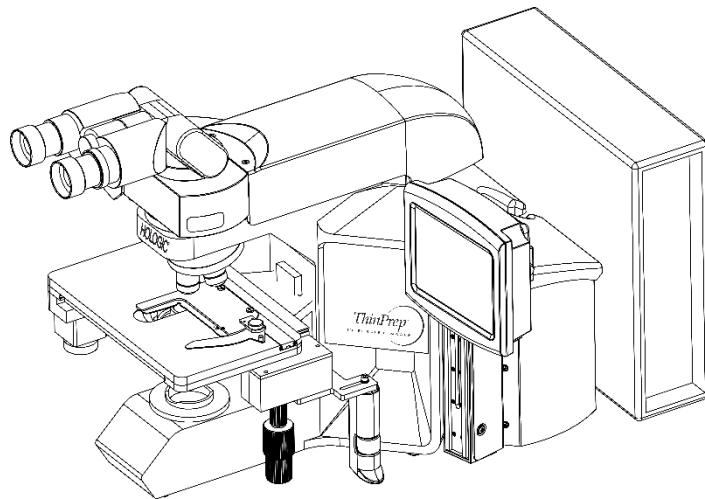




## Werkingsoverzicht en klinische informatie

---



### De ThinPrep™ Integrated Imager



## A. BEOOGD GEBRUIK

---

De ThinPrep™ Integrated Imager is een halfautomatisch apparaat dat met gebruikmaking van computergestuurde beeldvormingstechnologie ondersteuning biedt aan primaire baarmoederhalskankerscreening van ThinPrep Pap Test-objectglaasjes op de aanwezigheid van atypische cellen, cervixneoplasie en laesies die daaraan voorafgaan (intra-plaveiselcelepitheel-laesies met lage en hoge maligniteitsgraad) en carcinoom, evenals alle andere cytologiecriteria zoals gedefinieerd door *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*<sup>1</sup>. Voor professioneel gebruik.

## B. SAMENVATTING EN UITLEG VAN HET SYSTEEM

---

De ThinPrep Integrated Imager is een geautomatiseerd beeldvormings- en beoordelingssysteem voor gebruik met ThinPrep Pap Test-objectglaasjes (TPPT-objectglaasjes). Het systeem combineert beeldvormingstechnologie voor het waarneembaar maken van microscoop-gezichtsvelden van diagnostisch belang met geautomatiseerde beweging van een microscoop-objecttafel om deze velden op te sporen. Bij standaard toepassing selecteert de ThinPrep Integrated Imager 22 gezichtsvelden, die door een cytologisch analist (CT) worden beoordeeld. Na beoordeling van deze gezichtsvelden rondt de cytologisch analist de diagnose af indien er geen onregelmatigheden zijn aangetroffen, of onderzoekt hij/zij het gehele objectglaasje indien er wel afwijkingen zijn gevonden. Ook biedt de ThinPrep Integrated Imager de analist de mogelijkheid locaties op het glaasje die voor de cytopatholoog van belang kunnen zijn, fysiek te markeren.

## C. WERKINGSPRINCIPES

---

De ThinPrep Integrated Imager is een gecombineerd systeem dat gebruik maakt van computergestuurde beeldanalyse en geautomatiseerde plaatsbepaling van de microscoop om een cytologisch analist of patholoog te helpen de meest interessante gebieden van een objectglaasje te identificeren. Objectglaasjes die met behulp van dit systeem worden beoordeeld, moeten daaraan voorafgaand met de ThinPrep™ Genesis™-processor, het ThinPrep™ 2000-systeem of de ThinPrep™ 5000-processor worden geprepareerd en met ThinPrep™ Stain worden aangekleurd. De ThinPrep Integrated Imager kan worden gebruikt als een conventionele microscoop wanneer hij niet wordt gebruikt voor ThinPrep™ imaging.

De ThinPrep Integrated Imager brengt de volledige cellocatie van het glaasje binnen ongeveer 90 seconden in beeld. Het systeem verwerft en verwerkt beeldgegevens van de objectglaasjes, zodat diagnostisch relevante cellen of celgroepen kunnen worden onderscheiden op grond van een beeldvormingsalgoritme waarin de kenmerken van cellen en de donkerte in celkernen als normen worden gehanteerd. Tijdens het scannen van glaasjes wordt de alfanumerieke glaasjescode vastgelegd en met de *x*- en *y*-coördinaten van 22 geïdentificeerde velden in het systeem opgeslagen.

Na de beeldverwerking fungeert het toestel als een automatische microscoop, die de 22 velden met de cellen van belang ter beoordeling voorlegt aan de cytologisch analist. De cytologisch analist kan dan met de review control of het touchscreen stapsgewijs door de onderzoeksrelevante velden bladeren (Autolocate). Ook biedt de review scope de mogelijkheid om objecten op de glaasjes op geautomatiseerde wijze te markeren voor nadere beoordeling op een later tijdstip. Wanneer de cytologisch analist in bepaalde velden abnormale objecten ontdekt, kunnen die velden elektronisch van een markering worden voorzien. De Integrated Imager biedt de cytologisch analist de mogelijkheid de gehele cellocatie te onderzoeken van glaasjes waarop velden elektronisch (met Autoscan) zijn gemarkeerd.

De cytologisch analist bepaalt bij de beoordeling van de 22 door de ThinPrep Integrated Imager aangeboden gezichtsvelden de monstergeschiktheid en de aanwezigheid van infecties. Voor het bepalen van de monstergeschiktheid heeft men de keuze uit twee methoden. De eerste is de cellen te tellen en het gemiddelde aantal cellen per veld te bepalen van de 22 door de Imager getoonde gezichtsvelden. De tweede methode behelst het tellen en middelen van de cellen in 10 gezichtsvelden op een diametrale lijn

door de cellocatie. Deze beide methoden stellen de cytologisch analist in staat vast te stellen of het minimumaantal cellen dat door de normen van het Bethesda System wordt aanbevolen, op het objectglaasje aanwezig is. Bij voltooiing van de glaasjesbeoordeling worden de elektronisch gemarkeerde objecten door de cytologisch analist handmatig op het objectglas gemarkeerd. De informatie over het objectglas wordt opgeslagen in het computergegevensbestand, met inbegrip van de coördinaten  $x$  en  $y$ , die de elektronisch gemarkeerde locaties weergeven, en de status van het objectglas wordt aangemerkt als "voltooid".

De cytologisch analist kan de objectglaasjes bekijken onmiddellijk nadat elk glaasje is belicht (sequentiële modaliteit) of, als alternatieve workflow voor laboratoria, kunnen de glaasjes na elkaar worden belicht en kunnen de coördinaten in de computerdatabase worden opgeslagen om later door de cytologisch analist of patholoog te worden beoordeeld (modaliteit met batches).

De samenvatting van de veiligheid en prestaties voor dit hulpmiddel is te vinden op de website van Hologic op [hologic.com/package-inserts](http://hologic.com/package-inserts) en in de EUDAMED-database op [ec.europa.eu/tools/eudamed](http://ec.europa.eu/tools/eudamed).

Als zich een ernstig incident voordoet met betrekking tot dit hulpmiddel of onderdelen die met dit hulpmiddel worden gebruikt, meld dit dan aan de afdeling technische ondersteuning van Hologic en aan de bevoegde autoriteit op de locatie van de gebruiker en/of de patiënt.

## D. BEPERKINGEN

---

- Bediening van de ThinPrep Integrated Imager dient te worden beperkt tot personen die een daartoe strekkende opleiding hebben gevolgd.
- Bij alle objectglaasjes die primaire automatische screening met de Integrated Imager ondergaan, moeten de geselecteerde gezichtsvelden handmatig opnieuw door een cytologisch analist of patholoog worden gescreend.
- De ThinPrep Integrated Imager kan uitsluitend worden gebruikt voor toepassing met de ThinPrep Pap Test (TPPT).
- De ThinPrep Integrated Imager is alleen geïndiceerd voor de ThinPrep Pap Test-glaasjes die zijn geprepareerd met de ThinPrep™ Genesis™-processor, het ThinPrep™ 2000-systeem en de ThinPrep™ 5000-processor. De ThinPrep Integrated Imager is niet geïndiceerd voor ThinPrep Pap Test-glaasjes die zijn geprepareerd met de ThinPrep™ 3000-processor.
- Er moeten ThinPrep™-objectglaasjes met ijkmarkeringen worden gebruikt.
- Objectglaasjes moeten met ThinPrep Stain worden aangekleurd conform het toepasselijke glaasjeskleuringsprotocol voor de ThinPrep Integrated Imager.
- Objectglaasjes moeten, wanneer ze in het systeem worden geplaatst, schoon en stof-/gruisvrij zijn.
- De coverslip van het objectglaasje moet droog zijn, en op de juiste plaats zijn aangebracht.
- Gebruik geen objectglaasjes die gebroken of ondeugdelijk met coverslip afgedekt zijn.
- Glaasjes die met de ThinPrep Integrated Imager worden gebruikt, moeten voorzien zijn van een glaasjescode in de juiste lay-out, zoals in de gebruikershandleiding is beschreven.

- Nadat glaasjes met de Integrated Imager zijn gescand, kunnen zij de scanbehandeling niet nogmaals ondergaan.
- De prestaties van de ThinPrep Integrated Imager zijn bij gebruik van glaasjes die geprepareerd zijn met opnieuw bewerkte monsterflacons niet geëvalueerd; het wordt derhalve aanbevolen deze glaasjes handmatig te beoordelen.

## **E. WAARSCHUWINGEN**

---

- De Integrated Imager genereert en gebruikt hoogfrequente energie, en kan deze energie uitstralen. Hierdoor kan interferentie met draadloze communicatieapparatuur optreden.
- De ThinPrep Integrated Imager moet worden geïnstalleerd door een technicus die daartoe door Hologic is gemachtigd.

## **F. VOORZORGSMATREGELEN**

---

- Bij het plaatsen en uitnemen van objectglaasjes in en uit de ThinPrep Integrated Imager moet voorzichtig te werk worden gegaan, zodat breuk en/of persoonlijk letsel worden vermeden.
- Om van een deugdelijke werking verzekerd te zijn, moet de Integrated Imager op een vlakke en stevige ondergrond worden geplaatst, op veilige afstand van trillende apparatuur.

## **G. WERKINGSEIGENSCHAPPEN**

---

De technologie van de ThinPrep Integrated Imager is hetzelfde als die van het ThinPrep Imaging System. De prestatiekenmerken van de ThinPrep Integrated Imager zijn vergeleken met het ThinPrep Imaging System in een multicenter klinisch onderzoek. Het ThinPrep™ Imaging System werd vergeleken met handmatige beoordeling in een afzonderlijk multicenter klinisch onderzoek. Beide klinische onderzoeken worden in de volgende paragrafen beschreven.

### **G.1 ThinPrep Imaging System vergeleken met handmatige beoordeling**

In vier (4) cytologische laboratoria in de Verenigde Staten<sup>2</sup> werd een multicenter klinisch onderzoek met twee armen uitgevoerd met een looptijd van elf (11) maanden. Het doel van dit onderzoek, getiteld 'Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System', was aan te tonen dat standaard screening van ThinPrep Pap Test-objectglaasjes met het ThinPrep Imaging System gelijkwaardig is aan handmatige beoordeling van ThinPrep objectglaasjes op alle interessegebieden waarvoor cytologische diagnose wordt ingezet (monstergeschiktheid en beschrijvende diagnose), zoals gedefinieerd in de normen van het Bethesda System<sup>1</sup>.

De tweeledige onderzoeks aanpak maakte een vergelijking mogelijk van de cytologische beoordeling (beschrijvende diagnose en monstergeschiktheid) van één enkel met de ThinPrep geprepareerd objectglaasje op twee momenten: eerst gescreend volgens de standaard laboratoriummethoden voor cervicale cytologie (*Handmatige beoordeling*) en vervolgens, na een interval van 48 dagen, nogmaals gescreend met gebruikmaking van het ThinPrep Imaging System (*Beoordeling door Imager*). Een deel van de objectglaasjes uit het onderzoek werd beoordeeld en gearbitreerd door een panel van drie onafhankelijke cytopathologen, met als doel een eensluidende diagnose. Deze consensusdiagnose gold als 'gouden standaard' bij het beoordelen van de resultaten van het onderzoek.

## G.1.1 Kenmerken van de laboratoria en patiënten

Van de 10.359 aanmeldingen voor het onderzoek voldeden 9.550 personen aan de vereisten voor deelname aan de analyse van beschrijvende diagnoses. Tijdens het onderzoek kon 7,1% van de glaasjes (732/10.359) niet door de Imager worden gelezen. Deze objectglaasjes moesten tijdens de onderzoeksfase *Beoordeling door Imager* handmatig worden beoordeeld. De voornaamste oorzaak van deze storingen was overmatige vorming van luchtbelletjes. Andere mislukkingfactoren waren beeldscherpte problemen, te veel cellen op het glaasje, problemen bij het lezen van glaasjes-identificatiegegevens, verkeerd gepositioneerde glaasjes, meerdere glaasjes in één cassettesleuf en glaasjes die al eerder waren gescand. De aan het onderzoek deelnemende laboratoria behoorden tot vier verschillende gezondheidszorginstellingen. Op alle locaties was uitgebreide ervaring aanwezig op het gebied van de bewerking en beoordeling van gynaecologische ThinPrep objectglaasjes. De deelnemende medewerkers waren geschoold in het gebruik van het ThinPrep Imaging System. De onderzoekspopulatie was afkomstig uit uiteenlopende geografische regio's en patiëntenpopulaties van vrouwen die binnen de normale klinische disciplines cervicaal onderzoek met het ThinPrep Imaging System zouden kunnen ondergaan. De onderzoekslocaties omvatten zowel vrouwen die routinematig werden gescreend (onderzoekspopulatie) als patiënten met een recente historie van cervicale afwijkingen (doorverwijzingspopulatie). De kenmerken van de onderzoekslocaties zijn in Tabel 1 samengevat.

**Tabel 1. Locatiegegevens**

<b>Locatie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Screeningspopulatie (laag risico)</b>	88%	82%	90%	94%
<b>Populatie met verwijzing (hoog risico)</b>	12%	18%	10%	6%
<b>Prevalentie HSIL+</b>	1,1%	0,7%	0,4%	0,6%
<b>ThinPrep Pap Test-onderzoeken per jaar</b>	120.000	70.200	280.000	105.000
<b>Aantal cytologisch analisten</b>	14	9	32	11
<b>Aantal cytologisch analisten deelnemend aan onderzoek</b>	2	2	2	2
<b>Aantal cytopathologen</b>	6	5	6	14
<b>Aantal cytopathologen deelnemend aan onderzoek</b>	1	2	1	2

## G.1.2 Sensitiviteit beschrijvende diagnose en schattingen specificiteit

Objectglaasjes van alle niet-eensluitende (cytologische verschillen van één of meer eenheden) beschrijvende-diagnosegevallen (639), alle eensluitende positieve uitslagen (355) en een willekeurige 5%-subgroep van de 8.550 eensluitende negatieve uitslagen (428) werden gearbitreerd door een panel van drie onafhankelijke cytopathologen. De aan het arbitragepanel deelnemende cytopathologen waren 'board-certified' medici en beschikten allen over subspecialiteitsbevoegdheid in cytopathologie. Hun ervaringshistorie in de cytopathologie liep uiteen van 6 tot 12 jaar. Twee van de arbiters waren afkomstig uit de academische praktijk en de derde uit een privé-kliniek. De jaarlijkse omzetvolumes in ThinPrep Pap Test-onderzoeken (TPPT) die in de instellingen van de arbiters worden uitgevoerd, lagen tussen 12.000 en 30.000.

Als consensusdiagnose werden de gevallen beschouwd waarbij de mening van ten minste twee van de drie cytopathologen eensluidend was. De glaasjes die aan het panel van cytopathologen werden voorgelegd, waren niet herkenbaar qua locatie van herkomst, en evenmin waren de glaasjes op een andere wijze systematisch geordend. Wanneer er geen consensusdiagnose kon worden bereikt die door minstens twee van de drie cytopathologen werd gedragen, werd elk van die gevallen door het gehele panel gelijktijdig met behulp van een meerkoppige microscoop beoordeeld om tot een consensusdiagnose te komen.

De door arbitrage verkregen uitslagen werden als 'gouden standaard' gebruikt voor het bepalen van de volgende belangrijkste 'ware' beschrijvende-diagnoseclassificaties van het Bethesda System: Negatief, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, plaveiselcelcarcinoom (SQ CA) en adenocarcinoom glandulaire cellen (GL CA). Voor de onderzoeksfases *Handmatige beoordeling* en *Beoordeling door Imager* werden schattingsberekeningen van sensitiviteit en specificiteit gemaakt, met 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Ook werden de verschillen in sensitiviteit en specificiteit tussen de twee onderzoeksfases berekend, met hun 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Onder de willekeurige 5%-subgroep van 8.550 gevallen (428 objectglaasjes) die in beide fasen negatief bleken en die werden gearbitreerd, bevonden zich 425 glaasjes met een 'ware' negatieve uitslag en 3 met een 'ware' ASCUS-classificatie. Voor het bijstellen van de aantallen ware positieve en ware negatieve gevallen onder de 8.550 eensluidend negatieve uitslagen werd gebruik gemaakt van een meervoudige imputatiemethode, gebaseerd op de 5% van de gevallen die werden gearbitreerd<sup>2</sup>.

Tabel 2 hieronder geeft een overzicht van de geschatte sensitiviteit en specificiteit in beschrijvende diagnostiek met 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor 'ware' ASCUS+, LSIL+ en HSIL+, bij elk van de vier onderzoekslocaties afzonderlijk en bij alle locaties gezamenlijk.

**Tabel 2. Samenvatting beschrijvende diagnose beoordelingen door Imager en handmatige beoordelingen**

Drempel	Sensitiviteit			Specificiteit		
	Handmatig (95% BI)	Imager (95% BI)	Vershil (95% BI)	Handmatig (95% BI)	Imager (95% BI)	Vershil (95% BI)
ASCUS+	75,6% (72,2% tot 78,8%)	82,0% (78,8% tot 84,8%)	+6,4% (2,6% tot 10,0%)	97,6% (97,2% tot 97,9%)	97,8% (97,4% tot 98,1%)	+0,2% (-0,2% tot 0,6%)
LSIL+	79,7% (75,3% tot 83,7%)	79,2% (74,7% tot 83,2%)	-0,5% (-5,0% tot 4,0%)	99,0% (98,8% tot 99,2%)	99,1% (98,9% tot 99,3%)	+0,09% (-0,1% tot 0,3%)
HSIL+	74,1% (66,0% tot 81,2%)	79,9% (72,2% tot 86,2%)	+5,8% (-1,1% tot 12,6%)	99,4% (99,2% tot 99,6%)	99,6% (99,5% tot 99,7%)	+0,2% (0,06% tot 0,4%)
UNSAT	29,3% (18,1% tot 42,7%)	13,8% (6,1% tot 25,4%)	-15,5% (-25,9% tot 5,0%)	99,5% (99,3% tot 99,6%)	99,8% (99,7% tot 99,9%)	+0,3% (0,2% tot 0,4%)

De in Tabel 2 vermelde uitslagen tonen aan dat de sensitiviteitstoename bij de *Beoordeling door Imager* ten opzichte van de *Handmatige beoordeling* voor ASCUS+ statistisch significant was, terwijl de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor alle locaties gezamenlijk 2,6% bedroeg. Het gemeten verschil tussen de sensitiviteitswaarden voor ASCUS+ varieerde onder de locaties tussen -2,8% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (-10,6%; 5,0%) en +14,4% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (8,2%; 20,5%). 5,0%) tot +14,4% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (8,2%; 20,5%). Het verschil in specificiteitsuitslagen tussen *Beoordeling door Imager* en *Handmatige beoordeling* was niet statistisch significant met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -0,2% tot +0,6%. De waargenomen verschillen tussen de specificiteitswaarden varieerden onder de locaties tussen -0,3% en +0,4%.

De in Tabel 2 vermelde uitslagen tonen aan dat het verschil in sensitiviteitswaarde tussen *Beoordeling door Imager* en *Handmatige beoordeling* voor LSIL+ bij alle locaties gezamenlijk niet statistisch significant was met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -5,0% tot +4,0%. Het gemeten verschil tussen de sensitiviteitswaarden voor LSIL+ varieerde onder de locaties tussen -6,3% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (-14,7%; 2,1%) en +8,1% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (-4,0%; 20,1%). Het verschil in specificiteitsuitslagen tussen *Beoordeling door Imager* en *Handmatige beoordeling* was niet statistisch significant met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -0,1% tot +0,3%. De waargenomen verschillen tussen de specificiteitswaarden varieerden onder de locaties tussen -0,4% en +0,6%.

De in Tabel 2 weergegeven uitslagen tonen aan dat het verschil in sensitiviteitswaarde tussen *Beoordeling door Imager* en *Handmatige beoordeling* voor HSIL+ bij alle locaties gezamenlijk niet statistisch significant was met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -1,1% tot +12,6%. Het gemeten verschil tussen de sensitiviteitswaarden voor HSIL+ varieerde onder de locaties tussen -2,5% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (-15,4%; 10,4%) en +13,6% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van (-0,7%; 28,0%). De toename in specificiteit van *Beoordeling door Imager* ten opzichte van *Handmatige beoordeling* was statistisch significant met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van +0,06% tot +0,4%. De waargenomen verschillen tussen de specificiteitswaarden varieerden onder de locaties tussen -0,1% en +0,7%.

Tabel 3 toont de niet-gearbitreerde marginale frequenties voor benigne cellulaire veranderingen voor alle locaties gezamenlijk.

**Tabel 3. Niet-gearbitreerde marginale frequenties – Samenvatting van beschrijvende diagnose voor benigne cellulaire veranderingen – alle locaties gezamenlijk**

	Handmatige beoordeling		Beoordeling door Imager	
Aantal patiënten:	9550		9550	
<b>Beschrijvende diagnose</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Benigne cellulaire veranderingen:</b>	<b>405</b>	<b>4,2</b>	<b>293</b>	<b>3,1</b>
<b>Infectie:</b>				
Trichomonas vaginalis	8	0,1	8	0,1
Fungale organismen consistent met Candida spp.	47	0,5	31	0,3
Predominantie van coccobacilli	71	0,7	60	0,6
Bacteriën consistent met Actinomyces spp.	1	0,0	1	0,0
Cellulaire veranderingen geassocieerd met Herpesvirus	1	0,0	1	0,0
Overige infecties	1	0,0	0	0,0
<b>Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met:</b>				
Ontsteking	218	2,3	156	1,6
Atrofisch met ontsteking (atrofische vaginitis)	68	0,7	46	0,5
Straling	0	0,0	0	0,0
Intra-uterien anticonceptiemiddel (IUD)	0	0,0	0	0,0
Overige reactieve cellulaire veranderingen	34	0,4	14	0,1

**Opmerking:** Voor sommige patiënten gold meer dan één diagnostische subcategorie.

De *Handmatige beoordeling* leverde een hogere frequentie van benigne cellulaire veranderingen op (405) dan de *Beoordeling door Imager* (293).

Raadpleeg de publicatie ThinPrep™ Imaging System Operation Summary and Clinical Information (MAN-03938-001) voor gedetailleerde informatie over de prestaties van het ThinPrep Imaging System.

## G.2 ThinPrep Integrated Imager vergeleken met het ThinPrep Imaging System

Een multicenter, klinisch onderzoek met twee armen werd uitgevoerd op drie (3) plaatsen in de Verenigde Staten. Het doel van dit onderzoek, getiteld 'Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging Imager', was aan te tonen dat standaard screening van ThinPrep Pap Test-objectglaasjes die waren geprepareerd op het ThinPrep™ 2000-systeem en de ThinPrep™ 5000-processor met het ThinPrep Imaging System gelijkwaardig is aan beoordeling van ThinPrep objectglaasjes met het ThinPrep Imaging System op alle interessegebieden waarvoor cytologische diagnose wordt ingezet (monstergeschiktheid en beschrijvende diagnose), zoals gedefinieerd in de normen van het Bethesda System<sup>1</sup>.

De tweeledige onderzoeks aanpak maakte een vergelijking mogelijk van de cytologische beoordeling (beschrijvende diagnose en monstergeschiktheid) van één enkel met de ThinPrep geprepareerd objectglaasje (of bekende diagnose) dat eerst werd gescreend met gebruikmaking van de Integrated Imager en vervolgens na twee weken nogmaals werd gescreend met gebruikmaking van het ThinPrep Imaging System. Deze gearbitreerde diagnose gold als 'gouden standaard' bij het beoordelen van de resultaten van het onderzoek.

De in dit onderzoek gebruikte objectglaasjes waren verwerkt met het ThinPrep™ 2000-systeem en de ThinPrep™ 5000-processor. De onderzoeksglaasjes waren tijdens de uitvoering van een eerder onderzoek<sup>2</sup> gemaakt, handmatig beoordeeld en gekeurd.

Alle objectglaasjes werden onafhankelijk van elkaar beoordeeld voor beide onderzoeksarmen. De objectglaasjes werden gerandomiseerd vóór de beoordeling in elke onderzoeksarm. De cytologische diagnoses en de geschiktheid van de monsters werden bepaald in overeenstemming met de criteria van het Bethesda System voor beide onderzoeksarmen.

### G.2.1 Kenmerken van de laboratoria en patiënten

De aan het onderzoek deelnemende cytologische laboratoria behoorden tot drie (3) verschillende gezondheidszorginstellingen. Op alle locaties was uitgebreide ervaring aanwezig op het gebied van de bewerking en beoordeling van gynaecologische ThinPrep objectglaasjes. De deelnemende medewerkers waren geschoold in het gebruik van de ThinPrep Integrated Imager.

#### Aantal patiënten (gepland en geanalyseerd)

2520 objectglaasjes (840 per locatie) werden in dit onderzoek opgenomen. Zes (6) van de 2520 (0,2%) objectglaasjes werden uitgesloten van beoordeling en analyse omdat ze gebroken en onleesbaar waren.

Er werd demografische basisinformatie verzameld voor elk objectglaasje dat op elke locatie werd onderzocht, om de cytologisch analist te helpen bij het stellen van een diagnose voor de verkregen objectglaasjes. Een samenvatting van deze demografische informatie wordt voor alle locaties gegeven in Tabel 4.

**Tabel 4. Demografische gegevens locatie**

<b>Nummer locatie</b>	<b>Leeftijd (jr) Mediaan</b>	<b>Aantal hysterectomie (% van ingeschrevenen)</b>	<b>Aantal postmenopauzaal (% van ingeschrevenen)</b>
<b>1</b>	<b>36 jaar</b>	<b>11 (2,6%)</b>	<b>30 (7,1%)</b>
<b>2</b>	<b>33 jaar</b>	<b>15 (3,6%)</b>	<b>25 (6,0%)</b>
<b>3</b>	<b>37 jaar</b>	<b>25 (6,0%)</b>	<b>51 (12,1%)</b>
<b>Algemeen</b>	<b>35 jaar</b>	<b>51 (4,0%)</b>	<b>106 (8,4%)</b>



Elk objectglaasje werd op elke locatie drie (3) keer onafhankelijk beoordeeld door drie (3) afzonderlijke paren cytologisch analisten en pathologen, waarbij normale laboratorium- en klinische procedures werden gevolgd. Dit leverde een totaal van 7542 diagnostische resultaten op. Geen van deze resultaten werd van de analyse uitgesloten.

## Voorname kwalificatiecriteria

### Inclusiecriteria

De objectglazen van het onderzoek (twee glazen per casus, waarvan één glasje werd geprepareerd op het ThinPrep 2000-systeem en een ander glasje werd geprepareerd op de ThinPrep 5000-processor) waren geproduceerd, handmatig beoordeeld en gearbitreerd tijdens de uitvoering van een eerder onderzoek<sup>2</sup>. De ThinPrep Pap Test-objectglazen van drie locaties omvatten:

- NILM: 1260 objectglazen van 630 casussen
- ASC-US: 300 objectglazen van 150 casussen
- LSIL: 300 objectglazen van 150 casussen
- ASC-H: 300 objectglazen van 150 casussen
- AGUS: 30 objectglazen van 15 casussen
- HSIL: 300 objectglazen van 150 casussen
- Kankers: 30 objectglazen van 15 casussen

### Exclusiecriteria

Objectglasje gebroken of onleesbaar gemaakt voor dit onderzoek.

### Criteria voor evaluatie

Het hoofddoel van dit onderzoek betrof schatting van de sensitiviteit, specificiteit en waarschijnlijkheidspercentages bij de diagnose van objectglazen die met de Integrated Imager (sequentiële modaliteit) werden belicht en beoordeeld, en deze te vergelijken met het ThinPrep Imaging System (TIS). De referentiestandaard voor de objectglazen in dit onderzoek was de consensusdiagnose van pathologen uit een eerder onderzoek<sup>2</sup>.

## G.2.2 Schattingen van sensitiviteit en specificiteit beschrijvende diagnose

Afkortingen voor diagnosegrenzen:

### Categorische partities

Drempel	Negatief	Positief
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Kanker
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Kanker
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, Kanker
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, Kanker

De resultaten van het onderzoek staan weergegeven in Tabel 5. In alle abnormale categorieën lag de sensitiviteit van de Integrated Imager hoger dan die van het ThinPrep Imaging System bij alle in Tabel 5 vermelde drempelwaarden. Er was een lichte daling in specificiteit voor de Integrated Imager in vergelijking met het ThinPrep Imaging System.

**Tabel 5. ThinPrep Imaging System (TIS) vs Integrated Imager, Samenvatting van de beschrijvende diagnose (alle objectglasjes)**

Drempel	Sensitiviteit			Specificiteit		
	TIS (95% BI)	Integrated Imager (95% BI)	Vershil (95% BI)	TIS (95% BI)	Integrated Imager (95% BI)	Vershil (95% BI)
ASCUS+	86,0% (84,7% tot 87,3%)	89,8% (88,6% tot 90,9%)	3,8% (2,6% tot 5,0%)	89,8% (88,9% tot 90,6%)	87,9% (86,9% tot 88,8%)	-1,9% (-2,8% tot -1,0%)
LSIL+	77,8% (76,0% tot 79,6%)	83,7% (82,0% tot 85,2%)	5,8% (4,1% tot 7,5%)	92,5% (91,7% tot 93,2%)	90,6% (89,8% tot 91,4%)	-1,9% (-2,6% tot -1,2%)
ASC-H+	73,3% (70,4% tot 75,9%)	80,7% (78,1% tot 83,0%)	7,4% (4,7% tot 10,1%)	92,7% (92,0% tot 93,3%)	91,1% (90,4% tot 91,8%)	-1,6% (-2,1% tot -1,0%)
HSIL+	59,6% (55,9% tot 63,3%)	67,5% (63,9% tot 70,9%)	7,9% (4,5% tot 11,2%)	95,1% (94,6% tot 95,6%)	94,0% (93,4% tot 94,6%)	-1,1% (-1,6% tot -0,6%)
UNSAT	78,9% (71,6% tot 84,7%)	77,6% (70,2% tot 83,5%)	-1,4% (-7,3% tot 4,5%)	98,4% (98,1% tot 98,6%)	98,4% (98,1% tot 98,7%)	0,1% (-0,2% tot 0,3%)

Bovendien worden de gegevens hieronder gepresenteerd gestratificeerd naar het gebruikte type processor (ThinPrep 2000-systeem en ThinPrep 5000-processor). In alle abnormale casussen lag de sensitiviteit van de Integrated Imager hoger dan die van het ThinPrep Imaging System bij alle drempelwaarden. Er was een lichte daling in specificiteit voor de Integrated Imager in vergelijking met het ThinPrep Imaging System.

**Tabel 6. ThinPrep Imaging System (TIS) vs Integrated Imager (I2), Samenvatting van de beschrijvende diagnose (alleen met ThinPrep 2000-systeem verwerkte objectglasjes)**

Drempel	Sensitiviteit			Specificiteit		
	TIS [aantal gelezen] (95% BI)	I2 [aantal gelezen] (95% BI)	Vershil [aantal gelezen] (95% BI)	TIS [aantal gelezen] (95% BI)	I2 [aantal gelezen] (95% BI)	Vershil [aantal gelezen] (95% BI)
ASCUS+	85,7% [1209/1411] (83,8% tot 87,4%)	90,0% [1270/1411] (88,3% tot 91,5%)	4,3% [61/1411] (2,6% tot 6,1%)	90,3% [2006/2222] (89,0% tot 91,4%)	88,9% [1975/2222] (87,5% tot 90,1%)	-1,4% [-31/2222] (-2,7% tot -0,1%)
LSIL+	77,6% [820/1057] (75,0% tot 80,0%)	84,3% [891/1057] (82,0% tot 86,4%)	6,7% [71/1057] (4,3% tot 9,1%)	92,7% [2388/2576] (91,6% tot 93,6%)	91,3% [2353/2576] (90,2% tot 92,4%)	-1,4% [-35/2576] (-2,3% tot -0,4%)
ASC-H+	73,1% [370/506] (69,1% tot 76,8%)	81,8% [414/506] (78,2% tot 84,9%)	8,7% [44/506] (4,9% tot 12,5%)	92,8% [2903/3127] (91,9% tot 93,7%)	91,1% [2849/3127] (90,1% tot 92,1%)	-1,7% [-54/3127] (-2,5% tot -1,0%)
HSIL+	59,0% [214/363] (53,8% tot 63,9%)	70,2% [255/363] (65,4% tot 74,7%)	11,3% [41/363] (6,4% tot 16,1%)	95,4% [3118/3270] (94,6% tot 96,0%)	94,2% [3081/3270] (93,4% tot 95,0%)	-1,1% [-37/3270] (-1,8% tot -0,5%)
UNSAT	83,3% [65/78] (73,5% tot 90,0%)	82,1% [64/78] (72,1% tot 89,0%)	-1,3% [1/78] (-8,9% tot 6,2%)	98,6% [3647/3699] (98,2% tot 98,9%)	98,6% [3649/3699] (98,2% tot 99,0%)	0,1% [2/3699] (-0,3% tot 0,4%)

**Tabel 7. ThinPrep Imaging System (TIS) vs Integrated Imager (I2),  
Samenvatting van de beschrijvende diagnose (alleen met ThinPrep 5000-processor verwerkte  
objectglasjes)**

Drempel	Sensitiviteit			Specificiteit		
	TIS [aantal gelezen] (95% BI)	I2 [aantal gelezen] (95% BI)	Vershil [aantal gelezen] (95% BI)	TIS [aantal gelezen] (95% BI)	I2 [aantal gelezen] (95% BI)	Vershil [aantal gelezen] (95% BI)
<b>ASCUS+</b>	86,4% [1190/1377] (84,5% tot 88,1%)	89,6% [1234/1377] (87,9% tot 91,1%)	3,2% [44/1377] (1,6% tot 4,8%)	89,3% [1989/2228] (87,9% tot 90,5%)	86,8% [1935/2228] (85,4% tot 88,2%)	-2,4% [-54/2228] (-3,8% tot -1,1%)
<b>LSIL+</b>	78,1% [796/1019] (75,5% tot 80,5%)	83,0% [846/1019] (80,6% tot 85,2%)	4,9% [50/1019] (2,5% tot 7,3%)	92,2% [2385/2586] (91,1% tot 93,2%)	89,9% [2324/2586] (88,6% tot 91,0%)	-2,4% [-61/2586] (-3,4% tot -1,4%)
<b>ASC-H+</b>	73,4% [354/482] (69,3% tot 77,2%)	79,5% [383/482] (75,6% tot 82,8%)	6,0% [29/482] (2,2% tot 9,8%)	92,5% [2888/3123] (91,5% tot 93,3%)	91,1% [2845/3123] (90,0% tot 92,0%)	-1,4% [-43/3123] (-2,2% tot -0,6%)
<b>HSIL+</b>	60,4% [194/321] (55,0% tot 65,6%)	64,5% [207/321] (59,1% tot 69,5%)	4,0% [13/321] (-0,6% tot 8,6%)	94,9% [3116/3284] (94,1% tot 95,6%)	93,8% [3082/3284] (93,0% tot 94,6%)	-1,0% [-34/3284] (-1,7% tot -0,3%)
<b>UNSAT</b>	73,9% [51/69] (62,5% tot 82,8%)	72,5% [50/69] (61,0% tot 81,6%)	-1,4% [1/69] (-11,3% tot 8,4%)	98,2% [3628/3696] (97,7% tot 98,5%)	98,2% [3630/3696] (97,7% tot 98,6%)	0,1% [2/3696] (-0,3% tot 0,4%)

In Tabel 8 t/m 14 wordt de performance van de fasen TIS-beoordeling en Beoordeling Integrated Imager getoond in vergelijking met de gearbitreerde diagnoses die voor de volgende belangrijke diagnostiekclassificaties van het Bethesda System door het arbitragepanel ('waarheidsnorm' uit vorig onderzoek) werden gesteld: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL en Kanker.

**Tabel 8. Contingentietabel 'waar negatief' (NILM) (voor alle locaties samen)  
Totaal beoordeelde NILM  
TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Kanker
<b>I2</b>	<b>UNSAT</b>	75	29	2	0	1	1	0	0
	<b>NILM</b>	25	3735	147	5	13	7	3	0
	<b>ASCUS</b>	5	187	123	11	16	1	1	0
	<b>LSIL</b>	0	21	22	14	2	0	2	0
	<b>ASC-H</b>	1	29	20	1	23	1	4	0
	<b>AGUS</b>	1	15	3	0	0	5	0	0
	<b>HSIL</b>	0	8	4	0	10	0	10	0
	<b>Kanker</b>	0	0	2	0	0	1	0	4

**Tabel 9. Contingentietabel 'waar ASCUS' (voor alle locaties samen)**  
**Totaal beoordeelde ASCUS**  
**TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Kanker
<b>I2</b>	<b>UNSAT</b>	2	0	1	0	2	0	0	0
	<b>NILM</b>	1	143	36	7	4	5	2	1
	<b>ASCUS</b>	0	76	113	23	15	0	3	0
	<b>LSIL</b>	1	11	33	45	5	0	2	0
	<b>ASC-H</b>	0	16	18	5	37	1	19	0
	<b>AGUS</b>	1	0	0	0	1	2	0	0
	<b>HSIL</b>	0	5	6	5	19	0	53	0
	<b>Kanker</b>	0	0	0	1	0	0	0	0

**Tabel 10. Contingentietabel 'waar LSIL' (voor alle locaties samen)**  
**Totaal beoordeelde LSIL**  
**TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Kanker
<b>I2</b>	<b>UNSAT</b>	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>NILM</b>	0	13	11	8	0	0	1	0
	<b>ASCUS</b>	0	18	107	49	4	0	1	0
	<b>LSIL</b>	0	19	86	516	10	0	17	0
	<b>ASC-H</b>	0	3	12	13	16	1	16	0
	<b>AGUS</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>HSIL</b>	0	1	3	40	11	2	107	0
	<b>Kanker</b>	0	0	0	2	0	0	0	1

**Tabel 11. Contingentietabel 'waar ASC-H' (voor alle locaties samen)**  
**Totaal beoordeelde ASC-H**  
**TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Kanker
<b>I2</b>	<b>UNSAT</b>	0	0	0	0	1	0	0	0
	<b>NILM</b>	0	5	4	0	2	1	1	0
	<b>ASCUS</b>	0	9	16	1	13	0	4	0
	<b>LSIL</b>	0	1	3	2	7	0	1	0
	<b>ASC-H</b>	0	4	14	1	31	1	9	0
	<b>AGUS</b>	0	1	1	0	0	0	0	0
	<b>HSIL</b>	0	4	4	2	17	0	31	1
	<b>Kanker</b>	0	0	1	0	0	0	0	2

**Tabel 12. Contingentietabel 'waar AGUS' (voor alle locaties samen)**  
**Totaal beoordeelde AGUS**  
**TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Kanker
I2	UNSAT	1	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	1	30	2	0	1	3	0	0
	ASCUS	0	2	0	0	1	0	1	0
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	1	0	0	4	1	2	0
	AGUS	2	10	3	0	1	12	1	1
	HSIL	1	2	2	0	4	3	9	0
	Kanker	2	2	1	0	0	1	1	9

**Tabel 13. Contingentietabel 'waar HSIL' (voor alle locaties samen)**  
**Totaal beoordeelde HSIL**  
**TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Kanker
I2	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	4	0	0	0	0	0	0
	ASCUS	0	3	12	1	7	0	2	1
	LSIL	0	2	7	28	7	0	5	0
	ASC-H	0	0	16	13	58	1	23	2
	AGUS	0	1	3	0	1	1	3	0
	HSIL	0	3	12	26	44	6	243	5
	Kanker	0	0	0	1	0	1	16	12

**Tabel 14. Contingentietabel 'waar Kanker' (voor alle locaties samen)**  
**Totaal beoordeelde Kanker**  
**TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Kanker
I2	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASCUS	0	0	0	0	1	0	0	0
	LSIL	0	0	1	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	0	1	1	2	0	0	0
	AGUS	0	0	0	1	0	6	0	8
	HSIL	0	0	0	0	1	0	19	1
	Kanker	0	0	0	0	0	4	5	63

Tabel 15 toont de marginale frequenties van beschrijvende diagnose voor benigne cellulaire veranderingen voor alle locaties gezamenlijk. Elk objectglaasje werd drie keer gelezen, eerst door een cytologisch analist en daarna door een patholoog.

**Tabel 15. Niet-gearbitreerde marginale frequenties –  
Samenvatting van beschrijvende diagnose voor benigne cellulaire veranderingen –  
alle locaties gezamenlijk**

Aantal lezingen Beschrijvende diagnose	TIS-beoordeling		I2-beoordeling	
	7542		7542	
	N	%	N	%
<b>Benigne cellulaire veranderingen</b>	<b>402</b>	<b>5,3%</b>	<b>420</b>	<b>5,6%</b>
<b>Organismen:</b>				
Trichomonas vaginalis	20	0,3%	28	0,4%
Fungale organismen consistent met Candida spp.	122	1,6%	128	1,7%
Verschuiving in flora s/o bacteriële vaginose	183	2,4%	208	2,8%
Bacteriën consistent met Actinomyces spp.	2	0,0%	3	0,0%
Cellulaire veranderingen consistent met Herpesvirus	2	0,0%	1	0,0%
Overige infecties	0	0,0%	0	0,0%
<b>Andere niet-neoplastische bevindingen</b>				0,0%
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met ontsteking	34	0,5%	16	0,2%
Atrofie	33	0,4%	26	0,3%
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met straling	0	0,0%	0	0,0%
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met IUD	0	0,0%	1	0,0%
Status van kliercellen na hysterectomie	0	0,0%	0	0,0%
Endometriumcellen bij een vrouw $\geq$ 45 jaar	6	0,1%	9	0,1%

De Integrated Imager vertoonde een iets hoger percentage benigne celveranderingen (420 van de 7542, of 5,6%) dan de TIS-beoordeling (402 van de 7542, of 5,3%), maar dit was statistisch niet significant.

### Conclusie

De sensitiviteit en specificiteit van de Integrated Imager voor de beoordeling van ThinPrep 2000-objectglasjes en ThinPrep 5000-objectglasjes zijn vergelijkbaar met de sensitiviteit en specificiteit van het ThinPrep Imaging System.

## G2.3 Analytische prestaties van de Integrated Imager

### Reproduceerbaarheid binnen instrumenten

De analyseprestaties werden geëvalueerd door de inhoud van de 22 gezichtsvelden (FOV's) van de Integrated Imager te onderzoeken. De evaluaties werden uitgevoerd door cytologisch analisten. Het gezichtsveld werd niet door een patholoog beoordeeld. Voor deze evaluatie werden geen volledige objectglasevaluaties uitgevoerd.

De reproduceerbaarheidsresultaten binnen het instrument werden verzameld door drie (3) cytologisch analisten die de objectglasjes drie (3) keer op hetzelfde instrument beoordeeld, met een washoutperiode van minimaal 14 dagen.

De 260 objectglasjes die in dit onderzoek gebruikt werden, waren eerder geprepareerd uit ThinPrep-monsters en hadden een gearbitreerde cytologische diagnose.

De hoogst gerangschikte diagnose uit de beoordeling van 22 FOV's en het aantal abnormale FOV's werden geregistreerd voor elk van de drie runs voor zowel TIS-beoordeling als I2-beoordeling.

In Tabel 16 worden de resultaten binnen het instrument samengevat voor elke diagnostische categorie van objectglaasjes (volgens de gearbitreerde waarheidsuitslagen). Voor elke groepering worden de volgende meetgegevens vermeld:

- % Abnormaal  
Het aandeel van de objectglaasjes waarop abnormale FOV's werden waargenomen.  
(Voor NILM- of UNSAT-objectglaasjes wordt de kolom % Normaal gebruikt om het aandeel te noteren dat niet abnormaal is).
- % Categorie+  
Het aandeel van de objectglaasjes waarvoor minstens één FOV werd waargenomen met inhoud van de ware categorie van het objectglaasje of hoger.
- % N.v.t.  
Het aandeel van de objectglaasjes in die categorie dat niet in de analyse is opgenomen (objectglaasjes die niet op de Imager in beeld konden worden gebracht, of waarvoor gegevens ontbraken).
- Abnormaal FOV, % nul  
Het aandeel van de objectglaasjes waarop nul abnormale FOV's werden waargenomen.
- Abnormaal FOV, Mediaan  
Het mediaal aantal waargenomen abnormale FOV (van in totaal 22).

**Tabel 16. Samenvattende resultaten van het onderzoek op het instrument**

Dx	Imager	% Abnormaal	% Categorie+	% Normaal	% N.v.t.	Abnormaal FOV	
						% nul	Mediaan
NILM	TIS			69,6%	11,0%	70,4%	0
	I2			78,1%	4,3%	78,4%	0
ASCUS	TIS	75,9%	75,9%		13,3%	25,0%	6
	I2	71,9%	71,9%		5,0%	28,1%	7
LSIL	TIS	97,3%	93,2%		3,3%	2,8%	14
	I2	96,0%	94,0%		0,7%	4,0%	15
ASC-H	TIS	93,3%	86,7%		0,0%	6,7%	11.5
	I2	100%	83,3%		0,0%	0,0%	14
AGUS	TIS	63,0%	51,9%		6,7%	35,7%	2
	I2	55,6%	48,1%		10,0%	44,4%	2
HSIL	TIS	98,0%	77,3%		0,0%	2,0%	20
	I2	97,3%	71,3%		0,7%	2,7%	20
KANKER	TIS	100%	46,7%		0,0%	0,0%	22
	I2	100%	53,3%		0,0%	0,0%	22
UNSAT	TIS			72,2%	40,0%	72,2%	0
	I2			85,7%	36,7%	94,7%	0

## Reproduceerbaarheid tussen instrumenten

De resultaten van de reproduceerbaarheid tussen de instrumenten werden afgeleid van het klinische onderzoek. In het klinische onderzoek beoordeelden drie (3) paren cytologisch analisten/pathologen de objectglaasjes met verschillende instrumenten.

In Tabel 17 worden de resultaten tussen verschillende instrumenten samengevat voor elke diagnostische categorie van objectglaasjes (volgens de gearbitreerde waarheidsuitslagen). Voor elke groepering worden de volgende meetgegevens vermeld:

- % Abnormaal  
Het aandeel van de objectglaasjes waarvoor een abnormale diagnose was vastgesteld. (Voor NILM- of UNSAT-objectglaasjes wordt de kolom % Normaal gebruikt om het aandeel te noteren dat niet abnormaal is).
- % Categorie+  
Het aandeel van de objectglaasjes waarbij de diagnose van de locatie gelijk was aan of hoger was dan de gearbitreerde categorie van het glaasje.

**Tabel 17. Samenvattende resultaten van het onderzoek op verschillende instrumenten**

<b>Dx</b>	<b>Imager</b>	<b>% Abnormaal</b>	<b>% Categorie+</b>	<b>% Normaal</b>
<b>NILM</b>	<b>TIS</b>	--	--	90,0%
	<b>I2</b>	--	--	88,1%
<b>ASCUS</b>	<b>TIS</b>	64,4%	64,4%	--
	<b>I2</b>	71,7%	71,7%	--
<b>LSIL</b>	<b>TIS</b>	95,0%	75,0%	--
	<b>I2</b>	96,9%	80,6%	--
<b>ASC-H</b>	<b>TIS</b>	87,7%	62,6%	--
	<b>I2</b>	92,8%	63,6%	--
<b>AGUS</b>	<b>TIS</b>	53,8%	37,6%	--
	<b>I2</b>	67,5%	57,3%	--
<b>HSIL</b>	<b>TIS</b>	97,7%	54,7%	--
	<b>I2</b>	99,3%	64,7%	--
<b>KANKER</b>	<b>TIS</b>	100%	63,2%	--
	<b>I2</b>	100%	63,2%	--
<b>UNSAT</b>	<b>TIS</b>	--	--	95,2%
	<b>I2</b>	--	--	93,2%



## G2.4 Screeningspercentages van cytologisch analisten tijdens klinisch onderzoek

Tijdens het onderzoek registreerden negen (9) cytologisch analisten (CT's) het aantal uren dat zij per dag werkten en het aantal gescreende objectglaasjes voor zowel de TIS- als de I2-beoordelingen. De ervaringshistorie van de analisten liep uiteen van 4 tot 30 jaar. Tijdens het onderzoek omvatten de screeningstijden van de cytologisch analist voor zowel TIS-beoordeling als I2-beoordeling een geautomatiseerde screening van de 22 gezichtsvelden, een volledige beoordeling van de objectglaasjes indien de geautomatiseerde screening niet van toepassing was, en een geautomatiseerde screening van de 22 gezichtsvelden gevolgd door een volledige beoordeling van de objectglaasjes indien bij de geautomatiseerde screening abnormale cellen werden geïdentificeerd. De hoeveelheid tijd die iedere cytologisch analist per dag aan het screenen van glaasjes besteedde kon variëren, afhankelijk van logistieke aspecten, dienstroosters e.d. Tijdens het klinische onderzoek werd alleen de sequentiële modaliteit van de I2-toetsing geëvalueerd.

Deze gegevens zijn samengevat in Tabel 18 hieronder.

**Opmerking:** Deze waarden geven het totale aantal objectglaasjes weer en houden geen rekening met het type beoordeling; alleen gezichtsveld (FOV), volledig handmatige beoordeling (FMR), of FOV+FMR. Deze percentages zijn lager dan wat routinematig in de klinische praktijk zou worden waargenomen, aangezien het aantal abnormale gevallen in dit klinische onderzoek veel hoger was dan wat doorgaans in de normale klinische praktijk wordt waargenomen (50% i.p.v. 10-20%).

**Tabel 18. Screeningspercentages CT**

	<b>TIS Gemiddeld aantal glaasjes/uur</b>	<b>I2 Gemiddeld aantal glaasjes/uur</b>
<b>Locatie 1</b>		
CT 1	9,8	9,9
CT 2	10,4	9,7
CT 3	11,1	8,1
<b>Locatie 2</b>		
CT 1	6,2	6,1
CT 2	9,0	6,4
CT 3	9,1	6,5
<b>Locatie 3</b>		
CT 1	9,2	6,6
CT 2	9,9	6,8
CT 3	10,1	6,5
<b>Gecombineerde mediaan</b>	<b>9,8</b>	<b>6,6</b>
	<b>100%</b>	<b>67%</b>

**In dit onderzoek kon het aantal equivalente beoordeelde objectglaasjes niet worden bepaald omdat het type beoordeling niet werd bijgehouden.**

CT's die de Integrated Imager gebruikten, scanden en beoordeelden 67% van de objectglaasjes die CT's met de TIS beoordeelden.

**Opmerking:** In de tijd die is geregistreerd voor de door de TIS beoordeelde objectglaasjes is geen rekening gehouden met de scantijd. De scantijd bedraagt ongeveer 90 seconden per objectglaasje bij gebruik van de sequentiële modaliteit van de Integrated Imager.

## G2.5 Tijdsonderzoek cytologisch analisten (batch- en sequentiële modaliteit)

Een aanvullend onderzoek "Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager" werd uitgevoerd om de screeningsvolumes voor cytologisch analisten (CT's) te karakteriseren wanneer ondersteunende beeldvorming wordt geïmplementeerd als onderdeel van het controleproces van de objectglasjes. Deze gegevens werden op twee manieren verzameld met de Integrated Imager:

1. Elk objectglasje werd belicht en vervolgens beoordeeld door een cytologisch analist met behulp van de Integrated Imager. Dit wordt in dit onderzoek *sequentiële modaliteit* genoemd (d.w.z. dat beeldvorming en beoordeling van de objectglasjes na elkaar worden uitgevoerd, door de CT).
2. Alle objectglasjes werden als één partij belicht met de Integrated Imager en vervolgens beoordeelde de CT de objectglasjes als één partij. Dit wordt in dit onderzoek *batchmodaliteit* genoemd. Bij de batchmodaliteit wordt de beeldvorming van de objectglasjes vooraf uitgevoerd, los van de beoordeling van de glasjes.

Er namen drie (3) CT's aan dit onderzoek deel. De CT's beoordeelden de objectglasjes over een periode van drie (3) dagen (screening van objectglasjes gedurende een dag van 8 uur) voor elke onderzoeksarm. De objectglasjes werden door elk van de drie CT's afzonderlijk gescand en beoordeeld.

Alle objectglasjes werden geprepareerd uit ThinPrep™-monsters met bekende cytologische diagnoses, op een ThinPrep-processor, en gekleurd met ThinPrep Stain. Sets van 400 gerandomiseerde objectglasjes per CT, elk met ongeveer 10% abnormale diagnose, werden verstrekt om de CT aan het werk te houden gedurende drie (3) volledige dagen van screening. De CT's waren niet bekend met de diagnoses.

Tussen de onderzoeksarmen in werd voor elke CT een "washout-periode" van ten minste één week in acht genomen.

Tabel 19 geeft de totale uitsplitsing van de soorten beoordelingen die in het kader van het CT-timingonderzoek werden verricht.

**Tabel 19. Totaal beoordeelde objectglasjes per type beoordeling/CT**  
(% Autoscan = aantal FOV+FMR/Totaal aantal beoordeelde glasjes over 3 dagen)

	Beoordeling sequentiële modaliteit				Beoordeling batchmodaliteit			
	CT 1	CT 2	CT 3	Algemeen	CT 1	CT 2	CT 3	Algemeen
<b>Totaal aantal beoordeelde objectglasjes</b>	255	285	300	840	365	340	353	1058
<b>Aantal alleen FOV</b>	212	179	239	630	308	226	265	799
<b>Aantal FOV+FMR</b>	42	100	37	179	51	109	75	235
<b>Aantal alleen FMR</b>	1	6	4	11	6	5	13	24
<b>% Autoscan Verwijzing</b>	16%	35%	19%	24%	14%	32%	21%	22%

De resultaten staan vermeld in **Tabel 20**. Het mediaan aantal onderzochte glaasjes per dag wanneer de Integrated Imager in sequentiële modus werd gebruikt voor het onderzoeken en beoordelen van glaasjes bedroeg **92** glaasjes. CT's die de Integrated Imager in batchmodus gebruikten, beoordeelden 86% van het maximale aantal objectglaasjes dat CT's hadden kunnen beoordelen wanneer zij TIS gebruikten.

**Tabel 20. Dagelijks aantal beoordeelde objectglaasjes per cytologisch analist**

	CT	Aantal beoordeelde objectglaasjes				Totale dagelijkse mediaan
		Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dagelijkse mediaan	
<b>Sequentiële modaliteit</b>	<b>CT 1</b>	87	80	88	87	92 (67%*)
	<b>CT 2</b>	90	100	95	95	
	<b>CT 3</b>	92	108	100	100	
<b>Batchmodaliteit</b>	<b>CT 1</b>	119	123	123	123	119 (86%*)
	<b>CT 2</b>	124	106	110	110	
	<b>CT 3</b>	119	120	114	119	

\* Percentage met betrekking tot TIS is 100%.

De overeenstemming van de CT-diagnose werd vergeleken met de beoordeelde resultaten en wordt weergegeven in Tabel 21. De hoge mate van overeenstemming in diagnose met de beoordeelde resultaten van de objectglaasjes ondersteunt de klinische bruikbaarheid van dit onderzoek.

**Tabel 21. PPA- en NPA-resultaten per cytologisch analist op basis van beoordeelde resultaten. (Positieve resultaten betekenen ASC-US+)**

	Sequentiële modaliteit		Batchmodaliteit	
	PPA	NPA	PPA	NPA
<b>CT 1</b>	100%	97%	97%	96%
<b>CT 2</b>	100%	76%	100%	79%
<b>CT 3</b>	91%	94%	100%	90%
<b>Algemeen</b>	97%	89%	99%	89%

Werkbelasting wordt door CLIA gedefinieerd als een maximum van 100 objectglaasjes in niet minder dan een werkdag van 8 uur. Dit verwijst naar een volledig handmatig onderzoek van 100 objectglaasjes.

Bij gebruik van geautomatiseerde beeldvormingssystemen kan het zijn dat de gebruiker slechts een deel van de objectglaasjes hoeft te bekijken om de diagnose NILM te stellen, waardoor de CT-beoordeling minder tijd in beslag neemt. Omgekeerd, in gevallen waarin een afwijking aanwezig is, wordt de gedeeltelijke beoordeling van de objectglaasjes gevolgd door een volledige handmatige beoordeling, wat leidt tot een langere CT-beoordeling. In beide gevallen worden verschillende waarden gebruikt om rekening te houden met het verschil in beoordelingsduur om tot ramingen van de objectglaswerklast te komen. (Zie Tabel 22 en 23.)

Bij gebruik van de sequentiële modaliteit bedraagt de scantijd ongeveer 90 seconden per objectglaasje op de Integrated Imager. Deze tijd moet in aanmerking worden genomen bij het bepalen van de waarde die voor de berekeningen van de werkbelasting wordt gebruikt.

Bij gebruik van de batchmodaliteit wordt de scantijd niet meegerekend in de beoordelingstijd, zodat er meer objectglaasjes kunnen worden beoordeeld in een dag van 8 uur.

Om de laboratoria te helpen bij het bepalen van de werkbelasting voor hun cytologisch analisten bij gebruik van de Integrated Imager op basis van het aantal beoordeelde objectglaasjes met alleen FOV en FOV+FMR, moeten zij de volgende methode gebruiken in **Tabel 22 en Tabel 24 voor sequentiële modaliteit en Tabel 23 en Tabel 25 voor batchmodaliteit** bij het berekenen van de werkbelasting:

Tabel 24 en 25 zijn bedoeld om individuele cytologisch analisten te helpen bij het bijhouden van een lijst van het aantal FOV-glaasjes en het aantal FOV+FMR-glaasjes dat tijdens elke werkdag wordt onderzocht.

**Tabel 22. Waarden voor de berekening van de werkbelasting, Integrated Imager, sequentiële modaliteit**

<b>FMR = 1 objectglaasje</b>
<b>FOV = 0,85 objectglaasje</b>
<b>FMR + FOV = 1,85 objectglaasjes</b>
<b>Bovengrens = 100 objectglaasjes</b>

Bij gebruik van sequentiële modaliteit moet de volgende vergelijking voor het bepalen van de werkbelasting worden gehanteerd:

$$[(\text{aantal objectglaasjes FMR}) (1) + (\text{aantal objectglaasjes FOV}) (0,85) + (\text{aantal objectglaasjes FOV+FMR}) (1,85)] = 100 \text{ objectglaasjes}$$

**Tabel 23. Waarden voor de berekening van de werkbelasting, Integrated Imager, batchmodaliteit**

<b>FMR = 1 objectglaasje</b>
<b>FOV = 0,65 objectglaasje</b>
<b>FMR + FOV = 1,65 objectglaasjes</b>
<b>Bovengrens = 100 objectglaasjes</b>

Bij gebruik van batchmodaliteit moet de volgende vergelijking voor het bepalen van de werkbelasting worden gehanteerd:

$$[(\text{aantal objectglaasjes FMR}) (1) + (\text{aantal objectglaasjes FOV}) (0,65) + (\text{aantal objectglaasjes FOV+FMR}) (1,65)] = 100 \text{ objectglaasjes}$$

**Opmerking:** De ThinPrep™ Integrated Imager-werklastlimiet in een werkdag van 8 uur omvat alle activiteiten die nodig zijn om de gevallen te verwerken, niet alleen de tijd die wordt besteed aan het gebruik van de microscoop:

- Scherm 22 Gezichtsvelden
- Volledige handmatige beoordeling met Autoscan-functie
- Beoordeling klinische voorgeschiedenis
- Correcte registratie van resultaten en triage

- Objectglaasjes waarbij voor de diagnose slechts 22 gezichtsvelden (FOV) worden gebruikt, moeten worden beschouwd als minder dan een volledig objectglaasje.
  - Bij gebruik van de *sequentiële modaliteit* moet een objectglaasje worden beschouwd als 0,85 van een objectglaasje.
  - Bij gebruik van de *batchmodaliteit* moet een objectglaasje worden beschouwd als 0,65 van een objectglaasje.
- Glaasjes die volledig met de hand worden beoordeeld (FMR) met behulp van handmatige indexing of autoscan, moeten worden beschouwd als één (1) glaasje (zoals voorgeschreven door CLIA '88 voor handmatige screening).
- Glaasjes waarop **zowel** FOV-beoordeling als een FMR worden uitgevoerd, moeten worden beschouwd als:
  - 1,85 objectglaasjes bij gebruik van sequentiële modaliteit,
  - 1,65 objectglaasjes bij gebruik van batchmodaliteit.
- Voor een werkdag korter dan 8 uur moet de volgende formule worden toegepast om het aantal te onderzoeken objectglaasjes voor die werkdag te bepalen:

$$\left( \frac{\text{Aantal uren onderzoek van objectglaasjes}}{8} \right) \times 100$$

- **Opmerking:** ALLE laboratoria moeten een duidelijke standaardprocedure hanteren voor het documenteren van hun methode voor het tellen van de werklast en voor het bepalen van werklastlimieten.
- Het is de verantwoordelijkheid van de technisch supervisor om de werklast van individuele cytologisch analisten te evalueren en te beperken op basis van de klinische prestaties van het laboratorium.
- **Opmerking:** De werkbelastinglimiet voor handmatige bewerking valt binnen de CLIA-norm (Clinical Laboratory Improvement Act – USA) van 100 objectglaasjes in een periode van 24 uur per 8-urige werkdag. Raadpleeg voor uw instelling toepasselijke voorschriften voor het berekenen van werkbelastinglimieten voor handmatig onderzoek. Handmatige beoordeling wordt toegepast bij de volgende types objectglaasjes:
  - Objectglaasjes die met Autoscan op het ThinPrep Imaging System zijn onderzocht.
  - Objectglaasjes die zonder het ThinPrep Imaging System zijn onderzocht.
  - Niet-gynaecologische objectglaasjes.
  - Volgens CLIA '88 moeten deze werklastlimieten om de zes maanden opnieuw worden beoordeeld.

**Tabel 24. Opzoektabel voltooiing screeningwerkzaamheden – Integrated Imager, sequentiële modaliteit**

		FOV+FMR																																																						
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
FOV	0	0	2	4	6	7	9	11	13	15	17	19	20	22	24	26	28	30	31	33	35	37	39	41	43	44	46	48	50	52	54	56	57	59	61	63	65	67	68	70	72	74	76	78	80	81	83	85	87	89	91	93	94	96	98	100
	1	1	3	5	6	8	10	12	14	16	18	19	21	23	25	27	29	30	32	34	36	38	40	42	43	45	47	49	51	53	55	56	58	60	62	64	66	67	69	71	73	75	77	79	80	82	84	86	88	90	92	93	95	97	99	
	2	2	4	5	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	41	42	44	46	48	50	52	54	55	57	59	61	63	65	66	68	70	72	74	76	78	79	81	83	85	87	89	91	92	94	96	98	100	
	3	3	4	6	8	10	12	14	16	17	19	21	23	25	27	28	30	32	34	36	38	40	41	43	45	47	49	51	53	54	56	58	60	62	64	65	67	69	71	73	75	77	78	80	82	84	86	88	90	91	93	95	97	99		
	4	3	5	7	9	11	13	15	16	18	20	22	24	26	27	29	31	33	35	37	39	40	42	44	46	48	50	52	53	55	57	59	61	63	64	66	68	70	72	74	76	77	79	81	83	85	87	89	90	92	94	96	98	100		
	5	4	6	8	10	12	14	15	17	19	21	23	25	26	28	30	32	34	36	38	39	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	60	62	63	65	67	69	71	73	75	76	78	80	82	84	86	88	89	91	93	95	97	99			
	6	5	7	9	11	13	14	16	18	20	22	24	25	27	29	31	33	35	37	38	40	42	44	46	48	50	51	53	55	57	59	61	62	64	66	68	70	72	74	75	77	79	81	83	85	87	88	90	92	94	96	98	99			
	7	6	8	10	12	13	15	17	19	21	23	24	26	28	30	32	34	36	37	39	41	43	45	47	49	50	52	54	56	58	60	61	63	65	67	69	71	73	74	76	78	80	82	84	86	87	89	91	93	95	97	98				
	8	7	9	11	12	14	16	18	20	22	23	25	27	29	31	33	35	36	38	40	42	44	46	48	49	51	53	55	57	59	60	62	64	66	68	70	72	73	75	77	79	81	83	85	86	88	90	92	94	96	97	99				
	9	8	10	11	13	15	17	19	21	22	24	26	28	30	32	34	35	37	39	41	43	45	47	48	50	52	54	56	58	59	61	63	65	67	69	71	72	74	76	78	80	82	84	85	87	89	91	93	95	96	98					
	10	9	10	12	14	16	18	20	21	23	25	27	29	31	33	34	36	38	40	42	44	46	47	49	51	53	55	57	58	60	62	64	66	68	70	71	73	75	77	79	81	83	84	86	88	90	92	94	95	97	99					
	11	9	11	13	15	17	19	20	22	24	26	28	30	32	33	35	37	39	41	43	45	46	48	50	52	54	56	57	59	61	63	65	67	69	70	72	74	76	78	80	82	83	85	87	89	91	93	94	96	98	100					
	12	10	12	14	16	18	19	21	23	25	27	29	31	32	34	36	38	40	42	44	45	47	49	51	53	55	56	58	60	62	64	66	68	69	71	73	75	77	79	81	82	84	86	88	90	92	93	95	97	99						
	13	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	30	31	33	35	37	39	41	43	44	46	48	50	52	54	55	57	59	61	63	65	67	68	70	72	74	76	78	80	81	83	85	87	89	91	92	94	96	98	100						
	14	12	14	16	17	19	21	23	25	27	29	30	32	34	36	38	40	42	43	45	47	49	51	53	54	56	58	60	62	64	66	67	69	71	73	75	77	79	80	82	84	86	88	90	91	93	95	97	99							
	15	13	15	16	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	41	42	44	46	48	50	52	53	55	57	59	61	63	65	66	68	70	72	74	76	78	79	81	83	85	87	89	90	92	94	96	98	100							
	16	14	15	17	19	21	23	25	27	28	30	32	34	36	38	40	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	60	62	64	65	67	69	71	73	75	77	78	80	82	84	86	88	89	91	93	95	97	99								
	17	14	16	18	20	22	24	26	27	29	31	33	35	37	39	40	42	44	46	48	50	51	53	55	57	59	61	63	64	66	68	70	72	74	76	77	79	81	83	85	87	88	90	92	94	96	98	100								
	18	15	17	19	21	23	25	26	28	30	32	34	36	38	39	41	43	45	47	49	50	52	54	56	58	60	62	63	65	67	69	71	73	75	76	78	80	82	84	86	87	89	91	93	95	97	99									
	19	16	18	20	22	24	25	27	29	31	33	35	37	38	40	42	44	46	48	49	51	53	55	57	59	61	62	64	66	68	70	72	74	75	77	79	81	83	85	86	88	90	92	94	96	98	99									
	20	17	19	21	23	24	26	28	30	32	34	36	37	39	41	43	45	47	48	50	52	54	56	58	60	61	63	65	67	69	71	73	74	76	78	80	82	84	85	87	89	91	93	95	97	98										
	21	18	20	22	23	25	27	29	31	33	35	36	38	40	42	44	46	47	49	51	53	55	57	59	60	62	64	66	68	70	72	73	75	77	79	81	83	84	86	88	90	92	94	96	97	99										
	22	19	21	22	24	26	28	30	32	34	35	37	39	41	43	45	46	48	50	52	54	56	58	59	61	63	65	67	69	71	72	74	76	78	80	82	83	85	87	89	91	93	95	96	98											
	23	20	21	23	25	27	29	31	33	34	36	38	40	42	44	45	47	49	51	53	55	57	58	60	62	64	66	68	70	71	73	75	77	79	81	82	84	86	88	90	92	94	95	97	99											
	24	20	22	24	26	28	30	32	33	35	37	39	41	43	44	46	48	50	52	54	56	57	59	61	63	65	67	69	70	72	74	76	78	80	81	83	85	87	89	91	93	94	96	98	100											
	25	21	23	25	27	29	31	32	34	36	38	40	42	43	45	47	49	51	53	55	56	58	60	62	64	66	68	69	71	73	75	77	79	80	82	84	86	88	90	92	93	95	97	99												
	26	22	24	26	28	30	31	33	35	37	39	41	42	44	46	48	50	52	54	55	57	59	61	63	65	67	68	70	72	74	76	78	79	81	83	85	87	89	91	92	94	96	98	100												
	27	23	25	27	29	30	32	34	36	38	40	41	43	45	47	49	51	53	54	56	58	60	62	64	66	67	69	71	73	75	77	78	80	82	84	86	88	90	91	93	95	97	99													
	28	24	26	28	29	31	33	35	37	39	40	42	44	46	48	50	52	53	55	57	59	61	63	65	66	68	70	72	74	76	77	79	81	83	85	87	89	90	92	94	96	98	100													









Tabel 25. Opzoektabel voltooiing screeningwerkzaamheden – Integrated Imager, batchmodaliteit

		FOV+FMR																																																													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	
FOV	0	0	0	2	3	5	7	8	10	12	13	15	17	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99
	1	1	1	2	4	6	7	9	11	12	14	16	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100
	2	1	3	5	6	8	10	11	13	15	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99		
	3	2	4	5	7	9	10	12	14	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99		
	4	3	4	6	8	9	11	13	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100		
	5	3	5	7	8	10	12	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99			
	6	4	6	7	9	11	12	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100			
	7	5	6	8	10	11	13	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99				
	8	5	7	9	10	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99				
	9	6	8	9	11	12	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100				
	10	7	8	10	11	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99					
	11	7	9	10	12	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100					
	12	8	9	11	13	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99						
	13	8	10	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99						
	14	9	11	12	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100						
	15	10	11	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99							
	16	10	12	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100							
	17	11	13	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99								
	18	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99								
	19	12	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100								
	20	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99									
	21	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	99									
	22	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	98										
	23	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	97	99										
	24	16	17	19	21	22	24	26	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	96	98	100										
	25	16	18	20	21	23	25	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	95	97	99											
	26	17	19	20	22	24	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	94	96	98	99											
	27	18	19	21	23	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	93	95	97	98												
	28	18	20	22	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	92	94	96	97	99												
29	19	21	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37																																																			









## H. Conclusies klinisch onderzoek

---

- Wanneer de ThinPrep Integrated Imager wordt vergeleken met het ThinPrep Imaging System, bereikten de beoordelaars een hogere sensitiviteit in alle abnormale categorieën. Er was enige afname in specificiteit.
  - Voor ASCUS+-glaasjes bedroeg de toename van de sensitiviteit 3,8% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 2,6% tot 5,0% en de afname van de specificiteit -1,9% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -2,8% tot -1,0%.
  - Voor LSIL+-glaasjes bedroeg de toename van de sensitiviteit 5,8% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 4,1% tot 7,5% en de afname van de specificiteit -1,9% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -2,6 tot -1,2%.
  - Voor HSIL+-glaasjes bedroeg de toename van de sensitiviteit 7,9% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 4,5% tot 11,2% en een afname van de specificiteit van -1,1% met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -1,6 tot -0,6%.
- Gezien de technologische gelijkenis van het ThinPrep Imaging System en de vergelijkende klinische onderzoeksresultaten, wordt geconcludeerd dat de ThinPrep Integrated Imager vergelijkbaar is met het ThinPrep Imaging System en kan worden gebruikt ter vervanging van de handmatige controle van ThinPrep™ Pap Test-objectglaasjes geprepareerd op het ThinPrep 2000 System en de ThinPrep 5000 processor op de aanwezigheid van atypische cellen, cervicale neoplasie, inclusief de precursorlaesies (laaggradige plaveiselintra-epitheliale laesies, hooggradige plaveiselintra-epitheliale laesies), en carcinoom, alsmede alle andere cytologische criteria als gedefinieerd door het Bethesda System.
- Het screeningsvolume voor de CT's bij gebruik van de Integrated Imager voor beeldvorming en beoordeling van de objectglaasjes valt binnen de richtlijnen van de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) voor het totale aantal objectglaasjes dat op één dag kan worden gescreend.
- Om het aantal objectglaasjes dat een cytologisch analist op één dag kan beoordelen te verhogen, kunnen de glaasjes van tevoren worden belicht (in batchmodaliteit) en vervolgens in een batch door de CT worden beoordeeld.
- Het aantal glaasjes dat een cytologisch analist op één dag kan scannen en beoordelen, is met de Integrated Imager kleiner dan met het ThinPrep Imaging System.
  - De werkingskwaliteit kan per klinische locatie variëren als gevolg van verschillen in patiëntenpopulatie en leesmethode. Daarom dienen in elk laboratorium waarin van dit toestel gebruik wordt gemaakt, kwaliteitsbewakings- en kwaliteitscontrolesystemen te worden geïmplementeerd, zodat een correct gebruik van het toestel en een juiste keuze van werkbelastinglimieten gewaarborgd zijn.
  - Met betrekking tot deze klinische onderzoekslocaties en deze onderzoekspopulaties tonen de uitslagen van het klinisch onderzoek en ondersteunende klinische onderzoeken aan dat toepassing van de ThinPrep Integrated Imager als hulpmiddel bij de primaire screening van ThinPrep™ Pap Test-objectglaasjes op aanwezigheid van atypische cellen, cervicale neoplasie inclusief voorafgaande laesies alsmede carcinoom en alle andere cytologische beoordelingen volgens de definities van het Bethesda System, veilig en effectief is voor het aantonen van cervicale afwijkingen.

## Bibliografie

---

1. Nayar R, Wilbur DC. (eds). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer: 2015
2. Hologic, Inc. ThinPrep™ Imaging System Operation Summary and Clinical Information. Part number MAN-03938-001.

## Revisiegeschiedenis

---

<b>Revisie</b>	<b>Datum</b>	<b>Omschrijving</b>
AW-22850-1501 Rev. 001	5-2021	Vervang de CE-markering. Voeg gegevens klinisch onderzoek toe. Voeg instructies toe betreffende het melden van ernstige incidenten. Administratieve wijziging.



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



Hologic BV  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem, België

AW-22850-1501 Rev. 001  
5-2021  
© 2021 Hologic, Inc.  
Alle rechten voorbehouden.