

Artículo de revisión

Inteligencia artificial en patología: perspectivas actuales

Dr. Daniel Carvajal H.

Unidad de Anatomía Patológica

Departamento de Laboratorio Clínico, Banco de Sangre y Anatomía Patológica

Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Contacto: dcarvajal@alemana.cl

Resumen

En las últimas dos décadas, la capacidad de digitalizar láminas histológicas ha impactado la velocidad con se pueden compartir los datos con otros profesionales y el ámbito educacional. El aumento del poder computacional ha llevado al desarrollo de rutinas automatizadas de aprendizaje y detección. Estos métodos de inteligencia artificial tienen el potencial de mejorar el control de calidad, diagnóstico histológico y predicción de beneficio a tratamiento. Pueden enriquecerse además de información más allá de lo morfológico, al integrar datos genómicos al proceso. Es indudable que, durante los próximos 10 años, estos nuevos métodos objetivos permearán el funcionamiento del laboratorio de Anatomía Patológica a todo nivel, incrementando la eficiencia y los beneficios al paciente.

Introducción

Durante las últimas dos décadas, la masificación de herramientas para digitalización de láminas histológicas ha impactado la práctica de la Anatomía Patológica. La capacidad de compartir imágenes con otros patólogos (telepatología), el mejoramiento del almacenamiento y el acceso a sets de datos educacionales (para residentes o conferencias)⁽¹⁾ han sido algunas de las aplicaciones más conocidas. Sin embargo, en los últimos años, el aumento del poder computacional y los volúmenes de datos han llevado al desarrollo de rutinas de inteligencia artificial aplicables a diferentes ámbitos de interés del patólogo. Estos métodos utilizan datos estructurados y no estructurados, así como distintas “capas” de análisis^(2,3), para determinar clasificadores presentes en los tejidos, los cuales son observables o no para el profesional. En el siguiente artículo, revisaremos

algunas de las áreas de interés donde la inteligencia artificial puede incrementar el rendimiento de las tareas en Anatomía Patológica.

Control de calidad

La inteligencia artificial también puede asistir en el avance y control de la técnica histológica. Las diferencias en la tinción entre laboratorios constituyen una de las mayores fuentes de variabilidad en patología, y a su vez, son una de las barreras más importantes para la generalización de protocolos de análisis automatizados⁽²⁾. Esto puede lograrse a través de normalización del color, la cual puede variar el valor de un píxel en base a una distribución predeterminada. Otro recurso es el incremento de datos, que crea conjuntos de imágenes de diferentes colores, con el fin de aumentar la nitidez, brillo y contraste, así como también puede separar los colores de los diferentes componentes y normalizarlos individualmente.

Si bien, en términos generales, el funcionamiento del laboratorio de Anatomía Patológica ha permanecido fundamentalmente inalterado durante los últimos 30 años, la incorporación de plataformas automatizadas de alta velocidad para la adquisición de imágenes se ha convertido en un hecho cotidiano para los centros de mayor complejidad⁽⁴⁾. La creación de repositorios de imágenes para el entrenamiento continuo de patólogos, así como la capacidad de retroalimentación manual o automatizada con asistencia de inteligencia artificial, tiene el potencial de mejorar los resultados diagnósticos de los patólogos. Asimismo, la habilidad de controlar prospectiva y retrospectivamente el rendimiento de los profesionales tiene implicancias en la protección al paciente. Un ejemplo es la búsqueda de imágenes basada en contenido (CBIR, del inglés content-based image retrieval)⁽²⁾. CIBR cuantifica similitudes entre imágenes desde el punto de vista histopatológico y general, realizando un análisis profundo de texturas. Esta técnica ha logrado resultados certeros y puede asistir en la resolución de casos difíciles.

Diagnóstico histopatológico

El advenimiento de escáneres digitales de lámina completa ha ayudado al desarrollo del área de la histomorfometría cuantitativa, en la cual se entrenan rutinas en la detección y cuantificación de características⁽⁵⁾. Un requisito para estas técnicas es la capacidad de identificar los llamados "primitivos histológicos" (núcleo, célula, mitosis, glándula, etc.). Existen dificultades para su implementación masiva. El desarrollo de tareas específicas requiere un desarrollo

prolongado. Para localizar y segmentar adecuadamente una región, se requiere conocer toda la variabilidad de forma, textura y color que pueden tomar, lo que termina siendo un proceso tedioso. Luego de finalizada la parte preliminar, es común que los resultados sean menos certeros en un nuevo set de datos. Finalmente, esto redundaría en que son los desarrolladores los únicos que entienden el proceso de entrenamiento, lo cual dificulta la aprobación para su uso por entes reguladores^(3,4).

Sin embargo, en los últimos años se han logrado avances importantes. En el centro de este campo de estudio se encuentra la identificación y segmentación nuclear⁽¹⁾. Los algoritmos de inteligencia artificial son capaces de definir mapas de probabilidad⁽⁶⁾, separando regiones en dos clases, nuclear y no nuclear. Otros⁽⁷⁾ han enfocado el problema con tres aproximaciones, dándole a los contornos del núcleo la misma jerarquía. Como habíamos mencionado, trasladar los resultados a un set de validación, o incluso entre órganos, disminuye el rendimiento. Para evitar esto, se ha intentado definir un entrenamiento más transversal para estas rutinas de aprendizaje, a través de la generación de imágenes sintéticas⁽⁸⁾, las cuales combinan zonas de imágenes de diferentes orígenes anatómicos, así como también con áreas totalmente artificiales.

Otra área que se ha beneficiado del análisis computacional automatizado es la detección y gradación tumoral. Estas tareas representan un orden mayor a la simple detección de primitivos histológicos, ya que involucran una integración multiparamétrica (número y forma de núcleos, mitosis, evaluación de contornos tumorales, etc.).

Janowczyk et al⁽³⁾ obtuvieron una precisión de sobre el 75% de reconocimiento de cáncer invasor de mama utilizando una infraestructura abierta, la cual fue aplicable también a clasificación de linfoma (precisión del 97%) y la identificación de unidades más simples como núcleos (83%), epitelio (84%), túbulos (83%), linfocitos (90%) y mitosis (53%).

Nir et al⁽⁹⁾ realizaron un estudio en gradación de cáncer de próstata utilizando parches de imágenes obtenidos de micromatrices de tejido evaluadas por patólogos, considerando además la variabilidad de estos. Su rutina logró superar el 95% de precisión, sensibilidad y especificidad para diferenciar tejido benigno del maligno, y sobrepasó el 85% al definir cánceres de bajo a los de alto grado. Sin embargo, el algoritmo no sobrepasó el 60% de concordancia con múltiples observadores humanos.

Nearchou et al⁽¹⁰⁾, utilizando la plataforma propietaria HALO Next Generation Image Analysis Software de Indica Labs, lograron desarrollar una estratificación de riesgo basada en sobrevida en láminas de pacientes con cáncer de colon, a través de la cuantificación automatizada de linfocitos T, brotes tumorales y su relación espacial. Esta fue superior en términos pronósticos a la evaluación de infiltración tumoral de la Clasificación TNM. En cáncer de mama, y utilizando la sobrevida a 10 años como indicador, Turkki et al⁽¹¹⁾ desarrollaron un puntaje digital de riesgo, que identificó a tejidos de pacientes con mayor grado tumoral, mayor tamaño, compromiso de linfonodos y menor expresión de progesterona, todos marcadores de peor pronóstico. La precisión del modelo generado fue comparable a la realizada por expertos.

Predicción de beneficio a tratamiento

Las rutinas de inteligencia artificial pueden utilizar no sólo información de imágenes de láminas tradicionales teñidas con hematoxilina y eosina. Una extensión lógica es el análisis de marcadores de inmunohistoquímica, una técnica basada en detección de proteínas de interés con anticuerpos específicos. El análisis de algunos de estos blancos tiene un rol en la predicción del beneficio a algunos tratamientos específicos. En el caso del cáncer de mama, Tewary et al⁽¹²⁾ utilizaron imágenes de 50 casos escaneados a alta resolución, con detección de receptor de estrógeno y progesterona, y un portafolio de rutinas neurales artificiales. La cuantificación de la tinción de manera automatizada alcanzó una correlación superior al 90% con la evaluación de expertos, estándar actual para la decisión de tratamiento de bloqueo hormonal. Khameneh et al⁽¹³⁾ utilizaron análisis automatizado de secciones completas teñidas para HER2, marcador utilizado para la terapia dirigida trastuzumab, y rutinas de segmentación de membrana celular. Luego del entrenamiento, lograron un área bajo la curva de 99% para la detección de píxeles asociados a membrana y un 87% para definición de categoría de intensidad designada por patólogo.

Los datos morfométricos pueden ser interrogados más allá de la información puramente visual. La inestabilidad microsatelital es una alteración genética presente en algunos tipos tumorales, que los predispone a tener hipermutabilidad y está asociada a respuesta a tratamiento con inmunoterapia⁽¹⁴⁾, una clase nueva de drogas antineoplásicas que actúan activando la inmunidad antitumoral. Kather et al⁽¹⁵⁾ utilizaron láminas digitales de repositorios internacionales con anotación de

alteraciones moleculares y análisis de inteligencia artificial no supervisados. La rutina computacional fue capaz de distinguir eficientemente entre imágenes de tumores con y sin inestabilidad microsatelital a través de varios tipos histológicos: cáncer de colon, cáncer de estómago y cáncer de endometrio.

Oncotype DX es un estudio genómico predictivo que puede determinar el beneficio de tratamiento con quimioterapia en mujeres con cánceres de mama en etapa temprana, que expresen receptores de estrógeno y no tengan compromiso ganglionar⁽¹⁶⁾. Whitney et al⁽¹⁷⁾ realizaron un análisis histomorfológico de núcleos en 178 casos que cumplían criterios para la indicación de Oncotype DX. Utilizaron imágenes de gran aumento y resolución, así como modelos sucesivos de aprendizaje automatizado para dilucidar segmentación nuclear, sobreposición, regiones tumorales y estromales en distintas áreas de tumor, logrando identificar 216 características arquitecturales y de forma. Finalmente, el algoritmo fue capaz de discriminar entre casos extremos (bajo grado nuclear bajo puntaje Oncotype DX vs alto grado y alto puntaje) con un área bajo la curva de 0.83, así como casos con un puntaje bajo vs intermedio y alto con una certeza del 84%.

El cáncer de pulmón tiene una serie de alteraciones genéticas que lo hacen susceptible a tratamiento dirigido. Coudray et al⁽¹⁸⁾ utilizaron 1.634 casos del repositorio de imágenes de The Cancer Genome Atlas y aplicaron la arquitectura de inteligencia artificial GoogleNet. La rutina pudo distinguir entre parches tumorales y no tumorales con una precisión superior al 99% y entre adenocarcinomas y carcinomas escamosos con un área bajo la curva de 0.95. Cuando se correlacionó la información genómica de los casos y se consideraron adenocarcinomas con frecuencia alélica mayor al 10%, los algoritmos fueron capaces de identificar los casos con mutaciones del gen EGFR, que brindan sensibilidad para drogas bloqueadoras, con un área bajo la curva promedio de 0.83.

Conclusión

La capacidad de digitalizar láminas histológicas y el aumento del poder computacional traen consigo un cambio del paradigma de funcionamiento del laboratorio de Anatomía Patológica. La inteligencia artificial puede mejorar los procesos, el control de calidad y el entrenamiento de los patólogos. Los algoritmos de aprendizaje automatizado constituyen una herramienta que puede apoyar a los profesionales en términos diagnósticos y en el tamizaje de

casos para análisis molecular. La progresiva introducción de estos recursos en el trabajo de rutina tiene el potencial de eliminar tareas redundantes y asistir en una mejor atención para nuestros pacientes.

Referencias

1. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):e253-e61.
2. Komura D, Ishikawa S. Machine learning approaches for pathologic diagnosis. *Virchows Arch.* 2019;475(2):131-8.
3. Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. *J Pathol Inform.* 2016;7:29.
4. Colling R, Pitman H, Oien K, et al. Artificial intelligence in digital pathology: a roadmap to routine use in clinical practice. *J Pathol.* 2019.
5. Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities. *Med Image Anal.* 2016;33:170-5.
6. Song Y, Zhang L, Chen S, et al. Accurate Segmentation of Cervical Cytoplasm and Nuclei Based on Multiscale Convolutional Network and Graph Partitioning. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015;62(10):2421-33.
7. Kumar N, Verma R, Sharma S, et al. A Dataset and a Technique for Generalized Nuclear Segmentation for Computational Pathology. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36(7):1550-60.
8. Mahmood F, Borders D, Chen R, et al. Deep Adversarial Training for Multi-Organ Nuclei Segmentation in Histopathology Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2019.
9. Nir G, Karimi D, Goldenberg SL, et al. Comparison of Artificial Intelligence Techniques to Evaluate Performance of a Classifier for Automatic Grading of Prostate Cancer From Digitized Histopathologic Images. *JAMA Netw Open.* 2019;2(3):e190442.
10. Nearchou IP, Lillard K, Gavriel CG, et al. Automated Analysis of Lymphocytic Infiltration, Tumor Budding, and Their Spatial Relationship Improves Prognostic Accuracy in Colorectal Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(4):609-20.
11. Turkki R, Bychkov D, Lundin M, et al. Breast cancer outcome prediction with tumour tissue images and machine learning. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177(1):41-52.
12. Tewary S, Arun I, Ahmed R, et al. AutoIHC-scoring: a machine learning framework for automated Allred scoring of molecular expression in ER- and PR-stained breast cancer tissue. *J Microsc.* 2017;268(2):172-85.
13. Khameneh FD, Razavi S, Kamasak M. Automated segmentation of cell membranes to evaluate HER2 status in whole slide images using a modified deep learning network. *Comput Biol Med.* 2019;110:164-74.
14. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3753-8.
15. Kather JN, Pearson AT, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med.* 2019;25(7):1054-6.
16. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-21.
17. Whitney J, Corredor G, Janowczyk A, et al. Quantitative nuclear histomorphometry predicts oncotype DX risk categories for early stage ER+ breast cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):610.
18. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med.* 2018;24(10):1559-67.