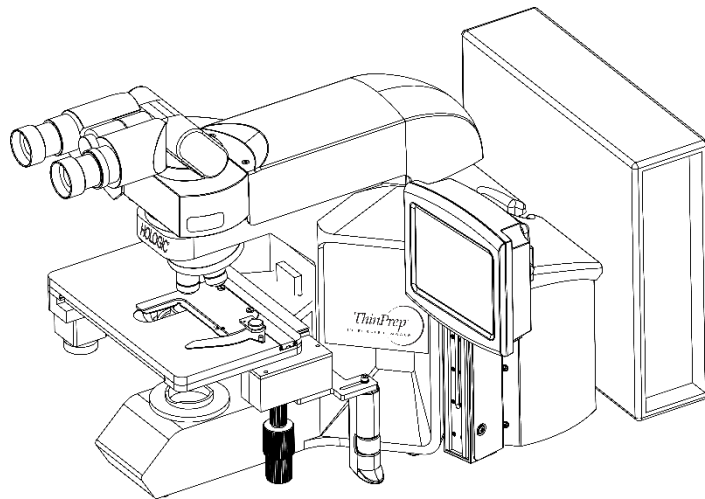




Kezelési összefoglaló és klinikai információk



A ThinPrep™ Integrated Imager



A. RENDELTETÉSSZERŰ HASZNÁLAT

A ThinPrep™ Integrated Imager egy félautomata eszköz, amely az elsődleges méhnyakrákszűrés elvégzése során számítógépes képalkotó technológiát használ a ThinPrep Papanicolaou-teszt tárgylemezekon atípusos sejtek, méhnyak neopláziája, beleértve annak prekursor elváltozásait (alacsony fokú laphámsérülések, magas fokú laphámsérülések) és karcinóma jelenlétének, valamint a *Bethesda-rendszer szerinti méhnyakcitológiai jelentések*¹ által meghatározott összes egyéb citológiai kritérium kimutatására. Professzionális használatra.

B. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS A RENDSZER MAGYARÁZATA

A ThinPrep Integrated Imager egy automata képalkotó és felülvizsgálati rendszer a ThinPrep Papanicolaou-teszt tárgylemezekkel való használatra. Kombinálja a diagnosztikai célú mikroszkopikus mezők azonosítására szolgáló képalkotó technológiát a mikroszkóp tárgyasztal automatizált mozgásával a mezők keresése során. Rutinszerű használat során a ThinPrep Integrated Imager 22 látómezőt választ ki a citotechnológus (CT) számára az ellenőrzéshez. Ezeknek a mezőknek az áttekintését követően a citotechnológus befejezi a diagnosztikai folyamatot, ha nem észlel rendellenességet, vagy felülvizsgálja a teljes tárgylemezt, ha bármilyen rendellenességet észlel. A ThinPrep Integrated Imager lehetővé teszi a citopatológus számára a célhelyek fizikai megjelölését is.

C. MŰKÖDÉSI ELVEK

A ThinPrep Integrated Imager egy olyan kombinált rendszer, amely számítógépes képelemzéssel és automatikus mikroszkópos helymeghatározással segíti a citotechnológust vagy citopatológust a tárgylemez legfontosabb területeinek azonosításában. Az ezzel a rendszerrel használt tárgylemezeket először a ThinPrep™ Genesis™ processzoron, a ThinPrep™ 2000 System vagy a ThinPrep™ 5000 processzoron kell előkészíteni, és a ThinPrep™ festékkel kell megfesteni. A ThinPrep Integrated Imager hagyományos mikroszkópként is használható, amikor nem a ThinPrep™ képalkotáshoz használják.

A ThinPrep Integrated Imager körülbelül 90 másodperc alatt leképezi a tárgylemez teljes sejtfoltyját. A rendszer a tárgylemezekről képi adatokat gyűjt és dolgoz fel, hogy a diagnosztikailag releváns sejteket vagy sejtcsoportokat egy olyan képalkotó algoritmus alapján azonosítsa, amely figyelembe veszi a sejtek jellemzőit és a sejtmag sötétségét. A tárgylemezek képalkotása során a rendszer rögzíti a tárgylemez alfanumerikus azonosítóját, valamint a 22 vizsgált mező x és y koordinátáit.

A képfeldolgozás után a készülék automata mikroszkópként működik, és felülvizsgálat céljából bemutatja a citotechnológusnak az érdeklődésre számot tartó sejteket tartalmazó 22 mezőt. A citotechnológus a felülvizsgálati vezérlőt vagy az érintőképernyőt használja az egyes érdeklődési területek áttekintéséhez (Automatikus helymeghatározás). Emellett az ellenőrzés hatóköre lehetőséget nyújt az objektumok további ellenőrzésre szolgáló automatikus megjelölésére. Ha a citotechnológus megállapítja, hogy e mezők bármelyike rendellenes objektumokat tartalmaz, elektronikusan megjelölheti az adott mezőt. Az Integrated Imager végigvezeti a citotechnológust a teljes sejtfolty ellenőrzésén minden olyan tárgylemez esetében, amelynek mezőit elektronikusan megjelölték (Automatikus szkennelés).

A citotechnológus a ThinPrep Integrated Imager által bemutatott 22 látómező áttekintése során meghatározza a minták megfelelőségét és a fertőzések jelenlétét. A minta megfelelőségének meghatározására két módszer használható. Az első módszer a sejtek megszámlálása és a sejtek átlagos számának meghatározása az Imager által bemutatott 22 látómezőben. A második módszer a sejtfoltt átmérőjének 10 látómezőben történő megszámlálása és a sejtek átlagos számának meghatározása. Mindkét módszer lehetővé teszi a citotechnológus számára annak megállapítását, hogy a Bethesda-rendszer kritériumai által ajánlott minimális sejt mennyiség jelen van-e a tárgylemezen. A tárgylemezek áttekintésének befejezésekor az elektronikusan megjelölt objektumokat a citotechnológus kézzel megjelöli a tárgylemezen. A tárgylemez-információk a számítógépes adatbázisban kerülnek tárolásra, beleértve az elektronikusan megjelölt helyeket jelölő x és y koordinátákat, és a tárgylemezt „befejezett” állapotjelöléssel látják el.

A citotechnológus az egyes tárgylemezek leképezése után azonnal áttekintheti a tárgylemezeket (szekvenciális mód), vagy a laboratóriumok számára egy alternatív munkafolyamat a tárgylemezek egymás után történő leképezése, és a koordináták tárolása a számítógépes adatbázisban, hogy a citotechnológus vagy a citopatológus később áttekinthesse azokat (csoportos feldolgozási mód).

Az eszköz biztonságosságára és teljesítményére vonatkozó összefoglaló megtalálható a Hologic weboldalán a hologic.com/package-inserts címen, valamint az EUDAMED adatbázisban az ec.europa.eu/tools/eudamed címen.

Ha az eszközhöz vagy az eszközzel használt bármely összetevőhöz kapcsolódó súlyos rendkívüli esemény következik be, jelentse a Hologic műszaki szolgáltatának, valamint a felhasználó és/vagy beteg szerinti helyi illetékes hatóságoknak.

D. KORLÁTOZÁSOK

- A ThinPrep Integrated Imager eszközt csak megfelelően képzett személyzet kezelheti.
- Minden olyan tárgylemez esetében, amelyet az Integrated Imager eszközzel elsődleges automatizált szűrésnek vetnek alá, a kiválasztott látómezők manuális újbóli szűrése szükséges egy citotechnológus vagy patológus által.
- A ThinPrep Integrated Imager készülék használata csak a ThinPrep Pap-teszt használatával javallott.
- A ThinPrep Integrated Imager csak a ThinPrep™ Genesis™ feldolgozóval, a ThinPrep™ 2000 rendszerrel és a ThinPrep™ 5000 feldolgozóval készített ThinPrep Pap-teszt tárgylemezekhez javallott. A ThinPrep Integrated Imager eszköz nem javallott a ThinPrep™ 3000 feldolgozóval készített ThinPrep Papanicolaou-teszt tárgylemezekhez.
- Referenciajelekkel ellátott ThinPrep™ tárgylemezeket kell használni.
- A tárgylemezeket a ThinPrep festékkel kell megfesteni a vonatkozó ThinPrep Integrated Imager tárgylemezfestési protokoll szerint.
- A tárgylemezeknek tisztának és törmelékmentesnek kell lenniük, mielőtt a rendszerbe helyezik őket.
- A tárgylemez fedőlemezeinek száraznak és megfelelően elhelyezettnek kell lennie.
- Nem szabad törött vagy rosszul fedett tárgylemezeket használni.
- A ThinPrep Integrated Imager készülékkel használt tárgylemezeknek megfelelően formázott, a kezelési útmutatóban leírtak szerinti azonosítószámot kell tartalmazniuk.
- Az Integrated Imagerrel egyszer már sikeresen leképezett tárgylemezeket nem lehet újra leképezni.

- A ThinPrep Integrated Imager eszköz teljesítményét nem értékelték az újrafeldolgozott mintaampullákból készített tárgylemezek felhasználásával; ezért ajánlott ezeket a tárgylemezeket manuálisan felülvizsgálni.

E. FIGYELMEZTETÉSEK

- Az Integrated Imager eszköz rádiófrekvenciás energiát termel, használ és sugározhat, és ez interferenciát okozhat a rádiós kommunikációban.
- A ThinPrep Integrated Imager eszközt a Hologic hivatalos szervizképviselőjének kell telepítenie.

F. ÓVINTÉZKEDÉSEK

- A tárgylemezek törésének és/vagy sérülésének elkerülése érdekében óvatosan kell eljárni az üveg tárgylemezeknek a ThinPrep Integrated Imager eszközbe helyezésekor és kivételekor.
- A megfelelő működés érdekében az Integrated Imager eszközt lapos, stabil felületre kell helyezni, távol más vibráló gépektől.

G. TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK

A ThinPrep Integrated Imager rendszer technológiailag hasonló a ThinPrep képalkotó rendszerhez. A ThinPrep Integrated Imager teljesítményjellemzőit egy többközpontú klinikai vizsgálatban hasonlították össze a ThinPrep képalkotó rendszerrel. A ThinPrep™ képalkotó rendszert egy különálló, többközpontú klinikai vizsgálatban hasonlították össze a manuális felülvizsgálattal. Mindkét klinikai vizsgálatot a következő szakaszok ismertetik.

G.1 A ThinPrep Imaging System képalkotó rendszer összehasonlítása a manuális felülvizsgálattal

Egy többközpontú, kétkarú klinikai vizsgálatot végeztek tizenegy (11) hónapos időszak alatt négy (4) citológiai laboratóriumi helyszínen az Amerikai Egyesült Államokban². A „Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System” (Többközpontú vizsgálat a ThinPrep képalkotó rendszer elsődleges szűrési képességének értékeléséről) című vizsgálat célja az volt, hogy kimutassa, hogy a ThinPrep Pap-teszt tárgylemezek rutinszerű szűrése a ThinPrep képalkotó rendszer segítségével egyenértékű a ThinPrep tárgylemezek manuális felülvizsgálataival a citológiai diagnózishoz használt valamennyi kategória (a minta megfelelősége és a leíró diagnózis) tekintetében, a Bethesda-rendszer kritériumai szerint¹.

A kétkarú vizsgálati megközelítés lehetővé tette a citológiai értelmezés (leíró diagnózis és a minta megfelelősége) összehasonlítását egyetlen ThinPrep-előkészített tárgylemezeiről, amelyet először a szokásos laboratóriumi méhnyakcitológiai gyakorlatok (*manuális felülvizsgálat*), majd 48 napos időeltolódás után a ThinPrep képalkotó rendszer segítségével vizsgáltak (*képalkotó felülvizsgálat*). A vizsgálatból származó tárgylemezek egy részhalmazát egy három (3) független citopatológusból álló testület áttekintette és elbírálta a konszenzusos diagnózis meghatározása érdekében. A vizsgálat eredményeinek értékeléséhez a konszenzusdiagnózist használták az igazság „aranystandardjaként”.

G.1.1 Laboratóriumi és betegjellemzők

A vizsgálatban részt vevő 10 359 alany közül 9550 teljesítette a leíró diagnóziselemzésbe való bevonás feltételeit. A vizsgálat során 7,1% (732/10 359) tárgylemez leolvasása nem volt lehetséges az Imagerrel, és manuális felülvizsgálatra volt szükség az *Imager ellenőrzés* kar során. Ehhez legnagyobb mértékben a tárgylemezeken található túl sok légbuborék járult hozzá. További tényezők közé tartoztak a fókuszproblémák, a tárgylemezsűrűség, a tárgylemez-azonosítás hibái, a pozícióból kimozdult tárgylemezek, a kazettafoglatban lévő több tárgylemez, valamint a már leképezett tárgylemezek. A vizsgálatban részt vevő citológiai laboratóriumok négy központból álltak. Valamennyi kiválasztott helyszín nagy tapasztalattal rendelkezett a nőgyógyászati ThinPrep tárgylemezek feldolgozásában és értékelésében, és képzést kaptak a ThinPrep Imaging System használatában. A vizsgálati populáció különböző földrajzi régiókat és olyan nők populációját képviselte, akik a ThinPrep képképező rendszerrel méhnyakszűrésen mennének keresztül a szokásos klinikai alkalmazás során. Ezek a helyszínek egyaránt tartalmaztak rutinszűrésen részt vevő nőket (szűrésen részt vevő populáció) és olyan betegeket, akiknél a közelmúltban már volt méhnyak-rendellenesség (beutalóval rendelkező populáció). A vizsgálohelyek jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat A vizsgálohely jellemzői

Helyszín	1	2	3	4
Szűrésen részt vevő (alacsony kockázatú) populáció	88%	82%	90%	94%
Beutalással rendelkező (magas kockázatú) populáció	12%	18%	10%	6%
HSIL+ prevalencia	1,1%	0,7%	0,4%	0,6%
ThinPrep Pap-tesztek évente	120 000	70 200	280 000	105 000
Citotechnológusok száma	14	9	32	11
A vizsgálatban részt vevő citotechnológusok száma	2	2	2	2
A citopatológusok száma	6	5	6	14
A vizsgálatban részt vevő citopatológusok száma	1	2	1	2

G.1.2 A leíródiagnózis érzékenységi és specifikussági becslései

Egy három független citopatológusból álló testület elbírálta az összes nem egyező (egyfokozatú vagy nagyobb citológiai eltérés) leíró diagnózisú eset (639), az összes egyező pozitív eset (355) és a 8550 negatív egyező eset (428) véletlenszerű 5%-os részhalmazának tárgylemezeit. Az elbíráló bizottságban részt vevő citopatológusok mindegyike rendelkezett citopatológiai szakvizsgával. A citopatológiában szerzett tapasztalatuk 6 és 12 év között mozgott. Az elbírálók közül ketten egyetemi rendelők, egy bíráló pedig egy magánorvosi központból érkezett. Az elbíráló személyek intézményeinek volumene évente 12 000 és 30 000 ThinPrep Pap-teszt közötti.

A konszenzusos diagnózist úgy határozták meg, hogy 3 citopatológusból legalább 2 egyetértett. A citopatológusok csoportjának küldött tárgylemezeket nem azonosították hely szerint, és nem is rendezték őket semmilyen módon. Ha a 3 citopatológusból legalább 2 nem tudott konszenzusos diagnózist felállítani, a citopatológusok teljes csoportja egyidejűleg, többfejű mikroszkóp segítségével vizsgálta meg mindegyik esetet, hogy meghatározzák a konszenzusos diagnózist.

Az elbíralt eredményeket „aranystandardként” használták a Bethesda-rendszer következő főbb „valós” leíró diagnosztikai osztályozásainak meghatározásához: Negatív, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, laphámsejtes karcinóma (SQ CA) és mirigysejtes karcinóma (GL CA). Az érzékenység és a specificitás becslését 95%-os konfidenciaintervallumokkal együtt számították ki a vizsgálat *Manuális ellenőrzés* és az *Imager ellenőrzés* karjaihoz. A két kar közötti érzékenység és specificitás különbségeit, valamint 95%-os konfidenciaintervallumaikat is kiszámították. A 8550 eset (428 tárgylemez) találomra kiválasztott 5%-os részhalmazában, amelyet mindkét kar negatívnak talált és elbíralt, 425 „valós” negatív és 3 „valós” ASCUS tárgylemez volt. Többszörös beviteli technikát alkalmaztak a valós pozitív és valós negatív esetek számának kiigazítására a 8550 egybehangzón negatív esetekben, az esetek megítélt 5%-a alapján².

A 2. táblázat összefoglalja a leíró diagnózis érzékenységi és specificitási becsléseit 95%-os konfidenciaintervallumokkal az összes helyre vonatkozóan a „valós” ASCUS+, LSIL+ és HSIL+ esetében.

2. táblázat A manuális felülvizsgálat és az Imager felülvizsgálat összehasonlítása, a leíró diagnózis összefoglalása

Küszöbérték	Érzékenység			Specificitás		
	Manuális (95%-os CI)	Képkalkotó (95%-os CI)	Különbség (95%-os CI)	Manuális (95%-os CI)	Képkalkotó (95%-os CI)	Különbség (95%-os CI)
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%)

A 2. táblázatban bemutatott eredmények azt mutatják, hogy az ASCUS+ esetében az *Imager ellenőrzés* érzékenységének növekedése a *Manuális ellenőrzéssel* szemben statisztikailag szignifikáns volt, a 95%-os konfidencia intervallum alsó határa 2,6% volt az összes helyszínen együttesen. Az ASCUS+ érzékenységek között megfigyelt különbség a helyszínek között -2,8% között változott, 95%-os konfidencia intervallummal (-10,6%; 5,0%) és +14,4% között, 95%-os konfidencia intervallummal (8,2%; 20,5%). Az *Imager ellenőrzés* és a *Manuális ellenőrzés* közötti különbség a specificitásban nem volt statisztikailag szignifikáns, a 95%-os konfidenciaintervallum -0,2% és +0,6% között volt. A megfigyelt különbségek a helyszínek között -0,3% és +0,4% között változtak.

A 2. táblázatban bemutatott eredmények azt mutatják, hogy az *Imager ellenőrzés és a Manuális ellenőrzés* karok LSIL+ érzékenysége közötti különbség az összes helyszínrre együttesen nem volt statisztikailag szignifikáns, a 95%-os konfidenciaintervallum -5,0% és +4,0% között volt. Az LSIL+ érzékenységek között megfigyelt különbség a helyszínek között -6,3% 95%-os (-14,7%; 2,1%) konfidenciaintervallummal és +8,1% között változott 95%-os (-4,0%; 20,1%) konfidenciaintervallummal. Az *Imager ellenőrzés és a manuális ellenőrzés* közötti különbség a specificitásban nem volt statisztikailag szignifikáns, a 95%-os konfidenciaintervallum -0,1% és +0,3% között volt. A megfigyelt különbségek a helyszínek között -0,4% és +0,6% között változtak.

A 2. táblázatban bemutatott eredmények azt mutatják, hogy az *Imager ellenőrzés és a Manuális ellenőrzés* karok HSIL+ érzékenysége közötti különbség az összes helyszínrre együttesen nem volt statisztikailag szignifikáns, a 95%-os konfidenciaintervallum -1,1% és +12,6% között volt. A HSIL+ érzékenységek között megfigyelt különbség a helyszínek között -2,5%-tól, 95%-os (-15,4%; 10,4%) konfidencia intervallummal +13,6%-ig változott 95%-os (-0,7%; 28,0%) konfidencia intervallummal. Az *Imager ellenőrzés* specificitásának növekedése a *Manuális ellenőrzéshez* képest statisztikailag szignifikáns volt, 95%-os konfidenciaintervallummal +0,06% és +0,4% között. A megfigyelt különbségek a helyszínek között -0,1% és +0,7% között változtak.

A 3. táblázat a jóindulatú sejtes elváltozásokra vonatkozó, meg nem ítélt határfrekvencia adatokat mutatja az összes hely vonatkozásában.

3. táblázat Elbírátlan marginális gyakoriság – A jóindulatú sejtes elváltozások leíró diagnosztikai összefoglalója – Az összes vizsgálóhely együttesen

	Manuális ellenőrzés		Képkötő vélemény	
Betegek száma: 7223	9550		9550	
Leíró diagnózis	N	%	N	%
Jóindulatú sejtes elváltozások:	405	4,2	293	3,1
Fertőzés:				
Trichomonas vaginalis	8	0,1	8	0,1
Candida spp.-nek megfelelő gombaszerű organizmusok.	47	0,5	31	0,3
Coccobacillusok előfordulása	71	0,7	60	0,6
Aktinomikózis fajnak megfelelő baktériumok	1	0,0	1	0,0
Herpeszvírussal összefüggő sejtváltozások	1	0,0	1	0,0
Egyéb fertőzések	1	0,0	0	0,0
Reaktív sejtes változások a következőkkel összefüggésben:				
Gyulladás	218	2,3	156	1,6
Atrófiás gyulladással (atrófiás vaginitis)	68	0,7	46	0,5
Sugárzás	0	0,0	0	0,0
Méhen belüli fogamzásgátló eszköz (IUD)	0	0,0	0	0,0
Egyéb reaktív sejtváltozás	34	0,4	14	0,1

Megjegyzés: Néhány beteg egynél több diagnosztikai alkategóriába volt sorolva.

A *Manuális ellenőrzés* során a jóindulatú sejtes elváltozások aránya magasabb volt (405), mint az *Imager ellenőrzés* esetekben (293).

A ThinPrep képkalkotó rendszer teljesítményére vonatkozó részletes információkért kérjük, olvassa el a ThinPrep™ képkalkotó rendszer működési összefoglalóját és a klinikai információkat (MAN-03938-001).

G.2. A ThinPrep Integrated Imager és a ThinPrep képkalkotó rendszer összehasonlító táblázata

Egy többközpontú, kétkarú klinikai vizsgálatot végeztek három (3) helyszínen az Amerikai Egyesült Államokban. A „Multi-Center Evaluation of the ThinPrep™ Integrated Imager” (A ThinPrep Integrated Imager eszköz többközpontú értékelése) című vizsgálat célja annak kimutatása volt, hogy a ThinPrep™ 2000 rendszerrel és a ThinPrep™ 5000 feldolgozóval készített ThinPrep Papanicolaou-teszt tárgylemezek rutinszerű szűrése a ThinPrep Integrated Imager segítségével hasonló a ThinPrep tárgylemezek ThinPrep képkalkotó rendszer segítségével történő felülvizsgálatához a citológiai diagnózishoz használt valamennyi kategória (a minta megfelelősége és a leíró diagnózis) tekintetében, a Bethesda-rendszer kritériumai szerint¹.

A kétkarú vizsgálati megközelítés lehetővé tette a citológiai értelmezés (leíró diagnózis és a minta megfelelősége) összehasonlítását egyetlen ThinPrep által előkészített (ismert diagnózisú) tárgylemezről, amelyet először az Integrated Imagerrel, majd két héttel később a ThinPrep képkalkotó rendszer segítségével vizsgáltak. A vizsgálat eredményeinek értékeléséhez a felvételkor megállapított diagnózist használták az igazság „aranystandardjaként”.

A vizsgálatban használt tárgylemezeket a ThinPrep™ 2000 rendszerrel és a ThinPrep™ 5000 feldolgozóval dolgozták fel. A vizsgálati tárgylemezeket egy korábbi vizsgálat végrehajtása során készítették, manuálisan vizsgálták felül és bírálták el².

Mindkét vizsgálati kar esetében az összes tárgylemezt egymástól függetlenül vizsgálták. A tárgylemezeket a tárgylemezek felülvizsgálata előtt randomizálták az egyes vizsgálati karokban. A citológiai diagnózisokat és a minták megfelelőségét a Bethesda-rendszer kritériumai szerint határozták meg mindkét vizsgálati kar esetén.

G.2.1 Laboratóriumi és betegjellemzők

A vizsgálatban részt vevő citológiai laboratóriumok három (3) központból álltak. Valamennyi kiválasztott helyszín nagy tapasztalattal rendelkezett a nőgyógyászati ThinPrep tárgylemezek feldolgozásában és értékelésében, és képzést kaptak a ThinPrep Integrated Imager használatában.

Betegek száma (tervezett és elemzett)

A vizsgálatba 2520 tárgylemezt (helyszínenként 840) vontak be. A 2520 tárgylemez közül hatot (6) (0,2%) kizárták a felülvizsgálatból és az elemzésből, mivel azok meghibásodtak és olvashatatlanokká váltak.

Alapvető demográfiai információkat gyűjtöttek minden egyes helyszínen minden egyes bejegyzett tárgylemezről, hogy segítsék a citotechnológust a kapott tárgylemezekre vonatkozó diagnózis felállításában. Valamennyi helyszínre vonatkozó demográfiai adatok összefoglalása a 4. táblázatban található

4. táblázat Helyszín demográfiai adatai

Helyszín száma	Életkor (év) Medián	Méheltávolítások száma (a beválasztottak %-a)	Posztmenopauzálisok száma (a beválasztottak %-a)
1	36 év	11 (2,6%)	30 (7,1%)
2	33 év	15 (3,6%)	25 (6,0%)
3	37 év	25 (6,0%)	51 (12,1%)
Összességében	35 év	51 (4,0%)	106 (8,4%)

Minden egyes tárgylemezt minden helyszínen három (3) alkalommal, egymástól függetlenül, három (3) különböző citotechnológus és patológus páros vizsgálta át a szokásos laboratóriumi és klinikai eljárások alkalmazásával. Ez összesen 7542 diagnosztikai eredményt eredményezett. Ezen eredmények egyikét sem zárták ki az elemzésből.

Főbb jogosultsági kritériumok

Beválasztási kritériumok

A vizsgálati tárgylemezeket (esetenként két tárgylemez, egy tárgylemezt a ThinPrep 2000 rendszeren, egy másik tárgylemezt pedig a ThinPrep 5000 feldolgozón dolgoztak fel) egy korábbi vizsgálat végrehajtása során készítették, vizsgálták felül manuálisan és bírálták el². A három helyszínről származó ThinPrep Pap-teszt tárgylemezek a következőket tartalmazták:

- NILM: 1260 tárgylemez 630 esetből
- ASC-US: 300 tárgylemez 150 esetből
- LSIL: 300 tárgylemez 150 esetből
- ASC-H: 300 tárgylemez 150 esetből
- AGUS: 30 tárgylemez 15 esetből
- HSIL: 300 tárgylemez 150 esetből
- Daganatos megbetegedések: 30 tárgylemez 15 esetből

Kizárási kritériumok

Törött vagy a vizsgálat céljaihoz olvashatatlanná vált tárgylemez

Értékelési kritériumok

E vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy megbecsülje az érzékenységet, a specificitást és a valószínűségi arányokat az Integrated Imagerrel (szekvenciális mód) leképezett és felülvizsgált tárgylemezek diagnosztizálásakor, és összehasonlítsa a ThinPrep képalkotó rendszerrel (TIS). Az ebben a vizsgálatban szereplő tárgylemezek referenciastandardja a patológus által megállapított konszenzusdiagnózis volt egy korábbi vizsgálatból².

G.2.2 Leíró diagnózis érzékenységi és specifikussági becslések

A diagnosztikai küszöbértékek rövidítései:

Kategóriák szétválasztása

Küszöbérték	Negatív	Pozitív
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Daganat
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Daganat
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, Daganat
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, Daganat

A vizsgálat eredményeit az 5. táblázat ismerteti. Az összes rendellenes kategóriában az Integrated Imager rendszer érzékenysége magasabb volt a ThinPrep képkalkoló rendszerénél a 5. táblázatban felsorolt küszöbértékek mindegyike esetén. A ThinPrep képkalkoló rendszerhez képest az Integrated Imager rendszer specifikitása némileg csökkent.

5. táblázat A ThinPrep képkalkoló rendszer (TIS) és az Integrated Imager összehasonlítása, leíró diagnózis összefoglalás (minden tárgylemez)

Küszöbérték	Érzékenység			Specifikitás		
	TIS (95%-os CI)	Integrated Imager (95%-os CI)	Különbség (95%-os CI)	TIS (95%-os CI)	Integrated Imager (95%-os CI)	Különbség (95%-os CI)
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%)

Ezen túlmenően, az alábbiakban bemutatott adatok az alkalmazott feldolgozó típusa (ThinPrep 2000 rendszer és ThinPrep 5000 feldolgozó) szerint vannak csoportosítva. Az összes rendellenes esetben az Integrated Imager rendszer érzékenysége magasabb volt a ThinPrep képkalkoló rendszerénél a küszöbértékek mindegyike esetén. A ThinPrep képkalkoló rendszerhez képest az Integrated Imager rendszer specifikitása némileg csökkent.

6. táblázat A ThinPrep képkalkító rendszer (TIS) és az Integrated Imager (I2) összehasonlítása, leíró diagnózis összefoglalás (ThinPrep 2000 rendszer – csak feldolgozott tárgylemezek)

Küszöbérték	Érzékenység			Specifititás		
	TIS [olvasások száma] (95%-os CI)	I2 [olvasások száma] (95%-os CI)	Különbség [olvasások száma] (95%-os CI)	TIS [olvasások száma] (95%-os CI)	I2 [olvasások száma] (95%-os CI)	Különbség [olvasások száma] (95%-os CI)
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%)

7. táblázat A ThinPrep képkalkító rendszer (TIS) és az Integrated Imager (I2) összehasonlítása, leíró diagnózis összefoglalás (ThinPrep 5000 feldolgozó – csak feldolgozott tárgylemezek)

Küszöbérték	Érzékenység			Specifititás		
	TIS [olvasások száma] (95%-os CI)	I2 [olvasások száma] (95%-os CI)	Különbség [olvasások száma] (95%-os CI)	TIS [olvasások száma] (95%-os CI)	I2 [olvasások száma] (95%-os CI)	Különbség [olvasások száma] (95%-os CI)
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%)

A 8-14. táblázat a TIS (ThinPrep rendszer) ellenőrzés és az Integrated Imager ellenőrzés teljesítményét mutatja a bírálóbizottság által felállított elbíralt diagnózishoz képest (valós, korábbi vizsgálatból) a Bethesda-rendszer következő főbb leíró diagnosztikai osztályozásai esetében: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL és Daganat.

8. táblázat „Valós negatív” (NILM) véletlenszerűségi táblázat (az összes helyszínrre együttesen)
Összességében megítélt NILM
TIS vs. I2

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

9. táblázat „Valós ASCUS” véletlenszerűségi táblázat (az összes helyszínrre együttesen)
Összességében megítélt ASCUS
TIS vs. I2

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

10. táblázat „Valós LSIL” véletlenszerűségi táblázat (az összes helyszínrre együttesen)
Összességében megítélt LSIL
TIS vs. I2

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

11. táblázat „Valós ASC-H” véletlenszerűségi táblázat (az összes helyszínrre együttesen)
Összességében megítélt ASC-H
TIS vs. I2

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

12. táblázat „Valós AGUS” véletlenszerűségi táblázat (az összes helyszínrre együttesen)
Összességében megítélt AGUS
TIS vs. I2

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

13. táblázat „Valós HSIL” véletlenszerűségi táblázat (az összes helyszínrre együttesen)
Összességében megítélt HSIL
TIS vs. I2

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

**14. táblázat „Valós Daganat” véletlenszerűségi táblázat (az összes helyszínrre együttesen)
Összességében megítélt Daganat
TIS vs. I2**

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

A 15. táblázat a jóindulatú sejtes elváltozások leíró diagnosztikai marginális gyakoriságát ismerteti az összes helyszínrre együttesen. Mindegyik tárgylemezt háromszor olvasták le, először egy citotechnológus, majd egy citopatológus.

**15. táblázat Elbírátlan marginális gyakoriság –
A jóindulatú sejtes elváltozások leíró diagnosztikai összefoglalója –
Az összes vizsgálóhely együttesen**

Leolvasások száma	TIS felülvizsgálat		I2 felülvizsgálat	
	7542		7542	
Leíró diagnózis	N	%	N	%
Jóindulatú sejtes elváltozások	402	5,3%	420	5,6%
Organizmusok:				
Trichomonas vaginalis	20	0,3%	28	0,4%
Candida spp.-nek megfelelő gombaszerű organizmusok	122	1,6%	128	1,7%
A hüvelyflóra változása bakteriális vaginosisal	183	2,4%	208	2,8%
Aktinomikózis fajnak megfelelő baktériumok	2	0,0%	3	0,0%
Herpeszvírusnak megfelelő sejtváltozások	2	0,0%	1	0,0%
Egyéb fertőzés	0	0,0%	0	0,0%
Egyéb nem neoplasztikus leletek				0,0%
Gyulladásához kapcsolódó reaktív sejtes elváltozások	34	0,5%	16	0,2%
Atrófia	33	0,4%	26	0,3%
Sugárzásához kapcsolódó reaktív sejtes elváltozások	0	0,0%	0	0,0%
Méhben belüli fogamzásgátló eszközökhöz kapcsolódó reaktív sejtes elváltozások	0	0,0%	1	0,0%
Mirigysejtek állapota méheltávolítás után	0	0,0%	0	0,0%
Endometriumsejtek ≥ 45 éves nőkben	6	0,1%	9	0,1%

Az Integrated Imager készülékkel a jóindulatú sejtes elváltozások aránya valamivel magasabb volt (7542-ből 420, azaz 5,6%), mint a TIS ellenőrzéssel (7542-ből 402, azaz 5,3%), ez azonban statisztikailag nem volt szignifikáns.

Következtetés

Az Integrated Imager érzékenysége és specificitása a ThinPrep 2000 és a ThinPrep 5000 tárgylemezek felülvizsgálatakor hasonló a ThinPrep képkalkoló rendszer érzékenységéhez és specificitásához.

G.2.3 Az Integrated Imager analitikai teljesítménye

A műszeren belüli reprodukálhatóság

Az analitikai teljesítményt az Integrated Imager által bemutatott 22 látómező (FOV) tartalmának áttekintésével értékelték. Az értékeléseket citológusok végezték. Citopatológus nem vizsgálta felül a látómezőt (FOV). Az értékeléshez nem végeztek teljes tárgylemez-felülvizsgálatot.

A műszeren belüli reprodukálhatósági eredményeket három (3) citotechnológus gyűjtötte össze, akik három (3) alkalommal végezték el a tárgylemezek felülvizsgálatát ugyanazon a műszeren, legalább 14 napos kimosási időszakkal.

A vizsgálatban használt 260 tárgylemezt korábban ThinPrep mintákból készítették el, és rendelkeztek minősített citológiai diagnózissal.

A 22 látómező (FOV) felülvizsgálatából származó legmagasabb rangsorolt diagnózist és a kóros látómezők (FOV) számát mindhárom futtatás esetében feljegyezték, mind a TIS felülvizsgálatban, mind az I2 felülvizsgálatban.

A 16. táblázat a műszeren belüli eredményeket foglalja össze a tárgylemezek egyes diagnosztikai kategóriáira vonatkozóan (a megítélt valós eredmények szerint). Az egyes csoportosítások esetében a következő mérőszámok szerepelnek:

- % Rendellenes
Azoknak a tárgylemezeknek az aránya, amelyeknél rendellenes FOV volt megfigyelve. (NILM- vagy UNSAT-tárgylemez esetén a % Normál oszlop a nem rendellenes arányok rögzítésére szolgál).
- % Kategória+
Azoknak a tárgylemezeknek az aránya, amelyeknél legalább egy FOV-t megfigyeltek a tárgylemez valódi kategóriájának vagy annál magasabbnak megfelelő tartalommal.
- % N/A
Az elemzésből kizárt tárgylemez aránya az adott kategóriában (a képkalkoló berendezés által nem leképezhető vagy hiányzó adatok)
- Rendellenes FOV, % nulla
Azoknak a tárgylemezeknek az aránya, amelyeknél nulla rendellenes FOV volt megfigyelhető.
- Rendellenes FOV, medián
A megfigyelt rendellenes FOV középértéke (22-ből összesen).

16. táblázat Az eszközön belüli vizsgálat összefoglaló eredményei

Diagnózis	Képkalkotó	% Rendellenes	% Kategória+	% Normál	% N/A	Rendellenes látómező (FOV)	
						% nulla	Medián
NILM	TIS			69,6%	11,0%	70,4%	0
	I2			78,1%	4,3%	78,4%	0
ASCUS	TIS	75,9%	75,9%		13,3%	25,0%	6
	I2	71,9%	71,9%		5,0%	28,1%	7
LSIL	TIS	97,3%	93,2%		3,3%	2,8%	14
	I2	96,0%	94,0%		0,7%	4,0%	15
ASC-H	TIS	93,3%	86,7%		0,0%	6,7%	11,5
	I2	100%	83,3%		0,0%	0,0%	14
AGUS	TIS	63,0%	51,9%		6,7%	35,7%	2
	I2	55,6%	48,1%		10,0%	44,4%	2
HSIL	TIS	98,0%	77,3%		0,0%	2,0%	20
	I2	97,3%	71,3%		0,7%	2,7%	20
CANCER	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

Műszerek közötti reprodukálhatóság összefoglalása

A műszerek közötti reprodukálhatósági eredmények a klinikai vizsgálatból származnak.

A klinikai vizsgálatban három (3) citotechnológus/patológus páros vizsgálta a tárgylemezeket különböző eszközökkel.

A 17. táblázat a műszerek közötti eredményeket foglalja össze az egyes tárgylemezek diagnosztikai kategóriáira vonatkozóan (a megítélt valós eredmények szerint).

Az egyes csoportosítások esetében a következő mérőszámok szerepelnek:

- % Rendellenes
Azon tárgylemezek aránya, amelyeknél bármilyen rendellenes diagnózist rögzítettek. (NILM- vagy UNSAT-tárgylemez esetén a % Normál oszlop a nem rendellenes arányok rögzítésére szolgál).
- % Kategória+
Azoknak a tárgylemezeknek az aránya, amelyeknél a hely diagnózis megegyezett a tárgylemez megítélt kategóriájával, vagy magasabb volt annál.

17. táblázat A műszerek közötti vizsgálat összefoglaló eredményei

Diagnózis	Képkalkotó	% Rendellenes	% Kategória+	% Normál
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%	--
CANCER	TIS	100%	63,2%	--
	I2	100%	63,2%	--
UNSAT	TIS	--	--	95,2%
	I2	--	--	93,2%

G.2.4 Citotechnológiai szűrési arányok a klinikai vizsgálat során

A vizsgálat során kilenc (9) citotechnológus (CT) rögzítette a napi munkaórák számát, valamint a TIS és az I2 értékeléshez is megvizsgált tárgylemezek számát. A citológusok szakmai tapasztalata 4 és 30 év között mozgott. A vizsgálat során a citotechnológus szűrési ideje mind a TIS, mind az I2 felülvizsgálat esetében magában foglalta a 22 látómező automatizált szűrését, az automatizált szűrés nem alkalmazhatósága esetén a teljes tárgylemez-sorozat ellenőrzését, valamint a 22 látómező automatizált szűrését, amelyet az automatizált szűrés során kóros sejtek azonosítása esetén a teljes tárgylemez-sorozat ellenőrzése követett. Az egyes citotechnológusok által naponta átvizsgált tárgylemezek száma logisztikai problémák és ütemezés miatt változó volt. A klinikai vizsgálat során csak az I2 ellenőrzés szekvenciális módját értékelték.

Ezeket az adatokat az alábbi 18. táblázat foglalja össze.

Megjegyzés: Ezek a számok a tárgylemezek teljes számát jelölik, és nem veszik figyelembe az ellenőrzés típusát; csak a látómező (FOV), a teljes manuális ellenőrzés (FMR) vagy a FOV+FMR. Ezek az arányok alacsonyabbak, mint a klinikai gyakorlatban rutinszerűen megfigyelhetőek lennének, mivel a kóros esetek száma ebben a klinikai vizsgálatban sokkal magasabb volt, mint a szokásos klinikai gyakorlatban (50% szemben a 10–20%-kal).

18. táblázat CT szűrési arányok

	TIS átlag tárgylemez szám/óra	I2 átlag tárgylemez szám/óra
1. vizsgálóhely		
CT 1	9,8	9,9
CT 2	10,4	9,7
CT 3	11,1	8,1
2. vizsgálóhely		
CT 1	6,2	6,1
CT 2	9,0	6,4
CT 3	9,1	6,5
3. vizsgálóhely		
CT 1	9,2	6,6
CT 2	9,9	6,8
CT 3	10,1	6,5
Összevont medián	9,8	6,6
	100%	67%

Ebben a vizsgálatban nem lehetett meghatározni az ellenőrzött egyenértékű tárgylemezek számát, mivel az ellenőrzés típusát nem követték nyomon.

Az Integrated Imager berendezést használó CT-k a TIS használatával ellenőrzött tárgylemezek 67%-át szkennelték be és ellenőrizték.

Megjegyzés: A TIS ellenőrzött tárgylemezek esetében rögzített idő nem veszi figyelembe a szkennelési időt. Az Integrated Imager szekvenciális mód használata esetén a beolvasási idő tárgylemezenként körülbelül 90 másodpercet vesz igénybe.

G.2.5 Citotechnológiai időmérési vizsgálat (szakaszos és szekvenciális módok)

Egy további, „Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager” (Citotechnológus szűrési idő vizsgálat ThinPrep™ Integrated Imager) című vizsgálatot végeztek a citotechnológusok (CT-k) szűrési mennyiségének jellemzésére, ha a tárgylemezek ellenőrzési folyamatának részeként asszisztív képalkotást alkalmaznak. Ezeket az adatokat kétféleképpen gyűjtötték össze az Integrated Imager segítségével:

1. Minden tárgylemezt képalkotó berendezéssel készítettek, majd CT-vel ellenőrizték az Integrated Imager berendezés segítségével. Ezt a jelen vizsgálatban *szekvenciális módnak* nevezzük (azaz a képalkotást és a tárgylemez ellenőrzését egymás után végzi a CT).
2. Az Integrated Imager berendezés segítségével minden tárgylemezt egy tételben képeztek le, majd a CT egy tételben ellenőrizte a tárgylemezeket. Ezt a jelen vizsgálatban *Tételes módnak* nevezzük. Tételes módban a tárgylemezek képalkotása előre történik, elkülönítve a tárgylemez-ellenőrzéstől.

Ebben a vizsgálatban három (3) CT vett részt. A CT-k három (3) napon át ellenőrizték a tárgylemezeket (8 órás napi szűrővizsgálatot végeztek) a vizsgálat mindkét ágára vonatkozóan. A tárgylemezeket mindhárom CT önállóan képezte le és ellenőrizte.

Minden tárgylemezt ismert citológiai diagnózisok ThinPrep™ mintáiból készítettek egy ThinPrep feldolgozón, és ThinPrep festékekkel festettek. CT-nként 400 randomizált, egyenként körülbelül 10%-os kóros diagnózist tartalmazó tárgylemezt biztosítottak annak érdekében, hogy egy CT-t három (3) teljes szűrési napra feladattal lássanak el. A CT-ekkel nem közölték a diagnózisokat.

Minden CT esetében legalább egyhetes „pihenő időszak” volt hagyva a vizsgálati karok között.

A 19. táblázat mutatja a CT-időzítési vizsgálatban elvégzett ellenőrzések típusainak teljes listáját.

19. táblázat Az ellenőrzött tárgylemezek száma az ellenőrzés típusa/CT szerint (% Automatikus szkennelés = FOV sz.+FMR/3 nap alatt ellenőrzött tárgylemezek teljes száma)

	Szekvenciális ellenőrzés				Tételes ellenőrzés			
	CT 1	CT 2	CT 3	Össességében	CT 1	CT 2	CT 3	Össességében
Összesen tárgylemez ellenőrzve	255	285	300	840	365	340	353	1058
csak FOV sz.	212	179	239	630	308	226	265	799
FOV+FMR sz.	42	100	37	179	51	109	75	235
csak FMR sz.	1	6	4	11	6	5	13	24
% automatikus szkennelés áttétel	16%	35%	19%	24%	14%	32%	21%	22%

Az eredményeket a 20. táblázat mutatja. Az Integrated Imager készülékkel szekvenciális módban végzett szűrés és ellenőrzés során a naponta átvizsgált tárgylemezek átlagos száma 92 tárgylemez volt. Az Integrated Imager készüléket tételes módban használó CT-k a TIS használata esetén a CT-k által vizsgálható maximális tárgylemezsám 86%-át tekintették át.

20. táblázat Citotechnológus napi tárgylemez-ellenőrzési arányok

	CT	Ellenőrzött tárgylemezek száma				Teljes napi medián
		1. nap	2. nap	3. nap	Napi medián	
Szekvenciális mód	CT 1	87	80	88	87	92 (67%*)
	CT 2	90	100	95	95	
	CT 3	92	108	100	100	
Tételes mód	CT 1	119	123	123	123	119 (86%*)
	CT 2	124	106	110	110	
	CT 3	119	120	114	119	

* Százalék arány, ahol a TIS 100%-ot jelenti.

A CT diagnózis egyezést az elfogadott eredményekkel hasonlították össze, és a 21. táblázat ismerteti. A vizsgálat klinikai hasznosságát alátámasztja, hogy a diagnózisban nagy arányban egyezés volt az elbíralt tárgylemezek eredményeivel.

**21. táblázat A citotechnológus PPA és NPA eredményei az Elbírált eredmények alapján.
(Pozitív eredmények átlag ASC-US+)**

	Szekvenciális mód		Tételes mód	
	PPA	NPA	PPA	NPA
CT 1	100%	97%	97%	96%
CT 2	100%	76%	100%	79%
CT 3	91%	94%	100%	90%
Összességében	97%	89%	99%	89%

A munkaterhelést a CLIA úgy határozza meg, mint egy 8 órás munkanapon belül legfeljebb 100 tárgylemezt. Ez 100 tárgylemez teljes manuális ellenőrzését jelenti.

Automatikus képalkotó rendszerek használata esetén előfordulhat, hogy a felhasználóknak csak a tárgylemez egy részét kell felülvizsgálniuk a NILM diagnózisának felállítása érdekében, ezáltal csökkentve a CT ellenőrzéshez szükséges időt. Ezzel szemben azokban az esetekben, amikor rendellenesség áll fenn, a részleges tárgylemez ellenőrzést teljes manuális ellenőrzés követi, ami hosszabb CT ellenőrzési időhöz vezet. Mindkét esetben különböző értékeket használnak az ellenőrzési idők különbségének figyelembe vételére a tárgylemez-munkaterhelés becslése érdekében. (Lásd a 22. és 23. táblázatot.)

A Szekvenciális mód használatakor az Integrated Imager berendezés körülbelül 90 másodperc alatt olvassa be a tárgylemezt. Ezt az időt figyelembe kell venni a munkaterhelés kiszámításához használt érték meghatározásakor.

A Tételes üzemmód használatakor a szkennelési idő nem számít bele az ellenőrzési időbe, így 8 óra alatt több tárgylemez is áttekinthető.

Annak érdekében, hogy a laboratóriumok a csak FOV és FOV+FMR segítségével vizsgált tárgylemezek száma alapján meghatározhassák citotechnológusaik munkaterhelését az Integrated Imager használata esetén, a laboratóriumoknak a munkaterhelés kiszámításakor a **Szekvenciális mód esetében a 22. és 24. táblázat módszereit, valamint a Tételes mód esetében a 23. és 25. táblázat módszereit** kell alkalmazniuk:

A 24. és 25. táblázat célja, hogy segítse az egyes citotechnológusokat abban, hogy folyamatosan számon tartsák az egyes munkanapok során szűrt csak FOV és FOV+FMR tárgylemezeket.

**22. táblázat A munkaterhelés kiszámításának értékei,
Integrated Imager, Szekvenciális mód**

FMR = 1 tárgylemez
FOV = 0,85 tárgylemez
FMR + FOV = 1,85 tárgylemez
Felső határ = 100 tárgylemez

Ha Szekvenciális módot használ, használja a következő egyenletet a munkaterhelés meghatározásához:

$$[(\text{FMR tárgylemezek száma}) (1) + (\text{FOV tárgylemezek száma}) (0,85) + (\text{FOV+FMR tárgylemezek száma}) (1,85)] = 100 \text{ tárgylemez}$$

23. táblázat A munkaterhelés kiszámításának értékei,
Integrated Imager, Tétéles mód

FMR = 1 tárgylemez
FOV = 0,65 tárgylemez
FMR + FOV = 1,65 tárgylemez
Felső határ = 100 tárgylemez

Ha Tétéles módot használ, használja a következő egyenletet a munkaterhelés meghatározásához:

$$[(\text{FMR tárgylemezek száma}) (1) + (\text{FOV tárgylemezek száma}) (0,65) + (\text{FOV+FMR tárgylemezek száma}) (1,65)] = 100 \text{ tárgylemez}$$

Megjegyzés: A ThinPrep™ Integrated Imager munkaterhelés korlátozása egy 8 órás munkanapon belül magában foglalja az esetek feldolgozásához szükséges összes tevékenységet, nem kizárólag a mikroszkóp használatával töltött időt:

- 22 látómező szűrés
 - Teljes körű manuális tárgylemez ellenőrzés az Automatikus szkennelés funkció használatával
 - Klinikai előzmény ellenőrzése
 - Az eredmények rögzítése és megfelelő osztályozása
- Azokat a tárgylemezeket, ahol csak 22 látómezőt (FOV) használnak a diagnózis felállításához, teljes tárgylemeznél kisebbnek kell tekinteni.
 - A Szekvenciális mód használatakor a tárgylemezt a tárgylemez 0,85 részének kell tekinteni.
 - A Tétéles mód használatakor a tárgylemezt a tárgylemez 0,65 részének kell tekinteni.
 - Azokat a tárgylemezeket, amelyeknél a teljes manuális ellenőrzés (FMR) kézi tárgyasztal irányítással vagy az Automatikus szkennelési funkcióval történik, egy (1) tárgylemeznek kell tekinteni (ahogyan azt a CLIA'88 manuális szűrésre előírja).
 - Azokat a tárgylemezeket, ahol FOV-felülvizsgálatot és FMR-t **egyaránt** végeznek, a következőknek kell tekinteni:
 - 1,85 tárgylemez Szekvenciális mód használatakor,
 - 1,65 tárgylemez a Tétéles mód használatakor.
 - Ha 8 óránál rövidebb munkanapot alkalmaznak, a következő képletet kell alkalmazni az adott munkanap alatt ellenőrizendő tárgylemezek maximális számának meghatározásához:

$$\left(\frac{A \text{ tárgylemez} - \text{ellenőrzési órák száma}}{8} \right) \times 100$$

- **Megjegyzés:** MINDEN laboratóriumnak egyértelmű szabványműveleti eljárással kell rendelkeznie a munkaterhelés számítási módszerének dokumentálására és a munkaterhelési határértékek megállapítására.
- A Műszaki ellenőr feladata, hogy a laboratóriumi klinikai teljesítmény alapján értékelje és meghatározza az egyes citológusok munkaterhelési határértékeit.
- **Megjegyzés:** A kézi terhelhetőségi határérték nem lépi túl a CLIA követelményt, amely szerint 24 órás periódusban, legkevesebb 8 óra alatt 100 tárgylemez ellenőrizhető. Manuális ellenőrzés végzésekor olvassa el a CLIA követelményeit a munkaterhelési határértékek kiszámításához. A manuális ellenőrzés a következő tárgylemeztípusokat tartalmazza:
 - A ThinPrep képkalkotó rendszeren ellenőrzött tárgylemezek Automatikus szkennelés funkcióval
 - A ThinPrep képkalkotó rendszer nélkül ellenőrzött tárgylemezek
 - Nem nőgyógyászati tárgylemezek.
 - A CLIA '88 szerint ezeket a munkaterhelési határértékeket félévente ellenőrizni kell.

H. Klinikai vizsgálati következtetések

- A ThinPrep Integrated Imager és a ThinPrep képalkotó rendszer összehasonlításakor az értékelők minden rendellenes kategóriában magasabb érzékenységet értek el. Némileg csökkent a specifikusság.
 - Az ASCUS+ tárgylemezek esetében az érzékenység növekedése 3,8% volt, 2,6% és 5,0% közötti 95%-os konfidenciaintervallummal, a specificitás csökkenése pedig -1,9% volt, -2,8% és -1,0% közötti 95%-os konfidenciaintervallummal.
 - Az LSIL+ tárgylemezek esetében az érzékenység növekedése 5,8% volt, 4,1% és 7,5% közötti 95%-os konfidenciaintervallummal, a specificitás csökkenése pedig -1,9% volt, -2,6 és -1,2% közötti 95%-os konfidenciaintervallummal.
 - A HSIL+ esetében az érzékenység növekedése 7,9% volt, 4,5% és 11,2% közötti 95%-os konfidenciaintervallummal, a specificitás csökkenése pedig -1,1% volt, -1,6% és -0,6% közötti 95%-os konfidenciaintervallummal.
- Figyelembe véve a ThinPrep képalkotó rendszer technológiai hasonlóságát és az összehasonlító klinikai vizsgálati eredményeket, arra a következtetésre jutottak, hogy a ThinPrep Integrated Imager készülék hasonló a ThinPrep képalkotó rendszerhez, és helyettesítheti a ThinPrep 2000 rendszerrel és a ThinPrep 5000 feldolgozóval készített ThinPrep™ Pap-teszt tárgylemezek manuális ellenőrzését az atípusos sejtek jelenléte, méhnyakneoplázia, beleértve annak prekursor elváltozásait (mérsékelt és kifejezett fokú intraepithelialis elváltozásokat) és karcinóma esetén, valamint a Bethesda-rendszerben meghatározott összes többi citológiai kritérium szerint.
- A CT-k szűrési mennyisége, amikor az Integrated Imager készüléket használják a képalkotásra és a tárgylemezek ellenőrzésére, a CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments, Klinikai Laboratóriumok Fejlesztéséről Szóló Jogszabályok) irányelvek értékein belül van az egy nap alatt szűrhető tárgylemezek teljes számára vonatkozóan.
- A citotechnológus által egy nap alatt áttekinthető tárgylemezek számának növelése érdekében a tárgylemezek előre (tételes módban) leképezhetők, majd a CT egy tételben ellenőrzi azokat.
- Egy citotechnológus egy nap alatt kevesebb tárgylemezt tud beolvasni és átnézni az Integrated Imager rendszerrel, mint a ThinPrep képalkotó rendszerrel.
 - A teljesítmény telephelyenként változhat a betegpopulációkban és a beolvasási gyakorlatokban mutatkozó különbségek miatt. Ennek eredményeképpen az eszközt használó minden laboratóriumnak minőségbiztosítási és ellenőrzési rendszereket kell alkalmaznia a megfelelő használat és a megfelelő munkaterhelési határértékek kiválasztása érdekében.
 - Ezeknél a klinikai vizsgálóhelyeknél és ezeknél a vizsgálati populációknál a klinikai vizsgálat adatai azt mutatják, hogy a ThinPrep Integrated Imager használata a ThinPrep™ Pap-teszt tárgylemezek primer méhnyakrák szűrésének támogatására atípusos sejtek, méhnyak neoplasiája, beleértve a prekursor elváltozásokat, és karcinóma, valamint a Bethesda-rendszer által meghatározott egyéb citológiai kritériumok kimutatására biztonságos és hatékony.

Szakirodalom

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.

Átdolgozási előzmények

Átdolgozás	Dátum	Leírás
AW-22850-2801 Rev. 001	5-2021	CE-jelölés kicserélése. A klinikai vizsgálati adatok hozzáadása. Súlyos rendkívüli események bejelentésére vonatkozó utasítások hozzáadása. Adminisztratív változtatás.



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem, Belgium

AW-22850-2801 Rev. 001
5-2021
©2021 Hologic, Inc. Minden jog
fenntartva.