

HOLOGIC®

Sistema di diagnostica digitale Genius™



Istruzioni per l'uso

CE

IVD

USO PREVISTO

Il sistema di diagnostica digitale Genius™, quando utilizzato con l'algoritmo Genius™ Cervical AI, è indicato per agevolare lo screening del cancro della cervice su vetrini per ThinPrep® Pap Test, per determinare la presenza di cellule atipiche, neoplasie cervicali, inclusi i rispettivi precursori (lesioni intraepiteliali squamose di basso grado, lesioni intraepiteliali squamose di alto grado) e i carcinomi, nonché tutte le altre categorie citologiche, tra cui l'adenocarcinoma, così come sono state definite nel *Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

Il sistema di diagnostica digitale Genius può essere utilizzato anche con vetrini da microscopio non per uso ginecologico ThinPrep® e i vetrini da microscopio ThinPrep® UroCyte® per fornire un'immagine digitale dell'intero addensamento cellulare per lo screening.

Il sistema di diagnostica digitale Genius include l'analizzatore di immagini digitali Genius™, il server di gestione delle immagini (IMS) Genius™ e la stazione di revisione Genius™. Il sistema è destinato alla creazione e alla visualizzazione delle immagini digitali scannerizzate dei vetrini ThinPrep, che sarebbero altrimenti destinati alla visualizzazione manuale mediante la tradizionale microscopia ottica. Spetta al patologo qualificato assicurarsi di utilizzare procedure e garanzie appropriate mirate a garantire la validità dell'interpretazione delle immagini ottenute con questo sistema.

Per uso professionale.

RIEPILOGO E PRINCIPI DI BASE DEL SISTEMA

I vetrini che sono stati preparati per lo screening vengono caricati nelle cassette porta-vetrini, che vengono messe nell'analizzatore di immagini digitali. L'operatore utilizza il touch screen dell'analizzatore di immagini digitali per interagire con lo strumento tramite un'interfaccia grafica controllata mediante menu.

Il lettore di ID vetrino scannerizza l'ID di accesso del vetrino e individua la posizione dell'addensamento cellulare. Successivamente l'analizzatore di immagini digitali scannerizza l'intero addensamento cellulare ThinPrep, creando un'immagine messa a fuoco dell'intero vetrino.

Per i vetrini con campione della paziente per ThinPrep® Pap Test, l'algoritmo Genius Cervical AI identifica gli oggetti di interesse rilevati sul vetrino. Gli oggetti classificati come i più clinicamente rilevanti vengono presentati in una raccolta al tecnico di citologia (CT) o al patologo per la revisione in una raccolta di immagini. I dati dell'immagine del vetrino, l'ID vetrino e il record con i dati associati vengono trasmessi ai server di gestione delle immagini e il vetrino viene riportato nella rispettiva cassetta porta-vetrini.

Il server di gestione delle immagini funge da gestore centrale dei dati per il sistema di diagnostica digitale Genius. Man mano che l'analizzatore di immagini digitali crea le immagini dei vetrini che vengono revisionate nella stazione di revisione, il server archivia, recupera e trasmette i dati sulla base dell'ID caso.

Il tecnico di citologia o il patologo esamina i casi nella stazione di revisione. La stazione di revisione è un computer dedicato che esegue un'applicazione software della stazione di revisione, con un monitor idoneo per la revisione diagnostica degli oggetti di interesse e/o delle immagini dell'intero vetrino. La stazione di revisione è dotata di una tastiera e di un mouse. Quando nella stazione di revisione viene identificato un ID di accesso per un caso valido, il server invia le immagini relative a quell'ID. Al tecnico di citologia o al patologo viene presentata una raccolta di immagini degli oggetti di interesse relativi a quel vetrino.

Durante la revisione di un'immagine, il tecnico di citologia o il patologo ha la possibilità di contrassegnare elettronicamente gli oggetti di interesse e di includere i contrassegni nella revisione dei vetrini. Il revisore ha sempre la possibilità di muoversi e zoomare attraverso la vista dell'immagine dell'intero vetrino, offrendo la piena libertà di spostare ogni parte dell'addensamento cellulare nella visuale di analisi.

LIMITAZIONI

- Solo il personale adeguatamente addestrato può azionare l'analizzatore di immagini digitali o la stazione di revisione.
- L'algoritmo Genius Cervical AI deve essere utilizzato esclusivamente con il ThinPrep Pap Test.
- Il supervisore tecnico del laboratorio dovrà determinare i limiti dei carichi di lavoro del personale che utilizza il sistema di diagnostica digitale Genius.
- Devono essere utilizzati vetrini da microscopio ThinPrep appropriati per il tipo di campione.
- I vetrini devono essere colorati usando la soluzione ThinPrep Stain secondo il protocollo di colorazione dei vetrini applicabile al sistema di imaging ThinPrep®.
- I vetrini devono essere puliti e privi di detriti prima di essere messi sul sistema.
- Il copri oggetto usato per il vetrino deve essere asciutto e posizionato correttamente.
- I vetrini che sono rotti o con copri oggetto montato in modo inappropriato non devono essere utilizzati.
- I vetrini utilizzati con l'analizzatore di immagini digitali Genius devono contenere informazioni di identificazione con il numero di accesso formattato in modo appropriato, come descritto nel manuale dell'operatore.
- Non sono state valutate le prestazioni del sistema di diagnostica digitale Genius che utilizza vetrini preparati da fiale di campioni riprocessati.
- Il monitor e la scheda grafica della stazione di revisione sono forniti da Hologic, specificatamente per il sistema di diagnostica digitale Genius. Sono necessari per il corretto funzionamento del sistema e non possono essere sostituiti.

AVVERTENZE

- Per diagnostica *in vitro*.
- L'analizzatore di immagini digitali genera, utilizza e può irradiare energia in radiofrequenza e può causare interferenze alle comunicazioni radio.
- Vetro. L'analizzatore di immagini digitali utilizza vetrini da microscopio che hanno bordi taglienti. Inoltre, i vetrini potrebbero rompersi nella confezione o nello strumento. Manipolare i vetrini e pulire lo strumento con estrema cautela.
- L'installazione deve essere effettuata esclusivamente da personale autorizzato. Il sistema deve essere installato esclusivamente da personale qualificato Hologic.

PRECAUZIONI

- Le apparecchiature per le comunicazioni portatili RF (comprese le periferiche come i cavi dell'antenna e le antenne esterne) devono essere utilizzate a una distanza non inferiore a 30 cm (12 pollici) da qualsiasi parte dell'analizzatore di immagini digitali, inclusi i cavi specificati dal fabbricante. Diversamente le prestazioni di questo apparecchio potrebbero ridursi.
- È necessario prestare attenzione per garantire che i vetrini siano orientati correttamente nella cassetta porta-vetrini dell'analizzatore di immagini digitali per evitare che il sistema li rifiuti.
- Per garantire un funzionamento appropriato, collocare l'analizzatore di immagini digitali su una superficie solida e piana, lontano da apparecchiature che generano vibrazioni.

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

STUDIO DEGLI OGGETTI DI INTERESSE (OOI)

Per dimostrare che l'algoritmo Genius Cervical AI seleziona accuratamente gli OOI, è stato condotto uno studio in laboratorio. Un OOI è una cellula o un cluster di cellule su un allestimento del vetrino, che molto probabilmente contiene informazioni clinicamente pertinenti per scopi diagnostici. Lo studio ha confrontato gli OOI selezionati dall'algoritmo Genius Cervical AI con le immagini degli stessi campioni acquisite e revisionate dai tecnici di citologia utilizzando il sistema di imaging ThinPrep (revisione assistita da TIS). Lo studio ha valutato le prestazioni dell'algoritmo Genius Cervical AI nel presentare immagini idonee per la diagnostica di casi cervicali anomali, per determinare la presenza di comuni organismi infetti in un caso e per determinare la presenza della componente endocervicale (ECC) in un caso normale. Lo studio ha altresì misurato la riproducibilità del sistema di diagnostica digitale Genius.

Nello studio, sono stati registrati 260 vetrini ThinPrep, ottenuti da campioni residui di ThinPrep Pap Test, coprendo l'intera gamma di categorie diagnostiche anomale, così come sono state definite nel *Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Le immagini dei vetrini sono state acquisite una volta sul sistema di imaging ThinPrep, e poi le immagini degli stessi vetrini sono state acquisite tre volte su tre differenti analizzatori di immagini digitali Genius.

I vetrini sono stati revisionati dai tecnici di citologia utilizzando il sistema di imaging ThinPrep (revisione assistita da TIS) e dopo un tempo di lavaggio, uno degli stessi tecnici ha revisionato i nove cicli dello stesso caso sul sistema di diagnostica Genius. In ciascuna revisione eseguita sul sistema di diagnostica digitale Genius, il tecnico di citologia ha registrato ciò che ha osservato in ogni riquadro nella raccolta per il caso sulla stazione di revisione. Le revisioni del tecnico di citologia sono state condotte secondo la procedura standard di laboratorio, registrando il risultato diagnostico, la presenza o l'assenza della componente endocervicale (ECC) e la presenza di organismi infettivi, quali trichomonas, candida, coccobacillus per la revisione assistita da TIS.

L'accuratezza e la riproducibilità dell'algoritmo sono state misurate confrontandole con le diagnosi assistite da TIS. Come metrica sono state utilizzate la media e la deviazione standard tra i cicli che portavano alla stessa diagnosi o a una diagnosi di grado superiore.

Studio degli OOI: registro dei campioni

Nella Tabella 1 sono indicate le diagnosi nominali di arruolamento nello studio (in base ai risultati del laboratorio donatore) dei vetrini. In questo studio non era presente alcun criterio di verità indipendente, quindi lo studio non ha misurato l'accuratezza assoluta; lo studio ha confrontato la revisione assistita da TIS con gli OOI sul sistema di diagnostica digitale Genius.

Tabella 1. Vetrini registrati nello studio degli OOI

Categoria	N. di vetrini
NILM	99
ASCUS	6
LSIL	60
ASC-H	8
AGUS	10
HSIL	60
CANCRO	16

Risultati dello studio: categorie diagnostiche di citologia cervicale

Per ogni caso la categoria più alta di OOI rilevati nei nove cicli del caso eseguiti sul sistema di diagnostica digitale Genius è stata confrontata con la categoria diagnostica per lo stesso vetrino nella revisione assistita da TIS. La Tabella 2 mostra la relazione tra i risultati del sistema di diagnostica digitale Genius e i risultati assistiti da TIS.

Tabella 2. Risultati della revisione assistita da TIS vs. OOI del sistema di diagnostica digitale Genius

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

Lo studio ha mostrato una media di 6,8 OOI nei riquadri per caso per il sistema diagnostico digitale Genius corrispondenti alla diagnosi assistita da TIS. La deviazione standard era di 1,3. Questi risultati dimostrano che il sistema di diagnostica digitale Genius seleziona accuratamente gli OOI di maggiore interesse per la diagnosi. Inoltre, i risultati sono ripetibili per più strumenti e più cicli.

Risultati dello studio: determinazione della ECC nei casi normali

La presenza della componente endocervicale (ECC) viene annotata durante l'esame dei vetrini per confermare l'adeguato campionamento cellulare. La ECC consta di cellule metaplastiche squamose o endocervicali. Dato che l'algoritmo per il cancro della cervice di diagnostica digitale Genius dà la priorità alla rappresentazione di cellule anomale quando sono presenti, la determinazione della ECC è stata valutata in questo sottogruppo di vetrini ritenuti normali (NILM) dalla revisione assistita da TIS.

La Tabella 3 mostra la relazione tra la presenza di ECC nella revisione assistita da TIS rispetto alla revisione della raccolta di OOI. Per ogni caso, il "+" o il "-" corrisponde rispettivamente alla presenza o assenza di ECC. Nella tabella è riportato il conteggio di vetrini in ogni categoria.

**Tabella 3. Determinazione della ECC nei casi normali:
concordanza tra i risultati della revisione assistita da TIS e i risultati dello studio sugli OOI**

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

Le percentuali di concordanza positiva e negativa (PPA e NPA) sono state calcolate in relazione al risultato assistito da TIS. Sono state fornite anche le percentuali di rilevamento e la differenza. Gli intervalli di confidenza per le proporzioni sono stati calcolati utilizzando il metodo di assegnazione del punteggio Newcombe e tenendo conto della correlazione tra le coppie abbinate.

La percentuale di rilevamento della ECC per la revisione degli OOI è stata del 94%, rispetto al 64% della revisione assistita da TIS. Sono stati identificati 31 vetrini NILM per i quali la ECC è stata identificata e contrassegnata come presente nella raccolta OOI ma non annotata nella revisione assistita da TIS. Dopo un ulteriore esame di tali casi, la ECC era composta da cellule metaplastiche squamose rare, che non erano state annotate durante la revisione assistita da TIS.

Rilevamento di organismi infettivi

La presenza di organismi infettivi è stata annotata come parte integrante dell'esame dei vetrini per coadiuvare la valutazione clinica del caso. In questo studio, sono stati registrati vetrini che includevano tre classi di organismi: trichomonas, candida e coccobacilli. Le tabelle che seguono confrontano il rilevamento di ogni organismo per la revisione assistita da TIS e la revisione degli OOI nella raccolta di una stazione di revisione per la diagnostica digitale Genius. Per ciascuna tabella vengono fornite le percentuali di concordanza positiva e negativa in relazione al risultato assistito da TIS. Sono anche incluse la percentuale complessiva di rilevamento per ogni organismo e la differenza nelle percentuali di rilevamento (TIS–OOI).

**Tabella 4. Rilevamento di trichomonas:
concordanza tra i risultati della revisione assistita da TIS e i risultati dello studio sugli OOI**

TRICH		TIS	
		-	+
OOI	-	246	1
	+	2	8
Percentuali di concordanza	PPA	89%	(57%, 98%)
	NPA	99%	(97%, 100%)
Percentuali di rilevamento	TIS	3,5%	(1,9%, 6,5%)
	OOI	3,9%	(2,1%, 7,0%)
	(Diff)	-0,4%	(-2,5%, 1,6%)

La percentuale di rilevamento del trichomonas per il sistema di diagnostica digitale Genius era del 3,9%, rispetto al 3,5% rilevato per la revisione assistita da TIS.

**Tabella 5. Rilevamento di candida:
concordanza tra i risultati della revisione assistita da TIS e i risultati dello studio sugli OOI**

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

La percentuale di rilevamento della candida per il sistema di diagnostica digitale Genius era del 7,8%, rispetto all'8,6% rilevato per la revisione assistita da TIS.

**Tabella 6. Rilevamento di coccobacilli:
concordanza tra i risultati della revisione assistita da TIS e i risultati dello studio sugli OOI**

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

La percentuale di rilevamento dei coccobacilli per il sistema di diagnostica digitale Genius era del 19,1%, rispetto al 12,8% rilevato per la revisione assistita da TIS. Da un ulteriore esame di questi casi è stato riscontrato che i batteri erano effettivamente presenti in quantità moderate su alcune cellule. Per questo studio, è stato chiesto ai tecnici di citologia di marcare il tipo di ogni OOI presentato, in modo che fossero annotati i coccobacilli in caso di presenza di una cellula normale con batteri sovrapposti. Durante la revisione assistita da TIS, e anche nella pratica clinica, l'infezione batterica viene tipicamente annotata solo quando viene considerata di possibile rilevanza clinica (le cosiddette cellule "indizio" o un gran numero di cellule infette). La differenza nelle percentuali di rilevamento dello studio è dovuta alla differenza nella metodologia di conteggio e non si rifletterebbe necessariamente nella pratica clinica.

Nel complesso la rappresentazione di organismi infettivi determinata dall'algoritmo è equivalente o superiore a quella della revisione assistita da TIS.

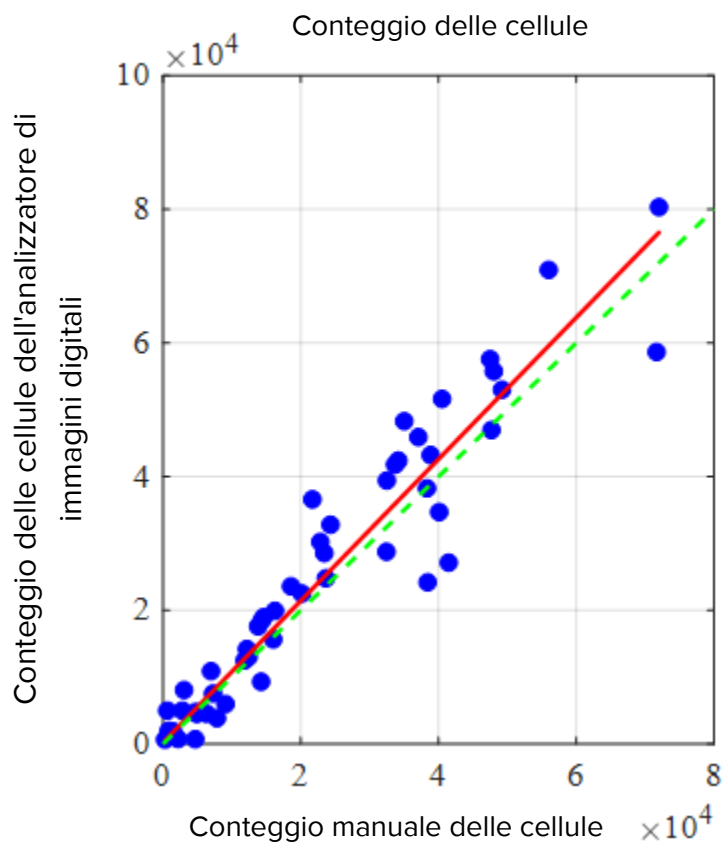
STUDIO RELATIVO AL CONTEGGIO DI CELLULE

È stato condotto uno studio per valutare le prestazioni della metrica relativa al conteggio di cellule fornito dall'algoritmo Genius Cervical AI rispetto al conteggio manuale delle cellule.

I vetrini del campione paziente per ThinPrep Pap Test sono stati allestiti su un processore ThinPrep, colorati e montati con copri oggetto. Sono state acquisite le immagini degli stessi vetrini su tre analizzatori di immagini digitali Genius in tre tempi diversi. Per ottenere il conteggio manuale delle cellule dei vetrini in questo studio, un tecnico di citologia ha esaminato l'immagine dell'intero vetrino visualizzata sulla stazione di revisione Genius, ha contato le cellule presenti in una porzione dell'immagine dell'addensamento cellulare e ha fornito una stima del numero totale di cellule in base alla porzione così come avviene nel normale processo di conteggio delle cellule su vetrini visualizzati al microscopio. I conteggi delle cellule ottenuti su ciascun analizzatore di immagini digitali tramite l'algoritmo nel sistema di diagnostica digitale Genius sono stati confrontati con la stima manuale del conteggio delle cellule.

Nello studio è stato registrato un totale di 50 campioni, inclusi almeno 8 vetrini con conteggi vicini alla soglia clinicamente critica di 5.000 cellule. I vetrini coprivano una gamma di cellularità tipica di un ambiente clinico. La Figura 1 confronta i conteggi delle cellule tra l'algoritmo Genius Cervical AI e una metodica di conteggio manuale delle cellule per ciascun campione.

Figura 1: Conteggio delle cellule con regressione di Deming: analizzatore di immagini digitali vs. conteggi manuali



Lo studio ha calcolato la media del conteggio delle cellule fornito dall'algoritmo Genius Cervical AI per ogni caso su tre cicli in ciascuno dei tre analizzatori di immagini digitali dello studio. Il CV (%) intra-strumenti nello studio era pari a 0,6%. Il CV (%) inter-strumenti era pari a 2,7%.

Lo studio ha inoltre stimato l'errore sistematico (bias) del conteggio delle cellule generato dall'algoritmo Genius Cervical AI rispetto al conteggio manuale, in un conteggio di 5.000 cellule, la soglia clinica per la diagnosi. Nel sistema Bethesda¹ i campioni con meno di 5.000 cellule sono considerati insoddisfacenti per lo screening. Il conteggio del bias dello studio era 528, con un intervallo di confidenza del 95% tra -323 e 1379.

I risultati dello studio dimostrano che i conteggi delle cellule forniti dall'algoritmo Genius Cervical AI sono paragonabili a quelli di un conteggio manuale delle cellule eseguito da un tecnico di citologia.

CONCLUSIONI

- L'89,3% dei vetrini anomali ha livelli di OOI che corrispondono o sono superiori al risultato della revisione assistita da TIS.
- In media, vi sono 6,8 OOI che corrispondono o sono superiori al risultato assistito da TIS per i vetrini anomali.
- La deviazione standard del numero di OOI corrispondenti è 1,3 per i vetrini anomali.
- La componente endocervicale (ECC) viene determinata nella raccolta di OOI con una percentuale uguale o superiore a quella delle revisioni assistite da TIS.
- Il trichomonas viene determinato nella raccolta di OOI con una percentuale uguale o superiore a quella delle revisioni assistite da TIS.
- La candida viene determinata nella raccolta di OOI con una percentuale uguale o superiore a quella delle revisioni assistite da TIS.
- I coccobacilli vengono determinati nella raccolta di OOI con una percentuale uguale o superiore a quella delle revisioni assistite da TIS.
- Il sistema di diagnostica digitale Genius fornisce conteggi delle cellule adeguati per stabilire se l'adeguatezza dei campioni è sufficiente per valutare i casi delle pazienti.

I dati degli studi condotti sul sistema di diagnostica digitale Genius dimostrano che il sistema di diagnostica digitale Genius, quando utilizzato con l'algoritmo Genius Cervical AI, è efficace per coadiuvare lo screening del cancro della cervice dei vetrini per ThinPrep® Pap Test, le cui immagini vengono acquisite sull'analizzatore digitale di immagini Genius per determinare la presenza di cellule atipiche, neoplasie cervicali, inclusi i rispettivi precursori (lesioni intraepiteliali squamose di basso grado, lesioni intraepiteliali squamose di alto grado) e i carcinomi, nonché tutte le altre categorie citologiche, tra cui l'adenocarcinoma, così come sono state definite nel *Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

MATERIALI NECESSARI

MATERIALI FORNITI

- Analizzatore di immagini digitali Genius
 - Analizzatore di immagini digitali
 - Computer dell'analizzatore di immagini digitali
 - Cassette porta-vetrini
- Stazione di revisione Genius
 - Monitor
 - Computer della stazione di revisione*
- Server di gestione delle immagini Genius
 - Server*
 - Interruttore di rete

*In alcune configurazioni del sistema, il laboratorio può fornire il computer della stazione di revisione in cui Hologic installa la scheda grafica fornita da Hologic. In alcune configurazioni del sistema, il laboratorio può fornire l'hardware del server.

MATERIALI RICHIESTI MA NON FORNITI

- Rack di colorazione per vetrini
- Monitor, tastiera, mouse per il server di gestione delle immagini
- Tastiera e mouse per ogni stazione di revisione

CONSERVAZIONE

- Consultare le specifiche tecniche incluse nel manuale dell'operatore dell'analizzatore di immagini digitali.
- Potrebbero essere applicati ulteriori requisiti di conservazione. Consultare la documentazione fornita con il server, i monitor e i computer.

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

ASSISTENZA TECNICA E INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

Per l'assistenza tecnica e in caso di dubbi relativi all'uso del sistema di diagnostica digitale Genius, contattare Hologic:

Telefono: 1-800-442-9892

Fax: 1-508-229-2795

Dall'estero o da telefoni da cui non è possibile avvalersi del numero verde, chiamare il numero 1-508-263-2900.

E-mail: info@hologic.com



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgio

©2021 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.