Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

KATHELEY WESLLAYNY DA SILVA SANTOS

O USO DE REDES ADVERSATIVAS NEURAIS COMO ABORDAGEM PROMISSORA NA CITOPATOLOGIA CERVICAL AUTOMATIZADA

Recife/ PE
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos, Katheley Wesllayny da Silva .
O uso de Redes Adversativas Neurais como abordagem promissora na Citopatologia cervical automatizada. / Katheley Wesllayny da Silva Santos. - Recife, 2023.
28 : il.

Orientador(a): Jacinto da Costa Silva Neto
Cooorientador(a): Rodrigo Felipe Albuquerque Paiva de Oliveira
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Rede Adversativa Neural. 2. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. 3. Telecitopatologia cervical. 4. Síntese de imagens. 5. Aumento de base de dados. I. Silva Neto, Jacinto da Costa . (Orientação). II. Oliveira, Rodrigo Felipe Albuquerque Paiva de. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

KATHELEY WESLLAYNY DA SILVA SANTOS

O USO DE REDES ADVERSATIVAS NEURAIS COMO ABORDAGEM PROMISSORA NA CITOPATOLOGIA CERVICAL AUTOMATIZADA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.
Orientador: Jacinto da Costa Silva Neto

Recife/ PE
2023

KATHELEY WESLLAYNY DA SILVA SANTOS

O USO DE REDES ADVERSATIVAS NEURAIS COMO ABORDAGEM PROMISSORA NA CITOPATOLOGIA CERVICAL AUTOMATIZADA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 11 / 05 / 2023

BANCA EXAMINADORA

gov.br Documento assinado digitalmente
JACINTO DA COSTA SILVA NETO
Data: 22/06/2023 13:12:53-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Orientador: Prof. Dr. Jacinto da Costa Silva Neto
UFPE/ Departamento de Histologia e Embriologia

gov.br Documento assinado digitalmente
ISVANIA MARIA SERAFIM DA SILVA LOPES
Data: 28/06/2023 16:18:55-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes
UFPE/ Departamento de Biofísica

gov.br Documento assinado digitalmente
VALDEMIR VICENTE DA SILVA JUNIOR
Data: 26/07/2023 22:36:31-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Dedico este trabalho aos meus pais.
À minha avó, Dona Ná.
Ao meu amigo Anderson.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Jacinto Costa por ter topado a ideia de engatar numa monografia com tema inovador nas análises clínicas;

Ao meu coorientador Rodrigo Paiva, que me auxiliou em todos os momentos e idealizou o trabalho;

Ao corpo colaborador do LPCM, especificamente Isa, Juliano e Max, por ter me auxiliado nas análises, empréstimo das lâminas e suporte em geral;

Ao corpo colaborador da Pickcells, pela disponibilidade de uso do equipamento e todo aprendizado adquirido na empresa;

Aos colegas do Clã UFPE, que mesmo sem nosso Anderson, me deram forças para continuar;

Gostaria de agradecer também a minha família, que sempre me apoiou e está me vendo na segunda formação, sem eles eu não conseguiria;

Ao meu amor, Rafael, por ter aguentado meus choros durante a preparação deste trabalho;

À Deus, por ser o sentido e o suporte de tudo em minha vida.

“Quem lê tira a vida das palavras. Não no sentido da morte, mas da vida”.
(Painho)

SANTOS, Katheley Wesllayny da Silva. **O uso de Redes Adversativas Neurais como abordagem promissora na Citopatologia cervical automatizada.** 2023. 28. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

A automação da leitura citopatológica tem sido objeto de pesquisa intensiva para melhorar a precisão do diagnóstico e a eficiência do mesmo, devido as taxas de erro apresentadas pelo rastreio manual. O processo de automação de um microscópio automatizado necessita de um módulo analisador, que classifica as células de acordo com suas características. Para que um modelo de deep learning seja construído com bom desempenho é necessário que a coleta de dados seja suficiente. Todavia, na rotina da citologia clínica cervical, a quantidade de células anormais coletadas é insuficiente em comparação com as células normais. Especificamente, as células características de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), que indica a presença de células anormais de baixo grau no colo do útero, podendo ser causadas por uma infecção por HPV e que desaparecem sem tratamento em cerca de 90% das mulheres, torna ainda mais difícil a coleta deste tipo de subclasse. A estratégia de aumento de dados por manipulação de imagens e uso de Redes Adversativas Neurais (GANs) pode ser promissora neste sentido. Com intuito de avaliar a performance da GAN em comparação com imagens reais de células cervicais características de LSIL, foi realizado um estudo analítico quantitativo referente aos acertos em relação a semelhança das imagens sintetizadas e as reais; e qualitativo, referente a qualidade das imagens geradas e relevância das mesmas para a contribuição no diagnóstico das lesões intraepiteliais cervicais. Foram utilizadas 102 imagens de LSIL e aumentadas para 408 pela técnica de Data Augumentation, alimentando a rede de geradora. Elas foram apresentadas a dois analistas por meio de formulário online, contendo 60 imagens reais e sintetizadas distribuídas de forma aleatória. As imagens geradas sinteticamente pela GAN mostraram-se insatisfatórias para o diagnóstico clínico de lesões intraepiteliais de baixo grau, pela má qualidade das mesmas, presença de ruídos e ausência de formação celular nas imagens. Referente à qualidade, possibilidade de encontrar objetos de interesse e hipótese diagnóstica das imagens geradas sinteticamente, 100% das respostas foram unânimes entre os analistas. Nas imagens reais, houveram divergências avaliativas, por ser dependente da subjetividade da análise do especialista. As imagens sintéticas se resumiram a imagens sem células estruturadas, com bastante ruídos e pontos grosseiros devido ao baixo valor dos dados de entrada. Todavia, a concordância de cor das estruturas que compõem uma lâmina de citologia cervical e as tentativas de formato celular, tornam o estudo ainda promissor para testes futuros, porém com maiores quantidades de imagens à alimentar os dados de entrada.

Palavras-chave: Síntese de imagens. Aumento de dados. Rede Adversativa Neural. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. Telecitopatologia cervical.

SANTOS, Katheley Wesllayny da Silva. **O uso de Redes Adversativas Neurais como abordagem promissora na Citopatologia cervical automatizada.** 2023. 28. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

The automation of cytopathological reading has been the subject of intensive research to improve diagnostic accuracy and efficiency, due to the error rates presented by manual screening. The automation process of an automated microscope requires an analyzer module, which classifies cells according to their characteristics. For a deep learning model to be built with good performance, it is necessary that the data collection is sufficient. However, in routine cervical clinical cytology, the amount of abnormal cells collected is insufficient compared to normal cells. Specifically, the characteristic cells of low-grade intraepithelial lesions (LSIL), which indicates the presence of abnormal low-grade cells in the cervix, which may be caused by an HPV infection and which disappear without treatment in about 90% of women , makes collecting this type of subclass even more difficult. The strategy of increasing data by manipulating images and using Adversative Neural Networks (GANs) can be promising in this regard. In order to evaluate the performance of GAN in comparison with real images of cervical cells characteristic of LSIL, a quantitative analytical study was carried out referring to the correct answers in relation to the similarity of the synthesized and real images; and qualitative, referring to the quality of the images generated and their relevance for the contribution in the diagnosis of cervical intraepithelial lesions. 102 LSIL images were used and increased to 408 by the Data Augumentation technique, feeding the generator network. They were presented to two analysts through an online form, containing 60 real and synthesized images randomly distributed. The images generated synthetically by GAN were unsatisfactory for the clinical diagnosis of low-grade intraepithelial lesions, due to their poor quality, presence of noise and absence of cellular formation in the images. Regarding the quality, possibility of finding objects of interest and diagnostic hypothesis of the synthetically generated images, 100% of the answers were unanimous among the analysts. In the real images, there were evaluative divergences, as it depends on the subjectivity of the specialist's analysis. The synthetic images boiled down to images without structured cells, with a lot of noise and coarse points due to the low value of the input data. However, the color agreement of the structures that make up a cervical cytology slide and the cell format attempts, make the study still promising for future tests, but with greater amounts of images to feed the input data.

Key words: Image synthesis. Data augmentation. Adversative Neural Network. Low grade squamous intraepithelial lesion. Cervical telecytopathology

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 14

2.1 CITOLOGIA CERVICAL CONVENCIONAL 14

2.2 Telecitologia Cervical 15

2.3 Aplicações de GANs na leitura automatizada de citopatologia cervical .16

3 OBJETIVOS 14

3.1 OBJETIVO GERAL 14

3.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 14

4 METODOLOGIA 19

4.1 CONJUNTO DE DADOS 19

4.1.1 MÉTODO PROPOSTO 20

4.1.1.1 Método de validação 21

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 22

6 CONCLUSÃO 27

REFERÊNCIAS 28

1 Introdução

É sabido que o Câncer do Colo do útero é a quarta causa mais comum de câncer em mulheres a nível mundial, representando aproximadamente 7,5% de todos os casos de câncer em mulheres (INCA, 2020). Em 2020 cerca de 342 mil mulheres vieram a óbito por consequência da doença e mais de 90% desses casos ocorreram em países de baixa e média renda (ASCO, 2022). A prevenção e o diagnóstico precoce são fundamentais para a redução da incidência e da mortalidade por este tipo de câncer, por isso, a realização do exame de rotina, denominado exame de Papanicolau, é uma medida importante para a prevenção dessa doença (IARC, 2021).

O exame de Papanicolau é um exame ginecológico de rastreio que tem como objetivo detectar alterações celulares do colo do útero que podem indicar a presença de neoplasias ou outras manifestações patológicas. O exame é feito totalmente manual, através da coleta de uma amostra de células do colo do útero e enviada para análise em laboratório. A coleta é feita por um técnico em citopatologia ou análises clínicas, o qual utiliza de dois instrumentos para o recolhimento das amostras, uma espátula de Ayre, para as células da ectocervice e uma escova endocervical para células da ectocervice (figura 1).

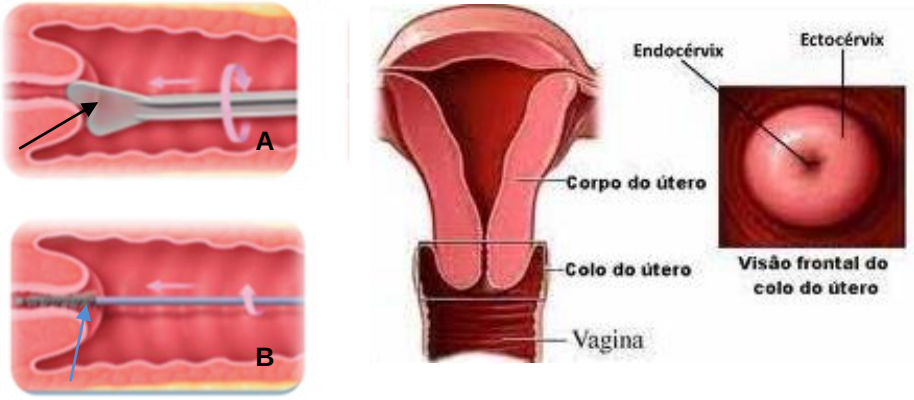

Figura 1: Espátula de Ayre sinalizada em preto (A). Escova endocervical sinalizada em azul (B).

Apesar de Padrão Ouro, a leitura manual de amostras cervicais é demorada, sujeita a variações inter e intraobservadas, além de poder apresentar taxas de erro. Portanto, a automação da leitura citopatológica tem sido objeto de pesquisa

intensiva para melhorar a precisão do diagnóstico e a eficiência do processo (Chen et al., 2020).

A triagem automática inclui em seu sistema um modelo de segmentação de imagem, que extrai células do background da lâmina, e um modelo de classificação celular, que diferencia por ele, células normais de anormais. Para que essa diferenciação possa ocorrer, é necessário a alimentação da base de entrada e treinamento do modelo, proporcionando o aprendizado profundo de máquina ou *deep learning* (William et al., 2018). Para que a máquina possa aprender com a alimentação da base, as principais características celulares são extraídas, tornando possível a classificação de normal e anormal, dentro das classes anormais, temos a subclasse de Lesão Intraepitelial de baixo grau (LSIL), abordada nesta pesquisa.

Para que a classificação seja possível, é necessário apresentar à máquina uma variedade de disposições celulares. Quanto mais dados de entrada, ou seja, quanto mais imagens diversas alimentando o modelo, melhor será o seu desempenho. Contudo, a disparidade entre a quantidade das duas classes, denominada desequilíbrio de classe, pode influenciar no desempenho da classificação final. Na leitura da lâmina cervical, a maioria das células serão normais, e a menor parte anormais, desequilibrando os dados de classificação (Lemley et al, 2017).

Para que um modelo de deep learning seja construído com bom desempenho é necessário que a coleta de dados seja suficiente. Todavia, na rotina da citologia clínica cervical, a quantidade de células anormais coletadas é insuficiente em comparação com as células normais. Especificamente, as células de LSIL, que indica a presença de células anormais de baixo grau no colo do útero, podendo ser causadas por uma infecção por HPV, podem desaparecer sem tratamento, tornando ainda mais difícil a coleta deste tipo de subclasse. A inclusão deste achado numa leitura automatizada pode melhorar no prognóstico e prevenção de prolongamento de lesões precussoras do câncer de colo do útero (Chivukula et al., 2006; Chiaffarano et al., 2017).

Para sanar a lacuna de pequenas amostragens, a estratégia de aumento de dados por manipulação de imagens através da inversão, corte, ajuste de ruídos e ruídos, além de rotação das mesmas surge como uma possibilidade positiva (Lemley et al., 2017). No entanto, a diversidade que pode ser alcançada com pequenas modificações nas imagens é relativamente pequena. Com isso, o uso de dados

sintéticos pode permitir mais variabilidade, enriquecendo ainda mais o conjunto de dados, no intuito de melhorar o processo de treinamento do sistema (Goodfellow et al., 2014).

Uma abordagem promissora para o treinamento de um modelo que sintetiza imagens é conhecida como Generative Adversarial Networks (GANs). Tais redes ganharam grande conhecimento e popularidade na comunidade de visão computacional e diferentes variações de GANs foram recentemente propostas para gerar imagens realistas, naturais e de alta qualidade em imagens médicas, do colo do útero e citologias de órgãos humanos (Frid-Adar et al., 2018; Radford et al., 2005 ;Odena et al., 2016 e Onishi, 2019).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O rastreamento do câncer do colo do útero pela citologia tradicional tem sido questionado pela falta de precisão, uma vez que a especificidade na detecção de células anormais pode gerar ambiguidades e possíveis vieses do olho humano podem interferir no processo diagnóstico do paciente (Khan et al., 2017). A partir disto, e do grau de exigência e especificidade requisitados pela triagem convencional (método repetitivo e de mão de obra onerosa), a triagem automatizada surge como ferramenta importante no diagnóstico precoce de lesões citológicas cervicais (Conceição et al., 2019).

2.1 Citologia Cervical Convencional

Durante a triagem citopatológica, são observadas células da endo e ectocérvice. A endocérvice é caracterizada pela presença de células glandulares e a ectocérvice por células escamosas do colo uterino (figura 2). As células com alterações são divididas em: células escamosas atípicas (ASC), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e carcionoma de células escamosas (Wang et al., 2019).

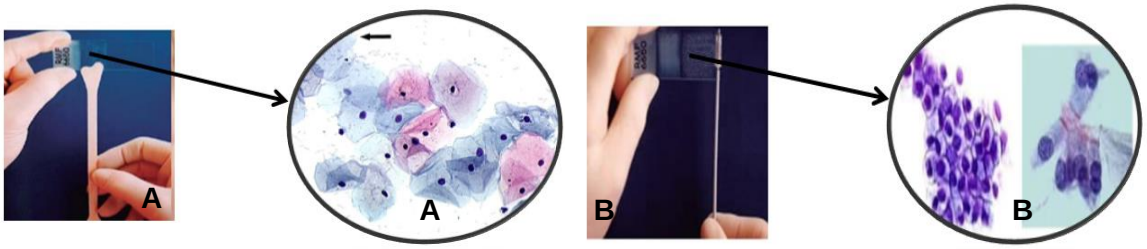

Figura 2: Células escamosas normais da ectocérvice (A). Células glandulares, oriundas da endocérvice (B).

LSIL caracteriza-se por alterações citopáticas causadas pelo próprio vírus HPV. Pode-se observar nessas alterações irregularidade da membrana nuclear, clarificação citoplasmática, anisonucleose, hipercromasia, expansão nuclear e bi ou multinucleação. As células são escamosas e maduras, com relação núcleo citoplasma (N/C) baixa (Chiaffarano, 2017).

É interessante destacar que alguns fatores como degeneração com atrofia, inflamação e fator hormonal podem provocar também mudanças citomorfológicas,

interferindo nos resultados e permitindo a liberação de laudos duvidosos em pelo menos 15% dos analistas (Bethesda, 2015).

Para realizar a triagem pelo método convencional, inicialmente é utilizada uma lente de rastreio através da lente objetiva de 10x. Identificando anormalidades citológicas ou presença de agentes etiológicos, a lente é modificada para 40x, a fim de ampliar visualmente estas alterações e classificá-las de forma mais precisa (Pankaj, 2018).

Alguns gargalos são relatados por Pantanowitz e colaboradores (2009), referente ao processo de triagem pelo analista, como a longa jornada de trabalho, quantitativo de amostras por citologista e possíveis interferências nas observações segundo o grau de exaustão do profissional. Por este motivo, recomenda-se que os analistas não trabalhem mais 7 horas por dia e analisem no máximo de 70 amostras/dia. O tempo da triagem manual varia entre 5 a 10 minutos, conforme a complexidade da amostra, como o um fundo inflamatório e o aparecimento de anormalidades celulares conforme o grau da lesão.

Sabe-se que a citopatologia digital pode aumentar a análise citomorfológica comparativa, elevando a sensibilidade na detecção dos padrões citomorfológicos. A visualização de anormalidades nas células escamosas e glandulares é possível, sendo bastante conhecidas pela dificuldade de detecção e classificação no método convencional pelas sobreposições celulares e variedade de backgrounds na lâmina (Jusman et al., 2014).

2.2 Telecitologia Cervical

A citopatologia cervical, ou telecitopatologia cervical, pode expandir a especificidade do exame, selecionando especificamente lesões correspondentes a critérios reprodutíveis. O tempo de análise automatizada da triagem otimiza o uso do recurso, pois é menor em comparação com o método convencional, aumentando assim a produtividade, auxiliando o trabalho do citologista.

Yu e colaboradores (2018) relatou sobre a colaboração da telecitopatologia cervical no meio clínico laboral, quando destaca que a análise automatizada permite a seleção de imagens específicas, como anormais, de uma lâmina a ser verificada. Isso aumenta a quantidade de lâminas analisadas, permite maior discussão nos casos duvidosos, facilita a revisão das mesmas e reduz o espaço físico do armazenamento permanente dos resultados (Yu et al., 2018).

Quando o exame é direcionado para achados de anormalidade, é realizado escaneamento por um computador, com imagens celulares em alta resolução para extrair as características celulares de forma confiável. Devido as variações de tamanho e forma das células normais e anormais, a classificação precisa dos achados é crucial para diferenciar células normais e anormais. Vários estudos foram realizados para desenvolver um sistema de triagem automatizado por meio da análise de imagem.

Inicialmente os analisadores automatizados não foram bem aceitos devido aos valores inacessíveis para obtenção, além dos altos índices de erros analíticos, provavelmente pela falta de dados de alimentação primordiais (Bengtsson, 2014). Todavia, com a expansão das comunidades de visão computacional, avanços no processo de análise foram alcançados.

Diversos métodos para o rastreamento assistido por computador têm sido reportados na literatura acadêmica-científica de forma satisfatória. Estes incluem o rastreamento automatizado com pontuação da lâmina, estratificação com base no risco de presença de anormalidades e pesquisa guiada por localização. Este último destaca-se por apresentar maior potencial em identificar células anormais, mas não isoladamente células de LSIL, ressaltando a inovação deste trabalho (Bi et al., 2019). A aplicação da citologia assistida por computador no auxílio ao diagnóstico das lesões cervicais se torna uma ferramenta de grande necessidade para a expansão e padronização das análises diagnósticas (Su et al., 2016).

2.3. Aplicações de GANs na leitura automatizada de citopatologia cervical e outros ramos clínicos

Para que as células sejam analisadas pelo sistema automatizado, é necessário um módulo analisador acoplado a uma inteligência artificial, que classifica e padroniza seus achados (Nie et al., 2017). Tal módulo precisa ser alimentado e testado com células reais em lâmina. Todavia, em casos patológicos de menor alcance laboratorial, como LSIL, por exemplo, este módulo pode ser alimentado com células sintetizadas artificialmente através do uso de redes adversárias neurais (GANs).

Generative Adversarial Networks são uma classe de modelos de aprendizado profundo que podem ser usados para gerar novas amostras de dados que se assemelham aos dados de treinamento. São um tipo de arquitetura de rede neural composta por duas redes: a rede geradora e a rede discriminadora, que competem entre si. O gerador gera falsas amostras de dados, enquanto o discriminador determina se uma amostra é real ou falsa. A partir desse processo, as GANs podem ser usadas para criar novas exceções de dados que são praticamente indistinguíveis dos dados reais (Schlegl, 2017)

Elas são frequentemente usadas para tarefas de geração de imagens, como a geração de rostos sintéticos, imagens de paisagens e até mesmo tarefas, como a detecção de anomalias em dados ou a síntese de áudio. Durante o treinamento, a rede geradora tenta gerar dados que enganem a rede discriminadora, enquanto a rede discriminadora tenta distinguir entre os dados gerados pela rede geradora e os dados reais de entrada. Essa competição entre as duas redes leva a um refinamento contínuo do modelo, até que a rede geradora possa gerar dados que sejam indistinguíveis dos dados reais (Schlegl, 2017).

Apesar de inovador, muitas pesquisas já retratam sobre a temática abordada. As pesquisas mais recentes dialogam sobre o uso de GANs na imagenologia clínica em tomografias e ressonâncias, histopatologia e citologia cervical.

Frid-Adar e colaboradores (2018) realizaram uma pesquisa voltada para o uso de GANs no intuito de melhorar a precisão no diagnóstico de lesões hepáticas. O mesmo sintetizou lesões de cistos, metástases e hemangiomas hepáticos, utlizando a técnica de aprendizado profundo com redes adversativas neurais e os resultados foram satisfatórios. As análises comparativas entre as imagens reais e sintetizadas foram concordantes em 78% e 77.5% respectivamente. Isso sugere que nossas lesões sintéticas geradas tinham aparência significativa.

Um estudo de Schlegl (2017) relatou a aplicação de GAN em lesões de retina. Os resultados demonstram a capacidade generativa da GAN e a adequação da proposta de mapeamento e abordagem de pontuação para detecção de anomalias.

Por último, uma pesquisa direcionada para o uso de aumento de dados por técnica de redes adversativas neurais visava aumentar a base de imagens de células na citopatologia cervical nas classes de células escamosas queratinizadas, escamosas não queratinizadas e escamosas basais. Neste estudo resultou que a precisão da classificação do modelo pode ser melhorada pelo aumento do número de imagens (Miao et al., 2018). Nesse trabalho não foi realizado teste qualitativo das imagenscom analistas especialistas, sendo uma lacuna a ser preenchida neste.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a performance da geração de imagens sintéticas pela técnica GAN em comparação com imagens reais de células cervicais, características de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), obtidas de um microscópio automatizado.

3.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um estudo analítico quantitativo referente a relação da semelhança das imagens sintetizadas e as reais;
- Ampliar a disponibilidade de estudos referente a geração de base sintética e sua contribuição para a telecitologia cervical e áreas afins;
- Avaliar a qualidade das imagens geradas e relevância das mesmas para a contribuição no diagnóstico das lesões intraepiteliais de baixo grau.

4 METODOLOGIA

A técnica de geração de imagens com GAN foi utilizada para gerar imagens sintéticas de LSIL a partir de uma base real. A perspectiva foi apresentada para um conjunto de dois analistas, a fim de obter-se um perfil avaliativo quantitativo e qualitativo em relação aos acertos e percepção da qualidade dos dados gerados, pelos usuários.

4.1 CONJUNTO DE DADOS

O conjunto de dados consiste em 6.400 imagens de células cervicais escamosas reais. 100 dessas imagens foram sinalizadas como LSIL manualmente. As lâminas utilizadas foram obtidas do laminário do Laboratório de Pesquisas Citológicas e Moleculares (LPCM) da Universidade Federal de Pernambuco, localizado na cidade do recife/PE. Dois patologistas, especialistas em citologia cervical, analisaram antecipadamente as lâminas utilizadas através da microscopia convencional, assim como as imagens das mesmas lâminas obtidas por microscopia automatizada.

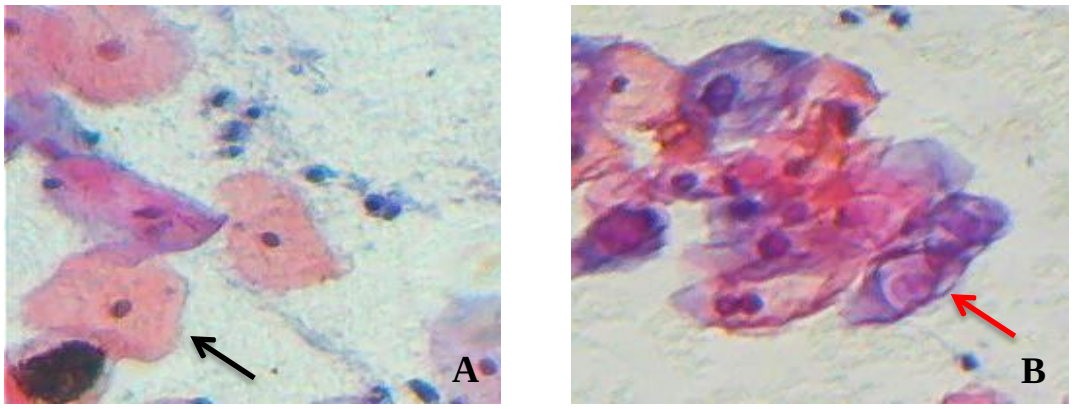

Figura 3: Célula escamosa normal sinalizada com a seta preta (A). Coilócito, célula característica de Lesão Intraepitelial escamosa de baixo grau sinalizada com a seta vermelha (B).

4.1.1 MÉTODO PROPOSTO

Uma base com as 100 imagens, todas contendo células características e sugestivas de LSIL foi feita, em seguida, recortadas para gerar imagens específicas da subclasse e aplicadas no modelo (Figura 4 e 5). Das imagens reais foi utilizada a técnica Data Augumentation, que permite expandir a quantidade de imagens a partir de pequenas alterações visuais como cor, brilho, realce, entre outros. Com esta técnica, foram geradas mais 306 imagens. Somadas a base real totalizou-se, 408, que foram usadas para o treinamento da GAN para a obtenção do modelo que gerou mais imagens sintéticas.

As imagens foram obtidas através da solução Pickcells AC, um microscópio automatizado, bimodular, acoplado à uma inteligência artificial que captura fotos da lâmina citopatológica e classifica as células de acordo com as suas principais características e classes.

Foi feita uma abordagem que treinasse a GAN para gerar imagens de amostras citopatológicas cervicais semelhantes às imagens reais, mas que possuíssem características específicas de LSIL. As imagens geradas pela GAN foram então comparadas com as imagens reais em um algoritmo de classificação, que foi treinado para distinguir entre amostras normais e LSIL.

Os resultados foram comparados para possibilitar a análise da qualidade das imagens e quantidade dos acertos referentes as imagens reais e os dados gerados.

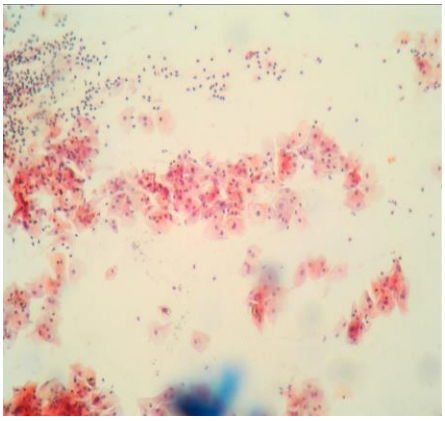

Figura 4. Imagem inteira capturada pela solução Pickcells Path.

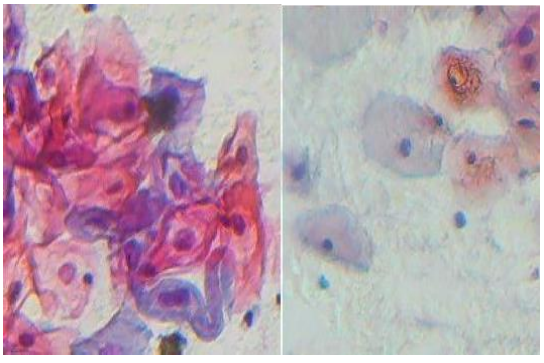

Figura 5. Imagem fragmentada para alimentação da base do modelo.

4.1.1.1 Método de validação

A validação da GAN foi realizada por meio de teste estatístico por análise pareada, utilizando-se a comparação das imagens reais com as sintetizadas, junto a dois citopatologistas experientes. O desempenho da GAN foi medido em termos de sua capacidade de gerar imagens semelhantes às imagens reais de LSIL.

Com intuito de validar a relevância das imagens geradas em relação a sinalização de coilócitos, foi realizado uma análise qualitativa perceptual humana, com um conjunto de dados de 60 imagens formadas e distribuídas entre reais e sintéticas. Estas foram analisadas por especialistas, que classificaram de forma qualitativa as imagens observadas. Também foi aplicado um questionário de avaliação, organizado através do Google Forms, com três perguntas direcionadas em múltipla escolha: Que tipo de amostra pertence a imagem; É possível identificar algum achado na imagem?; Como você define a qualidade da imagem.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento do modelo, as imagens capturadas foram feitas com um microscópio automatizado da Solução *Pickcells Path*, um scanner de lâminas automático, com um módulo de inteligência artificial acoplado, voltada para patologia digital (figura 6). Nesta solução, o equipamento se move por meio de uma função pré-estabelecida, a fim de percorrer em eixos X e Y a área selecionada da lâmina, realizando o foco nos diversos campos e a captura das imagens automaticamente através de uma câmera digital.

Figura 6: Scanner de lâminas automático da solução *Pickcells Path* sinalizado pela seta verde e processo de escaneamento de lâmina histológica sinalizado pela seta vermelha.

As imagens geradas sinteticamente pela GAN mostraram-se insatisfatórias para o diagnóstico clínico de lesões intraepiteliais de baixo grau através da análise dos especialistas. É importante ressaltar que os mesmos receberam, em ordem aleatória, a disposição das imagens, divididas em 30 reais e 30 sintetizadas, não identificadas.

Em comparação com as imagens reais, as imagens geradas não apresentaram formato celular compatível com a realidade clínica. Não houve formação de contorno de membrana, delimitação espacial, nem formato nuclear. As referências primordiais foram basicamente a coloração eosinofílica e basofílica das estruturas e artefatos que se mostram ser de uma tentativa de possíveis pequenos núcleos ou polimorfonucleares (figura 7).

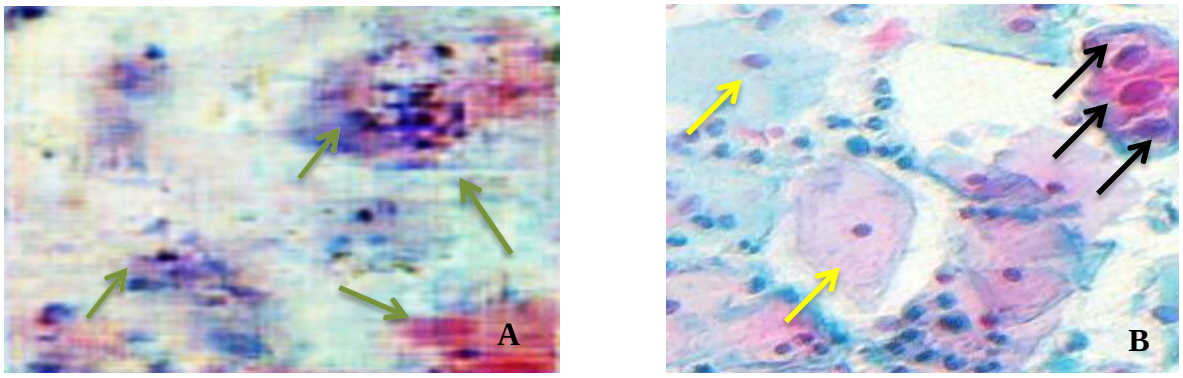

Figura 7: imagem sintetizada pelo modelo, com formas primárias celulares sinalizadas em verde (A); imagem real apresentando células normais, sinalizadas em amarelo e coilócitos sinalizados em preto (B).

Quanto à classificação do tipo de amostra, foram analisadas três variáveis: LSIL, Normal e Inconclusivo. Foi sinalizado LSIL quando as células apresentavam características morfológicas compatíveis com lesão intraepitelial de baixo grau; normal para células escamosas que não apresentavam anormalidade de núcleo e citoplasma; e por último, inconclusivo, para imagens em que as células não puderam ser identificadas por fatores de qualidade de imagem, sobreposição celular ou dúvida do analista.

Das imagens reais, houveram divergências entre as hipóteses diagnósticas (figura 6). 26 imagens foram classificadas com LSIL, 14 como Normal e 9 inconclusivo. Apenas 12 imagens de um total de 30 monstraram concordância entre os analistas, corroborando com Pantanowitz e colaboradores (2009) quando ressalta que a triagem celular manual geralmente resulta grandes variações em relação às margens de divergências entre as análises de uma mesma amostra de rotina.

O critério analítico para as imagens sintetizadas foi o mesmo das reais. Foi observado que 100% das imagens geradas se tornaram inconclusivas para a identificação do tipo de amostra, justificadas pela não formação celular em todas elas.

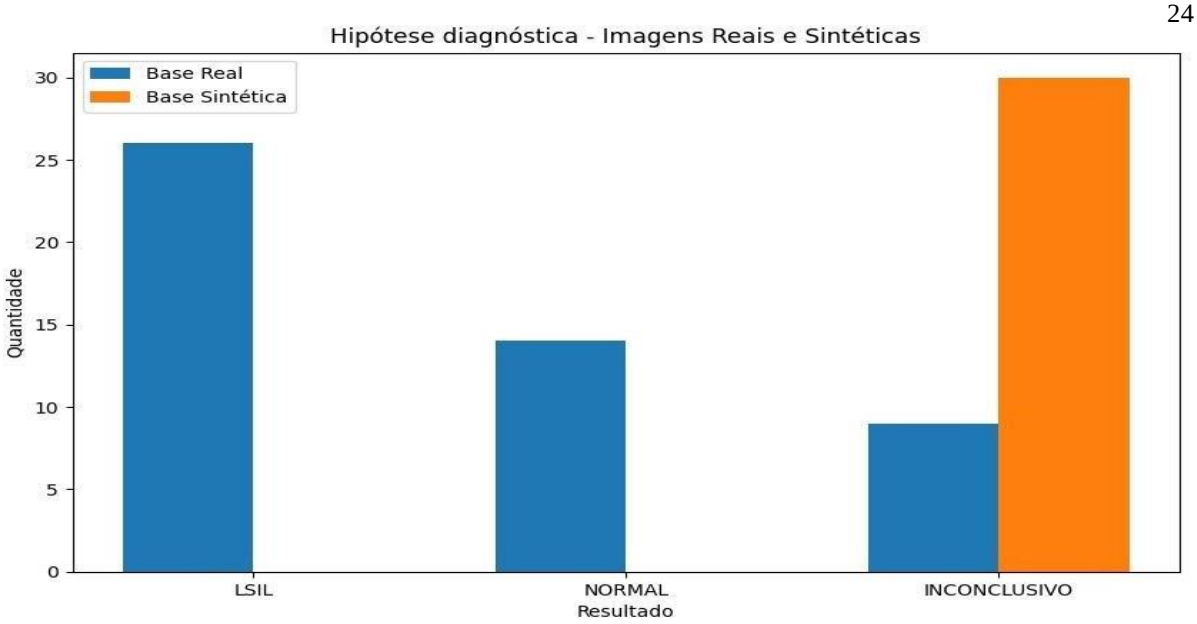

Figura 6: Gráfico comparativo entre as análises dos especialistas referente a hipótese diagnóstica das imagens reais e sintetizadas.

Algumas células reais apresentaram a disposição do recorte da imagem inviável para a análise, devido ao seu posicionamento não centralizado, delineamento da própria estrutura na imagem ou ampliação aliada à sobreposição de artefatos da lâmina (figura 7). Estes fatores influenciaram nos resultados das análises qualitativas.

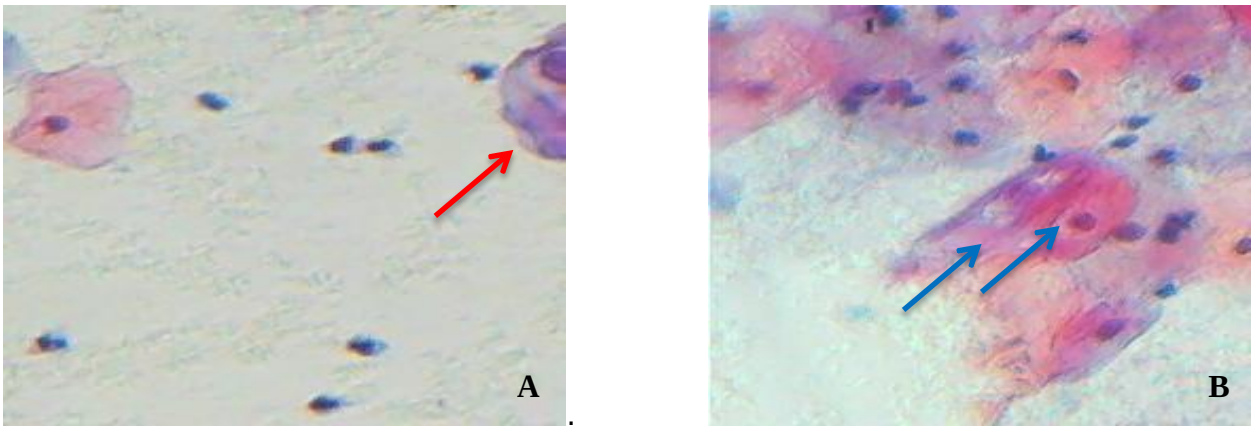

Figura 7: Célula com disposição de recorte desalinhado, impossibilitando a sua sinalização apontada em vermelho (A); Células ampliadas com sobreposição celular, tornando-as impróprias para análise, sinalizadas em azul (B).

No que se refere a qualidade da imagem, três variáveis foram disponibilizadas para a análise: Boa, regular ou ruim. São consideradas boas as imagens que não possuem ruídos, boa visualização da morfologia celular, halos perinucleares e

visualização do núcleo; Regular, para imagens que traduziam dúvidas diagnósticas, com sobreposição celular ou de artefatos, ampliação e poucos ruídos; e ruins para imagens que impossibilitavam a visualização e identificação de qualquer estrutura de interesse .

Das imagens reais, 14 foram consideradas boas, 24 regular e 8 ruins em relação a qualidade. 50% das imagens, 15 das 30 totais, concordaram entre os analistas, variando entre regular e boa. Para as imagens sintetizadas, 100% delas foram denominadas como ruins devido aos ruídos, falta de forma e contorno celular, além da ausência de disposição nuclear (imagem 8).

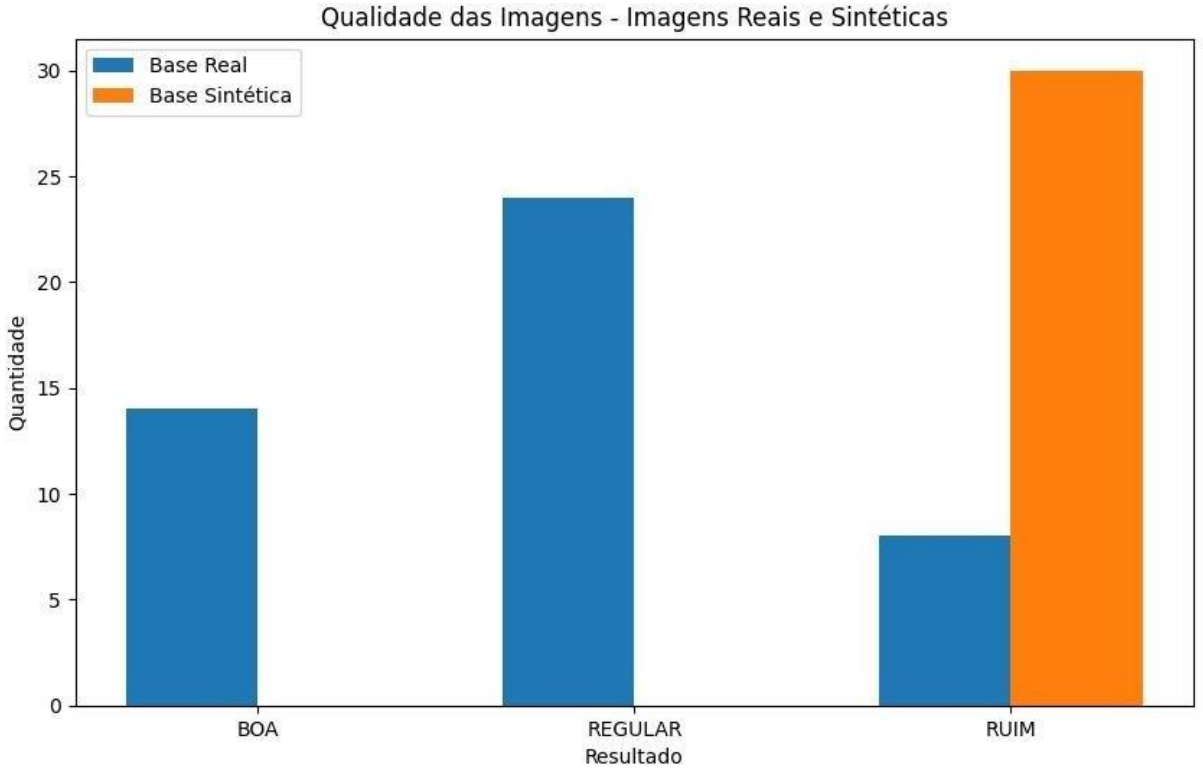

Figura 8: Avaliação dos especialistas sobre a qualidade das imagens reais e sintéticas geradas pela GAN.

No que concerne a possibilidade de identificação de objetos de interesse, os analistas sinalizaram com *sim* ou *não* nas imagens dispostas no formulário. 100% das imagens geradas sinteticamente foram sinalizadas como impossíveis para identificação de achados de interesse. Como justificativa, volta-se ao fato da qualidade ser um fator ímpar para esta sinalização. As imagens sintéticas possuem apenas pontilhados grosseiros que remetem a granulações dispersas, mas que poderiam fazer sentido se ao menos tivessem forma e contorno.

Sob outra perspectiva, as imagens reais obtiveram 100% de possibilidade de identificar achados de interesse citopatológico por um dos analistas. 30 de 30 imagens

foram marcadas como *sim* e apenas 5 foram marcadas como *não*, mostrando alta percentagem de concordância entre as análises (figura 9). As impossibilidades foram descritas como inconclusivas devido a qualidade da imagem em decorrência da confecção da lâmina, permitindo a formação de cristais sob as células, sobreposição celular ou ruídos na imagem.

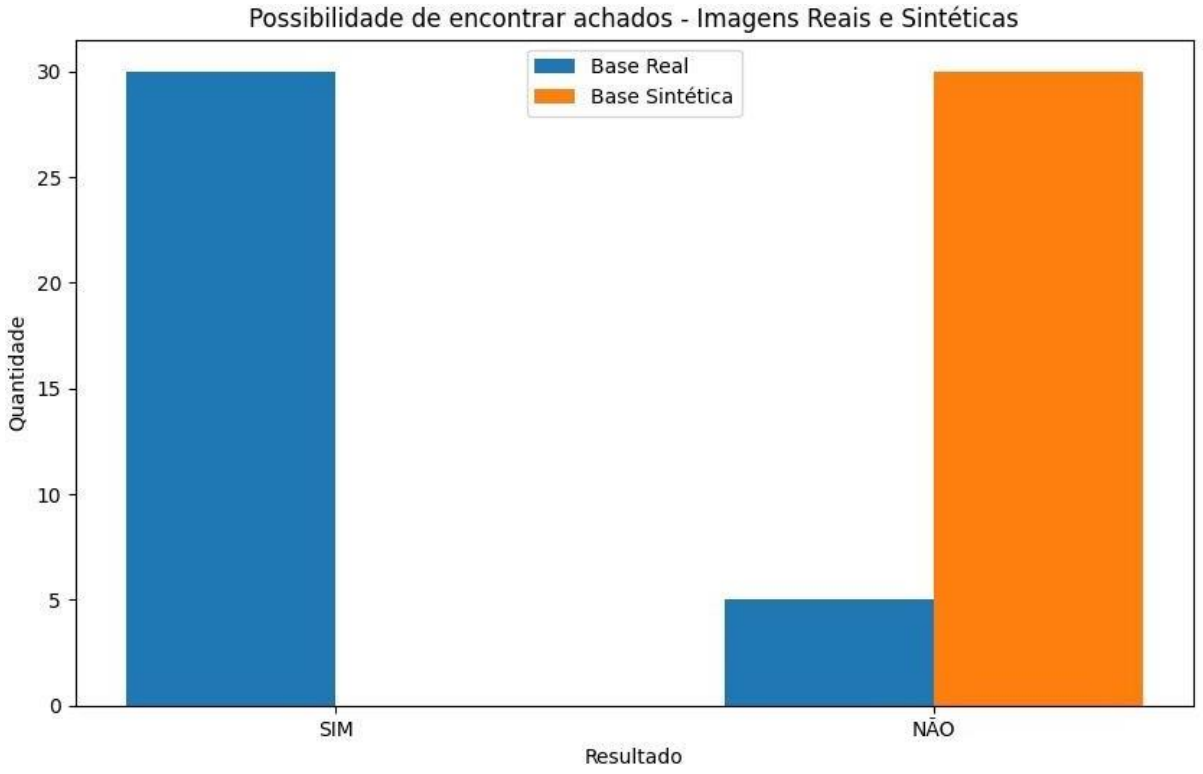

Figura 9: Avaliação dos especialistas sobre a possibilidade de identificar objetos de interesse nas imagens reais analisadas.

Percebeu-se que a deficiência de dados alimentadores do modelo prejudicou sua performance, uma vez que os modelos de Deep Learning necessitam de milhares de imagens pra alcançar uma qualidade precisa em seus resultados (Diamant et al, 2017). Todavia, ainda sim, este estudo se mostrou promissor quanto a novidade do conteúdo e primeiras proximidades com as estruturas básicas celulares de forma sintética.

6 CONCLUSÃO

Nesta pesquisa foi investigada a performance da geração de imagens sintéticas pela técnica GAN, obtidas de um scanner automatizado para aumento da base de LSIL, trazendo um dado de comparação com imagens reais. Ao aumentar a base com o processamento de imagens, incluindo cor, brilho e aprimoramentos em geral, percebeu-se um cenário insatisfatório nos resultados. As imagens geradas sinteticamente se mostraram inadequadas para o diagnóstico clínico de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, uma vez que a baixa quantidade de dados de entrada no modelo invalidaram a GAN de alcançar uma boa performance, como em outros estudos relatados na discussão.

As imagens sintéticas se resumiram a imagens sem células estruturadas, com bastante ruídos e pontos grosseiros. Todavia, a concordância de cor das estruturas que compõem uma lâmina de citologia cervical e as tentativas de formato celular, vistos em algumas imagens, tornam o estudo ainda promissor no andamento de testes futuros, porém com maiores quantidades de imagens à alimentar os dados de entrada.

. Com isso, o modelo e o esquema metodológico que propusemos no presente estudo podem servir como possível auxílio a patologistas para melhorar o nível de diagnóstico médico de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, contribuindo também para regiões remotas, aonde a condição médica é escassa e patologistas são insuficientes.

REFERÊNCIAS

Bi WL, Hosny A, Schabath MB, Giger ML, Birkbak NJ, Mehrtash A, et al.. **Artificial Intelligence in Cancer Imaging: Clinical Challenges and Applications**. CA Cancer J Clin (2019) 69(2):127–57. doi: 10.3322/caac.21552 (Su et al., 2019).

CHEN, Y. et al. **Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management.** International Journal of Gynecology & Obstetrics, v. 107, n. 2, p. 107–110, nov. 2009. (Lemley et al, 2017).

Chiaffarano JM, Alexander M, Rogers R, Zhou F, Cangiarella J, Yee-Chang M, et al. **Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade: TBS says Don't Use It! Should I really stop it?** Cytojournal. 2017;14:13. doi: 10.1016/j.jasc.2016.07.082.

Chivukula M, Shidham VB. **ASC-H in Pap test--definitive categorization of cytomorphological spectrum. Cytojournal.** 2006 May 10;3:14. doi: 10.1186/1742-6413-3-14. PMID: 16686950; PMCID: PMC1524979

Conceição, J. P. S., da Silva Medeiros, M. M., Rodrigues, L. M. S., Bráz, M. R., Balbino, C. M., & Silvino, Z. R. (2019). **O conhecimento do enfermeiro sobre a prevenção do câncer de colo de útero na atenção básica**. Revista Enfermagem Atual In Derme

Diamant I, Bar Y, Geva O, et al. **Chest Radiograph Pathology Categorization via Transfer Learning.** In: Zhou, SK, Greenspan H, Shen D. Deep Learning for Medical Image Analysis. Elsevier; 2017. p. 299-320.

Frid-Adar, Maayan & Klang, Eyal & Amitai, Marianne & Goldberger, Jacob & Greenspan, Heather. (2018). **Synthetic data augmentation using GAN for improved liver lesion classification.** 289-293. 10.1109/ISBI.2018.8363576.

IARC (International Agency for Research on Cancer). **Histopathology and Cytopathology of the Uterine Cervix** - Digital Atlashttps://screening.iarc.fr/atlascyto.php./ Acesso em 08 de maio , 2023.

Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al.. **ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice**. J Low Genit Tract Dis (2017) 21(4):223–9. doi: 10.1097/LGT.0000000000000338. (William et al., 2018).

Nie et al., **Medical Image Synthesis with Context Aware Generative Adversarial Networks**, pp. 417–425, Springer International Publishing, Cham, 2017

Odena, C. Olah e J. Shlens, "**Conditional image synthetis with auxiliary classifier gans**," arXiv preprint arXiv:1610.09585, 2016.

Pankaj S, Nazneen S, Kumari S, Kumari A, Kumari A, Kumari J, et al. **Comparison of conventional Pap smear and liquid - based cytology: A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar**. Indian J Cancer. 2018;55(1):80- 3. doi: 10.4103/ijc.IJC_352_17

Pantanowitz L., Hornish M., Goulart R.A. **The impact of digital imaging in the field of cytopathology**. CytoJournal. 2009;6:6. doi: 10.4103/1742-6413.48606 (Jusman et al., 2014).

Radford, L. Metz e S. Chintala, "**Aprendizagem de representação unsu pervised with deep convolu tional generative adversarial networks,**" arXiv preprint arXiv:1511.06434, 2015.

Schlegl, T., Waldstein, S.M., Vogl, W.D., Schmidt-Erfurth, U., Langs, G.: **Predicting semantic descriptions from medical images with convolutional neural networks.** In: International Conference on Information Processing in Medical Imaging. Volume 24., Springer (2015) 437–448

Wang Z, Gu Y, Wang H, Chen J, Zheng Y, Cui B, Yang X. **Distribution of cervical lesions in high-risk HPV (hr-HPV) positive women with ASC-US: a retrospective single-center study in China.** Virology Journal. 2020; v. 17, n. 1., p. 185-195.

William, WA. Ware, AH Basaza-Ejiri e J. Obungoloch, **"Classificação do câncer cervical a partir de exames de Papanicolau usando um algoritmo C-means difuso aprimorado**", Informat . *Med. Desbloqueado,* vol. 14, pp. 23–33, fevereiro de 2019.

Yu K, Hyun N, Fetterman B, Lorey T, Raine-Bennett TR, Zhang H, et al.. **Automated Cervical Screening and Triage, Based on HPV Testing and Computer-Interpreted Cytology**. J Natl Cancer Inst (2018) 110(11):1222–8. doi: 10.1093/jnci/djy044. (Bengtsson, 2018).