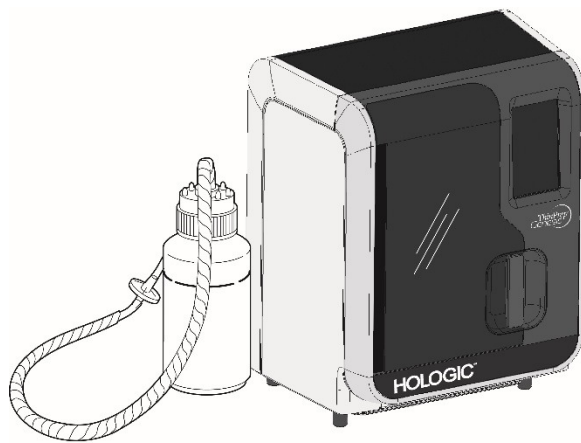


Procesor ThinPrep™ Genesis™



Instrucțiuni de utilizare



UTILIZAREA PRECONIZATĂ

Procesorul ThinPrep™ Genesis™ face parte din sistemul ThinPrep™. Acesta este utilizat pentru pregătirea lamelor de microscop ThinPrep din fiolele PreservCyt™ ThinPrep™ cu scopul înlocuirii metodei convenționale de pregătire a frotiurilor Papanicolau pentru examinare în vederea depistării prezenței celulelor atipice, a cancerului cervical sau a leziunilor sale precursore (leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut, leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt), precum și a tuturor celorlalte categorii citologice, așa cum sunt definite de *Sistemul Bethesda de raportare a citologiei cervicale*¹.

De asemenea, este destinat pregătirii lamelor de microscop ThinPrep™ din probe non-ginecologice (non-gineco), inclusiv probe de urină, și poate fi utilizat pentru a pipeta o alicotă din fiola cu probă în tubul de transfer al specimenului. Pentru utilizare de către profesioniști.

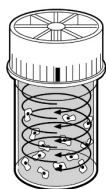
REZUMAT ȘI PRINCIPIUL DE FUNCȚIONARE A SISTEMULUI

Procesul ThinPrep începe cu recoltarea probei ginecologice a pacientei de către clinician cu ajutorul unui dispozitiv de recoltare cervicală care, în loc să fie întins direct pe o lamă de microscop, este scufundat și clătit într-o fiolă umplută cu 20 ml de soluție PreservCyt (PreservCyt). Fiola cu proba ThinPrep este apoi sigilată, etichetată și trimisă la un laborator echipat cu un procesor ThinPrep Genesis.

În laborator, fiola cu proba PreservCyt este introdusă într-un procesor ThinPrep Genesis. Laboratorul poate alege să configureze procesorul ThinPrep Genesis astfel încât să urmărească lanțul de păstrare pentru probă și să configureze ID-uri de imprimare pe fiecare lamă din sticlă pentru microscop. Un pas de dispersie ușoară amestecă proba celulară creând curenți în lichid, suficient de puternici pentru a separa reziduurile și a dispersa mucusul, dar suficient de ușori pentru a nu afecta negativ aspectul celulelor.

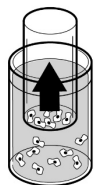
Celulele sunt apoi captate pe un filtru de test ginecologic Papanicolau ThinPrep, conceput special pentru recoltarea celulelor. Procesorul ThinPrep Genesis monitorizează constant debitul prin filtrul de test Papanicolau ThinPrep în timpul procesului de recoltare pentru a preveni o densitate prea mică sau prea mare a frotiului celular. Un strat subțire de celule este apoi transferat pe o lamă de sticlă, într-un cerc de 20 mm în diametru, după care lama este introdusă automat într-o soluție de fixare.

Procesul de pregătire a probei ThinPrep



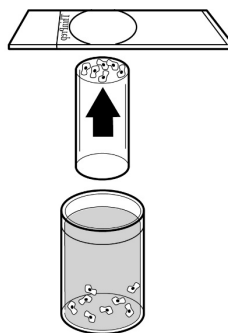
(1) Dispersia

Filtrul de test Papanicolau ThinPrep se rotește în fiola cu proba, creându-se astfel curenți în lichid, suficient de puternici pentru a separa reziduurile și a dispersa mucusul, dar suficient de ușori pentru a nu afecta negativ aspectul celulelor.



(2) Recoltarea celulelor

Se creează o ușoară presiune negativă în interiorul filtrului de test Papanicolau ThinPrep care recoltează celulele pe suprafața exterioară a membranei. Recoltarea celulelor este controlată prin software-ul procesorului ThinPrep Genesis, care monitorizează debitul prin filtrul de test Papanicolau ThinPrep.



(3) Transferul celulelor

După recoltarea celulelor pe membrană, filtrul de test Papanicolau ThinPrep este răsturnat și apăsat ușor de lama de microscop ThinPrep. Atracția naturală și ușoara presiune pozitivă a aerului duc la aderența celulelor de lama de microscop ThinPrep, obținându-se astfel o distribuție uniformă a celulelor într-o zonă circulară definită.

Ca și în cazul frotiurilor Papanicolau convenționale, lamele pregătite cu procesorul ThinPrep™ Genesis sunt examinate în contextul istoricului clinic al pacientei și al informațiilor oferite de alte proceduri diagnostice precum colposcopia, biopsia și testarea pentru virusul Papiloma uman (HPV) pentru a stabili direcția de gestionare a pacientei.

Soluția PreservCyt™, componentă a procesorului ThinPrep Genesis, este un mediu alternativ de recoltare și transport pentru specimene ginecologice ce urmează a fi supuse testării pentru virusul Papiloma uman (HPV) și a infecțiilor cu transmitere sexuală (ITS), inclusiv, dar fără a se limita la:

Chlamydia trachomatis și Neisseria gonorrhoeae (testul Aptima Combo 2™),
Chlamydia trachomatis (testul Aptima™ CT),
Neisseria gonorrhoeae (testul Aptima™ GC),
Mycoplasma genitalium (testul Aptima™ Mycoplasma genitalium),
Trichomonas vaginalis (testul Aptima™ Trichomonas vaginalis),
Virusul Papiloma uman (testul Aptima™ HPV) și
Virusul Papiloma uman (testul Aptima™ de genotipare a HPV 16 18/45)

Consultați documentația din prospectul producătorului respectiv pentru instrucțiuni privind folosirea soluției PreservCyt pentru recoltarea, transportul, depozitarea și pregătirea speci­menelor în vederea folosirii în aceste sisteme.

În afară de pregătirea lamei dintr-o fiolă cu probă PreservCyt, procesorul ThinPrep Genesis are capacitatea de a extrage o alicotă de 1 ml din fiola cu probă și de a transfera alicota într-un tub de transfer pentru specimen.

Dacă are loc vreun incident grav legat de acest dispozitiv sau de orice componente utilizate cu acest dispozitiv, raportați-l departamentului de asistență tehnică Hologic și autorității competente locale din regiunea utilizatorului și/sau pacientului.

LIMITĂRI

- Probele ginecologice recoltate pentru pregătirea cu procesorul ThinPrep Genesis trebuie recoltate cu un dispozitiv de recoltare tip pensulă sau endocervical combinat cu perie/spatulă de plastic. Consultați instrucțiunile furnizate cu dispozitivul de recoltare pentru avertismente, contraindicații și limitări privind recoltarea de speci­mene.
- Pregătirea lamelor de microscop cu procesorul ThinPrep Genesis trebuie efectuată numai de către personal pregătit de către Hologic sau de către organizații sau persoane desemnate de Hologic.
- Evaluarea lamelor de microscop produse cu procesorul ThinPrep Genesis trebuie efectuată numai de către citotehnicieni și medici patologi pregătiți pentru evaluarea lamelor pregătite cu ThinPrep de către Hologic sau de către organizații sau persoane desemnate de Hologic.
- Consumabilele utilizate de procesorul ThinPrep Genesis sunt concepute și furnizate de Hologic special pentru procesorul ThinPrep Genesis. Acestea includ fiole cu soluție PreservCyt, filtre de test Papanicolau ThinPrep, lame de microscop ThinPrep și tuburi pentru alicotă. Mediile alternative de recoltare, filtrele și lamele nu au fost validate de Hologic și pot duce la rezultate eronate. Hologic nu oferă o garanție pentru rezultatele obținute utilizând oricare dintre aceste variante alternative. Performanța produsului poate fi compromisă dacă sunt utilizate consumabile care nu au fost validate de Hologic. După utilizare, consumabilele trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale, regionale și naționale.
- Un filtru de test Papanicolau ThinPrep trebuie folosit numai o singură dată și nu poate fi refolosit.
- O lamă de microscop ThinPrep poate fi folosită numai o singură dată. Pe lamă se pot transfera celule numai o singură dată.
- Alicotele prelevate de procesorul ThinPrep Genesis nu au fost evaluate pentru teste specifice. Vă rugăm să consultați instrucțiunile furnizate cu un anumit test.
- Nu a fost evaluată performanța testărilor adiționale pentru HPV și ITS pe fiole cu probe reprocesate cu acid acetic glacial.

AVERTISMENTE

- Pentru diagnosticare in vitro.
- Pericol. Soluția PreservCyt conține metanol. Toxic la înghițire. Toxic la inhalare. Provoacă leziuni la nivelul organelor. Lichid și vapori inflamabili. Țineți la distanță de sursele de căldură, scânteii, flacăra deschisă și suprafețe fierbinți. Soluția PreservCyt trebuie depozitată și eliminată în conformitate cu toate reglementările în vigoare.
- Mediile alternative de recoltare, filtrele și lamele nu au fost validate de Hologic și pot duce la rezultate eronate. Hologic nu oferă o garanție pentru rezultatele obținute utilizând oricare dintre aceste variante alternative.

MĂSURI DE PRECAUȚIE

- Acest aparat generează, utilizează și poate emite energie de radiofrecvență și, dacă nu este instalat și utilizat în conformitate cu manualul de utilizare, poate provoca interferențe dăunătoare comunicațiilor radio. Utilizarea acestui aparat într-o zonă rezidențială poate cauza interferențe dăunătoare, situație în care utilizatorul trebuie să corecteze aceste interferențe pe cheltuială proprie.
- Soluția PreservCyt cu probă citologică destinată testării Papanicolau ThinPrep trebuie depozitată între 15 °C (59 °F) și 30 °C (86 °F) și testată în termen de 6 săptămâni de la recoltare.
- Împreună cu testarea de citologie se poate efectua și testarea anumitor infecții cu transmitere sexuală (ITS) și a virusului Papiloma uman (HPV). Consultați instrucțiunile specifice testului pentru condițiile de colectare, transport și depozitare a speciimenelor pentru utilizare în sistemele respective.
- Soluția PreservCyt a fost testată cu o serie de organisme microbiene și virale. Tabelul de mai jos prezintă concentrațiile inițiale de microorganisme viabile și reducerea logaritmică a organismelor viabile după 15 minute în soluția PreservCyt. Ca la toate procedurile de laborator, trebuie luate măsurile de precauție universale.

Organism	Concentrația inițială	Reducere logaritmică după 15 minute
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 ⁵ UFC/ml	≥4,7
<i>Candida auris</i>	2,6 x 10 ⁵ UFC/ml	≥5,4
<i>Aspergillus niger</i>	4,8 x 10 ⁵ UFC/ml	2,7*
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 ⁵ UFC/ml	≥4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 ⁵ UFC/ml	≥4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 ⁵ UFC/ml	≥4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> [†]	9,4 x 10 ⁵ UFC/ml	4,9**
Poxvirusul iepurilor	6,0 x 10 ⁶ UFP/ml	5,5***
HIV-1	3,2 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	≥7,0***

Organism	Concentrația inițială	Reducere logaritmică după 15 minute
Virusul hepatitei B [†]	2,2 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥4,25
Virusul SARS-CoV-2	1,8 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥3,75
* ** *** †	După 1 oră, 4,7 reducere logaritmică După 1 oră, 5,7 reducere logaritmică Valorile sunt pentru 5 minute Organismele au fost testate cu organisme similare din același gen, pentru a evalua eficacitatea antimicrobiană	
Notă:	toate valorile de reducere logaritmică marcate cu ≥ au avut o prezență microbiană nedetectabilă după expunerea la soluția PreservCyt. Valorile indicate reprezintă mențiunea minimum permisă având în vedere concentrația inițială și limita de detectare a metodei cantitative.	

CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ: PREZENTARE DE STUDII CLINICE

Procesorul ThinPrep Genesis folosește o tehnologie de recoltare a celulelor și de pregătire a lamelor similară cu cea a sistemului ThinPrep 2000. Caracteristicile de performanță ale procesorului ThinPrep Genesis se bazează pe cele ale sistemului ThinPrep 2000. Atât studiile clinice pentru sistemul ThinPrep 2000, cât și cele care compară procesorul ThinPrep Genesis cu sistemul ThinPrep 2000 sunt descrise în secțiunile următoare.

Sistemul ThinPrep 2000 comparativ cu frotiul Papanicolau convențional

A fost desfășurat un studiu clinic prospectiv multicentric pentru a evalua performanța sistemului ThinPrep 2000 prin comparație directă cu frotiul Papanicolau convențional. Obiectivul studiului clinic ThinPrep a fost de a demonstra că specițiile ginecologice pregătite cu sistemul ThinPrep 2000 sunt cel puțin la fel de eficiente ca frotiurile Papanicolau convenționale pentru depistarea celulelor atipice și a cancerului de col sau a leziunilor sale precursore în populații variate de paciente. În plus, s-a efectuat o evaluare a adecvării specițiilor.

Protocolul inițial al studiului clinic a fost un studiu orb, împerecheat, cu divizarea probei, pentru care s-a preparat mai întâi un frotiu Papanicolau convențional, iar restul probei (partea care în mod normal s-ar fi eliminat) s-a scufundat și clătit într-o fiolă de soluție PreservCyt. La laborator, fiola cu proba PreservCyt a fost introdusă într-un sistem ThinPrep 2000 și s-a pregătit o lamă din proba pacientei. Lamele cu frotiu Papanicolau convențional și ThinPrep au fost examinate și diagnosticate independent. Pentru înregistrarea rezultatelor screeningului s-au folosit formulare de raportare cu istoricul pacientei și o listă cu toate categoriile posibile din Sistemul Bethesda. Un medic patolog unic, independent, a analizat în orb toate lamele discrepante și pozitive din toate centrele pentru a oferi o analiză obiectivă suplimentară a rezultatelor.

De la momentul studiului sistemului ThinPrep 2000, terminologia din categoriile Sistemului Bethesda a fost revizuită. Datele de mai jos păstrează terminologia din studiul original.

CARACTERISTICILE LABORATOARELOR ȘI ALE PACIENTELOR

La studiul clinic au participat laboratoare de citologie de la trei centre de screening (marcate S1, S2 și S3) și trei centre spitalicești (marcate H1, H2 și H3). Centrele de screening din studiu deservește populațiile de pacienți (populații de screening) cu rate de anormalitate (leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut [LSIL] sau mai severe) similare cu media Statelor Unite de mai puțin de 5 %². Centrele spitalicești din studiu deservește o populație de pacienți cu risc înalt și venite cu trimitere (populații spitalicești) caracterizate de rate înalte (>10 %) de anormalitate cervicală. S-au obținut date demografice privind rasa pentru 70 % din pacientele care au participat la studiu. Populația studiului a constat în următoarele rase: albă (41,2 %), asiatică (2,3 %), hispanică (9,7 %), neagră (15,2 %), amerindiană (1,0 %) și altele (0,6 %).

Tabelul 1 descrie laboratoarele și populațiile de pacienți.

Tabelul 1: caracteristicile centrului (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Centru	Caracteristicile laboratoarelor			Demografia studiului clinic			
	Tipul de populație de pacienți	Volumul laboratorului – frotiuri pe an	Cazuri	Intervalul de vârstă al pacientelor	La menopauză	Papanicolau anormal în antecedente	Prevalență LSIL+ în conv.
S1	Screening	300.000	1.386	18,0 - 84,0	10,6 %	8,8 %	2,3 %
S2	Screening	100.000	1.668	18,0 - 60,6	0,3 %	10,7 %	2,9 %
S3	Screening	96.000	1.093	18,0 - 48,8	0,0 %	7,1 %	3,8 %
H1	Spital	35.000	1.046	18,1 - 89,1	8,1 %	40,4 %	9,9 %
H2	Spital	40.000	1.049	18,1 - 84,4	2,1 %	18,8 %	12,9 %
H3	Spital	37.000	981	18,2 - 78,8	11,1 %	38,2 %	24,2 %

REZULTATELE STUDIULUI CLINIC

Categoriile de diagnostic ale Sistemului Bethesda au fost folosite ca bază a comparației dintre constatările convenționale și cele ThinPrep™ din cadrul studiului clinic. Datele de clasificare a diagnosticilor și analizele statistice pentru toate centrele clinice sunt prezentate în tabelele de la 2 la 11. Cazurile cu documentație incorectă, vârsta pacientei sub 18 ani, lame cu citologie nesatisfăcătoare sau paciente cu histerectomie au fost excluse din analiză. Au existat puține cazuri de cancer cervical (0,02 %³) în studiul clinic, tipic pentru populația de paciente din Statele Unite.

Tabelul 2: tabel de clasificare a diagnosticilor, toate categoriile (studiul sistemului ThinPrep 2000)

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

Abrevieri pentru diagnostice: **NEG** = normal sau negativ, **ASCUS** = celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată, **AGUS** = celule glandulare atipice cu semnificație nedeterminată, **LSIL** = leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut, **HSIL** = leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt, **SQ CA** = carcinom cu celule scuamoase, **GL CA** = adenocarcinom cu celule glandulare

Tabelul 3: tabel de clasificare a diagnosticelor cu trei categorii (studiul sistemului ThinPrep 2000)

		Convențional			
		NEG	ASCUS/AGUS+	LSIL+	TOTAL
ThinPrep	NEG	5.224	298	71	5.593
	ASCUS/AGUS+	331	132	54	517
	LSIL+	125	99	413	637
	TOTAL	5.680	529	538	6.747

Tabelul 4: tabel de clasificare a diagnosticelor cu două categorii, LSIL și diagnostice mai severe (studiul sistemului ThinPrep 2000)

		Convențional		
		NEG/ASCUS/AGUS+	LSIL+	TOTAL
ThinPrep	NEG/ASCUS/AGUS+	5.985	125	6.110
	LSIL+	224	413	637
	TOTAL	6.209	538	6.747

Tabelul 5: tabel de clasificare a diagnosticelor cu două categorii, ASCUS/AGUS și diagnostice mai severe (studiul sistemului ThinPrep 2000)

		NEG	ASCUS/AGUS+	TOTAL
ThinPrep	NEG	5.224	369	5.593
	ASCUS/AGUS+	456	698	1.154
	TOTAL	5.680	1.067	6.747

Analiza datelor de diagnostic din toate centrele este rezumată în Tabelele 6 și 7. Când valoarea p este semnificativă (p < 0,05), metoda favorizată este indicată în tabele.

Tabelul 6: rezultate după centru, LSIL și leziuni mai severe (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Centru	Cazuri	ThinPrep LSIL+	LSIL+ conv.	Depistare crescută*	Valoarea p	Metoda favorizată
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	Niciuna
H3	809	210	196	7 %	0,374	Niciuna

$$*Depistare\ crescută = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}}\text{LSIL+} - \text{LSIL+}\text{conven}^{\text{țional}}}{\text{LSIL+}\text{conven}^{\text{țional}}} \times 100\%$$

Pentru LSIL și leziuni mai severe, comparația între diagnostice a favorizat statistic metoda ThinPrep™ în patru centre și a fost statistic echivalentă în două centre.

Tabelul 7: rezultate după centru, ASCUS/AGUS și leziuni mai severe (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Centru	Cazuri	ASCUS+ ThinPrep	ASCUS+ conv.	Depistare crescută*	Valoarea p	Metoda favorizată
S1	1.336	117	93	26 %	0,067	Niciuna
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	Niciuna
H3	809	327	358	(9 %)	0,102	Niciuna

$$*Depistare\ crescută = \frac{\text{ThinPrep}^{\text{TM}}\text{ASCUS+} - \text{ASCUS+}\text{convențional}}{\text{ASCUS+}\text{convențional}} \times 100\%$$

Pentru ASCUS/AGUS și leziuni mai severe, comparația între diagnostice a favorizat statistic metoda ThinPrep în trei centre și a fost statistic echivalentă în trei centre.

Un medic patolog a acționat ca analist independent pentru cele șase centre clinice, primind ambele lame în cazurile în care cele două metode au fost anormale sau discrepante. De vreme ce în astfel de studii nu poate fi stabilită o referință reală, și prin urmare nu poate fi calculată o sensibilitate reală, o analiză citologică a unui expert oferă o alternativă la confirmarea citologică prin biopsie sau testare la virusul Papiloma uman (HPV) ca mijloc de a stabili diagnosticul de referință.

Diagnosticul de referință a fost diagnosticul cel mai sever dintre lamele Papanicolau ThinPrep și convențională, așa cum a fost stabilit de către medicul patolog independent. Numărul de lame diagnosticate ca anormale în fiecare centru, comparate cu diagnosticul de referință al medicului patolog independent, oferă proporția de LSIL sau leziuni mai severe (Tabelul 8) și proporția de ASCUS/AGUS sau leziuni mai severe (Tabelul 9). Analiza statistică permite o comparație a celor două metode și stabilirea metodei favorizate când medicul patolog independent ce efectuează analiza citologică expertă intervine ca arbitraj al diagnosticului final.

Tabelul 8: rezultatele medicului patolog independent după centru, LSIL și leziuni mai severe (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Centru	Cazuri pozitive la medicul patolog independent	ThinPrep pozitiv	Convențional pozitiv	Valoarea p	Metoda favorizată
S1	50	33	25	0,0614	Niciuna
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	Niciuna
H3	126	120	112	0,061	Niciuna

Pentru LSIL și leziuni mai severe, comparația între diagnostice a favorizat statistic metoda ThinPrep în trei centre și a fost statistic echivalentă în trei centre.

Tabelul 9: rezultatele medicului patolog independent după centru, ASCUS/AGUS și leziuni mai severe (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Centru	Cazuri pozitive la medicul patolog independent	ThinPrep™ pozitiv	Convențional pozitiv	Valoarea p	Metoda favorizată
S1	92	72	68	0,0511	Niciuna
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Niciuna
H2	171	143	154	0,136	Niciuna
H3	204	190	191	1,000	Niciuna

Pentru ASCUS/AGUS și leziuni mai severe, comparația între diagnostice a favorizat statistic metoda ThinPrep în două centre și a fost statistic echivalentă în patru centre.

Tabelul 10 de mai jos prezintă, pentru toate centrele, rezumatul diagnosticelor descriptive pentru toate categoriile din Sistemul Bethesda.

Tabelul 10: rezumatul diagnosticelor descriptive (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Diagnostic descriptiv <i>Număr de pacienți: 6.747</i>	ThinPrep		Convențional	
	N	%	N	%
Modificări celulare benigne:	1.592	23,6	1.591	23,6
Infecție:				
Trichomonas Vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Cocobacili	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Alta	155	2,3	285	4,2
Modificări celulare reactive asociate cu:				
Inflamația	353	5,2	385	5,7
Vaginita atrofică	32	0,5	48	0,7
Iradierea	2	0,0	1	0,0
Alta	25	0,4	37	0,5
Anomalii ale celulelor epiteliale:	1.159	17,2	1.077	16,0
Celule scuamoase:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
predominant reactive	128	1,9	131	1,9
predominant neoplazice	161	2,4	140	2,1
nedeterminate	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Carcinom	1	0,0	3	0,0
Celule glandulare:				
Celule endometriale benigne la femeile la menopauză	7	0,1	10	0,1
Celule glandulare atipice (AGUS)	21	0,3	9	0,1
predominant reactive	9	0,1	4	0,1
predominant neoplazice	0	0,0	3	0,0
nedeterminate	12	0,2	2	0,0
Adenocarcinom endocervical	0	0,0	1	0,0

Notă: unele pacienți au prezentat mai multe subcategorii diagnostice.

Tabelul 11 prezintă ratele de depistare pentru infecții, modificări reactive și totalul modificărilor celulare benigne pentru metodele ThinPrep™ și convențională pentru toate centrele.

Tabelul 11: rezultate cu modificări celulare benigne (studiul sistemului ThinPrep 2000)

	ThinPrep		Convențional	
	N	%	N	%
Modificări celulare benigne				
Infecție	1.392	20,6	1.348	20,0
Modificări reactive	412	6,1	471	7,0
Total*	1.592	23,6	1.591	23,6

* Totalul include unele paciente care se poate să fi avut și o infecție și modificare celulară reactivă.

Tabelele 12, 13 și 14 prezintă rezultatele adecvării specimenelor pentru metoda ThinPrep și pentru metoda frotiului convențional pentru toate centrele din studiu. Din totalul de 7.360 de paciente înscrise, 7.223 sunt incluse în această analiză. Cazurile cu vârsta pacientei sub 18 ani sau paciente cu histerectomie au fost excluse din analiză.

S-au desfășurat două studii clinice suplimentare pentru a evalua rezultatele adecvării specimenelor când probele au fost introduse direct în fiola PreservCyt™, fără a efectua mai întâi un frotiu Papanicolau convențional. Această tehnică de recoltare a specimenelor este utilizarea preconizată pentru sistemul ThinPrep 2000. Tabelele 15 și 16 prezintă rezultatele pentru probele divizate și cele recoltate direct în fiolă.

Tabelul 12: rezumatul rezultatelor caracterului adecvat al specimenelor (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Adecvarea specimenelor Număr de pacienți: 7.223	ThinPrep		Convențional	
	N	%	N	%
Satisfăcătoare	5.656	78,3	5.101	70,6
Satisfăcătoare pentru evaluare dar limitate de:	1.431	19,8	2.008	27,8
Artefact de la uscarea cu aer	1	0,0	136	1,9
Frotiu gros	9	0,1	65	0,9
Componentă endocervicală absentă	1.140	15,8	681	9,4
Componentă epitelială scuamoasă insuficientă	150	2,1	47	0,7
Sânge care are efect de camuflare	55	0,8	339	4,7

Adecvarea specimenelor Număr de pacienți: 7.223	ThinPrep		Convențional	
	N	%	N	%
Inflamație care are efect de camuflare	141	2,0	1.008	14,0
Fără istoric clinic	12	0,2	6	0,1
Citoliză	19	0,3	119	1,6
Alta	10	0,1	26	0,4
Nesatisfăcătoare pentru evaluare:	136	1,9	114	1,6
Artefact de la uscarea cu aer	0	0,0	13	0,2
Frotiu gros	0	0,0	7	0,1
Componentă endocervicală absentă	25	0,3	11	0,2
Componentă epitelială scuamoasă insuficientă	106	1,5	47	0,7
Sânge care are efect de camuflare	23	0,3	58	0,8
Inflamație care are efect de camuflare	5	0,1	41	0,6
Fără istoric clinic	0	0,0	0	0,0
Citoliză	0	0,0	4	0,1
Alta	31	0,4	9	0,1

Notă: unele paciente au prezentat mai multe subcategorii.

Tabelul 13: rezultatele caracterului adecvat al specimenelor (studiul sistemului ThinPrep 2000)

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

SAT = Satisfăcătoare, SBLB = Satisfăcătoare dar limitate de, UNSAT = Nesatisfăcătoare

Tabelul 14: rezultatele caracterului adecvat al specimenelor după centru (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Centru	Cazuri	Cazuri SAT ThinPrep	Cazuri SAT convenț.	Cazuri SBLB ThinPrep	Cazuri SBLB convenț.	Cazuri UNSAT ThinPrep	Cazuri UNSAT convenț.
S1	1.386	1.092	1.178	265	204	29	4
S2	1.668	1.530	1.477	130	178	8	13
S3	1.093	896	650	183	432	14	11
H1	1.046	760	660	266	375	20	11
H2	1.049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Toate centrele	7.223	5.656	5.101	1.431	2.008	136	114

Categoria „Satisfăcătoare dar limitate de” (SBLB) poate fi fragmentată în mai multe subcategorii, din care una este absența componentei endocervicale. Tabelul 15 prezintă categoria Satisfăcătoare dar limitate de „Lipsă ECC” pentru lamele ThinPrep™ și convenționale.

Tabelul 15: rezultatele adecvării specimenelor după centru, ratele SBLB pentru lipsa componentei endocervicale (studiul sistemului ThinPrep 2000)

SBLB fără ECC

Centru	Cazuri	ThinPrep SBLB fără ECC	ThinPrep SBLB fără ECC (%)	Convențional SBLB fără ECC	Convențional SBLB fără ECC (%)
S1	1.386	237	17,1 %	162	11,7 %
S2	1.668	104	6,2 %	73	4,4 %
S3	1.093	145	13,3 %	84	7,7 %
H1	1.046	229	21,9 %	115	11,0 %
H2	1.049	305	29,1 %	150	14,3 %
H3	981	120	12,2 %	97	9,9 %
Toate centrele	7.223	1.140	15,8 %	681	9,4 %

Pentru rezultatele studiului clinic cu protocol pe probe divizate, a existat o diferență de 6,4 procente între metoda convențională și cea ThinPrep în identificarea componentei endocervicale. Această valoare este similară celei din studiile anterioare ce au folosit o metodologie pe probe divizate.

STUDII CU COMPONENTA ENDOCERVICALĂ (ECC) DIRECT ÎN FIOLĂ

În utilizarea preconizată a sistemului ThinPrep™ 2000, dispozitivul de recoltare cervicală se clătește direct într-o fiolă PreservCyt™, în loc să se dividă proba celulară. Ipoteza a fost că astfel se va obține o creștere a captării celulelor endocervicale și a celulelor metaplazice. Pentru a verifica această ipoteză, s-au efectuat două studii cu metoda direct în fiolă, rezumate în Tabelul 16. Per total, în aceste două studii nu s-a descoperit nicio diferență între metoda ThinPrep și cea convențională.

Tabelul 16: rezumatul studiilor cu componenta endocervicală (ECC) direct în fiolă (studiul sistemului ThinPrep 2000)

Studiul	Numărul pacienților evaluabile	SBLB din cauza lipsei componentei endocervicale	Procentaj comparabil pentru Papanicolau convențional
Fezabilitate cu metoda direct în fiolă	299	9,36 %	9,43 % ¹
Studiu clinic cu metoda direct în fiolă	484	4,96 %	4,38 % ²

1. Studiu de fezabilitate pentru metoda direct în fiolă prin comparație cu rata generală a frotiurilor Papanicolau convenționale SBLB fără componentă endocervicală din investigația clinică.

2. Studiu clinic cu metoda direct în fiolă prin comparație cu rata frotiurilor Papanicolau convenționale SBLB fără componentă endocervicală din investigația clinică din centrul S2.

STUDIUL HSIL+ CU METODA DIRECT ÎN FIOLĂ

După aprobarea inițială de către FDA a sistemului ThinPrep, Hologic a efectuat un studiu clinic multicentric cu metoda direct în fiolă, pentru a evalua sistemul ThinPrep 2000 prin comparație cu frotiul Papanicolau convențional pentru depistarea leziunilor intraepiteliale scuamoase de grad înalt și a leziunilor mai severe (HSIL+). Au fost înscrise în studiu două tipuri de grupuri de pacienți din zece (10) spitale universitare de top din zone metropolitane majore din Statele Unite. Din fiecare centru a fost înscris un grup format din pacienți reprezentative pentru o populație de screening de rutină cu test Papanicolau și un alt grup format din pacienți reprezentative pentru o populație de referință, înscriere realizată cu ocazia examenului colposcopic. Au fost recoltate prospectiv specimene ThinPrep și comparate cu cohorte de control istorice. Cohorta istorică a constat din date colectate de la aceleași clinici și aceiași clinicieni (dacă erau disponibile) care au recoltat speciamentele ThinPrep. Aceste date au fost colectate secvențial de la pacienți consultați imediat înainte de inițierea studiului.

Rezultatele acestui studiu au arătat o rată de depistare de 511/20.917 pentru frotiul Papanicolau convențional față de 399/10.226 pentru lamele ThinPrep. Pentru aceste centre clinice și aceste populații de studiu, aceasta indică o creștere de 59,7 % în depistarea leziunilor HSIL+ datorită speci­menelor ThinPrep. Aceste rezultate sunt rezumate în Tabelul 17.

Tabelul 17: rezumatul studiului HSIL+ cu metoda direct în fiolă (sistemul ThinPrep 2000)

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

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

DEPISTAREA DISPLAZIEI GLANDULARE

Depistarea leziunilor glandulare endocervicale este o funcție esențială a testului Papanicolau. Totuși, celulele glandulare anormale din proba Papanicolau pot proveni din endometru sau din locații extrauterine. Testul Papanicolau nu este conceput ca un test de screening pentru astfel de leziuni.

Când sunt identificate suspiciuni de anormalități glandulare, clasificarea lor precisă ca leziuni glandulare reale și nu scuamoase este importantă pentru evaluarea corectă și tratamentul ulterior (*de ex.*, pentru a decide între metoda biopsiei excizionale și urmărirea conservatoare). Mai multe publicații cu evaluare colegială⁴⁻⁹ au raportat capacitatea îmbunătățită a sistemului ThinPrep 2000 de a identifica displazia glandulară față de frotiul Papanicolau convențional. Deși aceste studii nu iau în discuție în mod consecvent sensibilitatea diferitelor metode de testare Papanicolau în identificarea tipurilor specifice de displazie glandulară, rezultatele raportate sugerează o frecvență mai mare a confirmării prin biopsie a anormalităților glandulare identificate de testul Papanicolau ThinPrep față de citologia convențională.

Astfel, identificarea unei anormalități glandulare pe o lamă de test Papanicolau ThinPrep merită o atenție crescută în cadrul evaluării definitive a potențialei patologii endocervicale sau endometriale.

Procesorul ThinPrep Genesis în comparație cu sistemul ThinPrep 2000

A fost desfășurat un studiu clinic prospectiv multicentric pentru a evalua performanța procesorului ThinPrep Genesis prin comparație directă cu sistemul ThinPrep 2000. Obiectivul studiului clinic ThinPrep a fost de a demonstra că speci­menele ginecologice pregătite cu procesorul ThinPrep Genesis sunt cel puțin la fel de eficiente ca speci­menele pregătite cu sistemul ThinPrep 2000 pentru depistarea celulelor atipice și a cancerului de col sau a leziunilor sale precursore.

CONCEPTUL STUDIULUI CLINIC

Acest studiu a reprezentat o evaluare prospectivă, multicentrică, randomizată, în orb, a perechilor de lame ThinPrep generate de la procesorul de control și de investigație din același specimen citologic rezidual. Studiul a fost realizat la trei (3) laboratoare din Statele Unite. Toate speci­menele de studiu au fost procesate atât pe un sistem ThinPrep 2000 (TP-2000), cât și pe un procesor ThinPrep Genesis (Genesis) și au fost procesate imagistic pe un sistem de imagistică ThinPrep. Toate lamele au fost citite de trei (3) citotehnologi (CT) și de trei (3) patologi la fiecare centru. Prima analiză a fost efectuată folosind microscopul Review Scopes (TIS) ale sistemului de imagistică ThinPrep la fiecare centru, urmată de un braț de analiză manuală a acelorași lame. Pentru a minimiza lipsa de imparțialitate a examinatorilor, CT și patologii au analizat în orb diagnosticarea TIS la evaluarea inițială. Intervalul de două săptămâni dintre brațul de analiză TIS și brațul de analiză manuală a minimizat posibilitatea apariției unor erori de recunoaștere. După analiza TIS și cea manuală, toate lamele au fost evaluate de un centru independent, al patrulea centru. Toate diagnosticele citologice au fost determinate în conformitate cu criteriile Sistemului Bethesda pentru toate lamele

În acest studiu au fost înscrise speci­mentele pentru teste Papanicolau ThinPrep ale 1.260 de paciente. Cele 1.260 de probe au fost înscrise între februarie 2019 și iunie 2020. Fiecare centru de studiu a înscris 420 de speci­mene noi selectate din inventarul rămas (grupele de speci­mene ginecologice pentru teste Papanicolau ThinPrep trimise laboratorului de citologie al centrelor de studiu). Probele pentru studiu au inclus speci­mene din fiecare dintre categoriile de diagnostic evaluate. Fiecare centru de studiu a produs 2 lame per specimen, 1 lamă pregătită pe procesorul ThinPrep Genesis și 1 lamă pregătită pe procesorul TP-2000, producând 840 de lame (420 perechi de lame) per centru pentru etapa de diagnostic a analizei. Pentru studiu au fost analizate în total 2.520 de lame.

CARACTERISTICILE LABORATOARELOR ȘI ALE PACIENȚILOR

Tabelul 18 descrie populațiile de pacienți la fiecare dintre centrele de studiu:

Tabelul 18: caracteristicile studiului clinic

Parametru	Statistică	Centrul 1 (N = 412)	Centrul 2 (N = 415)	Centrul 3 (N = 415)	Toate centrele (N = 1.242)
Vârsta (ani)	n	412	415	415	1.242
	Media	38,7	39,7	38,6	39,0
	SD	12,93	12,67	13,96	13,20
	Median	36,0	37,0	34,0	36,0
	Min. - max.	20 - 78	18 - 82	15 - 82	15 - 82
La menopauză					
Da	n (%)	19 (4,6)	31 (7,5)	35 (8,4)	85 (6,8)
Nu	n (%)	393 (95,4)	384 (92,5)	380 (91,6)	1157 (93,2)
Histerectomie					
Da	n (%)	5 (1,2)	3 (0,7)	18 (4,3)	26 (2,1)
Nu	n (%)	407 (98,8)	412 (99,3)	397 (95,7)	1.216 (97,9)

REZULTATELE STUDIULUI CLINIC

Rezultatele studiului care compară performanța procesorului ThinPrep Genesis și a sistemului ThinPrep 2000 sunt prezentate în această secțiune. Rezultatele lamelor analizate manual de către CT și patologi în cadrul studiului sunt urmate de rezultatele lamelor revizuite de către CT și patologi folosind analiza asistată de sistemul de imagistică.

Diagnosticul la fața locului a fost rezultatul evaluării unei echipe de CT și patologi, în urma practicilor clinice de laborator pentru analiza CT și recomandarea unui patolog.

După analizarea tuturor lamelor de studiu, acestea au fost supuse evaluării analizei. Evaluarea s-a realizat la o unitate diferită de unitățile în care s-a efectuat studiul. Lamele pentru evaluare au fost împărțite în mod egal între trei comisii de evaluare, fiecare dintre acestea fiind formată dintr-un (1) citotehnolog și trei (3) patologi independenți. Fiecare comisie de evaluare a analizat o treime din lamele pregătite de la fiecare unitate de studiu, cu un număr total de 840 de lame per grup. S-a obținut un acord stabilit prin consens pentru fiecare lamă analizată. Acordul stabilit prin consens a fost obținut atunci când cel puțin doi dintre cei trei patologi dintr-o comisie au pus un diagnostic identic.

Atunci când nu s-a putut ajunge, prin consens, la un diagnostic, comisia de citopatologi a analizat manual lamele respective, utilizând un microscop cu mai multe capete, pentru a stabili în consens un diagnostic. Hologic a oferit fiecărei comisii de evaluare pentru analiză o listă a lamelor „pentru care nu s-a obținut un acord prin consens”, pentru analiza cu mai multe capete. Niciuna dintre comisiile de patologi participante la analiza cu mai multe capete nu a avut acces la toate diagnosticele anterioare obținute la evaluare.

Utilizând ordinea de severitate a rezultatului diagnosticului (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, cancer), s-a format un singur diagnostic de referință pentru fiecare fiolă cu probă, alegându-se cel mai sever diagnostic din fiecare pereche, pentru a crea rezultatul de referință („real”) al evaluării pentru fiecare probă sau pereche de lame.

Sunt prezentate tabelele de contingență 8 x 8 pentru rezultatele corelate. În plus, sunt prezentate estimări ale valorilor de performanță de diagnosticare împreună cu intervalele aferente de încredere de 95 %.

Tabelul 19: analizele centrelor: sistemul ThinPrep 2000 vs procesorul ThinPrep Genesis: analiză manuală

		Sistemul ThinPrep 2000							Total	
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL		Cancer
Procesor ThinPrep Genesis	UNSAT	4	7	0	0	1	0	1	0	13
	NILM	10	2.052	125	12	27	22	7	3	2.258
	ASCUS	0	143	172	0	66	31	5	0	417
	AGUS	0	15	1	6	1	3	3	3	32
	LSIL	0	30	59	0	308	14	19	0	430
	ASC-H	0	18	24	1	8	49	41	2	143
	HSIL	0	12	13	1	24	30	282	17	379
	Cancer	0	0	1	1	0	4	17	64	87
	Total	14	2.277	395	21	435	153	375	89	3.759

Tabelul 19 compară rezultatele analizei manuale a lamelor pregătite pe sistemul ThinPrep 2000 și a lamelor din aceleași probe pregătite pe procesorul ThinPrep Genesis.

Tabelul 20: analizele centrelor: sistemul ThinPrep 2000 vs procesorul ThinPrep Genesis: analiză asistată de sistemul de imagistică

		Sistemul ThinPrep 2000								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Total
Procesor	UNSAT	6	10	2	0	1	1	0	0	20
ThinPrep	NILM	10	2.111	108	4	32	16	6	4	2.291
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
	Cancer	0	3	0	3	0	3	12	68	89
	Total	16	2.329	348	15	415	160	385	91	3.759

Tabelul 20 compară rezultatele analizei asistate de sistemul de imagistică a lamelor pregătite pe sistemul ThinPrep 2000 și a lamelor din aceleași probe pregătite pe procesorul ThinPrep Genesis.

Tabelul 21: sistemul ThinPrep 2000 evaluat vs procesorul ThinPrep Genesis evaluat

		Rezultate evaluate (sistemul ThinPrep 2000)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Total
Rezultate	UNSAT	2	2	0	0	0	0	1	0	5
evaluate	NILM	3	593	65	4	10	11	4	1	691
(procesor	ASCUS	1	69	48	2	25	2	2	1	150
ThinPrep	AGUS	0	2	0	0	0	1	1	1	5
Genesis)	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
	Cancer	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	Total	6	683	150	11	190	37	152	24	1.253

Tabelul 21 compară rezultatele analizei de evaluare a lamelor pregătite pe sistemul ThinPrep 2000 și cele ale analizei de evaluare a lamelor pregătite pe procesorul ThinPrep Genesis.

Tabelul 22: rezultate evaluate vs sistemul ThinPrep 2000: analiză manuală, toate categoriile evaluate

		Rezultate evaluate, toate centrele								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Total
Sistemul ThinPrep 2000	UNSAT	2	10	2	0	0	0	0	0	14
	NILM	4	1.683	403	14	100	47	24	2	2.277
	ASCUS	0	63	99	4	167	24	36	2	395
	AGUS	0	12	2	0	0	0	6	1	21
	LSIL	0	7	23	0	350	4	50	1	435
	ASC-H	0	15	17	3	19	20	74	5	153
	HSIL	0	2	3	1	9	18	323	19	375
	Cancer	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	Total	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabelul 22 compară rezultatele analizei de evaluare a lamelor și rezultatele din centrele de studiu pentru aceleași lame pregătite pe sistemul ThinPrep 2000 și analizate manual.

Tabelul 23: rezultate evaluate vs sistemul ThinPrep 2000: analiză asistată de sistemul de imagistică

		Rezultate evaluate, toate centrele								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Total
Sistem ThinPrep 2000	UNSAT	0	12	4	0	0	0	0	0	16
	NILM	5	1.705	425	13	109	49	21	2	2.329
	ASCUS	1	45	74	1	163	23	39	2	348
	AGUS	0	5	1	2	0	1	4	2	15
	LSIL	0	6	23	0	347	1	36	2	415
	ASC-H	0	16	17	5	17	24	77	4	160
	HSIL	0	2	5	1	9	16	333	19	385
	Cancer	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	Total	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabelul 23 compară rezultatele analizei de evaluare a lamelor și rezultatele din centrele de studiu pentru aceleași lame pregătite pe sistemul ThinPrep 2000 și analizate cu sistemul de imagistică ThinPrep.

Tabelul 24: rezultate evaluate vs procesor ThinPrep Genesis: analiză manuală, toate categoriile evaluate

		Rezultate evaluate, toate centrele								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Total
Procesor	UNSAT	1	6	4	0	1	0	1	0	13
ThinPrep Genesis	NILM	5	1.696	388	14	89	49	15	2	2.258
	ASCUS	0	65	112	2	174	28	35	1	417
	AGUS	0	11	3	5	0	2	6	5	32
	LSIL	0	1	22	0	352	4	49	2	430
	ASC-H	0	12	16	1	15	13	81	5	143
	HSIL	0	2	4	2	14	17	322	18	379
	Cancer	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	Total	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabelul 24 compară rezultatele analizei de evaluare a lamelor și rezultatele din centrele de studiu pentru aceleași lame pregătite pe procesorul ThinPrep Genesis și analizate manual.

Tabelul 25: rezultate evaluate vs procesor ThinPrep Genesis: analiză asistată de sistemul de imagistică, toate categoriile evaluate

		Rezultate evaluate, toate centrele								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer	Total
Procesor	UNSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
ThinPrep Genesis	NILM	5	1.708	399	16	102	46	14	1	2.291
	ASCUS	0	52	95	0	155	26	26	2	356
	AGUS	0	1	1	0	0	1	10	3	16
	LSIL	0	2	25	0	354	2	45	3	431
	ASC-H	0	17	16	3	12	23	90	5	166
	HSIL	0	4	4	3	20	13	323	23	390
	Cancer	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	Total	6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

Tabelul 25 compară rezultatele analizei de evaluare a lamelor și rezultatele din centrele de studiu pentru aceleași lame pregătite pe procesorul ThinPrep Genesis și analizate cu sistemul de imagistică ThinPrep.

Tabelul 26: rezumatul performanței: rezultatele procesorului ThinPrep Genesis vs. rezultatele sistemului ThinPrep 2000 pentru lame cu analiză manuală: sensibilitatea și specificitatea

Analiză manuală						
	Sensibilitate			Specificitate		
Prag	TP-2000 (CI 95 %)	Genesis (CI 95 %)	Diferență (CI 95 %)	TP-2000 (CI 95 %)	Genesis (CI 95 %)	Diferență (CI 95 %)
ASCUS+	70 % (între 66 % și 75 %)	72 % (între 68 % și 75 %)	2 % (între 0 % și 3 %)	94 % (între 92 % și 97 %)	95 % (între 92 % și 98 %)	1 % (între 0 % și 1 %)
LSIL+	70 % (între 65 % și 76 %)	71 % (între 66 % și 75 %)	0 % (între -2 % și 2 %)	97 % (între 96 % și 98 %)	97 % (între 97 % și 98 %)	1 % (între 0 % și 1 %)
ASC-H+	73 % (între 65 % și 81 %)	73 % (între 66 % și 80 %)	0 % (între -2 % și 2 %)	98 % (între 96 % și 99 %)	98 % (între 97 % și 99 %)	0 % (între 0 % și 1 %)
HSIL+	68 % (între 63 % și 73 %)	68 % (între 61 % și 74 %)	0 % (între -4 % și 4 %)	99 % (între 98 % și 99 %)	99 % (între 98 % și 99 %)	0 % (între -1 % și 0 %)

Sensibilitatea și specificitatea procesorului ThinPrep Genesis sunt similare cu cele ale sistemului ThinPrep 2000 pentru lamele analizate manual. În studiu, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește performanța între ThinPrep Genesis și ThinPrep 2000.

Tabelul 27: rezumatul performanței: rezultatele procesorului ThinPrep Genesis vs. rezultatele sistemului ThinPrep 2000 pentru lame cu analiză asistată de sistemul de imagistică: sensibilitatea și specificitatea

Analiză cu sistemul de imagistică ThinPrep						
	Sensibilitate			Specificitate		
Prag	TP-2000 (CI 95 %)	Genesis (CI 95 %)	Diferență (CI 95 %)	TP-2000 (CI 95 %)	Genesis (CI 95 %)	Diferență (CI 95 %)
ASCUS+	68 % (între 65 % și 72 %)	70 % (între 66 % și 74 %)	2 % (între 1 % și 3 %)	96 % (între 95 % și 97 %)	96 % (între 94 % și 98 %)	0 % (între -1 % și 1 %)
LSIL+	70 % (între 64 % și 76 %)	72 % (între 66 % și 78 %)	2 % (între 0 % și 4 %)	97 % (între 96 % și 97 %)	97 % (între 96 % și 98 %)	0 % (între 0 % și 1 %)
ASC-H+	75 % (între 68 % și 83 %)	76 % (între 68 % și 84 %)	0 % (între -3 % și 4 %)	97 % (între 97 % și 98 %)	97 % (între 96 % și 98 %)	0 % (între -1 % și 0 %)
HSIL+	70 % (între 62 % și 77 %)	68 % (între 59 % și 77 %)	-2 % (între -8 % și 4 %)	99 % (între 98 % și 99 %)	98 % (între 98 % și 99 %)	0 % (între -1 % și 0 %)

Sensibilitatea și specificitatea procesorului ThinPrep Genesis sunt similare cu cele ale sistemului ThinPrep 2000 pentru lamele analizate cu sistemul de imagistică ThinPrep. Singura categorie în care a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic a fost în categoria ASCUS+ unde diferența de sensibilitate a fost de 2 %.

Studii privind reproductibilitatea

Reproductibilitatea intra și inter-instrument a procesorului ThinPrep Genesis a fost evaluată în studii de laborator folosind tehnica probelor divizate.

REPRODUCTIBILITATEA INTRA-INSTRUMENT

Studiul a fost conceput pentru a analiza capacitatea procesorului ThinPrep Genesis de a pregăti lame reproductibile din aceeași probă a pacientului, folosind același instrument. În studiu au fost înscrise în total 160 de specimene. Fiecare specimen a fost împărțit în trei părți și procesat în trei cicluri separate pe un singur instrument. Lamele au fost colorate, acoperite cu lamele și apoi analizate de către citotehnologi folosind analiza asistată de sistemul de imagistică, conform Sistemului Bethesda de raportare a citologiei cervicale. Șase specimene au fost excluse din analiză deoarece cel puțin o lamă nu a fost disponibilă pentru analiza CT. Diagnosticile obținute sunt rezumate în Tabelul 28.

Tabelul 28: reproductibilitatea intra-instrument

Ciclu de procesare a probelor pe procesorul ThinPrep Genesis	Nivelul de diagnostic al specimenului Numărul de specimene cu trei probe duplicate corespondente			
	NILM	ASCUS sau ASC-H	LSIL sau AGUS	HSIL sau cancer
Ciclu 1 (n = 154)	109	13	18	13
Ciclu 2 (n = 154)	11	12	16	14
Ciclu 3 (n = 154)	109	12	19	13

A fost efectuat un test statistic chi-pătrat, obținând o valoare p de 0,9989, indicând faptul că diagnosticul nu depinde de ciclu.

REPRODUCTIBILITATEA INTER-INSTRUMENT

Acest studiu a fost conceput pentru a analiza capacitatea procesorului ThinPrep Genesis de a pregăti lame reproductibile din aceeași probă a pacientului, folosind mai multe instrumente. În studiu au fost înscrise în total 160 de specimene. Fiecare specimen a fost împărțit în trei părți și procesat pe trei procesoare ThinPrep Genesis diferite. Lamele au fost colorate, acoperite cu lamele și apoi analizate de către citotehnologi folosind analiza asistată de sistemul de imagistică, conform Sistemului Bethesda de raportare a citologiei cervicale. Zece specimene au fost excluse deoarece cel puțin o lamă nu a fost disponibilă pentru analiza CT. Diagnosticile obținute sunt prezentate în Tabelul 29.

Tabelul 29: reproductibilitatea inter-instrument

Procesor ThinPrep Genesis	Nivelul de diagnostic al specimenului Numărul de specimene cu trei probe duplicate corespondente			
	NILM	ASCUS sau ASC-H	LSIL sau AGUS	HSIL sau cancer
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

A fost efectuat un test statistic chi-pătrat, obținând o valoare p de 0.9995, indicând faptul că diagnosticul nu depinde de instrument.

Studiu privind numărul de celule

A fost efectuat un studiu pentru a evalua cantitatea de material celular transferat pe lame, comparând procesorul ThinPrep Genesis cu sistemul ThinPrep 2000.

Au fost realizate două comparații. Lamele pregătite pe sistemul ThinPrep 2000 au fost comparate cu lamele pregătite folosind procesul „Alicotă + Lamă” pe procesorul ThinPrep Genesis. Iar lamele pregătite pe sistemul ThinPrep 2000 au fost comparate cu lamele pregătite folosind procesul „Lamă” pe procesorul ThinPrep Genesis.

S-a folosit tehnica probei divizate. În studiu au fost înscrise în total 300 de specimene. Fiecare specimen a fost împărțit în trei părți. Specimenele au fost procesate folosind una dintre cele trei metode (ThinPrep 2000, „Alicotă + Lamă” ThinPrep Genesis sau „Lamă” ThinPrep Genesis). Lamele au fost colorate, acoperite cu lamele și apoi procesate cu sistemul de imagistică ThinPrep pentru a cuantifica cantitatea de material celular de pe fiecare lamă. Figurile 1 și 2 compară numărul de celule între ThinPrep 2000 și fiecare metodă de procesare Genesis pentru fiecare specimen.

Figura 1: regresia Deming
Procesul „Lamă” ThinPrep Genesis vs. Sistemul ThinPrep 2000

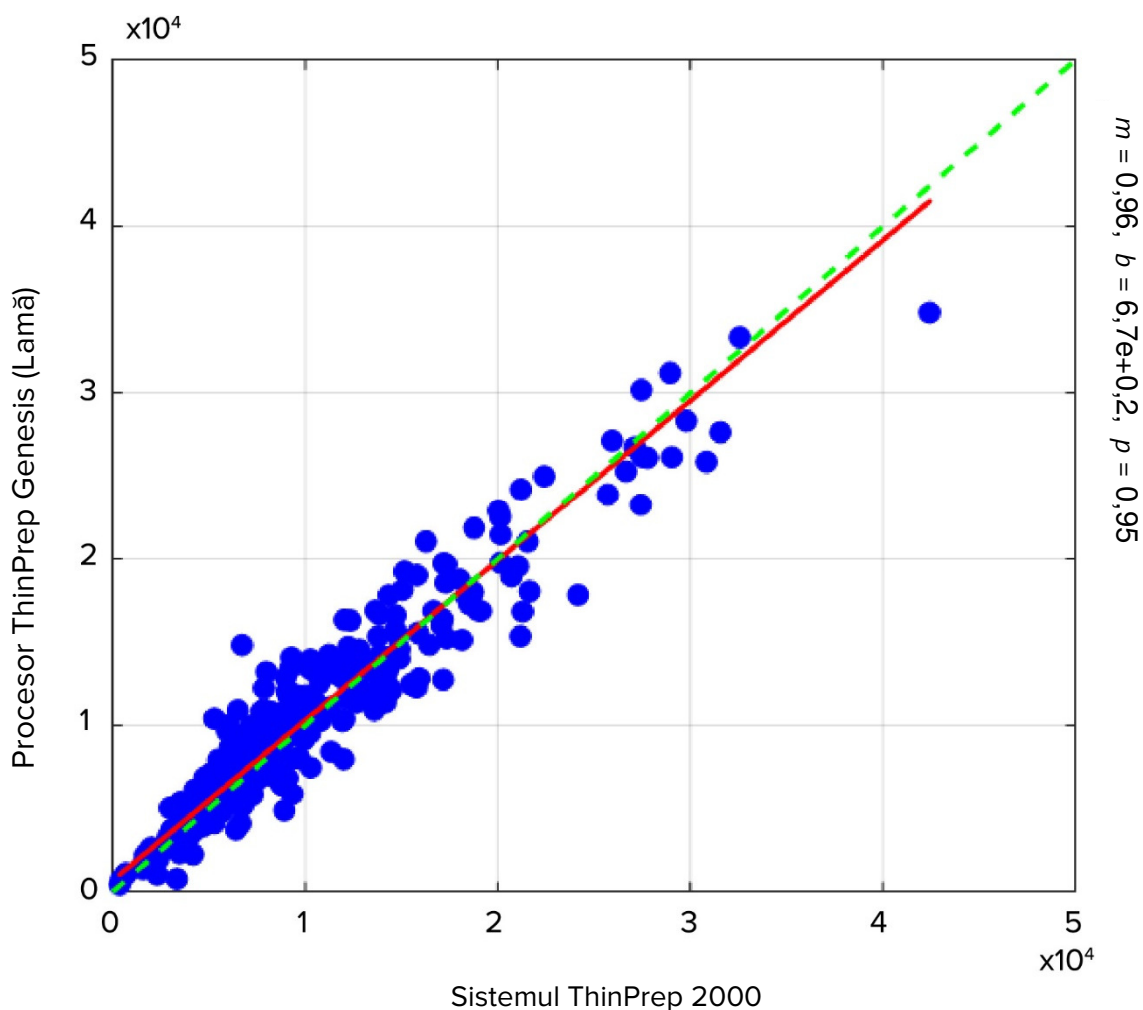
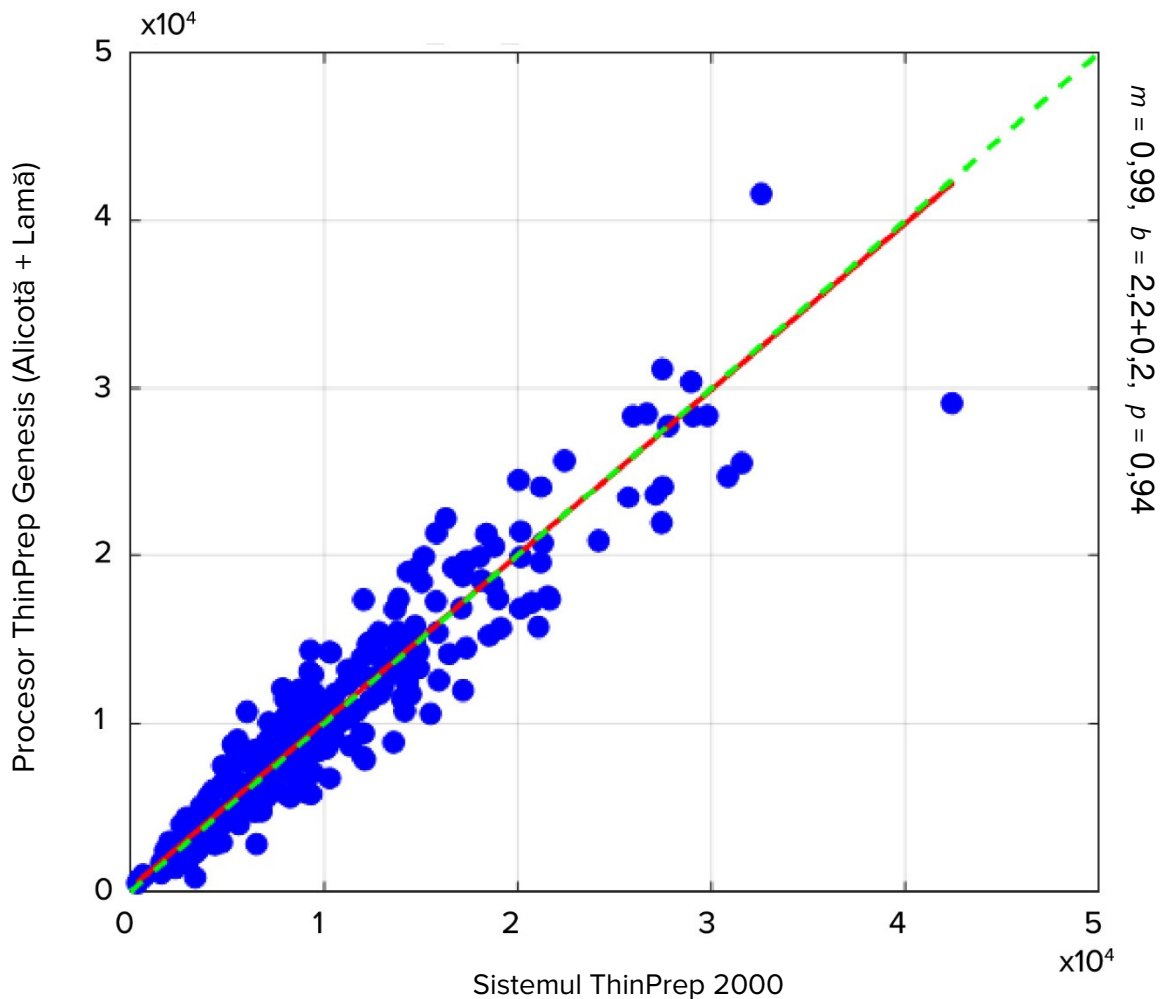


Figura 2: regresia Deming
Procesul „Alicotă + Lamă” ThinPrep Genesis vs. Sistemul ThinPrep 2000



Rezultatele studiului demonstrează că lamele produse de procesorul ThinPrep Genesis, atunci când sunt operate fie în procesul „Lamă”, fie „Alicotă + Lamă”, au un număr de celule epiteliale comparabil cu cel al sistemului ThinPrep 2000.

COMPARAȚIE ÎNTRE DIAGNOSTICE OBȚINUTĂ DIN STUDIUL PRIVIND NUMĂRUL DE CELULE

În plus, lamele pregătite în studiul privind numărul de celule au fost analizate de citotehnologi și clasificate în conformitate cu Sistemul Bethesda de raportare a citologiei cervicale. Determinanții diagnosticilor obținute sunt prezentați în Tabelele 30 și 31.

Tabelul 30: comparație între diagnostice obținută din studiul privind numărul celulelor Lame procesate pe procesorul ThinPrep Genesis (proces „Lamă”) vs. Sistemul ThinPrep 2000

		Sistemul ThinPrep 2000	
		ASCUS+	<ASCUS
Procesor ThinPrep Genesis (proces „Lamă”)	ASCUS+	66	13
	<ASCUS	12	195

A fost efectuat un test statistic pentru proporții, obținând o valoare $p < 10^{-4}$ care dovedește echivalența ASCUS+ între cele două instrumente.

Tabelul 31: comparație între diagnostice obținută din studiul privind numărul celulelor Lame procesate pe procesorul ThinPrep Genesis (proces Alicotă + Lamă) vs. Sistemul ThinPrep 2000

		Sistemul ThinPrep 2000	
		ASCUS+	<ASCUS
Procesor ThinPrep Genesis (proces „Alicotă + Lamă”)	ASCUS+	70	15
	<ASCUS	8	192

A fost efectuat un test statistic pentru proporții, obținând o valoare $p < 10^{-4}$ care dovedește echivalența ASCUS+ între cele două instrumente.

Studiu privind transferul celular

Transferul celular între lame a fost evaluat într-un studiu de laborator, comparându-se procesorul ThinPrep Genesis și sistemul ThinPrep 2000.

Pe fiecare sistem au fost procesate 350 de specimene clinice anormale, alternând cu 350 de fiole PreservCyt fără celule („fiole acelulare”). Specimenele procesate cu procesorul ThinPrep Genesis au folosit procesul „Alicotă + Lamă”. După procesare, lamele realizate din fiolele acelulare au fost separate de lamele celulare, colorate și acoperite cu lamele și apoi analizate de citotehnologi. Au fost avute în vedere toate celule identificate pe o lamă. Lamele realizate dintr-o fiolă acelulară, dar care conțineau cel puțin o celulă, au fost considerate ca având transfer celular. O lamă din sistemul ThinPrep 2000 a fost exclusă din cauza unei erori de operator. Tabelul 32 demonstrează rezultatele.

Tabelul 32: transferul celular

	Sistemul ThinPrep 2000	Procesor ThinPrep Genesis
Nr. total de lame	349	350
Nr. de lame cu transfer	89	20
Procentul lamelor cu transfer	25,5 %	5,7 %
Numărul de celule de pe lamele cu transfer: Medie (min, max)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

Studiul a demonstrat că respectiva contaminare încrucișată celulară între lame pe ThinPrep Genesis nu este inferioară performanței sistemului ThinPrep 2000.

Studiu privind transferul molecular

A fost conceput un studiu pentru a evalua transferul caracteristicii alicote a procesorului ThinPrep Genesis. A fost utilizat un test cu țintă amplificată. Studiul a comparat rezultatele moleculare dintre alicotele specimenelor pregătite manual cu rezultatele alicotelor pregătite pe procesorul ThinPrep Genesis, atât înainte, cât și după pregătirea lamei citologice. În total au fost pregătite 600 de fiole cu specimene fie din grupuri de specimene clinice îmbogățite cu 1×10^4 /ml celule SiHa și 1×10^4 /ml celule HeLa (300 de fiole HPV^{poz}), fie din grupuri de specimene clinice neîmbogățite (300 de fiole HPV^{neg}). Au fost pregătite alicote manuale din fiolele cu specimene HPV^{neg} urmate de fiolele cu specimene HPV^{poz}. Apoi, fiolele au fost procesate pe procesoarele Genesis în mod alternativ: pozitive/negative. Fiecare specimen a fost mai întâi procesat în modul „Alicotă + Lamă” (alicotă pregătită înainte de citologie), iar conținutul rămas al fiolei a fost procesat în modul „Alicotă” (alicotă pregătită după citologie). Toate alicotele au fost testate cu un test molecular HPV pentru subtipurile de risc crescut și un test molecular pentru HPV 16, 18 și 45. O fiolă HPV^{neg} a fost exclusă din cauza unei erori de operator. Tabelele 33 și 34 demonstrează ratele de pozitivitate atât pentru fiolele cu HPV^{poz}, cât și pentru fiolele HPV^{neg}, pentru fiecare metodă de pregătire a alicotei, pentru fiecare test molecular.

Tabelul 33: transferul molecular – test pentru HPV de risc crescut

Metodă de pregătire a alicotei	Specimene HPV negative			Specimene HPV pozitive		
	Nr. rezultate negative	Nr. rezultate pozitive	Pozitivitate procentuală	Nr. rezultate negative	Nr. rezultate pozitive	Pozitivitate procentuală
Alicotă manuală	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %
Alicotă Genesis pregătită înainte de citologie	287	12	4,0 %	0	300	100,0 %
Alicotă Genesis pregătită după citologie	291	8	2,7 %	0	300	100,0 %

Tabelul 34: transferul molecular – Test specific HPV 16/18/45

Metodă de pregătire a alicotei	Specimene HPV negative			Specimene HPV pozitive		
	Nr. rezultate negative	Nr. rezultate pozitive	Pozitivitate procentuală	Nr. rezultate negative	Nr. rezultate pozitive	Pozitivitate procentuală
Alicotă manuală	297	2	0,7 %	0	300	100,0 %
Alicotă Genesis pregătită înainte de citologie	298	1	0,3 %	0	300	100,0 %
Alicotă Genesis pregătită după citologie	299	0	0,0 %	0	300	100,0 %

S-au efectuat teste statistice pentru acordul procentual pozitiv și acordul procentual negativ pentru perechile corelate între metoda manuală și fie Genesis (înainte de citologie), fie Genesis (după citologie). Testele au avut valori $p < 10^{-3}$ pentru ambele grupuri de specimene testate cu ambele teste, ceea ce indică faptul că Genesis nu contribuie la contaminarea țintei sau a inhibitorilor.

Alicotele prelevate de procesorul ThinPrep Genesis nu au fost evaluate pentru teste specifice. Vă rugăm să consultați instrucțiunile furnizate cu un anumit test.

Studiul privind distribuirea alicotei

Capacitatea procesorului ThinPrep Genesis de a distribui o alicotă dintr-o fiolă ThinPrep într-un tub de ieșire a fost evaluată într-un studiu de laborator. Datele generate pentru acest studiu demonstrează că procesorul ThinPrep Genesis distribuie $1 \text{ ml} \pm 4 \%$ din fiola ThinPrep într-un tub de ieșire.

Concluzii

Rezultatele studiului care compară performanța procesorului ThinPrep Genesis cu cea a sistemului ThinPrep 2000 demonstrează că procesorul ThinPrep Genesis este cel puțin la fel de eficient ca și sistemul ThinPrep 2000 în ceea ce privește pregătirea lamelor din specimene ginecologice pentru detectarea celulelor atipice, a cancerului de col uterin sau a leziunilor sale precursorare, precum și a tuturor celorlalte categorii citologice, inclusiv adenocarcinomul, definite de *Sistemul Bethesda de raportare a citologiei cervicale*.

Sistemul ThinPrep™ 2000 este la fel de eficient ca frotiul Papanicolau convențional pentru populații variate de paciente și poate fi folosit ca înlocuitor al metodei frotiului Papanicolau convențional în depistarea celulelor atipice, cancerului cervical sau leziunilor sale precursorare, precum și a altor categorii citologice definite de către Sistemul Bethesda. De vreme ce procesorul ThinPrep Genesis folosește o tehnologie de colectare a celulelor și de pregătire a lamei similară celei a sistemului ThinPrep 2000, procesorul ThinPrep Genesis este la fel de eficient ca frotiul Papanicolau convențional pentru populații variate de paciente și poate fi folosit ca înlocuitor al metodei frotiului Papanicolau convențional în depistarea celulelor atipice, cancerului cervical sau leziunilor sale precursorare, precum și a altor categorii citologice definite de către Sistemul Bethesda.

Sistemul ThinPrep 2000 este semnificativ mai eficient decât frotiul Papanicolau convențional pentru depistarea leziunilor intraepiteliale scuamoase de grad scăzut (LSIL) sau mai severe în populații variate de paciente. De vreme ce procesorul ThinPrep Genesis folosește o tehnologie de colectare a celulelor și de pregătire a lamei similară celei a sistemului ThinPrep 2000, procesorul ThinPrep Genesis este semnificativ mai eficient decât frotiul Papanicolau convențional pentru depistarea leziunilor intraepiteliale scuamoase de grad scăzut (LSIL) sau mai severe în populații variate de paciente.

Calitatea specimenelor sistemului ThinPrep 2000 este semnificativ îmbunătățită față de cele pregătite ca frotiu Papanicolau convențional în populații variate de paciente. De vreme ce procesorul ThinPrep Genesis folosește o tehnologie de colectare a celulelor și de pregătire a lamei similară celei a sistemului ThinPrep 2000, calitatea specimenelor procesorului ThinPrep Genesis este semnificativ îmbunătățită față de cele pregătite ca frotiu Papanicolau convențional în populații variate de paciente.

MATERIALE NECESARE

MATERIALE FURNIZATE

- Procesor ThinPrep Genesis
- Manual de utilizare pentru procesorul ThinPrep Genesis
- Cablu de alimentare
- Ansamblul sticlei pentru deșeuri cu tubulatură și capac de transport
- Băi de fixare (10)
- Cupă de eliminare a vârfului pentru pipetă (2)
- Plăcuță absorbantă pentru bușonul filtrului (4)

- Plăcuță absorbantă pentru zona de perforări ale filtrului (4)
- Suport pentru vârful pentru pipetă (2, pentru clienții care efectuează operațiunea de extragere a alicotei)
- Dispozitiv de prindere pentru vârful de pipetă cu mai multe canale (pentru clienții care efectuează operațiunea de extragere a alicotei)
- Imprimantă pentru lame (opțional)
- Imprimantă pentru tuburi (opțional)
- Stick de memorie USB (1)

MATERIALE NECESARE DAR CARE NU SUNT FURNIZATE

- Fiolă cu soluție PreservCyt™ de 20 ml
- Filtru pentru testul Papanicolau ThinPrep™
- Lamă de microscop ThinPrep™
- Vârful pentru pipetă (vârful pentru pipetă conductoare, de unică folosință, din plastic, cu filtru rezistent la aerosoli, 1 ml, pentru clienții care efectuează operațiunea de extragere a alicotei)
- Tub pentru transferul specimenului (pentru clienții care efectuează operațiunea de extragere a alicotei)
- Dispozitiv de recoltare cervicală
- Sistem și reactivi pentru colorarea lamelor
- Fixator standard de laborator
- Lamele de acoperire și medii de montare
- Șervețele fără scame
- Echipament individual de protecție
- Soluție de hipoclorit de sodiu (soluție de concentrație 0,5 %, pentru clienții care efectuează operațiunea de extragere a alicotei)

DEPOZITARE

- Depozitați soluția PreservCyt între 15 °C (59 °F) și 30 °C (86 °F). Nu utilizați după data de expirare imprimată pe container.
- Depozitați soluția PreservCyt cu probă citologică destinată testării Papanicolau ThinPrep între 15 °C (59 °F) și 30 °C (86 °F) timp de maxim 6 săptămâni.

BIBLIOGRAFIE

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

INFORMAȚII PRIVIND SERVICIUL DE ASISTENȚĂ TEHNICĂ ȘI PRODUSUL

Pentru serviciul de asistență tehnică și pentru asistență privind utilizarea procesorului ThinPrep Genesis, contactați Hologic:

Telefon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Pentru apeluri internaționale sau fără taxă, contactați 1-508-263-2900.

E-mail: info@hologic.com



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



Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgia

Persoana responsabilă din Regatul Unit Hologic, Ltd., Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe
Manchester M23 9HZ Regatul Unit

©2021 Hologic, Inc. Toate drepturile rezervate.

Istoricul revizuirilor	Data	Descriere
AW-23047-3101 Rev. 001	11-2021	Adăugați informații despre studiul clinic. Adăugați date în tabelul cu organisme microbiene/virale. Adăugați marcajul CA pentru UK.