

Sistema di diagnostica digitale Genius™ con Genius™ Cervical AI

Istruzioni per l'uso

Sistema di diagnostica digitale Genius™



Istruzioni per l'uso

CE
2797

IVD

USO PREVISTO/DESTINAZIONE

Quando viene utilizzato con l'algoritmo Genius™ Cervical AI, il sistema di diagnostica digitale Genius™ è un dispositivo di diagnostica in vitro di tipo qualitativo, indicato per assistere nello screening del cancro della cervice condotto su vetrini 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), carcinomi, nonché tutte le altre categorie citologiche, tra cui l'adenocarcinoma, così come sono state definite in *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

Il sistema di diagnostica digitale Genius può essere utilizzato anche con vetrini per microscopio ThinPrep® non per uso ginecologico e con vetrini per microscopio ThinPrep® UroCyte® per aiutare il patologo nella revisione e interpretazione delle immagini digitali.

Il sistema di diagnostica digitale Genius include l'analizzatore automatico 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 scansionate dei vetrini ThinPrep, che sarebbero altrimenti destinati alla visualizzazione manuale mediante la tradizionale microscopia ottica. Spetta al patologo qualificato utilizzare procedure e garanzie appropriate dirette a garantire la validità dell'interpretazione delle immagini ottenute con questo sistema.

Popolazione di pazienti

Il sistema di diagnostica digitale Genius™ utilizza campioni ginecologici di donne, prelevati durante screening di routine (inclusi lo screening iniziale e la popolazione ospedaliera) e campioni ginecologici di donne con una precedente anomalia cervicale. I campioni non ginecologici da utilizzare sul sistema di diagnostica digitale Genius™ possono essere ottenuti da qualsiasi popolazione di pazienti.

Per uso professionale.

RIEPILOGO E PRINCIPI DI BASE DEL SISTEMA

I vetrini preparati per lo screening vengono caricati all'interno delle cassette porta-vetrini, che sono poi inserite 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 vetrini scansiona l'ID di accesso del vetrino e individua la posizione dell'addensamento cellulare. Successivamente l'analizzatore di immagini digitali scansiona l'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 pertinenti 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 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 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 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 revisione.

La sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni di questo dispositivo è disponibile nel database EUDAMED all'indirizzo ec.europa.eu/tools/eudamed.

Eventuali incidenti gravi correlati a questo dispositivo o a qualsiasi componente utilizzato con questo dispositivo devono essere segnalati all'assistenza tecnica Hologic e all'autorità competente locale per l'utente e/o il paziente.

LIMITAZIONI

- Solo 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 i vetrini 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 rielaborati.
- Il monitor e la scheda grafica della stazione di revisione sono forniti da Hologic, specificamente 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 (EEC) 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 della 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 (EEC) viene annotata durante l'esame dei vetrini per confermare l'adeguato campionamento cellulare. La EEC 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 EEC 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 EEC nella revisione assistita da TIS rispetto alla revisione della raccolta di OOI. Per ogni caso, il "+" o "-" 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 EEC 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

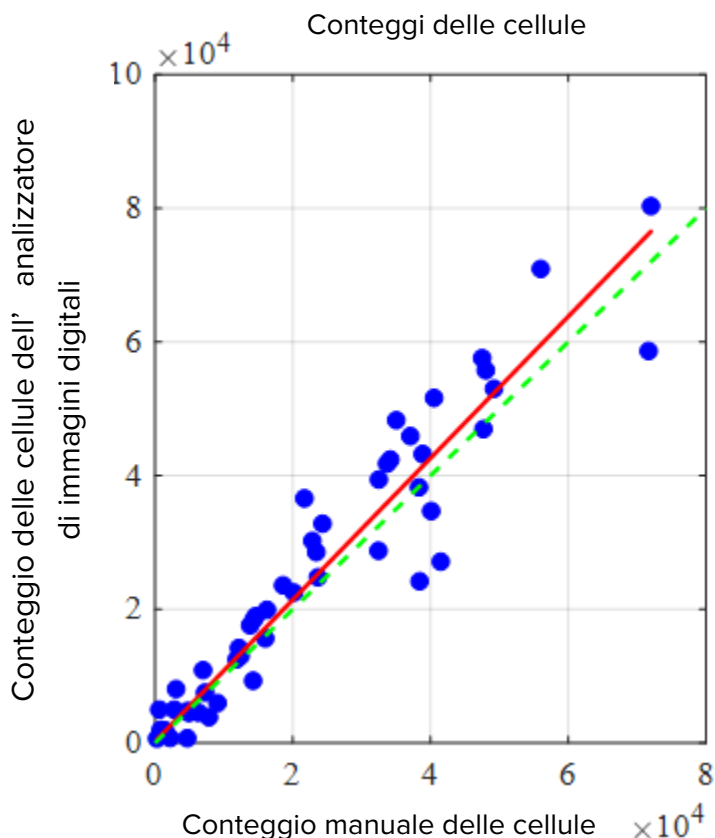
È stato condotto uno studio per valutare le prestazioni della metrica relativa al conteggio di cellule fornito dall'algoritmo Genius Cervical AI rispetto al conteggio manuale delle cellule.

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. Manuale



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.

SISTEMA DIAGNOSTICO DIGITALE GENIUS™ E ANALISI MANUALE (STUDIO CLINICO GENIUS CERVICAL AI)

È stato condotto uno studio multicentrico in quattro (4) centri negli Stati Uniti. L'obiettivo dello studio era dimostrare che lo screening di routine dei vetrini ThinPrep Pap Test preparati sul sistema ThinPrep® 2000, sul processore ThinPrep® 5000 o sul ThinPrep® Genesis™ utilizzando il sistema di diagnostica digitale Genius con Genius Cervical AI non è inferiore alla soglia ASCUS+ per tutte le categorie utilizzate per la diagnosi citologica (adeguatezza del campione e diagnosi descrittiva) come definito dai criteri del Bethesda System.

L'approccio dello studio 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 tramite analisi manuale e successivamente analizzato una seconda volta con il sistema di diagnostica digitale Genius. La diagnosi ottenuta dalla classificazione di ogni caso è stata utilizzata come standard di riferimento per valutare i risultati dello studio.

I vetrini utilizzati in questo studio sono stati elaborati sui processori ThinPrep®. Tutti i casi sono stati riesaminati in modo indipendente. Ciascun caso nello studio è stato sottoposto a screening utilizzando pratiche di citologia cervicale standard di laboratorio (analisi manuale), il sistema di imaging ThinPrep (revisione "TIS"), una diagnosi di consenso della commissione dei patologi (revisione di "classificazione") e infine con il sistema di diagnostica digitale Genius. Tra una fase di revisione e l'altra è stato fatto passare un periodo di washout minimo di 14 giorni. I vetrini sono stati randomizzati prima di analizzare il caso in ogni fase di revisione. Le diagnosi citologiche e l'adeguatezza del campione sono state determinate secondo i criteri del Bethesda System.

Sono stati utilizzati dei vetrini di studio preparati per uno studio precedente e in aggiunta sono stati preparati ulteriori vetrini appositamente per questo studio.

Caratteristiche dei laboratori e delle pazienti

Allo studio hanno partecipato quattro (4) centri. Tutti i centri scelti avevano un'ampia esperienza nell'elaborazione e valutazione di vetrini ginecologici ThinPrep ed erano esperti nell'uso del sistema di diagnostica digitale Genius.

Nell'ambito dello studio sono stati valutati in totale 2020 casi, con 1 vetrino per paziente (505 casi in ciascun centro). Ciascun caso è stato esaminato in modo indipendente tre (3) volte in ciascun centro, da tre (3) coppie separate di tecnici di citologia e patologi utilizzando normali procedure cliniche e di laboratorio. Dei 2020 casi arruolati, 1995 casi (98,8%) soddisfacevano i requisiti per l'inclusione nella popolazione valutabile. Venticinque (25) vetrini danneggiati, illeggibili, esclusi durante uno studio precedente o elaborati al di fuori della finestra di 6 settimane dalla data di prelievo sono stati esclusi da tutte le analisi. Quarantuno (41) casi con

risultati UNSAT in seguito all'analisi manuale, revisione digitale o classificazione sono stati esclusi solo dalle analisi delle prestazioni. La Tabella 7 descrive le popolazioni di pazienti in ciascuno dei centri dello studio.

Tabella 7. Caratteristiche dello studio clinico

Numero centro	Età media (anni)	Nr. isterectomie (% pazienti arruolate)	Nr. postmenopausa (% pazienti arruolate)
1	33,0	20 (4,0)	40 (8,0)
2	36,5	6 (1,2)	25 (5,0)
3	35,0	22 (4,4)	44 (8,9)
4	37,0	7 (1,4)	42 (8,5)
Complessivamente	35,0	55 (2,8)	151 (7,6)

Principali criteri di ammissibilità

Criteri di inclusione

I vetrini dello studio sono stati generati, revisionati e classificati durante la conduzione dello studio attuale e di due studi precedenti. I vetrini ThinPrep Pap Test da quattro siti includevano le seguenti diagnosi di arruolamento:

- NILM: 266 casi
- ASC-US: 56 casi
- LSIL: 56 casi
- ASC-H 56 casi
- AGUS: 5 casi
- HSIL: 56 casi
- Tumori: 5 casi
- UNSAT: 5 casi

Criteri di esclusione

I vetrini rotti o resi illeggibili ai fini di questo studio sono stati esclusi dallo studio stesso.

Criteri di valutazione

L'obiettivo principale di questo studio era stimare la sensibilità e la specificità durante la diagnosi dei casi con immagini acquisite e revisionate sul sistema di diagnostica digitale Genius rispetto all'analisi manuale alla soglia ASCUS+. Lo standard di riferimento per i casi di questo studio era la diagnosi consensuale effettuata dopo la classificazione da parte dei patologi.

Stime della sensibilità e della specificità della diagnosi descrittiva

Abbreviazioni per le soglie di diagnosi:

Partizioni di categoria

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

I risultati dello studio sono presentati nella Tabella 8. In tutte le categorie anormali, la sensibilità e la specificità per il sistema diagnostico digitale Genius non erano inferiori a quelle dell'analisi manuale. La superiorità del sistema di diagnostica digitale Genius rispetto all'analisi manuale era evidente anche alle soglie diagnostiche di sensibilità LSIL+, ASC-H+ e HSIL+.

Tabella 8. Revisione di classificazione a confronto con Analisi manuale e revisione con il sistema di diagnostica digitale Genius, riepilogo diagnosi descrittiva (tutti i casi)

Soglia diagnostica	Sensibilità %			Specificità %		
	Manuale (CI 95%)	Genius (CI 95%)	Differenza (CI 95%)	Manuale (CI 95%)	Genius (CI 95%)	Differenza (CI 95%)
ASCUS+	76,8 (75,8, 77,6%)	76,3 (75,1, 77,6)	0,50 (-0,87, 1,87)	93,0 (92,2, 93,7)	90,1 (89,1, 91,2)	2,83 (1,76, 3,89)
LSIL+	78,8 (77,8, 79,9)	80,9 (79,2, 82,6)	-2,04 (-3,39, -0,69)	95,3 (95,1, 95,5)	91,9 (91,2, 92,6)	3,38 (2,74, 4,03)
ASC-H+	79,1 (77,5, 80,6)	83,7 (82,6, 84,8)	-4,58 (-6,51, -2,65)	96,0 (95,7, 96,3)	92,3 (91,7, 92,8)	3,73 (3,06, 4,41)
HSIL+	72,7 (70,8, 74,5)	78,4 (76,2, 80,6)	-5,69 (-8,51, -2,88)	97,4 (97,1, 97,7)	94,7 (94,0, 95,4)	2,69 (2,04, 3,35)

Si è verificata una diminuzione delle diagnosi HSIL+ false negative con il sistema diagnostico digitale Genius rispetto all'analisi manuale. La concordanza nelle diagnosi HSIL+ tra analisi manuale e revisione di classificazione è del 72,7% o percentuale di falsi negativi del 27,3%. La concordanza dei casi HSIL+ tra il sistema di diagnostica digitale Genius e la revisione di classificazione è del 78,4% o percentuale di falsi negativi del 21,6%. Questo indica una riduzione del 20,9% delle diagnosi false negative per HSIL+.

Lo studio ha anche confrontato le prestazioni del sistema diagnostico digitale Genius con i vetrini ThinPrep revisionati sul ThinPrep Imaging System (TIS). I risultati del sistema di diagnostica digitale Genius a confronto con la revisione TIS sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9. Revisione di classificazione a confronto con revisione TIS e revisione con il sistema di diagnostica digitale Genius (Genius), riepilogo diagnosi descrittiva (tutti i casi)

Soglia diagnostica	Sensibilità %			Specificità %		
	TIS (CI 95%)	Genius (CI 95%)	Differenza (CI 95%)	TIS (CI 95%)	Genius (CI 95%)	Differenza (CI 95%)
ASCUS+	76,1 (75,0, 77,2%)	76,4 (75,1, 77,6)	-0,24 (-1,18, 0,69)	91,9 (91,2, 92,5)	90,1 (89,1, 91,2)	1,77 (0,83, 2,71)
LSIL+	80,9 (79,7, 82,0)	80,9 (79,2, 82,6)	-0,05 (-1,67, 1,57)	94,2 (93,7, 94,6)	91,9 (91,2, 92,6)	2,27 (1,74, 2,80)
ASC-H+	82,2 (80,8, 83,6)	83,8 (82,8, 84,9)	-1,63 (-3,46, 0,20)	95,0 (94,7, 95,4)	92,3 (91,7, 92,8)	2,75 (2,18, 3,32)
HSIL+	76,9 (74,9, 78,9)	78,5 (76,3, 80,7)	-1,62 (-4,57, 1,33)	96,9 (96,6, 97,1)	94,7 (94,0, 95,4)	2,17 (1,56, 2,79)

Le tabelle da 10 a 17 mostrano le prestazioni della revisione effettuata con il sistema diagnostico digitale Genius e dell'analisi manuale per le seguenti principali classificazioni di diagnosi descrittive del Bethesda System: NILM, ASCUS, LSIL, ASC-H, AGUS, HSIL, tumore e UNSAT, come determinato dalla commissione di patologi responsabili della classificazione.

Tabella 10. Tabella di contingenza "True Negative" (NILM) (per tutti i centri complessivamente) Casi NILM complessivi classificati Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	8	16	0	0	0	0	0	0
	NILM	7	2881	59	10	3	13	0	3
	ASCUS	0	94	24	1	1	1	2	0
	AGUS	0	18	2	0	0	0	1	0
	LSIL	0	16	17	0	15	1	0	0
	ASC-H	1	34	16	0	2	11	5	0
	HSIL	1	16	13	0	3	10	10	0
	Cancro	0	3	1	3	0	1	0	4

Tabella 11. Tabella di contingenza “True ASCUS” (per tutti i centri complessivamente)

Casi ASCUS complessivi classificati

Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	2	2	0	0	0	0	0	0
	NILM	1	346	62	1	8	9	2	0
	ASCUS	0	52	52	0	15	4	1	0
	AGUS	1	2	0	0	0	0	0	0
	LSIL	0	14	32	0	22	1	0	0
	ASC-H	0	8	12	1	6	7	0	0
	HSIL	0	6	8	0	7	3	7	0
	Cancro	0	0	1	0	0	0	1	0

Tabella 12. Tabella di contingenza “True AGUS” (per tutti i centri complessivamente)

Casi AGUS complessivi classificati

Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	1	2	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	16	2	0	0	2	1	0
	ASCUS	0	1	1	0	0	0	1	0
	AGUS	0	0	0	0	0	1	0	3
	LSIL	0	0	2	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	0	0	0	0	0	0	0
	HSIL	0	2	0	0	1	0	1	0
	Cancro	0	0	0	2	0	0	0	0

Tabella 13. Tabella di contingenza “True LSIL” (per tutti i centri complessivamente)

Casi LISL complessivi classificati

Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	31	31	0	15	0	1	0
	ASCUS	0	21	56	0	58	4	0	0
	AGUS	0	0	0	0	0	0	0	0
	LSIL	0	23	56	0	360	2	7	0
	ASC-H	0	2	10	0	21	10	4	0
	HSIL	0	1	12	0	49	11	45	1
	Cancro	0	0	0	0	1	0	1	1

Tabella 14. Tabella di contingenza “True ASC-H” (per tutti i centri complessivamente)

Casi ASC-H complessivi classificati

Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	0	0	1	0	0	0	0	0
	NILM	1	27	4	0	0	5	4	0
	ASCUS	0	1	1	0	1	3	2	0
	AGUS	0	1	1	0	0	1	0	0
	LSIL	0	1	1	0	3	0	0	0
	ASC-H	0	5	9	1	3	10	3	0
	HSIL	1	4	7	2	1	4	14	0
	Cancro	0	0	0	1	1	0	1	4

Tabella 15. Tabella di contingenza “True HSIL” (per tutti i centri complessivamente)

Casi HSIL complessivi classificati

Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	0	0	1	0	0	0	0	0
	NILM	0	8	1	2	0	7	14	1
	ASCUS	0	2	3	1	1	5	14	0
	AGUS	0	1	2	1	0	3	4	0
	LSIL	0	0	0	0	18	1	6	0
	ASC-H	0	2	8	0	10	17	37	4
	HSIL	0	11	19	7	25	66	396	25
	Cancro	0	1	3	0	0	1	17	8

Tabella 16. Tabella di contingenza “True Cancer” (per tutti i centri complessivamente)

Casi di tumore complessivi classificati

Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	0	0	0	0	0	0	3
	ASCUS	0	0	0	0	0	0	0	0
	AGUS	0	1	0	1	0	0	1	4
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	0	1	0	1	1	0	0
	HSIL	0	0	0	0	0	2	16	1
	Cancro	0	0	0	1	0	1	5	69

Tabella 17. Tabella di contingenza “True UNSAT” (per tutti i centri complessivamente)

Casi UNSAT complessivi classificati

Sistema di diagnostica digitale Genius e Analisi manuale

		Manuale							
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	UNSAT	42	14	0	0	0	0	0	0
	NILM	7	25	1	0	0	0	0	0
	ASCUS	2	1	0	0	0	0	0	0
	AGUS	0	0	0	0	0	0	2	0
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	1	0	1	0	0	1	0	0
	HSIL	0	0	0	0	0	0	1	0
	Cancro	0	1	0	0	0	0	0	0

La Tabella 18 mostra le prestazioni della revisione effettuata con il sistema di diagnostica digitale Genius e dell’analisi manuale rispetto alla soglia diagnostica classificata dalla commissione di patologi per le seguenti principali soglie diagnostiche descrittive: ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+.

**Tabella 18. Tabella di contingenza (per tutti i centri complessivamente)
Revisione di classificazione complessiva a confronto con l’analisi manuale
e il sistema di diagnostica digitale Genius**

Revisione di classificazione complessiva		Analisi manuale		Revisione Genius	
Soglia diagnostica		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
ASCUS+	Positivo	1956	232	1943	325
	Negativo	590	3062	603	2969
LSIL+	Positivo	1435	189	1472	325
	Negativo	385	3831	348	3695
ASC-H+	Positivo	780	193	825	374
	Negativo	206	4661	161	4480

HSIL+	Positivo	625	130	674	264
	Negativo	235	4850	186	4716

La Tabella 19 mostra le frequenze marginali delle diagnosi descrittive per le modificazioni cellulari benigne e altri esiti non neoplastici di tutti i centri complessivamente. Ogni vetrino è stato letto tre volte da una coppia formata da un tecnico di citologia e un patologo. Ogni vetrino è stato letto prima da un tecnico di citologia e poi da un patologo.

**Tabella 19. Frequenze marginali non classificate –
Riepilogo delle diagnosi descrittive per le modificazioni cellulari benigne
(per tutti i centri complessivamente)**

	Analisi manuale		Revisione Genius	
Numero di vetrini	5985		5985	
Diagnosi descrittiva	N	%	N	%
Modificazioni cellulari benigne	721	12,0%	1035	17,3%
Organismi:				
<i>Trichomonas Vaginalis</i>	71	1,2%	103	1,7%
Organismi fungini presenti con <i>Candida</i> spp.	261	4,4%	312	5,2%
Mutamento nella flora che suggerisce una vaginosi batterica	371	6,2%	562	9,4%
Batteri presenti con <i>Actinomyces</i> spp.	16	0,3%	54	0,9%
Modificazioni cellulari presenti con il virus dell'herpes	2	0,0%	3	0,1%
Altra infezione	0	0,0%	1	0,0%
Altri esiti non neoplastici	451	7,5%	522	8,7%
Modificazioni cellulari reattive associate a infiammazione	229	3,8%	280	4,7%
Atrofia	199	3,3%	206	3,4%
Modificazioni cellulari reattive associate a radiazioni	1	0,0%	0	0,0%
Modificazioni cellulari reattive associate a spirale contraccettiva	0	0,0%	0	0,0%
Stato delle cellule ghiandolari dopo l'isterectomia	1	0,0%	2	0,0%
Cellule endometriali in una donna ≥45 anni	21	0,4%	34	0,6%

Il sistema di diagnostica digitale Genius ha mostrato una percentuale di rilevamento leggermente superiore per organismi infettivi (17,3% rispetto a 12,0%) e altri esiti non neoplastici (8,7% rispetto a 7,5%) rispetto all'analisi manuale; le differenze nel rilevamento di organismi infettivi ed esiti non neoplastici erano statisticamente significative (valore $P < 0,001$).

Velocità di revisione del tecnico di citologia nel corso dello studio clinico

Come parte dello studio clinico, è stata registrata la quantità di tempo che ogni tecnico di citologia (CT) ha dedicato alla revisione di ciascun caso. Il tempo medio per caso, nonché il tempo minimo e il tempo massimo, sono mostrati nella Tabella 20. Ai sensi dello studio, il tempo di revisione inizia quando il tecnico di citologia fa clic sull'ID di accesso e termina quando fa clic sul pulsante Completa revisione.

**Tabella 20. Velocità di revisione del tecnico di citologia, tempo per caso - Studio clinico
Genius Cervical AI**

Centro	Revisore	Tempo medio di revisione per caso (minuti:secondi)	Tempo minimo di revisione per caso (minuti:secondi)	Tempo massimo di revisione per caso (ore:minuti:secondi)
Centro 1	CT-1	01:59	00:37	10:27
	CT-2	01:03	00:12	42:57
	CT-3	00:46	00:06	27:18
Centro 2	CT-1	01:14	00:15	1:10:36
	CT-2	01:46	00:18	29:28
	CT-3	01:39	00:06	32:15
Centro 3	CT-1	00:28	00:07	26:25
	CT-2	01:28	00:22	14:55
	CT-3	01:32	00:24	13:31
Centro 4	CT-1	01:25	00:20	16:09
	CT-2	01:58	00:29	10:41
	CT-3	01:15	00:32	26:38
Combinato		01:20	00:06	1:10:36

*L'attività del tecnico di citologia non è stata monitorata in modo specifico in ambito clinico.

I tempi di revisione sono calcolati in base ai timestamp dal momento in cui viene aperto il caso a quando questo viene chiuso e possono includere eventuali momenti di assenza dalla stazione di revisione.

Conclusioni

La sensibilità e la specificità del sistema di diagnostica digitale Genius per la revisione dei vetrini elaborati sui sistemi ThinPrep non sono inferiori alla sensibilità e specificità dell'analisi manuale degli stessi vetrini. La sensibilità del sistema di diagnostica digitale Genius è superiore alla sensibilità dell'analisi manuale per il rilevamento di cellule anomale alle soglie diagnostiche LSIL+, ASC-H+ e HSIL+.

STUDIO SUL TEMPO DI SCREENING DEI TECNICI DI CITOLOGIA (STUDIO INTERNO)

Hologic ha condotto uno studio interno per caratterizzare i volumi di screening per i tecnici di citologia che usano il sistema di diagnostica digitale Genius per analizzare campioni clinici ginecologici con diagnosi diverse. Lo studio intendeva inoltre caratterizzare l'accuratezza dello screening di questi tecnici sulla base del risultato classificato ottenuto tramite analisi manuale di questi vetrini.

Nell'ambito di questo studio, millesettecentoquarantaquattro (1744) vetrini ottenuti con campioni clinici erano disponibili per la revisione da parte dei tecnici di citologia sulla stazione di revisione Genius. Sono state acquisite immagini dei vetrini utilizzando due analizzatori di immagini digitali Genius. Dieci tecnici di citologia hanno analizzato ciascuno le immagini dei casi ottenute nel corso di cinque giorni, lavorando fino a 8 ore al giorno. Le immagini dei casi sono state presentate ai tecnici in un ordine pre-randomizzato durante il programma di lavoro di 5 giorni. Tutti e dieci i tecnici hanno condiviso lo stesso ordine di randomizzazione dei casi. I risultati diagnostici sono stati registrati in un Case Report Form (CRF) elettronico e i tempi di revisione dei tecnici di citologia sono stati acquisiti dal software del sistema di diagnostica digitale Genius per l'uso nella valutazione del volume di screening.

Questo studio ha dimostrato che si ottengono velocità di revisione da parte dei tecnici di citologia di circa 1 minuto per caso durante lo screening con il sistema di diagnostica digitale Genius e che la velocità di screening non ha avuto alcun effetto sull'accuratezza diagnostica.

I risultati di questo studio sono presentati nelle tabelle dalla 21 alla 23.

La Tabella 21 mostra il tempo impiegato, nell'ambito dello studio interno, da ogni tecnico per analizzare ciascuno dei casi dello studio. Il tempo medio di revisione per caso, nonché il tempo minimo e il tempo massimo dei tecnici, sono mostrati nella Tabella 20. I tempi di revisione riportati per i tecnici riflettono il tempo trascorso tra l'apertura e la chiusura del caso come registrato sulle stazioni di revisione Genius. Secondo le istruzioni dello studio, viene incluso anche il tempo necessario per registrare la diagnosi in un Case Report Form elettronico.

Tabella 21. Velocità di revisione del tecnico di citologia, tempo per caso
Studio interno

Revisore	Tempo medio di revisione per caso (minuti:secondi)	Tempo medio di revisione per caso (minuti:secondi)	Tempo massimo di revisione per caso (minuti:secondi)
CT-1	01:03	00:17	07:04
CT-2	01:03	00:16	06:44
CT-3	01:02	00:19	05:41
CT-4	00:56	00:18	07:27
CT-5	00:51	00:28	04:42
CT-6	00:56	00:11	10:29
CT-7	01:02	00:18	05:16

CT-8	00:47	00:06	13:32
CT-9	00:51	00:09	14:14
CT-10	00:44	00:13	07:21
Combinato	00:55	00:06	14:14

I risultati diagnostici sono stati raccolti dal record di revisione completato per ciascun tecnico di citologia. I risultati diagnostici sono stati applicati a tre soglie clinicamente rilevanti di ASCUS+/-, LSIL+/- o ASC-H+/-, secondo il Bethesda System. La Tabella 22 presenta i risultati di sensibilità e specificità per ciascun tecnico di citologia rispetto alla diagnosi “reale” di classificazione per ciascuna delle soglie. La diagnosi “reale” è definita in base ai risultati di classificazione ottenuti nello studio clinico Genius Cervical AI.

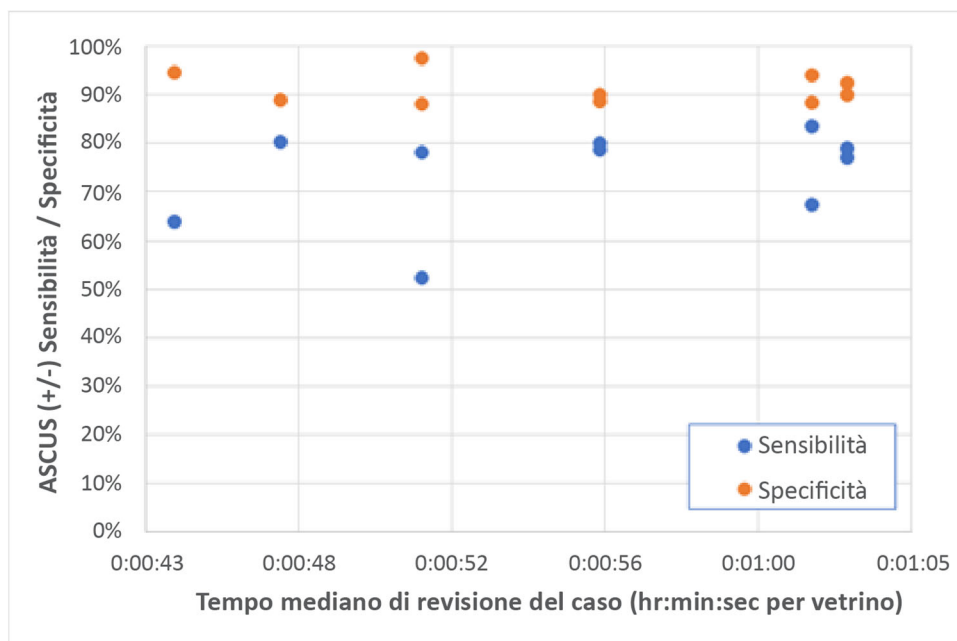
Tabella 22. Riepilogo sulla sensibilità e specificità per tutti i tecnici rispetto alle soglie cliniche (studio interno)

Tecnico di citologia	Tempo medio di revisione per caso (minuti:secondi)	Sensibilità			Specificità		
		ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-	ASCUS +/-	LSIL +/-	ASC-H +/-
CT-1	01:03	77,0%	81,0%	80,1%	92,5%	92,6%	93,2%
CT-2	01:03	79,0%	86,0%	85,1%	89,9%	87,6%	90,8%
CT-3	01:02	83,5%	84,2%	88,1%	88,4%	89,9%	91,2%
CT-4	00:56	78,8%	85,8%	92,3%	90,1%	88,6%	87,2%
CT-5	00:51	52,2%	49,7%	33,8%	97,6%	97,7%	98,9%
CT-6	00:56	80,1%	85,7%	88,1%	88,7%	88,1%	87,7%
CT-7	01:02	67,4%	75,1%	77,9%	94,1%	93,8%	94,7%
CT-8	00:47	80,4%	86,4%	86,4%	88,9%	89,9%	91,1%
CT-9	00:51	78,2%	82,1%	83,5%	88,2%	87,2%	89,7%
CT-10	00:44	64,0%	72,3%	71,5%	94,7%	93,6%	95,0%

Nota: i vetrini ritenuti insoddisfacenti ai fini della revisione dal tecnico di citologia o in base ai risultati della classificazione non sono stati inclusi nei risultati di sensibilità e specificità in questa tabella.

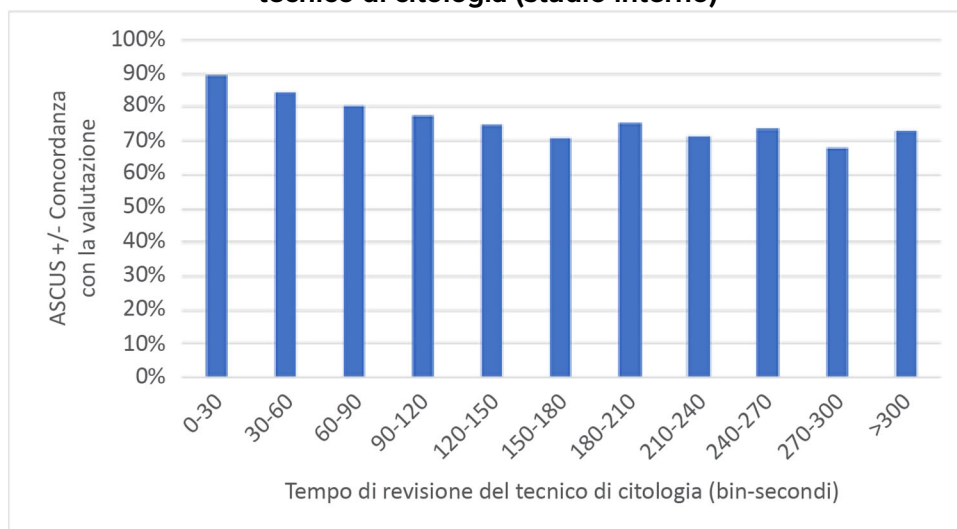
La Figura 2 mostra una rappresentazione grafica della relazione tra il tempo medio di revisione di un caso e le prestazioni diagnostiche alla soglia ASCUS +/-.

Figura 2. Tempo di revisione di un caso del tecnico e sensibilità/specificità (studio interno)



La Figura 3 mostra la concordanza di diagnosi con la diagnosi consensuale “reale” alla soglia ASCUS +/- in funzione dei tempi di revisione dei tecnici per i singoli casi per tutti i tecnici dello studio.

Figura 3. Concordanza con diagnosi consensuale “reale” e tempi di revisione del tecnico di citologia (studio interno)



I risultati di adeguatezza per i casi nello studio per tutti e dieci i tecnici di citologia sono stati confrontati con i risultati di adeguatezza classificati. La Tabella 23 presenta i risultati del confronto.

**Tabella 23. Tabella di contingenza dell'adeguatezza dei casi –
Risultati di tutti e 10 i tecnici combinati (studio interno)**

		Risultato di classificazione	
		Soddisfacente	Insoddisfacente
Risultato sistema di diagnostica digitale Genius	Soddisfacente	15772	113
	Insoddisfacente	105	81

I risultati mostrano una concordanza del 98,6% su tutti i risultati per le revisioni di adeguatezza effettuate con il sistema di diagnostica digitale Genius e la revisione di classificazione, nonché percentuali insoddisfacenti dell'1,2% sia per il sistema di diagnostica digitale Genius sia per i risultati della revisione di classificazione.

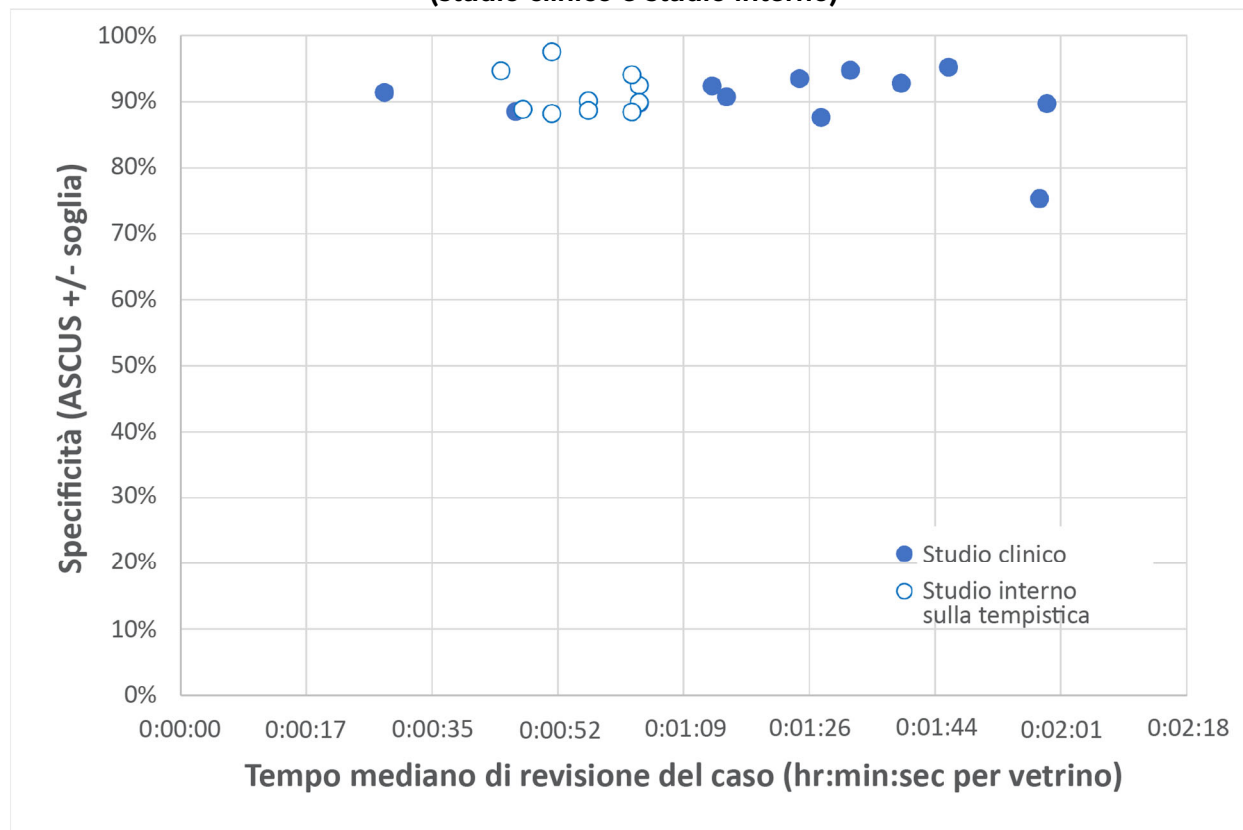
Questo studio ha mostrato che la velocità di revisione delle immagini da parte dei tecnici di citologia per revisioni effettuate con il sistema di diagnostica digitale Genius sono superiori a quelle di altri metodi di analisi, come l'analisi manuale o la revisione con il ThinPrep Imaging System (TIS).

Il tempo medio di revisione dei casi per i tecnici di citologia è stato di circa 1 minuto per caso (minimo 44 secondi e massimo 63 secondi per caso).

Si stima che le velocità riscontrate nello studio siano inferiori alle velocità di revisione nel mondo reale, poiché la popolazione clinica dello studio era altamente impegnativa (circa un 50% di percentuale di anormalità). L'analisi dei tempi di revisione per caso ha mostrato che le revisioni erano più lunghe per i casi anormali (ASCUS+) rispetto ai casi normali (ASCUS-), con tempi di revisione medi di 1:09 (un minuto, nove secondi) e 0:46 (quarantasei secondi), rispettivamente.

I risultati sull'adeguatezza del campione hanno mostrato un'alta percentuale di concordanza tra i risultati di adeguatezza della revisione di classificazione e i risultati di adeguatezza del sistema di diagnostica digitale Genius, sia per ogni singolo tecnico che per tutti i tecnici combinati (concordanza del 98,6%). Anche le percentuali insoddisfacenti erano ai livelli previsti (circa l'1,2% in totale) per i risultati sia della revisione di classificazione che della revisione con il sistema di diagnostica digitale Genius.

Figura 5. Tempo di revisione di un caso del tecnico e specificità (studio clinico e studio interno)



In entrambi gli studi, la quantità di tempo impiegata dal tecnico per rivedere un caso sul sistema di diagnostica digitale Genius non ha modificato la percentuale di concordanza con il risultato diagnostico ottenuto con la revisione di classificazione alla soglia ASCUS +/-.

Un fattore di “equivalenza vetrini” è stato calcolato basandosi sulle velocità di revisione dei tecnici nello studio clinico (Tabella 20) e nello studio interno sul tempo di screening dei tecnici di citologia (Tabella 22).

Il limite CLIA di 100 casi al giorno con analisi manuale completa (FMR) equivale a 4,8 minuti per vetrino in una giornata di 8 ore.

Nei dati sulla revisione dei casi raccolti dagli studi con il sistema di diagnostica digitale Genius, la velocità media di revisione per ciascun tecnico variava da 28 secondi (0,5 minuti) a 1 minuto, 59 secondi (2 minuti). Sulla base dei dati di revisione dei casi raccolti nel corso degli studi, la velocità media di revisione osservata è stata di 1 minuto, 20 secondi (1,33 minuti) per vetrino nello studio clinico e 55 secondi (0,92 minuti) per vetrino nello studio interno.

Nel complesso, si può supporre che la velocità di revisione dei tecnici sia di circa 1,2 minuti per vetrino, cioè un quarto del tempo necessario per effettuare l'analisi manuale completa (FMR) utilizzando un microscopio. Ne risulta una raccomandazione in termini di "equivalenza vetrini" per la revisione dei casi con il sistema di diagnostica digitale Genius, come riportato di seguito:

1 caso con sistema di diagnostica digitale Genius = 0,25 vetrini CLIA

Esempio del carico di lavoro per la revisione di vetrini ThinPrep Pap Test con il sistema diagnostico digitale Genius:

200 casi analizzati con sistema digitale Genius = 50 vetrini
($200 \times 0,25 = 50$)

Numero totale di vetrini analizzati: 50

Nota: TUTTI i laboratori devono 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. Secondo la normativa CLIA '88, questi limiti del carico di lavoro devono essere rivalutati ogni sei mesi.

STUDIO DI CAMPIONI NON GINECOLOGICI

È stato condotto uno studio di laboratorio per dimostrare che il sistema di diagnostica digitale Genius presenta immagini di casi non ginecologici per vetrini che sarebbero appropriati per la visualizzazione manuale mediante microscopia ottica convenzionale. Lo studio ha confrontato i risultati dei casi esaminati da un tecnico utilizzando il sistema di diagnostica digitale Genius con i risultati dell'analisi degli stessi vetrini da parte di un tecnico usando un microscopio (analisi manuale).

Nello studio sono stati usati quattrocento (400) vetrini ThinPrep, che includevano una gamma di tipologie di campioni non ginecologici. Lo studio ha incluso i seguenti tipi di campioni: Pap anale, fluidi, agoaspirati, campioni respiratori/mucoidi e urina. I campioni erano un insieme di casi normali, anormali e non diagnostici, secondo i risultati del laboratorio che ha donato i campioni. I vetrini sono stati valutati utilizzando un microscopio manuale come controllo. Sono state acquisite immagini dei vetrini utilizzando un analizzatore di immagini digitali Genius. Dopo un periodo di washout di due settimane per ridurre al minimo i bias di riconoscimento, le immagini dei casi sono state valutate utilizzando la stazione di revisione Genius.

Risultati dello studio non ginecologico

La Tabella 24 fornisce i risultati complessivi dello screening diagnostico dei campioni.

Tabella 24. Categorie diagnostiche per vetrini derivanti da uno stesso campione, campioni non ginecologici

		Manuale		
		Anomalo	Normale	Non diagnostico
Genius	Anomalo	147	23	0
	Normale	11	196	8
	Non diagnostico	0	0	14

È stata eseguita un'ulteriore analisi dei dati dello studio per confrontare le diagnosi effettuate con la revisione dei casi sul sistema Genius e quelle ottenute con analisi manuale dei vetrini per quei vetrini in cui era possibile una diagnosi. I risultati sono presentati nella Tabella 25.

Tabella 25. Proporzioni di diagnosi di casi anormali, campioni non ginecologici

	Proporzione	Intervallo di confidenza del 95%
Analisi manuale	0,419	[0,370, 0,470]
Revisione digitale Genius	0,451	[0,401, 0,501]
Differenza, Genius - Manuale	0,032	[-0,004, 0,062]

I dati dello studio mostrano che le proporzioni di casi anormali in un mix di campioni non ginecologici sono equivalenti per valutazione dei campioni con il sistema diagnostico digitale Genius e valutazione tramite analisi manuale. Pertanto, i campioni citologici non ginecologici possono essere esaminati in modo affidabile per la valutazione diagnostica utilizzando il sistema di diagnostica digitale Genius.

CONCLUSIONI

I dati degli studi condotti sul sistema di diagnostica digitale Genius dimostrano che il sistema di diagnostica digitale Genius, utilizzato con l'algoritmo Genius Cervical AI, è efficace per coadiuvare lo screening del cancro della cervice analizzando i 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.

I dati degli studi condotti sul sistema di diagnostica digitale Genius hanno mostrato una maggiore sensibilità del sistema di diagnostica digitale Genius con l'algoritmo Genius Cervical AI rispetto all'analisi manuale in casi con diagnosi di HSIL+ e lesioni più gravi. L'aumento della sensibilità per i casi HSIL+ è del 5,7% per tutti i siti combinati. I dati hanno mostrato una riduzione del 20% dei falsi negativi nei casi con diagnosi di HSIL+ e lesioni più gravi.

I dati degli studi condotti sul sistema di diagnostica digitale Genius hanno mostrato che il tempo di screening si riduce senza che questo influisca negativamente sull'accuratezza diagnostica, contribuendo a raccomandare un limite del carico di lavoro di 400 casi in una giornata lavorativa non inferiore alle 8 ore.

I dati degli studi interni dimostrano che il sistema di diagnostica digitale Genius fornisce delle immagini dei campioni di citologia non ginecologici che possono essere revisionate in modo affidabile ai fini della valutazione diagnostica.

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

CRONOLOGIA DELLE REVISIONI

Revisione	Data	Descrizione
AW-24823-701 Rev. 001	8-2021	Sostituzione del marchio CE. Aggiunta dei dati dello studio clinico. Integrazione delle istruzioni per la segnalazione di incidenti gravi.
AW-24823-701 Rev. 002	3-2023	Chiarimento dell'uso previsto.
AW-24823-701 Rev. 003	5-2024	Utilizzare il codice articolo MAN-11010-701. Modifiche di tipo gestionale.



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

Sponsor australiano:

Hologic (Australia and New Zealand) Pty Ltd, Suite 302, Level 3, 2 Lyon Park Road
Macquarie Park, NSW 2113 Australia, Tel: 02 9888 8000

©2024 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.
AW-24823-001 Rev. 003

Hologic®

Sistema di diagnostica Geniuss™
con Geniuss™ Cervical AI

Istruzioni per l'uso



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



Hologic BV
Da Vincilaan 5
1930 Zaventem
Belgio



MAN-11010-701 Rev. 001