

COM ENS AJUDA LA INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL EN EL DIAGNÒSTIC DE LA CITOLOGIA CÈRVICO-VAGINAL.

Tresserra F; Fabra G; Castella M; Luque O; Fernández-Cid C; Gómez C; Ubeda A (1).

Laboratori de Citologia i Servei de Ginecologia (1); Dexeus Dona. Hospital Universitari Dexeus. Barcelona

La utilització de sistemes automatitzats de cribratge en citologia cèrvico-vaginal (CV) no és nova, es remunta als anys 90, quan existien dispositius de cribratge de làmines citològiques (1,2). Eren dispositius que estaven centralitzats i entre enviar les preparacions i rebre resultats es demorava el diagnòstic.

Actualment, amb l'arribada de la patologia digital i l'ús de la citologia líquida, s'han dissenyat equips d'escaneig de preparacions citològiques amb molt bons resultats. Són diversos els dispositius que es troben en el mercat (Cytoprocesor, BestcYte, Hologic Genius, Landing Med, CytoSIA, Techcyte i KFBIO IA assisted system) (3), molts d'ells amb algorismes d'intel·ligència artificial que seleccionen cèl·lules o grups problema amb els quals dur a terme el diagnòstic final.

No tots aquests dispositius disposen d'un sistema d'apilament en el pla Z. És a dir, un sistema que permeti donar una certa tridimensionalitat als grups cel·lulars que facilita el diagnòstic (3-5).

El laboratori de citologia de l'Hospital Universitari Dexeus processa al voltant d'unes 90.000 citologies CV anuals, per al que disposa de 5 citotecnòlogues dedicades a temps complet. Atesa aquesta sobrecàrrega i al projecte d'expansió de la companyia a altres territoris de la Catalunya, fora de Barcelona, ens hem vist obligats a implementar un sistema de cribratge citològic que optimitzi els recursos humans dels quals disposem. L'equip instal·lat és el Genius de Hologic que disposa d'un sistema d'escaneig amb pla Z mitjançant un objectiu de 20 perquè aconsegueix augments de 40

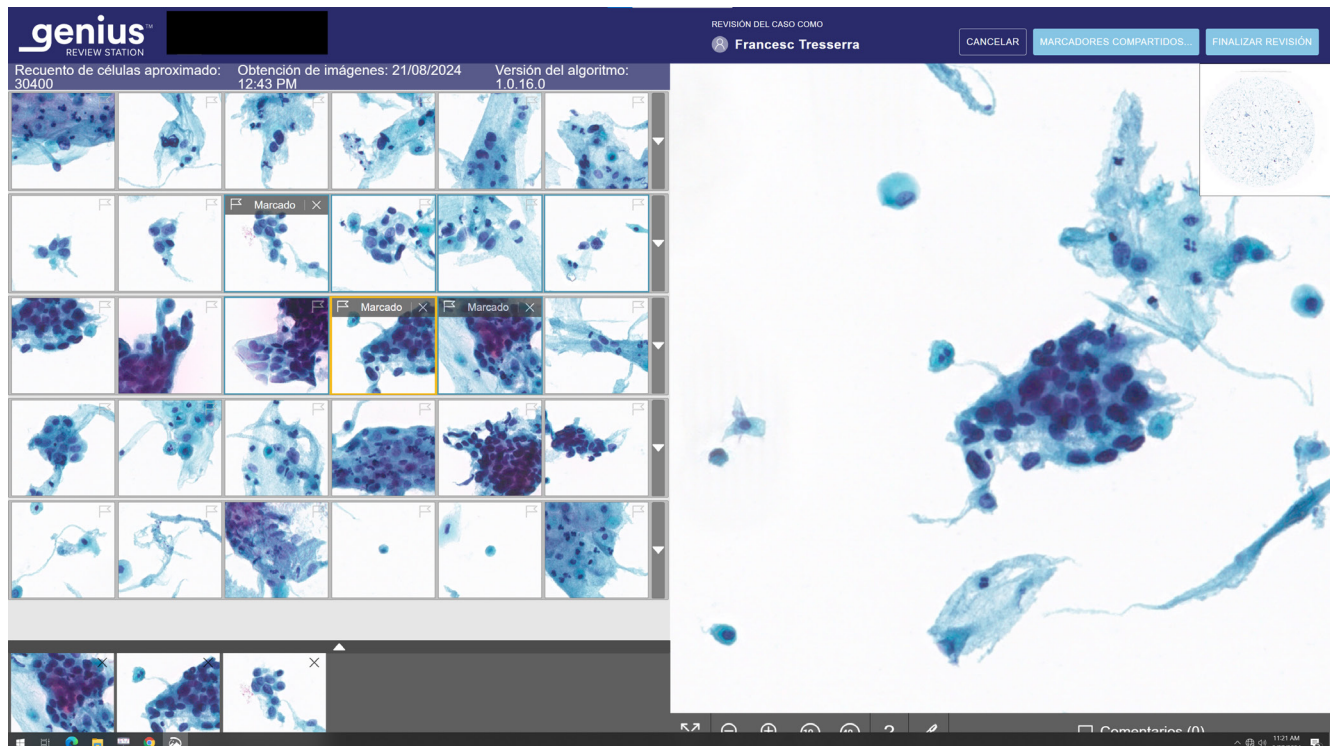


Figura 1. Imatge de la pantalla de l'equip amb els punts d'interès ordenats en files.

x i una resolució de 0,25 mm/píxel i que mitjançant un algorisme d'intel·ligència artificial ofereix una visió en una pantalla de 30 punts d'interès, ampliables a altres 30 més.

Aquests punts d'interès estan ordenats en 5 files de 6 punts cadascun (Fig. 1). Els punts apareixen ordenats de manera que en la primera fila es disposen les alteracions en les cèl·lules superficials, en la segona fila les de les cèl·lules intermèdies i basals, en la tercera fila una mescla d'ambdues, en la quarta fila les cèl·lules endocervicals i finalment, en la cinquena fila els microorganismes. D'aquesta manera les alteracions de LSIL apareixen habitualment en la primera fila i les de HSIL en la segona i tercera fila.

Abans de la implementació total del sistema, vam dur a terme una validació del mateix en la qual van participar les 5 citotecnòlogues (6). En una primera fase van estudiar 120 casos de galeria proporcionats pel proveïdor i es van sotmetre a un examen posterior. En una segona fase es van estudiar un total de 888 casos (entre 167 i 180 casos per citotecnòloga) durant tres setmanes. Aquests casos es van estudiar tant per microscòpia convencional com a través del sistema digital. La distribució global de casos patològics va ser del 24,3%, oscil·lant entre el 12,8 i el 28,4%, segons la citotecnòloga. Per problemes de temps de resposta, els casos es van observar per microscòpia òptica al matí i digitalment a la tarda. El grau de concordança Kappa va ser moderat en una citotecnòloga, fort en 2 i gairebé perfecte en 2. La concordança entre lesió intraepitelial maligna i no lesió intraepitelial maligna va ser del 93%.

Es van detectar 18 (10%) discordances severes entre tots dos sistemes, 8 sobrediagnòstics en microscòpia i 10 sobrediagnòstics en digital. En el moment de dur a terme aquesta validació només existien criteris de validació per a patologia digital i eren: un mínim de 60 casos per participant, un període de "rentat" entre totes dues tècniques d'observació de 2 setmanes i una concordança mínima del 95% (7,8). Posteriorment, han aparegut recomanacions per a citologia de l'American Society of Cytopathology Digital (3,4) amb unes recomanacions superposables. En la nostra experiència, una concordança de més del 95% en citologia CV, és potser, una xifra massa elevada atesa la quantitat de variables diagnòstiques del sistema Bethesda d'informe de citologia CV (9), per això, hem utilitzat l'índex kappa intraobservador.

Després d'aquesta fase de validació vam implementar el sistema a la totalitat dels estudis citològics CV.

L'algorisme està programat perquè la seva màxima fiabilitat sigui a partir de l'estudi de com a mínim 5.000 cèl·lules. Això va suposar, en l'etapa inicial de la nostra experiència, un problema en moltes de les pacients, sobretot menopàusiques majors de 60 anys. El percentatge de citologies insuficient va passar de menys del 0,001% a un 0,014%. El percentatge d'insuficients superava l'1,5% dels casos en dones de més de 50 anys (Figura 2). Això va comportar un elevat nombre de recitacions de pacients. Amb tot això i malgrat les recomanacions del proveïdor, hem rebaixat el nombre de cèl·lules per a poder interpretar el cas a 3.000 en majors de 50 anys. Els casos amb menor quantitat de cèl·lules, surten del circuit digital i s'interpreten al microscopi.

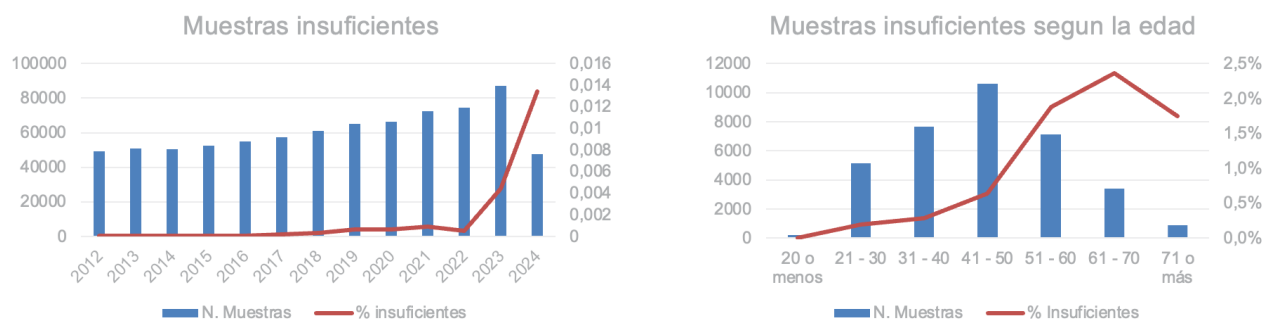


Figura 2. Percentatge de mostres insuficients en funció de l'any i percentatge de mostres insuficients en els primers mesos de l'any 2024 en funció de l'edat.

L'impacte de la introducció d'aquest sistema en els temps de resposta del nostre servei ha estat considerable. S'ha incrementat el nombre de casos a observar en més d'un 60% per citotecnòloga i dia, malgrat que la càrrega laboral ha augmentat més d'un 40%. D'aquesta manera més del 85% dels casos es diagnostiquen abans de 7 dies i menys d'un 5% en més de 15 dies. L'interval

que va entre els 7 i els 15 dies ens presenta unes dades molt variables perquè rebem moltes mostres de centres satèl·lit i el lliurament de les seves mostres sol estar en aquest lapse. La distribució dels diagnòstics patològics no ha variat significativament entre els observats amb microscòpia i els observats amb el sistema digital (Figura 3).

	Citología Líquida UPC (3 años)	Validación Genius UPC (1 año)	Genius (10 meses)
ASCUS	40,7%	38,6%	43,4%
ASC-H	0,5%	0,4%	0,4%
LSIL	52,4%	54,9%	52,4%
HSIL	5,7%	5,7%	3,4%
ACG	0,7%	0,4%	0,5%
ASC/SIL	0.71	0.64	0.78
Total Citologías	21634	28364	70706

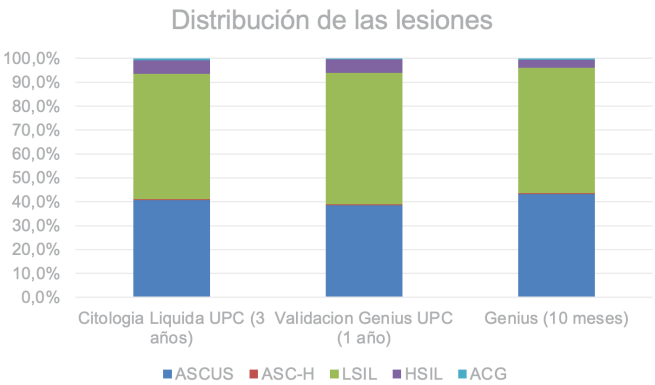


Figura 3. Distribució dels diagnòstics entre les categories patològiques en funció de l'etapa d'implantació de la citologia digital: Diagnòstics amb citologia líquida sense digital de mostres de la unitat de patologia cervical (3 anys), diagnòstics en la fase d'aprenentatge amb mostres de patologia cervical (1 any) i diagnòstics en la fase d'ús habitual de mostres de tota la consulta (10 mesos).

Una altra consideració que ens ha fet canviar l'informe citològic és que el sistema Bethesda recomana que, si s'utilitzen sistemes de cribratge amb algorismes d'intel·ligència artificial, s'indiqui en l'informe el nom del dispositiu, el fabricant i el programari utilitzat (9).

L'emmagatzematge digital és un altre factor per a considerar. El pes d'emmagatzematge per a volums com el nostre és molt elevat pel que de moment no destruïm els portaobjectes i l'emmagatzemem almenys 3 anys els casos negatius i almenys 10 anys els positius, seguint les recomanacions de la Societat Espanyola d'Anatomia Patològica (10).

Una de les utilitats que queda per veure i en la qual el nostre grup està duent a terme un treball col·laboratiu amb l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, és la variabilitat intraobservador en programes de intercomparació entre els sistemes convencionals i el sistema digital, fins i tot veure si hi ha variació entre un equip i un altre.

En l'informe del programa de intercomparació de la Societat Espanyola de Citologia (SEC) de l'any 2023 que utilitza imatges digitalitzades sense ser sotmeses a cap algoritme d'intel·ligència artificial, s'han vist discordances entre el 26 i el 30% segons la ronda (11). Aquestes xifres són, sens dubte, molt elevades, més

encara quan es tracta de casos de cribratge rutinari. Veurem si l'aplicació d'aquests algorismes redueix les discordances i si els resultats són similars entre dos equips diferents.

En aquests moments, les principals utilitats de la citologia digital, a més de per al diagnòstic són: l'ensenyament virtual, el control de qualitat citològic, l'arxiu d'imatges digitals i la recerca basada en imatges, principalment (4).

En conclusió, els sistemes de cribratge amb intel·ligència artificial tenen la capacitat potencial d'oferir una millor sensibilitat, especificitat i precisió en el diagnòstic de lesions d'alt grau i en qualsevol cas no mostren una inferioritat diagnòstica als mètodes convencionals. Són un mètode estandarditzat i reproduïble en el qual és imprescindible efectuar una validació i un període d'adaptació. Tot i que és necessari anar adaptant la metodologia al sistema de treball del laboratori.

Disminueix de manera significativa el temps d'observació de la citotecnòloga i optimitza el flux de treball en el laboratori. En aquests moments té un cost elevat pel qual només és aplicable a grans volums de mostres. Finalment, estan pendents de veure's les consideracions legals sobre emmagatzematge. ■

Bibliografia

1. Swanson AA, Pantanowitz L. The evolution of cervical cancer screening. *J Am Soc Cytopathol.* 2024;13(1):10-5.
2. Gupta R, Kumar N, Bansal S, Singh S, Sood N, Gupta S. Artificial Intelligence-driven Digital Cytology-based Cervical Cancer Screening: Is the Time Ripe to Adopt This Disruptive Technology in Resource-constrained Settings? A Literature Review. *J Digit Imaging.* agosto de 2023;36(4):1643-52.
3. Kim D, Sundling KE, Virk R, Thrall MJ, Alperstein S, Bui MM, et al. Digital cytology part 2: artificial intelligence in cytology: a concept paper with review and recommendations from the American Society of Cytopathology Digital Cytology Task Force. *J Am Soc Cytopathol.* 3 de diciembre de 2023;S2213-2945(23)00246-6.
4. Kim D, Sundling KE, Virk R, Thrall MJ, Alperstein S, Bui MM, et al. Digital cytology part 1: digital cytology implementation for practice: a concept paper with review and recommendations from the American Society of Cytopathology Digital Cytology Task Force. *J Am Soc Cytopathol.* 3 de diciembre de 2023;S2213-2945(23)00247-8.
5. Eloy C, Vale J, Curado M, Polónia A, Campelos S, Caramelo A, et al. Digital Pathology Workflow Implementation at IPATIMUP. *Diagnostics (Basel).* 15 de noviembre de 2021;11(11):2111.
6. Tresserra F, Fabra G, Luque O, Castélla M, Gómez C, Fernández-Cid C, et al. Validation of digital image slides for diagnosis in cervico-vaginal cytology. *Rev Esp Patol.* 1 de julio de 2024;57(3):182-9.
7. Hanna MG, Monaco SE, Cuda J, Xing J, Ahmed I, Pantanowitz L. Comparison of glass slides and various digital-slide modalities for cytopathology screening and interpretation. *Cancer Cytopathol.* septiembre de 2017;125(9):701-9.
8. Evans AJ, Brown RW, Bui MM, Chlipala EA, Lacchetti C, Milner DA, et al. Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 1 de abril de 2022;146(4):440-50.
9. Nayar R, Wilbur D. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.* Switzerland: Springer; 2015.
10. Tresserra Casas F, Rosello Sastre E, Fernández Aceñero MJ, Zaragoza Macián L, Azúa Romeo J, Alfaro-Cervelló C, et al. Tiempos y condiciones de almacenamiento de las muestras en anatomía patológica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Anatomía Patológica parte 1: muestras destinadas al diagnóstico. *Rev Esp Patol.* 1 de octubre de 2024;57(4):235-49.
11. Memoria de actividad del programa de control de calidad de la Sociedad Española de Citología (SEC). Ejercicio 2023 [Internet]. [citado 11 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://secitologia.org/wp-content/uploads/2024/06/Informe-Programa-Control-Calidad-SEC-2023.pdf>