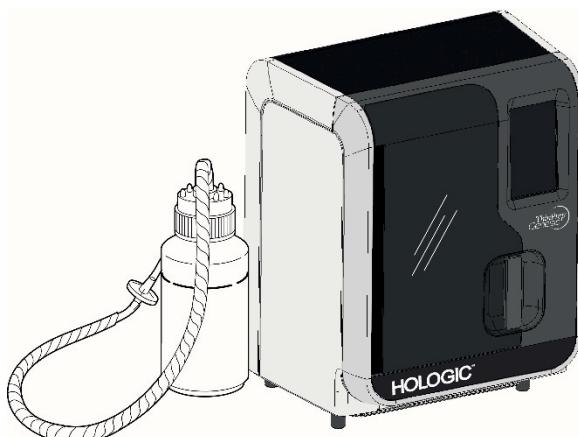


Processador ThinPrep™ Genesis™



Instruções de uso



USO PREVISTO

O processador ThinPrep™ Genesis™ faz parte do sistema ThinPrep™. Ele é usado para preparar lâminas de microscópio ThinPrep com frascos de ThinPrep™ PreservCyt™ para uso como um método substituto ao método convencional de preparação do esfregaço Pap para rastreamento da presença de células atípicas, câncer cervical ou suas lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, lesões intraepiteliais escamosas de alto grau), assim como todas as demais categorias citológicas definidas pelo *Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology)*¹.

Também é usado para a preparação de lâminas de microscópio ThinPrep™ de amostras não ginecológicas, incluindo amostras de urina, e pode ser usado para pipetar uma alíquota do frasco de amostra para o tubo de transferência de amostras. Para uso profissional.

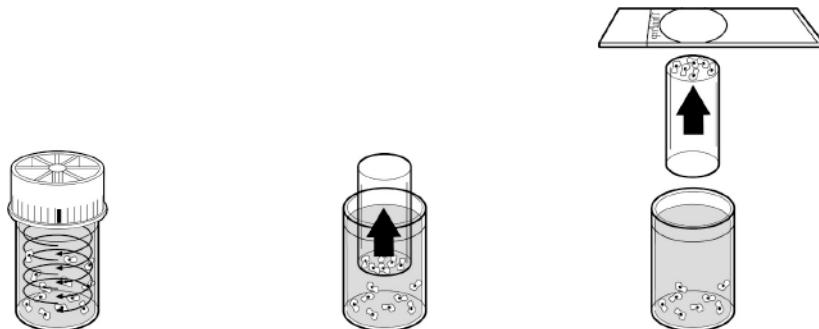
RESUMO E EXPLICAÇÃO DO SISTEMA

O processo ThinPrep começa com a coleta da amostra ginecológica da paciente pelo clínico, com uso de um dispositivo de amostragem cervical que, em vez de ser esfregado sobre uma lâmina de microscópio, é imerso e enxaguado em um frasco contendo 20 ml de solução PreservCyt (PreservCyt). O frasco para amostras ThinPrep é, em seguida, tampado, etiquetado e enviado para um laboratório equipado com um processador ThinPrep Genesis.

No laboratório, o frasco de amostra PreservCyt é colocado em um processador ThinPrep Genesis. O laboratório pode optar por configurar o processador ThinPrep Genesis para rastrear a cadeia de custódia da amostra e configurar IDs de impressão em cada lâmina de microscópio de vidro. Uma etapa de dispersão suave mistura a amostra de células por meio de correntes no fluido que são suficientemente fortes para separar resíduos e dispersar muco, mas suaves o suficiente para não causar efeitos adversos na aparência das células.

Em seguida, as células são capturadas em um filtro ThinPrep Pap Test ginecológico, destinado especificamente a coletar células. O processador ThinPrep Genesis monitora constantemente a velocidade do fluxo no filtro ThinPrep Pap Test durante o processo de coleta para evitar que a apresentação celular seja muito reduzida ou muito densa. Uma fina camada de células é transferida para uma lâmina de vidro, em um círculo de 20 mm de diâmetro, e a lâmina é automaticamente depositada em uma solução fixadora.

Processo de preparação de amostras no ThinPrep



(1) Dispersão

O filtro ThinPrep Pap Test gira dentro do frasco de amostra, criando correntes no fluido, fortes o suficiente para separar os resíduos e dispersar o muco, mas suaves o suficiente para não causar efeitos adversos na aparência das células.

(2) Coleta de células

É formado um leve vácuo no filtro ThinPrep Pap Test, que coleta as células da superfície externa da membrana. A coleta das células é controlada pelo software do processador ThinPrep Genesis, que monitora a velocidade do fluxo no filtro ThinPrep Pap Test.

(3) Transferência de células

Depois que as células são coletadas na membrana, o filtro ThinPrep Pap Test é invertido e cuidadosamente pressionado contra a lâmina de microscópio ThinPrep. A atração natural e a leve pressão positiva do ar fazem com que as células adiram à lâmina de microscópio ThinPrep, resultando em uma distribuição uniforme das células em uma área circular definida.

Como ocorre nos esfregaços de Papanicolaou convencionais, as lâminas preparadas com o processador ThinPrep® Genesis são examinadas no contexto do histórico clínico da paciente e das informações fornecidas por outros procedimentos diagnósticos, como colposcopia, biópsia e testes do papilomavírus humano (HPV), para determinar o tratamento da paciente.

O componente da solução PreservCyt® do processador ThinPrep Genesis é um meio alternativo de coleta e transporte para testes do papilomavírus humano (HPV) e de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) em amostras ginecológicas, incluindo, entre outras:

Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae (ensaio Aptima Combo 2®),
Chlamydia trachomatis (ensaio Aptima® CT),
Neisseria gonorrhoeae (ensaio Aptima® GC),
Mycoplasma genitalium (ensaio Aptima® Mycoplasma genitalium),
Trichomonas vaginalis (ensaio Aptima® Trichomonas vaginalis),
Papilomavírus humano (ensaio Aptima® HPV) e
Papilomavírus humano (ensaio de genótipo Aptima® HPV 16 18/45)

Consulte as bulas dos respectivos fabricantes para obter instruções sobre como usar a solução PreservCyt para coleta, transporte, armazenamento e preparação de amostras para uso nesses sistemas.

Além de preparar uma lâmina de um frasco de amostra PreservCyt, o processador ThinPrep Genesis tem a capacidade de remover uma alíquota de 1 ml do frasco de amostra e transferi-la para um tubo de transferência de amostras.

Se ocorrer algum incidente grave relacionado a este dispositivo ou a quaisquer componentes usados com este dispositivo, informe o setor de assistência técnica Técnico da Hologic e a autoridade local competente para o usuário e/ou a paciente.

LIMITAÇÕES

- As amostras ginecológicas coletadas para preparação pelo processador ThinPrep Genesis devem ser coletadas usando dispositivos de coleta do tipo vassoura ou uma combinação escova/espátula endocervical. Consulte as instruções fornecidas com o dispositivo de coleta para conhecer as advertências, contraindicações e limitações associadas à coleta de amostras.
- A preparação das lâminas microscópicas com o uso do processador ThinPrep Genesis deve ser realizada apenas por pessoas treinadas pela Hologic ou por organizações ou pessoas indicadas pela Hologic.
- A avaliação das lâminas para microscópio produzidas com o processador ThinPrep Genesis deve ser realizada apenas por citotécnicos e patologistas treinados para avaliar lâminas preparadas no ThinPrep pela Hologic ou por organizações ou pessoas indicadas pela Hologic.
- Os suprimentos usados pelo processador ThinPrep Genesis são aqueles projetados e fornecidos pela Hologic especificamente para o processador ThinPrep Genesis. Esses suprimentos incluem frascos de solução PreservCyt, filtros ThinPrep Pap Test, lâminas de microscópio ThinPrep e tubos para alíquotas. Meios de coleta, filtros e lâminas alternativos não foram validados pela Hologic e podem levar a resultados errôneos. A Hologic não oferece garantias para resultados decorrentes do uso de qualquer uma dessas alternativas. O desempenho do produto poderá ser comprometido se forem usados suprimentos que não tenham sido validados pela Hologic. Após o uso, os suprimentos devem ser descartados de acordo com as normas locais, estaduais e federais.
- O filtro ThinPrep Pap Test deve ser usado apenas uma vez e não pode ser reutilizado.
- Uma lâmina de microscópio ThinPrep só pode ser usada uma vez. A lâmina só pode ter células transferidas para ela uma vez.
- Alíquotas coletadas pelo processador ThinPrep Genesis não foram avaliadas para ensaios específicos. Consulte as instruções fornecidas com um ensaio específico.
- O desempenho dos testes auxiliares de HPV e IST em frascos de amostra reprocessados com ácido acético glacial não foi avaliado.

ADVERTÊNCIAS

- Para uso em diagnóstico in vitro.
- Perigo. A solução PreservCyt contém metanol. Ela é tóxica se ingerida. Ela é tóxica se inalada. Ela causa danos aos órgãos. Líquido e vapor inflamáveis. Mantenha longe do calor, faíscas, chamas abertas e superfícies quentes. A solução PreservCyt deve ser armazenada e descartada de acordo com todos os regulamentos aplicáveis.
- Meios de coleta, filtros e lâminas alternativos não foram validados pela Hologic e podem levar a resultados errôneos. A Hologic não oferece garantias para resultados decorrentes do uso de qualquer uma dessas alternativas.

PRECAUÇÕES

- Este equipamento gera, usa e pode irradiar energia de radiofrequência (RF) e, caso não seja instalado e usado de acordo com o manual do operador, poderá causar interferência às radiocomunicações. A operação deste equipamento em áreas residenciais pode causar interferência nociva e o usuário será solicitado a corrigi-la às suas próprias custas.
- A solução PreservCyt com amostra citológica destinada ao ThinPrep Pap Test deve ser armazenada entre 15 °C (59 °F) e 30 °C (86 °F) e testada em até 6 semanas após a coleta.
- Podem ser realizados testes para determinadas infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e para o papilomavírus humano (HPV) com a citologia. Consulte as orientações específicas do ensaio quanto às condições de coleta, transporte e armazenamento de amostras para uso nesses sistemas.
- A solução PreservCyt foi testada com vários organismos microbianos e virais. A tabela a seguir apresenta as concentrações iniciais dos organismos viáveis e a redução logarítmica dos organismos viáveis encontrados depois de 15 minutos na solução PreservCyt. Como em todos os procedimentos laboratoriais, as precauções universais devem ser seguidas.

Organismo	Concentração inicial	Redução logarítmica depois de 15 minutos
<i>Candida albicans</i>	$5,5 \times 10^5$ UFC/ml	$\geq 4,7$
<i>Candida auris</i>	$2,6 \times 10^5$ UFC/ml	$\geq 5,4$
<i>Aspergillus niger</i>	$4,8 \times 10^5$ UFC/ml	$2,7^*$
<i>Escherichia coli</i>	$2,8 \times 10^5$ UFC/ml	$\geq 4,4$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$2,3 \times 10^5$ UFC/ml	$\geq 4,4$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$2,5 \times 10^5$ UFC/ml	$\geq 4,4$
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> [†]	$9,4 \times 10^5$ UFC/ml	$4,9^{**}$
Vírus da varíola do coelho	$6,0 \times 10^6$ UFP/ml	$5,5^{***}$
HIV-1	$3,2 \times 10^7$ DICT ₅₀ /ml	$\geq 7,0^{***}$

Organismo	Concentração inicial	Redução logarítmica depois de 15 minutos
Vírus da hepatite B[†]	$2,2 \times 10^6$ DICT ₅₀ /ml	≥4,25
Vírus SARS-CoV-2	$1,8 \times 10^6$ DICT ₅₀ /ml	≥3,75
* Redução logarítmica de 4,7 depois de 1 hora ** Redução logarítmica de 5,7 depois de 1 hora *** Os dados são para 5 minutos † Os organismos foram testados com organismos semelhantes do mesmo gênero para avaliar a eficácia antimicrobiana		
Observação: Todos os valores de redução logarítmica com designação ≥ produziram presença microbiana indetectável após exposição à solução PreservCyt. Os valores mostrados representam a indicação mínima permitida em virtude da concentração inicial e do limite de detecção do método quantitativo.		

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO RELATÓRIO DE ESTUDOS CLÍNICOS

O processador ThinPrep Genesis usa uma tecnologia de coleta de células e preparação de lâminas semelhante à do sistema ThinPrep 2000. As características de desempenho do processador ThinPrep Genesis são baseadas nas do sistema ThinPrep 2000. Os estudos clínicos do sistema ThinPrep 2000 e aqueles que comparam o processador ThinPrep Genesis ao sistema ThinPrep 2000 são descritos nas seções a seguir.

Sistema ThinPrep 2000 comparado ao esfregaço de Papanicolau convencional

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico prospectivo para avaliar o desempenho do sistema ThinPrep 2000 em comparação direta com o esfregaço de Papanicolau convencional. O objetivo do estudo clínico sobre o ThinPrep foi demonstrar que as amostras ginecológicas preparadas com o uso do sistema ThinPrep 2000 eram no mínimo tão eficientes quanto esfregaços de Papanicolau convencionais para a detecção de células atípicas e câncer cervical ou de suas lesões precursoras em diferentes populações de pacientes. Além disso, foi realizada uma avaliação sobre a adequação das amostras.

O protocolo do estudo clínico inicial consistiu em um estudo cego, comparativo, paralelo, com divisão de amostras, no qual inicialmente foi preparado um esfregaço de Papanicolau e o resto da amostra (a parte que normalmente teria sido descartada) foi mergulhado e enxaguado em um frasco com solução PreservCyt. No laboratório, o frasco de amostra PreservCyt foi colocado no processador ThinPrep 2000 e, a seguir, foi preparada uma lâmina com a amostra da paciente. As lâminas ThinPrep e as lâminas de esfregaço de Papanicolau convencionais foram examinadas e diagnosticadas de maneira independente. Foram usados formulários contendo o histórico das pacientes, bem como uma lista de verificação de todas as categorias possíveis do Sistema Bethesda usadas para registrar os resultados do rastreamento. Um patologista independente analisou todas as lâminas positivas e discrepantes, provenientes de todos os centros, de forma cega, para permitir a análise objetiva dos resultados.

Desde a época do estudo do sistema ThinPrep 2000, a terminologia das categorias do Sistema Bethesda foi revisada. Os dados abaixo mantêm a terminologia do estudo original.

CARACTERÍSTICAS DOS LABORATÓRIOS E DAS PACIENTES

Laboratórios de citologia em três centros de triagem (designados como S1, S2 e S3) e três centros hospitalares (designados como H1, H2 e H3) participaram do estudo clínico. Os centros de triagem do estudo atendem a populações de pacientes (populações de triagem) com taxas de anormalidade (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau [LSIL] e lesões mais graves) semelhantes à média dos Estados Unidos de menos de 5%.² Os centros hospitalares do estudo atendem a uma população de pacientes de alto risco (populações hospitalares) caracterizada por altas taxas (>10%) de anormalidade cervical. Dados sobre a classificação étnica foram obtidos para 70% das pacientes que participaram do estudo. A população do estudo consistiu nos seguintes grupos étnicos: Caucasianos (41,2%), asiáticos (2,3%), hispânicos (9,7%), afro-americanos (15,2%), nativos americanos (1,0%) e outros grupos (0,6%).

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

Tabela 1: Características do local (estudo do sistema ThinPrep 2000)

Centro	Características dos laboratórios			Dados demográficos do estudo			
	Tipo de população de pacientes	Volume do laboratório - Esfregaços por ano	Casos	Faixa etária da paciente	Pós-menopausa	Esfregaço de Papanicola anterior anormal	Prevalência convencional de LSIL+
S1	Triagem	300.000	1.386	18,0 a 84,0	10,6%	8,8%	2,3%
S2	Triagem	100.000	1.668	18,0 a 60,6	0,3%	10,7%	2,9%
S3	Triagem	96.000	1.093	18,0 a 48,8	0,0%	7,1%	3,8%
H1	Hospital	35.000	1.046	18,1 a 89,1	8,1%	40,4%	9,9%
H2	Hospital	40.000	1.049	18,1 a 84,4	2,1%	18,8%	12,9%
H3	Hospital	37.000	981	18,2 a 78,8	11,1%	38,2%	24,2%

RESULTADOS DO ESTUDO CLÍNICO

As categorias de diagnóstico do Sistema Bethesda foram usadas como base para a comparação entre os resultados convencionais e os achados do ThinPrep® obtidos no estudo clínico.

Os dados de classificação diagnóstica e as análises estatísticas de todos os centros clínicos são apresentados nas Tabelas 2 a 11. Foram excluídos desta análise casos com documentação incorreta, idade da paciente inferior a 18 anos, lâminas citologicamente insatisfatórias ou pacientes submetidas a histerectomia. Poucos casos de câncer cervical (0,02%) foram representados no estudo clínico, como é normal na população de pacientes dos Estados Unidos.

Tabela 2: Tabela de classificação diagnóstica, Todas as categorias (estudo do sistema ThinPrep 2000)

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

Abreviaturas dos diagnósticos: **NEG** = Normal ou negativo, **ASCUS** = Células escamosas atípicas de significado indeterminado, **AGUS** = Células glandulares atípicas de significado indeterminado, **LSIL** = Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, **HSIL** = Lesão intraepitelial escamosa de alto grau, **SQ CA** = Carcinoma de células escamosas, **GL CA** = Adenocarcinoma de células glandulares

**Tabela 3: Tabela de classificação diagnóstica de três categorias
(estudo do sistema ThinPrep 2000)**

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

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

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

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

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

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

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

Centro	Casos	ThinPrep LSIL+	Prevalência convencional LSIL+	Detecção aumentada*	Valor de p	Método mais favorável
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	Nenhum
H3	809	210	196	7%	0,374	Nenhum

$$* \text{Detecção aumentada} = \frac{\text{ThinPrep}^{\circledR} \text{ LSIL+} - \text{LSIL convencional+} \times 100\%}{\text{LSIL+ convencional}}$$

Para LSIL e lesões mais graves, a comparação entre os diagnósticos foi estatisticamente favorável ao método ThinPrep® em quatro centros e equivalente em dois centros.

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

Centro	Casos	ThinPrep ASCUS+	Prevalência convencional ASCUS+	Detecção aumentada*	Valor de p	Método mais favorável
S1	1.336	117	93	26%	0,067	Nenhum
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	Nenhum
H3	809	327	358	(9%)	0,102	Nenhum

*Detecção aumentada = $\frac{\text{ThinPrep}^{\circledR} \text{ASCUS} - \text{ASCUS+ Convencional}}{\text{ASCUS+ Convencional}} \times 100\%$

Para ASCUS/AGUS e lesões mais graves, a comparação entre os diagnósticos foi estatisticamente favorável ao método ThinPrep em três centros e equivalente em três centros.

Um patologista atuou como revisor independente para os seis centros clínicos, recebendo ambas as lâminas de casos em que os dois métodos apresentavam anomalias ou discrepâncias. Como não é possível estabelecer uma referência real nesses estudos, tampouco é possível calcular a sensibilidade real e, assim, a análise citológica especializada constitui uma alternativa à confirmação histológica por biópsia ou teste do papilomavírus humano (HPV) como forma de determinar o diagnóstico de referência.

O diagnóstico de referência foi o diagnóstico mais grave efetuado pelo patologista independente com base na lâmina ThinPrep ou na lâmina de exame convencional de Papanicolau. O número de lâminas com diagnóstico de anormalidade em cada centro, comparado ao diagnóstico de referência do patologista independente, fornece a proporção de LSIL ou de lesões mais graves (Tabela 8) e a proporção de ASCUS/AGUS ou de lesões mais graves (Tabela 9). A análise estatística permite uma comparação entre os dois métodos e uma determinação do método mais favorável quando é usado um patologista independente para análise citológica especializada, com o objetivo de determinar o diagnóstico final.

Tabela 8: Resultados do patologista independente por centro, LSIL e lesões mais graves (estudo do sistema ThinPrep 2000)

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

Para LSIL e lesões mais graves, a comparação entre os diagnósticos foi estatisticamente favorável ao método ThinPrep em quatro centros e equivalente em três centros.

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

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

Para ASCUS/AGUS e lesões mais graves, a comparação entre os diagnósticos foi estatisticamente favorável ao método ThinPrep em dois centros e equivalente em quatro centros.

A Tabela 10 a seguir apresenta um resumo do diagnóstico descritivo para todas as categorias do Sistema Bethesda para todos os centros.

Tabela 10: Resumo do diagnóstico descritivo (estudo do sistema ThinPrep 2000)

Diagnóstico descritivo Número de pacientes: 6.747	ThinPrep		Convencional	
	N	%	N	%
Alterações celulares benignas:	1.592	23,6	1.591	23,6
Infecção:				
Trichomonas vaginalis	136	2,0	185	2,7
Candida spp.	406	6,0	259	3,8
Cocobacilos	690	10,2	608	9,0
Actinomyces spp.	2	0,0	3	0,0
Herpes	3	0,0	8	0,1
Outro	155	2,3	285	4,2
Alterações celulares reativas				
relacionadas a:				
Inflamação	353	5,2	385	5,7
Vaginite atrófica	32	0,5	48	0,7
Radiação	2	0,0	1	0,0
Outro	25	0,4	37	0,5
Anormalidades de células epiteliais:	1.159	17,2	1.077	16,0
Células escamosas:				
ASCUS	501	7,4	521	7,7
favorece alterações reativas	128	1,9	131	1,9
favorece alterações neoplásicas	161	2,4	140	2,1
indeterminado	213	3,2	250	3,7
LSIL	469	7,0	367	5,4
HSIL	167	2,5	167	2,5
Carcinoma	1	0,0	3	0,0
Células glandulares:				
Células endometriais benignas em mulheres na pós-menopausa	7	0,1	10	0,1
Células glandulares atípicas (AGUS)	21	0,3	9	0,1
favorece alterações reativas	9	0,1	4	0,1
favorece alterações neoplásicas	0	0,0	3	0,0
indeterminado	12	0,2	2	0,0
Adenocarcinoma endocervical	0	0,0	1	0,0

Observação: Algumas pacientes apresentaram mais do que uma subcategoria de diagnóstico.

A Tabela 11 mostra os índices totais de detecção de infecções, alterações reativas e alterações celulares benignas totais, tanto para o ThinPrep® quanto para o método convencional em todos os centros.

Tabela 11: Resultados de alterações celulares benignas (estudo do sistema ThinPrep 2000)

	ThinPrep		Convencional		
	N	%	N	%	
Alterações celulares benignas	Infecção	1.392	20,6	1.348	20,0
	Alterações reativas	412	6,1	471	7,0
	Total*	1.592	23,6	1.591	23,6

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

As Tabelas 12, 13 e 14 apresentam os resultados da adequação das amostras para os métodos ThinPrep e esfregaço convencional em todos os centros de estudo. Do total de 7.360 pacientes inscritas, 7.223 estão incluídas nesta análise. Foram excluídas desta análise pacientes com menos de 18 anos ou submetidas a histerectomia.

Foram realizados dois estudos clínicos adicionais para avaliação dos resultados da adequação das amostras, quando estas foram depositadas diretamente no frasco de PreservCyt®, sem primeiro realizar um esfregaço de Papanicolau convencional. Essa técnica de coleta de amostras é o uso previsto do sistema ThinPrep 2000. As Tabelas 15 e 16 apresentam os resultados com divisão de amostras e utilização direta no frasco.

Tabela 12: Resumo dos resultados de adequação da amostra (estudo do sistema ThinPrep 2000)

Adequação da amostra Número de pacientes: 7.223	ThinPrep		Convencional	
	N	%	N	%
Satisfatória	5.656	78,3	5.101	70,6
Satisfatória para avaliação, mas limitado por:	1.431	19,8	2.008	27,8
Artefato por secagem ao ar	1	0,0	136	1,9
Esfregaço espesso	9	0,1	65	0,9
Ausência do componente endocervical	1140	15,8	681	9,4
Poucos componentes epiteliais escamosos	150	2,1	47	0,7
Obstrução por sangue	55	0,8	339	4,7
Obstrução por inflamação	141	2,0	1.008	14,0
Sem histórico clínico	12	0,2	6	0,1
Citólise	19	0,3	119	1,6
Outro	10	0,1	26	0,4
Insatisfatória para avaliação:	136	1,9	114	1,6
Artefato por secagem ao ar	0	0,0	13	0,2
Esfregaço espesso	0	0,0	7	0,1
Ausência do componente endocervical	25	0,3	11	0,2

Adequação da amostra	ThinPrep		Convencional	
	N	%	N	%
Poucos componentes epiteliais escamosos	106	1,5	47	0,7
Obstrução por sangue	23	0,3	58	0,8
Obstrução por inflamação	5	0,1	41	0,6
Sem histórico clínico	0	0,0	0	0,0
Citólise	0	0,0	4	0,1
Outro	31	0,4	9	0,1

Observação: Algumas pacientes apresentaram mais do que uma subcategoria.

Tabela 13: Resultados de adequação da amostra (estudo do sistema ThinPrep 2000)

	Convencional				
	SAT	SMLP	INSAT	TOTAL	
ThinPrep	SAT	4.316	1.302	38	5.656
	SMLP	722	665	44	1.431
	INSAT	63	41	32	136
	TOTAL	5.101	2.008	114	7.223

SAT=Satisfatório, SMLP =Satisfatório mas limitado por, INSAT=Insatisfatório

**Tabela 14: Resultados da adequação de amostras por centro
(estudo do sistema ThinPrep 2000)**

Centro	Casos	Casos SAT ThinPrep	Prevalência convencional Casos SAT convenc.	Casos SMLP ThinPrep	Prevalência convencional Casos SMLP convenc.	Casos INSAT ThinPrep	Prevalência convencional Casos INSAT convenc.
S1	1.386	1.092	1.178	265	204	29	4
S2	1.668	1.530	1.477	130	178	8	13
S3	1.093	896	650	183	432	14	11
H1	1.046	760	660	266	375	20	11
H2	1.049	709	712	323	330	17	7
H3	981	669	424	264	489	48	68
Todos os centros	7.223	5.656	5.101	1.431	2.008	136	114

A categoria Satisfatório Mas Limitado Por (SMLP) pode ser dividida em muitas subcategorias, uma das quais é a ausência do componente endocervical. A Tabela 15 mostra a categoria SMLP “Sem CEC (componente endocervical)” para lâminas ThinPrep® e lâminas convencionais.

Tabela 15: Resultados da adequação das amostras por centro, índices de SMLP para “Sem CEC” (estudo do sistema ThinPrep 2000)

SMLP devido à ausência de CEC

Centro	Casos	SMLP ThinPrep - sem CEC	SMLP ThinPrep - sem CEC (%)	SMLP convencional - sem CEC	SMLP convencional - sem CEC (%)
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%
Todos os centros	7.223	1.140	15,8%	681	9,4%

Nos resultados do estudo clínico envolvendo um protocolo de divisão de amostras, houve uma diferença percentual de 6,4% entre os métodos convencional e ThinPrep na detecção do componente endocervical. Esse resultado é semelhante ao de estudos anteriores que usaram uma metodologia de divisão de amostras.

ESTUDOS DO COMPONENTE ENDOCERVICAL (CEC) COM O MÉTODO “DIRETO NO FRASCO”

No uso previsto do sistema ThinPrep® 2000, o dispositivo de coleta de amostras cervicais será enxaguado diretamente em um frasco de PreservCyt®, em vez de ser realizada a divisão da amostra celular. Era esperado que isso resultasse em um aumento da coleta de células endocervicais e metaplásicas. Para verificar essa hipótese, dois estudos foram realizados utilizando o método direto no frasco. Estão resumidos na Tabela 16. De uma maneira geral, não foram encontradas diferenças entre o ThinPrep e os métodos convencionais nesses dois estudos.

Tabela 16: Resumo dos estudos dos componentes endocervicais (CEC) no método direto no frasco (estudo do sistema ThinPrep 2000)

Estudo	Número de pacientes passíveis de avaliação	SMLP devido à ausência de componente endocervical	Percentual comparável do esfregaço de Papanicolau convencional
Viabilidade do método direto no frasco	299	9,36%	9,43% ¹
Estudo clínico do método direto no frasco	484	4,96%	4,38% ²

1. *Estudo da viabilidade do método direto no frasco comparado à investigação clínica geral de SMLP - ausência de componente endocervical no esfregaço de Papanicolau convencional.*

2. *Estudo clínico do método direto no frasco comparado à investigação clínica de SMLP - ausência de componente endocervical no esfregaço de Papanicolau convencional no centro S2.*

ESTUDO DO MÉTODO DIRETO NO FRASCO NA HSIL+

Após a aprovação inicial do sistema ThinPrep pela FDA, a Hologic realizou um estudo clínico multicêntrico com material direto para o frasco para avaliar o sistema ThinPrep 2000 em comparação com o esfregaço de Papanicolau convencional para a detecção de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e mais graves (HSIL+). Foram inscritos no estudo dois tipos de grupos de pacientes, de dez (10) dos principais hospitais universitários situados em grandes áreas metropolitanas em todo o território dos Estados Unidos. Em cada centro de estudo, um grupo foi composto de pacientes representativas da população rastreada pelo teste de Papanicolau de rotina, enquanto o outro grupo foi composto de pacientes representativas de uma população de encaminhamento, inscrita por ocasião de um exame colposcópico. As amostras ThinPrep foram coletadas prospectivamente e comparadas com uma coorte de controle histórico. A coorte de controle histórico consistiu em dados recolhidos nas mesmas clínicas e pelos mesmos clínicos (se disponíveis) responsáveis pela coleta das amostras ThinPrep. Esses dados foram coletados em sequência nas pacientes observadas imediatamente antes do início do estudo.

Os resultados desse estudo mostraram um índice de detecção de 511/20.917 para o esfregaço de Papanicolau convencional em comparação com 399/10.226 para as lâminas ThinPrep. Para esses centros clínicos e para as populações estudadas, esses resultados indicam um aumento de 59,7% na detecção de lesões HSIL+ nas amostras Intérprete. Esses resultados estão resumidos na Tabela 17.

Tabela 17: Resumo do estudo direto no frasco da HSIL+ (sistema ThinPrep 2000)

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

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

DETECÇÃO DE DOENÇAS GLANDULARES – ESTUDOS PUBLICADOS

A detecção de lesões glandulares endocervicais é uma função essencial do teste de Papanicolau. Entretanto, células glandulares anormais na amostra de Papanicolau também podem ser originárias do endométrio ou de locais extrauterinos. O teste de Papanicolau não se destina a ser um teste de triagem para essas lesões.

Quando suspeitas de anormalidades glandulares são identificadas, sua classificação precisa como lesões glandulares verdadeiras em comparação com lesões escamosas é importante para avaliação adequada e tratamento subsequente (*por exemplo*, escolha do método de biópsia excisional ou de acompanhamento conservador). Várias publicações analisadas por colegas⁴⁻⁹ relatam a capacidade aprimorada do sistema ThinPrep 2000 de detectar doenças glandulares em comparação com o esfregaço de Papanicolau convencional. Embora esses estudos não abordem consistentemente a sensibilidade de diferentes métodos do teste de Papanicolau na detecção de tipos específicos de doença glandular, os resultados relatados são consistentes com a confirmação mais frequente de achados glandulares anormais por biópsia pelo ThinPrep Pap Test em comparação com a citologia convencional.

Portanto, o achado de uma anormalidade glandular em uma lâmina de ThinPrep Pap Test merece maior atenção para a avaliação definitiva de possível patologia endocervical ou endometrial.

Processador ThinPrep Genesis comparado com o sistema ThinPrep 2000

Foi realizado um estudo clínico prospectivo multicêntrico para avaliar o desempenho do processador ThinPrep Genesis em comparação direta com o sistema ThinPrep 2000. O objetivo do estudo clínico ThinPrep foi demonstrar que amostras ginecológicas preparadas com o processador ThinPrep Genesis foram pelo menos tão eficazes quanto as amostras preparadas com o sistema ThinPrep 2000 para a detecção de células atípicas e câncer cervical ou suas lesões precursoras.

DESENHO DO ESTUDO CLÍNICO

Esse estudo foi uma avaliação prospectiva, multicêntrica, randomizada e simples-cega de pares de lâminas ThinPrep geradas com o processador de controle e o processador experimental usando a mesma amostra citológica residual. O estudo foi realizado em três (3) laboratórios nos Estados Unidos. Todos as amostras do estudo foram processados em um sistema ThinPrep 2000 (TP-2000) e por um processador ThinPrep Genesis (Genesis) e com imagens obtidas por um sistema de imagens ThinPrep. Todas as lâminas foram lidas por três (3) citotécnicos (CT) e três (3) patologistas em cada centro. A primeira análise foi realizada com o uso do ThinPrep Imaging Review Scopes (TIS) em cada centro, seguida por um braço de análise manual das mesmas lâminas. Para minimizar o viés do revisor, os CTs e os patologistas não tinham conhecimento do diagnóstico revisado pelo TIS inicialmente. Um intervalo de duas semanas entre o braço de análise pelo TIS e o braço de análise manual minimizou o potencial de viés de reconhecimento. Após as análises manual e pelo TIS, todas as lâminas foram adjudicadas por um centro de estudo independente, o quarto centro. Todos os diagnósticos citológicos foram determinados de acordo com os critérios do Sistema Bethesda para todas as lâminas.

Amostras de ThinPrep Pap Test de 1.260 pacientes foram incluídas neste estudo entre fevereiro de 2019 e junho de 2020. Cada centro de estudo inscreveu 420 novas amostras selecionadas no seu inventário residual (população de amostras ginecológicas de ThinPrep Pap Test enviadas ao laboratório de citologia dos centros de estudo). No estudo, foram incluídas amostras de cada uma das categorias de diagnóstico avaliadas. Cada centro de estudo produziu 2 lâminas por amostra, 1 lâmina preparada no processador ThinPrep Genesis e 1 lâmina preparada no processador TP-2000, resultando em 840 lâminas (420 pares de lâminas) por centro de estudo para análise de diagnóstico. No total, 2.520 lâminas foram analisadas para o estudo.

CARACTERÍSTICAS DOS LABORATÓRIOS E DAS PACIENTES

A Tabela 18 descreve as populações de pacientes em cada centro de estudo:

Tabela 18: Características do estudo clínico

Parâmetro	Estatística	Centro 1 (N=412)	Centro 2 (N=415)	Centro 3 (N=415)	Todos os centros (N=1.242)
Idade (anos)	n	412	415	415	1.242
	Média	38,7	39,7	38,6	39,0
	DP	12,93	12,67	13,96	13,20
	Mediana	36,0	37,0	34,0	36,0
	Mín. - Máx.	20 a 78	18 a 82	15 a 82	15 a 82
Pós-menopausa					
Sim	n (%)	19 (4,6)	31 (7,5)	35 (8,4)	85 (6,8)
Não	n (%)	393 (95,4)	384 (92,5)	380 (91,6)	1.157 (93,2)
Histerectomia					
Sim	n (%)	5 (1,2)	3 (0,7)	18 (4,3)	26 (2,1)
Não	n (%)	407 (98,8)	412 (99,3)	397 (95,7)	1.216 (97,9)

RESULTADOS DO ESTUDO CLÍNICO

Os resultados do estudo que compara os desempenhos do processador ThinPrep Genesis e do sistema ThinPrep 2000 são apresentados aqui. Os resultados das lâminas que foram revisadas manualmente pelos CTs e patologistas no estudo são seguidos pelos resultados das lâminas que foram revisadas pelos CTs e patologistas com a revisão assistida pelo Imager.

O diagnóstico de um centro de estudo resultou da revisão de uma equipe de CT e patologista, seguindo as práticas clínicas laboratoriais para revisão pelo CT e encaminhamento ao patologista.

Depois que todas as lâminas do estudo foram revisadas, elas foram submetidas a uma revisão de adjudicação. A adjudicação foi feita em uma instalação diferente dos centros que conduziram o estudo. As lâminas para adjudicação foram divididas uniformemente entre três painéis de adjudicação, cada um consistindo em um (1) citotécnico e três (3) patologistas independentes. Cada painel de adjudicação revisou um terço das lâminas preparadas em cada centro de estudo, totalizando 840 lâminas por painel. O acordo de consenso de adjudicação foi obtido para cada lâmina revisada. O acordo de consenso foi obtido quando pelo menos dois dos três patologistas de um painel entregaram um diagnóstico idêntico.

Nos casos em que o processo de revisão do patologista não obteve consenso, o painel de patologistas foi reunido em um microscópio de visualização múltipla para revisar manualmente as lâminas e obter um diagnóstico de consenso. A Hologic forneceu a cada painel de adjudicação uma lista de lâminas “não unâimes” para revisão no microscópio de visualização múltipla. Cada painel de patologistas participantes da revisão múltipla desconhecia todos os diagnósticos anteriores obtidos na revisão de adjudicação.

Usando a ordem de gravidade do resultado diagnóstico (INSAT, NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Câncer), um único diagnóstico de referência foi formado para cada frasco de amostra, pela escolha do mais grave dos diagnósticos em cada par para criar o resultado de referência de adjudicação (“verdade”) para cada amostra ou par de lâminas.

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

Tabela 19: Avaliações do centro de estudo: Sistema ThinPrep 2000 vs Processador ThinPrep Genesis: Análise manual

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

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

Tabela 20: Avaliações do centro de estudo: Sistema ThinPrep 2000 vs Processador ThinPrep Genesis: Análise assistida pelo Imager

		Sistema ThinPrep 2000								Total
		INSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Câncer	Total
Processador ThinPrep Genesis	INSAT	6	10	2	0	1	1	0	0	20
	NILM	10	2.111	108	4	32	16	6	4	2.291
	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
	Câncer	0	3	0	3	0	3	12	68	89
Total		16	2.329	348	15	415	160	385	91	3.759

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

Tabela 21: Sistema ThinPrep 2000 Adjudicado vs Processador ThinPrep Genesis Adjudicado

		Resultados adjudicados (Sistema ThinPrep 2000)								Total
		INSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Câncer	Total
Resultados adjudicados (Processador ThinPrep Genesis)	INSAT	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
	Câncer	0	0	0	2	0	2	4	14	22
Total		6	683	150	11	190	37	152	24	1.253

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

Tabela 22: Resultados Adjudicados vs Sistema ThinPrep 2000: Análise manual, todas as categorias adjudicadas

		Resultados adjudicados, todos os centros de estudo								
		INSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Câncer	Total
Sistema ThinPrep 2000	INSAT	2	10	2	0	0	0	0	0	14
	NILM	4	1.683	403	14	100	47	24	2	2.277
	ASCUS	0	63	99	4	167	24	36	2	395
	AGUS	0	12	2	0	0	0	6	1	21
	LSIL	0	7	23	0	350	4	50	1	435
	ASC-H	0	15	17	3	19	20	74	5	153
	HSIL	0	2	3	1	9	18	323	19	375
	Câncer	0	2	0	2	0	1	18	66	89
Total		6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

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

Tabela 23: Resultados Adjudicados vs Sistema ThinPrep 2000: Análise assistida pelo Imager

		Resultados adjudicados, todos os centros de estudo								
		INSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Câncer	Total
Sistema ThinPrep 2000	INSAT	0	12	4	0	0	0	0	0	16
	NILM	5	1.705	425	13	109	49	21	2	2.329
	ASCUS	1	45	74	1	163	23	39	2	348
	AGUS	0	5	1	2	0	1	4	2	15
	LSIL	0	6	23	0	347	1	36	2	415
	ASC-H	0	16	17	5	17	24	77	4	160
	HSIL	0	2	5	1	9	16	333	19	385
	Câncer	0	3	0	2	0	0	21	65	91
Total		6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

A Tabela 23 compara os resultados da análise de adjudicação das lâminas e os resultados dos centros de estudo das mesmas lâminas preparadas no sistema ThinPrep 2000, revisadas com o sistema de imagem ThinPrep.

Tabela 24: Resultados Adjudicados vs Processador ThinPrep Genesis: Análise manual, todas as categorias adjudicadas

		Resultados adjudicados, todos os centros de estudo								
		INSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Câncer	Total
Processador ThinPrep Genesis	INSAT	1	6	4	0	1	0	1	0	13
	NILM	5	1.696	388	14	89	49	15	2	2.258
	ASCUS	0	65	112	2	174	28	35	1	417
	AGUS	0	11	3	5	0	2	6	5	32
	LSIL	0	1	22	0	352	4	49	2	430
	ASC-H	0	12	16	1	15	13	81	5	143
	HSIL	0	2	4	2	14	17	322	18	379
	Câncer	0	1	0	0	0	1	22	63	87
Total		6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

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

Tabela 25: Resultados Adjudicados vs Processador ThinPrep Genesis: Revisão assistida pelo Imager, todas as categorias adjudicadas

		Resultados adjudicados, todos os centros de estudo								
		INSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Câncer	Total
Processador ThinPrep Genesis	INSAT	1	8	8	0	2	0	1	0	20
	NILM	5	1.708	399	16	102	46	14	1	2.291
	ASCUS	0	52	95	0	155	26	26	2	356
	AGUS	0	1	1	0	0	1	10	3	16
	LSIL	0	2	25	0	354	2	45	3	431
	ASC-H	0	17	16	3	12	23	90	5	166
	HSIL	0	4	4	3	20	13	323	23	390
	Câncer	0	2	1	2	0	3	22	59	89
Total		6	1.794	549	24	645	114	531	96	3.759

A Tabela 25 compara os resultados da análise de adjudicação das lâminas e os resultados dos centros de estudo das mesmas lâminas preparadas no processador ThinPrep Genesis, revisadas com o sistema de imagem ThinPrep.

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

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

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

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

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

A sensibilidade e a especificidade do processador ThinPrep Genesis são semelhantes às do sistema ThinPrep 2000 para lâminas revisadas com o sistema de imagem ThinPrep. A única categoria onde houve diferença estatisticamente significativa foi na categoria ASCUS+, em que a diferença na sensibilidade foi de 2%.

Estudos de reproduzibilidade

A reproduzibilidade intra e interinstrumental do processador ThinPrep Genesis foi avaliada em estudos laboratoriais usando uma técnica de amostra dividida.

REPRODUTIBILIDADE INTRAINSTRUMENTAL

O estudo foi desenvolvido para examinar a capacidade do processador ThinPrep Genesis de preparar lâminas reproduzíveis da mesma amostra da paciente usando o mesmo instrumento. Foi incluído um total de 160 amostras no estudo. Cada amostra foi dividida em três porções e processadas em três execuções separadas em um único instrumento. As lâminas foram coradas, cobertas com lamelas e analisadas revisadas por citotécnicos usando revisão assistida pelo Imager de acordo com o Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology). Seis amostras foram excluídas da análise porque pelo menos uma lâmina não estava disponível para revisão pelo CT. Os diagnósticos resultantes estão resumidos na Tabela 28.

Tabela 28: Reprodutibilidade intrainstrumental

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

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

REPRODUTIBILIDADE INTERINSTRUMENTAL

Esse estudo foi desenvolvido para examinar a capacidade do processador ThinPrep Genesis de preparar lâminas reprodutíveis da mesma amostra de paciente usando vários instrumentos. Foi incluído um total de 160 amostras no estudo. Cada amostra foi dividida em três porções e processada em três processadores ThinPrep Genesis diferentes. As lâminas foram coradas, cobertas com lamelas e analisadas revisadas por citotécnicos usando revisão assistida pelo Imager de acordo com o Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology). Dez amostras foram excluídas porque pelo menos uma lâmina não estava disponível para revisão pelo CT. Os diagnósticos resultantes são apresentados na Tabela 29.

Tabela 29: Reprodutibilidade interinstrumental

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

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

Estudo de contagem de células

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

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

Foi utilizada uma técnica de amostras divididas. Foram incluídas 300 amostras no estudo. Cada amostra foi dividida em três porções. Amostras processadas por um dos três métodos (ThinPrep 2000, ThinPrep Genesis “Alíquota + Lâmina” ou ThinPrep Genesis “Lâmina”). As lâminas foram coradas, cobertas com lamelas e foram obtidas imagens com o sistema de imagem ThinPrep para quantificar o volume de material celular em cada lâmina. As Figuras 1 e 2 comparam as contagens de células entre o ThinPrep 2000 e cada método de processamento do Genesis para cada amostra.

Figura 1: Regressão de Deming
Processo “Lâmina” no ThinPrep Genesis comparado com sistema ThinPrep 2000

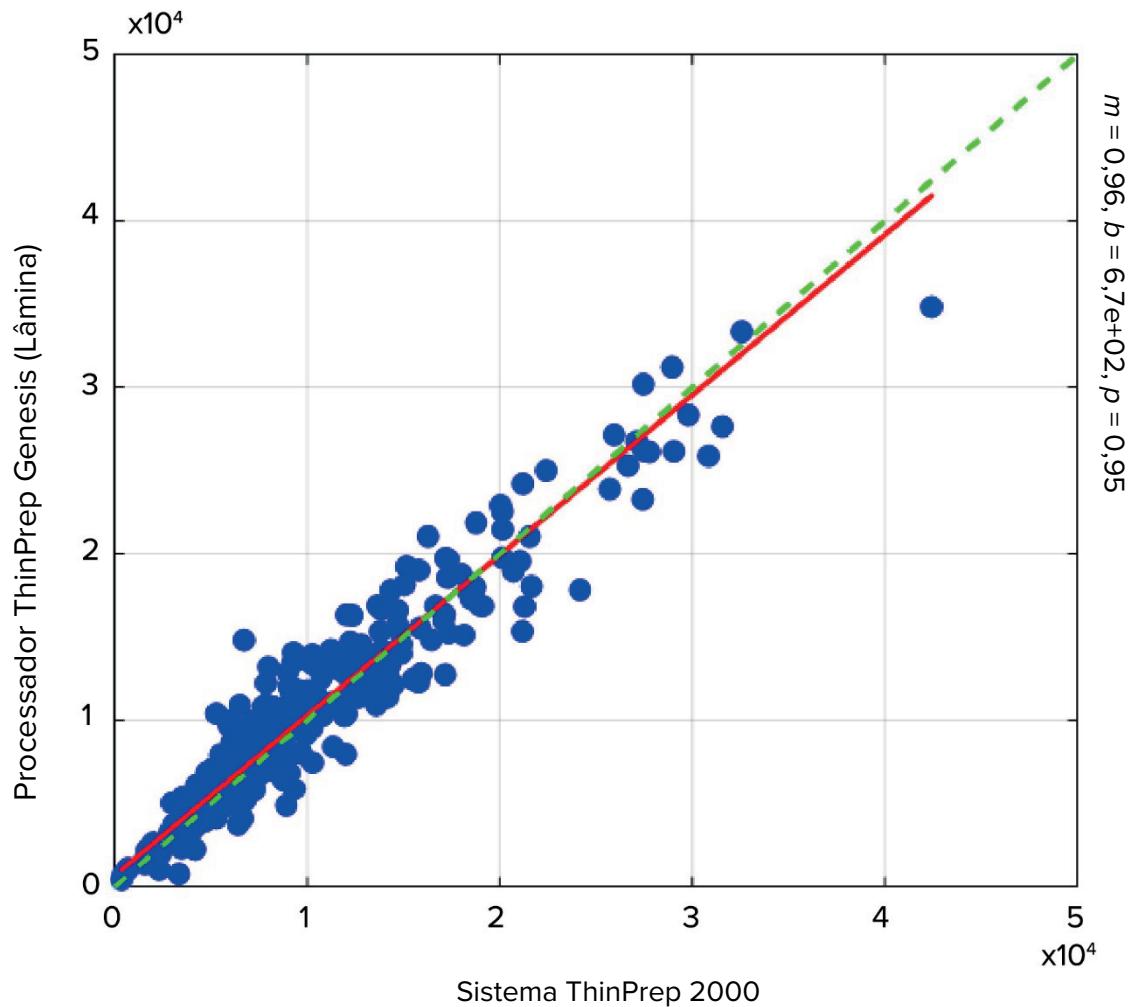
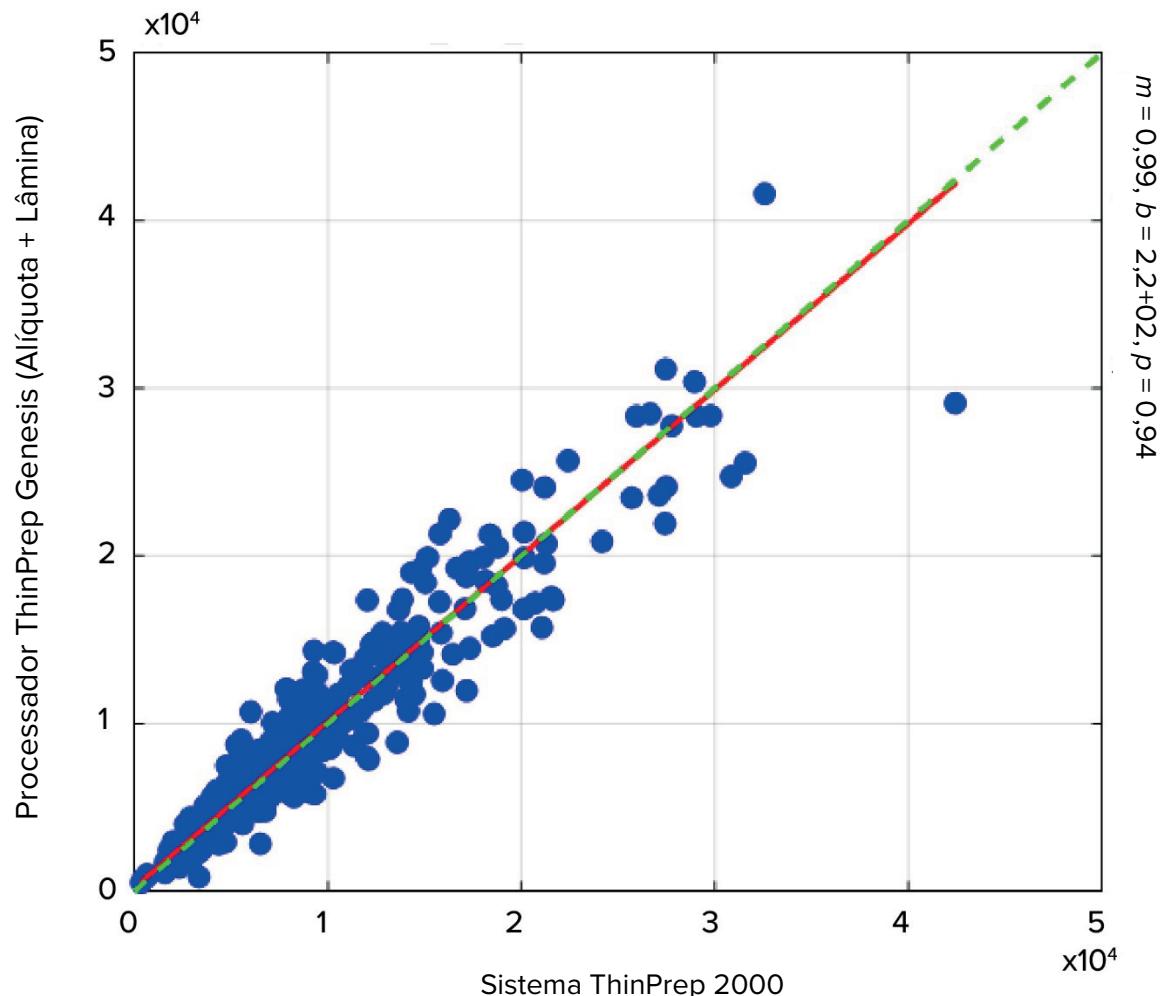


Figura 2: Regressão de Deming
Processo “Alíquota + Lâmina” no ThinPrep Genesis comparado com sistema ThinPrep 2000



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

COMPARAÇÃO DIAGNÓSTICA ORIGINÁRIA DO ESTUDO DE CONTAGEM DE CÉLULAS

Além do mais, as lâminas preparadas no estudo de contagem de células foram revisadas por citotécnicos e categorizadas de acordo com o Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology). Os determinantes diagnósticos resultantes são apresentados nas Tabelas 30 e 31.

**Tabela 30: Comparação diagnóstica originária do estudo de contagem de células
Lâminas processadas no processador ThinPrep Genesis (processo Lâminas)
vs. sistema ThinPrep 2000**

		Sistema ThinPrep 2000	
		ASCUS+	<ASCUS
Processador ThinPrep Genesis (processo “Lâmina”)	ASCUS+	66	13
	<ASCUS	12	195

Foi conduzido um teste estatístico para proporções, que apresentou um valor de $p < 10^{-4}$, demonstrando equivalência ASCUS+ entre os dois instrumentos.

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

		Sistema ThinPrep 2000	
		ASCUS+	<ASCUS
Processador ThinPrep Genesis (processo “Alíquota + Lâmina”)	ASCUS+	70	15
	<ASCUS	8	192

Foi conduzido um teste estatístico para proporções, que apresentou um valor de $p < 10^{-4}$, demonstrando equivalência ASCUS+ entre os dois instrumentos.

Estudo de transferência de células

A transferência celular entre as lâminas foi avaliada em um estudo laboratorial, com a comparação do processador ThinPrep Genesis e do sistema ThinPrep 2000.

Em cada sistema, 350 amostras clínicas anormais foram processadas, alternando com 350 frascos de PreservCyt sem células (“frascos acelulares”). As amostras processadas no processador ThinPrep Genesis usaram o processo “Alíquota + Lâmina”. Após o processamento, as lâminas feitas dos frascos acelulares foram segregadas das lâminas com células, coradas e cobertas com lamelas e depois revisadas por citotécnicos. Todas as células encontradas na lâmina foram anotadas. Lâminas feitas de um frasco acelular, mas contendo pelo menos uma célula, foram consideradas como submetidas a transferência celular. Uma lâmina do sistema ThinPrep 2000 foi excluída devido a erro do operador. A Tabela 32 demonstra os resultados.

Tabela 32: Transferência celular

	Sistema ThinPrep 2000	Processador ThinPrep Genesis
Nº total de lâminas	349	350
Nº de lâminas com transferência	89	20
% de lâminas com transferência	25,5%	5,7%
Número de células nas lâminas com transferência: Mediana (Mín., Máx.)	2 (1, 96)	2 (1, 43)

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

Estudo de transferência molecular

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

Tabela 33: Transferência molecular – Ensaio de alto risco para HPV

Método de preparação de alíquota	Amostras negativas para HPV			Amostras positivas para HPV		
	Nº de resultados negativos	Nº de resultados positivos	Positividade percentual	Nº de resultados negativos	Nº de resultados positivos	Positividade percentual
Alíquota manual	291	8	2,7%	0	300	100,0%
Alíquota do Genesis preparada antes da citologia	287	12	4,0%	0	300	100,0%
Alíquota do Genesis preparada depois da citologia	291	8	2,7%	0	300	100,0%

Tabela 34: Transferência molecular – Ensaio específico para HPV 16/18/45

Método de preparação de alíquota	Amostras negativas para HPV			Amostras positivas para HPV		
	Nº de resultados negativos	Nº de resultados positivos	Positividade percentual	Nº de resultados negativos	Nº de resultados positivos	Positividade percentual
Alíquota manual	297	2	0,7%	0	300	100,0%
Alíquota do Genesis preparada antes da citologia	298	1	0,3%	0	300	100,0%
Alíquota do Genesis preparada depois da citologia	299	0	0,0%	0	300	100,0%

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

Alíquotas coletadas pelo processador ThinPrep Genesis não foram avaliadas para ensaios específicos. Consulte as instruções fornecidas com um ensaio específico.

Estudo de dispensação de alíquotas

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

Conclusões

Os resultados do estudo que compara o desempenho do processador ThinPrep Genesis com o sistema ThinPrep 2000 demonstram que o processador ThinPrep Genesis é pelo menos tão eficaz quanto o sistema ThinPrep 2000 na preparação de lâminas de amostras ginecológicas para a detecção de células atípicas, câncer cervical ou suas lesões precursoras, bem como de todas as outras categorias citológicas, incluindo adenocarcinoma, conforme definido pelo *Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology)*.

O sistema ThinPrep® 2000 é tão eficiente quanto o esfregaço de Papanicolau convencional em diferentes populações de pacientes e pode ser usado em substituição ao método de esfregaço de Papanicolau convencional na detecção de células atípicas, câncer cervical ou suas lesões precursoras, bem como de todas as demais categorias citológicas definidas pelo Sistema Bethesda. Como o processador ThinPrep Genesis usa uma tecnologia de coleta de amostras e preparação de lâminas semelhante à do sistema ThinPrep 2000, o processador ThinPrep Genesis também é tão eficiente quanto o esfregaço de Papanicolau convencional em uma variedade de populações de pacientes e pode ser usado em substituição ao método de esfregaço de Papanicolau convencional na detecção de células atípicas, câncer cervical ou suas lesões precursoras, bem como de todas as demais categorias citológicas definidas pelo Sistema Bethesda.

O sistema ThinPrep 2000 é significativamente mais eficaz do que o esfregaço de Papanicolau convencional na detecção de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões mais graves em diferentes populações de pacientes. Como o processador ThinPrep Genesis usa uma tecnologia de coleta de células e preparação de lâminas semelhante à do sistema ThinPrep 2000, o processador ThinPrep Genesis também é significativamente mais eficaz do que o esfregaço de Papanicolau convencional para a detecção de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões mais graves em diversas populações de pacientes.

A qualidade das amostras com o sistema ThinPrep 2000 é significativamente melhor comparada com a preparação do esfregaço de Papanicolau em diferentes populações de pacientes. Como o processador ThinPrep Genesis usa uma tecnologia de coleta de amostras e preparação de lâminas semelhante à do sistema ThinPrep 2000, a qualidade da amostra com o processador ThinPrep Genesis também é significativamente melhor do que a preparação do esfregaço de Papanicolau convencional em uma variedade de populações de pacientes.

MATERIAIS NECESSÁRIOS

MATERIAIS FORNECIDOS

- Processador ThinPrep Genesis
- Manual do operador do processador ThinPrep Genesis
- Cabo de alimentação
- Conjunto de garrafa de resíduos com chicote de tubulação e tampa de transporte
- Banhos fixadores (10)
- Copo de descarte de ponteiras de pipeta (2)
- Almofada absorvente para o encaixe do filtro (4)

- Almofada absorvente para área de perfuração do filtro (4)
- Suporte para ponteira de pipeta (2, para clientes que realizam remoção de alíquota)
- Pinça de ponteira de pipeta multicanal (para clientes que realizam remoção de alíquota)
- Impressora de lâminas (opcional)
- Impressora etiquetas de tubos (opcional)
- Dispositivo USB (1)

MATERIAIS NECESSÁRIOS MAS NÃO FORNECIDOS

- Frasco de solução PreservCyt de 20 ml
- Filtro ThinPrep® Pap Test
- Lâmina de microscópio ThinPrep®
- Ponteiras de pipeta (ponteiras de pipeta plásticas descartáveis e condutoras com filtro resistente a aerossóis, 1 ml, para clientes que realizam remoção de alíquota)
- Tubo de transferência de amostra (para clientes que realizam remoção de alíquota)
- Dispositivo de coleta cervical
- Sistema de coloração de lâminas e reagentes
- Solução fixadora padrão de laboratório
- Lamelas e meios de montagem
- Lenços sem fiapos
- Equipamento de proteção individual
- Solução de hipoclorito de sódio (solução a 0,5%, para clientes que realizam remoção de alíquota)

ARMAZENAGEM

- Armazene a solução PreservCyt entre 15 °C (59 °F) e 30 °C (86 °F). Não use após o prazo de validade impresso na embalagem.
- Armazene a solução PreservCyt com a amostra citológica destinada ao ThinPrep Pap Test entre 15 °C (59 °F) e 30 °C (86 °F) por até 6 semanas.

BIBLIOGRAFIA

1. Nayar R, Wilbur DC. (eds), *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer: 2015
2. Jones HW. Impact of The Bethesda System, *Cancer* 77 pp. 1914-1918, 1995.
3. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*, 1995.
4. Ashfaq R, Gibbons D, Vela C, Saboorian MH, Iliya F. ThinPrep Pap Test. Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol* 1999; 43: 81-5
5. Bai H, Sung CJ, Steinhoff MM: ThinPrep Pap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol* 2000;23:19-22
6. Carpenter AB, Davey DD: ThinPrep Pap Test: Performance and biopsy follow-up un a university hospital. *Cancer Cytopathology* 1999; 87: 105-12
7. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 260-5

8. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer Cytopathology* 2002; 96: 338-43
9. Wang N, Emancipador 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

ASSISTÊNCIA TÉCNICA E INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

Para obter atendimento e assistência técnica relacionados ao uso do processador ThinPrep Genesis, entre em contato com a Hologic:

Telefone: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Para chamadas internacionais ou gratuitas bloqueadas, entre em contato pelo telefone 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 Vincielaan 5, 1930 Zaventem, Bélgica

Pessoa Responsável no Hologic, Ltd., Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe
Reino Unido Manchester M23 9HZ Reino Unido

©2021 Hologic, Inc. Todos os direitos reservados.

Histórico de revisões	Data	Descrição
AW-23047-2301 Rev. 001	11-2021	Adicionar informações do estudo clínico. Adicionar dados na tabela de organismos microbianos/virais. Adicionar a marca CA do Reino Unido.