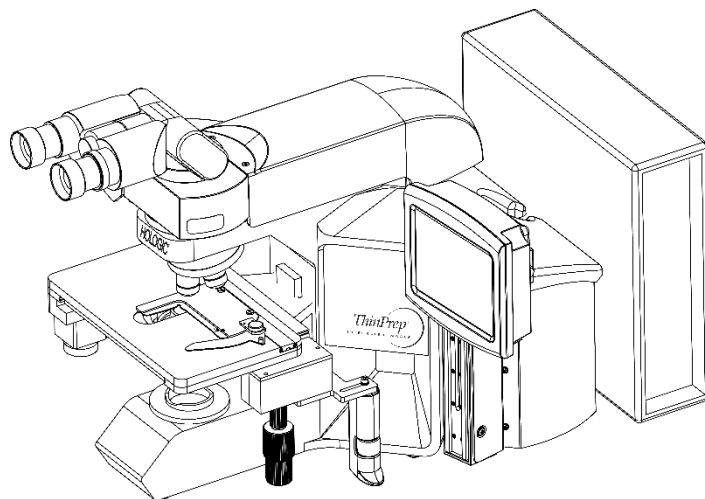




## Töötamise kokkuvõte ja kliiniline teave

---



### ThinPrep™ Integrated Imager



## A. KASUTUSOTSTARVE

---

ThinPrep™ Integrated Imager on poolautomaatne seade, mis kasutab süsteemi ThinPrep PAP-testide slaide primaarse emakakaelavähi sõeluuringuks ebatüüpiliste rakkude, emakakaela neoplaasia, sealhulgas selle eelkursori lesioonide (madala astme lamerakulised intraepiteliaalsed lesioonid, kõrgeastmelised lamerakulised intraepiteliaalsed lesioonid), kartsinoomi ja kõigi teiste tsütoloogiliste kriteeriumide tuvastamiseks, mis on määratletud *Bethesda süsteemis* (emakakaela ja tupe tsütoloogiliste diagnooside kirjeldamise süsteem)<sup>1</sup>. Professionaalseks kasutamiseks.

## B. SÜSTEEMI KOKKUVÖTE JA SELGITUS

---

ThinPrep Integrated Imager on automaatne kujutamis- ja ülevaatussüsteem, mida kasutatakse koos ThinPrep PAP-testi slaididega. See kombineerib kujutamistehnoloogiat, mis tuvastab diagnostiliselt huvipakkuvad mikroskoopilised väljad, mikroskoobi automaatse etapilise liikumisega nende väljade leidmiseks. Rutiinsel kasutamisel valib ThinPrep Integrated Imager 22 vaatevälja, mille tsütotehnik (CT) peab üle vaatama. Pärast väljade ülevaatamist sisestab tsütotehnik diagnoosi (kui kõrvalekaldeid ei tuvastata) või vaatab kogu slaidi üle (kui tuvastati kõrvalekaldeid). Lisaks võimaldab ThinPrep Integrated Imager tsütopatoloogilise jaoks huvipakkuvate kohtade füüsilist markeerimist.

## C. TÖÖPÕHIMÕTTED

---

ThinPrep Integrated Imager on kombineeritud süsteem, mis kasutab arvutipõhist kujutise analüüsi ja automaatset mikroskoobi lokaliseerimist, et aidata tsütotehnikul või patoloogil tuvastada slaidil kõige huvipakkuvamaid alasid. Selle süsteemiga kasutatavad slaidid tuleb esmalt ette valmistada ThinPrep™ Genesis™ protsessoril, ThinPrep™ 2000 süsteemil või ThinPrep™ 5000 protsessoritel ning värvida värviga ThinPrep™ Stain. Seadet ThinPrep Integrated Imager saab kasutada tavalise mikroskoobina, kui seda ei kasutata ThinPrep™ kujutamiseks.

ThinPrep Integrated Imager kujutab kogu slaidi rakupunkti umbes 90 sekundiga. Süsteem kogub ja töötleb slaidide pildiandmeid, et tuvastada diagnostiliselt olulisi rakke või rakurühmi, tuginedes rakulisi omadusi ja tuuma tumedust arvesse võtvale kujutamisalgoritmile. Slaidi pildistamise ajal salvestatakse tähtnumbriline slaidi identifikaator ning 22 huvipakkuva välja *x*- ja *y*-koordinaadid talletatakse süsteemi.

Pärast kujutise töötlemist toimib seade automatiseeritud mikroskoobina, esitades tsütotehnikule ülevaatamiseks 22 välja, mis sisaldavad huvipakkuvaid rakke. Tsütotehnik kasutab ülevaatuse juhtelementi või puutekraani, et käia üle kõik huvipakkuvad väljad (Automaatne lokaliseerimine). Lisaks on ülevaatuse ulatuses meetod, et märgistada objekte automaatselt edasiseks ülevaatamiseks. Kui tsütotehnik tuvastab mõnes neist väljadest ebanormaalseid objekte, saab selle välja elektrooniliselt märgistada. Integrated Imager juhendab tsütotehnikut kontrollima iga elektrooniliselt märgistatud väljadega slaidi kogu rakupunkti (automaatne skannimine).

Tsütotehnik määrab proovi adekvaatsuse ja infektsioonide olemasolu seadme ThinPrep Integrated Imager esitatud 22 välja ülevaatamisel. Proovi adekvaatsuse määramiseks võib kasutada ühte kahest meetodist. Esimene meetod on rakkude loendamine ja keskmise rakkude arvu määramine seadme Imager esitatud 22 väljas. Teine meetod on rakkude keskmise arvu loendamine ja määramine 10 väljas kogu rakupunkti läbimõõdu ulatuses. Kumbki meetod võimaldab tsütotehnikul määrata, kas slaidil on minimaalselt rakke, nagu soovivad Bethesda süsteemi kriteeriumid. Slaidi ülevaatuse lõpus märgistab tsütotehnik elektrooniliselt märgistatud objektid slaidile käsitsi. Arvuti andmebaasi salvestatakse slaiditeave, sealhulgas elektrooniliselt märgitud asukohti tähistavad *x*- ja *y*-koordinaadid, ning slaidi olekuks määratakse „Complete“ (Valmis).

Tsütotehnik saab slaidid üle vaadata kohe pärast iga slaidi kujutamist (järjestikune modaalsus) või laborite alternatiivse töövoona saab slaidid järjestikku kujutada ja salvestada koordinaadid arvuti andmebaasi tsütotehnikule või patoloogile hilisemaks ülevaatuks (kombineeritud modaalsus).

Seadme ohutuse ja toimivuse kokkuvõtte leiata Hologicu veebisaidilt aadressil [hologic.com/package-inserts](http://hologic.com/package-inserts) ja andmebaasist EUDAMED aadressil [ec.europa.eu/tools/eudamed](http://ec.europa.eu/tools/eudamed).

Selle seadmega või sellega kasutatavate komponentidega seotud tõsiste juhtumite korral teatage sellest ettevõtte Hologic tehnilisele toele ning kasutaja ja / või patsiendi kohalikule pädevale asutusele.

## D. PIIRANGUD

---

- Seadet ThinPrep Integrated Imager tohivad kasutada ainult vastava väljaõppe saanud töötajad.
- Kõigi slaidide valitud väljad, mis läbivad seadmega Integrated Imager esmase automaatse sõelumise, tuleb tsütotehniku või patoloogi poolt käsitsi uuesti sõeluda.
- ThinPrep Integrated Imager on mõeldud kasutamiseks ainult koos süsteemi ThinPrep PAP-testiga.
- ThinPrep Integrated Imager on näidustatud ainult süsteemi ThinPrep PAP-testi slaididele, mis on valmistatud protsessoriga ThinPrep™ Genesis™, süsteemiga ThinPrep™ 2000 ja protsessoriga ThinPrep™ 5000. ThinPrep Integrated Imager ei tööta süsteemi ThinPrep PAP-testidega, mis on ette valmistatud protsessoriga ThinPrep™ 3000.
- Kasutada tuleb ThinPrep™ slaide kontrollmärkidega.
- Slaidid tuleb värvida süsteemi ThinPrep Stain värviga seadme ThinPrep Integrated Imager kohaldatava slaidi värvimisprotokolli järgi.
- Slaidid peavad enne analüsaatorisse asetamist olema puhtad ja prahivabad.
- Slaidi kate peab olema kuiv ja õigesti paigutatud.
- Katkisi või halvasti asetatud kattega slaide ei tohi kasutada.
- Slaidid, mida kasutatakse koos seadmega ThinPrep Integrated Imager, peavad sisaldama kasutusjuhendis kirjeldatud õige vormindusega proovinumbriga tuvastamise teavet.
- Slaide, mida on juba seadmes Integrated Imager edukalt kujutatud, enam kujutada ei saa.
- Seadme ThinPrep Integrated Imager toimimist töödeldud prooviviahaldist valmistatud slaididega ei ole hinnatud, mistõttu on soovitatav need slaidid käsitsi üle vaadata.

## E. HOIATUSED

---

- Integrated Imager tekitab, kasutab ja võib kiirata raadiosageduslikku energiat ning võib põhjustada raadioside häireid.
- Hologicu volitatud hooldusesindaja peab seadme ThinPrep Integrated Imager installima.

## F. ETTEVAATUSABINÕUD

---

- Ettevaatlik peab olema seadme ThinPrep Integrated Imager slaidide laadimisel ja mahalaadimisel, et vältida nende purunemist ja/või vigastusi.
- Nõuetekohaseks toimimiseks tuleb Integrated Imager paigutada tasasele ja tugevale pinnale, eemale kõigist vibreerivatest masinatest.

## G. TOIMIVUSNÄITAJAD

---

Seade ThinPrep Integrated Imager on tehnoloogiliselt sarnane süsteemiga ThinPrep Imaging System. Seadme ThinPrep Integrated Imager toimivusnäitajaid võrreldi mitme keskusega kliinilises uuringus süsteemiga ThinPrep Imaging System. Süsteemi ThinPrep™ Imaging System võrreldi käsitsi ülevaatuslega eraldiseisvas mitme keskusega kliinilises uuringus. Mõlemat kliinilist uuringut kirjeldatakse järgmistes lõikudes.

### G.1 Süsteemi ThinPrep Imaging System võrdlus käsitsi ülevaatuslega

Mitme keskusega kaheharuline kliiniline uuring viidi läbi üheteistkümne (11) kuu jooksul neljas (4) Ameerika Ühendriikide tsütoloogialaboris<sup>2</sup>. Uuringu „Süsteemi ThinPrep™ Imaging System mitme keskusega katse primaarse sõelumisvõime hindamiseks“ eesmärk oli näidata, et süsteemi ThinPrep PAP-testi slaidide rutiinne sõelumine süsteemiga ThinPrep Imaging System on võrdne ThinPrepi slaidide manuaalse ülevaatuslega kõigi tsütoloogiliste diagnoosikategooriate puhul (proovide adekvaatus ja kirjeldav diagnoos), mis on määratletud Bethesda süsteemi kriteeriumides<sup>1</sup>.

Kaheharulise uuringu meetod võimaldas võrrelda tsütoloogilist tõlgendust (kirjeldav diagnoos ja proovi adekvaatus) ühe ThinPrepiga ettevalmistatud slaidiga, mida sõeluti esmalt standardsete laboratoorsete emakakaela tsütoloogia praktikate kohaselt (*käsitsi ülevaatus*) ning seejärel 48-päevase ajavahe möödudes kujutamissüsteemi ThinPrep Imaging System abil (*seadmega Imager ülevaatus*). Kolmest (3) sõltumatust tsütopatoloogist koosnev rühm vaatas uuringu slaidide alamhulga läbi ja hindas seda, et määrata kindlaks konsensuslik diagnoos. Uuringu tulemuste hindamisel kasutati konsensuslikku diagnoosi tõesuse „kuldstandardina“.

#### G.1.1 Laboratoorsed ja patsiendi tunnused

Uuringus osalenud 10 359 osalejast vastas kirjeldavasse diagnoosianalüüsi kaasamise nõuetele 9550. Uuringu ajal ei saadud 7,1% (732/10 359) slaide seadmel Imager lugeda ja need tuli käsitsi üle vaadata *seadmega Imager ülevaatamise* haru ajal. Peamine mõjutaja oli liigne õhumullide arv slaididel. Täiendavad tegurid olid teravustamisprobleemid, slaidide tihedus, slaidi ID lugemise tõrked, positsioonist väljas tuvastatud slaidid, mitu kassetipesas paiknevat slaidi ja juba kujutatud slaidid. Uuringus osalenud tsütoloogialaborid koosnesid neljast keskusest. Kõigil valitud uuringukeskustel oli ulatuslik kogemus günekoloogiliste ThinPrep slaidide töötlemisel ja hindamisel ning nad said süsteemi ThinPrep Imaging System kasutamise väljaõppe. Uuritud üldkogum esindas erinevaid geograafilisi piirkondi ja naiste kogumeid, kes läbisid süsteemiga ThinPrep Imaging System emakakaela sõeluuringu tavapärasel kliinilisel kasutamisel. Need uuringukeskused kaasasid nii rutiinse sõelumise läbinud naisi (sõelumiskogum) kui ka patsiente, kellel oli hiljuti esinenud emakakaela kõrvalekaldeid (suunamiskogum). Uuringukeskuste omadused on kokku võetud tabelis 1.

**Tabel 1. Uuringukeskuste kirjeldus**

<b>Uuringukeskus</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Sõeluuringu (madala riskiga) populatsioon</b>	88%	82%	90%	94%
<b>Suunatud (kõrge riskiga) populatsioon</b>	12%	18%	10%	6%
<b>HSIL+ levimus</b>	1,1%	0,7%	0,4%	0,6%
<b>ThinPrepi PAP-teste aastas</b>	120 000	70 200	280 000	105 000
<b>Tsütotehnikute arv</b>	14	9	32	11
<b>Tsütotehnikute arv uuringus</b>	2	2	2	2
<b>Tsütopatoloogide arv</b>	6	5	6	14
<b>Tsütopatoloogide arv uuringus</b>	1	2	1	2

### **G.1.2 Kirjeldava diagnoosi tundlikkuse ja spetsiifilisuse hinnangud**

Kolmest sõltumatust tsütopatoloogist koosnev komisjon hindas slaide kõigist lahknevatest (ühe astme või kõrgema astme tsütoloogiline erinevus) kirjeldavatest diagnoosidest (639), kõikidest kokkulangevatest positiivsetest juhtudest (355) ja 8550st negatiivsete kokkulangevate juhtude juhuslikust 5% alarühmast (428). Hindamiskomisjoni tsütopatoloogid olid juhatuse sertifitseeritud ja nad olid tsütopatoloogia spetsialistid. Nende kogemused tsütopatoloogias jäid vahemikku 6 kuni 12 aastat. Kaks hindajat olid ülikoolidest ja üks erameditsiinikeskusest. Hindajate asutuste mahud jäid vahemikku 12 000 kuni 30 000 süsteemi ThinPrep PAP-testi aastas.

Konsensusdiagnoosi defineeris nõustumisena vähemalt 2 tsütopatoloogi 3-st. Ühtegi tsütopatoloogide komisjonile saadetud slaidi ei tuvastatud uuringukeskuse järgi ega tellitud ühelgi viisil. Kui konsensusdiagnoosi ei saadud vähemalt kahelt kolmest tsütopatoloogist, vaatas tsütopatoloogide täiskomisjon kõik juhtumid üheaegselt läbi, kasutades konsensusdiagnoosi määramiseks mitmepealist mikroskoopi.

Otsustatud tulemusi kasutati kuldstandardina järgmiste Bethesda süsteemi peamiste „tõeste“ diagnooside klassifikatsioonide määratlemiseks. Negatiivne, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, lamerakuline kartsinoom (SQ CA) ja näärmerakuline kartsinoom (GL CA). Uuringu harude *käsitsi ülevaatamine* ja *seadmega Imager ülevaatamine* puhul arvutati tundlikkuse ja spetsiifilisuse hinnangud koos 95% usaldusintervallidega. Arvutati ka kahe haru tundlikkuse ja spetsiifilisuse erinevused koos nende 95% usaldusintervallidega. 8550 juhtumi (428 slaidi) juhuslikust 5% alamhulgast, mis olid negatiivsed mõlemas harus ja hinnatud, oli 425 „tõest“ negatiivset ja 3 „tõest“ ASCUS slaidi. Mitmekordset imputeerimistehnikat kasutati 8550 negatiivse kokkulangevusjuhtumi tõeste positiivsete ja tõeste negatiivsete juhtumite arvu reguleerimiseks 5% juhtude põhjal, mida hinnati<sup>2</sup>.

Tabelis 2 on kokku võetud kirjeldavad diagnoositundlikkuse ja -spetsiifilisuse hinnangud 95% usaldusintervalliga kõikide saitide puhul, kombineerituna „tõeste“ ASCUS+, LSIL+ ja HSIL+ puhul.

**Tabel 2. Käsitsi ülevaatamine vs. Seadmega Imager ülevaatamine, kirjeldava diagnoosi kokkuvõte**

Lävi	Tundlikkus			Spetsiifilisus		
	Käsitsi (95% CI)	Imager (95% CI)	Erinevus (95% CI)	Käsitsi (95% CI)	Imager (95% CI)	Erinevus (95% CI)
ASCUS+	75,6% (72,2% kuni 78,8%)	82,0% (78,8% kuni 84,8%)	+6,4% (2,6% kuni 10,0%)	97,6% (97,2% kuni 97,9%)	97,8% (97,4% kuni 98,1%)	+0,2% (-0,2% kuni 0,6%)
LSIL+	79,7% (75,3% kuni 83,7%)	79,2% (74,7% kuni 83,2%)	-0,5% (-5,0% kuni 4,0%)	99,0% (98,8% kuni 99,2%)	99,1% (98,9% kuni 99,3%)	+0,09% (-0,1% kuni 0,3%)
HSIL+	74,1% (66,0% kuni 81,2%)	79,9% (72,2% kuni 86,2%)	+5,8% (-1,1% kuni 12,6%)	99,4% (99,2% kuni 99,6%)	99,6% (99,5% kuni 99,7%)	+0,2% (0,06% kuni 0,4%)
UNSAT	29,3% (18,1% kuni 42,7%)	13,8% (6,1% kuni 25,4%)	-15,5% (-25,9% kuni 5,0%)	99,5% (99,3% kuni 99,6%)	99,8% (99,7% kuni 99,9%)	+0,3% (0,2% kuni 0,4%)

Tabelis 2 toodud tulemused näitavad, et ASCUS+ puhul oli *seadmega Imager ülevaatamise* tundlikkuse suurenemine võrreldes *käsitsi ülevaatamisega* statistiliselt oluline, kusjuures 95% usaldusintervalli alampiir oli kõigi uuringukeskuste puhul kokku 2,6%. ASCUS+ puhul täheldatud tundlikkuse erinevus varieerus uuringukeskuste lõikes -2,8%-st 95% usaldusintervalliga (-10,6%; 5,0%) kuni +14,4%-ni 95% usaldusintervalliga (8,2%; 20,5%). Spetsiifilisuse tulemuste erinevus *seadmega Imager ülevaatamise* ja *käsitsi ülevaatamise* vahel ei olnud statistiliselt oluline 95% usaldusintervalliga -0,2% kuni +0,6%. Täheldatud erinevused spetsiifilisuste vahel varieerusid erinevates uuringukeskustes vahemikus -0,3% kuni +0,4%.

Tabelis 2 toodud tulemused näitavad, et tundlikkuste erinevus *seadmega Imager ülevaatamise* ja *käsitsi ülevaatamise* harude vahel uuringukeskuste kõigi kombineeritud LSIL+ puhul polnud statistiliselt oluline 95% usaldusintervalliga -5,0% kuni +4,0%. Täheldatud erinevused LSIL+ spetsiifilisuste vahel varieerusid erinevates uuringukeskustes vahemikus -6,3% usaldusintervalliga 95% (-14,7%; 2,1%) kuni +8,1% usaldusintervalliga 95% (-4,0%; 20,1%). Spetsiifilisuse tulemuste erinevus *seadmega Imager ülevaatamise* ja *käsitsi ülevaatamise* vahel ei olnud statistiliselt oluline 95% usaldusintervalliga -0,1% kuni +0,3%. Täheldatud erinevused spetsiifilisuste vahel varieerusid erinevates uuringukeskustes vahemikus -0,4% kuni +0,6%.

Tabelis 2 toodud tulemused näitavad, et tundlikkuste erinevus *seadmega Imager ülevaatamise* ja *käsitsi ülevaatamise* harude vahel kõigi kombineeritud uuringukeskuste HSIL+ puhul polnud statistiliselt oluline 95% usaldusintervalliga -1,1% kuni +12,6%. HSIL+ puhul täheldatud tundlikkuse erinevus varieerus uuringukeskuste lõikes -2,5%-st 95% usaldusintervalliga (-15,4%; 10,4%) kuni +13,6%-ni 95% usaldusintervalliga (-0,7%; 28,0%). Spetsiifilisuse tõus *seadmega Imager ülevaatamisel* võrreldes *käsitsi ülevaatamisega* ei olnud statistiliselt oluline 95% usaldusintervalliga -0,06% kuni +0,4%. Täheldatud erinevused spetsiifilisuste vahel varieerusid erinevates uuringukeskustes vahemikus -0,1% kuni +0,7%.

Tabelis 3 on toodud hinnanguta andmed healoomuliste rakumuutuste marginaalsete esinemissageduse kohta kõikides uuringukeskustes kokku.

**Tabel 3. Hinnanguta marginaalsed esinemissagedused – kokkuvõte healoomuliste rakumuutuste kirjeldavast diagnoosist – kõik uuringukeskused koos**

Patsientide arv	Käsitsi ülevaatamine		Seadmega Imager ülevaatamisel	
	N	%	N	%
Patsientide arv	9550		9550	
<b>Kirjeldav diagnoos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Healoomulised rakumuutused</b>	<b>405</b>	<b>4,2</b>	<b>293</b>	<b>3,1</b>
<b>Infektsioon</b>				
Trichomonas Vaginalis	8	0,1	8	0,1
Candida spp.-ga kooskõlas olevad seenorganismid	47	0,5	31	0,3
Kokobatsillide ülekaal	71	0,7	60	0,6
Actinomyces spp.-le vastavad bakterid	1	0,0	1	0,0
Herpesviirusega seotud rakumuutused	1	0,0	1	0,0
Muu infektsioon	1	0,0	0	0,0
<b>Reageerivad rakumuutused, seotud järgmisega.</b>				
Põletik	218	2,3	156	1,6
Atroofiline koos põletikuga (atroofiline vaginiit)	68	0,7	46	0,5
Kiiritus	0	0,0	0	0,0
Emakasisene rasestumisvastane vahend (IUD)	0	0,0	0	0,0
Muu reageeriv rakumuutus	34	0,4	14	0,1

**Märkus.** Mõnel patsiendil oli rohkem kui üks diagnostiline alamkateooria.

Käsitsi ülevaatamine näitas, et healoomuliste rakumuutuste esinemissagedus (405) on suurem kui seadmega Imager ülevaatamise juhtudel (293).

Süsteemi ThinPrep Imaging System üksikasjalikke toimimisandmeid vaadake ThinPrep™ Imaging System kasutamiskokkuvõttest ja kliinilisest teabest (MAN-03938-001).

## G.2 Seadme ThinPrep Integrated Imager ja süsteemi ThinPrep Imaging System võrdlus

Mitme keskuse ja kahe grupiga kliiniline uuring viidi läbi kolmes (3) uuringukeskuses Ameerika Ühendriikides. Uuringu „ThinPrep™ Integrated Imager mitme keskusega hinnang“ eesmärk oli näidata, et süsteemis ThinPrep™ 2000 protsessoriga ThinPrep™ 5000 ettevalmistatud ThinPrep PAP-testi slaidide rutiinne sõeluuring sarnaneb kujutamissüsteemis ThinPrep kasutatavate slaidide ülevaatusega kõigi tsütoloogiliste diagnoosikategooriate puhul (proovide adekvaatsus ja kirjeldav diagnoos), mis on määratletud Bethesda süsteemi kriteeriumides<sup>1</sup>.

Kaheharulise uuringu meetod võimaldas võrrelda tsütoloogilist tõlgendust (kirjeldav diagnoos ja proovi adekvaatsus) ühe ThinPrepiga ettevalmistatud slaidiga (teadaoleva diagnoosiga), mida sõeluti esmalt seadmega Integrated Imager ja seejärel kaks nädalat hiljem kujutamissüsteemi ThinPrep Imaging System abil. Uuringu tulemuste hindamisel kasutati uuringusse kaasamisel kehtivat diagnoosi tõesuse „kuldstandardina“.

Uuringus kasutatud slaidi töödeldi süsteemis ThinPrep™ 2000 protsessoriga ThinPrep™ 5000. Uuringu slaidid loodi, vaadati käsitsi üle ja hinnati eelmise uuringu läbiviimise ajal<sup>2</sup>.

Kõik slaidid vaadati mõlema uuringurühma puhul eraldi üle. Slaidid randomiseeriti igas uuringuharus enne slaidide ülevaatamist. Tsütoloogilised diagnoosid ja proovi adekvaatsus määrati kindlaks Bethesda süsteemi kriteeriumide kohaselt uuringu mõlemas harus.

## G.2.1 Laboratoorsed ja patsiendi tunnused

Uuringus osalenud tsütoloogialaborid koosnesid kolmest (3) keskusest. Kõigil valitud uuringukeskustel oli ulatuslik kogemus günekoloogiliste ThinPrep slaidide töötlemisel ja hindamisel ning nad said süsteemi ThinPrep Integrated Imager kasutamise väljaõppe.

### Patsientide arv (plaanitud ja analüüsitud)

Selles uuringus osales 2520 slaidi (840 igas uuringukeskuses). Kuus (6) slaidi 2520st (0,2%) jäeti läbivaatusest ja analüüsist kõrvale, sest need olid katkised ja loetamatud.

Demograafilist põhiteavet koguti iga slaidi kohta, mis registreeriti igas uuringukeskuses, et aidata tsütotehnoloogil saadud slaididele diagnoosi panna. Selle demograafilise teabe kokkuvõte on esitatud tabelis 4 kõigi uuringukeskuste kohta.

**Tabel 4. Uuringukeskuse demograafilised andmed**

Uuringukeskuse number	Vanus (aastates) mediaan	Hüsterektoomiate arv (% osalejatest)	Postmenopausi arv (% osalejatest)
1	36 aastat	11 (2,6%)	30 (7,1%)
2	33 aastat	15 (3,6%)	25 (6,0%)
3	37 aastat	25 (6,0%)	51 (12,1%)
Üldiselt	35 aastat	51 (4,0%)	106 (8,4%)

Igat slaidi kontrolliti kolm (3) korda sõltumatult igas uuringukeskuses kolme (3) erineva tsütotehnoloogide ja patoloogide paari poolt, kasutades tavalisi laboratoorseid ja kliinilisi protseduure. See andis kokku 7542 diagnostilist tulemust. Ühtegi neist tulemustest ei jäetud analüüsist välja.

### Peamised kõlblikkuskriteeriumid

#### Kaasamiskriteeriumid

Uuringu slaidid (kaks slaidi juhtumi kohta, üks slaid valmistati ette süsteemis ThinPrep 2000 ja teine slaid valmistati ette protsessoris ThinPrep 5000) toodeti, vaadati käsitsi üle ja hinnati eelmise uuringu läbiviimise ajal<sup>2</sup>. ThinPrep PAP-testi slaidid kolmest uuringukeskusest sisaldasid järgmist.

- NILM: 1260 slaidi 630 juhtumist
- ASC-US: 300 slaidi 150 juhtumist
- LSIL: 300 slaidi 150 juhtumist
- ASC-H: 300 slaidi 150 juhtumist
- AGUS: 30 slaidi 15 juhtumist
- HSIL: 300 slaidi 150 juhtumist
- Vähktõved: 30 slaidi 15 juhtumist



## Välistamiskriteeriumid

Slaid on katki või selle uuringu jaoks loetamatu.

## Hindamiskriteeriumid

Selle uuringu esmane eesmärk oli hinnata tundlikkuse, spetsiifilisuse ja tõenäosuse suhteid seadmega Integrated Imager (järjestikune modaalsus) kujutatud ja ülevaadatud slaidide diagnoosimisel ning võrrelda neid süsteemiga ThinPrep Imaging System (TIS). Selle uuringu slaidide võrdlusstandardiks oli patoloogide üksmeelne diagnoos eelmisest uuringust<sup>2</sup>.

### G.2.2 Kirjeldava diagnoosi tundlikkuse ja spetsiifilisuse hinnangud

Diagnostiliste lävede lühendid.

#### Kategooria seksioonid

Lävi	Negatiivne	Positiivne
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, vähktõbi
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, vähktõbi
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, vähktõbi
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, vähktõbi

Uuringu tulemused on esitatud tabelis 4. Kõigis ebanormaalsetes kategooriates oli seadme Integrated Imager tundlikkus suurem kujutamissüsteemi ThinPrep Imaging System tundlikkusest kõigi tabelis 5 loetletud lävede korral. Seadme Integrated Imager spetsiifilisus (võrreldes kujutamissüsteemiga ThinPrep Imaging System) vähenes veidi.

**Tabel 5. ThinPrep Imaging System (TIS) vs. Integrated Imager, kirjeldava diagnoosi kokkuvõte (kõik slaidid)**

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

Lisaks on allpool esitatud andmed stratifitseeritud kasutatud protsessori tüübi järgi (ThinPrep 2000 süsteem ja ThinPrep 5000 protsessor). Kõigi ebanormaalsete juhtude korral oli seadme Integrated Imager tundlikkus suurem kujutamissüsteemi ThinPrep Imaging System tundlikkusest kõigi lävede osas. Seadme Integrated Imager spetsiifilisus (võrreldes kujutamissüsteemiga ThinPrep Imaging System) vähenes veidi.

**Tabel 6. ThinPrep Imaging System (TIS) vs. Integrated Imager (I2),  
Kirjeldav diagnoosi kokkuvõte (ainult ThinPrep 2000 süsteemiga töödeldud slaidid)**

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

**Tabel 7. ThinPrep Imaging System (TIS) vs. Integrated Imager (I2),  
kirjeldav diagnoosi kokkuvõte (ainult ThinPrep 5000 protsessoriga töödeldud slaidid)**

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

Tabelites 8 kuni 14 on näidatud TIS-i ülevaatus ja kujutamisseadme Integrated Imager ülevaatus toimimist võrreldes hinnangupaneeli tehtud diagnoosiga (tõde, eelmisest uuringust) järgmiste Bethesda süsteemi peamiste kirjeldavate diagnooside klassifikatsioonide puhul: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL ja vähktõbi.

**Tabel 8. „Tõene negatiivne“ (NILM) situatsioonitabel (kõigi uuringukeskuste puhul kokku)  
Üldiselt otsustatud NILM  
TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Vähk
I2	UNSAT	75	29	2	0	1	1	0	0
	NILM	25	3735	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
	Vähk	0	0	2	0	0	1	0	4

**Tabel 9. „Tõene ASCUS“ situatsioonitabel (kõigi uuringukeskuste puhul kokku)  
Üldiselt otsustatud ASCUS  
TIS vs. I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Vähk
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
	Vähk	0	0	0	1	0	0	0	0

**Tabel 10. „Tõene LSIL“ situatsioonitabel (kõigi uuringukeskuste puhul kokku)  
Üldiselt otsustatud LSIL  
TIS vs. I2**

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

**Tabel 11. „Tõene ASC-H“ situatsioonitabel (kõigi uuringukeskuste puhul kokku)  
Üldiselt otsustatud ASC-H  
TIS vs. I2**

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

**Tabel 12. „Tõene AGUS“ situatsioonitabel (kõigi uuringukeskuste puhul kokku)  
Üldiselt otsustatud AGUS  
TIS vs. I2**

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

**Tabel 13. „Tõene HSIL“ situatsioonitabel (kõigi uuringukeskuste puhul kokku)  
Üldiselt otsustatud HSIL  
TIS vs. I2**

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

**Tabel 14. „Tõene vähk“ situatsioonitabel (kõigi uuringukeskuste puhul kokku)  
Üldiselt otsustatud vähk  
TIS vs. I2**

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

Tabelis 15 on toodud kirjeldav diagnoos healoomuliste rakumuutuste marginaalsete esinemissageduse kohta kõikides uuringukeskustes kokku. Igat slaidi loeti kolm korda, kõigepealt tsütotehnoloogi ja siis patoloogi poolt.

**Tabel 15. Hinnanguta marginaalsed esinemissagedused – kokkuvõte healoomuliste rakumuutuste kirjeldavast diagnoosist – kõik uuringukeskused koos**

Lugemite arv	TIS ülevaatamine		I2 ülevaatamine	
	7542		7542	
Kirjeldav diagnoos	N	%	N	%
<b>Healoomulised rakumuutused</b>	<b>402</b>	<b>5,3%</b>	<b>420</b>	<b>5,6%</b>
<b>Organismid:</b>				
Trichomonas Vaginalis	20	0,3%	28	0,4%
Candida spp.-ga kooskõlas olevad seenorganismid	122	1,6%	128	1,7%
Nihe Flora s/o bakteriaalse vaginosis korral	183	2,4%	208	2,8%
Actinomyces spp.-le vastavad bakterid	2	0,0%	3	0,0%
Herpesviirusele vastavad rakumuutused	2	0,0%	1	0,0%
Muu infektsioon	0	0,0%	0	0,0%
<b>Muud mitte-neoplastilised leiud</b>				0,0%
Reageerivad põletikuga seotud rakumuutused	34	0,5%	16	0,2%
Atroofia	33	0,4%	26	0,3%
Reageerivad kiirgusega seotud rakumuutused	0	0,0%	0	0,0%
Reageerivad emakasisese vahendiga seotud rakumuutused	0	0,0%	1	0,0%
Näärmerakkude seisund pärast hüsterektoomiat	0	0,0%	0	0,0%
Endomeetriumi rakud ≥ 45-aastaselt naisel	6	0,1%	9	0,1%

Seadmel Integrated Imager esines veidi rohkem healoomulisi rakumuutusi (420 muutust 7542-st ehk 5,6%) kui TIS-i ülevaatusel (402 muutust 7542-st ehk 5,3%), kuid see ei olnud statistiliselt oluline.

## Järeldused

Slaidide ThinPrep 2000 ja ThinPrep 5000 ülevaatamiseks mõeldud seadme Integrated Imager tundlikkus ja spetsiifilisus on sarnane süsteemi ThinPrep Imaging System tundlikkusele ja spetsiifilisusele.

## G.2.3 Seadme Integrated Imager analüütiline jõudlus

### Seadmesisene reprodutseeritavus

Analüütilist toimivust hinnati, vaadates üle seadme Integrated Imager esitatud 22 vaatevälja (FOV) sisu. Hindamisi viisid läbi tsütotehnikud. Ükski patoloog ei kontrollinud vaatevälja. Selle hindamise jaoks ei tehtud täielikke slaidide ülevaatusi.

Seadmesiseseid korratavaid tulemusi kogusid kolm (3) tsütotehnikut, kes vaatasid slaidid läbi kolm (3) korda samal seadmehel minimaalselt 14-päevase puhastusajaga.

Selles uuringus kasutatud 260 slaidi valmistati enne ette ThinPrepi proovimaterjalidest, millel oli tsütoloogiline diagnoos.

Nii TIS-i kui ka I2 ülevaatusel puhul registreeriti iga kolme tsükli kohta 22 vaatevälja suurima tõeärsusega diagnoos ja ebanormaalsete vaateväljade arv.

Tabelis 16 on kokku võetud seadmesisesed tulemused slaidide iga diagnostilise kategooria kohta (vastavalt otsustatud tõetulemustele). Iga rühma kohta esitatakse järgmised mõõdikud.

- Ebanormaalsete %  
Slaidide osakaal, mille puhul täheldati ebanormaalset vaatevälja.  
(NILM-i või UNSAT-i slaidide puhul kasutatakse veergu normaalsete %, et registreerida proportsioon, mis ei ole kõrvalekaldega).
- Kategooria+ %  
Slaidide osakaal, mille puhul täheldati vähemalt ühte vaatevälja slaidi tegeliku kategooria või kõrgema sisuga.
- Ei ole kohaldatav %  
Analüüsist välja jäetud slaidide osakaal selles kategoorias (slaidid ei saa kujutamisseadmega kujutada või puuduvad andmed)
- Ebanormaalne vaateväli, null %  
Slaidide osakaal, mille puhul ei täheldatud ebanormaalset vaatevälja.
- Ebanormaalne vaateväli, mediaan  
Täheldatud ebanormaalsete vaateväljade mediaanarv (22-st).

**Tabel 16. Seadmesisese uuringu kokkuvõtlikud tulemused**

Dx	Imager	Ebanor- maalsete %	Kategooria+ %	Normaalne %	Ei ole kohaldatav %	Ebanormaalne vaateväli	
						Null %	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
VÄHK	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

### Seadmetevaheline korratavus

Seadmetevahelise korratavuse tulemused saadi kliinilisest uuringust. Kliinilises uuringus vaatasid kolm (3) tsütotehnika/patoloogi paari erinevatel seadmetel slaidid üle.

Tabelis 17 on kokku võetud seadmetevahelised tulemused slaidide iga diagnostilise kategooria kohta (vastavalt otsustatud tötulemustele). Iga rühma kohta esitatakse järgmised mõõdikud.

- Ebanormaalsete %  
Slaidide osakaal, mille puhul täheldati mis tahes ebanormaalne diagnoos.  
(NILM-i või UNSAT-i slaidide puhul kasutatakse veergu normaalsete %, et registreerida proportsioon, mis ei ole kõrvalekaldega).
- Kategooria+ %  
Slaidide osakaal, mille puhul oli uuringukeskuse diagnoos slaidi tegeliku kategooriaga võrdne või sellest kõrgem.

**Tabel 17. Seadmetevahelise uuringu kokkuvõtlikud tulemused**

<b>Dx</b>	<b>Imager</b>	<b>Ebanormaalsete %</b>	<b>Kategooria+ %</b>	<b>Normaalne %</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>VÄHK</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%

#### **G.2.4 Tsütotehnika sõelumismäärad kliinilise uuringu ajal**

Uuringu käigus registreerisid üheksa (9) tsütotehnoloogi iga päev töötundide arvu ja nii TIS-i kui ka I2 ülevaatuste jaoks sõelutud slaidide arvu. Tsütoloogide kogemused jäid vahemikku 4 kuni 30 aastat. Uuringu ajal hõlmasid tsütotehnika sõelumisajad nii TIS ülevaatuse kui ka I2 ülevaatuse puhul 22 vaatevälja automaatset sõeluuringut, täielikku slaidi ülevaatust, kui automaatne sõeluuring ei olnud kohaldatav, ja 22 vaatevälja automaatset sõeluuringut, millele järgnes täielik slaidi ülevaatust, kui automaatse sõeluuringu käigus tuvastati ebanormaalset rakke. Tundide arv, mille jooksul iga tsütotehnik päevas slaidi sõelus, varieerus logistiliste probleemide ja ajakava tõttu. Kliinilise uuringu käigus hinnati ainult I2 ülevaatuse järjestikust modaalsust.

Need andmed on kokku võetud alljärgnevas tabelis 18.

**Märkus.** Need numbrid tähistavad slaidide koguarvu ja ei arvesta ülevaatuse tüüpi; ainult vaateväli (FOV), täielik käsitsi ülevaatust (FMR) või FOV + FMR. Need määrad on väiksemad kui kliinilises praktikas tavaliselt täheldatavad, sest selles kliinilises uuringus esines palju rohkem kõrvalekaldeid kui tavapärasel kliinilises praktikas (50% vs. 10–20%).



**Tabel 18. CT (tsütotehnika) sõelumiskiirused**

	<b>TIS</b> <b>Keskmiselt</b> <b>slaide/tunnis</b>	<b>I2</b> <b>Keskmiselt</b> <b>slaide/tunnis</b>
<b>Uuringukeskus 1</b>		
<b>CT 1</b>	9,8	9,9
<b>CT 2</b>	10,4	9,7
<b>CT 3</b>	11,1	8,1
<b>Uuringukeskus 2</b>		
<b>CT 1</b>	6,2	6,1
<b>CT 2</b>	9,0	6,4
<b>CT 3</b>	9,1	6,5
<b>Uuringukeskus 3</b>		
<b>CT 1</b>	9,2	6,6
<b>CT 2</b>	9,9	6,8
<b>CT 3</b>	10,1	6,5
<b>Kombineeritud mediaan</b>	<b>9,8</b>	<b>6,6</b>
	<b>100%</b>	<b>67%</b>

Selles uuringus ei õnnestunud ülevaadatud samaväärsete slaidide arvu määrata, kuna ülevaatuse tüüpi ei jälgitud.

Tsütotehnikud, kes kasutavad seadet Integrated Imager, skannisid ja vaatasid üle 67% slaididest, mida tsütotehnikud TIS-i kasutades vaatasid.

**Märkus.** TIS-iga ülevaadatud slaidide puhul salvestatud aeg ei arvesta skannimisaega. Skannimisaeg lisab seadme Integrated Imager järjestikuse modaalsuse kasutamisel slaidi kohta umbes 90 sekundit.

## **G.2.5 Tsütotehnika ajastusuuring (kombineeritud ja järjestikused modaalsused)**

Tsütotehnikute (CT) sõeluuringu mahu iseloomustamiseks tehti täiendav uuring „Tsütotehnoloogi sõelumisaja uuring seadmega ThinPrep™ Integrated Imager“, kui slaidi ülevaatamise protsessi osana rakendatakse abistavat kujutamist. Need andmed koguti seadme Integrated Imager abil kahel viisil.

1. Tsütotehnik kujutas iga slaidi ja vaatas need seejärel üle, kasutades seadet Integrated Imager. Seda nimetatakse selles uuringus *järjestikuseks modaalsuseks* (s.t kujutamist ja slaidide ülevaatamist teostatakse tsütotehnika poolt järjestikku).
2. Kõik slaidid kujutati pakatina, kasutades seadet Integrated Imager, ja seejärel vaatas tsütotehnik slaidid pakatina üle. Selles uuringus nimetatakse seda *komplekteeritud modaalsuseks*. Komplekteeritud modaalsuse korral toimub slaidide kujutamine eelnevalt, eraldi slaidi ülevaatusest.

Selles uuringus osales kolm (3) tsütotehnikut. Tsütotehnikud vaatasid slaidid üle kolme (3) päeva jooksul (slaidide sõelumine 8-tunnise päeva jooksul) uuringu iga haru kohta. Kõik kolm tsütotehnikut kujutasid slaidi ja vaatasid neid üle üksteisest sõltumatult.

Kõik slaidid valmistati teadaolevate tsütoloogiliste diagnoosidega ThinPrep™ proovidest ThinPrepi protsessoril ja värviti värviga ThinPrep Stain. Komplektid koosnesid 400st randomiseeritud slaidist tsütotehnika kohta, millest igapäeval oli ligikaudu 10% ebanormaalseid diagnoose, et tsütotehnik oleks sõelumisega täielikult kolm (3) päeva hõivatud. Tsütotehnikud ei teadnud diagnoose.

Igal tsütotehnikul oli uuringu harude vahel minimaalselt ühenädalane „puhastusperiood“.

Tabelis 19 on näidatud tsütotehnikute ajastusuuringus tehtud ülevaatuste tüüpide kogujaotus.

**Tabel 19. Ülevaadatud slaidide koguarv ülevaatuse tüübi / tsütotehnika kohta (Automaatse skannimise % = FOV + FMR arv / 3 päevaga ülevaadatud slaidide koguarv)**

	Järjestikune ülevaatus				Komplekteeritud ülevaatus			
	CT nr 1	CT nr 2	CT nr 3	Üldiselt	CT nr 1	CT nr 2	CT nr 3	Üldiselt
<b>Üle vaadatud slaidide koguarv</b>	255	285	300	840	365	340	353	1058
<b>Ainult vaatevälja arv</b>	212	179	239	630	308	226	265	799
<b>Vaatevälja + FMR-i arv</b>	42	100	37	179	51	109	75	235
<b>Ainult FMR-i arv</b>	1	6	4	11	6	5	13	24
<b>Automaatse skannimise soovitus %</b>	16%	35%	19%	24%	14%	32%	21%	22%

Tulemused on esitatud tabelis 20. Kui seadet Integrated Imager kasutati slaidide sõelumiseks ja ülevaatamiseks järjestikuse modaalsuse režiimis, oli päevas sõelutud slaidide mediaanarv 92 slaidi. Tsütotehnikud, kes kasutasid seadet Integrated Imager komplekteeritud modaalsuse režiimis, vaatasid üle 86% maksimaalsest slaidide arvust, mida tsütotehnikud suudaksid TIS-i kasutades üle vaadata.

**Tabel 20. Tsütotehnika (CT) slaidide ülevaatamise kiirus päevas**

	KT	Ülevaadatud slaidide arv				
		1. päev	2. päev	3. päev	Päevane mediaan	Üldine päevane mediaan
<b>Järjestikune modaalsus</b>	<b>CT nr 1</b>	87	80	88	87	92 (67%*)
	<b>CT nr 2</b>	90	100	95	95	
	<b>CT nr 3</b>	92	108	100	100	
<b>Kombineeritud modaalsus</b>	<b>CT nr 1</b>	119	123	123	123	119 (86%*)
	<b>CT nr 2</b>	124	106	110	110	
	<b>CT nr 3</b>	119	120	114	119	

\* Protsent TIS-i suhtes on 100%.

Tsütotehnika diagnoosi sobivust võrreldi määratud tulemustega ja need on esitatud tabelis 21. Selle uuringu kliinilist kasulikkust toetab suur ühtivus diagnoosimise ja määratud slaiditulemuste vahel.

**Tabel 21. Tsütotehniku PPA ja NPA tulemused määratud tulemuste põhjal.  
(Positiivsed tulemused tähendavad ASC-US+)**

	Järjestikune modaalsus		Kombineeritud modaalsus	
	PPA	NPA	PPA	NPA
<b>CT nr 1</b>	100%	97%	97%	96%
<b>CT nr 2</b>	100%	76%	100%	79%
<b>CT nr 3</b>	91%	94%	100%	90%
<b>Üldiselt</b>	97%	89%	99%	89%

CLIA määratletud töökoormuse maksimaalne limiit on 100 slaidi vähemalt 8-tunnise tööpäeva jooksul. See viitab 100 slaidi täielikule käsitsi ülevaatamisele.

Automatiseeritud kujutamissüsteemide kasutamisel peavad kasutajad NILM-i diagnoosimiseks üle vaatama ainult osa slaidist, vähendades seeläbi tsütotehniku ülevaatuseks kuluvat aega. Kui aga esineb kõrvalekaldeid, järgneb slaidi osalisele ülevaatusele täielik käsitsi ülevaatus, mis pikendab tsütotehniku ülevaatusaega. Mõlemal juhul kasutatakse ülevaatusaegade erinevuse arvestamiseks erinevaid väärtusi, et leida hinnanguline slaidi töökoormus (vt tabelid 22 ja 23).

Järjestikuse modaalsuse kasutamisel skannib Integrated Imager slaidi umbes 90 sekundit. Seda aega tuleks arvestada töökoormuse arvutamisel kasutatava väärtuse määramisel.

Kombineeritud modaalsuse kasutamisel ei arvestata ülevaatusaja sisse skannimisaega ja seega saab 8-tunnise päeva jooksul rohkem slaide üle vaadata.

Selleks, et aidata laboritel määrata tsütotehnikute töökoormust Integrated Imageri kasutamisel, tuginedes ainult vaatevälja (FOV) ja FOV + FMR-iga üle vaadatud slaidide arvule, peaksid laborid töökoormuse arvutamisel kasutama järgmist meetodit, mis on toodud **tabelis 22 ja tabelis 24 järjestikuse modaalsuse ning tabelis 23 ja tabelis 25 kombineeritud modaalsuse kohta.**

Tabelid 24 ja 25 on mõeldud selleks, et aidata individuaalsetel tsütotehnikutel järke pidada iga tööpäeva jooksul sõelatud ainult FOV (vaatevälja) ja FOV + FMR-i slaididel.

**Tabel 22. Väärtused töökoormuse arvutamiseks, Integrated Imager, järjestikune modaalsus**

<b>FMR = 1 slaid</b>
<b>FOV = 0,85 slaidi</b>
<b>FMR + FOV = 1,85 slaidi</b>
<b>Ülemine piir = 100 slaidi</b>

**Järjestikuse modaalsuse kasutamisel rakendage töökoormuse määramiseks järgmist võrrandit.**

$$[(\text{slaidide arv FMR}) (1) + (\text{slaidide arv FOV}) (0,85) + (\text{slaidide arv FOV} + \text{FMR}) (1,85)] = 100 \text{ slaidi}$$

**Tabel 23. Väärtused töökoormuse arvutamiseks,  
Integrated Imager, kombineeritud modaalsus**

<b>FMR = 1 slaid</b>
<b>FOV = 0,65 slaidi</b>
<b>FMR + FOV = 1,65 slaidi</b>
<b>Ülemine piir = 100 slaidi</b>

**Kombineeritud modaalsuse kasutamisel rakendage töökoormuse määramiseks järgmist võrrandit.**

$$[(\text{slaidide arv FMR}) (1) + (\text{slaidide arv FOV}) (0,65) + (\text{slaidide arv FOV} + \text{FMR}) (1,65)] = 100 \text{ slaidi}$$

**Märkus.** Seadme ThinPrep™ Integrated Imager töökoormuse piirang 8-tunnise tööpäeva jooksul hõlmab kõiki juhtumite töötlemiseks vajalikke tegevusi, mitte ainult mikroskoobi kasutamisele kuluvat aega.

- 22 vaatevälja sõelumine
  - Terve slaidi käsitsi ülevaatus automaatse skannimise funktsiooni abil
  - Kliinilise anamneesi ülevaatus
  - Tulemuste ja tähtsuse korrektne määramine
- Slaidid, kus diagnoosimiseks kasutatakse ainult 22 vaatevälja (FOV), loetakse vähem kui terveks slaidiks.
    - Järjestikuse modaalsuse kasutamisel loetakse slaidiks 0,85 slaidi.
    - Kombineeritud modaalsuse kasutamisel loetakse slaidiks 0,65 slaidi.
  - Slaidid, kus täielik käsitsi ülevaatus (FMR) tehakse kas käsitsi aluse indekseerimisega või funktsiooniga Automaatne skannimine, tuleb käsitleda ühe (1) slaidina (vastavalt CLIA '88 käsitsi sõelumisele).
  - Slaidid, mille puhul viiakse läbi **nii** FOV ülevaatus kui ka FMR, käsitletakse järgmiselt:
    - 1,85 slaidi järjestikuse modaalsuse kasutamisel,
    - 1,65 slaidi kombineeritud modaalsuse kasutamisel.
  - Kui tööpäev on lühem kui 8 tundi, tuleb selle tööpäeva jooksul ülevaadatavate slaidide maksimaalse arvu määramiseks kasutada järgmist valemit.

$$\left( \frac{\text{Slaidide uurimisele kuluvate tundide arv}}{8} \right) \times 100$$

- **Märkus.** KÕIGIL laboritel peab olema selge standardne töökord oma töökoormuse loendamise meetodi dokumenteerimiseks ja töökoormuse piirmäärade kehtestamiseks.
- Tehnilise juhendaja ülesandeks on hinnata ja määrata individuaalsetele tsütotehnikutele töökoormuse piirmäärad, lähtudes laboratoorsest kliinilisest jõudlusest.

- **Märkus.** Käsitsi töökoormuse piirang ei asenda CLIA 100 slaidi nõuet 24 tunniga vähemalt 8-tunnise tööpäeva jooksul. Käsitsi ülevaatuse tegemisel vaadake CLIA nõudeid töökoormuse piirväärtuste arvutamiseks. Käsitsi ülevaatamine hõlmab järgmist tüüpi slaide.
  - Slaidid, mis on üle vaadatud süsteemiga ThinPrep Imaging System, kasutades funktsiooni Automaatne skannimine.
  - Slaidid, mis on üle vaadatud ilma süsteemita ThinPrep Imaging System.
  - Mittegünekoloogilised slaidid.
  - CLIA '88 kohaselt tuleks neid töökoormuse piirmäärasid iga kuue kuu järel uuesti hinnata.





















## H. Kliinilise uuringu järeldused

---

- Kui võrrelda seadet ThinPrep Integrated Imager süsteemiga ThinPrep Imaging System, saavutasid ülevaatajad kõrgema tundlikkuse kõigis ebanormaalsetes kategooriates. Spetsiifilisus vähenes mõnevõrra.
  - ASCUS+ slaidide puhul tõusis tundlikkus 3,8% 95% usaldusintervalliga 2,6% kuni 5,0% ja spetsiifilisus langes -1,9% 95% usaldusintervalliga -2,8% kuni -1,0%.
  - LSIL+ slaidide puhul tõusis tundlikkus 5,8% 95% usaldusintervalliga 4,16% kuni 7,5% ja spetsiifilisus langes -1,9% 95% usaldusintervalliga -2,6% kuni -1,2%.
  - HSIL+ slaidide puhul tõusis tundlikkus 7,9% 95% usaldusintervalliga 4,5% kuni 11,2% ja spetsiifilisus langes -1,1% 95% usaldusintervalliga -1,6% kuni -0,6%.
- Süsteemi ThinPrep Imaging System tehnoloogilist sarnasust ja võrdleva kliinilise uuringu tulemusi arvesse võttes järeldatakse, et seade ThinPrep Integrated Imager on sarnane süsteemiga ThinPrep Imaging System ja seda võib kasutada süsteemi ThinPrep™ PAP-testi slaidide käsitsi ülevaatamise asemel, mis on ette valmistatud ThinPrep 2000 süsteemis protsessoriga ThinPrep 5000, et määrata ebatüüpiliste rakkude, emakakaela neoplaasia, sealhulgas selle prekursori lesioonide (madala astme lamerakulised intraepiteliaalsed lesioonid, kõrge astme lamerakulised intraepiteliaalsed lesioonid) ja kartsinoomi ning kõigi teiste Bethesda süsteemis määratletud tsütoloogiliste kriteeriumide olemasolu.
- Tsütotehnikute sõelumismaht slaidide kujutamisel ja ülevaatamisel seadmega Integrated Imager on kliinilise labori täiustuse muudatuste (CLIA) juhiste piires, mis annavad ühe päeva jooksul sõelutavate slaidide koguarvu.
- Tsütotehniku poolt ühe päeva jooksul ülevaadatavate slaidide arvu suurendamiseks saab slaide eelnevalt (kombineeritud modaalsuse režiimis) kujutada ja seejärel saab tsütotehnik need partiina üle vaadata.
- Slaidide arv, mida tsütotehnik suudab ühe päeva jooksul skannida ja üle vaadata, on seadmes Integrated Imager väiksem kui süsteemis ThinPrep Imaging System.
  - Patsiendipopulatsioonide ja lugemistavade erinevuste tõttu võib jõudlus olla erinevates uuringukeskustes erinev. Seetõttu peab iga seda seadet kasutav labor rakendama kvaliteedi- ja kontrollsüsteeme, et tagada sobivate töökoormuse piirväärtuste nõuetekohane kasutamine ja valik.
  - Nende kliiniliste uuringukeskuste ja uuringupopulatsioonide puhul näitavad kliinilise uuringu andmed, et seadme ThinPrep Integrated Imager kasutamine süsteemi ThinPrep™ PAP-testi slaidide primaarseks emakakaelavähi sõelumiseks atüüpiliste rakkude, emakakaela neoplaasia, sealhulgas selle eelkursori lesioonide, ja kartsinoomi ning kõigi teiste Bethesda süsteemis määratletud tsütoloogiliste kriteeriumide tuvastamiseks on emakakaela kõrvalkallete tuvastamisel ohutu ja efektiivne.

## Kasutatud kirjandus

---

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.

## Muudatuste ajalugu

---

Läbivaatamine	Kuupäev	Kirjeldus
AW-22850-2701 Rev. 001	5-2021	Asendage CE-märgis. Lisage kliinilise uuringu andmed. Juhiste lisamine seoses ohujuhtumitest teatamisega. Administratiivne muudatus.



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



Hologic BV  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem, Belgium

AW-22850-2701 Rev. 001  
5-2021  
©2021 Hologic, Inc. Kõik õigused  
kaitstud.