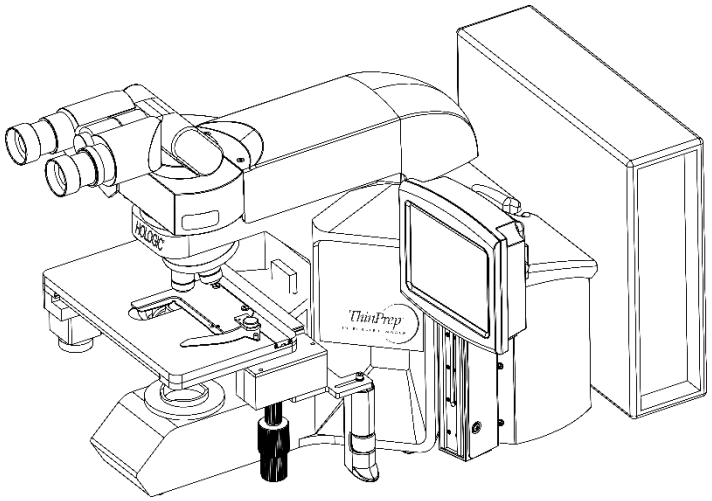
ThinPrep®
INTEGRATED IMAGER

Περίληψη λειτουργίας και κλινικές πληροφορίες



ThinPrep™ Integrated Imager

CE
2797

IVD

Α. ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Το ThinPrep™ Integrated Imager είναι μια ημιαυτόματη συσκευή που χρησιμοποιεί τεχνολογία απεικόνισης μέσω υπολογιστή για να βοηθήσει στον πρωτογενή έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε αντικειμενοφόρους πλάκες ThinPrep Pap Test για την παρουσία άτυπων κυττάρων, νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας, συμπεριλαμβανομένων των πρόδρομων αλλοιώσεων (χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις) και καρκινώματος, καθώς και όλων των άλλων κυτταρολογικών κριτηρίων, όπως ορίζονται από *το σύστημα Bethesda για την αναφορά κυτταρολογικών δεδομένων του τραχήλου της μήτρας*.[1]
Για επαγγελματική χρήση.

Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το ThinPrep Integrated Imager είναι ένα αυτοματοποιημένο σύστημα απεικόνισης και ελέγχου για χρήση με αντικειμενοφόρους πλάκες ThinPrep Pap Test. Συνδυάζει τεχνολογία απεικόνισης για τον εντοπισμό μικροσκοπικών πεδίων διαγνωστικού ενδιαφέροντος με αυτοματοποιημένη κίνηση της τράπεζας του μικροσκοπίου για τον εντοπισμό αυτών των πεδίων. Κατά τη συνήθη χρήση, το ThinPrep Integrated Imager επιλέγει 22 οπτικά πεδία για έλεγχο από κυτταροτεχνολόγο (CT). Μετά από ανασκόπηση αυτών των πεδίων, ο κυτταροτεχνολόγος είτε θα ολοκληρώσει τη διάγνωση, εάν δεν εντοπιστούν ανωμαλίες είτε θα ελέγξει ολόκληρη την αντικειμενοφόρο, εάν εντοπιστούν ανωμαλίες. Το ThinPrep Integrated Imager επιτρέπει επίσης τη φυσική σήμανση των σημείων που ενδιαφέρουν τον κυτταροπαθολόγο.

Γ. ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το ThinPrep Integrated Imager είναι ένα συνδυαστικό σύστημα που χρησιμοποιεί μηχανογραφική ανάλυση εικόνας και αυτοματοποιημένη τοποθέτηση του μικροσκοπίου για να βοηθήσει έναν κυτταροτεχνολόγο ή παθολογοανατόμο να εντοπίσει περιοχές μιας αντικειμενοφόρου πλάκας που παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Οι αντικειμενοφόροι πλάκες που χρησιμοποιούνται με αυτό το σύστημα πρέπει πρώτα να προετοιμαστούν στον επεξεργαστή ThinPrep™ Genesis™, το σύστημα ThinPrep™ 2000 ή τους επεξεργαστές ThinPrep™ 5000 και να χρωματιστούν με ThinPrep™ Stain. Το ThinPrep Integrated Imager μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμβατικό μικροσκόπιο όταν δεν χρησιμοποιείται για απεικόνιση ThinPrep™.

Το ThinPrep Integrated Imager απεικονίζει ολόκληρη την κυτταρική κηλίδα της αντικειμενοφόρου πλάκας σε περίπου 90 δευτερόλεπτα. Το σύστημα λαμβάνει και επεξεργάζεται δεδομένα εικόνας από τις αντικειμενοφόρους πλάκες για τον εντοπισμό διαγνωστικά σχετικών κυττάρων ή ομάδων κυττάρων με βάση έναν αλγόριθμο απεικόνισης που λαμβάνει υπόψη τα κυτταρικά χαρακτηριστικά και τον σκουρόχρωμο πυρήνα. Κατά την απεικόνιση αντικειμενοφόρων, καταγράφεται το αλφαριθμητικό αναγνωριστικό προσπέλασης αντικειμενοφόρων και αποθηκεύονται στο σύστημα οι συντεταγμένες *x* και *y* 22 πεδίων ενδιαφέροντος.

Μετά την επεξεργασία εικόνας, η συσκευή λειτουργεί ως αυτοματοποιημένο μικροσκόπιο, παρουσιάζοντας τα 22 πεδία που περιέχουν τα κύτταρα που ενδιαφέρουν τον κυτταροτεχνολόγο για ανασκόπηση. Ο κυτταροτεχνολόγος χρησιμοποιεί το χειριστήριο ανασκόπησης ή την οθόνη αφής για να περάσει σε κάθε ένα από τα πεδία ενδιαφέροντος (Αυτόματος εντοπισμός). Επιπλέον, το πεδίο ανασκόπησης παρέχει μια μέθοδο για αυτοματοποιημένη σήμανση αντικειμένων για περαιτέρω ανασκόπηση. Εάν ο κυτταροτεχνολόγος εντοπίσει ότι κάποιο από αυτά τα πεδία περιέχει μη φυσιολογικά αντικείμενα, το πεδίο αυτό μπορεί να επισημανθεί ηλεκτρονικά. Το Integrated Imager θα καθοδηγήσει τον κυτταροτεχνολόγο προκειμένου να πραγματοποιήσει ανασκόπηση ολόκληρης της κυτταρικής κηλίδας για οποιαδήποτε διαφάνεια που έχει πεδία με ηλεκτρονική σήμανση (Autoscan).

Ο κυτταροτεχνολόγος καθορίζει την επάρκεια δείγματος και την παρουσία λοιμώξεων κατά την ανασκόπηση των 22 οπτικών πεδίων που παρουσιάζονται από το ThinPrep Integrated Imager. Οποιαδήποτε από τις δύο μεθόδους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της επάρκειας του δείγματος. Η πρώτη μέθοδος είναι η καταμέτρηση κυττάρων και ο προσδιορισμός του μέσου αριθμού κυττάρων στα 22 οπτικά πεδία που παρουσιάζει το σύστημα απεικόνισης. Η δεύτερη μέθοδος είναι η καταμέτρηση και ο προσδιορισμός του μέσου αριθμού κυττάρων σε 10 οπτικά πεδία κατά μήκος της διαμέτρου της κυτταρικής κηλίδας. Οποιαδήποτε από τις δύο μεθόδους θα επιτρέψει στον κυτταροτεχνολόγο να καθορίσει εάν υπάρχουν στην αντικειμενοφόρο τα ελάχιστα κύτταρα που συνιστώνται από τα κριτήρια του Συστήματος Bethesda. Στο τέλος της ανασκόπησης της πλάκας, τα αντικείμενα με ηλεκτρονική σήμανση επισημαίνονται χειροκίνητα στην πλάκα από τον κυτταροτεχνολόγο. Οι πληροφορίες της πλάκας αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων του υπολογιστή, συμπεριλαμβανομένων των συντεταγμένων *x* και *y* που αντιπροσωπεύουν τις ηλεκτρονικά επισημασμένες θέσεις, και η κατάσταση της πλάκας ορίζεται ως «ολοκληρώθηκε».

Ο κυτταροτεχνολόγος μπορεί να κάνει ανασκόπηση των πλακών αμέσως μετά την απεικόνιση κάθε πλάκας (διαδοχική μέθοδος) ή, ως εναλλακτική ροή εργασίας για τα εργαστήρια, οι πλάκες μπορούν να απεικονίζονται διαδοχικά και οι συντεταγμένες να αποθηκεύονται στη βάση δεδομένων του υπολογιστή για μεταγενέστερη ανασκόπηση από κυτταροτεχνολόγο ή παθολόγο (μέθοδος κατά παρτίδες).

Η περίληψη της ασφάλειας και της απόδοσης αυτής της συσκευής μπορεί να βρεθεί στον ιστότοπο της Hologic στη διεύθυνση hologic.com/package-inserts και στη βάση δεδομένων EUDAMED στη διεύθυνση ec.europa.eu/tools/eudamed.

Εάν προκύψει οποιοδήποτε σοβαρό περιστατικό που σχετίζεται με αυτήν τη συσκευή ή τυχόν εξαρτήματα που χρησιμοποιούνται με αυτήν τη συσκευή, αναφέρετέ το στην Τεχνική υποστήριξη της Hologic και στην αρμόδια τοπική αρχή του τόπου διαμονής του χρήστη ή/και του ασθενούς.

Δ. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

- Το ThinPrep Integrated Imager θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από προσωπικό που έχει εκπαιδευτεί κατάλληλα.
- Όλες οι πλάκες που υποβάλλονται σε πρωτογενή αυτοματοποιημένο έλεγχο με το Integrated Imager απαιτούν μη αυτόματο έλεγχο των επιλεγμένων οπτικών πεδίων από κυτταροτεχνολόγο ή παθολόγο.
- Το ThinPrep Integrated Imager ενδείκνυται για χρήση μόνο με το ThinPrep Pap Test.
- Το ThinPrep Integrated Imager ενδείκνυται μόνο για τις αντικειμενοφόρους πλάκες ThinPrep Pap Test που έχουν προετοιμαστεί με τον επεξεργαστή ThinPrep™ Genesis™, το σύστημα ThinPrep™ 2000 και τον επεξεργαστή ThinPrep™ 5000. Το ThinPrep Integrated Imager δεν ενδείκνυται για αντικειμενοφόρους πλάκες ThinPrep Pap Test που έχουν προετοιμαστεί με επεξεργαστή ThinPrep™ 3000.
- Πρέπει να χρησιμοποιούνται πλάκες ThinPrep™ με σημάδια αναφοράς.
- Οι πλάκες πρέπει να χρωματίζονται με το ThinPrep Stain σύμφωνα με το ισχύον πρωτόκολλο χρώσης πλακών του ThinPrep Integrated Imager.
- Οι πλάκες πρέπει να είναι καθαρές και απαλλαγμένες από υπολείμματα πριν τοποθετηθούν στο σύστημα.
- Η καλυπτρίδα της πλάκας πρέπει να είναι στεγνή και σωστά τοποθετημένη.
- Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πλάκες που είναι σπασμένες ή ανεπαρκώς καλυμμένες.

- Οι πλάκες που χρησιμοποιούνται με ThinPrep Integrated Imager πρέπει να περιέχουν σωστά μορφοποιημένες πληροφορίες αναγνώρισης αριθμού πρόσβασης, όπως περιγράφεται στο εγχειρίδιο χειριστή.
- Δεν μπορεί να γίνει εκ νέου απεικόνιση σε πλάκες στις οποίες έχει ήδη γίνει επιτυχής απεικόνιση στο Integrated Imager.
- Δεν έχει αξιολογηθεί η απόδοση του ThinPrep Integrated Imager χρησιμοποιώντας πλάκες που παρασκευάστηκαν από επανεπεξεργασμένα φιαλίδια δείγματος. Ως εκ τούτου, συνιστάται ο έλεγχος αυτών των πλακών να γίνεται με μη αυτόματο τρόπο.

Ε. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- Το Integrated Imager δημιουργεί, χρησιμοποιεί και μπορεί να εκπέμπει ενέργεια ραδιοσυχνοτήτων και μπορεί να προκαλέσει παρεμβολές στις ραδιοεπικοινωνίες.
- Το ThinPrep Integrated Imager πρέπει να εγκαθίσταται από εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπο τεχνικής υποστήριξης της Hologic.

ΣΤ. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

- Πρέπει να είστε προσεκτικοί κατά τη φόρτωση και εκφόρτωση γυάλινων αντικειμενοφόρων πλακών στο ThinPrep Integrated Imager για την αποφυγή θραύσης της πλάκας ή/και τραυματισμού.
- Το Integrated Imager πρέπει να τοποθετείται σε επίπεδη, σταθερή επιφάνεια μακριά από τυχόν μηχανήματα που παράγουν κραδασμούς, προκειμένου να διασφαλίζεται η σωστή λειτουργία.

Ζ. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Το ThinPrep Integrated Imager είναι τεχνολογικά παρόμοιος με το σύστημα απεικόνισης ThinPrep. Τα χαρακτηριστικά απόδοσης του ThinPrep Integrated Imager συγκρίθηκαν με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep σε μια πολυκεντρική κλινική μελέτη. Το ThinPrep™ Integrated Imager συγκρίθηκε με μη αυτόματη ανασκόπηση σε ξεχωριστή πολυκεντρική κλινική μελέτη. Και οι δύο κλινικές μελέτες περιγράφονται στις ακόλουθες ενότητες.

Ζ.1 Σύγκριση συστήματος απεικόνισης ThinPrep με μη αυτόματη ανασκόπηση

Πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική, δύο σκελών κλινική μελέτη σε διάστημα έντεκα (11) μηνών σε τέσσερα (4) κυτταρολογικά εργαστήρια στις Ηνωμένες Πολιτείες.[2] Ο στόχος της μελέτης με τίτλο «Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System» ήταν να δείξει ότι ο έλεγχος ρουτίνας των αντικειμενοφόρων πλακών του ThinPrep Pap Test χρησιμοποιώντας το σύστημα απεικόνισης ThinPrep είναι ισοδύναμος με την μη αυτόματη ανασκόπηση πλακών ThinPrep για όλες τις κατηγορίες που χρησιμοποιούνται για κυτταρολογική διάγνωση (επάρκεια δείγματος και περιγραφική διάγνωση) όπως ορίζεται από τα κριτήρια του Συστήματος Bethesda[1].

Η προσέγγιση της μελέτης δύο σκελών επέτρεψε τη σύγκριση της κυτταρολογικής ερμηνείας (περιγραφική διάγνωση και επάρκεια δείγματος) από μια πλάκα που είχε προετοιμαστεί με το ThinPrep, στην οποία έγινε έλεγχος πρώτα χρησιμοποιώντας τυπικές εργαστηριακές πρακτικές κυτταρολογίας του τραχήλου της μήτρας (*Μη αυτόματη ανασκόπηση*) και στη συνέχεια, ύστερα από χρονικό διάστημα 48 ημερών, έγινε έλεγχος με το σύστημα απεικόνισης ThinPrep (*Ανασκόπηση συστήματος απεικόνισης*). Ένα υποσύνολο πλακών από τη μελέτη επανεξετάστηκε και κρίθηκε από ομάδα τριών (3) ανεξάρτητων κυτταροπαθολόγων για να καθοριστεί μια συναινετική διάγνωση. Η συναινετική διάγνωση χρησιμοποιήθηκε ως «χρυσό πρότυπο» για την αλήθεια, προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα της μελέτης.

Z.1.1 Χαρακτηριστικά εργαστηρίου και ασθενών

Από τα 10.359 άτομα στη μελέτη, 9.550 πληρούσαν τις απαιτήσεις για ένταξη στην περιγραφική ανάλυση διάγνωσης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, το 7,1% (732/10.359) των πλακών δεν ήταν δυνατό να διαβαστούν στο σύστημα απεικόνισης και απαιτήθηκε μη αυτόματη ανασκόπηση κατά τη διάρκεια του σκέλους *ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης*. Ο υπερβολικός αριθμός φυσαλίδων αέρα στις αντικειμενοφόρους πλάκες ήταν ο κύριος συντελεστής. Πρόσθετοι παράγοντες περιελάμβαναν προβλήματα εστίασης, πυκνότητα πλάκας, αποτυχίες ανάγνωσης ταυτοποίησης πλακών, πλάκες που εντοπίστηκαν εκτός θέσης, πολλαπλές πλάκες προσαρμοσμένες μέσα σε μια σχισμή κασέτας και πλάκες που είχαν ήδη απεικονιστεί. Τα κυτταρολογικά εργαστήρια που συμμετείχαν στη μελέτη απαρτίζονταν από τέσσερα κέντρα. Όλα τα ερευνητικά κέντρα που επιλέχθηκαν είχαν μεγάλη εμπειρία στην επεξεργασία και αξιολόγηση γυναικολογικών πλακών ThinPrep και εκπαιδεύτηκαν στη χρήση του συστήματος απεικόνισης ThinPrep. Ο πληθυσμός της μελέτης αντιπροσώπευε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και πληθυσμούς υποκειμένων γυναικών που θα υποβάλλονταν σε έλεγχο του τραχήλου της μήτρας με το σύστημα απεικόνισης ThinPrep σε κανονική κλινική χρήση. Αυτά τα ερευνητικά κέντρα περιλάμβαναν τόσο γυναίκες που ελέγχονται τακτικά (πληθυσμός ελέγχου) όσο και ασθενείς με πρόσφατη προηγούμενη ανωμαλία του τραχήλου της μήτρας (πληθυσμός παραπομπής). Τα χαρακτηριστικά των κέντρων μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά κέντρου

Κέντρο	**1**	**2**	**3**	**4**
Πληθυσμός ελέγχου (χαμηλού κινδύνου)	88%	82%	90%	94%
Πληθυσμός παραπομπής (υψηλού κινδύνου)	12%	18%	10%	6%
HSIL+ επιπολασμός	1,1%	0,7%	0,4%	0,6%
ThinPrep Pap Test ανά έτος	120.000	70.200	280.000	105.000
Αριθμός κυτταροτεχνολόγων	14	9	32	11
Αριθμός κυτταροτεχνολόγων στη μελέτη	2	2	2	2
Αριθμός κυτταροπαθολόγων	6	5	6	14
Αριθμός κυτταροπαθολόγων στη μελέτη	1	2	1	2

Z.1.2 Περιγραφικές εκτιμήσεις ευαισθησίας και ειδικότητας διάγνωσης

Μια ομάδα τριών ανεξάρτητων κυτταροπαθολόγων έκρινε τις αντικειμενοφόρους πλάκες από όλες τις περιπτώσεις περιγραφικής διάγνωσης με ασυμφωνία (κυτταρολογική διαφορά ενός βαθμού ή υψηλότερη) (639), όλες τις θετικές περιπτώσεις με συμφωνία (355) και ένα τυχαίο υποσύνολο 5% των 8550 αρνητικών περιπτώσεων με συμφωνία (428). Οι κυτταροπαθολόγοι που συμμετείχαν στην ομάδα αξιολόγησης ήταν πιστοποιημένοι και όλοι είχαν πιστοποίηση υποειδικότητας στην κυτταροπαθολογία. Τα επίπεδα εμπειρίας τους στην κυτταροπαθολογία κυμαίνονταν από 6 έως 12 χρόνια. Δύο από τους κριτές προέρχονταν από πανεπιστημιακά

ιατρεία και ένας κριτής προερχόταν από ιδιωτικό ιατρικό κέντρο. Οι όγκοι για τα ιδρύματα των κριτών κυμαίνονταν από 12.000 έως 30.000 ThinPrep Pap Test ετησίως.

Ως συναινετική διάγνωση ορίστηκε η συμφωνία από τουλάχιστον 2 στους 3 κυτταροπαθολόγους. Όλες οι αντικειμενοφόροι πλάκες που στάλθηκαν στην ομάδα κυτταροπαθολόγων δεν προσδιορίστηκαν ανά κέντρο ούτε ταξινομήθηκαν με κανέναν τρόπο. Όταν δεν ήταν δυνατό να επιτευχθεί συναινετική διάγνωση από τουλάχιστον 2 στους 3 κυτταροπαθολόγους, ολόκληρη η ομάδα κυτταροπαθολόγων εξέταζε κάθε περίπτωση ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας ένα μικροσκόπιο πολλαπλών κεφαλών ώστε να προσδιοριστεί μια συναινετική διάγνωση.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκαν ως «χρυσός κανόνας» για τον καθορισμό των ακόλουθων κύριων «αληθών» περιγραφικών ταξινομήσεων διάγνωσης του συστήματος Bethesda: Αρνητικό, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων (SQ CA) και καρκίνωμα αδενικών κυττάρων (GL CA). Εκτιμήσεις ευαισθησίας και ειδικότητας μαζί με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% υπολογίστηκαν για τα σκέλη της *μη αυτόματης ανασκόπησης* και της *ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* της μελέτης. Υπολογίστηκαν επίσης οι διαφορές στην ευαισθησία και την ειδικότητα μεταξύ των δύο σκελών, μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Μεταξύ του τυχαίου υποσυνόλου 5% των 8.550 περιπτώσεων (428 πλάκες) που βρέθηκαν αρνητικές και από τα δύο σκέλη και κρίθηκαν, υπήρχαν 425 «αληθώς» αρνητικές πλάκες και 3 πλάκες «αληθώς» ASCUS. Χρησιμοποιήθηκε τεχνική πολλαπλού καταλογισμού για να προσαρμοστούν οι αριθμοί των αληθώς θετικών και αληθώς αρνητικών για τις 8.550 αρνητικές περιπτώσεις σε συμφωνία με βάση το 5% των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν[2].

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις περιγραφικές εκτιμήσεις ευαισθησίας και ειδικότητας της διάγνωσης με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για όλα τα κέντρα που εξέτασαν συνδυαστικά περιπτώσεις που κρίθηκαν ως «αληθώς» ASCUS+, LSIL+ και HSIL+.

Πίνακας 2. Μη αυτόματη ανασκόπηση έναντι ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης, Περίληψη περιγραφικής διάγνωσης

	Ευαισθησία			**Ειδικότητα**		
Οριακή κατάσταση	**Μη αυτόματα (95% CI)**	**Απεικονιστής (95% CI)**	**Διαφορά (95% CI)**	**Μη αυτόματα (95% CI)**	**Απεικονιστής (95% CI)**	**Διαφορά (95% CI)**
ASCUS+	75,6% (72,2% έως 78,8%)	82,0% (78,8% έως 84,8%)	+6,4% (2,6% έως 10,0%)	97,6% (97,2% έως 97,9%)	97,8% (97,4% έως 98,1%)	+0,2% (-0,2% έως 0,6%)
LSIL+	79,7% (75,3% έως 83,7%)	79,2% (74,7% έως 83,2%)	-0,5% (-5,0 % έως 4,0 %)	99,0% (98,8% έως 99,2%)	99,1% (98,9% έως 99,3%)	+0,09% (-0,1% έως 0,3%)
HSIL+	74,1% (66,0% έως 81,2%)	79,9% (72,2% έως 86,2%)	+5,8% (-1,1% έως 12,6%)	99,4% (99,2% έως 99,6%)	99,6% (99,5% έως 99,7%)	+0,2% (0,06% έως 0,4%)
UNSAT	29,3% (18,1% έως 42,7%)	13,8% (6,1% έως 25,4%)	-15,5% (-25,9% έως 5,0%)	99,5% (99,3% έως 99,6%)	99,8% (99,7% έως 99,9%)	+0,3% (0,2% έως 0,4%)

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 δείχνουν ότι για την ένδειξη ASCUS+, η αύξηση της ευαισθησίας της *Ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* σε σχέση με τη *Μη αυτόματη ανασκόπηση* ήταν στατιστικά σημαντική και το κατώτατο όριο εμπιστοσύνης 95% ήταν 2,6% για όλα τα κέντρα μαζί. Η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ των ευαισθησιών για την ένδειξη ASCUS+ κυμαινόταν μεταξύ των κέντρων από -2,8% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (-10,6%, 5,0%) έως +14,4% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% (8,2%, 20,5%). Η διαφορά στα αποτελέσματα ειδικότητας μεταξύ της *ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* και της *μη αυτόματης ανασκόπησης* δεν ήταν στατιστικά σημαντική με διάστημα εμπιστοσύνης

95% από -0,2% έως +0,6%. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ειδικοτήτων διέφεραν μεταξύ των κέντρων από -0,3% έως +0,4%.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 δείχνουν ότι η διαφορά μεταξύ των ευαισθησιών των σκελών *Ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* και *Μη αυτόματης ανασκόπησης* για την ένδειξη LSIL+ για όλα τα κέντρα μαζί δεν ήταν στατιστικά σημαντική με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από -5,0% έως +4,0%. Η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ των ευαισθησιών για την ένδειξη LSIL+ κυμαινόταν μεταξύ των κέντρων από -6,3% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από (-14,7%, 2,1%) έως +8,1% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από (-4,0%, 20,1%). Η διαφορά στα αποτελέσματα ειδικότητας μεταξύ της *Ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* και της *Μη αυτόματης ανασκόπησης* δεν ήταν στατιστικά σημαντική με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από -0,1% έως +0,3%. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ειδικοτήτων διέφεραν μεταξύ των κέντρων από -0,4% έως +0,6%.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 δείχνουν ότι η διαφορά μεταξύ των ευαισθησιών των σκελών *Ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* και *Μη αυτόματης ανασκόπησης* για την ένδειξη HSIL+ για όλα τα κέντρα μαζί δεν ήταν στατιστικά σημαντική με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από -1,1% έως +12,6%. Η παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ ευαισθησιών για την ένδειξη HSIL+ κυμαινόταν μεταξύ των κέντρων από -2,5% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από (-15,4%,10,4%) έως +13,6% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από (-0,7%, 28,0%). Η αύξηση της ειδικότητας της *Ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* έναντι της *Μη αυτόματης ανασκόπησης* ήταν στατιστικά σημαντική με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από +0,06% έως +0,4%. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ειδικοτήτων κυμάνθηκαν μεταξύ των κέντρων από -0,1% έως +0,7%.

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα δεδομένα οριακών συχνοτήτων χωρίς αξιολόγηση για τις καλοήθεις κυτταρικές μεταβολές συνδυαστικά για όλα τα ερευνητικά κέντρα.

Πίνακας 3. Οριακές συχνότητες χωρίς αξιολόγηση - Περίληψη περιγραφικής διάγνωσης για καλοήθεις κυτταρικές μεταβολές - Όλα τα κέντρα μαζί

	Μη αυτόματη ανασκόπηση		Ανασκόπηση με σύστημα απεικόνισης	
Αριθμός ασθενών:	9550		9550	
Περιγραφική διάγνωση	**N**	**%**	**N**	**%**
Καλοήθεις κυτταρικές μεταβολές:	**405**	**4,2**	**293**	**3,1**
Λοίμωξη:				
Trichomonas Vaginalis	8	0,1	8	0,1
Μυκητιασικοί οργανισμοί συμβατοί με Candida spp.	47	0,5	31	0,3
Επικράτηση coccobacilli	71	0,7	60	0,6
Βακτήρια συμβατά με Actinomyces spp.	1	0,0	1	0,0
Κυτταρικές μεταβολές συμβατές με τον ιό του έρπητα	1	0,0	1	0,0
Άλλη λοίμωξη	1	0,0	0	0,0
Αντιδραστικές κυτταρικές μεταβολές που σχετίζονται με:				
Φλεγμονή	218	2,3	156	1,6
Ατροφική με φλεγμονή (ατροφική κολπίτιδα)	68	0,7	46	0,5
Ακτινοβολία	0	0,0	0	0,0

	Μη αυτόματη ανασκόπηση		Ανασκόπηση με σύστημα απεικόνισης	
Αριθμός ασθενών:	9550		9550	
Περιγραφική διάγνωση	**N**	**%**	**N**	**%**
Ενδομήτρια συσκευή αντισύλληψης (IUD)	0	0,0	0	0,0
Άλλες αντιδραστικές κυτταρικές μεταβολές	34	0,4	14	0,1

Σημείωση: Ορισμένες ασθενείς είχαν περισσότερες από μία διαγνωστικές υποκατηγορίες.

Η *Μη αυτόματη ανασκόπηση* έδειξε υψηλότερο ποσοστό καλοήθων κυτταρικών μεταβολών (405) από τις περιπτώσεις *Ανασκόπησης με σύστημα απεικόνισης* (293).

Ανατρέξτε στο ThinPrep™ Imaging System Operation Summary and Clinical Information (MAN-03938-001) για αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με την απόδοση του συστήματος απεικόνισης ThinPrep.

Z.2 Σύγκριση του ThinPrep Integrated Imager με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep

Πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική κλινική μελέτη δύο σκελών σε τρία (3) κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο στόχος της μελέτης με τίτλο «Multi-Center Evaluation of the ThinPrep™ Integrated Imager» ήταν να δείξει ότι ο έλεγχος ρουτίνας των αντικειμενοφόρων πλακών του ThinPrep Pap Test που προετοιμάστηκαν με σύστημα ThinPrep™ 2000 και τον επεξεργαστή ThinPrep™ 5000 χρησιμοποιώντας στο ThinPrep Integrated Imager είναι όμοιος με την ανασκόπηση πλακών ThinPrep που έχει πραγματοποιηθεί με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep για όλες τις κατηγορίες που χρησιμοποιούνται για κυτταρολογική διάγνωση (επάρκεια δείγματος και περιγραφική διάγνωση) όπως ορίζεται από τα κριτήρια του Συστήματος Bethesda [1].

Η προσέγγιση της μελέτης δύο σκελών επέτρεψε τη σύγκριση της κυτταρολογικής ερμηνείας (περιγραφική διάγνωση και επάρκεια δείγματος) από μια πλάκα που προετοιμάστηκε από το ThinPrep (γνωστής διάγνωσης) και ελέγχθηκε με στο Integrated Imager και στη συνέχεια, ύστερα από χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων, έγινε έλεγχος με το σύστημα απεικόνισης ThinPrep Imaging System. Η διάγνωση που διαπιστώθηκε κατά την εγγραφή χρησιμοποιήθηκε ως «χρυσό πρότυπο» αλήθειας για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Οι πλάκες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη υποβλήθηκαν σε επεξεργασία στο σύστημα ThinPrep™ 2000 και στον επεξεργαστή ThinPrep™ 5000. Η παραγωγή, η μη αυτόματη ανασκόπηση και η αξιολόγηση των αντικειμενοφόρων πλακών της μελέτης πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο προηγούμενης μελέτης.[2]

Όλες οι πλάκες ελέγχθηκαν ανεξάρτητα και για τα δύο σκέλη της μελέτης. Οι πλάκες τυχαιοποιήθηκαν πριν από την ανασκόπηση της πλάκας σε κάθε σκέλος μελέτης. Οι κυτταρολογικές διαγνώσεις και η επάρκεια δείγματος καθορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του συστήματος Bethesda και για τα δύο σκέλη της μελέτης.

Z.2.1 Χαρακτηριστικά εργαστηρίου και ασθενών

Τα κυτταρολογικά εργαστήρια που συμμετείχαν στη μελέτη απαρτίζονταν από τρία (3) κέντρα. Όλα τα κέντρα που επιλέχθηκαν είχαν μεγάλη εμπειρία στην επεξεργασία και αξιολόγηση γυναικολογικών πλακών ThinPrep και εκπαιδεύτηκαν στη χρήση του ThinPrep Integrated Imager.

Αριθμός ασθενών (προγραμματισμένων και αναλυμένων)

Σε αυτή τη μελέτη εγγράφηκαν 2520 πλάκες (840 κάθε κέντρο). Έξι (6) από τις 2520 (0,2%) πλάκες αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση και την ανάλυση καθώς ήταν σπασμένες και μη αναγνώσιμες.

Βασικές δημογραφικές πληροφορίες συλλέγονταν για κάθε αντικειμενοφόρο πλάκα που εγγραφόταν σε κάθε κέντρο ώστε να βοηθηθεί ο κυτταροτεχνολόγος στη διάγνωση των αντικειμενοφόρων πλακών που προέκυπταν. Μια περίληψη αυτών των δημογραφικών πληροφοριών παρουσιάζεται στον Πίνακα 4 για όλα τα κέντρα.

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία κέντρου

Αριθμός κέντρου	Ηλικία (έτη) Διάμεσος	# Υστερεκτομή (% εγγεγραμμένων)	# Μετεμμηνοπαυσιακή (% εγγεγραμμένων)
1	**36 ετών**	**11 (2,6%)**	**30 (7,1%)**
2	**33 ετών**	**15 (3,6%)**	**25 (6,0%)**
3	**37 ετών**	**25 (6,0%)**	**51 (12,1%)**
Σύνολο	**35 ετών**	**51 (4,0%)**	**106 (8,4%)**

Κάθε πλάκα ελέγχθηκε ανεξάρτητα τρεις (3) φορές σε κάθε κέντρο, από τρία (3) ξεχωριστά ζεύγη κυτταροτεχνολόγων και παθολόγων χρησιμοποιώντας κανονικές εργαστηριακές και κλινικές διαδικασίες. Αυτό έδωσε συνολικά 7542 διαγνωστικά αποτελέσματα. Κανένα από αυτά τα αποτελέσματα δεν αποκλείστηκε από την ανάλυση.

Κύρια κριτήρια καταλληλότητας

Κριτήρια ένταξης

Πλάκες μελέτης (δύο πλάκες ανά περίπτωση, μία πλάκα προετοιμάστηκε στο σύστημα ThinPrep 2000 και μια άλλη πλάκα προετοιμάστηκε στον επεξεργαστή ThinPrep 5000) παρήχθησαν, ελέγχθηκαν μη αυτόματα και αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο προηγούμενης μελέτης.[2] Οι πλάκες του ThinPrep Pap Test από τρία κέντρα περιελάμβαναν τα ακόλουθα:

- NILM: 1260 πλάκες από 630 περιπτώσεις
- ASC-US: 300 πλάκες από 150 περιπτώσεις
- LSIL: 300 πλάκες από 150 περιπτώσεις
- ASC-H: 300 πλάκες από 150 περιπτώσεις
- AGUS: 30 πλάκες από 15 περιπτώσεις
- HSIL: 300 πλάκες από 150 περιπτώσεις
- Καρκίνοι: 30 πλάκες από 15 περιπτώσεις

Κριτήρια αποκλεισμού

Πλάκα σπασμένη ή μη αναγνώσιμη για τους σκοπούς αυτής της μελέτης.

Κριτήρια για την αξιολόγηση

Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθούν οι αναλογίες ευαισθησίας, ειδικότητας και πιθανότητας κατά τη διάγνωση πλακών που απεικονίστηκαν και ελέγχθηκαν στο Integrated Imager (διαδοχική μέθοδος) και να γίνει σύγκριση με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep (TIS). Το πρότυπο αναφοράς για τις πλάκες σε αυτήν τη μελέτη ήταν η συναινετική διάγνωση του παθολογοανατόμου από προηγούμενη μελέτη.[2]

Z.2.2 Περιγραφικές εκτιμήσεις ευαισθησίας και ειδικότητας κατά τη διάγνωση

Συντομογραφίες για οριακές καταστάσεις κατά τη διάγνωση:

Διαχωρισμός σε κατηγορίες

Οριακή κατάσταση	Αρνητικό	Θετικό
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC – H, AGUS, HSIL, Καρκίνος
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC–H, AGUS, HSIL, Cancer
ASC–H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC–H, AGUS, HSIL, Καρκίνος
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC – H, AGUS	HSIL, Καρκίνος

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Σε όλες τις κατηγορίες παθολογικών αποτελεσμάτων, η ευαισθησία για στο Integrated Imager ήταν υψηλότερη συγκριτικά με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep σε όλες τις οριακές καταστάσεις που αναφέρονται στον Πίνακα 5. Υπήρξε μια μικρή μείωση της ειδικότητας για το Integrated Imager σε σύγκριση με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep.

Πίνακας 5: Σύστημα απεικόνισης ThinPrep (TIS) έναντι Integrated Imager, Περίληψη περιγραφικής διάγνωσης (Όλες οι πλάκες)

	Ευαισθησία			Ειδικότητα		
Οριακή κατάσταση	**TIS (95% CI)**	**Ολοκληρωμένος απεικονιστής (95% CI)**	**Διαφορά (95% CI)**	**TIS (95% CI)**	**Ολοκληρωμένος απεικονιστής (95% CI)**	**Διαφορά (95% CI)**
ASCUS+	86,0% (84,7% έως 87,3%)	89,8% (88,6% έως 90,9%)	3,8% (2,6% έως 5,0%)	89,8% (88,9% έως 90,6%)	87,9% (86,9% έως 88,8%)	-1,9% (-2,8% έως -1,0%)
LSIL+	77,8% (76,0% έως 79,6%)	83,7% (82,0% έως 85,2%)	5,8% (4,1% έως 7,5%)	92,5% (91,7% έως 93,2%)	90,6% (89,8% έως 91,4%)	-1,9% (-2,6% έως -1,2%)
ASC-H+	73,3% (70,4% έως 75,9%)	80,7% (78,1% έως 83,0%)	7,4% (4,7% έως 10,1%)	92,7% (92,0% έως 93,3%)	91,1% (90,4% έως 91,8%)	-1,6% (-2,1% έως -1,0%)
HSIL+	59,6% (55,9% έως 63,3%)	67,5% (63,9% έως 70,9%)	7,9% (4,5% έως 11,2%)	95,1% (94,6% έως 95,6%)	94,0% (93,4% έως 94,6%)	-1,1% (-1,6% έως -0,6%)
UNSAT	78,9% (71,6% έως 84,7%)	77,6% (70,2% έως 83,5%)	-1,4% (-7,3% έως 4,5%)	98,4% (98,1% έως 98,6%)	98,4% (98,1% έως 98,7%)	0,1% (-0,2% έως 0,3%)

Επιπλέον, τα δεδομένα παρουσιάζονται παρακάτω ταξινομημένα κατά τύπο επεξεργαστή που χρησιμοποιήθηκε (Σύστημα ThinPrep 2000 και Επεξεργαστής ThinPrep 5000). Σε όλες τις παθολογικές περιπτώσεις, η ευαισθησία για το Integrated Imager ήταν υψηλότερη από το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep σε όλες τις οριακές καταστάσεις. Υπήρξε μια μικρή μείωση της ειδικότητας για το Integrated Imager σε σύγκριση με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep.

Πίνακας 6: Σύστημα απεικόνισης ThinPrep (TIS) έναντι Integrated Imager (I2), Περίληψη περιγραφικής διάγνωσης (Μόνο πλάκες που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με το Σύστημα ThinPrep 2000)

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

Πίνακας 7. Σύστημα απεικόνισης ThinPrep (TIS) έναντι Integrated Imager (I2), Περίληψη περιγραφικής διάγνωσης (Μόνο πλάκες που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με τον Επεξεργαστή ThinPrep 5000)

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

Στους Πίνακες 8 έως 14 παρουσιάζονται οι επιδόσεις της ανασκόπησης από το σύστημα απεικόνισης TIS και της ανασκόπησης από το Integrated Imager σε σύγκριση με τη διάγνωση που διαπιστώθηκε από την ομάδα αξιολόγησης (ως αλήθεια, από προηγούμενη μελέτη) για τις ακόλουθες κύριες περιγραφικές διαγνωστικές ταξινομήσεις του συστήματος Bethesda: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL και καρκίνος.

Πίνακας 8: Πίνακας «αληθώς αρνητικών» απρόβλεπτων περιστατικών (NILM)
(για όλα τα κέντρα μαζί)
Συνολικές αξιολογηθείσες περιπτώσεις NILM
TIS έναντι I2

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

Πίνακας 9: Πίνακας απρόβλεπτων περιστατικών «αληθώς ASCUS» (για όλα τα κέντρα μαζί)
Συνολικές αξιολογηθείσες περιπτώσεις ASCUS
TIS έναντι I2

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

Πίνακας 10. Πίνακας απρόβλεπτων περιστατικών «αληθώς LSIL» (για όλα τα κέντρα μαζί)
Συνολικές αξιολογηθείσες περιπτώσεις LSIL
TIS έναντι I2

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

Πίνακας 11. Πίνακας απρόβλεπτων περιστατικών «αληθώς ASC-H» (για όλα τα κέντρα μαζί)
Συνολικές αξιολογηθείσες περιπτώσεις ASC-H
TIS έναντι I2

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

Πίνακας 12. Πίνακας απρόβλεπτων περιστατικών «αληθώς AGUS» (για όλα τα κέντρα μαζί)
Συνολικές αξιολογηθείσες περιπτώσεις AGUS
TIS έναντι I2

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

Πίνακας 13. Πίνακας απρόβλεπτων περιστατικών «αληθώς HSIL» (για όλα τα κέντρα μαζί)
Συνολικές αξιολογηθείσες περιπτώσεις HSIL
TIS έναντι I2

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

Πίνακας 14. Πίνακας απρόβλεπτων περιστατικών «αληθώς καρκίνος» (για όλα τα κέντρα μαζί)
Συνολικές αξιολογηθείσες περιπτώσεις καρκίνου
TIS έναντι I2

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

Ο Πίνακας 15 δείχνει τις οριακές συχνότητες περιγραφικής διάγνωσης για καλοήθεις κυτταρικές μεταβολές για όλα τα κέντρα μαζί. Κάθε πλάκα διαβάστηκε τρεις φορές, πρώτα από έναν κυτταροτεχνολόγο και στη συνέχεια από έναν παθολογοανατόμο.

Πίνακας 15. Μη αξιολογηθείσες οριακές συχνότητες -
Περίληψη περιγραφικής διάγνωσης για καλοήθεις κυτταρικές μεταβολές -
Όλα τα κέντρα μαζί

	Ανασκόπηση TIS		**Ανασκόπηση I2**	
Αριθμός αναγνώσεων	7542		7542	
Περιγραφική διάγνωση	**N**	**%**	**N**	**%**
Καλοήθεις κυτταρικές μεταβολές	**402**	**5,3%**	**420**	**5,6%**
Οργανισμοί:				
Trichomonas vaginalis	20	0,3%	28	0,4%
Μυκητιασικοί οργανισμοί συμβατοί με Candida spp.	122	1,6%	128	1,7%
Μεταβολή της χλωρίδας που υποδηλώνει βακτηριακή κολπίτιδα	183	2,4%	208	2,8%
Βακτήρια συμβατά με Actinomyces spp.	2	0,0%	3	0,0%

	Ανασκόπηση TIS		Ανασκόπηση I2	
Αριθμός αναγνώσεων	7542		7542	
Περιγραφική διάγνωση	**N**	**%**	**N**	**%**
Κυτταρικές μεταβολές συμβατές με τον ιό του έρπητα	2	0,0%	1	0,0%
Άλλη λοίμωξη	0	0,0%	0	0,0%
Άλλα μη νεοπλασματικά ευρήματα				0,0%
Αντιδραστικές κυτταρικές μεταβολές που σχετίζονται με φλεγμονή	34	0,5%	16	0,2%
Ατροφία	33	0,4%	26	0,3%
Αντιδραστικές κυτταρικές μεταβολές που σχετίζονται με ακτινοβολία	0	0,0%	0	0,0%
Αντιδραστικές κυτταρικές μεταβολές που σχετίζονται με ενδομήτρια συσκευή αντισύλληψης (IUD)	0	0,0%	1	0,0%
Κατάσταση αδενικών κυττάρων μετά από υστερεκτομή	0	0,0%	0	0,0%
Κύτταρα ενδομητρίου σε γυναίκα ≥ 45 ετών	6	0,1%	9	0,1%

Το Integrated Imager έδειξε ελαφρώς υψηλότερο ποσοστό καλοήθων κυτταρικών μεταβολών (420 από 7542 ή 5,6%) συγκριτικά με την ανασκόπηση TIS (402 από 7542 ή 5,3%), ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Συμπεράσματα

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του Integrated Imager για ανασκόπηση πλακών ThinPrep 2000 και πλακών ThinPrep 5000 είναι παρόμοιες με την ευαισθησία και την ειδικότητα του Συστήματος απεικόνισης ThinPrep.

Z2.3 Αναλυτική απόδοση του Integrated Imager

Επαναληψιμότητα εντός του οργάνου

Η αναλυτική απόδοση αξιολογήθηκε με ανασκόπηση του περιεχομένου των 22 πεδίων προβολής (FOV) που παρουσιάστηκαν από το Integrated Imager. Οι αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν από κυτταροτεχνολόγους. Το FOV δεν ελέγχθηκε από κανέναν παθολογοανατόμο. Δεν πραγματοποιήθηκαν πλήρεις ανασκοπήσεις πλακών για αυτήν την αξιολόγηση.

Τα αποτελέσματα επαναληψιμότητας εντός του οργάνου συλλέχθηκαν από τρεις (3) κυτταροτεχνολόγους που έκαναν ανασκόπηση των αντικειμενοφόρων πλακών τρεις (3) φορές στο ίδιο όργανο με περίοδο έκπλυσης τουλάχιστον 14 ημερών.

Οι 260 αντικειμενοφόροι πλάκες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν προετοιμαστεί προηγουμένως από δείγματα ThinPrep και είχαν μια κυτταρολογική διάγνωση που είχε αξιολογηθεί.

Η διάγνωση με την υψηλότερη κατάταξη από την ανασκόπηση 22 FOV και ο αριθμός των μη φυσιολογικών FOV καταγράφηκαν για κάθε μία από τις τρεις εκτελέσεις τόσο για την ανασκόπηση TIS όσο και για την ανασκόπηση I2.

Στον Πίνακα 16, τα αποτελέσματα εντός του οργάνου συνοψίζονται για κάθε διαγνωστική κατηγορία πλακών (σύμφωνα με τα αληθή αποτελέσματα που αξιολογήθηκαν). Για κάθε ομαδοποίηση, αναφέρονται οι ακόλουθες μετρήσεις:

- % παθολογικών
  Το ποσοστό των πλακών στο οποίο παρατηρήθηκαν τυχόν παθολογικά FOV.
  (Για τις πλάκες NILM ή UNSAT, η στήλη % Φυσιολογικών χρησιμοποιείται για την καταγραφή του ποσοστού παθολογικών περιπτώσεων).
- % Κατηγορία+
  Το ποσοστό των πλακών για τις οποίες παρατηρήθηκε τουλάχιστον ένα FOV με περιεχόμενο της αληθούς κατηγορίας της πλάκας ή υψηλότερης.
- % ΔΙ
  Το ποσοστό των πλακών σε αυτήν την κατηγορία που αποκλείονται από την ανάλυση (πλάκα που δεν μπορεί να απεικονιστεί από τον απεικονιστή ή που λείπουν δεδομένα)
- Παθολογικό FOV, %μηδέν
  Το ποσοστό των πλακών στο οποίο παρατηρήθηκαν μηδενικά παθολογικά FOV.
- Παθολογικό FOV, διάμεση τιμή
  Ο διάμεσος αριθμός παθολογικών FOV που παρατηρήθηκαν (από 22 συνολικά).

Πίνακας 16. Συνοπτικά αποτελέσματα μελέτης εντός οργάνου

Dx	Απεικονιστής	% Παθολογικών	% Κατηγορία+	% Φυσιολογικών	% ΔΙ	Παθολογικά FOV	
						% μηδέν	Διάμεσος
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
ΚΑΡΚΙΝΟΣ	**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

Αναπαραγωγιμότητα μεταξύ οργάνων

Τα αποτελέσματα αναπαραγωγιμότητας μεταξύ οργάνων προήλθαν από την κλινική μελέτη. Στην κλινική μελέτη, τρία (3) ζευγάρια κυτταροτεχνολόγων/παθολογοανατόμων εξέτασαν πλάκες σε διαφορετικά όργανα.

Στον Πίνακα 17, τα αποτελέσματα μεταξύ οργάνων συνοψίζονται για κάθε διαγνωστική κατηγορία πλακών (σύμφωνα με τα αξιολογηθέντα αποτελέσματα αλήθειας). Για κάθε ομαδοποίηση, αναφέρονται οι ακόλουθες μετρήσεις:

- % Παθολογικών
  Το ποσοστό των πλακών για τις οποίες καταγράφηκε τυχόν παθολογική διάγνωση. (Για τις πλάκες NILM ή UNSAT, η στήλη % Φυσιολογικών χρησιμοποιείται για την καταγραφή του ποσοστού παθολογικών περιπτώσεων).
- % Κατηγορία+
  Το ποσοστό των πλακών για τις οποίες η διάγνωση του κέντρου ήταν ίση ή υψηλότερη από την αξιολογηθείσα κατηγορία της πλάκας.

Πίνακας 17. Συνοπτικά αποτελέσματα μελέτης μεταξύ οργάνων

Dx	Απεικονιστής	% Παθολογικών	% Κατηγορία+	% Φυσιολογικών
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%	--
ΚΑΡΚΙΝΟΣ	**TIS**	100%	63,2%	--
	I2	100%	63,2%	--
UNSAT	**TIS**	--	--	95,2%
	I2	--	--	93,2%

Z2.4 Ποσοστά ελέγχου από κυτταροτεχνολόγο κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, εννέα (9) κυτταροτεχνολόγοι (CT) κατέγραψαν τον αριθμό των ωρών που εργάζονταν κάθε μέρα και τον αριθμό των πλακών που ελέγχθηκαν τόσο για τις ανασκοπήσεις TIS όσο και για I2. Τα επίπεδα εμπειρίας των κυτταρολόγων κυμαίνονταν από 4 έως 30 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι χρόνοι ελέγχου του κυτταροτεχνολόγου τόσο για ανασκόπηση TIS όσο και για ανασκόπηση I2 περιλάμβαναν τον αυτοματοποιημένο έλεγχο των 22 οπτικών πεδίων, πλήρη ανασκόπηση πλακών εάν ο αυτοματοποιημένος έλεγχος δεν ήταν εφαρμόσιμος και αυματοποιημένος έλεγχος 22 οπτικών πεδίων ακολουθούμενος από πλήρη ανασκόπηση πλακών όταν εντοπίστηκαν παθολογικά κύτταρα κατά τη διάρκεια του αυτοματοποιημένου ελέγχου. Ο αριθμός των ωρών που κάθε κυτταροτεχνολόγος εξέταζε πλάκες ημερησίως διέφερε λόγω υλικοτεχνικών προβλημάτων και προγραμματισμού. Μόνο η διαδοχική μέθοδος ανασκόπησης I2 αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης.

Αυτά τα δεδομένα συνοψίζονται στον Πίνακα 18 παρακάτω.

Σημείωση: Αυτοί οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν τον συνολικό αριθμό των πλακών και δεν λαμβάνουν υπόψη τον τύπο ανασκόπησης: Μόνο οπτικό πεδίο (FOV), Πλήρης μη αυτόματη ανασκόπηση (FMR) ή FOV+FMR. Αυτά τα ποσοστά είναι χαμηλότερα από ό,τι θα παρατηρούνταν συνήθως στην κλινική πρακτική, καθώς ο αριθμός των παθολογικών περιπτώσεων σε αυτήν την κλινική μελέτη ήταν πολύ υψηλότερος από ό,τι παρατηρείται συνήθως στη συνήθη κλινική πρακτική (50% έναντι 10-20%).

Πίνακας 18. Ποσοστά ελέγχου από CT

	TIS Μέσος αριθμός πλακών/ώρα	**I2 Μέσος αριθμός πλακών/ώρα**
Κέντρο 1		
CT 1	9,8	9,9
CT 2	10,4	9,7
CT 3	11,1	8,1
Κέντρο 2		
CT 1	6,2	6,1
CT 2	9,0	6,4
CT 3	9,1	6,5
Κέντρο 3		
CT 1	9,2	6,6
CT 2	9,9	6,8
CT 3	10,1	6,5
Συνδυαστική διάμεση τιμή	**9,8**	**6,6**
	100%	**67%**

Σε αυτή τη μελέτη, ο αριθμός των ισοδύναμων πλακών που ελέγχθηκαν δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί καθώς ο τύπος της ανασκόπησης δεν παρακολουθήθηκε.

Οι κυτταροτεχνολόγοι που χρησιμοποίησαν το Integrated Imager σάρωσαν και έλεγξαν το 67% των πλακών που έλεγξαν οι κυτταροτεχνολόγοι όταν χρησιμοποίησαν το σύστημα TIS.

Σημείωση: Ο χρόνος που καταγράφηκε για τις αντικειμενοφόρους πλάκες που ελέγχθηκαν από το TIS δεν περιλαμβάνει το χρόνο σάρωσης. Ο χρόνος σάρωσης προσθέτει περίπου 90 δευτερόλεπτα ανά πλάκα όταν χρησιμοποιείται η διαδοχική μέθοδος Sequential Modality του Integrated Imager.

Z2.5 Μελέτη χρονομέτρησης κυτταροτεχνολόγου (ομαδοποιημένη και διαδοχική μέθοδος)

Πραγματοποιήθηκε μια πρόσθετη μελέτη «Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager» για τον χαρακτηρισμό των όγκων ελέγχου από τους κυτταροτεχνολόγους (CT) όταν εφαρμόζεται υποστηρικτική απεικόνιση ως μέρος της διαδικασίας ανασκόπησης των αντικειμενοφόρων πλακών. Αυτά τα δεδομένα συλλέχθηκαν με το Integrated Imager με δύο τρόπους:

1. Κάθε πλάκα απεικονίστηκε και στη συνέχεια ελέγχθηκε από έναν κυτταροτεχνολόγο με το Integrated Imager. Στη μελέτη αυτή, αυτό αναφέρεται ως *Διαδοχική μέθοδος* (δηλαδή, η απεικόνιση και η ανασκόπηση της πλάκας πραγματοποιούνται διαδοχικά από τον κυτταροτεχνολόγο).

2. Όλες οι πλάκες απεικονίστηκαν ως παρτίδα με το Integrated Imager και στη συνέχεια ο κυτταροτεχνολόγος έλεγξε τις πλάκες ως παρτίδα. Σε αυτήν τη μελέτη, αυτό αναφέρεται ως *Ομαδοποιημένη μέθοδος*. Στην ομαδοποιημένη μέθοδο, η απεικόνιση των πλακών πραγματοποιείται από πριν και χωριστά από τον έλεγχο της πλάκας.

Τρεις (3) κυτταροτεχνολόγοι συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη. Οι κυτταροτεχνολόγοι εξέτασαν τις πλάκες σε διάστημα τριών (3) ημερών (εξετάζοντας πλάκες σε ένα 8ωρο ημερησίως) για κάθε σκέλος της μελέτης. Οι πλάκες απεικονίστηκαν και ελέγχθηκαν ανεξάρτητα από καθέναν εκ των τριών κυτταροτεχνολόγων.

Όλες οι πλάκες παρασκευάστηκαν από δείγματα ThinPrep™ γνωστών κυτταρολογικών διαγνώσεων, σε επεξεργαστή ThinPrep και χρωματίστηκαν με χρωστική ThinPrep. Παρέχονταν σετ 400 τυχαιοποιημένων πλακών ανά CT, το καθένα με περίπου 10% παθολογική διάγνωση, προκειμένου να απασχοληθεί πλήρως ένας CT για τρεις (3) πλήρεις ημέρες ελέγχου. Οι κυτταροτεχνολόγοι δεν γνώριζαν τις διαγνώσεις.

Έγινε ελάχιστη «περίοδος διακοπής» μίας εβδομάδας μεταξύ των σκελών μελέτης για κάθε CT.

Ο Πίνακας 19 δείχνει τη συνολική ανάλυση των τύπων ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκαν στη μελέτη χρονομέτρησης των CT.

Πίνακας 19. Σύνολο πλακών που ελέγχθηκαν ανά τύπο ανασκόπησης/CT (% Αυτόματη σάρωση = #FOV+FMR/Συνολικός αριθμός πλακών που ελέγχθηκαν σε 3 ημέρες)

	Διαδοχική ανασκόπηση				**Ομαδοποιημένη ανασκόπηση**			
	CT #1	**CT #2**	**CT #3**	**Σύνολο**	**CT #1**	**CT #2**	**CT #3**	**Σύνολο**
Συνολικός αρ. πλακών που ελέγχθηκαν	255	285	300	840	365	340	353	1058
Αρ. FOV μόνο	212	179	239	630	308	226	265	799
Αρ. FOV+FMR	42	100	37	179	51	109	75	235
Αρ. FMR μόνο	1	6	4	11	6	5	13	24
% Παραπομπής σε αυτόματη σάρωση	16%	35%	19%	24%	14%	32%	21%	22%

Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον **Πίνακα 20**. Ο διάμεσος αριθμός πλακών που ελέγχθηκαν ανά ημέρα όταν το Integrated Imager χρησιμοποιήθηκε με τη διαδοχική μέθοδο για τον έλεγχο και την ανασκόπηση των πλακών ήταν **92** πλάκες. Οι κυτταροτεχνολόγοι που χρησιμοποίησαν το Integrated Imager με την ομαδοποιημένη μέθοδο ανασκόπησαν το 86% του μέγιστου αριθμού πλακών που θα μπορούσαν να έχουν ανασκοπήσει οι CT με το TIS.

Πίνακας 20. Ημερήσια ποσοστά ανασκόπησης πλακών κυτταροτεχνολόγου

		Αριθμός πλακών που ανασκοπήθηκαν				
	CT	**Ημέρα 1η**	**Ημέρα 2η**	**Ημέρα 3η**	**Ημερήσια διάμεση τιμή**	**Συνολική ημερήσια διάμεση τιμή**
Διαδοχική μέθοδος	**CT #1**	87	80	88	87	92 (67%*)
	CT #2	90	100	95	95	
	CT #3	92	108	100	100	
Ομαδοποιημένη μέθοδος	**CT #1**	119	123	123	123	119 (86%*)
	CT #2	124	106	110	110	
	CT #3	119	120	114	119	

* Το ποσοστό σε σχέση με το TIS είναι 100%.

Η συμφωνία της διάγνωσης του CT συγκρίθηκε με τα αξιολογηθέντα αποτελέσματα και παρουσιάζεται στον Πίνακα 21. Τα υψηλά ποσοστά συμφωνίας στη διάγνωση με τα αξιολογηθέντα αποτελέσματα πλακών υποστηρίζουν την κλινική χρησιμότητα αυτής της μελέτης.

Πίνακας 21. Αποτελέσματα PPA και NPA από κυτταροτεχνολόγο με βάση τα αξιολογηθέντα αποτελέσματα. (Μέσος όρος θετικών αποτελεσμάτων ASC-US+)

	Διαδοχική μέθοδος		**Ομαδοποιημένη μέθοδος**	
	PPA	**NPA**	**PPA**	**NPA**
CT #1	100%	97%	97%	96%
CT #2	100%	76%	100%	79%
CT #3	91%	94%	100%	90%
Σύνολο	97%	89%	99%	89%

Ως φόρτος εργασίας ορίζεται από το CLIA το μέγιστο όριο 100 αντικειμενοφόρων πλακών σε ένα 8ωρο εργασίας τουλάχιστον. Αυτό αναφέρεται σε μια πλήρη μη αυτόματη ανασκόπηση 100 πλακών.

Κατά τη χρήση αυτοματοποιημένων συστημάτων απεικόνισης, οι χρήστες ενδέχεται να χρειαστεί να ανασκοπήσουν μόνο ένα μέρος της πλάκας για να προβούν σε διάγνωση NILM, μειώνοντας έτσι τον χρόνο που απαιτείται για την ανασκόπηση από τον κυτταροτεχνολόγο. Αντίθετα, σε περιπτώσεις όπου εμφανίζεται ανωμαλία, η μερική ανασκόπηση πλακών ακολουθείται από ολοκληρωμένη, μη αυτόματη ανασκόπηση, γεγονός που αυξάνει τη διάρκεια της ανασκόπησης από τον κυτταροτεχνολόγο. Και στις δύο περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται διαφορετικές τιμές για να ληφθεί υπόψη η διαφορά στους χρόνους ανασκόπησης, προκειμένου να προκύψουν εκτιμήσεις του φόρτου εργασίας των πλακών. (Βλέπε Πίνακες 22 και 23.)

Κατά τη χρήση της διαδοχικής μεθόδου, το Integrated Imager χρειάζεται 90 δευτερόλεπτα περίπου για να ολοκληρώσει τη σάρωση της πλάκας. Αυτός ο χρόνος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον προσδιορισμό της τιμής που χρησιμοποιείται για τους υπολογισμούς του φόρτου εργασίας.

Κατά τη χρήση της ομαδοποιημένης μεθόδου, ο χρόνος σάρωσης δεν λαμβάνεται υπόψη στο χρόνο ανασκόπησης και ως εκ τούτου, μπορεί να γίνει ανασκόπηση σε περισσότερες πλάκες σε ένα 8ωρο ημερήσιας εργασίας.

Προκειμένου να βοηθήσουν τα εργαστήρια να καθορίσουν τον φόρτο εργασίας με βάση τον αριθμό των πλακών που εξετάζονται μόνο με FOV και με FOV+FMR, κατά τη χρήση του Integrated Imager από τους κυτταροτεχνολόγους τους, τα εργαστήρια θα πρέπει να χρησιμοποιούν τον ακόλουθο τρόπο υπολογισμού στους **Πίνακες 22 και 24 για τη διαδοχική μέθοδο και στους Πίνακες 23 και 25 για την ομαδοποιημένη μέθοδο** για τον υπολογισμό του φόρτου εργασίας:

Οι Πίνακες 24 και 25 προορίζονται να βοηθήσουν κάθε κυτταροτεχνολόγο να τηρεί μια συνεχή καταγραφή των αντικειμενοφόρων πλακών μόνο FOV και FOV+FMR που ελέγχονται στη διάρκεια κάθε εργάσιμης ημέρας.

Πίνακας 22. Τιμές για τον υπολογισμό του φόρτου εργασίας, Integrated Imager, Διαδοχική μέθοδος

FMR = 1 πλάκα
FOV = 0,85 πλάκας
FMR + FOV = 1,85 πλάκες
Ανώτερο όριο = 100 πλάκες

Κατά τη χρήση της διαδοχικής μεθόδου, πρέπει να χρησιμοποιείται η παρακάτω εξίσωση για τον προσδιορισμό του φόρτου εργασίας:

[(αρ. πλακών FMR) (1) + (αρ. πλακών FOV) (0,85) + (αρ. πλακών FOV + FMR) (1,85)] = 100 πλάκες

Πίνακας 23. Τιμές για τον υπολογισμό του φόρτου εργασίας, Integrated Imager, ομαδοποιημένη μέθοδος

FMR = 1 πλάκα
FOV = 0,65 πλάκας
FMR + FOV = 1,65 πλάκες
Ανώτερο όριο = 100 πλάκες

Κατά τη χρήση της ομαδοποιημένης μεθόδου, πρέπει να χρησιμοποιείται η παρακάτω εξίσωση για τον προσδιορισμό του φόρτου εργασίας:

[(αρ. πλακών FMR) (1) + (αρ. πλακών FOV) (0,65) + (αρ. πλακών FOV + FMR) (1,65)] = 100 πλάκες

Σημείωση: **Το όριο φόρτου εργασίας του ThinPrep™ Integrated Imager σε μια εργάσιμη ημέρα 8 ωρών περιλαμβάνει όλες τις δραστηριότητες που απαιτούνται για την επεξεργασία των περιπτώσεων, όχι αποκλειστικά τον χρόνο που δαπανάται με τη χρήση μικροσκοπίου:**

- **Έλεγχος 22 οπτικών πεδίων**
- **Ολοκληρωμένη, μη αυτόματη ανασκόπηση πλάκας με τη λειτουργία αυτόματης σάρωσης**
- **Ανασκόπηση κλινικού ιστορικού**
- **Καταγραφή αποτελεσμάτων και κατάλληλη ταξινόμηση**

- Οι πλάκες όπου χρησιμοποιούνται μόνο 22 οπτικά πεδία (FOV) για διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως μικρότερες από μια πλήρη πλάκα.
  - Κατά τη χρήση της *Διαδοχικής μεθόδου*, μια πλάκα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως 0,85 της αντικειμενοφόρου πλάκας.
  - Κατά τη χρήση της *Ομαδοποιημένης μεθόδου*, μια πλάκα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως 0,65 της αντικειμενοφόρου πλάκας.
- Οι πλάκες στις οποίες πραγματοποιείται ολοκληρωμένη, μη αυτόματη ανασκόπηση (FMR) είτε με μη αυτόματη ευρετηρίαση σταδίων είτε με τη λειτουργία αυτόματης σάρωσης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως μία (1) πλάκα (όπως απαιτείται από το CLIA'88 για τον μη αυτόματο έλεγχο).
- Οι πλάκες όπου **διεξάγεται τόσο** έλεγχος FOV όσο και FMR θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως:
  - 1,85 πλάκες όταν χρησιμοποιείται η Διαδοχική μέθοδος,
  - 1,65 πλάκες όταν χρησιμοποιείται η Ομαδοποιημένη μέθοδος.
- Εάν η εργάσιμη ημέρα διαρκεί λιγότερο από 8 ώρες, πρέπει να εφαρμοστεί ο ακόλουθος τύπος για να καθοριστεί ο μέγιστος αριθμός πλακών που πρέπει να εξεταστούν κατά τη διάρκεια αυτής της εργάσιμης ημέρας:

$$\left(\frac{Αριθμός\ ωρών\ εξέτασης\ πλακών}{8}\right) x\ 100$$

- ***Σημείωση:*** ΟΛΑ τα εργαστήρια θα πρέπει να διαθέτουν μια σαφή τυπική διαδικασία λειτουργίας για την τεκμηρίωση της μεθόδου καταμέτρησης του φόρτου εργασίας τους και για τον καθορισμό ορίων φόρτου εργασίας.
- Είναι ευθύνη του Τεχνικού Επόπτη να αξιολογήσει και να ορίσει όρια φόρτου εργασίας για κάθε κυτταροτεχνολόγο με βάση τις κλινικές επιδόσεις του εργαστηρίου.

- ***Σημείωση:*** Το μη αυτόματο όριο φόρτου εργασίας δεν υπερισχύει της απαίτησης CLIA για 100 πλάκες σε ένα 24ωρο στο διάστημα μιας εργάσιμης ημέρας που διαρκεί 8 ώρες τουλάχιστον. Κατά τη διενέργεια μη αυτόματης ανασκόπησης, ανατρέξτε στις απαιτήσεις CLIA για τον υπολογισμό των ορίων φόρτου εργασίας. Η μη αυτόματη ανασκόπηση περιλαμβάνει τους ακόλουθους τύπους αντικειμενοφόρων πλακών:
    - Αντικειμενοφόροι πλάκες που ελέγχονται στο Σύστημα απεικόνισης ThinPrep με τη λειτουργία αυτόματης σάρωσης
    - Αντικειμενοφόροι πλάκες που ελέγχονται χωρίς το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep
    - Μη γυναικολογικές αντικειμενοφόροι πλάκες.
    - Σύμφωνα με την CLIA '88, αυτά τα όρια φόρτου εργασίας πρέπει να επανεκτιμώνται κάθε έξι μήνες.

Πίνακας 24. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Διαδοχική μέθοδος

| FOV | FOV+FMR | | |

Πίνακας 24. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Διαδοχική μέθοδος, συνέχεια

| FOV | FOV+FMR | | |

Πίνακας 24. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Διαδοχική μέθοδος, συνέχεια

| | | FOV+FMR | | |

Πίνακας 24. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Διαδοχική μέθοδος, συνέχεια

| | | FOV+FMR | | |

Πίνακας 25. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Ομαδοποιημένη μέθοδος

| FOV | FOV+FMR | | |

Πίνακας 25. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Ομαδοποιημένη μέθοδος, συνέχεια

| FOV | FOV+FMR | | |

Πίνακας 25. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Ομαδοποιημένη μέθοδος, συνέχεια

| FOV | FOV+FMR | | |

Πίνακας 25. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Ομαδοποιημένη μέθοδος, συνέχεια

| FOV | FOV+FMR | | |

Πίνακας 25. Πίνακας αναζήτησης για την ολοκλήρωση εργασιών ελέγχου - Integrated Imager, Ομαδοποιημένη μέθοδος, συνέχεια

| | FOV+FMR | | |

Η. Συμπεράσματα κλινικής έρευνας

- Όταν το ThinPrep Integrated Imager συγκρίθηκε με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep, οι αναθεωρητές πέτυχαν υψηλότερη ευαισθησία σε όλες τις παθολογικές κατηγορίες. Εμφανίστηκε κάποια μείωση της ειδικότητας.
    - Για τις πλάκες ASCUS+, η αύξηση της ευαισθησίας ήταν 3,8% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 2,6% έως 5,0% και η μείωση της ειδικότητας ήταν -1,9% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από -2,8% έως -1,0%.
    - Για τις πλάκες LSIL+, η αύξηση της ευαισθησίας ήταν 5,8% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 4,1% έως 7,5% και η μείωση της ειδικότητας ήταν -1,9% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από -2,6% έως -1,2%.
    - Για HSIL+ η αύξηση της ευαισθησίας ήταν 7,9% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από 4,5% έως 11,2% και αύξηση της ειδικότητας -1,1% με διάστημα εμπιστοσύνης 95% από -1,6% έως -0,6%.
- Λαμβάνοντας υπόψη την τεχνολογική ομοιότητα του συστήματος απεικόνισης ThinPrep και τα συγκριτικά αποτελέσματα της κλινικής μελέτης, συμπεραίνεται ότι το ThinPrep Integrated Imager είναι παρόμοιο με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί για την μη αυτόματη ανασκόπηση των πλακών ThinPrep™ Pap Test που προετοιμάζονται στο Σύστημα ThinPrep 2000 και στον Επεξεργαστή ThinPrep 5000 για την παρουσία άτυπων κυττάρων, νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας, συμπεριλαμβανομένων των πρόδρομων αλλοιώσεων (χαμηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, υψηλού βαθμού πλακώδεις ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις), και καρκινώματος, καθώς και όλων των υπόλοιπων κυτταρολογικών κριτηρίων που ορίζονται από το Σύστημα Bethesda.
- Ο όγκος ελέγχου για τους κυτταροτεχνολόγους όταν χρησιμοποιείται το Integrated Imager για την απεικόνιση και την ανασκόπηση των αντικειμενοφόρων πλακών είναι εντός των κατευθυντήριων γραμμών των τροποποιήσεων για τη βελτίωση των κλινικών εργαστηρίων (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) για τον συνολικό αριθμό των αντικειμενοφόρων πλακών που μπορούν να εξεταστούν σε μία ημέρα.
- Προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των πλακών που μπορούν να εξεταστούν από έναν κυτταροτεχνολόγο σε μία ημέρα, η απεικόνιση των πλακών μπορεί να γίνει εκ των προτέρων (ομαδοποιημένη μέθοδος) και στη συνέχεια να εξεταστούν από τον κυτταροτεχνολόγο σε μία παρτίδα.
- Ο αριθμός των πλακών που μπορεί να σαρώσει και να ανασκοπήσει ένας κυτταροτεχνολόγος σε μία ημέρα είναι μικρότερος στο Integrated Imager συγκριτικά με το Σύστημα απεικόνισης ThinPrep.
    - Η απόδοση μπορεί να διαφέρει από κέντρο σε κέντρο ως αποτέλεσμα των διαφορών στους πληθυσμούς των ασθενών και στις πρακτικές ανάγνωσης. Ως αποτέλεσμα, κάθε εργαστήριο που χρησιμοποιεί αυτήν τη συσκευή θα πρέπει να εφαρμόζει συστήματα διασφάλισης ποιότητας και ελέγχου προκειμένου να διασφαλίζει τη σωστή χρήση και την επιλογή των κατάλληλων ορίων φόρτου εργασίας.
    - Για αυτά τα κλινικά κέντρα και αυτούς τους πληθυσμούς μελέτης, τα δεδομένα από την κλινική δοκιμή καταδεικνύουν ότι η χρήση του ThinPrep Integrated Imager ως βοήθημα κατά τον πρωτογενή έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε πλάκες ThinPrep™ Pap Test για την παρουσία άτυπων κυττάρων, νεοπλασιών του τραχήλου της μήτρας, συμπεριλαμβανομένων των πρόδρομων αλλοιώσεων, και καρκινώματος, καθώς και όλων των άλλων κυτταρολογικών κριτηρίων όπως ορίζονται από το σύστημα Bethesda, είναι ασφαλής και αποτελεσματική για την ανίχνευση ανωμαλιών του τραχήλου της μήτρας.

Βιβλιογραφία

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.

Ιστορικό αναθεωρήσεων

Αναθεώρηση	Ημερομηνία	Περιγραφή
AW-22850-1101 Rev. 001	5-2021	Διοικητική αλλαγή. Αντικατάσταση της σήμανσης CE. Προσθήκη δεδομένων κλινικής μελέτης. Προσθήκη οδηγιών σχετικά με την αναφορά σοβαρών περιστατικών.

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

EC REP
Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem, Βέλγιο

AW-22850-1101 Rev. 001
5-2021

© 2021 Hologic, Inc. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.