

16. Büttner J. Philosophy of measurement by means of immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; Suppl 205: 11-20.
17. Ekins R. Immunoassay standardization. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; Suppl 205: 33-46.
18. Tewari P, Bluestein BI. Multiple forms of prostate-specific antigen and the influences of immunoassay design on their measurement in patient serum. *J Clin Ligand Assay* 1995; 18: 186-196.
19. Stenman U-H. Problems in the determination of prostate-specific antigen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 735-740.
20. Beckers C, Lilja H. Individual prostate-specific antigen (PSA) forms as prostate tumor markers. *Clin Chim Acta* 1997; 257: 117-132.
21. Sokoloff RL, Wolfert RL, Rittenhouse HG. Standardization of PSA immunoassays: proposals and practical limitations. *J Clin Ligand Assay* 1995; 18: 86-92.
22. Jung K, Lein M, Schnorr D, Brux B, Henke W, Loening S. Comparison between equimolar and skewed response assays of prostate specific antigen: is there an influence on the clinical significance when measuring total prostate-specific antigen? *Ann Clin Biochem* 1996; 33: 209-214.
23. Blase AB, Sokoloff RL, Smith KM. Five PSA methods compared by assaying samples with defined PSA ratios. *Clin Chem* 1997; 43: 843-845.
24. Schröder FH, Damhuis RAM, Kirkels WJ, Koning HJ de, Kranse R, Nijs HGT, Blijenberg BG. European randomized study of screening for prostate cancer - The Rotterdam pilot studies. *Int J Cancer* 1996; 65: 145-151.

Ned Tijdschr Klin Chem 1998; 23: 12-14

Automatische detectie van blasten door de Sysmex NE-8000™: een vergelijking met de H*1 Technicon®

W. van der MEER, D. W. SWINKELS en J. L. WILLEMS

De sensitiviteit en specificiteit van de blastmelding op de Sysmex NE-8000™ voor de detectie van blasten werd onderzocht en vergeleken met die van de H*1 Technicon®. 1400 bloedmonsters afkomstig van 58 patiënten met acute leukemie werden zowel door de NE-8000 als door de H*1 geanalyseerd. Voor de detectie van blasten werd de microscopische beoordeling van de bloeduitstrijkjes van de monsters als referentiemethode gebruikt. De sensitiviteit en de specificiteit van de blastmelding op de NE-8000 voor de detectie van blasten bedraagt respectievelijk 88% en 96%. Voor de H*1 zijn een sensitiviteit en een specificiteit van gevonden van respectievelijk 91% en 70%. De resultaten tonen aan dat de blastmelding van de NE-8000 een hoge sensitiviteit heeft voor de detectie van blasten, deze is vergelijkbaar met die van de H*1. Zowel de specificiteit als de positief voorspellende waarde van de blastmelding van de NE-8000 voor de detectie van blasten zijn hoger dan die van de H*1.

Trefwoorden: automatisch; celteller; blastmelding; sensitiviteit; specificiteit

De detectie van blasten is van belang voor de diagnose en de follow-up van acute leukemie. Met behulp van de automatische celtellers kan gescreend

worden op aanwezigheid van blasten. Voor de H*1 Technicon® (H*1) zijn de mogelijkheden voor blastdetectie in diverse studies aangetoond (1-5). Het doel van deze studie is de sensitiviteit en specificiteit van de blastmelding voor de detectie van blasten van de Sysmex NE-8000™ (NE-8000) te onderzoeken in bloed van patiënten met acute leukemie en deze bevindingen te vergelijken met die van de H*1. Daarvoor zijn 1400 bloedmonsters afkomstig van 58 patiënten met leukemie automatisch geanalyseerd door zowel de NE-8000 als de H*1 en bovendien microscopisch beoordeeld op de aanwezigheid van blasten.

Patiënten en Methoden

Patiënten

Gedurende een jaar werden 1400 bloedmonsters genomen van 58 volwassen patiënten met acute leukemie tijdens verschillende stadia van de ziekte. Alle patiënten met een acute niet lymfatische leukemie werden ingedeeld volgens de French-American-British (FAB)-classificatie (6). De diagnose werd gesteld middels microscopische beoordeling, cytochemie en flowcytometrische immunofenotypering van zowel perifeer bloed als beenmerg.

Monsterbehandeling

Bloed werd afgenomen in 5 ml EDTA vacutainers (K₃EDTA) en werd binnen vier uur gemeten op zowel de H*1 als de NE-8000. De microscopische beoordeling werd als referentiemethode gebruikt. Hiervoor werd bloed uitgestreken en gekleurd volgens May-Grünwald Giemsa en microscopisch beoor-

Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, St Radboud

Correspondentie: W. van der Meer, 564 CKCL, AZN St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Ingekomen: 17.07.97

Tabel 1. Verdeling van de 58 patiënten over de verschillende (pre)leukemie-subtypes#

Type FAB	ALL	AML M1	AML M2	AML M3	AML M4	AML M5	AML M6	AUL	BUR-KIT	MDS
Aantal	13	16	8	4	2	1	1	1	1	11

#: ALL: Acute Lymfatische Leukemie; AML: Acute Myeloïde Leukemie; AUL: Acute Ongeklasseerde Leukemie; MDS: Myelo Dysplastisch Syndroom; FAB: French-American-British

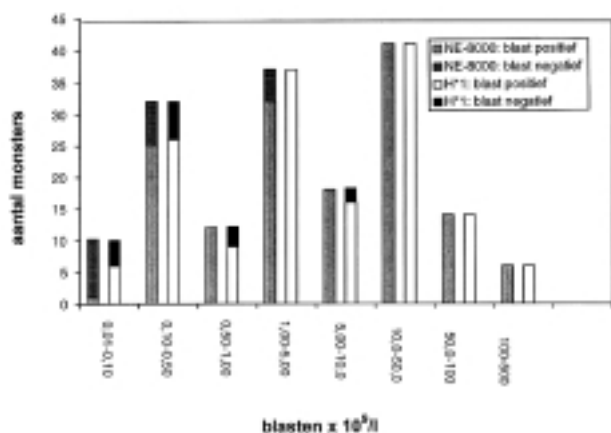
Tabel 2. Vergelijking van het aantal blastmeldingen op de NE-8000 en de H*1 met de microscopische blastbeoordeling bij 1400 monsters van 58 leukemiepatiënten

		Microscopische methode	
		aanwezig	afwezig
Blastmelding NE-8000	aanwezig	150	55
	afwezig	20	1175
Blastmelding H*1	aanwezig	155	367
	afwezig	15	863

NE-8000: Positief voorspellende waarde van de blastmelding voor de detectie van blasten: 73%; negatief voorspellende waarde: 98%; sensitiviteit: 88%; specificiteit: 96%. H*1: Positief voorspellende waarde van de blastmelding voor de detectie van blasten: 30%; negatief voorspellende waarde: 98%; sensitiviteit: 91%; specificiteit: 70%.

Tabel 3. Vergelijking tussen het aantal blastmeldingen op de NE-8000 en de H*1 in 170 monsters met een microscopische positieve blastmelding

		Sysmex NE-8000™	
		blastmelding aanwezig	geen blastmelding
H*1 Technicon®	blastmelding aanwezig	142	13
	geen blastmelding	8	7

**Figuur 1.** Verdeling van het aantal monsters met blastmelding van de H*1 en de NE-8000 bij de verschillende blastenaantallen volgens de microscopische methode.

deeld. Er werden minimaal 100 cellen gedifferentieerd door twee analisten onafhankelijk van elkaar, waarbij in alle gevallen overeenstemmende resultaten gevonden werden.

Apparatuur

De H*1 Technicon® (Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, USA) en de Sysmex NE-8000™ (Toa Medical Instruments, Kobe, Japan) zijn gebaseerd op verschillende meetprincipes: de H*1 combineert flowcytometrie met cytochemie (7,8) en de NE-8000 maakt gebruik van een conductometrische methode (9-11).

Blastmelding. Positief blastsignaal op de H*1: Een + achter de boodschap *blasts*

Positief blastsignaal op de NE-8000: Onder [WBC] verschijnt de boodschap *blasts*?

Resultaten

In totaal zijn 1400 monsters afkomstig van 58 patiënten onderzocht. De indeling van deze patiënten volgens de FAB-classificatie is weergegeven in tabel 1.

Sensitiviteit van de automatische celtellers voor de detectie van blasten

Door middel van microscopische differentiatie van de leukocyten werd bij 170 van de 1400 monsters (31 van ALL patiënten en 139 van ANLL patiënten) minimaal 2% blasten gevonden. Analyse van deze 170 monsters door de NE-8000 en de H*1 leidde in respectievelijk 150 (sensitiviteit 88%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 82-92%) en 155 (sensitiviteit 91%, BI: 86-95%) gevallen tot een blastmelding (tabel 2). Ondanks deze hoge sensitiviteit blijkt bij 21 van de 170 microscopisch blastpositieve monsters (12%) de blastmelding van beide apparaten niet overeen te stemmen (tabel 3). Bij 28 monsters (16%) ontbreekt bij tenminste 1 celteller een blastmelding (tabel 3). Het gemiddelde microscopische blastenaantal bij deze monsters zonder blastmelding was voor de H*1 en de NE-8000, respectievelijk $1,3 \times 10^9/l$ (spreiding: $0,02-9,20 \times 10^9/l$) en $0,6 \times 10^9/l$ (spreiding: $0,02-2,90 \times 10^9/l$) (figuur 1).

Dus de sensitiviteit van de blastmelding op de NE-8000 voor de totale groep van acute leukemieën (AL) blijkt vergelijkbaar met die van de H*1. Ook de sensitiviteit van de blastmelding van de NE-8000 en de H*1 voor de detectie van blasten in monsters afkomstig van patiënten uit beide subgroepen van AL, de acute lymfatische leukemieën (ALL, n=31) en de acute non lymfatische leukemieën (ANLL, n=139) blijken dicht bij elkaar te liggen (tabel 4).

Tabel 4. Sensitiviteit van de blastmelding van de NE-8000 en de H*1 voor de detectie van blasten voor de verschillende leukemieën

	AL(n=170)	ALL(n=31)	ANLL(n=139)
NE-8000	88%	84%	89%
H*1	91%	77%	96%

AL: Acute Leukemie; ALL: Acute Lymfatische Leukemie; ANLL: Acute Non-Lymfatische Leukemie

Specificiteit van de automatische celtellers voor de detectie van blasten

Bij 367 van de 522 H*1-blastpositieve monsters en 55 van de 205 NE-8000-blastpositieve monsters konden microscopisch geen blasten worden aangetoond. Deze monsters kunnen derhalve als vals-positief worden gezien. De specificiteit van de NE-8000 voor de detectie van blasten (96%, BI: 94-97%) blijkt daarmee aanmerkelijk hoger dan die van de H*1 (70%, BI: 67-73%) (tabel 2).

Voorspellende waarde

Opmerkelijk was de veel hogere positief voorspellende waarde van de blastdetectie door de NE-8000 (73%, BI: 67-79%) voor de microscopische aanwezigheid van blasten in vergelijking met die van de H*1 (30%, BI: 26-34%). De negatief voorspellende waarde van de microscopische afwezigheid van blasten bleek voor beide apparaten hoog en identiek te zijn (98%, BI: 97-99%) (tabel 2).

Discussie

De resultaten van dit onderzoek wijzen uit dat de blastmelding van de NE-8000 evenals die van de H*1 een hoge sensitiviteit heeft voor de detectie van blasten in het perifere bloed bij acute leukemie. De in dit onderzoek gevonden sensitiviteit van de H*1 voor de detectie van blasten komt overeen met eerdere studies voor zowel de AL (voor dit onderzoek 91%, versus 65-100% in de literatuur), als voor de ALL (77% versus 77-83% in de literatuur) en de ANLL (96% versus 96-100% in de literatuur) (1-4).

Het moet benadrukt worden dat de blasten bij de leukemieën die gemist werden door de NE-8000 en de H*1 door de afwezigheid van een blastmelding, in alle gevallen konden worden achterhaald door andere meldingen die tot microscopische beoordeling leidden. Dit impliceert dat de sensitiviteit van de celtellers voor de detectie van blasten hoger is als naast de blastmelding ook andere meldingen bij de berekeningen worden betrokken.

De in dit onderzoek gevonden specificiteit van 96% voor de NE-8000 voor de detectie van blasten is hoger in vergelijking met de voor de H*1, door ons en anderen gevonden specificiteit van respectievelijk 70% en 57% (3).

Opvallend is de hoge positief voorspellende waarde van 73% voor de NE-8000 in vergelijking met de 30% van de H*1. De diagnostische informatie van de blastmelding op de NE-8000 is dan ook 6 x zo groot (likelhood ratio 19,7) als die van de H*1 (likelhood ratio 3,1).

Conclusie: Deze studie laat zien dat de testkarakteristieken van de NE-8000, voor de detectie van blasten, voldoende zijn en op sommige punten beter zijn dan die van de H*1.

Literatuur

1. Penchansky L, Krause JR. Flow cytochemical study of acute leukaemia of childhood with the Technicon H*1. *Laboratory Medicine* 1991; 3: 184-189.
2. Kawarabayashi K, Tsuda I, Tatsumi N, Okuda K. Leukaemia blasts detected by the Technicon H-1 blood cell counter. *Am J Clin Pathol* 1987; 5: 624-627.
3. d'Onofrio G, Mancini S, Leone G, Bizzi B, Mango G. Identification of blast cells in peripheral blood through automatic assessment of nuclear density: a new tool for the monitoring of patients with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1987; 66: 473-477.
4. Fernández-Castro M, Vilorio A. Utility of the Technicon H-1 flags in the detection of peripheral blood blast cells of paediatric acute leukaemia patients. *Acta Haematol* 1995; 93: 9-12.
5. Tanaka Y, Miyachi H, Kawada T, Ono H, Gondo K, Seki T, Ikeda et al. An evaluation of automated hematology analyzers in detecting abnormal blood cells. *Rinsho Byori* 1991; 39: 961-966.
6. Bennett JM, Catowsky D, Daniel MT et al. Proposal for the classification of acute leukaemia's. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.
7. Ross DW, Stuart AB. Evaluation of an automated hematology system (Technicon H*1). *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 803-808.
8. Watson JS, Davis RA. Evaluation of the Technicon H*1 hematology system. *Laboratory Medicine* 1987; 5: 316-322.
9. Devreese K, Delogi A, Francart C, Heyndrickx B, Philippé J, Leroux-Roels G. Evaluation of the automated haematology analyser Sysmex NE-8000. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 5: 339-345.
10. Hallawell R, O'Malley C, Hussein S, Dauer RJ, Tanti M, Wootton AM, McGrath KM. An evaluation of the Sysmex NE-8000 hematology analyzer. *Hematopathology and Coagulation Medicine* 1991; 5: 594-601.
11. Wersch JWJ van, Bank C. A new development in haematological cell counting: the Sysmex NE-8000, automation for cell count and physical five-part leukocyte differentiation. *Clin Chem Clin Biochem* 1990; 4: 233-240.

Summary

*Automatic detection of blasts by the Sysmex NE-8000TM: a comparison with the H*1 Technicon[®]. Meer W van der, Swinkels DW and Willems JL. Ned Tijdschr Klin Chem 1998; 23: 12-14.*

The sensitivity and specificity of the blast-flagging of the Sysmex NE-8000TM (NE-8000) for the detection of blasts were studied and compared with those of the H*1 Technicon[®] (H*1). In total 1400 blood samples from 58 patients with acute leukaemia were examined automatically on both analysers and by a microscopic manual method as a reference. The sensitivity and specificity of the blast flagging for the detection of blasts by the NE-8000 were 88% and 96% respectively. For the H*1 a sensitivity and specificity of 91% and 70%, respectively, were found.

The results show that sensitivity of the blast-flagging of the NE-8000 for the detection of blasts is high and similar to that for the H*1. In addition, both the specificity and the positive predictive value of the blast-flagging of the NE-8000 for the detection of blasts are high in comparison with those of the H*1.

Key-words: automation; blastflagging; sensitivity; specificity