



Artificiële intelligentie in de dermatopathologie

T. Doeleman, A.M.R. Schrader

DISCLAIMER
Deze publicatie is tot stand gekomen **zonder** enige tussenkomst of bemoeienis van artificiële intelligentie (ChatGPT, Bard)

De ontwikkelingen in de wereld van artificiële intelligentie gaan razendsnel, maar toch staat het gebruik van deze techniek binnen de dermatopathologie nog in de kinderschoenen. Het is niet onaannemelijk dat we in de nabije toekomst getuige zullen zijn van een AI-assistent die pathologen kan ondersteunen bij routinematige taken, met als doel de efficiëntie en kwaliteit van de diagnostiek te verbeteren.

Sinds de introductie van de *whole-slide* scanners ongeveer twintig jaar geleden is een toenemend aantal laboratoria in Nederland en het buitenland overgestapt op een digitale werkomgeving voor de routinematige diagnostiek in de pathologie. Het werken in een digitale pathologieomgeving biedt verschillende voordelen, zoals het gemakkelijk delen van beelden voor intercollegiaal consult en multidisciplinaire besprekingen, evenals voor onderwijs- en onderzoeksdoel-einden. Er zijn meerdere validatiestudies uitgevoerd om het gebruik van *whole-slide images* (WSIs) te evalueren voor toepassingen in dermatopathologie. Hierbij werd een hoge mate van overeenstemming (94%) waargenomen tussen diagnoses gesteld op digitale beelden en die gesteld met traditionele lichtmicroscopie. [1] Digitale pathologie biedt daarnaast een uitermate geschikt platform voor het toepassen van artificiële intelligentie en zogenaamde *deep-learning tools* in de routine diagnostiek. Artificiële intelligentie is een paraplueterm voor het vermogen van computersystemen om taken uit te voeren die menselijke intelligentie simuleren, waaronder visuele waarneming, spraakherkenning, vertaling, besluitvorming en voorspelling. *Deep learning* (DL) is een onderdeel van AI dat gebruikmaakt van meerlagige neurale netwerken, geïnspireerd op de neurale netwerken van onze hersenen, om algoritmen te creëren die in staat zijn om enorme hoeveelheden gegevens te verwerken en hier betekenisvolle patronen uit te halen. Er zijn verschillende potentiële taken beschreven waarbij DL de patholoog kan ondersteunen, zoals het detecteren en classificeren van kanker, het kwantificeren en meten van afwijkingen (zoals celdelingen of tumorvrije marge), en het voorspellen van prognose en respons op behandeling. [2]

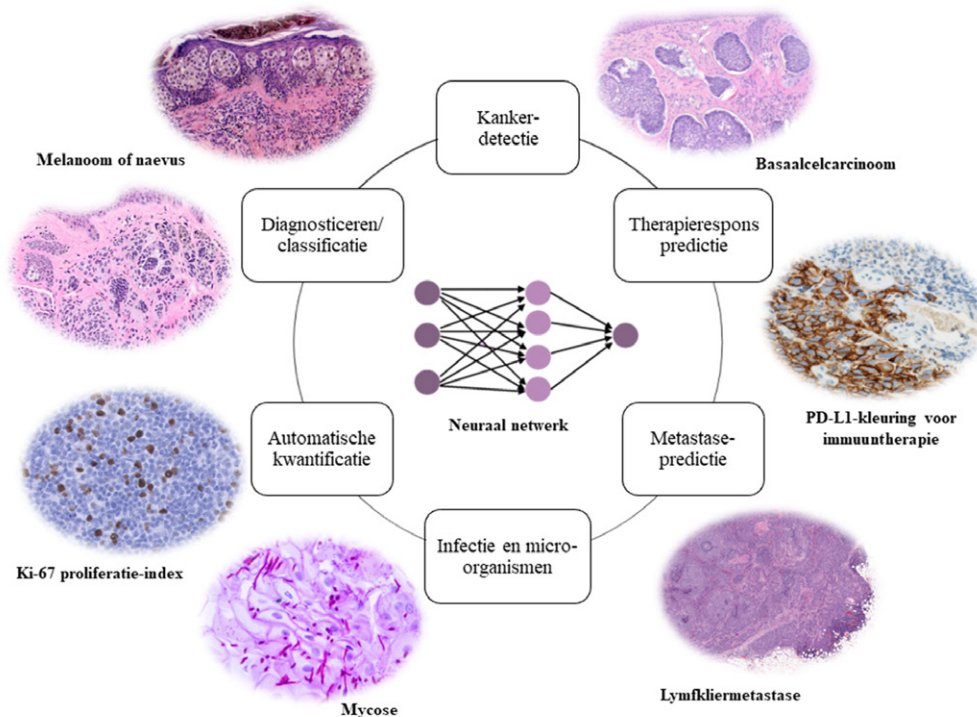
Vanwege het uitgebreide scala aan diagnoses in de dermatopathologie en de aanzienlijke nuance in deze diagnoses is het onwaarschijnlijk dat DL-algoritmen ervaren dermatopathologen volledig zullen vervangen. In plaats daarvan kan DL een waardevolle rol spelen als digitale assistent van dermatopathologen. Zo kunnen DL-algoritmen bijvoorbeeld fungeren als veiligheidsmechanisme, zoals een tweede lezer, bij het

detecteren van basaalcelcarcinoom en het beoordelen van de snijvlakken. Binnen de dermatopathologie zijn hier nog geen studies van verschenen, maar bij het detecteren van uitzaaiingen van borstkanker in lymfklieren behaalden de pathologen in combinatie met een DL-algoritme inderdaad een hogere nauwkeurigheid dan het algoritme of de patholoog op zichzelf; bovendien was de gemiddelde beoordelingstijd per coupe significant korter met ondersteuning dan zonder ondersteuning van het algoritme. [3]

Daarnaast kan DL fungeren als *second opinion* bij moeilijke diagnoses, zoals ambigue melanocytair laesies of huidlymfomen, om zo de objectiviteit en reproduceerbaarheid van dergelijke uitdagende diagnostiek te verbeteren. Bovendien kan DL helpen bij het automatiseren van tijdrovende taken, zoals het tellen van delingsfiguren of het detecteren van schimmelraden en zuurvaste staven. Een overzicht van potentiële toepassingen van artificiële intelligentie in de dermatopathologie is weergegeven in figuur 1.

Verscheidene studies hebben al uitstekende resultaten behaald bij de automatische detectie van basaalcelcarcinomen, zowel in routinematige coupes als in vriescoupes bij Mohs' micrografische chirurgie. Met behulp van een grote internationale dataset van bijna 10.000 objectglasjes met neoplastische en niet-neoplastische huidlaesies werden prestaties op klinisch niveau behaald voor de detectie van basaalcelcarcinoom, met een zeer hoog onderscheidend vermogen ('area under the curve' van 0.990). [4] Een ander op AI-gebaseerd systeem kon nauwkeurig veelvoorkomende diagnoses, zoals nodulair basaalcelcarcinoom, dermale naevus en seborrhoïsche keratose, onderscheiden van gelijksoortige ziekte-entiteiten. [5] Bovendien hebben verschillende onderzoeksgroepen aangetoond dat DL melanomen kan onderscheiden van goedaardige naevi, zowel in huidexcisies als in huidbiopten, met wisselend succes. In een pilotstudie (ongepubliceerde data) van ons onderzoeksteam zijn modellen getraind om mycosis fungoides in een vroeg stadium

Afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden



Figuur 1: Overzicht van potentiële toepassingen van artificiële intelligentie in dermatopathologie.

De histologische plaatjes zijn aangepast van figuren uit de volgende bronnen:

1. Akhtar, M., Rashid, S., Al-Bozom, I. A. (2021). PD- L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagnostic pathology*, 16(1), 1-12.
2. Bullock, M. J., Beitler, J. J., Carlson, D. L., Fonseca, I., et al. (2019). Data set for the reporting of nodal excisions and neck dissection specimens for head and neck tumors: explanations and recommendations of the guidelines from the international collaboration on cancer reporting. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 143(4), 452-462.
3. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Esophageal_candidiasis_%282%29_PAS_stain.jpg; Author: KGH, description: Esophageal candidiasis stained by periodic acid-Schiff procedure. Date: 4 December 2005.
4. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Skin_Tumors-450.jpg; Author: LWozniak&KWzielinski.
5. <https://www.pathologyoutlines.com/imgau/skintumormelanocyticdermalnevusTachibanao2.jpg>; Author: Yuri Tachibana, M.D.
6. https://dermnetnz.org/assets/Uploads/bcc-figure4__WatermarkedWyJXYXRlcm1hcmtlZCJd.JPG; Source: DermNet New Zealand.

te onderscheiden van benigne inflammatoire dermatosen op basis van alleen de H&E-gekleurde coupe. Hierbij werd een gemiddelde classificatienauwkeurigheid behaald op het niveau van individuele coupes, dat vergelijkbaar was met de prestaties van twee ervaren pathologen.

Naast het herkennen en classificeren van kanker is het inschatten van het risico op metastasering een bekende uitdaging in de klinische praktijk. Het gebruik van DL kan mogelijk leiden tot de ontdekking van nieuwe en nauwkeurigere prognostische biomarkers voor bijvoorbeeld cutane plaveiselcelcarcinomen en melanomen. Collega's uit Finland hebben voor dit doeleinde een DL-model ontwikkeld dat met goed resultaat kan voorspellen of een carcinoom snel of helemaal niet zal metastaseren. De voorspellende kracht van het AI-algoritme kon vervolgens duidelijk worden verbeterd door het integreren van conventionele risicofactoren, zoals een tumor diameter ≥ 30 mm en Clark's level 5, in een multifactorieel model. Het lijkt dus zo te zijn dat het AI-model zijn voorspellingen baseert op tot nog toe onbekende morfologische kenmerken die gepaard gaan met metastasering. [6] Er zijn twee studies uitgevoerd met een vergelijkbare benadering

voor melanomen. In de eerste studie maakt de DL-pijplijn alleen gebruik van H&E-gekleurde coupes van vroeg-stadium melanomen als input en geeft het een goede voorspelling van het optreden van (viscerale) afstandsmetastasen en de ziekte-specifieke overleving als output. Uit de studie bleek dat de dichtheid van het lymfocyteninfiltraat een belangrijke component was voor de prognostische bepaling van het algoritme. [7] In de tweede studie kon tot op zekere hoogte voorspeld worden of melanoompatiënten een aangedane schildwachtklier hadden, maar de nauwkeurigheid was te laag om klinisch relevant te zijn. Bovendien waren de meeste voorspellingen gebaseerd op klinische gegevens, zoals ulceratie, tumordikte en leeftijd van de patiënt, in plaats van onafhankelijke morfologische kenmerken. [8] Als laatste kon de BRAF-mutatiestatus van primaire melanomen redelijk nauwkeurig worden voorspeld op basis van digitale coupes, waarbij tumorcellen grotere en rondere kernen vertoonden in het geval van een BRAF-mutatie. [9]

Een andere majeure uitdaging is het optimaliseren van de selectie van patiënten die in aanmerking dienen te komen voor immunotherapie met checkpointremmers in het kader

van gemetastaseerd melanoom. Een AI-model bleek goed in staat om de respons op anti-PD-1 therapie te voorspellen op basis van de histologie van patiënten in een gevorderd stadium van melanoom. [10] Johannet et al. gebruikten een methode op basis van geïntegreerde histologie en klinisch-demografische variabelen van de patiënt om respons op immuuntherapie of juist progressie van de ziekte te voorspellen. Door het samenvoegen van de neurale-netwerk classifier met de ECOG-performance status en het behandelingsschema van de patiënt verbeterde de nauwkeurigheid van de voorspelling. De resulterende multivariabele classifier stratificeerde patiënten nauwkeurig in groepen met hoog versus laag risico op ziekteprogressie. [11]

Ook kunnen reeds bestaande biomarkers met behulp van artificiële intelligentie beter worden gekwantificeerd. Zo werd een DL-gebaseerde aanpak toegepast om de proliferatie-index in lymfekliermetastasen van melanoom automatisch te berekenen. De melanoomgebieden werden geïdentificeerd met behulp van de immunohistochemische kleuring MelanA/MART1 en werden vervolgens geprojecteerd op een opeenvolgende sectie gekleurd met Ki-67, waarop de proliferatie-index kon worden berekend. [12] Zulke oplossingen besparen veel tijd in de klinische praktijk en verminderen de *inter-observer* variabiliteit bij dergelijke kwantitatieve taken.

In tegenstelling tot de dermatologische oncologie zijn er nog weinig voorbeelden van DL-toepassingen in inflammatoire dermatosen. Pal et al. presenteerden een systeem voor het automatisch detecteren van neutrofiële granulocyten in de hoornlaag, equivalent aan microabcissen van Munro, voor het diagnosticeren van psoriasis. [13] Ook het detecteren van micro-organismen wordt binnen de pathologie soms beschouwd als een lastige en tijdrovende taak. In een andere studie werd derhalve een algoritme getraind voor het diagnosticeren van onychomycose op basis van digitale *periodic acid Schiff* (PAS) gekleurde coupes van nagelknipsels en dit algoritme leverde diagnostische prestaties die vergelijkbaar waren met die van dermatopathologen. [14]

Het is bemoedigend dat de eerste klinische trials zijn aangekondigd voor het gebruik van artificiële intelligentie in de dagelijkse praktijk. [15] Hierbij zullen prospectieve algoritmen worden geëvalueerd die specifiek ontworpen zijn voor de detectie van prostaatkanker in naaldbiopten en borstkanker in schildwachtklieren. Deze algoritmen hebben de Europese CE-markering voor medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek verkregen.

Daarentegen is de opkomende discipline van AI in dermatopathologie beperkt tot haalbaarheidsstudies. Er zullen ook in dit vakgebied multicentrische prospectieve klinische trials nodig zijn om werkelijke klinische toepasbaarheid aan te tonen. De verscheidenheid aan modellen en technieken, complexiteit van de ziektebeelden en ongelijke inhoud van interne en externe validatiesets maakt het tot op heden lastig om het prestatievermogen van modellen onderling te vergelijken. Daarnaast worden resultaten niet altijd eerlijk verge-

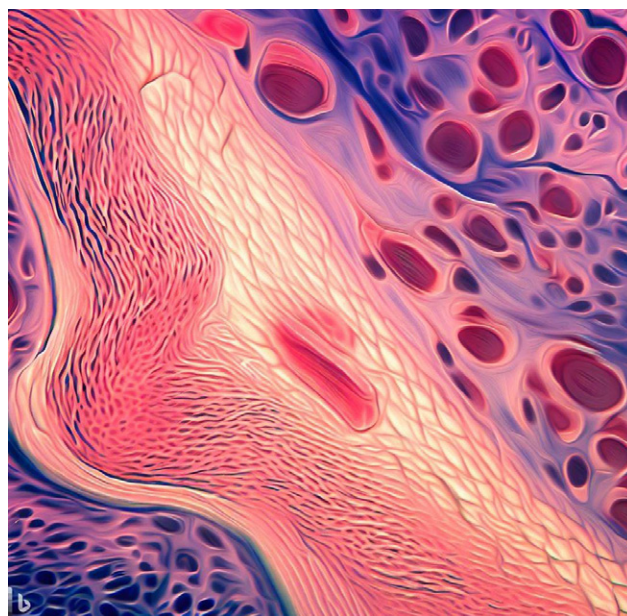
leken met menselijke observators. Alle genoemde studies zijn retrospectief opgezet en bevatten vaak een dataset met digitale beelden afkomstig van één enkel instituut, waardoor de prestaties moeilijk te generaliseren zijn naar andere ziekenhuizen. Daarnaast hebben veel van de gepubliceerde algoritmen beperkte toepasbaarheid in de klinische praktijk doordat de emulatie van een echte klinische omgeving verwaarloosd wordt. Hoewel DL-modellen wellicht bekwaam zijn in binaire classificatietaken zijn zij niet toegespitst op de grote verscheidenheid aan entiteiten die voorkomen in de klinische praktijk. Daarnaast is het opvallend dat er meestal geen of weinig rekening wordt gehouden met de klinische context. Er zijn genoeg gevallen, zoals in de context van huidlymfomen, waarbij zorgvuldige clinicopathologische correlatie vereist is voor het stellen van de diagnose.

Ondanks de snelle ontwikkelingen die er plaatsvinden, bevindt de toepassing van artificiële intelligentie in de dermatopathologie zich nog in de beginfase. Desalniettemin is het waarschijnlijk dat in de nabije toekomst een AI-assistent pathologen zal ondersteunen in banale taken om de efficiëntie en kwaliteit te verbeteren.

OPMERKINGEN

Dit artikel is een aangepaste versie van onze Engelstalige review over kunstmatige intelligentie in de dermatopathologie, met speciale aandacht voor de huidlymfomen. [16]

In de genoemde studies in dit artikel wordt huidhistologie gebruikt als input voor artificiële intelligentie. In figuur 2 zien we het omgekeerde: er werd een afbeelding van huidhistologie (in de stijl van Matisse) gegenereerd met behulp van artificiële intelligentie (waarbij we wellicht kunnen stellen dat hier nog stappen te maken zijn).



Figuur 2: Huidhistologie als een schilderij van Matisse. Gegenereerd met AI middels 'Microsoft Bing Image Creator, powered by DALL-E'. <https://www.bing.com/images/create/> (toegang op 29 juni 2023).

LEERPUNTEN

- Er zijn veel potentiële taken beschreven waarbij artificiële intelligentie de patholoog kan ondersteunen, zoals het detecteren en classificeren van kanker, het kwantificeren en meten van afwijkingen, en het voorspellen van prognose en respons op behandeling.
- Ondanks de snelle ontwikkelingen in dit vakgebied bevindt de ontwikkeling van artificiële intelligentie in de dermatopathologie zich nog in de beginfase.

TREFWOORDEN

kunstmatische intelligentie, dermatopathologie, digitale pathologie, artificial intelligence

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Al-Janabi S, Huisman A, Vink A, Leguit RJ, Offerhaus GJA, Kate FJWt, et al. Whole slide images for primary diagnostics in dermatopathology: a feasibility study. *Journal of Clinical Pathology*. 2012;65(2):152-8.
2. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Nov;16(11):703-15. PubMed PMID: 31399699. PMID: PMC6880861. Epub 20190809. eng.
3. Steiner DF, MacDonald R, Liu Y, Truszkowski P, Hipp JD, Gammage C, et al. Impact of deep learning assistance on the histopathologic review of lymph nodes for metastatic breast cancer. *Am J Surg Pathol*. 2018 Dec;42(12):1636-46. PubMed PMID: 30312179. PMID: PMC6257102. eng.
4. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Mirafior A, Werneck Krauss Silva V, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nature medicine*. 2019;25(8):1301-9.
5. Olsen TG, Jackson BH, Feeser TA, Kent MN, Moad JC, Krishnamurthy S, et al. Diagnostic performance of deep learning algorithms applied to three common diagnoses in dermatopathology. *Journal of pathology informatics*. 2018;9(1):32.
6. Knuutila JS, Riihilä P, Karlsson A, Tukiainen M, Talve L, Nissinen L, et al. Identification of metastatic primary cutaneous squamous cell carcinoma utilizing artificial intelligence analysis of whole slide images. *Scientific reports*. 2022;12(1):1-14.
7. Kulkarni PM, Robinson EJ, Sarin Pradhan J, Gartrell-Corrado RD, Rohr BR, Trager MH, et al. Deep learning based on standard H&E images of primary melanoma tumors identifies patients at risk for visceral recurrence and Death. *Deep learning-based prognostic biomarker for melanoma*. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(5):1126-34.
8. Brinker TJ, Kiehl L, Schmitt M, Jutzi TB, Krieghoff-Henning EI, Krahl D, et al. Deep learning approach to predict sentinel lymph node status directly from routine histology of primary melanoma tumours. *European Journal of Cancer*. 2021;154:227-34.
9. Kim RH, Nomikou S, Coudray N, Jour G, Dawood Z, Hong R, et al. Deep learning and pathomics analyses reveal cell nuclei as important features for mutation prediction of BRAF-mutated melanomas. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(6):1650-8. e6.
10. Hu J, Cui C, Yang W, Huang L, Yu R, Liu S, et al. Using deep learning to predict anti-PD-1 response in melanoma and lung cancer patients from histopathology images. *Translational oncology*. 2021;14(1):100921.
11. Johannet P, Coudray N, Donnelly DM, Jour G, Illa-Bochaca I, Xia Y, et al. Using machine learning algorithms to predict immunotherapy response in patients with advanced melanoma predicting immunotherapy response in advanced melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(1):131-40.
12. Alheejawi S, Berendt R, Jha N, Maity SP, Mandal M. Automated proliferation index calculation for skin melanoma biopsy images using machine learning. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2021;89:101893.
13. Pal A, Chaturvedi A, Chandra A, Chatterjee R, Senapati S, Frangi AF, et al. MICaps: Multi-instance capsule network for machine inspection of Munro's microabscess. *Computers in Biology and Medicine*. 2022;140:105071.
14. Decroos F, Springenberg S, Lang T, Paepper M, Zapf A, Metze D, et al. A deep learning approach for histopathological diagnosis of onychomycosis: not inferior to analogue diagnosis by histopathologists. *Acta Dermato-Venereologica*. 2021;101(8):adv0532-adv.
15. Flach RN, Stathonikos N, Nguyen TQ, Hoeve NDT, Diest PJv, Dooijeweert Cv. CONFIDENT-trial protocol: a pragmatic template for clinical implementation of artificial intelligence assistance in pathology. *BMJ Open*. 2023;13(6):e067437.
16. Doeleman T, Hondelink LM, Vermeer MH, van Dijk MR, Schrader AMR. Artificial intelligence in digital pathology of cutaneous lymphomas: A review of the current state and future perspectives. *Seminars in Cancer Biology*. 2023 2023/09/01;94:81-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Thom Doeleman
E-mail: t.doeleman@lumc.nl