

Genius™

**Digital Diagnostics System
com Genius Cervical AI**

Instruções de utilização

Genius™ Digital Diagnostics System com Genius Cervical AI



Instruções de utilização

CE
2797

IVD

UTILIZAÇÃO PREVISTA/FINALIDADE PREVISTA

O Genius™ Digital Diagnostics System, quando utilizado com o algoritmo Genius Cervical AI, é um dispositivo de diagnóstico, *in vitro* qualitativo indicado para auxiliar no rastreio do cancro cervical de lâminas de teste ThinPrep™ Pap para a presença de células atípicas, neoplasia cervical, incluindo as suas lesões precursoras (lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, lesões intraepiteliais escamosas de alto grau) e carcinoma, bem como todas as outras categorias citológicas, incluindo adenocarcinoma, conforme definido pelo *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

O Genius Digital Diagnostics System inclui o Genius Digital Imager, o Genius Image Management Server (IMS) e a Genius Estação de Revisão. Se for utilizado o algoritmo Genius Cervical AI, este deve ser utilizado juntamente com os outros componentes do Genius Digital Diagnostics System. O sistema destina-se à criação e visualização de imagens digitais de lâminas de vidro ThinPrep lidas que seriam de outra maneira apropriadas para visualização manual por microscopia ótica convencional. Um patologista qualificado é responsável por utilizar os procedimentos e salvaguardas apropriados para assegurar a validade da interpretação das imagens obtidas utilizando este sistema.

População de pacientes

O Genius Digital Diagnostics System utiliza amostras ginecológicas de mulheres, recolhidas durante o rastreio de rotina (incluindo o rastreio inicial e a população de referência) e amostras ginecológicas recolhidas de mulheres com uma anomalia cervical prévia.

Para uso profissional.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO SISTEMA

As lâminas que foram preparadas para rastreio utilizando o sistema ThinPrep 2000, o processador ThinPrep 5000 ou o processador ThinPrep Genesis™ e coradas com o corante ThinPrep (corante Papanicolau) são carregadas em suportes de lâminas que são colocados no Digital Imager. O operador usa um ecrã tátil no Digital Imager para interagir com o instrumento através de uma interface gráfica, controlada por menus.

Um leitor da ID da lâmina lê a ID de acesso da lâmina e localiza a posição do esfregaço de células. Em seguida, o Digital Imager lê todo o esfregaço de células ThinPrep, criando uma imagem da lâmina completa focada.

No caso de lâminas ThinPrep Pap Test com amostras de pacientes, o algoritmo Genius Cervical AI identifica os objetos de interesse encontrados na lâmina. Os objetos classificados como mais clinicamente relevantes são apresentados numa galeria a um citologista (citotécnico) ou patologista para revisão numa galeria de imagens. Os dados da imagem da lâmina, a ID da lâmina e o seu registo de dados associado são transmitidos para o Image Management Server e a lâmina é devolvida ao seu suporte de lâminas.

O Image Management Server atua como o gestor central de dados do Genius Digital Diagnostics System. À medida que as imagens das lâminas são lidas pelo Digital Imager e revistas na estação de revisão, o servidor armazena, recupera e transmite as informações com base na ID do caso.

O citotécnico ou patologista revê os casos na estação de revisão. A estação de revisão é um computador que executa uma aplicação do software da estação de revisão, com um monitor adequado para revisão diagnóstica de objetos de interesse e/ou imagens da lâmina completas. A estação de revisão está ligada a um teclado e rato. Quando uma ID de acesso do caso válida for identificada na estação de revisão, o servidor envia as imagens para essa ID. Fica disponível para o citotécnico ou patologista uma galeria de imagens de objetos de interesse de uma dada lâmina.

Quando qualquer imagem está a ser revista, o citotécnico ou patologista tem a possibilidade de marcar eletronicamente objetos de interesse e incluir as marcas na revisão da lâmina. O revisor tem sempre a possibilidade de se mover numa visualização da imagem e ampliar a visualização da imagem da lâmina completa, o que lhe permite mover-se livre e completamente até qualquer parte do esfregaço de células para o campo de visão para fins de exame.

O resumo da segurança e desempenho deste dispositivo pode ser encontrado na base de dados EUDAMED em ec.europa.eu/tools/eudamed.

Se ocorrer um incidente grave relacionado com este dispositivo ou quaisquer componentes utilizados com este dispositivo, comunique-o à Assistência técnica da Hologic e à autoridade competente local em relação à paciente e/ou utilizador.

LIMITAÇÕES

- Apenas pessoal com a formação apropriada deve operar o Genius Digital Imager ou a estação de revisão.
- O algoritmo Genius Cervical AI só é indicado para uso com o ThinPrep Pap Test.
- O Supervisor Técnico do laboratório deve estabelecer limites de carga de trabalho individual para o pessoal que utiliza o Genius Digital Diagnostics System.
- Devem ser usadas as lâminas de microscópio ThinPrep apropriadas para o tipo de amostra. Para casos ginecológicos, devem ser utilizadas lâminas de microscópio do ThinPrep Imaging System com marcas de referência.
- As lâminas devem ser submetidas ao processo de coloração utilizando o corante ThinPrep Stain de acordo com o protocolo de coloração de lâminas do ThinPrep Imaging System.
- As lâminas devem estar limpas e livres de detritos antes de serem colocadas no sistema.
- A lamela deve apresentar-se seca e ser localizada corretamente.
- As lâminas partidas ou que apresentem montagem deficiente não devem ser utilizadas.
- As lâminas utilizadas com o Genius Digital Imager devem conter informações de identificação de número de sequência formatado apropriadamente, conforme descrito no Manual do Operador.
- O desempenho do Genius Digital Diagnostics System utilizando lâminas preparadas a partir de frascos de amostras reprocessadas não foi avaliado.

- O monitor e a placa gráfica da estação de revisão são os fornecidos pela Hologic especificamente para o Genius Digital Diagnostics System. São necessários para um desempenho correto do sistema e não podem ser substituídos.

ADVERTÊNCIAS

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- O Digital Imager gera, utiliza e pode irradiar energia de radiofrequência e pode causar interferência com radiocomunicações.
- O Genius Digital Imager utiliza lâminas de microscópio de vidro, as quais possuem extremidades aguçadas. Além disso, as lâminas poderão partir-se dentro do acondicionamento ou no instrumento. Exerça os devidos cuidados ao manusear as lâminas de vidro e ao limpar o instrumento.
- Os utilizadores devem aplicar medidas de cibersegurança adequadas quando o dispositivo é utilizado para revisão remota.
- Instalação apenas pela assistência. Este sistema deve ser instalado apenas por técnicos da Hologic com a devida formação.

PRECAUÇÕES

- Os equipamentos de comunicações de RF portáteis (incluindo periféricos, como cabos de antena e antenas externas) não devem ser utilizados a uma distância inferior a 30 cm (12 pol.) em relação a qualquer parte do Digital Imager, incluindo cabos especificados pelo fabricante. Caso contrário, pode ocorrer uma degradação do desempenho deste equipamento.
- Devem ser exercidos os devidos cuidados para assegurar que as lâminas estão corretamente orientadas no suporte de lâminas do Digital Imager para evitar rejeição pelo sistema.
- O Digital Imager deve ser colocado numa superfície plana e sólida, afastado de qualquer equipamento que possa provocar vibrações para garantir um funcionamento correto.

CARACTERÍSTICAS DO DESEMPENHO

GENIUS DIGITAL DIAGNOSTICS SYSTEM COM ALGORITMO GENIUS CERVICAL AI COMPARADO COM A REVISÃO MANUAL DE LÂMINA DE VIDRO

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico Genius Cervical AI nos Estados Unidos. O objetivo do estudo era demonstrar que o rastreio de rotina das lâminas ThinPrep Pap Test utilizando o Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI era comparável ao método aprovado de rastreio utilizando lâminas de vidro com um microscópio ótico.

O estudo incluiu 1994 lâminas e quatro (4) centros clínicos (laboratórios). As lâminas foram preparadas a partir de material residual, depois de os centros clínicos terem indicado o caso, de mulheres que foram rastreadas para o cancro do colo do útero utilizando o teste ThinPrep Pap. As amostras que foram registadas foram processadas no sistema ThinPrep 2000, no processador ThinPrep 5000 ou no processador ThinPrep Genesis. Em cada um dos quatro (4) centros clínicos, três (3) equipas independentes constituídas por um (1) citotécnico (citotécnico) e um (1) patologista em cada centro (equipas de citotécnico/patologista) analisaram todos os casos no seu centro. Todos os casos no centro correspondente foram revistos de forma independente pelas três equipas desse centro específico e, por conseguinte, o número de revisões no centro foi 3 x o número de lâminas no centro. As equipas de citotécnico/patologista do centro examinaram os casos em 3 fases de revisão, como se segue: revisão manual de lâminas de vidro com um microscópio óptico sem a assistência do ThinPrep Imaging System (TIS) (revisão manual), revisão de lâminas de vidro com o ThinPrep Imaging System (revisão TIS) e revisão de imagens digitais com o Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI (revisão Genius Cervical AI), por esta ordem. Os casos com um resultado ASCUS, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL, cancro ou insatisfatório para avaliação (UNSAT) pelo citotécnico foram também revistos pelo patologista. Houve um período mínimo de 14 dias de eliminação (washout) entre cada fase de revisão. Os casos foram aleatorizados antes de cada fase de revisão. Os diagnósticos citológicos e a adequação das amostras foram determinados de acordo com os critérios do Bethesda System.

Foi utilizado um diagnóstico adjudicado como "padrão de ouro" ("referência" ou "verdade fundamental"). Os casos foram examinados por um painel de adjudicação, composto por três (3) equipas de adjudicação de citotécnico/patologista, constituídas por um (1) citotécnico e um (1) patologista cada (equipas de adjudicação de citotécnico/patologista). As lâminas foram revistas independentemente por três equipas. Todos os casos, independentemente do resultado, foram revistos por citotécnicos e patologistas. Para cada caso, os resultados de cada equipa de citotécnico/patologista de adjudicação foram utilizados para obter um resultado de consenso, definido como o resultado para o qual existia um acordo maioritário (por pelo menos duas das três equipas de citotécnico/patologista de adjudicação). Se não se obtivesse inicialmente um resultado consensual, estes casos eram revistos pelos três patologistas de adjudicação simultaneamente, utilizando um microscópio de várias cabeças (revisão de várias cabeças). O resultado de referência baseou-se no resultado do consenso (se obtido inicialmente) ou no resultado da revisão de várias cabeças (se o consenso não foi obtido inicialmente). Os diagnósticos citológicos e a adequação das amostras foram determinados de acordo com os critérios do Bethesda System: NILM, ASCUS, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL, Cancro e UNSAT.

Características do laboratório e das pacientes

Os laboratórios citológicos que participaram no estudo eram compostos por quatro (4) centros. Todos os centros tinham uma vasta experiência de processamento e avaliação de lâminas ginecológicas ThinPrep Pap e o pessoal possuía formação na utilização do Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI.

Havia 1995 lâminas que eram elegíveis para o estudo. Destas, 1994 lâminas foram incluídas no estudo e uma (1) foi excluída do estudo porque a lâmina não passou na auditoria de qualidade devido a uma lamela riscada, um critério de exclusão. O número total de revisões foi de 5982 (3 x 1994 lâminas). Trinta e quatro (34) casos (102 revisões) tiveram resultados de adjudicação de UNSAT e os restantes 1960 casos (5880 revisões) foram Satisfatórios (SAT) para avaliação e tinham diagnósticos de adjudicação de referência. A tabela 1 apresenta as características dos centros clínicos participantes. A tabela 2 descreve as populações de doentes com lâminas SAT em cada um dos centros do estudo.

Tabela 1. Características dos locais

Local	1	2	3	4
Testes ThinPrep Pap Test por ano	48.000	239.750	329.500	4500
Número de citologistas no estudo	3	3	3	3
Número de patologistas no estudo	3	3	3	3

Tabela 2. Demografia do local

Número do local	Número total	Idade média (anos)	N.º Histerectomia (% de inscritas)	N.º de Pós-menopausa (% de inscritas)
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)
Em geral	1960	35,0	52 (2,6)	141 (7,4)

Critérios de elegibilidade

Os casos eram elegíveis para serem incluídos no estudo se cumprissem os seguintes critérios: Lâminas ThinPrep de diagnósticos conhecidos geradas a partir de amostras citológicas residuais (no prazo de 6 semanas a partir da data de colheita) no número aproximado das seguintes categorias de diagnóstico de inscrição:

- NILM: 1060 casos

- ASCUS: 225 casos
- AGC: 20 casos
- LSIL: 225 casos
- ASC-H: 225 casos
- HSIL: 225 casos
- Cancros: 20 casos (escamoso e/ou adenocarcinoma)
- UNSAT 20 casos

Os casos foram excluídos do estudo se algum dos seguintes critérios se aplicasse:

- Quaisquer lâminas consideradas inadequadas (se estiverem partidas, diluídas ou ilegíveis).

Objetivo do estudo clínico

Os objetivos primários deste estudo incluíam a comparação da sensibilidade e da especificidade do diagnóstico de casos submetidos a leitura de imagem e revistos no Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI com a sensibilidade e a especificidade da revisão manual e também com a revisão TIS. Foi utilizado um diagnóstico adjudicado como "padrão de ouro" ("referência" ou "verdade fundamental"). A comparação das sensibilidades e especificidades foi efetuada com os seguintes limiares (descritos na Tabela 3 abaixo): ASCUS+, LSIL+, ASC-H+, HSIL+, Cancro.

Tabela 3. Categorias divisórias

Limiar	Negativo	Positivo
ASCUS+	NILM	ASCUS, AGC, 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, AGC, LSIL, ASC-H	HSIL, Cancro
Cancro	NILM, ASCUS, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL	Cancro
Abreviaturas para limiares de diagnóstico: NILM: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade; ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGC: células glandulares atípicas; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; ASC-H: células escamosas atípicas, não é possível excluir HSIL; HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau		

A sensibilidade e a especificidade de cada tipo de revisão (revisão Genius Cervical AI, revisão manual e revisão TIS) foram calculadas em todos os casos com um resultado de referência satisfatório nos limiares de diagnóstico ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+ e Cancro. Destes casos, os resultados da revisão UNSAT Genius Cervical AI, Manual ou TIS foram considerados positivos em cada limiar de diagnóstico.

A sensibilidade foi calculada separadamente em todos os casos com um resultado de referência UNSAT, em que a sensibilidade foi definida como a proporção de resultados da revisão Genius Cervical AI, Manual ou TIS de UNSAT ou ASCUS+. A especificidade também foi calculada, sendo a especificidade definida como a proporção de resultados satisfatórios da revisão Genius Cervical AI, Manual ou TIS em todos os casos com um resultado de referência satisfatório.

As diferenças nas sensibilidades e as diferenças nas especificidades foram calculadas juntamente com os intervalos de confiança de 95% (IC de 95%) bilateral.

A) REVISÃO GENIUS CERVICAL AI COMPARADA COM A REVISÃO MANUAL

A.1 Desempenho da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual

Tabela 4. Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual em comparação com o diagnóstico adjudicado

Limiar de diagnóstico	% de sensibilidade			% de especificidade		
	Genius (IC de 95%)	Manual (IC de 95%)	Diferença (Genius – Manual) (IC de 95%)	Genius (IC de 95%)	Manual (IC de 95%)	Diferença (Genius – Manual) (IC de 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)

A sensibilidade do Genius Cervical AI foi estatisticamente mais elevada para LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. O aumento da sensibilidade foi de 4,4%, 8,2% e 7,5% para LSIL+, ASC-H+ e HSIL+, respectivamente. Ocorreram diminuições estatisticamente significativas na especificidade para os limiares de diagnóstico ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. A diminuição na especificidade foi de 1,3%, 2,4%, 2,9% e 2,4% para ASCUS+, LSIL+, ASC-H+, e HSIL+, respectivamente.

A.2 Revisão Genius Cervical AI vs. Revisão manual estratificada por centro

ASCUS+

A sensibilidade é uma percentagem dos casos ASCUS+ de "referência" classificados nas revisões Genius Cervical AI ou nas revisões manuais como ASCUS+ ou UNSAT, e a especificidade é uma percentagem dos casos NILM de "referência" classificados em qualquer das revisões como NILM.

Tabela 5.
Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual estratificadas por centro em ASCUS+

Locais	Número de casos	Sensibilidade (IC de 95%)			Especificidade (IC de 95%)		
		Genius	Manual	Diferença	Genius	Manual	Diferença
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Total	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+

A sensibilidade é uma percentagem de casos LSIL+ de "referência" classificados nas revisões Genius Cervical AI ou nas revisões Manual como LSIL+ ou UNSAT, e a especificidade é uma percentagem de casos de "referência" (NILM ou ASCUS ou AGC) classificados em qualquer das revisões como NILM ou ASCUS ou AGC.

Tabela 6.
Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e revisão manual estratificadas por centro em LSIL+

Locais	Número de casos	Sensibilidade (IC de 95%)			Especificidade (IC de 95%)		
		Genius	Manual	Diferença	Genius	Manual	Diferença
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Total	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+

A sensibilidade é uma percentagem de casos ASC-H+ de "referência" classificados nas revisões Genius ou nas revisões manuais como ASC-H+ ou UNSAT, e a especificidade é uma percentagem de casos de "referência" (NILM ou ASCUS ou AGC ou LSIL) classificados em qualquer revisão como NILM ou ASCUS ou AGC ou LSIL.

Tabela 7.
Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e revisão manual estratificadas por centro em ASC-H+

Locais	Número de casos	Sensibilidade (IC de 95%)			Especificidade (IC de 95%)		
		Genius	Manual	Diferença	Genius	Manual	Diferença
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Total	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+

A sensibilidade é uma percentagem de casos HSIL+ de "referência" classificados nas revisões Genius ou nas revisões manuais como HSIL+ ou UNSAT, e a especificidade é uma percentagem de casos de "referência" (NILM ou ASCUS ou AGC ou LSIL ou ASC-H) classificados em qualquer revisão como NILM ou ASCUS ou AGC ou LSIL ou ASC-H.

Tabela 8.
Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e revisão manual estratificadas por centro em HSIL+

Locais	Número de casos	Sensibilidade (IC de 95%)			Especificidade (IC de 95%)		
		Genius	Manual	Diferença	Genius	Manual	Diferença
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Total	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

A sensibilidade é uma percentagem de casos de cancro de "referência" classificados nas revisões Genius Cervical AI ou nas revisões manuais como cancro ou UNSAT, e a especificidade é uma percentagem de casos de "referência" (NILM ou ASCUS ou AGC ou LSIL ou ASC-H ou HSIL) classificados em qualquer revisão como NILM ou ASCUS ou AGC ou LSIL ou ASC-H ou HSIL.

Tabela 9.
Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e revisão Manual estratificadas por centro em cancro

Locais	Número de casos	Sensibilidade (IC de 95%)			Especificidade (IC de 95%)		
		Genius	Manual	Diferença	Genius	Manual	Diferença
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Total	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

A sensibilidade é uma percentagem dos casos UNSAT de "referência" classificados nas revisões Genius ou nas revisões manuais como UNSAT ou ASCUS+, e a especificidade é uma percentagem das lâminas Satisfatórias (SAT) de "referência" classificadas em qualquer das revisões como SAT.

Tabela 10.
Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e revisão manual estratificadas por centro em UNSAT

Locais	Número de casos	Sensibilidade (IC de 95%)			Especificidade (IC de 95%)		
		Genius	Manual	Diferença	Genius	Manual	Diferença
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Local 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)
Total	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: Tabelas de desempenho de cada categoria Bethesda

As tabelas 11 a 18 resumem os resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para cada uma das principais classificações de diagnóstico descritivo do Bethesda System, conforme determinado pelo diagnóstico de adjudicação: NILM, ASCUS, AGC, LSIL, ASC-H, HSIL, Cancro e a categoria de diagnóstico UNSAT.

Tabela 11. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com diagnósticos adjudicados de NILM

		Manual								
		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
	Total	16	3461	196	13	23	32	11	1	3753

Entre as 3753 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como NILM, 3414 (91,0%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 3461 (92,2%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como NILM, e 81 (2,2%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 44 (1,2%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como ASC-H+, incluindo 5 (0,13%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 1 (0,03%) revisão na revisão manual que foram diagnosticadas como Cancro.

Tabela 12. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com diagnósticos adjudicados de ASCUS

		Manual								Total
		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
	Total	0	118	187	1	117	21	14	1	459

Entre as 459 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como ASCUS, 142 (30,9%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 187 (40,7%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como ASCUS, e 113 (24,6%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 118 (25,7%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como NILM.

Tabela 13. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com diagnósticos adjudicados de AGC

		Manual								
		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
	Total	0	7	0	1	0	1	1	11	21

Entre as 21 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como sendo AGC, 5 (23,8%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 1 (4,8%) revisão na revisão manual foram diagnosticadas como AGC, e 7 (33,3%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 7 (33,3%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como NILM.

Tabela 14. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com diagnósticos adjudicados de LSIL

		Manual								
		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
	Total	0	31	70	0	444	11	22	1	579

Entre as 579 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como sendo LSIL, 410 (70,8%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 444 (76,7%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como LSIL, e 11 (1,9%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 31 (5,4%) revisões na revisão Manual foram diagnosticadas como NILM.

Tabela 15. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com diagnósticos adjudicados de ASC-H

		Manual								Total
		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
	Total	0	30	39	1	23	55	56	6	210

Entre as 210 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como ASC-H, 61 (29,0%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 55 (26,2%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como ASC-H, e 19 (9,0%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 30 (14,3%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como NILM.

Tabela 16. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com diagnósticos adjudicados de HSIL

		Manual								Total
		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
	Total	1	23	36	11	44	95	505	47	762

Entre as 762 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como sendo HSIL, 572 (75,1%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 505 (66,3%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como HSIL, e 23 (3,0%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 23 (3,0%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como NILM.

Tabela 17. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com diagnósticos adjudicados de Cancro

		Manual								Total
		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
	Total	0	1	3	7	0	3	18	64	96

Entre as 96 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como sendo Cancro, 64 (66,7%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 64 (66,7%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como Cancro, e 4 (4,2%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 1 (1,0%) revisão na revisão manual foram diagnosticadas como NILM.

Tabela 18. Resultados da revisão Genius Cervical AI e da revisão manual para todas as categorias de diagnóstico em lâminas com resultados adjudicados de UNSAT

		Manual								
		UNSAT	NILM	ASCUS	AGC	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Total
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
		Total	59	39	2	1	0	1	0	102

Entre as 102 revisões determinadas pelo painel de adjudicação como sendo UNSAT, 72 (70,6%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 59 (57,8%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como UNSAT, e 20 (19,6%) revisões na revisão Genius Cervical AI e 39 (38,2%) revisões na revisão manual foram diagnosticadas como NILM.

Para as lâminas diagnosticadas como UNSAT por adjudicação, o Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI identificou corretamente mais 18,6% lâminas do que o Manual como UNSAT ou ASCUS+.

Em resumo, a comparação dos desempenhos do Genius Digital Diagnostic System com o algoritmo Genius Cervical AI e as revisões manuais no que respeita a resultados falsos de NILM é apresentada na Tabela 19 abaixo.

Tabela 19. Resumo dos resultados falsos de NILM para a revisão Genius Cervical AI e para a revisão manual

Tipo de revisão	Resultados de referência por adjudicação						
	% de falso 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)
Manual	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–Manual	-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)

A comparação de desempenho do Genius Digital Diagnostic System com o algoritmo Genius Cervical AI e revisões manuais no que respeita a falsas LSIL+ para os casos com resultados de referência NILM por adjudicação é apresentada na Tabela 20 abaixo.

Tabela 20. Resumo dos resultados falsos positivos para a revisão Genius Cervical AI e para a revisão manual

Percentagem de LSIL, ASC-H, HSIL e cancro para casos com resultados de referência NILM por adjudicação					
Tipo de revisão	LSIL	ASC-H	HSIL	Cancro	Total
Genius	1,12% (42/3753)	1,31% (49/3753)	0,72% (27/3753)	0,13% (5/3753)	3,28% (123/3753)
Manual	0,61% (23/3753)	0,85% (32/3753)	0,29% (11/3753)	0,03% (1/3753)	1,79% (67/3753)
Genius–Manual	0,51% (19/3753)	0,45% (17/3753)	0,43% (16/3753)	0,11% (4/3753)	1,49% (56/3753)

B. REVISÃO GENIUS CERVICAL AI COMPARADA COM A REVISÃO TIS

Desempenho da revisão Genius Cervical AI e da revisão TIS

O estudo também comparou o desempenho das lâminas ThinPrep revistas no Genius Digital Diagnostic System com o algoritmo Genius Cervical AI com lâminas ThinPrep revistas no ThinPrep Imaging System (TIS). Os resultados da revisão Genius Cervical AI versus a revisão TIS são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Sensibilidade e especificidade da revisão Genius Cervical AI e da revisão TIS em comparação com o diagnóstico adjudicado

Limiar de diagnóstico	% de sensibilidade			% de especificidade		
	Genius (IC de 95%)	TIS (IC de 95%)	Diferença (Genius – TIS) (IC de 95%)	Genius (IC de 95%)	TIS (IC de 95%)	Diferença (Genius – TIS) (IC de 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)

A sensibilidade observada do Genius Cervical AI foi superior à do TIS nos limiares ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. O aumento da sensibilidade foi de 3,6% tanto para ASC-H+ como para HSIL+ e foi estatisticamente significativo. Ocorreram diminuições estatisticamente significativas na especificidade para os limiares de diagnóstico ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+. A diminuição na especificidade foi de 1,6%, 1,6%, 2,2% e 1,7% para ASCUS+, LSIL+, ASC-H+ e HSIL+, respectivamente.

C. DIAGNÓSTICO DESCRIPTIVO DAS ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS

A Tabela 22 apresenta as frequências marginais dos diagnósticos descritivos relativamente a alterações celulares benignas e outros achados não neoplásicos para todos os centros combinados. Cada caso foi lido por cada uma das 3 equipas de citotécnico/patologista do centro. Cada caso foi lido primeiro por um citologista; as lâminas não NILM (conforme determinado pelo citologista) foram lidas por um patologista da equipa de citotécnico/patologista do mesmo centro.

**Tabela 22. Frequências marginais não aprovadas –
Resumo do diagnóstico descritivo relativamente a alterações celulares benignas**

	Revisão manual		Revisão TIS		Revisão do Genius	
Número de revisões	5880		5880		5880	
Diagnóstico descritivo	N	%	N	%	N	%
Alterações celulares benignas	721	12,3	686	11,7	1035	17,6
Organismos:						
Trichomonas vaginalis	71	1,2	70	1,2	103	1,8
Organismos fúngicos consistentes com <i>Candida</i> spp.	261	4,4	222	3,8	312	5,3
Mudança na flora s/o vaginose bacteriana	371	6,3	373	6,3	562	9,6
Bactérias consistentes com <i>Actinomyces</i> spp.	16	0,3	19	0,3	54	0,9
Alterações celulares consistentes com o vírus Herpes	2	0	2	0	3	0,1
Outra infecção	0	0	0	0	1	0
Outros achados não neoplásicos	440	7,5	346	5,9	513	8,7
Alterações celulares reativas associadas a inflamação	227	3,9	160	2,7	279	4,7
Atrofia	191	3,2	168	2,9	198	3,4
Alterações celulares reativas associadas a radiação	1	0	0	0	0	0
Alterações celulares reativas associadas ao DIU	0	0	1	0	0	0

	Revisão manual		Revisão TIS		Revisão do Genius	
Estado das células glandulares após a histerectomia	0	0	0	0	2	0
Células endometriais numa mulher ≥ 45 anos de idade	21	0,4	17	0,3	34	0,6
Presença de componente endocervical	4387	74,6	4239	72,1	4602	78,3

Foi observada uma percentagem mais elevada de organismos infeciosos/infeções vaginais (17,6% [1035/5880] vs 12,3% [721/5880]) e de achados não neoplásicos (8,7% [513/5880] vs 7,5% [440/5880]) utilizando a revisão Genius Cervical AI em comparação com a revisão manual, respetivamente. Foi também observada uma percentagem mais elevada de organismos infeciosos/infeções vaginais (17,6% [1035/5880] vs 11,7% [686/5880]) e de achados não neoplásicos (8,7% [513/5880] vs 5,9% [346/5880]) utilizando a revisão Genius Cervical AI em comparação com a revisão TIS, respetivamente.

DESEMPENHO ANALÍTICO DO GENIUS DIGITAL DIAGNOSTICS SYSTEM COM O ALGORITMO GENIUS CERVICAL AI

ESTUDO DA CONTAGEM DE CÉLULAS

Foi realizado um estudo para avaliar o desempenho da contagem de células produzida pelo algoritmo Genius Cervical AI em comparação com uma contagem manual das células.

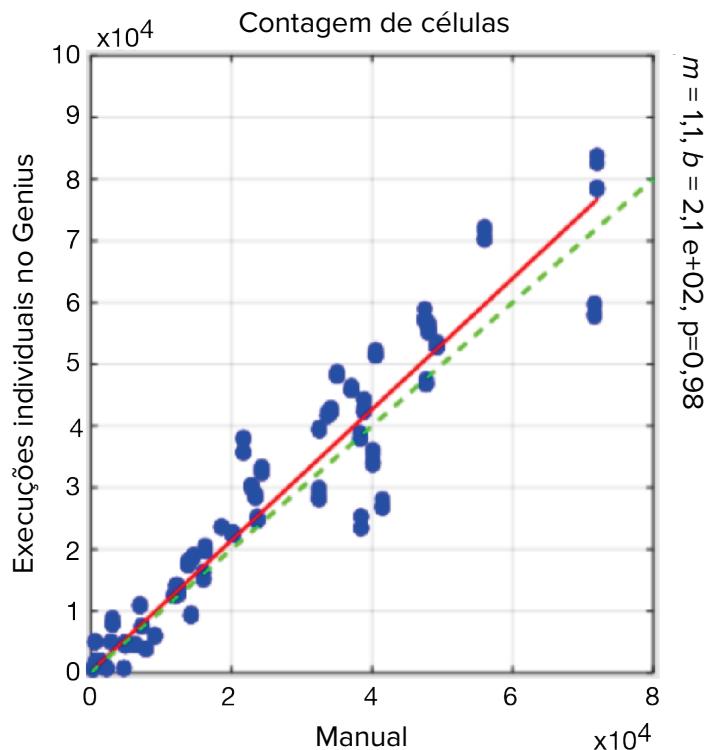
As lâminas de amostras de pacientes ThinPrep Pap Test foram preparadas num ThinPrep 5000 Processor, coradas e cobertas com lamelas. As imagens das mesmas lâminas foram produzidas em três Genius Digital Imagers três vezes diferentes. Para obter a contagem manual de células das lâminas do estudo, um citotécnico visualizou a imagem da lâmina completa apresentada na Genius Estação de Revisão, contou as células apresentadas numa parte da imagem do esfregaço de células e calculou o número total de células com base na porção, semelhante ao processo normal de contagem de células em lâminas visualizadas num microscópio. As contagens de células derivadas em cada Digital Imager pelo algoritmo no Genius Digital Diagnostics System foram comparadas com a estimativa de contagem manual de células.

Foi inscrito no estudo um total de 50 amostras, incluindo pelo menos 8 lâminas com contagens próximas do limiar clinicamente importante de 5000 células. As lâminas abrangearam uma gama de celularidade típica de um ambiente clínico.

Utilizando os dados deste estudo, a %CV de precisão intra-imagem foi de 0,6% e a %CV de precisão inter-imagem foi de 2,7%.

A Figura 1 compara a contagem de células entre o algoritmo Genius Cervical AI e um método manual de contagem das células para cada amostra.

Figura 1. Gráfico de dispersão do resultado digital versus resultado manual



Foi efetuada a análise de regressão linear adequada e a inclinação foi de 1,06 com IC de 95%: (1,01; 1,11) e a interseção de 213 com IC de 95%: (28; 398). A diferença sistemática relativa entre as contagens da revisão digital e da revisão manual em 5000 células foi de 10% com IC de 95%: (4%; 17%).

Os resultados do estudo de contagem de células foram aceitáveis.

ESTUDO DE REPRODUTIBILIDADE DOS OBJETOS DE INTERESSE

Foi realizado um estudo para demonstrar que o algoritmo Genius Cervical AI seleciona com precisão e reproduzibilidade os objetos de interesse, num centro. Um objeto de interesse é uma célula ou agrupamento de células numa lâmina de vidro digitalizada pelo Genius Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI que provavelmente contém informação clinicamente relevante para fins de diagnóstico. O estudo comparou os objetos de interesse selecionados pelo algoritmo Genius Cervical AI com o diagnóstico de referência por adjudicação da lâmina.

O estudo avaliou o desempenho do algoritmo Genius Cervical AI para apresentar imagens adequadas ao diagnóstico de casos cervicais anómalos. O estudo mediou também a reprodutibilidade do Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI.

No estudo, foram inscritas 37 lâminas de teste ThinPrep Pap, selecionadas a partir de lâminas utilizadas no estudo clínico do Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI, abrangendo toda a gama de categorias de diagnóstico anómalo, conforme definido no *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Estas lâminas foram produzidas no ThinPrep 2000 System, ThinPrep 5000 Processor e no ThinPrep Genesis Processor. As imagens das lâminas foram produzidas três vezes em três Genius Digital Imagers diferentes.

Três citotécnicos fizeram a revisão independente das nove execuções de cada caso no Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI, sem saber qual o diagnóstico de referência para o caso. Em cada revisão no Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI, o citotécnico registrou o que observou em cada mosaico da galeria para o caso na Estação de Revisão.

A precisão e reprodutibilidade do algoritmo foram medidas por comparação com os diagnósticos de referência adjudicados determinados durante o estudo clínico.

Resultados do estudo do objeto de interesse

Tabela 23. Resumo do objeto de interesse por categoria de referência (todos os citotécnicos)

Referência Dx	N.º de lâminas	N.º de avaliações	Proporção de objetos de interesse anómalos	N.º médio de objetos de interesse anómalos	Intervalo do número de objetos de interesse anómalos (Mín.; Máx.)	Proporção categoria+ objetos de interesse	N.º médio categoria+ objetos de interesse	Intervalo do número cat+ objetos de interesse (Mín; Máx)
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
Todos anómalos	30	810	100%	13	3 ; 25	98%	8	0 ; 24

Resumo do objeto de interesse por chave da tabela da categoria de referência:

- N.º de avaliações = (total de execuções válidas) * (número de citotécnicos para o subconjunto de lâminas de diagnóstico dado)
- Proporção anómala= a fração de avaliações em que foi observada pelo menos um objeto de interesse anómalo
- N.º média normal = número da média de objetos de interesse anómalos nas avaliações
- Proporção categoria+ = a fração de avaliações para as quais foi observado pelo menos um objeto de interesse igual ou superior ao diagnóstico de referência.

Referência Dx	Etiquetas objetos de interesse "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.º média categoria+ = o número médio de objetos de interesse que são categoria+ nas avaliações

Note-se que, para as revisões de lâminas de cancro de referência, enquanto 100% tinham objetos de interesse marcados pelos citotécnicos como ASCUS+, 92% tinham objetos de interesse marcados como cancro.

Taxas de concordância por limiar

A tabela 24 mostra a taxa de concordância positiva dos objetos de interesse em vários limiares anómalos. Por exemplo, existiam 20 lâminas LSIL+ (combinação de LSIL, ASC-H, HSIL e CANCRO), avaliadas por 3 citotécnicos ao longo de 9 execuções de leitura de imagens para um total de 540 avaliações. Destes, 530 tinham objetos de interesse LSIL ou superior para uma taxa de concordância de 530/540 = 98%.

Tabela 24. Taxas de concordância por limiar de referência

Limiar	N.º de avaliações	Taxa de concordância
ASCUS+	810	100%
LSIL+	540	98%
ASC-H+	405	99%
HSIL+	270	99%
CANCRO	135	92%

Reprodutibilidade de objetos de interesse

A tabela 25 apresenta as taxas de concordância entre instrumentos e dentro dos instrumentos no que respeita à presença de objetos de interesse de categoria+.

Tabela 25. Reprodutibilidade de objetos de interesse

	Número de pares	% de concordância
Entre instrumentos	999	96%
Dentro do instrumento	999	99%

TEMPO DE RASTREIO DO CITOLOGISTA DO ESTUDO

Como parte do estudo clínico Genius Cervical AI, a Hologic recolheu dados sobre o tempo de rastreio dos citologistas e calculou a exatidão.

Os dados do estudo incluem os tempos de revisão de casos para um total de 12 citologistas, que fizeram o rastreio de um total de 1994 casos de citologia digital num contexto clínico, embora os períodos de revisão tenham variado, uma vez que os citologistas não estavam totalmente dedicados ao estudo clínico. O estudo mediu os resultados do desempenho diagnóstico de cada citotécnico em comparação com os diagnósticos adjudicados (ADJ).

Os resultados estão resumidos na Tabela 26, que mostra a média do tempo de revisão dos casos para os 12 citotécnicos em comparação com os resultados de sensibilidade e especificidade no limiar ASCUS +, em comparação com os resultados adjudicados.

Tabela 26. Tempos de revisão do citotécnico e sensibilidade/especificidade ASCUS+

ID do centro	Número de casos	% ASCUS+	Citotécnico	Tempo médio de revisão do caso (s)	Intervalo do tempo de revisão do caso (s) (percentil 5; percentil 95)	Sensibilidade ASCUS+	Especificidade ASCUS+
1	488 (192/488)	39,3	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 (182/494)	36,8	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 (183/490)	37,3	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 (152/488)	31,1	1	136	72 ; 290	92,7%	91,6%
			2	73	42 ; 259	93,8%	91,9%
			3	57	31 ; 232	93,8%	91,6%

As Figuras 2 e 3 mostram gráficos de dispersão para os resultados de sensibilidade e especificidade, respetivamente, bem como os coeficientes de regressão resultantes.

Figura 2. Sensibilidade vs Tempo médio de revisão

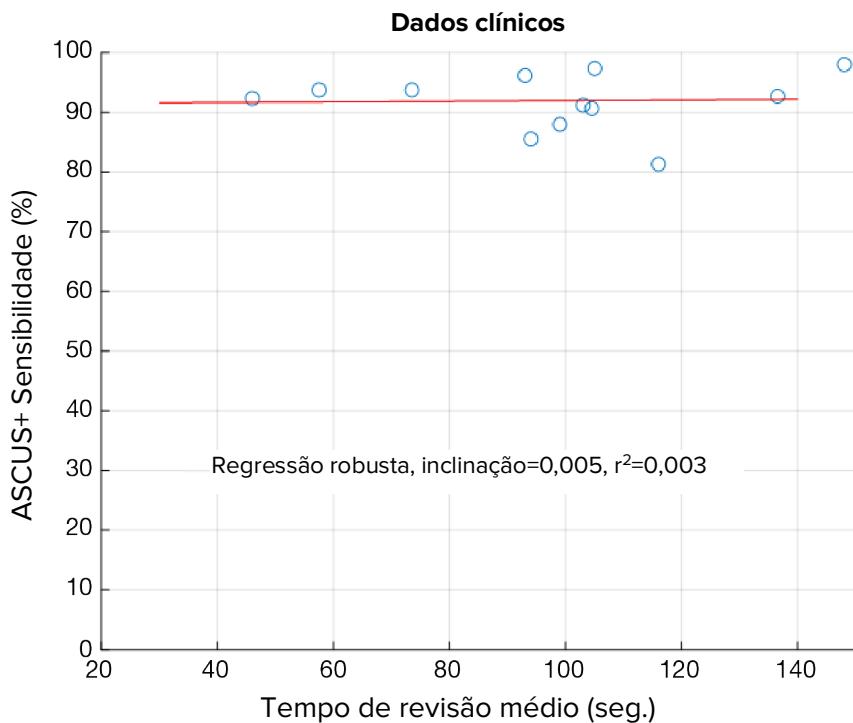
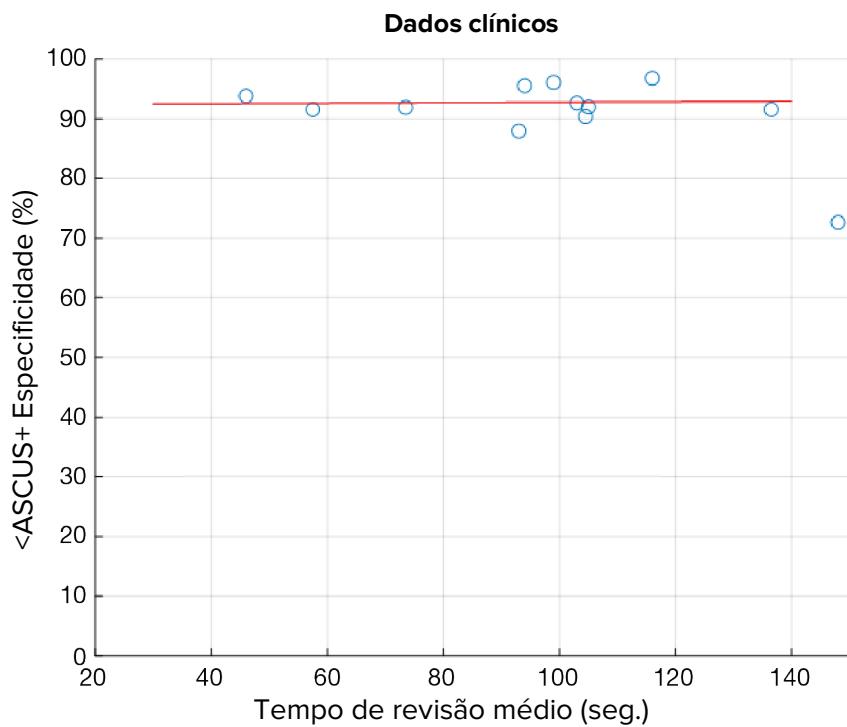


Figura 3. Especificidade vs Tempo médio de revisão



A análise de regressão baseada no desempenho de 12 citotécnicos mostrou que os coeficientes de correlação para as análises de sensibilidade e especificidade são baixos (0,003 e 0,180, respectivamente), indicando uma dependência mínima entre o desempenho e o tempo de revisão.

Os dados baseados no desempenho de 12 citotécnicos neste estudo não concluíram que o tempo de revisão dos casos dos citotécnicos teve impacto no desempenho do diagnóstico no limiar ASCUS+.

TAXAS DE RASTREIO DO CITOLOGISTA: ORIENTAÇÃO DA CARGA DE TRABALHO

Nos Estados Unidos, a carga de trabalho é definida pela CLIA como um máximo de 100 casos em não menos de 8 horas de trabalho diário. Isto refere-se a uma revisão manual completa de 100 lâminas de vidro utilizando o microscópio. No estudo clínico Genius Cervical AI, os citotécnicos diagnosticaram com precisão os casos utilizando imagens digitais apresentadas pelo sistema de forma mais eficiente do que com uma revisão manual completa de um caso.

As cinco taxas de rastreio mais rápidas do estudo clínico são apresentadas na Tabela 27.

Tabela 27. Tempos de revisão mais rápidos do estudo clínico Genius Cervical AI

ID do centro	Citotécnico	Tempo médio de revisão do caso (s)
3	1	46
4	3	57
4	2	73
3	2	93
2	1	94
Combinado		70

A média geral do tempo de rastreio por lâmina para estes cinco revisores é de 70 segundos.

O máximo CLIA de 100 revisões manuais por dia de 8 horas é equivalente a 288 segundos por revisão. (8 horas x 60 minutos x 60 segundos/100 revisões = 288 segundos/revisão). Os citotécnicos mais rápidos do estudo clínico Genius Cervical AI fizeram a revisão dos casos em $70/288 = 0,24$ do limite de tempo definido para a revisão manual. Estes 0,24 podem ser ligeiramente arredondados para 0,25, ou $\frac{1}{4}$. O estudo clínico demonstrou que pode ser efetuada com precisão a esta taxa uma revisão assistida por Genius Cervical AI.

Por conseguinte, a orientação relativa ao volume de trabalho consiste em contar as revisões de casos Genius Cervical AI como 0,25 CLIA "equivalentes à lâmina". Qualquer lâmina revista utilizando a lâmina de vidro e um microscópio continua a contar como uma lâmina CLIA completa equivalente para a carga de trabalho máxima de 100.

1 caso Genius Cervical AI = 0,25 CLIA equivalente à lâmina

Um exemplo da carga de trabalho para rever lâminas ThinPrep Pap Test com o Genius Digital Diagnostic System:

$$\begin{aligned} 200 \text{ revisões de casos do Genius Cervical AI} &= 50 \text{ lâminas} \\ (200 \times 0,25) &= 50 \end{aligned}$$

Número total de lâminas despistadas: 50

O número máximo possível de revisões de casos com Genius Cervical AI num dia de 8 horas, se não forem efetuadas revisões de lâminas de vidro, é de 400 casos/dia.

Nota: TODOS os laboratórios devem ter um procedimento operacional padrão claro para a documentação do seu método de contagem da carga de trabalho e para o estabelecimento de limites de carga de trabalho.

É da responsabilidade do Supervisor Técnico avaliar e estabelecer limites de carga de trabalho para os citologistas individuais com base no desempenho clínico do laboratório. De acordo com a CLIA '88, estes limites de carga de trabalho devem ser reavaliados de seis em seis meses.

CIBERSEGURANÇA

A segurança dos dispositivos médicos é uma responsabilidade partilhada entre as partes interessadas, incluindo instalações de cuidados de saúde, pacientes, fornecedores e fabricantes de dispositivos médicos.

O Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI foi concebido para garantir a segurança utilizando uma abordagem de arquitetura em camadas para a cibersegurança. Os riscos foram reduzidos na medida do possível e a Hologic avalia continuamente os patches de segurança, as atualizações de software, incluindo o software pronto a usar (OTS) e a eficácia dos controlos na arquitetura de segurança em camadas. A Hologic aplica atualizações de segurança críticas imediatamente após a validação e aplica patches de segurança não críticos durante os períodos de manutenção regulares programados.

Consulte e siga as instruções de segurança no Manual do Operador do Genius Digital Imager, no Manual do Operador da Genius Estação de Revisão e no Manual do Utilizador do Genius IMS.

CONCLUSÕES

Os dados dos estudos realizados no Genius Digital Diagnostics System demonstraram que o Sistema Genius Digital Diagnostics, quando utilizado com o algoritmo Genius Cervical AI, é eficaz para auxiliar ao rastreio de cancro cervical de lâminas ThinPrep® Pap Test, para detetar a presença de células atípicas, neoplasia cervical, incluindo as suas lesões percursoras (Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, Lesão intraepitelial escamosa de alto grau) e carcinoma, bem como todos os demais critérios citológicos, incluindo adenocarcinoma, conforme definido pelo *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*¹.

- No estudo clínico Genius Cervical AI, para todos os centros combinados para ASCUS+, observou-se uma melhoria na sensibilidade do sistema Genius Digital Diagnostics com o método de revisão Genius Cervical AI em relação ao método de revisão manual. Este aumento de 1,6% não foi estatisticamente significativo, com um intervalo de confiança de 95% de -0,1% a 3,2%.
- Para LSIL+, ASC-H+ e HSIL+, a melhoria da sensibilidade do sistema Genius Digital Diagnostics System com o método Genius Cervical AI em relação ao método de revisão manual foi estatisticamente significativa e foi a seguinte:
 - Para LSIL+: 4,4% com um intervalo de confiança de 2,1% a 6,7%
 - Para ASC-H+: 8,2% com um intervalo de confiança de 4,8% a 11,6%

- Para HSIL+: 7,5% com um intervalo de confiança de 4,0% a 11,4% No que diz respeito à taxa de falsos negativos (inferior a HSIL) para HSIL+, o aumento de 7,5% na sensibilidade HSIL + significa uma diminuição da taxa de falsos negativos manual de 26,0% para 18,5% da taxa de falsos negativos pelo Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI, o que resultou numa redução de 28,8% no número de revisões de falsos negativos ($28,8\% = (26,0\%-18,5\%)/26,0\%$).
- Para o cancro, as sensibilidades observadas do sistema Genius Digital Diagnostics System com o método Genius Cervical AI e do método de revisão manual foram as mesmas, com um intervalo de confiança de -9,8% a 11,1%.

Os dados dos estudos realizados no Genius Digital Diagnostics System revelaram que o tempo de rastreio é reduzido sem afetar negativamente a precisão do diagnóstico, contribuindo para uma recomendação de limite de carga de trabalho de 400 casos em não menos do que um dia de trabalho de 8 horas.

A adequação da amostra, conforme descrito em Bethesda 2014, pode ser determinada utilizando o Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI. As taxas de insatisfação entre a revisão manual e a revisão assistida por Genius Cervical AI foram semelhantes no estudo clínico. A contagem estimada de células também foi comparável entre a revisão manual e a revisão assistida por Genius Cervical AI. Além disso, o componente endocervical foi semelhante utilizando a revisão assistida por Genius Cervical AI em comparação com a revisão manual.

Para os locais clínicos e as populações de estudo testadas, os dados do estudo clínico demonstram que a utilização do Genius Digital Diagnostics System com o algoritmo Genius Cervical AI para auxiliar durante o rastreio primário das lâminas de ThinPrep Pap teste para todas as interpretações citológicas, conforme definido pelo Bethesda System, é segura e eficaz para a deteção de anomalias cervicais.

MATERIAIS NECESSÁRIOS

MATERIAIS FORNECIDOS

- Genius Digital Imager
 - Digital Imager
 - Computador do Digital Imager
 - Suporte de lâminas
- Genius Estação de Revisão
 - Monitor
 - Computador da Estação de Revisão*
- Genius Image Management Server
 - Servidor*
 - Comutador de rede*
 - Monitor, teclado, rato para o Image Management Server (para clientes que utilizam um Image Management Server fornecido pela Hologic)

*Em algumas configurações do sistema, o laboratório pode fornecer o computador da Estação de revisão, no qual a Hologic instala uma placa gráfica fornecida pela Hologic. Consulte o Manual do Operador da Genius Review Station para obter as especificações mínimas do computador. Em algumas configurações do sistema, um laboratório pode fornecer o hardware do servidor e o comutador de rede. Consulte o Manual do Utilizador do Dashboard do Genius Image Management Server para obter as especificações mínimas do servidor e do comutador de rede.

MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS

- Suportes de coloração de lâminas.
- Teclado e rato para cada Estação de revisão (para clientes que não utilizem um computador da Estação de revisão fornecido pela Hologic)

ARMAZENAMENTO

- Consulte as Especificações técnicas incluídas no Manual do Operador do Digital Imager.
- Podem aplicar-se requisitos de armazenamento adicionais. Consulte a documentação fornecida com o servidor, monitores e computadores.

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

ASSISTÊNCIA TÉCNICA E INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO

Para solicitar assistência técnica e assistência relacionada com a utilização do Genius Digital Diagnostics System, contacte a Hologic:

TScytology@hologic.com

E através dos números gratuitos abaixo:

Finlândia	0800 114829
Suécia	020 797943
Irlanda	1 800 554 144
Reino Unido	0800 0323318
França	0800 913659
Luxemburgo	8002 7708
Espanha	900 994197
Portugal	800 841034
Itália	800 786308
Países Baixos	800 0226782
Bélgica	0800 77378
Suíça	0800 298921
EMEA	00 800 800 29892

HISTÓRICO DE REVISÕES

Revisão	Data	Descrição
AW-32316-601 Rev. 001	7-2025	Lançamento inicial com dados de estudos clínicos nos EUA. Alteração para ser exclusiva dos testes ThinPrep Pap Test utilizando o algoritmo Genius Cervical AI.



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

EC|REP

Hologic BV, Da Vincielaan 5, 1930 Zaventem, Bélgica

Patrocinador australiano:

Hologic (Austrália e Nova Zelândia) Pty Ltd, Suite 302, Level 3, 2 Lyon Park Road
Macquarie Park NSW 2113 Australia, Tel: +02 9888 8000

©2025 Hologic, Inc. Todos os direitos reservados.
AW-32316-601 Rev. 001

GeniusTM Digital Diagnostics System Instruções de utilização

Genius Cervical AI



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

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

www.hologic.com

Informações sobre patentes
www.hologic.com/patent-information

© Hologic, Inc., 2025. Todos os direitos reservados.



MAN-11697-601 Rev. 001
Data de emissão: 7-2025