

OVERVIEW OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CERVICAL CANCER SCREENING BY CYTOLOGY

Nghiêm Chí Cường^{1*}, Hà Hải Bằng¹, Nguyễn Đức Trường¹, Lương Thị Mỹ Hạnh²

¹Hospital A Thai Nguyen, ²Nagasaki University - Japan

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 09/8/2021 Revised: 20/9/2021 Published: 06/10/2021	Artificial intelligence has been developing strongly and achieving impressive results in analyzing complex images. Today it is widely applied in many fields, especially in the medical field. In the world, the application of artificial intelligence in the field of cervical cytology has been studied and applied since 1996, but in Vietnam it is still very new. The article gives an overview of the effectiveness of artificial intelligence in the field of cervical cytology which has been researched and published in prestigious international journals. Two databases Herlev and SIPaKMeD are among the free datasets used by many studies. Applications of deep learning and computer vision are new algorithms that can effectively solve the problem of identifying and classifying cervical cells. The Thinprep imaging system is still the dominant product in the market, but the high cost remains the biggest obstacle. In Vietnam, the research and application of artificial intelligence in Cervical Cytology is a very potential field, but more in-depth and large-scale studies are needed.
KEYWORDS Artificial intelligent in cervical cytology Machine learning in cervical cytology Deep learning in cervical cytology Dataset of cervical cytology Artificial intelligent in cytology	

TỔNG QUAN VỀ TRÍ TUỆ NHÂN TẠO TRONG SÀNG LỌC UNG THƯ CỔ TỬ CUNG BẰNG XÉT NGHIỆM TẾ BÀO HỌC

Nghiêm Chí Cường^{1*}, Hà Hải Bằng¹, Nguyễn Đức Trường¹, Lương Thị Mỹ Hạnh²

¹Bệnh viện A Thái Nguyên, ²Trường Đại học Nagasaki - Nhật Bản

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 09/8/2021 Ngày hoàn thiện: 20/9/2021 Ngày đăng: 06/10/2021	Trí tuệ nhân tạo đã và đang phát triển mạnh mẽ, đạt được nhiều thành quả ấn tượng trong việc phân tích những hình ảnh phức tạp. Ngày nay nó được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực, trong đó đặc biệt là Y tế. Trên thế giới, việc ứng dụng trí tuệ nhân tạo vào lĩnh vực Tế bào học cổ tử cung đã được nghiên cứu và ứng dụng từ những năm 1996, tuy nhiên ở Việt Nam vẫn còn hết sức mới mẻ. Bài viết đưa ra cái nhìn tổng quan về hiệu quả của trí tuệ nhân tạo trong lĩnh vực tế bào học cổ tử cung đã được nghiên cứu và công bố trên các tạp chí quốc tế uy tín. Hai cơ sở dữ liệu Herlev và SIPaKMeD là một trong số những bộ dữ liệu miễn phí được nhiều nghiên cứu sử dụng. Ứng dụng học sâu và thị giác máy tính với những thuật toán mới có thể giải quyết hiệu quả bài toán nhận diện, phân loại tế bào cổ tử cung. Hệ thống hình ảnh Thinprep vẫn đang là sản phẩm thống trị thị trường trong lĩnh vực này nhưng chi phí cao lại là trở ngại rất lớn. Tại Việt Nam, nghiên cứu và ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong Tế bào học cổ tử cung là lĩnh vực rất tiềm năng nhưng cần phải có những nghiên cứu sâu và quy mô hơn nữa.
TỪ KHÓA Trí tuệ nhân tạo trong tế bào học cổ tử cung Học máy trong tế bào học cổ tử cung Học sâu trong tế bào học cổ tử cung Cơ sở dữ liệu tế bào cổ tử cung Trí tuệ nhân tạo trong tế bào học	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.4872>

* Corresponding author. Email: bscuongbva@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là bệnh lý ác tính của biểu mô lát tầng (biểu mô vảy) hoặc biểu mô tuyến cổ tử cung. Theo GLOBOCAN, năm 2020, thế giới có 604.127 (3,1%) ca mắc mới, đứng thứ 7 trong các loại ung thư của 2 giới và đứng thứ 4 trong các loại ung thư ở nữ giới; Số ca tử vong là 341.831 (3,3%), đứng thứ 9 về nguyên nhân tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, năm 2020, số ca mắc mới là 4132 ca chiếm tỷ lệ 2,3% và đứng thứ 7 số ca mắc ung thư mới. Cũng trong năm 2020 đã có 2223 ca tử vong chiếm 1,8% các ca tử vong do ung thư [1]. Năm 2012, tổng gánh nặng trực tiếp của UTCTC khoảng 1.755 tỷ đồng, xếp thứ 4 và chiếm khoảng 0,015% tổng GDP; gánh nặng gián tiếp khoảng 418 tỷ đồng, xếp thứ 5 trong số 6 loại bệnh ung thư thường gặp nhất [2].

Tế bào học cổ tử cung là phương pháp tiêu chuẩn để tầm soát ung thư cổ tử cung trong nhiều năm, liên quan đến việc giảm mạnh tỷ lệ tử vong ở nhiều quốc gia trên thế giới. Tế bào học cổ tử cung đã làm giảm tỷ lệ mắc ung thư cổ tử cung từ 60% đến 90% và tỷ lệ tử vong 90% [3]. Hiện tại, có hai loại xét nghiệm tế bào học cổ tử cung đang được thực hiện: (i) phết tế bào Papanicolaou thông thường (Conventional Papanicolaou Smear – CPS); (ii) tế bào học dựa trên chất lỏng (Liquid base cytology – LBC). Trong khi LBC phổ biến hơn ở các nước phát triển còn CPS được thực hiện nhiều hơn ở các nước kém hoặc đang phát triển [4]. Ở Việt Nam, cả hai phương pháp này hiện tại vẫn đang được Bộ Y tế chấp nhận và khuyến cáo sử dụng [2].

Trong điều kiện nguồn nhân lực còn thiếu, các trang thiết bị chưa được tự động hóa nên thời gian tập trung phân tích các tổn thương còn rất hạn chế, làm giảm độ chính xác, năng suất lao động không cao, thời gian trả kết quả kéo dài. Để giải quyết được những khó khăn đó trong thực tiễn cần phải áp dụng nhiều giải pháp, ở nhiều cấp độ khác nhau. Bài toán thiếu nhân lực, khó khăn trong quá trình học tập, đào tạo, tự đào tạo và thực hành trong thời gian gần đây được giải quyết khá hiệu quả bằng giải pháp chuyển đổi số trong ngành y tế. Từ đó là cơ sở cho việc ứng dụng những giải pháp tự động hóa hỗ trợ cho quá trình làm việc của nhân viên y tế. Một trong những giải pháp hiệu quả đang được coi là xu hướng của hiện tại và tương lai, đó là ứng dụng Trí tuệ nhân tạo (AI). AI hỗ trợ cho quá trình đào tạo, học tập, thực hành sàng lọc ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm tế bào học. AI có thể phân loại tế bào thành 2 nhóm bình thường và bất thường, khi đó các bác sĩ sẽ có nhiều thời gian hơn để nhận định, phân loại các hình ảnh bất thường và không cần mất nhiều thời gian để kiểm tra các hình ảnh bình thường nữa, góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và năng suất làm việc [5]-[10].

Ở Việt Nam, hiện nay trí tuệ nhân tạo còn khá mới mẻ. Trong lĩnh vực y tế đã có một số chuyên ngành ứng dụng AI như chẩn đoán hình ảnh, nội soi đường tiêu hóa... và đạt được những thành quả bước đầu rất khả quan. Ứng dụng AI trong tế bào học cổ tử cung để hỗ trợ sàng lọc ung thư cổ tử cung là xu thế tất yếu. Nhưng với điều kiện trang thiết bị còn thiếu thốn như ở Việt Nam thì lựa chọn mô hình nghiên cứu và thử nghiệm nào cho phù hợp là yếu tố rất quan trọng. Trong giới hạn của bài báo này, chúng tôi muốn tổng hợp và nhận định những kết quả mà các công trình nghiên cứu trên thế giới đã công bố trên các tạp chí uy tín; các kho dữ liệu công khai cung cấp miễn phí; những thuật toán đã được nghiên cứu, ứng dụng trong phân loại tế bào cổ tử cung; các sản phẩm đã được thương mại hóa... Trên cơ sở đó có cái nhìn tổng quan khi lựa chọn nguyên liệu cho quá trình nghiên cứu và thử nghiệm AI sao cho phù hợp với điều kiện kinh tế và con người Việt Nam.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

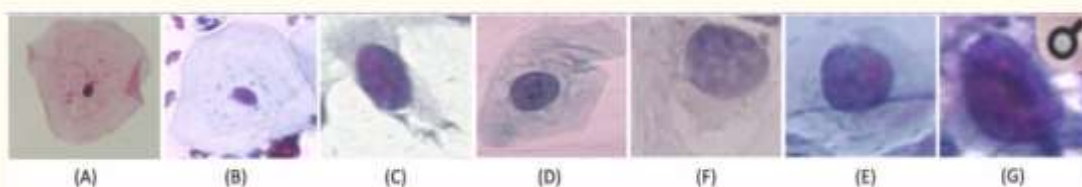
Chúng tôi sử dụng từ khóa: *Artificial intelligent in cervical cytology ; Machine learning in cervical cytology; Deep learning in cervical cytology; Dataset cervical cytology* để tìm kiếm các bài báo khoa học trên Pubmed và Google Scholar.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Các cơ sở dữ liệu tế bào cổ tử cung

Bộ cơ sở dữ liệu là khởi nguồn vô cùng quan trọng, là yếu tố then chốt cần phải có với các nghiên cứu về trí tuệ nhân tạo. Trên thế giới đã và đang tồn tại nhiều bộ cơ sở dữ liệu của nhiều nghiên cứu khác nhau, hai bộ dữ liệu mở được sử dụng rộng rãi nhất là cơ sở dữ liệu Herlev và SIPaKMeD [11]-[13].

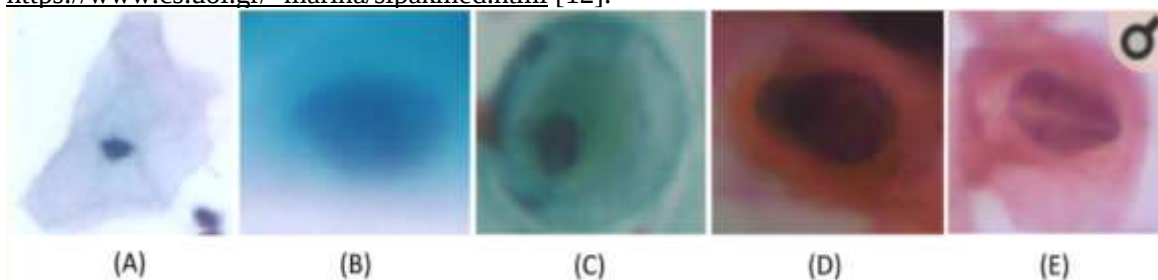
Cơ sở dữ liệu Herlev được tạo tại Bệnh viện Đại học Herlev, Đan Mạch, ảnh được chụp từ kính hiển vi máy ảnh kỹ thuật số, gồm 917 hình ảnh của các tế bào đơn lẻ. Các kỹ thuật viên và các chuyên gia tế bào học đã chú thích mỗi tế bào thành một trong bảy lớp (Classification): Biểu mô vảy bề mặt, biểu mô vảy trung gian, biểu mô trụ, loạn sản biểu mô vảy không sừng hóa mức độ nhẹ, loạn sản biểu mô vảy không sừng hóa mức độ vừa, loạn sản biểu mô vảy không sừng hóa mức độ nặng và ung thư biểu mô tế bào vảy (Hình 1). Bộ dữ liệu Herlev dựa vào các đặc điểm hình thái về hình dạng tế bào, kích thước nhân, tỷ lệ nhân trên tế bào chất, độ mờ của nhân, cường độ chết của nhân, độ trong của tế bào chất và cường độ chết của tế bào chất để phân biệt các tế bào [11]. Bộ dữ liệu này được cung cấp miễn phí tại địa chỉ <http://mde-lab.aegean.gr/index.php/downloads>



Hình 1. Hình ảnh tế bào từ bộ dữ liệu Herlev được phân loại thành bảy lớp: (A) Tế bào biểu mô vảy bề mặt; (B) Tế bào biểu mô vảy trung gian; (C) Tế bào biểu mô trụ; (D) Tế bào biểu mô vảy không sừng hóa loạn sản mức độ nhẹ; (E) Tế bào biểu mô vảy không sừng hóa loạn sản vừa và vừa; (F) Tế bào biểu mô vảy không sừng hóa mức độ nặng; (G) Ung thư biểu mô tế bào vảy tại chỗ [14]

Cơ sở dữ liệu SIPaKMeD bao gồm 4049 hình ảnh có chú thích đã được cắt thủ công từ 966 hình ảnh cụm tế bào thành năm loại bởi các chuyên gia tế bào học. Các tế bào được phân loại là tế bào bình thường với hai loại là tế bào vảy bề mặt và tế bào vảy trung gian, tế bào bất thường được phân loại thành hai loại là Dyskeratotic và Koilocytotic và 1 nhóm tế bào lành tính – Metaplastic (Hình 2) [13]. Bộ cơ sở dữ liệu này được cung cấp miễn phí tại địa chỉ.

<https://www.cs.uoi.gr/~marina/sipakmed.html> [12].



Hình 2. Hình ảnh tế bào từ cơ sở dữ liệu SIPaKMed được phân loại thành năm lớp. (A) Tế bào biểu mô vảy bề mặt và trung gian; (B) Tế bào cận đáy; (C) Tế bào Metaplastic; (D) Tế bào Dyskeratotic; (E) Tế bào Koilocytotic [12], [13]

Các phân lớp trong hai cơ sở dữ liệu Herlev và SIPaKMed không đầy đủ các thành phần trong hệ thống phân loại Bethesda 2014. Mặt khác cơ sở dữ liệu Herlev và SIPaKMed đều được thu thập từ ảnh chụp từ những tiêu bản làm theo phương pháp phết lam truyền thống (CPS), vì vậy các tế bào có sự chồng lấp nhiều, nền phiến đồ không sạch, độ rõ nét của các tế bào có nhiều hạn chế. Ngày nay, với sự phát triển vượt bậc của kỹ thuật phiến đồ dựa vào chất lỏng như Thin Prep, Cell Prep, Liqui prep... chất lượng các tiêu bản tế bào đã được cải thiện rất nhiều. Cũng đã có

một số cơ sở dữ liệu từ các tiêu bản theo kỹ thuật phiên đồ dựa vào chất lỏng, tuy nhiên phần lớn chúng đều được thương mại hóa, không được chia sẻ rộng rãi như Herlev hay SIPaKMed mà chủ yếu phải trả phí hoặc mua toàn bộ hệ thống phân tích tự động kèm theo hệ thống scan tiêu bản với chi phí rất lớn. Các hệ thống phân tích tự động này cũng chỉ hoạt động trên những hình ảnh từ tiêu bản quét số hóa (Whole slide imaging - WSI) được tạo ra từ máy scan tiêu bản chứ không vận hành trên ảnh chụp từng vi trường. Với điều kiện khó khăn như ở Việt Nam việc có được những thiết bị như máy scan tiêu bản, phần mềm phân tích kết quả tự động thực sẽ còn rất khó khăn. Tại Việt Nam cũng chưa có nghiên cứu nào xây dựng bộ cơ sở dữ liệu lớn về tế bào cổ tử cung âm đạo được công bố.

3.2. Các thuật toán đã và đang được nghiên cứu để ứng dụng phân loại Tế bào cổ tử cung

Trên thế giới, mặc dù hầu hết các nỗ lực hiện tại trong việc áp dụng học máy vào bệnh học chủ yếu tập trung vào mô bệnh học, nhưng có lẽ một trong những thuật toán AI sớm nhất và thành công nhất về mặt thương mại trong bệnh lý giải phẫu bệnh nhằm vào tế bào học cổ tử cung.

Trong những thập kỷ qua, nhiều phương pháp tiếp cận máy học và hệ thống CAD (Computer-aided design) khác nhau đã được sử dụng để phát hiện, phân loại hình ảnh tế bào bất thường như K-nearest neighbors [15], [16], máy vectơ hỗ trợ (Support Vector Machines - SVM) [16], [17], mạng nơ-ron nhân tạo (Artificial Neural Networks - ANN) [18].

Năm 2012, Plissiti và cộng sự áp dụng phương pháp K-PCA (Gaussian kernel) để phân loại hình ảnh tế bào cổ tử cung thành các lớp bình thường và bất thường bằng cách sử dụng các đặc điểm của nhân và bỏ qua các đặc điểm của tế bào chất. Trong nghiên cứu này sử dụng bảy đặc điểm của nhân, các tác giả đã báo cáo độ nhạy phân loại trung bình là 90,58% [10].

Năm 2014, Chankong và cộng sự đã sử dụng phương pháp phân nhóm mờ C-mean (Fuzzy C-means - FCM) dựa trên từng ô ảnh để phân đoạn hình ảnh tế bào cổ tử cung thành tế bào chất, nhân và nền. Nhóm đã sử dụng 3 bộ dữ liệu Herlev, ERUDIT và LCH. Ba bộ dữ liệu này đã được thử nghiệm trên 5 phương pháp phân loại bao gồm bộ phân loại Bayes, phân tích phân biệt tuyến tính (Linear Discriminant Analysis - LDA), K-nearest neighbor (KNN), mạng nơ-ron nhân tạo (Artificial Neural Networks - ANN) và máy vectơ hỗ trợ (Support Vector Machines - SVM). Đối với tập dữ liệu ERUDIT, ANN với 5 tính năng dựa trên hạt nhân mang lại độ chính xác lần lượt là 96,20% và 97,83% cho các bài toán 4 lớp và 2 lớp. Đối với tập dữ liệu Herlev, ANN với 9 tính năng dựa trên tế bào mang lại độ chính xác lần lượt là 93,78% và 99,27% cho các bài toán 7 lớp và 2 lớp. Đối với tập dữ liệu LCH, ANN với 9 tính năng dựa trên tế bào mang lại độ chính xác lần lượt là 95,00% và 97,00% cho các bài toán 4 lớp và 2 lớp [19].

Năm 2017, Bora và cộng sự đề xuất một bộ phân loại tổng hợp bằng cách sử dụng máy vectơ hỗ trợ bình phương nhỏ nhất (Least squares support vector machines - LS-SVM), perceptron nhiều lớp (Multi Layer Perceptron - MLP) và rừng ngẫu nhiên (RF) để phân loại ảnh tế bào trên phiên đồ nhuộm Pap smear. Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đã phân loại các tế bào thành các nhóm: Loại loạn sản cổ tử cung thành hai cấp độ (bình thường và bất thường) và ba cấp độ (Âm tính đối với tổn thương trong biểu mô hoặc ác tính, tổn thương nội biểu mô vảy cấp độ thấp và tổn thương biểu mô vảy cấp độ cao) phản ánh hệ thống phân loại Bethesda đã được thiết lập sử dụng cho chẩn đoán tổn thương ung thư hoặc tiền ung thư của cổ tử cung. Hệ thống được đánh giá trên hai cơ sở dữ liệu được tạo ra từ hai trung tâm chẩn đoán, một cơ sở chứa 1610 tế bào cổ tử cung đơn lẻ và 1320 hình ảnh phết tế bào toàn bộ (WSI). Phương pháp được đề xuất đã mang lại độ chính xác 91,71% ở cấp độ tế bào và 98,38% ở cấp độ phết tế bào toàn bộ. Họ đã thử nghiệm mô hình tập hợp được đề xuất trên bộ dữ liệu Herlev và thu được độ chính xác phân loại lần lượt là 96,51% và 91,73% cho bài toán hai lớp và bài toán ba lớp tương ứng [20].

Năm 2017, Zhang và cộng sự đã áp dụng CNNs để phân loại hình ảnh tế bào học cổ tử cung thành lành tính và ác tính. Họ đã sử dụng 2 bộ dữ liệu được chú thích công khai và đạt được độ chính xác khoảng 98%. Mô hình của họ đặc biệt ở chỗ nó không sử dụng các tính năng thủ công hoặc sự phân đoạn giữa nhân và tế bào chất. Họ chưa báo cáo hiệu suất của mô hình của họ đối

với hình ảnh trên toàn bộ tiêu bản. Martin và cộng sự đã báo cáo rằng, họ đã áp dụng CNN cho toàn bộ hình ảnh slide của các slide ThinPrep được chuẩn bị từ phết tế bào cổ tử cung Papanicolaou. Họ chú thích các ô quan tâm và phát triển một mô hình cố gắng phân biệt 5 danh mục khác nhau trong Hệ thống Bethesda. Họ báo cáo độ chính xác trung bình tổng thể là 60%. Hơn nữa, có vẻ như việc hướng dẫn người dùng chỉ xem lại một vài hình ảnh trong bộ sưu tập các ô có liên quan chẩn đoán trên màn hình máy tính có thể hiệu quả hơn việc họ xem lại toàn bộ trang trình bày bằng kính hiển vi robot [21].

Năm 2018, nhóm tác giả Plissiti đã cung cấp một tập dữ liệu SIPakMed để phát hiện và phân loại tế bào cổ tử cung. Các tác giả đã sử dụng mạng nơ-ron phức hợp (Convolutional Neural Networks - CNN), perceptron nhiều lớp (MLP) và máy vectơ hỗ trợ (SVM) để phân loại hình ảnh tế bào cổ tử cung thành năm nhóm. Nhóm tác giả đã đạt được độ chính xác phân loại cao nhất là 95,35% bằng cách dùng mô hình mạng nơ-ron tích chập CNN [13].

Năm 2019, Mousser và Ouadfel đã sử dụng mô hình VGG được đào tạo trước (Pre – trained VGG model), ResNet-50 và Inception-V3 được đào tạo trước với mạng neuron (CNN) để trích xuất các đặc điểm từ hình ảnh tế bào và sử dụng phương pháp perceptron nhiều lớp (Multi Layer Perceptron - MLP) để phân loại hình ảnh thành hai nhóm bình thường và bất thường. Nhóm tác giả đạt được độ chính xác phân loại tốt nhất là 89% với mô hình ResNet-50 – Inception V3 – CNN [22].

Năm 2019, trong một nghiên cứu khác, Shi và cộng sự đã áp dụng các mô hình được đào tạo trước ResNet-161, DenseNet-121 và mạng tích hợp đồ thị (Graph Convolutional Networks - GCN) để phân loại tế bào cổ tử cung thành năm và bảy lớp bằng cách sử dụng bộ dữ liệu SIPaKMed và Motic. Mô hình GCN được đề xuất đã đạt được mức phân loại tốt nhất là 98,37% và 94,86% cho các bộ dữ liệu SIPaKMed và Motic tương ứng [23].

Năm 2019, Kiran và Reddy đã đề xuất mô hình mạng neuron tích chập (CNN) được đào tạo trước ResNet-34 bằng cách sử dụng kỹ thuật tăng cường dữ liệu để phân loại hình ảnh tế bào cổ tử cung. Họ đã đánh giá hiệu suất của mô hình ResNet-34 trên cơ sở dữ liệu SIPaKMed và Herlev. Phương pháp được đề xuất đã mang lại độ chính xác 96,38% đối với tiêu bản quét toàn bộ (WSI) và độ chính xác 99,63% thu được bằng cách sử dụng hình ảnh một ô trong bộ dữ liệu SIPaKMed. Mô hình được đề xuất tiền đào tạo cũng đã được thử nghiệm trên cơ sở dữ liệu Herlev và đạt độ chính xác phân loại cao nhất là 98,76% [9].

Năm 2019, Sudhir Sornapudi đã so sánh các mô hình học sâu để phân loại đa tế bào trong hình ảnh tế bào cổ tử cung dựa trên chất lỏng. Trong nghiên cứu này, Sudhir thử nghiệm với bốn mô hình CNN là ResNet - 50, VGG – 19, DenseNet – 121 và Inception – V3. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng, các mô hình ResNet-50 và VGG-19 có hiệu suất phân loại tế bào tốt hơn mô hình DenseNet-121 và Inception - V3 [24].

Trong một vài năm trở lại đây, các nhà khoa học Trung Quốc đã có rất nhiều nghiên cứu với quy mô mẫu rất lớn được công bố. Trong các thử nghiệm này họ sử dụng các công nghệ mới như các thuật toán học sâu, thị giác máy tính để phát hiện, nhận diện và phân loại đối tượng chứ không dùng các công nghệ cũ theo kiểu phân đoạn tế bào dựa vào đặc điểm của nhân hay tế bào chất tế bào.

Năm 2020, Heling Bao và cộng sự đã phát triển một hệ thống tế bào học có sự hỗ trợ của AI dựa trên các thuật toán học sâu và đánh giá hệ thống trong một chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung dựa trên dân số, quy mô lớn ở tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc. Một nghiên cứu thuần tập và đánh giá hiệu quả của phương pháp tế bào học có sự hỗ trợ của AI so với phương pháp tế bào học đọc thủ công lúc ban đầu đã tiến hành dựa trên dân số với 703.103 phụ nữ, trong đó 98.549 người đã được sàng lọc độc lập bằng AI và đọc thủ công. Tỷ lệ đồng ý chung giữa AI và đọc thủ công là 94,7%. Tế bào học được hỗ trợ bởi AI có độ nhạy cao hơn 5,8% (3,0 - 8,6%) để phát hiện CIN2 + so với đọc thủ công với độ đặc hiệu giảm nhẹ [7].

Tháng 4 năm 2021, X. H. Zu đã sử dụng 16.317 mẫu lâm sàng và dữ liệu liên quan để thử nghiệm độ nhạy của hệ thống chẩn đoán hỗ trợ trí tuệ nhân tạo trong việc dự đoán các tổn thương

trong biểu mô cổ tử cung là 92,9% và các tổn thương khác là 83,55%; độ đặc hiệu của mẫu âm tính là 87,02%. Trong khi, tỷ lệ của các nhà tế bào học sử dụng hệ thống chẩn đoán hỗ trợ trí tuệ nhân tạo lần lượt là 99,34%, 97,79% và 99,10%. Hơn nữa, các nhà tế bào học sử dụng hệ thống chẩn đoán hỗ trợ trí tuệ nhân tạo có thể tiết kiệm khoảng 6 lần thời gian đọc so với thủ công [25].

Tháng 7 năm 2021, Hong Ping Tang đã công bố kết quả nghiên cứu khi sử dụng 2167 slide tế bào học cổ tử cung được chọn từ một nhóm thuần tập gồm 10.601 trường hợp từ Bệnh viện Chăm sóc Sức khỏe Phụ sản và Trẻ em Thâm Quyển. Tập dữ liệu đào tạo bao gồm 42.073 tế bào biểu mô cổ tử cung bất thường. Phần mềm sau đó được thử nghiệm để so sánh việc đọc tiêu bản thủ công với việc đọc tiêu bản có sự hỗ trợ của AI. Kết quả cho thấy, độ nhạy để phát hiện các tổn thương nội biểu mô vảy độ thấp (LSIL) và tổn thương biểu mô vảy độ cao (HSIL) đã được cải thiện đáng kể, LSIL từ 0,837 lên 0,923 ($p < 0,001$) và HSIL từ 0,830 đến 0,917 ($p < 0,01$); điểm κ cho các tế bào vảy không điển hình có ý nghĩa không xác định (ASC-US) được cải thiện từ 0,581 lên 0,637; độ nhất quán trung bình theo cặp κ cho đa phân loại đã được cải thiện từ 0,649 lên 0,706; độ nhất quán trung bình theo cặp κ đối với phân loại nhị phân đã được cải thiện từ 0,720 lên 0,798 và giá trị trung bình theo cặp κ của ASC - US đã được cải thiện từ 0,557 lên 0,639 [26].

Nhìn chung, với sự phát triển của công nghệ học sâu và dữ liệu lớn, việc áp dụng học sâu vào bài toán phân loại nhóm tế bào là một vấn đề khả thi. Điều này sẽ góp phần làm giảm sai sót của con người trong quá trình thực hiện xét nghiệm. Trong tương lai, những mô hình trí tuệ nhân tạo hoàn toàn có thể tự động để đưa ra nhận định về tế bào bình thường và bất thường có trong một bức ảnh tổng thể.

3.3. Một số sản phẩm ứng dụng AI vào xét nghiệm tế bào học cổ tử cung đã được thương mại hóa

Ở Việt Nam chưa có cơ sở y tế nào sử dụng AI trong lĩnh vực tế bào học nói chung và tế bào học cổ tử cung nói riêng. Cho đến nay cũng chưa có nghiên cứu hay ứng dụng nào được công bố về vấn đề sử dụng AI vào xét nghiệm tế bào học cổ tử cung để hỗ trợ chẩn đoán, sàng lọc ung thư cổ tử cung.

Trên thế giới, từ năm 1992, một trong những hệ thống hỗ trợ tự động hóa thương mại đầu tiên được thiết kế cho mục đích này là PAPNET. PAPNET được phát triển bởi Neuromedical Systems Inc., (NSI). Nó được thiết kế để phát hiện các bất thường biểu mô cổ tử cung bị bỏ sót khi kiểm tra bằng kính hiển vi trước đó đối với các phết tế bào cổ tử cung thông thường. Các lam kính phải được gửi đến máy quét trung tâm trạm quét và phân tích chúng, với hệ thống sử dụng thiết kế phân cấp kết hợp cả xử lý hình ảnh thuật toán và mạng nơ-ron. Xử lý hình ảnh theo thuật toán được thiết kế để xác định các đối tượng bao gồm các ô và cụm ô, sử dụng các đặc điểm như cường độ, kích thước và độ tương phản cục bộ của thang xám. Mạng nơ-ron đã nhận các hình ảnh đối tượng và cho mỗi đối tượng một điểm số dựa trên sự tương đồng của nó với các ô bất thường trong tập huấn luyện. Hình ảnh màu của 128 phân đoạn nghi ngờ có tổn thương được sao chép vào băng kỹ thuật số, các slide được trả lại cho phòng thí nghiệm tế bào học đã tham gia. 128 hình ảnh kỹ thuật số được một nhà công nghệ tế bào học sẽ xem xét. Nếu bất kỳ hình ảnh nào có vẻ bất thường, nhà kỹ thuật tế bào học sẽ kiểm tra lại slide bằng kính hiển vi quang học của họ. Tuy nhiên, nếu tất cả các hình ảnh có vẻ bình thường đối với nhà kỹ thuật tế bào học thì không cần kiểm tra thêm. Do vấn đề các slide lam kính phải gửi đi sau đó chờ đợi gửi lại không thuận tiện và kéo dài thời gian nên năm 1997 NSI đã phát triển PAPNET-on-Cyte, có sẵn để lắp đặt tại phòng thí nghiệm, quá trình sàng lọc diễn ra bởi cả 2 nhưng thực hiện tại cơ sở [27]. Tuy nhiên, PAPNET đã cố gắng nỗ lực để đạt được sự chấp nhận của thị trường nhưng cuối cùng NSI vẫn dẫn đến phá sản vào năm 1999; 29 tài sản trí tuệ, bằng sáng chế và tài sản của họ đã được mua lại bởi AutoCyte (sau này được gọi là BD Tripath). Một trong những bài học chính rút ra từ kinh nghiệm PAPNET là sàng lọc lại các trường hợp nghi ngờ chỉ để cải thiện độ nhạy ở mức độ khiêm tốn không phải là một đề xuất có giá trị đủ mạnh để lôi kéo các phòng thí nghiệm mua một hệ thống đắt tiền và cũng làm chậm thời gian quay vòng của họ để sàng lọc các trường hợp.

Những nỗ lực tiếp theo sau này đã sử dụng máy học (Machine learning) để hỗ trợ hoặc thay thế việc sàng lọc sơ cấp. Hai hệ thống thành công nhất và ngày nay vẫn tiếp tục thống trị thị trường đó là Hệ thống hình ảnh ThinPrep sử dụng slide của Hologic và Hệ thống hình ảnh Tiêu điểm GS (Focal- Point GS) được sử dụng với các slide SurePath.

Năm 2004, Hệ thống hình ảnh ThinPrep (ThinPrep Image System - TIS) xuất hiện, họ sử dụng một thuật toán độc quyền dựa trên một số tính năng di động để xác định 22 vị trường đáng chú ý nhất (Most concerning fields of view - FOVs) trên slide ThinPrep. Sau đó, một nhà công nghệ tế bào học được hướng dẫn đến các tọa độ của các FOVs này bằng cách sử dụng kính hiển vi số hóa. Nếu bất kỳ trường nào được coi là bất thường thì toàn bộ slide phải được sàng lọc thủ công bằng kính hiển vi quang học; nhưng nếu tất cả 22 hình ảnh được coi là bình thường thì slide có thể được cho là âm tính mà không cần xem xét thêm toàn bộ slide hoặc tiêu bản lam kính. Năm 2020 Zühal Özcan và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 1500 tiêu bản Thinprep để đánh giá hiệu quả mà hệ thống hình ảnh Thinprep mang lại bằng cách so sánh kết quả đọc của hệ thống này với kết quả đọc thủ công của chuyên gia tế bào học. Kết quả cho thấy Hệ thống hình ảnh Thinprep gia tăng phát hiện 83,3% với ASC - US, tăng 33,3% với LSIL, tăng 20% với HSIL so với phương pháp đọc thủ công [28].

Năm 1998, Hệ thống hình ảnh tiêu điểm (The FocalPoint GS Imaging System - FPGS) được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (Food and Drug Administration - FDA) chấp thuận để sàng lọc sơ cấp các phết tế bào thông thường. Ban đầu hệ thống này có tên gọi là hệ thống AutoPAP, nó được thiết kế để cung cấp xác suất xảy ra bất thường cho các bản quét slide toàn bộ của phết tế bào thông thường. Những người có nguy cơ tế bào bất thường dưới 25% có thể được coi là âm tính mà không cần bất kỳ đánh giá nào thêm. Từ năm 2001, AutoPap được phê duyệt để sử dụng với tế bào học dựa trên chất lỏng SurePath. Năm 2008, AutoPAP được đổi tên thành hệ thống sàng lọc có hướng dẫn (Guided Screening- GS) với kính hiển vi số hóa, được FDA chứng nhận, phê duyệt với tên gọi là Hệ thống hình ảnh FocalPoint GS. Hệ thống này xác định 10 điểm FOVs bất thường nhất để một nhà công nghệ tế bào xem xét. Bất kỳ bất thường nào trong các FOVs được phát hiện theo xác định của nhà kỹ thuật tế bào thì toàn bộ slide đó được yêu cầu sàng lọc toàn bộ. Do đó, mọi bản quét toàn bộ tiêu bản đều phải trải qua ít nhất một phần đánh giá của con người. Năm 2012, Angelique W Levi và cộng sự xác định việc thực hiện FPGS làm cho tỷ lệ phát hiện LSIL và ASC-US cao hơn đáng kể, cũng như sự gia tăng đáng kể trong việc phát hiện bệnh nấm Candida và viêm âm đạo do vi khuẩn. Tỷ lệ phát hiện các tổn thương ASC, SIL là 1,4 và 1,9 trước và sau khi triển khai FPGS. Đã có sự giảm tỷ lệ dương tính với HR-HPV trong các trường hợp ASC-US và giảm tỷ lệ âm tính giả sau khi thực hiện FPGS [29]. Năm 2013, Terence J Colgan và cộng sự đã sử dụng hơn 10.233 tiêu bản bất thường để huấn luyện FPGS, kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất của FPGS trong việc phát hiện ung thư biểu mô, HSIL và LSIL không khác gì so với hiệu suất của sàng lọc thủ công, nhưng tỷ lệ âm tính giả đối với LSIL và ASC-US với FPGS cao hơn so với sàng lọc thủ công [30].

Năm 2014, một hệ thống phân tích hình ảnh xét nghiệm tế bào cổ tử cung tự động được gọi là BestCyte được CellSolutions (Greensboro, NC) giới thiệu. Với hệ thống này, các ô bất thường được nhóm lại và hiển thị ở định dạng thư viện. Agnes Delga và cộng sự đã so sánh hiệu quả chẩn đoán giữa 2 hệ thống ThinPrep chẩn đoán trên tiêu bản của Thinprep và BestCyte chẩn đoán trên tiêu bản của Bestprep với cùng 1 mẫu bệnh nhân. Kết quả cho thấy sử dụng bộ phân loại tế bào BestCyte và Thinprep cả hai đều có độ nhạy 100% [31].

Như vậy, trên thị trường hiện nay tồn tại 3 hệ thống được thương mại hóa là: Thinprep, FPGS và BestCyte, mỗi hệ thống đều có những giá trị chẩn đoán ở các mức độ khác nhau. Những hệ thống tự động này đều được ứng dụng trên các tiêu bản, hệ thống thiết bị, cơ sở dữ liệu, hệ thống lưu trữ và xử lý hình ảnh riêng nên gần như không có sự chia sẻ một cách rộng rãi hoặc phải trả những khoản phí rất đắt đỏ nếu muốn sở hữu chúng. Mặt khác, các hệ thống này chỉ hoạt động trên các hình ảnh quét toàn bộ tiêu bản từ các máy scan tiêu bản, đây là một trong những yếu tố

khiến chúng chỉ có thể áp dụng ở những nước phát triển có điều kiện về kinh tế và công nghệ thông tin.

Tại các nước kém hoặc đang phát triển như Việt Nam, việc áp dụng các ứng dụng AI thương mại hóa ở thời điểm hiện tại là rất khó khăn. Hệ thống hình ảnh Thin Prep, Bestcyte cũng đã được giới thiệu tại các hội nghị, triển lãm; tuy nhiên cũng mới chỉ dừng ở mức độ quảng cáo sản phẩm. Một trong những khó khăn lớn nhất khi áp dụng đó là vấn đề chuyển đổi số trong Giải phẫu bệnh nói chung và Tế bào học cổ tử cung ở Việt Nam chưa được thực hiện, phần lớn các cơ sở Tế bào học vẫn đang đọc tiêu bản trực tiếp trên kính hiển vi quang học. Quá trình chuyển đổi số cần có nguồn kinh phí lớn để đầu tư trang thiết bị như máy scan, hệ thống máy chủ, các quy trình kỹ thuật cũng cần phải được hiệu chỉnh, mã hóa, số hóa đồng bộ. Mặt khác các hệ thống phần mềm hỗ trợ chẩn đoán ứng dụng trí tuệ nhân tạo có chi phí rất lớn, các bộ cơ sở dữ liệu chất lượng tốt cũng không được chia sẻ, trong khi đó chưa có một nghiên cứu hay sản phẩm nào ứng dụng trí tuệ nhân tạo liên quan đến vấn đề này được thực hiện ở Việt Nam. Đó thực sự là một thách thức lớn nhưng cũng là cơ hội rất tiềm năng cho các nhà khoa học trong nước muốn nghiên cứu và tạo ra các sản phẩm phù hợp với điều kiện nước nhà trong một vài năm tới.

4. Kết luận

Ứng dụng trí tuệ nhân tạo vào xét nghiệm tế bào học để sàng lọc ung thư cổ tử cung đã được nghiên cứu và ứng dụng từ lâu trên thế giới. Các kết quả nghiên cứu và thử nghiệm đều cho thấy rằng, AI hỗ trợ rất đắc lực cho các nhà tế bào học, nâng cao hiệu quả, tiết kiệm thời gian chẩn đoán và sàng lọc. Hai yếu tố quan trọng nhất quyết định đến giá trị của các phần mềm ứng dụng AI trong lĩnh vực này là bộ cơ sở dữ liệu và các thuật toán. Với sự phát triển của công nghệ học sâu và dữ liệu lớn, việc áp dụng AI vào bài toán phân loại tế bào cổ tử cung là một vấn đề khả thi, góp phần làm giảm sai sót của con người trong quá trình thực hiện xét nghiệm. Trong tương lai, những mô hình trí tuệ nhân tạo hoàn toàn có thể tự động để đưa ra nhận định về tế bào bình thường và bất thường có trong một bức ảnh tổng thể. Cho đến nay, với các bộ dữ liệu mở như Herlev, SIPaKMed kết hợp bộ dữ liệu riêng đã có rất nhiều nghiên cứu thử nghiệm các thuật toán khác nhau và học sâu cho thấy có hiệu quả vượt trội trong việc phát hiện, nhận diện và phân loại tế bào cổ tử cung. Ba hệ thống Thinprep, FPGS và Bestcyte là những hệ thống có giá trị hỗ trợ chẩn đoán cao đã và đang thống trị thị trường nhưng chi phí rất đắt đỏ. Các thành công mới đây của các nhà khoa học Trung Quốc hi vọng trong tương lai sẽ có những phần mềm tự động hoàn toàn nhưng khả năng chia sẻ rộng rãi cũng là rất thấp. Do đó, vấn đề áp dụng trí tuệ nhân tạo vào xét nghiệm tế bào học để hỗ trợ sàng lọc ung thư cổ tử cung ở Việt Nam là lĩnh vực rất tiềm năng nhưng làm sao để phù hợp với điều kiện nước nhà mà vẫn bắt kịp với sự phát triển của thế giới thực sự cần phải có những nghiên cứu sâu và đầu tư hơn nữa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] W. H. Organization, "GLOBOCAN Cervical Cancer," ed. Viet Nam, 2020.
- [2] V. M. O. Health, "Decision On approval of the document "The pilot scheme for early detection screening Cervical cancer and treatment in some provinces in the period of 2019 - 2025"," ed. Viet Nam, 2019.
- [3] C. Marth, F. Landoni, S. Mahner, M. McCormack, A. Gonzalez-Martin, and N. Colombo, "Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," (in eng), *Ann Oncol*, vol. 28, no. suppl_4, pp. iv72-iv83, Jul 1 2017.
- [4] U. Banik, P. Bhattacharjee, S. U. Ahmad, and Z. Rahman, "Pattern of epithelial cell abnormality in Pap smear: A clinicopathological and demographic correlation," (in eng), *CytoJournal*, vol. 8, pp. 8-8, 2011.
- [5] Y. Singh, D. Srivastava, P. S. Chandranand, and S. J. A. Singh, "Algorithms for screening of Cervical Cancer: A chronological review," *ArXiv*, vol. abs/1811.00849, pp. 32-42, 2018.

- [6] M. S. Landau and L. Pantanowitz, "Artificial intelligence in cytopathology: a review of the literature and overview of commercial landscape," (in eng), *J Am Soc Cytopathol*, vol. 8, no. 4, pp. 230-241, Jul-Aug 2019.
- [7] H. Bao *et al.*, "The artificial intelligence-assisted cytology diagnostic system in large-scale cervical cancer screening: A population-based cohort study of 0.7 million women," *Cancer Med*, vol. 9, no. 18, pp. 6896-6906, Sep 2020.
- [8] M. J. Thrall, "Automated screening of Papanicolaou tests: A review of the literature," *Diagn Cytopathol*, vol. 47, no. 1, pp. 20-27, Jan 2019.
- [9] K. Kiran GV and G. Meghana Reddy, "Automatic Classification of Whole Slide Pap Smear Images Using CNN With PCA Based Feature Interpretation," in *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*, 2019, pp. 10-15.
- [10] M. E. Plissiti and C. Nikou, "Cervical Cell Classification Based Exclusively on Nucleus Features," in *Image Analysis and Recognition*, Berlin, Heidelberg, 2012, pp. 483-490: Springer Berlin Heidelberg.
- [11] J. Jantzen. (2008, 12 July). *Pap smear (DTU/Herlev) Databases & related studies*. Available: <http://mde-lab.aegean.gr/index.php/downloads>
- [12] M. E. Plissiti, "Sipakmed : A New Dataset for Feature and Image based classification of normal and pathological cervical cells in Pap smear images," in *IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, 2018.
- [13] M. E. Plissiti, P. Dimitrakopoulos, G. Sfikas, C. Nikou, O. Krikoni, and A. Charchanti, "Sipakmed: A New Dataset for Feature and Image Based Classification of Normal and Pathological Cervical Cells in Pap Smear Images," presented at the International Conference on Image Processing, 10/5/2018, 2018.
- [14] D. J. Jantzen. (2008, 10 July). *Herlev dataset*. Available: <http://mde-lab.aegean.gr/index.php/downloads>
- [15] M. Sharma, S. Kumar Singh, P. Agrawal, and V. Madaan, "Classification of Clinical Dataset of Cervical Cancer using KNN," *Indian Journal of Science and Technology*, vol. 9, no. 28, 2016.
- [16] R. Kumar, R. Srivastava, and S. Srivastava, "Detection and Classification of Cancer from Microscopic Biopsy Images Using Clinically Significant and Biologically Interpretable Features," (in eng), *J Med Eng*, vol. 2015, p. 457906, 2015.
- [17] B. Ashok and D. P. Aruna, "Comparison of Feature selection methods for diagnosis of cervical cancer using SVM classifier," *Journal of Engineering Research and Applications*, vol. 6, no. 1, pp. 94-99, 2016.
- [18] T. Chankong, N. Theera-Umpon, and S. Auephanwiriyakul, "Cervical Cell Classification using Fourier Transform," in *13th International Conference on Biomedical Engineering*, Berlin, Heidelberg, 2009, pp. 476-480: Springer Berlin Heidelberg.
- [19] T. Chankong, N. Theera-Umpon, and S. Auephanwiriyakul, "Automatic cervical cell segmentation and classification in Pap smears," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 113, no. 2, pp. 539-56, Feb 2014.
- [20] K. Bora, M. Chowdhury, L. B. Mahanta, M. K. Kundu, and A. K. Das, "Automated classification of Pap smear images to detect cervical dysplasia," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 138, pp. 31-47, Jan 2017.
- [21] L. Zhang, L. Le, I. Nogues, R. M. Summers, S. Liu, and J. Yao, "DeepPap: Deep Convolutional Networks for Cervical Cell Classification," *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 21, no. 6, pp. 1633-1643, Nov 2017.
- [22] W. Mousser and S. Ouadfel, "Deep Feature Extraction for Pap-Smear Image Classification: A Comparative Study," presented at the Proceedings of the 2019 5th International Conference on Computer and Technology Applications, Istanbul, Turkey, 2019. Available: <https://doi.org/10.1145/3323933.3324060>
- [23] J. Shi, R. Wang, Y. Zheng, Z. Jiang, H. Zhang, and L. Yu, "Cervical cell classification with graph convolutional network," (in eng), *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 198, p. 105807, Jan 2021.
- [24] S. Sornapudi, G. T. Brown, Z. Xue, R. Long, L. Allen, and S. Antani, "Comparing Deep Learning Models for Multi-cell Classification in Liquid- based Cervical Cytology Image," (in eng), *AMIA Annu Symp Proc*, vol. 2019, pp. 820-827, 2019.
- [25] X. H. Zhu *et al.*, "Application of artificial intelligence-assisted diagnosis for cervical liquid-based thin-layer cytology," (in chi), *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, vol. 50, no. 4, pp. 333-338, Apr 8 2021.

-
- [26] H. P. Tang *et al.*, "Cervical cytology screening facilitated by an artificial intelligence microscope : A preliminary study," (in eng), *Cancer Cytopathol*, vol. 129, no. 9, pp. 693-700, Apr 7 2021.
- [27] S. Albert, "PAPNET Testing System," *Acta Cytol*, vol. 41, pp. 65-73, 1997.
- [28] Z. Özcan, E. Kimiloğlu, A. A. Iğdem, and N. Erdoğan, "Comparison of the Diagnostic Utility of Manual Screening and the ThinPrep Imaging System in Liquid-Based Cervical Cytology," (in eng), *Turk Patoloji Derg*, vol. 36, no. 2, pp. 135-141, 2020. Comparison of the Diagnostic Utility of Manual Screening and the ThinPrep Imaging System in Liquid-Based Cervical Cytology.
- [29] A. W. Levi, D. C. Chhieng, K. Schofield, D. Kowalski, and M. Harigopal, "Implementation of FocalPoint GS location-guided imaging system: experience in a clinical setting," (in eng), *Cancer Cytopathol*, vol. 120, no. 2, pp. 126-33, Apr 25 2012.
- [30] T. J. Colgan *et al.*, "A validation study of the FocalPoint GS imaging system for gynecologic cytology screening," *Cancer Cytopathol*, vol. 121, no. 4, pp. 189-96, Apr 2013.
- [31] A. Delga, F. Goffin, F. Kridelka, R. Marée, C. Lambert, and P. Delvenne, "Evaluation of CellSolutions BestPrep® automated thin-layer liquid-based cytology Papanicolaou slide preparation and BestCyte® cell sorter imaging system," (in eng), *Acta Cytol*, vol. 58, no. 5, pp. 469-77, 2014.