

HOLOGIC®

Genius™ Digital Diagnostics System



Gebruiksaanwijzing

CE
2797

IVD

BEOOGD GEBRUIK

Wanneer gebruikt met het Genius™ Cervical AI-algoritme is het Genius™ Digital Diagnostics System geïndiceerd voor ondersteuning bij de screening op baarmoederhalskanker van ThinPrep® Pap Test-objectglazen, op aanwezigheid van atypische cellen, cervicale neoplasie, met inbegrip van de precursor-laesies (intra-plaveiselcelepitheel-laesie met lage maligniteitsgraad, intra-plaveiselcelepitheel-laesie met hoge maligniteitsgraad) en carcinoom, evenals alle andere cytologische categorieën, met inbegrip van adenocarcinoom, zoals gedefinieerd in *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

Het Genius Digital Diagnostics System kan ook worden gebruikt met niet-gynaecologische ThinPrep® objectglazen en ThinPrep® UroCyte® objectglazen om een digitaal beeld te krijgen van de hele cellocatie voor screening.

Het Genius Digital Diagnostics System bestaat uit de Genius™ digitale imager, de Genius™ beeldbeheerserver (IMS, Image Management Server) en het Genius™ review station. Het systeem is bedoeld voor het maken en bekijken van digitale afbeeldingen van gescande ThinPrep-objectglazen die anders geschikt zouden zijn voor handmatige visualisatie met conventionele lichtmicroscopie. Het is de verantwoordelijkheid van een gekwalificeerde patholoog om de juiste procedures en veiligheidsmaatregelen toe te passen om de geldigheid van de interpretatie van beelden die met dit systeem zijn verkregen, te waarborgen.

Voor professioneel gebruik.

SAMENVATTING EN UITLEG VAN HET SYSTEEM

De objectglazen die voor screening zijn geprepareerd, worden in carriers geladen, die vervolgens in de digitale imager worden geplaatst. De bediener gebruikt een aanraakscherm op de digitale imager om via een grafische interface met menu-opdrachten te communiceren met het toestel.

Een objectglascodelezer scant de identificatiecode van het objectglas en bepaalt de positie van de cellocatie. Daarna scant de digitale imager de volledige ThinPrep-cellocatie, waardoor een scherp beeld van het hele objectglas ontstaat.

Voor ThinPrep® Pap Test-objectglazen met patiëntenmonster identificeert het Genius cervicaal AI-algoritme de op het objectglas aangetroffen onderzoeksrelevante objecten. De objecten die als meest klinisch relevant zijn geclassificeerd, worden in een beeldgalerij aan een cytologisch analist (CT) of patholoog gepresenteerd ter beoordeling. De scangegevens van het objectglas, de objectglascode en de bijbehorende gegevensrecord worden verzonden naar de beeldbeheerserver en het objectglas wordt teruggestuurd naar de carrier.

De beeldbeheerserver fungeert als centrale gegevensmanager voor het Genius Digital Diagnostics System. Terwijl de objectglazen door de digitale imager worden gescand en op het review station worden beoordeeld, zorgt de server voor het opslaan, ophalen en verzenden van informatie gebaseerd op de casuscode.

De cytologisch analist of patholoog beoordeelt de casussen op het review station (RS). Het review station is een computer met een speciale Review Station-softwaretoepassing en een monitor die geschikt is voor diagnostische beoordeling van onderzoeksrelevante objecten en/of volledige objectglasafbeeldingen. Het review station is verbonden met een toetsenbord en muis. Wanneer er een geldige identificatiecode voor de casus is geïdentificeerd in het review station, verzendt de server de beelden voor die code. De cytologisch analist of patholoog krijgt een reeks beelden van onderzoeksrelevante objecten voor dat objectglas.

Wanneer een beeld wordt beoordeeld, heeft de cytologisch analist of patholoog de optie om onderzoeksrelevante objecten elektronisch te markeren en de markeringen op te nemen in de beoordeling van het objectglas. De reviewer heeft altijd de mogelijkheid om door een weergave van het volledige objectglasbeeld te bewegen en in en uit te zoomen, waardoor er geen belemmering bestaat om elk gedeelte van de cellocatie voor onderzoek in het gezichtsveld te krijgen.

De samenvatting van de veiligheid en prestaties voor dit hulpmiddel is te vinden op de website van Hologic op hologic.com/package-inserts en in de EUDAMED-database op ec.europa.eu/tools/eudamed.

Als er zich een ernstig incident voordoet met betrekking tot dit hulpmiddel of onderdelen die met dit hulpmiddel worden gebruikt, meld dit dan aan de afdeling Technische ondersteuning van Hologic en aan de bevoegde autoriteit op de locatie van de patiënt en/of de bediener.

BEPERKINGEN

- De digitale imager of het review station van Digital Diagnostics mag uitsluitend worden bediend door personen die daarvoor een relevante opleiding hebben gevolgd.
- Het Genius Cervical AI-algoritme is uitsluitend geïndiceerd voor gebruik met de ThinPrep Pap Test.
- Voor personen die met het Genius Digital Diagnostics System werken, bepaalt de technisch leidinggevende van het laboratorium de individuele werkbelastinglimieten.
- Er moeten ThinPrep-objectglazen worden gebruikt die geschikt zijn voor het type monster.
- Objectglazen moeten met ThinPrep Stain worden aangekleurd conform het toepasselijke ThinPrep® Imaging System glaskleuringsprotocol.
- Objectglazen moeten voordat ze in het systeem worden geplaatst, schoon en stof-/gruisvrij zijn.
- De coverslip van het objectglaasje moet droog zijn en op de juiste plaats zijn aangebracht.
- Gebruik geen objectglazen die gebroken zijn of ondeugdelijk met coverslips zijn afgedekt.
- Objectglazen die met de Genius digitale imager worden gebruikt, moeten voorzien zijn van een objectglascode in de juiste lay-out, zoals in de gebruikershandleiding is beschreven.
- De prestaties van het Genius Digital Diagnostics System met behulp van objectglazen die zijn gemaakt met herwerkte monsterflacons zijn niet geëvalueerd.

- De monitor en de grafische kaart voor het review station worden door Hologic speciaal voor het Genius Digital Diagnostics System geleverd. Zonder de monitor en de grafische kaart kan het systeem niet goed functioneren en ze kunnen niet door andere worden vervangen.

WAARSCHUWINGEN

- Bestemd voor *in-vitro*diagnostiek
- De digitale imager genereert en gebruikt radiofrequente energie en kan deze energie uitstralen. Hierdoor kan interferentie met draadloze communicatieapparatuur optreden.
- Glas. De digitale imager werkt met objectglazen die scherpe randen hebben. Bovendien kunnen de objectglazen in de verpakking of in het instrument gebroken zijn. Wees voorzichtig bij het hanteren van glazen objectglazen en bij het reinigen van het instrument.
- Installatie uitsluitend door servicepersoneel. Het systeem mag alleen worden geïnstalleerd door gekwalificeerd personeel van Hologic.

VOORZORGSMATREGELEN

- Draagbare en RF-communicatieapparatuur (inclusief randapparatuur zoals antennekabels en externe antennes) mag niet dichterbij dan 30 cm (12 inch) bij een willekeurig onderdeel van de digitale imager, inclusief door de fabrikant gespecificeerde kabels, worden gebruikt. Dit kan anders leiden tot slechtere prestaties van de apparatuur.
- Men dient zorgvuldig te controleren of de objectglazen in de juiste richting in de carrier van de digitale imager worden geplaatst, om te voorkomen dat objectglazen door het systeem worden afgewezen.
- Voor een optimale werking moet de digitale imager op een vlak en stevig oppervlak worden geplaatst, op veilige afstand van trillende apparatuur.

WERKINGSEIGENSCHAPPEN

OOI-ONDERZOEK (OBJECTS OF INTEREST, ONDERZOEKSRELEVANTE OBJECTEN)

Er heeft laboratoriumonderzoek plaatsgevonden om aan te tonen dat het Genius Cervical AI-algoritme nauwkeurig OOI's selecteert. Een OOI is een cel of cluster van cellen op een objectglas die waarschijnlijk klinisch relevante informatie bevat voor diagnostische doeleinden. Het onderzoek vergeleek OOI's die door het Genius Cervical AI-algoritme werden geselecteerd met dezelfde monsters die werden gescand en beoordeeld door cytologisch analisten met behulp van het ThinPrep Imaging System (TIS-ondersteunde beoordeling). Het onderzoek evalueerde de prestaties van het Genius Cervical AI-algoritme om beelden te presenteren die geschikt zijn voor

het diagnosticeren van abnormale cervicale casussen, voor het opsporen van de aanwezigheid van algemene infectieuze organismen in een casus en voor het opsporen van de aanwezigheid van een endocervicale component (ECC) in een normale casus. Tijdens het onderzoek werd ook de reproduceerbaarheid van het Genius Digital Diagnostics System gemeten.

In het onderzoek werden 260 ThinPrep-objectglazen opgenomen, gemaakt van individuele resterende ThinPrep Pap Test-monsters, die het volledige scala aan abnormale diagnostische categorieën omvatten zoals gedefinieerd in *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. De objectglazen werden één keer gescand op het ThinPrep Imaging System, en dezelfde objectglazen werden drie keer gescand op drie verschillende Genius digitale imagers.

De objectglazen werden beoordeeld door cytologisch analisten met behulp van het ThinPrep Imaging System (TIS-ondersteunde beoordeling) en na een washout-periode beoordeelde dezelfde cytologisch analist de negen runs van dezelfde casus op het Genius Digital Diagnostics System. In elke beoordeling op het Genius Digital Diagnostics System heeft de cytologisch analist vastgelegd wat deze heeft waargenomen in elke tegel in de galerij voor de casus op het review station. De beoordelingen van de cytologisch analist werden uitgevoerd volgens de standaard laboratoriumprocedure, waarbij het diagnostische resultaat, de aan- of afwezigheid van een endocervicale component (ECC) en de aanwezigheid van infectieuze organismen, zoals trichomonas, candida, coccobacillus, werden geregistreerd voor de TIS-ondersteunde beoordeling.

De nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van het algoritme werden gemeten door vergelijking met de TIS-ondersteunde diagnoses. De gemiddelde en standaardafwijking tussen runs die leidden tot dezelfde diagnose of hoger was de gebruikte metriek.

OOI-onderzoek: monsteropname

Tabel 1 toont de nominale opnamediagnoses (op basis van de resultaten van het donorlaboratorium) voor de objectglazen in het onderzoek. In dit onderzoek was er geen onafhankelijke echtheidsstandaard, dus er werd geen absolute nauwkeurigheid gemeten; het onderzoek vergeleek de TIS-ondersteunde beoordeling met de OOI's op het Genius Digital Diagnostics System.

Tabel 1. Objectglazen opgenomen in het OOI-onderzoek

Categorie	Aantal objectglazen
NILM	99
ASCUS	6
LSIL	60
ASC-H	8
AGUS	10
HSIL	60
KANKER	16

Onderzoeksresultaten: Diagnostische categorieën cervixcytologie

De hoogste OOI-categorie voor een casus in de negen runs van de casus op het Genius Digital Diagnostics System werd vergeleken met de diagnostische categorie voor hetzelfde objectglas in de TIS-ondersteunde beoordeling. Tabel 2 toont de relatie tussen de resultaten van het Genius Digital Diagnostics System en de TIS-ondersteunde resultaten.

Tabel 2. TIS-ondersteunde resultaten vs. OOI's van het Genius Digital Diagnostics System

		TIS							Totaal	
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL		KANKER
OOI	NILM	2	83	4	0	0	2	0	0	91
	ASCUS	0	10	6	3	1	0	0	0	20
	LSIL	0	0	5	27	0	0	1	0	33
	ASC-H	0	1	5	11	2	0	7	0	26
	AGUS	0	2	0	0	0	5	1	1	9
	HSIL	0	0	2	2	2	1	49	5	61
	KANKER	0	0	0	0	1	1	6	9	17
		2	96	22	43	6	9	64	15	

Het onderzoek resulteerde in een gemiddelde van 6,8 OOI's in tegels per casus op het Genius Digital Diagnostics System die overeenkwamen met de TIS-ondersteunde diagnose. De standaardafwijking was 1,3. Deze resultaten tonen aan dat het Genius Digital Diagnostics System nauwkeurig de OOI's selecteert die het meest relevant zijn voor de diagnose. Bovendien zijn de resultaten herhaalbaar op meerdere instrumenten en in meerdere runs.

Onderzoeksresultaten: ECC-detectie bij normale casussen

De aanwezigheid van de endocervicale component (ECC) wordt waargenomen tijdens de beoordeling van het objectglas om een adequate celbemonstering te bevestigen. De ECC bestaat uit endocervicale of metaplastische plaveiselcellen. Omdat het algoritme voor baarmoederhalskanker van Gensius Digital Diagnostics prioriteit geeft aan de presentatie van abnormale cellen wanneer deze aanwezig zijn, werd de ECC-detectie in dit onderzoek beoordeeld op de subset van objectglazen die normaal worden geacht (NILM) door de TIS-ondersteunde beoordeling.

Tabel 3 toont het verband tussen ECC-aanwezigheid op TIS-ondersteunde en OOI-galerij beoordeling. In elke casus komt de '+' of '-' overeen met respectievelijk de aanwezige of afwezige ECC. Het aantal objectglazen in elke categorie wordt weergegeven in de tabel.

**Tabel 3. ECC-detectie bij normale casussen:
Overeenkomst tussen TIS-ondersteunde beoordeling en OOI-onderzoeksresultaten**

ECC		TIS	
		-	+
OOI	-	4	2
	+	31	59
Overeenkomstpercentages	PPA	97%	(89%, 99%)
	NPA	11%	(5%, 26%)
Detectiepercentages	TIS	64%	(54%, 72%)
	OOI	94%	(89%, 99%)
	(Verschil)	-30%	(-40%, -20%)

De positieve en negatieve procentuele overeenkomst (PPA en NPA) werd berekend op basis van het TIS-ondersteunde resultaat. Daarnaast werden ook de detectiepercentages en het verschil gegeven. De betrouwbaarheidsintervallen voor de verhoudingen werden berekend met behulp van de Newcombe-scoremethode en houden rekening met de correlatie tussen de gematchte paren.

Het ECC-detectiepercentage voor het OOI-onderzoek was 94%, vergeleken met 64% voor de TIS-ondersteunde beoordeling. Er waren 31 NILM-objectglazen waarvoor ECC was gemarkeerd als aanwezig in de OOI-galerij, maar niet in de TIS-ondersteunde beoordeling. Bij nadere inspectie van die casussen bestond de ECC uit zeldzame metaplastische plaveiselcellen, die niet werden opgemerkt tijdens de TIS-ondersteunde beoordeling.

Detectie van infectieuze organismen

De aanwezigheid van infectieuze organismen werd waargenomen als onderdeel van de beoordeling van de objectglazen om te helpen bij de klinische beoordeling van de casus. In dit onderzoek werden objectglazen opgenomen die de volgende drie organismeklassen bevatten: Trichomonas, Candida en Coccobacilli. De onderstaande tabellen vergelijken de detectie van elk organisme bij de TIS-ondersteunde beoordeling en de beoordeling van OOI's in de galerij van een Genius Digital Diagnostics review station. Voor elke tabel worden de positieve en negatieve overeenkomsten met betrekking tot het TIS-ondersteunde resultaat gegeven. Het totale detectiepercentage voor elk organisme en het verschil in detectiepercentage (TIS - OOI) worden eveneens gegeven.

**Tabel 4. Trichomonas-detectie:
Overeenkomst tussen TIS-ondersteunde beoordeling en OOI-onderzoekresultaten**

<i>TRICH</i>		TIS	
		-	+
OOI	-	246	1
	+	2	8
Overeenkomstpercentages	PPA	89%	(57%, 98%)
	NPA	99%	(97%, 100%)
Detectiepercentages	TIS	3,5%	(1,9%, 6,5%)
	OOI	3,9%	(2,1%, 7,0%)
	(Verschil)	-0,4%	(-2,5%, 1,6%)

Het detectiepercentage voor Trichomonas voor het Genius Digital Diagnostics System was 3,9%, vergeleken met 3,5% voor de TIS-ondersteunde beoordeling.

**Tabel 5. Candida-detectie:
Overeenkomst tussen TIS-ondersteunde beoordeling en OOI-onderzoekresultaten**

CAND		TIS	
		-	+
OOI	-	232	5
	+	3	17
Overeenkomstpercentages	PPA	77%	(57%, 90%)
	NPA	99%	(96%, 100%)
Detectiepercentages	TIS	8,6%	(5,7%, 12,6%)
	OOI	7,8%	(5,1%, 11,7%)
	(Verschil)	0,8%	(-1,8%, 3,4%)

Het detectiepercentage voor Candida voor het Genius Digital Diagnostics System was 7,8%, vergeleken met 8,6% voor de TIS-ondersteunde beoordeling.

**Tabel 6. Coccobacilli-detectie:
Overeenkomst tussen TIS-ondersteunde beoordeling en OOI-onderzoeksresultaten**

COCCO		TIS	
		-	+
OOI	-	203	5
	+	21	28
Overeenkomstpercentages	PPA	85%	(69%, 93%)
	NPA	91%	(86%, 94%)
Detectiepercentages	TIS	12,8%	(9,3%, 17,5%)
	OOI	19,1%	(14,7%, 24,3%)
	(Verschil)	-6,2%	(-10,3%, -2,3%)

Het detectiepercentage voor Coccobacilli voor het Genius Digital Diagnostics System was 19,1%, vergeleken met 12,8% voor de TIS-ondersteunde beoordeling. Bij nadere inspectie van deze casussen bleek dat bacteriën inderdaad in matige hoeveelheden aanwezig waren op sommige cellen. In dit onderzoek waren de cytologisch analisten nodig om het type van elke gepresenteerde OOI te markeren, zodat Coccobacilli zouden worden waargenomen als er normale cellen met bacteriën in de galerij werden gepresenteerd. Tijdens een TIS-ondersteunde beoordeling en in de klinische praktijk wordt een bacteriële infectie meestal alleen opgemerkt wanneer deze van mogelijk klinisch belang wordt geacht (zogenaamde 'clue'-cellen of een groot aantal geïnfecteerde cellen). Het verschil in detectiepercentage in het onderzoek is te wijten aan dit verschil in de telmethode en wordt niet noodzakelijkerwijs weerspiegeld in de klinische praktijk.

In het algemeen is de presentatie van infectieuze organismen door het algoritme gelijkwaardig aan of hoger dan bij een TIS-ondersteunde beoordeling.

CELTELLINGSONDERZOEK

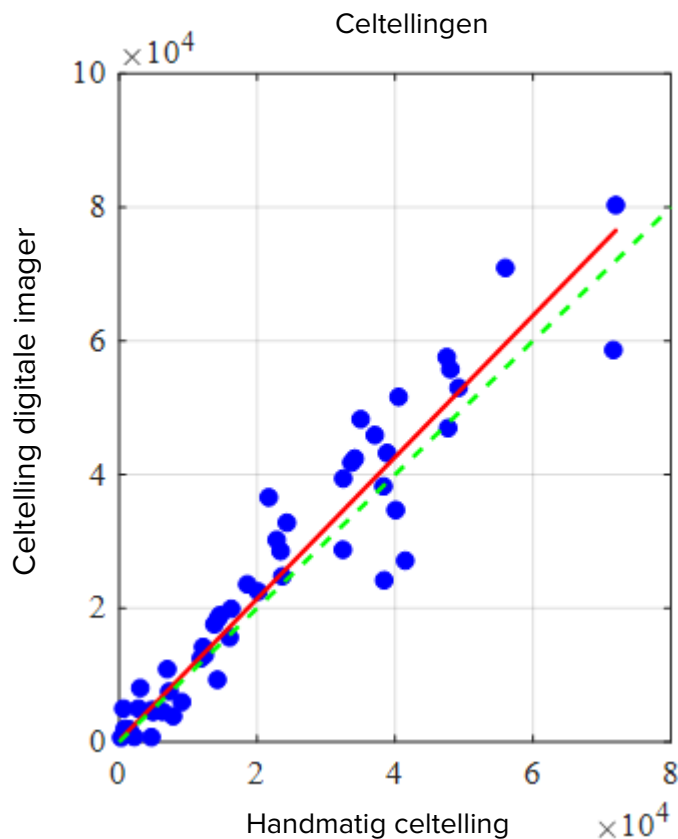
Er werd een onderzoek uitgevoerd om de prestaties van de metrische telling van het aantal cellen dat door het Genius Cervical AI-algoritme wordt geproduceerd, te evalueren in vergelijking met een handmatige telling van het aantal cellen.

ThinPrep Pap Test-patiëntmonsterplaten werden geprepareerd op een ThinPrep-processor en vervolgens gekleurd en afgedekt. Dezelfde objectglazen werden op drie Genius Digital Diagnostics digitale imagers drie keer apart gescand. Voor de handmatige telling van het aantal cellen voor de objectglazen in het onderzoek werden door een cytologisch analist de volledige objectglasbeelden bekeken die op het Genius review station werden gepresenteerd, de cellen geteld die in een gedeelte van de cellocatiebeeld werden gepresenteerd en het totale aantal cellen geschat op basis van het betreffende gedeelte, vergelijkbaar met het normale proces voor

het tellen van cellen op objectglazen die met een microscoop worden bekeken. De celtellingen die op elke digitale imager werden afgeleid door het algoritme in het Genius Digital Diagnostics System werden vergeleken met de handmatige celtelling.

In totaal werden 50 monsters in het onderzoek opgenomen, waaronder ten minste 8 objectglazen met tellingen in de buurt van de klinisch kritische drempel van 5000 cellen. De objectglazen bestreken een bereik van cellulariteit dat kenmerkend is voor een klinische omgeving. Afbeelding 1 vergelijkt de celtellingen van het Genius Cervical AI-algoritme met een handmatige celtelling voor elk monster.

**Afbeelding 1: Deming-regressie
celtelling: digitale imager vs. handmatig**



Het onderzoek berekende het gemiddelde aantal cellen dat door het Genius Cervical AI-algoritme werd gegenereerd voor elke casus over de drie runs op elk van de drie digitale imagers in het onderzoek. Het intra-instrumenteel %CV in het onderzoek was 0,6%. Het inter-instrumenteel %CV in het onderzoek was 2,7%.

Het onderzoek schatte ook de systematische bias van de celtelling die door het Genius Cervical AI-algoritme werd gegenereerd ten opzichte van het aantal handmatig getelde cellen, op een telling van 5000 cellen, de klinische drempel voor diagnose. In het Bethesda-systeem¹ worden monsters met minder dan 5000 cellen als onvoldoende voor screening beschouwd. De bias in de telling in het onderzoek was 528, met een BI van 95% van -323 tot 1379.

De resultaten van het onderzoek tonen aan dat de celtellingen die door het Genius Cervical AI-algoritme worden gegenereerd, vergelijkbaar zijn met een handmatige celtelling door een cytologisch analist.

GENIUS™ DIGITAL DIAGNOSTICS SYSTEM VERGELEKEN MET HANDMATIGE BEOORDELING (KLINISCH ONDERZOEK GENIUS CERVICAAL AI)

Er werd een multicenter onderzoek uitgevoerd op vier (4) plaatsen in de Verenigde Staten. Het doel van het onderzoek was aantonen dat routinematige screening van ThinPrep Pap Test objectglazen geprepareerd op het ThinPrep® 2000-systeem, de ThinPrep® 5000-processor of de ThinPrep® Genesis™-processor met behulp van het Genius Digital Diagnostics System met Genius Cervical AI niet-inferieur is bij de ASCUS+ drempel voor alle categorieën gebruikt voor cytologische diagnose (monstergeschiktheid en beschrijvende diagnose), zoals gedefinieerd in de Bethesda System-criteria.

De onderzoeksaanpak maakte een vergelijking mogelijk van de cytologische beoordeling (beschrijvende diagnose en monstergeschiktheid) van één met de ThinPrep geprepareerd objectglaasje (met een bekende diagnose) dat eerst werd gescreend met gebruikmaking van handmatige beoordeling en vervolgens werd gescreend met gebruikmaking van het Genius Digital Diagnostics System. De geadjudiceerde diagnose voor elke casus werd gebruikt als referentienorm voor juistheid om de resultaten van het onderzoek te evalueren.

De in dit onderzoek gebruikte objectglazen werden verwerkt op de ThinPrep® processors. Alle casussen werden onafhankelijk beoordeeld. Elke casus in het onderzoek werd gescreend met behulp van standaard laboratoriumprocedures voor cervixcytologie (handmatige beoordeling), het ThinPrep Imaging System ('TIS'-beoordeling), consensus na adjudicatie door pathologen ('ADJ'-beoordeling) en tenslotte met het Genius Digital Diagnostics System. Na elke beoordelingsfase was er sprake van een washout-periode van ten minste 14 dagen. De objectglazen werden gerandomiseerd vóór de casusbeoordeling in elke beoordelingsfase. De cytologische diagnoses en de monstergeschiktheid werden bepaald in overeenstemming met de Bethesda System-criteria.

Er werd gebruik gemaakt van objectglazen uit een eerder onderzoek, en er werden speciaal voor dit onderzoek aanvullende objectglazen gemaakt.

Kenmerken van het laboratorium en de patiënten

De aan het onderzoek deelnemende cytologische laboratoria behoorden tot vier (4) verschillende gezondheidszorginstellingen. Op alle locaties was uitgebreide ervaring aanwezig op het gebied van de verwerking en beoordeling van gynaecologische ThinPrep objectglazen en de medewerkers waren geschoold in het gebruik van het Genius Digital Diagnostics System.

In totaal werden 2020 casussen met 1 objectglaasje van elke patiënt (505 casussen op elke locatie) in dit onderzoek geëvalueerd. Elke casus werd op elke locatie drie (3) keer onafhankelijk beoordeeld door drie (3) afzonderlijke paren cytologisch analisten en pathologen, waarbij normale laboratorium- en klinische procedures werden gevolgd. Van de 2020 ingeschreven casussen voldeden er 1995 (98,8%) aan de vereisten voor opname in de evalueerbare populatie. Vijfentwintig (25) objectglazen die beschadigd of onleesbaar waren, uitgesloten waren voor een eerder onderzoek of verwerkt waren buiten de periode van 6 weken vanaf de datum van afname werden van alle analyses uitgesloten. Eenenvertig (41) casussen met UNSAT-resultaten uit handmatige beoordeling, digitale beoordeling of adjudicatie werden alleen uitgesloten van de prestatie-analyses. Tabel 7 beschrijft de patiëntenpopulaties op elk van de onderzoekslocaties.

Tabel 7. Kenmerken klinisch onderzoek

Nummer locatie	Leeftijd (jr) Mediaan	Aantal hysterectomie (% van geregistreerden)	Aantal postmenopauzaal (% van geregistreerden)
1	33,0	20 (4,0)	40 (8,0)
2	36,5	6 (1,2)	25 (5,0)
3	35,0	22 (4,4)	44 (8,9)
4	37,0	7 (1,4)	42 (8,5)
Algemeen	35,0	55 (2,8)	151 (7,6)

Voornameste kwalificatiecriteria

Inclusiecriteria

Tijdens de uitvoering van het huidige onderzoek en van twee eerdere onderzoeken werden onderzoeksglazen gemaakt en geadjudiceerd. De ThinPrep Pap Test objectglazen van de vier locaties omvatten de volgende registratiediagnoses:

- NILM: 266 casussen
- ASC-US: 56 casussen
- LSIL: 56 casussen
- ASC-H: 56 casussen
- AGUS: 5 casussen

- HSIL: 56 casussen
- Kanker: 5 casussen
- UNSAT: 5 casussen

Exclusiecriteria

Objectglazen die gebroken waren of onleesbaar waren gemaakt voor de doeleinden van dit onderzoek, werden uitgesloten van het onderzoek.

Criteria voor evaluatie

Het primaire doel van dit onderzoek was schatten van de sensitiviteit en specificiteit bij het diagnosticeren van casussen die met het Genius Digital Diagnostics System werden gescand en werden beoordeeld, vergeleken met handmatige beoordeling op de ASCUS+ drempel. De referentiestandaard voor de objectglazen in dit onderzoek was de consensusdiagnose na beoordeling door pathologen uit een eerder onderzoek.

Schattingen sensitiviteit en specificiteit beschrijvende diagnose

Afkortingen voor diagnosedrempels:

Drempel	Categoriepartities	
	Negatief	Positief
ASCUS+	NILM	ASCUS, AGUS, LSIL, ASC-H, HSIL, Kanker
LSIL+	NILM, ASCUS, AGUS	LSIL, ASC-H, HSIL, Kanker
ASC-H+	NILM, ASCUS, AGUS, LSIL	ASC-H, HSIL, Kanker
HSIL+	NILM, ASCUS, AGUS, LSIL, ASC-H	HSIL, Kanker

De resultaten van het onderzoek staan weergegeven in tabel 8. In alle abnormale categorieën waren de sensitiviteit en specificiteit van het Genius Digital Diagnostisch System niet inferieur aan die van handmatige beoordeling. De superioriteit van het Genius Digital Diagnostics System ten opzichte van handmatige beoordeling bleek ook duidelijk bij de diagnostische drempels voor sensitiviteit voor LSIL+, ASC-H+, en HSIL+.

Tabel 8. Geadjudiceerde beoordeling vs. handmatige beoordeling en beoordeling door het Genius Digital Diagnostics System, Overzicht van beschrijvende diagnoses (alle casussen)

Diagnostische drempel	Sensitiviteitspercentage			Specificiteitspercentage		
	Handmatig (95% BI)	Genius (95% BI)	Vershil (95% BI)	Handmatig (95% BI)	Genius (95% BI)	Vershil (95% BI)
ASCUS+	76,8 (75,8, 77,6%)	76,3 (75,1, 77,6)	0,50 (-0,87, 1,87)	93,0 (92,2, 93,7)	90,1 (89,1, 91,2)	2,83 (1,76, 3,89)
LSIL+	78,8 (77,8, 79,9)	80,9 (79,2, 82,6)	-2,04 (-3,39, -0,69)	95,3 (95,1, 95,5)	91,9 (91,2, 92,6)	3,38 (2,74, 4,03)
ASC-H+	79,1 (77,5, 80,6)	83,7 (82,6, 84,8)	-4,58 (-6,51, -2,65)	96,0 (95,7, 96,3)	92,3 (91,7, 92,8)	3,73 (3,06, 4,41)
HSIL+	72,7 (70,8, 74,5)	78,4 (76,2, 80,6)	-5,69 (-8,51, -2,88)	97,4 (97,1, 97,7)	94,7 (94,0, 95,4)	2,69 (2,04, 3,35)

Er was een afname te zien van fout-negatieve HSIL+ diagnoses voor het Genius Digital Diagnostic System in vergelijking met handmatige beoordeling. De overeenstemming van de HSIL+ diagnoses voor handmatige beoordeling met geadjuceerde beoordeling bedroeg 72,7%, ofwel een fout-negatief percentage van 27,3%. De overeenstemming van HSIL+ casussen op het Genius Digital Diagnostics System met de geadjuceerde beoordeling bedroeg 78,4%, ofwel een fout-negatief percentage van 21,6%. Dit betekent een vermindering van 20,9% in fout-negatieve diagnoses voor HSIL+.

In het onderzoek werden de prestaties van het Genius Digital Diagnostic System ook vergeleken met ThinPrep-glaasjes die werden beoordeeld op het ThinPrep Imaging System (TIS). De resultaten van de vergelijking van het Genius Digital Diagnostics System met het TIS staan in tabel 9.

**Tabel 9. Geadjudeerde beoordeling vs.
TIS-beoordeling en beoordeling door het Genius Digital Diagnostics System,
Overzicht descriptieve diagnose (alle casussen)**

Diagnostische drempel	Sensitiviteitspercentage			Specificiteitspercentage		
	TIS (95% BI)	Genius (95% BI)	Vershil (95% BI)	TIS (95% BI)	Genius (95% BI)	Vershil (95% BI)
ASCUS+	76,1 (75,0, 77,2%)	76,4 (75,1, 77,6)	-0,24 (-1,18, 0,69)	91,9 (91,2, 92,5)	90,1 (89,1, 91,2)	1,77 (0,83, 2,71)
LSIL+	80,9 (79,7, 82,0)	80,9 (79,2, 82,6)	-0,05 (-1,67, 1,57)	94,2 (93,7, 94,6)	91,9 (91,2, 92,6)	2,27 (1,74, 2,80)
ASC-H+	82,2 (80,8, 83,6)	83,8 (82,8, 84,9)	-1,63 (-3,46, 0,20)	95,0 (94,7, 95,4)	92,3 (91,7, 92,8)	2,75 (2,18, 3,32)
HSIL+	76,9 (74,9, 78,9)	78,5 (76,3, 80,7)	-1,62 (-4,57, 1,33)	96,9 (96,6, 97,1)	94,7 (94,0, 95,4)	2,17 (1,56, 2,79)

Tabel 10 tot en met tabel 17 geven de prestaties weer van de beoordeling door het Genius Digital Diagnostics System en de handmatige beoordeling voor de volgende belangrijke beschrijvende diagnoseclassificaties van het Bethesda System: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Kanker en UNSAT, zoals bepaald door het adjudicatiepanel.

Tabel 10. Contingentietabel 'echt negatief' (NILM) (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd NILM
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	8	16	0	0	0	0	0	0
	NILM	7	2881	59	10	3	13	0	3
	ASCUS	0	94	24	1	1	1	2	0
	AGUS	0	18	2	0	0	0	1	0
	LSIL	0	16	17	0	15	1	0	0
	ASC-H	1	34	16	0	2	11	5	0
	HSIL	1	16	13	0	3	10	10	0
	Kanker	0	3	1	3	0	1	0	4

Tabel 11. Contingentietabel 'echt ASCUS' (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd ASCUS
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	2	2	0	0	0	0	0	0
	NILM	1	346	62	1	8	9	2	0
	ASCUS	0	52	52	0	15	4	1	0
	AGUS	1	2	0	0	0	0	0	0
	LSIL	0	14	32	0	22	1	0	0
	ASC-H	0	8	12	1	6	7	0	0
	HSIL	0	6	8	0	7	3	7	0
	Kanker	0	0	1	0	0	0	1	0

Tabel 12. Contingentietabel 'echt AGUS' (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd AGUS
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	1	2	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	16	2	0	0	2	1	0
	ASCUS	0	1	1	0	0	0	1	0
	AGUS	0	0	0	0	0	1	0	3
	LSIL	0	0	2	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	0	0	0	0	0	0	0
	HSIL	0	2	0	0	1	0	1	0
	Kanker	0	0	0	2	0	0	0	0

Tabel 13. Contingentietabel 'echt LSIL' (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd LSIL
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	31	31	0	15	0	1	0
	ASCUS	0	21	56	0	58	4	0	0
	AGUS	0	0	0	0	0	0	0	0
	LSIL	0	23	56	0	360	2	7	0
	ASC-H	0	2	10	0	21	10	4	0
	HSIL	0	1	12	0	49	11	45	1
	Kanker	0	0	0	0	1	0	1	1

**Tabel 14. Contingentietabel 'echt ASC-H' (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd ASC-H
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling**

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	0	0	1	0	0	0	0	0
	NILM	1	27	4	0	0	5	4	0
	ASCUS	0	1	1	0	1	3	2	0
	AGUS	0	1	1	0	0	1	0	0
	LSIL	0	1	1	0	3	0	0	0
	ASC-H	0	5	9	1	3	10	3	0
	HSIL	1	4	7	2	1	4	14	0
	Kanker	0	0	0	1	1	0	1	4

**Tabel 15. Contingentietabel 'echt HSIL' (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd HSIL
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling**

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	0	0	1	0	0	0	0	0
	NILM	0	8	1	2	0	7	14	1
	ASCUS	0	2	3	1	1	5	14	0
	AGUS	0	1	2	1	0	3	4	0
	LSIL	0	0	0	0	18	1	6	0
	ASC-H	0	2	8	0	10	17	37	4
	HSIL	0	11	19	7	25	66	396	25
	Kanker	0	1	3	0	0	1	17	8

**Tabel 16. Contingentietabel 'echt kanker' (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd kanker
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling**

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	0	0	0	0	0	0	3
	ASCUS	0	0	0	0	0	0	0	0
	AGUS	0	1	0	1	0	0	1	4
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	0	1	0	1	1	0	0
	HSIL	0	0	0	0	0	2	16	1
	Kanker	0	0	0	1	0	1	5	69

**Tabel 17. Contingentietabel 'echt UNSAT' (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd UNSAT
Genius Digital Diagnostics System vs. handmatige beoordeling**

		Handmatig							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Kanker
Genius	UNSAT	42	14	0	0	0	0	0	0
	NILM	7	25	1	0	0	0	0	0
	ASCUS	2	1	0	0	0	0	0	0
	AGUS	0	0	0	0	0	0	2	0
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	1	0	1	0	0	1	0	0
	HSIL	0	0	0	0	0	0	1	0
	Kanker	0	1	0	0	0	0	0	0

Tabel 18 toont de prestaties van de beoordeling door het Genius Digital Diagnostics System en de handmatige beoordeling in vergelijking met de geadjudiceerde diagnostische drempel voor de volgende belangrijke beschrijvende diagnostische drempels: ASCUS+, LSIL+, ASC-H+, en HSIL+.

Tabel 18. Contingentietabel (voor alle locaties samen)
Totaal geadjudiceerd vs. handmatige beoordeling en Genius Digital Diagnostics System

Totale adjudicatie		handmatige beoordeling		Beoordeling door Genius	
Diagnostische drempel		Positief	Negatief	Positief	Negatief
ASCUS+	Positief	1956	232	1943	325
	Negatief	590	3062	603	2969
LSIL+	Positief	1435	189	1472	325
	Negatief	385	3831	348	3695
ASC-H+	Positief	780	193	825	374
	Negatief	206	4661	161	4480
HSIL+	Positief	625	130	674	264
	Negatief	235	4850	186	4716

Tabel 19 toont de marginale frequenties van de beschrijvende diagnose voor benigne cellulaire veranderingen en andere niet-neoplastische bevindingen voor alle locaties gezamenlijk. Elk objectglasje werd drie keer bekeken door een cytologisch analist en een patholoog. Elk objectglasje werd eerst door een cytologisch analist en daarna door een patholoog bekeken.

Tabel 19. Niet-geadjudiceerde marginale frequenties –
Overzicht van beschrijvende diagnose voor benigne cellulaire veranderingen
(alle locaties gezamenlijk)

	Handmatige beoordeling		Beoordeling door Genius	
	N	%	N	%
Aantal objectglasjes	5985		5985	
Beschrijvende diagnose	N	%	N	%
Benigne cellulaire veranderingen	721	12,0%	1035	17,3%
Organismen:				
<i>Trichomonas vaginalis</i>	71	1,2%	103	1,7%
Fungale organismen consistent met <i>Candida</i> spp.	261	4,4%	312	5,2%

Verschuiving in flora s/o bacteriële vaginose	371	6,2%	562	9,4%
Bacteriën consistent met <i>Actinomyces</i> spp.	16	0,3%	54	0,9%
Cellulaire veranderingen consistent met Herpesvirus	2	0,0%	3	0,1%
Andere infectie	0	0,0%	1	0,0%
Andere niet-neoplastische bevindingen	451	7,5%	522	8,7%
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met ontsteking	229	3,8%	280	4,7%
Atrofie	199	3,3%	206	3,4%
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met bestraling	1	0,0%	0	0,0%
Reactieve cellulaire veranderingen geassocieerd met IUD	0	0,0%	0	0,0%
Status van kliercellen na hysterectomie	1	0,0%	2	0,0%
Endometriumcellen bij vrouw ≥ 45 jaar	21	0,4%	34	0,6%

Het Genius Digital Diagnostics System liet een iets hoger percentage detectie van infectieuze organismen (17,3% vs 12,0%) en andere niet-neoplastische bevindingen (8,7% vs 7,5%) zien dan de handmatige beoordeling; de verschillen in detectie van infectieuze organismen en niet-neoplastische bevindingen waren statistisch significant (P-waarde <0,001).

Gegevens beoordeling cytologisch analisten in het klinische onderzoek

Als onderdeel van het klinische onderzoek werd bijgehouden hoeveel tijd elke cytologisch analist besteedde aan de beoordeling van elke casus. De gemiddelde tijd per casus alsmede de minimumtijd en de maximumtijd staan vermeld in tabel 20. In het onderzoek begon de beoordelingstijd wanneer de cytologisch analist op de toegangscode klikte en eindigde deze wanneer de cytologisch analist op de knop 'Beoordeling voltooiën' klikte.

**Tabel 20. Beoordeling door cytologisch analist, tijd per casus in klinisch onderzoek
Genius Cervical AI**

Locatie	Reviewer	Gemiddelde beoordelingstijd per casus (minuten:seconden)	Minimale beoordelingstijd per casus (minuten:seconden)	Maximale beoordelingstijd per casus (uren:minuten:seconden)*
Locatie 1	CT-1	01:59	00:37	10:27
	CT-2	01:03	00:12	42:57
	CT-3	00:46	00:06	27:18
Locatie 2	CT-1	01:14	00:15	1:10:36
	CT-2	01:46	00:18	29:28
	CT-3	01:39	00:06	32:15

Locatie	Reviewer	Gemiddelde beoordelingstijd per casus (minuten:seconden)	Minimale beoordelingstijd per casus (minuten:seconden)	Maximale beoordelingstijd per casus (uren:minuten:seconden)*
Locatie 3	CT-1	00:28	00:07	26:25
	CT-2	01:28	00:22	14:55
	CT-3	01:32	00:24	13:31
Locatie 4	CT-1	01:25	00:20	16:09
	CT-2	01:58	00:29	10:41
	CT-3	01:15	00:32	26:38
Gecombineerd		01:20	00:06	1:10:36

*Cytologisch analist-activiteit werd niet specifiek gecontroleerd in de klinische setting.

Beoordelingstijden zijn tijdstempels voor het openen tot en met het sluiten van een casus en kunnen tijd buiten het review station omvatten.

Conclusie

De sensitiviteit en specificiteit van het Genius Digital Diagnostics System voor de beoordeling van objectglasjes die op ThinPrep-systemen zijn verwerkt, zijn niet inferieur aan de sensitiviteit en specificiteit van de handmatige beoordeling van dezelfde glasjes. De sensitiviteit van het Genius Digital Diagnostics System is superieur aan de sensitiviteit van de handmatige beoordeling voor de detectie van abnormale cellen bij de diagnostische drempels LSIL+, ASC-H+, en HSIL+.

ONDERZOEK SCREENINGSTIJD CYTOLOGISCH ANALIST (INTERN ONDERZOEK)

Hologic heeft een intern onderzoek uitgevoerd om de screeningsvolumes te karakteriseren voor cytologisch analisten (CT's) op het Genius Digital Diagnostics System die gynaecologische klinische monsters met verschillende diagnoses voorgelegd krijgen. Het onderzoek diende tevens om de nauwkeurigheid van de screening voor deze cytologisch analisten te karakteriseren op basis van het beoordeelde resultaat van de handmatige beoordeling van deze objectglasjes.

Zeventienhonderd vierenvestig (1744) objectglasjes van klinische monsters waren beschikbaar voor beoordeling door cytologisch analisten met behulp van het Genius Review Station in dit onderzoek. De objectglasjes werden gescand met twee Genius Digital Imagers. Tien cytologisch analisten bekeken elk de resulterende beelden van de casussen gedurende vijf dagen, waarbij ze tot 8 uur per dag werkten. De beelden van de casussen werden aan de cytologisch analisten voorgelegd in een vooraf gerandomiseerde volgorde gedurende het 5-daagse werkschema. De tien cytologisch analisten hadden dezelfde volgorde bij het randomiseren van de casussen. De diagnostische resultaten werden geregistreerd in een elektronisch Case Report Form (CRF), en de beoordelingstijden van de cytologisch analist werden vastgelegd door de software van het Genius Digital Diagnostics System voor gebruik bij de beoordeling van het screeningsvolume.

Dit onderzoek toonde aan dat beoordelingstijden van de cytologisch analist van ongeveer 1 minuut per casus worden bereikt bij screening met het Genius Digital Diagnostics System en dat de screeningsnelheid geen gevolgen had voor de juistheid van de diagnose.

De resultaten van dit onderzoek staan weergegeven in tabel 21 tot en met 23.

Tabel 21 toont hoeveel tijd elke cytologisch analist in het interne onderzoek besteedde aan de beoordeling van alle casussen in het onderzoek. De gemiddelde tijd per casus en de minimale en maximale duur van de beoordeling door de cytologisch analist worden weergegeven. De vermelde beoordelingstijden van de cytologisch analist weerspiegelen de tijd tussen de opening en de sluiting van de casus, zoals geregistreerd op de Genius Review Stations. Volgens de instructies van het onderzoek omvatte dit de tijd om de diagnose vast te leggen in een elektronisch Case Report Form.

**Tabel 21. Beoordelingstijden cytologisch analist, tijd per casus
Intern onderzoek**

Reviewer	Gemiddelde beoordelingstijd per casus (minuten:seconden)	Minimale beoordelingstijd per casus (minuten:seconden)	Maximale beoordelingstijd per casus (uren:minuten:seconden)
CT-1	01:03	00:17	07:04
CT-2	01:03	00:16	06:44
CT-3	01:02	00:19	05:41
CT-4	00:56	00:18	07:27
CT-5	00:51	00:28	04:42
CT-6	00:56	00:11	10:29
CT-7	01:02	00:18	05:16
CT-8	00:47	00:06	13:32
CT-9	00:51	00:09	14:14
CT-10	00:44	00:13	07:21
Gecombineerd	00:55	00:06	14:14

De diagnostische resultaten werden verzameld aan de hand van het door elke cytologisch analist ingevulde CT-beoordelingsformulier. Diagnostische resultaten werden toegepast op drie klinisch relevante drempels van ASCUS+/-, LSIL+/- of ASC-H+/-, volgens het Bethesda System. Tabel 22 bevat de sensitiviteits- en specificiteitsresultaten voor elke cytologisch analist in vergelijking met de beoordeelde 'echtheid' ten aanzien van elk van de drempelwaarden. Diagnostische 'echtheid' wordt gedefinieerd volgens de geadjudiceerde resultaten verkregen in het Genius Cervical AI klinische onderzoek.

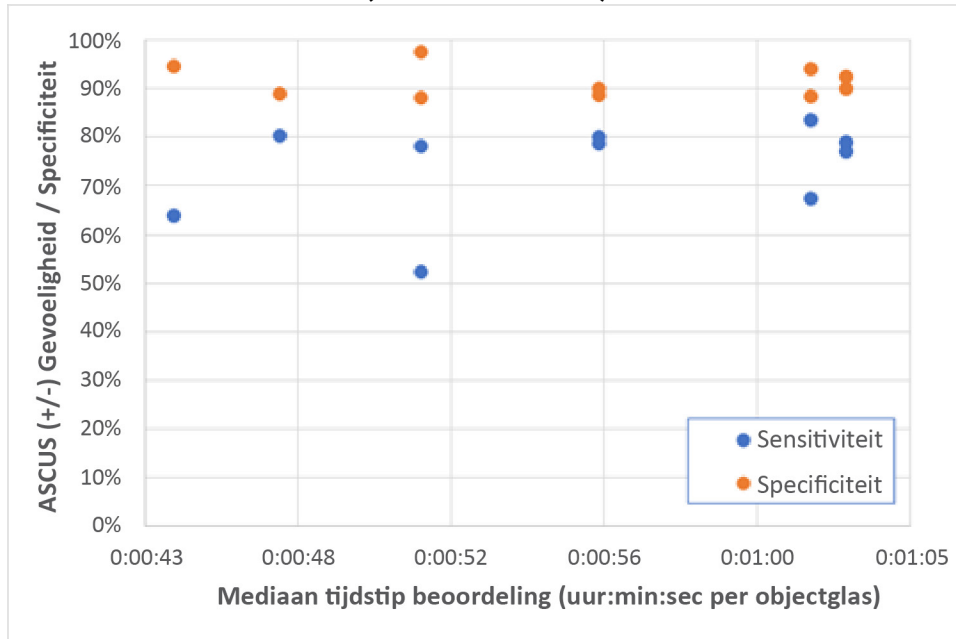
Tabel 22. Sensitiviteits- en specificiteitssamenvatting voor alle cytologisch analisten vs. klinische drempels (intern onderzoek)

Cytologisch analist	Mediane beoordelingstijd per casus (minuten:seconden)	Sensitiviteit			Specificiteit		
		ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-	ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-
CT-1	01:03	77,0%	81,0%	80,1%	92,5%	92,6%	93,2%
CT-2	01:03	79,0%	86,0%	85,1%	89,9%	87,6%	90,8%
CT-3	01:02	83,5%	84,2%	88,1%	88,4%	89,9%	91,2%
CT-4	00:56	78,8%	85,8%	92,3%	90,1%	88,6%	87,2%
CT-5	00:51	52,2%	49,7%	33,8%	97,6%	97,7%	98,9%
CT-6	00:56	80,1%	85,7%	88,1%	88,7%	88,1%	87,7%
CT-7	01:02	67,4%	75,1%	77,9%	94,1%	93,8%	94,7%
CT-8	00:47	80,4%	86,4%	86,4%	88,9%	89,9%	91,1%
CT-9	00:51	78,2%	82,1%	83,5%	88,2%	87,2%	89,7%
CT-10	00:44	64,0%	72,3%	71,5%	94,7%	93,6%	95,0%

Opmerking: Glaasjes die door de cytologisch analist of op grond van de resultaten van de adjudicatie als onvoldoende voor beoordeling werden beschouwd, zijn niet in de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit in deze tabel opgenomen.

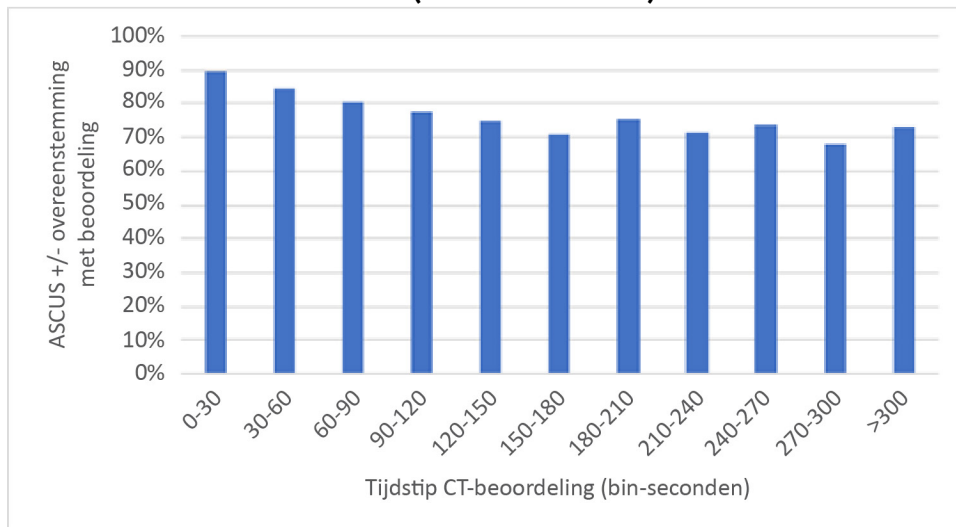
Figuur 2 geeft een grafische voorstelling van het verband tussen de gemiddelde tijd voor de beoordeling van een casus en de diagnostische prestaties bij de ASCUS +/- drempel.

Figuur 2. Beoordelingstijd per casus door cytologisch analist vs. sensitiviteit/specificiteit (intern onderzoek)



Figuur 3 toont de diagnostische overeenstemming met de geadjudiceerde echtheid bij de ASCUS +/- drempel als functie van de individuele beoordelingstijd voor alle cytologisch analisten in dit onderzoek.

Figuur 3. Overeenstemming met geadjudiceerde 'echtheid' vs. beoordelingstijden cytologisch analist (intern onderzoek)



De geschiktheidsresultaten voor de casussen in het onderzoek voor alle tien cytologisch analisten werden vergeleken met de geadjudiceerde geschiktheidsresultaten. Tabel 23 bevat de resultaten van de vergelijking.

Tabel 23. Contingentietabel geschiktheid casussen - Resultaten van alle 10 cytologisch analisten gecombineerd (intern onderzoek)

		Geadjudeerd resultaat	
		Toereikend	Ontoereikend
Resultaat Genius Digital Diagnostics System	Toereikend	15772	113
	Ontoereikend	105	81

De resultaten geven een overeenstemming te zien van 98,6% over alle resultaten tussen de geschiktheidsbeoordelingen van het Genius Digital Diagnostics System en de geadjuceerde geschiktheidsbeoordelingen, en 1,2% ontoereikende resultaten voor de beoordelingen door het Genius Digital Diagnostics System en de geadjuceerde beoordelingen.

Uit dit onderzoek is gebleken dat de beoordelingspercentages cytologisch analist voor de beoordeling van casusbeelden met het Genius Digital Diagnostics System hoger liggen dan de percentages die worden verkregen met andere beoordelingsmethoden, zoals handmatige beoordeling of beoordeling met het ThinPrep Imaging System (TIS).

De cytologisch analisten hadden een gemiddelde beoordelingstijd van ongeveer 1 minuut per casus (minimaal 44 seconden en maximaal 63 seconden per casus).

Verwacht wordt dat de onderzoekswaarden een onderschatting zijn van de beoordelingswaarden in de praktijk, aangezien de klinische populatie in dit onderzoek zeer uitdagend was (ongeveer 50% abnormaal). Analyse van de beoordelingstijd per casus toonde aan dat de beoordelingstijd langer was voor abnormale (ASCUS+) casussen dan voor normale (ASCUS-) casussen, met respectievelijk 1:09 (één minuut en negen seconden) en 0:46 (zesenzeventig seconden) mediane beoordelingstijd.

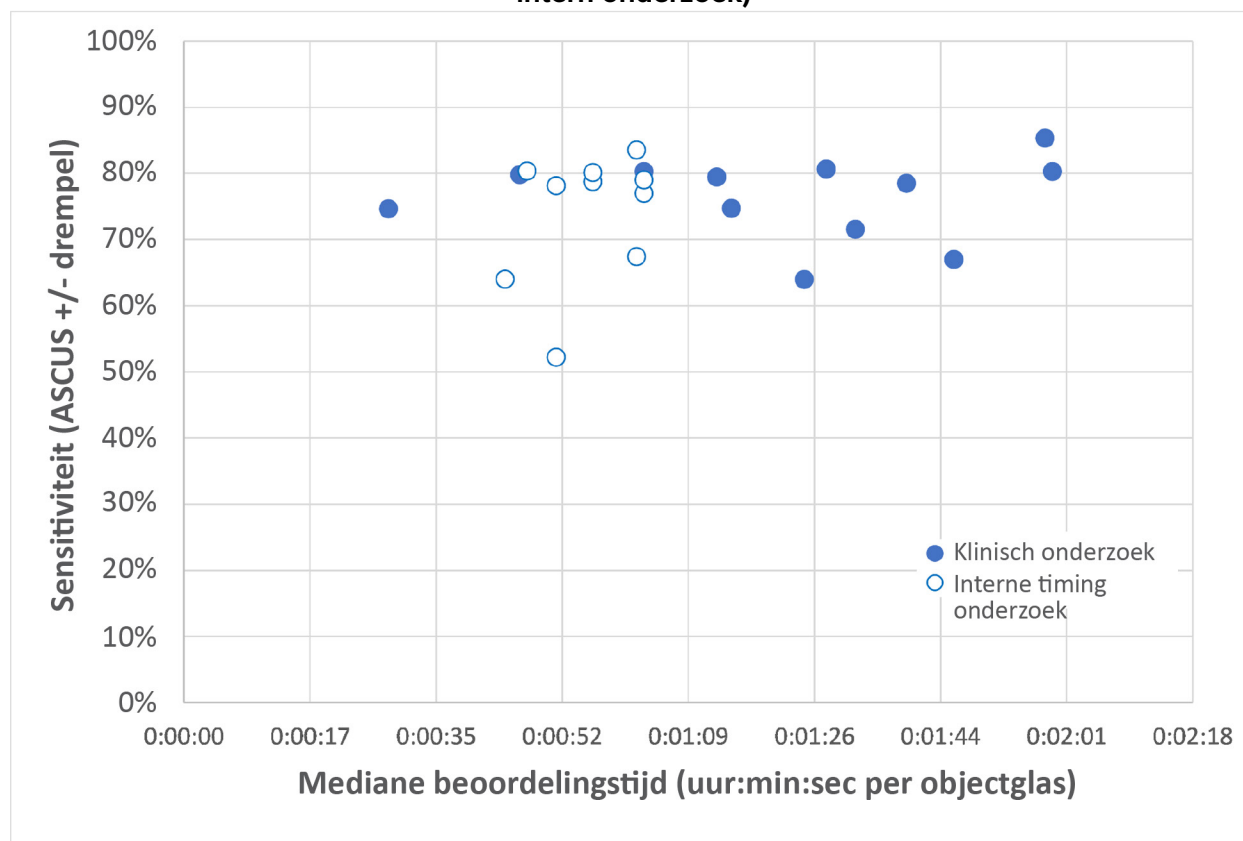
De resultaten van de geschiktheid van het monster vertoonden een hoge mate van overeenstemming tussen de beoordeelde geschiktheidsresultaten en de geschiktheidsresultaten van het Genius Digital Diagnostics System voor elke cytologisch analist en alle cytologisch analisten samen (98,6% overeenstemming). De percentages ontoereikende resultaten lagen daarnaast op het verwachte niveau (in totaal ongeveer 1,2%) tussen de geadjuceerde resultaten en de resultaten van de beoordeling door het Genius Digital Diagnostics System.

PERCENTAGES SCREENING CYTOLOGISCH ANALIST: ADVIES WERKBELASTING

De werkbelasting wordt door CLIA gedefinieerd als een maximum van 100 casussen op een werkdag van ten minste 8 uur. Dit verwijst naar een volledig handmatige beoordeling van 100 casussen. In het Genius Cervical AI klinisch onderzoek en in het tijdonderzoek van de interne cytologisch analist-screening stelden de cytologisch analisten met behulp van digitale beelden die door het systeem werden gepresenteerd efficiënter een diagnose dan na een volledig handmatige beoordeling van een casus.

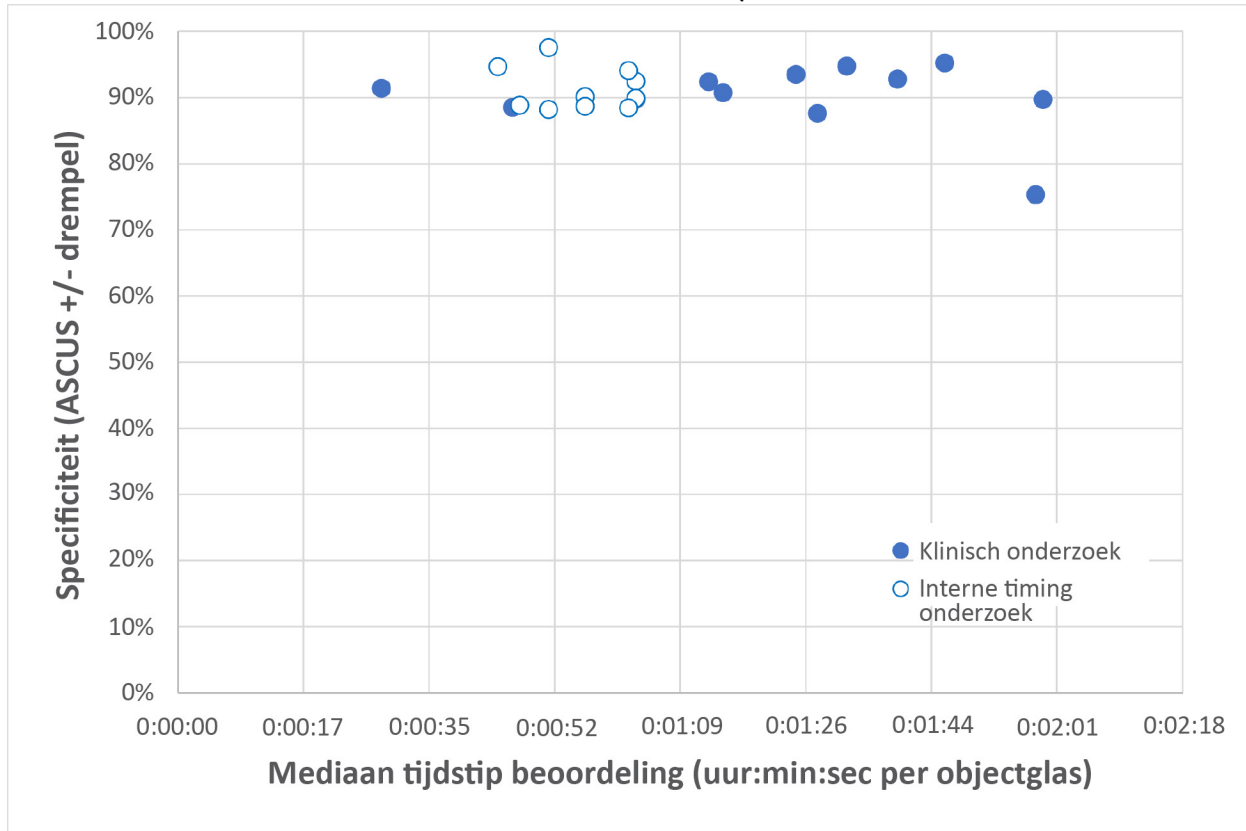
Figuur 4 vergelijkt de gemiddelde cytologisch analist-beoordelingswaarden uit het klinische onderzoek en het interne onderzoek met de sensitiviteit van de diagnostische overeenstemming met geadjudiceerde echtheid bij de ASCUS+/- drempel.

Figuur 4. Beoordelingstijd cytologisch analist per casus vs. sensitiviteit (klinisch onderzoek en intern onderzoek)



Figuur 5 vergelijkt de gemiddelde cytologisch analist-beoordelingswaarden uit het klinische onderzoek en het interne onderzoek met de specificiteit van de diagnostische overeenstemming met geadjudiceerde echtheid bij de ASCUS+/- drempel.

Figuur 5. Beoordelingstijd cytologisch analist per casus vs. specificiteit (klinisch onderzoek en intern onderzoek)



In beide onderzoeken had de hoeveelheid tijd die de cytologisch analist besteedde aan het beoordelen van een casus op het Genius Digital Diagnostics System geen gevolgen voor de mate van overeenstemming met het geadjudiceerde diagnostische resultaat bij de ASCUS +/- drempel.

Er werd een 'objectglasequivalent'-factor berekend op basis van de waarden voor de beoordeling door cytologisch analisten in het klinische onderzoek (tabel 20) en in het interne onderzoek naar de screeningstijd van de cytologisch analisten (tabel 22).

De CLIA-limiet van 100 casussen per dag met volledig handmatige beoordeling (Full Manual Review, FMR) komt overeen met 4,8 minuten/objectglas op een 8-urige werkdag.

In de gegevens uit de onderzoeken met het Genius Digital Diagnostics System varieerde de mediane beoordelingstijd voor elke cytologisch analist van 28 seconden (0,5 minuut) tot 1 minuut en 59 seconden (2 minuten). Op basis van de in de onderzoeken verzamelde gegevens over de beoordeling van de casussen bedroeg de waargenomen mediane beoordelingsnelheid 1 minuut en 20 seconden (1,33 minuten) per objectglasje in het klinische onderzoek en 55 seconden (0,92 minuten) per objectglasje in het interne onderzoek.

Alles bij elkaar genomen kan men ervan uitgaan dat de cytologisch analist ongeveer 1,2 minuten per objectglaasje besteedt, ofwel een kwart van de tijd die nodig is voor volledig handmatig onderzoek met een microscoop. Een resulterende 'objectglasequivalent' -aanbeveling voor casusbeoordeling met het Genius Digital Diagnostics System is derhalve:

1 Genius Digital Diagnostics System-casus = 0,25 CLIA objectglasequivalent

Een voorbeeld van de werklast voor het beoordelen van ThinPrep Pap-tests met het Genius Digital Diagnostic System:

$$200 \text{ casusbeoordelingen Genius Digital System} = 50 \text{ objectglasjes} \\ (200 \times 0,25 = 50)$$

Totaal aantal gescreende objectglasjes: 50

Opmerking: ALLE laboratoria moeten een duidelijke standaardprocedure hanteren voor het documenteren van hun methode voor het tellen van de werklast en voor het bepalen van werklastlimieten.

Het is de verantwoordelijkheid van de technisch leidinggevende om de werklast van individuele cytologisch analisten te evalueren en te beperken op basis van de klinische prestaties van het laboratorium. Volgens CLIA '88 moeten deze werklastlimieten om de zes maanden worden beoordeeld.

ONDERZOEK VAN NIET-GYNAECOLOGISCHE MONSTERS

Er werd een laboratoriumonderzoek verricht om aan te tonen dat het Genius Digital Diagnostics System beelden van niet-gynaecologische casussen presenteert voor objectglasjes die anders geschikt zouden zijn voor handmatige visualisatie met conventionele lichtmicroscopie. In het onderzoek werden de resultaten van casusbeoordelingen die door cytologisch analisten met het Genius Digital Diagnostics System waren verricht, vergeleken met de resultaten van cytologisch analist-beoordelingen van dezelfde objectglasjes met een microscoop (handmatige beoordeling).

Vierhonderd (400) ThinPrep-glasjes, waaronder een hele reeks niet-gynaecologische monsters, werden in het onderzoek opgenomen. Het onderzoek omvatte de volgende soorten monsters: anaal Pap, vloeistoffen, FNA, respiratoir/mucoïde en urine. De monsters omvatten een combinatie van normale, abnormale en niet-diagnostische casussen, volgens de labresultaten van de donor. De objectglasjes werden ter controle beoordeeld met een handmatige microscoop. De objectglasjes werden gescand op een Genius digitale imager. Na een washout-periode van twee weken om de herkenningbias tot een minimum te beperken, werden de beelden van de casussen geëvalueerd met behulp van het Genius review station.

Resultaten niet-gynaecologisch onderzoek

Tabel 24 bevat de algemene resultaten van de diagnostische screening van de monsters.

Tabel 24. 'Matched-pair' diagnostische categorieën, niet-gynaecologische monsters

		Handmatig		
		Abnormaal	Normaal	Niet-diagnostisch
Genius	Abnormaal	147	23	0
	Normaal	11	196	8
	Niet-diagnostisch	0	0	14

Verdere analyse van de onderzoeksgegevens werd verricht om de diagnoses uit de Genius casusbeoordeling te vergelijken met de handmatige beoordeling van de objectglasjes voor glasjes waarvoor een diagnose mogelijk was. De resultaten staan weergegeven in tabel 25.

Tabel 25. Verhouding van diagnoses van abnormale casussen, niet-gynaecologische monsters

	Verhouding	95% betrouwbaarheidsinterval
handmatige beoordeling	0,419	[0,370, 0,470]
Genius Digital-beoordeling	0,451	[0,401, 0,501]
Vershil, Genius - Handmatig	0,032	[-0,004, 0,062]

Uit de onderzoeksgegevens blijkt dat het percentage abnormale casussen in een mix van niet-gynaecologische monsters geëvalueerd met het Genius Digital Diagnostics System en geëvalueerd via handmatige beoordeling gelijkwaardig is. Derhalve kunnen niet-gynaecologische cytologiemonsters op betrouwbare wijze worden beoordeeld voor diagnostische evaluatie met het Genius Digital Diagnostics System.

CONCLUSIES

De gegevens van de onderzoeken uitgevoerd op het Genius Digital Diagnostics System tonen aan dat het Genius Digital Diagnostics System, wanneer gebruikt met het Genius Cervical AI-algoritme, efficiënt is voor ondersteuning bij de screening op baarmoederhalskanker van ThinPrep® Pap Test-objectglasjes voor de aanwezigheid van atypische cellen, cervicale neoplasië, met inbegrip van de precursor-laesies (intra-plaveiselcelepitheel-laesie met lage maligniteitsgraad, intra-plaveiselcelepitheel-laesie met hoge maligniteitsgraad) en carcinoom, evenals alle andere cytologische categorieën, met inbegrip van adenocarcinoom, zoals gedefinieerd in *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

De gegevens van de onderzoeken die zijn uitgevoerd met het Genius Digital Diagnostics System toonden een grotere sensitiviteit met het Genius Digital Diagnostics System met het Genius Cervical AI-algoritme dan met handmatige beoordeling in casussen met een diagnose HSIL+ en meer ernstige laesies. De toename van de sensitiviteit voor HSIL+ casussen is 5,7% voor alle locaties samen. Uit de gegevens bleek een vermindering van 20% van de fout-negatieven in casussen met een diagnose van HSIL+ en ernstiger laesies.

Uit de gegevens van de onderzoeken die met het Genius Digital Diagnostics System zijn uitgevoerd, blijkt dat de screeningsduur wordt verkort zonder dat dit ten koste gaat van de diagnostische nauwkeurigheid, wat bijdraagt tot een aanbeveling voor een werklustlimiet van 400 casussen op een werkdag van ten minste 8 uur.

De gegevens uit interne onderzoeken wijzen uit dat het Genius Digital Diagnostics System beelden oplevert die betrouwbaar kunnen worden beoordeeld voor diagnostische evaluatie van niet-gynaecologische cytologiemonsters.

BENODIGDE MATERIALEN

MEEGELEVERDE MATERIALEN

- Genius digitale imager
 - Digitale imager
 - Digitale-imager-computer
 - Carriers
- Genius review station
 - Monitor
 - Review station-computer*
- Genius-beeldbeheerserver
 - Server*
 - Netwerkswitch

*In sommige configuraties van het systeem kan het laboratorium de review station-computer leveren waarin Hologic een door Hologic geleverde grafische kaart installeert. In sommige configuraties van het systeem kan een laboratorium de serverhardware leveren.

BENODIGDE MAAR NIET MEEGELEVERDE MATERIALEN

- Kleurrekjes voor objectglazen
- Monitor, toetsenbord, muis voor de beeldbeheerserver
- Toetsenbord en muis voor elk review station

OPSLAG

- Raadpleeg de technische specificaties in de gebruikershandleiding van de digitale imager.
- Er kunnen aanvullende opslagvereisten gelden. Raadpleeg de bij de server, monitoren en computer geleverde documentatie.

BIBLIOGRAFIE

1. Nayar R, Wilbur DC. (eds), *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer: 2015

TECHNISCHE ONDERSTEUNING EN PRODUCTINFORMATIE

Neem voor technische ondersteuning en assistentie met betrekking tot het gebruik van het Genius Digital Diagnostics System contact op met Hologic:

Telefoon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Bel van buiten de VS of op lijnen die voor gratis verkeer geblokkeerd zijn 1-508-263-2900.

E-mail: info@hologic.com

REVISIEGESCHIEDENIS

Revisie	Datum	Omschrijving
AW-24823-1501 Rev. 001	8-2021	Vervang CE-markering. Voeg gegevens klinisch onderzoek toe. Voeg instructies toe betreffende het melden van ernstige incidenten.



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
België

©2021 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.