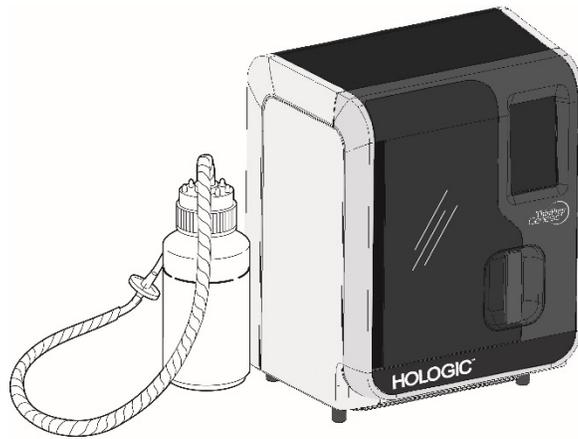


Processore ThinPrep™ Genesis™



Istruzioni per l'uso



USO PREVISTO

Il processore ThinPrep™ Genesis™ fa parte del sistema ThinPrep™. Viene usato per preparare i vetrini da microscopio ThinPrep dalle fiale ThinPrep™ PreservCyt™ per l'uso come alternativa allo striscio convenzionale da utilizzarsi nelle procedure di screening per la ricerca di cellule atipiche, del carcinoma cervicale e dei suoi precursori (lesioni intraepiteliali squamose di alto e basso grado), nonché per tutte le altre categorie citologiche secondo quanto indicato nel *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* (Sistema Bethesda per la determinazione di citologia cervicale)¹.

Inoltre, viene usato per la preparazione dei vetrini da microscopio ThinPrep™ da campioni non ginecologici, compresi i campioni di urina, e può essere usato per pipettare un'aliquota dalla fiala campione alla provetta di trasferimento campione. Per uso professionale.

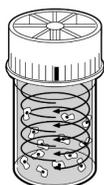
RIEPILOGO E SPIEGAZIONE DEL SISTEMA

La procedura ThinPrep inizia con il prelievo di un campione ginecologico da parte del medico, tramite un apposito dispositivo per il prelievo dei campioni cervicali. Il campione prelevato, anziché essere strisciato su un vetrino, viene immerso e risciacquato in una fiala con 20 ml di soluzione PreservCyt (PreservCyt). La fiala del campione ThinPrep viene poi chiusa, etichettata e inviata a un laboratorio dotato di processore ThinPrep Genesis.

In laboratorio, la fiala del campione PreservCyt viene posta nel processore ThinPrep Genesis. Un laboratorio può scegliere di impostare il processore ThinPrep Genesis per tracciare la procedura di controllo per il campione e di impostare gli ID di stampa su ciascun vetrino da microscopio in vetro. Una fase di leggera dispersione mescola il campione ruotandolo in modo da creare un moto vorticoso, in grado di separare i detriti e disperdere il muco senza compromettere la morfologia delle cellule.

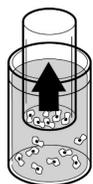
Le cellule vengono quindi catturate su un filtro ThinPrep Pap Test ginecologico appositamente ideato per la raccolta delle cellule. Durante la fase di raccolta, il processore ThinPrep Genesis controlla costantemente la quantità di fluido che passa attraverso il filtro ThinPrep Pap Test per impedire che le cellule siano insufficienti o eccessivamente dense. Un sottile strato di cellule viene quindi trasferito su un vetrino in un cerchio di 20 mm di diametro e il vetrino viene automaticamente depositato in una soluzione fissativa.

Preparazione del campione ThinPrep



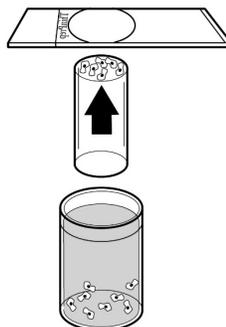
(1) Dispersione

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



(2) Raccolta delle cellule

All'interno del filtro ThinPrep Pap Test si crea una lieve pressione negativa, che favorisce la raccolta delle cellule sulla superficie esterna della membrana. La raccolta delle cellule è controllata dal software del processore ThinPrep Genesis che regola il flusso che passa attraverso il filtro ThinPrep Pap Test.



(3) Trasferimento delle cellule

Dopo la raccolta delle cellule sulla superficie della membrana, il filtro ThinPrep Pap Test viene capovolto e premuto delicatamente contro il vetrino da microscopio ThinPrep. Un fenomeno naturale di attrazione e una lieve pressione positiva fanno sì che le cellule aderiscano al vetrino ThinPrep e si dispongano in modo uniforme su un'area circolare definita (spot).

Come con gli strisci convenzionali per Pap test, l'esame dei vetrini preparati con il processore ThinPrep™ Genesis viene utilizzato, insieme alle informazioni relative alla storia 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.

Il componente della soluzione PreservCyt™ del processore ThinPrep Genesis è un mezzo di raccolta e trasporto alternativo per l'analisi del virus del papilloma umano (HPV) e delle infezioni sessualmente trasmissibili (STI) nei campioni ginecologici, compreso, ma non limitato a:

Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae (test Aptima Combo 2™),
Chlamydia trachomatis (test Aptima™ CT),
Neisseria gonorrhoeae (test Aptima™ GC),
Mycoplasma genitalium (test Aptima™ Mycoplasma genitalium),
Trichomonas vaginalis (test Aptima™ Trichomonas vaginalis),
Papillomavirus umano (test Aptima™ HPV) e
Papillomavirus umano (test Aptima™ HPV 16 genotipo 18/45)

Fare riferimento ai rispettivi foglietti illustrativi del produttore per le istruzioni su come utilizzare la soluzione PreservCyt per la raccolta, il trasporto, la conservazione e la preparazione dei campioni per l'uso in tali sistemi.

Oltre a preparare un vetrino da una fiala di campione PreservCyt, il processore ThinPrep Genesis è in grado di rimuovere un'aliquota di 1 ml dalla fiala di campione e di trasferirla in una provetta di trasferimento campione.

Qualora si verificano incidenti gravi in relazione a questo dispositivo o a qualsiasi componente usato con questo dispositivo, segnalarli all'assistenza tecnica Hologic e all'autorità competente locale dell'utente e/o della paziente.

LIMITAZIONI ALL'USO

- I campioni ginecologici da utilizzare con il processore ThinPrep Genesis devono essere raccolti tramite dispositivi a spazzola o endocervicale del tipo a spazzola/spatola in plastica. Consultare le istruzioni allegate al dispositivo di prelievo per conoscere avvertenze, controindicazioni e limitazioni all'uso associate al prelievo dei campioni.
- La preparazione dei vetrini per microscopio con il processore ThinPrep Genesis deve essere eseguita esclusivamente da personale addestrato da Hologic o da organizzazioni o singoli designati da Hologic.
- La valutazione dei vetrini per microscopio prodotti con il processore ThinPrep Genesis deve essere eseguita esclusivamente da tecnici di citologia e patologi addestrati da Hologic per valutare i vetrini preparati con ThinPrep o da organizzazioni o singoli indicati da Hologic.
- I materiali di consumo utilizzati dal processore ThinPrep Genesis sono quelli progettati e forniti da Hologic specificamente per il processore ThinPrep Genesis. Tali materiali includono le fiale della soluzione PreservCyt, i filtri ThinPrep Pap Test, i vetrini per microscopio ThinPrep e le provette per l'aliquota. 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 materiali di consumo non convalidati da Hologic. Dopo l'uso, questi materiali devono essere smaltiti in conformità con le normative vigenti.
- Il filtro ThinPrep Pap Test è monouso e non deve mai essere riutilizzato.
- I vetrini da microscopio ThinPrep possono essere usati solo una volta. Sul vetrino si possono trasferire le cellule solo una volta.
- Le aliquote effettuate dal processore ThinPrep Genesis non sono state valutate per test specifici. Fare riferimento alle istruzioni fornite con un test specifico.
- Le prestazioni dei test ausiliari per HPV e STI sulle fiale dei campioni riallestite usando acido acetico glaciale non sono state valutate.

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 calore, scintille, fiamme libere e superfici molto calde. La soluzione PreservCyt deve essere conservata e smaltita conformemente a 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.

PRECAUZIONI

- Questo sistema genera, utilizza e può irradiare energia in radio frequenza e, se installato ed utilizzato in maniera non conforme alle istruzioni riportate nel manuale per l'operatore, può causare interferenze nelle comunicazioni radio. L'utilizzo di questo sistema in una zona residenziale è probabile causa di interferenze 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 una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C e i campioni devono essere analizzati entro 6 settimane dal prelievo.
- È possibile eseguire il test per alcune infezioni sessualmente trasmissibili (STI) e per il virus del papilloma umano (HPV) insieme all'esame citologico. Fare riferimento alla guida specifica del test per la raccolta, il trasporto e le condizioni di conservazione dei campioni per l'uso in tali sistemi.
- La soluzione PreservCyt è stata testata con diversi organismi microbici e virali. La tabella che segue presenta le concentrazioni iniziali di organismi viventi e la riduzione logaritmica di organismi riscontrati nella soluzione PreservCyt dopo 15 minuti. Come per tutte le altre procedure di laboratorio, vanno rispettate le normali precauzioni d'uso.

Organismo	Concentrazione iniziale	Riduzione logaritmica dopo 15 minuti
<i>Candida albicans</i>	5,5 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,7
<i>Candida auris</i>	2,6 x 10 ⁵ CFU/ml	≥5,4
<i>Aspergillus niger</i>	4,8 x 10 ⁵ CFU/ml	2,7*
<i>Escherichia coli</i>	2,8 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5 x 10 ⁵ CFU/ml	≥4,4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> [†]	9,4 x 10 ⁵ CFU/ml	4,9**
Rabbitpox virus	6,0 x 10 ⁶ PFU/ml	5,5***
HIV-1	3,2 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	≥7,0***
Virus dell'epatite B [†]	2,2 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥4,25
Virus SARS-CoV-2	1,8 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml	≥3,75
* ** *** †	Dopo 1 ora, riduzione logaritmica 4,7 Dopo 1 ora, riduzione logaritmica 5,7 I dati si riferiscono alla misurazione dopo 5 minuti Gli organismi sono stati testati con organismi simili dello stesso genere per valutare l'efficacia antimicrobica.	
Nota:	tutti i valori di riduzione logaritmica con una designazione ≥ hanno prodotto una presenza microbica non rilevabile dopo l'esposizione alla soluzione PreservCyt. I valori elencati rappresentano la richiesta consentita minima tenendo in considerazione la concentrazione iniziale e il limite di rilevamento del metodo quantitativo.	

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI: REPORT DI STUDI CLINICI

Il processore ThinPrep Genesis utilizza una tecnologia di raccolta cellule e preparazione vetrini simile al sistema ThinPrep 2000. Le caratteristiche prestazionali del processore ThinPrep Genesis si basano su quelle del sistema ThinPrep 2000. Sia gli studi clinici per il sistema ThinPrep 2000 che quelli che confrontano il processore ThinPrep Genesis con il sistema ThinPrep 2000 sono descritti nelle seguenti sezioni.

Confronto tra il sistema ThinPrep 2000 e gli strisci convenzionali

È stato condotto uno studio clinico multicentrico prospettico per valutare le prestazioni del sistema ThinPrep 2000 nel confronto diretto con lo striscio convenzionale. L'obiettivo dello studio clinico ThinPrep era dimostrare che i campioni ginecologici preparati usando il sistema ThinPrep 2000 erano almeno efficaci quanto gli strisci convenzionali per il rilevamento delle cellule atipiche e del cancro cervicale o dei suoi precursori in varie popolazioni di pazienti. Inoltre, è stata eseguita una valutazione dell'adeguatezza dei campioni.

Il protocollo iniziale dello studio clinico era uno studio in cieco, split sample e coppie abbinato, per cui è stato preparato per primo lo striscio convenzionale, mentre la parte restante del campione (la parte che normalmente sarebbe scartata) è stata immersa e risciacquata in una fiala di soluzione PreservCyt. In laboratorio, la fiala del campione PreservCyt è stata posta in un sistema ThinPrep 2000 ed è stata quindi preparato un vetrino con il campione della paziente. I vetrini ThinPrep e degli strisci convenzionali sono stati analizzati e diagnosticati in modo indipendente. Per registrare i risultati dello screening sono stati usati dei moduli di segnalazione contenenti l'anamnesi delle pazienti e una lista di controllo di tutte le possibili categorie del The Bethesda System (Sistema Bethesda). Un patologo indipendente ha analizzato in cieco tutti i vetrini discrepanti e positivi di tutti i centri al fine di fornire un'ulteriore analisi oggettiva dei risultati.

A partire dallo studio sul sistema ThinPrep 2000, la terminologia delle categorie del The Bethesda System (Sistema Bethesda) è stata revisionata. I dati riportati di seguito conservano la terminologia dello studio originale.

CARATTERISTICHE DI LABORATORIO E DELLA PAZIENTE

I laboratori di citologia nei tre centri di screening (indicati con S1, S2 e S3) e i tre centri ospedalieri (indicati con H1, H2 e H3) hanno partecipato allo studio clinico. I centri di screening nello studio servono le popolazioni di pazienti (popolazioni di screening) con i tassi di aberrazione (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado [LSIL] e lesioni più gravi) simili alla media degli Stati Uniti inferiore al 5%.² I centri ospedalieri nello studio servono una popolazione di pazienti rinviate ad alto rischio (popolazioni ospedaliere) caratterizzate da alti tassi (>10%) di aberrazione cervicale. I dati demografici sulla razza sono stati ottenuti per il 70% delle pazienti che hanno partecipato allo studio. La popolazione dello studio era composta dai seguenti gruppi di razze: caucasici (41,2%), asiatici (2,3%), ispanici (9,7%), afro-americani (15,2%), nativi americani (1,0%) e altri gruppi (0,6%).

La Tabella 1 descrive i laboratori e le popolazioni delle pazienti.

Tabella 1: Caratteristiche del centro (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Centro	Caratteristiche del laboratorio			Dati demografici dello studio clinico			
	Tipo di popolazione di pazienti	Volume del laboratorio - Strisci all'anno	Casi	Intervallo di età pazienti	In post-menopausa	Striscio anomalo precedente	LSIL+ con incidenza convenzionale
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 DEGLI STUDI CLINICI

Le categorie diagnostiche del The Bethesda System (Sistema Bethesda) sono state utilizzate come base del confronto tra i risultati ottenuti con metodi convenzionali e quelli con ThinPrep™ derivati dallo studio clinico. I dati di classificazione diagnostica e le analisi statistiche per tutti i centri clinici sono riportati nelle Tabelle da 2 a 11. I casi con documenti errati, età paziente inferiore a 18 anni, vetrini citologicamente inadeguati o pazienti con isterectomia sono stati esclusi da questa analisi. I pochi casi di cancro cervicale (0,02%³) sono stati rappresentati nello studio clinico, poiché sono tipici della popolazione di pazienti negli Stati Uniti.

Tabella 2: Classificazione diagnostica, tutte le categorie (studio sul sistema ThinPrep 2000)

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

Abbreviazioni delle diagnosi: **NEG** = normale o negativo, **ASCUS** = celle squamose atipiche di significanza non determinata, **AGUS** = cellule ghiandolari atipiche di significanza non determinata, **LSIL** = lesione intraepiteliale squamosa di basso grado, **HSIL** = lesione intraepiteliale squamosa di alto grado, **SQ CA** = carcinoma cellulare squamoso, **GL CA** = adenocarcinoma cellulare ghiandolare

Tabella 3: Classificazione diagnostica a tre categorie (studio sul sistema ThinPrep 2000)

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

Tabella 4: Classificazione diagnostica a due categorie, LSIL e diagnosi più gravi (studio sul sistema ThinPrep 2000)

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

Tabella 5: Classificazione diagnostica a due categorie, ASCUS/AGUS e diagnosi più gravi (studio sul sistema ThinPrep 2000)

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

L'analisi dei dati diagnostici dai centri è riassunta nelle Tabelle 6 e 7. Quando il valore p è significativo (p <0,05), il metodo preferito è indicato nelle tabelle.

Tabella 6: Risultati per centro, LSIL e lesioni più gravi (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Centro	Casi	ThinPrep LSIL+	LSIL+ con incidenza LSIL+	Maggiore rilevamento*	Valore p	Metodo preferito
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 dei due
H3	809	210	196	7%	0,374	Nessuno dei due

*Maggiore rilevamento = $\frac{\text{LSIL+ con ThinPrep}^{\text{TM}} - \text{LSIL+ con convenzionale}}{\text{LSIL+ con convenzionale}} \times 100\%$

Per LSIL e le lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha statisticamente preferito il metodo ThinPrep™ presso i quattro centri ed è stato statisticamente equivalente in due centri.

Tabella 7: Risultati per centro, ASCUS/AGUS e lesioni più gravi (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Centro	Casi	ThinPrep ASCUS+	ASCUS+ convenzionale	Maggiore rilevamento*	Valore p	Metodo preferito
S1	1.336	117	93	26%	0,067	Nessuno dei due
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 dei due
H3	809	327	358	(9%)	0,102	Nessuno dei due

*Maggiore rilevamento = $\frac{\text{ASCUS+ con ThinPrep}^{\text{TM}} - \text{ASCUS+ con convenzionale}}{\text{ASCUS+ con convenzionale}} \times 100\%$

Per ASCUS/AGUS e le lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha statisticamente preferito il metodo ThinPrep presso i tre centri ed è stato statisticamente equivalente in tre centri.

Un patologo ha svolto il ruolo di revisore indipendente per i sei centri clinici, ricevendo entrambi i tipi di vetrini dai casi in cui i due metodi sono anomali o discrepanti. Dal momento che non è possibile determinare un riferimento reale in tali studi e pertanto non è possibile calcolare la sensibilità reale, l'uso di un'analisi citologica approfondita fornisce un'alternativa alla conferma istologica tramite biopsia o analisi del papillomavirus umano (HPV) come mezzi per determinare la diagnosi di riferimento.

La diagnosi di riferimento era la diagnosi più grave dei vetrini ThinPrep o da strisci convenzionali secondo quanto determinato dal patologo indipendente. Il numero di vetrini diagnosticati come anomali in ciascun centro, rispetto alla diagnosi di riferimento del patologo indipendente, fornisce la proporzione di LSIL o delle lesioni più gravi (Tabella 8) e la proporzione di ASCUS/AGUS o delle lesioni più gravi (Tabella 9). L'analisi statistica consente un confronto dei due metodi e una determinazione di quale metodo viene preferito quando si utilizza il patologo indipendente per l'analisi citologica approfondita come arbitro della diagnosi finale.

Tabella 8: Risultati del patologo indipendente per centro, LSIL e lesioni più gravi (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Centro	Casi positivi rilevati dal patologo indipendente	Positivi con ThinPrep	Positivi con metodo convenzionale	Valore p	Metodo preferito
S1	50	33	25	0,0614	Nessuno dei due
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 dei due
H3	126	120	112	0,061	Nessuno dei due

Per LSIL e le lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha statisticamente preferito il metodo ThinPrep presso i tre centri ed è stato statisticamente equivalente in tre centri.

Tabella 9: Risultati del patologo indipendente per centro, ASCUS/AGUS e lesioni più gravi (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Centro	Casi positivi rilevati dal patologo indipendente	Positivi con ThinPrep™	Positivi con metodo convenzionale	Valore p	Metodo preferito
S1	92	72	68	0,0511	Nessuno dei due
S2	101	85	59	0,001	ThinPrep
S3	109	95	65	<0,001	ThinPrep
H1	170	155	143	0,090	Nessuno dei due
H2	171	143	154	0,136	Nessuno dei due
H3	204	190	191	1,000	Nessuno dei due

Per ASCUS/AGUS e le lesioni più gravi, il confronto diagnostico ha statisticamente preferito il metodo ThinPrep presso i due centri ed è stato statisticamente equivalente in quattro centri.

La Tabella 10 di seguito mostra il riepilogo per tutti i centri in merito alle diagnosi descrittive per tutte le categorie del The Bethesda System (Sistema Bethesda).

Tabella 10: Riepilogo delle diagnosi descrittive (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Diagnosi descrittiva <i>Numero di pazienti: 6747</i>	ThinPrep		Convenzionale	
	N	%	N	%
Alterazioni cellulari benigne:	1592	23,6	1591	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
Alterazioni cellulari reattive associate a:				
Infiammazione	353	5,2	385	5,7
Vaginite atrofica	32	0,5	48	0,7
Radiazione	2	0,0	1	0,0
Altro	25	0,4	37	0,5
Anomalie delle cellule epiteliali:	1159	17,2	1077	16,0
Cellule squamose:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
favor reactive	128	1,9	131	1,9
favor neoplastic	161	2,4	140	2,1
non determinato	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 nelle donne in post-menopausa	7	0,1	10	0,1
Cellule ghiandolari atipiche (AGUS)	21	0,3	9	0,1
favor reactive	9	0,1	4	0,1
favor neoplastic	0	0,0	3	0,0
non determinato	12	0,2	2	0,0
Adenocarcinoma endocervicale	0	0,0	1	0,0

Nota: alcune pazienti avevano più di una sottocategoria diagnostica.

La Tabella 11 mostra le percentuali di rilevamento per infezioni, alterazioni reattive e alterazioni cellulari benigne totali sia per il metodo ThinPrep™ che per quello convenzionale in tutti i centri.

Tabella 11: Risultati delle alterazioni cellulari benigne (studio sul sistema ThinPrep 2000)

		ThinPrep		Convenzionale	
		N	%	N	%
Alterazioni cellulari benigne	Infezione	1392	20,6	1348	20,0
	Alterazioni reattive	412	6,1	471	7,0
	Totale*	1592	23,6	1591	23,6

** Il totale include alcune pazienti che potrebbero aver avuto sia un'infezione che un'alterazione cellulare reattiva.*

Le Tabelle 12, 13 e 14 mostrano i risultati dell'adeguatezza del campione per il metodo ThinPrep e il metodo con striscio convenzionale per tutti i centri dello studio. Dei 7.360 pazienti totali arruolate, 7.223 sono inclusi in questa analisi. I casi con età paziente inferiore a 18 anni o pazienti con isterectomia sono stati esclusi da questa analisi.

Sono stati condotti due studi clinici aggiuntivi al fine di valutare i risultati di adeguatezza del campione quando i campioni venivano depositati direttamente nella fiala PreservCyt™, senza effettuare prima uno striscio convenzionale. Questa tecnica di prelievo dei campioni corrisponde all'uso previsto per il sistema ThinPrep 2000. Le Tabelle 15 e 16 mostrano i risultati split sample e direct to vial.

Tabella 12: Riepilogo dei risultati di adeguatezza del campione (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Adeguatezza dei campioni Numero di pazienti: 7223	ThinPrep		Convenzionale	
	N	%	N	%
Soddisfacente	5656	78,3	5101	70,6
Soddisfacente per la valutazione ma limitato da:	1431	19,8	2008	27,8
Artefatto per essiccazione all'aria	1	0,0	136	1,9
Striscio spesso	9	0,1	65	0,9
Componente endocervicale assente	1140	15,8	681	9,4
Componente epiteliale squamoso insufficiente	150	2,1	47	0,7
Sangue oscurante	55	0,8	339	4,7
Inflammatione oscurante	141	2,0	1008	14,0
Nessuna anamnesi	12	0,2	6	0,1
Citolisi	19	0,3	119	1,6
Altro	10	0,1	26	0,4
Non soddisfacente per la valutazione:	136	1,9	114	1,6
Artefatto per essiccazione all'aria	0	0,0	13	0,2
Striscio spesso	0	0,0	7	0,1
Componente endocervicale assente	25	0,3	11	0,2
Componente epiteliale squamoso insufficiente	106	1,5	47	0,7
Sangue oscurante	23	0,3	58	0,8
Inflammatione oscurante	5	0,1	41	0,6
Nessuna anamnesi	0	0,0	0	0,0
Citolisi	0	0,0	4	0,1
Altro	31	0,4	9	0,1

Nota: alcune pazienti avevano più di una sottocategoria.

Tabella 13: Risultati di adeguatezza del campione (studio sul sistema ThinPrep 2000)

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

SAT = soddisfacente, SBLB = soddisfacente ma limitato da, UNSAT = non soddisfacente

Tabella 14: Risultati di adeguatezza del campione per centro (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Centro	Casi	Casi SAT ThinPrep	Casi SAT convenzionali	Casi SBLB ThinPrep	Casi SBLB convenzionali	Casi UNSAT ThinPrep	Casi UNSAT convenzionali
S1	1.386	1092	1178	265	204	29	4
S2	1.668	1530	1477	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	5656	5101	1431	2008	136	114

La categoria “soddisfacente ma limitato da” (SBLB) può essere suddivisa in molte sottocategorie, una delle quali è l’assenza di componente endocervicale. La Tabella 15 mostra la categoria “soddisfacente ma limitato da” “Assenza di ECC” per i vetrini con metodo ThinPrep™ e con metodo convenzionale.

Tabella 15: Risultati di adeguatezza del campione per centro, percentuali SBLB per i componenti non endocervicali (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Centro	ThinPrep	SBLB per assenza di ECC			
		ThinPrep SBLB - assenza di ECC	ThinPrep SBLB - assenza di ECC (%)	SBLB+ convenzionale - assenza di ECC	SBLB+ convenzionale - assenza di 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	1140	15,8%	681	9,4%

Per i risultati dello studio clinico che comprende un protocollo split sample, c’era una differenza di 6,4% tra il metodo convenzionale e quello ThinPrep nel rilevamento del componente endocervicale. Questo è simile agli studi precedenti che utilizzano una metodologia split sample.

STUDI SU COMPONENTI ENDOCERVICALI (ECC) DIRECT TO VIAL

Per l'uso previsto del sistema ThinPrep™ 2000, il dispositivo di campionamento cervicale sarà risciacquato direttamente in una fiala PreservCyt™, anziché dividere il campione cellulare. Era previsto che ciò avrebbe generato un aumento della raccolta di cellule endocervicali e cellule metaplastiche. Per verificare questa ipotesi, sono stati condotti due studi usando il metodo direct-to-vial e sono riassunti nella Tabella 16. Complessivamente, non è stata riscontrata alcuna differenza tra il metodo ThinPrep e il metodo convenzionale in questi due studi.

Tabella 16: Riepilogo degli studi su componenti endocervicali (ECC) direct to vial (studio sul sistema ThinPrep 2000)

Studio	Numero di pazienti valutabili	SBLB per assenza di componenti endocervicali	Percentuale confrontabile di strisci convenzionali
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 direct-to-vial confrontato con la percentuale complessiva di SBLB - assenza di componenti endocervicali con striscio convenzionale per indagine clinica.

2. Studio clinico direct-to-vial confrontato con la percentuale di SBLB - assenza di componenti endocervicali con striscio convenzionale per indagine clinica del centro S2.

STUDIO HSIL+ DIRECT-TO-VIAL

Dopo l'approvazione iniziale dell'FDA del sistema ThinPrep, Hologic ha condotto uno studio clinico direct-to-vial multicentrico al fine di valutare il sistema ThinPrep 2000 rispetto allo striscio convenzionale per il rilevamento delle lesioni intraepiteliali squamose di alto grado e delle lesioni più gravi (HSIL+). Nella sperimentazione sono stati arruolati due tipi di gruppi di pazienti da dieci (10) ospedali universitari leader nelle aree metropolitane maggiori degli Stati Uniti. In ciascun centro, un gruppo comprendeva pazienti che rappresentavano una popolazione di screening con Pap test di routine, mentre l'altro gruppo comprendeva pazienti che rappresentavano una popolazione rinviata arruolata al momento della colposcopia. I campioni ThinPrep sono stati raccolti prospettivamente e confrontati con una coorte di controllo storica. La coorte storica comprendeva i dati raccolti dagli stessi ospedali e dagli stessi medici (se disponibili) usati per raccogliere i campioni ThinPrep. Questi dati venivano raccolti sequenzialmente dai pazienti visitati subito prima dell'inizio dello studio.

I risultati di questi studio hanno dimostrato una percentuale di rilevamento pari a 511 / 20.917 per gli strisci convenzionali rispetto a 399 / 10.226 per i vetrini ThinPrep. Per questi centri clinici e queste popolazioni di studio, ciò indica un aumento del 59,7% nel rilevamento delle lesioni HSIL+ per i campioni ThinPrep. Questi risultati sono riassunti nella Tabella 17.

Tabella 17: Riepilogo dello studio HSIL+ direct-to-vial (sistema ThinPrep 2000)

Centro	CP totale (n)	HSIL+	Percentuale (%)	TP totale (n)	HSIL+	Percentuale (%)	Percentuale Modifica (%)
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)

*Percentuale di modifica (%) = ((TP HSIL+/TP Total)/(CP HSIL+/CP totale)-1) *100*

RILEVAMENTO DELLA MALATTIA GHIANDOLARE – STUDI PUBBLICATI

Il rilevamento delle lesioni ghiandolari endocervicali è una funzione fondamentale del Pap test. Tuttavia, le cellule ghiandolari anomale nel campione di Pap test potrebbero avere origine anche dall'endometrio o da siti extrauterini. Il Pap test non è previsto come test di screening per tali lesioni.

Quando si identificano delle anomalie ghiandolari sospette, la loro classificazione accurata come lesioni ghiandolari vere rispetto a lesioni squamose è importante per una valutazione corretta e il successivo trattamento (*ad es.* scelta del metodo di biopsia escissionale rispetto al follow-up conservativo). Numerose pubblicazioni con revisione inter-pares⁴⁻⁹ segnalano che il sistema ThinPrep 2000 è maggiormente in grado di rilevare le malattie ghiandolari rispetto allo striscio convenzionale. Sebbene questi studi non trattino in modo uniforme la sensibilità dei diversi metodi di Pap test nel rilevamento di determinati tipi di malattia ghiandolare, i risultati riferiti sono coerenti con la più frequente conferma con biopsia di risultati ghiandolari anomali ottenuti con il ThinPrep Pap Test rispetto alla citologia convenzionale.

Pertanto, la scoperta di un'anomalia ghiandolare su un vetrino ThinPrep Pap Test merita maggiore attenzione per la valutazione definitiva di una potenziale patologia endocervicale o endometriale.

Confronto tra il processore ThinPrep Genesis e il sistema ThinPrep 2000

È stato condotto uno studio clinico multicentrico prospettico per valutare le prestazioni del processore ThinPrep Genesis nel confronto diretto con il sistema ThinPrep 2000. L'obiettivo dello studio clinico ThinPrep era dimostrare che i campioni ginecologici preparati usando il processore ThinPrep Genesis erano almeno efficaci quanto i campioni preparati usando il sistema ThinPrep 2000 per il rilevamento delle cellule atipiche e del cancro cervicale o dei suoi precursori.

DISEGNO DELLO STUDIO CLINICO

Questo studio consisteva in una valutazione prospettica, multicentrica, randomizzata, in singolo cieco, delle coppie di vetrini ThinPrep generate dal controllo e dal processore di indagine per lo stesso campione citologico residuo. Lo studio è stato condotto in tre (3) laboratori negli Stati Uniti. Tutti i campioni dello studio sono stati elaborati sia su un sistema ThinPrep 2000 (TP-2000) che su un sistema ThinPrep Genesis (Genesis) e analizzati su un ThinPrep Imaging System. Tutti i vetrini sono stati analizzati da tre (3) tecnici di citologia (CT) e da tre (3) patologi in ciascun centro. La prima analisi è stata eseguita utilizzando i ThinPrep Imaging Review Scope (TIS) in ciascun centro, seguita da un braccio di analisi manuale degli stessi vetrini. Per ridurre al minimo l'errore del revisore, i CT e i patologi hanno lavorato in cieco rispetto alla diagnosi TIS inizialmente analizzata. Un intervallo di due settimane tra il braccio di analisi TIS e il braccio di analisi manuale ha ridotto il potenziale di errori di riconoscimento. In seguito all'analisi TIS e manuale, tutti i vetrini sono stati esaminati da un centro indipendente, il quarto centro. Tutte le diagnosi citologiche sono state determinate conformemente ai criteri del Bethesda System (Sistema Bethesda) per tutti i vetrini.

In questo studio sono stati arruolati i campioni ThinPrep Pap Test di 1.260 pazienti. I 1.260 campioni sono stati arruolati da febbraio 2019 a giugno 2020. Ogni centro di studio ha arruolato 420 nuovi campioni selezionati dagli inventari residui (popolazione di campioni ThinPrep Pap Test ginecologici inviati al laboratorio di citologia dei centri dello studio). I campioni per lo studio includevano dei campioni in ciascuna categoria diagnostica da valutare. Ciascun centro dello studio ha prodotto 2 vetrini per campione, 1 vetrino preparato sul processore ThinPrep Genesis e 1 vetrino preparato sul processore TP-2000, con una produzione di 840 vetrini (420 coppie di vetrini) per centro per l'analisi diagnostica. In totale sono stati analizzati 2.520 vetrini per lo studio.

CARATTERISTICHE DI LABORATORIO E DELLA PAZIENTE

La Tabella 18 descrive le popolazioni di pazienti in ciascun centro dello studio:

Tabella 18: Caratteristiche dello studio clinico

Parametro	Statistica	Centro 1 (N=412)	Centro 2 (N=415)	Centro 3 (N=415)	Tutti i centri (N=1242)
Età (anni)	n	412	415	415	1242
	Media	38,7	39,7	38,6	39,0
	DS	12,93	12,67	13,96	13,20
	Mediana	36,0	37,0	34,0	36,0
	Min - Max	20 - 78	18 - 82	15 - 82	15 - 82
In post-menopausa					
Sì	n (%)	19 (4,6)	31 (7,5)	35 (8,4)	85 (6,8)
No	n (%)	393 (95,4)	384 (92,5)	380 (91,6)	1157 (93,2)
Isterectomia					
Sì	n (%)	5 (1,2)	3 (0,7)	18 (4,3)	26 (2,1)
No	n (%)	407 (98,8)	412 (99,3)	397 (95,7)	1216 (97,9)

RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI

Di seguito sono illustrati i risultati dello studio rispetto alle prestazioni del processore ThinPrep Genesis e del sistema ThinPrep 2000. I risultati per i vetrini che sono stati analizzati manualmente dai CT e dai patologi nello studio precedono i risultati per i vetrini che sono stati analizzati dai CT e dai patologi con l'analisi con Imager.

Una diagnosi del centro è stata il risultato dell'analisi di un team di CT e patologi, seguendo le pratiche cliniche di laboratorio per l'analisi CT e il reinvio al patologo.

Dopo aver analizzato tutti i vetrini dello studio, i vetrini sono stati sottoposti ad un'analisi di esame. L'esame è stato svolto presso una struttura che non apparteneva a uno dei centri che hanno condotto lo studio. I vetrini per l'esame sono stati divisi in modo uniforme tra tre pannelli di esame, ciascuno composto da un (1) tecnico di citologia e tre (3) patologi indipendenti. Ciascun pannello di esame ha analizzato un terzo dei vetrini preparati da ciascun centro dello studio per un totale di 840 vetrini per pannello. È stato ottenuto l'accordo di consenso all'esame per ciascun vetrino analizzato. L'accordo di consenso è stato ottenuto quando almeno due dei tre patologi di un pannello hanno fornito una diagnosi identica.

Nei casi in cui il processo di analisi del patologo non ha ottenuto un consenso, il pannello dei patologi è stato raccolto in un microscopio multi-headed per analizzare manualmente questi vetrini per la diagnosi di consenso. Hologic ha fornito a ciascun pannello di esame per l'analisi un elenco dei vetrini "senza consenso" per l'analisi multi-head. Ciascun pannello di patologi che ha partecipato all'analisi multi-head è stato messo in cieco a tutte le diagnosi precedenti ottenute nell'analisi di esame.

Usando l'ordine di gravità del risultato diagnostico (UNSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, cancro), per ciascuna fiala campione è stata creata una singola diagnosi di riferimento scegliendo la diagnosi più grave in ciascuna coppia per creare il risultato di riferimento esame ("verità") per ciascun campione, o coppia di vetrini.

Per i risultati abbinati sono riportate le tabelle sull'eventualità 8 x 8. Inoltre, sono riportate le stime metriche delle prestazioni diagnostiche insieme ai relativi intervalli di confidenza al 95%.

Tabella 19: Analisi dei centri: Confronto tra il sistema ThinPrep 2000 e il processore ThinPrep Genesis: Analisi manuale

		Sistema ThinPrep 2000							Totale	
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL		Cancro
Processore ThinPrep Genesis	UNSAT	4	7	0	0	1	0	1	0	13
	NILM	10	2052	125	12	27	22	7	3	2258
	ASCUS	0	143	172	0	66	31	5	0	417
	AGUS	0	15	1	6	1	3	3	3	32
	LSIL	0	30	59	0	308	14	19	0	430
	ASC-H	0	18	24	1	8	49	41	2	143
	HSIL	0	12	13	1	24	30	282	17	379
	Cancro	0	0	1	1	0	4	17	64	87
	Totale	14	2277	395	21	435	153	375	89	3759

La Tabella 19 confronta i risultati dell'analisi manuale dei vetrini preparati sul sistema ThinPrep 2000 e i vetrini degli stessi campioni preparati sul processore ThinPrep Genesis.

Tabella 20: Analisi dei centri: Confronto tra il sistema ThinPrep 2000 e il processore ThinPrep Genesis: Analisi con Imager

		Sistema ThinPrep 2000								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
Processore ThinPrep Genesis	UNSAT	6	10	2	0	1	1	0	0	20
	NILM	10	2111	108	4	32	16	6	4	2291
	ASCUS	0	135	139	1	48	24	8	1	356
	AGUS	0	4	0	2	0	2	5	3	16
	LSIL	0	36	64	0	302	6	23	0	431
	ASC-H	0	20	20	2	11	65	43	5	166
	HSIL	0	10	15	3	21	43	288	10	390
	Cancro	0	3	0	3	0	3	12	68	89
	Totale	16	2329	348	15	415	160	385	91	3759

La Tabella 20 confronta i risultati dell'analisi con Imager dei vetrini preparati sul sistema ThinPrep 2000 e i vetrini degli stessi campioni preparati sul processore ThinPrep Genesis.

Tabella 21: Confronto tra il sistema ThinPrep 2000 esaminato e il processore ThinPrep Genesis esaminato

		Risultati esaminati (sistema ThinPrep 2000)								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
Risultati esaminati (processore ThinPrep Genesis)	UNSAT	2	2	0	0	0	0	1	0	5
	NILM	3	593	65	4	10	11	4	1	691
	ASCUS	1	69	48	2	25	2	2	1	150
	AGUS	0	2	0	0	0	1	1	1	5
	LSIL	0	10	27	0	143	2	18	0	200
	ASC-H	0	6	6	2	2	6	9	1	32
	HSIL	0	1	4	1	10	13	113	6	148
	Cancro	0	0	0	2	0	2	4	14	22
	Totale	6	683	150	11	190	37	152	24	1253

La Tabella 21 confronta i risultati dell'analisi dell'esame dei vetrini preparati sul sistema ThinPrep 2000 e l'analisi dell'esame dei vetrini preparati sul processore ThinPrep Genesis.

Tabella 22: Confronto tra risultati esaminati e sistema ThinPrep 2000: Analisi manuale, Tutte le categorie esaminate

		Risultati esaminati, Tutti i centri								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
Sistema ThinPrep 2000	UNSAT	2	10	2	0	0	0	0	0	14
	NILM	4	1683	403	14	100	47	24	2	2277
	ASCUS	0	63	99	4	167	24	36	2	395
	AGUS	0	12	2	0	0	0	6	1	21
	LSIL	0	7	23	0	350	4	50	1	435
	ASC-H	0	15	17	3	19	20	74	5	153
	HSIL	0	2	3	1	9	18	323	19	375
	Cancro	0	2	0	2	0	1	18	66	89
	Totale	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

La Tabella 22 confronta i risultati dell'analisi dell'esame dei vetrini e i risultati forniti dai centri dello studio per gli stessi vetrini preparati sul sistema ThinPrep 2000 e analizzati manualmente.

Tabella 23: Confronto tra risultati esaminati e sistema ThinPrep 2000: Analisi con Imager

		Risultati esaminati, Tutti i centri								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
Sistema ThinPrep 2000	UNSAT	0	12	4	0	0	0	0	0	16
	NILM	5	1705	425	13	109	49	21	2	2329
	ASCUS	1	45	74	1	163	23	39	2	348
	AGUS	0	5	1	2	0	1	4	2	15
	LSIL	0	6	23	0	347	1	36	2	415
	ASC-H	0	16	17	5	17	24	77	4	160
	HSIL	0	2	5	1	9	16	333	19	385
	Cancro	0	3	0	2	0	0	21	65	91
	Totale	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

La Tabella 23 confronta i risultati dell'analisi dell'esame dei vetrini e i risultati forniti dai centri dello studio per gli stessi vetrini preparati sul sistema ThinPrep 2000 e analizzati con il ThinPrep Imaging System.

**Tabella 24: Confronto tra i risultati esaminati e il processore ThinPrep Genesis:
Analisi manuale, Tutte le categorie esaminate**

		Risultati esaminati, Tutti i centri								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
Processore ThinPrep Genesis	UNSAT	1	6	4	0	1	0	1	0	13
	NILM	5	1696	388	14	89	49	15	2	2258
	ASCUS	0	65	112	2	174	28	35	1	417
	AGUS	0	11	3	5	0	2	6	5	32
	LSIL	0	1	22	0	352	4	49	2	430
	ASC-H	0	12	16	1	15	13	81	5	143
	HSIL	0	2	4	2	14	17	322	18	379
	Cancro	0	1	0	0	0	1	22	63	87
	Totale	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

La Tabella 24 confronta i risultati dell'analisi dell'esame dei vetrini e i risultati forniti dai centri dello studio per gli stessi vetrini preparati sul processore ThinPrep Genesis e analizzati manualmente.

**Tabella 25: Confronto tra i risultati esaminati e il processore ThinPrep Genesis:
Analisi con Imager, Tutte le categorie esaminate**

		Risultati esaminati, Tutti i centri								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
Processore ThinPrep Genesis	UNSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
	NILM	5	1708	399	16	102	46	14	1	2291
	ASCUS	0	52	95	0	155	26	26	2	356
	AGUS	0	1	1	0	0	1	10	3	16
	LSIL	0	2	25	0	354	2	45	3	431
	ASC-H	0	17	16	3	12	23	90	5	166
	HSIL	0	4	4	3	20	13	323	23	390
	Cancro	0	2	1	2	0	3	22	59	89
	Totale	6	1794	549	24	645	114	531	96	3759

La Tabella 25 confronta i risultati dell'analisi dell'esame dei vetrini e i risultati forniti dai centri dello studio per gli stessi vetrini preparati sul processore ThinPrep Genesis e analizzati con il ThinPrep Imaging System.

Tabella 26: Riepilogo delle prestazioni: Confronto tra i risultati del processore ThinPrep Genesis e i risultati del sistema ThinPrep 2000 per i vetrini con analisi manuale: Sensibilità e specificità

Analisi manuale						
Soglia	Sensibilità			Specificità		
	TP-2000 (IC 95%)	Genesis (IC 95%)	Differenza (IC 95%)	TP-2000 (IC 95%)	Genesis (IC 95%)	Differenza (IC 95%)
ASCUS+	70% (dal 66% al 75%)	72% (dal 68% al 75%)	2% (dal 0% al 3%)	94% (dal 92% al 97%)	95% (dal 92% al 98%)	1% (dal 0% all'1%)
LSIL+	70% (dal 65% al 76%)	71% (dal 66% al 75%)	0% (dal -2% al 2%)	97% (dal 96% al 98%)	97% (dal 97% al 98%)	1% (dal 0% all'1%)
ASC-H+	73% (dal 65% all'81%)	73% (dal 66% all'80%)	0% (dal -2% al 2%)	98% (dal 96% al 99%)	98% (dal 97% al 99%)	0% (dal 0% all'1%)
HSIL+	68% (dal 63% al 73%)	68% (dal 61% al 74%)	0% (dal -4% al 4%)	99% (dal 98% al 99%)	99% (dal 98% al 99%)	0% (dal -1% allo 0%)

La sensibilità e la specificità del processore ThinPrep Genesis sono simili a quelle del sistema ThinPrep 2000 per i vetrini analizzati manualmente. Nello studio, non vi sono state differenze statisticamente significative delle prestazioni tra il processore ThinPrep Genesis e il sistema ThinPrep 2000.

Tabella 27: Riepilogo delle prestazioni: Confronto tra i risultati del processore ThinPrep Genesis e i risultati del sistema ThinPrep 2000 per i vetrini con analisi con Imager: Sensibilità e specificità

Analisi con ThinPrep Imaging System						
Soglia	Sensibilità			Specificità		
	TP-2000 (IC 95%)	Genesis (IC 95%)	Differenza (IC 95%)	TP-2000 (IC 95%)	Genesis (IC 95%)	Differenza (IC 95%)
ASCUS+	68% (dal 65% al 72%)	70% (dal 66% al 74%)	2% (dal 1% al 3%)	96% (dal 95% al 97%)	96% (dal 94% al 98%)	0% (dal -1% all'1%)
LSIL+	70% (dal 64% al 76%)	72% (dal 66% al 78%)	2% (dal 0% al 4%)	97% (dal 96% al 97%)	97% (dal 96% al 98%)	0% (dal 0% all'1%)
ASC-H+	75% (dal 68% all'83%)	76% (dal 68% all'84%)	0% (dal -3% al 4%)	97% (dal 97% al 98%)	97% (dal 96% al 98%)	0% (dal -1% allo 0%)
HSIL+	70% (dal 62% al 77%)	68% (dal 59% al 77%)	-2% (dal -8% al 4%)	99% (dal 98% al 99%)	98% (dal 98% al 99%)	0% (dal -1% allo 0%)

La sensibilità e la specificità del processore ThinPrep Genesis sono simili a quelle del sistema ThinPrep 2000 per i vetrini analizzati con il ThinPrep Imaging System. L'unica categoria in cui c'è stata una differenza statisticamente significativa è stata la categoria ASCUS+ in cui la differenza di sensibilità era del 2%.

Studi sulla riproducibilità

La riproducibilità intra- e inter-strumento del processore ThinPrep Genesis è stata valutata negli studi di laboratorio con una tecnica split-sample.

RIPRODUCIBILITÀ INTRA-STRUMENTO

Lo studio è stato progettato per esaminare la capacità del processore ThinPrep Genesis di preparare vetrini riproducibili dallo stesso campione paziente usando lo stesso strumento. Nello studio sono stati arruolati 160 campioni in totale. Ciascun campione è stato diviso in tre parti ed elaborato in tre cicli separati su un solo strumento. I vetrini sono stati colorati, è stato applicato il copri oggetto, e sono stati quindi analizzati dai tecnici di citologia con l'analisi con Imager in base al The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology (Sistema Bethesda per la refertazione di citologia cervicale). Sei campioni sono stati esclusi dall'analisi perché almeno un vetrino non era disponibile per l'analisi CT. Le diagnosi generate sono riassunte nella Tabella 28.

Tabella 28: Riproducibilità intra-strumento

Ciclo di elaborazione campione sul processore ThinPrep Genesis	Livello diagnostico del campione Numero di campioni con tre replicati corrispondenti			
	NILM	ASCUS o ASC-H	LSIL o AGUS	HSIL o cancro
Ciclo 1 (n = 154)	109	13	18	13
Ciclo 2 (n = 154)	11	12	16	14
Ciclo 3 (n = 154)	109	12	19	13

È stato eseguito un test statistico del chi-quadrato, con la produzione di un valore p pari a 0,9989 che indica che la diagnosi non dipende dal ciclo.

RIPRODUCIBILITÀ INTER-STRUMENTO

Questo studio è stato progettato per esaminare la capacità del processore ThinPrep Genesis di preparare vetrini riproducibili dallo stesso campione paziente usando vari strumenti. Nello studio sono stati arruolati 160 campioni in totale. Ciascun campione è stato diviso in tre parti ed elaborato in tre processori ThinPrep Genesis diversi. I vetrini sono stati colorati, è stato applicato il copri oggetto, e sono stati quindi analizzati dai tecnici di citologia con l'analisi con Imager in base al The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology (Sistema Bethesda per la refertazione di citologia cervicale). Dieci campioni sono stati esclusi perché almeno un vetrino non era disponibile per l'analisi CT. Le diagnosi generate sono riassunte nella Tabella 29.

Tabella 29: Riproducibilità inter-strumento

Processore ThinPrep Genesis	Livello diagnostico del campione Numero di campioni con tre replicati corrispondenti			
	NILM	ASCUS o ASC-H	LSIL o AGUS	HSIL o cancro
Processore ThinPrep Genesis 1 (n = 150)	112	5	22	11
Processore ThinPrep Genesis 2 (n = 150)	109	6	23	12
Processore ThinPrep Genesis 3 (n = 150)	111	6	21	12

È stato eseguito un test statistico del chi-quadrato, con la produzione di un valore p pari a 0,9995 che indica che la diagnosi non dipende dallo strumento.

Studio sulla conta cellulare

È stato condotto uno studio per valutare la quantità di materiale cellulare trasferito sui vetrini, confrontando il processore ThinPrep Genesis e il sistema ThinPrep 2000.

Sono stati compiuti due confronti. I vetrini preparati sul sistema ThinPrep 2000 sono stati confrontati con i vetrini preparati usando il processo “Aliquota + Vetrino” sul processore ThinPrep Genesis. I vetrini preparati sul sistema ThinPrep 2000 sono stati confrontati con i vetrini preparati usando il processo “Vetrino” sul processore ThinPrep Genesis.

È stata usata una tecnica split-sample. Nello studio sono stati arruolati 300 campioni in totale. Ciascun campione è stato diviso in tre parti. I campioni sono stati elaborati con uno dei tre metodi (ThinPrep 2000, ThinPrep Genesis “Aliquota + Vetrino” o ThinPrep Genesis “Vetrino”). I vetrini sono stati colorati, è stato applicato il copri oggetto, quindi sono stati analizzati con il ThinPrep Imaging System al fine di quantificare la quantità di materiale cellulare su ciascun vetrino. Le Figure 1 e 2 confrontano le conte cellulari tra il sistema ThinPrep 2000 e ciascun metodo di elaborazione Genesis per ciascun campione.

Figura 1: Regressione di Deming
Confronto tra il processo "Vetrino" del processore ThinPrep Genesis e il sistema ThinPrep 2000

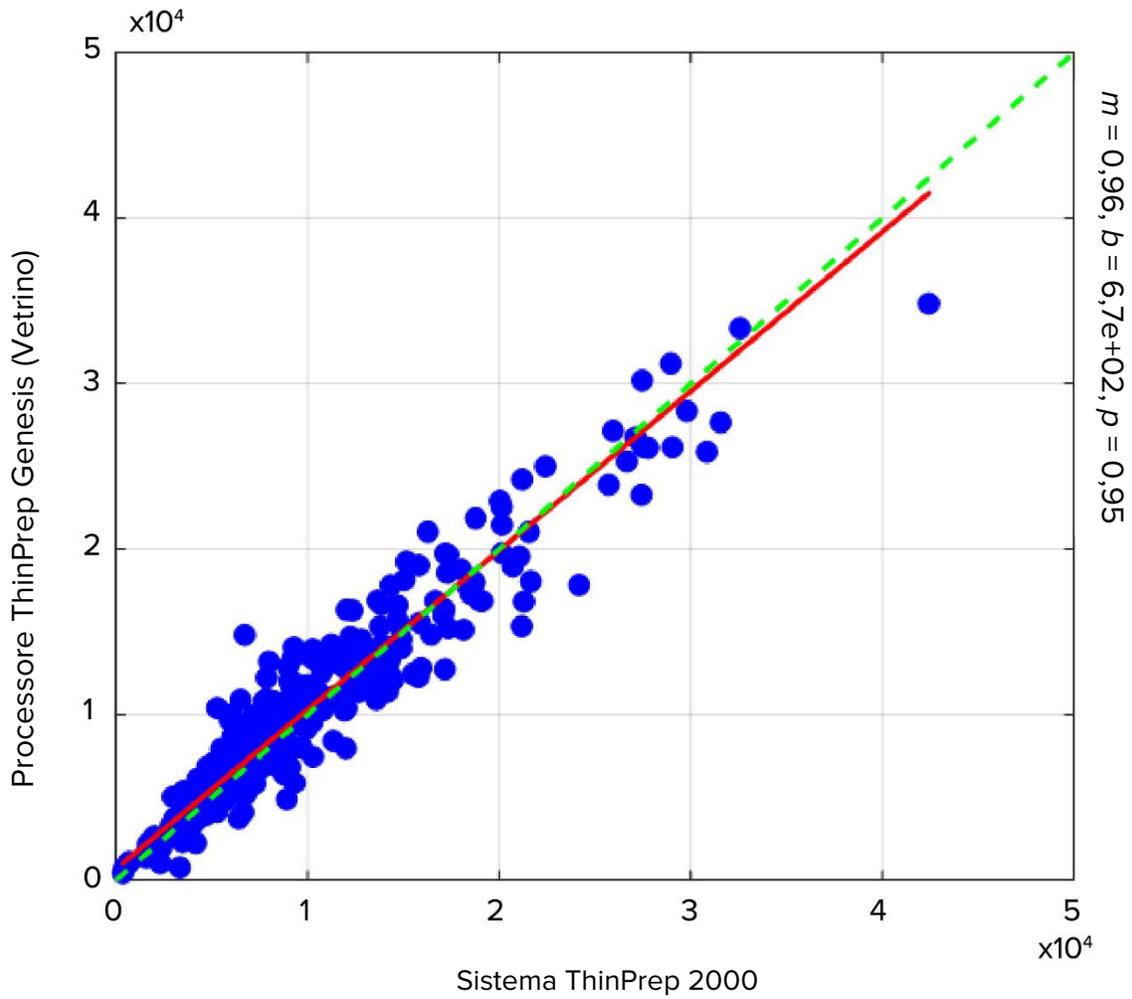
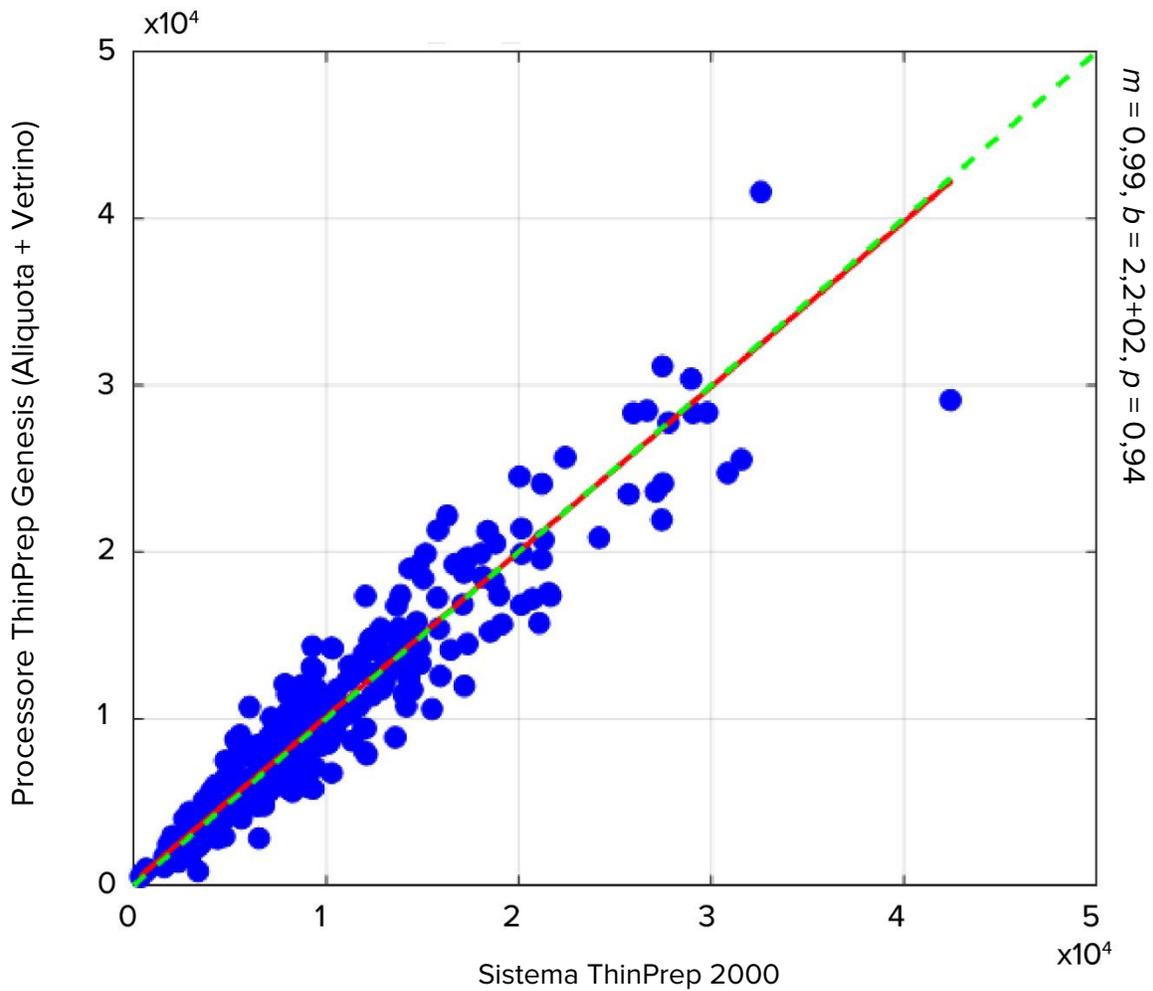


Figura 2: Regressione di Deming
Confronto tra il processo “Aliquota + Vetrino” del processore ThinPrep Genesis e
il sistema ThinPrep 2000



I risultati dello studio dimostrano che i vetrini prodotti dal processore ThinPrep Genesis, quando è stato utilizzato il processo “Vetrino” o “Aliquota + Vetrino”, hanno delle conte di cellule epiteliali paragonabili a quelle prodotte con il sistema ThinPrep 2000.

CONFRONTO DIAGNOSTICO DERIVATO DALLO STUDIO SULLA CONTA CELLULARE

Inoltre, i vetrini preparati nello studio sulla conta cellulare sono stati analizzati dai tecnici di citologia e classificati in base al *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* (Sistema Bethesda per la refertazione di citologia cervicale). Le diagnosi generate sono riassunte nelle Tabelle 30 e 31.

**Tabella 30: Confronto diagnostico derivato dallo studio sulla conta cellulare
Confronto tra i vetrini sul processore ThinPrep Genesis (processo Vetrino) e
il sistema ThinPrep 2000**

		Sistema ThinPrep 2000	
		ASCUS+	<ASCUS
Processore ThinPrep Genesis (processo "Vetrino")	ASCUS+	66	13
	<ASCUS	12	195

È stato condotto un esame statistico per le proporzioni, con la produzione di un valore $p < 10^{-4}$ a dimostrazione dell'equivalenza ASCUS+ tra i due strumenti.

**Tabella 31: Confronto diagnostico derivato dallo studio sulla conta cellulare
Confronto tra i vetrini elaborati sul processore ThinPrep Genesis (processo Aliquota + Vetrino)
e il sistema ThinPrep 2000**

		Sistema ThinPrep 2000	
		ASCUS+	<ASCUS
Processore ThinPrep Genesis (processo "Aliquota + Vetrino")	ASCUS+	70	15
	<ASCUS	8	192

È stato condotto un esame statistico per le proporzioni, con la produzione di un valore $p < 10^{-4}$ a dimostrazione dell'equivalenza ASCUS+ tra i due strumenti.

Studio di carry-over cellulare

Il carry-over cellulare tra i vetrini è stato valutato in uno studio di laboratorio con il confronto tra il processore ThinPrep Genesis e il sistema ThinPrep 2000.

Su ciascun sistema sono stati elaborati 350 campioni clinici anomali, alternando con 350 fiale PreservCyt che non contenevano cellule (“fiale acellulari”). I campioni elaborati sul processore ThinPrep Genesis hanno usato il processo “Aliquota + Vetrino”. Dopo l’elaborazione, i vetrini realizzati con le fiale acellulari sono stati separati dai vetrini cellulari, sono stati colorati ed è stato applicato il copri oggetto, quindi sono stati analizzati dai tecnici di citologia. Sono state osservate tutte le cellule trovate su un vetrino. I vetrini realizzati con una fiala acellulare ma contenenti almeno una cellula sono stati considerati come aventi il carry-over cellulare. Un vetrino del sistema ThinPrep 2000 è stato escluso a causa di un errore dell’operatore. La Tabella 32 riporta i risultati.

Tabella 32: Carry-over cellulare

	Sistema ThinPrep 2000	Processore ThinPrep Genesis
Totale vetrini	349	350
N. di vetrini con carry-over	89	20
% di vetrini con carry-over	25,5%	5,7%
Numero di cellule sui vetrini con carry-over: Mediana (Min, Max)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

Lo studio ha dimostrato che la contaminazione crociata cellulare da vetrino a vetrino sul processore ThinPrep Genesis non è inferiore alle prestazioni del sistema ThinPrep 2000.

Studio di carry-over molecolare

È stato disegnato uno studio per valutare il carry-over della funzione aliquota del processore ThinPrep Genesis. È stato usato un test con amplificazione target. Lo studio ha confrontato i risultati molecolari tra le aliquote campione preparate manualmente con i risultati delle aliquote preparate sul processore ThinPrep Genesis, sia prima che dopo la preparazione dei vetrini citologici. In totale sono state preparate 600 fiale campione dai gruppi di campioni clinici corretti con 1×10^4 /ml cellule SiHa e 1×10^4 /ml cellule HeLa (300 fiale HPV^{pos}) o da gruppi di campioni clinici non corretti (300 fiale HPV^{neg}). Le aliquote manuali sono state preparate dalle fiale campione HPV^{neg}, seguite dalle fiale campione HPV^{pos}. Le fiale sono state quindi elaborate sui processori Genesis in modo positivo/negativo alternato. Ciascun campione è stato dapprima elaborato in modalità “Aliquota + Vetrino” (aliquota preparata prima della citologia), mentre il contenuto rimanente delle fiale è stato elaborato in modalità “Aliquota” (aliquota preparata dopo la citologia). Tutte le aliquote sono state analizzate con un test HPV molecolare per i sottotipi ad alto rischio, e un test molecolare per HPV 16, 18, e 45. Una fiala HPV^{neg} è stata esclusa a causa di un errore dell’operatore. Le Tabelle 33 e 34 illustrano le percentuali di positività sia per le fiale HPV^{pos} che per le fiale HPV^{neg} per ciascun metodo di preparazione aliquota, per ciascun test molecolare.

Tabella 33: Carry-over molecolare – Test HPV ad alto rischio

Metodo di preparazione aliquota	Campioni negativi HPV			Campioni positivi HPV		
	N. risultati negativi	N. risultati positivi	Percentuale positività	N. risultati negativi	N. risultati positivi	Percentuale positività
Aliquota manuale	291	8	2,7%	0	300	100,0%
Aliquota Genesis preparata prima della citologia	287	12	4,0%	0	300	100,0%
Aliquota Genesis preparata dopo la citologia	291	8	2,7%	0	300	100,0%

Tabella 34: Carry-over molecolare – Test specifico per HPV 16/18/45

Metodo di preparazione aliquota	Campioni negativi HPV			Campioni positivi HPV		
	N. risultati negativi	N. risultati positivi	Percentuale positività	N. risultati negativi	N. risultati positivi	Percentuale positività
Aliquota manuale	297	2	0,7%	0	300	100,0%
Aliquota Genesis preparata prima della citologia	298	1	0,3%	0	300	100,0%
Aliquota Genesis preparata dopo la citologia	299	0	0,0%	0	300	100,0%

Sono stati condotti esami statistici per accordo di percentuale positiva e accordo di percentuale negativa per le coppie corrispondenti tra il metodo manuale e Genesis (pre-citologia) o Genesis (post-citologia). I test hanno prodotto valori $p < 10^{-3}$ per entrambi i gruppi di campioni analizzati con entrambi i test, indicando che Genesis non contribuisce alla contaminazione target o dell'inibitore.

Le aliquote effettuate dal processore ThinPrep Genesis non sono state valutate per test specifici. Fare riferimento alle istruzioni fornite con un test specifico.

Studio sulla fornitura di aliquota

La capacità del processore ThinPrep Genesis di erogare un'aliquota da una fiala ThinPrep in una provetta di output è stata valutata in uno studio di laboratorio. I dati generati per questo studio dimostrano che il processore ThinPrep Genesis eroga 1 mL $\pm 4\%$ dalla fiala ThinPrep ad una provetta di output.

Conclusioni

I risultati dello studio che ha confrontato le prestazioni del processore ThinPrep Genesis con il sistema ThinPrep 2000 dimostrano che il processore ThinPrep Genesis è almeno efficace quanto il sistema ThinPrep 2000 per la preparazione dei vetrini dai campioni ginecologici per il rilevamento delle cellule atipiche, del cancro cervicale o dei suoi precursori, nonché tutte le altre categorie citologiche, compreso l'adenocarcinoma, secondo quanto definito dal *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* (Sistema Bethesda per la refertazione di citologia cervicale).

Il sistema ThinPrep™ 2000 è efficace quanto gli strisci convenzionali in varie popolazioni di pazienti e può essere usato in sostituzione del metodo di striscio convenzionale per il rilevamento delle cellule atipiche, del cancro cervicale o dei suoi precursori, nonché per tutte le altre categorie citologiche secondo quanto definito dal The Bethesda System (Sistema Bethesda). Poiché il processore ThinPrep Genesis utilizza una tecnologia di raccolta cellulare e preparazione dei vetrini simile al sistema ThinPrep 2000, anche il processore ThinPrep Genesis è efficace quanto lo striscio convenzionale in varie popolazioni di pazienti e può essere usato in sostituzione del metodo di striscio convenzionale per il rilevamento delle cellule atipiche, del cancro cervicale o dei suoi precursori, nonché per tutte le altre categorie citologiche secondo quanto definito dal The Bethesda System (Sistema Bethesda).

Il sistema ThinPrep 2000 è notevolmente più efficace dello striscio convenzionale per il rilevamento delle lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL) e delle lesioni più gravi in varie popolazioni di pazienti. Poiché il processore ThinPrep Genesis utilizza una tecnologia di raccolta cellulare e di preparazione dei vetrini simile al sistema ThinPrep 2000, il processore ThinPrep Genesis è anche notevolmente più efficace dello striscio convenzionale per il rilevamento delle lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL) e delle lesioni più gravi in varie popolazioni di pazienti.

La qualità dei campioni con il sistema ThinPrep 2000 è notevolmente migliorata rispetto allo striscio convenzionale in varie popolazioni di pazienti. Poiché il processore ThinPrep Genesis utilizza una tecnologia di raccolta cellulare e di preparazione dei vetrini simile al sistema ThinPrep 2000, la qualità dei campioni fornita dal processore ThinPrep Genesis è anche notevolmente migliore rispetto alla preparazione dello striscio convenzionale in varie popolazioni di pazienti.

MATERIALI NECESSARI

MATERIALI FORNITI

- Processore ThinPrep Genesis
- Manuale per l'operatore del processore ThinPrep Genesis
- Cavo di alimentazione
- Gruppo tanica di scarico con bardature per tubazioni e coperchio di trasporto
- Bagni fissativi (10)
- Coppetta di smaltimento puntali per pipette (2)
- Tampone assorbente per tappo del filtro (4)
- Tampone assorbente per area di foratura filtro (4)
- Portapuntali per pipette (2, per i clienti che effettuano la rimozione di aliquote)
- Dispositivo di presa puntali per pipette multicanale (per i clienti che effettuano la rimozione di aliquote)
- Stampante vetrini (opzionale)
- Stampante provette (opzionale)
- Chiave USB (1)

MATERIALI NECESSARI MA NON FORNITI

- Fiala della soluzione PreservCyt™ da 20 ml
- Filtro ThinPrep™ Pap Test
- Vetrino da microscopio ThinPrep™
- Puntali per pipette (puntali monouso in plastica, conduttori, con un filtro resistente agli aerosol, 1 ml, per i clienti che effettuano la rimozione di aliquote)
- Provetta di trasferimento campione (per i clienti che effettuano la rimozione di aliquote)
- Dispositivo di prelievo cervicale
- Sistema di colorazione per vetrini e reagenti
- Fissativo da laboratorio standard
- Copri oggetto e mezzi di montaggio
- Salviettine prive di filacce
- Dispositivi di protezione individuale
- Soluzione di ipoclorito sodico (soluzione allo 0,5%, per i clienti che effettuano la rimozione di aliquote)

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 ThinPrep Pap Test a una temperatura compresa tra 15 °C e 30 °C per un massimo di 6 settimane.

BIBLIOGRAFIA

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

ASSISTENZA TECNICA E INFORMAZIONI SUI PRODOTTI

Per l'assistenza tecnica e l'assistenza correlata all'utilizzo del processore ThinPrep Genesis, contattare Hologic:

Telefono: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Per le chiamate internazionali o i numeri verdi bloccati, chiamare il numero 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, Belgio

Responsabile nel
Regno Unito

Hologic, Ltd., Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe
Manchester M23 9HZ Regno Unito

©2021 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.

Cronologia delle revisioni	Data	Descrizione
AW-23047-701 Rev. 001	11-2021	Aggiungere le informazioni sullo studio clinico. Aggiungere i dati nella tabella degli organismi microbici/virali. Aggiungere il marchio UK CA.