

# Rastreo automatizado de células utilizando scanners digitais: análise de imagens sob a perspectiva do patologista

**Alessandra Tobias**  
**Biomédica/Citologista**

# RASTREAMENTO

## O que é?

Acompanhar ou perseguir pistas, indícios e/ou os rastros de algo ou alguém. Investigar utilizando um programa e/ou mecanismo específico.



# RASTREAMENTO

## De câncer do colo do útero

### Exame citopatológico ou Papanicolaou

Leitura  
manual



Leitura  
automatizada

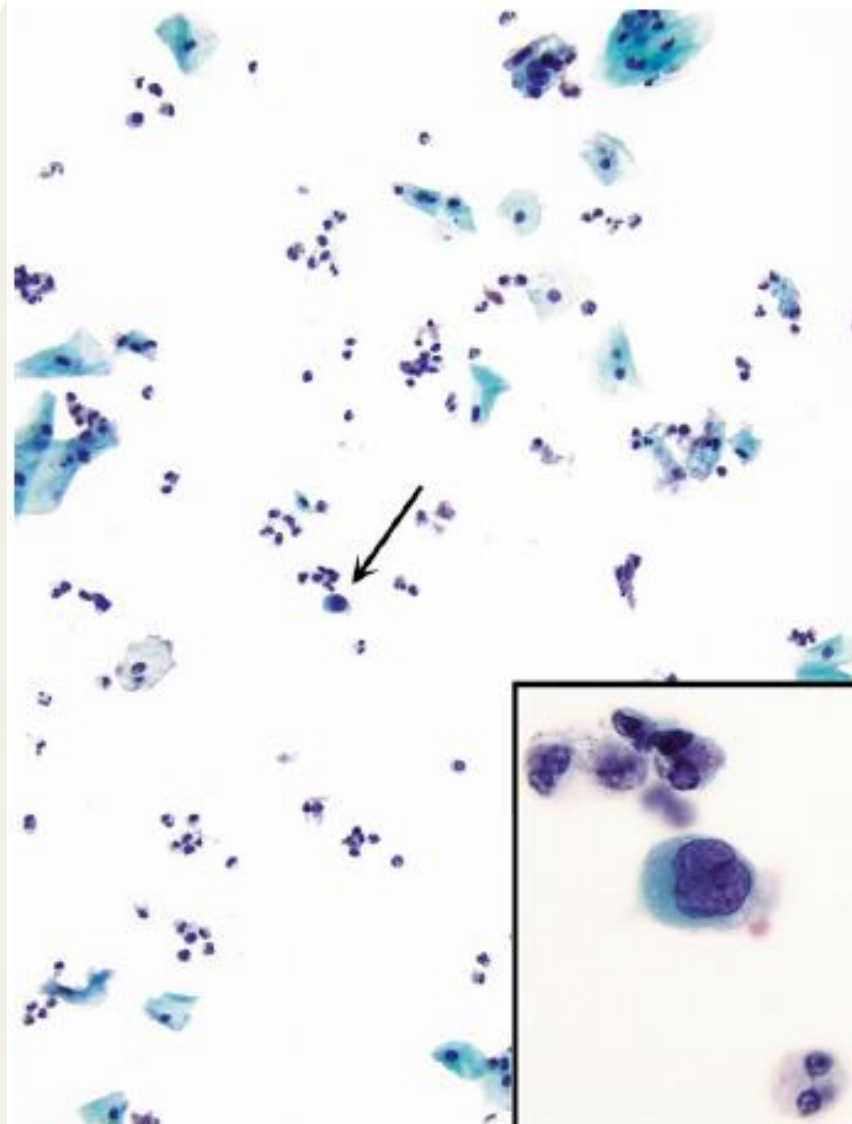
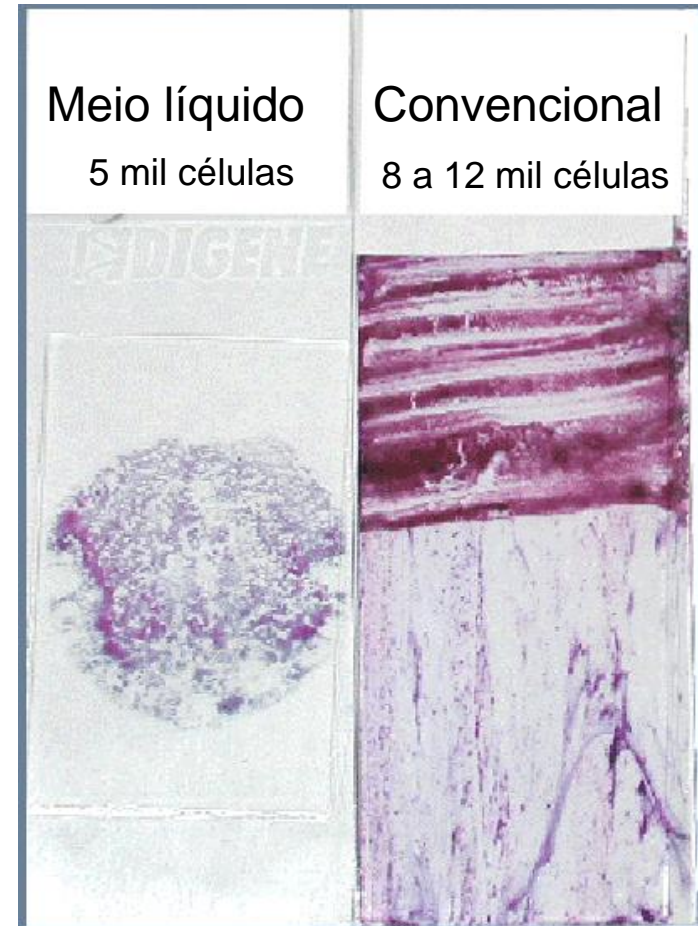


Figura 5.28. Sistema de Bethesda, 2014.

# EXAME CITOPATOLÓGICO

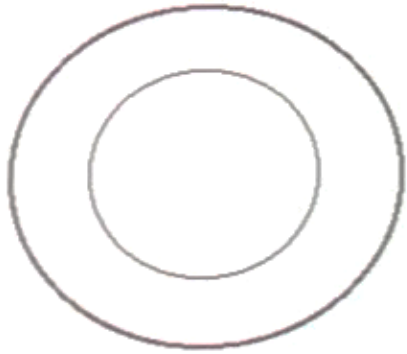
## Esfregaço cérvico-vaginal

Estima-se que uma lâmina comum (esfregaço tradicional) de citologia convencional possa conter de 15.000 até 150.000 células cervicais. Assim, a tarefa de escrutínio (screening) nada mais é do que **procurar agulhas em um palheiro!**



# EXAME CITOPATOLÓGICO

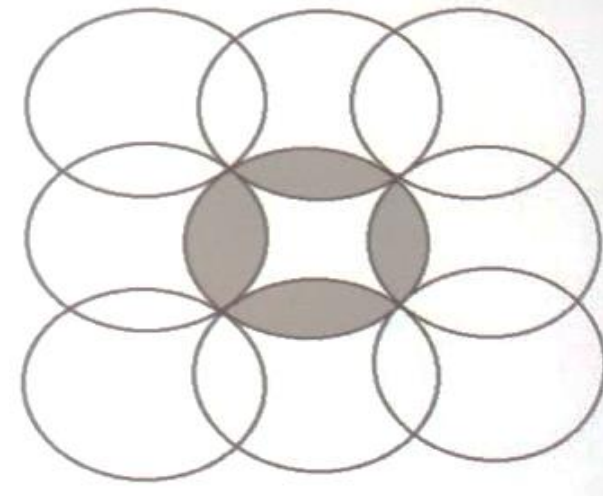
## Escrutínio (screening)



Representação simplificada de nosso campo visual. A área mais central é a mais nítida à nossa atenção. Alterações sutis no contexto das áreas periféricas podem passar despercebidas.



Sequência de movimentação da objetiva durante o escrutínio citológico.



A melhor técnica recomenda a sobreposição lateral dos campos para perfeita visualização e para minimizar a deficiência de percepção do foco periférico.

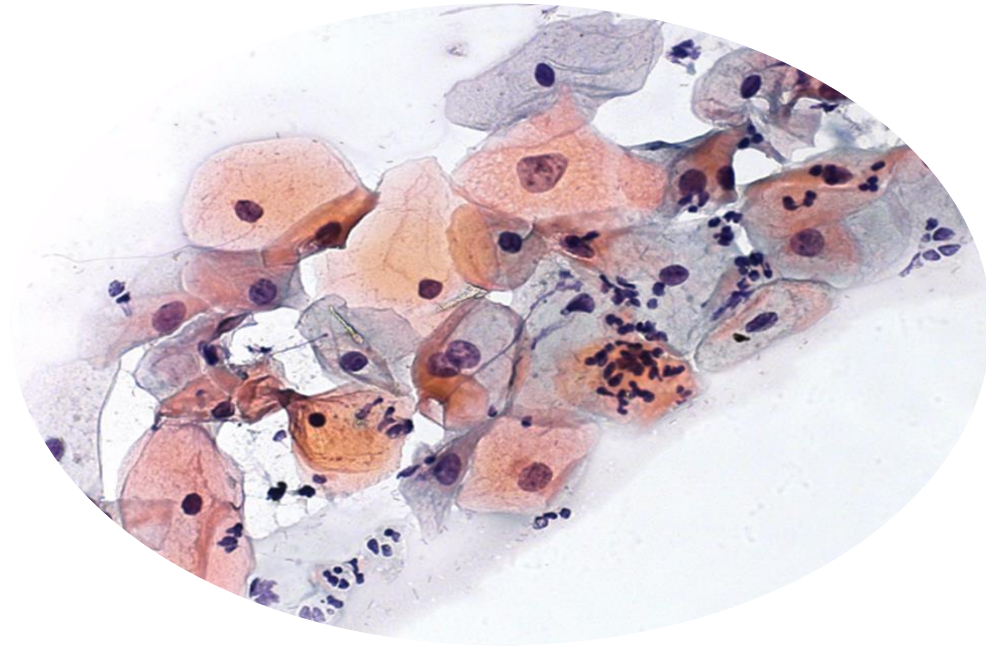
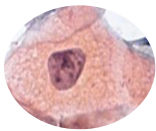


# EXAME CITOPATOLÓGICO

## Escrutínio (screening)

Uma alta concentração visual do citologista visa detectar de imediato qualquer alteração enquanto os campos visuais microscópicos se sucedem o mais ordenadamente (sobrepondo-se levemente) possível um após o outro.

Obviamente nosso cérebro não irá registrar cada célula individualmente dentre todas vistas, assim a capacidade de concentração visual a ser despertada e desenvolvida refere-se à percepção imediata de mudanças sutis no padrão do esfregaço.

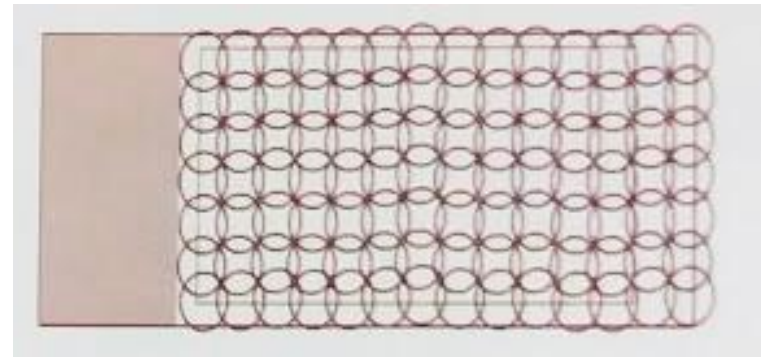
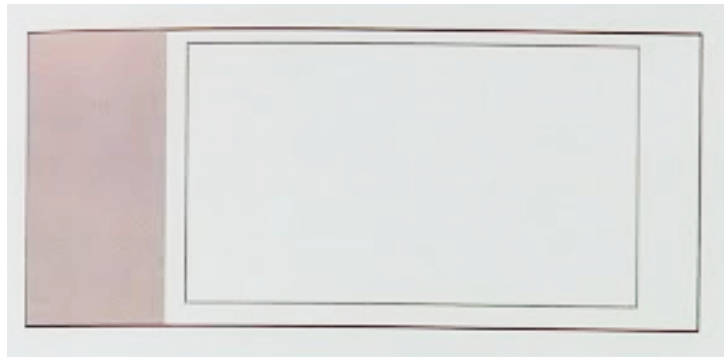


**O citologista é treinado não para ver cada célula em separado, mas para detectar rapidamente elementos em dissonância com o padrão de comportamento geral do esfregaço.**

# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

## Escrutínio

- Para minimizar a possibilidade de se deixar passar áreas no esfregaço que não sejam adequadamente vistas, é estabelecida uma rotina de leitura do material baseada na visualização de campos microscópicos, com ligeira sobreposição entre eles de modo a não deixar áreas cegas.



**Na prática nem sempre isso ocorre, pois o controle da movimentação dos campos é manual e algum desalinhamento na ordem dos campos pode existir e eventuais áreas podem não ser visualizadas**

# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

## Escrutínio

- O rastreio visual de um esfregaço citológico inclui um exame minucioso de milhares de campos de visão (FOV) sob um microscópio, que juntos contém algumas centenas de milhares de células, para identificar, por vezes, raras células anormais.

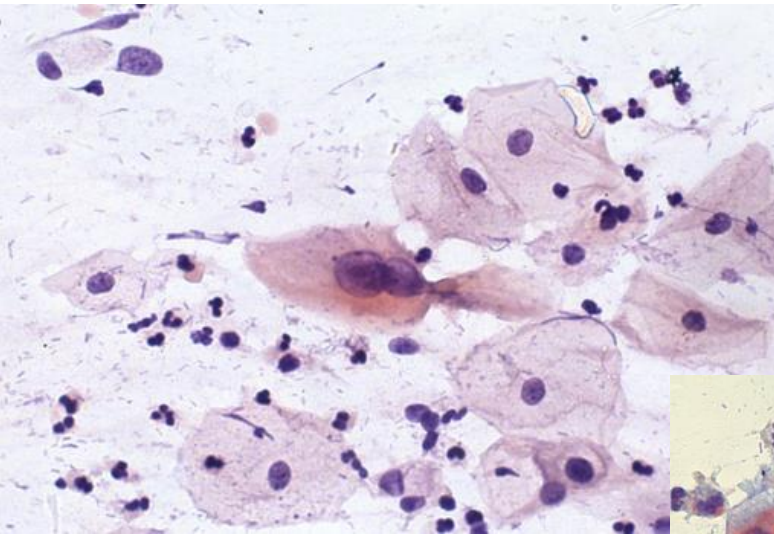




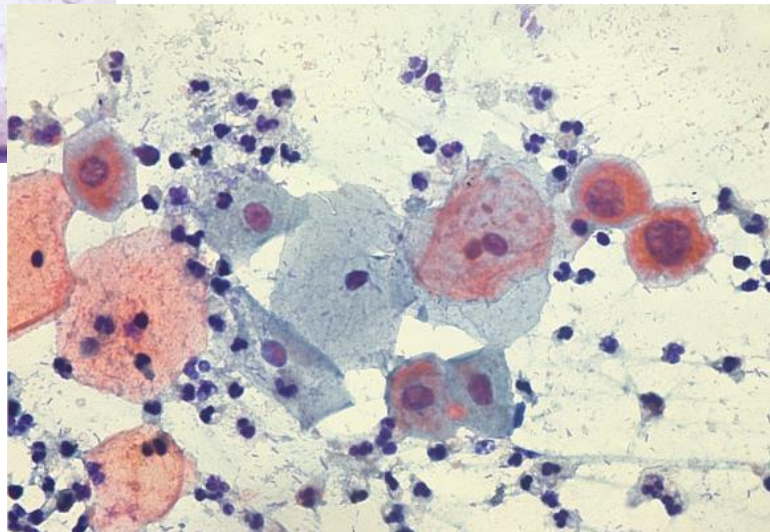
# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

## Interpretação

Embora hajam critérios rigorosos para identificar e classificar as alterações morfológicas, a interpretação tem um considerável grau de subjetividade.



**ASC-US x LSIL**



**ASC-H x HSIL**



# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

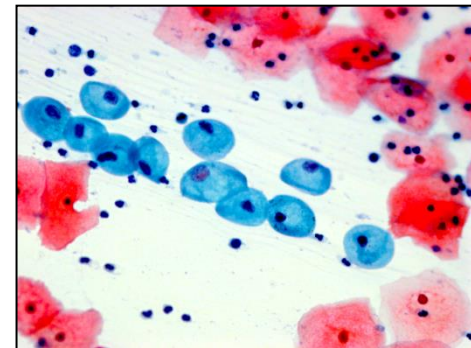
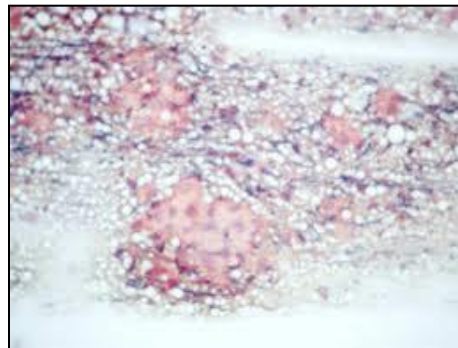
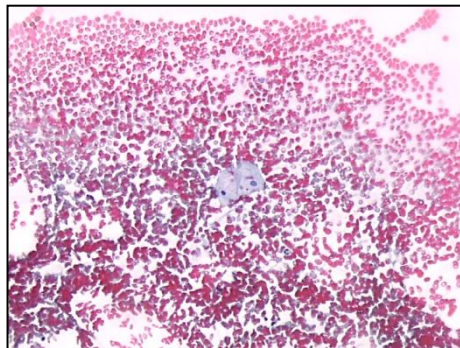
## Desempenho do citologista

- O rastreio visual em um esfregaço cérvico-vaginal exige expertise do olho-cérebro humano, e por vezes pode ser exaustivo e gerar fadiga do observador.
- Esse rastreio é uma atividade que exige extrema concentração; depende tanto do estado físico quanto emocional do profissional que pode ser influenciado por uma série de variáveis que poderão comprometer seu desempenho.
- Os citologistas apresentam diferenças no
  - tempo de leitura da lâmina;
  - produtividade;
  - e acurácia.

# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

## Desempenho do citologista

- Um citologista demanda em média de 6 a 10 minutos para fazer o escrutínio detalhado de uma lâmina.
- Contudo, esse tempo pode variar conforme:
  - Qualidade do esfregaço;
  - Tempo de experiência do citologista;
  - Presença ou não de informes clínicos relevantes na requisição do exame;
  - Presença ou não de agentes infecciosos;
  - Presença ou não de alterações celulares.



# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

## Desempenho do citologista

- A acurácia na detecção de alterações celulares pode variar de acordo com os dias da semana e até com o período do dia (manhã ou tarde).

Cancer Cytopathol. 2010 Feb 25;118(1):41-6. doi: 10.1002/cncy.20060.

### **Does the time of day or weekday affect screening accuracy? A pilot correlation study with cytotechnologist workload and abnormal rate detection using the ThinPrep Imaging System.**

Elsheikh TM<sup>1</sup>, Kirkpatrick JL, Fischer D, Herbert KD, Renshaw AA.

#### Metodologia

Medimos a variação nas taxas detecção de lesões precursoras enquanto realizavam o rastreio primário para 4 citologistas entre diferentes dias da semana e em diferentes momentos durante o dia.

#### Resultados

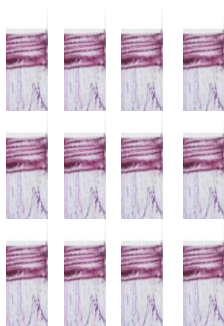
Os profissionais apresentaram maior detecção de anormalidades nas terças, quartas e quintas-feiras pela manhã. Supõe-se que segundas e sextas feiras, e o período da tarde possam de alguma forma desviar a atenção mesmo de citologistas experientes (carga de trabalho excessiva?).

# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

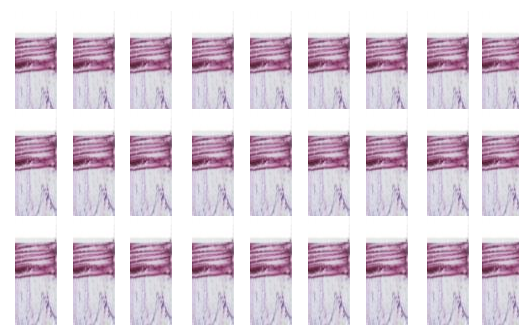
## Desempenho do citologista

- A sensibilidade para detecção de alterações pode estar relacionada à carga de trabalho diária do profissional.
- Segundo resultados de um estudo realizado por Renshaw e Elsheikh (2011) em que foi avaliado a carga de trabalho para leitura manual de esfregaços cervicais:

Numa rotina de leitura manual de aproximadamente 30 lâminas por dia a sensibilidade é 100%.



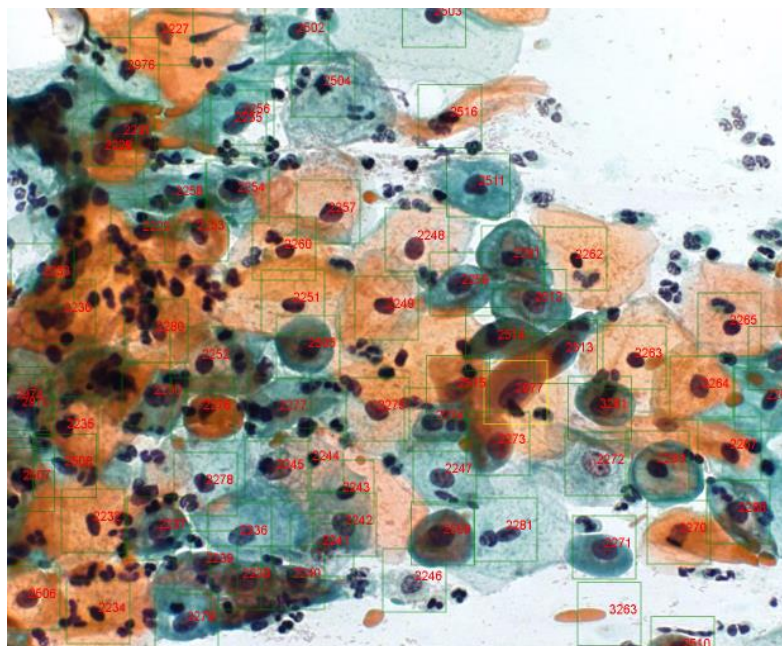
Mas se a quantidade aumentar para 70 lâminas por dia a sensibilidade pode diminuir para 80%.



# LIMITAÇÕES DO EXAME CITOPATOLÓGICO

## Desempenho do citologista

- Comparando vários laboratórios a sensibilidade também pode diminuir quando são analisadas lâminas de regiões com baixa frequência de lesões. Se a região tem baixa frequência de lesões o profissional pode ter um pior desempenho diagnóstico.
- A maioria das amostras contém apenas células normais, que traz a possibilidade de monotonia e fadiga no processo de triagem, levando a falta de consciência quando as células anormais aparecem.





## Citologia x automação

- As novas tecnologias atualmente disponíveis para melhorar a precisão dos exames citológicos visam não apenas agilizar a avaliação das lâminas (volume de lâminas a serem avaliadas x profissionais capacitados) mas também tirar proveito de relações morfológicas analisadas de forma mais objetiva (eliminar a subjetividade).
- A leitura assistida por computador melhora um processo que é repleto de dificuldades cognitivas.



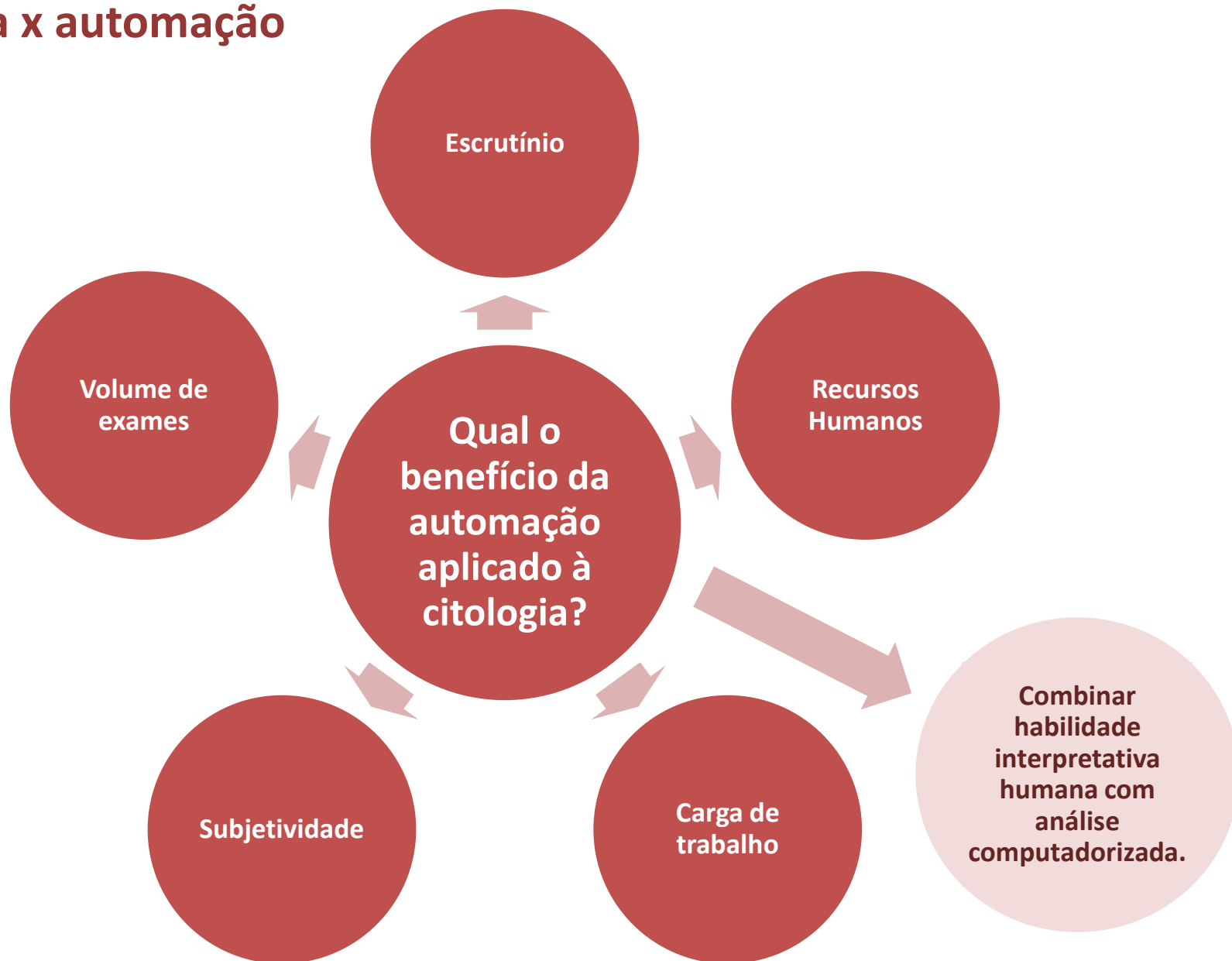
## Citologia x automação

- O desenvolvimento dos sistemas de rastreio citológico assistidos por computador começou na década de 1950.
- O primeiro sistema desenvolvido com potencial para ser introduzido no mercado foi o Cytoanalyzer, nos EUA, que teve seu projeto descontinuado por falta de bom desempenho nos testes pré-clínicos.
- A maior dificuldade estava na leitura de esfregaços convencionais, repleto de imperfeições e sobreposições celulares e foram exatamente essas dificuldades na triagem automatizada desses esfregaços que levaram ao desenvolvimento da tecnologia de citologia líquida.
- As pesquisas continuaram na Europa e Japão. Na década de 1990, contudo, os europeus perderam interesse, mas pesquisadores dos Estados Unidos e Canadá conseguiram a aprovação pelo FDA do AutoPap System (hoje FocalPoint™) em 1998 .



# EXAME CITOPATOLÓGICO

## Citologia x automação



# EXAME CITOPATOLÓGICO

## Citologia x automação

- Hoje, estão disponíveis dois métodos aprovados pela FDA para a seleção automatizada de células aplicadas basicamente à citologia em meio líquido:
  - BD FocalPoint™ GS Imaging System;
  - ThinPrep® Imaging System (TIS).

BD SurePath™



ThinPrep®





## ThinPrep®: Solução completa em citopatologia

### ► ThinPrep® 2000 Processor

Processador de amostras citológicas ginecológicas e não-ginecológicas

- Processamento celular por transferência controlada por membrana
- Separa as células epiteliais dos elementos não diagnósticos, como sangue, muco e células inflamatórias
- Randomiza e dispersa as células aumentando a representatividade da amostra



Dispersão



Coleta  
das células



Transferência  
das células



Lâmina ThinPrep®

Processador de Lâminas T2000: Processa até 3.000/3.500 amostras/mês



# EXAME CITOPATOLÓGICO

## ThinPrep®



CELL RECOGNITION  
FOR INSPECTION OF CERVIX

### ► ThinPrep® 5000 Processor - Preparação de amostra ThinPrep® totalmente automatizada

- Automatização completa
- Checagem automática da identificação do frasco da paciente com sua lâmina correspondente, evitando a troca de amostras  
O instrumento combina o código de barras do frasco com a etiqueta na lâmina
- Processa lotes de 20 amostras em aproximadamente 45 minutos
- As lâminas processadas são automaticamente carregadas em um banho de álcool pronto para a coloração



**Processador de Lâminas T5000: Até 7 horas livres por dia  
(apenas 1 hora de *hands-on time*)**

**Dimensões:** 86cm (largura) x 56cm (altura) x 66cm (profundidade)

**Peso:** 79 kg (aproximadamente)

**Temperatura de Operação:** 16 - 32°C

**Limite de umidade:** 20% - 80%

**Voltagem Elétrica:** 100/130V - 2.1amps      220/240V - 1amp

**Frequência:** 47-63 Hz





# EXAME CITOPATOLÓGICO

## ThinPrep®

### ► ThinPrep® Integrated Imager

Combina a automação do *screening* com a habilidade diagnóstica humana

#### Imagem

- Cada lâmina é lida em aproximadamente 90 segundos
- O instrumento examina célula a célula, além de grupos celulares
- Identifica e marca 22 campos de interesse contendo os elementos "*suspeitos*", que são armazenados em um servidor

#### Revisão

- 22 campos de interesse são apresentados para o Citologista
- Se células anormais forem identificadas, toda a lâmina deverá ser revisada
- Se nenhuma anormalidade for identificada nos 22 campos de interesse, a lâmina pode ser liberada como negativa, ou prosseguir com o sistema de controle de qualidade do laboratório.

#### Conveniência adicional

- O microscópio automatizado também pode ser usado como um microscópio convencional.
- Platina e controles ergonômicos *touch screen* fáceis de usar
- Fornece ao Citologista a flexibilidade de trabalhar na sua própria velocidade
- Combina as vantagens da análise computadorizada com a habilidade diagnóstica humana



**Capacidade ThinPrep® Integrated Imager:**  
**2.500 amostras/mês**

**Dimensões:** 56cm (largura) x 46cm (altura) x 68cm (profundidade)

**Peso:** 31 kg (aproximadamente)

**Temperatura de Operação:** 16 - 32°C

**Limite de umidade:** 20% - 80%

**Vtagem Elétrica:** 100/120V - 2amps      220/240V

**Frequência:** 50-60 Hz

# EXAME CITOPATOLÓGICO

## ThinPrep®

### ► ThinPrep® Imager Duo - Evidência baseada em qualidade e produtividade



O ThinPrep® Imager Duo é um sistema que permite a identificação de 22 campos de interesse, contendo as atipias potenciais de uma lâmina citológica.

A revisão destes 22 campos selecionados pelo Imager permite a análise de uma lâmina com a mesma ou maior sensibilidade da análise manual.

#### Sistema de Imagem e Leitura

- Examina meticulosamente cada célula isolada e grupos de células
- Algoritmos de morfologia nuclear são usados para identificar as áreas de interesse
- O citologista pode focar suas habilidades interpretativas somente nas áreas definidas
- Cada lâmina é escrutinada pelo Imager e posteriormente, se considerada de maior risco, ou seja, com pontos suspeitos assinalados pelo Imager, então é analisada por um Citologista
- O Imager verifica cuidadosamente cada célula e grupos de células, avaliando o conteúdo de DNA presente em seus núcleos
- Os núcleos maiores e mais escuros são identificados e marcados para que estas células sejam avaliadas pelos Citologistas
- As células de interesse são evidenciadas para revisão dos Citologistas, que poderão focar seu trabalho na interpretação de campos marcados e não no *screening* de atipias.

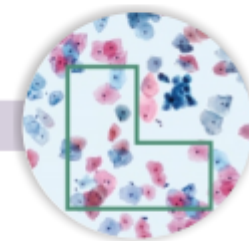
#### Conveniência adicional

- Também pode ser usado como microscópio convencional, economizando valioso espaço na bancada
- Sistema *touch screen* fácil de usar e controles de platina ergonômicos fornecem rápida navegação e controle do sistema
- Objetivas de 4X, 10X e 40X.

**Capacidade ThinPrep® Imager Duo: 14.000 amostras/mês**

	Imager Duo	IPC	Review Scope
Dimensões:	81,3cm (largura) 58,5cm (altura) 63,5cm (profund.)	31,8cm (largura) 50,8cm (altura) 61,0cm (profund.)	30,5cm (largura) 53,4cm (altura) 58,5cm (profund.)
Peso:	59 kg	32 kg	17,5 kg
Temp. Operação:	16 - 32°C	16 - 32°C	16 - 32°C

	Imager Duo	IPC	Review Scope
Limite de umidade:	20% - 90%	20% - 90%	20% - 90%
Voltagem Elétrica:	100 - 240 V @47-63Hz	100 - 240 V @47-63Hz	100 - 240 V @47-63Hz
Corrente:	2 A max @220V	4 A max @220V	1 A max @220V

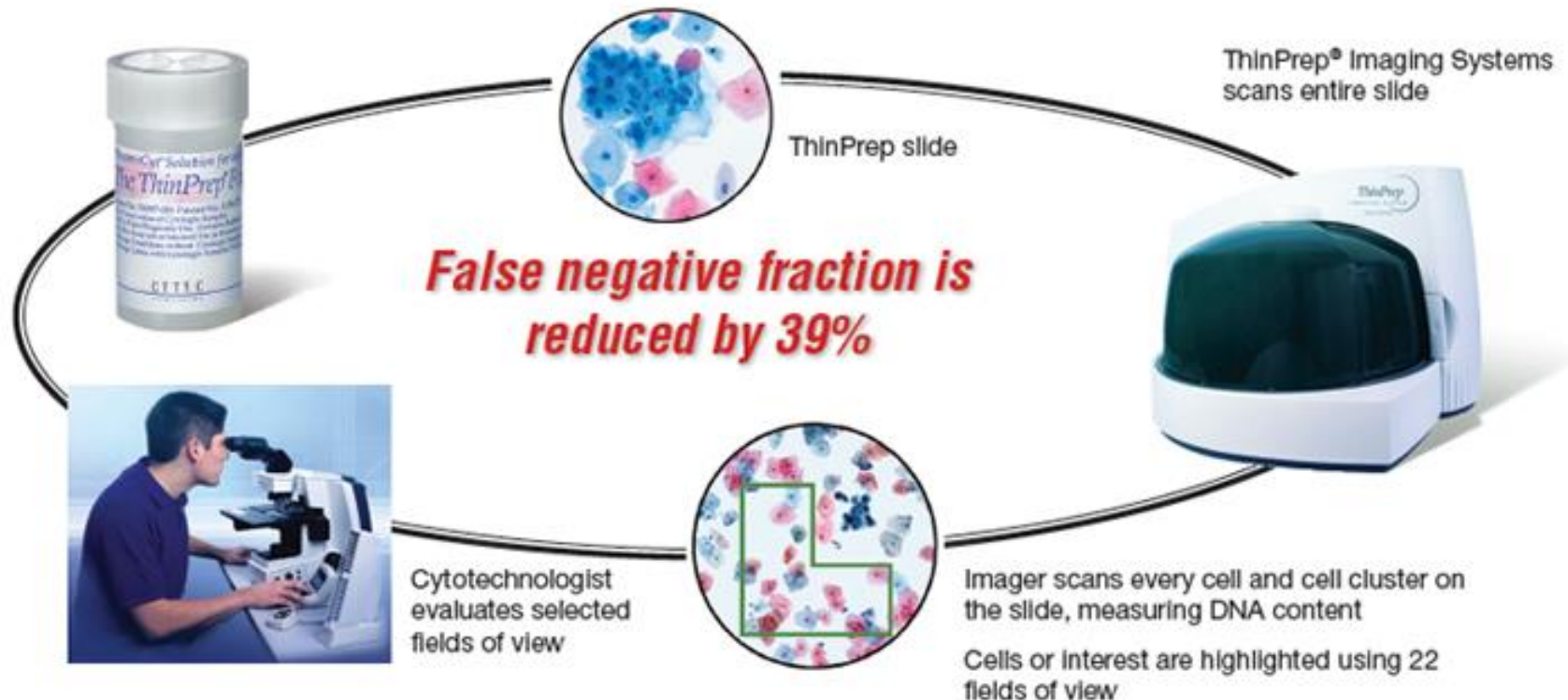


# EXAME CITOPATOLÓGICO

ThinPrep®



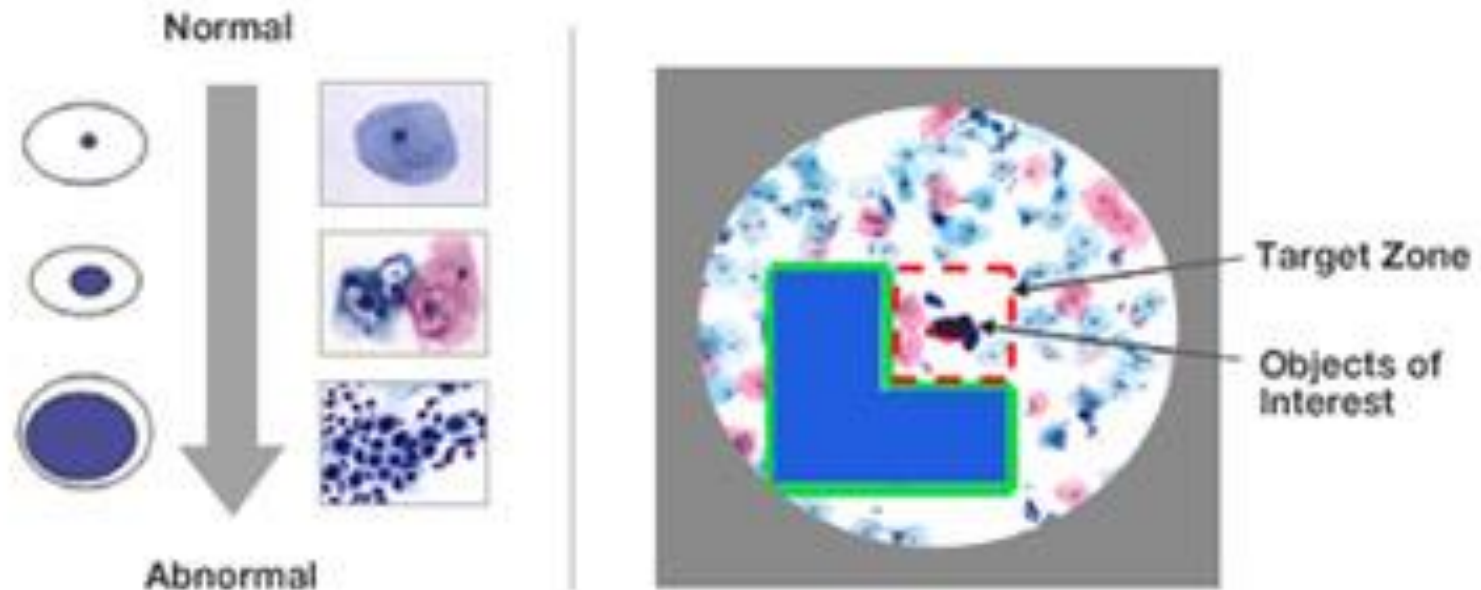
CELL RECOGNITION  
FOR INSPECTION OF CERVIX



# EXAME CITOPATOLÓGICO

ThinPrep®

## How the ThinPrep Imager aids in disease detection

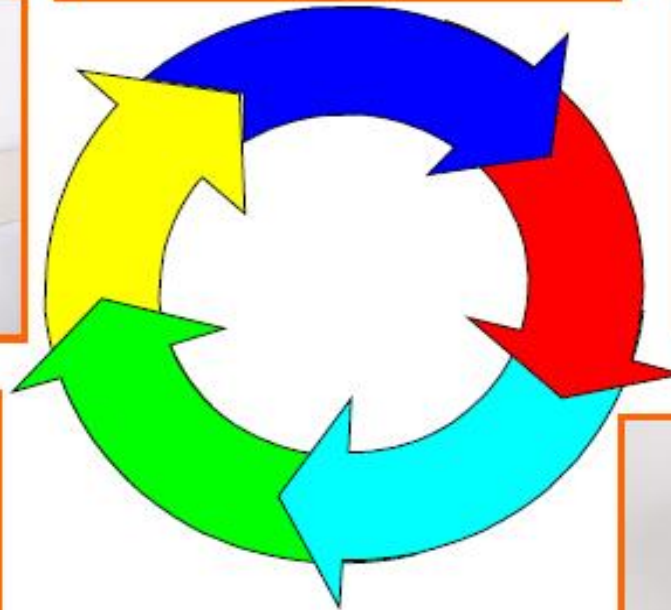


Normal cells have small nuclei (centre of the cell), while abnormal cells have larger and darker nuclei (left). The ThinPrep Imager 'directs' the laboratory professional towards larger and darker cells, which are more likely to be abnormal (right).<sup>2</sup>



# EXAME CITOPATOLÓGICO

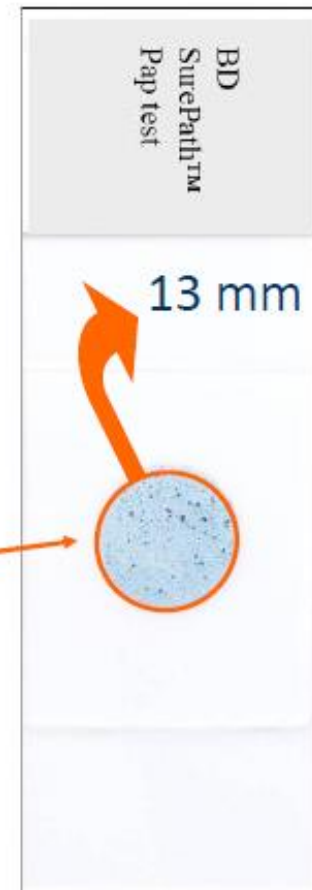
## BD SurePath



### Preparo e Coloração das Lâminas

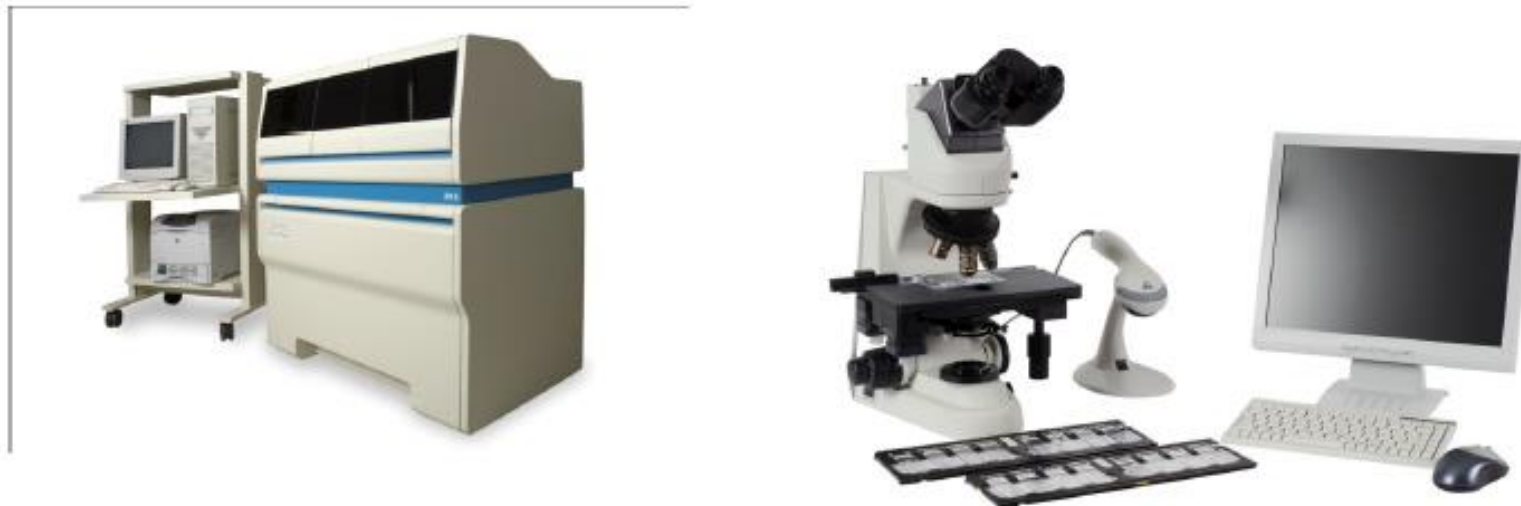


- Converte uma suspensão de células em meio líquido em uma fina camada corada de células (13mm diâmetro).
- Processa 48 amostras simultaneamente
- Preparo e coloração 48 amostras aproximadamente 58 minutos.
- Só preparo 96 amostras por hora.





### BD FocalPoint™ GS Imaging System



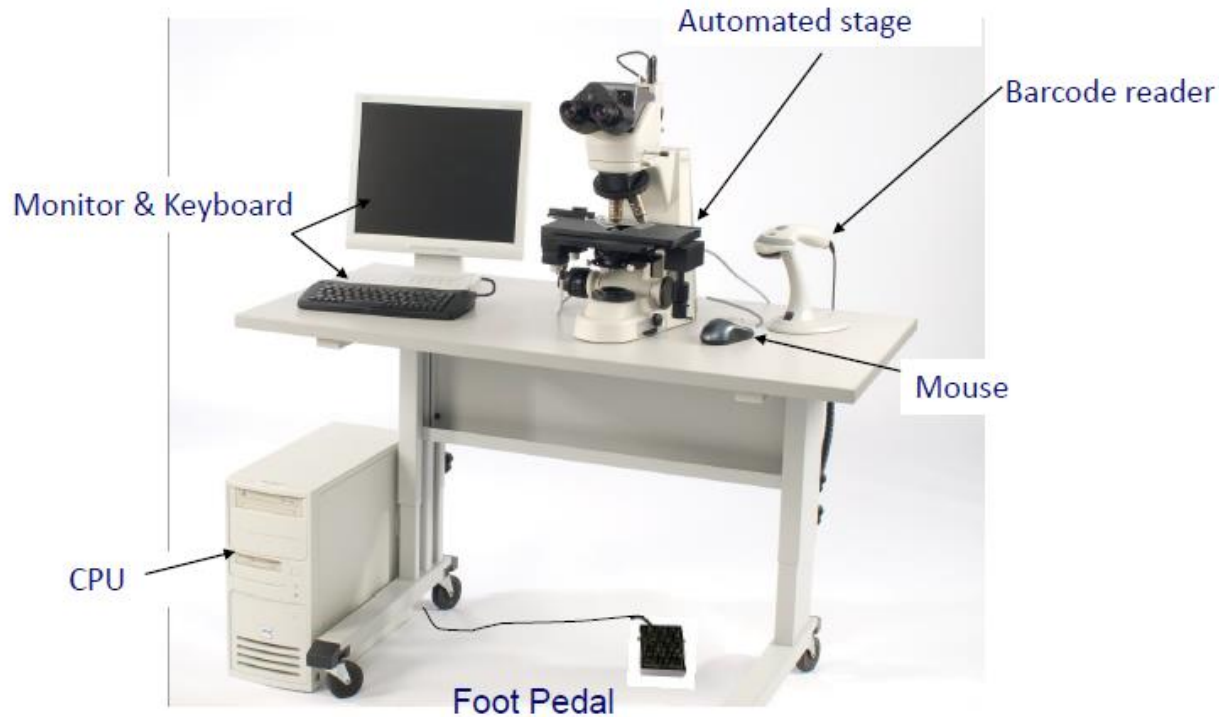
#### Características gerais

- Todas as lâminas BD SurePath™ são examinadas em BD FocalPoint™ Slide Profiler
- As imagens digitais de células são avaliadas com ampliação de 20x
- Os algoritmos identificam tanto alterações em células escamosas como em glandulares
- Há indicadores de adequação para os componentes endocervical e escamoso
- As lâminas são classificadas de acordo com sua probabilidade de conter anormalidade
- A função “No further review” pode ser desativada.

# EXAME CITOPATOLÓGICO

## BD SurePath

### BD FocalPoint™ GS Review Station



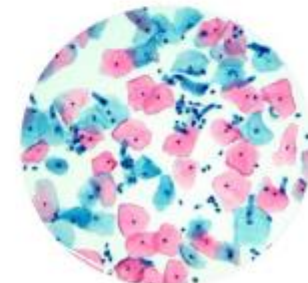
### BD FocalPoint™ GS Imaging System



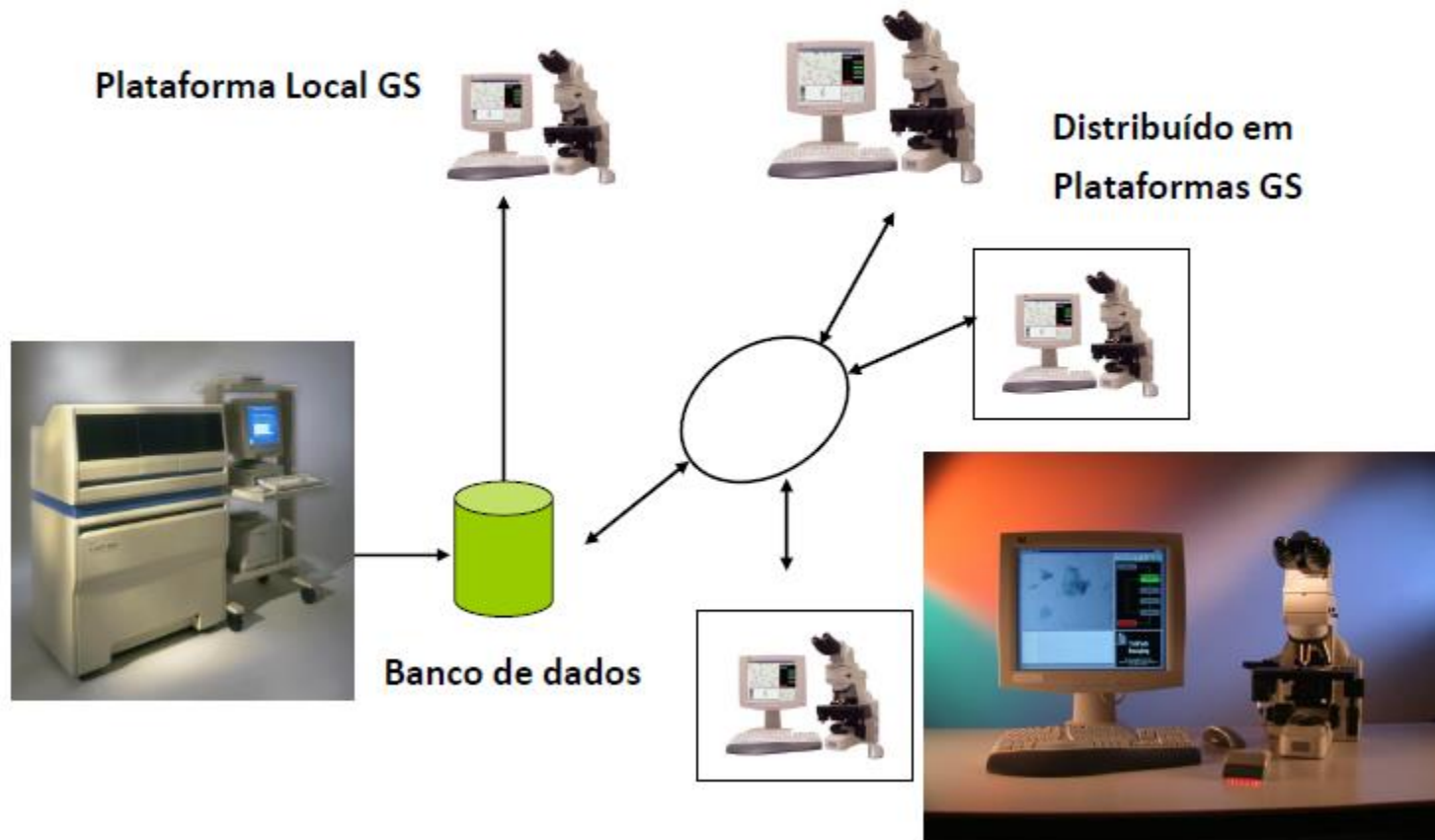
FocalPoint™ GS Servidor



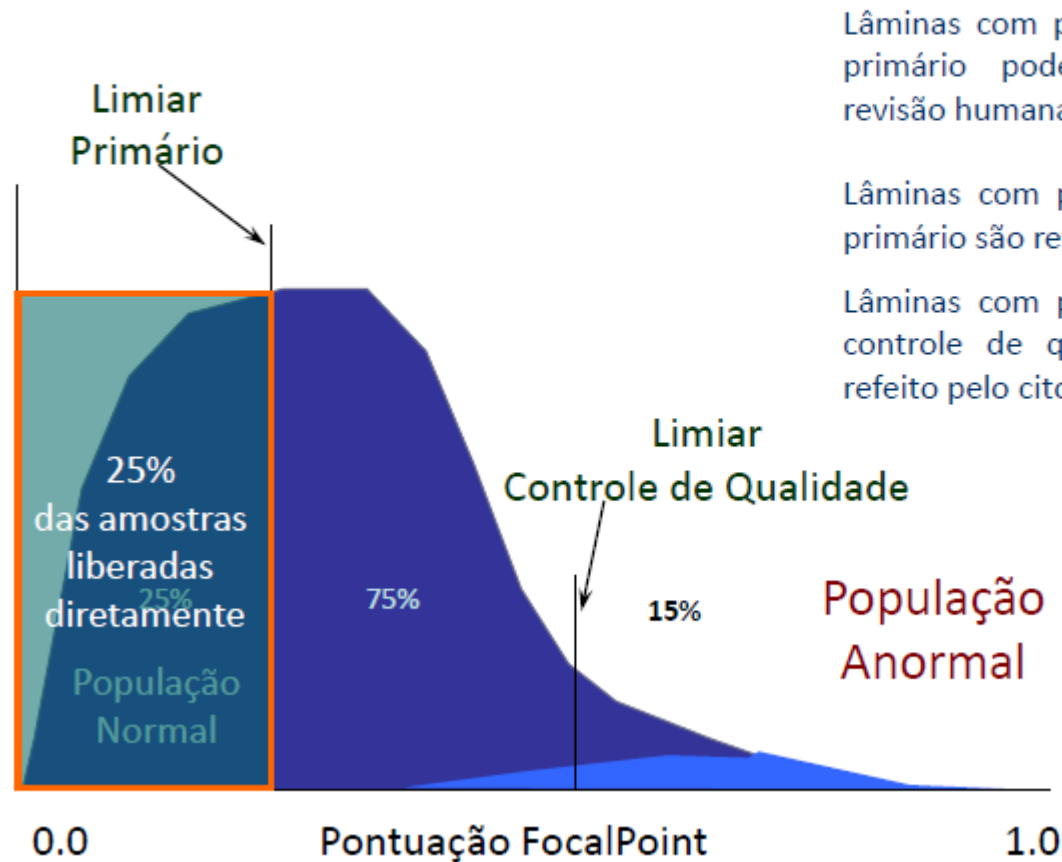
FocalPoint™ GS Review Station



### BD FocalPoint™ GS Imaging System



### FocalPoint™ Slide Profiler *Modelo de Classificação*



Lâminas com pontuação abaixo do limiar primário podem ser arquivadas sem revisão humana.

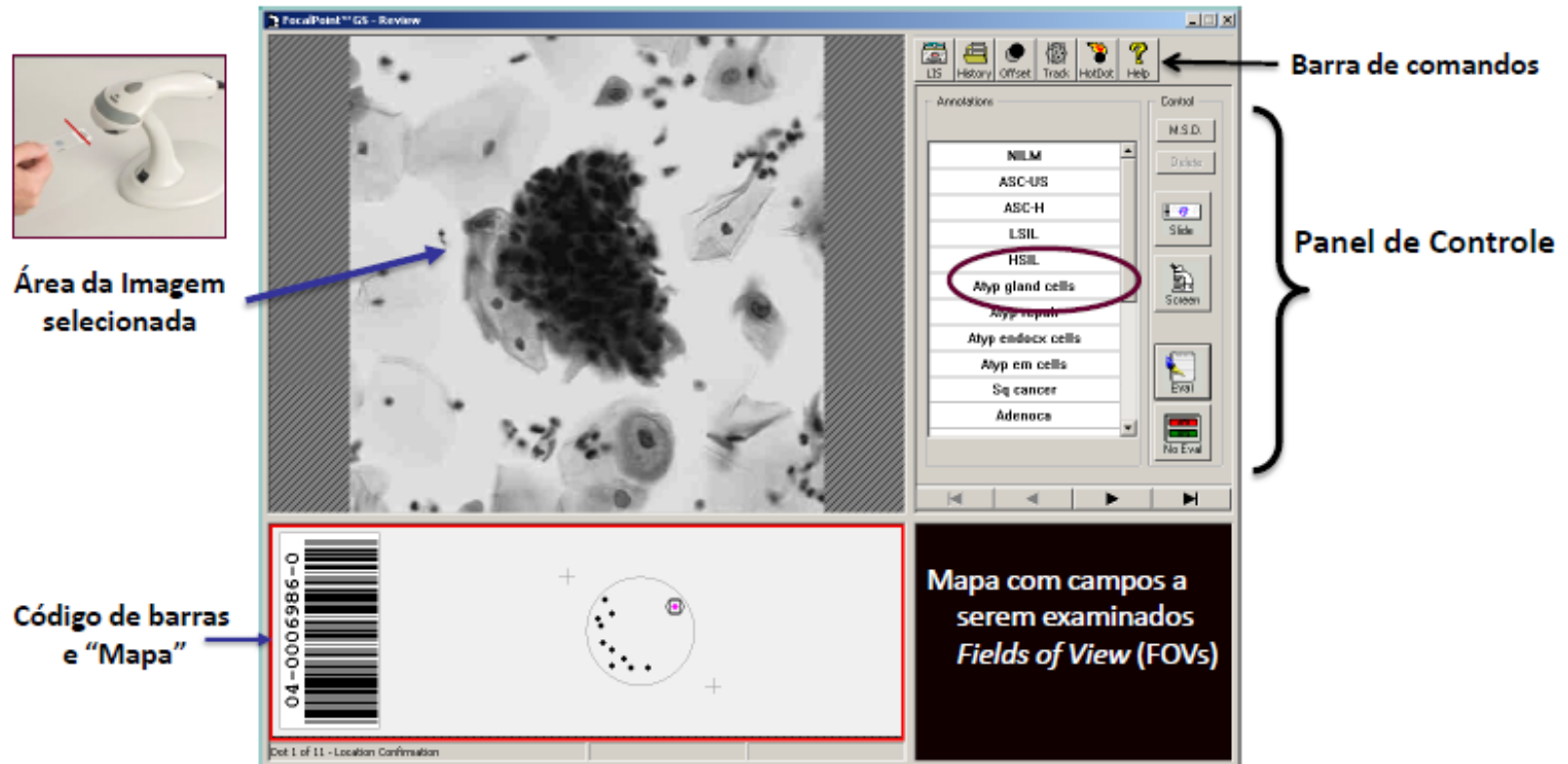
Lâminas com pontuação acima do limiar primário são revisadas pelo citotécnico.

Lâminas com pontuação acima do limiar controle de qualidade terão o rastreio refeito pelo citologista.

# EXAME CITOPATOLÓGICO

## BD SurePath

### Como o funciona o FocalPoint™ BD GS Imaging System

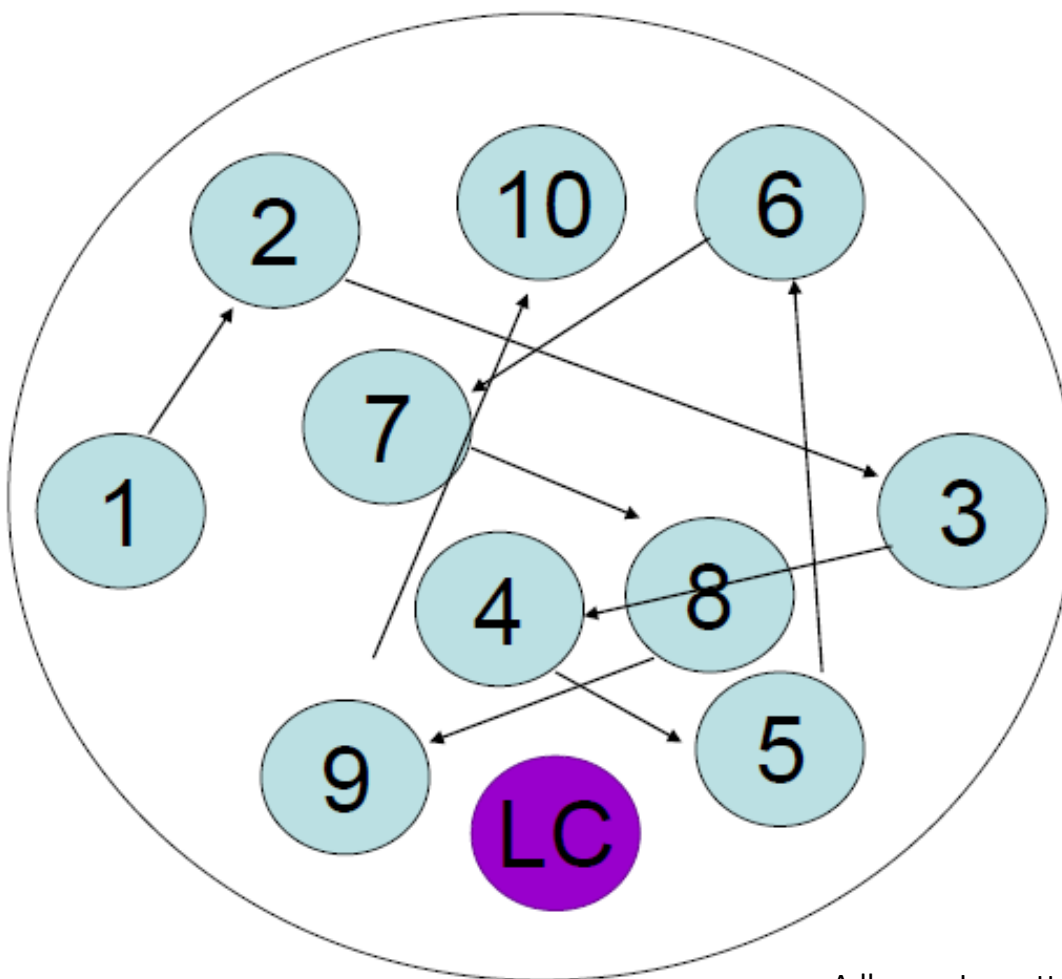


- ✓ A informação é enviada do instrumento FocalPoint™ BD para um Servidor Central de Análise e daí para a Estação GS
- ✓ Informações incluem:
  - Ranking de adequação, e status de diapositivos
  - Coordenadas X e Y de FOVs
  - Formato JPEG de imagens celulares capturadas pelo BD FocalPoint™



### Mapa com campos a serem revisados Fields of View (FOVs)

- O primeiro FOV apresentado é sempre o de maior importância
- Os FOVs restantes são apresentados para avaliação de acordo com a ordem de classificação probabilidade de anormalidade



### Técnica de Revisão das FOVs



### Global Positioning” or “Great Pap” System? Pense no sistema como um GPS

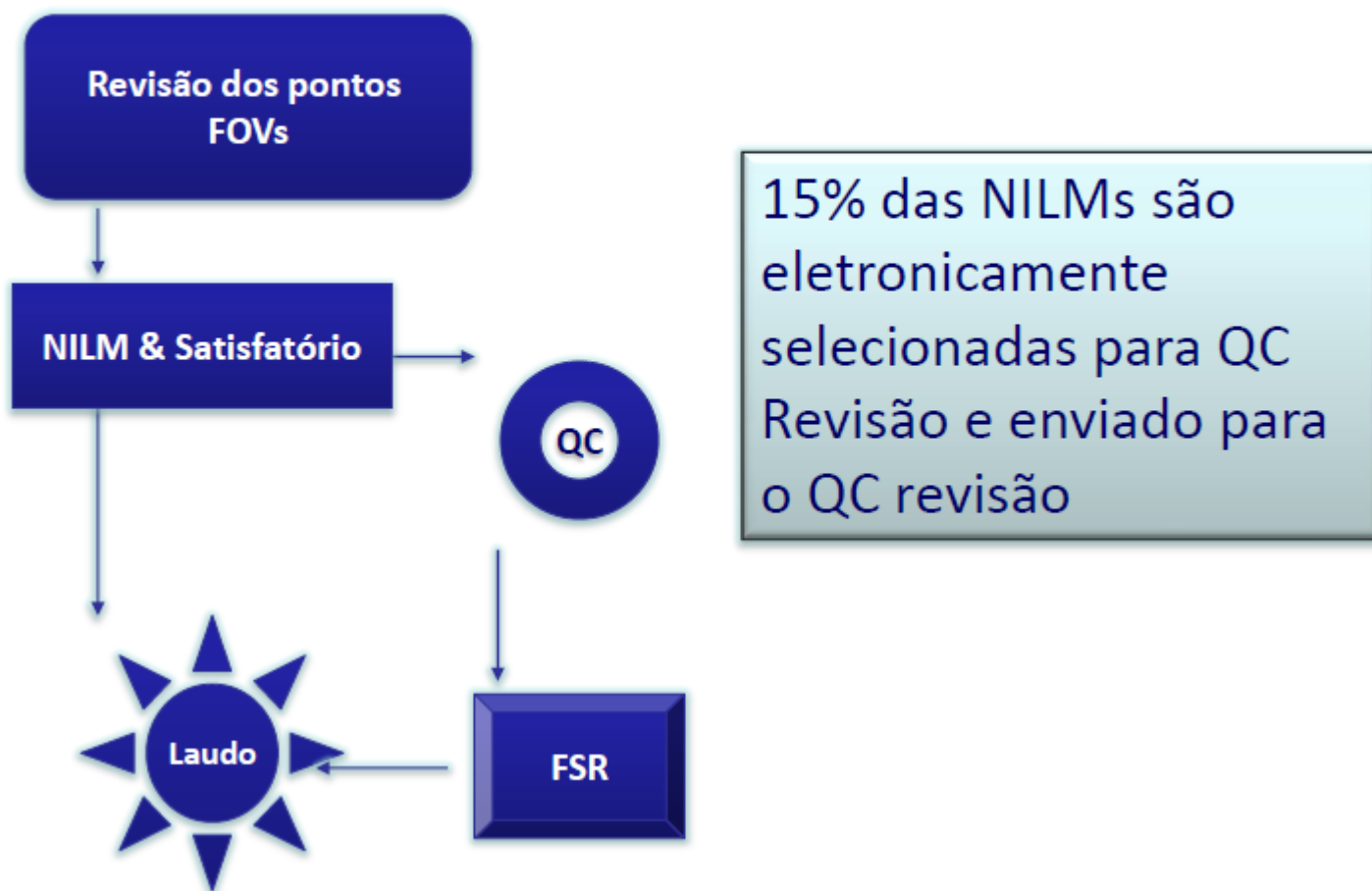


- **Intelligent Pap Imaging™** O sistema localiza e seleciona até 10 posições ou FOVs.
- Para preparado convencional o sistema seleciona 15 campos.
- **A Estação GS BD leva diretamente a esses pontos (FOVS)**
- Pode-se ir fora de rota (manual de tela) a qualquer momento e a Estação de Análise GS FocalPoint™ irá trazer de volta ao FOVs designado

# EXAME CITOPATOLÓGICO

## BD SurePath

Controle de Qualidade dirigido pelo sistema



- O FocalPoint ajuda a selecionar os campos onde há alterações celulares com maior chance de representar uma lesão cervical.
- O Sistema NÃO faz diagnóstico.
- A responsabilidade da interpretação citológica é do observador.
- Os casos classificados como No Further Review têm, até o momento, chance próxima de ZERO de representar um resultado Falso Negativo.
- Casos onde o sistema não disponibiliza imagens devem ser revistos integralmente. Podem representar carcinomas invasores.

O sistema reduz as diferenças de qualificação profissional pois a automação oferece o mesmo padrão de rastreio para todas as mulheres



1. Quantas lâminas o Focal point lê exactamente de convencional e LBC por dia?

R: 65mil lâminas convencionais por ano e 90mil SurePath; ou 5.500 convencionais e 7500 SurePath por mês.

2. Qual a duração de cada ciclo?

R: Cada laboratório decide de quantas em quantas lâminas o FocalPoint vai liberar (grupo de lâminas que ele vai comparar entre elas). Barretos libera os casos de 100 em 100 lâminas, ou cerca de 320 lâminas SurePath por dia contando que o laboratório trabalha aos sábados (24 dias por mês). Convencional um pouco menos do que isso.

3. Quantas lâminas vão em cada bandeja e quantas bandejas podem ser colocadas

R; 8 lâminas e no total cabem 36 bandejas de uma vez no equipamento (um total de 288 lâminas). Assim que uma rack passa pelo equipamento já se pode alimentar com outra; entre cada uma das lâminas e cada rack o FocalPoint faz uma auto checagem.

4. Quanto demora a leitura de cada lâmina para convencional e LBC?

R: SurePath tem FDA para a leitura de até 170 SurePath em 8 horas ou 3 minutos por lâmina. Convencional é pouco mais pois ao invés de 10 campos são mostrados até 15.

5. Como se calibra o aparelho?

R: São utilizadas 200 lâminas produzidas no próprio laboratório; passa-se no FocalPoint confrontando-se com um software que verificará inúmeros padrões como detalhes da coloração, presença de células endocervicais e escamosas suficientes. Estando tudo dentro das variações aceitáveis ele está pronto para ser utilizado.

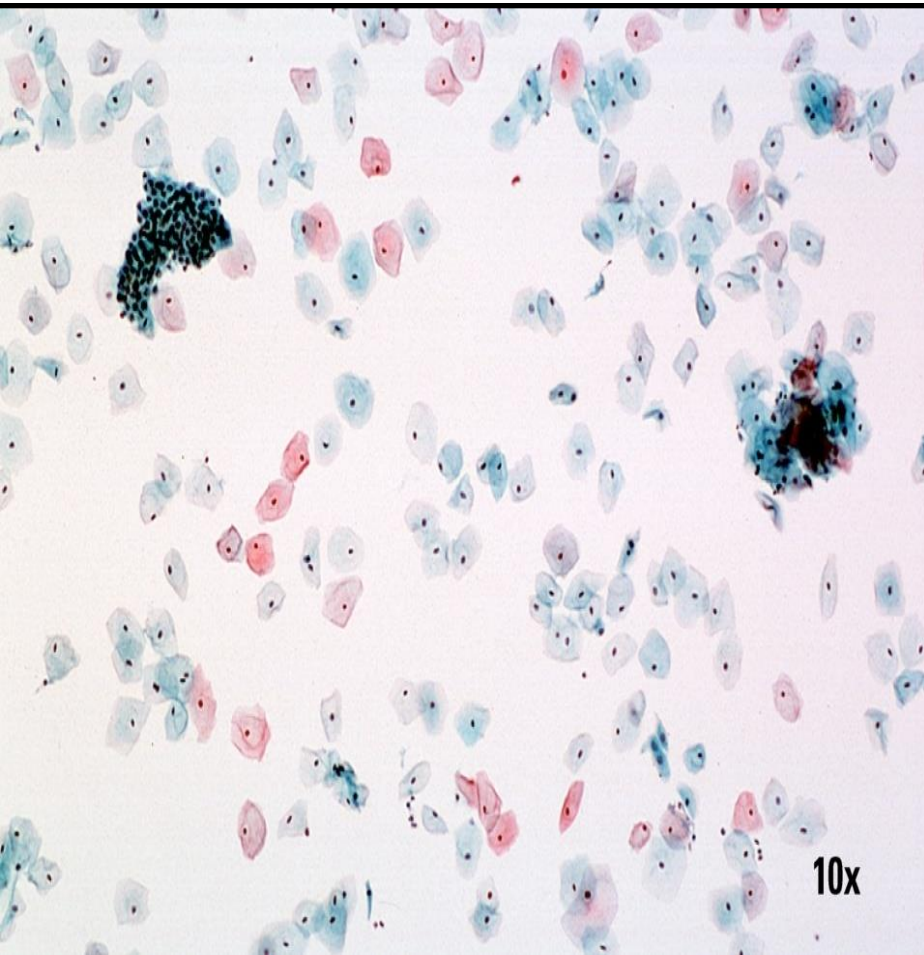
6. Repete-se a calibração em quais intervalos?

R: Uma vez calibrado e se tudo estiver ok não é preciso recalibrar. Depois de algum tempo pode se feita nova calibração. As informações de todas as lâminas que já foram passadas no equipamento podem ser cumulativas. Assim, muitas vezes os valores de referência ficam ainda melhores.

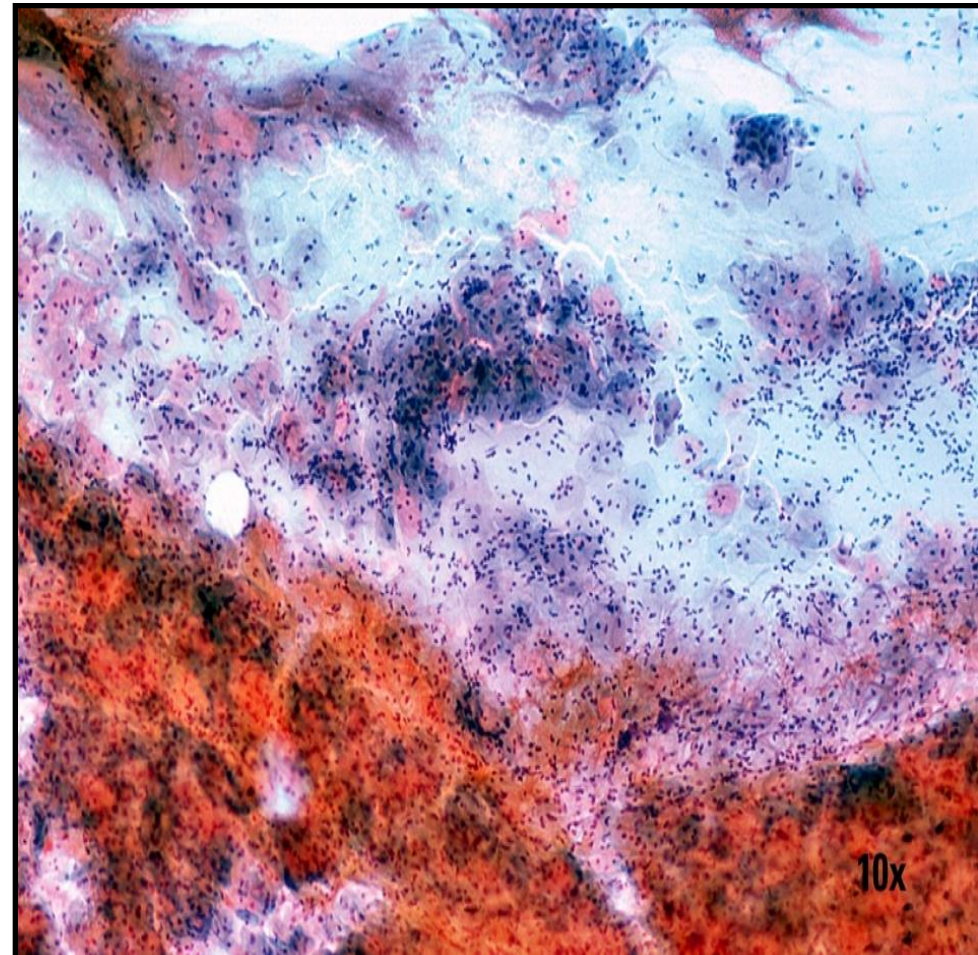
# EXAME CITOPATOLÓGICO

## CML x CC

Citologia meio líquido



Citologia convencional

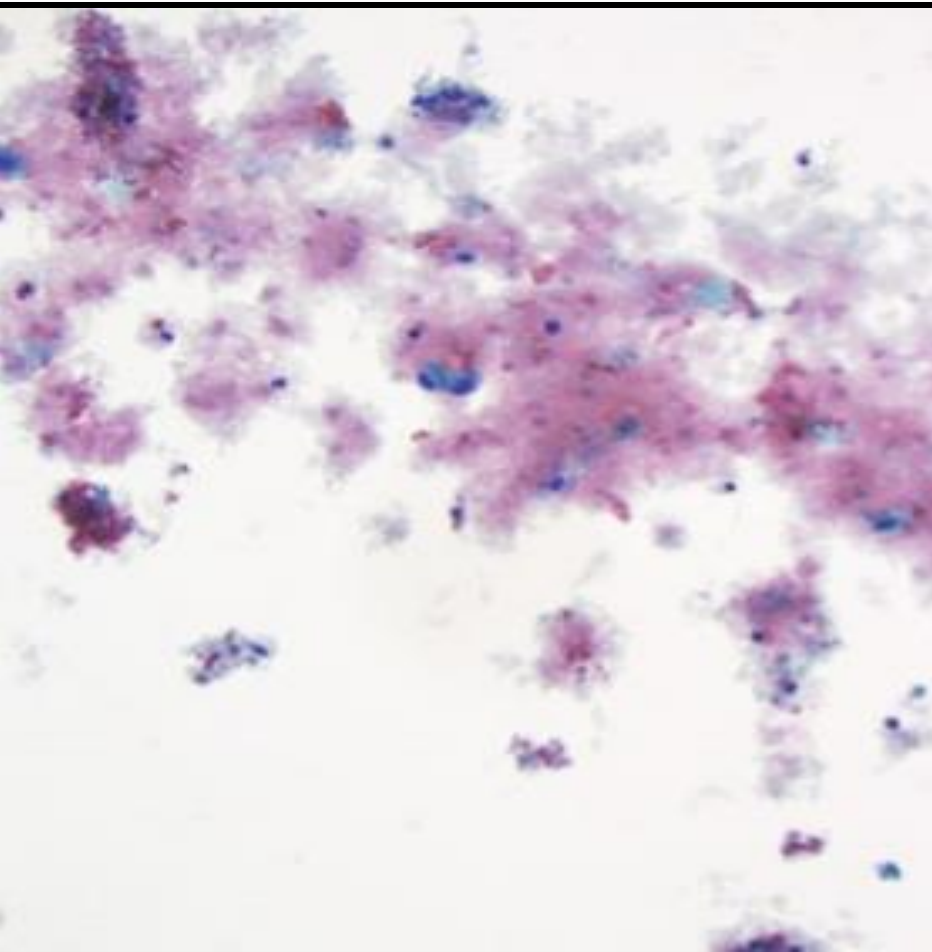




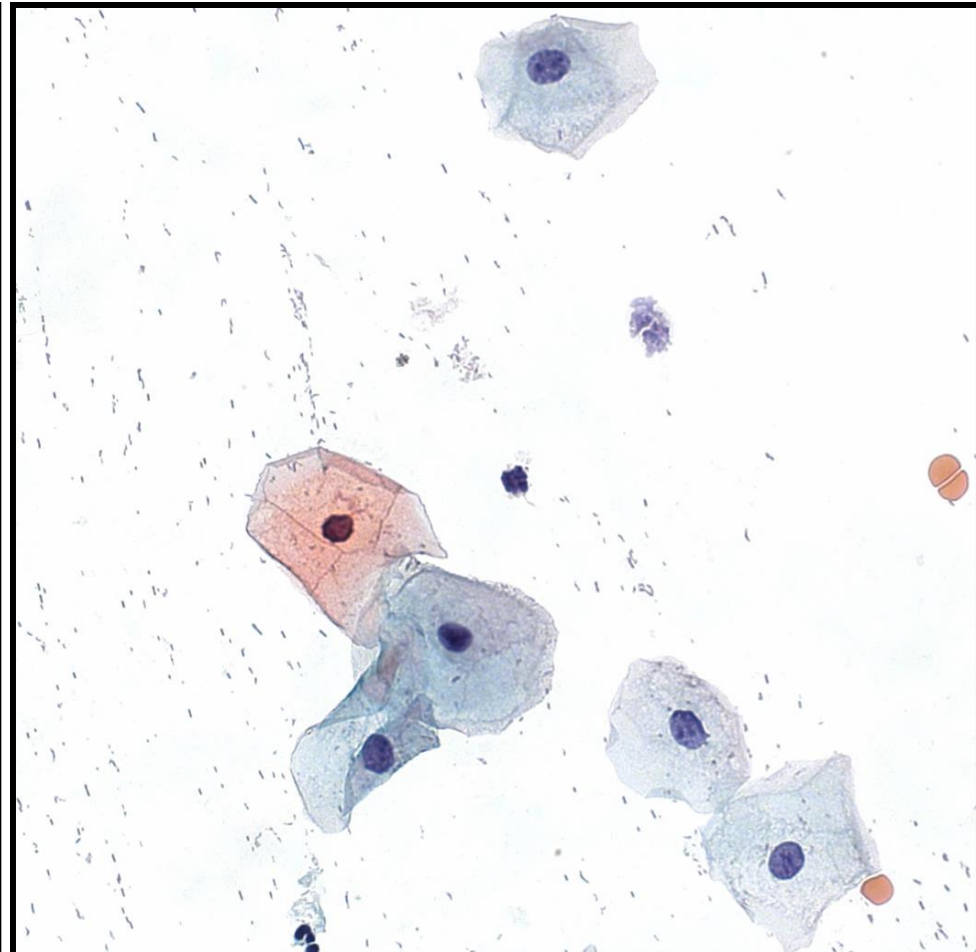
# EXAME CITOPATOLÓGICO

## CML x CC

Citologia meio líquido



Citologia convencional

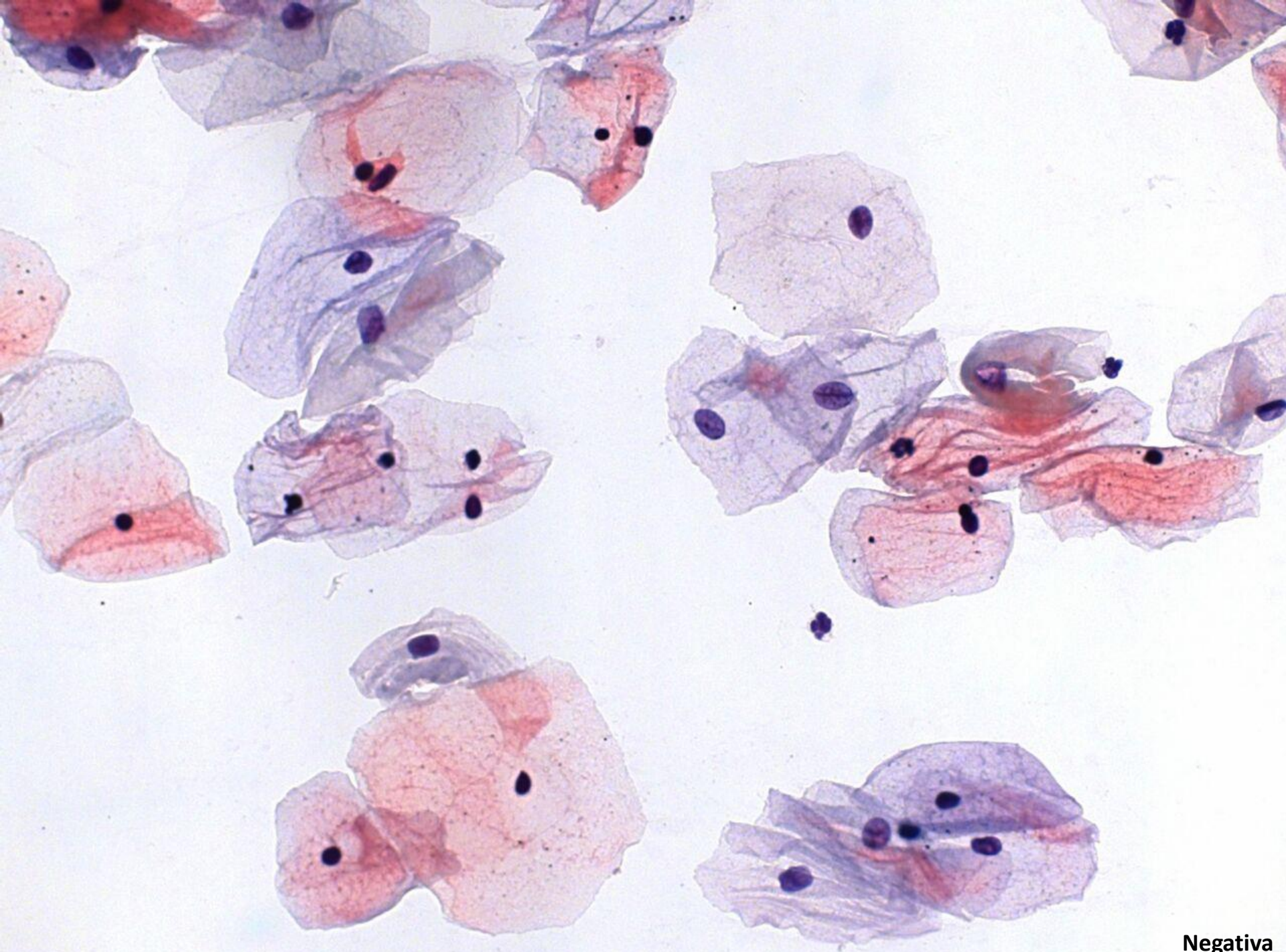




CELL RECOGNITION  
FOR INSPECTION OF CERVIX

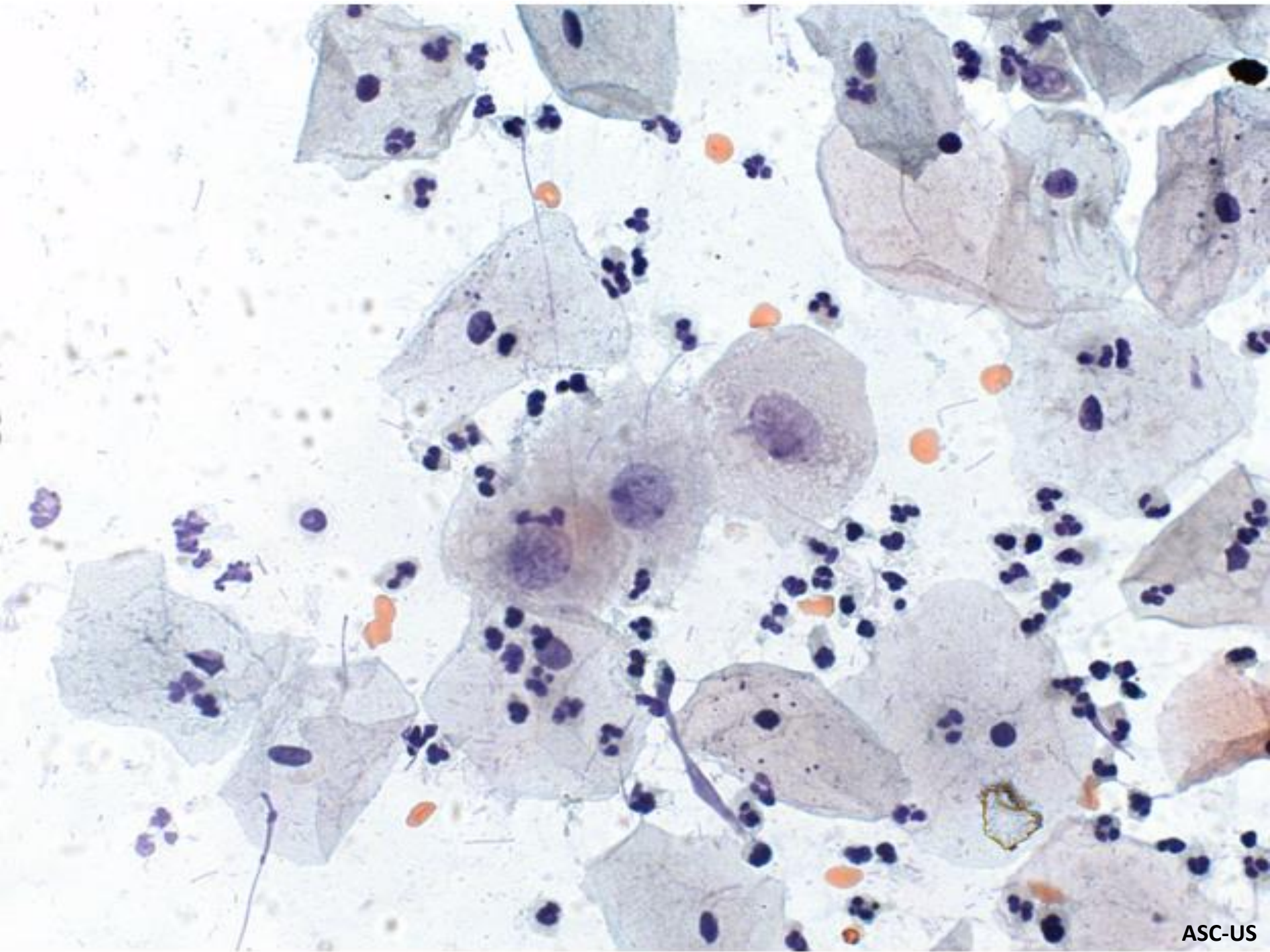
**Quais os critérios  
citomorfológicos o  
patologista usa para avaliar  
uma amostra?**



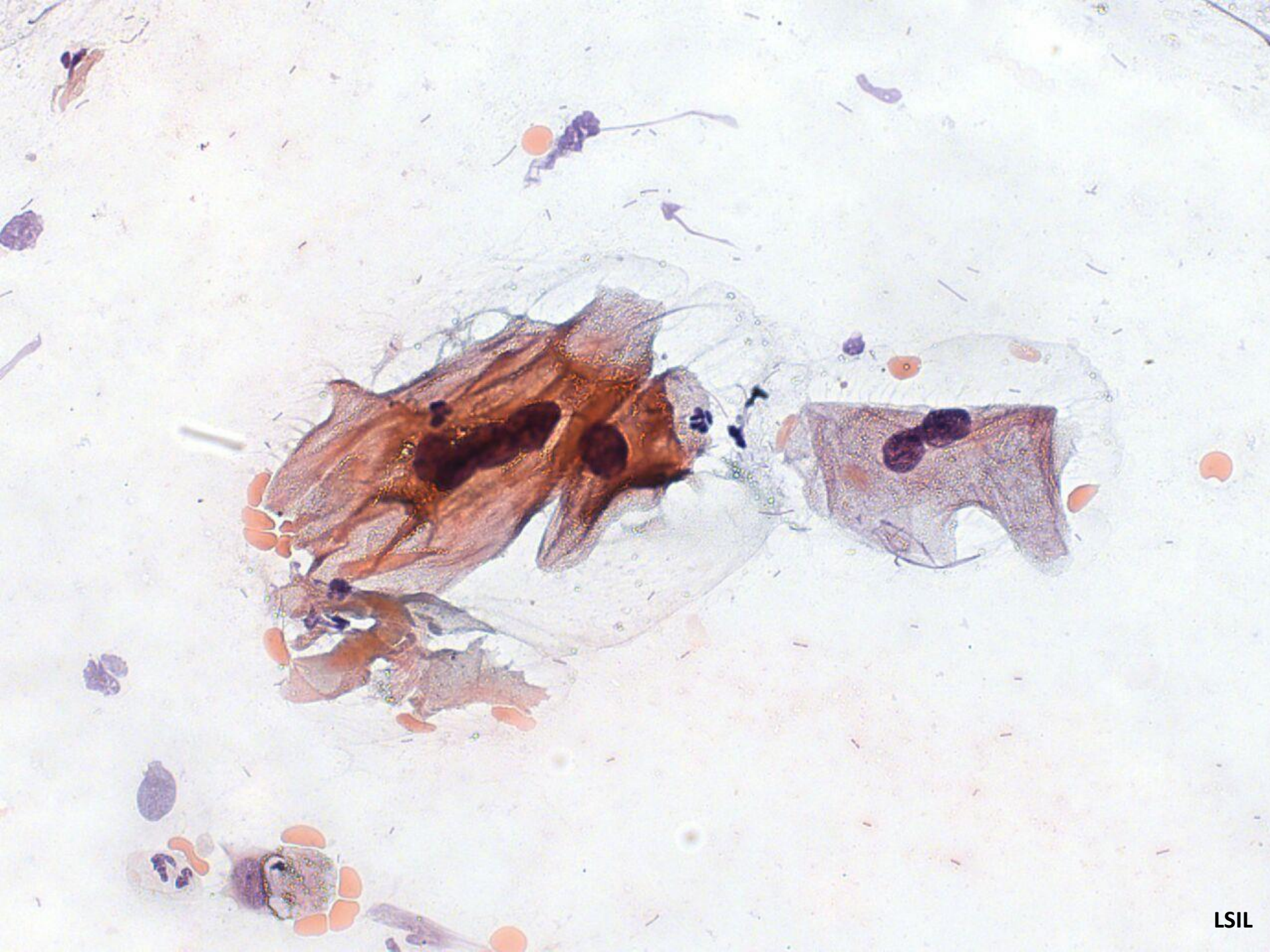


Negativa

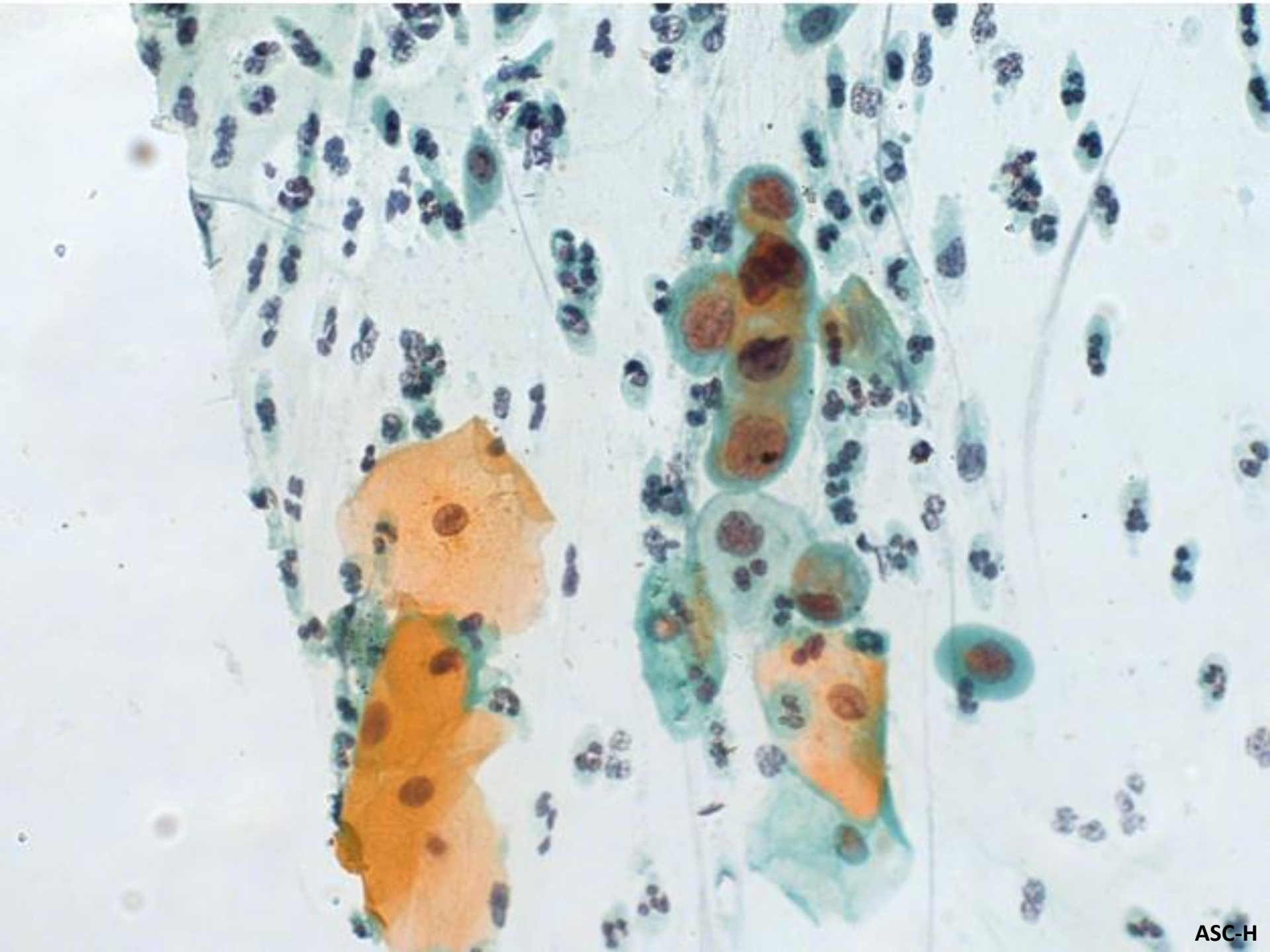


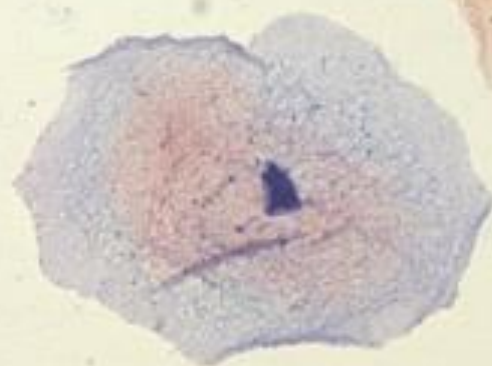
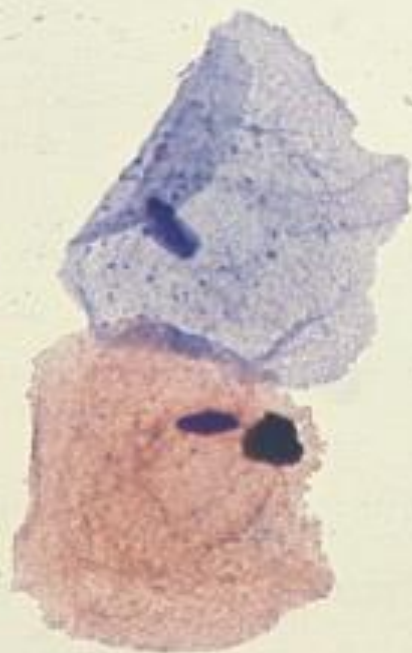
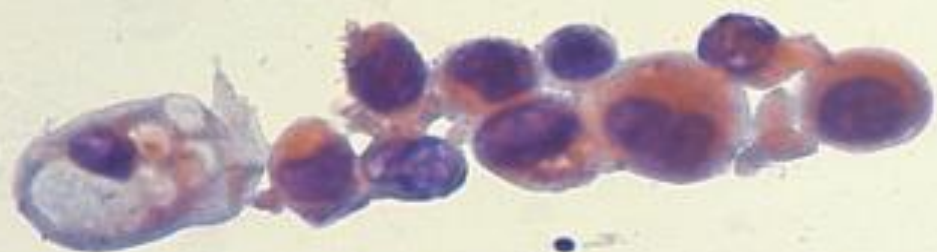






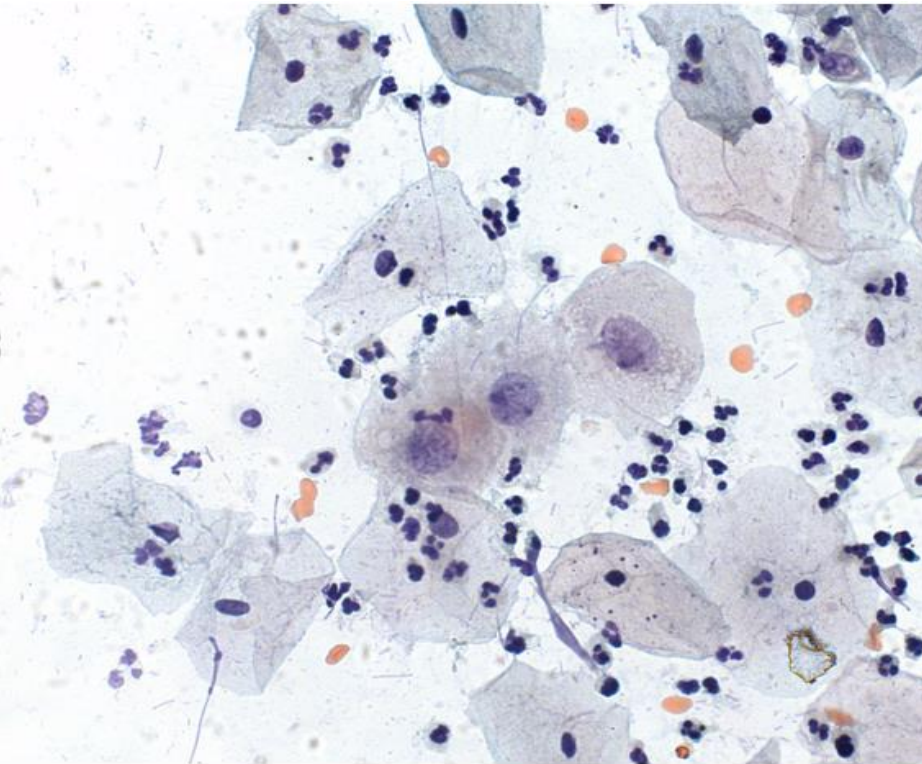




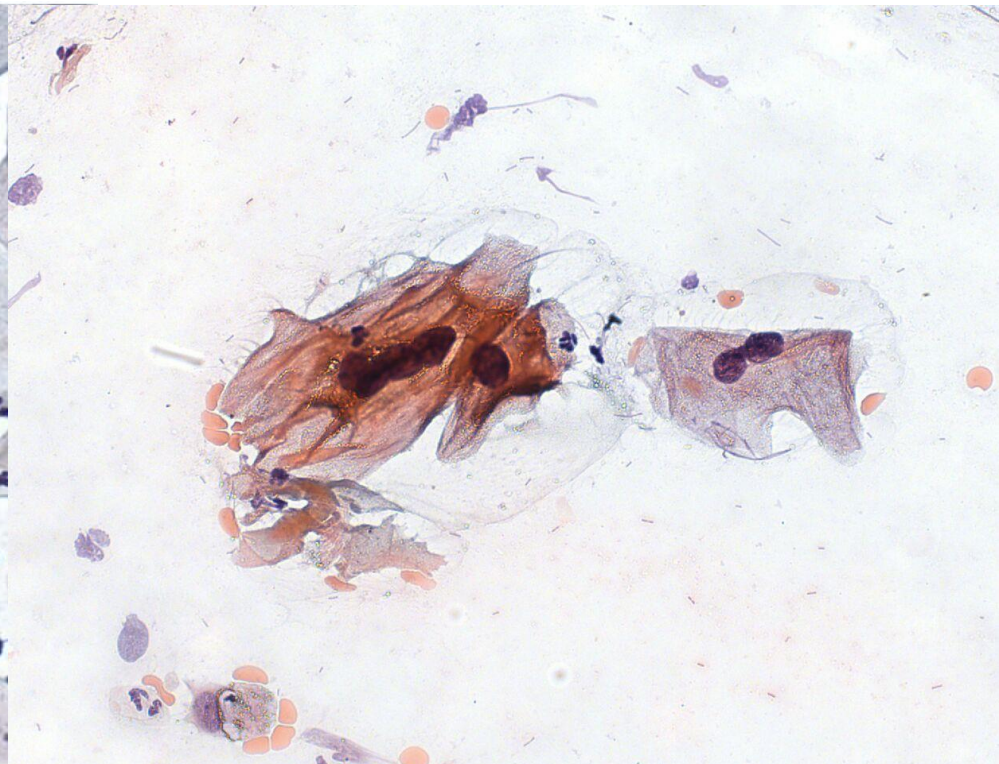




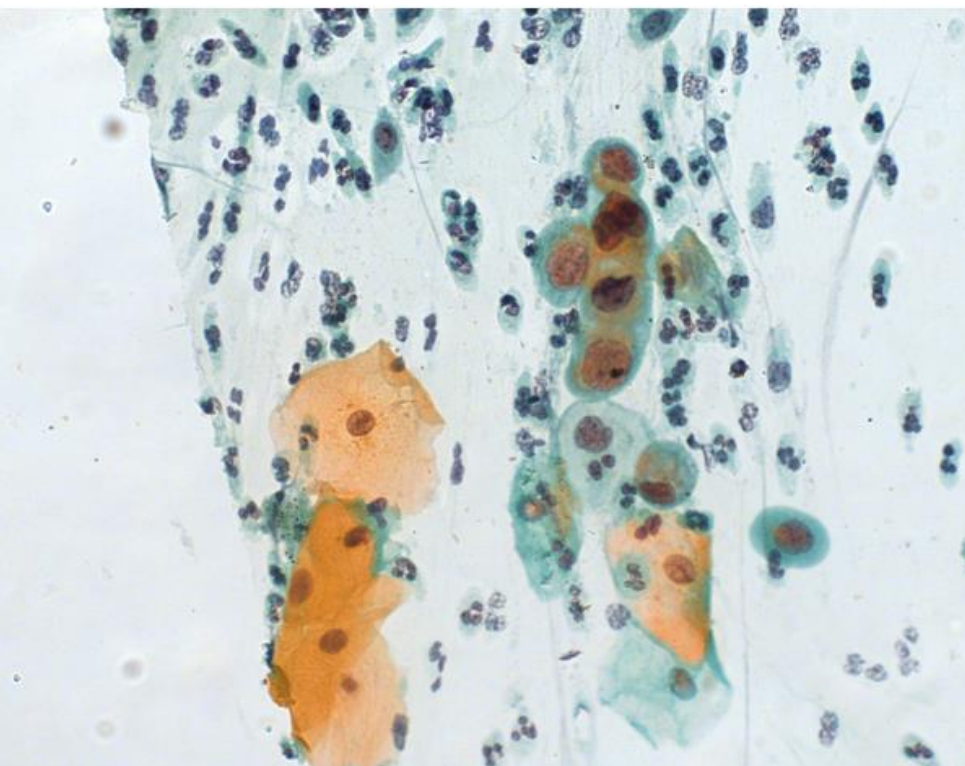
**ASC-US**



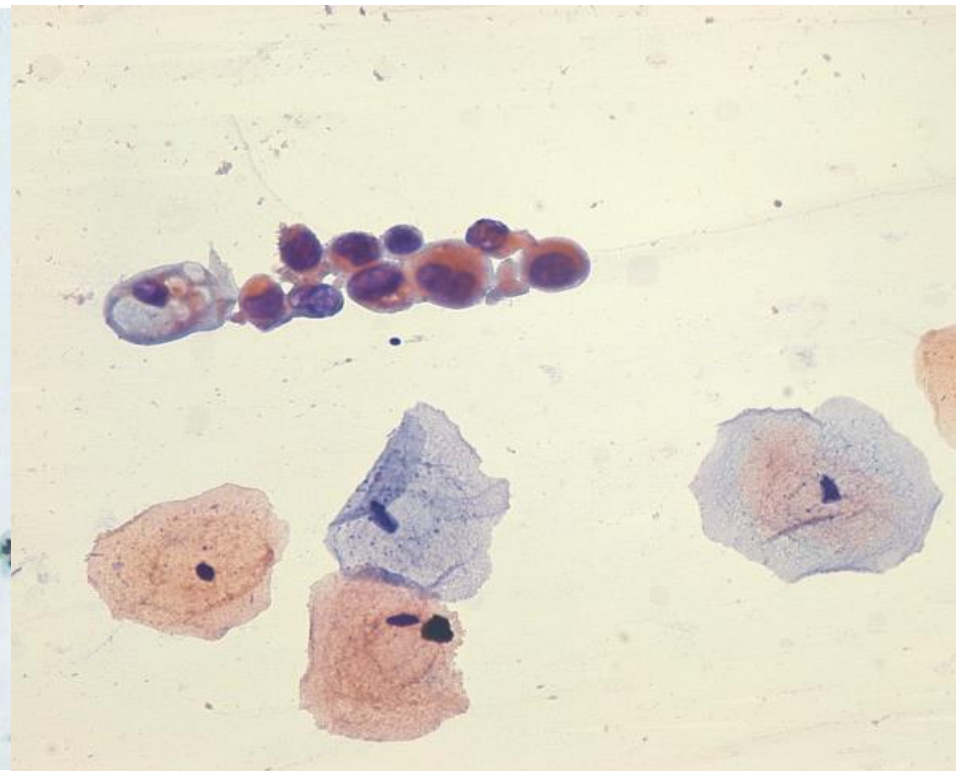
**LSIL**



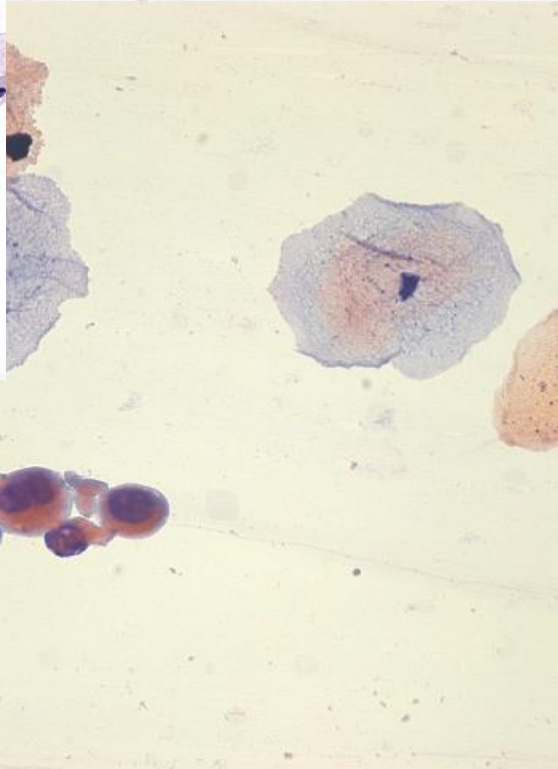
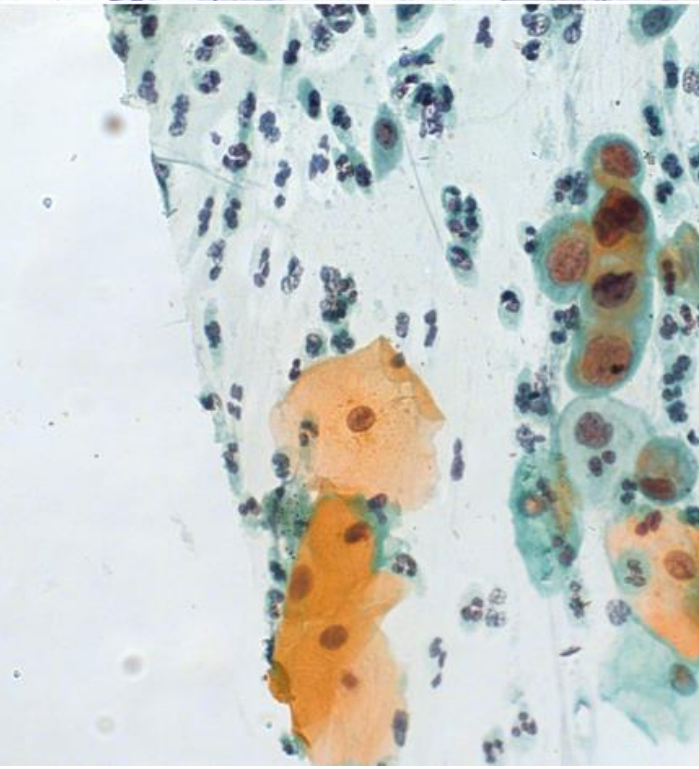
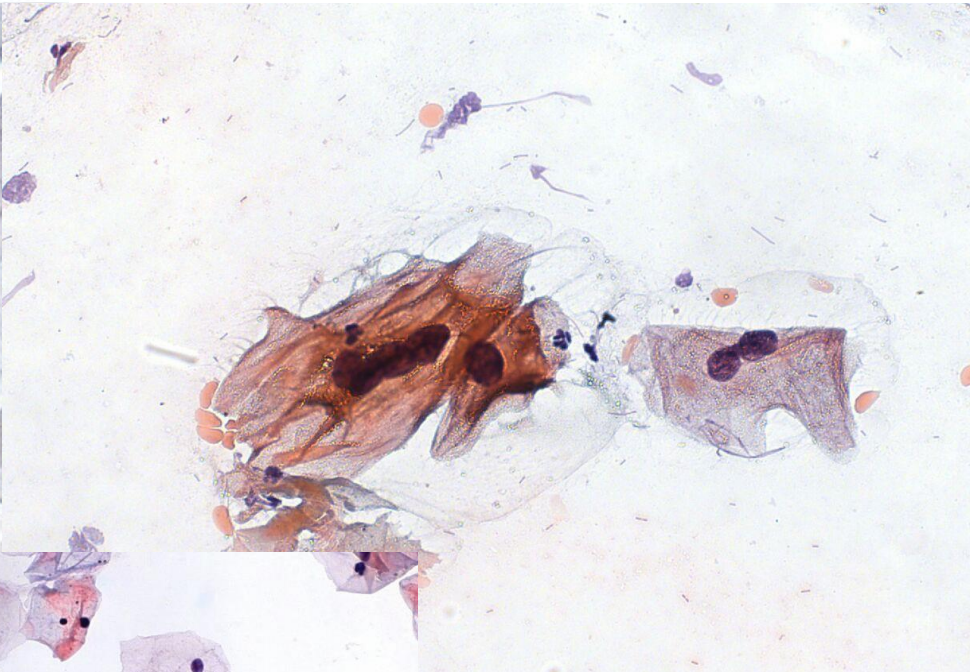
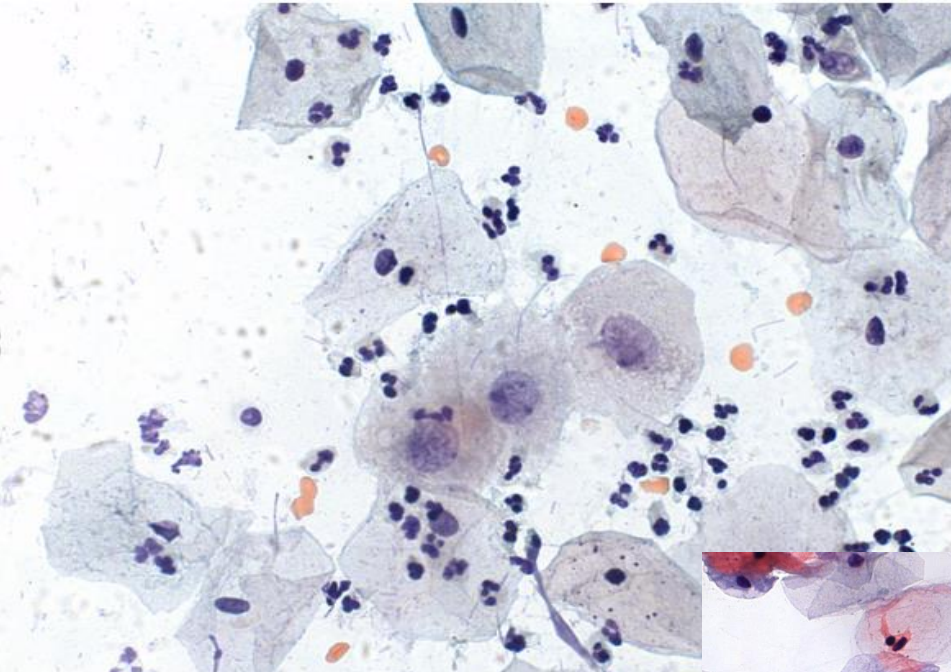
ASC-H



HSIL











# SAÚDE DA MULHER

**OBRIGADA!**

*É bom amar o que se faz. Mas fazer o que  
não se ama com amor é, no mínimo, um  
belo ato de generosidade....*

