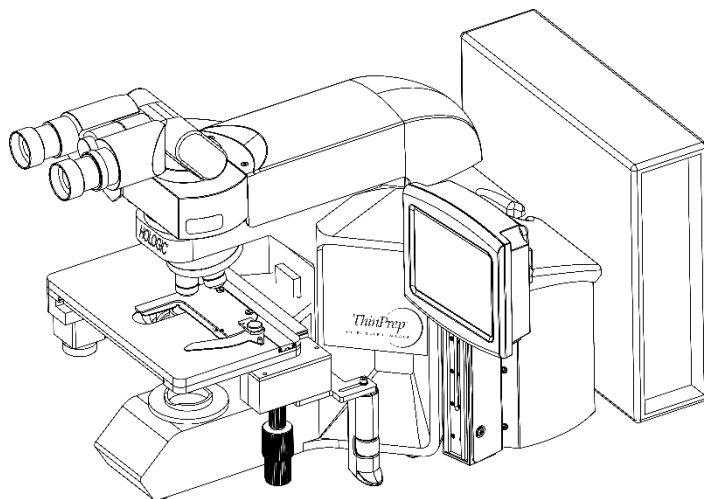




Darbības kopsavilkums un klīniskā informācija



ThinPrep™ Integrated Imager



A. PAREDZĒTĀ LIETOŠANA

ThinPrep™ Integrated Imager ir pusautomātiska ierīce, kas izmanto datortomogrāfijas tehnoloģiju un ko lieto ThinPrep Pap testa priekšmetstikliņu dzemdes kakla vēža primāram skrīningam, lai noteiktu atipiskas šūnas, dzemdes kakla neoplāziju, tostarp tā prekursoru bojājumus (zemas pakāpes daudzkārtainā plakanā epitēlija bojājumus, augstas pakāpes daudzkārtainā plakanā epitēlija bojājumus) un karcinomu, kā arī visus citus citoloģiskos kritērijus, ko definējusi *Bethesda sistēma ziņošanai par dzemdes kakla citoloģiju*¹. Profesionālai lietošanai.

B. SISTĒMAS KOPSAVILKUMS UN SKAIDROJUMS

ThinPrep Integrated Imager ir automatizēta attēlveidošanas un pārskatīšanas sistēma, kas paredzēta lietošanai ar ThinPrep Pap testa priekšmetstikliņiem. Tas apvieno attēlveidošanas tehnoloģiju, kas ļauj konstatēt mikroskopiskus diagnostiski būtiskus laukus, un automatizētu mikroskopa priekšmetgaldā kustību, lai atrastu šos laukus. Normālā lietošanas režīmā ThinPrep Integrated Imager atlasa 22 skata laukus, kurus citoloģiskās laboratorijas laborants var pārbaudīt. Pēc šo lauku pārbaudes citoloģiskās laboratorijas laborants vai nu noteiks pilnu diagnozi, ja netiks konstatētas novirzes, vai arī pārbaudīs visu priekšmetstikliņu, ja tiks konstatētas novirzes. ThinPrep Integrated Imager citoloģiskās laboratorijas patologam ļauj arī fiziski atzīmēt interesējošās vietas.

C. DARBĪBAS PRINCIPI

ThinPrep Integrated Imager ir kombinēta sistēma, kurā izmantota datorizēta attēlu analīze un automatizēta mikroskopiska izmeklēšana, lai citoloģiskās laboratorijas laborantam vai patologam palīdzētu noteikt visvairāk interesējošos priekšmetstikliņa apgabalus. Priekšmetstikliņi, kas tiek izmantoti ar šo sistēmu, vispirms jāsaģatavo ThinPrep™ Genesis™ procesorā, ThinPrep™ 2000 sistēmā vai ThinPrep™ 5000 procesoros un jāiekrāso ar ThinPrep™ krāsvielu. ThinPrep Integrated Imager var izmantot kā parastu mikroskopu, ja to neizmanto ThinPrep™ attēlveidošanai.

ThinPrep Integrated Imager aptuveni 90 sekundēs attēlveido visu priekšmetstikliņa šūnu laukumu. Sistēma iegūst un apstrādā attēla datus no priekšmetstikliņiem, lai identificētu diagnostiski nozīmīgas šūnas vai šūnu grupas, pamatojoties uz attēlveidošanas algoritmu, kas ņem vērā šūnu iezīmes un tumšos kodolus. Priekšmetstikliņa attēlveidošanas laikā tiek reģistrēts burcīparu priekšmetstikliņa piekļuves identifikators un sistēmā tiek saglabātas 22 interesējošo lauku x un y koordinātas.

Pēc attēla apstrādes ierīce darbojas kā automatizēts mikroskops, parādot 22 laukus ar interesējošajām šūnām, kurus laborants pārskata. Laborants izmanto pārskatīšanas regulētāju vai skārienekrānu, lai pārvietotos pa katru interesējošo lauku (Automātiskā atrašana). Turklāt pārskatīšanas process nodrošina automatizētu objektu atzīmēšanu turpmākai pārskatīšanai. Ja citoloģiskās laboratorijas laborants kādā no šiem laukiem konstatē patoloģiju, attiecīgo lauku iespējams elektroniski atzīmēt. Integrated Imager nodrošinās norādes citoloģiskās laboratorijas laborantam attiecībā uz visa šūnu laukuma katrā priekšmetstikliņā, kurā ir elektroniski atzīmēti lauki, pārskatīšanu (Automātisko skenēšanu).

ThinPrep Integrated Imager sniegto 22 interesējošo lauku pārskatīšanas laikā laborants nosaka parauga atbilstību un infekciju klātbūtni. Lai noteiktu parauga atbilstību, var izmantot jebkuru no divām metodēm. Pirmā metode: jāaskaita šūnas un jānosaka vidējais šūnu skaits 22 Imager parādītajos skata laukos. Otrā metode: jāaskaita un jānosaka vidējais šūnu skaits 10 skata laukos visā šūnu laukuma diametrā. Abas metodes ļauj laborantam noteikt, vai priekšmetstikliņā ir minimālais šūnu skaits saskaņā ar Bethesda sistēmas kritērijiem. Priekšmetstikliņa pārskatīšanas beigās laborants elektroniski atzīmētos objektus manuāli atzīmē uz priekšmetstikliņa. Informācija par priekšmetstikliņu, tostarp x un y koordinātas, kas apzīmē elektroniski atzīmētās vietas, tiek saglabāta datora datubāzē, un priekšmetstikliņa statuss tiek apzīmēts kā “pabeigts”.

Laborants var pārskatīt priekšmetstikliņus uzreiz pēc katra priekšmetstikliņa attēlveidošanas (secīga modalitāte), vai kā alternatīvu darbplūsmu laboratorijām priekšmetstikliņus var attēlveidot secīgi un saglabāt koordinātas datora datubāzē, lai laborants vai patologs vēlāk tos pārskatītu (grupveida modalitāte).

Šis ierīces drošuma un veiktspējas kopsavilkums ir pieejams uzņēmuma Hologic tīmekļa vietnē hologic.com/package-inserts un EUDAMED datubāzē vietnē ec.europa.eu/tools/eudamed.

Ja rodas nopietns negadījums, kas ir saistīts ar ierīci vai kopā ar ierīci izmantotajiem komponentiem, ziņojiet par to Hologic tehniskā atbalsta dienestam un pacienta un/vai lietotāja reģionā esošajai kompetentajai iestādei.

D. IEROBEŽOJUMI

- Ar ThinPrep Integrated Imager drīkst strādāt tikai atbilstoši apmācīts personāls.
- Visiem priekšmetstikliņiem, kam veic primāro automatizēto skrīningu ar Integrated Imager, citoloģiskās laboratorijas laborants vai patologs atkārtoti manuāli pārbauda atlasītos skata laukus.
- ThinPrep Integrated Imager ir indicēts lietošanai tikai ar ThinPrep Pap testu.
- ThinPrep Integrated Imager ir indicēts lietošanai tikai ar ThinPrep Pap testa priekšmetstikliņiem, kas sagatavoti ar ThinPrep™ Genesis™ procesoru, ThinPrep™ 2000 System un ThinPrep™ 5000 procesoru. ThinPrep Integrated Imager nav indicēts lietošanai ar ThinPrep Pap testa priekšmetstikliņiem, kas sagatavoti ar ThinPrep™ 3000 procesoru.
- Jāizmanto ThinPrep™ priekšmetstikliņi ar atsauces norādēm.
- Priekšmetstikliņi jāiekrāso, izmantojot ThinPrep krāsvielu saskaņā ar piemērojamo ThinPrep Integrated Imager priekšmetstikliņu iekrāsošanas protokolu.
- Pirms ievietošanas sistēmā priekšmetstikliņiem jābūt tīriem un bez gružiem.
- Segstiklam ir jābūt sausam un pareizi novietotam.
- Nedrīkst izmantot salūzušus vai nepareizi apsegtus priekšmetstikliņus.
- Ar ThinPrep Integrated Imager izmantotajiem priekšmetstikliņiem jāsaturs pareizi formatēta paņemtā parauga numura identifikācijas informācija, kā aprakstīts lietotāja rokasgrāmatā.
- Priekšmetstikliņus, kas vienreiz jau attēlveidoti Integrated Imager, otrreiz attēlveidot nav iespējams.
- ThinPrep Integrated Imager veiktspēja, izmantojot no atkārtoti apstrādātiem paraugu flakoniem sagatavotus priekšmetstikliņus, nav novērtēta, tāpēc šādus priekšmetstikliņus ieteicams pārskatīt manuāli.

E. BRĪDINĀJUMI

- Integrated Imager ģenerē, izmanto un var izstarot radiofrekvences enerģiju un var radīt traucējumus radiosakariem.
- ThinPrep Integrated Imager jāuzstāda Hologic pilnvarotam tehniskā dienesta pārstāvim.

F. PIESARDZĪBAS PASĀKUMI

- Ievietojot un izņemot stikla priekšmetstikliņus no ThinPrep Integrated Imager, jāievēro piesardzība, lai novērstu priekšmetstikliņa salūšanu un/vai traumu.
- Integrated Imager jānovieto uz līdzenas, stingras virsmas drošā attālumā no jebkādam vibrējošām iekārtām, lai nodrošinātu pareizu darbību.

G. VEIKTSPĒJAS RAKSTURLIELUMI

Iekārta ThinPrep Integrated Imager ir tehnoloģiski līdzīga ThinPrep attēlveidošanas sistēmai. ThinPrep Integrated Imager veiktspējas raksturlielumi tika salīdzināti ar ThinPrep attēlveidošanas sistēmu daudzcentru klīniskajā pētījumā. ThinPrep™ attēlveidošanas sistēmas procedūra tika salīdzināta ar Manuālo pārskatīšanu atsevišķā daudzcentru klīniskajā pētījumā. Abi klīniskie pētījumi ir aprakstīti nākamajās sadaļās.

G.1 ThinPrep attēlveidošanas sistēma salīdzinājumā ar Manuālo pārskatīšanu

Daudzcentru, divu grupu klīniskais pētījums tika veikts vienpadsmit (11) mēnešu laikā četros (4) citoloģijas laboratoriju centros Amerikas Savienotajās Valstīs². Pētījuma “Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System” (Daudzcentru pētījums, kurā tiek izvērtēta ThinPrep™ attēlveidošanas sistēmas primārā skrīninga iespējas) mērķis bija parādīt, ka ThinPrep Pap testa priekšmetstikliņu standarta skrīnings, izmantojot ThinPrep attēlveidošanas sistēmu, ir līdzvērtīgs ThinPrep priekšmetstikliņu manuālai pārskatīšanai visām kategorijām, ko izmanto citoloģiskajai diagnozei (parauga atbilstība un aprakstošā diagnoze), kā noteikts Bethesda sistēmas kritērijos¹.

Divu grupu pētījuma pieeja ļāva salīdzināt citoloģisko interpretāciju (aprakstošo diagnozi un parauga atbilstību) no viena ThinPrep sagatavota priekšmetstikliņa, kas vispirms tika pārbaudīts, izmantojot standarta laboratorijas dzemdes kakla citoloģijas praksi (*Manuālo pārskatīšanu*), un pēc 48 dienām tika pārbaudīts ar ThinPrep attēlveidošanas sistēmas palīdzību (*Imager pārskatīšana*). Trīs (3) neatkarīgu citoloģijas laboratorijas laborantu komisija pārskatīja un apstiprināja pētījumā izmantoto priekšmetstikliņu apakškopu, lai noteiktu vienprātīgi atzītu diagnozi. Pētījuma rezultātu novērtēšanai kā patiesīguma “zelta standarts” tika izmantota vienprātīgi atzīta diagnoze.

G.1.1 Laboratoriju un pacientu raksturlielumi

No 10 359 pētījuma dalībniekiem 9550 personas atbilda prasībām iekļaušanai aprakstošās diagnozes analīzē. Pētījuma laikā 7,1 % (732/10 359) priekšmetstikliņu nevarēja nolasīt iekārtā Imager, un *Imager pārskatīšanas* grupas laikā bija nepieciešama manuāla pārskatīšana. Galvenais cēlonis bija pārmērīgs gaisa burbuļu skaits uz priekšmetstikliņiem. Papildu faktori bija fokusa problēmas, priekšmetstikliņu blīvums, priekšmetstikliņu identifikācijas nolasīšanas kļūmes, priekšmetstikliņi ārpus pozīcijas, kasetes sparugā ievietoti vairāki priekšmetstikliņi un jau iepriekš attēlveidoti priekšmetstikliņi. Pētījumā piedalījās citoloģijas laboratorijas no četriem centriem. Visiem atlasītajiem centriem bija plaša pieredze ginekoloģisko ThinPrep priekšmetstikliņu apstrādē un novērtēšanā, un tie pārzināja ThinPrep attēlveidošanas sistēmas lietošanas principus. Pētījuma populācijā bija pārstāvēti dažādi ģeogrāfiskie reģioni un sievietes dzimuma pētāmās personas, kurām normālas klīniskas procedūras laikā būtu jāveic dzemdes kakla skrīnings ar ThinPrep attēlveidošanas sistēmu. Šie centri ietvēra gan sievietes, kas regulāri tika pārbaudītas (skrīninga populācija), gan pacientes ar nesenu dzemdes kakla patoloģiju (nosūtījuma populācija). Pētījuma centru skaitliskie dati ir apkopots 1. tabulā.

1. tabula. Centra skaitliskie dati

Centrs	1	2	3	4
Skrīninga (zema riska) populācija	88 %	82 %	90 %	94 %
Nosūtījuma (augsta riska) populācija	12 %	18 %	10 %	6 %
HSIL+ izplatība	1,1 %	0,7 %	0,4 %	0,6 %
ThinPrep Pap testi gadā	120 000	70 200	280 000	105 000
Laborantu skaits	14	9	32	11
Laborantu skaits pētījumā	2	2	2	2
Patologu skaits	6	5	6	14
Patologu skaits pētījumā	1	2	1	2

G.1.2 Aprakstošās diagnozes jutības un specifiskuma aplēses

Trīs neatkarīgu citoloģijas laboratorijas patologu komisija apstiprināja priekšmetstikliņus no visiem pretrunīgajiem (ar vienas vai augstākas pakāpes citoloģiskajām atšķirībām) aprakstošās diagnozes gadījumiem (639), visiem atbilstīgajiem pozitīvajiem gadījumiem (355) un nejauši izvēlētu 5 % apakškopu no 8550 negatīvajiem atbilstīgajiem gadījumiem (428). Visiem sprieduma komisijas patoģiem bija apakšspecialitātes sertifikāts citoloģiskajā patoģijā. Viņu pieredzes līmenis citoloģiskajā patoģijā bija no 6 līdz 12 gadiem. Divi komisijas dalībnieki bija no universitātes doktorāta, un viens komisijas dalībnieks bija no privāta medicīnas centra. Komisijas dalībnieku iestādēs veikto ThinPrep Pap testu daudzums bija no 12 000 līdz 30 000 testu gadā.

Vienprātīgi atzīta diagnoze tika definēta kā vienošanās vismaz starp 2 no 3 patoģiem. Visi patoģu komisijai nosūtītie priekšmetstikliņi netika identificēti pēc centra un nekādā veidā pasūtīti. Ja vismaz 2 no 3 patoģiem nevarēja vienprātīgi apstiprināt diagnozi, visa patoģu komisija izskatīja katru gadījumu, vienlaikus izmantojot daudzgalvu mikroskopu, lai vienprātīgi noteiktu diagnozi.

Apstiprinātie rezultāti tika izmantoti kā “zelta standarts”, lai definētu šādas Bethesda sistēmas galvenās “patiesās” aprakstošās diagnozes klasifikācijas: negatīvs, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, plakanšūnu karcinoma (SQ CA) un dziedzeru šūnu karcinoma (GL CA). Jutības un specifiskuma aplēses kopā ar 95 % ticamības intervālu tika aprēķinātas pētījuma *Manuālās pārskatīšanas un Imager pārskatīšanas* grupai. Tika aprēķinātas arī jutības un specifiskuma atšķirības starp abām grupām kopā ar to 95 % ticamības intervāliem. Nejauši izvēlētajā 5 % apakškopā no 8550 gadījumiem (428 priekšmetstikliņiem), kas tika atzīti par negatīviem abās grupās un apstiprināti, 425 bija patiesi negatīvi un 3 patiesi ASCUS priekšmetstikliņi. Lai pielāgotu patiesi pozitīvo un patiesi negatīvo gadījumu skaitu 8550 negatīvajiem atbilstīgajiem gadījumiem, pamatojoties uz 5 % apstiprināto gadījumu, tika izmantota daudzkārtējas imputācijas metode².

2. tabulā ir apkopotas aprakstošās diagnozes jutības un specifiskuma aplēses ar 95 % ticamības intervālu visiem centriem kopā attiecībā uz patiesiem ASCUS+, LSIL+ un HSIL+.

2. tabula. Manuāla pārskatīšana salīdzinājumā ar Imager pārskatīšanu, aprakstošās diagnozes kopsavilkums

Robežvērtība	Jūtība			Specifiskums		
	Manuāla (95 % TI)	Imager (95 % TI)	Atšķirība (95 % TI)	Manuāla (95 % TI)	Imager (95 % TI)	Atšķirība (95 % TI)
ASCUS+	75,6 % (no 72,2 % līdz 78,8 %)	82,0 % (no 78,8 % līdz 84,8 %)	+6,4 % (no 2,6 % līdz 10,0 %)	97,6 % (no 97,2 % līdz 97,9 %)	97,8 % (no 97,4 % līdz 98,1 %)	+0,2 % (no -0,2 % līdz 0,6 %)
LSIL+	79,7 % (no 75,3 % līdz 83,7 %)	79,2 % (no 74,7 % līdz 83,2 %)	-0,5 % (no -5,0 % līdz 4,0 %)	99,0 % (no 98,8 % līdz 99,2 %)	99,1 % (no 98,9 % līdz 99,3 %)	+0,09 % (no -0,1 % līdz 0,3 %)
HSIL+	74,1 % (no 66,0 % līdz 81,2 %)	79,9 % (no 72,2 % līdz 86,2 %)	+5,8 % (no -1,1 % līdz 12,6 %)	99,4 % (no 99,2 % līdz 99,6 %)	99,6 % (no 99,5 % līdz 99,7 %)	+0,2 % (no 0,06 % līdz 0,4 %)
UNSAT	29,3 % (no 18,1 % līdz 42,7 %)	13,8 % (no 6,1 % līdz 25,4 %)	-15,5 % (no -25,9 % līdz 5,0 %)	99,5 % (no 99,3 % līdz 99,6 %)	99,8 % (no 99,7 % līdz 99,9 %)	+0,3 % (no 0,2 % līdz 0,4 %)

2. tabulas rezultātos redzams, ka ASCUS+ gadījumā *Imager pārskatīšanas* jutības palielināšanās salīdzinājumā ar *Manuālās pārskatīšanas* jutību bija statistiski nozīmīga, un 95 % ticamības intervāla apakšējā robežvērtība visos centros kopā bija 2,6 %. Novērotā atšķirība starp ASCUS+ jutībām bija robežās no -2,8 % ar 95 % ticamības intervālu (-10,6 %; 5,0 %) līdz +14,4 % ar 95 % ticamības intervālu (8,2 %; 20,5 %). Specifiskuma rezultātu atšķirība starp *Imager pārskatīšanu* un *Manuālo pārskatīšanu* nebija statistiski nozīmīga ar 95 % ticamības intervālu no -0,2 % līdz +0,6 %. Centros novērotās atšķirības starp specifiskuma vērtībām bija robežās no -0,3 % līdz +0,4 %.

2. tabulas rezultātos redzams, ka jutību atšķirība *Imager pārskatīšanas* un *Manuālās pārskatīšanas* grupā visos centros kopā attiecībā uz LSIL+ nebija statistiski nozīmīga ar 95 % ticamības intervālu no -5,0 % līdz +4,0 %. Novērotā atšķirība starp LSIL+ jutībām bija robežās no -6,3 % ar 95 % ticamības intervālu (-14,7 %; 2,1 %) līdz +8,1 % ar 95 % ticamības intervālu (-4,0 %; 20,1 %). Specifiskuma rezultātu atšķirība starp *Imager pārskatīšanu* un *Manuālo pārskatīšanu* nebija statistiski nozīmīga ar 95 % ticamības intervālu no -0,1 % līdz +0,3 %. Centros novērotās atšķirības starp specifiskuma vērtībām bija robežās no -0,4 % līdz +0,6 %.

2. tabulas rezultātos redzams, ka jutību atšķirība *Imager pārskatīšanas* un *Manuālās pārskatīšanas* grupā visos centros kopā attiecībā uz HSIL+ nebija statistiski nozīmīga ar 95 % ticamības intervālu no -1,1 % līdz +12,6 %. Centros novērotā atšķirība starp HSIL+ jutībām bija robežās no -2,5 % ar 95 % ticamības intervālu (-15,4 %; 10,4 %) līdz +13,6 % ar 95 % ticamības intervālu (-0,7 %; 28,0 %). *Imager pārskatīšanas* specifiskuma palielināšanās virs *Manuālās pārskatīšanas* specifiskuma vērtības bija statistiski nozīmīga ar 95 % ticamības intervālu no +0,06 % līdz +0,4 %. Centros novērotās atšķirības starp specifiskuma vērtībām bija robežās no -0,1 % līdz +0,7 %.

Tabulā parādīti dati par labdabīgu šūnu izmaiņu neapstiprinātajiem marginālajiem biežumiem visos centros kopā.

3. tabula. Neapstiprinātie marginālie biežumi — labdabīgu šūnu izmaiņu aprakstošās diagnozes kopsavilkums — visiem centriem kopā

	Manuālā pārskatīšana		Imager pārskatīšana	
	N	%	N	%
Pacientu skaits:	9550		9550	
Aprakstošā diagnoze	N	%	N	%
Labdabīgas šūnu izmaiņas:	405	4,2	293	3,1
Infekcija:				
Trichomonas Vaginalis	8	0,1	8	0,1
Sēnīšu organismi, kas atbilst Candida spp.	47	0,5	31	0,3
Koki baktēriju pārsvars	71	0,7	60	0,6
Baktērijas, kas atbilst Actinomyces spp.	1	0,0	1	0,0
Ar Herpes vīrusu saistītas šūnu izmaiņas	1	0,0	1	0,0
Cita infekcija	1	0,0	0	0,0
Reaktīvās šūnu izmaiņas, ko izraisījis:				
Iekaisums	218	2,3	156	1,6
Atrofisks ar iekaisumu (atrofisks vaginīts)	68	0,7	46	0,5
Starojums	0	0,0	0	0,0
Intrauterīnā kontracepcijas ierīce (IUD)	0	0,0	0	0,0
Citas reaktīvas šūnu izmaiņas	34	0,4	14	0,1

***Piezīme.** Dažiem pacientiem bija vairāk nekā viena diagnostikas apakškatēgorija.*

Manuālā pārskatīšana uzrādīja augstāku labdabīgu šūnu izmaiņu rādītāju (405) nekā Imager pārskatīšanas gadījumi (293).

Detalizētu informāciju par ThinPrep attēlveidošanas sistēmas veiktspēju, skatiet ThinPrep™ attēlveidošanas sistēmas darbības kopsavilkumā un klīniskajā informācijā (MAN-03938-001).

G.2 ThinPrep Integrated Imager salīdzinājumā ar ThinPrep attēlveidošanas sistēmu

Daudzcentru, divu grupu klīniskais pētījums tika veikts trīs (3) centros Amerikas Savienotajās Valstīs. Pētījuma “Multi-Center Evaluation of the ThinPrep Integrated Imager” (ThinPrep™ Integrated Imager daudzcentru izvērtējums) mērķis bija parādīt, ka sistēmā ThinPrep™ 2000 un procesorā ThinPrep™ 5000, izmantojot ThinPrep Integrated Imager, sagatavotu ThinPrep Pap testa priekšmetstikliņu standarta skrīnings ir līdzīgs ThinPrep priekšmetstikliņu pārskatīšanai, izmantojot ThinPrep attēlveidošanas sistēmu visām kategorijām, ko izmanto citoloģiskajai diagnozei (parauga atbilstība un aprakstošā diagnoze), kā noteikts Bethesda sistēmas kritērijos¹.

Divu grupu pētījuma pieeja ļāva salīdzināt citoloģisko interpretāciju (aprakstošo diagnozi un paraugu atbilstību) no viena ThinPrep sagatavota priekšmetstikliņa (ar zināmu diagnozi), kas vispirms tika pārbaudīts, izmantojot Integrated Imager, un divas nedēļas vēlāk tika pārbaudīts ar ThinPrep attēlveidošanas sistēmas palīdzību. Pētījuma rezultātu novērtēšanai kā patiesīguma “zelta standarts” tika izmantota apstiprinātā diagnoze pacienta iesaistīšanas brīdī.

Šajā pētījumā izmantotie priekšmetstikliņi tika apstrādāti sistēmā ThinPrep™ 2000 un procesorā ThinPrep™ 5000. Pētījuma priekšmetstikliņi tika izveidoti, pārskatīti manuāli un apstiprināti iepriekšējā pētījuma īstenošanas laikā².

Visi priekšmetstikliņi tika neatkarīgi pārbaudīti abām pētījuma grupām. Priekšmetstikliņi katrā pētījuma grupā tika nejauši atlasīti pirms priekšmetstikliņu pārskatīšanas. Citoloģiskās diagnozes un paraugu atbilstība abās pētījuma grupās tika noteikta saskaņā ar Bethesda sistēmas kritērijiem.

G.2.1 Laboratoriju un pacientu raksturlielumi

Pētījumā piedalījās citoloģijas laboratorijas no trīs (3) centriem. Visiem atlasītajiem centriem bija plaša pieredze ginekoloģisko ThinPrep priekšmetstikliņu apstrādē un novērtēšanā, un tie pārzināja ThinPrep Integrated Imager lietošanas principus.

Pacientu skaits (plānotais un analizētais)

Šajā pētījumā tika iekļauti 2520 priekšmetstikliņi (840 katrā centrā). Seši (6) no 2520 (0,2 %) priekšmetstikliņiem tika izslēgti no pārskatīšanas un analīzes, jo tie bija bojāti un nelasāmi.

Katrā centrā katram iekļautajam priekšmetstikliņam tika apkopota demogrāfiskā pamatinformācija, lai laborants varētu iegūtajiem priekšmetstikliņiem noteikt diagnozi. Šīs demogrāfiskās informācijas kopsavilkums par visiem centriem ir sniegts 4. tabulā.

4. tabula. Centra demogrāfiskie dati

Centra numurs	Vecums (gadi) Mediāna	Histerektomija (% no iekļautajiem)	Pēcmenopauzes periods (% no iekļautajiem)
1	36 gadi	11 (2,6 %)	30 (7,1 %)
2	33 gadi	15 (3,6 %)	25 (6,0 %)
3	37 gadi	25 (6,0 %)	51 (12,1 %)
Kopumā	35 gadi	51 (4,0 %)	106 (8,4 %)

Katrs priekšmetstikliņš tika atsevišķi pārskatīts trīs (3) reizes katrā centrā, un to veica trīs (3) atsevišķi laborantu un patologu pāri, izmantojot standarta laboratorijas un klīniskās procedūras. Tādējādi tika iegūti kopumā 7542 diagnostikas rezultāti. Neviens no šiem rezultātiem netika izslēgts no analīzes.

Galvenie atbilstības kritēriji

Iekļaušanas kritēriji

Pētījuma priekšmetstikliņi (divi priekšmetstikliņi katram gadījumam, viens priekšmetstikliņš tika sagatavots ThinPrep 2000 sistēmā un otrs priekšmetstikliņš tika sagatavots ThinPrep 5000 procesorā) tika sagatavoti, pārskatīti manuāli un apstiprināti iepriekšējā pētījuma izpildes laikā². ThinPrep Pap testa priekšmetstikliņi no trim centriem ietvēra tālāk norādīto:

- NILM: 1260 priekšmetstikliņi no 630 gadījumiem
- ASC-US: 300 priekšmetstikliņi no 150 gadījumiem
- LSIL: 300 priekšmetstikliņi no 150 gadījumiem
- ASC-H: 300 priekšmetstikliņi no 150 gadījumiem
- AGUS: 30 priekšmetstikliņi no 15 gadījumiem
- HSIL: 300 priekšmetstikliņi no 150 gadījumiem
- Vēža gadījumi: 30 priekšmetstikliņi no 15 gadījumiem

Izslēgšanas kritēriji

Priekšmetstikliņš ir salūzis vai padarīts nelasāms šī pētījuma nolūkos.

Novērtēšanas kritēriji

Šī pētījuma primārais mērķis bija novērtēt jutības, specifiskuma un iespējamības attiecību, diagnosticējot ar Integrated Imager (secīgu modalitāti) iegūtos un pārskatītos priekšmetstikliņus, un salīdzināt rezultātus ar ThinPrep attēlveidošanas sistēmas (TIS) datiem. Atsauces standarts priekšmetstikliņiem šajā pētījumā bija patologu vienprātīgi apstiprināta diagnoze no iepriekšējā pētījuma².

G.2.2 Aprakstošās diagnozes jutības un specifiskuma aplēses

Diagnostikas robežvērtību saīsinājumi:

Kategorijas nodalījumi

Robežvērtība	Negatīvs	Pozitīvs
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, vēzis
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, vēzis
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, vēzis
HSIL+	NILM, ASKUSS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, vēzis

Pētījuma rezultāti ir parādīti 5. tabulā. Visās patoloģiju kategorijās visās 5. tabulā uzskaitītajās robežvērtībās Integrated Imager jutība bija augstāka nekā ThinPrep attēlveidošanas sistēmai. Integrated Imager specifiskums ir nedaudz mazāks nekā ThinPrep attēlveidošanas sistēmai.

5. tabula. ThinPrep attēlveidošanas sistēmas (TIS) un Integrated Imager salīdzinājums, aprakstošās diagnozes kopsavilkums (visi priekšmetstikliņi)

Robežvērtība	Jutība			Specifiskums		
	TIS (95 % TI)	Integrated Imager (95 % TI)	Atšķirība (95 % TI)	TIS (95 % TI)	Integrated Imager (95 % TI)	Atšķirība (95 % TI)
ASCUS+	86,0 % (no 84,7 % līdz 87,3 %)	89,8 % (no 88,6 % līdz 90,9 %)	3,8 % (no 2,6 % līdz 5,0 %)	89,8 % (no 88,9 % līdz 90,6 %)	87,9 % (no 86,9 % līdz 88,8 %)	-1,9 % (no -2,8 % līdz -1,0 %)
LSIL+	77,8 % (no 76,0 % līdz 79,6 %)	83,7 % (no 82,0 % līdz 85,2 %)	5,8 % (no 4,1 % līdz 7,5 %)	92,5 % (no 91,7 % līdz 93,2 %)	90,6 % (no 89,8 % līdz 91,4 %)	-1,9 % (no -2,6 % līdz -1,2 %)
ASC-H+	73,3 % (no 70,4 % līdz 75,9 %)	80,7 % (no 78,1 % līdz 83,0 %)	7,4 % (no 4,7 % līdz 10,1 %)	92,7 % (no 92,0 % līdz 93,3 %)	91,1 % (no 90,4 % līdz 91,8 %)	-1,6 % (no -2,1 % līdz -1,0 %)
HSIL+	59,6 % (no 55,9 % līdz 63,3 %)	67,5 % (no 63,9 % līdz 70,9 %)	7,9 % (no 4,5 % līdz 11,2 %)	95,1 % (no 94,6 % līdz 95,6 %)	94,0 % (no 93,4 % līdz 94,6 %)	-1,1 % (no -1,6 % līdz -0,6 %)
UNSAT	78,9 % (no 71,6 % līdz 84,7 %)	77,6 % (no 70,2 % līdz 83,5 %)	-1,4 % (no -7,3 % līdz 4,5 %)	98,4 % (no 98,1 % līdz 98,6 %)	98,4 % (no 98,1 % līdz 98,7 %)	0,1 % (no -0,2 % līdz 0,3 %)

Turklāt tālāk ir norādīti dati, kas stratificēti pēc izmantotā procesora veida (ThinPrep 2000 sistēma un ThinPrep 5000 procesors). Visos patoloģiskajos gadījumos visās robežvērtībās Integrated Imager jutība bija augstāka nekā ThinPrep attēlveidošanas sistēmai. Integrated Imager specifiskums ir nedaudz mazāks nekā ThinPrep attēlveidošanas sistēmai.

6. tabula. ThinPrep attēlveidošanas sistēma (TIS) salīdzinājumā ar Integrated Imager (I2), aprakstošās diagnozes kopsavilkums (tikai ThinPrep 2000 sistēmas apstrādātajiem priekšmetstikliņiem)

Robežvērtība	Jutība			Specifiskums		
	TIS [nolasījumu skaits] (95 % TI)	I2 [nolasījumu skaits] (95 % TI)	Atšķirība [nolasījumu skaits] (95 % TI)	TIS [nolasījumu skaits] (95 % TI)	I2 [nolasījumu skaits] (95 % TI)	Atšķirība [nolasījumu skaits] (95 % TI)
ASCUS+	85,7 % [1209/1411] (no 83,8 % līdz 87,4 %)	90,0 % [1270/1411] (no 88,3 % līdz 91,5 %)	4,3 % [61/1411] (no 2,6 % līdz 6,1 %)	90,3 % [2006/2222] (no 89,0 % līdz 91,4 %)	88,9 % [1975/2222] (no 87,5 % līdz 90,1 %)	-1,4 % [-31/2222] (no -2,7 % līdz -0,1 %)
LSIL+	77,6 % [820/1057] (no 75,0 % līdz 80,0 %)	84,3 % [891/1057] (no 82,0 % līdz 86,4 %)	6,7 % [71/1057] (no 4,3 % līdz 9,1 %)	92,7 % [2388/2576] (no 91,6 % līdz 93,6 %)	91,3 % [2353/2576] (no 90,2 % līdz 92,4 %)	-1,4 % [-35/2576] (no -2,3 % līdz -0,4 %)
ASC-H+	73,1 % [370/506] (no 69,1 % līdz 76,8 %)	81,8 % [414/506] (no 78,2 % līdz 84,9 %)	8,7 % [44/506] (no 4,9 % līdz 12,5 %)	92,8 % [2903/3127] (no 91,9 % līdz 93,7 %)	91,1 % [2849/3127] (no 90,1 % līdz 92,1 %)	-1,7 % [-54/3127] (no -2,5 % līdz -1,0 %)
HSIL+	59,0 % [214/363] (no 53,8 % līdz 63,9 %)	70,2 % [255/363] (no 65,4 % līdz 74,7 %)	11,3 % [41/363] (no 6,4 % līdz 16,1 %)	95,4 % [3118/3270] (no 94,6 % līdz 96,0 %)	94,2 % [3081/3270] (no 93,4 % līdz 95,0 %)	-1,1 % [-37/3270] (no -1,8 % līdz -0,5 %)
UNSAT	83,3 % [65/78] (no 73,5 % līdz 90,0 %)	82,1 % [64/78] (no 72,1 % līdz 89,0 %)	-1,3 % [1/78] (no -8,9 % līdz 6,2 %)	98,6 % [3647/3699] (no 98,2 % līdz 98,9 %)	98,6 % [3649/3699] (no 98,2 % līdz 99,0 %)	0,1 % [2/3699] (no -0,3 % līdz 0,4 %)

7. tabula. ThinPrep attēlveidošanas sistēma (TIS) salīdzinājumā ar Integrated Imager (I2), aprakstošās diagnozes kopsavilkums (tikai ThinPrep 5000 procesora apstrādātajiem priekšmetstikliņiem)

Robežvērtība	Jutība			Specifiskums		
	TIS [nolasījumu skaits] (95 % TI)	I2 [nolasījumu skaits] (95 % TI)	Atšķirība [nolasījumu skaits] (95 % TI)	TIS [nolasījumu skaits] (95 % TI)	I2 [nolasījumu skaits] (95 % TI)	Atšķirība [nolasījumu skaits] (95 % TI)
ASCUS+	86,4 % [1190/1377] (84,5–88,1 %)	89,6 % [1234/1377] (no 87,9 % līdz 91,1 %)	3,2 % [44/1377] (no 1,6 % līdz 4,8 %)	89,3 % [1989/2228] (no 87,9 % līdz 90,5 %)	86,8 % [1935/2228] (no 85,4 % līdz 88,2 %)	-2,4 % [-54/2228] (no -3,8 % līdz -1,1 %)
LSIL+	78,1 % [796/1019] (no 75,5 % līdz 80,5 %)	83,0 % [846/1019] (no 80,6 % līdz 85,2 %)	4,9 % [50/1019] (no 2,5 % līdz 7,3 %)	92,2 % [2385/2586] (no 91,1 % līdz 93,2 %)	89,9 % [2324/2586] (no 88,6 % līdz 91,0 %)	-2,4 % [-61/2586] (no -3,4 % līdz -1,4 %)
ASC-H+	73,4 % [354/482] (no 69,3 % līdz 77,2 %)	79,5 % [383/482] (no 75,6 % līdz 82,8 %)	6,0 % [29/482] (no 2,2 % līdz 9,8 %)	92,5 % [2888/3123] (no 91,5 % līdz 93,3 %)	91,1 % [2845/3123] (no 90,0 % līdz 92,0 %)	-1,4 % [-43/3123] (no -2,2 % līdz -0,6 %)
HSIL+	60,4 % [194/321] (no 55,0 % līdz 65,6 %)	64,5 % [207/321] (no 59,1 % līdz 69,5 %)	4,0 % [13/321] (no -0,6 % līdz 8,6 %)	94,9 % [3116/3284] (no 94,1 % līdz 95,6 %)	93,8 % [3082/3284] (no 93,0 % līdz 94,6 %)	-1,0 % [-34/3284] (no -1,7 % līdz -0,3 %)
UNSAT	73,9 % [51/69] (no 62,5 % līdz 82,8 %)	72,5 % [50/69] (no 61,0 % līdz 81,6 %)	-1,4 % [1/69] (no -11,3 % līdz 8,4 %)	98,2 % [3628/3696] (no 97,7 % līdz 98,5 %)	98,2 % [3630/3696] (no 97,7 % līdz 98,6 %)	0,1 % [2/3696] (no -0,3 % līdz 0,4 %)

No 8. līdz 14. tabulai ir parādīta TIS pārskatīšanas un Integrated Imager pārskatīšanas veikspēja salīdzinājumā ar apstiprināto diagnozi, ko noteikusi sprieduma komisija (patiesība, no iepriekšējā pētījuma) šādām Bethesda sistēmas galvenajām aprakstošās diagnozes klasifikācijām: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL un vēzis.

**8. tabula. “Patiesi negatīvs“ (NILM) kontingences tabula (visiem centriem kopā)
Kopējais apstiprinātais NILM
TIS salīdzinājumā ar I2**

		TIS							
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL	Vēzis
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
	Vēzis	0	0	2	0	0	1	0	4

**9. tabula. “Patiesi ASCUS“ kontingences tabula (visiem centriem kopā)
Kopējais apstiprinātais ASCUS
TIS salīdzinājumā ar I2**

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

**10. tabula. “Patiesi LSIL“ kontingences tabula (visiem centriem kopā)
Kopējais apstiprinātais LSIL
TIS salīdzinājumā ar I2**

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

**11. tabula. "Patiess ASC-H" kontingences tabula (visiem centriem kopā)
Kopējais apstiprinātais ASC-H
TIS salīdzinājumā ar I2**

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

**12. tabula. "Patiess AGUS" kontingences tabula (visiem centriem kopā)
Kopējais apstiprinātais AGUS
TIS salīdzinājumā ar I2**

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

**13. tabula. "Patiess HSIL" kontingences tabula (visiem centriem kopā)
Kopējais apstiprinātais HSIL
TIS salīdzinājumā ar I2**

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

**14. tabula. “Patiess vēzis” kontingences tabula (visiem centriem kopā)
Kopējais apstiprinātais vēzis
TIS salīdzinājumā ar I2**

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

15. tabulā parādīti aprakstošās diagnozes marginālie biežumi attiecībā uz labdabīgu šūnu izmaiņām visos centros kopā. Katru priekšmetstikliņu trīs reizes nolasi laborants un pēc tam patologs.

**15. tabula. Neapstiprinātie marginālie biežumi — labdabīgu šūnu izmaiņu aprakstošās
diagnozes kopsavilkums — visiem centriem kopā**

Lasījumu skaits	TIS pārskatīšana		I2 pārskatīšana	
	7542		7542	
Aprakstošā diagnoze	N	%	N	%
Labdabīgas šūnu izmaiņas	402	5,3 %	420	5,6 %
Organismi:				
Trichomonas vaginalis	20	0,3 %	28	0,4 %
Sēnīšu organismi, kas atbilst Candida spp.	122	1,6 %	128	1,7 %
Floras bakteriālās vaginozes nobīde	183	2,4 %	208	2,8 %
Baktērijas, kas atbilst Actinomyces spp.	2	0,0 %	3	0,0 %
Ar Herpes vīrusu saistītas šūnu izmaiņas	2	0,0 %	1	0,0 %
Cita infekcija	0	0,0 %	0	0,0 %
Citas atrades, kas nav neoplastiskas				0,0 %
Reaktīvo šūnu izmaiņu saistība ar iekaisumu	34	0,5 %	16	0,2 %
Atrofija	33	0,4 %	26	0,3 %
Reaktīvas šūnu izmaiņas, kas saistītas ar iekaisumu	0	0,0 %	0	0,0 %
Reaktīvas šūnu izmaiņas, kas saistītas ar IUD	0	0,0 %	1	0,0 %
Dziedzeru šūnu stāvoklis pēc histerektomijas	0	0,0 %	0	0,0 %
Endometrijas šūnas sievietei ≥ 45 gadu vecumā	6	0,1 %	9	0,1 %

Integrated Imager uzrādīja nedaudz augstāku labdabīgo šūnu izmaiņu rādītāju (420 no 7542 jeb 5,6 %) nekā TIS pārskatīšana (402 no 7542 jeb 5,3 %), tomēr tas nebija statistiski nozīmīgs.

Secinājumi

Integrated Imager jutība un specifiskums ThinPrep 2000 priekšmetstikliņu un ThinPrep 5000 priekšmetstikliņu pārskatīšanai ir līdzīgs ThinPrep attēlveidošanas sistēmas jutībai un specifiskumam.

G.2.3 Integrated Imager analītiskā veiktspēja

Ierīces rezultātu reproducējamība

Analītiskā veiktspēja tika novērtēta, pārskatot Integrated Imager sniegto 22 skata lauku (FOV) saturu. Novērtējumus veica citoloģiskās laboratorijas laboranti. Patologi FOV nepārskatīja. Šī novērtējuma ietvaros netika veikta pilna priekšmetstikliņu pārskatīšana.

Ierīces rezultātu reproducējamības pārbaudi veica trīs (3) citoloģiskās laboratorijas laboranti, kas trīs (3) reizes veica priekšmetstikliņu pārskatīšanu ar vienu un to pašu instrumentu, ievērojot vismaz 14 dienu izvadīšanas periodu.

260 šajā pētījumā izmantotie priekšmetstikliņi iepriekš tika sagatavoti no ThinPrep paraugiem ar iepriekš noteiktu citoloģisko diagnozi.

Katrā no trim cikliem gan TIS pārbaudē, gan I2 pārbaudē 22 skata laukiem (FOV) tika reģistrēta augstākās pakāpes diagnoze un patoloģisko FOV skaits.

16. tabulā ir apkopoti ierīces rezultāti katrai priekšmetstikliņu diagnostikas kategorijai (saskaņā ar apstiprinātajiem patiesajiem rezultātiem). Par katru grupu tika ziņoti šādi rādītāji:

- Patoloģisks, %
Priekšmetstikliņu proporcija, kurai tika novēroti patoloģiski FOV.
(NILM vai UNSAT priekšmetstikliņiem kolonna Normāls, % tiek izmantota, lai reģistrētu proporciju, kas nav patoloģiska).
- Kategorija+, %
Priekšmetstikliņu proporcija, kurai tika novērots vismaz viens FOV ar priekšmetstikliņa patiesās kategorijas vai augstākas kategorijas saturu.
- N/A, %
Šīs kategorijas priekšmetstikliņu proporcija, kas netika iekļauta analizē (priekšmetstikliņu nevarēja attēlveidot ar attēldiagnostikas iekārtu vai trūka datu).
- Patoloģisks FOV, % nulle
Priekšmetstikliņu proporcija, kurai nebija patoloģisku FOV.
- Patoloģisks FOV, mediāna
Novēroto patoloģisko FOV skaita mediāna (kopumā no 22).

16. tabula. Ierīces ietvaros veikta pētījuma rezultātu apkopojums

Dx	Imager	Patoloģisks, %	Kategorija+, %	Normāls, %	N/A, %	Patoloģisks FOV	
						Nulle, %	Mediāna
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
VĒZIS	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

Vairāku ierīču rezultātu savstarpējā reproducējamība

Vairāku ierīču rezultātu savstarpējās reproducējamības pārbaudes rezultāti tika atvasināti no klīniskā pētījuma. Klīniskajā pētījumā trīs (3) citoloģiskās laboratorijas laborantu / patologu pāri pārskatīja priekšmetstikliņus dažādos instrumentos.

17. tabulā ir apkopoti vairāku ierīču rezultāti katrai priekšmetstikliņu diagnostikas kategorijai (saskaņā ar apstiprinātajiem patiesajiem rezultātiem). Par katru grupu tika ziņoti šādi rādītāji:

- Patoloģisks, %
Priekšmetstikliņu proporcija, kurai tika noteikta patoloģiska diagnoze.
(NILM vai UNSAT priekšmetstikliņiem kolonna Normāls, % tiek izmantota, lai reģistrētu proporciju, kas nav patoloģiska).
- Kategorija+, %
Priekšmetstikliņu proporcija, kurai centrā noteiktā diagnoze bija vienāda ar vai augstāka par priekšmetstikliņam apstiprināto kategoriju.

17. tabula. Vairākām ierīcēm veiktā pētījuma rezultātu apkopojums

Dx	Imager	Patoloģisks, %	Kategorija+, %	Normāls, %
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 %	--
VĒZIS	TIS	100 %	63,2 %	--
	I2	100 %	63,2 %	--
UNSAT	TIS	--	--	95,2 %
	I2	--	--	93,2 %

G.2.4 Citoloģiskās laboratorijas laborantu skrīninga rādītāji klīniskā pētījuma laikā

Pētījuma laikā deviņi (9) citoloģiskās laboratorijas laboranti reģistrēja katru dienu nostrādāto stundu skaitu un pārbaudīto priekšmetstikliņu skaitu, veicot gan TIS, gan I2 pārskatīšanu. Laborantu pieredzes līmenis bija no 4 līdz 30 gadiem. Pētījuma laikā laboranta skrīninga laiki gan TIS, gan I2 pārskatīšanas procedūrās ietvēra 22 skata lauku automatizētu skrīningu, pilnu priekšmetstikliņu pārskatīšanu, ja automatizētais skrīnings nebija piemērojams, un 22 skata lauku automatizētu skrīningu, pēc kura tika veikta pilna priekšmetstikliņu pārskatīšana, kad automatizētā skrīninga laikā tika noteiktas patoloģiskas šūnas. Katra laboranta pie priekšmetstikliņu pārbaudes pavadīto stundu skaits dienā mainījās loģistikas problēmu un grafika dēļ. Klīniskā pētījuma laikā tika izvērtēta tikai I2 pārskatīšanas secīgā modalitāte.

Šie dati ir apkopotī 18. tabulā.

Piezīme. Šie skaitļi norāda kopējo priekšmetstikliņu skaitu un neņem vērā pārskatīšanas veidu; tikai skata lauks (FOV — field of view), pilna manuālā pārskatīšana (FMR — full manual review) vai FOV+FMR. Šie rādītāji ir zemāki nekā parasti novēro klīniskajā praksē, jo patoloģisku gadījumu skaits šajā klīniskajā pētījumā bija daudz lielāks nekā parasti novērots standarta klīniskajā praksē (50 % pret 10–20 %).

18. tabula. Laboranta skrīninga rādītāji

	TIS pr.-stikl. vidēji / stundā	I2 pr.-stikl. vidēji / stundā
1. centrs		
1. laborants	9,8	9,9
2. laborants	10,4	9,7
3. laborants	11,1	8,1
2. centrs		
1. laborants	6,2	6,1
2. laborants	9,0	6,4
3. laborants	9,1	6,5
3. centrs		
1. laborants	9,2	6,6
2. laborants	9,9	6,8
3. laborants	10,1	6,5
Kombinētā mediāna	9,8	6,6
	100 %	67 %

Šajā pētījumā līdzvērtīgu pārskatīto priekšmetstikliņu skaitu nevarēja noteikt, jo pārskatīšanas veids netika izsekots.

Laboranti ar Integrated Imager noskenēja un pārskatīja 67 % priekšmetstikliņu, kurus laboranti iepriekš pārskatīja, izmantojot TIS.

Piezīme. Ar TIS pārskatītajiem priekšmetstikliņiem reģistrētais laiks neietver skenēšanas laiku. Izmantojot Integrated Imager secīgo modalitāti, skenēšanas laiks katram priekšmetstikliņam palielinās par aptuveni 90 sekundēm.

G.2.5 Citoloģiskās laboratorijas laborantu laika noteikšanas pētījums (grupveida un secīgā modalitātē)

Tika veikts papildu pētījums “Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager” (Citoloģiskās laboratorijas laborantu skrīninga laika pētījums, izmantojot ThinPrep™ Integrated Imager), lai raksturotu laborantu skrīninga apjomus, kad palīgattēlveidošana tiek īstenota kā daļa no priekšmetstikliņu pārskatīšanas procesa. Šie dati tika iegūti, izmantojot Integrated Imager divos veidos:

1. Laborants attēlveidoja un pēc tam pārskatīja katru priekšmetstikliņu ar Integrated Imager. Šajā pētījumā šī procesa nosaukums ir *Secīgā modalitātē* (t. i., laborants attēlveidošanu un priekšmetstikliņu pārskatīšanu veic secīgi).
2. Visi priekšmetstikliņi tika attēlveidoti ar Integrated Imager grupās, un pēc tam laborants pārskatīja priekšmetstikliņus kā grupu. Šajā pētījumā to sauc par *Grupveida modalitāti*. Grupveida modalitātē priekšmetstikliņu attēlveidošana tiek veikta iepriekš, atsevišķi no priekšmetstikliņu pārskatīšanas.

Šajā pētījumā piedalījās trīs (3) laboranti. Laboranti pārskatīja priekšmetstikliņus trīs (3) dienu laikā (skrīninga priekšmetstikliņus 8 stundas dienā) katrai pētījuma grupai. Katrs no trim laborantiem atsevišķi attēlveidoja un pārskatīja priekšmetstikliņus.

Visi priekšmetstikliņi tika sagatavoti ThinPrep procesorā no ThinPrep™ paraugiem ar zināmām citoloģijas diagnozēm un iekrāsoti ar ThinPrep krāsvielu. Lai laborants varētu strādāt trīs (3) pilnas skrīninga dienas, katram laborantam tika nodrošināti 400 nejausi izvēlēti priekšmetstikliņi, katrs ar aptuveni 10 % patoloģisku diagnozi. Laborantiem diagnozes bija aklinātas.

Katram laborantam starp pētījuma grupām bija ne mazāk kā vienu nedēļu ilgs “izvadīšanas periods”.

19. tabulā ir parādīts laborantu laika noteikšanas pētījumā veikto pārskatīšanas procedūru veidu kopējais sadalījums.

19. tabula. Kopējais pārskatīto priekšmetstikliņu skaits pēc pārskatīšanas veida katram laborantam (Automātiskās skenēšanas % = #FOV+FMR/kopējais pārskatīto priekšmetstikliņu skaits 3 dienu laikā)

	Secīga pārskatīšana				Grupveida pārskatīšana			
	1. laborants	2. laborants	3. laborants	Kopumā	1. laborants	2. laborants	3. laborants	Kopumā
Kopā pārskatīto pr.-stikl. skaits	255	285	300	840	365	340	353	1058
Tikai FOV skaits	212	179	239	630	308	226	265	799
FOV+FMR skaits	42	100	37	179	51	109	75	235
Tikai FMR skaits	1	6	4	11	6	5	13	24
Automātiskās skenēšanas nosūtījums, %	16 %	35 %	19 %	24 %	14 %	32 %	21 %	22 %

Rezultāti ir parādīti **20. tabulā**. Kad secīgajā modalitātē Integrated Imager tika izmantots priekšmetstikliņu skrīningam un pārskatīšanai, dienā pārbaudīto priekšmetstikliņu skaita mediāna bija **92** priekšmetstikliņi. Grupveida modalitātē izmantojot Integrated Imager, laboranti pārskatīja 86 % no maksimālā priekšmetstikliņu skaita, ko laboranti varēja pārskatīt ar TIS.

20. tabula. Laboranta priekšmetstikliņu pārskatīšanas rādītāji dienā

	Laborants	Pārskatīto pr.-stikl. skaits				Kopējā ikdienas mediāna
		1. diena	2. diena	3. diena	Ikdienas mediāna	
Secīgā modalitātē	1. laborants	87	80	88	87	92 (67%*)
	2. laborants	90	100	95	95	
	3. laborants	92	108	100	100	
Grupveida modalitātē	1. laborants	119	123	123	123	119 (86%*)
	2. laborants	124	106	110	110	
	3. laborants	119	120	114	119	

* Procentuālā attiecība pret TIS ir 100 %.

Laboranta diagnozes atbilstība tika salīdzināta ar apstiprinātajiem rezultātiem, un salīdzinājums parādīts 21. tabulā. Diagnozes atbilstības ar apstiprinātajiem priekšmetstikliņu rezultātiem augstie rādītāji atbalsta šī pētījuma klīnisko lietderību.

**21. tabula. Laboranta PPA un NPA rezultāti, pamatojoties uz apstiprinātajiem rezultātiem.
(Pozitīvie rezultāti apzīmē ASC-US+)**

	Secīgā modalitātē		Grupveida modalitātē	
	PPA	NPA	PPA	NPA
1. laborants	100 %	97 %	97 %	96 %
2. laborants	100 %	76 %	100 %	79 %
3. laborants	91 %	94 %	100 %	90 %
Kopumā	97 %	89 %	99 %	89 %

CLIA ir noteikusi, ka darba slodze ir maksimāli 100 priekšmetstikliņi ne mazāk kā 8 stundu darba dienā. Tas attiecas uz pilnu 100 priekšmetstikliņu manuālu pārskatīšanu.

Izmantojot automatizētās attēlveidošanas sistēmas, lietotājiem NILM diagnozes noteikšanas nolūkā varbūt jāpārskata tikai priekšmetstikliņa daļa, kas laborantam samazina pārskatīšanai nepieciešamo laiku. Savukārt gadījumos, kad ir konstatēta patoloģija, pēc daļējas priekšmetstikliņa pārskatīšanas laborants veic pilnu manuālo pārskatīšanu, kas paildzina pārskatīšanas laiku. Lai iegūtu priekšmetstikliņu apstrādes darba slodzes aplēses, abos gadījumos pārskatīšanas laiku starpības iekļaušanai tiek izmantotas dažādas vērtības. (Skatiet 22. un 23. tabulu.)

Izmantojot secīgo modalitāti, Integrated Imager skenē priekšmetstikliņu aptuveni 90 sekundes. Šis laiks jāņem vērā, nosakot darba slodzes aprēķinos izmantoto vērtību.

Izmantojot grupveida modalitāti, pārskatīšanas laikā veicamās skenēšanas laiks netiek ņemts vērā, un tādējādi 8 stundu darba dienā var pārskatīt vairāk priekšmetstikliņu.

Lai palīdzētu laboratorijām noteikt laborantu darba slodzi atkarībā no to priekšmetstikliņu skaita, kas pārskatīti ar tikai FOV un FOV+FMR, izmantojot Integrated Imager, laboratorijām darba slodzes aprēķinā jāizmanto **22. un 24. tabulā secīgajai modalitātei un 23. un 25. tabulā grupveida modalitātei** norādītā metode

24. un 25. tabula ir paredzēta, lai palīdzētu katram laborantam veikt pastāvīgu uzskaiti par tikai FOV un FOV+FMR priekšmetstikliņiem, kas tiek pārbaudīti katras darbdienu laikā.

**22. tabula. Darba slodzes aprēķina vērtības,
Integrated Imager, secīgā modalitātē**

<p>FMR = 1 pr.-stikl. FOV = 0,85 pr.-stikl. FMR + FOV = 1,85 pr.-stikl. Augšējā robežvērtība = 100 pr.-stikl.</p>
--

Izmantojot secīgo modalitāti, darba slodzes noteikšanai izmantojiet šādu vienādojumu:

$$[(\text{FMR pr.-stikl. skaits}) (1) + (\text{FOV pr.-stikl. skaits}) (0,85) + (\text{FOV+FMR pr.-stikl. skaits}) (1,85)] = 100 \text{ pr.-stikl.}$$

**23. tabula. Darba slodzes aprēķina vērtības,
Integrated Imager, grupveida modalitāte**

FMR = 1 pr.-stikl.
FOV = 0,65 pr.-stikl.
FMR + FOV = 1,65 pr.-stikl.
Augšējā robežvērtība = 100 pr.-stikl.

Izmantojot grupveida modalitāti, darba slodzes noteikšanai izmantojiet šādu vienādojumu:

$$[(\text{FMR pr.-stikl. skaits}) (1) + (\text{FOV pr.-stikl. skaits}) (0,65) + (\text{FOV+FMR pr.-stikl. skaits}) (1,65)] = 100 \text{ pr.-stikl.}$$

Piezīme. ThinPrep™ Integrated Imager darba slodzes ierobežojums 8 stundu darba dienā ietver visas darbības, kas nepieciešamas gadījumu apstrādei, nevis tikai laiku, kas pavadīts, izmantojot mikroskopu:

- 22 skata lauku skrīnings;
 - pilnīga manuāla priekšmetstikliņu pārskatīšana, izmantojot Automātiskās skenēšanas funkciju;
 - klīniskās vēstures pārskatīšana;
 - rezultātu reģistrēšana un atbilstoša šķirošana.
- Priekšmetstikliņi, kuriem diagnozes noteikšanai tiek izmantoti tikai 22 skata lauki (FOV), ir jāuzskata par nepilniem priekšmetstikliņiem.
 - Izmantojot *secīgo modalitāti*, jāpieņem, ka priekšmetstikliņš veido 0,85 daļu no priekšmetstikliņa.
 - Ja tiek izmantota *grupveida modalitāte*, jāpieņem, ka priekšmetstikliņš veido 0,65 daļu no priekšmetstikliņa.
 - Priekšmetstikliņi, kuriem pilna manuālā pārskatīšana (FMR) tiek veikta ar manuālo priekšmetgaldiņa indeksāciju vai Automātiskās skenēšanas funkciju, ir jāuzskata par vienu (1) priekšmetstikliņu (saskaņā ar CLIA 88 norādījumiem par manuālo skrīningu).
 - Ja priekšmetstikliņiem tiek veikta gan FOV pārskatīšana, gan FMR, jāpieņem, ka priekšmetstikliņš:
 - veido 1,85 daļu no priekšmetstikliņa, kad tiek izmantota secīgā modalitāte;
 - veido 1,65 daļu no priekšmetstikliņa, kad tiek izmantota grupveida modalitāte;
 - Ja darba diena ir īsāka par 8 stundām, lai noteiktu šādā darba dienā maksimālo pārskatāmo priekšmetstikliņu skaitu, ir jāizmanto šāda formula:

$$\left(\frac{\text{Stundu skaits, pārbaudot pr. -stikl.}}{8} \right) \times 100$$

- **Piezīme.** VISĀM laboratorijām jābūt skaidrai standarta darbības procedūrai, lai dokumentētu savu darba slodzes skaitīšanas metodi un noteiktu darba slodzes robežvērtības.

- Tehniskais vadītājs ir atbildīgs par katra laboranta darba slodzes robežvērtību novērtēšanu un noteikšanu atkarībā no laboratorijas klīniskās veiktspējas.
- **Piezīme.** Manuālās darba slodzes robežvērtības neaizstāj CLIA prasību par 100 priekšmetstikliņiem 24 stundu periodā ne mazāk kā 8 stundu darba dienā. Veicot manuālu pārskatīšanu, darba slodzes robežvērtību aprēķināšanai skatiet CLIA prasības. Manuālā pārskatīšana ietver šādus priekšmetstikliņu veidus:
 - ThinPrep attēlveidošanas sistēmā pārskatītie priekšmetstikliņi, izmantojot Automātiskās skenēšanas funkciju;
 - priekšmetstikliņi, kas pārskatīti bez ThinPrep attēlveidošanas sistēmas;
 - neginekoloģiskie priekšmetstikliņi.
 - saskaņā ar CLIA 88 šīs darba slodzes robežvērtības ir jāpārskata ik pēc sešiem mēnešiem.

H. Klīniskā pētījuma secinājumi

- Kad ThinPrep Integrated Imager tika salīdzināts ar ThinPrep attēlveidošanas sistēmu, pārskatītāji sasniedza augstāku jutību visās patoloģiskajās kategorijās. Specifiskums nedaudz samazinājās.
 - ASCUS+ priekšmetstikliņiem jutības palielinājums bija 3,8 % ar 95 % ticamības intervālu no 2,6 % līdz 5,0 % un specifiskuma samazinājums bija -1,9 % ar 95 % ticamības intervālu no -2,8 % līdz -1,0 %.
 - LSIL+ priekšmetstikliņiem jutības palielinājums bija 5,8 % ar 95 % ticamības intervālu no 4,1 % līdz 7,5 % un specifiskuma samazinājums bija -1,9 % ar 95 % ticamības intervālu no -2,6 % līdz -1,2 %.
 - HSIL+ priekšmetstikliņiem jutības palielinājums bija 7,9 % ar 95 % ticamības intervālu no 4,5 % līdz 11,2 % un specifiskuma samazinājums bija -1,1 % ar 95 % ticamības intervālu no -1,6 % līdz -0,6 %.
- Ņemot vērā ThinPrep attēlveidošanas sistēmas tehnoloģisko līdzību un salīdzinošā klīniskā pētījumā rezultātus, tiek secināts, ka iekārta ThinPrep Integrated Imager ir līdzīga ThinPrep attēlveidošanas sistēmai un to var izmantot kā aizstājēju, lai manuāli pārskatītu ThinPrep 2000 sistēmā un ThinPrep 5000 procesorā sagatavotos ThinPrep™ Pap testa priekšmetstikliņus atipisku šūnu, dzemdes kakla neoplāzijas, tostarp tās prekursoru bojājumu (zemas pakāpes daudzkārtainā plakanā epitēlija bojājumu, augstas pakāpes daudzkārtainā plakanā epitēlija bojājumu) un karcinomas klātbūtnes noteikšanai, kā arī visu citu Bethesda sistēmas definēto citoloģisko kritēriju izvērtēšanai.
- Laborantu skrīninga apjoms, priekšmetstikliņu attēlveidošanai un pārskatīšanai izmantojot Integrated Imager, atbilst Klīnisko laboratoriju uzlabojumu grozījumu (CLIA — Clinical Laboratory Improvement Amendments) vadlīnijām par kopējo vienā dienā pārbaudāmo priekšmetstikliņu skaitu.
- Lai palielinātu laborantam vienā dienā pārskatāmo priekšmetstikliņu skaitu, priekšmetstikliņus var attēlveidot iepriekš (grupveida modalitātē) un pēc tam laborants tos var pārskatīt grupā.
- Priekšmetstikliņu skaits, ko laborants var noskenēt un pārskatīt vienā dienā, ir mazāks Integrated Imager nekā ThinPrep attēlveidošanas sistēmā.
 - Katrā centrā veikspēja var atšķirties pacientu populāciju un nolasīšanas prakses atšķirību dēļ. Tādēļ katrā laboratorijā, kas izmanto šo ierīci, jāizmanto kvalitātes nodrošināšanas un kontroles sistēmas, lai nodrošinātu pareizu lietošanu un piemērotu darba slodzes robežvērtību izvēli.
 - Attiecībā uz šiem klīniskajiem centriem un šīm pētījuma populācijām klīniskā pētījuma dati liecina, ka ThinPrep Integrated Imager ir droša un efektīva iekārta dzemdes kakla patoloģiju noteikšanai, kad tiek veikts ThinPrep™ Pap testa priekšmetstikliņu dzemdes kakla vēža primārais skrīnings, lai noteiktu atipiskas šūnas, dzemdes kakla neoplāziju, tostarp tās prekursora bojājumus un karcinomu un lai izvērtētu visus citus Bethesda sistēmas definētos citoloģiskos kritērijus.

Bibliogrāfija

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.

Iepriekšējās redakcijas

Versija	Datums	Apraksts
AW-22850-2901 Rev. 001	5-2021	Nomainīts centra marķējums. Pievienoti klīniskā pētījuma dati. Pievienoti norādījumi saistībā ar ziņošanu par nopietniem negadījumiem. Administratīvās izmaiņas.



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem, Belgija

AW-22850-2901 Rev. 001
5-2021
©2021 Hologic, Inc. All rights reserved.