

HOLOGIC®

Genius™ Digital Diagnostics System



Betjeningsvejledning

CE
2797

IVD

TILSIGTET BRUG

Når Genius™ Digital Diagnostics System anvendes sammen med Genius™ Cervical AI-algoritmen, er det beregnet til at hjælpe med screening af cervixcancer med ThinPrep® Pap-testglas for tilstedeværelsen af atypiske celler, cervikal neoplas, herunder underliggende læsioner (planocellulære intraepiteliale læsioner af lav grad, planocellulære intraepiteliale læsioner af høj grad) og karcinom, samt alle andre cytologiske kategorier, herunder adenokarcinom, som defineret af *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

Genius Digital Diagnostics System kan også bruges med ThinPrep® non-gynækologiske objektglas og ThinPrep® UroCyte® objektglas for at give et digitalt billede af hele cellepletten ved screening.

Genius Digital Diagnostics System omfatter Genius™ Digital scanner, Genius™ Billedstyringsserver og Genius™ Gennemgangsstation. Systemet er til oprettelse og visning af digitale billeder af scannede ThinPrep-objektglas af glas, der i øvrigt ville være egnede til manuel visualisering ved konventionel lysmikroskopi. Det er en kvalificeret patologs ansvar at anvende passende procedurer og sikkerhedsforanstaltninger for at sikre gyldigheden af fortolkningen af billeder, opnået ved hjælp af dette system.

Til professionel brug.

RESUMÉ OG FORKLARING AF SYSTEMET

Objektglas, der er præpareret til screening, sættes i objektglasholdere, der placeres i den Digitale scanner. Operatøren bruger en berøringsskærm på den Digitale scanner til at interagere med instrumentet via en grafisk, menustyret grænseflade.

En objektglas-ID-læser scanner objektglassets accessions-ID og finder placeringen af cellepletten. Derefter scanner den Digitale scanner hele ThinPrep-cellepletten og skaber et fokuseret, helt objektglasbillede.

For ThinPrep® Pap-test-patientprøveobjektglas identificerer Genius Cervical AI-algoritmen objects of interest, der findes på objektglasset. De objekter, der klassificeres som mest klinisk relevante, præsenteres i et galleri til en cytotekniker (CT) eller patolog til gennemgang i et billedgalleri. Objektglasbilleddataene, objektglas-ID'et og den tilknyttede datapost sendes til Billedstyringsserveren, og objektglasset returneres til objektglasholderen.

Billedstyringsserveren fungerer som den centrale datastyring for Genius Digital Diagnostics System. Efterhånden som objektglas scannes af den Digitale scanner og gennemgås på Gennemgangsstationen, gemmer, henter og sender serveren oplysninger baseret på sags-ID'et.

Cytoteknikeren eller patologen gennemgår sagerne på Gennemgangsstationen. Gennemgangsstationen er en dedikeret computer, der kører en Gennemgangsstation-softwareapplikation. Stationen er udstyret med en skærm, der er egnet til diagnostisk gennemgang af objects of interest og/eller hele objektglasbilleder. Der er tilsluttet et tastatur og en mus til Gennemgangsstationen. Når der er identificeret et gyldigt sagsaccessions-ID på

Gennemgangsstationen, sender serveren billederne til det ID. Cytoteknikeren eller patologen får et galleri med billeder af objects of interest for det pågældende objektglas.

Når et billede gennemgås, har cytoteknikeren eller patologen mulighed for at markere objects of interest elektronisk og medtage mærkerne i objektglasgennemgangen. Revieweren har altid mulighed for at flytte og zoome gennem en visning af hele objektglasbilledet, hvilket giver fuldstændig frihed til at flytte en hvilken som helst del af cellepletten ind i synsfeltet til undersøgelse.

Sammenfatningen af sikkerhed og ydeevne for denne enhed kan findes på Hologics websted på hologic.com/package-inserts og i EUDAMED-databasen på ec.europa.eu/tools/eudamed.

Hvis der opstår en alvorlig hændelse relateret til denne enhed eller enhver af de komponenter, der bruges med denne enhed, skal du rapportere den til Hologic Teknisk support og den kompetente myndighed lokalt for brugeren og/eller patienten.

BEGRÆNSNINGER

- Genius Digital scanner og Gennemgangsstationen må kun betjenes af personale, der er uddannet korrekt.
- Genius Cervical AI-algoritmen er kun indiceret til brug med ThinPrep Pap-testen.
- Laboratoriets tekniske leder bør fastlægge individuelle arbejdsbelastningsgrænser for personale, der bruger Genius Digital Diagnostics System.
- Der skal anvendes ThinPrep-objektglas, der er egnede til prøvetypen.
- Objektglas skal farves ved hjælp af ThinPrep-farvestof i henhold til den relevante protokol til farvning af ThinPrep® Imaging-system-objektglas.
- Objektglassene skal være rene og fri for urenheder, inden de placeres på systemet.
- Objektglassets dækglas skal være tørt og placeret korrekt.
- Objektglas, der er ødelagte eller dårligt forsynet med dækglas, bør ikke bruges.
- Objektglas, der bruges sammen med Genius Digital scanner, skal indeholde korrekt formaterede accessionsnummer-ID-oplysninger, som beskrevet i betjeningsvejledningen.
- Ydeevnen af Genius Digital Diagnostics System ved hjælp af objektglas, fremstillet af genbehandlede hætteglas, er ikke blevet evalueret.
- Skærmen og grafikkortet til Gennemgangsstationen er dem, der leveres af Hologic specifikt til Genius Digital Diagnostics System. De er nødvendige for korrekt ydelse af systemet og man kan ikke bruge andet udstyr i stedet.

ADVARSLER

- Til *in vitro*-diagnostisk brug
- Den Digitale scanner genererer, bruger og kan udstråle radiobølgeenergi og kan forårsage interferens i radiokommunikation.

- Glas. Den Digitale scanner bruger objektglas, der har skarpe kanter. Desuden kan objektglassene gå i stykker i emballagen eller i instrumentet. Vær forsigtig, når du håndterer objektglas og rengør instrumentet.
- Kun serviceinstallation. Systemet må kun installeres af uddannet Hologic-personale.

FORSIGTIGHEDSREGLER

- Bærbart RF-kommunikationsudstyr (inklusive perifert udstyr såsom antennekabler og eksterne antenner) bør ikke anvendes tættere end 30 cm (12 tommer) til nogen del af den Digitale scanner, inklusive kabler specificeret af producenten. Ellers kan det medføre forringelse af udstyrets ydeevne.
- Der skal udvises forsigtighed for at sikre, at objektglas er korrekt orienteret i den Digitale scanners objektglasholder for at forhindre afvisning af systemet.
- Den Digitale scanner skal placeres på en flad, robust overflade, væk fra vibrerende maskiner, for at sikre korrekt drift.

PRÆSTATIONSKARAKTERISTIKA

UNDERSØGELSE AF OBJECTS OF INTEREST (OOI)

Der blev udført en laboratorieundersøgelse for at demonstrere, at Genius Cervical AI-algoritmen nøjagtigt vælger objects of interest. Et object of interest er en celle eller klynge af celler på et objektglaspræparat, der sandsynligvis indeholder klinisk relevant information til diagnostiske formål. Undersøgelsen sammenlignede objects of interest valgt af Genius Cervical AI-algoritmen med de samme prøver scannet og gennemgået af cytoteknikere ved hjælp af ThinPrep Imaging-system (TIS-assisteret gennemgang). Undersøgelsen evaluerede præstationen af Genius Cervical AI-algoritmen ved præsentation af billeder, der er egnede til diagnosticering af unormale cervikale tilfælde, til påvisning af tilstedeværelsen af almindelige infektiøse organismer i et tilfælde, og til påvisning af tilstedeværelsen af endocervikal komponent (ECC) i et normalt tilfælde. Undersøgelsen målte også reproducerbarheden af Genius Digital Diagnostics System.

I undersøgelsen blev 260 ThinPrep-objektglas inkluderet. De var fremstillet af individuelle rester af ThinPrep Pap-testprøver, der dækkede hele spektret af unormale diagnostiske kategorier, som defineret i *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Objektglassene blev scannet én gang på ThinPrep Imaging-systemet, og de samme objektglas blev scannet tre gange på tre forskellige Genius Digitale scannere.

Objektglassene blev gennemgået af cytoteknikere ved hjælp af ThinPrep Imaging-systemet (TIS-assisteret gennemgang), og efter en udvaskningsperiode gennemgik den samme cytotekniker de ni kørsler i den samme sag på Genius Digital Diagnostics System. I hver gennemgang på Genius Digital Diagnostics System registrerede cytoteknikeren, hvad cytoteknikeren observerede i hvert felt i galleriet for sagen på Gennemgangsstationen. CT-gennemgange blev

udført iht. standardlaboratorieproceduren, hvor følgende blev registreret: det diagnostiske resultat, tilstedeværelse eller fravær af en endocervikal komponent (ECC) og tilstedeværelse af eventuelle infektiøse organismer, såsom trichomonas, candida, coccobaciller, for den TIS-assisterede gennemgang.

Nøjagtigheden og reproducerbarheden af algoritmen blev målt ved sammenligning med de TIS-assisterede diagnoser. Den gennemsnitlige afvigelse og standardafvigelsen på tværs af kørsler, der førte til den samme diagnose eller højere, var den anvendte metrik.

Object of interest-undersøgelse: Prøveinklusion

Tabel 1 viser de nominelle inklusionsdiagnoser (baseret på donorklinikkens resultater) for objektglassene i undersøgelsen. I denne undersøgelse var der ingen uafhængig sandhedsstandard, så undersøgelsen målte ikke absolut nøjagtighed; undersøgelsen sammenlignede TIS-assisteret gennemgang med objects of interest på Genius Digital Diagnostics System.

Tabel 1. Objektglas inkluderet i OOI-undersøgelsen

Kategori	Antal objektglas
NILM	99
ASCUS	6
LSIL	60
ASC-H	8
AGUS	10
HSIL	60
CANCER	16

Undersøgelsesresultater: Diagnostiske kategorier for cervikal cytologi

Den højeste OOI-kategori for en hvilken som helst sag på tværs af de ni kørsler af sagen på Genius Digital Diagnostics System blev sammenlignet med den diagnostiske kategori for det samme objektglas i TIS-assisteret gennemgang. Tabel 2 viser sammenhængen mellem resultaterne fra Genius Digital Diagnostics System og de TIS-assisterede resultater.

Tabel 2. TIS-assisterede resultater vs. Genius Digital Diagnostics System OOI'er

		TIS							I alt	
		UNSAT	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	AGUS	HSIL		CANCER
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
	CANCER	0	0	0	0	1	1	6	9	17
		2	96	22	43	6	9	64	15	

Undersøgelsen viste, at et gennemsnit på 6,8 objects of interest i felter pr. sag på Genius Digital Diagnostics System matchede den TIS-assisterede diagnose. Standardafvigelsen var 1,3. Disse resultater viser, at Genius Digital Diagnostics System nøjagtigt udvælger objects of interest af mest interesse til diagnosticering. Resultaterne kan desuden gentages på tværs af flere instrumenter og flere kørsler.

Undersøgelsesresultater: ECC-påvisning i normale sager

Tilstedeværelse af endocervikal komponent (ECC) bemærkes under gennemgang af objektglas for at bekræfte tilstrækkelig cellulær prøveudtagning. ECC består af enten endocervikale eller planocellulære metaplastiske celler. Fordi Genius Digital Diagnostics' cervixcancer-algoritme prioriterer præsentation af unormale celler, når de er til stede, blev ECC-påvisning vurderet i denne undersøgelse på den delmængde af objektglas, der blev anset for normale (NILM) ved TIS-assisteret gennemgang.

Tabel 3 viser forholdet mellem ECC-tilstedeværelse ved TIS-assisteret versus OOI-gallerigennemgang. I begge tilfælde svarer "+" eller "-" til henholdsvis tilstedeværelse eller fravær af ECC. Antallet af objektglas i hver kategori vises i tabellen.

**Tabel 3. ECC-påvisning i normale sager:
Overensstemmelse mellem TIS-assisteret gennemgang
og resultater af objects of interest-undersøgelse**

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

Den positive og negative procentvise overensstemmelse (PPA og NPA) blev beregnet under henvisning til det TIS-assisterede resultat. Derudover vises påvisningsrater og forskel også. Konfidensintervaller for proportionerne beregnes ved hjælp af Newcombe-scoremetoden og tager højde for korrelation mellem de matchede par.

ECC-påvisningshastigheden for object of interest-gennemgang var 94 %, sammenlignet med 64 % for TIS-assisteret gennemgang. Der var 31 NILM-objektglas, for hvilke ECC blev markeret som til stede i OOI-galleriet, men ikke bemærket i TIS-assisteret gennemgang. Efter yderligere inspektion af disse tilfælde bestod ECC af sjældne planocellulære metaplastiske celler, som ikke blev bemærket under den TIS-assisterede gennemgang.

Påvisning af infektiøs organisme

Tilstedeværelsen af infektiøse organismer bemærkes som en del af gennemgangen af objektglas for at hjælpe med den kliniske vurdering af sagen. I denne undersøgelse blev der inkluderet objektglas, der omfattede tre organismeklasser: Trichomonas, candida og coccobaciller.

Tabellerne nedenfor sammenligner påvisningen af hver organisme ved TIS-assisteret gennemgang og gennemgang af objects of interest i galleriet på en Genius Digital Diagnostics Gennemgangsstation. For hver tabel vises de positive og negative overensstemmelsesrater i forhold til det TIS-assisterede resultat. Den samlede påvisningsrate for hver organisme og forskellen i påvisningsrater (TIS – object of interest) er også indeholdt.

**Tabel 4. Påvisning af Trichomonas:
Overensstemmelse mellem TIS-assisteret gennemgang
og resultater af objects of interest-undersøgelse**

TRICH		TIS	
		-	+
OOI	-	246	1
	+	2	8
Overensstemmelsesrater	PPA	89 %	(57 %, 98 %)
	NPA	99 %	(97 %, 100 %)
Påvisningsrater	TIS	3,5 %	(1,9 %, 6,5 %)
	OOI	3,9 %	(2,1 %, 7,0 %)
	(Forskel)	-0,4 %	(-2,5 %, 1,6 %)

Påvisningsraten for Trichomonas med Genius Digital Diagnostics System var 3,9 %, sammenlignet med 3,5 % for TIS-assisteret gennemgang.

**Tabel 5. Påvisning af Candida:
Overensstemmelse mellem TIS-assisteret gennemgang
og resultater af objects of interest-undersøgelse**

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

Påvisningsraten for Candida med Genius Digital Diagnostics System var 7,8 %, sammenlignet med 8,6 % for TIS-assisteret gennemgang.

**Tabel 6. Påvisning af coccobaciller:
Overensstemmelse mellem TIS-assisteret gennemgang
og resultater af objects of interest-undersøgelse**

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

Påvisningsraten for coccobaciller med Genius Digital Diagnostics System var 19,1 %, sammenlignet med 12,8 % for TIS-assisteret gennemgang. Yderligere inspektion af disse tilfælde viste, at der faktisk var bakterier til stede i moderate mængder på nogle celler. I denne undersøgelse skulle cytoteknikerne markere typen af hver præsenteret object of interest, så coccobaciller ville blive bemærket, hvis der blev præsenteret normale celler med overlappende bakterier i galleriet. Under en TIS-assisteret gennemgang og i klinisk praksis bemærkes bakteriel infektion typisk kun, når det betragtes som muligvis klinisk væsentligt (såkaldte "clue"-celler eller et stort antal inficerede celler). Forskellen i påvisningsrater i undersøgelsen skyldes denne forskel i optællingsmetode og ville ikke nødvendigvis afspejles i klinisk praksis.

Samlet set er præsentationen af infektiøse organismer ved hjælp af algoritmen lig med eller højere end ved TIS-assisteret gennemgang.

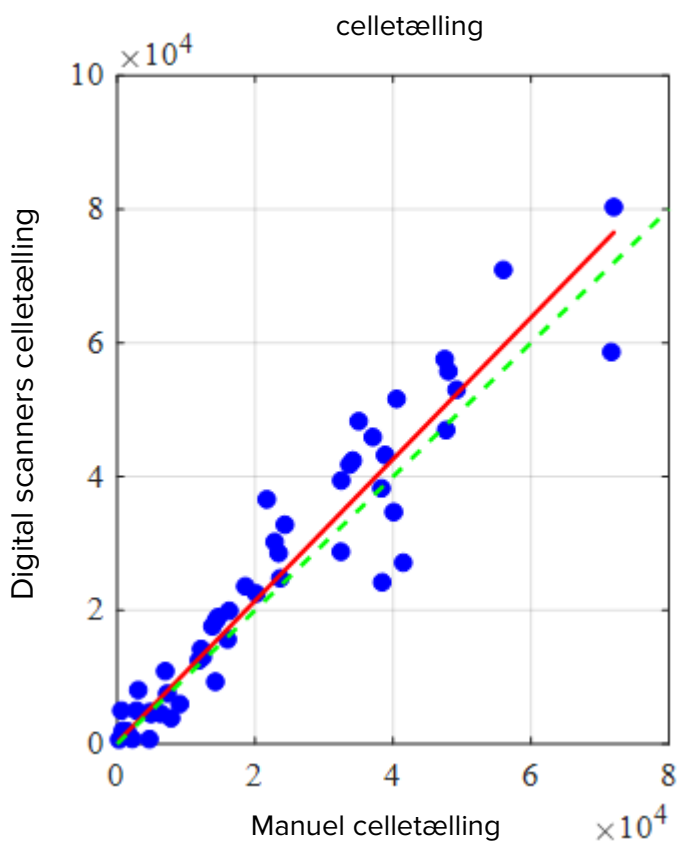
CELLETÆLLINGSUNDERSØGELSE

En undersøgelse blev udført for at evaluere ydeevnen for den celletællingsmetrik, der produceres af Genius Cervical AI-algoritmen, sammenlignet med en manuel celletælling.

Objektglas med ThinPrep Pap-testpatientprøver blev præpareret på en ThinPrep-processor, farvet og forsynet med dækglasser. De samme objektglas blev scannet på tre Genius Digital-scannere tre separate gange. For at opnå den manuelle celletælling for objektglassene i undersøgelsen gennemgik en cytotekniker hele objektglasbilledet, præsenteret på Genius Gennemgangsstationen, talte cellerne præsenteret i en del af cellepletbilledet og estimerede det samlede antal celler, baseret på den del, svarende til den normale proces til optælling af celler på objektglas set i et mikroskop. Celletællingerne, udledt fra hver Digital-scanner af algoritmen i Genius Digital Diagnostics System, blev sammenlignet med det manuelle celletællingsestimat.

I alt 50 prøver, herunder mindst 8 objektglas med tællinger nær den klinisk kritiske tærskel på 5000 celler, blev inkluderet i undersøgelsen. Objektglassene dækkede en række cellulariteter, der er typiske for et klinisk miljø. Figur 1 sammenligner celletællingerne mellem Genius Cervical AI-algoritmen og en manuel celletællingsmetode for hver prøve.

Figur 1: Demings regression
Antal celler: Digital scanner vs. manuel



Undersøgelsen beregnede det gennemsnitlige antal celler genereret af Genius Cervical AI-algoritmen for hvert tilfælde, på tværs af de tre kørsler på hver af de tre Digitale scannere i undersøgelsen. Intra-instrument %CV i undersøgelsen var 0,6 %. Inter-instrument %CV i undersøgelsen var 2,7 %.

Undersøgelsen estimerede også den systematiske bias af celletællingen genereret af Genius Cervical AI-algoritmen, sammenlignet med den manuelle optælling, ved et antal på 5000 celler, den kliniske tærskel for diagnose. I Bethesda Systemet¹ betragtes prøver med færre end 5000 celler som utilfredsstillende til screening. Tællings-bias i undersøgelsen var 528 med et 95 % CI på -323 til 1379.

Resultaterne af undersøgelsen viser, at celletællinger genereret af Genius Cervical AI-algoritmen kan sammenlignes med en manuel tælling udført af en cytotechniker.

GENIUS™ DIGITAL DIAGNOSTICS SYSTEM SAMMENLIGNET MED MANUEL GENNEMGANG (GENIUS CERVICAL AI KLINISK UNDERSØGELSE)

En multicenterundersøgelse blev udført på fire (4) steder i USA. Formålet med undersøgelsen var at vise, at rutinemæssig screening af ThinPrep Pap-testobjektglas klargjort på ThinPrep® 2000-systemet, ThinPrep® 5000-processoren eller ThinPrep® Genesis™-processoren ved hjælp af Genius Digital Diagnostics System med Genius Cervical AI er non-inferior ved ASCUS+-tærsklen for alle kategorier, der bruges til cytologisk diagnose (prøvetilstrækkelighed og beskrivende diagnose) som defineret af Bethesda-systemets kriterier.

Undersøgelsestilgangen muliggjorde en sammenligning af den cytologiske fortolkning (beskrivende diagnose og prøvetilstrækkelighed) fra et enkelt ThinPrep-forberedt objektglas (med kendt diagnose), screenet først ved hjælp af manuel gennemgang og derefter screenet med assistance fra Genius Digital Diagnostics System. Den bedømte diagnose for hvert tilfælde blev brugt som en referencestandard for sandhed til at evaluere undersøgelsens resultater.

Objektglas brugt i denne undersøgelse blev behandlet på ThinPrep®-processorerne. Alle sager blev gennemgået uafhængigt. Hver sag i undersøgelsen blev screenet ved hjælp af standard laboratoriepraksis for cervikal cytologi (manuel gennemgang), ThinPrep Imaging System ("TIS"-gennemgang), patologbedømmelseskonsensus ("ADJ"-gennemgang) og endelig med Genius Digital Diagnostics System. En udvaskningsperiode på minimum 14 dage fandt sted mellem hver gennemgangsfase. Objektglassene blev randomiseret før sagsgennemgang i hver gennemgangsfase. Cytologiske diagnoser og prøvetilstrækkelighed blev bestemt i overensstemmelse med Bethesda-systemets kriterier.

Undersøgelsens objektglas fremstillet fra en tidligere undersøgelse blev brugt, og yderligere objektglas blev forberedt specifikt til denne undersøgelse.

Laboratorie- og patientkarakteristika

De cytologilaboratorier, der deltog i undersøgelsen, bestod af fire (4) centre. Alle udvalgte steder havde omfattende erfaring med behandling og evaluering af gynækologiske ThinPrep-objektglas og blev trænet i brugen af Genius Digital Diagnostics System.

I alt 2020 tilfælde, med 1 objektglas fra hver patient (505 tilfælde på hvert sted), blev evalueret i denne undersøgelse. Hvert tilfælde blev gennemgået uafhængigt tre (3) gange på hvert sted af tre (3) separate par cytoteknikere og patologer ved brug af normale laboratorie- og kliniske procedurer. Af de tilmeldte tilfælde i 2020 opfyldte 1995 (98,8%) tilfælde kravene til inklusion i den evaluerbare population. Femogtyve (25) objektglas, der var beskadigede, ulæselige, udelukket under en tidligere undersøgelse eller behandlet uden for 6-ugers vinduet fra indsamlingsdatoen, blev udelukket fra alle analyser. Enogfyrre (41) sager med UNSAT-resultater fra manuel gennemgang, digital gennemgang eller bedømmelse blev kun udelukket fra præstationsanalyserne. Tabel 7 beskriver patientpopulationerne på hvert af undersøgelsesstederne.

Tabel 7. Kliniske undersøgelses karakteristika

Lokationsnummer	Alder (år) Gennemsnit	Antal hysterektomi (% af tilmeldte)	Antal postmenopausal (% af tilmeldte)
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)
Samlet set	35,0	55 (2,8)	151 (7,6)

Vigtigste berettigelseskriterier

Inklusionskriterier

Studiets objektglas blev produceret, gennemgået og bedømt under udførelsen af den nuværende undersøgelse og to tidligere undersøgelser. ThinPrep Pap-test-objektglas fra fire steder inkluderede følgende tilmeldingsdiagnoser:

- NILM: 266 sager
- ASC-US: 56 sager
- LSIL: 56 sager
- ASC-H: 56 sager
- AGUS: 5 sager
- HSIL: 56 sager
- Cancertyper: 5 sager
- UNSAT: 5 sager

Eksklusionskriterier

Objektglas, der var ødelagte eller gjort ulæselige i forbindelse med denne undersøgelse, blev udelukket fra undersøgelsen.

Kriterier for evaluering

Det primære formål med denne undersøgelse var at estimere sensitiviteten og specificiteten ved diagnosticering af sager, der blev scannet og gennemgået på Genius Digital Diagnostics System, sammenlignet med manuel gennemgang ved ASCUS+-tærsklen. Referencestandarden for sagerne i denne undersøgelse var patologens bedømmelseskonsensusdiagnose.

Beskrivende diagnosesensitivitet og specificitetsestimater

Forkortelser for diagnostiske tærskler:

Grænseværdi	Kategori-partitioner	
	Negativ	Positiv
ASCUS+	NILM	ASCUS, AGUS, LSIL, ASC-H, HSIL, Cancer
LSIL+	NILM, ASCUS, AGUS	LSIL, ASC-H, HSIL, Cancer
ASC-H+	NILM, ASCUS, AGUS, LSIL	ASC-H, HSIL, Cancer
HSIL+	NILM, ASCUS, AGUS, LSIL, ASC-H	HSIL, Cancer

Undersøgelsens resultater er vist i tabel 8. I alle unormale kategorier var sensitiviteten og specificiteten for Genius Digital Diagnostics System non-inferior i forhold til manuel gennemgang. Overlegenhed for Genius Digital Diagnostics System sammenlignet med manuel gennemgang var også tydelig ved LSIL+, ASC-H+ og HSIL+ diagnostiske tærskler for sensitivitet.

Tabel 8. Bedømt gennemgang vs. manuel gennemgang og Genius Digital Diagnostics Systemgennemgang, Beskrivende diagnoseoversigt (alle sager)

Diagnostisk tærskel	Sensitivitet %			Specificitet %		
	Manuel (95 % CI)	Genius (95 % CI)	Forskel (95 % CI)	Manuel (95 % CI)	Genius (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
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)

Der var et fald i falsk negative HSIL+ diagnoser for Genius Digital Diagnostic System sammenlignet med manuel gennemgang. Overensstemmelsen mellem HSIL+ diagnoser for manuel gennemgang med bedømt vurdering er 72,7 % eller en falsk negativ rate på 27,3 %. Overensstemmelsen mellem HSIL+ sager på Genius Digital Diagnostics System med bedømt gennemgang er 78,4 % eller en falsk negativ rate på 21,6 %. Dette repræsenterer en reduktion på 20,9 % i falsk negative diagnoser for HSIL+.

Undersøgelsen sammenlignede også ydeevnen af Genius Digital Diagnostic System med ThinPrep objektglas gennemgået på ThinPrep Imaging System (TIS). Resultaterne for Genius Digital Diagnostics System versus TIS-gennemgang er præsenteret i tabel 9.

**Tabel 9. Bedømt gennemgang vs.
TIS-gennemgang og Genius Digital Diagnostics System-gennemgang (Genius),
Beskrivende diagnosesammendrag (Alle sager)**

Diagnostisk tærskel	Sensitivitet %			Specificitet %		
	TIS (95 % CI)	Genius (95 % CI)	Forskel (95 % CI)	TIS (95 % CI)	Genius (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
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 til Tabel 17 viser ydelsen af Genius Digital Diagnostics System-gennemgang og manuel gennemgang for følgende vigtige beskrivende diagnoseklassifikationer i Bethesda-systemet: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Cancer og UNSAT, som bestemt af bedømmelsespanelet.

**Tabel 10. “True Negative” (NILM) kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt NILM
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	3	1	3	0	1	0	4

**Tabel 11. “True ASCUS” kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt ASCUS
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	0	1	0	0	0	1	0

**Tabel 12. "True AGUS" kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt AGUS
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	0	0	2	0	0	0	0

**Tabel 13. "True LSIL" kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt LSIL
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	0	0	0	1	0	1	1

**Tabel 14. "True ASC-H" kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt ASC-H
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	0	0	1	1	0	1	4

**Tabel 15. "True HSIL" kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt HSIL
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	1	3	0	0	1	17	8

**Tabel 16. “True Cancer” kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt Cancer
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	0	0	1	0	1	5	69

**Tabel 17. “True UNSAT” kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt UNSAT
Genius Digital Diagnostics System vs. Manuel undersøgelse**

		Manuel							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancer
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
	Cancer	0	1	0	0	0	0	0	0

Tabel 18 viser ydelsen af Genius Digital Diagnostics System-gennemgang og manuel undersøgelse sammenlignet med bedømt diagnostisk tærskel foretaget af bedømmelsespanelet for følgende vigtige beskrivende diagnostiske tærskler: ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ og HSIL+.

**Tabel 18. Kontingenstabel (for alle lokationer kombineret)
Samlet bedømt vs. manuel undersøgelse og Genius Digital Diagnostics System**

Samlet bedømmelse		Manuel undersøgelse		Genius gennemgang	
Diagnostisk tærskel		Positiv	Negativ	Positiv	Negativ
ASCUS+	Positiv	1956	232	1943	325
	Negativ	590	3062	603	2969
LSIL+	Positiv	1435	189	1472	325
	Negativ	385	3831	348	3695
ASC-H+	Positiv	780	193	825	374
	Negativ	206	4661	161	4480
HSIL+	Positiv	625	130	674	264
	Negativ	235	4850	186	4716

Tabel 19 viser de marginale frekvenser for beskrivende diagnoser for godartede cellulære forandringer og andre ikke-neoplastiske fund for alle lokationer kombineret. Hvert objektglas blev læst af et CT/patolog-par tre gange. Hvert objektglas blev først læst af en cytotechniker og derefter af en patolog.

Tabel 19. Ubedømte marginale frekvenser – Sammendrag af beskrivende diagnose for godartede cellulære ændringer (for alle lokationer kombineret)

	Manuel undersøgelse		Genius gennemgang	
Antal objektglas	5985		5985	
Beskrivende diagnose	N	%	N	%
Godartede celleforandringer	721	12,0%	1035	17,3%
Organismer:				
<i>Trichomonas vaginalis</i>	71	1,2%	103	1,7%
Svampeorganismer svarende til <i>Candida</i> spp.	261	4,4 %	312	5,2 %
Skift i flora s/o bakteriel vaginose	371	6,2 %	562	9,4 %
Bakterier svarende til <i>Actinomyces</i> spp.	16	0,3 %	54	0,9 %
Cellulære ændringer svarende til Herpes-virus	2	0,0 %	3	0,1 %
Anden infektion	0	0,0 %	1	0,0 %

Andre ikke-neoplastiske fund	451	7,5 %	522	8,7 %
Reaktive celleforandringer i forbindelse med inflammation	229	3,8 %	280	4,7 %
Atrofi	199	3,3 %	206	3,4 %
Reaktive celleforandringer i forbindelse med stråling	1	0,0 %	0	0,0 %
Reaktive celleforandringer i forbindelse med spiral	0	0,0 %	0	0,0 %
Status for kirtelceller efter hysterektomi	1	0,0 %	2	0,0 %
Endometrielle celler hos en kvinde ≥45 år	21	0,4 %	34	0,6 %

Genius Digital Diagnostics System viste en lidt højere frekvens for påvisning af infektiøse organismer (17,3 % vs 12,0 %) og andre ikke-neoplastiske fund (8,7 % vs. 7,5 %) end manuel undersøgelse; forskellene i påvisningen af infektiøse organismer og ikke-neoplastiske fund var statistisk signifikante (P-værdi <0,001).

Tider for cytoteknikers gennemgang i den kliniske undersøgelse

Som en del af den kliniske undersøgelse blev den tid, som hver cytotekniker brugte på at gennemgå hver sag, registreret. Den gennemsnitlige tid pr. sag samt minimumstiden og maksimumtiden er vist i tabel 20. I undersøgelsen startede gennemgangstiden, når cytoteknikeren klikkede på accessions-ID'et, indtil cytoteknikeren klikkede på knappen Fuldfør gennemgang.

Tabel 20. Cytoteknikers gennemgang, tid pr. sag Genius Cervical AI Klinisk undersøgelse

Lokation	Reviewer	Gennemsnitlig gennemgangstid pr. sag (minutter:sekunder)	Minimum gennemgangstid pr. sag (minutter:sekunder)	Maksimum gennemgangstid pr. sag (timer:minutter:sekunder)*
Lokation 1	Cytotekniker-1	01:59	00:37	10:27
	Cytotekniker-2	01:03	00:12	42:57
	Cytotekniker-3	00:46	00:06	27:18
Lokation 2	Cytotekniker-1	01:14	00:15	1:10:36
	Cytotekniker-2	01:46	00:18	29:28
	Cytotekniker-3	01:39	00:06	32:15
Lokation 3	Cytotekniker-1	00:28	00:07	26:25
	Cytotekniker-2	01:28	00:22	14:55
	Cytotekniker-3	01:32	00:24	13:31
Lokation 4	Cytotekniker-1	01:25	00:20	16:09
	Cytotekniker-2	01:58	00:29	10:41
	Cytotekniker-3	01:15	00:32	26:38
Kombineret		01:20	00:06	1:10:36

*Cytotekniker-aktivitet blev ikke overvåget specifikt i det kliniske miljø. Gennemgangstiderne er fra tidsstempet ved åbning af sagen til tidsstempet ved lukning af sagen og kan inkludere tid væk fra gennemgangsstationen.

Konklusion

Sensitiviteten og specificiteten for Genius Digital Diagnostics System til gennemgang af objektglas behandlet på ThinPrep-systemer er non-inferior i forhold til sensitiviteten og specificiteten for den manuelle undersøgelse af de samme objektglas. Sensitiviteten for Genius Digital Diagnostics System er superior i forhold til sensitiviteten for den manuelle undersøgelse til påvisning af unormale celler ved de diagnostiske grænseværdier for LSIL+, ASC-H+ og HSIL+.

UNDERSØGELSE AF CYTOTEKNIKERES SCREENINGSTID (INTERN UNDERSØGELSE)

Hologic udførte en intern undersøgelse for at karakterisere screeningsvolumener for cytoteknikere (CT'er) på Genius Digital Diagnostics System, når de præsenteres for gynækologiske kliniske prøver med forskellige diagnoser. Undersøgelsen havde også til hensigt at karakterisere nøjagtigheden af screeningen for disse cytoteknikere baseret på det bedømte resultat af manuel undersøgelse af disse objektglas.

Syttenhundredeogfireogfyrre (1744) objektglas produceret fra kliniske prøver var tilgængelige til gennemgang af cytoteknikere ved hjælp af Genius Gennemgangsstationen i denne undersøgelse. Objektglas blev scannet ved hjælp af to Genius Digital scannere. Hver af de ti cytoteknikere gennemgik de resulterende sagsbilleder i løbet af fem dage, og de arbejdede op til 8 timer om dagen. Sagsbilleder blev fremlagt for cytoteknikerne i en prærandomiseret rækkefølge i løbet af hele arbejdsprogrammet på 5 dage. Alle ti cytoteknikere delte den samme randomiseringsrækkefølge af sagerne. Diagnostiske resultater blev registreret i en elektronisk Case Report Form (CRF), og cytoteknikernes gennemgangstider blev registreret af Genius Digital Diagnostics System-softwaren til brug ved vurdering af screeningsvolumen.

Denne undersøgelse viste, at der opnås en gennemgangstid for cytoteknikerne på ca. 1 minut pr. sag ved screening med Genius Digital Diagnostics System, og at screeningshastighederne ikke påvirkede den diagnostiske nøjagtighed.

Resultaterne af denne undersøgelse er præsenteret i tabel 21 til og med tabel 23.

Tabel 21 viser den tid, som hver cytotekniker brugte til at gennemgå hver sag i den interne undersøgelse. Den gennemsnitlige tid pr. sag samt minimums- og maksimumstiden til gennemgang ved cytoteknikerne vises. De anførte gennemgangstider for cytoteknikerne afspejler tiden mellem åbning og lukning af sagen som registreret på Genius Gennemgangsstationerne. I henhold til undersøgelsens instruktioner inkluderer dette tid til at registrere diagnosen i en elektronisk Case Report Form.

Tabel 21. Cytoteknikers gennemgangstid, tid pr. sag intern undersøgelse

Reviewer	Gennemsnitlig gennemgangstid pr. sag (minutter:sekunder)	Minimum gennemgangstid pr. sag (minutter:sekunder)	Maksimum gennemgangstid pr. sag (minutter:sekunder)
Cytotekniker-1	01:03	00:17	07:04
Cytotekniker-2	01:03	00:16	06:44
Cytotekniker-3	01:02	00:19	05:41
Cytotekniker-4	00:56	00:18	07:27
Cytotekniker-5	00:51	00:28	04:42
Cytotekniker-6	00:56	00:11	10:29
Cytotekniker-7	01:02	00:18	05:16
Cytotekniker-8	00:47	00:06	13:32
Cytotekniker-9	00:51	00:09	14:14
Cytotekniker-10	00:44	00:13	07:21
Kombineret	00:55	00:06	14:14

Diagnostiske resultater blev indsamlet fra hver cytoteknikers udfyldte gennemgangsjournal. Diagnostiske resultater blev anvendt til tre klinisk relevante grænseværdier for ASCUS+/-, LSIL+/- eller ASC-H+/- ifølge Bethesda-systemet. Tabel 22 viser sensitivitets- og specificitetsresultaterne for hver cytotekniker sammenlignet med bedømt "sandhed" med hensyn til hver grænseværdi. Diagnostisk "sandhed" er defineret i henhold til de bedømte resultater opnået i Genius Cervical AI Klinisk undersøgelse.

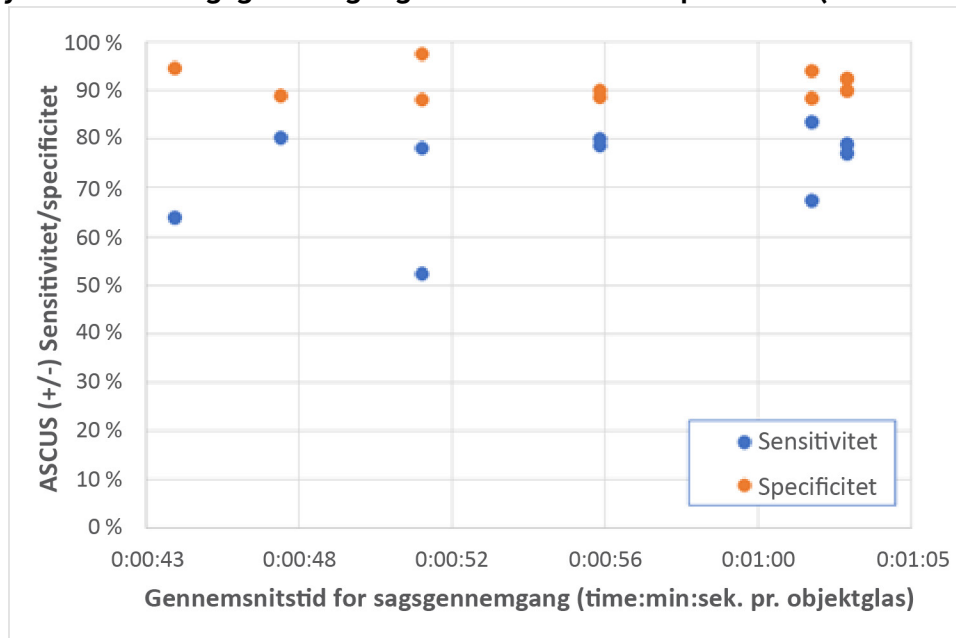
Tabel 22. Oversigt over sensitivitet og specificitet for alle cytoteknikere vs. kliniske grænseværdier (intern undersøgelse)

Cyto-tekniker	Gennemsnitlig gennemgangstid pr. sag (minutter:sekunder)	Sensitivitet			Specificitet		
		ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-	ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-
Cyto-tekniker-1	01:03	77,0 %	81,0 %	80,1 %	92,5 %	92,6 %	93,2 %
Cyto-tekniker-2	01:03	79,0 %	86,0 %	85,1 %	89,9 %	87,6 %	90,8 %
Cytotekniker-3	01:02	83,5 %	84,2 %	88,1 %	88,4 %	89,9 %	91,2 %
Cytotekniker-4	00:56	78,8 %	85,8 %	92,3 %	90,1 %	88,6 %	87,2 %
Cytotekniker-5	00:51	52,2 %	49,7 %	33,8 %	97,6 %	97,7 %	98,9 %
Cytotekniker-6	00:56	80,1 %	85,7 %	88,1 %	88,7 %	88,1 %	87,7 %
Cytotekniker-7	01:02	67,4 %	75,1 %	77,9 %	94,1 %	93,8 %	94,7 %
Cytotekniker-8	00:47	80,4 %	86,4 %	86,4 %	88,9 %	89,9 %	91,1 %
Cytotekniker-9	00:51	78,2 %	82,1 %	83,5 %	88,2 %	87,2 %	89,7 %
Cytotekniker-10	00:44	64,0 %	72,3 %	71,5 %	94,7 %	93,6 %	95,0 %

Bemærk: Objektglas, som blev vurderet som utilfredsstillende til gennemgang af enten cytoteknikeren eller bedømmelsesresultaterne, blev ikke inkluderet i sensitivits- og specificitetsresultaterne i denne tabel.

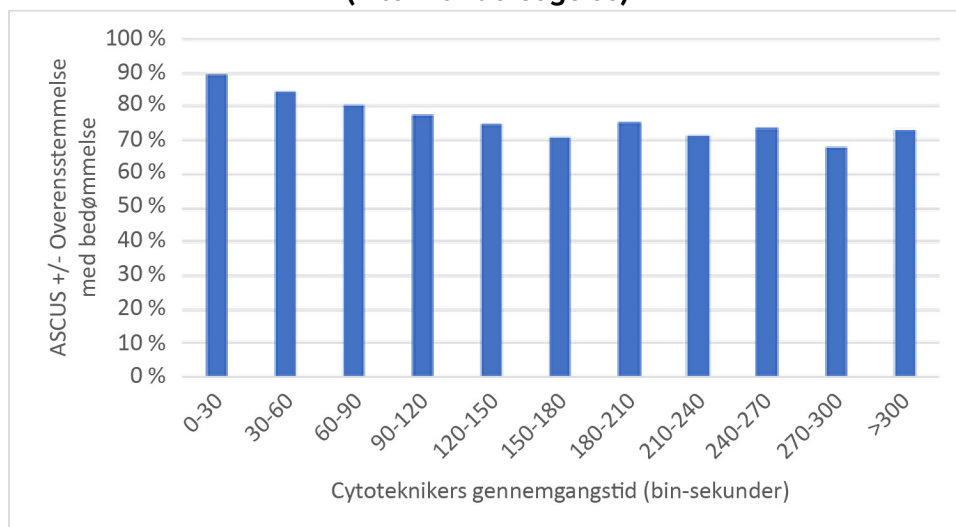
Figur 2 viser en grafisk fremstilling af forholdet mellem gennemsnitlig sagsgennemgangstid og diagnostisk ydeevne ved grænseværdien for ASCUS +/-.

Figur 2. Cytoteknikers sagsgennemgangstid vs. sensitivitet/specificitet (intern undersøgelse)



Figur 3 viser den diagnostiske overensstemmelse med bedømt sandhed ved grænseværdien for ASCUS +/- som en funktion af individuelle cytoteknikeres sagsgennemgangstider på tværs af alle cytoteknikere i denne undersøgelse.

Figur 3. Overensstemmelse med bedømt "Sandhed" vs. cytoteknikers gennemgangstid (intern undersøgelse)



Kvalitetsresultaterne for sagerne i undersøgelsen for alle ti cytoteknikere blev sammenlignet med de bedømte kvalitetsresultater. Tabel 23 viser resultaterne af sammenligningen.

Tabel 23. Kontingenstabel for sagskvalitet – Resultater fra alle 10 cytoteknikere kombineret (intern undersøgelse)

		Bedømt resultat	
		Tilfredsstillende	Utilfredsstillende
Resultat for Genius Digital Diagnostics System	Tilfredsstillende	15772	113
	Utilfredsstillende	105	81

Resultaterne viser en overensstemmelse på 98,6 % på tværs af alle resultater mellem Genius Digital Diagnostics Systemets gennemgange versus bedømte kvalitetsresultater og utilfredsstillende rater på 1,2 % for både Genius Digital Diagnostics System og bedømte resultater.

Denne undersøgelse viste, at cytoteknikernes gennemgangshastigheder for sagsbilleder på Genius Digital Diagnostics System er højere end ved andre gennemgangsmetoder, såsom manuel undersøgelse eller gennemgang ved hjælp af ThinPrep Imaging System (TIS).

Cytoteknikere havde en gennemsnitlig gennemgangstid af sager på ca. 1 minut pr. sag (minimum 44 sekunder og maksimum 63 sekunder pr. sag).

Hastighederne fra undersøgelsen forventes at være en undervurdering af gennemgang i den virkelige verden, da den kliniske population i denne undersøgelse var meget udfordrende (ca. 50 % unormal rate). En analyse af gennemgangstider pr. sag viste, at gennemgangstiden var længere for unormale (ASCUS+) sammenlignet med normale (ASCUS-) sager med hhv. 1:09 (et minut, ni sekunder) og 0:46 (seksogfyrre sekunder) gennemsnitlig gennemgangstid.

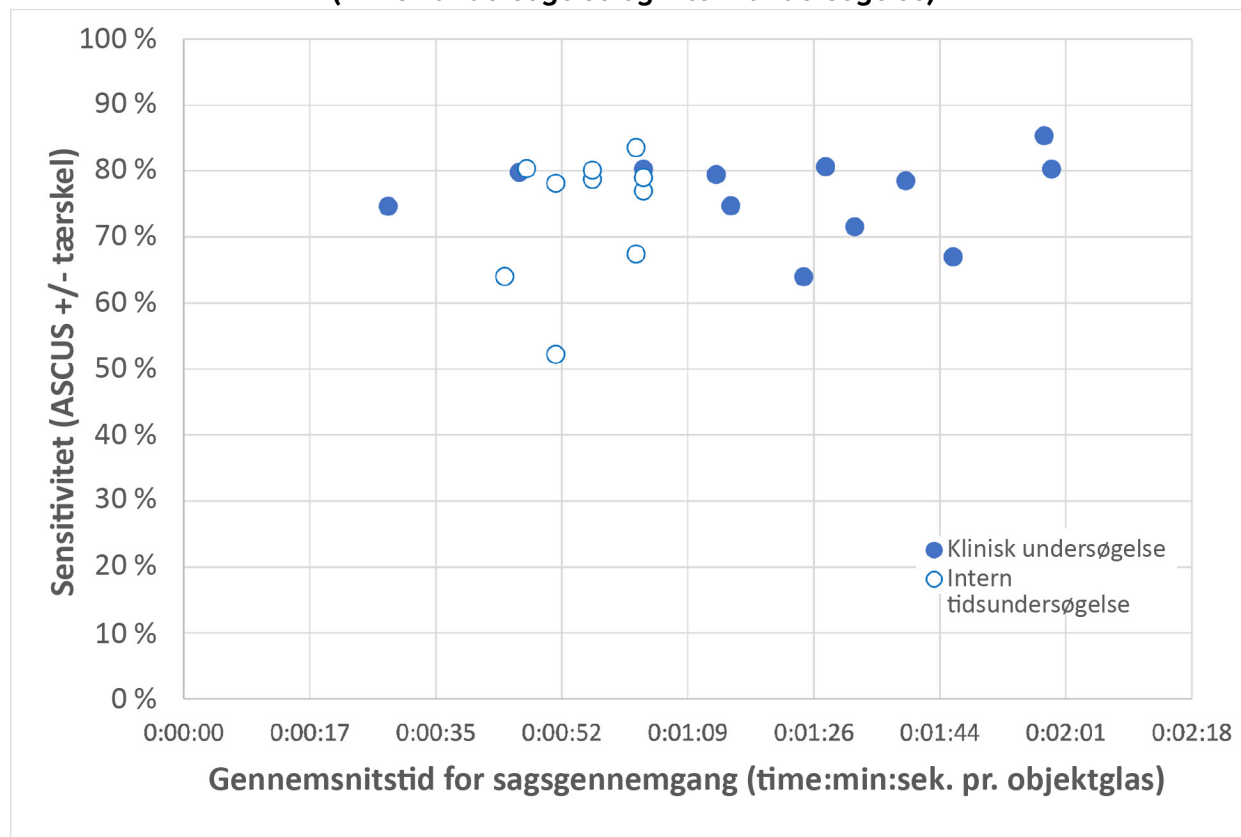
Prøvekontrollresultater viste en høj overensstemmelsesrate mellem de vurderede kontrolresultater og kontrolresultaterne fra Genius Digital Diagnostics System for hver cytotekniker og alle cytoteknikere kombineret (98,6 % overensstemmelse). Raterne for utilfredsstillende var også på forventede niveauer (ca. 1,2 % samlet) mellem bedømte resultater og resultater fra Genius Digital Diagnostics System-gennemgang.

CYTOTEKNIKERES SCREENINGSHASTIGHEDER: VEJLEDNING FOR ARBEJDSBYRDE

Arbejdsbyrde defineres af CLIA som maks. 100 sager på en arbejdsdag på min. 8 timer. Dette refererer til en udelukkende manuel undersøgelse af 100 sager. I det kliniske Genius Cervical AI-studie og i det interne CT-screeningstidsstudie diagnosticerede cytoteknikere nøjagtigt sager ved hjælp af digitale billeder fra systemet mere effektivt end med en udelukkende manuel undersøgelse af en sag.

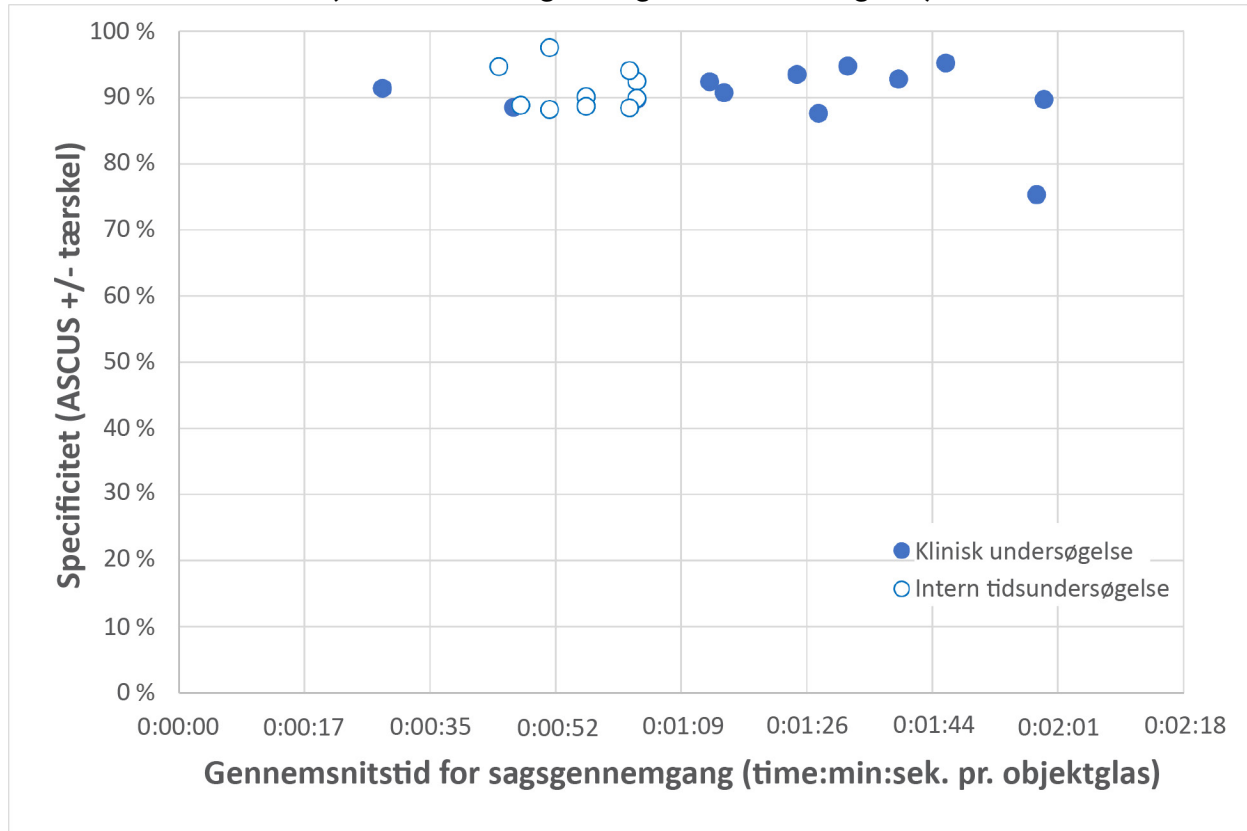
Figur 4 sammenligner de gennemsnitlige cytotekniker-gennemgangstider fra både det kliniske studie og det interne studie med sensitiviteten for diagnostisk overensstemmelse med bedømt sandhed ved grænseværdien for ASCUS+/-.

**Figur 4. Cytoteknikers sagsgennemgangstid vs. Sensitivitet
(klinisk undersøgelse og intern undersøgelse)**



Figur 5 sammenligner de gennemsnitlige cytotekniker-gennemgange fra både det kliniske studie og den interne undersøgelse med specificiteten af diagnostisk overensstemmelse med bedømt sandhed ved grænseværdien for ASCUS+/-.

Figur 5. Cytoteknikers sags gennemgangstid vs. specificitet (klinisk undersøgelse og intern undersøgelse)



I begge undersøgelser ændrede den tid, som cytoteknikeren brugte på at gennemgå en sag på Genius Digital Diagnostics System, ikke graden af overensstemmelse med det bedømte diagnostiske resultat ved grænseværdien for ASCUS +/-.

En "objektglas-ækvivalent"-faktor blev beregnet ud fra gennemgangstiderne af cytoteknikere i den kliniske undersøgelse (tabel 20) og i den interne undersøgelse af cytoteknikeres screeningstid (tabel 22).

CLIA-grænsen på 100 sager pr. dag med udelukkende manuel gennemgang (Full Manual Review - FMR) svarer til 4,8 minutter/objektglas på en 8-timers dag.

I sags gennemgangsdataene indsamlet fra undersøgelserne med Genius Digital Diagnostics System varierede den gennemsnitlige gennemgangstid for hver cytotekniker fra 28 sekunder (0,5 minut) til 1 minut, 59 sekunder (2 minutter). Baseret på sags gennemgangsdataene indsamlet i undersøgelserne var den observerede gennemsnitlige gennemgangstid 1 minut, 20 sekunder (1,33 minutter) pr. objektglas i det kliniske studie og 55 sekunder (0,92 minutter) pr. objektglas i den interne undersøgelse.

Samlet kan cytoteknikernes gennemgangstid antages at være cirka 1,2 minutter pr. objektglas eller en fjerdedel af den tid, der kræves til en udelukkende manuel undersøgelse (FMR) ved brug af et mikroskop. En resulterende "objektglas-ækvivalent"-anbefaling til sagsgennemgang med Genius Digital Diagnostics System er derfor:

1 Genius Digital Diagnostics System-sag = 0,25 CLIA objektglas-ækvivalent

Et eksempel på arbejdsbyrden for gennemgang af ThinPrep Pap-tests med Genius Digital Diagnostic System:

$$200 \text{ Genius Digital sagsgennemgange} = 50 \text{ objektglas} \\ (200 \times 0,25 = 50)$$

Samlet antal screenede objektglas: 50

Bemærk: ALLE laboratorier bør have en klar standarddriftsprocedure for dokumentation af deres metode til beregning af arbejdsbyrden og for fastsættelse af arbejdsbyrdegrænser.

Det er den tekniske leders ansvar at evaluere og fastsætte arbejdsbyrdegrænser for individuelle cytoteknikere baseret på laboratoriets kliniske præstation. Ifølge CLIA '88 bør disse arbejdsbyrdesgrænser revurderes hver sjette måned.

UNDERSØGELSE AF IKKE-GYNÆKOLOGISKE PRØVER

En laboratorieundersøgelse blev udført for at påvise, at Genius Digital Diagnostics System viser billeder af ikke-gynækologiske sager til objektglas, der ellers ville være passende til manuel visualisering ved konventionel lysmikroskopi. Undersøgelsen sammenlignede resultater fra sager, der blev undersøgt af en cytotekniker ved hjælp af Genius Digital Diagnostics System, med resultaterne af en cytoteknikers gennemgang af de samme sagsobjektglas på et mikroskop (manuel undersøgelse).

Fire hundrede (400) ThinPrep-objektglas, inklusive en række ikke-gynækologiske prøvetyper, blev inkluderet i undersøgelsen. Undersøgelsen omfattede følgende typer prøver: anal Pap, væsker, FNA, respiratorisk/mucoid og urin. Prøverne var en blanding af normale, unormale og ikke-diagnostiske sager, ifølge deres donorkliniske resultater. Objektglassene blev vurderet under anvendelse af et manuelt mikroskop som kontrol. Objektglassene blev scannet på en Genius Digital scanner. Efter en to-ugers udvaskningsperiode, for at minimere genkendelsesbias, blev sagsbillederne evalueret ved hjælp af Genius Gennemgangsstationen.

Resultater fra ikke-gynækologisk undersøgelse

Tabel 24 viser de overordnede resultater af den diagnostiske screening af prøverne.

Tabel 24. Diagnostiske kategorier for matchede par, ikke-gynækologiske prøver

		Manuel		
		Unormal	Normal	Ikke-diagnostisk
Genius	Unormal	147	23	0
	Normal	11	196	8
	Ikke-diagnostisk	0	0	14

Yderligere analyse af undersøgelsens data blev udført for at sammenligne diagnoserne fra Genius sagsgennemgang versus den manuelle undersøgelse af objektglassene for objektglas, hvor en diagnose var mulig. Resultaterne er vist i tabel 25.

Tabel 25. Andele af diagnoser for unormale sager, ikke-gynækologiske prøver

	Andel	95 % konfidensinterval
Manuel undersøgelse	0,419	[0,370, 0,470]
Genius Digital gennemgang	0,451	[0,401, 0,501]
Forskel, Genius - Manuel	0,032	[-0,004, 0,062]

Dataene fra undersøgelsen viser, at andelen af unormale tilfælde i en blanding af ikke-gynækologiske prøver er overensstemmende, når de evalueres med Genius Digital Diagnostics System og evalueres med manuel gennemgang. Derfor kan ikke-gynækologiske cytologiprøver med pålidelighed gennemgås til diagnostisk evaluering ved hjælp af Genius Digital Diagnostics System.

KONKLUSIONER

Dataene fra undersøgelsen udført med Genius Digital Diagnostics System viser, at Genius Digital Diagnostics System anvendt sammen med Genius Cervical AI-algoritmen, er effektivt som en hjælp ved screening af cervixcancer med ThinPrep® Pap-test-objektglas for tilstedeværelse af atypiske celler, cervikal neoplas, herunder underliggende læsioner (planocelullære intraepiteliale læsioner af lav grad, planocelullære intraepiteliale læsioner af høj grad) og karcinom, samt alle andre cytologiske kategorier, herunder adenokarcinom, som defineret af *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

Dataene fra undersøgelserne udført med Genius Digital Diagnostics System viste større sensitivitet med Genius Digital Diagnostics System med Genius Cervical AI-algoritmen end med manuel undersøgelse ved sager med diagnosen HSIL+ og mere alvorlige læsioner. Stigningen i sensitivitet for HSIL+ sager er 5,7 % for alle lokationer tilsammen. Dataene viste en reduktion på 20 % i falsk negative i sager med diagnosen HSIL+ og mere alvorlige læsioner.

Dataene fra undersøgelserne udført med Genius Digital Diagnostics System viste, at screeningstiden bliver reduceret uden at påvirke den diagnostiske nøjagtighed negativt, hvilket bidrager til en anbefaling af arbejdsbyrdegrænse på 400 sager på en arbejdsdag på min 8 timer.

Dataene fra interne undersøgelser viser, at Genius Digital Diagnostics System giver billeder, der pålideligt kan gennemgås til diagnostisk evaluering af ikke-gynækologiske cytologiprøver.

NØDVENDIGE MATERIALER

LEVEREDE MATERIALER

- Genius Digital scanner
 - Digital scanner
 - Digital scanner-computer
 - Objektglasholdere
- Genius Gennemgangsstation
 - Skærm
 - Gennemgangsstation-computer*
- Genius Billedstyringsserver
 - Server*
 - Netværksswitch

*I nogle konfigurationer af systemet kan laboratoriet muligvis levere Gennemgangsstation-computeren, som Hologic installerer et Hologic-leveret grafikkort i. I nogle konfigurationer af systemet kan et laboratorium muligvis levere serverhardwaren.

PÅKRÆVEDE MATERIALER, DER IKKE MEDFØLGER

- Farvevugge til objektglas
- Skærm, tastatur og mus til Billedstyringsserver
- Tastatur og mus til hver Gennemgangsstation

OPBEVARING

- Se de tekniske specifikationer inkluderet i brugervejledningen til den Digitale scanner.
- Yderligere opbevaringskrav kan gælde. Se dokumentationen, der fulgte med serveren, skærmene og computerne.

LITTERATURLISTE

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

TEKNISK SERVICE- OG PRODUKTINFORMATION

For teknisk service og assistance relateret til brug af Genius Digital Diagnostics System, kontakt Hologic:

Telefon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

For internationale opkald eller opkald, der ikke kan anvende gratisnummer:
Ring til 1-508-263-2900.

E-mail: info@hologic.com

REVISIONSHISTORIK

Revision	Dato	Beskrivelse
AW-24823-1901 Rev. 001	8-2021	Udskift CE-mærket. Tilføj kliniske undersøgelsesdata. Tilføj vejledning vedrørende indberetning af alvorlige hændelser.



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgien

©2021 Hologic, Inc. Alle rettigheder forbeholdes.