

Sistema di diagnostica digitale Genius™ con Genius Cervical AI

Istruzioni per l'uso

Sistema di diagnostica digitale Genius™ con Genius Cervical AI



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 include l'analizzatore automatico di immagini digitali Genius, il server di gestione delle immagini (IMS) Genius e la stazione di revisione Genius. L'algoritmo Genius Cervical AI deve essere utilizzato insieme agli altri componenti del sistema di diagnostica digitale 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, mirate 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.

Per uso professionale.

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE DEL SISTEMA

I vetrini preparati per lo screening utilizzando il sistema ThinPrep 2000, il processore ThinPrep 5000 o il processore ThinPrep Genesis™ e colorati con la colorazione ThinPrep (colorazione di Papanicolaou) vengono caricati nei portavetrini, che vengono inseriti nel Digital Imager. 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 citologo (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 immagini e il vetrino viene riportato nella rispettiva cassetta porta-vetrini.

Il server di gestione 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 all'ID vetrino.

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 analisi.

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. Per i campioni ginecologici vengono utilizzati vetrini per microscopio ThinPrep Imaging System provvisti di segni di riferimento.
- I vetrini devono essere colorati con la colorazione ThinPrep Stain in conformità al protocollo di colorazione dei vetrini applicabile del sistema ThinPrep Imaging System.
- 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 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.
- L'analizzatore di immagini digitali Genius utilizza vetrini per microscopio che hanno bordi taglienti. I vetrini possono rompersi nella confezione o nello strumento. Manipolare i vetrini e pulire lo strumento con estrema cautela.
- Gli utenti devono adottare misure di sicurezza informatica adeguate quando il dispositivo viene utilizzato per la revisione a distanza.
- 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

SISTEMA DI DIAGNOSTICA DIGITALE GENIUS CON ALGORITMO GENIUS CERVICAL AI A CONFRONTO CON L'ANALISI MANUALE DEL VETRINO

Negli Stati Uniti è stato condotto uno studio clinico multicentrico su Genius Cervical AI. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare che lo screening di routine dei vetrini del ThinPrep Pap test sul sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI era paragonabile al metodo approvato di screening su vetrino con microscopio ottico.

Lo studio ha incluso 1.994 vetrini e quattro (4) centri clinici (laboratori). I vetrini sono stati preparati con materiale residuo, una volta che i centri clinici avevano firmato il caso, prelevato da donne sottoposte allo screening del cancro della cervice con il ThinPrep Pap Test. I campioni arrovolati sono stati analizzati sul sistema ThinPrep 2000, sul processore ThinPrep 5000 o sul processore ThinPrep Genesis. In ciascuno dei quattro (4) centri clinici, tre (3) team indipendenti composti da un (1) citologo (CT) e un (1) patologo in ogni centro (team CT/patologo) hanno esaminato tutti i casi presso il loro centro. Tutti i casi del corrispondente centro sono stati esaminati in modo indipendente dai tre team del centro stesso e, pertanto, il numero di revisioni presso il centro è stato pari a 3 volte il numero di vetrini presenti nel centro stesso. I team TC/patologi del centro hanno esaminato i casi in 3 fasi di revisione, come segue: revisione manuale di vetrini con un microscopio ottico senza l'ausilio del ThinPrep Imaging System (TIS) (analisi manuale), revisione di vetrini con il sistema di imaging ThinPrep (analisi assistita da TIS) e revisione di immagini digitali sul sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI (analisi con Genius Cervical AI), in quest'ordine. I casi con risultato ASCUS, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL, Cancro o Insoddisfacente per la valutazione (UNSAT) da parte della TC sono stati esaminati anche dal patologo. Tra una fase di revisione e l'altra è stato fatto passare un periodo di washout minimo di 14 giorni. I casi sono stati randomizzati prima di ciascuna fase di revisione. Le diagnosi citologiche e l'adeguatezza del campione sono state determinate secondo i criteri del Bethesda System.

Come "gold standard" ("riferimento" o "verità di base") è stata adottata una diagnosi accertata. I casi sono stati esaminati da una commissione di revisione, composta da tre (3) team di revisione CT/patologo, a sua volta composti da un (1) CT e un (1) patologo (team CT/patologo). I vetrini sono stati revisionati indipendentemente da tre team. Tutti i casi, indipendentemente dal risultato, sono stati esaminati da TC e patologi. Per ogni caso, i risultati di ciascun team TC/patologo sono stati utilizzati per ottenere un risultato di consenso, definito come il risultato per il quale vi è stato un accordo di maggioranza (da parte di almeno due dei tre team di revisione TC/patologi). Se inizialmente non si otteneva un risultato di consenso, i casi venivano sottoposti a revisione simultanea da parte dei tre patologi di revisione, utilizzando un microscopio a più testate (revisione a più testate). Il risultato di riferimento si basava sul risultato di consenso (se inizialmente raggiunto) o sul risultato della revisione a più testate (se inizialmente non era stato raggiunto il consenso). Le diagnosi citologiche e l'adeguatezza del campione sono state determinate secondo i criteri del Bethesda System: NILM, ASCUS, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL, Cancro e UNSAT.

Caratteristiche di laboratorio e della paziente

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

I vetrini considerati idonei per lo studio sono stati 1.995. Di questi, 1994 vetrini sono state incluse nello studio e uno (1) è stato escluso dallo studio perché non aveva superato l'audit di qualità a causa di un copri oggetto graffiato (criterio di esclusione). Il numero totale di revisioni è stato 5.982 (3 x 1.994 vetrini). Per trentaquattro (34) casi (102 revisioni) sono stati prodotti risultati esaminati UNSAT e per i restanti 1.960 casi (5.880 revisioni) sono stati prodotti risultati soddisfacenti (SAT) per la valutazione e presentavano diagnosi esaminata di riferimento. La Tabella 1 riporta le caratteristiche dei centri clinici partecipanti. La Tabella 2 descrive le popolazioni di pazienti con vetrini SAT, in ciascuno dei centri dello studio.

Tabella 1. Caratteristiche dei centri

Centro	1	2	3	4
ThinPrep Pap Test all'anno	48.000	239.750	329.500	4.500
Numero di citopatologi che hanno partecipato allo studio	3	3	3	3
Numero di patologi che hanno partecipato allo studio	3	3	3	3

Tabella 2. Demografia del centro

Numero centro	Numero totale	Età media (anni)	N. isterectomie (% pazienti arruolate)	N. in postmenopausa (% pazienti arruolate)
1	488	33,0	18 (3,7)	37 (7,6)
2	494	36,0	6 (1,2)	24 (4,9)
3	490	35,0	22 (4,5)	43 (8,8)
4	488	37,0	6 (1,2)	41 (8,4)
Complessivamente	1.960	35,0	52 (2,6)	141 (7,4)

Criteri di idoneità

Sono stati inclusi nello studio i casi che soddisfacevano i seguenti criteri: Vetrini ThinPrep di diagnosi note generate da campioni citologici residui (entro 6 settimane dalla data di prelievo) nel numero approssimativo dalle seguenti categorie diagnostiche di arruolamento:

- NILM: 1.060 casi
- ASCUS: 225 casi
- AGC: 20 casi
- LSIL: 225 casi
- ASC-H: 225 casi
- HSIL: 225 casi
- Cancro: 20 casi (carcinoma squamoso e/o adenocarcinoma)
- UNSAT: 20 casi

I casi che soddisfano uno dei seguenti criteri sono stati esclusi dallo studio:

- Eventuali vetrini ritenuti non idonei (se rotti, diluiti o comunque resi illeggibili).

Obiettivo dello studio clinico

Gli obiettivi principali di questo studio erano il confronto tra la sensibilità e la specificità nella diagnosi dei casi acquisiti e analizzati sul sistema diagnostico digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI rispetto alla sensibilità e alla specificità dell'analisi manuale e di quella assistita da TIS. Come "gold standard" ("riferimento" o "verità di base") è stata adottata una diagnosi accertata. Il confronto tra sensibilità e specificità è stato effettuato alle seguenti soglie (descritte nella Tabella 3 sottostante): ASCUS+, LSIL+, ASC-H+, HSIL+, cancro.

Tabella 3. Partizioni di categoria

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

Abbreviazioni per le soglie di diagnosi: NILM: negativo per lesione intraepiteliale o malignità; ASCUS: cellule squamose atipiche di significato indeterminato; AGC: cellule ghiandolari atipiche; LSIL: lesione intraepiteliale squamosa di basso grado; ASC-H: cellule squamose atipiche – non si può escludere HSIL; HSIL: lesione intraepiteliale squamosa di alto grado

La sensibilità e la specificità di ciascun tipo di analisi (analisi con Genius Cervical AI, analisi manuale o analisi assistita da TIS) sono state calcolate su tutti i casi con un risultato di riferimento soddisfacente alle soglie diagnostiche ASCUS+, LSIL+, ASC-H+, HSIL+ e Cancro. Di questi casi, i risultati UNSAT in seguito all’analisi con Genius Cervical AI, manuale o assistita da TIS sono stati considerati positivi a ciascuna soglia diagnostica.

La sensibilità è stata calcolata separatamente in tutti i casi con risultati di riferimento UNSAT, laddove la sensibilità è stata definita come la proporzione di risultati UNSAT o ASCUS+ in seguito all’analisi con Genius Cervical AI, manuale o assistita da TIS. Inoltre è stata calcolata la specificità, laddove la specificità è stata definita come la proporzione dei risultati di riferimento soddisfacenti in seguito all’analisi con Genius Cervical AI, manuale o assistita da TIS.

Sono state calcolate le differenze di sensibilità e le differenze di specificità insieme agli intervalli di confidenza bilaterali del 95% (IC 95%).

A) GENIUS CERVICAL AI A CONFRONTO CON L'ANALISI MANUALE

A.1 Prestazioni dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale

Tabella 4. Sensibilità e specificità dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale rispetto alla diagnosi accertata

Soglia diagnostica	Sensibilità %			Specificità %		
	Genius (CI 95%)	Manuale (CI 95%)	Differenza (Genius – Manuale) (IC 95%)	Genius (IC 95%)	Manuale (IC 95%)	Differenza (Genius – Manuale) (IC 95%)
ASCUS+	91,7 [1950/2127] (90,1, 93,3)	90,1 [1917/2127] (88,7, 91,8)	1,6 [33/2127] (-0,1, 3,2)	91,0 [3414/3753] (89,7, 92,1)	92,2 [3461/3753] (91,1, 93,2)	-1,3 [-47/3753] (-2,3, -0,2)
LSIL+	89,1 [1467/1647] (87,2, 91,0)	84,7 [1395/1647] (82,3, 86,8)	4,4 [72/1647] (2,1, 6,7)	91,7 [3883/4233] (90,5, 92,9)	94,1 [3984/4233] (93,1, 95,0)	-2,4 [-101/4233] (-3,5, -1,4)
ASC-H+	87,8 [938/1068] (84,8, 90,2)	79,6 [850/1068] (76,3, 82,5)	8,2 [88/1068] (4,8, 11,6)	94,2 [4531/4812] (93,2, 95,1)	97,0 [4669/4812] (96,4, 97,7)	-2,9 [-138/4812] (-3,8, -1,9)
HSIL+	81,5 [699/858] (78,5, 84,4)	74,0 [635/858] (70,1, 77,5)	7,5 [64/858] (4,0, 11,4)	94,8 [4763/5022] (94,0, 95,6)	97,2 [4882/5022] (96,6, 97,8)	-2,4 [-119/5022] (-3,0, -1,7)

La sensibilità dell'IA Genius Cervical è stata statisticamente significativamente più elevata per LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. L'aumento della sensibilità è stato 4,4%, 8,2% e 7,5% per LSIL+, ASC-H+ e HSIL+, rispettivamente. Sono stati riscontrati cali della specificità statisticamente significativi per le soglie diagnostiche ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. Il calo della specificità è stato 1,3%, 2,4%, 2,9% e 2,4% per ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+, rispettivamente.

A.2 Analisi con Genius Cervical AI rispetto all'analisi manuale stratificata per centro

ASCUS+

La sensibilità è una percentuale di casi ASCUS+ “di riferimento” classificati nelle analisi con Genius Cervical AI o nelle analisi manuali come ASCUS+ o UNSAT, mentre la specificità è una percentuale di casi NILM “di riferimento” classificati in entrambe le analisi NILM.

Tabella 5.
Sensibilità e specificità per ASCUS+ dell'analisi con Genius Cervical AI
e dell'analisi manuale stratificate per centro

Centri	Numero casi	Sensibilità (IC 95%)			Specificità (IC 95%)		
		Genius	Manuale	Differenza	Genius	Manuale	Differenza
Centro 1	488	93,4 [538/576] (90,0, 96,1)	87,8 [506/576] (83,9, 91,3)	5,6 [32/576] (1,7, 8,7)	91,7 [814/888] (88,6, 94,1)	95,6 [849/888] (93,6, 97,3)	-3,9 [-35/888] (-6,3, -1,7)
Centro 2	494	87,7 [479/546] (83,6, 90,9)	93,2 [509/546] (90,0, 95,8)	-5,5 [-30/546] (-9,0, -2,0)	93,3 [873/936] (91,2, 95,2)	90,9 [851/936] (88,4, 93,5)	2,4 [22/936] (0,3, 4,7)
Centro 3	490	92,2 [506/549] (88,9, 95,0)	88,7 [487/549] (85,4, 92,0)	3,5 [19/549] (0,4, 6,1)	92,6 [853/921] (90,1, 94,9)	92,0 [847/921] (89,9, 93,8)	0,7 [6/921] (-1,9, 2,8)
Centro 4	488	93,6 [427/456] (90,8, 96,1)	91,0 [415/456] (87,3, 94,7)	2,6 [12/456] (-0,6, 5,8)	86,7 [874/1008] (83,9, 89,4)	90,7 [914/1008] (88,1, 93,0)	-4,0 [-40/1008] (-6,2, -1,6)
Totale	1960	91,7 [1950/2127] (90,1, 93,3)	90,1 [1917/2127] (88,7, 91,8)	1,6 [33/2127] (-0,1, 3,2)	91,0 [3414/3753] (89,7, 92,1)	92,2 [3461/3753] (91,1, 93,2)	-1,3 [-47/3753] (-2,3, -0,2)

LSIL+

La sensibilità è una percentuale di casi LSIL+ “di riferimento” classificati nelle analisi con Genius Cervical AI o nelle analisi manuali come LSIL+ o UNSAT, mentre la specificità è una percentuale di casi (NILM o ASCUS o AGC) “riferimento” classificati in entrambe le analisi come NILM o ASCUS o AGC.

Tabella 6.
Sensibilità e specificità per LSIL+ dell’analisi con Genius Cervical AI
e dell’analisi manuale stratificate per centro

Centri	Numero casi	Sensibilità (IC 95%)			Specificità (IC 95%)		
		Genius	Manuale	Differenza	Genius	Manuale	Differenza
Centro 1	488	88,5 [401/453] (84,2, 92,2)	83,7 [379/453] (78,9, 87,8)	4,9 [22/453] (0,5, 9,5)	91,0 [920/1011] (88,2, 93,8)	94,3 [953/1011] (92,3, 96,4)	-3,3 [-33/1011] (-5,6, -1,1)
Centro 2	494	85,9 [348/405] (81,0, 89,8)	93,1 [377/405] (89,7, 96,2)	-7,2 [-29/405] (-11,1, -3,3)	92,9 [1000/1077] (90,8, 94,8)	92,3 [994/1077] (89,8, 94,5)	0,6 [6/1077] (-1,5, 2,7)
Centro 3	490	89,7 [390/435] (86,2, 93,0)	72,6 [316/435] (66,9, 77,6)	17,0 [74/435] (12,2, 22,3)	92,4 [956/1035] (89,9, 94,5)	97,1 [1005/1035] (95,9, 98,3)	-4,7 [-49/1035] (-7,1, -2,9)
Centro 4	488	92,7 [328/354] (89,5, 95,1)	91,2 [323/354] (87,2, 94,6)	1,4 [5/354] (-2,7, 5,9)	90,7 [1007/1110] (88,4, 92,9)	93,0 [1032/1110] (90,8, 94,9)	-2,3 [-25/1110] (-4,1, 0,1)
Totale	1960	89,1 [1467/1647] (87,2, 91,0)	84,7 [1395/1647] (82,3, 86,8)	4,4 [72/1647] (2,1, 6,7)	91,7 [3883/4233] (90,5, 92,9)	94,1 [3984/4233] (93,1, 95,0)	-2,4 [-101/4233] (-3,5, -1,4)

ASC-H+

La sensibilità è una percentuale di casi ASC-H+ “di riferimento” classificati nelle analisi con Genius o nelle analisi manuali come ASC-H+ o UNSAT, mentre la specificità è una percentuale di casi (NILM o ASCUS o AGC o LSIL) “riferimento” classificati in entrambe le analisi come NILM o ASCUS o AGC o LSIL.

Tabella 7.
Sensibilità e specificità per ASC-H+ dell’analisi con Genius Cervical AI
e dell’analisi manuale stratificate per centro

Centri	Numero casi	Sensibilità (CI 95%)			Specificità (CI 95%)		
		Genius	Manuale	Differenza	Genius	Manuale	Differenza
Centro 1	488	85,7 [257/300] (80,0, 90,4)	80,0 [240/300] (74,1, 85,3)	5,7 [17/300] (0,0, 11,8)	92,4 [1075/1164] (89,7, 94,6)	96,1 [1119/1164] (94,5, 97,7)	-3,8 [-44/1164] (-5,6, -2,0)
Centro 2	494	83,3 [230/276] (77,3, 88,7)	90,9 [251/276] (86,1, 95,4)	-7,6 [-21/276] (-13,4, -2,7)	96,5 [1164/1206] (94,9, 97,9)	96,0 [1158/1206] (94,5, 97,5)	0,5 [6/1206] (-1,0, 2,1)
Centro 3	490	92,3 [241/261] (87,8, 95,9)	69,7 [182/261] (62,6, 77,2)	22,6 [59/261] (15,6, 28,9)	94,5 [1143/1209] (92,5, 96,4)	98,5 [1191/1209] (97,7, 99,2)	-4,0 [-48/1209] (-5,7, -2,3)
Centro 4	488	90,9 [210/231] (87,0, 94,4)	76,6 [177/231] (68,8, 84,0)	14,3 [33/231] (6,3, 22,8)	93,2 [1149/1233] (91,2, 95,1)	97,4 [1201/1233] (96,3, 98,5)	-4,2 [-52/1233] (-6,2, -2,4)
Totale	1960	87,8 [938/1068] (84,8, 90,2)	79,6 [850/1068] (76,3, 82,5)	8,2 [88/1068] (4,8, 11,6)	94,2 [4531/4812] (93,2, 95,1)	97,0 [4669/4812] (96,4, 97,7)	-2,9 [-138/4812] (-3,8, -1,9)

HSIL+

La sensibilità è una percentuale di casi HSIL+ “di riferimento” classificati nelle analisi con Genius o nelle analisi manuali come HSIL+ o UNSAT, mentre la specificità è una percentuale di casi (NILM o ASCUS o AGC o LSIL o ASC-H) “riferimento” classificati in entrambe le analisi come NILM o ASCUS o AGC o LSIL o ASC-H.

Tabella 8.
Sensibilità e specificità per HSIL+ dell'analisi con Genius Cervical AI
e dell'analisi manuale stratificate per centro

Centri	Numero casi	Sensibilità (IC 95%)			Specificità (IC 95%)		
		Genius	Manuale	Differenza	Genius	Manuale	Differenza
Centro 1	488	79,4 [193/243] (72,4, 86,3)	74,5 [181/243] (68,4, 81,0)	4,9 [12/243] (-2,4, 12,3)	93,5 [1142/1221] (91,1, 95,4)	95,7 [1169/1221] (94,0, 97,2)	-2,2 [-27/1221] (-3,9, -0,9)
Centro 2	494	77,5 [179/231] (70,3, 84,6)	87,4 [202/231] (80,3, 93,3)	-10,0 [-23/231] (-17,0, -4,1)	96,8 [1211/1251] (95,5, 97,9)	96,8 [1211/1251] (95,4, 98,0)	0,0 [0/1251] (-1,1, 1,0)
Centro 3	490	83,8 [171/204] (77,8, 89,5)	54,4 [111/204] (45,7, 62,9)	29,4 [60/204] (22,4, 37,5)	95,6 [1210/1266] (94,0, 97,0)	99,4 [1259/1266] (98,9, 99,8)	-3,9 [-49/1266] (-5,3, -2,5)
Centro 4	488	86,7 [156/180] (82,1, 91,3)	78,3 [141/180] (70,7, 86,8)	8,3 [15/180] (0,0, 15,7)	93,5 [1200/1284] (91,8, 95,1)	96,8 [1243/1284] (95,5, 98,0)	-3,3 [-43/1284] (-4,9, -1,7)
Totale	1960	81,5 [699/858] (78,5, 84,4)	74,0 [635/858] (70,1, 77,5)	7,5 [64/858] (4,0, 11,4)	94,8 [4763/5022] (94,0, 95,6)	97,2 [4882/5022] (96,6, 97,8)	-2,4 [-119/5022] (-3,0, -1,7)

Cancro

La sensibilità è una percentuale di casi Cancro “di riferimento” classificati nelle analisi con Genius o nelle analisi manuali come Cancro o UNSAT, mentre la specificità è una percentuale di casi (NILM o ASCUS o AGC o LSIL o ASC-H o HSIL) “di riferimento” classificati in entrambe le analisi come NILM o ASCUS o AGC o LSIL o ASC-H o HSIL).

Tabella 9.

**Sensibilità e specificità per il Cancro dell'analisi con Genius Cervical AI
e dell'analisi manuale stratificate per centro**

Centri	Numero casi	Sensibilità (IC 95%)			Specificità (IC 95%)		
		Genius	Manuale	Differenza	Genius	Manuale	Differenza
Centro 1	488	66,7 [14/21] (25,0, 100,0)	76,2 [16/21] (50,0, 100,0)	-9,5 [-2/21] (-33,3, 11,1)	98,3 [1418/1443] (97,0, 99,2)	98,6 [1423/1443] (97,7, 99,3)	-0,3 [-5/1443] (-1,1, 0,3)
Centro 2	494	66,7 [14/21] (20,8, 100,0)	85,7 [18/21] (63,0, 100,0)	-19,0 [-4/21] (-44,4, 0,0)	98,6 [1440/1461] (97,8, 99,3)	97,7 [1428/1461] (96,5, 98,8)	0,8 [12/1461] (0,1, 1,6)
Centro 3	490	60,6 [20/33] (33,3, 84,6)	39,4 [13/33] (16,7, 66,7)	21,2 [7/33] (3,7, 40,0)	98,9 [1421/1437] (98,2, 99,5)	99,4 [1429/1437] (98,8, 99,9)	-0,6 [-8/1437] (-1,3, 0,1)
Centro 4	488	76,2 [16/21] (44,4, 100,0)	81,0 [17/21] (55,6, 100,0)	-4,8 [-1/21] (-22,2, 13,3)	98,4 [1420/1443] (97,6, 99,1)	98,4 [1420/1443] (97,6, 99,2)	0,0 [0/1443] (-0,8, 0,8)
Totali	1960	66,7 [64/96] (51,7, 80,6)	66,7 [64/96] (54,3, 79,0)	0,0 [0/96] (-9,8, 11,1)	98,5 [5699/5784] (98,0, 98,9)	98,5 [5700/5784] (98,1, 98,9)	-0,0 [-1/5784] (-0,4, 0,4)

UNSAT

La sensibilità è una percentuale di casi UNSAT “di riferimento” classificati nelle analisi con Genius o nelle analisi manuali come UNSAT o ASCUS+, mentre la specificità è una percentuale di vetrini SAT (Satisfactory) di “riferimento” classificati in entrambe le analisi come SAT.

Tabella 10.
Sensibilità e specificità per UNSAT dell’analisi con Genius Cervical AI
e dell’analisi manuale stratificate per centro

Centri	Numero casi	Sensibilità (IC 95%)			Specificità (IC 95%)		
		Genius	Manuale	Differenza	Genius	Manuale	Differenza
Centro 1	503	86,7 [39/45] (71,1, 100)	51,1 [23/45] (26,7, 73,3)	35,6 [16/45] (11,1, 57,8)	99,6 [1458/1464] (98,9, 100)	99,9 [1463/1464] (99,8, 100)	-0,3 [-5/1464] (-1,0, 0,1)
Centro 2	500	77,8 [14/18] (55,6, 94,4)	77,8 [14/18] (55,6, 100)	0,0 [0/18] (-16,7, 16,7)	99,6 [1476/1482] (99,1, 100)	99,7 [1478/1482] (99,3, 100)	-0,1 [-2/1482] (-0,5, 0,1)
Centro 3	495	80,0 [12/15] (40,0, 100)	53,3 [8/15] (26,7, 66,7)	26,7 [-4/15] (13,3, 33,3)	99,7 [1465/1470] (99,2, 100)	99,9 [1468/1470] (99,7, 100)	-0,2 [-3/1470] (-0,6, 0,1)
Centro 4	496	70,8 [17/24] (37,5, 95,8)	75,0 [18/24] (50,0, 95,8)	-4,2 [-1/24] (-29,2, 25,0)	100 [1464/1464] (100, 100)	99,3 [1454/1464] (98,8, 99,8)	0,7 [10/1464] (0,2, 1,2)
Totale	1994	80,4 [82/102] (67,6, 91,2)	61,8 [63/102] (50,0, 72,5)	18,6 [19/102] (5,9, 31,4)	99,7 [5863/5880] (99,5, 99,9)	99,7 [5863/5880] (99,5, 99,9)	0,0 [0/5880] (-0,2, 0,2)

A.3: Tabelle delle prestazioni di ogni categoria Bethesda

Le tabelle da 11 a 18 riassumono i risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale per ciascuna delle principali classificazioni di diagnosi descrittive del Bethesda System: NILM, ASCUS, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL, Cancro e la categoria diagnostica UNSAT.

Tabella 11. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con diagnosi di NILM accertate

		Manuale								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Genius	UNSAT	3	10	1	0	0	0	0	0	14
	NILM	10	3250	113	12	8	19	2	0	3414
	ASCUS	0	122	43	0	7	4	1	0	177
	AGC	1	19	1	0	0	2	2	0	25
	LSIL	0	16	22	0	4	0	0	0	42
	ASC-H	1	30	10	0	1	5	1	1	49
	HSIL	1	10	6	0	3	2	5	0	27
	Cancro	0	4	0	1	0	0	0	0	5
	Totale	16	3461	196	13	23	32	11	1	3753

Tra le 3753 revisioni accertate per NILM dalla commissione di revisione, 3414 (91,0%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 3461 (92,2%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM e 81 (2,2%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 44 (1,2%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di ASC-H+, tra cui 5 (0,13%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 1 (0,03%) revisione in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di cancro.

Tabella 12. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con diagnosi di ASCUS accertate

		Manuale								Totale
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Genius	UNSAT	0	2	1	0	0	0	0	0	3
	NILM	0	49	40	0	16	6	2	0	113
	ASCUS	0	35	70	1	32	1	3	0	142
	AGC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	LSIL	0	20	51	0	48	2	0	0	121
	ASC-H	0	11	15	0	10	8	3	0	47
	HSIL	0	1	8	0	11	3	6	0	29
	Cancro	0	0	2	0	0	1	0	1	4
	Totale	0	118	187	1	117	21	14	1	459

Tra le 459 revisioni accertate per ASCUS dalla commissione di revisione, 142 (30,9%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 187 (40,7%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di ASCUS e 113 (24,6%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 118 (25,7%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM.

Tabella 13. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con diagnosi di ASCUS accertate

		Manuale								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	5	0	0	0	1	0	1	7
	ASCUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AGC	0	1	0	1	0	0	0	3	5
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	HSIL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cancro	0	0	0	0	0	0	1	7	8
	Totale	0	7	0	1	0	1	1	11	21

Tra le 21 revisioni accerte per AGC dalla commissione di revisione, 5 (23,8%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 1 (4,8%) revisione in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di AGC e 7 (33,3%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 7 (33,3%) in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM.

Tabella 14. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con diagnosi di LSIL accertate

		Manuale								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	2	6	0	2	0	1	0	11
	ASCUS	0	10	17	0	35	1	1	0	64
	AGC	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	LSIL	0	18	35	0	351	2	4	0	410
	ASC-H	0	0	8	0	16	1	1	0	26
	HSIL	0	1	3	0	39	7	15	1	66
	Cancro	0	0	1	0	1	0	0	0	2
	Totale	0	31	70	0	444	11	22	1	579

Tra le 579 revisioni accertate per LSIL dalla commissione di revisione, 410 (70,8%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 444 (76,7%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di LSIL e 11 (1,9%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 31 (5,4%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM.

Tabella 15. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con diagnosi di ASC-H accertate

		Manuale								Totale
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	9	0	0	0	5	5	0	19
	ASCUS	0	4	4	1	2	4	5	0	20
	AGC	0	1	1	0	0	1	0	0	3
	LSIL	0	0	0	0	3	1	2	0	6
	ASC-H	0	6	14	0	8	23	10	0	61
	HSIL	0	10	20	0	10	21	33	1	95
	Cancro	0	0	0	0	0	0	1	5	6
	Totale	0	30	39	1	23	55	56	6	210

Tra le 210 revisioni accertate per ASC-H dalla commissione di revisione, 61 (29,0%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 55 (26,2%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di ASC-H e 19 (9,0%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 30 (14,3%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM.

Tabella 16. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con diagnosi di HSIL accertate

		Manuale								Totale
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	1	1	1	0	5	11	4	23
	ASCUS	0	0	3	0	0	7	9	0	19
	AGC	0	1	1	0	0	2	6	1	11
	LSIL	0	0	0	0	12	0	7	0	19
	ASC-H	0	3	9	1	8	18	34	2	75
	HSIL	1	18	21	8	23	62	418	21	572
	Cancro	0	0	1	1	1	1	20	19	43
	Totale	1	23	36	11	44	95	505	47	762

Tra le 762 revisioni accertate per HSIL dalla commissione di revisione, 572 (75,1%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 505 (66,3%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di HSIL e 23 (3,0%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 23 (3,0%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM.

Tabella 17. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con diagnosi di cancro accertate

		Manuale								Totale
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	
Genius	UNSAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	NILM	0	1	0	0	0	0	1	2	4
	ASCUS	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	AGC	0	0	1	1	0	0	0	3	5
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	0	0	0	0	0	1	0	1	2
	HSIL	0	0	1	1	0	1	13	4	20
	Cancro	0	0	1	5	0	1	3	54	64
	Totale	0	1	3	7	0	3	18	64	96

Tra le 96 revisioni accertate per cancro dalla commissione di revisione, 64 (66,7%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 64 (66,7%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di cancro e 4 (4,2%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 1 (1,0%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM.

Tabella 18. Risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi manuale (per tutte le categorie diagnostiche) su vetrino con risultati UNSAT accertati

		Manuale								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Totale
Genius	UNSAT	50	22	0	0	0	0	0	0	72
	NILM	6	14	0	0	0	0	0	0	20
	ASCUS	2	1	0	0	0	0	0	0	3
	AGC	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	LSIL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ASC-H	1	0	1	1	0	1	0	0	4
	HSIL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cancro	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	Totale	59	39	2	1	0	1	0	0	102

Tra le 102 revisioni accertate per UNSAT dalla commissione di revisione, 72 (70,6%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 59 (57,8%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato risultati UNSAT e 20 (19,6%) revisioni in fase di analisi con Genius Cervical AI e 39 (38,2%) revisioni in fase di analisi manuale hanno dato diagnosi di NILM.

Per i vetrini con diagnosi UNSAT accertata durante la revisione, il sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI ha identificato come UNSAT o ASCUS+ il 18,6% di vetrini in più rispetto all'analisi manuale.

La Tabella 19 qui di seguito illustra il confronto delle prestazioni tra il sistema diagnostico digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI e le revisioni manuali per quanto riguarda i falsi risultati NILM.

Tabella 19. Riepilogo dei falsi risultati NILM ottenuti con l'analisi con Genius Cervical AI e l'analisi manuale

Tipo di analisi	Risultati di riferimento durante la revisione						
	% falsi NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro
Genius	24,6% (113/459)	33,3% (7/21)	1,9% (11/579)	9,0% (19/210)	3,0% (23/762)	4,2% (4/96)	8,3% (177/2127)
Manuale	25,7% (118/459)	33,3% (7/21)	5,4% (31/579)	14,3% (30/210)	3,0% (23/762)	1,0% (1/96)	9,9% (210/2127)
Genius– Manuale	-1,1% (-5/459)	0,0% (0/21)	-3,5% (-20/579)	-5,2% (-11/210)	0,0% (0/762)	3,1% (3/96)	-1,6% (-33/2127)

La Tabella 20 qui di seguito illustra il confronto delle prestazioni tra il sistema diagnostico digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI e le analisi manuali per quanto riguarda i falsi risultati LSIL+ per i casi con risultati NILM di riferimento accertata.

Tabella 20.
Riepilogo dei risultati NILM falsi positivi ottenuti con l'analisi con Genius Cervical AI e l'analisi manuale

Percentuale di LSIL, ASC-H, HSIL e Cancro nei casi con risultati NILM di riferimento accertata					
Tipo di analisi	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	TOTALE
Genius	1,12% (42/3753)	1,31% (49/3753)	0,72% (27/3753)	0,13% (5/3753)	3,28% (123/3753)
Manuale	0,61% (23/3753)	0,85% (32/3753)	0,29% (11/3753)	0,03% (1/3753)	1,79% (67/3753)
Genius– Manuale	0,51% (19/3753)	0,45% (17/3753)	0,43% (16/3753)	0,11% (4/3753)	1,49% (56/3753)

B. ANALISI CON GENIUS CERVICAL AI A CONFRONTO CON L'ANALISI ASSISTITA DA TIS

Prestazioni dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi assistita da TIS

Lo studio ha anche confrontato le prestazioni tra i vetrini ThinPrep revisionati sul sistema diagnostico digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI e i vetrini ThinPrep revisionati sul ThinPrep Imaging System (TIS). I risultati dell'analisi con Genius Cervical AI e quelli dell'analisi assistita da TIS sono presentati nella Tabella 21.

Tabella 21. Sensibilità e specificità dell'analisi con Genius Cervical AI e dell'analisi assistita da TIS rispetto alla diagnosi accertata

Soglia diagnostica	Sensibilità %			Specificità %		
	Genius (IC 95%)	TIS (IC 95%)	Differenza (Genius – TIS) (IC 95%)	Genius (IC 95%)	TIS (IC 95%)	Differenza (Genius – TIS) (IC 95%)
ASCUS+	91,7 [1950/2127] (90,1, 93,3)	91,6 [1948/2127] (90,0, 93,0)	0,1 [2/2127] (-1,6, 1,5)	91,0 [3414/3753] (89,7, 92,1)	92,6 [3474/3753] (91,5, 93,6)	-1,6 [-60/3753] (-2,8, -0,6)
LSIL+	89,1 [1467/1647] (87,2, 91,0)	87,7 [1444/1647] (85,6, 89,8)	1,4 [23/1647] (-0,6, 3,6)	91,7 [3883/4233] (90,5, 92,9)	93,3 [3950/4233] (92,2, 94,4)	-1,6 [-67/4233] (-2,6, -0,5)
ASC-H+	87,8 [938/1068] (84,8, 90,2)	84,3 [900/1068] (80,9, 87,0)	3,6 [38/1068] (0,6, 6,6)	94,2 [4531/4812] (93,2, 95,1)	96,4 [4639/4812] (95,6, 97,2)	-2,2 [-108/4812] (-3,1, -1,3)
HSIL+	81,5 [699/858] (78,5, 84,4)	77,9 [668/858] (74,0, 81,5)	3,6 [31/858] (0,0, 7,4)	94,8 [4763/5022] (94,0, 95,6)	96,6 [4850/5022] (95,9, 97,3)	-1,7 [-87/5022] (-2,4, -1,0)

La sensibilità osservata del Genius Cervical AI è stata superiore a quella del TIS alle soglie ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. L'aumento della sensibilità è stato del 3,6% sia per ASC-H+ che per HSIL+ ed è risultato statisticamente significativo. Sono stati riscontrati cali di specificità statisticamente significativi per le soglie diagnostiche ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. Il calo della specificità è stato dell'1,6%, 1,6%, 2,2% e 1,7% per ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+, rispettivamente.

C. DIAGNOSI DESCRITTIVA DELLE ALTERAZIONI CELLULARI BENIGNE

La Tabella 22 mostra le frequenze marginali delle diagnosi descrittive per le modificazioni cellulari benigne e altri esiti non neoplastici di tutti i centri complessivamente. Ogni caso è stato esaminato da ciascuno dei tre team di CT/patologi del centro. Ogni caso è stato esaminato prima da un citologo; i vetrini non NILM (secondo quanto stabilito dal citologo) sono stati esaminati da un patologo dello stesso team CT/patologo del centro.

**Tabella 22. Frequenze marginali non classificate –
Riepilogo delle diagnosi descrittive per le modificazioni cellulari benigne**

	Analisi manuale		Analisi con TIS		Analisi con Genius	
Numero di analisi	5880		5880		5880	
Diagnosi descrittiva	N	%	N	%	N	%
Alterazioni cellulari benigne	721	12,3	686	11,7	1035	17,6
Microrganismi:						
Trichomonas Vaginalis	71	1,2	70	1,2	103	1,8
Microrganismi fungini compatibili con <i>Candida</i> spp.	261	4,4	222	3,8	312	5,3
Alterazione della flora che suggerisce una vaginosi batterica	371	6,3	373	6,3	562	9,6
Batteri compatibili con <i>Actinomyces</i> spp.	16	0,3	19	0,3	54	0,9
Alterazioni cellulari associate all'herpesvirus	2	0	2	0	3	0,1
Altra infezione	0	0	0	0	1	0
Altri reperti non neoplastici	440	7,5	346	5,9	513	8,7
Alterazioni cellulari reattive associate a infiammazione	227	3,9	160	2,7	279	4,7
Atrofia	191	3,2	168	2,9	198	3,4
Alterazioni cellulari reattive associate a radiazioni	1	0	0	0	0	0
Alterazioni cellulari reattive associate a dispositivo intrauterino	0	0	1	0	0	0
Stato delle cellule ghiandolari dopo l'isterectomia	0	0	0	0	2	0

	Analisi manuale		Analisi con TIS		Analisi con Genius	
Cellule endometriali in una donna ≥ 45 anni	21	0,4	17	0,3	34	0,6
Presenza di una componente endocervicale	4387	74,6	4239	72,1	4602	78,3

È stata osservata una percentuale più elevata di microrganismi infettivi/infezioni vaginali (17,6% [1035/5880] vs 12,3% [721/5880]) e di esiti non neoplastici (8,7% [513/5880] vs 7,5% [440/5880]) rispettivamente con l'analisi con Genius Cervical AI e l'analisi manuale. È stata osservata una percentuale più elevata di microrganismi infettivi/infezioni vaginali (17,6% [1035/5880] vs 11,7% [686/5880]) e di esiti non neoplastici (8,7% [513/5880] vs 5,9% [346/5880]) rispettivamente con l'analisi con Genius Cervical AI e l'analisi assistita da TIS.

PRESTAZIONI ANALITICHE DEL SISTEMA DI DIAGNOSTICA DIGITALE GENIUS CON ALGORITMO GENIUS CERVICAL AI

STUDIO SUL CONTEGGIO DELLE 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.

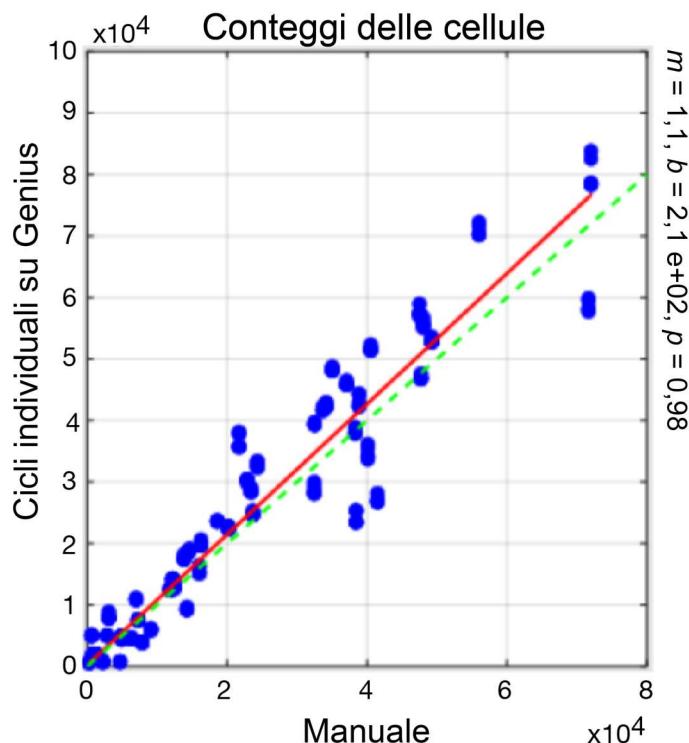
I vetrini del campione paziente per ThinPrep Pap Test sono stati allestiti su un processore ThinPrep 5000, colorati e montati con copri oggetto. Sono state acquisite le immagini degli stessi vetrini su tre analizzatori di immagini digitali Genius in tre tempi diversi. Per ottenere il conteggio manuale 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 importante di 5000 cellule. I vetrini coprivano una gamma di cellularità tipica di un ambiente clinico.

Sulla base dei dati di questo studio, il CV (%) di precisione intra-strumenti era pari a 0,6% e il CV (%) di precisione inter-strumenti era pari a 2,7%.

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. Grafico a dispersione del risultato digitale vs il risultato manuale



È stata eseguita l'analisi di regressione lineare appropriata e la pendenza è risultata pari a 1,06 con IC 95%: (1,01; 1,11) e l'intercetta di 213 con IC 95%: (28; 398). La differenza sistematica relativa tra il conteggio delle analisi digitali e quello delle analisi manuali a 5000 celle è stata del 10% con un IC del 95%: (4%; 17%).

I risultati dello studio sulla conta cellulare erano accettabili.

STUDIO DI RIPRODUCIBILITÀ DEGLI OGGETTI DI INTERESSE (OBJECT OF INTEREST, OOI)

È stato condotto in laboratorio per dimostrare che l'algoritmo Genius Cervical AI seleziona in modo accurato e riproducibile gli oggetti di interesse (OOI). Un OOI è una cellula o un cluster di cellule su vetrino analizzato dal sistema di diagnostica Genius con algoritmo Genius Cervical AI, che molto probabilmente contiene informazioni clinicamente pertinenti per scopi diagnostici. Lo studio ha confrontato gli OOI selezionati dall'algoritmo Genius Cervical AI con la diagnosi di riferimento accertata per il vetrino. Lo studio ha valutato le prestazioni dell'algoritmo Genius Cervical AI nel presentare immagini idonee per la diagnostica di casi cervicali anomali. Lo studio ha altresì misurato la riproducibilità del sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI.

Nello studio sono stati registrati 37 vetrini ThinPrep Pap Test, ottenuti da vetrini usati nello studio clinico sul sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI, coprendo l'intera gamma di categorie diagnostiche anomale, così come sono state definite nel *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Questi vetrini sono stati allestiti su sistema ThinPrep 2000, processore ThinPrep 5000 e processore ThinPrep Genesis. Le immagini degli stessi vetrini sono state acquisite tre volte su tre differenti analizzatori di immagini digitali Genius.

Tre tecnici di citologia hanno esaminato in modo indipendente i nove cicli di ciascun caso sul sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI, senza conoscere la diagnosi di riferimento del caso. In ciascuna revisione eseguita sul sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical Ai, il tecnico di citologia ha registrato ciò che ha osservato in ogni riquadro della raccolta per il caso sulla stazione di revisione.

L'accuratezza e la riproducibilità dell'algoritmo sono state misurate confrontandole con le diagnosi di riferimento accertate determinate durante lo studio clinico.

Risultati dello studio degli OOI

Tabella 23. Riepilogo degli OOI per categoria di riferimento (tutti i tecnici di citologia)

Riferimento Dx	N. di vetrini	N. di valutazioni	Proporzione OOI anormali	N. mediano OOI anormali	Intervallo numerico OOI anormali (min; max)	Proporzione categoria+ OOI	N. mediano categoria+ OOI	Intervallo numerico cat+ OOI (min; max)
UNSAT	2	54	31%	0	0; 5			
NILM	5	135	16%	0	0; 4			
ASCUS	5	135	100%	6	2; 17	100%	6	2; 17
LSIL	5	135	100%	10	3; 23	96%	5	0; 23
ASC-H	5	135	100%	13	4; 22	100%	11	3; 19
AGC	5	135	100%	12	3; 24	100%	12	3; 24
HSIL	5	135	100%	18	12; 25	100%	9	2; 21
CANCRO	5	135	100%	14	5; 20	92%	6	0; 14
Tutti anomali	30	810	100%	13	3; 25	98%	8	0; 24

Riepilogo degli OOI per categoria di riferimento (tabella chiave):

- N. di valutazioni = (totale di cicli validi) * (n. di tecnici di citologia per ogni per subset di vetrini con diagnosi determinata)
- Proporzione anormali = la frazione di valutazioni per le quali è stato osservato almeno un OOI anormale
- N. mediano anormali = numero mediano di OOI anormali nelle valutazioni
- Proporzione categoria+ = la frazione di valutazioni per le quali è stato osservato almeno un OOI uguale o superiore alla diagnosi di riferimento

Riferimento Dx	Etichette OOI “Categoria+”
ASCUS	ASCUS, LSIL, ASC-H, AGC, HSIL, Cancro
LSIL	LSIL, ASC-H, HSIL, Cancro
ASC-H	ASC-H, HSIL, Cancro
HSIL	HSIL, Cancro
Cancro	Cancro

- N. mediano categoria+ = il numero mediano di OOI che sono categoria+ nelle valutazioni

Si noti che, per le revisioni dei vetrini oncologici di riferimento, mentre il 100% aveva OOI contrassegnati dati tecnici di citologia come ASCUS+, il 92% aveva OOI contrassegnati come cancro.

Tassi di concordanza per soglia

La tabella 24 sottostante mostra il tasso di concordanza positiva degli OOI a varie soglie anomale. Ad esempio, erano presenti 20 vetrini LSIL+ (combinazione di LSIL, ASC-H, HSIL e TUMORE), valutati da 3 tecnici di citologia in 9 cicli di acquisizione immagini, per un totale di 540 valutazioni. Di questi, 530 presentavano OOI LSIL o superiori, per un tasso di concordanza di 530/540 = 98%.

Tabella 24. Tassi di concordanza per soglia di riferimento

Soglia	N. di valutazioni	Tasso di concordanza
ASCUS+	810	100%
LSIL+	540	98%
ASC-H+	405	99%
HSIL+	270	99%
CANCRO	135	92%

Riproducibilità OOI

La tabella 25 sottostante mostra i tassi di concordanza tra strumenti e all'interno degli strumenti per la presenza di OOI di categoria+.

Tabella 25. Riproducibilità OOI

	N. di coppie	% di concordanza
Precisione intra-strumenti	999	96%
Precisione inter-strumenti	999	99%

STUDIO SUL TEMPO DI SCREENING DEI TECNICI DI CITOLOGIA

Nell'ambito dello studio clinico Genius Cervical AI, Hologic ha raccolto i dati sui tempi di screening dei citologici e ne ha calcolato l'accuratezza.

I dati dello studio includono i tempi di revisione dei casi per un totale di 12 citologi, che hanno esaminato un totale di 1994 casi di citologia digitale in un contesto clinico, anche se i periodi di revisione variavano in quanto i citologi non erano completamente dedicati allo studio clinico. Lo studio ha misurato i risultati delle prestazioni diagnostiche di ciascuna tecnico di citologia rispetto alle diagnosi accertate.

I risultati sono riassunti nella Tabella 26, che mostra i tempi mediani di revisione dei casi per i 12 tecnici di citologia a confronto con i risultati di sensibilità e specificità alla soglia ASCUS +, rispetto ai risultati accertati.

Tabella 26. I tempi di revisioni dei tecnici di citologia e la sensibilità/specificità per ASCUS+

ID del centro	Numero casi	% ASCUS+	Tecnico di citologia	Tempo mediano di revisione del caso (s)	Intervallo temporale di revisione del caso (s) (5°; 95°percentile)	Sensibilità ASCUS+	Specificità ASCUS+
1	488	39,3 (192/488)	1	104	41; 644	90,7%	90,4%
			2	116	48; 479	81,3%	96,8%
			3	103	48; 416	91,2%	92,6%
2	494	36,8 (182/494)	1	94	49; 348	85,5%	95,5%
			2	148	82; 363	98,0%	72,6%
			3	105	66; 249	97,4%	92,0%
3	490	37,3 (183/490)	1	46	25; 120	92,3%	93,8%
			2	93	44; 263	96,2%	87,9%
			3	99	46; 284	88,0%	96,1%
4	488	31,1 (152/488)	1	136	72; 290	92,7%	91,6%
			2	73	42; 259	93,8%	91,9%
			3	57	31; 232	93,8%	91,6%

Le Figure 2 e 3 mostrano i grafici a dispersione dei risultati di sensibilità e specificità, rispettivamente, e i coefficienti di regressione risultanti.

Figura 2. Sensibilità vs tempo mediano di revisione

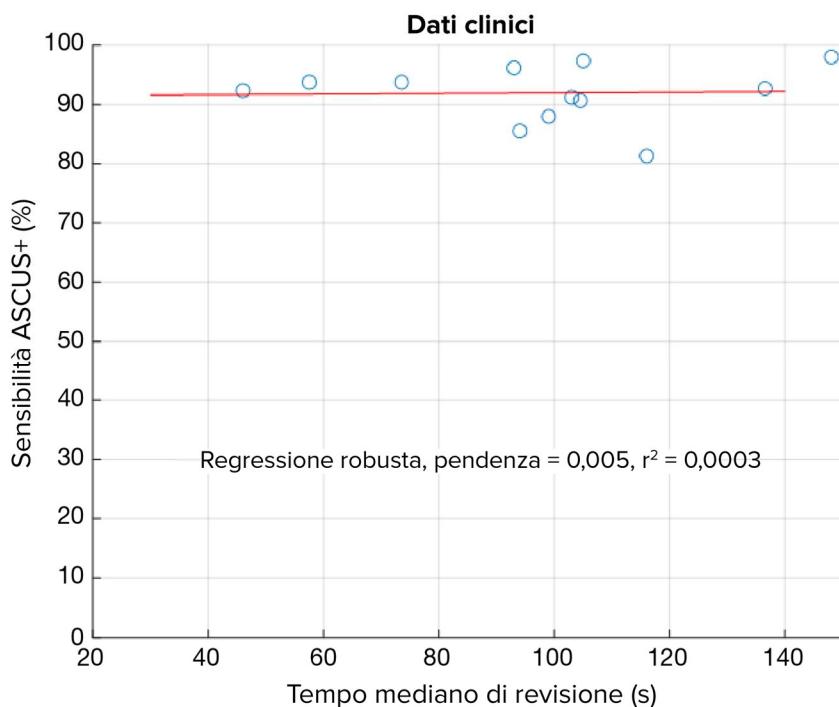
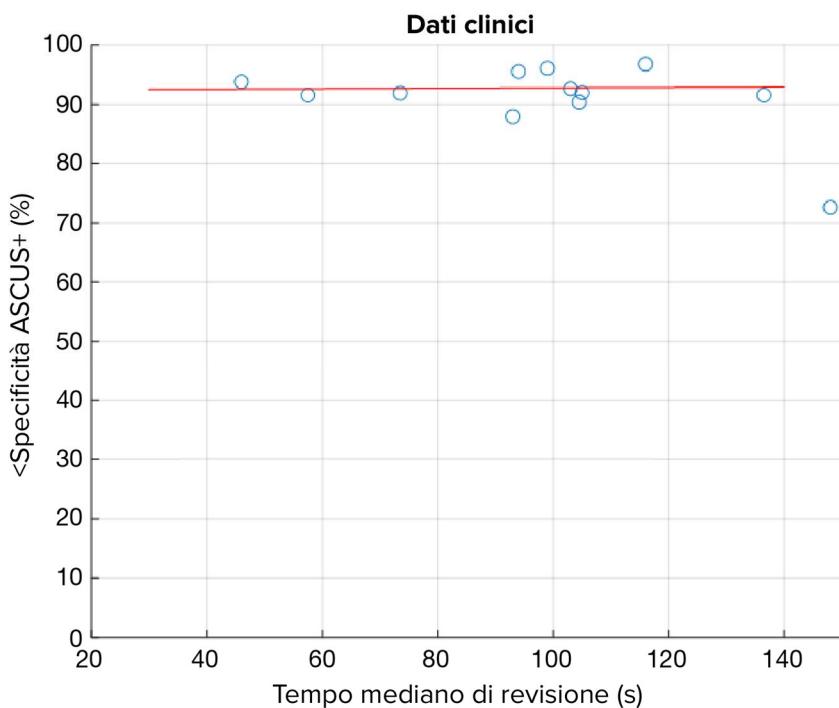


Figura 3. Specificità vs tempo mediano di revisione



L'analisi di regressione basata sulle prestazioni di 12 tecnici di citologia ha mostrato che i coefficienti di correlazione per le analisi di sensibilità e specificità sono bassi (rispettivamente 0,003 e 0,180), indicando una dipendenza minima tra prestazioni e tempo di revisione.

I dati basati sulle prestazioni di 12 tecnici di citologia in questo studio non hanno rilevato che il tempo di revisione del caso di un tecnico abbia avuto un impatto sulle prestazioni diagnostiche alla soglia ASCUS+.

TASSI DI SCREENING CITOLOGICO: LINEE GUIDA RELATIVE AL CARICO DI LAVORO

Negli U.S.A, il carico di lavoro è definito conformemente a quanto riportato nelle norme CLIA con un limite massimo di 100 vetrini in non meno di 8 ore lavorative. Si fa riferimento a un'analisi manuale completa di 100 vetrini. Nello studio clinico Genius Cervical AI, i tecnici hanno effettuato una diagnosi accurata dei casi in modo più efficiente con le immagini digitali presentate dal sistema rispetto all'analisi manuale completa di un caso.

Nella Tabella 27 sono riportati i cinque tassi di screening più rapidi riscontrati nello studio clinico.

Tabella 27. Tempi di revisione più rapidi ottenuti nello studio clinico Genius Cervical AI

ID del centro	Tecnico di citologia	Tempo mediano di revisione dei casi (s)
3	1	46
4	3	57
4	2	73
3	2	93
2	1	94
Combinato		70

Il tempo medio complessivo di screening per vetrino per questi cinque revisori è di 70 secondi.

Il massimo di 100 revisioni manuali previsto dal CLIA per un giorno di 8 ore equivale a 288 secondi per revisione (8 ore x 60 minuti x 60 secondi/100 revisioni = 288 secondi/revisione). I tecnici di citologia più rapidi nello studio clinico sul Genius Cervical AI hanno esaminato i casi in $70/288 = 0,24$ del tempo limite stabilito per la revisione manuale. Questo 0,24 può essere arrotondato per eccesso a 0,25, o $\frac{1}{4}$. Lo studio clinico ha dimostrato che una revisione assistita da Genius Cervical AI può essere eseguita con precisione a questo ritmo.

Pertanto, le linee guida sul carico di lavoro consistono nel conteggiare le revisioni dei casi con Genius Cervical AI come 0,25 vetrini CLIA. Qualsiasi vetrino esaminato utilizzando un vetrino e un microscopio continua a essere conteggiato come un vetrino CLIA completo ai fini del carico di lavoro massimo di 100.

1 caso con Genius Cervical AI = 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 Genius Cervical AI = 50 vetrini
($200 \times 0,25 = 50$)

Numero totale di vetrini analizzati: 50

Il numero massimo di casi analizzati con Genius Cervical AI in una giornata di 8 ore, se non vengono eseguite revisioni su vetrino, è di 400 casi al giorno.

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 citologi in base alle prestazioni cliniche di laboratorio. Secondo la normativa CLIA '88, questi limiti del carico di lavoro dovrebbero essere rivalutati ogni sei mesi.

SICUREZZA INFORMATICA

La sicurezza dei dispositivi medici è una responsabilità da condividere tra le parti interessate, comprese le strutture sanitarie, i pazienti, i fornitori e i produttori di dispositivi medici.

Il sistema di diagnostica digitale Genius con Genius Cervical AI è progettato per garantire la sicurezza mediante un approccio alla cybersecurity basato su un'architettura a più livelli. I rischi sono stati ridotti il più possibile e Hologic valuta costantemente le patch di sicurezza, gli aggiornamenti software, compresi quelli già pronti (OTS), e l'efficacia dei controlli nell'architettura di sicurezza a più livelli. Hologic applica gli aggiornamenti di sicurezza critici subito dopo la convalida e applica patch di sicurezza non critiche durante i normali periodi di manutenzione programmata.

Consultare e seguire le istruzioni di sicurezza contenute nel Manuale dell'operatore “Analizzatore di immagini digitali Genius”, nel Manuale dell'operatore “Stazione di revisione Genius” e nel Manuale dell'operatore “Server di gestione immagini 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.

- Nello studio clinico su Genius Cervical AI, per tutti i centri combinati per ASCUS+, è stato osservato un miglioramento nella sensibilità del sistema diagnostico digitale Genius con metodo di revisione con Genius Cervical AI rispetto al metodo di revisione manuale. Questo aumento dell'1,6% non era statisticamente significativo, con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra -0,1% e 3,2%.
- Per LSIL+, ASC-H+ e HSIL+, il miglioramento della sensibilità del sistema diagnostico digitale Genius con metodo Genius Cervical AI rispetto al metodo di revisione manuale è risultato statisticamente significativo ed è stato il seguente:
 - Per LSIL+: 4,4% con un intervallo di confidenza dal 2,1% al 6,7%
 - Per ASC-H+: 8,2% con un intervallo di confidenza dal 4,8% all'11,6%
 - Per HSIL+: 7,5% con un intervallo di confidenza da 4,0% all'11,4%. Per quanto riguarda il tasso di falsi negativi (inferiore a HSIL) per HSIL+, l'aumento del 7,5% nella sensibilità HSIL+ comporta una diminuzione del tasso di falsi negativi

manuali dal 26,0% al 18,5% del tasso di falsi negativi da parte del sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI, con una riduzione del 28,8% nel numero di revisioni di falsi negativi ($28,8\% = (26,0\% - 18,5\%)/26,0\%$).

- Per il cancro, le sensibilità osservate del sistema di diagnostica digitale Genius con Genius Cervical AI e il metodo di analisi manuale erano le stesse, con un intervallo di confidenza dal -9,8% all'11,1%.

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.

L'adeguatezza del campione, come descritto in Bethesda 2014, può essere determinata utilizzando il sistema di diagnostica digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI. Nello studio clinico, i tassi di insoddisfazione tra l'analisi manuale e quella assistita dal Genius Cervical AI erano simili. Anche la conta cellulare stimata è risultata comparabile tra l'analisi manuale e quella assistita dal Genius Cervical AI. Inoltre, la componente endocervicale è risultata simile con l'analisi assistita da Genius Cervical AI rispetto all'analisi manuale.

Per i centri clinici e le popolazioni oggetto degli studi descritti, i dati dello studio clinico dimostrano che l'uso del sistema diagnostico digitale Genius con algoritmo Genius Cervical AI come ausilio durante lo screening primario dei vetrini ThinPrep Pap test per tutte le interpretazioni citologiche, così come indicato nei criteri Bethesda System, è sicuro ed efficace nel rilevamento di anomalie cervicali.

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*
 - Monitor, tastiera, mouse per il server di gestione delle immagini (per i clienti che utilizzano un server di gestione delle immagini fornito da Hologic)

*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. Per le specifiche minime del computer, fare riferimento al Manuale per l'operatore della stazione di revisione Genius. In alcune configurazioni del sistema, il laboratorio può fornire l'hardware del server e dell'interruttore di rete. Per le specifiche minime per il server e l'interruttore di rete, fare riferimento al Manuale per l'utente della dashboard del server di gestione delle immagini Genius.

MATERIALI RICHIESTI MA NON FORNITI

- Rack di colorazione per vetrini
- Tastiera e mouse per ogni stazione di revisione (per i clienti che non utilizzano un computer della stazione di revisione fornito da Hologic)

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:

TScytology@hologic.com

E tramite i numeri verdi riportati sotto:

Finlandia	0800 114829
Svezia	020 797943
Irlanda	1 800 554 144
Regno Unito	0800 0323318
Francia	0800 913659
Lussemburgo	8002 7708
Spagna	900 994197
Portogallo	800 841034
Italia	800 786308
Paesi Bassi	800 0226782
Belgio	0800 77378
Svizzera	0800 298921
EMEA	00 800 800 29892

CRONOLOGIA DELLE REVISIONI

Revisione	Data	Descrizione
AW-32316-701 Rev. 001	7-2025	Pubblicazione iniziale con dati di studi clinici negli Stati Uniti. Modifica da applicare esclusivamente ai Pap test ThinPrep che utilizzano l'algoritmo Genius Cervical AI.



Hologic, Inc., 250 Campus Drive, Marlborough, MA 01752 Stati Uniti
1-800-465-6442, +1-508-263-2900, www.hologic.com

EC|REP Hologic BV, Da Vincielaan 5, 1930 Zaventem, Belgio

Sponsor austaliano:

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

©2025 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.
AW-32316-701 Rev. 001

Hologic®
Sistema di diagnostica digitale Genius™
Istruzioni per l'uso

Con Genius Cervical AI



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

[EC]REP Hologic BV
Da Vinci laan 5
1930 Zaventem
Belgio

www.hologic.com

Informazioni sul brevetto
www.hologic.com/patent-information

© Hologic, Inc., 2025. Tutti i diritti riservati.



MAN-11697-701 Rev. 001
Data di emissione: 7-2025