

Genius™ Digital Diagnostics System mit Genius™ Cervical AI

Gebrauchsanweisung

Genius™ Digital Diagnostics System



Gebrauchsanweisung



VERWENDUNGSZWECK

Das Genius™ Digital Diagnostics System bei Verwendung mit dem Genius™ Cervical AI-Algorithmus ist ein qualitatives *In-vitro*-Diagnostikum, indiziert als Hilfsmittel für das Gebärmutterhalskrebs-Screening anhand von ThinPrep® -Objektträgern von Pap-Tests auf das Vorhandensein von atypischen Zellen, zervikalen Neoplasien und deren Vorläufern (niedriggradige intraepitheliale Dysplasien des Plattenepithels, hochgradige intraepitheliale Dysplasien des Plattenepithels) sowie von Karzinomen und anderen zytologischen Kategorien, einschließlich Adenokarzinom, wie sie durch *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* definiert sind¹.

Das Genius Digital Diagnostics System kann auch mit ThinPrep® nicht-gynäkologischen Mikroskop-Objektträgern und ThinPrep® UroCyte® Mikroskop-Objektträgern als Hilfsmittel für den Pathologen zur Überprüfung und Interpretation digitaler Bilder verwendet werden.

Das Genius Digital Diagnostics System beinhaltet den automatisierten Genius™ Digital Imager, den Genius™ Image Management Server (IMS) und die Genius™ Review Station. Das System dient zum Erstellen und Betrachten digitaler Bilder von gescannten ThinPrep-Glasobjektträgern, die sonst für die manuelle Visualisierung durch konventionelle Lichtmikroskopie geeignet wären. Es liegt in der Verantwortung eines qualifizierten Pathologen, geeignete Verfahren anzuwenden und Schutzmaßnahmen zu ergreifen, um die Gültigkeit der Interpretation der mit diesem System gewonnenen Bilder zu gewährleisten.

Patientenpopulation

Das Genius™ Digital Diagnostics System verwendet gynäkologische Proben von Frauen, die im Rahmen von Routineuntersuchungen (einschließlich Erstscreening und Überweisungspopulation) entnommen wurden, sowie gynäkologische Proben von Frauen mit einer früheren Anomalie des Gebärmutterhalses. Nicht-gynäkologische Proben für das Genius™ Digital Diagnostics System können von allen Patientengruppen entnommen werden.

Für den klinischen Einsatz.

ZUSAMMENFASSUNG UND BESCHREIBUNG DES SYSTEMS

Für das Screening vorbereitete Objektträger werden in Objektträger-Trays geladen, die dann in den Digital Imager eingesetzt werden. Der Bediener verwendet einen Touchscreen am Digital Imager, um über eine grafische, menügesteuerte Oberfläche mit dem Gerät zu kommunizieren.

Ein Objektträger-ID-Lesegerät scannt die Zugangskennung des Objektträgers und lokalisiert die Position des Zellbereichs. Anschließend scannt der Digital Imager den gesamten ThinPrep-Zellbereich und erstellt ein hochauflösendes, scharfes virtuelles Bild.

Bei ThinPrep® Pap-Test-Objektträgern mit Patientenproben identifiziert der Genius Cervical AI-Algorithmus auf dem Objektträger gefundene Zielobjekte. Die als am klinisch relevantesten eingestuften Objekte werden einem/r zytologisch-technischen Assistenten/Assistentin (ZTA, ZytoassistentIn) oder Pathologen zur Durchsicht in einer Bildergalerie präsentiert. Die Objektträgerabbildungsdaten, die Objektträger-ID und die zugehörigen Daten werden an den Image Management Server übertragen, und der Objektträger wird wieder in das Objektträger-Tray eingesetzt.

Der Image Management Server dient als der zentrale Datenmanager des Genius Digital Diagnostics Systems. Während die Objektträger vom Digital Imager analysiert und an der Review Station überprüft werden, speichert, sammelt und überträgt der Server Informationen entsprechend der Fall-ID.

Der/die ZytoassistentIn oder Pathologe überprüft Fälle an der Review Station. Die Review Station ist ein Computer, auf dem eine Review Station-Softwareanwendung läuft; er ist mit einem für die diagnostische Überprüfung von Zielobjekten und/oder vollständigen Objektträgerabbildungen geeigneten Monitor ausgerüstet. An die Review Station sind eine Tastatur und eine Maus angeschlossen. Wenn an der Review Station eine gültige Objektträger-ID identifiziert wurde, sendet der Server die Bilder für die jeweilige Zugangskennung. Der/dem ZTA bzw. Pathologen wird eine Galerie von Bildern der Zielobjekte für den betreffenden Objektträger präsentiert.

Bei der Überprüfung eines Bildes hat der/die ZTA bzw. Pathologe die Möglichkeit, Zielobjekte elektronisch zu markieren und die Markierungen in die Objektträgerüberprüfung einzuschließen. Der/die ZytoassistentIn hat immer die Möglichkeit, eine Ansicht des virtuellen Bildes zu verschieben und heran- bzw. wegzuzoomen, was ihm/ihr völlige Freiheit lässt, jeden beliebigen Teil des Zellbereichs zur Untersuchung ins Sichtfeld zu rücken.

Der Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung für dieses Produkt ist in der EUDAMED-Datenbank unter ec.europa.eu/tools/eudamed erhältlich.

Wenn ein schwerwiegender Vorfall im Zusammenhang mit diesem Produkt oder mit Komponenten, die mit diesem Produkt verwendet werden, auftritt, diesen dem technischen Service von Hologic und der für den Anwender und/oder Patienten zuständigen Behörde melden.

EINSCHRÄNKUNGEN

- Nur entsprechend ausgebildetes Personal ist für die Arbeit mit dem Genius Digital Imager oder der Review Station zugelassen.
- Der Genius Cervical AI-Algorithmus ist nur zur Verwendung mit dem ThinPrep Pap-Test bestimmt.
- Der technische Laborleiter sollte individuelle Arbeitsbelastungsgrenzen für das Personal festlegen, das das Genius Digital Diagnostics System verwendet.
- Es müssen für den Probenotyp geeignete ThinPrep-Objektträger verwendet werden.
- Die Objektträger müssen mit ThinPrep Stain entsprechend dem vorgesehenen Färbeprotokoll für das ThinPrep® Imaging System gefärbt werden.

- Die Objektträger sollten vor dem Einlegen in das System sauber und frei von Geweberesten sein.
- Das Deckglas sollte trocken und korrekt platziert sein.
- Zerbrochene oder falsch eingedeckte Objektträger sollten nicht verwendet werden.
- Die mit dem Genius Digital Imager verwendeten Objektträger müssen eine korrekt formatierte numerische Zugangs-ID gemäß Beschreibung im Betriebshandbuch tragen.
- Es liegen keine Daten zur Leistung des Genius Diagnostics Digital Systems mit Objektträgern vor, die aus erneut verarbeiteten Proben vorbereitet wurden.
- Der Monitor und die Grafikkarte für die Review Station werden von Hologic speziell für das Genius Digital Diagnostics System geliefert. Diese Geräte werden für die einwandfreie Funktion des Systems benötigt und können nicht durch andere ersetzt werden.

WARNHINWEISE

- Für die *In-vitro*-Diagnostik.
- Der Digital Imager erzeugt und verwendet Hochfrequenzenergie und kann diese abstrahlen; dabei können Funkstörungen auftreten.
- Glas. Der Digital Imager wird mit scharfkantigen Glasobjektträgern verwendet. Außerdem können die Objektträger in ihrer Lagerverpackung oder im Gerät zerbrochen sein. Bei der Handhabung von Objektträgern und der Reinigung des Geräts vorsichtig vorgehen.
- Installation nur durch Servicetechniker. Das System darf nur von geschultem Personal von Hologic installiert werden.

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Tragbare HF-Kommunikationsgeräte (einschließlich Peripheriegeräte wie Antennenkabel und externe Antennen) sollten nicht näher als 30 cm (12 Zoll) an einem Teil des Digital Imager verwendet werden, einschließlich der vom Hersteller angegebenen Kabel. Andernfalls kann es zu einer Verschlechterung der Leistung dieser Geräte kommen.
- Achten Sie darauf, dass die Objektträger korrekt im Digital Imager Objektträger-Tray ausgerichtet sind, um eine Zurückweisung durch das System zu vermeiden.
- Der Digital Imager sollte auf einer ebenen, stabilen Fläche und nicht in der Nähe von vibrierenden Geräten aufgestellt werden, um einen korrekten Betrieb sicherzustellen.

LEISTUNGSMERKMALE

OOI (OBJECTS OF INTEREST, ZIELOBJEKT)-STUDIE

Es wurde eine Laborstudie durchgeführt, um zu zeigen, dass der Genius Cervical AI-Algorithmus Zielobjekte präzise auswählt. Ein Zielobjekt ist eine Zelle oder ein Zellcluster auf einem Objektträgerpräparat, das höchstwahrscheinlich klinisch relevante Informationen für diagnostische Zwecke enthält. In der Studie wurden die vom Genius Cervical AI-Algorithmus ausgewählten Zielobjekten mit denselben Proben verglichen, die von ZytoassistentInnen mit dem ThinPrep Imaging System (TIS-gestützte Überprüfung) abgebildet und überprüft wurden. In der Studie wurde die Leistung des Genius Cervical AI-Algorithmus bei der Darstellung von Bildern bewertet, die zur Diagnose abnormer Gebärmutterhalsfälle, zum Nachweis des Vorhandenseins häufiger infektiöser Organismen in einem Fall und zum Nachweis des Vorhandenseins einer endozervikalen Komponente (ECC) im Normalfall geeignet sind. In der Studie wurde auch die Reproduzierbarkeit des Genius Digital Diagnostics Systems gemessen.

Die Studie umfasste 260 ThinPrep-Objektträger, die aus einzelnen ThinPrep Pap-Test-Restproben hergestellt wurden und das gesamte Spektrum an abnormen diagnostischen Kategorien abdeckten, wie sie in *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* definiert sind. Die Objektträger wurden einmal auf dem ThinPrep Imaging System analysiert, und dieselben Objektträger wurden dreimal auf drei verschiedenen Genius Digital Imagern analysiert.

Die Objektträger wurden von ZytoassistentInnen unter Verwendung des ThinPrep Imaging Systems (TIS-gestützte Überprüfung) überprüft; nach einer Auswaschphase wurden die neun Durchgänge desselben Falls von der-/derselben ZTA auf dem Genius Digital Diagnostics System überprüft. Bei jeder Überprüfung auf dem Genius Digital Diagnostics System zeichnete die/der ZTA auf, was er in jeder Kachel in der Bildergalerie für den Fall auf der Review Station beobachtet hat. Die ZTA-Überprüfungen wurden gemäß Standardlaborverfahren durchgeführt, wobei das diagnostische Ergebnis, das Vorhandensein oder Fehlen einer endozervikalen Komponente (ECC) und das Vorhandensein von infektiösen Organismen wie Trichomonas, Candida, Coccobacillus für die TIS-gestützte Überprüfung aufgezeichnet wurden.

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des Algorithmus wurde durch Vergleich mit den TIS-gestützten Diagnosen gemessen. Der Durchschnitt und die Standardabweichung über Durchläufe hinweg, die zu derselben oder einer höheren Diagnose führten, war die verwendete Metrik.

OOI-Studie: In die Studie aufgenommene Proben

Tabelle 1 zeigt die nominalen Aufnahmediagnosen (basierend auf den Laborergebnissen der Spender) für die Objektträger in der Studie. In dieser Studie gab es keinen unabhängigen Wahrheitsstandard; daher wurde in der Studie keine absolute Genauigkeit gemessen, sondern die TIS-gestützte Überprüfung wurde mit den Zielobjekten des Genius Digital Diagnostics Systems verglichen.

Tabelle 1. In die OOI-Studie aufgenommene Objektträger

Kategorie	Anzahl der Objektträger
NILM	99
ASCUS	6
LSIL	60
ASC-H	8
AGUS	10
HSIL	60
KREBS	16

Studienergebnisse: Diagnostische Kategorien der Gebärmutterhals-Zytologie

Die höchste Zielobjekt-Kategorie für jeden Fall in den neun Durchläufen eines Falls auf dem Genius Digital Diagnostics System wurde mit der Diagnosekategorie für denselben Objektträger in der TIS-gestützten Überprüfung verglichen. Tabelle 2 zeigt die Beziehung zwischen den Ergebnissen des Genius Digital Diagnostics Systems und den TIS-gestützten Ergebnissen.

Tabelle 2. TIS-gestützte Ergebnisse ggü. Zielobjekten des Genius Digital Diagnostic Systems

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

Die Studie zeigte, dass durchschnittlich 6,8 Zielobjekte in Kacheln pro Fall im Genius Digital Diagnostics System mit der TIS-gestützten Diagnose übereinstimmten. Die Standardabweichung betrug 1,3. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Genius Digital Diagnostics System Zielobjekte, die für die Diagnose am interessantesten sind, genau auswählt. Außerdem können die Ergebnisse über mehrere Geräte und mehrere Durchläufe hinweg wiederholt werden.

Studienergebnisse: ECC-Nachweis bei normalen Fällen

Das Vorhandensein einer endozervikalen Komponente (ECC) während der Überprüfung des Objektträgers wird notiert, um eine angemessene Zellprobe zu bestätigen. ECC besteht entweder aus endozervikalem Epithel oder metaplastischem Plattenepithel. Da der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennungsalgorithmus des Genius Digital Diagnostics Systems die Präsentation abnormer Zellen priorisiert, wenn diese vorhanden sind, wurde der ECC-Nachweis in dieser Studie anhand der Teilmenge der Objektträger bewertet, die durch eine TIS-gestützte Überprüfung als normal (NILM) eingestuft wurden.

Tabelle 3 zeigt das Verhältnis zwischen der ECC-Präsenz in der TIS-gestützten Überprüfung im Vergleich zur Überprüfung anhand der Zielobjekt-Galerie. In jedem Fall entspricht das „+“ oder „-“ dem vorhandenen oder fehlenden ECC. Die Anzahl der Objektträger in jeder Kategorie ist in der Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 3. ECC-Nachweis bei normalen Fällen:
Übereinstimmung zwischen TIS-gestützter Überprüfung und OOI-Studienergebnissen**

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

Die positive und negative prozentuale Übereinstimmung (PPA und NPA) wurde unter Bezugnahme auf das TIS-gestützte Ergebnis berechnet. Zusätzlich wurden die Nachweisraten und die Differenz angegeben. Konfidenzintervalle für die Proportionen werden unter Verwendung der Newcombe-Bewertungsmethode berechnet und berücksichtigen die Korrelation zwischen den übereinstimmenden Paaren.

Die ECC-Nachweisrate für die Zielobjektüberprüfung betrug 94 % im Vergleich zu 64 % für TIS-gestützte Überprüfungen. Es gab 31 NILM-Objektträger, für die ECC in der Zielobjekt-Galerie als vorhanden markiert, in der TIS-gestützten Überprüfung jedoch nicht vermerkt war. Bei weiterer Untersuchung dieser Fälle bestand der ECC aus seltenem metaplastischem Plattenepithel, das bei der TIS-gestützten Überprüfung nicht festgestellt wurde.

Nachweis von infektiösen Organismen

Das Vorhandensein infektiöser Organismen wird im Rahmen der Objektträgerüberprüfung festgestellt, um die klinische Beurteilung des Falls zu erleichtern. In diese Studie wurden Objektträger aufgenommen, die drei Klassen von Organismen umfassten: Trichomonas, Candida und Coccobacilli. In den folgenden Tabellen wird der Nachweis jedes Organismus bei TIS-gestützter Überprüfung und Überprüfung von Zielobjekten in der Galerie einer Genius Digital Diagnostic Review Station verglichen. Für jede Tabelle werden die positiven und negativen Übereinstimmungsraten in Bezug auf das TIS-gestützte Ergebnis angegeben. Die Gesamtnachweisrate für jeden Organismus und die Differenz der Nachweisraten (TIS – OOI) sind ebenfalls enthalten.

**Tabelle 4. Nachweis von Trichomonas:
Übereinstimmung zwischen TIS-gestützter Überprüfung und OOI-Studienergebnissen**

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

Die Nachweisrate für Trichomonas betrug für das Genius Digital Diagnostics System 3,9 % im Vergleich zu 3,5 % für die TIS-gestützte Überprüfung.

**Tabelle 5. Nachweis von Candida:
Übereinstimmung zwischen TIS-gestützter Überprüfung und OOI-Studienergebnissen**

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

Die Nachweisrate für Candida betrug für das Genius Digital Diagnostics System 7,8 % im Vergleich zu 8,6 % für die TIS-gestützte Überprüfung.

**Tabelle 6. Nachweis von Coccobacilli:
Übereinstimmung zwischen TIS-gestützter Überprüfung und OOI-Studienergebnissen**

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

Die Nachweisrate für Coccobacilli betrug für das Genius Digital Diagnostics System 19,1 % im Vergleich zu 12,8 % für die TIS-gestützte Überprüfung. Weitere Untersuchungen dieser Fälle ergaben, dass auf einigen Zellen tatsächlich Bakterien in mäßigen Mengen vorhanden waren. In dieser Studie mussten die ZytoassistentInnen den Typ jedes präsentierten Zielobjekts markieren, sodass Coccobacilli notiert wurden, wenn normale Zellen mit überlagerten Bakterien in der Galerie präsentiert würden. Während einer TIS-gestützten Überprüfung und in der klinischen Praxis wird eine bakterielle Infektion typischerweise nur dann festgestellt, wenn sie als von möglicher klinischer Bedeutung angesehen wird (sogenannte Clue-cells; vaginale Epithelzellen mit Bakterienrasen oder eine große Anzahl infizierter Zellen). Der Unterschied in den Nachweisraten in der Studie ist auf diesen Unterschied in der Zählmethode zurückzuführen und würde sich nicht unbedingt in der klinischen Praxis widerspiegeln.

Insgesamt ist der Nachweis infektiöser Organismen durch den Algorithmus gleichwertig oder höher als bei einer TIS-gestützten Überprüfung.

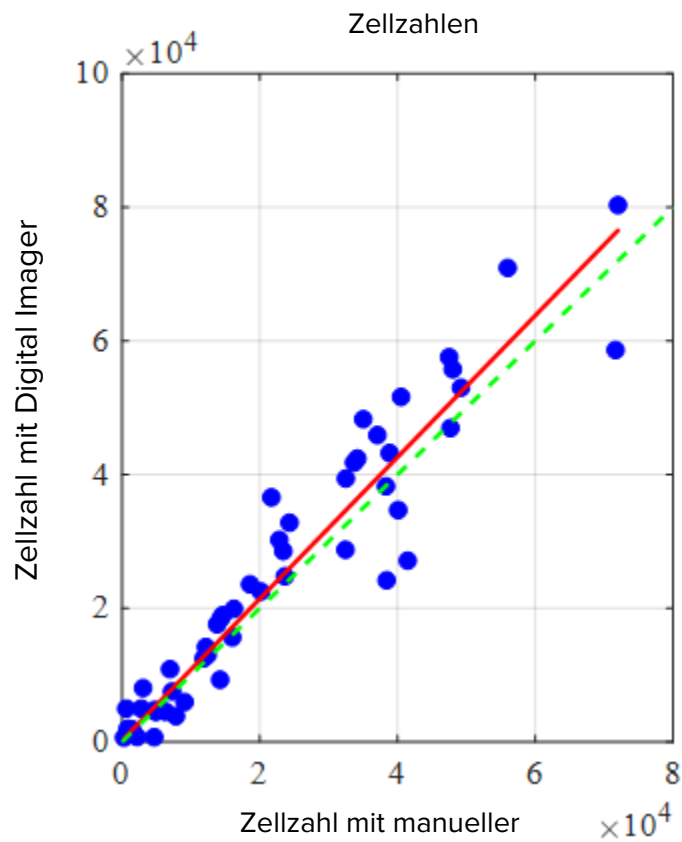
ZELLZAHL-STUDIE

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Leistung der Zellzählmetrik, die vom Genius Cervical AI-Algorithmus generiert wurde, mit dem manuellen Zellzählprozess zu bewerten.

ThinPrep Pap-Test-Patientenprobenobjektträger wurden auf einem ThinPrep-Prozessor vorbereitet, gefärbt und mit einem Deckglas abgedeckt. Dieselben Objektträger wurden dreimal hintereinander auf drei Genius Diagnostics Digital Imagern abgebildet. Um die manuelle Zellzahl für die Objektträger in der Studie zu erhalten, betrachtete ein(e) ZTA das gesamte auf der Genius Review Station präsentierte Objektträgerbild, zählte die in einem Teil des Zellbereichsbildes vorhandenen Zellen und schätzte die Gesamtzahl der Zellen basierend auf dem Teil des Zellbereichsbildes, ähnlich wie bei dem normalen Verfahren zum Zählen von Zellen auf Objektträgern, die unter einem Mikroskop betrachtet werden. Die Zellzahlen, die mit dem Algorithmus im Genius Digital Diagnostics System für jeden digitalen Imager abgeleitet wurden, wurden mit der Schätzung aus der manuellen Zellzahl verglichen.

Insgesamt 50 Proben, darunter mindestens 8 Objektträger mit einer Anzahl nahe der klinisch kritischen Schwelle von 5000 Zellen, wurden in die Studie aufgenommen. Die Objektträger deckten einen Bereich der Zellularität ab, der für eine klinische Umgebung typisch ist. Abbildung 1 zeigt für jede Probe einen Vergleich der Zellzahlen, die anhand des Genius Cervical AI-Algorithmus gewonnen wurden, mit den Zellzahlen, die anhand einer manuellen Zellzählmethode gewonnen wurden.

**Abbildung 1: Deming-Regression
Zellzahl: Digital Imager ggü. Manuell**



Bei der Studie wurde die durchschnittliche Zellzahl berechnet, die vom Genius Cervical AI-Algorithmus für jeden Fall über die drei Durchläufe hinweg auf jedem der drei Digital Imager in der Studie generiert wurde. Der Variationskoeffizient (% VK) für jedes einzelne Gerät in der Studie betrug 0,6 %. Der Variationskoeffizient (% VK) zwischen den Geräten in der Studie betrug 2,7 %.

Außerdem wurde in der Studie die systematische Verzerrung der durch den Genius Cervical AI-Algorithmus erzeugten Zellzahl im Vergleich zur manuellen Zählung bei einer Anzahl von 5000 Zellen, der klinischen Schwelle für die Diagnose, geschätzt. Im Bethesda-System¹ gelten Proben mit weniger als 5000 Zellen als unzureichend für die Früherkennung. Die Verzerrung der Zellzahl in der Studie betrug 528, mit einem 95%igen KI von –323 bis 1379.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die vom Genius Cervical AI-Algorithmus erzeugten Zellzahlen mit den von einer/m ZTA manuell ermittelten Zellzahlen vergleichbar sind.

GENIUS™ DIGITAL DIAGNOSTICS SYSTEM IM VERGLEICH ZUR MANUELLEN ÜBERPRÜFUNG (GENIUS CERVICAL AI KLINISCHE STUDIE)

Es wurde eine multizentrische Studie an vier (4) Standorten in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Ziel der Studie war es zu zeigen, dass das routinemäßige Screening von ThinPrep Pap-Test Objektträgern, die auf dem ThinPrep® 2000 System, dem ThinPrep® 5000 Prozessor oder dem ThinPrep® Genesis™ Prozessor unter Verwendung des Genius Digital Diagnostics Systems mit Genius Cervical AI vorbereitet wurden, beim ASCUS+ Schwellenwert für alle Kategorien, die für die zytologische Diagnose verwendet werden (Probenqualität und beschreibende Diagnose), im Sinne der Kriterien von Bethesda System.

Der Ansatz der Studie erlaubte einen Vergleich der zytologischen Interpretation (deskriptive Diagnose und Probenqualität) anhand eines einzelnen ThinPrep-Objektträgers (mit bekannter Diagnose), der zuerst mit manueller Überprüfung und dann nach zwei Wochen mit dem Genius Digital Diagnostics System gescreent wurde. Die für jeden Fall entschiedene Diagnose wurde als Referenzstandard für die Wahrheit verwendet, um die Ergebnisse der Studie zu bewerten.

Die in dieser Studie verwendeten Objektträger wurden auf den ThinPrep® Prozessoren verarbeitet. Alle Fälle wurden unabhängig voneinander überprüft. Jeder Fall in der Studie wurde unter Verwendung der Standardlaborpraxis für zervikale Zytologie (manuelle Überprüfung), des ThinPrep Imaging System („TIS“-Überprüfung), der Konsensdiagnose der Pathologen („ADJ“-Überprüfung) und schließlich mit dem Genius Digital Diagnostics System überprüft. Zwischen den einzelnen Überprüfungsphasen wurde eine mindestens 14-tägige Auswaschphase eingehalten. Die Objektträger wurden vor der Überprüfung der Fälle in jeder Überprüfungsphase randomisiert. Die zytologischen Diagnosen und die Integrität der Proben wurden gemäß den Kriterien des Bethesda-Systems festgelegt.

Es wurden Objektträger aus einer früheren Studie verwendet und zusätzliche Objektträger wurden speziell für diese Studie angefertigt.

Merkmale der Labore und Patientinnen

Die an der Studie beteiligten zytologischen Labore gehörten zu vier (4) klinischen Zentren. Alle ausgewählten Zentren verfügten über umfangreiche Erfahrung in der Verarbeitung und Beurteilung gynäkologischer ThinPrep Objektträger und wurden in der Anwendung des Genius Digital Diagnostics Systems geschult.

In dieser Studie wurden insgesamt 2020 Fälle mit je einem Objektträger von jedem Patienten (505 Fälle an jedem Standort) ausgewertet. Jeder Fall wurde an jedem Zentrum unabhängig voneinander drei (3) Mal von drei (3) verschiedenen Paaren von ZytoassistentInnen und Pathologen unter Anwendung der üblichen labortechnischen- und klinischen Verfahren untersucht. Von den 2020 erfassten Fällen erfüllten 1995 (98,8 %) die Voraussetzungen für die Aufnahme in die auswertbare Population. Fünfundzwanzig (25) Objektträger, die beschädigt, unlesbar, bei einer früheren Studie ausgeschlossen oder außerhalb des 6-Wochen-Fensters ab dem Entnahmedatum bearbeitet worden waren, wurden von allen Analysen ausgeschlossen. Einundvierzig (41) Fälle mit UNSAT-Ergebnissen aus der manuellen Überprüfung, der digitalen Überprüfung oder der Beurteilung wurden nur von den Leistungsanalysen ausgeschlossen. Tabelle 7 beschreibt die Patientenpopulationen an den einzelnen Studienstandorten.

Tabelle 7. Merkmale der klinischen Studie

Nummer des Zentrums	Alter (Jahre) Median	Anzahl der Hysterektomien (% der Aufgenommenen)	Anzahl Postmenopausal (% der Aufgenommenen)
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)
Insgesamt	35,0	55 (2,8)	151 (7,6)

Wichtigste Eignungskriterien

Einschlusskriterien

Während der Durchführung der aktuellen und zwei vorherigen Studien wurden Studien-Objekträger angefertigt, überprüft und beurteilt. Die ThinPrep Pap-Test Objekträger aus vier Einrichtungen enthielten die folgenden Aufnahme Diagnosen:

- NILM: 266 Fälle
- ASC-US: 56 Fälle
- LSIL: 56 Fälle
- ASC-H: 56 Fälle
- AGUS: 5 Fälle
- HSIL: 56 Fälle
- Krebserkrankungen: 5 Fälle
- UNSAT: 5 Fälle

Ausschlusskriterien

Objekträger, die zerbrochen oder für die Zwecke dieser Studie unlesbar waren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Kriterien für die Bewertung

Das primäre Ziel dieser Studie war die Schätzung der Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose von Fällen, die mit dem Genius Digital Diagnostics System abgebildet und überprüft wurden, im Vergleich zur manuellen Überprüfung beim ASCUS+ Schwellenwert. Der Referenzstandard für die Fälle in dieser Studie war die Konsensdiagnose der Pathologen.

Schätzwerte zur Sensitivität und Spezifität der deskriptiven Diagnose

Abkürzungen für Diagnoseschwellenwerte:

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

Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 8 dargestellt. In allen Abnormitätskategorien waren die Sensitivität und Spezifität des Genius Digital Diagnostics Systems nicht schlechter als die der manuellen Überprüfung. Die Überlegenheit des Genius Digital Diagnostics Systems im Vergleich zur manuellen Überprüfung zeigte sich auch bei den diagnostischen Schwellenwerten für die Empfindlichkeit LSIL+, ASC-H+ und HSIL+.

Tabelle 8. Beurteilte Überprüfung im Vergleich zur manuellen Überprüfung und Überprüfung mittels Genius Digital Diagnostics System, Zusammenfassung der beschreibenden Diagnose (alle Fälle)

Diagnostischer Schwellenwert	Sensitivität %			Spezifität %		
	Manuell (95%-KI)	Genius (95%-KI)	Differenz (95%-KI)	Manuell (95%-KI)	Genius (95%-KI)	Differenz (95%-KI)
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)

Die Zahl der falsch negativen HSIL+-Diagnosen ist mit dem Genius Digital Diagnostic System im Vergleich zur manuellen Überprüfung zurückgegangen. Die Übereinstimmung der HSIL+-Diagnosen bei der manuellen Überprüfung mit der beurteilten Überprüfung beträgt 72,7 %, was einer Falsch-Negativ-Rate von 27,3 % entspricht. Die Übereinstimmung der HSIL+-Fälle auf dem Genius Digital Diagnostics System mit der beurteilten Überprüfung beträgt 78,4 %, was einer Falsch-Negativ-Rate von 21,6 % entspricht. Dies entspricht einer Verringerung der falsch negativen Diagnosen für HSIL+ um 20,9 %.

In der Studie wurde auch die Leistung des Genius Digital Diagnostic System mit ThinPrep Objektträgern verglichen, die mit dem ThinPrep Imaging System (TIS) untersucht wurden. Die Ergebnisse für das Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur TIS-Überprüfung sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9. Beurteilte Überprüfung im Vergleich zur
TIS-Überprüfung und Überprüfung mittels Genius Digital Diagnostics System (Genius),
Zusammenfassung der beschreibenden Diagnose (alle Fälle)**

Diagnostischer Schwellenwert	Sensitivität %			Spezifität %		
	TIS (95%-KI)	Genius (95%-KI)	Differenz (95%-KI)	TIS (95%-KI)	Genius (95%-KI)	Differenz (95%-KI)
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)

Tabelle 10 bis Tabelle 17 zeigen die Leistung der Überprüfung mit dem Genius Digital Diagnostics System und der manuellen Überprüfung für die folgenden wichtigen deskriptiven Diagnoseklassifikationen von Bethesda System: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, Krebs und UNSAT, wie vom Beurteilungsgremium festgelegt.

**Tabelle 10. Kontingenztabelle „Wahr negativ“ (NILM) (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene NILM
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

		Manuell							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Krebs
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
	Krebs	0	3	1	3	0	1	0	4

**Tabelle 11. Kontingenztabelle „Wahr ASCUS“ (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene ASCUS
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

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

**Tabelle 12. Kontingenztabelle „Wahr AGUS“ (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene ASCUS
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

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

**Tabelle 13. Kontingenztabelle „Wahr LSIL“ (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene LSIL
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

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

**Tabelle 14. Kontingenztabelle „Wahr ASC-H“ (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene ASC-H
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

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

**Tabelle 15. Kontingenztabelle „Wahr HSIL“ (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene HSIL
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

		Manuell							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Krebs
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
	Krebs	0	1	3	0	0	1	17	8

**Tabelle 16. Kontingenztabelle „Wahr Krebs“ (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene Krebs
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

		Manuell							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Krebs
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
	Krebs	0	0	0	1	0	1	5	69

**Tabelle 17. Kontingenztabelle „Wahr UNSAT“ (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassene UNSAT
Genius Digital Diagnostics System im Vergleich zur manuellen Überprüfung**

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

Tabelle 18 zeigt die Leistung der Überprüfung mit dem Genius Digital Diagnostics System und der manuellen Überprüfung im Vergleich zu den vom Beurteilungsgremium festgelegten Diagnoseschwellenwerten für die folgenden wichtigen deskriptiven Diagnoseschwellenwerte: ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ und HSIL+.

**Tabelle 18. Kontingenztabelle (für alle Zentren zusammen)
Insgesamt zugelassen im Vergleich zur manuellen Überprüfung
und dem Genius Digital Diagnostics System**

Gesamtbeurteilung		Manuelle Überprüfung		Überprüfung mit Genius	
Diagnostischer Schwellenwert		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

Tabelle 19 zeigt die bei der deskriptiven Diagnose gefundene marginale Häufigkeit gutartiger Zellveränderungen und anderer nicht neoplastischer Befunde für alle Zentren zusammen. Jeder Objektträger wurde dreimal von einem ZytoassistentIn-/Pathologenpaar befundet. Jeder Objektträger wurde zuerst von einem/einer ZytoassistentIn und dann von einem Pathologen befundet.

**Tabelle 19. Beurteilte marginale Häufigkeit –
Zusammenfassung deskriptiver Diagnosen gutartiger Zellveränderungen
(für alle Zentren zusammen)**

Anzahl der Objektträger	Manuelle Überprüfung		Überprüfung mit Genius	
	N	%	N	%
Anzahl der Objektträger	5985		5985	
Deskriptive Diagnose	N	%	N	%
Gutartige Zellveränderungen	721	12,0 %	1035	17,3 %
Organismus:				
<i>Trichomonas vaginalis</i>	71	1,2 %	103	1,7 %
Pilzorganismen, entsprechend <i>Candida</i> spp.	261	4,4 %	312	5,2 %
Verschiebung der Flora und/oder bakterielle Vaginose	371	6,2 %	562	9,4 %
Bakterien entsprechend <i>Actinomyces</i> spp.	16	0,3 %	54	0,9 %
Zellveränderungen, einhergehend mit dem Herpes-Virus	2	0,0 %	3	0,1 %
Sonstige Infektionen	0	0,0 %	1	0,0 %
Andere nicht neoplastische Befunde	451	7,5 %	522	8,7 %
Reaktive zelluläre Veränderungen in Verbindung mit Entzündungen	229	3,8 %	280	4,7 %
Atrophie	199	3,3 %	206	3,4 %
Reaktive zelluläre Veränderungen in Verbindung mit Bestrahlung	1	0,0 %	0	0,0 %
Reaktive zelluläre Veränderungen in Verbindung mit IUD	0	0,0 %	0	0,0 %
Status der glandulären Zellen nach Hysterektomie	1	0,0 %	2	0,0 %
Endometriumzellen bei einer Frau im Alter von ≥ 45 Jahren	21	0,4 %	34	0,6 %

Das Genius Digital Diagnostics System wies eine etwas höhere Nachweisrate von infektiösen Organismen (17,3 % gegenüber 12,0 %) und anderen nicht neoplastischen Befunden (8,7 % gegenüber 7,5 %) auf als die manuelle Untersuchung; die Unterschiede beim Nachweis von infektiösen Organismen und nicht neoplastischen Befunden waren statistisch signifikant (P-Wert < 0,001).

Überprüfungsraten von ZytoassistentInnen in der klinischen Studie

Im Rahmen der klinischen Studie wurde die Zeit aufgezeichnet, die jede(r) ZytoassistentIn für die Überprüfung jedes Falles benötigte. Der mittlere Zeitaufwand pro Fall sowie die Mindest- und Höchstdauer sind in Tabelle 20 aufgeführt. In der Studie begann die Überprüfungszeit, wenn der/die ZytoassistentIn auf die Objektträger-ID klickte, und endete, als der/die ZytoassistentIn auf die Schaltfläche „Überprüfung durchführen“ klickte.

Tabelle 20. ZytoassistentIn-Überprüfungsraten, Zeit pro Fall in der klinischen Studie zur Genius Cervical AI

Zentrum	ZytoassistentIn	Mediane Überprüfungszeit pro Fall (Minuten:Sekunden)	Minimale Überprüfungszeit pro Fall (Minuten:Sekunden)	Maximale Überprüfungszeit pro Fall (Minuten:Sekunden)*
Zentrum 1	ZytoassistentIn-1	01:59	00:37	10:27
	ZytoassistentIn -2	01:03	00:12	42:57
	ZytoassistentIn -3	00:46	00:06	27:18
Zentrum 2	ZytoassistentIn -1	01:14	00:15	1:10:36
	ZytoassistentIn -2	01:46	00:18	29:28
	ZytoassistentIn -3	01:39	00:06	32:15
Zentrum 3	ZytoassistentIn -1	00:28	00:07	26:25
	ZytoassistentIn -2	01:28	00:22	14:55
	ZytoassistentIn -3	01:32	00:24	13:31
Zentrum 4	ZytoassistentIn -1	01:25	00:20	16:09
	ZytoassistentIn -2	01:58	00:29	10:41
	ZytoassistentIn -3	01:15	00:32	26:38
Kombiniert		01:20	00:06	1:10:36

* Die ZytoassistentIn-Aktivität wurde im klinischen Umfeld nicht speziell überwacht. Die Überprüfungszeiten sind Zeitstempel für die Öffnung bis zum Abschluss des Falls und können auch Zeiten außerhalb der Review Station umfassen.

Schlussfolgerung

Die Sensitivität und Spezifität des Genius Digital Diagnostics Systems für die Überprüfung von Objektträgern, die auf ThinPrep-Systemen verarbeitet wurden, sind der Sensitivität und Spezifität der manuellen Überprüfung der gleichen Objektträger nicht unterlegen. Die Sensitivität des Genius Digital Diagnostics Systems ist der Sensitivität der manuellen Überprüfung für den Nachweis abnormaler Zellen bei den diagnostischen Schwellenwerten LSIL+, ASC-H+ und HSIL+ überlegen.

STUDIE ZUR SCREENING-ZEIT VON ZYTOASSISTENT/-INNEN (INTERNE STUDIE)

Hologic führte eine interne Studie durch, um das Screening-Volumen für ZytoassistentInnen auf dem Genius Digital Diagnostics System zu charakterisieren, wenn ihnen gynäkologische klinische Proben mit unterschiedlichen Diagnosen vorgelegt werden. Ziel der Studie war es auch, die Genauigkeit des Screenings für diese ZytoassistentInnen auf der Grundlage des beurteilten Ergebnisses der manuellen Überprüfung dieser Objektträger zu bestimmen.

In dieser Studie standen den ZytoassistentInnen eintausendsiebenhundertvierundvierzig (1744) Objektträger, die aus klinischen Proben hergestellt wurden, zur Überprüfung mit der Genius Review Station zur Verfügung. Die Objektträger wurden mit zwei Genius Digital Imagers abgebildet. Zehn ZytoassistentInnen prüften die Bilder der Fälle fünf Tage lang und arbeiteten bis zu 8 Stunden pro Tag. Die Bilder der Fälle wurden den ZytoassistentInnen während des 5-tägigen Arbeitsplans in einer vorab randomisierten Reihenfolge vorgelegt. Alle zehn ZytoassistentInnen hatten die gleiche Reihenfolge der Randomisierung der Fälle. Die Untersuchungsergebnisse wurden in ein elektronisches Fallberichtsformular (CRF) eingetragen, und die ZytoassistentIn-Untersuchungszeiten wurden von der Genius Digital Diagnostics Systems Software erfasst, um das Screening-Volumen zu ermitteln.

Diese Studie hat gezeigt, dass beim Screening mit dem Genius Digital Diagnostics System ZytoassistentIn-Überprüfungsraten von etwa 1 Minute pro Fall erreicht werden und dass die Screening-Raten keinen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit haben.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 21 bis Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 21 zeigt, wie viel Zeit die einzelnen ZytoassistentInnen in der internen Studie für die Überprüfung der einzelnen Fälle aufgewendet haben. Der mittlere Zeitaufwand pro Fall sowie die Mindest- und Höchstdauer der ZytoassistentIn-Überprüfung sind dargestellt. Die aufgelisteten ZytoassistentIn-Überprüfungszeiten spiegeln die Zeit zwischen der Eröffnung und dem Abschluss des Falls wider, wie sie von den Genius Review Stations aufgezeichnet wurde. Gemäß den Anweisungen der Studie umfasst dies auch die Zeit für die Erfassung der Diagnose in einem elektronischen Fallberichtsformular.

Tabelle 21. ZytoassistentIn-Überprüfungsraten, Zeit pro Fall
Interne Studie

ZytoassistentIn	Mediane Überprüfungszeit pro Fall (Minuten:Sekunden)	Minimale Überprüfungszeit pro Fall (Minuten:Sekunden)	Maximale Überprüfungszeit pro Fall (Minuten:Sekunden)
ZytoassistentIn-1	01:03	00:17	07:04
ZytoassistentIn-2	01:03	00:16	06:44
ZytoassistentIn-3	01:02	00:19	05:41
ZytoassistentIn-4	00:56	00:18	07:27
ZytoassistentIn-5	00:51	00:28	04:42
ZytoassistentIn-6	00:56	00:11	10:29
ZytoassistentIn-7	01:02	00:18	05:16
ZytoassistentIn-8	00:47	00:06	13:32
ZytoassistentIn-9	00:51	00:09	14:14
ZytoassistentIn-10	00:44	00:13	07:21
Kombiniert	00:55	00:06	14:14

Die diagnostischen Ergebnisse wurden anhand des von jedem/jeder ZytoassistentIn ausgefüllten ZytoassistentIn-Prüfprotokolls erfasst. Die diagnostischen Ergebnisse wurden auf drei klinisch relevante Schwellenwerte (ASCUS+/-, LSIL+/- oder ASC-H+/-) gemäß dem Bethesda System angewandt. Tabelle 22 zeigt die Sensitivitäts- und Spezifitätsergebnisse für jede(n) ZytoassistentIn im Vergleich zur beurteilten „Wahrheit“ in Bezug auf jeden der Schwellenwerte. Die diagnostische „Wahrheit“ richtet sich nach den in der klinischen Studie „Genius Cervical AI“ erzielten Ergebnissen.

Tabelle 22. Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität für alle ZytoassistentInnen im Vergleich zu den klinischen Schwellenwerten (interne Studie)

ZytoassistentIn	Mediane Überprüfungszeit pro Fall (Minuten:Sekunden)	Sensitivität			Spezifität		
		ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-	ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-
ZytoassistentIn-1	01:03	77,0 %	81,0 %	80,1 %	92,5 %	92,6 %	93,2 %
ZytoassistentIn-2	01:03	79,0 %	86,0 %	85,1 %	89,9 %	87,6 %	90,8 %
ZytoassistentIn-3	01:02	83,5 %	84,2 %	88,1 %	88,4 %	89,9 %	91,2 %
ZytoassistentIn-4	00:56	78,8 %	85,8 %	92,3 %	90,1 %	88,6 %	87,2 %
ZytoassistentIn-5	00:51	52,2 %	49,7 %	33,8 %	97,6 %	97,7 %	98,9 %
ZytoassistentIn-6	00:56	80,1 %	85,7 %	88,1 %	88,7 %	88,1 %	87,7 %
ZytoassistentIn-7	01:02	67,4 %	75,1 %	77,9 %	94,1 %	93,8 %	94,7 %
ZytoassistentIn-8	00:47	80,4 %	86,4 %	86,4 %	88,9 %	89,9 %	91,1 %
ZytoassistentIn-9	00:51	78,2 %	82,1 %	83,5 %	88,2 %	87,2 %	89,7 %
ZytoassistentIn-10	00:44	64,0 %	72,3 %	71,5 %	94,7 %	93,6 %	95,0 %

Hinweis: Objektträger, die entweder durch den/die ZytoassistentIn oder durch die beurteilten Ergebnisse als nicht zufriedenstellend eingestuft wurden, sind in den Sensitivitäts- und Spezifitätsergebnissen in dieser Tabelle nicht enthalten.

Abbildung 2 zeigt eine grafische Darstellung des Verhältnisses zwischen der medianen Fallüberprüfungszeit und der diagnostischen Leistung beim ASCUS+/- Schwellenwert.

Abbildung 2. ZytoassistentIn-Fallüberprüfungszeit im Vergleich zu Sensitivität/Spezifität (interne Studie)

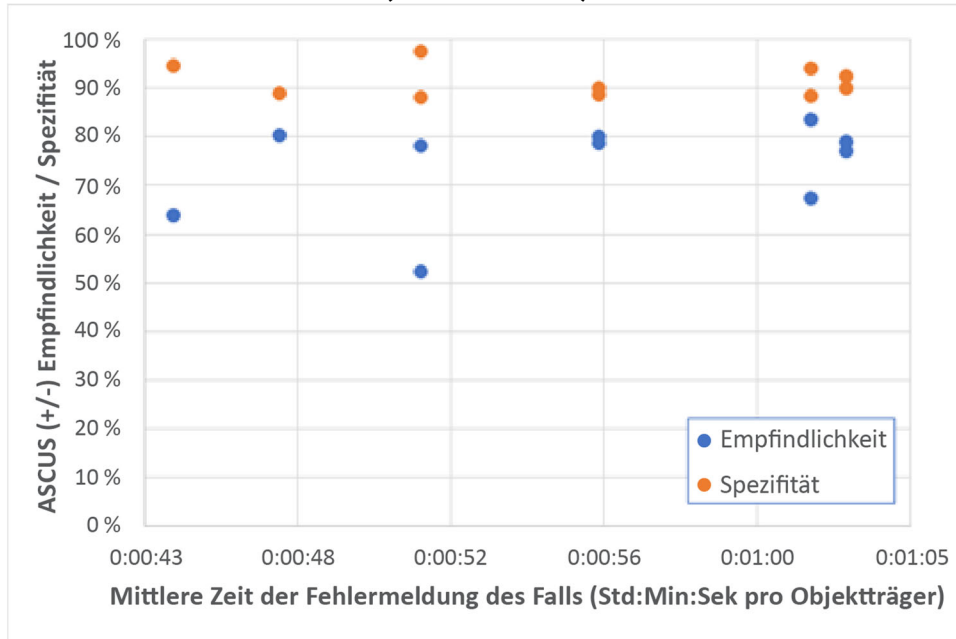
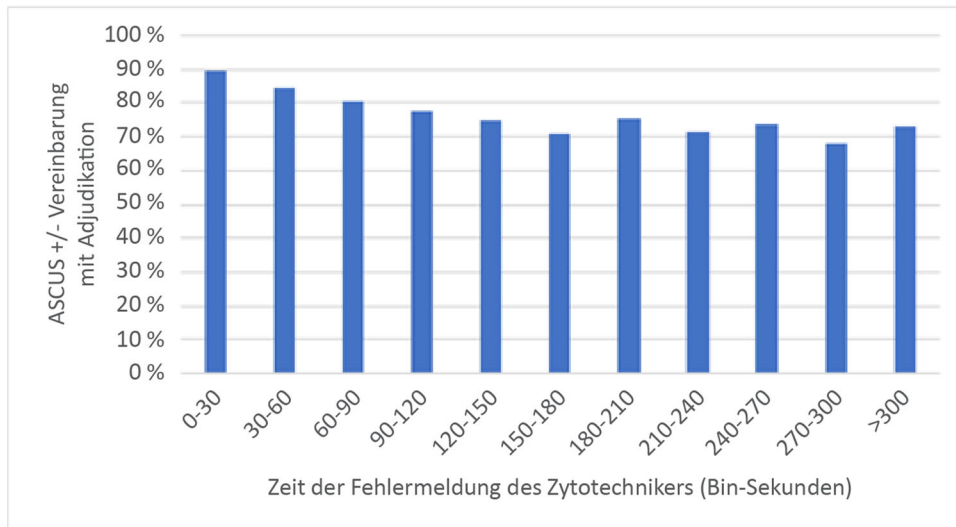


Abbildung 3 zeigt die diagnostische Übereinstimmung mit der beurteilten Wahrheit beim ASCUS+/- Schwellenwert als Funktion der individuellen ZytoassistentIn-Fallüberprüfungszeiten über alle ZytoassistentInnen in dieser Studie.

Abbildung 3. Übereinstimmung mit der beurteilten „Wahrheit“ im Vergleich zur ZytoassistentIn-Überprüfungszeit (interne Studie)



Die Probengüte-Ergebnisse für die Fälle in der Studie für alle zehn ZytoassistentInnen wurden mit den Ergebnissen der beurteilten Gürtel verglichen. Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse des Vergleichs.

Tabelle 23. Kontingenztabelle zur Fallgüte – Ergebnisse aller 10 ZytoassistentInnen kombiniert (interne Studie)

		Beurteiltes Ergebnis	
		Zufriedenstellend	Nicht zufriedenstellend
Ergebnis von Genius Digital Diagnostics System	Zufriedenstellend	15.772	113
	Nicht zufriedenstellend	105	81

Die Ergebnisse zeigen eine 98,6%ige Übereinstimmung aller Ergebnisse zwischen den Güteüberprüfungen mit dem Genius Digital Diagnostics System und den beurteilten Güteergebnissen und nicht zufriedenstellenden Raten von 1,2 % sowohl für das Genius Digital Diagnostics System als auch für die beurteilten Ergebnisse.

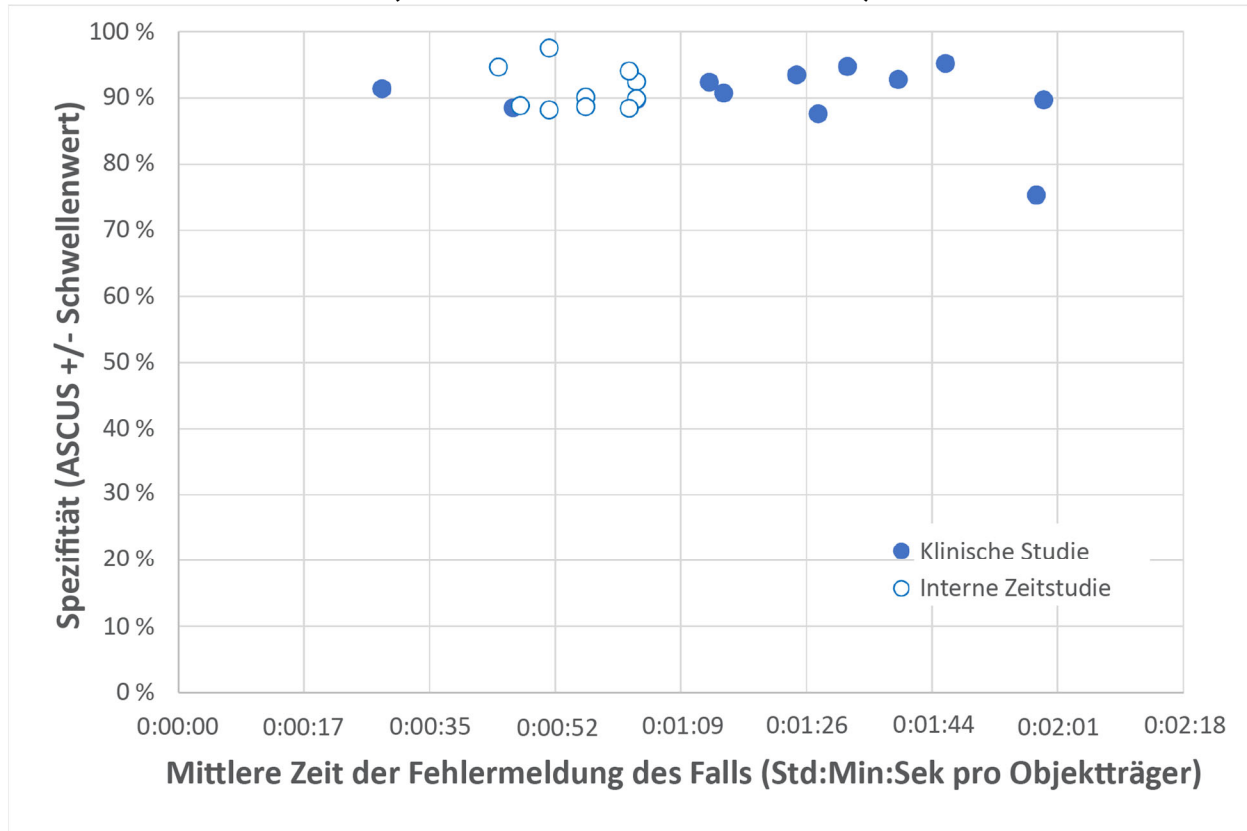
Diese Studie hat gezeigt, dass die ZytoassistentIn-Überprüfungsraten für die Fallbildüberprüfung mit dem Genius Digital Diagnostics System höher sind als die Raten, die mit anderen Überprüfungsverfahren wie der manuellen Überprüfung oder der Überprüfung mit dem ThinPrep Imaging System (TIS) erzielt werden.

Die ZytoassistentInnen wiesen eine durchschnittliche Überprüfungsrate von etwa 1 Minute pro Fall auf (Minimum 44 Sekunden und Maximum 63 Sekunden pro Fall).

Es ist davon auszugehen, dass die Raten der Studie die realen Überprüfungsrate unterschätzen, da die klinische Population in dieser Studie sehr anspruchsvoll war (etwa 50 % abnormale Rate). Die Analyse der Überprüfungszeiten pro Fall zeigte, dass die Überprüfungen bei abnormalen (ASCUS+) im Vergleich zu normalen (ASCUS-) Fällen länger höher lagen: 1:09 (eine Minute und neun Sekunden) bzw. 0:46 (sechsvierzig Sekunden).

Die Ergebnisse der Probengüte zeigten eine hohe Übereinstimmungsrate zwischen den beurteilten Güteergebnissen und den Güteergebnissen des Genius Digital Diagnostics Systems für jede(n) ZytoassistentIn und alle ZytoassistentInnen zusammen (98,6 % Übereinstimmung). Die nicht zufriedenstellende Rate lag ebenfalls auf dem erwarteten Niveau (insgesamt etwa 1,2 %) zwischen den Ergebnissen der Beurteilung und den Ergebnissen der Überprüfung durch das Genius Digital Diagnostics System.

Abbildung 5. ZytoassistentIn-Fallüberprüfungszeit im Vergleich zu Spezifität (klinische Studie und interne Studie)



In beiden Studien änderte der Zeitaufwand, den der/die ZytoassistentIn für die Überprüfung eines Falles auf dem Genius Digital Diagnostics System benötigte, nichts an der Rate der Übereinstimmung mit dem beurteilten diagnostischen Ergebnis beim ASCUS +/- Schwellenwert.

Aus den Überprüfungsdaten der ZytoassistentInnen in der klinischen Studie (Tabelle 20) und in der internen Studie zu ZytoassistentIn-Screening-Zeit (Tabelle 22) wurde ein „Objektträger-Äquivalenzfaktor“ berechnet.

Die CLIA-Grenze von 100 Fällen pro Tag mit einer vollständigen manuellen Überprüfung (FMR) entspricht 4,8 Minuten pro Objektträger an einem 8-Stunden-Tag.

In den Fallüberprüfungsdaten, die aus den Studien mit dem Genius Digital Diagnostics System gesammelt wurden, lag die mittlere Überprüfungsrate für jede(n) ZytoassistentIn zwischen 28 Sekunden (0,5 Minuten) und 1 Minute und 59 Sekunden (2 Minuten). Auf der Grundlage der in den Studien gesammelten Daten zur Fallüberprüfung betrug die beobachtete mittlere Überprüfungsrate 1 Minute und 20 Sekunden (1,33 Minuten) pro Objektträger in der klinischen Studie und 55 Sekunden (0,92 Minuten) pro Objektträger in der internen Studie.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die ZytoassistentIn-Überprüfungsrate etwa 1,2 Minuten pro Objektträger beträgt, was einem Viertel der Zeit entspricht, die für eine vollständige manuelle Überprüfung (FMR) mit einem Mikroskop benötigt wird. Daraus ergibt sich eine Empfehlung für die Überprüfung von Fällen mit dem Genius Digital Diagnostics System als „Objektträger-Äquivalent“:

1 Genius Digital Diagnostics System-Fall = 0,25 CLIA-Objektträger-Äquivalent

Ein Beispiel für den Arbeitsaufwand bei der Überprüfung von ThinPrep Pap-Tests mit dem Genius Digital Diagnostic System:

$$200 \text{ Fallüberprüfungen mit Genius Digital} = 50 \text{ Objektträger} \\ (200 \times 0,25 = 50)$$

Gesamtzahl gescreenter Objektträger: 50

Hinweis: ALLE Laboratorien sollten über ein klares Standardarbeitsverfahren zur Dokumentation ihrer Methode zur Zählung des Arbeitsaufkommens und zur Festlegung von Grenzwerten für das Arbeitsaufkommen verfügen.

Es liegt in der Verantwortung des technischen Leiters, die Arbeitsbelastung der einzelnen ZytoassistentInnen auf der Grundlage der klinischen Leistung des Labors zu bewerten und zu begrenzen. Gemäß CLIA '88 sollten diese Arbeitsbelastungsgrenzen alle sechs Monate neu bewertet werden.

STUDIE ZU NICHT GYNÄKOLOGISCHEN PROBEN

Es wurde eine Laborstudie durchgeführt, um zu zeigen, dass das Genius Digital Diagnostics System Bilder von nicht gynäkologischen Fällen für Objektträger liefert, die andernfalls für eine manuelle Visualisierung durch konventionelle Lichtmikroskopie geeignet wären. In der Studie wurden die Ergebnisse von Fällen, die von einem/einer ZytoassistentIn mit dem Genius Digital Diagnostics System untersucht wurden, mit den Ergebnissen einer ZytoassistentIn-Untersuchung der gleichen Objektträger unter dem Mikroskop (manuelle Untersuchung) verglichen.

In die Studie wurden vierhundert (400) ThinPrep-Objektträger, darunter eine Reihe von nicht gynäkologischen Proben, aufgenommen. Die Studie umfasste die folgenden Arten von Proben: Anal-Pap, Flüssigkeiten, durch dünne Kanülen entnommene Aspirate, Atemwege/Mukoid und Urin. Bei den Proben handelte es sich um eine Mischung aus normalen, abnormalen und nicht diagnostischen Fällen, je nach den Laborergebnissen der Spender. Die Objektträger wurden mit einem manuellen Mikroskop als Kontrolle ausgewertet. Die Objektträger wurden auf einem Genius Digital Imager abgebildet. Nach einer zweiwöchigen Auswaschphase zur Minimierung von Befangenheit bei der Erkennung wurden die Fallbilder mit der Genius Review Station ausgewertet.

Nicht gynäkologische Studienergebnisse

Tabelle 24 enthält die Gesamtergebnisse des diagnostischen Screenings der Proben.

Tabelle 24. Diagnosekategorien des zugehörigen Paares, nicht gynäkologische Proben

		Manuell		
		Abnormal	Normal	Nicht diagnostisch
Genius	Abnormal	147	23	0
	Normal	11	196	8
	Nicht diagnostisch	0	0	14

Eine weitere Analyse der Studiendaten wurde durchgeführt, um die Diagnosen aus der Genius-Fallüberprüfung mit der manuellen Prüfung der Objektträger, bei denen eine Diagnose möglich war, zu vergleichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25. Anteil der Diagnosen von auffälligen Fällen, nicht gynäkologische Proben

	Anteil	95%-Konfidenzintervall
Manuelle Überprüfung	0,419	[0,370, 0,470]
Überprüfung mit Genius Digital	0,451	[0,401, 0,501]
Unterschied, Genius – Manuell	0,032	[-0,004, 0,062]

Die Studiendaten zeigen, dass der Anteil auffälliger Fälle in einer Mischung aus nicht gynäkologischen Proben bei der Auswertung mit dem Genius Digital Diagnostics System und der Auswertung mit manueller Überprüfung gleich ist. Daher können auch nicht gynäkologische zytologische Proben mit dem Genius Digital Diagnostics System zuverlässig für die diagnostische Auswertung untersucht werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Daten aus den Studien, die mit dem Genius Digital Diagnostics System durchgeführt wurden, zeigen, dass das Genius Digital Diagnostics System bei Verwendung mit dem Genius Cervical AI-Algorithmus ein wirksames Hilfsmittel für das Gebärmutterhalskrebs-Screening anhand von ThinPrep®-Objektträgern von Pap-Tests ist, im Hinblick auf das Vorhandensein von atypischen Zellen, zervikalen Neoplasien und deren Vorläufern (leichte Dysplasie, hochgradige intraepitheliale Dysplasie des Plattenepithels) sowie von Karzinomen und anderen zytologischen Kriterien abgebildet werden, wie sie durch *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* definiert sind¹.

Die Daten aus den Studien, die mit dem Genius Digital Diagnostics System durchgeführt wurden, zeigten eine höhere Sensitivität des Genius Digital Diagnostics Systems mit dem Genius Cervical AI-Algorithmus als mit der manuellen Überprüfung in Fällen mit einer Diagnose von HSIL+ und schwereren Läsionen. Der Anstieg der Sensitivität für HSIL+ Fälle beträgt 5,7 % für alle Standorte zusammen. Die Daten zeigten eine Verringerung der falsch-negativen Ergebnisse um 20 % in Fällen mit der Diagnose HSIL+ und schwereren Läsionen.

Die Daten aus den Studien, die mit dem Genius Digital Diagnostics System durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Screening-Zeit verkürzt wird, ohne die diagnostische Genauigkeit zu beeinträchtigen, was dazu beiträgt, dass eine Arbeitsaufwandsgrenze von 400 Fällen an einem Arbeitstag von mindestens 8 Stunden empfohlen wird.

Die Daten aus internen Studien zeugen, dass das Genius Digital Diagnostics System Bilder darstellt, die zuverlässig für die diagnostische Auswertung von nicht gynäkologischen zytologischen Proben untersucht werden können.

BENÖTIGTE MATERIALIEN

BEREITGESTELLTE MATERIALIEN

- Genius Digital Imager
 - Digital Imager
 - Digital Imager-Computer
 - Objektträger-Trays
- Genius Review Station
 - Monitor
 - Review Station-Computer*
- Genius Image Management Server
 - Server*
 - Netzwerk-Switch

*Bei einigen Systemkonfigurationen liefert das Labor möglicherweise den Computer der Review Station, in den Hologic eine von Hologic bereitgestellte Grafikkarte installiert. Bei einigen Systemkonfigurationen stellt das Labor möglicherweise die Server-Hardware bereit.

BENÖTIGTE, ABER NICHT MITGELIEFERTE MATERIALIEN

- Färbereinsätze für Objektträger
- Monitor, Tastatur, Maus für den Image Management Server
- Tastatur und Maus für jede Review Station

AUFBEWAHRUNG

- Beachten Sie die technischen Daten im Betriebshandbuch für den Digital Imager.
- Zusätzliche Speicheranforderungen können gelten. Lesen Sie die mit dem Server, den Monitoren und den Computern gelieferte Dokumentation.

BIBLIOGRAPHIE

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

TECHNISCHER SERVICE UND PRODUKTINFORMATIONEN

Der technische Service und Support im Zusammenhang mit der Verwendung des Genius Digital Diagnostics Systems ist bei Hologic unter den folgenden Rufnummern erreichbar:

Telefon: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Aus dem Ausland sind wir unter der Nummer 1-508-263-2900 zu erreichen.

E-Mail: info@hologic.com

REVISIONSVERLAUF

Revision	Datum	Beschreibung
AW-24823-801 Rev. 001	8-2021	CE-Zeichen ersetzen. Klinische Studiendaten hinzufügen. Anweisungen zum Melden von schwerwiegenden Vorfällen hinzufügen.
AW-24823-801 Rev. 002	3-2023	Erklärung des Verwendungszwecks.
AW-24823-801 Rev. 003	5-2024	Teilenummer MAN-11010-801 verwenden. Administrative Änderungen.



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



Hologic BV, Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgien

Australischer Schirmherr:

Hologic (Australien und Neuseeland) Pty Ltd., Suite 302, Level 3, 2 Lyon Park Road
Macquarie Park NSW 2113 Australien, Tel.: 02 9888 8000

©2024 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.
AW-24823-801 Rev. 003

Hologic®

Genius™ Digital Diagnostics System
mit Genius™ Cervical AI

Gebrauchsanweisung



Hologic, Inc.
250 Campus Drive
Marlborough, MA 01752 USA
+1-508-263-2900
www.hologic.com



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgien



MAN-11010-801 Rev. 001