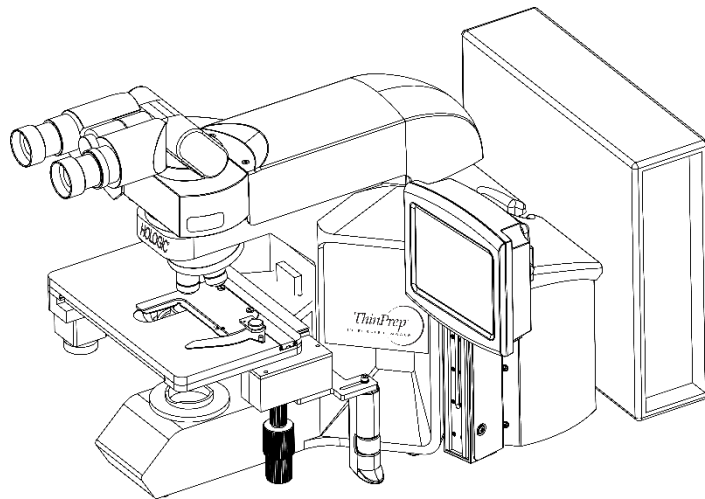




## Riepilogo sul funzionamento e informazioni cliniche

---



**ThinPrep™ Integrated Imager**



## A. USO PREVISTO

---

Il ThinPrep™ Integrated Imager è un dispositivo semiautomatico che utilizza una tecnologia di acquisizione immagini computerizzata per coadiuvare lo screening preliminare del cancro della cervice su vetrini ThinPrep Pap Test e la ricerca di cellule atipiche, neoplasie cervicali, inclusi i rispettivi precursori (lesioni intraepiteliali squamose di basso grado, lesioni intraepiteliali squamose di alto grado), carcinomi e tutti gli altri criteri citologici, così come sono stati definiti nel *Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*.<sup>1</sup> Per uso professionale.

## B. RIEPILOGO E PRINCIPI DI BASE DEL SISTEMA

---

Il ThinPrep Integrated Imager è un sistema automatizzato per l'acquisizione e la revisione di immagini progettato per essere usato con i vetrini ThinPrep Pap Test. Alla tecnologia di creazione delle immagini, usata per identificare i campi di interesse diagnostico mediante microscopio, combina un movimento automatizzato del piatto finalizzato a consentire l'identificazione di questi campi. In condizioni d'uso normali, il ThinPrep Integrated Imager seleziona 22 campi e li presenta al tecnico di citologia per l'analisi. Al termine dell'analisi di questi campi, il tecnico di citologia può completare la diagnosi se non ci sono anomalie, oppure analizzare tutto il vetrino qualora venga rilevata la presenza di anomalie. Il ThinPrep Integrated Imager consente inoltre di apporre segni fisici nei punti di interesse per il citopatologo.

## C. PRINCIPI DI FUNZIONAMENTO

---

Il ThinPrep Integrated Imager è un sistema combinato che utilizza l'analisi computerizzata delle immagini e la posizione automatizzata del microscopio per aiutare il tecnico di citologia o il patologo a identificare le aree di un vetrino che sono di maggior interesse. I vetrini destinati a essere usati con questo sistema devono essere prima allestiti sul processore ThinPrep™ Genesis™, sul sistema ThinPrep™ 2000 o sui processori ThinPrep™ 5000 e quindi colorati con ThinPrep™ Stain. Il ThinPrep Integrated Imager, quando non viene utilizzato per l'imaging ThinPrep™, può essere utilizzato come un normale microscopio.

Il ThinPrep Integrated Imager visualizza l'intero addensamento cellulare del vetrino in circa 90 secondi. Il sistema acquisisce ed elabora i dati delle immagini dei vetrini allo scopo di identificare le cellule o i gruppi di cellule rilevanti da un punto di vista diagnostico, utilizzando un algoritmo che esamina le caratteristiche delle cellule e la luminosità del nucleo. Durante l'acquisizione delle immagini dei vetrini, viene registrato l'identificativo alfanumerico di accesso dei vetrini e le coordinate  $x$  e  $y$  di 22 campi di interesse sono memorizzate nel sistema.

Dopo l'elaborazione delle immagini, il dispositivo funge da microscopio automatizzato, presentando i 22 campi contenenti le cellule di interesse al tecnico di citologia per la revisione. A questo punto il tecnico di citologia utilizza il comando di revisione o il touch screen per esaminare i singoli campi di interesse (ricerca automatica). Review Scope fornisce inoltre un metodo di contrassegno automatico degli oggetti per un'ulteriore analisi. Se il tecnico di citologia rileva la presenza di oggetti anomali in uno di questi campi, può apporre dei segni elettronici al campo. L'Integrated Imager segnalerà al tecnico di citologia di eseguire l'analisi di tutto l'addensamento cellulare di qualsiasi vetrino contenente segni elettronici (ricerca automatica).

Durante l'analisi dei 22 campi presentati dal ThinPrep Integrated Imager, il tecnico di citologia determina l'adeguatezza del campione e la presenza di infezioni. L'adeguatezza del campione può essere determinata con due metodi. Il primo metodo consiste nel contare le cellule e nel determinare il numero medio di cellule nei 22 campi presentati dall'Imager. Il secondo consiste nel contare e determinare il numero medio di cellule nei 10 campi lungo il diametro dell'addensamento cellulare. Entrambi i metodi consentono al tecnico di citologia di determinare se il vetrino contiene il numero di cellule minimo consigliato nei criteri del Bethesda System. Al termine dell'esame dei vetrini, il tecnico di citologia contrassegna manualmente gli oggetti con contrassegni elettronici. Le informazioni relative ai vetrini

sono memorizzate nel database del computer incluse le coordinate  $x$  e  $y$  che rappresentano le posizioni contrassegnate elettronicamente e lo stato del vetrino è indicato come “completo”.

Il tecnico di citologia può esaminare i vetrini subito dopo l’acquisizione dell’immagine di ogni vetrino (modalità sequenziale) oppure, come flusso di lavoro alternativo per i laboratori, le immagini dei vetrini possono essere acquisite in successione e le coordinate possono essere memorizzate nel database del computer per una successiva revisione da parte del tecnico di citologia o del patologo (modalità in batch).

Il riepilogo riguardante la sicurezza e le prestazioni di questo dispositivo è disponibile nel sito web di Hologic all’indirizzo [hologic.com/package-inserts](http://hologic.com/package-inserts) e nel database EUDAMED all’indirizzo [ec.europa.eu/tools/eudamed](http://ec.europa.eu/tools/eudamed).

In caso di incidente grave correlato a questo dispositivo o a qualsiasi componente utilizzato con questo dispositivo, segnalarlo all’assistenza tecnica Hologic e all’autorità competente locale per l’utilizzatore e/o il paziente.

## D. LIMITAZIONI

---

- Solo il personale adeguatamente addestrato può azionare il ThinPrep Integrated Imager.
- Il tecnico di citologia o il patologo deve riesaminare manualmente tutti i campi selezionati dei vetrini sottoposti al primo screening automatizzato con Integrated Imager.
- Il ThinPrep Integrated Imager deve essere utilizzato esclusivamente con il ThinPrep Pap Test.
- Il ThinPrep Integrated Imager è indicato solo per i vetrini ThinPrep Pap Test preparati con il processore ThinPrep™ Genesis™, il sistema ThinPrep™ 2000 e il processore ThinPrep™ 5000. Il ThinPrep Integrated Imager non deve essere utilizzato per i vetrini ThinPrep Pap Test preparati con il processore ThinPrep™ 3000.
- Devono essere utilizzati vetrini ThinPrep™ con segni di riferimento.
- I vetrini devono essere colorati usando la soluzione ThinPrep Stain secondo il protocollo di colorazione dei vetrini applicabile al ThinPrep Integrated Imager.
- Tutti i vetrini caricati sul sistema devono essere puliti e privi di polvere.
- Il copri oggetto usato per i vetrini deve essere asciutto e posizionato correttamente.
- Non usare vetrini rotti o non adeguatamente coperti dal copri oggetto.
- I vetrini utilizzati con il ThinPrep Integrated Imager devono contenere informazioni di identificazione con il numero di accesso formattato in modo appropriato, come descritto nel manuale dell’operatore.
- Non è possibile ricreare le immagini di vetrini per i quali esistono già immagini create con il ThinPrep Integrated Imager.
- Non è stata valutata la prestazione del ThinPrep Integrated Imager con vetrini allestiti da fiale campione rigenerate; pertanto si consiglia di analizzare manualmente questi vetrini.

## E. AVVERTENZE

---

- L'Integrated Imager genera, utilizza e può irradiare energia in radiofrequenza e può interferire con le comunicazioni radio.
- Il ThinPrep Integrated Imager deve essere installato da un centro di assistenza autorizzato Hologic.

## F. PRECAUZIONI

---

- Prestare attenzione durante il caricamento e la rimozione dei vetrini dal ThinPrep Integrated Imager per evitare la rottura dei vetrini e/o lesioni.
- Per un funzionamento ottimale, installare l'Integrated Imager su una superficie piana e solida, lontano da apparecchiature che generano vibrazioni.

## G. CARATTERISTICHE E PRESTAZIONI

---

Dal punto di vista della tecnologia, il ThinPrep Integrated Imager è simile al Sistema di imaging ThinPrep. Le caratteristiche prestazionali del ThinPrep Integrated Imager sono state confrontate con il Sistema di imaging ThinPrep in uno studio clinico multicentrico. Il Sistema di imaging ThinPrep™ è stato confrontato con l'analisi manuale in uno studio clinico multicentrico separato. Entrambi gli studi clinici sono descritti nelle seguenti sezioni.

### G.1 Sistema di imaging ThinPrep a confronto con l'analisi manuale

È stato condotto uno studio clinico multicentrico in due fasi, della durata di undici (11) mesi, in quattro (4) laboratori di citologia negli Stati Uniti<sup>2</sup>. L'obiettivo dello studio, intitolato "Multi-Center Trial Evaluating the Primary Screening Capability of the ThinPrep™ Imaging System" (Studio multicentrico finalizzato a valutare le funzionalità di analisi principali del Sistema di imaging ThinPrep), era dimostrare che lo screening di routine dei vetrini ThinPrep Pap Test con il Sistema di imaging ThinPrep era equivalente all'analisi manuale dei vetrini ThinPrep per tutte le categorie usate per la diagnosi citologica (adeguatezza del campione e diagnosi descritta) secondo quanto specificato nei criteri del Bethesda System<sup>1</sup>.

L'approccio dello studio in due fasi ha consentito di confrontare l'interpretazione citologica (diagnosi descrittiva e adeguatezza del campione) utilizzando un unico vetrino ThinPrep allestito, che è stato prima analizzato utilizzando prassi di laboratorio standard per la citologia cervicale (*analisi manuale*) e successivamente analizzato una seconda volta, a distanza di 48 giorni, con il Sistema di imaging ThinPrep (*analisi con il sistema Imager*). Un sottoinsieme di vetrini relativi allo studio è stato esaminato e classificato da una commissione indipendente di tre (3) citopatologi allo scopo di definire una diagnosi consensuale, che potesse essere utilizzata come "standard" per valutare i risultati dello studio.

#### G.1.1 Caratteristiche dei laboratori e delle pazienti

Un totale di 9550 pazienti delle 10.359 esaminate soddisfaceva i requisiti per l'inclusione nell'analisi diagnostica descrittiva. Nel corso dello studio non è stato possibile utilizzare il sistema Imager per leggere il 7,1% dei vetrini (732/10.359), che quindi sono stati analizzati manualmente durante la fase dell'analisi con il sistema *Imager*. L'eccessivo numero di bolle d'aria sui vetrini è stato il motivo principale. Benché la causa principale è risultata essere la presenza di un numero eccessivo di bolle d'aria, sono stati riscontrati anche altri fattori come problemi di messa a fuoco, densità dei vetrini, impossibilità di leggere l'identificativo del vetrino, vetrini posizionati in modo errato, presenza di più vetrini nello stesso slot di una cassetta e vetrini di cui già esistevano le immagini. Allo studio hanno partecipato quattro

laboratori di citologia. Tutti i centri scelti avevano un'ampia esperienza nell'analisi e valutazione di vetrini ginecologici ThinPrep ed erano esperti nell'uso del Sistema di imaging ThinPrep. La popolazione dello studio rappresentava regioni geografiche diverse e popolazioni di donne che in normali condizioni cliniche sarebbero state sottoposte a uno screening cervicale con il Sistema di imaging ThinPrep. Nei centri erano presenti sia donne sottoposte a screening di routine (popolazione di screening) che pazienti alle quali era già stata riscontrata un'anomalia cervicale (popolazione ospedaliera). Le caratteristiche dei centri dello studio sono riassunte nella Tabella 1.

**Tabella 1. Caratteristiche dei centri**

| <b>Centro</b>   | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> |
|---|----------|----------|----------|----------|
| <b>Popolazione di screening (a basso rischio)</b>                       | 88%      | 82%      | 90%      | 94%      |
| <b>Popolazione ospedaliera (ad alto rischio)</b>                        | 12%      | 18%      | 10%      | 6%       |
| <b>Prevalenza di HSIL+</b>  | 1,1%     | 0,7%     | 0,4%     | 0,6%     |
| <b>ThinPrep Pap Test all'anno</b>                                       | 120.000  | 70.200   | 280.000  | 105.000  |
| <b>Numero di tecnici di citologia</b>                                   | 14       | 9        | 32       | 11       |
| <b>Numero di tecnici di citologia che hanno partecipato allo studio</b> | 2        | 2        | 2        | 2        |
| <b>Numero di citopatologi</b>   | 6        | 5        | 6        | 14       |
| <b>Numero di citopatologi che hanno partecipato allo studio</b>         | 1        | 2        | 1        | 2        |

### **G.1.2 Stime della sensibilità e della specificità della diagnosi descrittiva**

Una commissione indipendente di tre citopatologi ha esaminato tutti i vetrini per identificare tutti i casi di diagnosi descrittiva discordanti (differenza citologica di uno o più gradi) (639), tutti i casi positivi (355) e un sottogruppo casuale del 5% tra gli 8550 casi identificati come negativi (428). I citopatologi della commissione di esame erano tutti certificati, con una specializzazione in citopatologia e un'esperienza di 6-12 anni nel campo. Due di loro provenivano da centri universitari, mentre uno da un centro medico privato. I volumi di analisi effettuati dagli istituti di provenienza dei revisori erano compresi tra 12.000 e 30.000 ThinPrep Pap Test all'anno.

La diagnosi consensuale è stata determinata con almeno 2 voti su 3. Tutti i vetrini inviati alla commissione di citopatologi non erano identificabili in base al centro di provenienza né ordinati in alcun modo. Nei casi in cui non è stato possibile ottenere una diagnosi consensuale di 2 voti su 3, l'intera commissione dei citopatologi ha analizzato ciascun caso simultaneamente, utilizzando un microscopio con più teste, allo scopo di raggiungere una diagnosi consensuale.

I risultati convalidati sono stati utilizzati come "standard" per definire le seguenti classificazioni principali di diagnosi descrittive "reali" dei criteri del Bethesda System: negativo, ASCUS, AGUS, LSIL, HSIL, carcinoma delle cellule squamose (SQ CA) e carcinoma delle cellule ghiandolari (GL CA). Sono state calcolate le stime di sensibilità e specificità e gli intervalli di confidenza del 95% per le fasi *dell'analisi manuale* e dell'analisi con il sistema *Imager* dello studio. Sono state calcolate anche le differenze di sensibilità e specificità tra le due fasi dello

studio, unitamente agli intervalli di confidenza del 95%. Tra il sottogruppo casuale che rappresentava il 5% degli 8.550 casi (428 vetrini), identificati come negativi in entrambe le fasi e convalidati, sono stati identificati 425 vetrini “realmente” negativi e 3 vetrini “realmente” ASCUS. È stata usata una tecnica di imputazione multipla per rettificare i numeri dei risultati realmente positivi e negativi per gli 8.550 casi consensualmente identificati come negativi in base al 5% dei casi convalidati<sup>2</sup>.

La Tabella 2 riepiloga le stime di sensibilità e specificità della diagnosi descrittiva, con intervalli di confidenza del 95%, per i vetrini “realmente” ASCUS+, LSIL+ e HSIL+ per una combinazione di tutti i centri.

**Tabella 2. Riepilogo delle differenze tra l’analisi manuale e l’analisi con il sistema Imager per la diagnosi descrittiva**

| Soglia        | Sensibilità                       |                                   |                                  | Specificità                      |                                  |                                     |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|               | Manuale<br>(CI 95%)               | Imager<br>(CI 95%)                | Differenza<br>(CI 95%)           | Manuale<br>(CI 95%)              | Imager<br>(CI 95%)               | Differenza<br>(CI 95%)              |
| <b>ASCUS+</b> | 75,6%<br>(dal 72,2% al<br>78,8%)  | 82,0%<br>(dal 78,8%<br>all’84,8%) | +6,4%<br>(dal 2,6% al<br>10,0%)  | 97,6%<br>(dal 97,2% al<br>97,9%) | 97,8%<br>(dal 97,4% al<br>98,1%) | +0,2%<br>(dal -0,2% allo<br>0,6%)   |
| <b>LSIL+</b>  | 79,7%<br>(dal 75,3%<br>all’83,7%) | 79,2%<br>(dal 74,7%<br>all’83,2%) | -0,5%<br>(dal -5,0% al<br>4,0%)  | 99,0%<br>(dal 98,8% al<br>99,2%) | 99,1%<br>(dal 98,9% al<br>99,3%) | +0,09%<br>(dal -0,1% allo<br>0,3%)  |
| <b>HSIL+</b>  | 74,1%<br>(dal 66,0%<br>all’81,2%) | 79,9%<br>(dal 72,2%<br>all’86,2%) | +5,8%<br>(dal -1,1% al<br>12,6%) | 99,4%<br>(dal 99,2% al<br>99,6%) | 99,6%<br>(dal 99,5% al<br>99,7%) | +0,2%<br>(dallo 0,06% allo<br>0,4%) |
| <b>UNSAT</b>  | 29,3%<br>(dal 18,1% al<br>42,7%)  | 13,8%<br>(dal 6,1% al<br>25,4%)   | -15,5%<br>(da -25,9% a<br>5,0%)  | 99,5%<br>(dal 99,3% al<br>99,6%) | 99,8%<br>(dal 99,7% al<br>99,9%) | +0,3%<br>(dallo 0,2% allo<br>0,4%)  |

I risultati presentati nella Tabella 2 mostrano, per i vetrini ASCUS+, che la maggiore sensibilità dell’analisi con il *sistema Imager* rispetto all’*analisi manuale* era statisticamente significativa per l’intervallo di confidenza del 95% minimo di 2,6% per l’insieme di tutti i centri. Le differenze di sensibilità osservate nei centri per i vetrini ASCUS+ variava dal -2,8%, per un intervallo di confidenza del 95% di (-10,6%; 5,0%) al +14,4% per un intervallo di confidenza del 95% di (8,2%; 20,5%). Le differenze in termini di specificità tra l’analisi con il *sistema Imager* e l’*analisi manuale* non erano statisticamente significative per un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -0,2% e +0,6%. Le differenze di specificità osservate nei centri variavano da -0,3% a +0,4%.

I risultati presentati nella Tabella 2 mostrano che le differenze di sensibilità tra l’analisi con il *sistema Imager* e l’*analisi manuale*, relativamente ai vetrini LSIL+ di tutti i centri, non erano statisticamente significative per un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -5,0% e +4,0%. Le differenze di sensibilità osservate nei centri per i vetrini LSIL+ variava dal -6,3%, per un intervallo di confidenza del 95% di (-14,7%; 2,1%) al +8,1% con un intervallo di confidenza del 95% di (-4,0%; 20,1%). Le differenze in termini di specificità tra l’analisi con il *sistema Imager* e l’*analisi manuale* non erano statisticamente significative per un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -0,1% e +0,3%. Le differenze di specificità osservate nei centri variavano da -0,4% a +0,6%.

I risultati presentati nella Tabella 2 mostrano che le differenze di sensibilità tra l'analisi con il sistema *Imager* e l'analisi manuale, relativamente ai vetrini HSIL+ per tutti i centri, non erano statisticamente significative per un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -1,1% e +12,6%. Le differenze di sensibilità osservate nei centri per i vetrini HSIL+ variava da -2,5%, per un intervallo di confidenza del 95% di (-15,4%; 10,4%), a +13,6% per un intervallo di confidenza del 95% di (-0,7%; 28,0%). La maggiore specificità dell'analisi con il sistema *Imager* rispetto all'analisi manuale era statisticamente significativa per l'intervallo di confidenza del 95% compreso tra +0,06% e +0,4%. Le differenze di specificità osservate nei centri variavano da -0,1% a +0,7%.

La Tabella 3 mostra i dati delle frequenze marginali non convalidate, per le modificazioni cellulari benigne di tutti i centri complessivamente.

**Tabella 3. Riepilogo delle diagnosi descrittive con frequenze marginali non convalidate per le modificazioni cellulari benigne – Tutti i centri**

|  | Analisi manuale |            | Analisi con il sistema <i>Imager</i> |            |
|--|-----------------|------------|--------------------------------------|------------|
|  | N               | %          | N                                    | %          |
| Numero di pazienti:                                    | 9550            |            | 9550                                 |            |
| <b>Diagnosi descrittiva</b>                            | <b>N</b>        | <b>%</b>   | <b>N</b>                             | <b>%</b>   |
| <b>Modificazioni cellulari benigne:</b>                | <b>405</b>      | <b>4,2</b> | <b>293</b>                           | <b>3,1</b> |
| <b>Infezione:</b>                                      |                 |            |                                      |            |
| Trichomonas Vaginalis                                  | 8               | 0,1        | 8                                    | 0,1        |
| Organismi fungini presenti con Candida spp.            | 47              | 0,5        | 31                                   | 0,3        |
| Predominanza di coccobacilli                           | 71              | 0,7        | 60                                   | 0,6        |
| Batteri presenti con Actinomyces spp.                  | 1               | 0,0        | 1                                    | 0,0        |
| Modificazioni cellulari associate al virus dell'herpes | 1               | 0,0        | 1                                    | 0,0        |
| Altre infezioni  | 1               | 0,0        | 0                                    | 0,0        |
| <b>Modificazioni cellulari reattive associate a:</b>   |                 |            |                                      |            |
| Infiammazione  | 218             | 2,3        | 156                                  | 1,6        |
| Atrofiche con infiammazione (vaginite atrofica)        | 68              | 0,7        | 46                                   | 0,5        |
| Radiazioni   | 0               | 0,0        | 0                                    | 0,0        |
| Dispositivi contraccettivi intrauterini (IUD)          | 0               | 0,0        | 0                                    | 0,0        |
| Altre modificazioni cellulari reattive                 | 34              | 0,4        | 14                                   | 0,1        |

**Nota: alcuni pazienti presentavano più di una sottocategoria diagnostica.**

L'analisi manuale ha consentito di rilevare una maggiore percentuale di casi di modificazione cellulare benigne (405) rispetto all'analisi con il sistema *Imager* (293).

Per informazioni dettagliate sulle prestazioni del sistema di imaging ThinPrep, consultare il Riepilogo sul funzionamento e informazioni cliniche del Sistema di imaging ThinPrep™ (MAN-03938-001).

## G.2 ThinPrep Integrated Imager a confronto con il Sistema di imaging ThinPrep

È stato condotto uno studio clinico multicentrico in due fasi in tre (3) centri negli Stati Uniti. L'obiettivo dello studio intitolato "Multi-Center Evaluation of the ThinPrep™ Integrated Imager" (Valutazione multicentrica delle funzionalità di analisi principali del ThinPrep Integrated Imager) era dimostrare che lo screening di routine dei vetrini ThinPrep Pap Test allestiti sul sistema ThinPrep™ 2000 e il processore ThinPrep™ 5000 utilizzando il ThinPrep Integrated Imager era

equivalente all'analisi dei vetrini ThinPrep utilizzando il sistema di imaging ThinPrep per tutte le categorie usate per la diagnosi citologica (adeguatezza del campione e diagnosi descrittiva) secondo quanto specificato nei criteri del Bethesda System<sup>1</sup>.

L'approccio dello studio in due fasi ha consentito di confrontare l'interpretazione citologica (diagnosi descrittiva e adeguatezza del campione) utilizzando un unico vetrino ThinPrep allestito (la cui diagnosi era nota), che è stato prima analizzato con l'Integrated Imager e successivamente analizzato una seconda volta, a distanza di due settimane, con il Sistema di imaging ThinPrep. La diagnosi determinata all'arruolamento è stata utilizzata come "standard" per valutare i risultati dello studio.

I vetrini utilizzati in questo studio sono stati processati sul sistema ThinPrep™ 2000 e sul processore ThinPrep™ 5000. I vetrini dello studio sono stati allestiti, analizzati manualmente e classificati durante uno studio precedente<sup>2</sup>.

Tutti i vetrini sono stati esaminati in modo indipendente per entrambe le fasi di studio. I vetrini sono stati randomizzati prima dell'esame dei vetrini in ciascuna fase dello studio. Le diagnosi citologiche e l'adeguatezza del campione sono state determinate secondo i criteri del Bethesda System per entrambe le fasi dello studio.

## **G.2.1 Caratteristiche dei laboratori e delle pazienti**

Allo studio hanno partecipato tre (3) laboratori di citologia. Tutti i centri scelti avevano un'ampia esperienza nella processazione e valutazione di vetrini ginecologici ThinPrep ed erano esperti nell'uso del ThinPrep Integrated Imager.

### **Numero di pazienti (pianificato e analizzato)**

In questo studio sono stati registrati 2520 vetrini (840 per ogni laboratorio). Sei (6) vetrini su 2520 (0,2%) sono stati esclusi dall'esame e dall'analisi in quanto erano rotti e illeggibili.

Per ogni vetrino registrato in ciascun laboratorio è stata raccolta la demografia di base per aiutare il tecnico di citologia a fare una diagnosi per i vetrini risultanti. La Tabella 4 presenta il riepilogo della demografia per tutti i laboratori.

**Tabella 4. Demografia del centro**

| <b>Numero centro</b>    | <b>Età (anni)<br/>Media</b> | <b>N. con<br/>isterectomia<br/>(% di inclusione)</b> | <b>N. postmenopausa<br/>(% di inclusione)</b> |
|-------------------------|-----------------------------|--|---|
| <b>1</b>                | <b>36 anni</b>              | <b>11 (2,6%)</b>                                     | <b>30 (7,1%)</b>                              |
| <b>2</b>                | <b>33 anni</b>              | <b>15 (3,6%)</b>                                     | <b>25 (6,0%)</b>                              |
| <b>3</b>                | <b>37 anni</b>              | <b>25 (6,0%)</b>                                     | <b>51 (12,1%)</b>                             |
| <b>Complessivamente</b> | <b>35 anni</b>              | <b>51 (4,0%)</b>                                     | <b>106 (8,4%)</b>                             |

Ciascun vetrino è stato esaminato in modo indipendente tre (3) volte in ciascun laboratorio, da tre (3) coppie separate di tecnici di citologia e patologi utilizzando normali procedure cliniche e di laboratorio. Ciò ha prodotto un totale di 7542 risultati diagnostici. Nessuno di questi risultati è stato escluso dall'analisi.



## Principali criteri di ammissibilità

### Criteri di inclusione

I vetrini dello studio (due vetrini per caso, uno è stato allestito sul sistema ThinPrep 2000 e un altro vetrino è stato allestito sul processore ThinPrep 5000) sono stati prodotti, esaminati manualmente e classificati durante uno studio precedente<sup>2</sup>. I vetrini ThinPrep Pap Test dei tre centri includevano quanto segue:

- NILM: 1260 vetrini da 630 casi
- ASC-US: 300 vetrini da 150 casi
- LSIL: 300 vetrini da 150 casi
- ASC-H 300 vetrini da 150 casi
- AGUS: 30 vetrini da 15 casi
- HSIL: 300 vetrini da 150 casi
- Cancro: 30 vetrini da 15 casi

### Criteri di esclusione

Vetrino rotto o reso illeggibile per le finalità di questo studio.

### Criteri di valutazione

L'obiettivo principale di questo studio era stimare la sensibilità, la specificità e i rapporti di verosimiglianza per la diagnosi di vetrini acquisiti e analizzati sull'Integrated Imager (modalità sequenziale) e confrontarli con quelli del Sistema di imaging ThinPrep (TIS). Lo standard di riferimento per i vetrini di questo studio era la diagnosi consensuale di classificazione dei patologi di uno studio precedente<sup>2</sup>.

## G.2.2 Stime della sensibilità e della specificità della diagnosi descrittiva

Abbreviazioni per le soglie di diagnosi:

### Partizioni di categoria

| Soglia | Negativo                       | Positivo                               |
|--------|--------------------------------|--|
| ASCUS+ | NILM                           | ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, cancro |
| LSIL+  | NILM, ASCUS                    | LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, cancro        |
| ASC-H+ | NILM, ASCUS, LSIL              | ASC-H, AGUS, HSIL, cancro              |
| HSIL+  | NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS | HSIL, cancro                           |

I risultati dello studio sono presentati nella Tabella 5. In tutte le categorie anomale, la sensibilità dell'Integrated Imager era superiore a quella del Sistema di imaging ThinPrep per tutte le soglie elencate nella Tabella 5. Si è verificata una leggera diminuzione della specificità per l'Integrated Imager rispetto al Sistema di imaging ThinPrep.

**Tabella 5. Riepilogo delle diagnosi descrittive (tutti i vetrini) -  
Sistema di imaging ThinPrep (TIS) vs. Integrated Imager**

| Soglia        | Sensibilità                        |                                    |                                 | Specificità                       |                                       |                                   |
|---------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
|               | TIS<br>(CI 95%)                    | Integrated<br>Imager<br>(CI 95%)   | Differenza<br>(CI 95%)          | TIS<br>(CI 95%)                   | Integrated<br>Imager<br>(CI 95%)      | Differenza<br>(CI 95%)            |
| <b>ASCUS+</b> | 86,0%<br>(dall'84,7%<br>all'87,3%) | 89,8%<br>(dall'88,6% al<br>90,9%)  | 3,8%<br>(dal 2,6% al<br>5,0%)   | 89,8%<br>(dall'88,9% al<br>90,6%) | 87,9%<br>(dall'86,9% al<br>all'88,8%) | -1,9%<br>(dal -2,8% al -<br>1,0%) |
| <b>LSIL+</b>  | 77,8%<br>(dal 76,0% al<br>79,6%)   | 83,7%<br>(dall'82,0%<br>all'85,2%) | 5,8%<br>(dal 4,1% al<br>7,5%)   | 92,5%<br>(dal 91,7% al<br>93,2%)  | 90,6%<br>(dall'89,8% al<br>91,4%)     | -1,9%<br>(dal -2,6% al -<br>1,2%) |
| <b>ASC-H+</b> | 73,3%<br>(dal 70,4% al<br>75,9%)   | 80,7%<br>(dal 78,1%<br>all'83,0%)  | 7,4%<br>(dal 4,7% al<br>10,1%)  | 92,7%<br>(dal 92,0% al<br>93,3%)  | 91,1%<br>(dal 90,4% al<br>91,8%)      | -1,6%<br>(dal -2,1% al -<br>1,0%) |
| <b>HSIL+</b>  | 59,6%<br>(dal 55,9% al<br>63,3%)   | 67,5%<br>(dal 63,9% al<br>70,9%)   | 7,9%<br>(dal 4,5%<br>all'11,2%) | 95,1%<br>(dal 94,6% al<br>95,6%)  | 94,0%<br>(dal 93,4% al<br>94,6%)      | -1,1%<br>(dal -1,6% al -<br>0,6%) |
| <b>UNSAT</b>  | 78,9%<br>(dal 71,6%<br>all'84,7%)  | 77,6%<br>(dal 70,2%<br>all'83,5%)  | -1,4%<br>(dal -7,3% al<br>4,5%) | 98,4%<br>(dal 98,1% al<br>98,6%)  | 98,4%<br>(dal 98,1% al<br>98,7%)      | 0,1%<br>(dal -0,2% allo<br>0,3%)  |

Inoltre i dati presentati di seguito sono stratificati in funzione del tipo di processore utilizzato (sistema ThinPrep 2000 e processore ThinPrep 5000). In tutti i casi anomali, la sensibilità dell'Integrated Imager era superiore a quella del Sistema di imaging ThinPrep per tutte le soglie. Si è verificata una leggera diminuzione della specificità per l'Integrated Imager rispetto al Sistema di imaging ThinPrep.

**Tabella 6. Riepilogo delle diagnosi descrittive (solo i vetrini processati con il sistema ThinPrep 2000) - Sistema di imaging ThinPrep (TIS) vs. Integrated Imager**

| Soglia        | Sensibilità                                       |  |   | Specificità                                      |  |  |
|---------------|---|--|---|--|--|--|
|               | TIS<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)                | I2<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)                | Differenza<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)   | TIS<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)               | I2<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)                | Differenza<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)      |
| <b>ASCUS+</b> | 85,7%<br>[1209/1411]<br>(dall'83,8%<br>all'87,4%) | 90,0%<br>[1270/1411]<br>(dall'88,3%<br>al 91,5%) | 4,3%<br>[61/1411]<br>(dal 2,6%<br>al 6,1%)  | 90,3%<br>[2006/2222]<br>(dall'89,0%<br>al 91,4%) | 88,9%<br>[1975/2222]<br>(dall'87,5%<br>al 90,1%) | -1,4%<br>[-31/2222]<br>(dal -2,7%<br>al -0,1%) |
| <b>LSIL+</b>  | 77,6%<br>[820/1057]<br>(dal 75,0%<br>all'80,0%)   | 84,3%<br>[891/1057]<br>(dall'82,0%<br>all'86,4%) | 6,7%<br>[71/1057]<br>(dal 4,3%<br>al 9,1%)  | 92,7%<br>[2388/2576]<br>(dal 91,6%<br>al 93,6%)  | 91,3%<br>[2353/2576]<br>(dal 90,2%<br>al 92,4%)  | -1,4%<br>[-35/2576]<br>(dal -2,3%<br>al -0,4%) |
| <b>ASC-H+</b> | 73,1%<br>[370/506]<br>(dal 69,1%<br>al 76,8%)     | 81,8%<br>[414/506]<br>(dal 78,2%<br>all'84,9%)   | 8,7%<br>[44/506]<br>(dal 4,9%<br>al 12,5%)  | 92,8%<br>[2903/3127]<br>(dal 91,9%<br>al 93,7%)  | 91,1%<br>[2849/3127]<br>(dal 90,1%<br>al 92,1%)  | -1,7%<br>[-54/3127]<br>(dal -2,5%<br>al -1,0%) |
| <b>HSIL+</b>  | 59,0%<br>[214/363]<br>(dal 53,8%<br>al 63,9%)     | 70,2%<br>[255/363]<br>(dal 65,4%<br>al 74,7%)    | 11,3%<br>[41/363]<br>(dal 6,4%<br>al 16,1%) | 95,4%<br>[3118/3270]<br>(dal 94,6%<br>al 96,0%)  | 94,2%<br>[3081/3270]<br>(dal 93,4%<br>al 95,0%)  | -1,1%<br>[-37/3270]<br>(dal -1,8%<br>al -0,5%) |
| <b>UNSAT</b>  | 83,3%<br>[65/78]<br>(dal 73,5%<br>al 90,0%)       | 82,1%<br>[64/78]<br>(dal 72,1%<br>all'89,0%)     | -1,3%<br>[1/78]<br>(dal -8,9%<br>al 6,2%)   | 98,6%<br>[3647/3699]<br>(dal 98,2%<br>al 98,9%)  | 98,6%<br>[3649/3699]<br>(dal 98,2%<br>al 99,0%)  | 0,1%<br>[2/3699]<br>(dal -0,3%<br>allo 0,4%)   |

**Tabella 7. Riepilogo delle diagnosi descrittive (solo i vetrini processati con il processore ThinPrep 5000) - Sistema di imaging ThinPrep (TIS) vs. Integrated Imager**

| Soglia        | Sensibilità                                       |  |   | Specificità                                      |   |  |
|---------------|---|--|---|--|---|--|
|               | TIS<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)                | I2<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)                | Differenza<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)   | TIS<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)               | I2<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)                 | Differenza<br>[n. di letture]<br>(CI 95%)      |
| <b>ASCUS+</b> | 86,4%<br>[1190/1377]<br>(dall'84,5%<br>all'88,1%) | 89,6%<br>[1234/1377]<br>(dall'87,9%<br>al 91,1%) | 3,2%<br>[44/1377]<br>(dall'1,6%<br>al 4,8%) | 89,3%<br>[1989/2228]<br>(dall'87,9%<br>al 90,5%) | 86,8%<br>[1935/2228]<br>(dall'85,4%<br>all'88,2%) | -2,4%<br>[-54/2228]<br>(dal -3,8%<br>al -1,1%) |
| <b>LSIL+</b>  | 78,1%<br>[796/1019]<br>(dal 75,5%<br>all'80,5%)   | 83,0%<br>[846/1019]<br>(dall'80,6%<br>all'85,2%) | 4,9%<br>[50/1019]<br>(dal 2,5%<br>al 7,3%)  | 92,2%<br>[2385/2586]<br>(dal 91,1%<br>al 93,2%)  | 89,9%<br>[2324/2586]<br>(dall'88,6%<br>al 91,0%)  | -2,4%<br>[-61/2586]<br>(dal -3,4%<br>al -1,4%) |
| <b>ASC-H+</b> | 73,4%<br>[354/482]<br>(dal 69,3%<br>al 77,2%)     | 79,5%<br>[383/482]<br>(dal 75,6%<br>all'82,8%)   | 6,0%<br>[29/482]<br>(dal 2,2%<br>al 9,8%)   | 92,5%<br>[2888/3123]<br>(dal 91,5%<br>al 93,3%)  | 91,1%<br>[2845/3123]<br>(dal 90,0%<br>al 92,0%)   | -1,4%<br>[-43/3123]<br>(dal -2,2%<br>al -0,6%) |
| <b>HSIL+</b>  | 60,4%<br>[194/321]<br>(dal 55,0%<br>al 65,6%)     | 64,5%<br>[207/321]<br>(dal 59,1%<br>al 69,5%)    | 4,0%<br>[13/321]<br>(dal -0,6%<br>all'8,6%) | 94,9%<br>[3116/3284]<br>(dal 94,1%<br>al 95,6%)  | 93,8%<br>[3082/3284]<br>(dal 93,0%<br>al 94,6%)   | -1,0%<br>[-34/3284]<br>(dal -1,7%<br>al -0,3%) |
| <b>UNSAT</b>  | 73,9%<br>[51/69]<br>(dal 62,5%<br>all'82,8%)      | 72,5%<br>[50/69]<br>(dal 61,0%<br>all'81,6%)     | -1,4%<br>[1/69]<br>(dal -11,3%<br>all'8,4%) | 98,2%<br>[3628/3696]<br>(dal 97,7%<br>al 98,5%)  | 98,2%<br>[3630/3696]<br>(dal 97,7%<br>al 98,6%)   | 0,1%<br>[2/3696]<br>(dal -0,3%<br>allo 0,4%)   |

Le Tabelle 8-14 mostrano le prestazioni delle funzionalità di revisione TIS e di revisione dell'Integrated Imager rispetto alla diagnosi determinata dalla commissione di revisione (diagnosi reale, di uno studio precedente) per le seguenti principali classificazioni di diagnosi descrittive dei criteri del Bethesda System: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL e cancro.

**Tabella 8. Tabella di contingenza “True Negative” (NILM) (per tutti i centri complessivamente)  
Casi NILM complessivi classificati  
TIS vs. I2**

|    |        | TIS   |      |       |      |       |      |      |        |
|----|--------|-------|------|-------|------|-------|------|------|--------|
|    |        | UNSAT | NILM | ASCUS | LSIL | ASC-H | AGUS | HSIL | Cancro |
| I2 | UNSAT  | 75    | 29   | 2     | 0    | 1     | 1    | 0    | 0      |
|    | NILM   | 25    | 3735 | 147   | 5    | 13    | 7    | 3    | 0      |
|    | ASCUS  | 5     | 187  | 123   | 11   | 16    | 1    | 1    | 0      |
|    | LSIL   | 0     | 21   | 22    | 14   | 2     | 0    | 2    | 0      |
|    | ASC-H  | 1     | 29   | 20    | 1    | 23    | 1    | 4    | 0      |
|    | AGUS   | 1     | 15   | 3     | 0    | 0     | 5    | 0    | 0      |
|    | HSIL   | 0     | 8    | 4     | 0    | 10    | 0    | 10   | 0      |
|    | Cancro | 0     | 0    | 2     | 0    | 0     | 1    | 0    | 4      |

**Tabella 9. Tabella di contingenza “True ASCUS” (per tutti i centri complessivamente)  
Casi ASCUS complessivi classificati  
TIS vs. I2**

|    |        | TIS   |      |       |      |       |      |      |        |
|----|--------|-------|------|-------|------|-------|------|------|--------|
|    |        | UNSAT | NILM | ASCUS | LSIL | ASC-H | AGUS | HSIL | Cancro |
| I2 | UNSAT  | 2     | 0    | 1     | 0    | 2     | 0    | 0    | 0      |
|    | NILM   | 1     | 143  | 36    | 7    | 4     | 5    | 2    | 1      |
|    | ASCUS  | 0     | 76   | 113   | 23   | 15    | 0    | 3    | 0      |
|    | LSIL   | 1     | 11   | 33    | 45   | 5     | 0    | 2    | 0      |
|    | ASC-H  | 0     | 16   | 18    | 5    | 37    | 1    | 19   | 0      |
|    | AGUS   | 1     | 0    | 0     | 0    | 1     | 2    | 0    | 0      |
|    | HSIL   | 0     | 5    | 6     | 5    | 19    | 0    | 53   | 0      |
|    | Cancro | 0     | 0    | 0     | 1    | 0     | 0    | 0    | 0      |

**Tabella 10. Tabella di contingenza “True LSIL” (per tutti i centri complessivamente)  
Casi LSIL complessivi classificati  
TIS vs. I2**

|    |        | TIS   |      |       |      |       |      |      |        |
|----|--------|-------|------|-------|------|-------|------|------|--------|
|    |        | UNSAT | NILM | ASCUS | LSIL | ASC-H | AGUS | HSIL | Cancro |
| I2 | UNSAT  | 1     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | NILM   | 0     | 13   | 11    | 8    | 0     | 0    | 1    | 0      |
|    | ASCUS  | 0     | 18   | 107   | 49   | 4     | 0    | 1    | 0      |
|    | LSIL   | 0     | 19   | 86    | 516  | 10    | 0    | 17   | 0      |
|    | ASC-H  | 0     | 3    | 12    | 13   | 16    | 1    | 16   | 0      |
|    | AGUS   | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | HSIL   | 0     | 1    | 3     | 40   | 11    | 2    | 107  | 0      |
|    | Cancro | 0     | 0    | 0     | 2    | 0     | 0    | 0    | 1      |

**Tabella 11. Tabella di contingenza “True ASC-H” (per tutti i centri complessivamente)  
Casi ASC-H complessivi classificati  
TIS vs. I2**

|    |        | TIS   |      |       |      |       |      |      |        |
|----|--------|-------|------|-------|------|-------|------|------|--------|
|    |        | UNSAT | NILM | ASCUS | LSIL | ASC-H | AGUS | HSIL | Cancro |
| I2 | UNSAT  | 0     | 0    | 0     | 0    | 1     | 0    | 0    | 0      |
|    | NILM   | 0     | 5    | 4     | 0    | 2     | 1    | 1    | 0      |
|    | ASCUS  | 0     | 9    | 16    | 1    | 13    | 0    | 4    | 0      |
|    | LSIL   | 0     | 1    | 3     | 2    | 7     | 0    | 1    | 0      |
|    | ASC-H  | 0     | 4    | 14    | 1    | 31    | 1    | 9    | 0      |
|    | AGUS   | 0     | 1    | 1     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | HSIL   | 0     | 4    | 4     | 2    | 17    | 0    | 31   | 1      |
|    | Cancro | 0     | 0    | 1     | 0    | 0     | 0    | 0    | 2      |

**Tabella 12. Tabella di contingenza “True AGUS” (per tutti i centri complessivamente)  
Casi AGUS complessivi classificati  
TIS vs. I2**

|    |        | TIS   |      |       |      |       |      |      |        |
|----|--------|-------|------|-------|------|-------|------|------|--------|
|    |        | UNSAT | NILM | ASCUS | LSIL | ASC-H | AGUS | HSIL | Cancro |
| I2 | UNSAT  | 1     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | NILM   | 1     | 30   | 2     | 0    | 1     | 3    | 0    | 0      |
|    | ASCUS  | 0     | 2    | 0     | 0    | 1     | 0    | 1    | 0      |
|    | LSIL   | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | ASC-H  | 0     | 1    | 0     | 0    | 4     | 1    | 2    | 0      |
|    | AGUS   | 2     | 10   | 3     | 0    | 1     | 12   | 1    | 1      |
|    | HSIL   | 1     | 2    | 2     | 0    | 4     | 3    | 9    | 0      |
|    | Cancro | 2     | 2    | 1     | 0    | 0     | 1    | 1    | 9      |

**Tabella 13. Tabella di contingenza “True HSIL” (per tutti i centri complessivamente)  
Casi HSIL complessivi classificati  
TIS vs. I2**

|    |        | TIS   |      |       |      |       |      |      |        |
|----|--------|-------|------|-------|------|-------|------|------|--------|
|    |        | UNSAT | NILM | ASCUS | LSIL | ASC-H | AGUS | HSIL | Cancro |
| I2 | UNSAT  | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | NILM   | 0     | 4    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | ASCUS  | 0     | 3    | 12    | 1    | 7     | 0    | 2    | 1      |
|    | LSIL   | 0     | 2    | 7     | 28   | 7     | 0    | 5    | 0      |
|    | ASC-H  | 0     | 0    | 16    | 13   | 58    | 1    | 23   | 2      |
|    | AGUS   | 0     | 1    | 3     | 0    | 1     | 1    | 3    | 0      |
|    | HSIL   | 0     | 3    | 12    | 26   | 44    | 6    | 243  | 5      |
|    | Cancro | 0     | 0    | 0     | 1    | 0     | 1    | 16   | 12     |

**Tabella 14. Tabella di contingenza “True Cancer” (per tutti i centri complessivamente)  
Casi di cancro complessivi classificati  
TIS vs. I2**

|    |        | TIS   |      |       |      |       |      |      |        |
|----|--------|-------|------|-------|------|-------|------|------|--------|
|    |        | UNSAT | NILM | ASCUS | LSIL | ASC-H | AGUS | HSIL | Cancro |
| I2 | UNSAT  | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | NILM   | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | ASCUS  | 0     | 0    | 0     | 0    | 1     | 0    | 0    | 0      |
|    | LSIL   | 0     | 0    | 1     | 0    | 0     | 0    | 0    | 0      |
|    | ASC-H  | 0     | 0    | 1     | 1    | 2     | 0    | 0    | 0      |
|    | AGUS   | 0     | 0    | 0     | 1    | 0     | 6    | 0    | 8      |
|    | HSIL   | 0     | 0    | 0     | 0    | 1     | 0    | 19   | 1      |
|    | Cancro | 0     | 0    | 0     | 0    | 0     | 4    | 5    | 63     |

La Tabella 15 mostra le frequenze marginali delle diagnosi descrittive per le modificazioni cellulari benigne di tutti i centri complessivamente. Ogni vetrino è stato letto tre volte, prima da un tecnico di citologia e poi da un patologo.

**Tabella 15. Frequenze marginali non classificate –  
Riepilogo delle diagnosi descrittive per le modificazioni cellulari benigne –  
Tutti i centri complessivamente**

| Numero di letture   | Funzione di analisi TIS |             | Funzione di analisi I2 |             |
|---|-------------------------|-------------|------------------------|-------------|
|   | N                       | %           | N                      | %           |
| 7542  |                         |             | 7542                   |             |
| <b>Diagnosi descrittiva</b>                                 | <b>N</b>                | <b>%</b>    | <b>N</b>               | <b>%</b>    |
| <b>Modificazioni cellulari benigne</b>                      | <b>402</b>              | <b>5,3%</b> | <b>420</b>             | <b>5,6%</b> |
| <b>Organismi:</b>   |                         |             |                        |             |
| Trichomonas Vaginalis                                       | 20                      | 0,3%        | 28                     | 0,4%        |
| Organismi fungini presenti con Candida spp.                 | 122                     | 1,6%        | 128                    | 1,7%        |
| Mutamento nella flora che suggerisce una vaginosi batterica | 183                     | 2,4%        | 208                    | 2,8%        |
| Batteri presenti con Actinomyces spp.                       | 2                       | 0,0%        | 3                      | 0,0%        |
| Modificazioni cellulari associate al virus dell’herpes      | 2                       | 0,0%        | 1                      | 0,0%        |
| Altra infezione   | 0                       | 0,0%        | 0                      | 0,0%        |
| <b>Altri reperti non neoplastici</b>                        |                         |             |                        | 0,0%        |
| Modificazioni cellulari reattive associate a infiammazione  | 34                      | 0,5%        | 16                     | 0,2%        |
| Atrofia   | 33                      | 0,4%        | 26                     | 0,3%        |
| Modificazioni cellulari reattive associate a radiazioni     | 0                       | 0,0%        | 0                      | 0,0%        |
| Modificazioni cellulari reattive associate a IUD            | 0                       | 0,0%        | 1                      | 0,0%        |
| Stato delle cellule ghiandolari dopo l’isterectomia         | 0                       | 0,0%        | 0                      | 0,0%        |
| Cellule endometriali in una donna che ha $\geq 45$ anni     | 6                       | 0,1%        | 9                      | 0,1%        |

L’Integrated Imager ha mostrato una percentuale leggermente superiore di modificazioni cellulari benigne (420 su 7542 o il 5,6%) rispetto alla funzionalità di analisi del TIS (402 su 7542 o il 5,3%), tuttavia questa non era statisticamente significativa.

### Conclusioni

La sensibilità e la specificità dell’Integrated Imager per l’analisi dei vetrini con il sistema ThinPrep 2000 e il processore ThinPrep 5000 sono simili alla sensibilità e specificità del Sistema di imaging ThinPrep.

## G2.3 Prestazioni analitiche dell'Integrated Imager

### Riproducibilità con lo stesso dispositivo

Le prestazioni analitiche sono state valutate esaminando il contenuto dei 22 campi di analisi (FOV) presentati dall'Integrated Imager. Le valutazioni sono state effettuate da tecnici di citologia. Nessun patologo ha analizzato il FOV. Per questa valutazione non sono stati effettuati esami completi dei vetrini.

I risultati della riproducibilità intra-strumento sono stati raccolti da tre (3) tecnici di citologia che hanno eseguito l'analisi dei vetrini per tre (3) volte sullo stesso strumento con un periodo di lavaggio (washout) di almeno 14 giorni.

I 260 vetrini utilizzati in questo studio sono stati precedentemente preparati da campioni ThinPrep e hanno ricevuto una diagnosi citologica convalidata.

La diagnosi con il punteggio più alto dell'esame dei 22 FOV e il numero di FOV anomali sono stati registrati per ciascuna delle tre sessioni sia per l'analisi TIS che per l'analisi I2.

Nella Tabella 16 sono riassunti i risultati intra-strumento per ciascuna categoria diagnostica di vetrini (in base ai veri risultati convalidati). Per ogni gruppo, sono riportate le seguenti metriche:

- % anomala  
La proporzione di vetrini per cui sono stati osservati FOV anomali.  
(Per i vetrini NILM o UNSAT, la colonna % normale viene utilizzata per registrare le proporzioni che non sono anomale).
- % categoria+  
La proporzione di vetrini per i quali è stato osservato almeno un FOV con contenuto della vera categoria del vetrino o per una categoria superiore.
- % di N/P  
La proporzione di vetrini in quella categoria che sono esclusi dall'analisi (l'immagine del vetrino non può essere acquisita dall'imager o mancano dei dati).
- FOV anomalo, % zero  
La proporzione di vetrini per cui sono stati osservati zero FOV anomali.
- FOV anomalo, media  
Media di FOV anomali osservati (su 22 totali).

**Tabella 16. Risultati riepilogati dello studio intra-strumento**

| Dx     | Imager | % anomala | % categoria+ | % normale | % N/P | FOV anomalo |       |
|--------|--------|-----------|--------------|-----------|-------|-------------|-------|
|        |        |           |              |           |       | % zero      | Media |
| NILM   | TIS    |           |              | 69,6%     | 11,0% | 70,4%       | 0     |
|        | I2     |           |              | 78,1%     | 4,3%  | 78,4%       | 0     |
| ASCUS  | TIS    | 75,9%     | 75,9%        |           | 13,3% | 25,0%       | 6     |
|        | I2     | 71,9%     | 71,9%        |           | 5,0%  | 28,1%       | 7     |
| LSIL   | TIS    | 97,3%     | 93,2%        |           | 3,3%  | 2,8%        | 14    |
|        | I2     | 96,0%     | 94,0%        |           | 0,7%  | 4,0%        | 15    |
| ASC-H  | TIS    | 93,3%     | 86,7%        |           | 0,0%  | 6,7%        | 11,5  |
|        | I2     | 100%      | 83,3%        |           | 0,0%  | 0,0%        | 14    |
| AGUS   | TIS    | 63,0%     | 51,9%        |           | 6,7%  | 35,7%       | 2     |
|        | I2     | 55,6%     | 48,1%        |           | 10,0% | 44,4%       | 2     |
| HSIL   | TIS    | 98,0%     | 77,3%        |           | 0,0%  | 2,0%        | 20    |
|        | I2     | 97,3%     | 71,3%        |           | 0,7%  | 2,7%        | 20    |
| CANCRO | TIS    | 100%      | 46,7%        |           | 0,0%  | 0,0%        | 22    |
|        | I2     | 100%      | 53,3%        |           | 0,0%  | 0,0%        | 22    |
| UNSAT  | TIS    |           |              | 72,2%     | 40,0% | 72,2%       | 0     |
|        | I2     |           |              | 85,7%     | 36,7% | 94,7%       | 0     |

### Riproducibilità tra gli strumenti

I risultati della riproducibilità tra gli strumenti derivano dallo studio clinico. Nello studio clinico, tre (3) coppie di tecnici di citologia/patologi hanno esaminato i vetrini su strumenti diversi.

Nella Tabella 17 sono riassunti i risultati tra gli strumenti per ciascuna categoria diagnostica di vetrini (in base ai veri risultati convalidati). Per ogni gruppo, sono riportate le seguenti metriche:

- % anomala  
La proporzione di vetrini per cui è stata registrata una diagnosi anomala.  
(Per i vetrini NILM o UNSAT, la colonna % normale viene utilizzata per registrare le proporzioni che non sono anomale).
- % categoria+  
La proporzione di vetrini per cui la diagnosi del centro era uguale o superiore alla categoria convalidata del vetrino.



**Tabella 17. Risultati riepilogati dello studio tra strumenti**

| <b>Dx</b>     | <b>Imager</b> | <b>% anomala</b> | <b>% categoria+</b> | <b>% normale</b> |
|---------------|---------------|------------------|---------------------|------------------|
| <b>NILM</b>   | <b>TIS</b>    | --               | --                  | 90,0%            |
|               | <b>I2</b>     | --               | --                  | 88,1%            |
| <b>ASCUS</b>  | <b>TIS</b>    | 64,4%            | 64,4%               | --               |
|               | <b>I2</b>     | 71,7%            | 71,7%               | --               |
| <b>LSIL</b>   | <b>TIS</b>    | 95,0%            | 75,0%               | --               |
|               | <b>I2</b>     | 96,9%            | 80,6%               | --               |
| <b>ASC-H</b>  | <b>TIS</b>    | 87,7%            | 62,6%               | --               |
|               | <b>I2</b>     | 92,8%            | 63,6%               | --               |
| <b>AGUS</b>   | <b>TIS</b>    | 53,8%            | 37,6%               | --               |
|               | <b>I2</b>     | 67,5%            | 57,3%               | --               |
| <b>HSIL</b>   | <b>TIS</b>    | 97,7%            | 54,7%               | --               |
|               | <b>I2</b>     | 99,3%            | 64,7%               | --               |
| <b>CANCRO</b> | <b>TIS</b>    | 100%             | 63,2%               | --               |
|               | <b>I2</b>     | 100%             | 63,2%               | --               |
| <b>UNSAT</b>  | <b>TIS</b>    | --               | --                  | 95,2%            |
|               | <b>I2</b>     | --               | --                  | 93,2%            |

#### **G2.4 Percentuali di screening dei tecnici di citologia durante lo studio clinico**

Durante lo studio, nove (9) tecnici di citologia (CT) hanno registrato il numero di ore lavorate ogni giorno e il numero di vetrini analizzati per entrambe le revisioni TIS e I2. I livelli di esperienza dei tecnici di citologia variavano da 4 a 30 anni. Durante lo studio, i tempi di screening del tecnico di citologia sia per la revisione TIS che per la revisione I2 includevano lo screening automatizzato dei 22 campi di analisi, l'esame completo del vetrino se lo screening automatizzato non era applicabile e lo screening automatizzato dei 22 campi di analisi seguito dall'esame completo del vetrino quando venivano identificate cellule anomale durante lo screening automatizzato. Il numero di ore al giorno per lo screening dei vetrini da parte di ogni tecnico di citologia variava a causa di problemi logistici e di programmazione. Durante lo studio clinico è stata valutata solo la modalità sequenziale della funzione di analisi di I2.

Questi dati sono riassunti nella Tabella 18 che segue.

**Nota:** questi numeri rappresentano il numero totale di vetrini e non considerano il tipo di analisi: Solo campo visivo (FOV), Esame manuale completo (FMR) o FOV+FMR. Queste percentuali sono inferiori a quelle normalmente osservate nella pratica clinica poiché il numero di casi anomali in questo studio clinico era molto più alto di quanto tipicamente osservato nella normale pratica clinica (50% contro 10-20%).

**Tabella 18. Percentuali di screening del tecnico di citologia**

|                               | <b>TIS</b><br>Media vetrini/ora | <b>I2</b><br>Media vetrini/ora |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>Centro 1</b>               |                                 |                                |
| <b>Tecnico di citologia 1</b> | 9,8                             | 9,9                            |
| <b>Tecnico di citologia 2</b> | 10,4                            | 9,7                            |
| <b>Tecnico di citologia 3</b> | 11,1                            | 8,1                            |
| <b>Centro 2</b>               |                                 |                                |
| <b>Tecnico di citologia 1</b> | 6,2                             | 6,1                            |
| <b>Tecnico di citologia 2</b> | 9,0                             | 6,4                            |
| <b>Tecnico di citologia 3</b> | 9,1                             | 6,5                            |
| <b>Centro 3</b>               |                                 |                                |
| <b>Tecnico di citologia 1</b> | 9,2                             | 6,6                            |
| <b>Tecnico di citologia 2</b> | 9,9                             | 6,8                            |
| <b>Tecnico di citologia 3</b> | 10,1                            | 6,5                            |
| <b>Media combinata</b>        | <b>9,8</b>                      | <b>6,6</b>                     |
|                               | <b>100%</b>                     | <b>67%</b>                     |

**In questo studio, non è stato possibile determinare il numero di vetrini equivalenti esaminati in quanto non è stato tracciato il tipo di revisione.**

I tecnici di citologia che utilizzano l'Integrated Imager hanno esaminato e revisionato il 67% dei vetrini che i tecnici di citologia hanno revisionato durante l'utilizzo del TIS.

**Nota:** il tempo registrato per i vetrini esaminati con il TIS non tiene conto del tempo di scansione. Il tempo di scansione aggiunge circa 90 secondi per vetrino quando è stata utilizzata la modalità sequenziale dell'Integrated Imager.

## **G2.5 Studio dei tempi dei tecnici di citologia (modalità batch e sequenziale)**

È stato condotto uno studio aggiuntivo denominato "Cytotechnologist Screening Time Study ThinPrep™ Integrated Imager" (Studio dei tempi di screening dei tecnici di citologia con il ThinPrep Integrated Imager) per caratterizzare i volumi di screening per i tecnici di citologia (CT) quando viene implementato l'imaging assistivo nell'ambito del processo di esame dei vetrini. Questi dati sono stati raccolti utilizzando l'Integrated Imager in due modi:

1. L'immagine di ogni vetrino è stata acquisita e quindi esaminata da un tecnico di citologia utilizzando l'Integrated Imager. Ciò viene indicato come *modalità sequenziale* in questo studio (ossia, l'imaging e l'esame dei vetrini vengono eseguiti di seguito dal tecnico di citologia).
2. Le immagini di tutti i vetrini sono state acquisite come batch utilizzando l'Integrated Imager e in seguito il tecnico di citologia ha revisionato i vetrini come batch. In questo studio tale processo viene indicato come *modalità batch*. Nella modalità batch, l'acquisizione immagini dei vetrini viene eseguita in anticipo, separatamente dall'esame dei vetrini.

A questo studio hanno partecipato tre (3) tecnici di citologia. Questi hanno revisionato i vetrini nell'arco di tre (3) giorni (screening dei vetrini per una giornata di 8 ore) per ciascuna fase dello studio. Le immagini dei vetrini sono state acquisite e revisionate in modo indipendente da ciascuno dei tre tecnici di citologia.

Tutti i vetrini sono stati allestiti da campioni ThinPrep™ con diagnosi citologiche note, su un processore ThinPrep e sono stati colorati con soluzione ThinPrep Stain. Sono stati forniti set di 400 vetrini randomizzati per tecnico di citologia, ciascuno con circa il 10% di diagnosi anomala, al fine di occupare completamente un tecnico di citologia per tre (3) giorni interi di screening. I tecnici di citologia non conoscevano le diagnosi.

È stato previsto un “periodo di washout” (lavaggio) di almeno una settimana tra le fasi di studio per ciascun tecnico di citologia.

La Tabella 19 mostra la ripartizione totale dei tipi di revisioni eseguite nello studio dei tempi dei tecnici di citologia.

**Tabella 19. Vetrini totali esaminati per tipo di analisi/Tecnico di citologia**  
(% di scansione automatica = n. FOV+FMR /N. totale di vetrini esaminati in 3 giorni)

|                                  | Analisi sequenziale       |                           |                           |                  | Analisi batch             |                           |                           |                  |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
|                                  | Tecnico di citologia n. 1 | Tecnico di citologia n. 2 | Tecnico di citologia n. 3 | Complessivamente | Tecnico di citologia n. 1 | Tecnico di citologia n. 2 | Tecnico di citologia n. 3 | Complessivamente |
| <b>N. totale di vetrini</b>      | 255                       | 285                       | 300                       | 840              | 365                       | 340                       | 353                       | 1058             |
| <b>N. solo FOV</b>               | 212                       | 179                       | 239                       | 630              | 308                       | 226                       | 265                       | 799              |
| <b>N. FOV+FMR</b>                | 42                        | 100                       | 37                        | 179              | 51                        | 109                       | 75                        | 235              |
| <b>N. solo FMR</b>               | 1                         | 6                         | 4                         | 11               | 6                         | 5                         | 13                        | 24               |
| <b>% di scansione automatica</b> | 16%                       | 35%                       | 19%                       | 24%              | 14%                       | 32%                       | 21%                       | 22%              |

I risultati sono mostrati nella **Tabella 20**. Il numero medio di vetrini analizzati al giorno durante l’uso dell’Integrated Imager in modalità sequenziale per lo screening e l’esame dei vetrini è stato di **92** vetrini. I tecnici di citologia che hanno utilizzato l’Integrated Imager nella modalità batch hanno esaminato l’86% del numero massimo di vetrini che i tecnici di citologia avrebbero potuto esaminare utilizzando il TIS.

**Tabella 20. Percentuale giornaliera di esame dei vetrini del tecnico di citologia**

|                             | Tecnico di citologia             | N. di vetrini esaminati |          |          |                   | Media giornaliera complessiva |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------|----------|-------------------|-------------------------------|
|                             |                                  | Giorno 1                | Giorno 2 | Giorno 3 | Media giornaliera |                               |
| <b>Modalità sequenziale</b> | <b>Tecnico di citologia n. 1</b> | 87                      | 80       | 88       | 87                | 92<br>(67%*)                  |
|                             | <b>Tecnico di citologia n. 2</b> | 90                      | 100      | 95       | 95                |                               |
|                             | <b>Tecnico di citologia n. 3</b> | 92                      | 108      | 100      | 100               |                               |
| <b>Modalità in batch</b>    | <b>Tecnico di citologia n. 1</b> | 119                     | 123      | 123      | 123               | 119<br>(86%*)                 |
|                             | <b>Tecnico di citologia n. 2</b> | 124                     | 106      | 110      | 110               |                               |
|                             | <b>Tecnico di citologia n. 3</b> | 119                     | 120      | 114      | 119               |                               |

\* Percentuale rispetto al TIS che è pari al 100%.

La concordanza della diagnosi dei tecnici di citologia è stata confrontata con i risultati convalidati riportati nella Tabella 21. Le elevate percentuali di concordanza nella diagnosi con i risultati dei vetrini convalidati supportano l'utilità clinica di questo studio.

**Tabella 21. Risultati PPA e NPA per tecnico di citologia sulla base dei risultati convalidati (Media risultati positivi ASC-US+)**

|                                  | Modalità sequenziale |     | Modalità batch |     |
|----------------------------------|----------------------|-----|----------------|-----|
|                                  | PPA                  | NPA | PPA            | NPA |
| <b>Tecnico di citologia n. 1</b> | 100%                 | 97% | 97%            | 96% |
| <b>Tecnico di citologia n. 2</b> | 100%                 | 76% | 100%           | 79% |
| <b>Tecnico di citologia n. 3</b> | 91%                  | 94% | 100%           | 90% |
| <b>Complessivamente</b>          | 97%                  | 89% | 99%            | 89% |

Il carico di lavoro è definito conformemente al CLIA con un limite massimo di 100 vetrini in non meno di 8 ore lavorative. Si tratta di un esame manuale completo di 100 vetrini.

Quando si utilizzano sistemi di imaging automatizzati, gli utenti potrebbero dover rivedere solo una parte del vetrino per effettuare una diagnosi di NILM, riducendo così il tempo necessario per la revisione da parte del tecnico di citologia. Al contrario, nei casi in cui è presente un'anomalia, l'esame parziale del vetrino è seguito da un esame manuale completo, che porta a un tempo di revisione più lungo da parte del tecnico di citologia. In entrambi i casi, vengono utilizzati valori diversi per tenere conto della differenza nei tempi di revisione per arrivare alle stime del carico di lavoro dei vetrini (vedere le Tabelle 22 e 23).

Quando si utilizza la modalità sequenziale, l'Integrated Imager esegue la scansione del vetrino in circa 90 secondi. Tale tempo deve essere considerato quando si determina il valore utilizzato per i calcoli del carico di lavoro.

Quando si utilizza la modalità in batch, il tempo di scansione non viene considerato nel tempo di revisione e, in quanto tale, è possibile rivedere più vetrini in una giornata di 8 ore.

Per aiutare i laboratori a determinare il carico di lavoro, in base al numero di vetrini esaminati solo con FOV e FOV+FMR, per i propri tecnici di citologia quando utilizzano l'Integrated Imager, i laboratori devono utilizzare il seguente metodo riportato **nella Tabella 22 e nella Tabella 24 per la modalità sequenziale e nella Tabella 23 e nella Tabella 25 per la modalità batch** per il calcolo del carico di lavoro:

le Tabelle 24 e 25 hanno lo scopo di aiutare i singoli tecnici di citologia a tenere un conteggio continuo del solo FOV e dei vetrini FOV+FMR analizzati durante ogni giornata lavorativa.

**Tabella 22. Valori per il calcolo del carico di lavoro, Integrated Imager, modalità sequenziale**

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>FMR = 1 vetrino</b>              |
| <b>FOV = 0,85 vetrino</b>           |
| <b>FMR + FOV = 1,85 vetrini</b>     |
| <b>Limite massimo = 100 vetrini</b> |

Quando viene utilizzata la modalità sequenziale, utilizzare la seguente equazione per determinare il carico di lavoro:

$$[(n. \text{ vetrini FMR}) (1) + (n. \text{ vetrini FOV}) (0,85) + (n. \text{ vetrini FOV+FMR}) (1,85)] = 100 \text{ vetrini}$$

**Tabella 23. Valori per il calcolo del carico di lavoro, Integrated Imager, modalità batch**

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>FMR = 1 vetrino</b>              |
| <b>FOV = 0,65 vetrini</b>           |
| <b>FMR + FOV = 1,65 vetrini</b>     |
| <b>Limite massimo = 100 vetrini</b> |

Quando viene utilizzata la modalità batch, utilizzare la seguente equazione per determinare il carico di lavoro:

$$[(n. \text{ vetrini FMR}) (1) + (n. \text{ vetrini FOV}) (0,65) + (n. \text{ vetrini FOV+FMR}) (1,65)] = 100 \text{ vetrini}$$

**Nota:** il limite del carico di lavoro di ThinPrep™ Integrated Imager in una giornata lavorativa di 8 ore include tutte le attività necessarie per processare i casi, non esclusivamente il tempo trascorso utilizzando il microscopio:

- Screening di 22 campi di analisi
- Esame completo manuale dei vetrini con la funzione di scansione automatica
- Revisione dell'anamnesi
- Registrazione dei risultati e triage in modo appropriato

- I vetrini per i quali vengono utilizzati solo 22 campi di analisi (FOV) per la diagnosi devono essere considerati meno di un vetrino completo.
  - Quando si utilizza la *modalità sequenziale*, un vetrino deve essere considerato pari allo 0,85 di un vetrino.
  - Quando viene utilizzata la *modalità batch*, il vetrino deve essere considerato pari allo 0,65 di un vetrino.
- I vetrini per cui viene eseguito l'esame manuale completo (FMR) utilizzando l'indicizzazione manuale dello stadio o la funzione di scansione automatica devono essere considerati come un (1) vetrino (come richiesto dal CLIA '88 per lo screening manuale).
- I vetrini per cui **vengono condotte sia** l'analisi del FOV che l'esame manuale completo (FMR) dovrebbero essere considerati come:
  - 1,85 vetrini quando si utilizza la modalità sequenziale;
  - 1,65 vetrini quando si utilizza la modalità batch.
- Se la giornata lavorativa prevede un tempo inferiore alle 8 ore, utilizzare la seguente formula per determinare il numero massimo di vetrini che possono essere analizzati.

$$\left( \frac{\text{Numero di ore per l'esame dei vetrini}}{8} \right) \times 100$$

- **Nota:** TUTTI i laboratori dovrebbero avere una chiara procedura operativa standard per la documentazione del proprio metodo di conteggio del carico di lavoro e per stabilire i limiti del carico di lavoro.
- Il Supervisore tecnico ha la responsabilità di valutare e fissare i limiti del carico di lavoro per i singoli tecnici di citologia in base alle prestazioni cliniche di laboratorio.
- **Nota:** il limite del carico di lavoro manuale giornaliero non sostituisce i requisiti della normativa CLIA di 100 vetrini in non meno di 8 ore al giorno per un periodo di 24 ore. Durante l'analisi manuale, fare riferimento ai requisiti della normativa CLIA per calcolare i limiti del carico di lavoro. L'analisi manuale si riferisce ai seguenti tipi di vetrini:
  - Vetrini analizzati con il Sistema di imaging ThinPrep utilizzando la funzione di scansione automatica.
  - Vetrini analizzati senza il Sistema di imaging ThinPrep.
  - Vetrini non ginecologici.
  - Secondo la normativa CLIA '88, questi limiti del carico di lavoro dovrebbero essere rivalutati ogni sei mesi.















**Tabella 25. Tabella di consultazione per il completamento del lavoro di screening – Integrated Imager, modalità batch, continua**

|     |    | FOV+FMR |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|     |    | 0       | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24  | 25 | 26  | 27  | 28 | 29  | 30  | 31  | 32  | 33  | 34  | 35  | 36  | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 |
| FOV | 62 | 40      | 42 | 44 | 45 | 47 | 49 | 50 | 52 | 54 | 55 | 57 | 58 | 60 | 62 | 63 | 65 | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 75 | 77 | 78 | 80  | 82 | 83  | 85  | 87 | 88  | 90  | 91  | 93  | 95  | 96  | 98  | 100 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 63 | 41      | 43 | 44 | 46 | 48 | 49 | 51 | 53 | 54 | 56 | 57 | 59 | 61 | 62 | 64 | 66 | 67 | 69 | 71 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 | 81  | 82 | 84  | 86  | 87 | 89  | 90  | 92  | 94  | 95  | 97  | 99  |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 64 | 42      | 43 | 45 | 47 | 48 | 50 | 52 | 53 | 55 | 56 | 58 | 60 | 61 | 63 | 65 | 66 | 68 | 70 | 71 | 73 | 75 | 76 | 78 | 80 | 81  | 83 | 85  | 86  | 88 | 89  | 91  | 93  | 94  | 96  | 98  | 99  |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 65 | 42      | 44 | 46 | 47 | 49 | 51 | 52 | 54 | 55 | 57 | 59 | 60 | 62 | 64 | 65 | 67 | 69 | 70 | 72 | 74 | 75 | 77 | 79 | 80 | 82  | 84 | 85  | 87  | 88 | 90  | 92  | 93  | 95  | 97  | 98  | 100 |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 66 | 43      | 45 | 46 | 48 | 50 | 51 | 53 | 54 | 56 | 58 | 59 | 61 | 63 | 64 | 66 | 68 | 69 | 71 | 73 | 74 | 76 | 78 | 79 | 81 | 83  | 84 | 86  | 87  | 89 | 91  | 92  | 94  | 96  | 97  | 99  |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 67 | 44      | 45 | 47 | 49 | 50 | 52 | 53 | 55 | 57 | 58 | 60 | 62 | 63 | 65 | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 75 | 77 | 78 | 80 | 82 | 83  | 85 | 86  | 88  | 90 | 91  | 93  | 95  | 96  | 98  | 100 |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 68 | 44      | 46 | 48 | 49 | 51 | 52 | 54 | 56 | 57 | 59 | 61 | 62 | 64 | 66 | 67 | 69 | 71 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 | 81 | 82 | 84  | 85 | 87  | 89  | 90 | 92  | 94  | 95  | 97  | 99  |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 69 | 45      | 47 | 48 | 50 | 51 | 53 | 55 | 56 | 58 | 60 | 61 | 63 | 65 | 66 | 68 | 70 | 71 | 73 | 75 | 76 | 78 | 80 | 81 | 83 | 84  | 86 | 88  | 89  | 91 | 93  | 94  | 96  | 98  | 99  |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 70 | 46      | 47 | 49 | 50 | 52 | 54 | 55 | 57 | 59 | 60 | 62 | 64 | 65 | 67 | 69 | 70 | 72 | 74 | 75 | 77 | 79 | 80 | 82 | 83 | 85  | 87 | 88  | 90  | 92 | 93  | 95  | 97  | 98  | 100 |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 71 | 46      | 48 | 49 | 51 | 53 | 54 | 56 | 58 | 59 | 61 | 63 | 64 | 66 | 68 | 69 | 71 | 73 | 74 | 76 | 78 | 79 | 81 | 82 | 84 | 86  | 87 | 89  | 91  | 92 | 94  | 96  | 97  | 99  |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 72 | 47      | 48 | 50 | 52 | 53 | 55 | 57 | 58 | 60 | 62 | 63 | 65 | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 75 | 77 | 78 | 80 | 81 | 83 | 85 | 86  | 88 | 90  | 91  | 93 | 95  | 96  | 98  | 100 |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 73 | 47      | 49 | 51 | 52 | 54 | 56 | 57 | 59 | 61 | 62 | 64 | 66 | 67 | 69 | 71 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 | 80 | 82 | 84 | 85 | 87  | 89 | 90  | 92  | 94 | 95  | 97  | 99  |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 74 | 48      | 50 | 51 | 53 | 55 | 56 | 58 | 60 | 61 | 63 | 65 | 66 | 68 | 70 | 71 | 73 | 75 | 76 | 78 | 79 | 81 | 83 | 84 | 86 | 88  | 89 | 91  | 93  | 94 | 96  | 98  | 99  |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 75 | 49      | 50 | 52 | 54 | 55 | 57 | 59 | 60 | 62 | 64 | 65 | 67 | 69 | 70 | 72 | 74 | 75 | 77 | 78 | 80 | 82 | 83 | 85 | 87 | 88  | 90 | 92  | 93  | 95 | 97  | 98  | 100 |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 76 | 49      | 51 | 53 | 54 | 56 | 58 | 59 | 61 | 63 | 64 | 66 | 68 | 69 | 71 | 73 | 74 | 76 | 77 | 79 | 81 | 82 | 84 | 86 | 87 | 89  | 91 | 92  | 94  | 96 | 97  | 99  |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 77 | 50      | 52 | 53 | 55 | 57 | 58 | 60 | 62 | 63 | 65 | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 75 | 76 | 78 | 80 | 81 | 83 | 85 | 86 | 88 | 90  | 91 | 93  | 95  | 96 | 98  | 100 |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 78 | 51      | 52 | 54 | 56 | 57 | 59 | 61 | 62 | 64 | 66 | 67 | 69 | 71 | 72 | 74 | 75 | 77 | 79 | 80 | 82 | 84 | 85 | 87 | 89 | 90  | 92 | 94  | 95  | 97 | 99  |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 79 | 51      | 53 | 55 | 56 | 58 | 60 | 61 | 63 | 65 | 66 | 68 | 70 | 71 | 73 | 74 | 76 | 78 | 79 | 81 | 83 | 84 | 86 | 88 | 89 | 91  | 93 | 94  | 96  | 98 | 99  |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 80 | 52      | 54 | 55 | 57 | 59 | 60 | 62 | 64 | 65 | 67 | 69 | 70 | 72 | 73 | 75 | 77 | 78 | 80 | 82 | 83 | 85 | 87 | 88 | 90 | 92  | 93 | 95  | 97  | 98 | 100 |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|     | 81 | 53      | 54 | 56 | 58 | 59 | 61 | 63 | 64 | 66 | 68 | 69 | 71 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 | 81 | 82 | 84 | 86 | 87 | 89 | 91 | 92  | 94 | 96  | 97  | 99 |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 82  | 53 | 55      | 57 | 58 | 60 | 62 | 63 | 65 | 67 | 68 | 70 | 71 | 73 | 75 | 76 | 78 | 80 | 81 | 83 | 85 | 86 | 88 | 90 | 91 | 93 | 95  | 96 | 98  | 100 |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 83  | 54 | 56      | 57 | 59 | 61 | 62 | 64 | 66 | 67 | 69 | 70 | 72 | 74 | 75 | 77 | 79 | 80 | 82 | 84 | 85 | 87 | 89 | 90 | 92 | 94 | 95  | 97 | 99  |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 84  | 55 | 56      | 58 | 60 | 61 | 63 | 65 | 66 | 68 | 69 | 71 | 73 | 74 | 76 | 78 | 79 | 81 | 83 | 84 | 86 | 88 | 89 | 91 | 93 | 94 | 96  | 98 | 99  |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 85  | 55 | 57      | 59 | 60 | 62 | 64 | 65 | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 75 | 77 | 78 | 80 | 82 | 83 | 85 | 87 | 88 | 90 | 92 | 93 | 95 | 97  | 98 | 100 |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 86  | 56 | 58      | 59 | 61 | 63 | 64 | 66 | 67 | 69 | 71 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 | 81 | 82 | 84 | 86 | 87 | 89 | 91 | 92 | 94 | 96 | 97  | 99 |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 87  | 57 | 58      | 60 | 62 | 63 | 65 | 66 | 68 | 70 | 71 | 73 | 75 | 76 | 78 | 80 | 81 | 83 | 85 | 86 | 88 | 90 | 91 | 93 | 95 | 96 | 98  | 99 |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 88  | 57 | 59      | 61 | 62 | 64 | 65 | 67 | 69 | 70 | 72 | 74 | 75 | 77 | 79 | 80 | 82 | 84 | 85 | 87 | 89 | 90 | 92 | 94 | 95 | 97 | 98  |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 89  | 58 | 60      | 61 | 63 | 64 | 66 | 68 | 69 | 71 | 73 | 74 | 76 | 78 | 79 | 81 | 83 | 84 | 86 | 88 | 89 | 91 | 93 | 94 | 96 | 97 | 99  |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 90  | 59 | 60      | 62 | 63 | 65 | 67 | 68 | 70 | 72 | 73 | 75 | 77 | 78 | 80 | 82 | 83 | 85 | 87 | 88 | 90 | 92 | 93 | 95 | 96 | 98 | 100 |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 91  | 59 | 61      | 62 | 64 | 66 | 67 | 69 | 71 | 72 | 74 | 76 | 77 | 79 | 81 | 82 | 84 | 86 | 87 | 89 | 91 | 92 | 94 | 95 | 97 | 99 |     |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 92  | 60 | 61      | 63 | 65 | 66 | 68 | 70 | 71 | 73 | 75 | 76 | 78 | 80 | 81 | 83 | 85 | 86 | 88 | 90 | 91 | 93 | 94 | 96 | 98 | 99 |     |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 93  | 60 | 62      | 64 | 65 | 67 | 69 | 70 | 72 | 74 | 75 | 77 | 79 | 80 | 82 | 84 | 85 | 87 | 89 | 90 | 92 | 93 | 95 | 97 | 98 |    |     |    |     |     |    |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |





## H. Conclusioni degli studi clinici

---

- Quando il ThinPrep Integrated Imager è stato messo a confronto con il Sistema di imaging ThinPrep, i revisori hanno ottenuto una maggiore sensibilità in tutte le categorie anomale. È stato rilevato un certo calo della specificità.
  - Per i vetrini ASCUS+, l'aumento della sensibilità è stato del 3,8% con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra 2,6% e 5,0% e il calo della specificità è stato del -1,9% con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -2,8% e -1,0%.
  - Per i vetrini LSIL+, l'aumento della sensibilità è stato del 5,8% con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra il 4,1% e il 7,5% e il calo della specificità è stato del -1,9% con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -2,6% e -1,2%.
  - Per i vetrini HSIL+, l'aumento della sensibilità è stato del 7,9% con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra il 4,5% e l'11,2% e il calo della specificità è stato del -1,1% con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -1,6% e -0,6%.
- Considerando la somiglianza tecnologica del sistema di imaging ThinPrep e i risultati dello studio clinico comparativo, si conclude che il ThinPrep Integrated Imager è simile al Sistema di imaging ThinPrep e può essere utilizzato come sostituto per l'esame manuale dei vetrini ThinPrep™ Pap Test allestiti sul sistema ThinPrep 2000 e sul processore ThinPrep 5000 per determinare la presenza di cellule atipiche, di neoplasie cervicali, compresi i rispettivi precursori (lesioni intraepiteliali squamose di basso grado, lesioni intraepiteliali squamose di alto grado), del carcinoma e di tutte le altre categorie citologiche così come sono state definite nel Bethesda System.
- Il volume di screening per i tecnici di citologia quando si utilizza l'Integrated Imager per l'imaging e l'esame dei vetrini rientra nelle linee guida CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) per il numero totale di vetrini che possono essere esaminati in un giorno.
- Al fine di aumentare il numero di vetrini che possono essere esaminati da un tecnico di citologia in un giorno, è possibile eseguire in anticipo l'imaging dei vetrini (nella modalità in batch), che quindi possono essere esaminati dal tecnico di citologia in un batch.
- Il numero di vetrini che un tecnico di citologia può scansionare e rivedere in un giorno è inferiore sull'Integrated Imager rispetto a quello del Sistema di imaging ThinPrep.
  - Poiché le prestazioni possono variare a seconda dei centri a causa delle differenze nelle popolazioni delle pazienti e le prassi usate per la lettura, ciascun laboratorio che utilizza questo sistema deve implementare sistemi di verifica e di controllo della qualità per una selezione dei limiti appropriati per i carichi di lavoro.
  - Per i centri clinici e le popolazioni oggetto degli studi descritti, i dati degli studi clinici indicano che l'uso del ThinPrep Integrated Imager durante lo screening preliminare del cancro della cervice su vetrini ThinPrep™ Pap Test per determinare la presenza di cellule atipiche, di neoplasie cervicali, inclusi i rispettivi precursori, di carcinomi e di tutti gli altri criteri citologici così come indicato nel Bethesda System, consente di determinare in modo sicuro ed efficace le anomalie cervicali.



## Bibliografia

---

1. Nayar R, Wilbur DC. (eds). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer: 2015.
2. Hologic, Inc. ThinPrep™ Imaging System Operation Summary and Clinical Information. Part number MAN-03938-001.

## Cronologia delle revisioni

---

| <b>Revisione</b>      | <b>Data</b> | <b>Descrizione</b>  |
|-----------------------|-------------|---|
| AW-22850-701 Rev. 001 | 5-2021      | Sostituzione del marchio CE. Aggiunta dei dati dello studio clinico. Aggiunta delle istruzioni per la segnalazione di incidenti gravi. Modifica gestionale. |



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



Hologic BV  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem, Belgio

AW-22850-701 Rev. 001  
5-2021  
© 2021 Hologic, Inc.  
Tutti i diritti riservati.