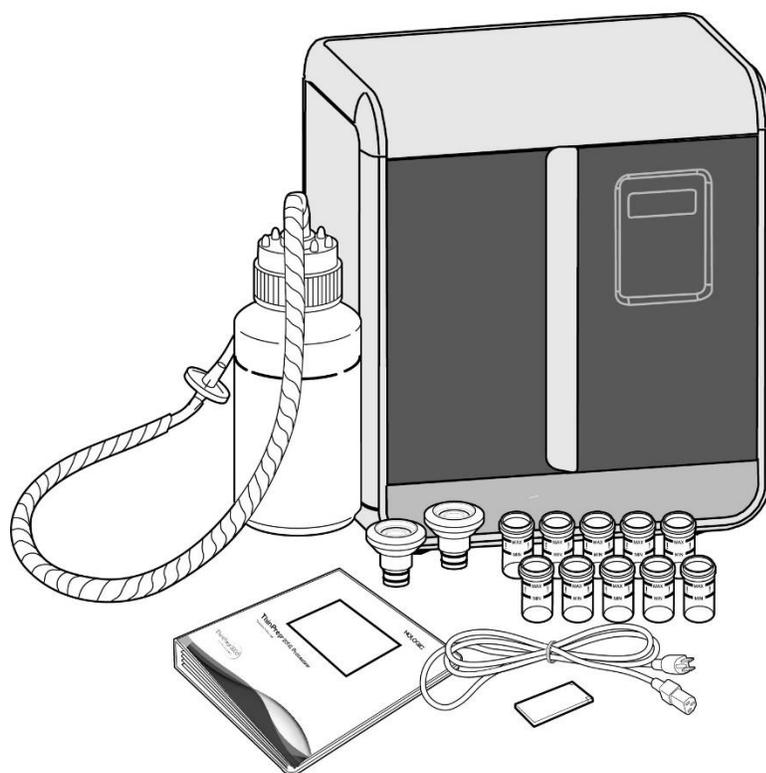
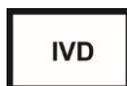


ThinPrep® 2000 System



Istruzioni per l'uso

CE



USO PREVISTO

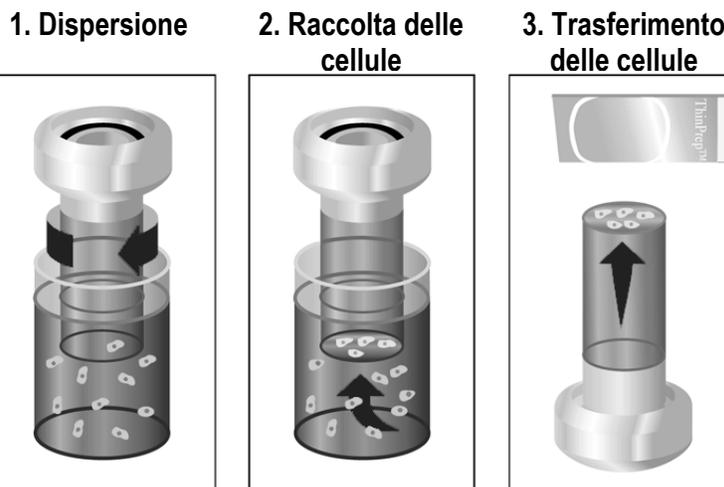
Il sistema ThinPrep® 2000 è indicato in sostituzione dello striscio convenzionale per la ricerca di cellule atipiche e di neoplasie cervicali o dei suoi precursori (lesioni intraepiteliali squamose di alto e basso grado), nonché per tutte le altre categorie citologiche, come definite in *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses* (Sistema Bethesda per la determinazione di diagnosi citologiche cervicali/vaginali).¹

PRINCIPI DI BASE DEL SISTEMA

La procedura ThinPrep inizia con il prelievo cervicale tramite un apposito dispositivo per il prelievo dei campioni cervicali. Il campione prelevato, anziché essere strisciato su un vetrino da microscopio, viene immerso e risciacquato in una fiala contenente 20 ml di soluzione PreservCyt®. Il campione ThinPrep viene quindi chiuso, etichettato e inviato a un laboratorio attrezzato di sistema ThinPrep 2000.

In laboratorio, il campione PreservCyt viene posto nel sistema ThinPrep 2000 e sottoposto a una fase di lieve dispersione che separa il sangue, il muco e i detriti non diagnostici e miscela accuratamente il campione cellulare. Le cellule vengono quindi raccolte su un filtro ThinPrep Pap Test appositamente ideato per la raccolta delle cellule diagnostiche. Durante la fase di raccolta il sistema ThinPrep 2000 controlla costantemente la quantità di fluido che passa attraverso il filtro ThinPrep Pap Test in modo da evitare che le cellule siano insufficienti o eccessivamente dense. Uno strato sottile di cellule viene quindi trasferito su un vetrino in un'area circolare del diametro di 20 mm e il vetrino viene automaticamente depositato in una soluzione fissativa.

Processo di preparazione del campione ThinPrep



(1) Dispersione

Il filtro ThinPrep Pap Test ruota all'interno della fiala contenente il campione, creando un moto vorticoso in grado di separare i detriti e di disperdere il muco, senza compromettere la morfologia delle cellule diagnostiche.

(2) Raccolta delle cellule

All'interno del filtro ThinPrep Pap Test si crea una lieve pressione negativa, tale da raccogliere le cellule sulla superficie esterna della membrana. La raccolta delle cellule è controllata dal software del sistema ThinPrep 2000 che regola il flusso che passa attraverso il filtro ThinPrep Pap Test.

(3) Trasferimento delle cellule

Dopo che le cellule sono state raccolte sulla superficie della membrana, il filtro ThinPrep Pap Test viene fatto ruotare e viene delicatamente appoggiato sul vetrino ThinPrep. Un fenomeno naturale di attrazione e una lieve pressione positiva fanno sì che le cellule aderiscano al vetrino e si dispongano in modo uniforme all'interno di una ben definita area circolare (spot).

Come con gli strisci convenzionali, l'esame dei vetrini allestiti con il sistema ThinPrep® 2000 viene utilizzato insieme alle informazioni relative all'anamnesi clinica della paziente e ad altre procedure diagnostiche, quali la colposcopia, la biopsia e il test del papilloma virus umano (HPV), per stabilire il trattamento della paziente.

La soluzione PreservCyt® del sistema ThinPrep 2000 rappresenta un mezzo alternativo per il prelievo e il trasporto dei campioni ginecologici da analizzare con il test per l'HPV DNA con il sistema Digene Hybrid Capture™ e i saggi Hologic APTIMA COMBO 2® CT/NG. Per informazioni sull'uso della soluzione PreservCyt per il prelievo, il trasporto, la conservazione e la preparazione dei campioni con i sistemi suddetti, consultare i foglietti illustrativi dei rispettivi produttori.

La soluzione PreservCyt del sistema ThinPrep 2000 può essere utilizzata altresì per il prelievo e il trasporto dei campioni ginecologici da analizzare con il test COBAS AMPLICOR™ CT/NG della Roche Diagnostics. Consultare le etichette della Hologic (documento no. MAN-02063-001) per le istruzioni sull'uso della soluzione PreservCyt per il prelievo, il trasporto e la preparazione di campioni e il foglietto illustrativo del sistema Roche Diagnostics COBAS AMPLICOR CT/NG per le istruzioni d'uso sul prodotto.

LIMITAZIONI ALL'USO

- I campioni ginecologici da utilizzare con il sistema ThinPrep 2000 devono essere raccolti tramite strumenti di prelievo tipo cervex brush oppure con una combinazione brush/spatola di plastica.
- La preparazione dei vetrini con il sistema ThinPrep 2000 deve essere effettuata esclusivamente da personale addestrato dalla Hologic o da strutture e persone incaricate dalla Hologic.
- La valutazione dei vetrini prodotti con il sistema ThinPrep 2000 deve essere effettuata esclusivamente da tecnici di citologia e patologi addestrati dalla Hologic per valutare i vetrini preparati con ThinPrep o da strutture o persone incaricate dalla Hologic.
- I prodotti da utilizzare con il sistema ThinPrep 2000 sono quelli appositamente realizzati e forniti dalla Hologic per il sistema ThinPrep 2000. Questi includono: fiale di soluzione PreservCyt, filtri ThinPrep Pap Test e vetrini per microscopio ThinPrep. Mezzi di prelievo, filtri e vetrini alternativi non sono stati convalidati da Hologic e possono generare risultati errati. Se si utilizzano queste alternative, Hologic non fornisce alcuna garanzia sui risultati. Le prestazioni del prodotto possono essere compromesse se si utilizzano altri materiali di consumo non convalidati da Hologic. Dopo l'uso questi prodotti devono essere smaltiti in conformità con le normative locali vigenti.
- Il filtro ThinPrep Pap Test è monouso e non può in alcun caso essere riutilizzato.
- La prestazione del test per l'HPV DNA e la CT/NG su fiale campione ritratte non è stata valutata.

AVVERTENZE

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- Pericolo. La soluzione PreservCyt contiene metanolo. Tossico se ingerito. Tossico se inalato. Può causare danni agli organi. Liquido e vapore infiammabili. Tenere lontano da fuoco, calore, scintille, fiamme libere e superfici molto calde. La soluzione PreservCyt deve essere conservata e smaltita in osservanza di tutte le normative applicabili.

- Mezzi di prelievo, filtri e vetrini alternativi non sono stati convalidati da Hologic e possono generare risultati errati. Se si utilizzano queste alternative, Hologic non fornisce alcuna garanzia sui risultati.
- Non utilizzare il processore ThinPrep 2000 per l'allestimento di un campione di liquido cerebrospinale (CSF) o un altro tipo di campione per cui si sospetta un'infezione da prioni (PrPsc) derivante da una persona affetta da TSE, ad esempio il morbo di Creutzfeldt-Jakob. Un processore contaminato da TSE non può essere decontaminato efficacemente, pertanto deve essere smaltito adeguatamente per evitare potenziali danni agli utenti o al personale di assistenza.

PRECAUZIONI

- Se, dopo l'allestimento dei vetrini per l'analisi con il processore ThinPrep 2000, i campioni residui devono essere analizzati per la presenza di *Chlamydia trachomatis* e di *Neisseria gonorrhoeae* con il test COBAS AMPLICOR CT/NG della Roche Diagnostics, si devono eseguire specifiche fasi di allestimento prima e durante l'uso del processore ThinPrep 2000. Attenersi alle procedure descritte nel capitolo 5B del Manuale per l'operatore del sistema ThinPrep 2000.
- Questo sistema utilizza, genera e può irradiare energia in radiofrequenza e, se installato e utilizzato in maniera non conforme alle istruzioni riportate nel manuale per l'operatore, può causare interferenze nelle comunicazioni radio. L'utilizzo di questa apparecchiatura in un'area residenziale può provocare interferenze dannose di cui l'utilizzatore dovrà assumersi piena responsabilità in termini di correzione e spese.
- La soluzione PreservCyt con campione citologico per il ThinPrep Pap Test deve essere conservata a 15 °C–30 °C e i campioni devono essere analizzati entro 6 settimane dal prelievo.
- La soluzione PreservCyt con campione citologico preparata per l'identificazione di CT/NG con il test COBAS AMPLICOR CT/NG della Roche Diagnostics deve essere conservata a 4 °C–25 °C e i campioni devono essere analizzati entro 6 settimane dal prelievo.
- La soluzione PreservCyt è stata testata con diversi organismi microbici e virali. La seguente tabella presenta le concentrazioni iniziali di organismi vivi e il numero di organismi vivi riscontrati nella soluzione PreservCyt dopo 15 minuti. Viene altresì riportata la riduzione logaritmica per gli organismi viventi. Come per tutte le altre procedure di laboratorio, vanno rispettate le normali precauzioni d'uso.

Organismo	Concentrazione iniziale	Riduzione logaritmica dopo 15 min
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,7
<i>Aspergillus niger</i> *	4,8 x 10 ⁵ CFU/ml	2,7
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 ⁵ CFU/ml	>4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> **	9,4 x 10 ⁵ CFU/ml	4,9
<i>Rabbitpox virus</i>	6,0 x 10 ⁶ PFU/ml	5,5***
<i>HIV-1</i>	1,0 x 10 ^{7,5} TCID ₅₀ /ml	7,0***

* Dopo 1 ora >riduzione logaritmica 4,7

** Dopo 1 ora >riduzione logaritmica 5,7

*** I dati sono riferiti a 5 minuti

CARATTERISTICHE E PRESTAZIONI: RIASSUNTO DEGLI STUDI CLINICI

È stato condotto uno studio prospettico multicentrico per valutare l'efficacia del sistema ThinPrep 2000 in confronto al Pap test convenzionale. L'obiettivo di questo studio era di dimostrare che i campioni ginecologici preparati con il sistema ThinPrep risultavano per lo meno altrettanto efficaci di quelli ottenuti con lo striscio tradizionale per quanto riguarda l'individuazione di cellule atipiche, del carcinoma cervicale o dei suoi precursori in diverse popolazioni di pazienti. Inoltre lo studio ha valutato l'adeguatezza del campione.

La fase iniziale dello studio clinico è stata condotta utilizzando un protocollo di confronto in cieco di due vetrini ottenuti dallo stesso campione (split-sample); questo protocollo prevedeva la preparazione di uno striscio convenzionale e il successivo risciacquo del materiale cellulare rimanente (la parte che normalmente viene scartata) nella fiala di soluzione PreservCyt. In laboratorio la fiala PreservCyt veniva introdotta nel sistema ThinPrep 2000, che allestiva un vetrino con il campione prelevato dalla paziente. I due vetrini (quello ottenuto con lo striscio convenzionale e quello ottenuto con il sistema ThinPrep) venivano successivamente esaminati indipendentemente l'uno dall'altro. Per la valutazione dei risultati dello screening sono stati utilizzati dei moduli in cui venivano riportate l'anamnesi della paziente e tutte le possibili categorie diagnostiche del Bethesda System. Un unico patologo indipendente ha effettuato la rilettura in cieco di tutti i vetrini discordanti e con diagnosi positiva provenienti dai vari centri, in modo da fornire una seconda valutazione oggettiva dei risultati.

CARATTERISTICHE DEI LABORATORI E DELLE PAZIENTI

Hanno partecipato allo studio i laboratori di citologia di tre centri di screening (indicati con S1, S2 e S3) e di tre strutture ospedaliere (indicate con H1, H2 e H3). Ai centri di screening si rivolge una normale popolazione di screening con incidenza di anomalie (LSIL o lesioni più gravi) inferiore al 5%, paragonabile a quella riscontrata nella popolazione USA.² Alle strutture ospedaliere si rivolge invece una popolazione di pazienti ad alto rischio (popolazione ospedaliera) caratterizzata da un'alta incidenza (>10%) di anomalie cervicali. I dati demografici relativi all'appartenenza a un gruppo etnico erano disponibili per il 70% delle pazienti partecipanti allo studio. La popolazione studiata è risultata composta dai seguenti gruppi etnici: caucasico (41,2%), asiatico (2,3%), ispanico (9,7%), afro-americano (15,2%), nativo americano (1,0%) ed altri (0,6%).

La tabella 1 descrive le caratteristiche dei laboratori e della popolazione osservata.

Tabella 1: Caratteristiche dei siti partecipanti allo studio

Centro	Caratteristiche dei laboratori			Dati demografici dello studio			
	Tipo di popolazione di pazienti	Attività dei laboratori - Strisci per anno	Casi	Range di età delle pazienti	Post-menopausa	Precedenti Pap test anomali	Incidenza convenzionale LSIL+
S1	Screening	300.000	1.386	18,0–84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Screening	100.000	1.668	18,0–60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Screening	96.000	1.093	18,0–48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Ospedale	35.000	1.046	18,1–89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Ospedale	40.000	1.049	18,1–84,4	2,1%	18,8%	12,9%
H3	Ospedale	37.000	981	18,2–78,8	11,1%	38,2%	24,2%

RISULTATI DELLO STUDIO CLINICO

Nello studio clinico sono state utilizzate le categorie diagnostiche del Bethesda System come parametro di confronto tra il Pap test convenzionale e il ThinPrep®. I dati sulla classificazione diagnostica e le analisi statistiche cumulative su tutti i centri partecipanti allo studio sono riportati nelle tabelle che seguono (dalla 2 alla 11). Sono state escluse da questa analisi le pazienti con documentazione incompleta e di età inferiore a 18 anni, i vetrini inadeguati dal punto di vista citologico e le pazienti con isterectomia. Nello studio clinico sono stati individuati rari casi di carcinoma cervicale (0,02%³), in linea con quanto normalmente osservato nella popolazione statunitense.

Tabella 2: Classificazione diagnostica, tutte le categorie

		Convenzionale							TOTALE
		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
TOTALE	5.680	521	8	367	167	3	1	6.747	

Abbreviazioni delle diagnosi: *NEG* = normale o negativo, *ASCUS* = cellule squamose atipiche di significato indefinito, *AGUS* = cellule ghiandolari atipiche di significato indefinito, *LSIL* = lesioni intraepiteliali squamose di basso grado, *HSIL* = lesioni intraepiteliali squamose di alto grado, *SQ CA* = carcinoma delle cellule squamose, *GL CA* = adenocarcinoma delle cellule ghiandolari

Tabella 3: Classificazione in base a tre categorie diagnostiche

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

Tabella 4: Classificazione in base a due categorie diagnostiche, LSIL e lesioni più gravi

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

Tabella 5: Classificazione in base a due categorie diagnostiche, ASCUS/AGUS e lesioni più severe

		NEG	ASCUS/AGUS+	TOTALE
ThinPrep	NEG	5.224	369	5.593
	ASCUS/AGUS+	456	698	1154
	TOTALE	5.680	1067	6.747

L'analisi dei dati diagnostici relativi ai vari siti è riportata nelle tabelle 6 e 7. In caso di valore p significativo ($p < 0,05$), il metodo migliore è indicato nella relativa colonna.

Tabella 6: Risultati per centro, LSIL e lesioni più gravi

Centro	Casi	ThinPrep LSIL+	Convenzionale LSIL+	Aumento individuazione*	Valore di p	Metodo migliore
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	Nessuno
H3	809	210	196	7%	0,374	Nessuno

*Aumento individuazione = $\frac{\text{ThinPrep}^{\circledast} \text{LSIL+} - \text{convenzionale LSIL+}}{\text{Convenzionale LSIL+}} \times 100\%$

Per la diagnosi di LSIL e di lesioni più gravi, il confronto ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep[®] in quattro centri, mentre negli altri due centri i due metodi sono risultati equivalenti.

Tabella 7: Risultati per sito, ASCUS/AGUS e lesioni più severe

Centro	Casi	ThinPrep ASCUS+	Convenzionale ASCUS+	Aumento individuazione*	Valore di p	Metodo migliore
S1	1.336	117	93	26%	0,067	Nessuno
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	Nessuno
H3	809	327	358	(9%)	0,102	Nessuno

*Aumento individuazione = $\frac{\text{ThinPrep}^{\circledast} \text{ASCUS+} - \text{convenzionale ASCUS+}}{\text{Convenzionale ASCUS+}} \times 100\%$

Per la diagnosi di ASCUS e lesioni più severe, il confronto diagnostico ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep in tre siti, mentre negli altri tre siti i due metodi sono risultati sovrapponibili.

Un patologo indipendente interpellato come supervisore per i 6 centri di ricerca ha riletto entrambi i vetrini in tutti i casi in cui i due metodi davano risultati anormali o discordanti. In considerazione del fatto che negli studi di questo tipo una diagnosi di riferimento non può essere determinata e quindi non può essere valutata la reale sensibilità della metodica, l'utilizzo di un secondo esame citologico eseguito da un supervisore esperto ha rappresentato un'alternativa alla conferma istologica tramite biopsia o al test per l'HPV per ottenere una diagnosi di riferimento.

Come diagnosi di riferimento è stata utilizzata la diagnosi più severa effettuata dal patologo indipendente (ottenuta indifferentemente sul vetrino usato per l'analisi ThinPrep o per l'esame convenzionale). Il numero di vetrini esaminati in ogni sito di studio con diagnosi anormale, confrontati con la diagnosi di riferimento fornita dal patologo indipendente, ha dato la misura dell'incidenza di LSIL e lesioni più severe (tabella 8) e dell'incidenza di ASCUS/AGUS e lesioni più severe (tabella 9). L'analisi statistica del confronto tra i due metodi e la determinazione del metodo migliore sono state effettuate utilizzando la rilettura da parte del patologo indipendente (che ha definito la diagnosi finale).

Tabella 8: Risultati del patologo indipendente per sito, LSIL e lesioni più severe

Centro	Casi positivi secondo il patologo indipendente	Casi positivi ThinPrep	Casi positivi convenzionale	Valore di p	Metodo migliore
S1	50	33	25	0,0614	Nessuno
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	Nessuno
H3	126	120	112	0,061	Nessuno

Per la diagnosi di LSIL e lesioni più severe, il confronto diagnostico ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep in tre siti, mentre negli altri tre siti i due metodi sono risultati sovrapponibili.

Tabella 9: Risultati del patologo indipendente per centro, ASCUS/AGUS e lesioni più gravi

Centro	Casi positivi secondo il patologo indipendente	Casi positivi ThinPrep®	Casi positivi convenzionale	Valore di p	Metodo migliore
S1	92	72	68	0,0511	Nessuno
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Nessuno
H2	171	143	154	0,136	Nessuno
H3	204	190	191	1,000	Nessuno

Per la diagnosi di ASCUS/AGUS e lesioni più severe, il confronto diagnostico ha dimostrato in modo statisticamente significativo la superiorità del metodo ThinPrep in due siti, mentre negli altri quattro siti i due metodi sono risultati sovrapponibili.

La tabella 10 sotto riportata mostra i risultati cumulativi di tutti i siti delle diagnosi descrittive per tutte le categorie del Bethesda System.

Tabella 10: Riepilogo della diagnosi descrittiva

Diagnosi descrittiva <i>Numero di pazienti: 6.747</i>	ThinPrep		Convenzionale	
	No.	%	No.	%
Modificazioni cellulari benigne	1.592	23,6	1.591	23,6
Infezione:				
Trichomonas Vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Coccobacilli	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Altro	155	2,3	285	4,2
Modificazioni cellulari reattive associate a:				
Infiammazione	353	5,2	385	5,7
Vaginite atrofica	32	0,5	48	0,7
Radiazioni	2	0,0	1	0,0
Altro	25	0,4	37	0,5
Anomalie delle cellule epiteliali	1.159	17,2	1.077	16,0
Cellule squamose				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
probabilmente reattivo	128	1,9	131	1,9
probabilmente neoplastico	161	2,4	140	2,1
indeterminato	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
Cellule ghiandolari				
Cellule endometriali benigne in donne in post-menopausa	7	0,1	10	0,1
Cellule ghiandolari atipiche (AGUS)	21	0,3	9	0,1
probabilmente reattivo	9	0,1	4	0,1
probabilmente neoplastico	0	0,0	3	0,0
indeterminato	12	0,2	2	0,0
Adenocarcinoma endocervicale	0	0,0	1	0,0

Nota: alcune pazienti presentavano più di una sottocategoria diagnostica.

La tabella 11 mostra la percentuale di individuazione cumulativa di infezioni, modificazioni reattive e del totale delle modificazioni cellulari benigne per entrambi i metodi, ThinPrep® e convenzionale, per tutti i centri.

Tabella 11: Modificazioni cellulari benigne

	ThinPrep		Convenzionale	
	No.	%	No.	%
Modificazioni cellulari benigne				
Infezione	1.392	20,6	1.348	20,0
Modificazioni reattive	412	6,1	471	7,0
Totale*	1.592	23,6	1591	23,6

** Nel totale sono incluse pazienti a cui sono state diagnosticate sia infezioni sia modificazioni cellulari reattive.*

Le tabelle 12, 13 e 14 mostrano i risultati cumulativi di tutti i siti sull'adeguatezza del campione ottenuti con il metodo ThinPrep e con lo striscio convenzionale. Delle 7.360 pazienti arruolate, 7.223 sono state incluse in questa analisi. I casi di pazienti con età inferiore ai 18 anni e i casi di isterectomia sono stati esclusi.

Sono stati condotti due studi clinici aggiuntivi, per valutare l'adeguatezza del campione nel caso di prelievi collocati direttamente nella fiala di soluzione PreservCyt[®], senza prima preparare il Pap test convenzionale. La tecnica di prelievo del campione direct-to-vial è quella prevista per il sistema ThinPrep 2000. Le tabelle 15 e 16 mostrano i risultati ottenuti con i protocolli split sample e direct-to-vial.

Tabella 12: Riassunto dei risultati sull'adeguatezza del campione

Adeguatezza del campione <i>Numero di pazienti: 7.223</i>	ThinPrep		Convenzionale	
	No.	%	No.	%
Adeguati	5.656	78,3	5.101	70,6
Adeguati per la valutazione ma limitati da:	1.431	19,8	2.008	27,8
Artefatti da essiccazione	1	0,0	136	1,9
Eccessivo spessore dello striscio	9	0,1	65	0,9
Mancanza di componente endocervicale	1.140	15,8	681	9,4
Scarsità di componente squamosa epiteliale				
Componente	150	2,1	47	0,7
Sangue oscurante	55	0,8	339	4,7
Infiammazione oscurante	141	2,0	1.008	14,0
Anamnesi mancante	12	0,2	6	0,1
Citolisi	19	0,3	119	1,6
Altro	10	0,1	26	0,4
Inadeguati per la valutazione:	136	1,9	114	1,6
Artefatti da essiccazione	0	0,0	13	0,2
Eccessivo spessore dello striscio	0	0,0	7	0,1
Mancanza di componente endocervicale	25	0,3	11	0,2
Scarsità di componente squamosa epiteliale				
Componente	106	1,5	47	0,7
Sangue oscurante	23	0,3	58	0,8
Infiammazione oscurante	5	0,1	41	0,6
Anamnesi mancante	0	0,0	0	0,0
Citolisi	0	0,0	4	0,1
Altro	31	0,4	9	0,1

Nota: alcune pazienti presentavano più sottocategorie.

Tabella 13: Risultati sull'adeguatezza del campione

		Convenzionale			
		ADEG	AMCL	INAD	TOTALE
ThinPrep	ADEG	4.316	1.302	38	5.656
	AMCL	722	665	44	1.431
	INAD	63	41	32	136
	TOTALE	5.101	2.008	114	7.223

ADEG = adeguato, AMCL = adeguato ma con limiti, INAD = inadeguato

Tabella 14: Risultati sull'adeguatezza del campione per centro

Centro	Casi	Casi Thin Prep ADEG	Casi convenzionali ADEG	Casi Thin Prep AMCL	Casi convenzionali AMCL	Casi Thin Prep INAD	Casi convenzionali INAD
S1	1.386	1.092	1.178	265	204	29	4
S2	1.668	15.30	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
Tutti i centri	7.223	5.656	5.101	1.431	2.008	136	114

La categoria "adeguato ma limitato da" (AMCL) può essere ulteriormente suddivisa in diverse categorie, una delle quali riporta l'assenza di componente endocervicale (No ECC). La tabella 15 mostra l'incidenza di "AMCL No ECC" con il vetrino ThinPrep® e il vetrino convenzionale.

Tabella 15: Risultati sull'adeguatezza del campione per sito, percentuali di AMCL per assenza di componente endocervicale

Diagnosi AMCL No ECC					
Centro	Casi	ThinPrep AMCL No ECC	ThinPrep AMCL No ECC (%)	Convenzionale AMCL No ECC	Convenzionale AMCL No 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%
Tutti i centri	7.223	1.140	15,8%	681	9,4%

Per i risultati dello studio clinico split sample, è stato rilevato un 6,4% di differenza a favore del metodo ThinPrep rispetto al metodo convenzionale nell'individuazione della componente endocervicale. Questo risultato è simile a quello di studi precedenti che utilizzavano la metodologia split sample.

STUDIO DIRECT-TO-VIAL SULLA COMPONENTE ENDOCERVICALE

Nell'utilizzo previsto del sistema ThinPrep® 2000 il dispositivo per il prelievo cervicale viene risciacquato direttamente in una fiala di soluzione PreservCyt®, senza effettuare la divisione del campione cellulare (split sample). Ci si aspettava che questa metodica potesse dare una maggiore raccolta di cellule endocervicali e metaplastiche. Per verificare tale ipotesi sono stati effettuati due studi utilizzando il metodo direct-to-vial i cui risultati sono stati sintetizzati nella tabella 16. In generale, questi due studi non hanno riscontrato differenze fra il metodo ThinPrep ed il metodo convenzionale.

Tabella 16: Riassunto degli studi direct-to-vial sulla componente endocervicale

Studio	Numero di pazienti valutabili	AMCL dovuti ad assenza di componente endocervicale	Percentuale confrontabile Pap Test convenzionale
Studio di fattibilità direct-to-vial	299	9,36%	9,43% ¹
Studio clinico direct-to-vial	484	4,96%	4,38% ²

1. Studio di fattibilità in direct-to-vial confrontato con i casi di AMCL No ECC con Pap test convenzionale rilevati nello studio clinico.

2. Studio clinico in direct-to-vial confrontato con i casi di AMCL No ECC con Pap test convenzionale rilevati nel sito S2.

STUDIO DIRECT-TO-VIAL SULLE HSIL+

In seguito all'approvazione del sistema ThinPrep da parte della FDA, la Hologic ha condotto uno studio multicentrico secondo il metodo direct-to-vial per valutare i risultati del sistema ThinPrep 2000 e dello striscio convenzionale nell'individuazione delle lesioni squamose intraepiteliali di alto grado e più severe (HSIL+). Due gruppi di pazienti sono stati arruolati nello studio da dieci (10) prestigiosi centri ospedalieri nelle principali aree metropolitane degli Stati Uniti. In ciascun centro un gruppo era composto da pazienti rappresentative della popolazione di uno screening di routine con Pap test, mentre l'altro gruppo era costituito da pazienti rappresentative della popolazione ospedaliera, arruolate al momento della colposcopia. I campioni ThinPrep sono stati raccolti in modo prospettico e confrontati a una coorte di controlli storici. La coorte di controlli storici era costituita da dati raccolti negli stessi ospedali e dagli stessi medici (se disponibili) che avevano raccolto i campioni ThinPrep. Questi dati sono stati raccolti in sequenza da pazienti visitate immediatamente prima dell'inizio dello studio.

I risultati di questo studio evidenziano una percentuale di rilevazione di 511/20.917 per il Pap test convenzionale e di 399/10.226 per i campioni ThinPrep, a indicare che, in questi siti clinici e in queste popolazioni, con i campioni ThinPrep si è osservato un aumento del 59,7% nell'individuazione delle lesioni HSIL+. Questi risultati sono riassunti nella tabella 17.

Tabella 17: Riassunto dello studio direct-to-vial HSIL+

Centro	Totale convenzionale (n)	HSIL+	Percentuale (%)	Totale ThinPrep (n)	HSIL+	Percentuale (%)	Differenza percentuale (%)
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
Totale	20.917	511	2,4	10.226	399	3,9	59,7 (p<0.001)

Differenza percentuale (%) = ((ThinPrep HSIL+/ThinPrep totale)/(Convenzionale HSIL+/Convenzionale totale)-1) *100

IDENTIFICAZIONE DELLE LESIONI GHIANDOLARI - STUDI PUBBLICATI

L'identificazione di lesioni ghiandolari endocervicali è una funzione fondamentale del Pap test. Tuttavia le cellule ghiandolari anormali nel campione del Pap test possono essere anche di origine diversa (endometrio o siti extrauterini), pertanto il Pap test non è un test di screening adatto per queste lesioni.

Quando sono identificate anomalie ghiandolari sospette, la loro accurata classificazione come lesioni ghiandolari reali rispetto a lesioni squamose è importante per una corretta valutazione e un trattamento adeguato (ad es., per la scelta della biopsia escissionale rispetto al follow-up conservativo). Numerosi articoli peer-reviewed⁴⁻⁹ riportano una migliore capacità del sistema ThinPrep 2000 di identificare le lesioni ghiandolari rispetto al Pap test convenzionale. Sebbene questi studi non valutino con coerenza la sensibilità dei diversi metodi di Pap test nell'identificazione di tipi specifici di lesioni ghiandolari, i risultati riportati sono coerenti con il maggior numero di conferme biotiche di anomalie ghiandolari rilevate con il ThinPrep Pap Test rispetto a quanto riscontrato con la citologia convenzionale.

Pertanto il risultato di anomalie ghiandolare di un vetrino per ThinPrep Pap Test merita maggior attenzione per la valutazione definitiva di una possibile patologia endocervicale o endometriale.

CONCLUSIONI

Il sistema ThinPrep[®] 2000 ha dimostrato di essere altrettanto efficace del Pap test convenzionale in diverse popolazioni di pazienti e di poter essere utilizzato in sostituzione del Pap test convenzionale nell'individuazione di cellule atipiche, di carcinoma cervicale o dei suoi precursori, così come di tutte le altre categorie citologiche definite dal Bethesda System.

Il sistema ThinPrep 2000 è significativamente più efficace del Pap test convenzionale nell'individuazione delle lesioni squamose intraepiteliali di basso grado (LSIL) e delle lesioni più severe in diverse popolazioni di pazienti.

La qualità del campione ottenuta con il sistema ThinPrep 2000 è significativamente migliore rispetto a quella ottenuta con il Pap test convenzionale in diverse popolazioni di pazienti.

MATERIALI NECESSARI

APPARECCHIATURE FORNITE

Il sistema ThinPrep 2000 è costituito dai seguenti componenti:

- Processore ThinPrep (modello TP 2000)
- Fiala con soluzione PreservCyt[®]
- Filtro ThinPrep Pap Test ad uso ginecologico
- Scheda di memoria per il programma per uso ginecologico
- Assemblaggio per tanica di scarico. Include: tanica, tappo, tubi di collegamento, raccordi, filtro
- 2 cappucci per filtro
- 2 guarnizioni O-ring per filtri di ricambio
- Cavo di alimentazione
- Vetrini per microscopio ThinPrep

Materiale aggiuntivo fornito

- Manuale per l'operatore ThinPrep 2000
- 10 fiale di soluzione fissativa

MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI

- Sistema di colorazione per vetrini e reagenti
- Fissativo da laboratorio standard
- Copri oggetto e mezzi di montaggio
- Fiala con soluzione PreservCyt[®] da 20 ml
- Filtro ThinPrep[®] Pap Test ad uso ginecologico
- Dispositivo di prelievo cervicale

CONSERVAZIONE

- Conservare la soluzione PreservCyt a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C. Non utilizzare oltre la data di scadenza indicata sul contenitore.
- Conservare la soluzione PreservCyt con il campione citologico per il test ThinPrep Pap Test a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C fino a 6 settimane.
- Conservare la soluzione PreservCyt con il campione citologico per l'identificazione di CT/NG con il test COBAS AMPLICOR CT/NG della Roche Diagnostics a una temperatura compresa tra 4 °C e 25 °C per un massimo di 6 settimane.

BIBLIOGRAFIA

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

ASSISTENZA TECNICA E INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

Per assistenza tecnica o quesiti relativi all'uso del sistema ThinPrep 2000, contattare la Hologic.

Telefono USA: +1-800-442-9892

Fax: +1-508-229-2795

Dall'estero o da telefoni da cui non è possibile avvalersi del numero verde, chiamare il numero +1-508-263-2900.

Email: info@hologic.com



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



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgio

©2021 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.
AW-19777-701 Rev. 002
10-2021