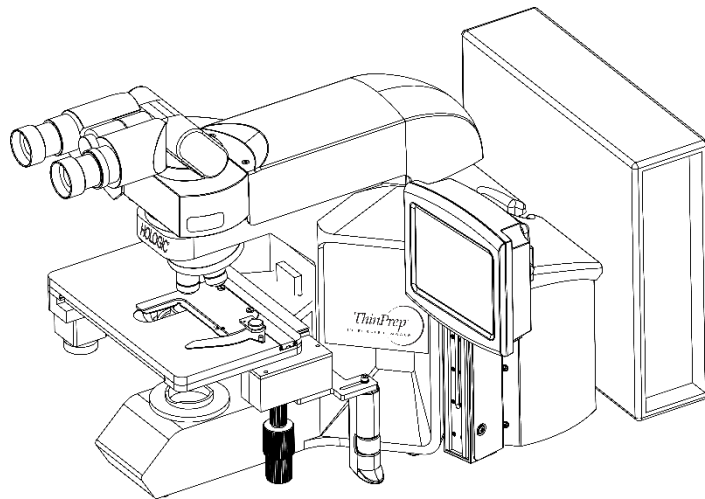




Přehled operací a klinické informace



Systém ThinPrep™ Integrated Imager



A. URČENÉ POUŽITÍ

ThinPrep™ Integrated Imager je poloautomatizované zařízení, které používá počítačovou zobrazovací technologii k pomoci při screeningu primárního karcinomu děložního čípku pomocí sklíček ThinPrep Pap Test na přítomnost atypických buněk, cervikální neoplazie, včetně prekursorových lézí (nízkostupňové spinocelulární intraepiteliální léze, vysokostupňové spinocelulární intraepiteliální léze) a karcinomu, jakož i všech ostatních cytologických kritérií definovaných *systemem Bethesda pro hlášení cervikální cytologie*¹. Jen pro profesionální použití.

B. SHRUTÍ A VYSVĚTLENÍ SYSTÉMU

ThinPrep Integrated Imager je automatický zobrazovací a kontrolní systém pro použití se sklíčky ThinPrep Pap Test. Kombinuje zobrazovací technologii pro identifikaci mikroskopických polí diagnostického zájmu s automatizovaným pohybem stolku mikroskopu za účelem lokalizace těchto polí. Při rutinním použití vybere ThinPrep Integrated Imager 22 zorných polí, která cytotechnolog (CT) zkontroluje. Po přezkoumání těchto polí cytotechnolog buď dokončí diagnózu, pokud nejsou zjištěny žádné abnormality, nebo provede přezkoumání celého sklíčka, pokud jsou zjištěny nějaké abnormality. ThinPrep Integrated Imager také umožňuje fyzické značení míst zájmu cytopatologa.

C. PRINCIPY FUNGOVÁNÍ

ThinPrep Integrated Imager je kombinovaný systém, který využívá počítačovou analýzu obrazu a automatickou lokalizaci mikroskopu a pomáhá cytotechnologovi nebo patologovi identifikovat nejzajímavější oblasti preparátu. Preparáty používané s tímto systémem musí být nejprve připraveny na procesoru ThinPrep™ Genesis™, na procesorech ThinPrep™ 2000 System nebo ThinPrep™ 5000 a obarveny pomocí ThinPrep™ Stain. Systém ThinPrep Integrated Imager lze použít jako konvenční mikroskop, pokud není použit pro zobrazení ThinPrep™.

Integrated Imager ThinPrep zachytí celou buněčnou skvrnu sklíčka přibližně za 90 sekund. Systém získává a zpracovává obrazová data ze sklíček a identifikuje diagnosticky relevantní buňky nebo skupiny buněk na základě zobrazovacího algoritmu, který zohledňuje buněčné rysy a tmavost jader. Během zobrazování sklíček se zaznamená alfanumerický identifikátor sklíčka a do systému se uloží souřadnice x a y 22 polí, která jsou předmětem zájmu.

Po zpracování obrazu funguje zařízení jako automatický mikroskop, který cytotechnologovi zobrazí 22 polí obsahujících buňky, které ho zajímají. Cytotechnolog pomocí ovládání kontroly nebo dotykové obrazovky postupně prochází jednotlivá zájmová pole (Automatické vyhledávání). Kromě toho rozsah kontroly stanoví metodu automatizovaného značení objektů pro další kontrolu. Pokud cytotechnolog zjistí, že některé z těchto polí obsahují abnormální objekty, může být toto pole označeno elektronicky. Systém Integrated Imager navede cytotechnologa, aby provedl kontrolu celého místa buňky u jakéhokoli sklíčka, které má pole elektronicky označená (Automatické skenování).

Cytotechnolog určuje vhodnost vzorku a přítomnost infekcí během prohlížení 22 zorných polí zobrazených systémem ThinPrep Integrated Imager. K určení vhodnosti vzorku lze použít kteroukoli ze dvou metod. První metodou je počítání buněk a stanovení průměrného počtu buněk ve 22 zorných polích zobrazených zobrazovačem. Druhou metodou je spočítání a stanovení průměrného počtu buněk v 10 zorných polích v celém průměru buněčné skvrny. Obě metody umožní cytotechnologovi určit, zda je na sklíčku přítomno minimum buněk podle kritérií Bethesda systému. Na závěr kontroly sklíčka jsou elektronicky značené objekty cytotechnologem na snímku ručně označeny. Informace o sklíčku jsou uloženy v počítačové databázi včetně souřadnic x a y představujících elektronicky označená místa a stav sklíčka je označen jako „dokončeno“.

Cytotechnolog může prohlížet sklíčka ihned po každém sklíčku (sekvenční metoda) nebo jako alternativní pracovní postup pro laboratoře mohou být sklíčka snímány postupně a jejich souřadnice uloženy do počítačové databáze pro pozdější prohlížení cytotechnologem nebo patologem (dávková metoda).

Souhrn informací o bezpečnosti a výkonu tohoto prostředku naleznete na webových stránkách společnosti Hologic na adrese hologic.com/package-inserts a v databázi EUDAMED na adrese ec.europa.eu/tools/eudamed.

Dojde-li k závažné události v souvislosti s tímto prostředkem nebo jakýmikoli součástmi používanými s tímto prostředkem, oznamte to technické podpoře společnosti Hologic a kompetentnímu úřadu, místem příslušnému pacientovi nebo uživateli.

D. OMEZENÍ

- ThinPrep Integrated Imager by měl obsluhovat pouze personál, který byl náležitě vyškolen.
- Všechna sklíčka, která projdou primárním automatickým screeningem pomocí přístroje Integrated Imager, vyžadují ruční opětovné prověření vybraných zorných polí cytotechnologem nebo patologem.
- ThinPrep Integrated Imager je indikován pouze pro použití s testem ThinPrep Pap.
- Systém ThinPrep Integrated Imager je určen pouze pro sklíčka ThinPrep Pap Test připravená pomocí procesoru ThinPrep™ Genesis™, systému ThinPrep™ 2000 a procesoru ThinPrep™ 5000. ThinPrep Integrated Imager není určen pro použití se sklíčky ThinPrep Pap Test připravenými s pomocí procesoru ThinPrep™ 3000.
- Musí být použita sklíčka ThinPrep™ s výchozími značkami.
- Sklíčka musí být obarvena pomocí ThinPrep Stain v souladu s příslušným protokolem obarvení sklíčka přístroje ThinPrep Integrated Imager.
- Sklíčka by měla být před umístěním na systém čistá.
- Krycí sklíčka by měla být suchá a správně umístěná.
- Sklíčka, která jsou poškozená nebo špatně zakrytá, by se neměla používat.
- Sklíčka použitá s přístrojem ThinPrep Integrated Imager musí obsahovat správně formátované identifikační údaje přístupového čísla, jak je to popsáno v provozní příručce.
- Sklíčka, která byla úspěšně zobrazena na přístroji Integrated Imager, nelze znovu zobrazovat.
- Výkonnost na přístroji ThinPrep Integrated Imager s použitím sklíček připravených z opakovaně zpracovaných lahvíček se vzorky nebyla hodnocena; proto se doporučuje tato sklíčka ručně zkontrolovat.

E. VAROVÁNÍ

- Integrated Imager generuje, používá a může vyzařovat vysokofrekvenční energii a může způsobovat rušení rádiové komunikace.
- ThinPrep Integrated Imager musí nainstalovat autorizovaný servisní zástupce společnosti Hologic.

F. PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

- Při vkládání a vykládání sklíček na ThinPrep Integrated Imager je třeba postupovat opatrně, aby se zabránilo rozbití sklíčka nebo zranění.
- Integrated Imager by měl být umístěn na rovném, pevném povrchu mimo dosah vibračních strojů, aby byl zajištěn řádný provoz.

G. VÝKONNOSTNÍ CHARAKTERISTIKY

Systém ThinPrep Integrated Imager je technologicky podobný zobrazovacímu systému ThinPrep. Výkonnostní charakteristiky zařízení ThinPrep Integrated Imager byly porovnány se zobrazovacím systémem ThinPrep v multicentrické klinické studii. Zobrazovací systém ThinPrep™ byl srovnáván s ruční kontrolou v samostatné multicentrické klinické studii. Obě klinické studie jsou popsány v následujících částech.

G.1 Zobrazovací systém ThinPrep ve srovnání s ruční kontrolou

V průběhu jedenácti (11) měsíců byla na čtyřech (4) pracovištích cytologických laboratořích ve Spojených státech provedena multicentrická dvouramenná klinická studie². Cílem studie s názvem „Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System“ (Multicentrická studie hodnotící primární screeningové schopnosti zobrazovacího systému ThinPrep™) bylo prokázat, že rutinní screening sklíček testu ThinPrep Pap pomocí systému ThinPrep Imaging System je ekvivalentní ručnímu hodnocení sklíček ThinPrep ve všech kategoriích používaných pro cytologickou diagnózu (vhodnost vzorku a popisná diagnóza), jak je definováno kritérii Bethesda System¹.

Dvouramenná studie umožnila porovnat cytologickou interpretaci (popisná diagnóza a vhodnost vzorku) z jednoho preparátu připraveného metodou ThinPrep, který byl nejprve vyšetřen pomocí standardních laboratorních postupů cervikální cytologie (*ruční kontrola*) a poté byl po 48 denním časovém odstupu vyšetřen pomocí zobrazovacího systému ThinPrep (*kontrola zobrazovačem*). Podskupina sklíček ze studie byla přezkoumána a posouzena skupinou tří (3) nezávislých cytopatologů za účelem stanovení konsenzuální diagnózy. Konsenzuální diagnóza byla použita jako „zlatý standard“ pro hodnocení pravdy u výsledků studie.

G.1.1 Charakteristiky laboratořích a pacientek

Z 10 359 pacientů ve studii jich 9 550 splňovalo požadavky pro zařazení do popisné analýzy diagnóz. Během studie nebylo možné přečíst 7,1 % (732/10 359) sklíček na přístroji Imager a bylo nutné provést ruční kontrolu ve skupině *kontrola zobrazovačem*. Nadměrný počet vzduchových bublin na sklíčkách byl hlavním faktorem. Mezi další faktory patřily problémy se zaostřením, hustota sklíček, selhání při čtení identifikace sklíček, detekce sklíček mimo pozici, několik sklíček umístěných v kazetovém slotu a sklíčka, která již byla zobrazena. Cytologické laboratoře, které se studie zúčastnily, se skládaly ze čtyř center. Všechna vybraná pracoviště měla rozsáhlé zkušenosti se zpracováním a vyhodnocováním gynekologických preparátů ThinPrep a byla vyškolená v používání zobrazovacího systému ThinPrep. Studovaná populace představovala různé geografické oblasti a skupiny žen, které by při normálním klinickém použití podstoupily cervikální screening pomocí zobrazovacího systému ThinPrep. Tato pracoviště zahrnovala jak ženy, které byly rutinně vyšetřovány (screeningová populace), tak pacientky s nedávnou anomálií krčku děložního (doporučená populace). Charakteristiky pracovišť studie jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1. Charakteristika pracovišť

Pracoviště	1	2	3	4
Screeningová (nízkoriziková) populace	88 %	82 %	90 %	94 %
Doporučená populace (s vysokým rizikem)	12 %	18 %	10 %	6 %
Prevalence HSIL+	1,1 %	0,7 %	0,4 %	0,6 %
Testy ThinPrep Pap / rok	120 000	70 200	280 000	105 000
Počet cytotechnologů	14	9	32	11
Počet cytotechnologů ve studii	2	2	2	2
Počet cytopatologů	6	5	6	14
Počet cytopatologů ve studii	1	2	1	2

G.1.2 Odhady citlivosti a specifčnosti popisné diagnózy

Panel tří nezávislých cytopatologů posuzoval preparáty ze všech nesouhlasných (cytologický rozdíl jednoho stupně nebo vyšší) případů popisné diagnózy (639), všech souhlasných pozitivních případů (355) a náhodně vybrané 5% podskupiny 8 550 negativních souhlasných případů (428). Cytopatologové v rozhodovací komisi byli certifikovaní lékaři, z nichž všichni měli subspecializační certifikaci v cytopatologii. Jejich zkušenosti v cytopatologii se pohybovaly od 6 do 12 let. Dva z posuzovatelů byli z univerzitních pracovišť a jeden posuzovatel byl ze soukromého zdravotnického střediska. Objem testů v institucích posuzovatelů se pohyboval od 12 000 do 30 000 testů ThinPrep Pap ročně.

Konsenzuální diagnóza byla definována jako shoda alespoň dvou ze tří cytopatologů. Všechny preparáty zaslané panelu cytopatologů nebyly identifikovány podle pracoviště ani nijak seřazeny. Pokud se nepodařilo dosáhnout konsenzuální diagnózy alespoň u dvou ze tří cytopatologů, celý panel cytopatologů přezkoumal každý případ současně pomocí vícehlavého mikroskopu, aby určil konsenzuální diagnózu.

Posuzované výsledky byly použity jako „zlatý standard“ pro definování následujících hlavních „pravých“ popisných klasifikací diagnóz systému Bethesda: Negativní, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, skvamózní karcinom (SQ CA) a žláznobuněčný karcinom (GL CA). Byly vypočteny odhady citlivosti a specifčnosti spolu s 95% intervalem spolehlivosti pro ramena studie *ruční kontrola* a *kontrola zobrazovačem*. Byly rovněž vypočteny rozdíly v citlivosti a specifcité mezi oběma rameny spolu s 95% intervalem spolehlivosti. Z náhodně vybrané 5% podskupiny 8 550 případů (428 preparátů), které byly oběma stranami shledány negativními a posouzeny, bylo 425 „pravých“ negativních a 3 „pravé“ ASCUS preparáty. K úpravě počtu pravdivě pozitivních a pravdivě negativních případů pro 8 550 negativních shodných případů byla použita technika vícenásobné imputace na základě 5 % případů, které byly rozhodnuty².

Tabulka 2 shrnuje odhady senzitivity a specifcity popisné diagnózy s 95% intervaly spolehlivosti pro všechny lokality dohromady pro „pravý“ ASCUS+, LSIL+ a HSIL+.

Tabulka 2. Ruční kontrola versus kontrola zobrazovače, shrnutí popisné diagnózy

Prahová hodnota	Citlivost			Specifičnost		
	Ruční (95% IS)	Zobrazovač (95% CI)	Rozdíl (95% CI)	Ruční (95% IS)	Zobrazovač (95% CI)	Rozdíl (95% CI)
ASCUS+	75,6 % (72,2 % až 78,8 %)	82,0 % (78,8 % až 84,8 %)	+6,4 % (2,6 % až 10,0 %)	97,6 % (97,2 % až 97,9 %)	97,8 % (97,4 % až 98,1 %)	+0,2 % (-0,2 % až 0,6 %)
LSIL+	79,7 % (75,3 % až 83,7 %)	79,2 % (74,7 % až 83,2 %)	-0,5 % (-5,0 % až 4,0 %)	99,0 % (98,8 % až 99,2 %)	99,1 % (98,9 % až 99,3 %)	+0,09 % (-0,1 % až 0,3 %)
HSIL+	74,1 % (66,0 % až 81,2 %)	79,9 % (72,2 % až 86,2 %)	+5,8 % (-1,1 % až 12,6 %)	99,4 % (99,2 % až 99,6 %)	99,6 % (99,5 % až 99,7 %)	+0,2 % (0,06 % až 0,4 %)
UNSAT	29,3 % (18,1 % až 42,7 %)	13,8 % (6,1 % až 25,4 %)	-15,5 % (-25,9 % až 5,0 %)	99,5 % (99,3 % až 99,6 %)	99,8 % (99,7 % to 99,9 %)	+0,3 % (0,2 % až 0,4 %)

Výsledky uvedené v tabulce 2 ukazují, že v případě ASCUS+ bylo zvýšení citlivosti *kontroly pomocí zobrazovače* oproti *ruční kontrole* statisticky významné a dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti činila 2,6 % pro všechna místa dohromady. Pozorovaný rozdíl mezi citlivostí pro ASCUS+ se mezi jednotlivými pracovišti pohyboval od -2,8 % s 95% intervalem spolehlivosti (-10,6 %; 5,0 %) do +14,4 % s 95% intervalem spolehlivosti (8,2 %; 20,5 %). Rozdíl ve výsledcích specifičnosti mezi *kontrolou zobrazovačem* a *ruční kontrolou* nebyl statisticky významný s 95% intervalem spolehlivosti -0,2 % až +0,6 %. Pozorované rozdíly mezi specifičnostmi se v jednotlivých lokalitách pohybovaly od -0,3 % do +0,4 %.

Výsledky uvedené v tabulce 2 ukazují, že rozdíl mezi citlivostí ramene *Kontrola zobrazovačem* a *Ruční kontrola* pro LSIL+ pro všechny lokality dohromady nebyl statisticky významný s 95% intervalem spolehlivosti -5,0 % až +4,0 %. Pozorovaný rozdíl mezi citlivostí pro LSIL+ se mezi jednotlivými pracovišti pohyboval od -6,3 % s 95% intervalem spolehlivosti (-14,7 %; 2,1 %) do +8,1 % s 95% intervalem spolehlivosti (-4,0 %; 20,1 %). Rozdíl ve výsledcích specifičnosti mezi *kontrolou zobrazovačem* a *ruční kontrolou* nebyl statisticky významný s 95% intervalem spolehlivosti -0,1 % až +0,3 %. Pozorované rozdíly mezi specifičnostmi se v jednotlivých lokalitách pohybovaly od -0,4 % do +0,6 %.

Výsledky uvedené v tabulce 2 ukazují, že rozdíl mezi citlivostí ramene *Kontrola zobrazovačem* a *Ruční kontrola* pro HSIL+ pro všechny lokality dohromady nebyl statisticky významný s 95% intervalem spolehlivosti -1,1 % až +12,6 %. Pozorovaný rozdíl mezi citlivostí pro HSIL+ se mezi jednotlivými pracovišti pohyboval od -2,5 % s 95% intervalem spolehlivosti (-15,4 %; 10,4 %) do +13,6 % s 95% intervalem spolehlivosti (-0,7 %; 28,0 %). Rozdíl specifičnosti mezi *kontrolou zobrazovačem* a *ruční kontrolou* nebyl statisticky významný s 95% intervalem spolehlivosti +0,06 % až +0,4 %. Pozorované rozdíly mezi specifičnostmi se v jednotlivých lokalitách pohybovaly od -0,1 % do +0,7 %.

Tabulka 3 uvádí údaje o neurčených mezních četnostech pro benigní buněčné změny pro všechna pracoviště dohromady.

Tabulka 3. Neurčené mezní četnosti – souhrn popisné diagnózy pro benigní buněčné změny – všechna pracoviště dohromady

Počet pacientek:	Ruční kontrola		Kontrola zobrazovačem	
	N	%	N	%
Deskriptivní diagnóza				
Benigní buněčné změny:	405	4,2	293	3,1
Infekce:				
Trichomonas vaginalis	8	0,1	8	0,1
Plísnivé organismy odpovídající Candida spp.	47	0,5	31	0,3
Převaha kokobacilů	71	0,7	60	0,6
Bakterie odpovídající Actinomyces spp.	1	0,0	1	0,0
Buněčné změny spojené s virem herpes	1	0,0	1	0,0
Jiná infekce	1	0,0	0	0,0
Reaktivní buněčné změny spojené s / se:				
Zánětem	218	2,3	156	1,6
Atrofií se zánětem (atrofická vaginitida)	68	0,7	46	0,5
Radiací	0	0,0	0	0,0
Nitroděložním tělískem	0	0,0	0	0,0
Jinou reaktivní buněčnou změnou	34	0,4	14	0,1

Poznámka: Některé pacientky měly více než jednu podkategorii diagnóz.

Ruční kontrola ukázala vyšší míru benigních buněčných změn (405) než u případů kontroly zobrazovačem (293).

Podrobné informace o výkonu zobrazovacího systému ThinPrep™ naleznete v souhrnu operací a klinických informacích zobrazovacího systému ThinPrep™ (MAN-03938-001).

G.2 Srovnání přístroje ThinPrep Integrated Imager a zobrazovacího systému ThinPrep

Multicentrická, dvouramenná klinická studie byla provedena na třech (3) pracovištích ve Spojených státech. Cílem studie s názvem „Multicentrické posouzení přístroje ThinPrep™ Integrated Imager“ bylo ukázat, že rutinní screening sklíček ThinPrep Pap Test připravených na systému ThinPrep™ 2000 a procesoru ThinPrep™ 5000 pomocí přístroje ThinPrep Integrated Imager je podobný kontrole sklíček ThinPrep pomocí zobrazovacího systému ThinPrep pro všechny kategorie používané pro cytologickou diagnózu (přiměřenost vzorku a popisná diagnóza) podle kritérií systému Bethesda¹.

Přístup dvouramenné studie umožnil srovnání cytologické interpretace (deskriptivní diagnóza a adekvátnost vzorku) z jednoho sklíčka připraveného pro ThinPrep (známá diagnóza), které bylo nejprve podrobeno screeningu pomocí přístroje Integrated Imager a poté po dvoutýdenním časovém odstupu za pomoci zobrazovacího systému ThinPrep. Posuzovaná diagnóza při zařazení byla použita jako „zlatý standard“ pro hodnocení pravdy u výsledků studie.

Sklíčka použitá v této studii byla zpracována na systému ThinPrep™ 2000 a procesoru ThinPrep™ 5000. Studijní sklíčka byla vytvořena, ručně přezkoumána a posouzena během provádění předchozí studie².

Všechna sklíčka byla hodnocena nezávisle pro obě ramena studie. Sklíčka byla randomizována před kontrolou sklíček v každém rameni studie. Cytologické diagnózy a adekvátnost vzorku byly stanoveny v souladu s kritérii systému Bethesda pro obě ramena studie.

G.2.1 Charakteristiky laboratoří a pacientek

Cytologické laboratoře, které se studie zúčastnily, se skládaly ze tří center. Všechna vybraná pracoviště měla rozsáhlé zkušenosti se zpracováním a vyhodnocováním gynekologických preparátů ThinPrep a byla vyškolená v používání zobrazovacího systému ThinPrep Integrated Imager.

Počet pacientů (plánovaných a analyzovaných)

Do této studie bylo zařazeno 2 520 sklíček (840 na každém místě). Šest (6) z 2 520 (0,2 %) sklíček bylo vyloučeno z přezkumu a analýzy, protože byly rozbité a nečitelné.

Na každém pracovišti byly shromážděny základní demografické údaje o každém zapsaném sklíčku, které pomohly cytotechnologovi při stanovení diagnózy u výsledných preparátů. Shrnutí těchto demografických informací je uvedeno v tabulce 4 pro všechna pracoviště.

Tabulka 4. Demografie pracoviště

Číslo pracoviště	Věk (roky) Medián	Počet hysterektomií (% zařazených)	Počet postmenopauzálních (% zařazených)
1	36 let	11 (2,6 %)	30 (7,1 %)
2	33 let	15 (3,6 %)	25 (6,0 %)
3	37 let	25 (6,0 %)	51 (12,1 %)
Celkově	35 let	51 (4,0 %)	106 (8,4 %)

Každé sklíčko bylo nezávisle přezkoumáno třikrát (3) na každém pracovišti třemi (3) samostatnými páry cytotechnologů a patologů za použití běžných laboratorních a klinických postupů. To přineslo celkem 7 542 diagnostických výsledků. Žádný z těchto výsledků nebyl vyloučen z analýzy.

Hlavní kritéria způsobilosti

Kritéria pro zařazení

Studijní preparáty (dva preparáty na případ, jeden preparát byl připraven na systému ThinPrep 2000 a druhý na procesoru ThinPrep 5000) byly vytvořeny, ručně přezkoumány a posouzeny během provádění předchozí studie². Sklíčka testu ThinPrep Pap ze tří pracovišť obsahovala následující údaje:

- NILM: 1 260 sklíček z 630 případů
- ASC-US: 300 sklíček ze 150 případů
- LSIL: 300 sklíček ze 150 případů
- ASC-H: 300 sklíček ze 150 případů
- AGUS: 30 sklíček z 15 případů
- HSIL: 300 sklíček ze 150 případů
- Rakovina: 30 sklíček z 15 případů

Kritéria pro vyloučení

Sklíčko je pro účely této studie rozbité nebo nečitelné.

Kritéria pro hodnocení

Primárním cílem této studie bylo odhadnout citlivost, specifčnost a pravděpodobnostní poměry při diagnostice preparátů zobrazených a kontrolovaných na přístroji Integrated Imager (sekvenční metoda) a porovnat je se zobrazovacím systémem ThinPrep (TIS). Referenčním standardem pro preparáty v této studii byla konsenzuální diagnóza stanovená patologem v předchozí studii².

G.2.2 Odhady citlivosti a specifčnosti popisné diagnózy

Zkratky pro diagnostické prahové hodnoty:

Rozdělení kategorií

Prahová hodnota	Negativní	Pozitivní
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, rakovina
LSIL+	NILM, ASKUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, rakovina
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, rakovina
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, rakovina

Výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 5. Ve všech abnormálních kategoriích byla citlivost pro přístroj Integrated Imager vyšší než u zobrazovacího systému ThinPrep napříč všemi prahovými hodnotami uvedenými v tabulce 5. Ve srovnání s přístrojem ThinPrep Integrated Imager byl zaznamenán mírný pokles specifčnosti integrovaného zobrazovacího systému Integrated Imager.

Tabulka 5. Zobrazovací systém ThinPrep (TIS) oproti systému Integrated Imager, shrnutí popisné diagnózy (všechna sklíčka)

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

Dále jsou níže uvedeny údaje stratifikované podle typu použitého procesoru (systém ThinPrep 2000 a procesor ThinPrep 5000). Ve všech abnormálních případech byla citlivost pro přístroj Integrated Imager vyšší než u zobrazovacího systému ThinPrep napříč všemi prahovými hodnotami. Ve srovnání s přístrojem ThinPrep Integrated Imager byl zaznamenán mírný pokles specifčnosti integrovaného zobrazovacího systému Integrated Imager.

Tabulka 6. Zobrazovací systém ThinPrep (TIS) oproti systému Integrated Imager (I2), shrnutí popisné diagnózy (pouze sklíčka zpracovaná systémem ThinPrep 2000)

Prahová hodnota	Citlivost			Specifičnost		
	TIS [poč. přečtení] (95% CI)	I2 [poč. přečtení] (95% CI)	Rozdíl [poč. přečtení] (95% CI)	TIS [poč. přečtení] (95% CI)	I2 [poč. přečtení] (95% CI)	Rozdíl [poč. přečtení] (95% CI)
ASCUS+	85,7 % [1 209/1 411] (83,8 % až 87,4 %)	90,0 % [1 270/1 411] (88,3 % až 91,5 %)	4,3 % [61/1 411] (2,6 % až 6,1 %)	90,3 % [2 006/2 222] (89,0 % až 91,4 %)	88,9 % [1 975/2 222] (87,5 % až 90,1 %)	-1,4 % [-31/2 222] (-2,7 % až -0,1 %)
LSIL+	77,6 % [820/1 057] (75,0 % až 80,0 %)	84,3 % [891/1 057] (82,0 % až 86,4 %)	6,7 % [71/1 057] (4,3 % až 9,1 %)	92,7 % [2 388/2 576] (91,6 % až 93,6 %)	91,3 % [2 353/2 576] (90,2 % až 92,4 %)	-1,4 % [-35/2 576] (-2,3 % až -0,4 %)
ASC-H+	73,1 % [370/506] (69,1 % až 76,8 %)	81,8 % [414/506] (78,2 % až 84,9 %)	8,7 % [44/506] (4,9 % až 12,5 %)	92,8 % [2 903/3 127] (91,9 % až 93,7 %)	91,1 % [2 849/3 127] (90,1 % až 92,1 %)	-1,7 % [-54/3 127] (-2,5 % až -1,0 %)
HSIL+	59,0 % [214/363] (53,8 % až 63,9 %)	70,2 % [255/363] (65,4 % až 74,7 %)	11,3 % [41/363] (6,4 % až 16,1 %)	95,4 % [3 118/3 270] (94,6 % až 96,0 %)	94,2 % [3 081/3 270] (93,4 % až 95,0 %)	-1,1 % [-37/3 270] (-1,8 % až -0,5 %)
UNSAT	83,3 % [65/78] (73,5 % až 90,0 %)	82,1 % [64/78] (72,1 % až 89,0 %)	-1,3 % [1/78] (-8,9 % až 6,2 %)	98,6 % [3 647/3 699] (98,2 % až 98,9 %)	98,6 % [3 649/3 699] (98,2 % až 99,0 %)	0,1 % [2/3 699] (-0,3 % až 0,4 %)

Tabulka 7. Zobrazovací systém ThinPrep (TIS) oproti systému Integrated Imager (I2), shrnutí popisné diagnózy (pouze sklíčka zpracovaná systémem ThinPrep 5000)

Prahová hodnota	Citlivost			Specifičnost		
	TIS [poč. přečtení] (95% CI)	I2 [poč. přečtení] (95% CI)	Rozdíl [poč. přečtení] (95% CI)	TIS [poč. přečtení] (95% CI)	I2 [poč. přečtení] (95% CI)	Rozdíl [poč. přečtení] (95% CI)
ASCUS+	86,4 % [1 190/1 377] (84,5 % až 88,1 %)	89,6 % [1 234/1 377] (87,9 % až 91,1 %)	3,2 % [44/1 377] (1,6 % až 4,8 %)	89,3 % [1 989/2 228] (87,9 % až 90,5 %)	86,8 % [1 935/2 228] (85,4 % až 88,2 %)	-2,4 % [-54/2 228] (-3,8 % až -1,1 %)
LSIL+	78,1 % [796/1 019] (75,5 % až 80,5 %)	83,0 % [846/1 019] (80,6 % až 85,2 %)	4,9 % [50/1 019] (2,5 % až 7,3 %)	92,2 % [2 385/2 586] (91,1 % až 93,2 %)	89,9 % [2 324/2 586] (88,6 % až 91,0 %)	-2,4 % [-61/2 586] (-3,4 % až -1,4 %)
ASC-H+	73,4 % [354/482] (69,3 % až 77,2 %)	79,5 % [383/482] (75,6 % až 82,8 %)	6,0 % [29/482] (2,2 % až 9,8 %)	92,5 % [2 888/3 123] (91,5 % až 93,3 %)	91,1 % [2 845/3 123] (90,0 % až 92,0 %)	-1,4 % [-43/3 123] (-2,2 % až -0,6 %)
HSIL+	60,4 % [194/321] (55,0 % až 65,6 %)	64,5 % [207/321] (59,1 % až 69,5 %)	4,0 % [13/321] (-0,6 % až 8,6 %)	94,9 % [3 116/3 284] (94,1 % až 95,6 %)	93,8 % [3 082/3 284] (93,0 % až 94,6 %)	-1,0 % [-34/3 284] (-1,7 % až -0,3 %)
UNSAT	73,9 % [51/69] (62,5 % až 82,8 %)	72,5 % [50/69] (61,0 % až 81,6 %)	-1,4 % [1/69] (-11,3 % až 8,4 %)	98,2 % [3 628/3 696] (97,7 % až 98,5 %)	98,2 % [3 630/3 696] (97,7 % až 98,6 %)	0,1 % [2/3 696] (-0,3 % až 0,4 %)

Tabulky 8 až 14 ukazují výsledky přezkoumání TIS a přezkoumání integrovaným zobrazovacím zařízením Integrated Imager ve srovnání s diagnózou stanovenou rozhodovacím panelem (pravda, z předchozí studie) pro následující hlavní klasifikace popisných diagnóz systému Bethesda: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL a rakovina.

**Tabulka 8. Kontingenční tabulka „skutečné negativity“ (NILM) (pro všechna pracoviště dohromady)
Celkové posouzení NILM
TIS oproti I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Rakovina
I2	UNSAT	75	29	2	0	1	1	0	0
	NILM	25	3 735	147	5	13	7	3	0
	ASCUS	5	187	123	11	16	1	1	0
	LSIL	0	21	22	14	2	0	2	0
	ASC-H	1	29	20	1	23	1	4	0
	AGUS	1	15	3	0	0	5	0	0
	HSIL	0	8	4	0	10	0	10	0
	Rakovina	0	0	2	0	0	1	0	4

**Tabulka 9. Kontingenční tabulka „Pravdivé ACSUS“ (pro všechna pracoviště dohromady)
Celkové posouzení ASCUS
TIS oproti I2**

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

**Tabulka 10. Kontingenční tabulka „Pravdivé LSIL“ (pro všechna pracoviště dohromady)
Celkové posouzení LSIL
TIS oproti I2**

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

**Tabulka 11. Kontingenční tabulka „Pravdivé ASC-H“ (pro všechna pracoviště dohromady)
Celkové posouzení ASC-H
TIS oproti I2**

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

**Tabulka 12. Kontingenční tabulka „Pravdivé AGUS“ (pro všechna pracoviště dohromady)
Celkové posouzení AGUS
TIS oproti I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Rakovina
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
	Rakovina	2	2	1	0	0	1	1	9

**Tabulka 13. Kontingenční tabulka „Pravdivé HSIL“ (pro všechna pracoviště dohromady)
Celkové posouzení HSIL
TIS oproti I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Rakovina
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
	Rakovina	0	0	0	1	0	1	16	12

**Tabulka 14. Kontingenční tabulka „Pravdivé Rakovina“ (pro všechna pracoviště dohromady)
Celkové posouzení Rakovina
TIS oproti I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Rakovina
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
	Rakovina	0	0	0	0	0	4	5	63

Tabulka 15 uvádí popisné mezní četnosti diagnóz pro benigní buněčné změny pro všechna pracoviště dohromady. Každé sklíčko bylo přečteno třikrát, nejprve cytotechnologem a poté patologem.

**Tabulka 15. Neurčené mezní četnosti – souhrn popisné diagnózy
pro benigní buněčné změny – všechna pracoviště dohromady**

Počet přečtení	Kontrola TIS		Kontrola I2	
	7 542		7 542	
Deskriptivní diagnóza	N	%	N	%
Benigní buněčné změny	402	5,3 %	420	5,6 %
Organismy:				
Trichomonas vaginalis	20	0,3 %	28	0,4 %
Plísňové organismy odpovídající Candida spp.	122	1,6 %	128	1,7 %
Změna flóry a bakteriální vaginózy	183	2,4 %	208	2,8 %
Bakterie odpovídající Actinomyces spp.	2	0,0 %	3	0,0 %
Buněčné změny shodné s virem herpes	2	0,0 %	1	0,0 %
Jiná infekce	0	0,0 %	0	0,0 %
Ostatní nenádorové nálezy				0,0 %
Reaktivní buněčné změny související se zánětem	34	0,5 %	16	0,2 %
Atrofie	33	0,4 %	26	0,3 %
Reaktivní buněčné změny související s radiací	0	0,0 %	0	0,0 %
Reakt. buněčné změny související s nitroděl. tělískem	0	0,0 %	1	0,0 %
Žlázové buňky po hysterektomii	0	0,0 %	0	0,0 %
Endometriální buňky u ženy ve věku ≥ 45 let	6	0,1 %	9	0,1 %

Integrated Imager vykazoval mírně vyšší míru benigních buněčných změn (420 ze 7 542, tj. 5,6 %) než přezkum TIS (402 ze 7 542, tj. 5,3 %), což však nebylo statisticky významné.

Závěr

Citlivost a specifičnost přístroje Integrated Imager pro kontrolu preparátů ThinPrep 2000 a ThinPrep 5000 je podobná citlivosti a specifičnosti zobrazovacího systému ThinPrep.

G.2.3 Analytický výkon systému Integrated Imager

Reprodukovatelnost v rámci nástroje

Analytický výkon byl hodnocen na základě přezkoumání obsahu 22 zorných polí (FOV) zobrazených systémem Integrated Imager. Hodnocení provedli cytotechnologové. Žádný patolog nehodnotil zorná pole. Pro toto hodnocení nebyly provedeny kompletní přezkumy sklíček.

Výsledky reprodukovatelnosti v rámci nástroje byly shromážděny třemi (3) cytotechnology, kteří provedli kontrolu sklíček třikrát (3) na stejném přístroji s časovým odstupem minimálně 14 dnů.

260 sklíček použitých v této studii bylo dříve připraveno ze vzorků ThinPrep a bylo diagnostikováno cytologicky.

Nejvyšší diagnóza z hodnocení 22 ZÚ a počtu abnormálních ZÚ byla zaznamenána pro každé ze tří vyšetření, a to jak pro hodnocení TIS, tak pro hodnocení I2.

V tabulce 16 jsou výsledky v rámci nástroje shrnuty pro každou diagnostickou kategorii sklíček (podle posouzených pravdivých výsledků). Pro každé seskupení se vykazují následující metriky:

- % abnormálních
Podíl sklíček, u nichž byla pozorována jakákoli abnormální zorná pole.
(U sklíček NILM nebo UNSAT se pro záznam podílu, který není abnormální, používá sloupec % normálních).
- % kategorie+
Podíl sklíček, u nichž bylo pozorováno alespoň jedno zorné pole s obsahem sklíčka kategorie pravda nebo vyšším.
- % nezjištěno
Podíl sklíček v této kategorii, které jsou vyloučeny z analýzy (sklíčko nelze zobrazit pomocí zobrazovače nebo chybějící údaje)
- Abnormální zorné pole, % nulových
Podíl sklíček, u nichž byla pozorována nulová abnormální zorná pole.
- Abnormální zorné pole, medián
Medián počtu pozorovaných abnormálních zorných polí (z celkem 22).

Tabulka 16. Souhrnné výsledky studie v rámci přístroje

Dx	Zobrazovač	% abnormálních	% kategorie+	% normálních	% nezjištěno	Abnormální zorné pole	
						% nula	Medián
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
RAKOVINA	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

Reprodukovatelnost mezi přístroji

Výsledky reprodukovatelnosti mezi přístroji byly odvozeny z klinické studie. V klinické studii tři (3) páry cytotechnologů / patologů kontrolovaly sklíčka na různých přístrojích.

V tabulce 17 jsou výsledky mezi přístroji shrnuty pro každou diagnostickou kategorii sklíček (podle posouzených pravdivých výsledků). Pro každé seskupení se vykazují následující metriky:

- % abnormálních
Podíl sklíček, u nichž byla zaznamenána jakákoli abnormální diagnóza.
(U sklíček NILM nebo UNSAT se pro záznam podílu, který není abnormální, používá sloupec % normálních).
- % kategorie+
Podíl sklíček, u nichž byla diagnóza pracoviště stejná nebo vyšší než kategorie, která byla u sklíčka stanovena.

Tabulka 17. Souhrnné výsledky studie mezi přístroji

Dx	Zobrazovač	% abnormálních	% kategorie+	% normálních
NILM	TIS	--	--	90,0 %
	I2	--	--	88,1 %
ASCUS	TIS	64,4 %	64,4 %	--
	I2	71,7 %	71,7 %	--
LSIL	TIS	95,0 %	75,0 %	--
	I2	96,9 %	80,6 %	--
ASC-H	TIS	87,7 %	62,6 %	--
	I2	92,8 %	63,6 %	--
AGUS	TIS	53,8 %	37,6 %	--
	I2	67,5 %	57,3 %	--
HSIL	TIS	97,7 %	54,7 %	--
	I2	99,3 %	64,7 %	--
RAKOVINA	TIS	100 %	63,2 %	--
	I2	100 %	63,2 %	--
UNSAT	TIS	--	--	95,2 %
	I2	--	--	93,2 %

G.2.4 Míra screeningu cytotechnologů během klinické studie

Během studie devět (9) cytotechnologů (CT) zaznamenávalo počet hodin, které každý den odpracovali, a počet preparátů, které prověřili v rámci přezkumů TIS i I2. Zkušenosti cytologů se pohybovaly od 4 do 30 let. Během studie zahrnoval čas screeningu cytotechnologa pro Kontrola TIS i Kontrola I2 automatický screening 22 zorných polí, úplný přezkum sklíčka, pokud nebyl automatický screening použitelný, a automatický screening 22 zorných polí s následným úplným přezkumem sklíčka, pokud byly během automatického screeningu identifikovány abnormální buňky. Počet hodin, které každý cytotechnolog denně vyšetřoval preparáty, se lišil kvůli logistickým problémům a časovému rozvrhu. Během klinické studie byla hodnocena pouze sekvenční metoda kontroly I2.

Tyto údaje jsou shrnuty v tabulce 18 níže.

Poznámka: Tato čísla představují celkový počet sklíček a nezohledňují typ kontroly: pouze zorné pole (FOV), kompletní ruční kontrola (FMR) nebo FOV+FMR. Tyto počty jsou nižší, než by se běžně pozorovalo v klinické praxi, protože počet abnormálních případů v této klinické studii byl mnohem vyšší, než je obvyklé v běžné klinické praxi (50 % oproti 10–20 %).

Tabulka 18. Míra CT screeningu

	TIS Průměrný poč. sklíček / hodinu	I2 Průměrný poč. sklíček / hodinu
Pracoviště 1		
CT 1	9,8	9,9
CT 2	10,4	9,7
CT 3	11,1	8,1
Pracoviště 2		
CT 1	6,2	6,1
CT 2	9,0	6,4
CT 3	9,1	6,5
Pracoviště 3		
CT 1	9,2	6,6
CT 2	9,9	6,8
CT 3	10,1	6,5
Kombinovaný medián	9,8	6,6
	100 %	67 %

V této studii nebylo možné určit počet kontrolovaných ekvivalentních sklíček, protože typ přezkumu nebyl sledován.

Cytotechnologové (CT) používající jednotku Integrated Imager naskenovali a prohlédli 67 % preparátů, které CT prohlédli při použití TIS.

Poznámka: Čas zaznamenaný pro sklíčka kontrolovaná TIS nepočítá s dobou skenování. Doba skenování přidává přibližně 90 sekund na sklíčko při použití sekvenční metody systému Integrated Imager.

G.2.5 Cytotechnologická časová studie (dávkové a sekvenční metody)

Byla provedena další studie „Studie času screeningu cytotechnologů ThinPrep™ Integrated Imager“ s cílem charakterizovat objemy screeningu pro cytotechnology (CT), pokud je jako součást procesu kontroly preparátů zavedeno asistované zobrazování. Tyto údaje byly shromážděny pomocí systému Integrated Imager dvěma způsoby:

1. Každé sklíčko bylo zobrazeno a poté zkontrolováno CT pomocí systému Integrated Imager. Toto je v této studii označováno jako *sekvenční metoda* (tj. CT provádí postupně zobrazování a kontrolu sklíček).
2. Všechna sklíčka byla zobrazena jako dávka pomocí systému Integrated Imager a poté sklíčka posoudil CT jako dávku. To je v této studii označováno jako *dávková metoda*. V dávkové metodě je zobrazování sklíček prováděno předem, odděleně od kontroly sklíček.

Této studii se zúčastnily tři (3) cytotechnologové (CT). CT kontrolovali sklíčka po dobu tří (3) dnů (screening sklíčka po dobu 8 hodin) pro každé rameno studie. Sklíčka byla zobrazena a přezkoumána nezávisle každým ze tří CT.

Všechna sklíčka byla připravena ze vzorků ThinPrep™ se známou cytologickou diagnózou na procesoru ThinPrep a obarvena barvivem ThinPrep Stain. Byly poskytnuty sady 400 náhodně vybraných preparátů na CT, každý s přibližně 10 % abnormálních diagnóz, aby bylo možné plně obsadit CT na tři (3) celé dny screeningu. CT byli ohledně diagnóz zaslepeni.

Mezi skupinami studie došlo u každého CT k minimálně týdennímu časovému odstupu.

Tabulka 19 ukazuje celkový rozpis typů kontrol provedených v časové studii CT.

Tabulka 19. Celkový počet sklíček posouzených podle typu kontroly / CT
(% auto. skenování = poč. FOV+FMR / Celkový počet sklíček zkontrolovaných za 3 dny)

	Sekvenční kontrola				Dávková kontrola			
	CT 1	CT 2	CT 3	Celkově	CT 1	CT 2	CT 3	Celkově
Celkový počet kontrolovaných sklíček: poč. sklíček	255	285	300	840	365	340	353	1 058
Pouze poč. FOV	212	179	239	630	308	226	265	799
Poč. FOV+FMR	42	100	37	179	51	109	75	235
Pouze poč. FMR	1	6	4	11	6	5	13	24
% doporučení pro automatické skenování	16 %	35 %	19 %	24 %	14 %	32 %	21 %	22 %

Výsledky přesnosti jsou uvedeny v **tabulce 20**. Při použití zařízení Integrated Imager v sekvenčním režimu pro screening a kontrolu preparátů byl medián počtu preparátů vyšetřených za den **92**. CT používající jednotku Integrated Imager v dávkovém režimu zkontrolovali 86 % maximálního počtu sklíček, které mohli CT zkontrolovat při použití TIS.

Tabulka 20: Denní míra přezkumu preparátů cytotechnology

	CT	Poč. zkontrolovaných sklíček				Denní medián	Celkový denní medián
		1. den	2. den	3. den			
Sekvenční metoda	CT 1	87	80	88	87	92 (67 %*)	
	CT 2	90	100	95	95		
	CT 3	92	108	100	100		
Dávková metoda	CT 1	119	123	123	123	119 (86 %*)	
	CT 2	124	106	110	110		
	CT 3	119	120	114	119		

* Procento s ohledem na TIS je 100 %.

Shoda CT diagnózy byla porovnána s posuzovanými výsledky a je uvedena v tabulce 21. Vysoká míra shody v diagnóze s posuzovanými výsledky sklíček podporuje klinickou prospěšnost této studie.

**Tabulka 21. Výsledky PPA a NPA podle cytotechnologa na základě stanovených výsledků.
(Pozitivní výsledky str. ASC-US+)**

	Sekvenční metoda		Dávková metoda	
	PPA	NPA	PPA	NPA
CT 1	100 %	97 %	97 %	96 %
CT 2	100 %	76 %	100 %	79 %
CT 3	91 %	94 %	100 %	90 %
Celkově	97 %	89 %	99 %	89 %

Pracovní zátěž je podle CLIA definována jako maximální limit 100 sklíček za nejméně 8 hodin pracovního dne. Jedná se o kompletní ruční kontrolu 100 sklíček.

Při použití automatizovaných zobrazovacích systémů může být pro stanovení diagnózy NILM nutné prohlédnout pouze část preparátu, čímž se zkrátí doba potřebná k přezkoumání CT. Naopak v případech, kdy je přítomna abnormalita, následuje po částečném přezkoumání sklíček úplné ruční přezkoumání, což vede k prodloužení doby přezkoumání CT. V obou případech se používají různé hodnoty, které zohledňují rozdíly v časech přezkumu, aby se dospělo k odhadům pracovního zatížení. (Viz tabulky 22 a 23.)

Při použití sekvenčního režimu naskenuje jednotka Integrated Imager sklíčko přibližně za 90 sekund. Tento čas je třeba vzít v úvahu při určování hodnoty používané pro výpočty pracovní zátěže.

Při použití dávkové metody se doba skenování v době kontroly nebere v úvahu, a proto lze za 8 hodinový den zkontrolovat více sklíček.

Aby laboratoře mohly určit pracovní zátěž svých cytotechnologů při používání zařízení Integrated Imager na základě počtu preparátů zkontrolovaných pouze pomocí FOV a FOV+FMR, měly by při výpočtu pracovní zátěže použít následující metodu uvedenou v **tabulce 22 a tabulce 24 pro sekvenční metodu a v tabulce 23 a tabulce 25 pro dávkovou metodu:**

Tabulky 24 a 25 mají jednotlivým cytotechnologům pomoci vést si průběžný přehled o sklíčkách typu pouze FOV a FOV+FMR, která byla během každého pracovního dne prohlédnuta.

**Tabulka 22. Hodnoty pro výpočet pracovní zátěže,
Integrated Imager, sekvenční metoda**

FMR = 1 sklíčko
FOV = 0,85 sklíčka
FMR + FOV = 1,85 sklíčka
Horní mez = 100 sklíček

Při použití sekvenční metody použijte pro stanovení pracovní zátěže následující rovnici:

$$[(\text{poč. sklíček FMR}) (1) + (\text{poč. sklíček FOV}) (0,85) + (\text{poč. sklíček FOV+FMR}) (1,85)] = 100 \text{ sklíček}$$

**Tabulka 23. Hodnoty pro výpočet pracovní zátěže,
Integrated Imager, dávková metoda**

FMR = 1 sklíčko
FOV = 0,65 sklíčka
FMR + FOV = 1,65 sklíčka
Horní mez = 100 sklíček

Při použití dávkové metody použijte pro stanovení pracovní zátěže následující rovnici:

$$[(\text{poč. sklíček FMR}) (1) + (\text{poč. sklíček FOV}) (0,65) + (\text{poč. sklíček FOV+FMR}) (1,65)] = 100 \text{ sklíček}$$

Poznámka: Limit pracovní zátěže zařízení ThinPrep™ Integrated Imager v rámci 8 hodinového pracovního dne zahrnuje všechny činnosti potřebné ke zpracování případů, nikoli výhradně čas strávený používáním mikroskopu:

- Screening 22 zorných polí
 - Kompletní ruční kontrola sklíček pomocí funkce Automatické skenování
 - Přezkum klinické anamnézy
 - Zaznamenávání výsledků a vhodné třídění
- Sklíčka, u nichž je pro diagnostiku použito pouze 22 zorných polí (FOV), by měla být považována za méně než celé sklíčko.
 - Při použití *sekvenční metody* by mělo být sklíčko považováno za 0,85 sklíčka.
 - Pokud je použita *dávková metoda*, sklíčko by mělo být považováno za 0,65 sklíčka.
 - Sklíčka, u nichž se provádí úplná ruční kontrola (FMR) buď pomocí ručního indexování stojanu, nebo pomocí funkce automatického skenování, by měla být považována za jedno (1) sklíčko (jak nařizuje CLIA'88 pro ruční kontrolu).
 - Sklíčka, u nichž se provádí **jak** kontrola FOV, tak FMR, by měla být považována za:
 - 1,85 sklíčka při použití *sekvenční metody*,
 - 1,65 sklíčka při použití *dávkové metody*.
 - Pokud je pracovní den kratší než 8 hodin, je třeba použít následující vzorec pro určení maximálního počtu sklíček, které mají být během tohoto pracovního dne zkontrolovány:

$$\left(\frac{\text{Počet hodin zkoumání sklíček}}{8} \right) \times 100$$

- **Poznámka:** VŠECHNY laboratoře by měly mít jasný standardní operační postup pro dokumentaci metody počítání pracovní zátěže a pro stanovení limitů pracovní zátěže.
- Za vyhodnocení a stanovení limitů pracovní zátěže pro jednotlivé cytotechnology na základě klinické výkonnosti laboratoře odpovídá technický dozor.

- **Poznámka:** Limit ruční pracovní zátěže nenahrazuje požadavek CLIA na 100 preparátů za 24 hodin během nejméně 8 hodinového dne. Při ruční kontrole se řiďte požadavky CLIA pro výpočet limitů pracovní zátěže. Ruční kontrola zahrnuje následující typy sklíčků:
 - Sklíčka zkontrolovaná v zobrazovacím systému ThinPrep pomocí funkce automatického skenování
 - Sklíčka zkontrolována bez zobrazovacího systému ThinPrep
 - Negynekologická sklíčka.
 - Podle CLIA 88 by tyto limity pracovní zátěže měly být přehodnocovány každých šest měsíců.

H. Závěry klinických zkoušek

- Při srovnání přístroje ThinPrep Integrated Imager se zobrazovacím systémem ThinPrep dosáhli hodnotitelé vyšší citlivosti ve všech kategoriích abnormalit. Došlo k určitému snížení specifčnosti.
 - U sklíček ASCUS+ bylo zvýšení citlivosti 3,8 % s 95% intervalem spolehlivosti 2,6 % až 5,0 % a snížení specifčnosti -1,9 % s 95% intervalem spolehlivosti -2,8 % až -1,0 %.
 - U sklíček LSIL+ bylo zvýšení citlivosti 5,8 % s 95% intervalem spolehlivosti 4,1 % až 7,5 % a snížení specifčnosti -1,9 % s 95% intervalem spolehlivosti -2,6 % až -1,2 %.
 - U sklíček HSIL+ bylo zvýšení citlivosti 7,9 % s 95% intervalem spolehlivosti 4,5 % až 11,2 % a snížení specifčnosti -1,1 % s 95% intervalem spolehlivosti -1,6 % až -0,6 %.
- Vzhledem k technologické podobnosti zobrazovacího systému ThinPrep a výsledkům srovnávací klinické studie se dospělo k závěru, že systém ThinPrep Integrated Imager je podobný zobrazovacímu systému ThinPrep a může být použit jako náhrada za ruční kontrolu preparátů pro Papův test ThinPrep™ připravených na systému ThinPrep 2000 a procesoru ThinPrep 5000 na přítomnost atypických buněk, cervikální neoplazie, včetně jejích prekurzorů (skvamózní intraepiteliální léze nízkého stupně, skvamózní intraepiteliální léze vysokého stupně), a karcinomu, jakož i všech ostatních cytologických kritérií definovaných systémem Bethesda.
- Objem screeningu pro CT při použití zařízení Integrated Imager pro zobrazování a prohlížení preparátů je v rámci směrnic CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) pro celkový počet preparátů, které lze vyšetřit za jeden den.
- Aby se zvýšil počet sklíček, které může cytotechnolog zkontrolovat během jednoho dne, mohou být preparáty zobrazeny předem (v dávkovém režimu) a poté zkontrolovány CT v dávce.
- Počet preparátů, které může cytotechnolog naskenovat a prohlédnout za jeden den, je u zařízení Integrated Imager menší než u zobrazovacího systému ThinPrep.
 - Výkonnost se může na jednotlivých pracovištích lišit v důsledku rozdílů v populaci pacientů a způsobu čtení. V důsledku toho by každá laboratoř používající tento přístroj měla používat systémy zajištění kvality a kontroly, aby zajistila správné používání a výběr vhodných limitů pracovní zátěže.
 - Pro tato klinická pracoviště a tyto studované populace údaje z klinické studie prokazují, že použití přístroje ThinPrep Integrated Imager pro pomoc při primárním screeningu rakoviny děložního čípku u preparátů ThinPrep™ Pap Test na přítomnost atypických buněk, cervikální neoplazie, včetně jejích prekurzorů, a karcinomu, jakož i všech ostatních cytologických kritérií definovaných systémem Bethesda, je bezpečné a účinné pro detekci cervikálních abnormalit.

SEZNAM LITERATURY

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.

Historie verzí

Revize	Datum	Popis
AW-22850-2601 Rev. 001	5-2021	Nahrazení označení CE. Přidání údajů z klinických studií. Přidány pokyny týkající se hlášení závažných událostí. Administrativní změna.



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem, Belgie

AW-22850-2601 Rev. 001
5-2021
© 2021 Hologic, Inc. Všechna práva
vyhrazena.