



Fremtidens patologi er digital

KRONIKK

DORDI LEA

dlea@sus.no

Dordi Lea er spesialist i patologi og overlege ved Avdeling for patologi, Stavanger universitetssjukehus. Hun har nylig disputert på et emne innen kvantitativ patologi ved Klinisk Institutt I, Universitetet i Bergen. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LINDA HATLESKOG

Linda Hatleskog er spesialist i patologi og overlege ved Avdeling for patologi, Stavanger universitetssjukehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Digitalisering og kunstig intelligens som løsningen på problemet med få patologer og stort arbeidspress er neppe nok.

Digital patologi innebærer at analoge data om mikroskopiske og makroskopiske preparater overføres til digitale data ved hjelp av informasjonsteknologi. En slik digitalisering kan sies å være et paradigmeskifte for patologifaget. Logistikken blir enklere, og strekkoder gjør det mulig å spore prøver slik at risikoen for forbyttning blir redusert (1). Digitalisering kan også effektivisere diagnostikken, blant annet gjennom bruk av kunstig intelligens. Digitale verktøy, som bildebehandling, vil kunne assistere patologene, særlig i arbeidsoppgaver som innebærer måling og kvantifisering (2).

Mangel på patologer

Det er mangel på patologer både i Norge og utlandet. I Norge er om lag 1 av 4 spesialister i patologi over 60 år (3). For spesialisthelsetjenesten som helhet er knappe 17 % av legene 60 år eller eldre. Videre er en lav andel av patologene under spesialisering, kun 30 % (3). Dette er blant de laveste andelene av alle spesialitetene. Årlig er det om lag 20 nye spesialistgodkjenninger i patologi, hvorav drøyt 30 % er konverteringer fra andre EØS-land (4). Denne prosentandelen er blant de høyeste av spesialitetene og gir grunn til å reflektere rundt internasjonal solidaritet i et helse- og ressursperspektiv. Tilveksten er uansett på langt nær nok til å dekke behovet når mange av dagens kolleger pensjoneres i løpet av de nærmeste årene.

«Tilveksten er uansett på langt nær nok til å dekke behovet når mange av dagens kolleger pensjoneres i løpet av de nærmeste årene»

Antallet prøver og arbeidet med hver prøve har økt år for år blant annet på grunn av utviklingen av persontilpasset medisin. Ny kunnskap og teknologi, for eksempel muligheten for – og etter hvert kravet om – mutasjonsanalyser, har i hovedsak ført til mer arbeid for patologene.

De senere tiårene har det innenfor patologi vært en utvikling fra kvalitative til mer kvantitative vurderinger (5). For flere vevsproteiner er det krav til semikvantitativ vurdering for å kunne gi medikamentell behandling, for eksempel immunterapi eller behandling av HER2-positiv kreft. Ved slike vurderinger er reproduserbarhet en utfordring. Flere studier viser stor inter- og intraobservatørvariasjon, særlig innfor gradering av svulster, tolkning av immunhistokjemi og diagnostisering av forstadier til kreft (6–8). Når man gjør vurderinger i mikroskop, som telling av celler eller tolkning av proteinuttrykk ved immunhistokjemi, er det en rekke utilsiktede feilkilder (9, 10). Disse kan reduseres ved bruk av digital bildeanalyse som supplement i diagnostikken (11).

Bildeanalyse har røtter tilbake til slutten av 1600-tallet, da van Leeuwenhoek utviklet en metode for å måle objekt i mikroskopet. Digital bildeanalyse har til hensikt å hente ut meningsfull informasjon fra bilder på en objektiv og reproducerbar måte (12).

Kunstig intelligens

Kunstig intelligens er et felt innenfor datateknologi hvor målet er å få maskiner til å tenke som mennesker. Videre kan man ved kunstig intelligens hente ut informasjon ut over menneskelig visuell persepsjon. Maskinlæring er et område av kunstig intelligens hvor man gjennom statistisk programmering gir datasystemer evnen til å lære fra data de blir eksponert for.

«Man kan ved kunstig intelligens hente ut informasjon ut over menneskelig visuell persepsjon»

Maskinlæring deles i overvåket og uovervåket læring, hvor overvåket læring har definerte utfall, mens uovervåket læring ikke har predefinerte utfall (12). Dyplæring er en form for maskinlæring hvor man bruker dype kunstige nevralt nettverk som evner å tilegne seg kunnskap om noe maskinen ikke kan fra før. Denne prosessen kan forstås som kunstig simulering av den menneskelige hjernen. Både maskinlæring og dyplæring krever trening/opplæring av programvaren før verktøyene kan tas i bruk (13).

Dyplæring som verktøy i diagnostikken

I løpet av 2022 innføres et nasjonalt screeningprogram for tarmkreft. Det forventes at dette vil generere flere evnsprøver til patologiavdelingene, da flere pasienter vil få utført koloskopi. I en studie fra USA ble det utviklet et dyplæringsverktøy med en nøyaktighet på 93 % for klassifisering av polyper fra tykk- og endetarm (14). Normal slimhinne ble også inkludert i analyseverktøyet. Man kan tenke seg at slike dyplæringsverktøy kan screene prøver og komme med diagnoseforslag, og så kan patologen kontrollere og signere ut prøvesvaret.

Det foregår en rekke studier på bruk av kunstig intelligens, som maskinlæring og dyplæring, både for screening av prøver, gradering og prognostisering av svulster. I flere studier har man sett på bruk av dyplæring som verktøy i gradering av prostatakreft. Kunstig intelligens har i disse studiene vist like gode eller bedre resultater sammenlignet med patologer (15, 16). Slike hjelpemidler kan være tidsbesparende for patologer, da man ofte bruker mer tid på å gradere svulsten enn på å stille den faktiske diagnosen. I tillegg vil det kunne avhjelpe utfordringene med intra- og interobservatørsamsvar innenfor graderingen av prostatakreft (15). Et annet lovende bruksområde for dyplæring er identifisering av lymfeknutemetastaser ved for eksempel brystkreft (17).

Utfordringer ved bruk av dyplæring

Bruk av dyplæring involverer komplekse dataalgoritmer (*black box*) som ikke nødvendigvis kan etterprøves av mennesker (18). Det kan for eksempel gjelde prognostiske verktøy i kreftdiagnostikk, hvor datamaskinen gjenkjenner detaljer som er for komplekse eller subtile for det menneskelige øyet. Kan vi stå ansvarlig for disse vurderingene i prøvesvaret som går ut til rekvirenten? Når feildiagnoser oppdages i dag, er det andre patologer som etterprøver initial vurdering. Vil vi kunne etterprøve vurderinger og diagnoser stilt av kunstig intelligens?

«Vil vi kunne etterprøve vurderinger og diagnoser stilt av kunstig intelligens?»

En analog er utviklingen av selvkjørende biler. Man tenker at disse kan føre til færre trafikkulykker ved at den menneskelige feilkilden elimineres eller minimeres. Når en selvkjørende bil likevel er involvert i en ulykke, genereres mye oppmerksomhet (19). Hvem er ansvarlig for ulykken? Produsenten av bilen/programvaren eller personen bak rattet?

Før dyplæring eventuelt tas i bruk som diagnoseverktøy, kan det være nyttig å reflektere rundt betydningen dette vil ha for spesialistutdanningen og patologenes selvstendige diagnostiske arbeid. Hvordan kan man sikre at leger under spesialisering selvstendig i tilstrekkelig grad trener seg opp til å identifisere og vurdere diagnostiske kriterier når et diagnoseforslag allerede presenteres på dataskjermen? I en stadig travlere arbeidsdag, med stadig flere prøver og et økende antall analyser for hver prøve, hvordan kan man være sikker på at spesialisten gjør tilsvarende samvittighetsfulle vurderinger fremfor raskt å godta maskinens diagnoseforslag, for så effektivt å kunne gå videre til neste prøve? Risikerer vi å stole så mye på maskinene at vi ikke tør å gjøre egne selvstendige vurderinger, for eksempel hvis det vi hadde tenkt ikke samsvarer med maskinens vurdering?

Digital hjelp er ikke nok

Enkelte patologiavdelinger i Norge har allerede blitt digitaliserte, og flere vil bli det i løpet av det kommende året (20, 21). Denne endringen åpner for nye verktøy i diagnostikken, enten i form av kvantitativ digital bildeanalyse eller mer avansert bildeanalyse ved bruk av kunstig intelligens. Studier så langt tyder imidlertid ikke på at patologens diagnostisering av vevsprøver på skjerm kommer til å gå raskere eller være bedre enn diagnosene som blir stilt i lysmikroskop (22, 23).

«Risikerer vi å stole så mye på maskinene at vi ikke tør å gjøre egne selvstendige vurderinger?»

Hvilken rolle kunstig intelligens vil kunne spille i diagnostikken, er fortsatt uavklart (14, 16, 24). Med en stadig økende arbeidsmengde og et aldrende patologkorps frykter vi uansett at den hjelpen utviklingen av nye teknologiske hjelpemidler vil kunne gi, ikke vil være nok. Vi opplever at det generelt er liten bevissthet rundt patologenes arbeidssituasjon og den viktige rollen vi har blant annet i pakkeforløp. Pandemien har satt søkelys på ressursituasjonen på intensivavdelingene. Vi henstiller våre ledere og tillitsvalgte til å gjøre det samme for patologifaget.

REFERENCES

1. Griffin J, Treanor D. Digital pathology in clinical use: where are we now and what is holding us back? *Histopathology* 2017; 70: 134–45. [PubMed][CrossRef]
2. Pallua JD, Brunner A, Zelger B et al. The future of pathology is digital. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 153040. [PubMed][CrossRef]
3. Den norske patologforening. Årsrapport 2020. https://www.legeforeningen.no/globalassets/foreningsledd/fagmedisinske-foreninger/den-norske-patologforening/arsrapport-dnp-2020_.pdf Lest 28.3.2022.
4. HelseDirektoratet. Leger i kommunene og spesialisthelsetjenesten. Rapport 2020. https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/leger-i-kommune-og-spesialisthelsetjenesten/Leger%20i%20kommunene%20og%20spesialisthelsetjenesten%20-%20rapport%202020.pdf/_attachment/inline/gbcf5459-80e6-4716-ab00-1766e0cc0db:ac1f2b4e2a8216bf8aa6246e843249ffc49721db/Leger%20i%20kommunene%20og%20spesialisthelsetjenesten%20-%20rapport%202020.pdf Lest 28.3.2022.
5. Laurinavicius A, Laurinaviciene A, Dasevicius D et al. Digital image analysis in pathology: benefits and obligation. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2012; 35: 75–8. [PubMed][CrossRef]
6. Elmore JG, Longton GM, Carney PA et al. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. *JAMA* 2015; 313: 1122–32. [PubMed][CrossRef]
7. Fuchs TJ, Buhmann JM. Computational pathology: challenges and promises for tissue analysis. *Comput Med Imaging Graph* 2011; 35: 515–30. [PubMed][CrossRef]
8. Zlobec I, Steele R, Michel RP et al. Scoring of p53, VEGF, Bcl-2 and APAF-1 immunohistochemistry and interobserver reliability in colorectal cancer. *Mod Pathol* 2006; 19: 1236–42. [PubMed][CrossRef]
9. Bui MM, Riben MW, Allison KH et al. Quantitative Image Analysis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemistry for Breast Cancer: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1180–95. [PubMed][CrossRef]
10. Butter R, 't Hart NA, Hooijer GK et al. Multicentre study on the consistency of PD-L1 immunohistochemistry as predictive test for immunotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2020; 73: 423–30. [PubMed][CrossRef]
11. Aeffner F, Wilson K, Martin NT et al. The Gold Standard Paradox in Digital Image Analysis: Manual Versus Automated Scoring as Ground Truth. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 1267–75. [PubMed][CrossRef]
12. Aeffner F, Zarella MD, Buchbinder N et al. Introduction to Digital Image Analysis in Whole-slide Imaging: A White Paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol Inform* 2019; 10: 9. [PubMed][CrossRef]
13. Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. *J Pathol Inform* 2016; 7: 29. [PubMed][CrossRef]
14. Korbar B, Olofson AM, Miralflor AP et al. Deep Learning for Classification of Colorectal Polyps on Whole-slide Images. *J Pathol Inform* 2017; 8: 30. [PubMed][CrossRef]
15. Nagpal K, Foote D, Liu Y et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer. *NPJ Digit Med* 2019; 2: 48. [PubMed][CrossRef]
16. Ström P, Kartasalo K, Olsson H et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 222–32. [PubMed][CrossRef]
17. Steiner DF, MacDonald R, Liu Y et al. Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1636–46. [PubMed][CrossRef]
18. Levine AB, Schlosser C, Grewal J et al. Rise of the Machines: Advances in Deep Learning for Cancer Diagnosis. *Trends Cancer* 2019; 5: 157–69. [PubMed][CrossRef]
19. Maxmen A. Self-driving car dilemmas reveal that moral choices are not universal. *Nature* 2018; 562: 469–70. [PubMed][CrossRef]
20. Felles nettløsning for spesialisthelsetjenesten. Interregionalt forum for digital patologi. <https://spesialisthelsetjenesten.no/interregionalt-forum-for-digital-patologi> Lest 10.1.2022.
21. Svanes BJ, Kvien E, Aga E. Nye skjermar skal gjere det raskare å oppdage kreft. *NRK* 24.11.2021. <https://www.nrk.no/vestland/nye-skjermar-skal-gjere-det-raskare-a-oppdage-kreft-1.15742102> Lest 10.1.2022.

22. Mills AM, Gradecki SE, Horton BJ et al. Diagnostic Efficiency in Digital Pathology: A Comparison of Optical Versus Digital Assessment in 510 Surgical Pathology Cases. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 53–9. [PubMed][CrossRef]
 23. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E et al. Whole Slide Imaging Versus Microscopy for Primary Diagnosis in Surgical Pathology: A Multicenter Blinded Randomized Noninferiority Study of 1992 Cases (Pivotal Study). *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 39–52. [PubMed][CrossRef]
 24. Skrede OJ, De Raedt S, Kleppe A et al. Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study. *Lancet* 2020; 395: 350–60. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 27. juni 2022. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0155

Mottatt 22.2.2022, godkjent 28.3.2022.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. august 2022.