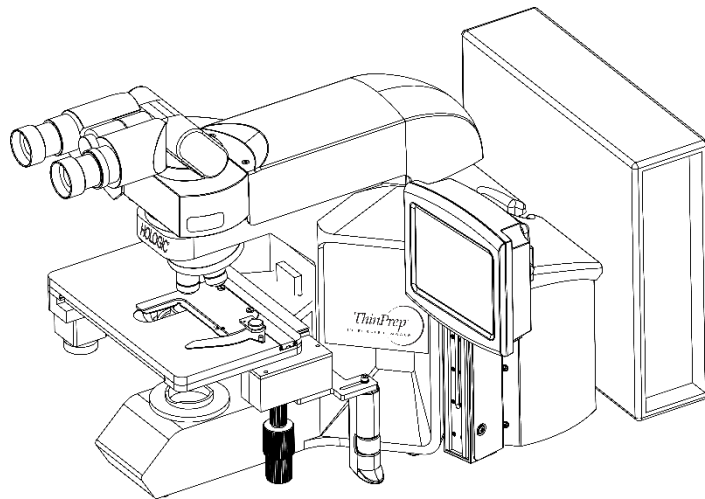




Toiminnan yhteenveto ja kliiniset tiedot



Integroitu ThinPrep™-kuvageneraattori



A. KÄYTTÖTARKOITUS

Integroitu ThinPrep™-kuvageneraattori on puoliautomaattinen laite, jossa käytetään tietokonekuvantamistekniikkaa kohdunkaulan syövän seulontaan ThinPrep-papaobjektileisiltä. Järjestelmä auttaa tunnistamaan epätyypillisiä soluja, kohdunkaulan muutoksia, kuten esiastevaurioita (lieväasteisia levyepiteelimuutoksia (LSIL), vahva-asteisia levyepiteelimuutoksia (HSIL)) ja karsinomia, sekä kaikkia muita sytologisia kriteereitä, siten kuin ne on määritelty kohdunkaulan irtosolututkimusta koskeissa suosituksissa (*The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*)¹. Ammattikäyttöön.

B. YHTEENVETO JA JÄRJESTELMÄN SELITYS

Integroitu ThinPrep-kuvageneraattori on automaattinen kuvantamis- ja tarkastelujärjestelmä, jota käytetään ThinPrep-papaobjektileisien kanssa. Siinä käytetään kuvantamistekniikkaa diagnostisesti kiinnostavien mikroskooppikenttien tunnistamiseen, ja mikroskoopin näytepöydän automatisoitu liike auttaa näiden kenttien paikantamisessa. Rutiinikäytössä integroitu ThinPrep-kuvageneraattori valitsee 22 näkökenttää, jotka sytologi voi tarkastaa. Kun nämä näkökentät on tarkasteltu, sytoteknikko joko täydentää diagnoosin, jos poikkeavuuksia ei havaita, tai tarkastaa koko objektileisin, jos poikkeavuuksia havaitaan. Integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin avulla tarkasteltavat kohdat voidaan merkitä fyysisesti sytopatologia varten.

C. TOIMINTAPERIAATTEET

Integroitu ThinPrep-kuvageneraattori on yhdistetty järjestelmä, joka käyttää tietokoneistettua kuva-analyysiä ja automatisoitua mikroskoopin sijaintia; näiden avulla sytoteknikko tai patologi voi tunnistaa kiinnostavimmat objektileisin alueet. Tämän järjestelmän kanssa käytettävät objektileisit on ensin valmisteltava ThinPrep™ Genesis™ -käsittelylaitteella, ThinPrep™ 2000 -järjestelmällä tai ThinPrep™ 5000 -käsittelylaitteilla, ja ne tulee värjätä ThinPrep™-väriaineella. Integroitua ThinPrep-kuvageneraattoria voi käyttää perinteisenä mikroskooppina, kun sitä ei käytetä ThinPrep™-kuvantamiseen.

Integroitu ThinPrep-kuvageneraattori kuvaa koko objektileisin solunäytteen noin 90 sekunnissa. Järjestelmä hankkii ja käsittelee objektileisien kuvadataa diagnostisesti merkityksellisten solujen tai soluryhmien tunnistamiseksi soluominaisuudet ja tumien tummuuden huomioon ottavan kuvantamisalgoritmin perusteella. Objektileisin kuvantamisen aikana objektileisin aakkosnumeerinen sisäänpääsytunnus kirjataan ylös ja 22 kohdealueen x- ja y-koordinaatit tallennetaan järjestelmään.

Kuvankäsittelyn jälkeen laite toimii automatisoituna mikroskooppina, joka esittelee 22 aluetta. Nämä alueet sisältävät kohdesoluja, joita sytoteknikon tulee tarkastella. Sytoteknikko käyttää tarkasteluohjainta tai kosketusnäyttöä siirtyäkseen kunkin kohdealueen läpi (automaattipaikannus). Lisäksi tarkastelukooppi tarjoaa menetelmän kohteiden automaattiseen merkitsemiseen jatkotarkastelua varten. Jos sytoteknikko havaitsee, että jokin näistä alueista sisältää epänormaaleja kohteita, kyseinen alue voidaan merkitä elektronisesti. Integroitu kuvageneraattori ohjaa sytoteknikkoa tarkastamaan koko solunäytteen kaikista niistä objektileiseista, joissa on sähköisesti merkittyjä kenttiä (automaattiskannaus).

Sytoteknikko määrittää näytteen soveltuvuuden ja infektioiden esiintymisen integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin esittämien 22 näkökentän tarkastelun aikana. Näytteen soveltuvuuden määrittämiseen voidaan käyttää jompaakumpaa kahdesta menetelmästä. Ensimmäinen menetelmä on laskea solut ja määrittää keskimääräinen solujen määrä kuvageneraattorin esittämässä 22 näkökentässä. Toinen menetelmä on laskea ja määrittää keskimääräinen solujen määrä 10 näkökentässä solunäytteen alueella. Kummallakin menetelmällä sytoteknikko voi määrittää, onko objektilasilla Bethesda-järjestelmän kriteerien suosittelemat vähimmäissolut. Objektilasin tarkastelun päätteeksi sytoteknikko merkitsee elektronisesti merkityt kohteet objektilasiin manuaalisesti. Objektilasin tiedot tallennetaan tietokoneen tietokantaan, mukaan lukien elektronisesti merkittyjen sijaintien *x*- ja *y*-koordinaatit, ja objektilasin tilaksi merkitään ”valmis”.

Sytoteknikko voi tarkastella objektilaseja heti jokaisen objektilasin kuvaamisen jälkeen (peräkkäinen modaliteetti) tai vaihtoehtoisena laboratoriotyönä aikana objektilasit voidaan kuvata peräkkäin, ja sytoteknikko tai patologi voi tarkastella myöhemmin tietokantaan tallennettuja koordinaatteja (eritelty modaliteetti).

Yhteenveto tämän laitteen turvallisuudesta ja suorituskyvystä löytyy Hologicin verkkosivustolta osoitteesta hologic.com/package-inserts ja EUDAMED-tietokannasta osoitteesta ec.europa.eu/tools/eudamed.

Jos tähän laitteeseen tai sen kanssa käytettyihin komponentteihin liittyy vakava vaaratilanne, siitä on ilmoitettava Hologicin tekniselle tuelle ja käyttäjän ja/tai potilaan paikalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle.

D. RAJOITUKSET

- Integroitua ThinPrep-kuvageneraattoria saa käyttää vain asianmukaisesti koulutettu henkilökunta.
- Sytologin tai patologin täytyy tehdä manuaalinen seulonta valituille näkökentille kaikista niistä objektilaseista, jotka käyvät läpi ensisijaisen automaattisen seulonnan integroidulla kuvageneraattorilla.
- Integroitu ThinPrep-kuvageneraattori on tarkoitettu käytettäväksi vain ThinPrep-papatestin kanssa.
- Integroitu ThinPrep-kuvageneraattori on tarkoitettu käytettäväksi vain sellaisten ThinPrep-papaobjektilasien kanssa, jotka on valmisteltu ThinPrep™ Genesis™ -käsittelylaitteella, ThinPrep™ 2000 -järjestelmällä tai ThinPrep™ 5000 -käsittelylaitteella. Integroitua ThinPrep-kuvageneraattoria ei ole tarkoitettu käytettäväksi ThinPrep™ 3000 -käsittelylaitteella valmistettujen ThinPrep-papaobjektilasien kanssa.
- Viitemerkeillä varustettuja ThinPrep™-objektilaseja täytyy käyttää.
- Objektilasien värjäämiseen on käytettävä ThinPrep-testiin tarkoitettua väriainetta integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin objektilasin värjäysprotokollan mukaisesti.
- Objektilasien on oltava puhtaita ja roskattomia ennen kuin ne asetetaan järjestelmään.
- Objektilasin peitinlasin on oltava kuiva ja sijoitettu oikein.
- Rikkoutuneita tai huonosti peitettyjä objektilaseja ei saa käyttää.
- Integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin kanssa käytettävissä objektilaseissa on oltava sisäänpääsy tunnusten numeron tunnistetiedot oikeassa muodossa kuten käyttöoppaassa on kuvattu.
- Integroidussa kuvageneraattorissa onnistuneesti kerran kuvattuja objektilaseja ei voi kuvata uudestaan.

- Integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin suorituskykyä ei ole arvioitu uudelleen käsitellyistä näytepulloista valmistetuilla objektilaseilla; siksi on suositeltavaa, että nämä näytteet tarkastetaan manuaalisesti.

E. VAROITUKSET

- Integroitu kuvageneraattori tuottaa, käyttää ja voi säteillä radiotaajuusenergiaa ja saattaa aiheuttaa häiriöitä radioviestinnälle.
- Integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin saa asentaa vain Hologicin valtuutettu huoltoedustaja.

F. VAROTOIMET

- Integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin objektilasit on ladattava ja poistettava varoen, jotta vältetään objektilasien rikkoontumiselta ja/tai henkilövahingoilta.
- Integroitu kuvageneraattori on sijoitettava tasaiselle ja tukevalle alustalle, pois värähtelevien laitteiden läheisyydestä, jotta sen asianmukainen toiminta voidaan taata.

G. SUORITUSKYKYOMINAISUUDET

Integroitu ThinPrep-kuvageneraattori muistuttaa teknisesti ThinPrep-kuvantamisjärjestelmää. Integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin suorituskykyominaisuuksia verrattiin ThinPrep-kuvantamisjärjestelmän ominaisuuksiin monikeskustutkimuksessa. ThinPrep™-kuvantamisjärjestelmää verrattiin manuaaliseen tarkasteluun erillisessä monikeskustutkimuksessa. Molemmat kliiniset tutkimukset kuvataan seuraavissa osissa.

G.1 ThinPrep-kuvantamisjärjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun

Kahden ryhmän kliininen monikeskustutkimus tehtiin yhdentoista (11) kuukauden aikana neljässä (4) sytologisessa laboratoriossa Yhdysvalloissa². Tutkimuksen ”Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System” tavoitteena oli osoittaa, että ThinPrep-papaobjektilasien rutiininomainen seulonta ThinPrep-kuvantamisjärjestelmää käyttäen vastaa ThinPrep-objektilasien manuaalista tarkastelua kaikkien sytologiseen diagnoosiin käytettyjen kategorioiden luokissa (näytteen soveltuvuus ja kuvaileva diagnoosi) Bethesda-järjestelmän kriteerien mukaisesti¹.

Kahden ryhmän tutkimus mahdollisti sytologisen tulokinnan (kuvaileva diagnoosi ja näytteen soveltuvuus) vertailun yhdestä ThinPrep-valmistellusta objektilasista, joka seulottiin ensin käyttämällä laboratorion kohdunkaulan sytologisia vakiomenettelyitä (*manuaalinen tarkastelu*) ja sitten 48 päivän tauon jälkeen integroidulla ThinPrep-kuvantamisjärjestelmällä (*tarkastelu kuvageneraattorilla*). Kolme (3) riippumatonta sytopatologia tarkastelivat ja arvioivat osan tutkimuksen objektilaseista yksimielisen diagnoosin määrittämiseksi. Tutkimustulosten arvioinnissa totuuden ”kultaisena standardina” käytettiin yksimielistä diagnoosia.

G.1.1 Laboratorio- ja potilasominaisuudet

Tutkimukseen osallistuneista 10 359 tutkimushenkilöstä 9550 täytti kuvailevaan diagnoosianalyysiin sisällyttämisen edellytykset. Tutkimuksen aikana 7,1 % (732/10 359) objektilaseista ei voitu lukea kuvageneraattorissa ja ne piti tarkastaa manuaalisesti *kuvageneraattorilla tarkasteltavan* ryhmän aikana. Liiallinen määrä ilmakuplia objektilaseissa oli tärkein vaikuttava tekijä. Muita tekijöitä olivat tarkennusongelmat, objektilasin tiheys, objektilasin tunnistuksen lukuvirheet, objektilasit havaittu pois paikaltaan, useita objektilaseja kasettipaikassa ja objektilasit, jotka oli jo kuvattu. Tutkimukseen osallistuneet sytologia-laboratoriot koostuivat neljästä tutkimuskeskuksesta. Kaikilla valituilla tutkimuskeskuksilla oli laaja kokemus gynekologisten ThinPrep-objektilasien prosessoinnista ja arvioinnista, ja ne koulutettiin ThinPrep-kuvantamisjärjestelmän käyttöön. Tutkimuspopulaatio edusti erilaisia maantieteellisiä alueita ja siihen kuului naiskoehenkilöitä, joille tehtiin kohdunkaulan seulonta ThinPrep-kuvantamisjärjestelmällä tavanomaisessa kliinisessä käytössä. Tutkimuksiin otettiin sekä naisia, joille tehtiin rutiininomainen seulonta (seulontapopulaatio), että potilaita, joilla oli äskettäin havaittu kohdunkaulan poikkeavuus (vertailupopulaatio). Taulukossa 1 on yhteenveto tutkimuskeskusten ominaisuuksista.

Taulukko 1. Paikan ominaisuudet

Tutkimuskeskus	1	2	3	4
Seulontapopulaatio (alhainen riski)	88 %	82 %	90 %	94 %
Vertailupopulaatio (korkea riski)	12 %	18 %	10 %	6 %
HSIL+ esiintyvyys	1,1 %	0,7 %	0,4 %	0,6 %
ThinPrep-papatestit per vuosi	120 000	70 200	280 000	105 000
Sytoteknikkojen määrä	14	9	32	11
Sytoteknikkojen määrä tutkimuksessa	2	2	2	2
Sytopatologioiden määrä	6	5	6	14
Sytopatologioiden määrä tutkimuksessa	1	2	1	2

G.1.2 Kuvailevan diagnoosin herkkyys- ja spesifisyyсарviot

Kolme riippumatonta sytopatologia arvioivat objektilaseja kaikista erilaisista (yhden asteen tai suurempien sytologisten erojen) kuvailevan diagnoosin tapauksista (639), kaikista vastaavista positiivisista tapauksista (355) ja satunnaisesta 8 550 negatiivisen vastaavan tapauksen 5 %:n alaryhmästä (428). Arvioinnin suorittavat sytopatologit olivat virallisesti sertifioituja, ja kaikilla oli sytopatologian erikoisalasertifiointi. Heidän kokemuksensa sytopatologian alalla vaihteli 6 ja 12 vuoden välillä. Kaksi arvioijaa olivat yliopistosta ja yksi arvioija oli yksityisestä lääkärikeskuksesta. Arvioivien asiantuntijoiden laitoksilla tehtiin 12 000–30 000 ThinPrep-papatestiä vuosittain.

Yksimieliseksi diagnoosiksi katsottiin sellainen, josta vähintään kaksi kolmesta sytopatologista olivat samaa mieltä. Kaikkia sytopatologeille lähetettyjä objektilaseja ei tunnustettu laitoksen mukaan tai järjestetty millään tavalla. Jos vähintään kahden tai kolmen sytopatologin yksimielistä diagnoosia ei saavutettu, kaikki sytopatologit tarkastelivat kutakin tapausa samanaikaisesti käyttäen monipäämikroskooppia yksimielisen diagnoosin määrittämiseksi.

Arvioituja tuloksia käytettiin ”kultaisena standardina” Bethesda-järjestelmän seuraavien tärkeimpien kuvailevien ”true”-diagnoosiluokitusten määrittelemiseksi: Negatiivinen, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, okasolusyöpä (SQ CA) ja rauhassolukarsinooma (GL CA). Arvio herkkyydestä ja spesifisyydestä sekä 95 %:n luottamusvälit laskettiin tutkimuksen ryhmille *manuaalinen tarkastelu* ja *kuvageneraattorilla tarkastelu*. Lisäksi laskettiin näiden kahden ryhmän väliset herkkyys- ja spesifisyyserot sekä niiden 95 %:n luottamusvälit. Satunnaisessa 5 %:n osajoukossa, johon kuului 8 550 tapausa (428 objektilasia), jotka todettiin negatiivisiksi molemmissa ryhmissä ja arvioitiin, oli 425 ”true negative” ja 3 ”true” ASCUS-objektilasia. Moninkertaista imputointitekniikkaa käytettiin oikeiden positiivisten ja oikeiden negatiivisten tapausien lukumäärän säätämiseen 8 550 negatiivisessa vastaavuustapauksessa perustuen 5 %:iin arvioituista tapauksista².

Taulukossa 2 on yhteenveto kuvailevan diagnoosin herkkyys- ja spesifisyysarvioista 95 %:n luottamusväleillä kaikille laitoksille yhdistettyinä tapauksille ”true” ASCUS+, LSIL+ ja HSIL+.

Taulukko 2. Manuaalinen tarkastelu vs. kuvageneraattorin tarkastelu, kuvailevan diagnoosin yhteenveto

Kynnysarvo	Herkkyyys			Spesifisyys		
	Manuaalinen (95 %:n luottamusväli)	Kuvageneraattori (95 %:n luottamusväli)	Erotus (95 %:n luottamusväli)	Manuaalinen (95 %:n luottamusväli)	Kuvageneraattori (95 %:n luottamusväli)	Erotus (95 %:n luottamusväli)
ASCUS+	75,6 % (72,2 % – 78,8 %)	82,0 % (78,8 % – 84,8 %)	+6,4 % (2,6 % – 10,0 %)	97,6 % (97,2 % – 97,9 %)	97,8 % (97,4 % – 98,1 %)	+0,2 % (-0,2 % – 0,6 %)
LSIL+	79,7 % (75,3 % – 83,7 %)	79,2 % (74,7 % – 83,2 %)	-0,5 % (-5,0 % – 4,0 %)	99,0 % (98,8 % – 99,2 %)	99,1 % (98,9 % – 99,3 %)	+0,09 % (-0,1 % – 0,3 %)
HSIL+	74,1 % (66,0 % – 81,2 %)	79,9 % (72,2 % – 86,2 %)	+5,8 % (-1,1 % – 12,6 %)	99,4 % (99,2 % – 99,6 %)	99,6 % (99,5 % – 99,7 %)	+0,2 % (0,06 % – 0,4 %)
UNSAT	29,3 % (18,1 % – 42,7 %)	13,8 % (6,1 % – 25,4 %)	-15,5 % (-25,9 % – 5,0 %)	99,5 % (99,3 % – 99,6 %)	99,8 % (99,7 % – 99,9 %)	+0,3 % (0,2 % – 0,4 %)

Taulukossa 2 esitetyt tulokset osoittavat, että arvon ASCUS+ kohdalla *kuvageneraattorilla tarkastelun* herkkyyden lisääntyminen verrattuna *manuaaliseen tarkasteluun* oli tilastollisesti merkittävää, kun 95 %:n luottamusvälin alaraja oli 2,6 % kaikille laitoksille yhteensä. Arvon ASCUS+ herkkyyksien välinen ero vaihteli laitosten välillä -2,8 %:sta 95 %:n luottamusvälillä (-10,6 %; 5,0 %) +14,4 %:iin 95 %:n luottamusvälillä (8,2 %; 20,5 %). Spesifisyystulosten ero *kuvageneraattorilla tarkastelun* ja *manuaalisen tarkastelun* välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä 95 %:n luottamusvälillä -0,2 % – +0,6 %. Havaitut erot spesifisyyskysien välillä vaihtelivat laitosten keskuudessa -0,3 %:sta +0,4 %:iin.

Taulukossa 2 esitetyt tulokset osoittavat, että herkkyysien välinen ero *kuvageneraattorilla tarkastelluissa* ja *manuaalisesti tarkastelluissa* ryhmissä arvolle LSIL+ kaikille laitoksille yhteensä ei ollut tilastollisesti merkittävä 95 %:n luottamusvälillä -5,0 % – +4,0 %. Havaittu herkkyysien välinen ero arvolle LSIL+ vaihteli laitosten keskuudessa arvosta -6,3 % 95 %:n luottamusvälillä (-14,7 %; 2,1 %) arvoon +8,1 % 95 %:n luottamusvälillä (-4,0 %; 20,1 %). Spesifisyystulosten ero *kuvageneraattorilla tarkastelun* ja *manuaalisen tarkastelun* välillä ei ollut tilastollisesti merkittävä 95 % luottamusvälillä -0,1 % – +0,3 %. Havaitut erot spesifisyyksien välillä vaihtelivat laitosten keskuudessa välillä -0,4 % – +0,6 %.

Taulukossa 2 esitetyt tulokset osoittavat, että herkkyysien väliset erot *kuvageneraattorilla tarkastelluissa* ja *manuaalisesti tarkastelluissa* ryhmissä arvolle HSIL+ kaikilla laitoksilla yhteensä ei ollut tilastollisesti merkittävä 95 %:n luottamusvälillä -1,1 % – +12,6 %. Havaittu herkkyysien välinen ero arvolle HSIL+ vaihteli laitosten keskuudessa arvosta -2,5 % 95 %:n luottamusvälillä (-15,4 %; 10,4 %) arvoon +13,6 % 95 %:n luottamusvälillä (-0,7 %; 28,0 %). Spesifisyyden lisääntyminen *kuvageneraattorilla tarkastelussa* verrattuna *manuaaliseen tarkasteluun* oli tilastollisesti merkittävä 95 %:n luottamusvälillä +0,06 % – +0,4 %. Spesifisyyksien väliset havaitut erot vaihtelivat laitosten keskuudessa välillä -0,1 % – +0,7 %.

Taulukossa 3 esitetään hyvänlaatuisten solumuutosten arvioimattomia marginaalisia taajuuksia koskevat tiedot kaikista laitoksista yhdessä.

Taulukko 3. Arvioimattomat marginaaliset taajuudet – Kuvailevan diagnoosin yhteenvedo hyvänlaatuisille solumuutoksille – Kaikki laitokset yhdessä

	Manuaalinen tarkastelu		Kuvageneraattorilla tarkastelu	
	N	%	N	%
Potilaiden määrä: 7223	9550		9550	
Kuvaileva diagnoosi	N	%	N	%
Hyvänlaatuiset solumuutokset:	405	4,2	293	3,1
Infektio:				
Trichomonas Vaginalis	8	0,1	8	0,1
Sieniorganismit, jotka sopivat Candida spp:hen	47	0,5	31	0,3
Kokkobasillien esiintyvyys	71	0,7	60	0,6
Bakteerit, jotka sopivat Actinomyces spp:hen	1	0,0	1	0,0
Herpesvirukseen liittyvät solumuutokset	1	0,0	1	0,0
Muu infektio	1	0,0	0	0,0
Reaktiiviset solumuutokset, jotka liittyivät seuraaviin:				
Tulehdus	218	2,3	156	1,6
Atrofinen tulehduksella (atrofinen vaginiitti)	68	0,7	46	0,5
Säteily	0	0,0	0	0,0
Kohdunsisäinen ehkäisyväline (kierukka)	0	0,0	0	0,0
Muu reaktiivinen solumuutos	34	0,4	14	0,1

Huomaus: Joillakin potilailla oli useampi kuin yksi diagnostinen alaryhmä.

Manuaalinen tarkastelu osoitti, että hyvänlaatuisia solumuutoksia (405) oli enemmän kuin *kuvageneraattorilla tarkastelluissa* tapauksissa (293).

Katso ThinPrep™-kuvantamisjärjestelmän toiminnan yhteenvedosta ja kliinisistä tiedoista (MAN-03938-001) tarkat tiedot koskien ThinPrep-kuvantamisjärjestelmän suorituskykyä.

G.2 Integroitu ThinPrep-kuvageneraattori verrattuna ThinPrep-kuvantamisjärjestelmään

Yhdysvalloissa tehtiin kaksihaarainen monikeskustutkimus kolmessa (3) toimipaikassa. Tutkimuksen ”Multi-Center Evaluation of the ThinPrep™ Integrated Imager” tavoitteena oli osoittaa, että ThinPrep™ 2000 -järjestelmässä ja ThinPrep™ 5000 -käsittelylaitteessa integroidulla ThinPrep-kuvageneraattorilla valmisteltujen ThinPrep-papaobjekttilasien rutiininomainen seulonta on samankaltainen kuin ThinPrep-objekttilasien tarkastelu ThinPrep-kuvantamisjärjestelmällä kaikkien sytologiseen diagnoosiin käytettyjen kategorioiden luokissa (näytteen riittävyys ja kuvaileva diagnoosi) Bethesda-järjestelmän kriteerien mukaisesti¹.

Kaksihaaraisen tutkimuksen lähestymistapa mahdollisti sytologisen tulkin (kuvaileva diagnoosi ja näytteen riittävyys) vertailun yhdestä (tunnetun diagnoosin omaavasta) ThinPrep-valmistellusta objekttilasista, joka seulottiin ensin integroidulla kuvantamislaitteella ja sitten kahden viikon tauon jälkeen ThinPrep-kuvantamisjärjestelmällä. Tutkimustulosten arvioinnissa totuuden ”kultaisena standardina” käytettiin mukaanotossa arvioitua diagnoosia.

Tässä tutkimuksessa käytetyt objekttilasit valmistettiin ThinPrep™ 2000 -järjestelmässä ja ThinPrep™ 5000 -käsittelylaitteessa. Tutkimuksen objekttilasit valmistettiin, tarkastettiin manuaalisesti ja arvioitiin edellisen tutkimuksen suorittamisen aikana².

Kaikki objekttilasit tarkastettiin erikseen kummassakin tutkimushaarassa. Objekttilasit satunnaistettiin ennen niiden tarkastelua kummassakin tutkimushaarassa. Sytologiset diagnoosit ja näytteen riittävyys määritettiin Bethesda-järjestelmän kriteerien mukaisesti kummassakin tutkimushaarassa.

G.2.1 Laboratorio- ja potilasominaisuudet

Tutkimukseen osallistuneet sytologialaboratoriot koostuivat kolmesta (3) tutkimuskeskuksesta. Kaikilla valituilla tutkimuskeskuksilla oli laaja kokemus gynekologisten ThinPrep-objekttilasien prosessoinnista ja arvioinnista, ja ne koulutettiin integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin käyttöön.

Potilaiden määrä (suunniteltu ja analysoitu)

Tähän tutkimukseen otettiin mukaan 2520 objekttilasia (840 kukin laitos). Kuusi (6) objekttilasia 2520:stä (0,2 %) jätettiin tarkastelun ja analyysin ulkopuolelle, koska ne olivat rikkoutuneita ja lukukelvottomia.

Jokaista objekttilasia kohti kerättiin kullakin laitoksella demografiset perustiedot, mikä auttoi sytoteknikkaa diagnoosin tekemisessä saaduille objektilaseille. Yhteenvedo näistä demografisista tiedoista esitetään taulukossa 4 kaikkien laitosten osalta.

Taulukko 4. Laitoksen demografiset tiedot

Laitoksen numero	Ikä (vuotta) Mediaani	Hysterektomioiden lkm (% kirjatuista)	Vaihevuodet ohittaneiden lkm (% kirjatuista)
1	36 vuotta	11 (2,6 %)	30 (7,1 %)
2	33 vuotta	15 (3,6 %)	25 (6,0 %)
3	37 vuotta	25 (6,0 %)	51 (12,1 %)
Yhteensä	35 vuotta	51 (4,0 %)	106 (8,4 %)

Kutakin objekttilasia tarkasteltiin itsenäisesti kolme (3) kertaa kullakin laitoksella, ja tarkasteluun osallistui kolme (3) erillistä sytoteknikko- ja patologiparia normaaleja laboratoriomenetelmiä ja kliinisiä käytäntöjä käyttäen. Tämä tuotti yhteensä 7 542 diagnostista tulosta. Mitään näistä tuloksista ei jätetty analyysin ulkopuolelle.

Pääsoveltuvuuskaiteerit

Mukaanottokriteerit

Tutkimusobjekttilasit (kaksi objekttilasia tapausta kohti, yksi objekttilasi valmisteltiin ThinPrep 2000 -järjestelmällä ja toinen objekttilasi valmisteltiin ThinPrep 5000 -käsittelylaitteella) tuotettiin ja ne tarkasteltiin manuaalisesti ja arvioitiin edellisen tutkimuksen aikana². ThinPrep-papaobjekttilasit kolmesta laitoksesta sisälsivät seuraavat:

- NILM: 1 260 objekttilasia 630 tapauksesta
- ASC-US: 300 objekttilasia 150 tapauksesta
- LSIL: 300 objekttilasia 150 tapauksesta
- ASC-H: 300 objekttilasia 150 tapauksesta
- AGUS: 30 objekttilasia 15 tapauksesta
- HSIL: 300 objekttilasia 150 tapauksesta
- Syövä: 30 objekttilasia 15 tapauksesta

Poissulkukriteerit

Objekttilasi rikkoutunut tai muuttunut lukukelvottomaksi tätä tutkimusta varten.

Arviointikriteerit

Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida herkkyys-, spesifisyys- ja todennäköisyysuhteita diagnosoitaessa integroidulla kuvageneraattorilla (peräkkäinen modaaliteetti) kuvattuja ja tarkasteltuja objekttilaseja ja verrata näitä tuloksia ThinPrep-kuvantamisjärjestelmään (TIS). Tämän tutkimuksen objekttilasien viitestandardi oli edellisestä tutkimuksesta saatu diagnoosi patologien arvioinnin konsensuksen perusteella².

G.2.2 Kuvailevan diagnoosin herkkyys- ja spesifisyysarviot

Diagnoosin kynnsarvojen lyhenteet:

Luokkien erottelut

Kynnsarvo	Negatiivinen	Positiivinen
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, syöpä
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, syöpä
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, syöpä
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, syöpä

Tutkimustulokset esitetään taulukossa 5. Kaikissa poikkeavissa kategorioissa integroidun kuvageneraattorin herkkyys oli suurempi kuin ThinPrep-kuvantamisjärjestelmän herkkyys kaikkien taulukossa 5 lueteltujen kynnsarvojen kohdalla. Integroidun kuvageneraattorin spesifisyys väheni hieman ThinPrep-kuvantamisjärjestelmään verrattuna.

Taulukko 5. ThinPrep-kvantamisjärjestelmä (TIS) vs. integroitu kuvageneraattori, kuvailevan diagnoosin yhteenveto (kaikki objektilasit)

Kynnysarvo	Herkkyyks			Spesifisyys		
	TIS (95 %:n luottamusväli)	Integroitu kuvagene- raattori (95 %:n luottamusväli)	Erotus (95 %:n luottamus- väli)	TIS (95 %:n luottamus- väli)	Integroitu kuvagene- raattori (95 %:n luottamusväli)	Erotus (95 %:n luottamusväli)
ASCUS+	86,0 % (84,7 % – 87,3 %)	89,8 % (88,6 % – 90,9 %)	3,8 % (2,6 % – 5,0 %)	89,8 % (88,9 % – 90,6 %)	87,9 % (86,9 % – 88,8 %)	-1,9 % (-2,8 % – 1,0 %)
LSIL+	77,8 % (76,0 % – 79,6 %)	83,7 % (82,0 % – 85,2 %)	5,8 % (4,1 % – 7,5 %)	92,5 % (91,7 % – 93,2 %)	90,6 % (89,8 % – 91,4 %)	-1,9 % (-2,6 % – -1,2 %)
ASC-H+	73,3 % (70,4 % – 75,9 %)	80,7 % (78,1 % – 83,0 %)	7,4 % (4,7 % – 10,1 %)	92,7 % (92,0 % – 93,3 %)	91,1 % (90,4 % – 91,8 %)	-1,6 % (-2,1 % – -1,0 %)
HSIL+	59,6 % (55,9 % – 63,3 %)	67,5 % (63,9 % – 70,9 %)	7,9 % (4,5 % – 11,2 %)	95,1 % (94,6 % – 95,6 %)	94,0 % (93,4 % – 94,6 %)	-1,1 % (-1,6 % – 0,6 %)
UNSAT	78,9 % (71,6 % – 84,7 %)	77,6 % (70,2 % – 83,5 %)	-1,4 % (-7,3 % – 4,5 %)	98,4 % (98,1 % – 98,6 %)	98,4 % (98,1 % – 98,7 %)	0,1 % (-0,2 % – 0,3 %)

Lisäksi jäljempänä esitetyt tiedot on luokiteltu käytetyn käsittelylaitetyypin mukaan (ThinPrep 2000 -järjestelmä ja ThinPrep 5000 -käsittelylaite). Kaikissa poikkeavissa tapauksissa integroidun kuvageneraattorin herkkyys oli suurempi kuin ThinPrep-kvantamisjärjestelmän herkkyys kaikkien kynnsarvojen kohdalla. Integroidun kuvageneraattorin spesifisyys väheni hieman ThinPrep-kvantamisjärjestelmään verrattuna.

Taulukko 6. ThinPrep-kvantamisjärjestelmä (TIS) verrattuna integroituun kuvageneraattoriin (I2), kuvailevan diagnoosin yhteenveto (vain ThinPrep 2000 -järjestelmässä käsitellyt objektilasit)

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

Taulukko 7. ThinPrep-kuvantamisjärjestelmä (TIS) verrattuna integroituun kuvageneraattoriin (I2), kuvailevan diagnoosin yhteenveto (vain ThinPrep 5000 -käsittelylaitteella käsitellyt objektilasit)

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

Taulukoissa 8–14 esitetään TIS:llä ja integroidulla kuvageneraattorilla tehdyn tarkastelun suorituskyky verrattuna arviointilautakunnan tekemään diagnoosiin (totuus, aiemmasta tutkimuksesta) seuraavissa Bethesda-järjestelmän keskeisissä kuvailevissa diagnoosiluokituksissa: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL ja syöpä.

**Taulukko 8. ”True Negative” (NILM) -kontingenssitaulukko (kaikille laitoille yhdessä)
Yleisesti arvioitu NILM
TIS vs. I2**

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

**Taulukko 9. ”True ASCUS” -kontingenssitaulukko (kaikille laitoksille yhdessä)
Yleisesti arvioitu ASCUS
TIS vs. I2**

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

**Taulukko 10. ”True LSIL” -kontingenssitaulukko (kaikille laitoksille yhdessä)
Yleisesti arvioitu LSIL
TIS vs. I2**

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

**Taulukko 11. ”True ASC-H” -kontingenssitaulukko (kaikille laitoksille yhdessä)
Yleisesti arvioitu ASC-H
TIS vs. I2**

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

**Taulukko 12. ”True AGUS” -kontingenssitaulukko (kaikille laitoksille yhdessä)
Yleisesti arvioitu AGUS
TIS vs. I2**

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

**Taulukko 13. ”True HSIL” -kontingenssitaulukko (kaikille laitoksille yhdessä)
Yleisesti arvioitu HSIL
TIS vs. I2**

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

**Taulukko 14. ”True Cancer” -kontingenssitaulukko (kaikille laitoksille yhdessä)
Yleisesti arvioitu syöpä
TIS vs. I2**

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

Taulukossa 15 esitetään kuvailevan diagnoosin marginaaliset taajuudet hyvänlaatuisille solumuutoksille kaikille laitoksille yhdessä. Jokainen objektilasi luettiin kolme kertaa; ensin ne luki sytoteknikko ja sitten patologi.

**Taulukko 15. Arvioimattomat marginaaliset taajuudet –
Kuvailevan diagnoosin yhteenveto hyvänlaatuisille solumuutoksille –
Kaikki laitokset yhdessä**

Lukujen määrä	TIS-tarkastelu		I2-tarkastelu	
	7542		7542	
Kuvaileva diagnoosi	N	%	N	%
Hyvänlaatuiset solumuutokset	402	5,3 %	420	5,6 %
Organismit:				
Trichomonas vaginalis	20	0,3 %	28	0,4 %
Sieniorganismit, jotka sopivat Candida spp:hen	122	1,6 %	128	1,7 %
Flora s/o bakteerivaginoosin muutos	183	2,4 %	208	2,8 %
Bakteerit, jotka sopivat Actinomyces spp:hen	2	0,0 %	3	0,0 %
Herpesvirukseen sopivat solumuutokset	2	0,0 %	1	0,0 %
Muu infektio	0	0,0 %	0	0,0 %
Muut ei-neoplastiset löydökset				0,0 %
Tulehdukseen liittyvät reaktiiviset solumuutokset	34	0,5 %	16	0,2 %
Atrofia	33	0,4 %	26	0,3 %
Säteilyyn liittyvät reaktiiviset solumuutokset	0	0,0 %	0	0,0 %
Kierukkaan liittyvät reaktiiviset solumuutokset	0	0,0 %	1	0,0 %
Hysterektomian jälkeinen rauhasolujen tila	0	0,0 %	0	0,0 %
≥45-vuotiaan naisen endometriumsolut	6	0,1 %	9	0,1 %

Integroitu kuvageneraattori osoitti hieman suuremman määrän hyvänlaatuisia solumuutoksia (420 tapausta 7 542:sta, ts. 5,6 %) kuin TIS:llä tarkastelu (402 tapausta 7 542:sta, ts. 5,3 %), mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkittävää.

Päätelmä

Integroidun kuvageneraattorin herkkyys ja spesifisyys ThinPrep 2000 ja ThinPrep 5000 -objekttilasien tarkastelussa ovat samankaltaisia kuin ThinPrep-kuvantamisjärjestelmän herkkyys ja spesifisyys.

G.2.3 Integroidun kuvageneraattorin analyttinen suorituskyky

Laitteen sisäinen toistettavuus

Analyttistä suorituskykyä arvioitiin tarkastelemalla integroidun kuvageneraattorin esittämien 22 näkökentän (FOV) sisältöä. Arvioinnin suorittivat sytoteknikot. Yksikään patologi ei tarkastanut FOV:tä. Tätä arviointia varten ei tehty täydellisiä objektilasien tarkastuksia.

Kolme (3) sytologia keräsi laitteen sisäiset toistettavuustulokset, ja he tutkivat objektilasit kolme (3) kertaa samalla laitteella puhdistusjakson kestäessä vähintään 14 päivää.

Tässä tutkimuksessa käytetyt 260 objektilasia oli aiemmin valmisteltu ThinPrep-näytteistä, ja niillä oli arvioitu sytologinen diagnoosi.

Korkeimmalla tasolla oleva diagnoosi 22 näkökentän tarkastelusta ja epänormaalien näkökenttien määrä kirjattiin kullekin kolmesta ajosta sekä TIS- että I2-tarkastusta varten.

Taulukossa 16 on yhteenveto laitteen sisäisistä tuloksista kullekin objektilasien diagnoosiluokalle (arvioitujen totuustulosten mukaan). Kullekin ryhmälle ilmoitetaan seuraavat tiedot:

- % Poikkeava
Niiden objektilasien osuus, joissa havaittiin poikkeavia FOV:ita.
(NILM- tai UNSAT-objektilaseissa käytetään % Normaali -saraketta kirjaamaan osuus, joka ei ole epänormaali).
- % Luokka+
Niiden objektilasien osuus, joiden osalta havaittiin vähintään yksi FOV, jossa objektilasin sisältö kuului true-luokkaan tai korkeampaan luokkaan.
- % –
Niiden kyseiseen luokkaan kuuluvien objektilasien osuus, jotka on jätetty analyysin ulkopuolelle (kuvageneraattori ei voi kuvata objektilaseja tai tietoja puuttuu).
- Poikkeava FOV, % nolla
Niiden objektilasien osuus, joissa ei havaittu yhtään poikkeavaa FOV:ta.
- Poikkeava FOV, mediaani
Havaittujen poikkeavien FOV:iden mediaani (yhteensä 22:sta).

Taulukko 16. Laitteensisäisen tutkimuksen tulosityhteenveto

Dx	Kuvageneraattori	% Poikkeava	% Luokka+	% Normaali	% –	Poikkeava FOV	
						% nolla	Mediaani
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
SYÖPÄ	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

Laitteiden välinen toistettavuus

Tulokset laitteiden välisestä toistettavuudesta saatiin kliinisestä tutkimuksesta. Kliinisessä tutkimuksessa kolme (3) sytologi/patologi-paria tarkasteli eri laitteiden objektilaseja.

Taulukossa 17 on yhteenveto laitteiden välisistä tuloksista kullekin objektilasien diagnoosiluokalle (arvioitujen totuustulosten mukaan). Kunkin ryhmän osalta ilmoitetaan seuraavat tiedot:

- % Poikkeava
Niiden objektilasien osuus, joille kirjattiin jokin poikkeava diagnoosi.
(NILM- tai UNSAT-objektilaseissa käytetään % Normaali -saraketta kirjaamaan osuus, joka ei ole epänormaali).
- % Luokka+
Niiden objektilasien osuus, joiden kohdalla laitoksen diagnoosi oli sama tai suurempi kuin objektilasin arvioitu luokka.

Taulukko 17. Laitteiden välisen tutkimuksen tulosityhteenveto

Dx	Kuvageneraattori	% Poikkeava	% Luokka+	% Normaali
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 %	
SYÖPÄ	TIS	100 %	63,2 %	
	I2	100 %	63,2 %	
UNSAT	TIS			95,2 %
	I2			93,2 %

G.2.4 Sytoteknikon seulontaluvut kliinisen tutkimuksen aikana

Tutkimuksen aikana yhdeksän (9) sytoteknikkaa (ST) tallensivat päivittäisten työtuntiensä määrän ja sekä TIS- että I2-tarkasteluissa seulottujen objektilasien määrän. Sytologeilla oli kokemusta 4–30 vuotta. Tutkimuksen aikana sytoteknikon seulonta-ajat sekä TIS- että I2-tarkasteluissa sisälsivät 22 näkökentän automaattisen seulonnan, täydellisen objektilasin tarkastelun, jos automaattinen seulonta ei ollut sovellettavissa, ja 22 näkökentän automaattisen seulonnan ja sen jälkeen täydellisen objektilasin tarkastelun, jos automaattisessa seulonnassa havaittiin poikkeavia soluja. Kunkin sytoteknikon päivittäinen objektilasien seulontaan käyttämä tuntimäärä vaihteli logististen tekijöiden ja aikataulujen mukaan. Kliinisen tutkimuksen aikana arvioitiin vain I2-tarkastelun peräkkäistä modaliteettia.

Näiden tietojen yhteenveto esitetään alla taulukossa 18.

Huomautus: Nämä numerot edustavat objektilasien kokonaismäärää, eikä niissä oteta huomioon tarkastelutyyppiä; vain näkökenttä (FOV), täydellinen manuaalinen tarkastelu (FMR) tai FOV+FMR. Nämä arvot ovat alhaisempia kuin mitä rutiininomaisesti havaittaisiin kliinisessä menettelyssä, koska poikkeavien tapausten määrä oli tässä kliinisessä tutkimuksessa paljon suurempi kuin tavallisessa kliinisessä menettelyssä tyyppillisesti havaittu (50 % vs. 10–20 %).

Taulukko 18. ST:n seulontanopeudet

	TIS Keskimäärin objektilaseja/tunti	I2 Keskimäärin objektilaseja/tunti
Laitos 1		
ST 1	9,8	9,9
ST 2	10,4	9,7
ST 3	11,1	8,1
Laitos 2		
ST 1	6,2	6,1
ST 2	9,0	6,4
ST 3	9,1	6,5
Laitos 3		
ST 1	9,2	6,6
ST 2	9,9	6,8
ST 3	10,1	6,5
Yhdistetty mediaani	9,8	6,6
	100 %	67 %

Tässä tutkimuksessa tarkasteltujen vastaavien objektilasien määrää ei voitu määrittää, koska tarkastelutyyppiä ei jäljitetty.

Integroitua kuvageneraattoria käyttävät ST:t skannasivat ja tarkastelivat 67 % objektilaseista, jotka ST:t tarkastelivat TIS:ää käytettäessä

Huomautus: TIS:illä tarkastelluille objektilaseille tallennettu aika ei ota huomioon skannausaikaa. Skannausaika lisää noin 90 sekuntia objektilasia kohti, kun käytetään integroidun kuvageneraattorin peräkkäistä modaliteettia.

G.2.5 Sytoteknikon ajoitustutkimus (eriteltyt ja peräkkäiset modaliteetit)

Ylimääräisessä tutkimuksessa ”Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager” karakterisoitiin sytoteknikkojen seulontavolyymeita, kun osana objektilasien tarkasteluprosessia käytettiin avustavaa kuvantamista. Nämä tiedot kerättiin käytettäessä integroitua kuvageneraattoria kahdella tavalla:

1. ST kuvasi ja tarkasti jokaisen objektilasin integroidun kuvageneraattorin avulla. Tätä kutsutaan tässä tutkimuksessa *peräkkäiseksi modaliteetiksi* (ts. ST suorittaa kuvantamisen ja objektilasin tarkastelun peräkkäin).
2. Kaikki objektilasit kuvattiin eränä käyttämällä integroitua kuvageneraattoria ja sitten ST tarkasteli objektilaseja eränä. Tätä kutsutaan tässä tutkimuksessa *erämodaliteetiksi*. Erämodaliteetissa objektilasien kuvantaminen suoritetaan etukäteen erillään objektilasin tarkastelusta.

Tutkimukseen osallistui kolme (3) ST:tä. ST:t tarkastelivat objektilaseja kolmen (3) päivän aikana (objektilasien seulonta 8-tuntisessa päivässä) tutkimuksen jokaisen ryhmän kohdalla. Jokainen kolmesta ST:stä kuvasi ja tarkasteli itsenäisesti objektilaseja.

Kaikki objektilasit oli valmisteltu ThinPrep™-näytteistä, joilla oli tunnettu sytologinen diagnoosi, ThinPrep-käsittelylaitteella, ja ne oli värjätty ThinPrep-väriaineella. Kullekin ST:lle annettiin 400 satunnaistettua objektilasisarjaa, joista kussakin oli noin 10 % poikkeavia diagnooseja. Näin ST:llä meni tutkimiseen kolme (3) täyttä seulontapäivää. ST:t eivät nähneet diagnooseja.

Vähintään yhden viikon ”hoitojen välinen aika” kului kunkin ST:n tutkimusryhmien välillä.

Taulukossa 19 esitetään ST-ajoitustutkimuksessa tehtyjen tarkastelutyyppeiden totaalinen erittely.

Taulukko 19. Tarkasteltujen objektilasien kokonaismäärä tarkastelutyypeittäin/ST (% Automaattiskannaus = FOV+FMR lkm/Tarkasteltujen objektilasien lkm yhteensä 3 päivän aikana)

	Peräkkäinen tarkastelu				Erätarkastelu			
	ST 1	ST 2	ST 3	Yhteensä	ST 1	ST 2	ST 3	Yhteensä
Tarkasteltujen objektilasien lkm yhteensä	255	285	300	840	365	340	353	1058
Vain FOV	212	179	239	630	308	226	265	799
FOV+FMR	42	100	37	179	51	109	75	235
Vain FMR	1	6	4	11	6	5	13	24
% Automaattiskannauksen viite	16 %	35 %	19 %	24 %	14 %	32 %	21 %	22 %

Tulokset esitetään **taulukossa 20**. Päivittäin seulottujen objektilasien mediaaniluku oli **92**, kun objektilasien seulontaan ja tarkasteluun käytettiin integroitua kuvageneraattoria peräkkäisessä tilassa. ST:t, jotka käyttivät integroitua kuvageneraattoria erämodaliteetissa, tarkastelivat 86 % siitä objektilasien maksimimäärästä, jonka ST:t olisivat tarkastelleet TIS:tä käyttämällä.

Taulukko 20. Sytoteknikon päivittäiset objektilasien tarkastelunopeudet

	ST	Tarkasteltujen objektilasien lkm				
		Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivittäinen mediaani	Päivittäinen kokonaismediaani
Peräkkäinen modaliteetti	ST 1	87	80	88	87	92 (67 %*)
	ST 2	90	100	95	95	
	ST 3	92	108	100	100	
Erämodaliteetti	ST 1	119	123	123	123	119 (86 %*)
	ST 2	124	106	110	110	
	ST 3	119	120	114	119	

* Prosenttiosuus, kun TIS on 100 %.

ST:n diagnoosin yhteneväisyyttä verrattiin arvioituihin tuloksiin, ja tämä esitetään taulukossa 21. Korkea yhteneväisyys diagnoosin ja arvioitujen objektilasien tulosten välillä tukee tämän tutkimuksen kliinistä hyötyä.

Taulukko 21. Sytoteknikon PPA- ja NPA-tulokset perustuen arvioituihin tuloksiin. (Positiiviset tulokset keskiarvo ASC-US+)

	Peräkkäinen modaliteetti		Erämodaliteetti	
	PPA	NPA	PPA	NPA
ST 1	100 %	97 %	97 %	96 %
ST 2	100 %	76 %	100 %	79 %
ST 3	91 %	94 %	100 %	90 %
Yhteensä	97 %	89 %	99 %	89 %

CLIA määrittää työmääräksi enimmäisrajan 100 objektilasia vähintään 8 tunnin työpäivän aikana. Tämä tarkoittaa 100 objektilasin täyttä manuaalista tarkastelua.

Kun käytetään automatisoituja kuvantamisjärjestelmiä, käyttäjien on ehkä tarkistettava vain osa objektilaseista NILM:n diagnoosin tekemiseksi, mikä lyhentää ST:n tarkasteluun tarvitsemää aikaa. Vastaavasti tapauksissa, joissa esiintyy poikkeavuuksia, osittaisen objektilasien tarkastelun jälkeen suoritetaan täydellinen manuaalinen tarkastelu, mikä johtaa pidempään ST:n tarkastelu-aikaan. Molemmissa tapauksissa käytetään eri arvoja tarkastelu-aikojen erojen selvittämiseen objektilasien työmääräarvioiden saavuttamiseksi. (Katso taulukot 22 ja 23.)

Peräkkäistä modaliteettia käytettäessä integroitu kuvageneraattori skannaa objektilasin noin 90 sekunnissa. Tämä aika tulee ottaa huomioon määritettäessä työmäärälaskelmissa käytettyä arvoa.

Erämodaliteettia käytettäessä skannausaika ei oteta huomioon tarkasteluajassa, ja siksi 8 tunnin päivän aikana voidaan tarkastella useampia objektilaseja.

Jotta laboratorioden olisi helpompi määrittää työmäärä perustuen niiden objektilasien määrään, joissa sytoteknikot tarkastelevat vain FOV ja FOV+FMR integroitua kuvageneraattoria käyttämällä, laboratorioden tulee käyttää työmäärän laskennassa menetelmiä, jotka ilmoitetaan **taulukossa 22 ja taulukossa 24 peräkkäiselle modaliteetille ja taulukossa 23 ja taulukossa 25 erämodaliteetille:**

Taulukoiden 24 ja 25 avulla sytoteknikot voivat pitää ajan tasalla laskut vain FOV ja FOV+FMR-objektilaseista, jotka he seulovat jokaisen työpäivän aikana.

**Taulukko 22. Työmäärän laskenta-arvot,
integroitu kuvageneraattori, peräkkäinen modaliteetti**

FMR = 1 objektilasi
FOV = 0,85 objektilasia
FMR + FOV = 1,85 objektilasia
Yläraja = 100 objektilasia

Kun käytetään peräkkäistä modaliteettia, käytetään seuraavaa yhtälöä työmäärän määrittämiseen:

$$[(\text{objektilasien lkm FMR}) (1) + (\text{objektilasien lkm FOV}) (0,85) + (\text{objektilasien lkm FOV+FMR}) (1,85)] = 100 \text{ objektilasia}$$

**Taulukko 23. Työmäärän laskenta-arvot,
integroitu kuvageneraattori, erämodaliteetti**

FMR = 1 objektilasi
FOV = 0,65 objektilasia
FMR + FOV = 1,65 objektilasia
Yläraja = 100 objektilasia

Kun käytetään erämodaliteettia, käytetään seuraavaa yhtälöä työmäärän määrittämiseen:

$$[(\text{objektilasien lkm FMR}) (1) + (\text{objektilasien lkm FOV}) (0,65) + (\text{objektilasien lkm FOV+FMR}) (1,65)] = 100 \text{ objektilasia}$$

Huomautus: Integroidun ThinPrep™-kuvageneraattorin 8-tuntisen työpäivän työmääräraja sisältää kaikki tapausten käsittelyyn tarvittavat toiminnot, ei pelkästään mikroskoopilla käytettyä aikaa:

- 22 näkökentän seulonta
 - Täydellinen manuaalinen objektilasin tarkastelu automaattiskannauksen avulla
 - Kliinisen historian tarkastelu
 - Tulosten ja potilasluokittelun kirjaaminen asianmukaisesti
- Kun objektilasin diagnoosissa käytetään vain 22 näkökenttää (FOV), sen katsotaan olevan vähemmän kuin kokonainen objektilasi.
 - Kun käytetään *peräkkäistä modaliteettia*, objektilasin katsotaan olevan 0,85 objektilasista.
 - Kun käytetään *erämodaliteettia*, objektilasin katsotaan olevan 0,65 objektilasista.

- Objektilasit, joille tehdään täydellinen manuaalinen tarkastelu (FMR) käyttämällä joko manuaalista näytepöydän indeksointia tai automaattiskannausta, tulee katsoa yhdeksi (1) objektilasiksi (kuten CLIA '88 määrittää manuaaliselle seulonnalle).
- Objektilaseihin, joille tehdään **sekä** FOV-tarkastelu että FMR, pätee seuraava:
 - 1,85 objektilasia, kun käytetään peräkkäistä modaliteettia,
 - 1,65 objektilasia, kun käytetään erämodaliteettia.
- Jos tehdään alle 8 tunnin työpäivä, on käytettävä seuraavaa kaavaa määrittämään kyseisen työpäivän aikana tarkasteltujen objektilasien enimmäismäärä:

$$\left(\frac{\text{Objektilasien tutkimiseen käytetty tuntimäärä}}{8} \right) \times 100$$

- **Huomautus:** KAIKILLA laboratorioilla pitää olla selkeä vakiintunut toimintamenetelmä työmäärän laskemismenetelmän dokumentointia ja työmäärärajojen määrittämistä varten.
- Teknisen valvojan vastuulla on arvioida ja määrittää yksittäisten sytoteknikkojen työmäärärajat laboratorion kliinisen suorituskyvyn perusteella.
- **Huomautus:** Manuaalinen työmääräraja ei korvaa CLIA:n vaatimusta 100 objektilasia 24 tunnin aikana vähintään 8 tunnin päivässä. Kun suoritat manuaalista tarkastusta, viittaa CLIA:n vaatimukseen työmäärärajojen laskemiseksi. Manuaalinen tarkastelu sisältää seuraavat objektilasityypit:
 - Objektilasit, jotka tarkastellaan ThinPrep-kuvantamisjärjestelmällä automaattiskannausta käyttämällä
 - Objektilasit, jotka tarkastellaan ilman ThinPrep-kuvantamisjärjestelmää
 - Ei-gynekologiset objektilasit
 - CLIA '88:n mukaan nämä työmäärärajat pitää arvioida uudelleen kuuden kuukauden välein.

Taulukko 24. Seulontatyön valmistumisen hakutaulukko – Integroitu kuvageneraattori, peräkkäinen modaliteetti, jatkuu

		FOV+FMR																																																									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54			
FOV	93	79	81	83	85	86	88	90	92	94	96	98	99																																														
	94	80	82	84	85	87	89	91	93	95	97	98																																															
	95	81	83	84	86	88	90	92	94	96	97	99																																															
	96	82	83	85	87	89	91	93	95	96	98																																																
	97	82	84	86	88	90	92	94	95	97	99																																																
	98	83	85	87	89	91	93	94	96	98	100																																																
	99	84	86	88	90	92	93	95	97	99																																																	
	100	85	87	89	91	92	94	96	98	100																																																	
	101	86	88	90	91	93	95	97	99																																																		
	102	87	89	90	92	94	96	98	100																																																		
	103	88	89	91	93	95	97	99																																																			
	104	88	90	92	94	96	98	100																																																			
	105	89	91	93	95	97	99																																																				
	106	90	92	94	96	98	99																																																				
	107	91	93	95	97	98																																																					
	108	92	94	96	97	99																																																					
	109	93	95	96	98																																																						
	110	94	95	97	99																																																						
111	94	96	98	100																																																							
112	95	97	99																																																								
113	96	98	100																																																								
114	97	99																																																									
115	98	100																																																									
116	99																																																										
117	99																																																										
118	100																																																										

H. Kliinisen tutkimuksen päätelmät

- Kun integroitua ThinPrep-kuvageneraattoria verrataan ThinPrep-kuvantamisjärjestelmään, arvioijat saavuttivat suuremman herkkyuden kaikissa poikkeavissa kategorioissa. Spesifisyys väheni jonkin verran.
 - ASCUS+-objektilasien kohdalla herkkyys lisääntyi 3,8 % 95 %:n luottamusvälillä 2,6 % – 5,0 % ja spesifisyys väheni -1,9 % 95 %:n luottamusvälillä -2,8 % – -1,0 %.
 - LSIL+-objektilasien kohdalla herkkyys lisääntyi 5,8 % 95 %:n luottamusvälillä 4,1 % – 7,5 % ja spesifisyys väheni -1,9 % 95 %:n luottamusvälillä -2,6 % – -1,2 %
 - HSIL+-objektilasien kohdalla herkkyys lisääntyi 7,9 % 95 %:n luottamusvälillä 4,5 % – 11,2 % ja spesifisyys väheni -1,1 % 95 %:n luottamusvälillä -1,6 % – -0,6 %.
- Kun otetaan huomioon ThinPrep-kuvantamisjärjestelmän tekninen ja vertailevien kliinisten tutkimustulosten samankaltaisuus, voidaan päätellä, että integroitu ThinPrep-kuvageneraattori on samankaltainen kuin ThinPrep-kuvantamisjärjestelmä ja sillä voidaan korvata sellaisten ThinPrep™-papatestien manuaalinen tarkastelu, jotka on valmisteltu ThinPrep 2000 -järjestelmällä ja ThinPrep 5000 -käsittelylaitteella epätyypillisten solujen, kohdunkaulan neoplasian, mukaan lukien sen esiasteiset leesiot (matala-asteiset levyepiteelin sisäiset leesiot, korkea-asteiset levyepiteelin sisäiset leesiot), ja karsinooman sekä kaikkien muiden Bethesda-järjestelmässä määriteltujen sytologisten kriteerien havaitsemiseksi.
- Kun sytoteknikko käyttää integroitua kuvageneraattoria objektilasien kuvantamiseen ja tarkasteluun, seulontavolyymi on CLIA:n (Clinical Laboratory Improvement Amendment) ohjeiden mukainen yhden päivän aikana selottujen objektilasien kokonaisuuden osalta.
- Jos halutaan lisätä niiden objektilasien määrää, jotka sytoteknikko voi tarkistaa yhden päivän aikana, objektilasit voidaan kuvata etukäteen (erämodaliteetissa) ja ST voi sitten tarkastella niitä erissä.
- Sytoteknikko voi skannata ja tarkastaa päivässä pienemmän määrän objektilaseja integroidulla kuvageneraattorilla kuin ThinPrep-kuvantamisjärjestelmällä.
 - Suorituskyky voi vaihdella laitosten välillä potilaspopulaatioiden ja lukutapojen erojen vuoksi. Tämän vuoksi jokaisen tätä laitetta käyttävän laboratorion tulee käyttää laadunvarmistus- ja valvontajärjestelmiä asianmukaisen käytön ja työmäärien valinnan varmistamiseksi.
 - Näiden kliinisten laitosten ja tutkimuspopulaatioiden osalta kliinisen tutkimuksen tulokset osoittavat, että integroidun ThinPrep-kuvageneraattorin käyttö kohdunkaulan syövän primaariseulonnassa ThinPrep™-papatestien apuna poikkeavien solujen, kohdunkaulan neoplasian, mukaan lukien sen leesioden esiasteet, ja karsinooman sekä kaikkien muiden Bethesda-järjestelmän määrittelemien sytologisten kriteerien havaitsemiseksi on turvallista ja tehokasta kohdunkaulan poikkeavuuksien tunnistamiseksi.

Lähdeluettelo

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.

Versiohistoria

Versio	Päiväys	Kuvaus
AW-22850-1701 Rev. 001	5-2021	CE-merkki vaihdettu. Lisätty kliinisten tutkimusten tiedot. Lisätty ohjeita vakavien vaaratilanteiden ilmoittamisesta. Hallinnollinen muutos.



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem, Belgia

AW-22850-1701 Rev. 001
5-2021
© 2021 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet
pidätetään.