

Genius™ Digital Diagnostics -järjestelmä



Käyttöohjeet

CE
2797

IVD

KÄYTTÖTARKOITUS

Genius™ Digital Diagnostics on digitaalinen kvalitatiivinen *in vitro* -diagnostiikkajärjestelmä, joka on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä Genius™ Cervical -tekoälyalgoritmin kanssa.

Sitä käytetään kohdunkaulan syövän seulontaan ThinPrep® -papanäytelaseilta.

Järjestelmä auttaa tunnistamaan epätyypillisiä soluja, kohdunkaulan muutoksia, kuten esiastevaurioita (lieviä levyepiteelimuutoksia [LSIL], vaikeita levyepiteelimuutoksia [HSIL]) ja karsinomia, sekä kaikkia muita sytologisen diagnostiikan luokkia, mukaan lukien adenokarsinoma, siten kuin ne on määritelty kohdunkaulan irtosolututkimusta koskevissa suosituksissa (*The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*)¹.

Genius Digital Diagnostics -järjestelmää voidaan käyttää myös muiden kuin gynekologisten ThinPrep®-objektilasien ja ThinPrep® UroCyte® -objektilasien kanssa patologin avuksi digitaalisten kuvien tarkastelussa ja tulkinnassa.

Genius Digital Diagnostics -järjestelmän osia ovat automaattinen Genius™-kuvageneraattori, Genius™-kuvanhallintapalvelin (IMS) ja Genius™-tarkasteluasema. Järjestelmä on tarkoitettu kuvien luomiseen ja tarkastelemiseen skannatuista ThinPrep-näytelaseista, jotka muussa tapauksessa sopisivat tavanomaiseen manuaalisella valomikroskoopilla tehtävään mikroskooppitutkimukseen. Pätevän patologin vastuulla on käyttää asianmukaisia menettelyjä ja suojatoimia, joilla varmistetaan tämän järjestelmän avulla saatujen kuvien tulkinnan oikeellisuus.

Potilasaineisto

Genius™ Digital Diagnostics -järjestelmää käytetään gynekologisiin näytteisiin, jotka on kerätty naisilta rutiiniseulonnan aikana (myös alkuseulonnassa ja lähetepotilasryhmältä) ja potilailta, joilla on äskettäin ollut kohdunkaulan poikkeavuus. Genius™ Digital Diagnostics -järjestelmässä käsiteltäviä ei-gynekologisia näytteitä voidaan ottaa mistä tahansa potilasjoukosta.

Ammattikäyttöön.

YHTEENVETO JA JÄRJESTELMÄN KUVAUS

Seulontaa varten valmistellut objektilasit ladotaan objektilasitelineisiin, jotka ladataan digitaaliseen kuvageneraattoriin. Käyttäjä ohjaa kuvageneraattoria kosketusnäytöltä graafisen, valikkokäyttöisen käyttöliittymän kautta.

Lukulaite skannaa objektilasin sisäänpääsytunnuksen ja paikantaa solunäytteen. Tämän jälkeen kuvageneraattori skannaa koko ThinPrep-solunäytteen ja luo tarkennetun kuvan koko objektilasista.

ThinPrep® -papakokeen potilasnäytelaseilta Genius Cervical -tekoälyalgoritmi tunnistaa kohteet, jotka vaativat tarkempaa tutkimusta (Objects of Interest, OOI). Kliinisesti merkityksellisimmiksi luokitellut kohteet esitetään kuvagalleriassa, josta sytoteknikko tai patologi voi niitä tarkastella. Objektilasikuvan tiedot, objektilasin tunnus ja siihen liittyvä tietue lähetetään kuvanhallintapalvelimelle, ja objektilasi palautetaan telineeseen.

Kuvanhallintapalvelin toimii Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tietojenhallintakeskuksena. Kun digitaalinen kuvageneraattori kuvaa objektilaseja ja niitä tarkastellaan tarkasteluasemassa, kuvanhallintapalvelin tallentaa, hakee ja lähettää tietoa tapaustunnuksen perusteella.

Sytoteknikko tai patologi tarkastelee tapauksia tarkasteluasemalla. Tarkasteluasema on erityinen tietokone, jossa on tarkasteluaseman ohjelmistosovellus sekä näyttö, joka soveltuu tutkittavien kohteiden ja/tai kokonaisten objektilasikuvien diagnostiseen tarkasteluun. Tarkasteluasemaan on kytketty näppäimistö ja hiiri. Kun tarkasteluasema on tunnistanut ja hyväksynyt tapauksen sisäänpääsy tunnuksen, palvelin lähettää kyseiseen tunnukseen liittyvät kuvat. Kuvagalleriaan tallennetaan kyseisestä objektilasista otettuja tutkimuksen kannalta kiinnostavia kuvia sytoteknikon tai patologin tutkittavaksi.

Kun sytoteknikko tai patologi havaitsee missä tahansa kuvassa tutkimuksen kannalta kiinnostavia kohtia, hänellä on mahdollisuus merkitä kyseiset kohdat sähköisesti ja sisällyttää nämä merkinnät objektilasin tarkastelutietoihin. Tarkastelijalla on aina mahdollisuus liikkua ja zoomata läpi koko objektilasinäkymän, joten hän voi vapaasti siirtää minkä tahansa solunäytteen osan kuvakenttään lähempää tarkastelua varten.

Tiivistelmä tämän laitteen turvallisuudesta ja suorituskyvystä on EUDAMED-tietokannassa osoitteessa ec.europa.eu/tools/eudamed.

Jos tämän laitteen tai sen kanssa käytettyjen osien käytön yhteydessä ilmenee vakavia vaaratilanteita, ilmoita siitä Hologicin tekniseen tukeen ja potilaan ja/tai käyttäjän oleskelupaikan toimivaltaiselle viranomaiselle.

RAJOITUKSET

- Digitaalista Genius-kuvageneraattoria ja tarkasteluasemaa saa käyttää vain asianmukaisesti koulutettu henkilökunta.
- Genius Cervical -tekoälyalgoritmi on tarkoitettu käytettäväksi vain ThinPrep-papatestissä.
- Laboratorion teknisen valvojan on vahvistettava yksilölliset työkuormitusrajat Genius Digital Diagnostics -järjestelmää käyttäville henkilöille.
- ThinPrep-testissä käytettävän objektilasityypin on oltava sellainen, että se soveltuu näytetyypille.
- Objektilasien värjäämiseen on käytettävä ThinPrep-testiin tarkoitettua värjäystä asianmukaisesti ja ThinPrep®-kuvantamisjärjestelmän objektilasivärjäysprotokollan mukaisesti.
- Objektilasien on oltava puhtaita ja roskattomia ennen kuin ne asetetaan järjestelmään.
- Objektilasin peitinlasi on oltava kuiva ja sijoitettu oikein.
- Rikkoutuneita tai huonosti peitetyjä objektilaseja ei saa käyttää.
- Genius-kuvageneraattorin kanssa käytettävissä objektilaseissa on oltava sisäänpääsy tunnuksen numeron tunnistetiedot, joiden muoto on käyttöohjeissa annettujen kuvausten mukainen.

- Genius Digital Diagnostics -järjestelmän suorituskykyä uudelleenkäsitellyistä näytepulloista valmistettujen objektilasien kanssa ei ole arvioitu.
- Tarkasteluaseman näyttö ja näytönohjain ovat Hologicin erityisesti Genius Digital Diagnostics -järjestelmää varten toimittamia. Niitä tarvitaan järjestelmän moitteettomaan suorituskykyyn, eikä niitä voida korvata.

VAROITUKSET

- *In vitro* -diagnostiikkaan.
- Digitaalinen kuvageneraattori tuottaa, käyttää ja voi säteillä radiotaajuusenergiaa ja saattaa aiheuttaa häiriöitä radioviestinnälle.
- Lasia. Digitaalisessa kuvageneraattorissa käytetään objektilaseja, joissa on terävät reunat. Lisäksi objektilasit voivat rikkoutua säilytyspakkauksessa tai instrumentissa. Noudata varovaisuutta käsitellessäsi näytelaseja ja puhdistaussasi instrumenttia.
- Vain huoltohenkilökunnan asennettavissa. Järjestelmän saa asentaa vain koulutettu Hologicin henkilökunta.

VAROTOIMET

- Kannettavia radiotaajuisia tiedonsiirtolaitteita (mukaan lukien oheislaitteet, kuten antennikaapelit ja ulkoiset antennit) ei saa käyttää alle 30 cm:n (12 tuuman) päässä digitaalisen kuvageneraattorin mistään osasta, mukaan lukien valmistajan määrittämät kaapelit. Muussa tapauksessa tämän laitteiston suorituskyky voi heikentyä.
- Huolehdi, että objektilasit on asetettu digitaalisessa kuvageneraattorissa olevaan telineeseen oikein, jotta järjestelmä ei hylkää niitä.
- Digitaalinen kuvageneraattori on sijoitettava tasaiselle ja tukevalle alustalle, kauas värähtelevistä laitteista, jotta varmistetaan asianmukainen toiminta.

SUORITUSKYKYOMINAISUUDET

TARKASTELTAVIEN KOHTEIDEN VALINTAA KOSKEVA TUTKIMUS (OOI-TUTKIMUS)

Laboratoriotutkimuksella osoitettiin, että Genius Cervical -tekoälyalgoritmi valitsee tarkasti kohteet, jotka vaativat lähempää tarkastelua (OOI-kohteet). OOI-kohteella tarkoitetaan objektilasilla olevaa solua tai solurykelmää, joka todennäköisesti sisältää diagnostiselta kannalta merkityksellisiä tietoja. Tutkimuksessa vertailtiin Genius Cervical -tekoälyalgoritmin valitsemia OOI-näytteitä samoihin näytteisiin, joita sytoteknikot olivat kuvanneet ja tarkastelleet käyttämällä ThinPrep-kuvantamisjärjestelmää (TIS-avusteinen tarkastelu). Tutkimuksessa arvioitiin Genius Cervical -tekoälyalgoritmin tehokkuutta ja kykyä esittää kuvia, jotka soveltuvat epänormaalien kohdunkaulatapausten diagnosointiin, tapauksessa esiintyvien yleisten taudinaiheuttajien havaitsemiseen ja endoservikaalisen komponentin havaitsemiseen normaalissa tapauksessa. Tutkimuksessa mitattiin myös Genius Digital Diagnostics -järjestelmän toistettavuutta.

Tutkimukseen rekisteröitiin 260 ThinPrep-objektilasia, jotka oli valmistettu yksittäisistä ThinPrep-papatestinäytteiden jäämistä. Tutkimus kattoi kaikki epänormaaliuteen viittaavat diagnoosiluokat, jotka määritellään kohdunkaulan irtosolututkimusta koskevissa suosituksissa (*The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*). Objektilasit kuvattiin kerran ThinPrep-kuvantamisjärjestelmässä, ja samat objektilasit kuvattiin kolme kertaa kolmella eri Genius-kuvageneraattorilla.

Sytoteknikko tarkasteli objektilaseja käyttäen ThinPrep-kuvantamisjärjestelmää (TIS-avusteinen tarkastelu), ja puhdistusjakson jälkeen sytoteknikko ajoi saman tapauksen edellä mainitut yhdeksän kertaa käyttämällä Genius Digital Diagnostics -järjestelmää. Kunkin Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä tehdyn tarkastelun aikana sytoteknikko taltioi kaikki tekemänsä havainnot jokaisesta tarkasteluaseman gallerian sisältämästä tapaukseen liittyvästä kuvasta. Sytoteknikon suorittamissa tarkasteluissa käytettiin tavanomaista laboratoriomennettelyä, ja tarkastelun aikana rekisteröitiin diagnostinen tulos, endoservikaalisen komponentin olemassaolo tai puuttuminen sekä taudinaiheuttajien, kuten Trichomonas-loisen, Candida-hiivasienen tai kokkobasillien esiintyminen, TIS-avusteista tarkastelua varten.

Algoritmin tarkkuutta ja toistettavuutta mitattiin vertaamalla tuloksia TIS-avusteisiin diagnooseihin. Metriikkana käytettiin ajojen keskihajontaa, joka johti samaan tai suurempaan diagnoosiin.

OOI-tutkimus: Näytteen ottaminen tutkimukseen

Taulukossa 1 esitetään nominaaliset mukaanottodiagnoosit, joiden pohjalta objektilasit sisällytettiin tutkimukseen (luovutettujen näytteiden laboratoriotulosten perusteella). Tässä tutkimuksessa ei ollut riippumatonta totuusstandardia, joten tutkimuksessa ei mitattu absoluuttista tarkkuutta. Tutkimuksessa vertailtiin TIS-avusteista tarkastelua Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä tarkasteltuihin OOI-näytteisiin.

Taulukko 1. OOI-tutkimukseen hyväksytyt objektilasit

Luokka	Objektilasien määrä
NILM	99
ASCUS	6
LSIL	60
ASC-H	8
AGUS	10
HSIL	60
SYÖPÄ	16

Tutkimustulokset: Kohdunkaulan irtosolututkimuksen diagnostiset luokat

Tarkastellun tapauksen suurinta OOI-luokkaa, joka saatiin mistä tahansa Genius Digital Diagnostic -järjestelmässä toteutetusta yhdeksästä ajosta, vertailtiin saman objektilasin TIS-avusteisessa tarkastelussa määritettyyn diagnostiseen luokkaan. Taulukossa 2 esitetään Genius Digital Diagnostic -järjestelmän tulosten ja TIS-avusteisten tulosten välinen suhde.

Taulukko 2. TIS-avusteiset tulokset vs. Genius Digital Diagnostic -järjestelmän OOI-näytteet

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

Tutkimus osoitti, että Genius Digital Diagnostic -järjestelmän kuvista keskimäärin 6,8 OOI-näytettä per tapaus vastasi TIS-avusteista diagnoosia. Keskihajonta oli 1,3. Nämä tulokset osoittavat, että Genius Digital Diagnostic -järjestelmä valitsee tarkasti diagnoosin kannalta eniten kiinnostavat OOI-näytteet. Lisäksi tulokset ovat toistettavissa useilla instrumenteilla ja ajokerroilla.

Tutkimustulokset: Endoservikaalisen komponentin (ECC) havaitseminen normaaleissa tapauksissa

Endoservikaalisen komponentin olemassaolo merkitään objektilasien tarkastelun aikana solunäytteiden riittävän laadun varmistamiseksi. Endoservikaalinen komponentti koostuu joko endoservikaalisista soluista tai metaplastisista levyepiteelisoluista. Koska Genius Digital Diagnostic -järjestelmän kohdunkaulasyöpäalgoritmi asettaa etusijalle epänormaalien solujen esittämisen niiden ollessa läsnä, endoservikaalisen komponentin havaitsemisen arviointiin käytettiin tässä tutkimuksessa TIS-avusteisessa tarkastelussa normaalina pidettyjen objektilasien osajoukkoa (NILM).

Taulukossa 3 esitetään endoservikaalisen komponentin olemassaolon suhde TIS-avusteisessa tarkastelussa verrattuna gallerian OOI-näytteiden tarkasteluun. Kussakin tapauksessa endoservikaalisen komponentin olemassaolo ilmaistaan "+"-merkillä ja puuttuminen "-"-merkillä. Kunkin luokan objektilasien määrä näkyy taulukossa.

Taulukko 3. Endoservikaalisen komponentin (ECC) havaitseminen normaaleissa tapauksissa: TIS-avusteisen tarkastelun ja OOI-tutkimuksen tulosten välinen yhdenmukaisuus

<i>ECC</i>		TIS	
		-	+
OOI	-	4	2
	+	31	59
Yhdenmukaisuusasteet	PPA	97 %	(89 %, 99 %)
	NPA	11 %	(5 %, 26 %)
Havaintoasteet	TIS	64 %	(54 %, 72 %)
	OOI	94 %	(89 %, 99%)
	(Ero)	-30 %	(-40 %, -20 %)

Positiivinen ja negatiivinen prosenttimääräinen yhdenmukaisuus (PPA ja NPA) laskettiin käyttämällä viitteenä TIS-avusteista tulosta. Lisäksi on annettu myös havaitsemismäärät ja erotus. Suhteellisten osuuksien luottamusvälit lasketaan käyttämällä Newcombe-pisteytysmenetelmää, ja ne ilmaisevat sovitettujen parien välistä korrelaatiota.

OOI-tarkastelussa endoservikaalisen komponentin havaintoaste oli 94 %, kun TIS-avusteisessa tarkastelussa se oli 64 %. Objektilasien joukossa oli 31 NILM-lasia, joille oli merkitty olemassaoleva endoservikaalinen komponentti OOI-galleriassa, mutta ei TIS-avusteisessa tarkastelussa. Näiden tapausten lähempi tarkastelu osoitti, että endoservikaalinen komponentti koostui harvinaisista metaplastisista levyepiteelisoluista, joita ei merkitty TIS-avusteisessa tarkastelussa.

Taudinaiheuttajia koskevat havainnot

Taudinaiheuttajia koskevat havainnot merkitään objektilasien tarkastelun yhteydessä, koska näistä tiedoista on apua tapauksen kliinisessä arvioinnissa. Tähän tutkimukseen otettiin objektilaseja, jotka sisälsivät kolmea organismiluokkaa: Trichomonas-loinen, Candida-hiivasieni ja kokkobasilli. Alla olevissa taulukoissa esitetään kutakin organismia koskevat havainnot TIS-avusteisessa tarkastelussa verrattuna OOI-näytteiden tarkasteluun digitaalisen Genius-tarkasteluaseman galleriassa. Kunkin taulukon osalta esitetään positiiviset ja negatiiviset yhdenmukaisuusarvot suhteessa TIS-avusteiseen tulokseen. Mukana on myös kutakin organismia koskevien havaintojen kokonaisaste ja havaintoasteiden ero (TIS — OOI).

**Taulukko 4. Trichomonas-loista koskevat havainnot:
TIS-avusteisen tarkastelun ja OOI-tutkimuksen tulosten välinen yhdenmukaisuus**

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

Trichomonas-loista koskeva havaintoaste oli Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä 3,9 %, kun TIS-avusteisessa tarkastelussa se oli 3,5 %.

**Taulukko 5. Candida-hiivasienen havaitseminen:
TIS-avusteisen tarkastelun ja OOI-tutkimuksen tulosten välinen yhdenmukaisuus**

<i>CAND</i>		TIS		
		-	+	
	OOI	-	232	5
		+	3	17
Yhdenmukaisuusasteet	PPA	77 %	(57 %, 90 %)	
	NPA	99 %	(96 %, 100 %)	
Havaintoasteet	TIS	8,6 %	(5,7 %, 12,6 %)	
	OOI	7,8 %	(5,1 %, 11,7 %)	
	(Ero)	0,8 %	(-1,8 %, 3,4 %)	

Candida-hiivasientä koskeva havaintoaste oli digitaalisella Genius-diagnostiikkajärjestelmällä 7,8 %, kun TIS-avusteisessa tarkastelussa se oli 8,6 %.

**Taulukko 6. Kokkobasillia koskevat havainnot:
TIS-avusteisen tarkastelun ja OOI-tutkimuksen tulosten välinen yhdenmukaisuus**

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

Kokkobasilleja koskeva havaintoaste oli Genius Digital Diagnostic -järjestelmällä 19,1 %, kun TIS-avusteisessa tarkastelussa se oli 12,8 %. Näiden tapausten lähempi tarkastelu osoitti, että joissakin soluissa oli todellakin kohtalaisia määriä bakteereja. Tässä tutkimuksessa sytoteknikkojen oli merkittävä kunkin esitellyn OOI-näytteen tyyppi, jotta kokkobasillit havaittaisiin, jos galleriassa esiintyy normaaleja soluja, joilla on bakteereja. TIS-avusteisen tarkastelun aikana ja kliinisessä käytännössä bakteeri-infektio havaitaan tyypillisesti vain silloin, kun sitä pidetään mahdollisesti kliinisesti merkittävänä (ns. vihjesolut tai suuri määrä infektoituneita soluja). Tutkimuksessa esiintynyt havaintoasteiden ero johtuu tästä laskentamenetelmien erosta, eikä se välttämättä heijastu kliiniseen käytäntöön.

Kaiken kaikkiaan algoritmin tuottama taudinaiheuttajien esiintyvyys on vastaava tai suurempi kuin TIS-avusteisessa tarkastelussa.

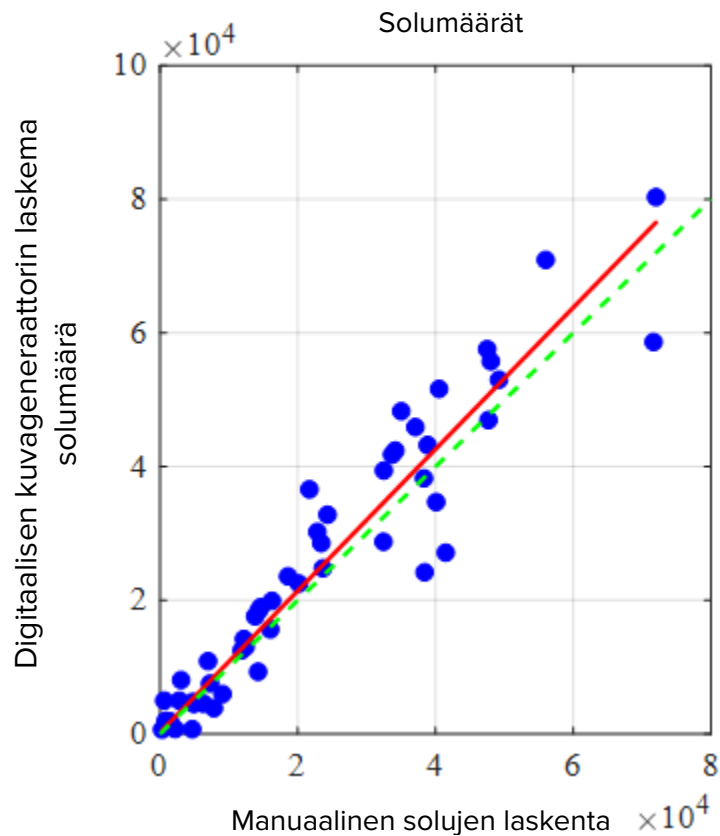
SOLUMÄÄRÄN TUTKIMUS

Tutkimuksessa arvioitiin Genius Cervical -tekoälyalgoritmin suorittaman solumäärän laskennan suorituskykyä verrattuna manuaaliseen solumäärän laskentaan.

ThinPrep-papatestin potilasnäytteen objektilasit valmisteltiin ThinPrep-prosessointilaitteessa, värjättiin ja peitettiin. Samat objektilasit kuvattiin kolmella digitaalisella Genius-kuvageneraattorilla kolme eri kertaa. Sytoteknikko toteutti solumäärän manuaalisen laskennan tarkastelemalla Genius-tarkasteluasemassa esitettyä koko objektilasin kuvaa, laskemalla solunäytekuvasa olevan osan sisältämän solumäärän ja arvioimalla solujen kokonaismäärän tämän osuuden mukaan; menetelmä vastaa tapaa, jota käytetään normaalissa prosessissa solujen laskemiseen mikroskoopissa olevalta objektilevyiltä. Solumääriä, jotka Genius Digital Diagnostics -järjestelmässä oleva algoritmi johti jokaisesta digitaalisesta kuvageneraattorista, verrattiin manuaalisesti arvioituun solumäärään.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 50 näytettä, mukaan lukien vähintään 8 objektilasia, joiden solumäärä oli lähellä kliinisesti kriittistä 5 000 solun kynnyksarvoa. Objektilasit kattoivat kliiniselle ympäristölle tyypillisen solukkuusalueen. Kuvassa 1 vertaillaan Genius Cervical -tekoälyalgoritmin ja manuaalisen solunlaskentamenetelmän välistä solumäärää kunkin näytteen osalta.

Kuva 1: Deming-regressioanalyysiin perustuva solujen laskenta: Digitaalinen kuvageneraattori vs. manuaalinen



Tutkimuksessa laskettiin Genius Cervical -tekoälyalgoritmin jokaisesta tapauksesta tuottaman solumäärän keskiarvo suorittamalla kullekin tapaukselle kolme ajoa kullakin tutkimuksessa käytetyllä kolmella digitaalisella kuvageneraattorilla. Instrumentin sisäinen variaatiokerroin tutkimuksessa oli 0,6 %. Instrumenttien välinen variaatiokerroin tutkimuksessa oli 2,7 %.

Tutkimuksessa arvioitiin myös Genius Cervical -tekoälyalgoritmin tuottaman solumäärän systemaattista harhaa verrattuna manuaaliseen laskentaan. Tässä arvioinnissa käytettiin 5 000 solun määrää, joka on diagnosoinnin kliininen kynnyksarvo. Bethesda¹-järjestelmän mukaan näytteet katsotaan riittämättömäksi seulontaan, jos niiden solumäärä on alle 5 000. Tutkimuksen laskentaharha oli 528, ja 95 prosentin luottamusväli oli -323—1379.

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että Genius Cervical -tekoälyalgoritmin tuottamat solumäärät ovat verrattavissa sytoteknikon suorittamaan manuaaliseen solujen laskentaan.

GENIUS™ DIGITAL DIAGNOSTICS -JÄRJESTELMÄ VERRATTUNA MANUAALISEEN TARKASTELUUN (GENIUS CERVICAL -TEKOÄLYN KLIININEN TUTKIMUS)

Yhdysvalloissa tehtiin monikeskustutkimus neljässä (4) toimipaikassa. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa, että ThinPrep® 2000 -järjestelmässä, ThinPrep® 5000 -prosessorissa tai ThinPrep® Genesis™ -prosessorissa Genius Digital Diagnostics System with Genius Cervical AI -tekniikalla valmistettujen ThinPrep Pap -testilevyjen rutiininomainen seulonta on vähintään yhtä hyvä kuin kaikkien sytologiseen diagnoosiin (näytteen riittävyys ja kuvaileva diagnoosi) käytettyjen kategorioiden ascus-raja-arvo Bethesda-järjestelmän kriteerien mukaisesti.

Tutkimuksen lähestymistapa mahdollisti sytologisen tulkinnan (kuvaileva diagnoosi ja näytteen riittävyys) vertailun yhdestä (tunnetun diagnoosin omaavasta) ThinPrep-valmistellusta objektilasista, joka seulottiin ensin manuaalisesti tarkastelemalla ja sitten Genius Digital Diagnostics -järjestelmän avulla. Tutkimustulosten arvioinnissa totuuden viitestandardina käytettiin kunkin tapauksen arvioitua diagnoosia.

Tässä tutkimuksessa käytetyt objektilasit käsiteltiin ThinPrep® -prosessoreilla. Kaikkia tapauksia tarkasteltiin riippumattomasti. Jokainen tutkimuksen tapaus seulottiin käyttäen laboratorion kohdunkaulan normaaleja sytologisia käytäntöjä (manuaalinen tarkastelu), ThinPrep-kuvausjärjestelmää (TIS-tarkastelu), patologioiden arvioinnin konsensusta (ADJ-tarkastelu) ja lopuksi Genius Digital Diagnostics -järjestelmää. Jokaisen tarkasteluvaiheen välillä esiintyi vähintään 14 päivän puhdistusjakso. Objektilasit satunnaistettiin ennen tapauksen tarkastelua kussakin tarkasteluvaiheessa. Sytologiset diagnoosit ja näytteen riittävyys määritettiin Bethesda-järjestelmän kriteerien mukaisesti.

Tutkimuksessa käytettiin aiemmasta tutkimuksesta valmistettuja tutkimusobjektilaseja, ja lisäobjektilaseja valmistettiin erityisesti tätä tutkimusta varten.

Laboratorio- ja potilasominaisuudet

Tutkimukseen osallistuneet sytologialaboratoriot koostuivat neljästä (4) tutkimuskeskuksesta. Kaikilla valituilla tutkimuskeskuksilla oli laaja kokemus gynekologisten ThinPrep-objektilasien prosessoinnista ja arvioinnista, ja ne koulutettiin Genius Digital Diagnostics -järjestelmän käyttöön.

Tutkimuksessa arvioitiin yhteensä 2 020 tapausta, 1 objektilasi kustakin potilaasta (505 tapausta kustakin paikasta). Kutakin tapausta tarkasteltiin itsenäisesti kolme (3) kertaa kussakin paikassa, ja tarkasteluun osallistui kolme (3) erillistä sytoteknikko- ja patologioparia normaaleja laboratorio- ja klinisiä menetelmiä käyttäen. Kaikkiaan 2020 rekisteröityneestä tapauksesta 1995 (98,8 %) täytti arvioitavan potilasryhmän mukaanottovaatimukset. Kaikista analyyseistä suljettiin pois kaksikymmentäviisi (25) objektilasia, jotka olivat vaurioituneet, joita ei voitu lukea, jotka suljettiin pois aiemman tutkimuksen aikana tai joita prosessoitiin 6 viikon ajanjakson ulkopuolella keräyspäivämäärästä alkaen. Neljäkymmentäyksi (41) tapausta, joiden UNSAT-tulokset olivat peräisin manuaalisesta tarkastelusta, digitaalisesta tarkastelusta tai arvioinnista, suljettiin pois ainoastaan suorituskykyanalyyseistä. Taulukossa 7 kuvataan kunkin tutkimuspaikan potilasryhmiä.

Taulukko 7. Kliinisen tutkimuksen ominaisuudet

Tutkimuspaikan numero	Ikä (vuotta) Mediaani	# Hysterektomia (% rekisteröityneistä)	# Postmenopausaalinen (% rekisteröityneistä)
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)
Yhteensä	35,0	55 (2,8)	151 (7,6)

Pääsoveltuvuuskaiteerit

Mukaanottokriteerit

Nykyisen tutkimuksen ja kahden aiemman tutkimuksen toteutuksessa tuotettiin, tarkasteltiin ja arvioitiin tutkimusobjekttilaseja. Neljän tutkimuspaikan ThinPrep-papakoeobjekttilasit sisällytettiin seuraaviin mukaanottodiagnooseihin:

- NILM: 266 tapausta
- ASC-US: 56 tapausta
- LSIL: 56 tapausta
- ASC-H: 56 tapausta
- AGUS: 5 tapausta
- HSIL: 56 tapausta
- Syövät: 5 tapausta
- UNSAT: 5 tapausta

Poissulkukriteerit

Tutkimuksesta suljettiin pois objekttilasit, jotka olivat rikkoutuneet tai joita ei voitu lukea tämän tutkimuksen tarkoituksia varten.

Arviointikriteerit

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida herkkyys ja spesifisyys diagnosoitaessa tapauksia, joita kuvattiin ja tarkasteltiin Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun ASCUS+-kynnysarvossa. Tutkimuksen tapausten viitestandardi oli diagnoosi patologioiden arvioinnin konsensuksen perusteella.

Deskriptiivisen diagnoosin herkkyys- ja spesifisyysarviot

Diagnoosin kynnyksarvojen lyhenteet:

Luokkien erottelut

Kynnyksarvo	Negatiivinen	Positiivinen
ASCUS+	NILM	ASCUS, AGUS, LSIL, ASC-H, HSIL, syöpä
LSIL+	NILM, ASCUS, AGUS	LSIL, ASC-H, HSIL, syöpä
ASC-H+	NILM, ASCUS, AGUS, LSIL	ASC-H, HSIL, syöpä
HSIL+	NILM, ASCUS, AGUS, LSIL, ASC-H	HSIL, syöpä

Tutkimuksen tulokset esitetään taulukossa 8. Kaikissa epänormaaleissa luokissa Genius Digital Diagnostics -järjestelmän herkkyys ja spesifisyys olivat vähintään yhtä hyviä kuin manuaalisessa tarkastelussa. Genius Digital Diagnostics -järjestelmä oli myös manuaalista tarkastelua parempi seuraavissa herkkyysdiagnoosikynnyksarvoissa: LSIL+, ASC-H+ ja HSIL+.

Taulukko 8. Arvioinnin tarkastelu verrattuna manuaaliseen tarkasteluun ja Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tarkasteluun, deskriptiivisen diagnoosin yhteenveto (kaikki tapaukset)

Diagnoosin kynnyksarvo	Herkkyys-%			Spesifisyys-%		
	Manuaalinen (95 %:n luottamusväli)	Genius (95 %:n luottamusväli)	Ero (95 %:n luottamusväli)	Manuaalinen (95 %:n luottamusväli)	Genius (95 %:n luottamusväli)	Ero (95 %:n luottamusväli)
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)

Väriiden negatiivisten HSIL+ -diagnoosien määrä väheni Genius Digital Diagnostic -järjestelmällä verrattuna manuaalisen tarkasteluun. HSIL+ -diagnoosien yhdenmukaisuus manuaalisella tarkastelulla ja arvioidulla tarkastelulla oli 72,7 %, eli väriiden positiivisten määrä oli 27,3 %. HSIL+ -tapauksien yhdenmukaisuus Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä ja arvioidulla tarkastelulla oli 78,4 %, eli väriiden positiivisten määrä oli 21,6 %. Tämä vastaa 20,9 %:n vähentymistä väriiden negatiivisten HSIL+ -diagnoosien määrässä.

Tutkimuksessa verrattiin myös Genius Digital Diagnostic -järjestelmän suorituskykyä ThinPrep-kuvantamisjärjestelmällä (TIS) tarkasteltuihin ThinPrep-objekttilaseihin. Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tulokset verrattuina TIS-tarkasteluun esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9. Arvioinnin tarkastelu verrattuna TIS-tarkasteluun ja Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tarkasteluun (Genius), deskriptiivisen diagnoosin yhteenveto (kaikki tapaukset)

Diagnoosin kynnyisarvo	Herkkyyys-%			Spesifisyys-%		
	TIS (95 %:n luottamusväli)	Genius (95 %:n luottamusväli)	Ero (95 %:n luottamusväli)	TIS (95 %:n luottamusväli)	Genius (95 %:n luottamusväli)	Ero (95 %:n luottamusväli)
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)

Taulukoissa 10–17 esitetään Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tarkastelun ja manuaalisen tarkastelun suorituskyky seuraaville Bethesda-järjestelmän tärkeille deskriptiivisen diagnoosin luokille: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, syöpä ja UNSAT arviointipaneelin määrittäminä.

**Taulukko 10. "Todellisten negatiivisten" (NILM) kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu NILM-kokonaisdiagnoosi
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	3	1	3	0	1	0	4

**Taulukko 11. "Todellisten ASCUS-arvojen" kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu ASCUS-kokonaisarvo
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	0	1	0	0	0	1	0

**Taulukko 12. ”Todellisten AGUS-arvojen” kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu AGUS-kokonaisarvo
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	0	0	2	0	0	0	0

**Taulukko 13. ”Todellisten LSIL-arvojen” kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu LSIL-kokonaisarvo
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	0	0	0	1	0	1	1

**Taulukko 14. ”Todellisten ASC-H-arvojen” kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu ASC-H-kokonaisarvo
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	0	0	1	1	0	1	4

**Taulukko 15. ”Todellisten HSIL-arvojen” kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu HSIL-kokonaisarvo
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	1	3	0	0	1	17	8

**Taulukko 16. "Todellisten syöpäarvojen" kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu syövän kokonaisarvo
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	0	0	1	0	1	5	69

**Taulukko 17. "Todellisten UNSAT-arvojen" kontingenssitaulu
(yhdistettynä kaikille tutkimuspaikoille)
Arvioitu UNSAT-kokonaisarvo
Genius Digital Diagnostics -järjestelmä verrattuna manuaaliseen tarkasteluun**

		Manuaalinen							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Syöpä
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
	Syöpä	0	1	0	0	0	0	0	0

Taulukossa 18 esitetään Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tarkastelun ja manuaalisen tarkastelun suorituskyky verrattuna arviointipaneelin arvioimaan diagnoosikynnysarvoon seuraaville tärkeille deskriptiivisen diagnoosin kynnyksiarvoille: ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ ja HSIL+.

**Taulukko 18. Kontingenssitaulu (kaikille tutkimuspaikoille yhdistettynä)
Arvioitu kokonaisarvo verrattuna manuaaliseen tarkasteluun ja
Genius Digital Diagnostics -järjestelmään**

Kokonaisarviointi		Manuaalinen tarkastelu		Genius-tarkastelu	
Diagnoosin kynnyksiarvo		Positiivinen	Negatiivinen	Positiivinen	Negatiivinen
ASCUS+	Positiivinen	1956	232	1943	325
	Negatiivinen	590	3062	603	2969
LSIL+	Positiivinen	1435	189	1472	325
	Negatiivinen	385	3831	348	3695
ASC-H+	Positiivinen	780	193	825	374
	Negatiivinen	206	4661	161	4480
HSIL+	Positiivinen	625	130	674	264
	Negatiivinen	235	4850	186	4716

Taulukossa 19 esitetään deskriptiivisen diagnoosin marginaaliset taajuudet hyvänlaatuisille solumuutoksille ja muille ei-neoplastisille löydöksille kaikille tutkimuspaikoille yhdistettynä. Sytoteknikko-patologipari luki jokaisen objektilasin kolme kertaa. Jokaisen objektilasin luki ensin sytoteknikko ja sitten patologi.

Taulukko 19. Arvioimattomat marginaaliset taajuudet – Deskriptiivisen diagnoosin yhteenveto hyvänlaatuisille solumuutoksille (kaikille tutkimuspaikoille yhdistettynä)

	Manuaalinen tarkastelu		Genius-tarkastelu	
Objektilasien määrä	5985		5985	
Deskriptiivinen diagnoosi	N	%	N	%
Hyvänlaatuiset solumuutokset	721	12,0 %	1035	17,3 %
Organismit:				
<i>Trichomonas vaginalis</i>	71	1,2 %	103	1,7 %
Sieniorganismit, jotka sopivat <i>Candida</i> spp:hen	261	4,4 %	312	5,2 %
Flora s/o bakteerivaginoosin muutos	371	6,2 %	562	9,4 %
Bakteerit, jotka sopivat <i>Actinomyces</i> spp:hen	16	0,3 %	54	0,9 %
Herpesvirukseen sopivat solumuutokset	2	0,0 %	3	0,1 %
Muu infektio	0	0,0 %	1	0,0 %
Muut ei-neoplastiset löydökset	451	7,5 %	522	8,7 %
Tulehdukseen liittyvät reaktiiviset solumuutokset	229	3,8 %	280	4,7 %
Atrofia	199	3,3 %	206	3,4 %
Säteilyyn liittyvät reaktiiviset solumuutokset	1	0,0 %	0	0,0 %
Ehkäisykierukkaan liittyvät reaktiiviset solumuutokset	0	0,0 %	0	0,0 %
Hysterektomian jälkeinen rauhasolujen tila	1	0,0 %	2	0,0 %
≥ 45-vuotiaan naisen endometriumsolut	21	0,4 %	34	0,6 %

Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä oli hiukan suurempi taudinaiheuttajia (17,3 % vs. 12,0 %) ja muita ei-neoplastisia löydöksiä (8,7 % vs. 7,5 %) koskeva havaintoaste kuin manuaalisella tarkastelulla; taudinaiheuttajien ja ei-neoplastisten löydösten havainnoinnin erot olivat tilastollisesti merkittäviä (P-arvo <0,001).

Sytoteknikkojen tarkastelumäärät kliinisessä tutkimuksessa

Osana kliinistä tutkimusta kunkin sytoteknikon kunkin tapauksen tarkastelemiseen käyttämä aika kirjattiin ylös. Taulukossa 20 esitetään mediaani aikamäärä sekä minimi- ja maksimiaika tapauksia kohden. Tutkimuksessa tarkastelu alkoi, kun sytoteknikko napsautti sisäänpääsytunnusta, ja päättyi, kun sytoteknikko napsautti Viimeistele tarkastelu -painiketta.

Taulukko 20. Sytoteknikon (CT) tarkastelumäärät, aika tapauksia kohden, Genius Cervical -tekoälyn kliininen tutkimus

Paikka	Tarkastelija	Mediaani tarkastelu-aika tapauksia kohden (minuuttia:sekuntia)	Lyhyin tarkastelu-aika tapauksia kohden (minuuttia:sekuntia)	Pisin tarkastelu-aika tapauksia kohden (tuntia:minuuttia:sekuntia)*
Paikka 1	CT-1	01:59	00:37	10:27
	CT-2	01:03	00:12	42:57
	CT-3	00:46	00:06	27:18
Paikka 2	CT-1	01:14	00:15	1:10:36
	CT-2	01:46	00:18	29:28
	CT-3	01:39	00:06	32:15
Paikka 3	CT-1	00:28	00:07	26:25
	CT-2	01:28	00:22	14:55
	CT-3	01:32	00:24	13:31
Paikka 4	CT-1	01:25	00:20	16:09
	CT-2	01:58	00:29	10:41
	CT-3	01:15	00:32	26:38
Yhdistetty		01:20	00:06	1:10:36

*Sytoteknikon toimintaa ei erityisesti seurattu kliinisessä ympäristössä. Tarkastelun aikavälit ilmoitetaan tapauksen avaamisen aikaleimasta tapauksen sulkemisaikaleimaan, ja ne saattavat sisältää tarkasteluaseman ulkopuolella vietettyä aikaa.

Päätelmä

Genius Digital Diagnostics -järjestelmän herkkyys ja spesifisyys ThinPrep-järjestelmillä prosessoitujen objektilasien tarkastelulle ovat vähintään yhtä hyviä kuin samojen lasien manuaalisen tarkastelun herkkyys ja spesifisyys. Genius Digital Diagnostics -järjestelmän herkkyys on parempi kuin manuaalisen tarkastelun herkkyys epänormaalien solujen havaitsemiselle LSIL+, ASC-H+ ja HSIL+ -diagnoosikynnysarvoissa.

SYTOTEKNIKKOJEN SEULONTA-AIKATUTKIMUS (SISÄINEN TUTKIMUS)

Hologic suoritti sisäisen tutkimuksen sytoteknikkojen (CT) seulontamäärien luonnehtimiseksi Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä, kun heille esitettiin kliinisiä gynekologisia näytteitä, joiden diagnoosi vaihteli. Tutkimus pyrki myös luonnehtimaan sytoteknikkojen seulonnan tarkkuutta näiden objektilasien manuaalisen tarkastelun arvioitujen tulosten perusteella.

Tuhatseitsemänsataaneljäkymmentäneljä (1744) kliinisistä näytteistä saatua objektilasia oli käytettävissä tässä tutkimuksessa sytoteknikkojen tarkasteluun Genius-tarkasteluasemalla. Objektilasit kuvattiin kahdella digitaalisella Genius-kuvageneraattorilla. Kymmenen sytoteknikkoa tarkasteli saatuja tapauskuvia viiden 8-tuntisen työpäivän ajan. Tapauskuvat esitettiin sytoteknikoille valmiiksi satunnaistetussa järjestyksessä koko viiden päivän työskentelyn ajan. Kaikki sytoteknikot saivat saman satunnaistetun tapausjärjestyksen. Diagnoositulokset tallennettiin sähköiselle tapauksen ilmoituslomakkeelle (CRF), ja sytoteknikkojen tarkasteluajat tallennettiin Genius Digital Diagnostics -järjestelmän ohjelmistoon seulontamäärien arviointia varten.

Tämä tutkimus osoitti, että sytoteknikoille on mahdollista saavuttaa noin yhden minuutin tarkastelunopeus tapauksia kohden käyttämällä Genius Digital Diagnostics -järjestelmää ja ettei seulontanopeuksilla ollut vaikutusta diagnoosin tarkkuuteen.

Tämän tutkimuksen tulokset esitetään taulukoissa 21–23.

Taulukossa 21 näkyy aika, jonka kukin sytoteknikko käytti sisäisessä tutkimuksessa kunkin tutkimustapauksen tarkasteluun. Siinä esitetään mediaani aikamäärä tapauksia kohden sekä sytoteknikkojen minimi- ja maksimitarkastelu-aika. Mainitut sytoteknikkojen tarkasteluajat vastaavat tapauksen avaamisen ja sulkemisen välistä aikaa Genius-tarkasteluasemille tallennettuina. Tutkimuksen ohjeiden mukaisesti tähän kuuluu diagnoosin tallentamisaika sähköiselle tapauksen ilmoituslomakkeelle.

**Taulukko 21. Sytoteknikkojen (CT) tarkastelunopeudet, aika tapauksia kohden
Sisäinen tutkimus**

Tarkastelija	Mediaani tarkastelu-aika tapauksia kohden (minuuttia:sekuntia)	Lyhyin Tarkastelu-aika tapauksia kohden (minuutit:sekunnit)	Pisin Tarkastelu-aika tapauksia kohden (minuutit:sekunnit)
CT-1	01:03	00:17	07:04
CT-2	01:03	00:16	06:44
CT-3	01:02	00:19	05:41
CT-4	00:56	00:18	07:27
CT-5	00:51	00:28	04:42
CT-6	00:56	00:11	10:29
CT-7	01:02	00:18	05:16
CT-8	00:47	00:06	13:32
CT-9	00:51	00:09	14:14
CT-10	00:44	00:13	07:21
Yhdistetty	00:55	00:06	14:14

Diagnoositulokset kerättiin kunkin sytoteknikon valmiista tarkastelutietueesta. Diagnoosituloksia sovellettiin Bethesda-järjestelmän mukaisesti kolmeen kliinisesti merkittävään kynnyksarvoon: ASCUS+/-, LSIL+/- tai ASC-H+/- . Taulukossa 22 esitetään herkkyys- ja spesifisyystulokset kullekin sytoteknikolle verrattuina arvioituaan ”totuuteen” suhteessa kuhunkin kynnyksarvoon. Diagnoosin ”totuus” määritetään Genius Cervical -tekoälyn kliinisessä tutkimuksessa saatujen arvioitujen tulosten perusteella.

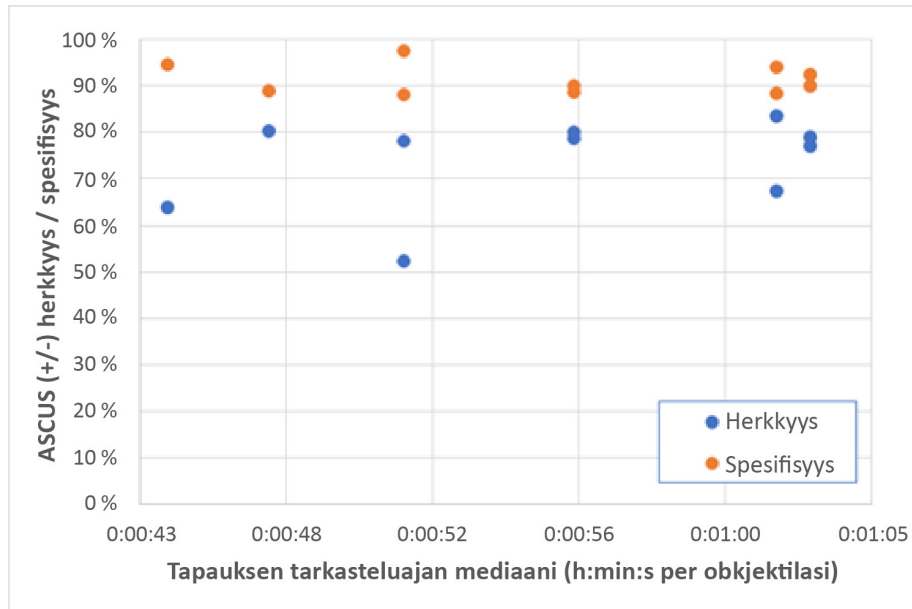
Taulukko 22. Herkkyys- ja spesifisyysyhteenveto kaikille sytoteknikoille verrattuna kliinisiin kynnyksarvoihin (sisäinen tutkimus)

Sytoteknikko (CT)	Mediaani tarkastelu-aika tapausta kohden (minuuttia: sekuntia)	Herkkyys			Spesifisyys		
		ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-	ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-
CT-1	01:03	77,0 %	81,0 %	80,1 %	92,5 %	92,6 %	93,2 %
CT-2	01:03	79,0 %	86,0 %	85,1 %	89,9 %	87,6 %	90,8 %
CT-3	01:02	83,5 %	84,2 %	88,1 %	88,4 %	89,9 %	91,2 %
CT-4	00:56	78,8 %	85,8 %	92,3 %	90,1 %	88,6 %	87,2 %
CT-5	00:51	52,2 %	49,7 %	33,8 %	97,6 %	97,7 %	98,9 %
CT-6	00:56	80,1 %	85,7 %	88,1 %	88,7 %	88,1 %	87,7 %
CT-7	01:02	67,4 %	75,1 %	77,9 %	94,1 %	93,8 %	94,7 %
CT-8	00:47	80,4 %	86,4 %	86,4 %	88,9 %	89,9 %	91,1 %
CT-9	00:51	78,2 %	82,1 %	83,5 %	88,2 %	87,2 %	89,7 %
CT-10	00:44	64,0 %	72,3 %	71,5 %	94,7 %	93,6 %	95,0 %

Huomautus: Tässä taulukossa oleviin herkkyys- ja spesifisyystuloksiin ei lisätty objektilaseja, jotka sytoteknikon näkemyksen tai arviointitulosten mukaan katsottiin epätyytyttäväksi tarkastelua varten.

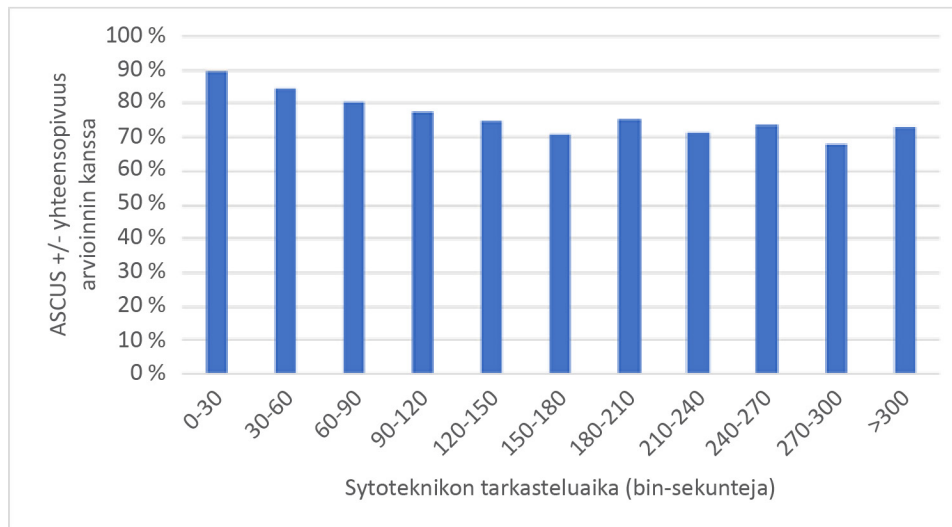
Kuvassa 2 on graafinen esitys tapauksen tarkasteluajan mediaanin ja diagnoosin suorituskyvyn välisestä suhteesta ASCUS +/- -kynnyksarvossa.

Kuva 2. Sytoteknikon tarkastelu-aika verrattuna herkkyteen/spesifisyyteen (sisäinen tutkimus)



Kuvassa 3 esitetään diagnoosin yhteensopivuus arvioidun totuuden kanssa ASCUS +/- -kynnysarvossa yksittäisten sytoteknikkojen tapaustarkastelu-aikojen funktiona kaikille tutkimuksen sytoteknikoille.

Kuva 3. Yhteensopivuus arvioidun totuuden kanssa verrattuna sytoteknikon tarkastelu-aikaan (sisäinen tutkimus)



Kaikkien kymmenen sytoteknikon tutkimustapausten riittävyystuloksia verrattiin arvioidun riittävyden tuloksiin. Taulukossa 23 esitetään vertailun tulokset.

Taulukko 23. Tapausten riittävyyden kontingenssitaulu – kaikkien kymmenen sytoteknikon yhdistetyt tulokset (sisäinen tutkimus)

		Arvioitu tulos	
		Tyydyttävä	Epättydyttävä
Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tulos	Tyydyttävä	15772	113
	Epättydyttävä	105	81

Tuloksista näkyy 98,6 %:n yhdenmukaisuus kaikille Genius Digital Diagnostics -järjestelmän riittävyystarkastelun tuloksille verrattuna arvioidun riittävyyden tuloksiin, ja 1,2 %:n epättydyttävyyssarvo sekä Genius Digital Diagnostics -järjestelmälle että arvioiduille tuloksille.

Tämä tutkimus osoitti, että sytoteknikkojen tarkastelunopeudet Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tapauskuvien tarkastelulle ovat suuremmat kuin muille tarkastelumenetelmille, joita ovat esimerkiksi manuaalinen tarkastelu tai ThinPrep-kuvajärjestelmällä (TIS) tarkastelu.

Sytoteknikkojen mediaani tapaustarkastelunopeus oli 1 minuutti tapausta kohden (minimi 44 sekuntia ja maksimi 63 sekuntia tapausta kohden).

Tutkimusnopeuksien odotetaan olevan alhaisempia kuin tosimaailman tarkastelunopeudet, koska tämän tutkimuksen kliininen potilasryhmä oli erityisen haastava (noin 50 %:n epänormaali nopeus). Tarkasteluaikojen analyysi tapausta kohden osoitti, että tarkastelut kestivät pitempään epänormaaleille (ASCUS+) tapauksille normaaleihin (ASCUS-) tapauksiin verrattuina mediaanien vertailuaikojen ollessa 1:09 (yksi minuutti, yhdeksän sekuntia edellisille) ja 0:46 (neljäkymmentäkuusi sekuntia) jälkimmäisille.

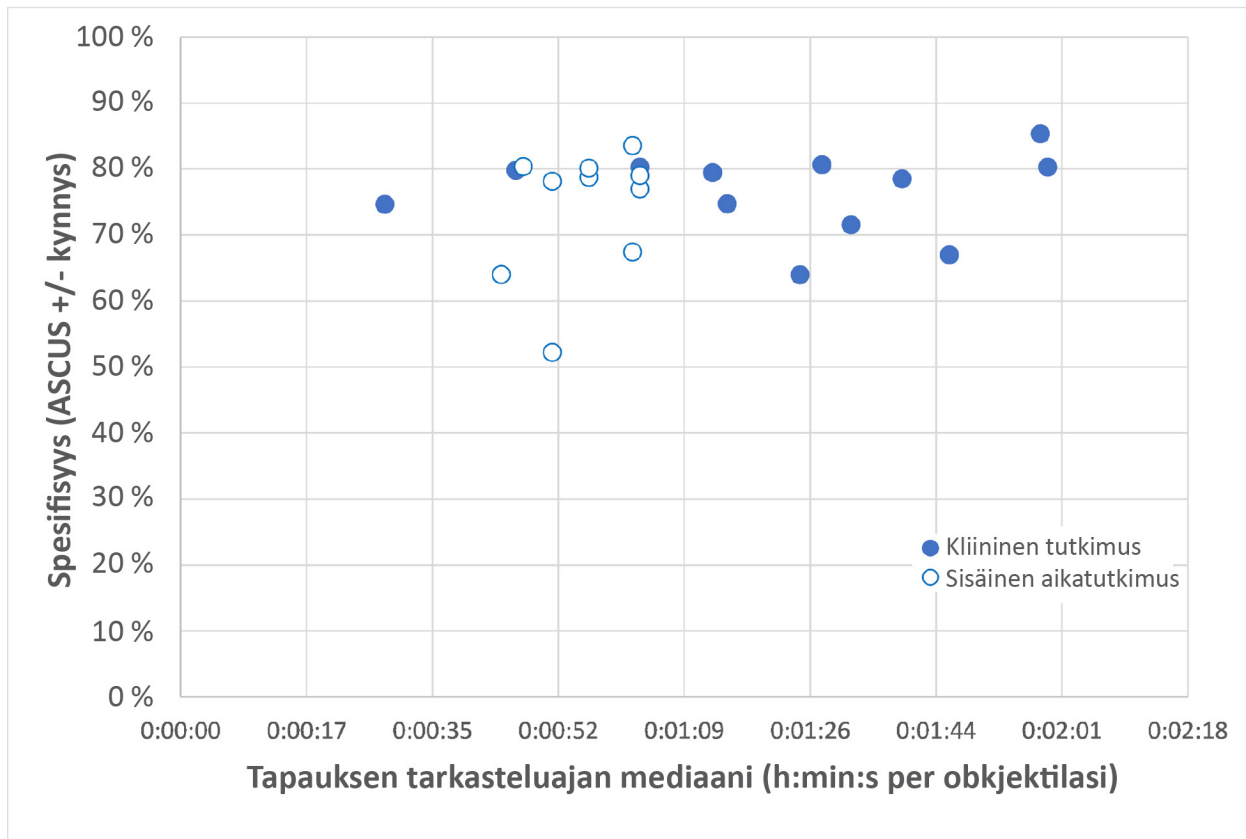
Näytteiden riittävyystulokset osoittivat suurta yhteensopivuutta arvioitujen riittävyystulosten ja Genius Digital Diagnostics -järjestelmän riittävyystulosten välillä kullekin sytoteknikolle ja kaikille sytoteknikoille yhteensä (98,6 %:n yhteensopivuus). Myös epättydyttävät nopeudet olivat odotetuilla tasoilla (noin 1,2 % yleensä ottaen) arvioitujen ja Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tarkastelutulosten välillä.

SYTOTEKNIKKOJEN SEULONTANOPEUDET: TYÖMÄÄRÄÄ KOSKEVA OHJEISTUS

CLIA määrittää työmääräksi enintään 100 tapausta vähintään 8 tunnin työpäivän aikana. Tämä tarkoittaa 100 tapauksen täyttä manuaalista tarkastelua. Genius Cervical -tekoälyn kliinisessä tutkimuksessa ja sytoteknikkojen seulonta-aikoja koskevassa sisäisessä tutkimuksessa sytoteknikot tekivät tapausten tarkkoja diagnooseja tehokkaammin käyttämällä järjestelmän esittämiä digitaalisia kuvia kuin tapausten täyttä manuaalista tarkastelua.

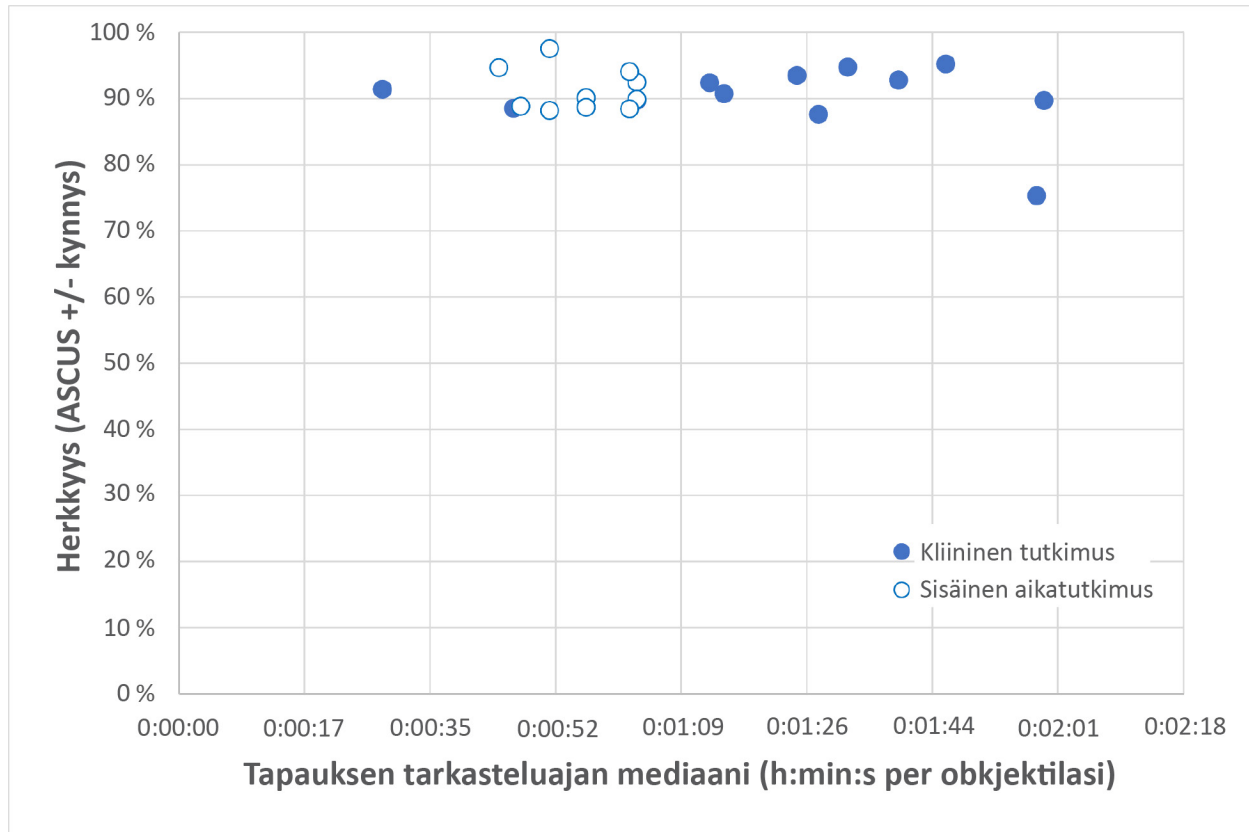
Kuvassa 4 verrataan kliinisestä sekä sisäisestä tutkimuksesta saatuja sytoteknikkojen mediaaneja tarkastelunopeuksia arvioidun totuuden diagnoosin yhteensopivuuden herkkyteen ASCUS+/- -kynnysarvossa.

Kuva 4. Sytoteknikon tarkastelu-aika verrattuna herkkyteen (kliininen tutkimus ja sisäinen tutkimus)



Kuvassa 5 verrataan kliinisestä sekä sisäisestä tutkimuksesta saatuja sytoteknikkojen mediaaneja tarkastelunopeuksia arvioidun totuuden diagnoosin yhteensopivuuden spesifisyyteen ASCUS+/- -kynnysarvossa.

Kuva 5. Sytoteknikon tarkastelu-aika verrattuna spesifisyyteen (kliininen tutkimus ja sisäinen tutkimus)



Kummassakin tutkimuksessa sytoteknikon tapauksen tarkasteluun käyttämä aika Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä ei muuttanut arvioidun diagnoosituloksen yhteensopivuusmäärää ASCUS+/- -kynnysarvossa.

”Objektilasin vastaavuuden” tekijä laskettiin sytoteknikkojen tarkastelunopeuksista kliinisessä tutkimuksessa (taulukko 20) ja sytoteknikkojen seulonta-aikoja koskevasta sisäisestä tutkimuksesta (taulukko 22).

CLIA:n päiväkohtainen 100 tapauksen raja-arvo täydellä manuaalisella tarkastelulla (FMR) vastaa 4,8 minuuttia objektilasia kohden 8-tuntisen päivän aikana.

Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä tehdyistä tutkimuksista kerätyissä tapaustarkastelutiedoissa kunkin sytoteknikon mediaani tarkastelunopeus vaihteli 28 sekunnista (0,5 minuuttista) 1 minuuttiin, 59 sekuntiin (2 minuuttiin). Tutkimuksissa kerättyjen tapaustarkastelutietojen perusteella havaittu mediaani tarkastelunopeus oli kliinisessä tutkimuksessa 1 minuutti, 20 sekuntia (1,33 minuuttia) objektilasia kohden ja sisäisessä tutkimuksessa 55 sekuntia (0,92 minuuttia) objektilasia kohden.

Yhdistettynä sytoteknikkojen tarkastelunopeuden voidaan olettaa olevan noin 1,2 minuuttia objektilasia kohden eli neljännesosa ajasta, joka tarvitaan täyteen manuaaliseen tarkasteluun (FMR) mikroskoopilla. Tämän seurauksena ”objektilasia vastaava” suositus tapaustarkastelulle Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä on seuraavanlainen:

1 Genius Digital Diagnostics -järjestelmän tapaus = CLIA:n objektilasin vastaavuus 0,25

Esimerkki Genius Digital Diagnostic -järjestelmällä ThinPrep-papakokeiden tarkasteluun kuluva työmäärästä:

$$200 \text{ Genius Digital -järjestelmän tapaustarkastelua} = 50 \text{ objektilasia} \\ (200 \times 0,25 = 50)$$

Seulottujen objektilasien kokonaismäärä: 50

Huomautus: KAIKILLA laboratorioilla pitää olla selkeä vakiintunut toimintamenetelmä työmäärän laskemismenetelmän dokumentointia ja työmäärärajojen määrittämistä varten.

Teknisen valvojan vastuulla on arvioida ja määrittää yksittäisten sytoteknikkokoken työmäärärajat laboratorion kliinisen suorituskyvyn perusteella. CLIA '88:n mukaan nämä työmäärärajat pitää arvioida uudelleen kuuden kuukauden välein.

MUIDEN KUIN GYNEKOLOGISTEN NÄYTTEIDEN TUTKIMUS

Objektilaseille, jotka sopisivat muuten manuaaliseen visualisointiin tavanomaisella mikroskooppitutkimuksella, suoritettiin yksi laboratoriotutkimus tarkoituksena osoittaa, että Genius Digital Diagnostics -järjestelmä esittää kuvia muista kuin gynekologisista tapauksista. Tutkimuksessa verrattiin sytoteknikon Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä tarkastelemien tapausten tuloksia sytoteknikon samojen tapausten objektilasien mikroskoopilla tarkastelusta saatuihin tuloksiin (manuaalinen tarkastelu).

Neljäsataa (400) ThinPrep-objektilasia, mukaan lukien joukko muita kuin gynekologisia näytetyyppejä, otettiin mukaan tutkimukseen. Tutkimus sisälsi seuraavat näytetyypit: peräaukon papakoe, nesteet, ohutneulanäytteet (FNA), hengitystie/lima ja virtsa. Näytteet olivat sekoitus normaaleja, epänormaaleja ja ei-diagnoositapauksia luovutettujen näytteiden laboratoriotulosten mukaan. Objektilasit arvioitiin käyttäen manuaalista mikroskooppia vertailuna. Objektilasit kuvattiin digitaalisella Genius-kuvageneraattorilla. Kahden viikon puhdistusjakson jälkeen tapauskuvat arvioitiin tunnistusharhan vähentämiseksi Genius-tarkasteluasemalla.

Muut kuin gynekologiset tutkimuksen tulokset

Taulukossa 24 esitetään näytteiden diagnoosiseulonnan kokonaistulokset.

Taulukko 24. Yhteensopivien parien diagnoosiluokat, muut kuin gynekologiset näytteet

		Manuaalinen		
		Epänormaali	Normaali	Ei-diagnosi
Genius	Epänormaali	147	23	0
	Normaali	11	196	8
	Ei-diagnosi	0	0	14

Tutkimustietojen lisäanalyysi suoritettiin objektilasien Genius-tapaustarkastelun ja manuaalisen tarkastelun diagnoosien vertailemiseksi objektilaseille, joita voitiin diagnosoida. Tulokset esitetään taulukossa 25.

Taulukko 25. Epänormaalien tapausten diagnoosien osuudet, muut kuin gynekologiset näytteet

	Osuus	95 %:n luottamusväli
Manuaalinen tarkastelu	0,419	[0,370, 0,470]
Genius Digital -tarkastelu	0,451	[0,401, 0,501]
Ero, Genius - manuaalinen	0,032	[-0,004, 0,062]

Tutkimustiedot osoittavat, että epänormaalien tapausten osuudet muiden kuin gynekologisten näytteiden sekoituksessa ovat yhtä suuria, kun ne arvioidaan Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä ja manuaalisella tarkastelulla. Siksi muut kuin gynekologiset sytologianäytteet voidaan tarkastella luotettavasti diagnoosiarviointia varten käyttämällä Genius Digital Diagnostics -järjestelmää.

PÄÄTELMÄT

Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä suoritettujen tutkimusten tiedot osoittavat, että Genius Digital Diagnostics -järjestelmä Genius Cervical -tekoälyalgoritmin kanssa käytettynä on tehokas apu ThinPrep® -papakoelaseilla tehdyssä kohdunkaulan syövän seulonnassa, jossa pyritään tunnistamaan epätyypillisiä soluja, kohdunkaulan muutoksia, kuten esiastevaurioita (lieviä levyepiteelimuutoksia, vaikeita levyepiteelimuutoksia) ja karsinoomia sekä kaikkia muita sytologisia kriteereitä, mukaan lukien adenokarsinoma, siten kuin ne on määritelty kohdunkaulan irtosolututkimusta koskevissa suosituksissa (*The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹).

Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä suoritetuista tutkimuksista saadut tiedot osoittivat suurempaa herkkyyttä Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä ja Genius Cervical -tekoälyalgoritmillä kuin manuaalisella tarkastelulla tapauksissa, joiden diagnoosi oli HSIL+ ja vaikeammat muutokset. HSIL+ -tapauksien herkkyyden lisäys oli 5,7 % kaikille tutkimuspaikoille yhteensä. Tiedot osoittivat väärin negatiivisten tulosten 20 %:n vähennyksen tapauksissa, joiden diagnoosi oli HSIL+ ja vaikeammat muutokset.

Genius Digital Diagnostics -järjestelmällä suoritetuista tutkimuksista saadut tulokset osoittivat, että seulonta-aika lyhenee vaikuttamatta haitallisesti diagnoosin tarkkuuteen, mikä on osaltaan vaikuttanut työmäärärajan suositukseen 400 tapausta vähintään 8-tuntisen työpäivän aikana.

Sisäisten tutkimusten tiedot osoittavat, että Genius Digital Diagnostics -järjestelmä tarjoaa kuvia, joita voidaan tarkastella luotettavasti muiden kuin gynekologisten sytologianäytteiden diagnostista arviointia varten.

TARVITTAVAT VARUSTEET

TOIMITETUT VARUSTEET

- Digitaalinen Genius-kuvageneraattori
 - Digitaalinen kuvageneraattori
 - Digitaalisen kuvageneraattorin tietokone
 - Objektilasitelineet
- Genius-tarkasteluasema
 - Näyttö
 - Tarkasteluaseman tietokone*
- Genius-kuvanhallintapalvelin
 - Palvelin*
 - Verkkokytkin

*Joissakin järjestelmän kokoonpanoissa laboratorio voi toimittaa tarkasteluaseman tietokoneen, johon Hologic asentaa Hologicin toimittaman näytönohjaimen. Joissakin järjestelmän kokoonpanoissa laboratorio voi toimittaa palvelinlaitteiston.

TARVITTAVAT VARUSTEET, JOTKA EIVÄT SISÄLLY TOIMITUKSEEN

- Objektilasien värjäyspidikkeet
- Näyttö, näppäimistö ja hiiri kuvanhallintapalvelinta varten
- Näppäimistö ja hiiri kullekin tarkastusasemalle

SÄILYTYS

- Katso ohjeet digitaalisen kuvageneraattorin käyttöoppaassa olevista teknisistä tiedoista.
- Tuotteisiin voi liittyä säilytystä koskevia lisävaatimuksia. Katso ohjeet palvelimen, näyttöjen ja tietokoneiden mukana toimitetuista asiakirjoista.

LÄHDELUETTELO

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

TEKNISTÄ PALVELUA KOSKEVAT TIEDOT JA TUOTETIEDOT

Genius Digital Diagnostics -järjestelmän käyttöön liittyvää teknistä palvelua ja apua varten ota yhteyttä Hologiciin:

Puhelin: 1-800-442-9892

Faksi: 1-508-229-2795

Yhdysvaltojen ulkopuolella ota yhteyttä 1-508-263-2900.

Sähköposti: info@hologic.com

VERSIOHISTORIA

Versio	Päivämäärä	Kuvaus
AW-24823-1701 Rev. 001	8-2021	CE-merkki vaihdettu. Lisätty kliinisten tutkimusten tiedot. Lisätty ohjeita vakavien vaaratilanteiden ilmoittamisesta.
AW-24823-1701 Rev. 002	3-2023	Selvennä käyttötarkoitus.



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgia

©2023 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.