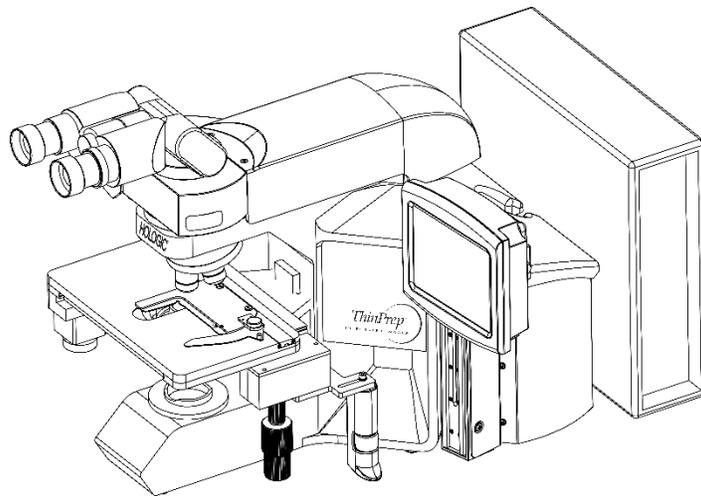




## Systemüberblick und klinische Informationen

---



### Der ThinPrep™ Integrated Imager



## **A. VERWENDUNGSZWECK**

---

Der ThinPrep™ Integrated Imager ist ein halb-automatisiertes Gerät, das mittels computergestützter Bildverarbeitungstechnologie zum primären Gebärmutterhalskrebs-Screening von ThinPrep Pap-Test-Objektträgern eingesetzt wird. Geprüft wird das Vorhandensein von atypischen Zellen, zervikalen Neoplasien und ihrer Vorläuferläsionen (leichte Dysplasie, hoch gradige intraepitheliale Dysplasie des Plattenepithels) sowie von Karzinomen und anderen zytologischen Kriterien, wie sie im *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*<sup>1</sup> definiert wurden. Für den klinischen Einsatz.

## **B. ZUSAMMENFASSUNG UND BESCHREIBUNG DES SYSTEMS**

---

Der ThinPrep Integrated Imager ist ein automatisiertes Bildverarbeitungs- und Überprüfungssystem zur Verwendung mit ThinPrep Pap-Test-Objektträgern. Es kombiniert Bildverarbeitungstechnologie zur Identifikation mikroskopischer Felder von diagnostischem Interesse mit automatisierter Steuerung des Objektisches zur Auffindung dieser Felder. Bei der routinemäßigen Anwendung wählt der ThinPrep Integrated Imager 22 Sichtfelder für eine Überprüfung durch den Zytotechniker aus. Im Anschluss an die Überprüfung dieser Felder stellt der Zytotechniker entweder die Diagnose, wenn keine Anomalien festgestellt wurden, oder überprüft bei vorhandenen Anomalien den gesamten Objektträger. Der ThinPrep Integrated Imager ermöglicht auch die physikalische Markierung von Zielbereichen für den Zytopathologen.

## **C. VERFAHRENSPRINZIP**

---

Der ThinPrep Integrated Imager ist ein kombiniertes System, das die computergestützte Bildanalyse und die automatische Positionierung des Mikroskops nutzt, um einen Zytotechniker oder Pathologen bei der Identifizierung der interessantesten Bereiche eines Objektträgers zu unterstützen. Die mit diesem System verwendeten Objektträger müssen zuvor auf dem ThinPrep™ Genesis™ Processor, dem ThinPrep™ 2000 System oder ThinPrep™ 5000 Processor präpariert und mit ThinPrep™ Stain gefärbt werden. Der ThinPrep Integrated Imager kann als herkömmliches Mikroskop verwendet werden, wenn er nicht für die ThinPrep™ Bildverarbeitung eingesetzt wird.

Der ThinPrep Integrated Imager analysiert den gesamten Zellbereich des Objektträgers in etwa 90 Sekunden. Das System sammelt und verarbeitet Bilddaten von den Objektträgern, um diagnostisch relevante Zellen oder Zellgruppen, basierend auf einem Bildverarbeitungsalgorithmus, zu identifizieren, der Zellmerkmale und den Grad der Dunkelfärbung des Zellkerns berücksichtigt. Während der Bildverarbeitung des Objektträgers werden die alphanumerische Annahme-ID des Objektträgers aufgezeichnet und die X- und Y-Koordinaten der 22 Zielfelder im System gespeichert.

Nach der Bildverarbeitung fungiert das Gerät als automatisches Mikroskop und präsentiert dem Zytotechniker die 22 Felder mit den Zielzellen zur Überprüfung. Der Zytotechniker verwendet die Überprüfungssteuerung oder den Touchscreen, um alle Zielfelder nacheinander durchzugehen (Auto-Suche). Zusätzlich liefert das Review Scope ein Verfahren zur automatischen Markierung von Objekten zum Zwecke einer weiteren Überprüfung. Wenn der Zytotechniker in einem dieser Felder anomale Objekte identifiziert, kann dieses Feld elektronisch markiert werden. Der Integrated Imager weist den Zytotechniker an, den gesamten Zellbereich eines Objektträgers zu überprüfen, wenn dieser elektronisch markierte Felder enthält (Autoscan).

Der Zytotechniker untersucht während der Überprüfung der 22 vom ThinPrep Integrated Imager präsentierten Sichtfelder auch die Probenqualität und das Vorliegen von Infektionen. Die Probenqualität kann mit zwei unterschiedlichen Methoden bestimmt werden. Bei der ersten Methode werden Zellen gezählt und die durchschnittliche Zellzahl in den 22 vom Imager präsentierten Sichtfeldern bestimmt. Die zweite Methode besteht aus der Zählung und Bestimmung der durchschnittlichen Zellzahl in 10 quer über den Durchmesser des Zellbereichs verteilten Sichtfeldern. Mit beiden Methoden kann der

Zytotechniker bestimmen, ob die Mindestzellzahl gemäß Empfehlungen des Bethesda-Systems auf dem Objektträger vorhanden ist. Beim Abschluss der Objektträgerüberprüfung markiert der Zytotechniker elektronisch markierte Objekte manuell auf dem Objektträger. Die Dia-Informationen werden in der Computerdatenbank gespeichert, einschließlich der X- und Y-Koordinaten, die die elektronisch markierten Flächen darstellen, und der Status des Objektträgers wird als „Abgeschlossen“ gekennzeichnet.

Der Zytotechniker kann die Objektträger unmittelbar nach der Aufnahme überprüfen (sequenzielle Modalität). Alternativ können die Objektträger nacheinander aufgenommen und die Koordinaten in der Computerdatenbank gespeichert werden, damit sie später vom Zytotechniker oder Pathologen überprüft werden können (gestapelte Modalität).

Den Kurzbericht über Sicherheit und Leistung für dieses Produkt finden Sie auf der Website von Hologic unter [hologic.com/package-inserts](http://hologic.com/package-inserts) und in der EUDAMED-Datenbank unter [ec.europa.eu/tools/eudamed](http://ec.europa.eu/tools/eudamed).

Alle schwerwiegenden Vorfälle, die im Zusammenhang mit diesem Produkt oder mit dem Produkt verwendeten Komponenten auftreten, sind dem technischen Kundendienst von Hologic und der für den Anwender und/oder Patienten zuständigen Behörde zu melden.

## D. EINSCHRÄNKUNGEN

---

- Nur entsprechend ausgebildetes Personal ist für die Arbeit mit dem ThinPrep Integrated Imager zugelassen.
- Alle Objektträger, die einem primären automatischen Screening mit dem Integrated Imager unterzogen wurden, müssen von einem Zytotechniker oder Pathologen manuell überprüft werden.
- Der ThinPrep Integrated Imager ist nur zur Verwendung mit dem ThinPrep Pap-Test bestimmt.
- Der ThinPrep Integrated Imager ist nur für die ThinPrep Pap-Test-Objektträger vorgesehen, die mit dem ThinPrep™ Genesis™ Processor, dem ThinPrep™ 2000 System und dem ThinPrep™ 5000 Processor vorbereitet wurden. Der ThinPrep Integrated Imager ist nicht für ThinPrep Pap-Test-Objektträger vorgesehen, die mit dem ThinPrep™ 3000 Processor vorbereitet wurden.
- Es müssen ThinPrep™ Objektträger mit Bezugsmarkierungen verwendet werden.
- Die Objektträger müssen mit ThinPrep Stain entsprechend dem vorgesehenen Färbeprotokoll für den ThinPrep Integrated Imager gefärbt werden.
- Die Objektträger sollten vor dem Einlegen in das System sauber und frei von Geweberesten sein.
- Das Deckglas sollte trocken und korrekt platziert sein.
- Zerbrochene oder falsch eingedeckte Objektträger sollten nicht verwendet werden.
- Die mit dem ThinPrep Integrated Imager verwendeten Objektträger müssen eine korrekt formatierte numerische Annahme-ID gemäß Beschreibung im Betriebshandbuch tragen.
- Bereits erfolgreich vom Integrated Imager analysierte Objektträger können nicht nochmals analysiert werden.
- Es liegen keine Daten zur Leistung des ThinPrep Integrated Imager mit Objektträgern vor, die aus erneut verarbeiteten Proben präpariert wurden; deshalb wird die manuelle Überprüfung dieser Objektträger empfohlen.

## E. WARNUNGEN

---

- Der Integrated Imager erzeugt und verwendet Hochfrequenzenergie und kann diese abstrahlen; dabei können Funkstörungen auftreten.
- Der ThinPrep Integrated Imager muss von einem autorisierten Kundendiensttechniker von Hologic installiert werden.

## F. VORSICHTSMASSNAHMEN

---

- Objektträger vorsichtig in den ThinPrep Integrated Imager einlegen oder daraus entnehmen, um einen Bruch des Objektträgers und/oder Verletzungen zu vermeiden.
- Der Integrated Imager sollte auf einer ebenen, stabilen Fläche und nicht in der Nähe von vibrierenden Geräten aufgestellt werden, um einen korrekten Betrieb sicherzustellen.

## G. LEISTUNGSMERKMALE

---

Die Technologie des ThinPrep Integrated Imager ist mit dem ThinPrep Imaging System vergleichbar. In einer multizentrischen klinischen Studie wurden die Leistungsmerkmale des ThinPrep Integrated Imager mit denen des ThinPrep Imaging Systems verglichen. Das ThinPrep™ Imaging System wurde in einer separaten multizentrischen klinischen Studie mit der manuellen Überprüfung verglichen. Beide klinischen Studien werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

### G.1 ThinPrep Imaging System im Vergleich zur manuellen Überprüfung

Es wurde eine multizentrische, zweiarmige klinische Studie über einen Zeitraum von elf (11) Monaten an vier (4) zytologischen Laboren in den Vereinigten Staaten<sup>2</sup> durchgeführt. Das Ziel dieser Studie mit dem Titel „Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System“ war aufzuzeigen, dass das routinemäßige Screening von ThinPrep Pap-Test-Objektträgern mit dem ThinPrep Imaging System einer manuellen Überprüfung von ThinPrep Objektträgern in allen Kategorien gleichwertig ist, die für eine zytologische Diagnose verwendet werden (Probenqualität und deskriptive Diagnose), gemäß Kriterien des Bethesda-Systems<sup>1</sup>.

Der zweiarmige Ansatz der Studie erlaubte einen Vergleich der zytologischen Interpretation (deskriptive Diagnose und Probenqualität) anhand eines einzelnen ThinPrep Objektträgers, der zuerst mit Standardlaborverfahren der Zervixzytologie (*manuelle Überprüfung*) und dann nach einer Zeitspanne von 48 Tagen mit Hilfe des ThinPrep Imaging System (*Imager-Überprüfung*) gescreent wurde. Eine Untergruppe der Objektträger aus der Studie wurde von einem Gremium aus drei (3) unabhängigen Zytopathologen überprüft und beurteilt, um zu einer Konsensusdiagnose zu gelangen. Die Konsensusdiagnose wurde dann als „Goldstandard“ für die korrekte Diagnose bei der Auswertung der Studienergebnisse herangezogen.

#### G.1.1 Merkmale der Labore und Patientinnen

Von den 10.359 Studienteilnehmerinnen erfüllten 9.550 die Voraussetzungen für die Aufnahme in die Analyse der deskriptiven Diagnose. Während der Studie konnten 7,1 % (732/10.359) der Objektträger nicht auf dem Imager befundet werden und machten eine manuelle Überprüfung im Studienarm *Imager-Überprüfung* erforderlich. Hauptgrund hierfür waren zu viele Luftfeinschlüsse auf den Objektträgern. Zu den weiteren Faktoren gehörten Probleme bei der Fokussierung, Zelldichte auf den Objektträgern, Lesefehler bei der Identifikation der Objektträger, falsch positionierte Objektträger, mehrere Objektträger im gleichen Magazineinschub sowie bereits abgebildete Objektträger. Die an der Studie beteiligten zytologischen Labore gehörten zu vier klinischen Zentren. Alle ausgewählten Zentren verfügten über umfangreiche Erfahrung in der

Verarbeitung und Beurteilung gynäkologischer ThinPrep Objektträger und waren geschult in der Anwendung des ThinPrep Imaging Systems. Die Studienpopulation umfasste unterschiedliche geografische Regionen und Frauen, die sich einem Zervix-Screening mit dem ThinPrep Imaging System in der klinischen Praxis unterzogen hätten. Die Zentren umfassten sowohl routinemäßig gescreente Fälle (Screening-Population) als auch Patientinnen mit einem kürzlich festgestellten pathologischen Zervixbefund (Überweisungspopulation). Die Merkmale der Studienzentren sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1. Merkmale des Zentrums**

<b>Zentrum</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Screening-Population mit niedrigem Risiko</b>	88 %	82 %	90 %	94 %
<b>Überweisungspopulation mit hohem Risiko</b>	12 %	18 %	10 %	6 %
<b>Prävalenz HSIL+</b>	1,1 %	0,7 %	0,4 %	0,6 %
<b>ThinPrep Pap-Tests pro Jahr</b>	120.000	70.200	280.000	105.000
<b>Anzahl der Zytotechniker</b>	14	9	32	11
<b>Anzahl der Zytotechniker in der Studie</b>	2	2	2	2
<b>Anzahl der Zytopathologen</b>	6	5	6	14
<b>Anzahl der Zytopathologen in der Studie</b>	1	2	1	2

### **G.1.2 Schätzwerte zur Sensitivität und Spezifität der deskriptiven Diagnose**

Ein Gremium von drei unabhängigen Zytopathologen beurteilte gemeinsam die Objektträger aus allen diskordanten Fällen (Zytologie-Differenz von einem Grad oder höher) mit deskriptiver Diagnose (639), alle konkordanten positiven Fälle (355) und eine randomisierte Untergruppe von 5 % von 8550 negativen konkordanten Fällen (428). Alle Zytopathologen im Gremium zur gemeinsamen Befundung hatten eine Facharztausbildung und einen Abschluss im Schwerpunkt Zytopathologie. Ihr Erfahrungszeitraum in der Zytopathologie betrug 6 bis 12 Jahre. Zwei der Gutachter kamen aus Universitätskliniken und einer aus einem privaten medizinischen Zentrum. In den Instituten der Gutachter wurden jährlich 12.000 bis 30.000 ThinPrep Pap-Tests untersucht.

Eine Konsensusdiagnose wurde als Übereinstimmung von mindestens 2 der 3 Zytopathologen definiert. Alle an das Zytopathologen-Gremium geschickten Objektträger waren nicht nach Zentrum gekennzeichnet oder in irgendeiner Weise sortiert. Wenn keine Übereinstimmung von mindestens 2 der 3 Zytopathologen erzielt wurde, überprüfte das vollständige Gremium jeden dieser Fälle gleichzeitig mit Hilfe eines Multi-User-Mikroskops, um zu einer Konsensusdiagnose zu gelangen.

Die beurteilten Ergebnisse wurden als „Goldstandard“ zur Definition der folgenden, wichtigsten „richtigen“ deskriptiven Diagnosen nach dem Bethesda-System verwendet: negativ, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, Plattenepithelkarzinom (SQ CA) und Adenokarzinom (GL CA). Es wurden Schätzwerte für Sensitivität und Spezifität mit 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) für die Methode *Manuelle Überprüfung* und *Imager-Überprüfung* berechnet. Es wurden auch die Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität zwischen den beiden Methoden sowie ihre 95 %-KI

berechnet. In der randomisierten Untergruppe mit 5 % der 8.550 Fälle (428 Objektträger), die bei beiden Methoden negativ waren und auch so beurteilt wurden, fanden sich 425 „richtig“ negative und 3 „richtige“ ASCUS-Objektträger. Anhand einer Mehrfach-Wahrscheinlichkeitsberechnung wurde die Anzahl der richtig positiven und richtig negativen der 8.550 konkordant negativen Fälle auf der Basis der 5 % der beurteilten Fälle korrigiert<sup>2</sup>.

Tabelle 2 fasst die Schätzwerte für Sensitivität und Spezifität der deskriptiven Diagnose mit 95 %-KI zusammen, und zwar getrennt für alle Zentren und kombiniert für alle Zentren nach „richtig“ ASCUS+, LSIL+ und HSIL+.

**Tabelle 2: Zusammenfassung der deskriptiven Diagnose – Manuelle Überprüfung im Vergleich zu Imager-Überprüfung**

Schwellenwert	Sensitivität			Spezifität		
	Manuell (95 %-KI)	Imager (95 %-KI)	Differenz (95 %-KI)	Manuell (95 %-KI)	Imager (95 %-KI)	Differenz (95 %-KI)
ASCUS+	75,6 % (72,2 % bis 78,8 %)	82,0 % (78,8 % bis 84,8 %)	+6,4 % (2,6 % bis 10,0 %)	97,6 % (97,2 % bis 97,9 %)	97,8 % (97,4 % bis 98,1 %)	+0,2 % (-0,2 % bis 0,6 %)
LSIL+	79,7 % (75,3 % bis 83,7 %)	79,2 % (74,7 % bis 83,2 %)	-0,5 % (-5,0 % bis 4,0 %)	99,0 % (98,8 % bis 99,2 %)	99,1 % (98,9 % bis 99,3 %)	+0,09 % (-0,1 % bis 0,3 %)
HSIL+	74,1 % (66,0 % bis 81,2 %)	79,9 % (72,2 % bis 86,2 %)	+5,8 % (-1,1 % bis 12,6 %)	99,4 % (99,2 % bis 99,6 %)	99,6 % (99,5 % bis 99,7 %)	+0,2 % (0,06 % bis 0,4 %)
UNSAT	29,3 % (18,1 % bis 42,7 %)	13,8 % (6,1 % bis 25,4 %)	-15,5 % (-25,9 % bis 5,0 %)	99,5 % (99,3 % bis 99,6 %)	99,8 % (99,7 % bis 99,9 %)	+0,3 % (0,2 % bis 0,4 %)

Die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass für ASCUS+ die höhere Sensitivität der *Imager-Überprüfung*, verglichen mit der *manuellen Überprüfung*, statistisch signifikant war, mit einem unteren Grenzwert des 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) von 2,6 % für alle Zentren. Die festgestellte Sensitivitätsdifferenz für ASCUS+ variierte bei den einzelnen Zentren zwischen -2,8 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von (-10,6 %; 5,0 %) bis +14,4 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von (8,2 %; 20,5 %). Die Differenz bei den Spezifitätswerten zwischen der *Imager-Überprüfung* und der *manuellen Überprüfung* war statistisch nicht signifikant mit einem 95 %-KI von -0,2 % bis +0,6 %. Die beobachteten Unterschiede in der Spezifität variierten bei den Zentren zwischen -0,3 % und +0,4 %.

Die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass der Unterschied zwischen der Sensitivität der *Imager-Überprüfung* und der *manuellen Überprüfung* für LSIL+ bei allen Zentren zusammen nicht statistisch signifikant war, mit einem 95 %-KI von -5,0 % bis +4,0 %. Die festgestellte Sensitivitätsdifferenz für LSIL+ variierte bei den einzelnen Zentren zwischen -6,3 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von (-14,7 %; 2,1 %) bis +8,1 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von (-4,0 %; 20,1 %). Die Differenz bei den Spezifitätswerten zwischen der *Imager-Überprüfung* und der *manuellen Überprüfung* war statistisch nicht signifikant mit einem 95 %-KI von -0,1 % bis +0,3 %. Die beobachteten Unterschiede in der Spezifität variierten bei den Zentren zwischen -0,4 % und +0,6 %.

Die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass der Unterschied zwischen der Sensitivität der *Imager-Überprüfung* und der *manuellen Überprüfung* für HSIL+ bei allen Zentren zusammen nicht statistisch signifikant war, mit einem 95 %-KI von -1,1 % bis +12,6 %. Der beobachtete Unterschied in der Sensitivität für HSIL+ schwankte bei den einzelnen Zentren zwischen -2,5 % (95 %-KI -15,4 % bis 10,4 %) und +13,6 % (95 %-KI -0,7 % und 28,0 %). Die höhere Spezifität der *Imager-Überprüfung* im Vergleich zur *manuellen Überprüfung* war

statistisch signifikant mit einem 95 %-KI von +0,06 % bis +0,4 %. Die beobachteten Unterschiede in der Spezifität variierten bei den Zentren zwischen -0,1 % und +0,7 %.

Tabelle 3 zeigt die gefundenen Daten zur marginalen Häufigkeit gutartiger Zellveränderungen bei der nicht beurteilten deskriptiven Diagnose für alle Zentren zusammen.

**Tabelle 3: Zusammenfassung deskriptiver Diagnosen für nicht beurteilte marginale Häufigkeit gutartiger Zellveränderungen – alle Zentren zusammen**

Anzahl der Patientinnen:	Manuelle Überprüfung		Imager-Überprüfung	
	N	%	N	%
<b>Deskriptive Diagnose</b>				
<b>Gutartige Zellveränderungen:</b>	<b>405</b>	<b>4,2</b>	<b>293</b>	<b>3,1</b>
<b>Infektion:</b>				
Trichomonas vaginalis	8	0,1	8	0,1
Pilzorganismen, entsprechend Candida spp.	47	0,5	31	0,3
Vorherrschend Kokken	71	0,7	60	0,6
Bakterien entsprechend Actinomyces spp.	1	0,0	1	0,0
Zellveränderungen, einhergehend mit dem Herpes-Virus	1	0,0	1	0,0
Sonstige Infektionen	1	0,0	0	0,0
<b>Reaktive Zellveränderungen einhergehend mit:</b>				
Entzündung	218	2,3	156	1,6
Atrophie mit Entzündung (atrophische Vaginitis)	68	0,7	46	0,5
Bestrahlung	0	0,0	0	0,0
Intrauterinpressar (IUD)	0	0,0	0	0,0
Sonstige reaktive Zellveränderungen	34	0,4	14	0,1

**Hinweis: Einige Patientinnen wurden in mehr als eine Diagnose-Untergruppe eingeordnet.**

Die *manuelle Überprüfung* zeigte eine höhere Rate gutartiger Zellveränderungen (405) als die Fälle mit *Imager-Überprüfung* (293).

Ausführliche Informationen zur Leistung des ThinPrep Imaging System finden Sie in der ThinPrep™ Imaging System Betriebsübersicht und klinische Informationen (MAN-03938-001).

## G.2 ThinPrep Integrated Imager im Vergleich zum ThinPrep Imaging System

Eine multizentrische, zweiarmige klinische Studie wurde an drei (3) Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Das Ziel dieser Studie mit dem Titel „Multi-Center Evaluation of the ThinPrep™ Integrated Imager“ war aufzuzeigen, dass das routinemäßige Screening von ThinPrep Pap-Test-Objektträgern, die mit dem ThinPrep™ 2000 System und dem ThinPrep™ 5000 Processor unter Verwendung des ThinPrep Integrated Imager vorbereitet wurden, mit der Überprüfung von ThinPrep Objektträgern unter Verwendung des ThinPrep Imaging System in allen Kategorien, die für eine zytologische Diagnose verwendet werden (Probenqualität und deskriptive Diagnose), gemäß den Kriterien des Bethesda-System<sup>1</sup>, vergleichbar ist.

Der zweiarmige Ansatz der Studie erlaubte einen Vergleich der zytologischen Interpretation (deskriptive Diagnose und Probenqualität) anhand eines einzelnen ThinPrep Objektträgers (mit bekannter Diagnose), der zuerst mit dem Integrated Imager und dann nach zwei Wochen mit dem ThinPrep Imaging System gescreent wurde. Die bestätigte Diagnose wurde dann als „Goldstandard“ für die korrekte Diagnose bei der Auswertung der Studienergebnisse herangezogen.

Die in dieser Studie verwendeten Objektträger wurden mit dem ThinPrep™ 2000 System und dem ThinPrep™ 5000 Processor verarbeitet. Die Objektträger der Studie wurden während der Durchführung einer früheren Studie<sup>2</sup> erstellt, manuell überprüft und bewertet.

Alle Objektträger wurden für beide Studienarme unabhängig voneinander überprüft. Die Objektträger wurden in jedem Studienarm vor der Überprüfung randomisiert. Die zytologischen Diagnosen und die Integrität der Proben wurden gemäß den Kriterien des Bethesda-Systems für beide Studienarme festgelegt.

## G.2.1 Merkmale der Labore und Patientinnen

Die an der Studie beteiligten zytologischen Labore gehörten zu drei (3) klinischen Zentren. Alle ausgewählten Zentren verfügten über ausgedehnte Erfahrung in der Verarbeitung und Beurteilung gynäkologischer ThinPrep Objektträger und waren geschult in der Anwendung des ThinPrep Integrated Imager.

### Anzahl der Patienten (geplante und analysierte)

2.520 Objektträger (840 pro Zentrum) wurden in diese Studie aufgenommen. Sechs (6) von 2520 (0,2 %) Objektträgern wurden von der Überprüfung und Analyse ausgeschlossen, da sie zerbrochen und unlesbar waren.

Zu jedem Objektträger an jedem Zentrum wurden grundlegende demografische Informationen gesammelt, um dem Zytotechniker die Diagnose der resultierenden Objektträger zu erleichtern. Eine Zusammenfassung dieser demografischen Informationen ist in Tabelle 4 für alle Zentren dargestellt.

**Tabelle 4. Demografische Daten des Zentrums**

Nummer des Zentrums	Alter (Jahre) Median	Anzahl der Hysterektomien (% der Aufgenommenen)	Anzahl der Postmenopausalen (% der Aufgenommenen)
1	36 Jahre	11 (2,6 %)	30 (7,1 %)
2	33 Jahre	15 (3,6 %)	25 (6,0 %)
3	37 Jahre	25 (6,0 %)	51 (12,1 %)
<b>Insgesamt</b>	<b>35 Jahre</b>	<b>51 (4,0 %)</b>	<b>106 (8,4 %)</b>

Jeder Objektträger wurde an jedem Zentrum unabhängig voneinander drei (3) Mal von drei (3) verschiedenen Paaren von Zytotechnikern und Pathologen unter Anwendung der üblichen labortechnischen- und klinischen Verfahren untersucht. Dies führte zu insgesamt 7.542 diagnostischen Ergebnissen. Keines dieser Ergebnisse wurde von der Analyse ausgeschlossen.

## Wichtigste Eignungskriterien

### Einschlusskriterien

Studienobjektträger (zwei Objektträger pro Fall; ein Objektträger wurde auf dem ThinPrep 2000 System und ein weiterer Objektträger auf dem ThinPrep 5000 Processor vorbereitet) wurden während der Durchführung einer früheren Studie<sup>2</sup> hergestellt, manuell überprüft und beurteilt. Die ThinPrep Pap-Test-Objektträger aus drei Zentren enthielten die folgenden Ergebnisse:

- NILM: 1.260 Objektträger von 630 Fällen
- ASC-US: 300 Objektträger von 150 Fällen

- LSIL: 300 Objektträger von 150 Fällen
- ASC-H: 300 Objektträger von 150 Fällen
- AGUS: 30 Objektträger von 15 Fällen
- HSIL: 300 Objektträger von 150 Fällen
- Krebserkrankungen: 30 Objektträger von 15 Fällen

### Ausschlusskriterien

Objektträger gebrochen oder für die Zwecke dieser Studie unlesbar gemacht.

### Kriterien für die Bewertung

Das primäre Ziel dieser Studie war die Einschätzung der Sensitivität, Spezifität und Wahrscheinlichkeitsquotienten bei der Diagnose von Objektträgern, die mit dem Integrated Imager (sequenzielle Modalität) analysiert und überprüft wurden, im Vergleich zum ThinPrep Imaging System (TIS). Der Referenzstandard für die Objektträger in dieser Studie war die Konsensdiagnose der Pathologen aus einer früheren Studie<sup>2</sup>.

## G.2.2 Schätzwerte zur Sensitivität und Spezifität der deskriptiven Diagnose

Abkürzungen für Diagnoseschwellenwert:

### Kategorie-Aufteilung

Schwellenwert	Negativ	Positiv
ASCUS+	NILM	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Krebs
LSIL+	NILM, ASCUS	LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Krebs
ASC-H+	NILM, ASCUS, LSIL	ASC-H, AGUS, HSIL, Krebs
HSIL+	NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS	HSIL, Krebs

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 5 dargestellt. In allen Abnormitätskategorien bei allen in Tabelle 5 aufgeführten Schwellenwerten war die Sensitivität des Integrated Imager höher als die des ThinPrep Imaging System. Die Spezifität des Integrated Imager war im Vergleich zum ThinPrep Imaging System etwas geringer.

**Tabelle 5. ThinPrep Imaging System (TIS) im Vergleich zu Integrated Imager, Zusammenfassung der deskriptiven Diagnose (alle Objektträger)**

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

Darüber hinaus werden die Daten im Folgenden nach dem Typ des verwendeten Processors (ThinPrep 2000 System und ThinPrep 5000 Processor) unterteilt dargestellt. In allen abnormen Fällen war die Sensitivität des Integrated Imager bei allen Schwellenwerten höher als die des ThinPrep Imaging System. Die Spezifität des Integrated Imager war im Vergleich zum ThinPrep Imaging System etwas geringer.

**Tabelle 6. ThinPrep Imaging System (TIS) im Vergleich zu Integrated Imager (I2), Zusammenfassung der deskriptiven Diagnose (nur mit dem ThinPrep 2000 System verarbeitete Objektträger)**

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

**Tabelle 7. ThinPrep Imaging System (TIS) im Vergleich zu Integrated Imager (I2), Zusammenfassung der deskriptiven Diagnose (nur mit dem ThinPrep 5000 Processor verarbeitete Objektträger)**

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

Die Tabellen 8 bis 14 zeigen die Leistungsfähigkeit der TIS-Überprüfung und der Integrated-Imager-Überprüfung im Vergleich zur bestätigten Diagnose des Gutachtergremiums (Richtigkeit, aus vorheriger Studie) für die folgenden wichtigsten Klassifikationen der deskriptiven Diagnose gemäß Bethesda-System: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL und Krebs.

**Tabelle 8. Kontingenztabelle „Wahr negativ“ (NILM) (für alle Zentren zusammen)  
Insgesamt zugelassene NILM  
TIS im Vergleich zu I2**

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

**Tabelle 9. Kontingenztabelle „Wahr ASCUS“ (für alle Zentren zusammen)  
Insgesamt zugelassene ASCUS  
TIS im Vergleich zu I2**

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

**Tabelle 10. Kontingenztabelle „Wahr LSIL“ (für alle Zentren zusammen)  
Insgesamt zugelassene LSIL  
TIS im Vergleich zu I2**

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

**Tabelle 11. Kontingenztabelle „Wahr ASC-H“ (für alle Zentren zusammen)  
Insgesamt zugelassene ASC-H  
TIS im Vergleich zu I2**

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

**Tabelle 12. Kontingenztabelle „Wahr AGUS“ (für alle Zentren zusammen)  
Insgesamt zugelassene AGUS  
TIS im Vergleich zu I2**

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

**Tabelle 13. Kontingenztabelle „Wahr HSIL“ (für alle Zentren zusammen)  
Insgesamt zugelassene HSIL  
TIS im Vergleich zu I2**

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

**Tabelle 14. Kontingenztabelle „Wahr Krebs“ (für alle Zentren zusammen)  
Insgesamt zugelassene Krebs  
TIS im Vergleich zu I2**

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

Tabelle 15 zeigt die bei der deskriptiven Diagnose gefundene marginale Häufigkeit gutartiger Zellveränderungen für alle Zentren zusammen. Jeder Objektträger wurde dreimal befundet, zuerst von einem Zytotechniker und dann von einem Pathologen.

**Tabelle 15. Zusammenfassung deskriptiver Diagnosen für nicht beurteilte marginale Häufigkeit gutartiger Zellveränderungen – alle Zentren zusammen**

Anzahl der Befundungen	TIS-Überprüfung		I2-Überprüfung	
	7542		7542	
Deskriptive Diagnose	N	%	N	%
<b>Gutartige Zellveränderungen</b>	<b>402</b>	<b>5,3 %</b>	<b>420</b>	<b>5,6 %</b>
<b>Organismus:</b>				
Trichomonas vaginalis	20	0,3 %	28	0,4 %
Pilzorganismen, entsprechend Candida spp.	122	1,6 %	128	1,7 %
Verschiebung der Flora und/oder bakterielle Vaginose	183	2,4 %	208	2,8 %
Bakterien entsprechend Actinomyces spp.	2	0,0 %	3	0,0 %
Zellveränderungen, einhergehend mit dem Herpes-Virus	2	0,0 %	1	0,0 %
Sonstige Infektionen	0	0,0 %	0	0,0 %
<b>Andere nicht neoplastische Befunde</b>				0,0 %
Reaktive zelluläre Veränderungen in Verbindung mit Entzündungen	34	0,5 %	16	0,2 %
Atrophie	33	0,4 %	26	0,3 %
Reaktive zelluläre Veränderungen in Verbindung mit Bestrahlung	0	0,0 %	0	0,0 %
Reaktive zelluläre Veränderungen in Verbindung mit IUD	0	0,0 %	1	0,0 %
Status der glandulären Zellen nach Hysterektomie	0	0,0 %	0	0,0 %
Endometriumzellen bei einer Frau im Alter von $\geq 45$ Jahren	6	0,1 %	9	0,1 %

Die Überprüfung mit dem Integrated Imager zeigte eine etwas höhere Rate an gutartigen zellulären Veränderungen (420 von 7542 oder 5,6 %) als mit dem TIS (402 von 7542 oder 5,3 %). Dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

### Schlussfolgerungen

Die Sensitivität und Spezifität des Integrated Imager für die Überprüfung von ThinPrep 2000 Objektträgern und ThinPrep 5000 Objektträgern sind der Sensitivität und Spezifität des ThinPrep Imaging System ähnlich.

## G2.3 Analytische Leistung des Integrated Imager

### Reproduzierbarkeit innerhalb des Geräts

Die analytische Leistung wurde durch die Überprüfung des Inhalts der 22 Sichtfelder (FOVs) des Integrated Imager bewertet. Die Auswertungen wurden von Zytotechnikern durchgeführt. Kein Pathologe überprüfte das FOV. Für diese Bewertung wurden keine vollständigen Objektträgerüberprüfungen durchgeführt.

Die Ergebnisse der geräteinternen Reproduzierbarkeit wurden von drei (3) Zytotechnikern erfasst, die die Objektträger drei (3) Mal mit demselben Gerät überprüften, wobei eine Erholungsphase von mindestens 14 Tagen eingehalten wurde.

Die 260 Objektträger, die in dieser Studie verwendet wurden, waren zuvor aus ThinPrep-Proben hergestellt worden und die zytologische Diagnose war bestätigt.

Die am höchsten eingestufte Diagnose aus der Überprüfung von 22 FOVs und die Anzahl der abnormalen FOVs wurden für jeden der drei Durchläufe sowohl für die TIS-Überprüfung als auch für die I2-Überprüfung erfasst.

In Tabelle 16 sind die instrumenteninternen Ergebnisse für jede diagnostische Kategorie von Objektträgern zusammengefasst (entsprechend den beurteilten Wahrheitsergebnissen). Für jede Gruppierung werden die folgenden Metriken angegeben:

- % Abnormal  
Der Anteil der Objektträger, bei denen abnormale FOVs festgestellt wurden.  
(Bei NILM- oder UNSAT-Objektträgern wird in der Spalte % Normal der Anteil der nicht abnormalen Befunde angegeben).
- % Kategorie+  
Der Anteil der Objektträger, für die mindestens ein FOV mit einem Inhalt der tatsächlichen Kategorie des Objektträgers oder höher beobachtet wurde.
- % N/z  
Der Anteil der Objektträger in dieser Kategorie, die von der Analyse ausgeschlossen wurden (Objektträger, die vom Imager nicht abgebildet werden konnten, oder fehlende Daten).
- Abnormales FOV, % Null  
Der Anteil der Objektträger, bei denen null abnormale FOVs festgestellt wurden.
- Abnormales FOV, Median  
Der Median der beobachteten abnormalen FOV (von insgesamt 22).

**Tabelle 16. Zusammengefasste Ergebnisse der instrumenteninternen Studie**

Dx	Imager	% Abnormal	% Kategorie+	% Normal	% N/z	Abnormales FOV	
						% Null	Median
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
KREBS	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

### Reproduzierbarkeit innerhalb des Geräts

Die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Geräten wurden aus der klinischen Studie abgeleitet. In der klinischen Studie wurden die Objektträger von drei (3) Paaren aus Zytotechnikern und Pathologen mit unterschiedlichen Geräten untersucht.

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse zwischen den Geräten für jede diagnostische Kategorie von Objektträgern zusammengefasst (entsprechend den beurteilten Wahrheitsergebnissen). Für jede Gruppierung werden die folgenden Metriken angegeben:

- % Abnormal  
Der Anteil der Objektträger, bei denen abnormale Diagnosen festgestellt wurden. (Bei NILM- oder UNSAT-Objektträgern wird in der Spalte % Normal der Anteil der nicht abnormalen Befunde angegeben).
- % Kategorie+  
Der Anteil der Objektträger, bei denen die Zentrumsdiagnose gleich oder höher war als die für den Objektträger festgelegte Kategorie.

**Tabelle 17. Zusammengefasste Ergebnisse für die Studie zwischen den Geräten**

<b>Dx</b>	<b>Imager</b>	<b>% Abnormal</b>	<b>% Kategorie+</b>	<b>% Normal</b>
<b>NILM</b>	<b>TIS</b>	--	--	90,0 %
	<b>I2</b>	--	--	88,1 %
<b>ASCUS</b>	<b>TIS</b>	64,4 %	64,4 %	--
	<b>I2</b>	71,7 %	71,7 %	--
<b>LSIL</b>	<b>TIS</b>	95,0 %	75,0 %	--
	<b>I2</b>	96,9 %	80,6 %	--
<b>ASC-H</b>	<b>TIS</b>	87,7 %	62,6 %	--
	<b>I2</b>	92,8 %	63,6 %	--
<b>AGUS</b>	<b>TIS</b>	53,8 %	37,6 %	--
	<b>I2</b>	67,5 %	57,3 %	--
<b>HSIL</b>	<b>TIS</b>	97,7 %	54,7 %	--
	<b>I2</b>	99,3 %	64,7 %	--
<b>KREBS</b>	<b>TIS</b>	100 %	63,2 %	--
	<b>I2</b>	100 %	63,2 %	--
<b>UNSAT</b>	<b>TIS</b>	--	--	95,2 %
	<b>I2</b>	--	--	93,2 %

#### **G2.4 Screening-Raten der Zytotechniker während der klinischen Studie**

Während der Studie zeichneten neun (9) Zytotechniker die Anzahl der täglich geleisteten Arbeitsstunden und die Anzahl der untersuchten Objektträger sowohl für die TIS- als auch für die I2-Überprüfung auf. Die Erfahrung der Zytologen reichte von 4 bis 30 Jahren. Während der Studie umfassten die Screening-Zeiten des Zytotechnikers sowohl für die TIS-Überprüfung als auch für die I2-Überprüfung ein automatisches Screening der 22 Sichtfelder, eine vollständige Objektträgerüberprüfung, wenn das automatische Screening nicht anwendbar war, und ein automatisches Screening der 22 Sichtfelder, gefolgt von einer vollständigen Objektträgerüberprüfung, wenn beim automatischen Screening abnorme Zellen identifiziert wurden. Die Anzahl der Stunden, die jeder Zytotechniker pro Tag mit der Untersuchung von Objektträgern beschäftigt war, variierte aufgrund logistischer Probleme und der Terminplanung. In der klinischen Studie wurde nur die sequenzielle Modalität der I2-Überprüfung bewertet.

Diese Daten sind in der nachstehenden Tabelle 18 zusammengefasst.

**Hinweis:** Diese Zahlen stellen die Gesamtzahl der Objektträger dar und berücksichtigen nicht die Art der Überprüfung: nur Sichtfeld (FOV), vollständige manuelle Überprüfung (FMR) oder FOV+FMR. Diese Raten sind niedriger, als sie in der klinischen Praxis routinemäßig zu beobachten wären, da die Zahl der anormalen Fälle in dieser klinischen Studie viel höher war als in der normalen klinischen Praxis (50 % im Vergleich zu 10–20 %).

**Tabelle 18. Zytotechniker-Screeningrate**

	<b>TIS</b> <b>Durchschnittliche</b> <b>Objektträger/Stunde</b>	<b>I2</b> <b>Durchschnittliche</b> <b>Objektträger/Stunde</b>
<b>Zentrum 1</b>		
<b>Zytotechniker 1</b>	9,8	9,9
<b>Zytotechniker 2</b>	10,4	9,7
<b>Zytotechniker 3</b>	11,1	8,1
<b>Zentrum 2</b>		
<b>Zytotechniker 1</b>	6,2	6,1
<b>Zytotechniker 2</b>	9,0	6,4
<b>Zytotechniker 3</b>	9,1	6,5
<b>Zentrum 3</b>		
<b>Zytotechniker 1</b>	9,2	6,6
<b>Zytotechniker 2</b>	9,9	6,8
<b>Zytotechniker 3</b>	10,1	6,5
<b>Kombinierter Median</b>	<b>9,8</b>	<b>6,6</b>
	<b>100 %</b>	<b>67 %</b>

**In dieser Studie konnte die Anzahl der geprüften gleichwertigen Objektträger nicht ermittelt werden, da die Art der Überprüfung nicht erfasst wurde.**

Die Zytotechniker, die den Integrated Imager verwendeten, scannen und überprüften 67 % der Objektträger, die die Zytotechniker mit dem TIS überprüften.

**Hinweis:** Die Zeit, die für die TIS-geprüften Objektträgern aufgezeichnet wurde, berücksichtigt nicht die Scanzeit. Bei Verwendung der sequenziellen Modalität des Integrated Imager verlängert sich die Scanzeit um etwa 90 Sekunden pro Objektträger.

## **G2.5 Zeitstudie für Zytotechniker (gestapelte und sequenzielle Modalitäten)**

Es wurde eine zusätzliche Studie „Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager“ durchgeführt, um die Screening-Volumina für Zytotechniker zu charakterisieren, wenn unterstützende Bildverarbeitung als Teil des Objektträgerüberprüfungsverfahrens eingesetzt wurde. Diese Daten wurden mit dem Integrated Imager auf zwei Arten erfasst:

1. Jeder Objektträger wurde mit dem Integrated Imager abgebildet und anschließend von einem Zytotechniker überprüft. Dies wird in dieser Studie als *sequenzielle Modalität* bezeichnet (d. h. Bildverarbeitung und Objektträgerprüfung werden vom Zytotechniker nacheinander durchgeführt).
2. Alle Objektträger wurden als Stapel mit dem Integrated Imager analysiert, und anschließend wurden die Objektträger vom Zytotechniker als Stapel überprüft. Dies wird in dieser Studie als *gestapelte Modalität* bezeichnet. Bei der Stapel-Modalität wird die Bildverarbeitung der Objektträger im Voraus durchgeführt, getrennt von der Überprüfung der Objektträger.

Drei (3) Zytotechniker nahmen an dieser Studie teil. Die Zytotechniker überprüften die Objektträger an drei (3) Tagen (Screening der Objektträger für einen 8-Stunden-Tag) für jeden Studienarm. Die Objektträger wurden von jedem der drei Zytotechniker unabhängig voneinander analysiert und überprüft.

Alle Objektträger wurden aus ThinPrep™ Proben mit bekannten zytologischen Diagnosen auf einem ThinPrep Processor hergestellt und mit ThinPrep Stain gefärbt. Pro Zytotechniker wurden Sätze mit 400 randomisierten Objektträgern mit jeweils etwa 10 % abnormalen Diagnosen bereitgestellt, um einen Zytotechniker für drei (3) volle Screening-Tage vollständig zu beschäftigen. Die Zytotechniker waren hinsichtlich der Diagnosen verblindet.

Zwischen den Studienarmen gab es für jeden Zytotechniker eine mindestens einwöchige „Erholungsphase“.

Tabelle 19 zeigt die Gesamtaufschlüsselung der Arten von Überprüfungen, die im Rahmen der Studie CT Timing durchgeführt wurden.

**Tabelle 19. Gesamtzahl der überprüften Objektträger nach Überprüfungstyp / Zytotechniker (% Autoscan = Anzahl FOV+FMR / Gesamtzahl der über 3 Tage überprüften Objektträger)**

	Sequenzielle Überprüfung				Gestapelte Überprüfung			
	Zyto- techniker Nr. 1	Zyto- techniker Nr. 2	Zyto- techniker Nr. 3	Insgesamt	Zyto- techniker Nr. 1	Zyto- techniker Nr. 2	Zyto- techniker Nr. 3	Insgesamt
<b>Anzahl der insgesamt überprüften Objektträger</b>	255	285	300	840	365	340	353	1058
<b>Anzahl nur FOV</b>	212	179	239	630	308	226	265	799
<b>Anzahl FOV+FMR</b>	42	100	37	179	51	109	75	235
<b>Anzahl nur FMR</b>	1	6	4	11	6	5	13	24
<b>% Autoscan-Empfehlung</b>	16 %	35 %	19 %	24 %	14 %	32 %	21 %	22 %

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 20** aufgeführt. Die durchschnittliche Anzahl der pro Tag untersuchten Objektträger bei Verwendung der sequenziellen Modalität des Integrated Imager für das Screening und die Überprüfung der Objektträger betrug **92** Objektträger. Die Zytotechniker, die die gestapelte Modalität des Integrated Imager verwendeten, prüften 86 % der maximalen Anzahl von Objektträgern, die die Zytotechniker bei Verwendung von TIS hätten prüfen können.

**Tabelle 20. Tägliche Objektträgerüberprüfungsrate des Zytotechnikers**

	Zytotechniker	Anzahl überprüfte Objektträger				
		Tag 1	Tag 2	Tag 3	Täglicher Median	Täglicher Gesamtmedian
<b>Sequenzielle Modalität</b>	<b>Zytotechniker Nr. 1</b>	87	80	88	87	92 (67 %*)
	<b>Zytotechniker Nr. 2</b>	90	100	95	95	
	<b>Zytotechniker Nr. 3</b>	92	108	100	100	
<b>Gestapelte Modalität</b>	<b>Zytotechniker Nr. 1</b>	119	123	123	123	119 (86 %*)
	<b>Zytotechniker Nr. 2</b>	124	106	110	110	
	<b>Zytotechniker Nr. 3</b>	119	120	114	119	

\* Der Prozentsatz in Bezug auf TIS beträgt 100 %.

Die Übereinstimmung der Diagnosen durch die Zytotechniker wurde mit den gerichtsmedizinischen Ergebnissen verglichen und ist in Tabelle 21 dargestellt. Die hohen Übereinstimmungsraten bei der Diagnose mit den Ergebnissen der befundeten Objektträger sprechen für den klinischen Nutzen dieser Studie.

**Tabelle 21. PPA- und NPA-Ergebnisse durch den Zytotechniker auf der Grundlage der bewerteten Ergebnisse. (Positive Ergebnisse bedeuten ASC-US+)**

	Sequenzielle Modalität		Gestapelte Modalität	
	PPA	NPA	PPA	NPA
<b>Zytotechniker Nr. 1</b>	100 %	97 %	97 %	96 %
<b>Zytotechniker Nr. 2</b>	100 %	76 %	100 %	79 %
<b>Zytotechniker Nr. 3</b>	91 %	94 %	100 %	90 %
<b>Insgesamt</b>	97 %	89 %	99 %	89 %

Die CLIA definiert das Arbeitspensum als eine Höchstgrenze von 100 Objektträgern an einem 8-Stunden-Arbeitstag. Dies bezieht sich auf eine vollständige manuelle Überprüfung von 100 Objektträgern.

Bei der Verwendung automatischer Bildverarbeitungssysteme müssen die Benutzer möglicherweise nur einen Teil des Objektträgers prüfen, um eine NILM-Diagnose zu stellen, wodurch sich die von dem Zytotechniker benötigte Zeit für die Überprüfung verringert. Umgekehrt wird in Fällen, in denen Anomalien vorliegen, nach der partiellen Überprüfung der Objektträger eine vollständige manuelle Überprüfung durchgeführt, was zu einer längeren Überprüfungszeit durch den Zytotechniker führt. In beiden Fällen werden unterschiedliche Werte verwendet, um den unterschiedlichen Überprüfungszeiten Rechnung zu tragen und zu einer Schätzung des Arbeitsaufwands zu gelangen. (Siehe Tabellen 22 und 23.)

Bei Verwendung der sequenziellen Modalität, scant der Integrated Imager die Objektträger etwa 90 Sekunden lang. Diese Zeit sollte bei der Bestimmung des Wertes für die Berechnung der Arbeitsbelastung berücksichtigt werden.

Bei der Stapel-Modalität wird die Scanzeit nicht in die Prüfungszeit eingerechnet, sodass an einem 8-Stunden-Tag mehr Objektträgern überprüft werden können.

Um den Laboratorien zu helfen, den Arbeitsaufwand für ihre Zytotechniker bei der Verwendung des Integrated Imager auf der Grundlage der Anzahl der nur mit FOV und FOV+FMR untersuchten Objektträger zu ermitteln, sollten die Laboratorien bei der Berechnung des Arbeitsaufwands die folgende Methode anwenden: **Tabelle 22 und Tabelle 24 für die sequenzielle Modalität und Tabelle 23 und Tabelle 25 für die Stapel-Modalität :**

Die Tabellen 24 und 25 sollen den einzelnen Zytotechnikern helfen, eine fortlaufende Übersicht über die an jedem Arbeitstag untersuchten Objektträger (nur FOV und FOV+FMR) zu führen.

**Tabelle 22. Werte zur Berechnung der Arbeitsbelastung, Integrated Imager, sequenzielle Modalität**

<b>FMR = 1 Objektträger</b>
<b>FOV = 0,85 Objektträger</b>
<b>FMR+FOV = 1,85 Objektträger</b>
<b>Obergrenze = 100 Objektträger</b>

**Wenn Sie die sequenzielle Modalität verwenden, verwenden Sie die folgende Gleichung zur Bestimmung der Arbeitsbelastung:**

$$[(\text{Anzahl Objektträger FMR}) (1) + (\text{Anzahl Objektträger FOV}) (0,85) + (\text{Anzahl Objektträger FOV+FMR}) (1,85)] = 100 \text{ Objektträger}$$

**Tabelle 23: Werte zur Berechnung der Arbeitsbelastung, Integrated Imager, gestapelte Modalität**

<b>FMR = 1 Objektträger</b>
<b>FOV = 0,65 Objektträger</b>
<b>FMR + FOV = 1,65 Objektträger</b>
<b>Obergrenze = 100 Objektträger</b>

**Wenn Sie die gestapelte Modalität verwenden, verwenden Sie die folgende Gleichung zur Bestimmung der Arbeitsbelastung:**

$$[(\text{Anzahl Objektträger FMR}) (1) + (\text{Anzahl Objektträger FOV}) (0,65) + (\text{Anzahl Objektträger FOV+FMR}) (1,65)] = 100 \text{ Objektträger}$$

**Hinweis:** Der Grenzwert für das Arbeitspensum von ThinPrep™ Integrated Imager an einem 8-Stunden-Arbeitstag umfasst alle für die Bearbeitung der Fälle erforderlichen Tätigkeiten, nicht nur die Zeit, die am Mikroskop verbracht wird:

- Screening von 22 Sichtfeldern
  - Vollständige manuelle Überprüfung der Objektträger mit der Autoscan-Funktion
  - Überprüfung der Krankengeschichte
  - Aufzeichnung der Ergebnisse und entsprechende Einstufung
- Objektträger, bei denen nur 22 Sichtfelder (FOV) für die Diagnose verwendet werden, sollten als weniger als ein vollständiger Objektträger betrachtet werden.
    - Bei Verwendung der *sequenziellen Modalität* sollte ein Objektträger als 0,85 eines Objektträgers betrachtet werden.
    - Wenn die *gestapelte Modalität* verwendet wird, sollte ein Objektträger als 0,65 eines Objektträgers betrachtet werden.
  - Objektträger, bei denen eine vollständige manuelle Überprüfung (FMR) entweder mit manueller Indexierung oder mit der Autoscan-Funktion durchgeführt wird, sollten als ein (1) Objektträger betrachtet werden (wie von CLIA'88 für manuelles Screening vorgeschrieben).
  - Objektträgern, bei denen **sowohl** eine FOV-Überprüfung als auch eine FMR durchgeführt werden, sollten folgendermaßen betrachtet werden:
    - als 1,85 Objektträger bei Verwendung der sequenziellen Modalität,
    - als 1,65 Objektträger bei Verwendung der gestapelten Modalität.
  - Für einen Arbeitstag von weniger als 8 Stunden sollte die maximale Anzahl von Objektträgern, die an diesem Tag überprüft werden können, gemäß der folgenden Formel berechnet werden:

$$\left( \frac{\text{Anzahl der Stunden für die Untersuchung von Objektträgern}}{8} \right) \times 100$$

- **Hinweis:** ALLE Laboratorien sollten über ein klares Standardarbeitsverfahren zur Dokumentation ihrer Methode zur Zählung des Arbeitsaufkommens und zur Festlegung von Grenzwerten für das Arbeitsaufkommen verfügen.
- Es liegt in der Verantwortung des technischen Leiters, die Arbeitsbelastung der einzelnen Zytotechniker auf der Grundlage der klinischen Leistung des Labors zu bewerten und zu begrenzen.

- **Hinweis:** Die Obergrenze für das manuelle Arbeitspensum ersetzt nicht die CLIA-Anforderung von 100 Objektträgern in einem Zeitraum von 24 Stunden an einem 8-Stunden-Tag. Bei manuellen Untersuchungen sollten die CLIA-Bestimmungen befolgt werden, um das Arbeitspensum zu berechnen. Zur manuellen Überprüfung gehören die folgenden Objektträger:
  - Objektträger, die auf dem ThinPrep Imaging System mit der Autoscan-Funktion untersucht werden.
  - Objektträger, die ohne ThinPrep Imaging System untersucht werden.
  - Nicht gynäkologische Objektträger.
  - Gemäß CLIA '88 sollten diese Arbeitsbelastungsgrenzen alle sechs Monate neu bewertet werden.

**Tabelle 24. Lookup-Tabelle zum Abschließen von Screenings – Integrated Imager, sequenzielle Modalität**

		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	0	0	2	4	6	7	9	11	13	15	17	19	20	22	24	26	28	30	31	33	35	37	39	41	43	44	46	48	50	52	54	56	57	59	61	63	65	67	68	70	72	74	76	78	80	81	83	85	87	89	91	93	94	96	98	100
	1	1	3	5	6	8	10	12	14	16	18	19	21	23	25	27	29	30	32	34	36	38	40	42	43	45	47	49	51	53	55	56	58	60	62	64	66	67	69	71	73	75	77	79	80	82	84	86	88	90	92	93	95	97	99	
	2	2	4	5	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	41	42	44	46	48	50	52	54	55	57	59	61	63	65	66	68	70	72	74	76	78	79	81	83	85	87	89	91	92	94	96	98	100	
	3	3	4	6	8	10	12	14	16	17	19	21	23	25	27	28	30	32	34	36	38	40	41	43	45	47	49	51	53	54	56	58	60	62	64	65	67	69	71	73	75	77	78	80	82	84	86	88	90	91	93	95	97	99		
	4	3	5	7	9	11	13	15	16	18	20	22	24	26	27	29	31	33	35	37	39	40	42	44	46	48	50	52	53	55	57	59	61	63	64	66	68	70	72	74	76	77	79	81	83	85	87	89	90	92	94	96	98	100		
	5	4	6	8	10	12	14	15	17	19	21	23	25	26	28	30	32	34	36	38	39	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	60	62	63	65	67	69	71	73	75	76	78	80	82	84	86	88	89	91	93	95	97	99			
	6	5	7	9	11	13	14	16	18	20	22	24	25	27	29	31	33	35	37	38	40	42	44	46	48	50	51	53	55	57	59	61	62	64	66	68	70	72	74	75	77	79	81	83	85	87	88	90	92	94	96	98	99			
	7	6	8	10	12	13	15	17	19	21	23	24	26	28	30	32	34	36	37	39	41	43	45	47	49	50	52	54	56	58	60	61	63	65	67	69	71	73	74	76	78	80	82	84	86	87	89	91	93	95	97	98				
	8	7	9	11	12	14	16	18	20	22	23	25	27	29	31	33	35	36	38	40	42	44	46	48	49	51	53	55	57	59	60	62	64	66	68	70	72	73	75	77	79	81	83	85	86	88	90	92	94	96	97	99				
	9	8	10	11	13	15	17	19	21	22	24	26	28	30	32	34	35	37	39	41	43	45	47	48	50	52	54	56	58	59	61	63	65	67	69	71	72	74	76	78	80	82	84	85	87	89	91	93	95	96	98					
	10	9	10	12	14	16	18	20	21	23	25	27	29	31	33	34	36	38	40	42	44	46	47	49	51	53	55	57	58	60	62	64	66	68	70	71	73	75	77	79	81	83	84	86	88	90	92	94	95	97	99					
	11	9	11	13	15	17	19	20	22	24	26	28	30	32	33	35	37	39	41	43	45	46	48	50	52	54	56	57	59	61	63	65	67	69	70	72	74	76	78	80	82	83	85	87	89	91	93	94	96	98	100					
	12	10	12	14	16	18	19	21	23	25	27	29	31	32	34	36	38	40	42	44	45	47	49	51	53	55	56	58	60	62	64	66	68	69	71	73	75	77	79	81	82	84	86	88	90	92	93	95	97	99						
	13	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	30	31	33	35	37	39	41	43	44	46	48	50	52	54	55	57	59	61	63	65	67	68	70	72	74	76	78	80	81	83	85	87	89	91	92	94	96	98	100						
	14	12	14	16	17	19	21	23	25	27	29	30	32	34	36	38	40	42	43	45	47	49	51	53	54	56	58	60	62	64	66	67	69	71	73	75	77	79	80	82	84	86	88	90	91	93	95	97	99							
	15	13	15	16	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	41	42	44	46	48	50	52	53	55	57	59	61	63	65	66	68	70	72	74	76	78	79	81	83	85	87	89	90	92	94	96	98	100							
	16	14	15	17	19	21	23	25	27	28	30	32	34	36	38	40	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	60	62	64	65	67	69	71	73	75	77	78	80	82	84	86	88	89	91	93	95	97	99								
	17	14	16	18	20	22	24	26	27	29	31	33	35	37	39	40	42	44	46	48	50	51	53	55	57	59	61	63	64	66	68	70	72	74	76	77	79	81	83	85	87	88	90	92	94	96	98	100								
	18	15	17	19	21	23	25	26	28	30	32	34	36	38	39	41	43	45	47	49	50	52	54	56	58	60	62	63	65	67	69	71	73	75	76	78	80	82	84	86	87	89	91	93	95	97	99									
	19	16	18	20	22	24	25	27	29	31	33	35	37	38	40	42	44	46	48	49	51	53	55	57	59	61	62	64	66	68	70	72	74	75	77	79	81	83	85	86	88	90	92	94	96	98	99									
	20	17	19	21	23	24	26	28	30	32	34	36	37	39	41	43	45	47	48	50	52	54	56	58	60	61	63	65	67	69	71	73	74	76	78	80	82	84	85	87	89	91	93	95	97	98										
	21	18	20	22	23	25	27	29	31	33	35	36	38	40	42	44	46	47	49	51	53	55	57	59	60	62	64	66	68	70	72	73	75	77	79	81	83	84	86	88	90	92	94	96	97	99										
	22	19	21	22	24	26	28	30	32	34	35	37	39	41	43	45	46	48	50	52	54	56	58	59	61	63	65	67	69	71	72	74	76	78	80	82	83	85	87	89	91	93	95	96	98											
	23	20	21	23	25	27	29	31	33	34	36	38	40	42	44	45	47	49	51	53	55	57	58	60	62	64	66	68	70	71	73	75	77	79	81	82	84	86	88	90	92	94	95	97	99											
	24	20	22	24	26	28	30	32	33	35	37	39	41	43	44	46	48	50	52	54	56	57	59	61	63	65	67	69	70	72	74	76	78	80	81	83	85	87	89	91	93	94	96	98	100											
	25	21	23	25	27	29	31	32	34	36	38	40	42	43	45	47	49	51	53	55	56	58	60	62	64	66	68	69	71	73	75	77	79	80	82	84	86	88	90	92	93	95	97	99												
	26	22	24	26	28	30	31	33	35	37	39	41	42	44	46	48	50	52	54	55	57	59	61	63	65	67	68	70	72	74	76	78	79	81	83	85	87	89	91	92	94	96	98	100												
	27	23	25	27	29	30	32	34	36	38	40	41	43	45	47	49	51	53	54	56	58	60	62	64	66	67	69	71	73	75	77	78	80	82	84	86	88	90	91	93	95	97	99													
	28	24	26	28	29	31	33	35	37	39	40	42	44	46	48	50	52	53	55	57	59	61	63	65	66	68	70	72	74	76	77	79	81	83	85	87	89	90	92	94	96	98	100													







**Tabelle 25. Lookup-Tabelle zum Abschließen von Screenings – Integrated Imager, gestapelte Modalität**

		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	55	56	57	58	59	60	
FOV	0	0	2	3	5	7	8	10	12	13	15	17	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99
	1	1	2	4	6	7	9	11	12	14	16	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100
	2	1	3	5	6	8	10	11	13	15	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99	
	3	2	4	5	7	9	10	12	14	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99	
	4	3	4	6	8	9	11	13	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100	
	5	3	5	7	8	10	12	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99		
	6	4	6	7	9	11	12	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100		
	7	5	6	8	10	11	13	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99			
	8	5	7	9	10	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99			
	9	6	8	9	11	12	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100			
	10	7	8	10	11	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99				
	11	7	9	10	12	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100				
	12	8	9	11	13	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99					
	13	8	10	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99					
	14	9	11	12	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100					
	15	10	11	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99						
	16	10	12	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	67	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	100						
	17	11	13	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	33	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	66	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	99							
	18	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	65	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	98	99							
	19	12	14	16	17	19	21	22	24	26	27	29	31	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	64	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	97	98	100							
	20	13	15	16	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	63	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	96	97	99								
	21	14	15	17	19	20	22	24	25	27	29	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	62	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	95	96	98	99								
	22	14	16	18	19	21	23	24	26	28	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	61	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	94	95	97	98									
	23	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	60	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	93	94	96	97	99									
	24	16	17	19	21	22	24	26	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	59	60	62	63	65	67	68	70	72	73	75	77	78	80	82	83	85	87	88	90	92	93	95	96	98	100									
	25	16	18	20	21	23	25	26	28	29	31	33	34	36	38	39	41	43	44	46	48	49	51	53	54	56	58	59	61	62	64	66	67	69	71	72	74	76	77	79	81	82	84	86	87	89	91	92	94	95	97	99										
	26	17	19	20	22	24	25	27	28	30	32	33	35	37	38	40	42	43	45	47	48	50	52	53	55	57	58	60	61	63	65	66	68	70	71	73	75	76	78	80	81	83	85	86	88	90	91	93	94	96	98	99										
	27	18	19	21	23	24	26	27	29	31	32	34	36	37	39	41	42	44	46	47	49	51	52	54	56	57	59	60	62	64	65	67	69	70	72	74	75	77	79	80	82	84	85	87	89	90	92	93	95	97	98											
	28	18	20	22	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	43	45	46	48	50	51	53	55	56	58	59	61	63	64	66	68	69	71	73	74	76	78	79	81	83	84	86	88	89	91	92	94	96	97	99											
29	19	21	22	24	25	27	29	30	32	34	35	37	39	40	42	44	45	47	49	50	52	54	55	57	58	60	62	63	65	67	68</																															









## H. Schlussfolgerungen aus der klinischen Untersuchung

---

- Beim Vergleich von ThinPrep Integrated Imager mit dem ThinPrep Imaging System erzielten die Prüfer eine höhere Sensitivität in allen Abnormitätskategorien. Die Spezifität war etwas geringer.
  - Für ASCUS+-Objektträger betrug der Anstieg der Sensitivität 3,8 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 2,6 % bis 5,0 % und einem Rückgang der Spezifität von -1,9 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von -2,8 % bis -1,0 %.
  - Für LSIL+-Objektträger betrug der Anstieg der Sensitivität 5,8 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 4,1 % bis 7,5 % und einem Rückgang der Spezifität von -1,9 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von -2,6 % bis -1,2 %.
  - Für HSIL+-Objektträger betrug der Anstieg der Sensitivität 7,9 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 4,5 % bis 11,2 % und einem Rückgang der Spezifität von -1,1 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von -1,6 % bis -0,6 %.
- In Anbetracht der technologischen Ähnlichkeit des ThinPrep Imaging Systems und der vergleichenden klinischen Studienergebnisse wird der Schluss gezogen, dass der ThinPrep Integrated Imager dem ThinPrep Imaging System ähnlich ist und als Ersatz für die manuelle Überprüfung von ThinPrep™ Pap-Test-Objektträgern, die auf dem ThinPrep 2000 System und dem ThinPrep 5000 Processor vorbereitet wurden, auf das Vorhandensein von atypischen Zellen, zervikaler Neoplasie, einschließlich ihrer Vorläuferläsionen (niedriggradige Plattenepithel-Läsionen, hochgradige Plattenepithel-Läsionen) und Karzinome sowie alle anderen zytologischen Kriterien, wie sie im Bethesda-System definiert sind, verwendet werden kann.
- Das Screening-Volumen für die Zytotechniker bei Verwendung des Integrated Imager für die Bildverarbeitung und Überprüfung der Objektträger liegt im Rahmen der CLIA-Richtlinien (Clinical Laboratory Improvement Amendments) für die Gesamtzahl der Objektträger, die an einem Tag untersucht werden können.
- Um die Anzahl der Objektträger zu erhöhen, die ein Zytotechniker an einem Tag überprüfen kann, können die Objektträger im Voraus analysiert (im gestapelten Verfahren) und dann vom Zytotechniker in einem Stapel überprüft werden.
- Die Anzahl der Objektträger, die ein Zytotechniker an einem Tag scannen und überprüfen kann, ist mit dem Integrated Imager geringer als mit dem ThinPrep Imaging System.
  - Die Leistung kann von Zentrum zu Zentrum variieren, was auf Unterschiede in der Patientenpopulation und der Befundungspraxis zurückzuführen ist. Deshalb sollte jedes Labor, das dieses Gerät verwendet, Qualitätssicherungs- und Kontrollsysteme betreiben, um eine korrekte Anwendung und Auswahl geeigneter Arbeitszeitbeschränkungen sicherzustellen.
  - Für diese klinischen Zentren und diese Studienpopulationen zeigen die Daten der klinischen Studie, dass die Verwendung des ThinPrep Integrated Imager als Unterstützung beim Primärscreening auf Gebärmutterhalskrebs von ThinPrep™ Pap-Test-Objektträgern auf das Vorhandensein von atypischen Zellen, zervikalen Neoplasien, einschließlich ihrer Vorläuferläsionen, und Karzinomen sowie aller anderen zytologischen Kriterien, wie sie im Bethesda-System definiert sind, sicher und wirksam für die Erkennung von Anomalien des Gebärmutterhalses ist.

## Literatur

---

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.

## Revisionsverlauf

---

Revision	Datum	Beschreibung
AW-22850-801 Rev. 001	5-2021	CE-Zeichen ersetzen. Klinische Studiendaten hinzufügen. Anweisungen zum Melden von schwerwiegenden Vorfällen hinzufügen. Administrative Änderung.



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



Hologic BV  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem, Belgien

AW-22850-801 Rev. 001  
5-2021  
© 2021 Hologic, Inc.  
Alle Rechte vorbehalten.