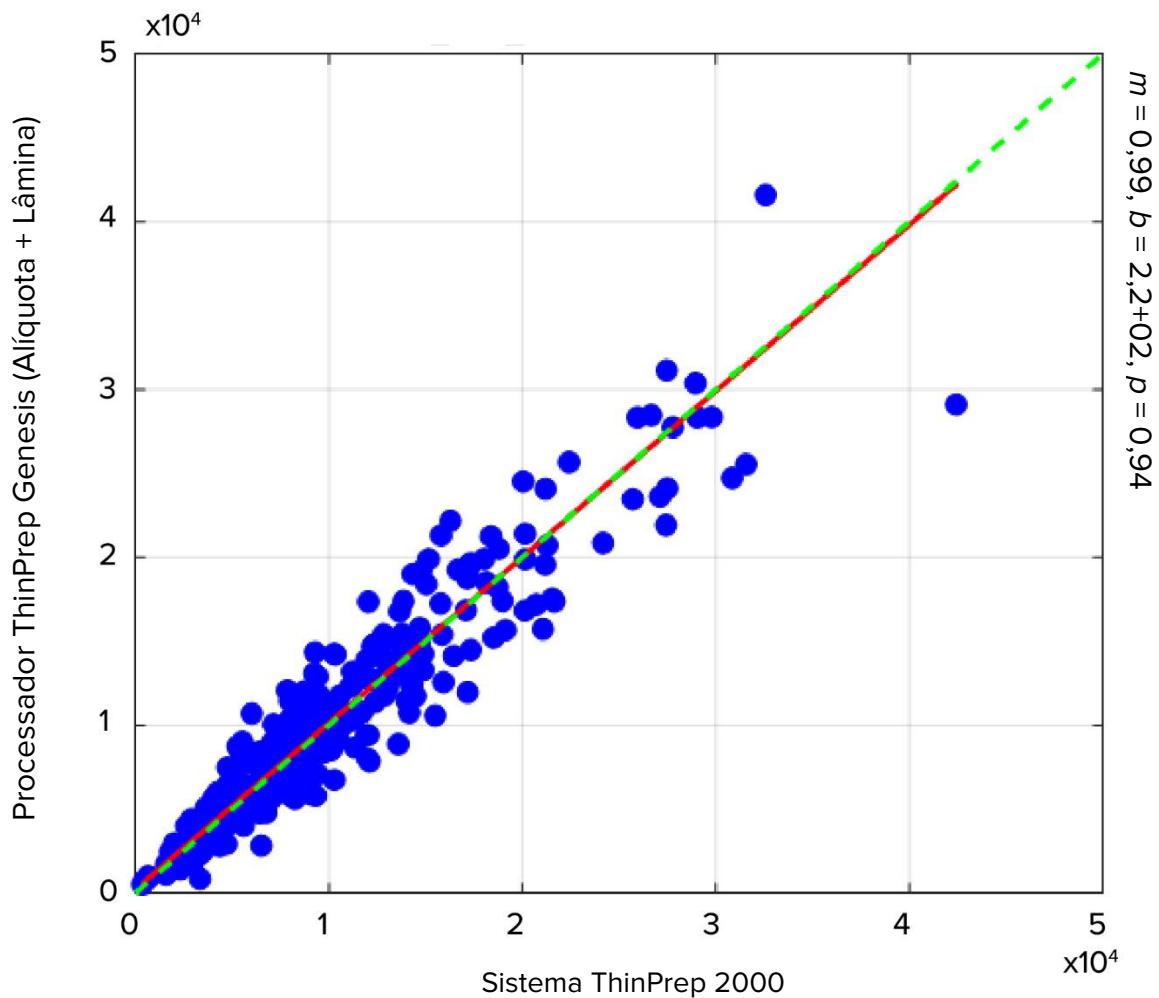
Foram feitas duas comparações. As lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000 foram comparadas às lâminas preparadas usando o processo “Alíquota + Lâmina” no processador ThinPrep Genesis. E, as lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000 foram comparadas com lâminas preparadas usando o processo “Lâmina” no processador ThinPrep Genesis.

Foi utilizada uma técnica de amostra dividida. Foram inscritas no estudo um total de 300 amostras. Cada amostra foi dividida em três partes. Amostras processadas por um de três métodos (ThinPrep 2000, “Alíquota + Lâmina” no ThinPrep Genesis ou “Lâmina” no ThinPrep Genesis). As lâminas foram coradas, colocadas numa lamela, e depois analisadas com o ThinPrep Imaging System, a fim de quantificar a quantidade de material celular em cada lâmina. As figuras 1 e 2 comparam as contagens de células entre o ThinPrep 2000 e cada método de processamento Genesis para cada amostra.

**Figura 1: Regressão de Deming**  
**Processo “Lâmina” no ThinPrep Genesis vs. Sistema ThinPrep 2000**



**Figura 2: Regressão de Deming**  
**Processo “Alíquota + Lâmina” no ThinPrep Genesis vs. Sistema ThinPrep 2000**



Os resultados do estudo demonstram que as lâminas produzidas pelo processador ThinPrep Genesis, quando utilizadas no processo “Lâmina” ou “Alíquota + Lâmina” têm contagens de células epiteliais comparáveis às do sistema ThinPrep 2000.

### COMPARAÇÃO DIAGNÓSTICA A PARTIR DO ESTUDO DE CONTAGEM DE CÉLULAS

Além disso, as lâminas preparadas no estudo de contagem de células foram revistas por citotécnicos e categorizadas de acordo com o The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Os diagnósticos resultantes são apresentados nas Tabelas 30 e 31.

**Tabela 30: Comparação diagnóstica a partir do estudo de contagem de células  
Lâminas processadas no processador ThinPrep Genesis (processo Lâmina)  
vs. Sistema ThinPrep 2000**

		Sistema ThinPrep 2000	
		<i>ASCUS+</i>	<i>&lt;ASCUS</i>
Processador ThinPrep Genesis (Processo “Lâmina”)	<i>ASCUS+</i>	66	13
	<i>&lt;ASCUS</i>	12	195

Foi realizado um teste estatístico de proporções, produzindo um valor  $p < 10^{-4}$  demonstrando equivalência *ASCUS+* entre os dois instrumentos.

**Tabela 31: Comparação diagnóstica a partir do estudo de contagem de células  
Lâminas processadas no processador ThinPrep Genesis (Processo Alíquota + Lâmina)  
vs. Sistema ThinPrep 2000**

		Sistema ThinPrep 2000	
		<i>ASCUS+</i>	<i>&lt;ASCUS</i>
Processador ThinPrep Genesis (Processo “Alíquota + Lâmina”)	<i>ASCUS+</i>	70	15
	<i>&lt;ASCUS</i>	8	192

Foi realizado um teste estatístico de proporções, produzindo um valor  $p < 10^{-4}$  demonstrando equivalência *ASCUS+* entre os dois instrumentos.

## Estudo de contaminação (carryover) de células

A contaminação celular entre lâminas foi avaliada num estudo laboratorial, com comparação entre o processador ThinPrep Genesis e o sistema ThinPrep 2000.

Em cada sistema foram processadas 350 amostras clínicas anormais, alternando com 350 frascos PreservCyt que não continham células (“frascos acelulares”). As amostras processadas no processador ThinPrep Genesis utilizaram o processo “Alíquota + Lâmina”. Após o processamento, as lâminas obtidas a partir dos frascos acelulares foram segregadas das lâminas celulares, coradas e colocadas em lamelas e depois revistas por citotécnicos. Quaisquer células encontradas numa lâmina foram anotadas. As lâminas obtidas a partir de um frasco acelular, mas contendo pelo menos uma célula, foram consideradas como tendo contaminação celular. Uma lâmina do sistema ThinPrep 2000 foi excluída devido a erro do operador. A Tabela 32 demonstra os resultados.

**Tabela 32: Contaminação celular**

	Sistema ThinPrep 2000	Processador ThinPrep Genesis
<b>N.º total de lâminas</b>	349	350
<b>N.º de lâminas com contaminação</b>	89	20
<b>% de lâminas com contaminação</b>	25,5%	5,7%
<b>Número de células nas lâminas com contaminação: Mediana (Mín, Máx)</b>	2 (1, 96)	2 (1, 43)

O estudo demonstrou que a contaminação cruzada celular de lâmina para lâmina no ThinPrep Genesis não é inferior ao desempenho do sistema ThinPrep 2000.

## Estudo de contaminação molecular

Um estudo foi concebido para avaliar a contaminação da funcionalidade de alíquota do processador ThinPrep Genesis. Foi utilizado um ensaio com amplificação do alvo. O estudo comparou resultados moleculares entre as alíquotas de amostras preparadas manualmente com resultados de alíquotas preparadas no processador ThinPrep Genesis, tanto antes como depois da preparação citológica da lâmina. Um total de 600 frascos de amostras foram preparados a partir de pools de amostras clínicas enriquecidos com  $1 \times 10^4$ /ml de células SiHa e  $1 \times 10^4$ /ml de células HeLa (300 frascos HPV<sup>pos</sup>) ou a partir de pools de amostras clínicas não enriquecidos (300 frascos HPV<sup>neg</sup>). Foram preparadas alíquotas manuais a partir de frascos de amostras HPV<sup>neg</sup> seguidos de frascos de amostras HPV<sup>pos</sup>. Os frascos foram então processados em processadores Genesis de forma alternadamente positiva/negativa. Cada amostra foi primeiro processada no modo “Alíquota + Lâmina” (alíquota preparada antes da citologia), e o restante conteúdo do frasco processado no modo “Alíquota” (alíquota preparada após a citologia). Todas as alíquotas foram testadas com um ensaio molecular de HPV para subtipos de alto risco, e um ensaio molecular para HPV 16, 18, e 45. Um frasco HPV<sup>neg</sup> foi excluído devido a erro do operador. As Tabelas 33 e 34 demonstram as taxas de positividade tanto para os frascos HPV<sup>pos</sup> como HPV<sup>neg</sup> para cada método de preparação de alíquotas, para cada ensaio molecular.

**Tabela 33: Contaminação molecular - Ensaio de HPV de alto risco**

Método de preparação da alíquota	Amostras negativas para HPV			Amostras positivas para HPV		
	N.º de resultados negativos	N.º de resultados positivos	Percentagem de positividade	N.º de resultados negativos	N.º de resultados positivos	Percentagem de positividade
Alíquota manual	291	8	2,7%	0	300	100,0%
Alíquota Genesis preparada antes da citologia	287	12	4,0%	0	300	100,0%
Alíquota Genesis preparada após a citologia	291	8	2,7%	0	300	100,0%

**Tabela 34: Contaminação molecular - Ensaio específico HPV 16/18/45**

Método de preparação da alíquota	Amostras negativas para HPV			Amostras positivas para HPV		
	N.º de resultados negativos	N.º de resultados positivos	Percentagem de positividade	N.º de resultados negativos	N.º de resultados positivos	Percentagem de positividade
Alíquota manual	297	2	0,7%	0	300	100,0%
Alíquota Genesis preparada antes da citologia	298	1	0,3%	0	300	100,0%
Alíquota Genesis preparada após a citologia	299	0	0,0%	0	300	100,0%

Foram realizados testes estatísticos de percentagem de concordância positiva e percentagem de concordância negativa para pares correspondentes entre Manual e Genesis (pré-citologia) ou Genesis (pós-citologia). Os testes produziram valores de  $p < 10^{-3}$  para ambos os grupos de amostras testadas com ambos os ensaios, indicando que o Genesis não contribui para a contaminação alvo ou inibidora.

As alíquotas realizadas pelo Processador ThinPrep Genesis não foram avaliadas para ensaios específicos. Consulte as instruções fornecidas com um ensaio específico.

### **Estudo da entrega de alíquotas**

A capacidade do processador ThinPrep Genesis de distribuir uma alíquota de um frasco ThinPrep para um tubo de saída foi avaliada num estudo laboratorial. Os dados gerados para este estudo demonstram que o processador ThinPrep Genesis distribui  $1 \text{ ml} \pm 4\%$  do frasco ThinPrep para um tubo de saída.



## Conclusões

---

Os resultados do estudo comparando o desempenho do processador ThinPrep Genesis com o sistema ThinPrep 2000 demonstram que o processador ThinPrep Genesis é pelo menos tão eficaz como o sistema ThinPrep 2000 para preparar lâminas a partir de amostras ginecológicas para a deteção de células atípicas, cancro do colo do útero ou as suas lesões precursoras, bem como todas as outras categorias citológicas, incluindo o adenocarcinoma, tal como definido pelo *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*.

O sistema ThinPrep™ 2000 é tão eficaz como o esfregaço de Papanicolau convencional numa variedade de populações de pacientes e pode ser utilizado como substituto do método convencional de Papanicolau para a deteção de células atípicas, cancro do colo do útero ou as suas lesões precursoras, bem como todas as outras categorias citológicas, tal como definidas pelo Sistema Bethesda. Uma vez que o processador ThinPrep Genesis utiliza tecnologia semelhante de colheita de células e preparação de lâminas como o sistema ThinPrep 2000, o processador ThinPrep Genesis é também tão eficaz como o esfregaço de Papanicolau convencional numa variedade de populações de pacientes e pode ser utilizado como substituto do método de esfregaço de Papanicolau convencional para a deteção de células atípicas, cancro do colo do útero ou as suas lesões precursoras, bem como todas as outras categorias citológicas, tal como definidas pelo Sistema Bethesda.

O sistema ThinPrep 2000 é significativamente mais eficaz do que o esfregaço de Papanicolau convencional para a deteção de lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões mais graves numa variedade de populações de pacientes. Uma vez que o processador ThinPrep Genesis utiliza uma tecnologia de colheita de células e preparação de lâminas semelhante à do sistema ThinPrep 2000, o processador ThinPrep Genesis é também significativamente mais eficaz do que o esfregaço Papanicolau convencional para a deteção de lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões mais graves numa variedade de populações de pacientes.

A qualidade das amostras com o sistema ThinPrep 2000 é significativamente melhorada em relação à da preparação de esfregaço de Papanicolau convencional numa variedade de populações de pacientes. Uma vez que o processador ThinPrep Genesis utiliza uma tecnologia de colheita de células e preparação de lâminas semelhante à do sistema ThinPrep 2000, a qualidade da amostra com o processador ThinPrep Genesis é também significativamente melhorada em relação à da preparação do esfregaço de Papanicolau convencional numa variedade de populações de pacientes.

## MATERIAIS NECESSÁRIOS

---

### MATERIAIS FORNECIDOS

- Processador ThinPrep Genesis
- Manual do Operador do Processador ThinPrep Genesis
- Cabo de alimentação
- Conjunto de garrafa de resíduos com cintas de fixação das tubagens e tampa de transporte
- Banhos fixadores (10)
- Copo de eliminação de pontas de pipeta (2)
- Disco absorvente para o encaixe do filtro (4)
- Disco absorvente para área de perfuração do filtro (4)
- Suporte de pontas de pipeta (2 para clientes que efetuem a remoção de alíquotas)
- Pinça de ponta de pipeta multicanais (para clientes que efetuem a remoção de alíquotas)

- Impressora de lâminas (opcional)
- Impressora de tubos (opcional)
- Unidade USB (1)

#### **MATERIAIS NECESSÁRIOS MAS NÃO FORNECIDOS**

- Frasco de solução PreservCyt™ de 20 ml
- Filtro ThinPrep™ Pap Test
- Lâmina de microscópio ThinPrep™
- Pontas de pipeta (pontas de pipeta condutivas, descartáveis, de plástico com um filtro resistente a aerossóis, 1 ml, para clientes que efetuem a remoção de alíquotas)
- Tubo de transferência de amostras (para clientes que efetuem a remoção de alíquotas)
- Dispositivo de colheita cervical
- Sistema de coloração de lâminas e reagentes
- Solução de fixação normal de laboratório
- Lamelas e meio de montagem
- Panos sem pelos
- Equipamento de proteção individual
- Solução de hipoclorito de sódio (solução a 0,5%, para clientes que efetuem a remoção de alíquotas)

#### **ARMAZENAMENTO**

---

- Conserve a Solução PreservCyt entre 15 °C e 30 °C. Não utilize para além do prazo de validade impresso no recipiente.
- A Solução PreservCyt com amostra citológica destinada a testes ThinPrep Pap deve ser conservada entre 15 °C e 30 °C durante até 6 semanas.

#### **BIBLIOGRAFIA**

---

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

## INFORMAÇÕES SOBRE SERVIÇOS TÉCNICOS E PRODUTOS

---

Para serviços técnicos e assistência relacionada com a utilização do processador ThinPrep Genesis, contacte a Hologic:

Telefone: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Para chamadas internacionais ou gratuitas bloqueadas, contacte 1-508-263-2900.

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



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



Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Bélgica

Pessoa Responsável  
no Reino Unido

Hologic, Ltd., Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe  
Manchester M23 9HZ Reino Unido

©2021 Hologic, Inc. Todos os direitos reservados.

Histórico de revisões	Data	Descrição
AW-23047-601 Rev. 001	11-2021	Adicionar informação de Estudo Clínico. Acrescentar dados na tabela de organismos microbianos/virais. Acrescentar a marca UK CA.