

Mesterséges intelligencia alkalmazása a patológiában- Szövettani entitások elkülönítését segítő döntéstámogató rendszer

A mesterséges intelligencia (MI) gyors fejlődése számos új lehetőséget nyitott a diagnosztikus orvosi szakmákban. Az újfajta biomarker rendszerek a terápiás döntés optimalizálása mellett a patológiai diagnosztikában is a gyors és megbízhatóan használható döntéstámogató rendszer kialakítását vizionálják. A nagy esetszámban előforduló alacsony és magas grádusú tumorok alcsoportjainak meghatározása még mindig a hagyományos patológiai döntéshozatalon alapul, ugyanakkor a folyamatosan emelkedő klinikai esetszámok és az interobszerver variabilitás miatt a túl- és alulkezelt betegeknek az aránya növekszik. Ez megteremti az igényt az MI alapú döntéstámogató rendszer kialakítása iránt.

Kutatás fókusza a húgyhólyag non-invazív papillaris urothelialis carcinomáinak (NIPUC) grádusbesorolása, ezen belül elsősorban a low-grade és high-grade papillaris urothelialis carcinomák elkülönítése, adaptálható MI-alapú modellek segítségével. Az elgondolás alapvetően nem a humán erőforrás lecserélésére irányul, hanem egy olyan döntéstámogató rendszer fejlesztésére, amely pontos, különböző szubtípusú daganatsejtek jellemző paraméterei révén csökkenti a diagnosztikus szubjektivitást, és hozzájárul a reprodukálhatóbb grádusbesoroláshoz.

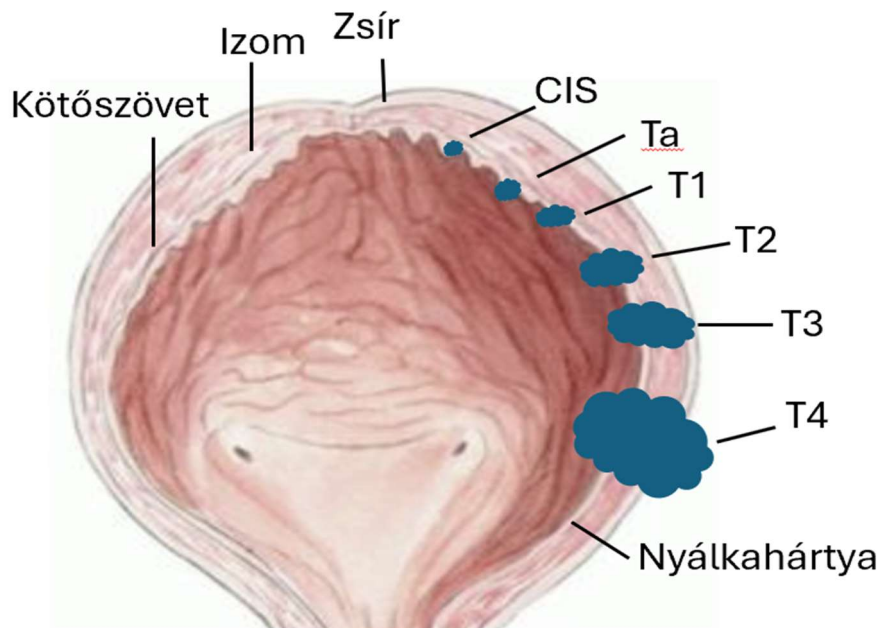
A primer, hám eredetű húgyhólyag tumor az urothelialis tractus leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganata, világviszonylatban pedig a 9-10. leggyakrabban előforduló tumoros megbetegedés. A hám eredetű hólyagtumороkat 2022-es World Health Organisation (WHO) klasszifikáció alapján [1] négy csoportra oszthatjuk: 1. urothelialis, 2. laphám, 3. glanduláris, valamint 4. urachal/diverticularis szövetszaporulatra.

Jelen kutatásunkban az urothelialis eredetű daganatok (UT), ezen belül a NIPUC diagnosztikájának fejlesztésére törekszünk MI alapú modellek segítségével. Az UT incidenciája ~5,6/100 000 fő/év, de földrajzi régióként és a nemek közötti megoszlást tekintve jelentős eltéréseket mutat. A hólyagdaganat legmagasabb előfordulási arányát Európában

figyelték meg, és férfiakban 3-4-szer gyakrabban fordul elő. Az UT az összes rosszindulatú daganat kb. 3–4%-át teszi ki [2]. Sajnos a megbetegedés viszonylag magas halálozási arányszámmal rendelkezik: az UT az összes tumoros halálozás kb. 2%-át adja világszerte, a mortalitási arány pedig kb. 35–37% [3]. A kockázati tényezők között a dohányzás szerepe a legjelentősebb, dohányosokban kb. 2–4-szer magasabb az esély a betegség kialakulására, és a hólyagtumorkok nagyjából 50%-a társítható dohányzáshoz [4], [5]. A magasabb humán fejlettségi indexű (HDI) országokban a halálozási arányok csökkenő tendenciát mutatnak, részben a dohányzás elterjedésének visszaesése, részben a terápiás lehetőségek javulása miatt [6]. A cigarettában található carcinogén anyagok mellett a foglalkozási ártalmaknak is jelentős szerepe van a hólyagdaganatok kialakulásában. Több toxikus anyag kóros expozícióját is összefüggésbe hozták a tumor kockázatával: a betegség incidenciája a festék-, gumi-, és kőolajiparban dolgozók körében magasabb, míg a mortalitás legmagasabb kockázata az elektromos- és vegyipari dolgozóknál figyelhető meg [7]. A szubszaharai régióban egy bizonyos féregnek, a *Schistosoma haematobium* fertőzésnek fontos szerepe van a hólyagdaganatok kialakulásában [8], míg nők esetében a cannabis fogyasztással kapcsolatos fokozott kialakulási valószínűséget igazolták [9].

A hólyagdaganatok leggyakrabban megjelenő tünete közé tartozik a mikroszkópos vagy makroszkópos haematuria. Az UT-ban daganatban előforduló genetikai eltérések közül az alacsonyabb grádusba sorolható hólyagdaganatok a PIK3CA és FGFR3 mutációs útvonalakon, míg a high-grade carcinomák a CDKN2A és TP53 útvonalakon alakulnak ki [10], emellett bizonyos génelterések (NAT2, GSTM1) fokozhatják az expozíció során elszenvedett carcinogenesis kockázatát [11]. A daganat kiterjedésére, az invázió súlyosságának meghatározására az úgynevezett nemzetközi TNM rendszert alkalmazzák, mely az 1. ábrán látható. Ez alapján látható, hogy a Ta, T1 és a CIS stádiumú daganatokat a nem izominvazív (NMIBC) kategóriájába soroljuk, ezek a betegség lefolyásának szempontjából nem számítanak rosszindulatú kórfolyamatnak. Emiatt bizonyos intézményekben a NMIBC-t nem tekintik valódi neoplasticus elváltozásnak, csak az izominvazív hólyagdaganatokat, így a kódolási- és tumorregiszter rendszerek adataiban eltérések észlelhetők [12]. A nem izominvazív (Ta) és a lamina propriát infiltráló (T1) hólyagdaganatok 75%-a kizárólag a nyálkahártyára korlátozódó, nem invazív UT húgyhólyagrák, amely leggyakrabban papillaris architektúrába rendeződő szövetszaporulat formájában mutatkoznak a szövettani mintákban. A kórkép patológiai értékelése olyan területe a rutin szövettani diagnosztikának, amely még tapasztaltabb patológusok számára is kihívást jelent. Az egyik ezzel összefüggésbe hozható ok, hogy jelenleg

nincs egy egységes morfológiai kritériumrendszer, amely alapján egyértelműen el lehetne különíteni egymástól a két kategóriát.



1. ábra: A tumor lehetséges elhelyezkedése TNM klasszifikáció alapján (saját ábra)

Habár a daganatsejtek magi atypiája egyértelműen nem kvantifikálható, a különböző MI modellek a magméret emelkedésének értékeit, a tumorsejtek magi festődési intenzitását és variabilitását, a magvacskák előfordulási gyakoriságát, továbbá a daganatsejtek osztódási képességét már sok esetben a humán erőforráshoz viszonyítva is jobban tudják mérni. Különösen fontos tehát olyan, MI számára is objektív és mérhető keretrendszer kidolgozása, amely alapján a modell valóban el tudja különíteni a daganatos elváltozást a normál sejtektől, az alacsonyabb grádusú formákat a magasabbaktól. Az eddigi kutatások még nem foglalkoztak low-grade (grade 2) és a high-grade (grade 2) differenciáldiagnosztikai problémára épített, standardizált morfolometriai keretrendszer létrehozásával, amely csökkenthetné a csoportok besorolása közötti eltéréseket.

A hólyagdaganatok patológiai diagnosztikájában az elváltozás grádusa, kiterjedése (invázió mélysége), a szövettani mintázata és az ezzel párhuzamosan meglévő molekuláris eltérések kiemelt szerepet játszanak a betegség kórlefolását illetően. Nem meglepő, hogy hólyagdaganatokban a MI szerepe egyre nagyobb lesz - nem csak a grádusbesorolási- és differenciáltsági fok meghatározásában, hanem a normál és neoplastikus szövetek elkülönítésében, a prognózis-becslésben, illetve a morfológiai mintázat alapú molekuláris útvonalak meghatározásában is. A patológus orvosi közösség a diagnózis felállításában empirikus és szubjektív értékelési szisztémát használ. A grádus besorolás szubjektivitási tényezőinek redukálása központba helyezte a transzparens, objektív döntéstámogató rendszerek

használatát diagnosztizálásra [13]. A döntéstámogató rendszerek gyakorlati alkalmazásához szükség van ahhoz, hogy a fejlesztett modellek megfelelően reprodukálhatóak legyenek, és az elvárt jogi és informatikai szabályrendszereknek egyaránt megfeleljenek. Az MI döntéstámogató modellek használhatósága nem kizárólag a hagyományos patológiai munkafolyamatok javítására korlátozódik, hanem egyre inkább meghatározó szerep jut a kockázatbecslést célzó rendszerek kialakításának [14].

A jelenlegi kutatás kezdeti részét a retrospektív adatgyűjtés adta. A győri Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház Patológiai osztályának archív anyagából 2020-ig visszamenőleg kigyűjtésre kerültek azok az esetek, amelyekben low-grade vagy high-grade papillaris urothelialis carcinoma került diagnosztizálásra. A retrospektív megközelítés több szempont szerint is erősítheti a végleges modell hitelesítési eljárását. Elsősorban lehetővé teszi, hogy a fejlesztett modell kellően nagy elemszámmal és megfelelő mennyiségben integrálható tanítóadattal rendelkezzen. Másodsorba vizsgálhatóak a diagnózis időpontjában felállított prospektív eseménysorozatok is, amely a tévesen alul-diagnosztizált low-grade, és nem megfelelően diagnosztizált high-grade entitások azonosításában nyújthatnak segítséget. A fejlesztett modell tehát nem csupán a morfológiai mintázatok felismerése révén formázható, hanem hosszabb távon a modell által elkülönített alcsoportok daganatinak valódi biológiai viselkedése is vizsgálható.

A retrospektív esetanyag összeállítását követően a kutatás második meghatározó szakasza a kiválasztott metszetek digitalizálása, amely jelenleg is zajlik. Ez a Patológiai osztályon rendelkezésre álló 3DHISTECH szkennelő segítségével történik meg. A digitalizálás során teljes metszeti képek (WSI) jönnek létre, amelyek biztosítják az alapot az MI-fejlesztési munkafázisaihoz. A digitális metszetek előnye, hogy egyrészt archiválhatók, újraértékelhetők és összehasonlíthatók, másrészt lehetőséget nyújtanak arra, hogy több rögzített esetet, egyidőben, egymás morfológiai mintázatát összehasonlítva kerüljenek kiértékelésre. A digitalizált képanyagot megfelelő modellbeállítási eljárások miatt nem csak egy adott szisztéma alapján fogjuk szkennelni, hanem különböző bementi scannelt egységekben ellenőrizzük annak lehetőségét, hogy az MI mely beállítási paraméterek mellett képes „legideálisabban” működni. A programunk egyik legfontosabb feladata a megfelelő tanítóadatok kiválasztása, illetve ezeknek a megfelelő súlyozása. Azokat a morfológiai jellemzőket keressük leginkább, amelyek kellő megbízhatósággal, kevés hozzáadott plusz súllyal lesznek képesek a low-grade és high-grade daganatok elkülönítésére. A WSI alapú gépi tanulási módszerek különösen alkalmasak lehetnek arra, hogy a besorolás ne pusztán a hagyományos szövettani feldolgozás során

integrált, nem számszerűsíthető besorolási szisztémán alapuljon, hanem objektív, numerikus értékrendszer szerint történjen meg.

A tanítóadatok jellemzői közül kiemelt jelentőséggel bír a mag–citoplazma arány, amely high-grade esetekben magasabb arányszámot ad, valamint a sejtmagok mérete, amely a rosszul differenciált kórképekben mutat emelkedő értéket. Potenciálisan jól felhasználható jellemző vektor lehet a grádus besorolásban a poli- és hyperchromasia, vagyis a sejtmagok eltérő vagy fokozottabb festődési intenzitása. A kromatin karakterének és intenzitásának változásai a daganatsejtek differenciáltsági fokával és genetikai instabilitásával is összefüggésbe hozhatók. High-grade daganatokban a festődési mintázat gyakran durvább, szabálytalanabb, intenzívebb, ennek megfelelően a színeloszlás, textúra, festődési homogenitás vagy ezekből származtatott képi jellemzők vizsgálata fontos része a tanítóadathalmaz kialakításának. Jól számszerűsíthető jellemző vektor a prominens nucleolusok jelenléte is, vagyis a sejtmagban reprezentálódó magvacskák száma. Ezek nagyobb arányú megjelenése a magasabb grádusú UT egyik releváns kritériuma. Ugyancsak nagy jelentőséggel bír a mitotikus aktivitás a low- és high-grade kórfolyamatok elkülönítésében. Az osztódások számbeli értéke és a lokalizációja egyaránt jelentős a grádus megadásakor.

A kutatásban olyan alternatív mesterségesintelligencia-paradigmák alkalmazhatósága kerül bevezetésre, mint a gyengén felügyelt tanulás (WSL), a felügyelet nélküli tanulás (USL) és a transfer learning (TL). A klasszikus, szigorúan felügyelt tanulásra épülő rendszerekkel szemben a felsorolt megközelítések költséghatékonyabban és rugalmasabban alkalmazhatók lehetnek uropatológiai környezetben.

A fejlesztett MI modell többszintű hitelesítési eljárason alapul. A döntéstámogató rendszer teljesítményét klasszikus statisztikai és gépi tanulási teljesítménymutatók segítségével kívánjuk értékelni. A második validációs szint immunhisztokémiai eljárás alapján történhet meg, ennek során a modell által elkülönített morfológiai alcsoportok molekuláris eltéréseinek fehérje természetű megjelenését kívánjuk igazolni. A harmadik lehetséges hitelesítési procedúra a klinikai validáció, vagyis annak elemzése, hogy a modell által elkülönített csoportok mennyiben tükrözik a daganatok valós biológiai viselkedését. Ennek elemzése a prospektív utánpótlási adatok alapján a kiújulás, valamint az inváziós progresszió előfordulási valószínűségek vizsgálatával történhet meg.

A jelenlegi munkafázis egyik fontos eredménye, hogy a kutatás nem kizárólag technológiai innovációként, hanem klinikopatológia területén is felhasználhatóvá válik. A morfológiai jellemzők kiválasztása, a digitalizált anyag felépítése, a validációs szintek meghatározása,

valamint a klinikai utánkövetési szempontok mind azt szolgálják, hogy a fejlesztendő modell valódi diagnosztikai relevanciával rendelkezzen. A projekt hosszú távú értéke éppen abban rejlik, hogy nem egyetlen algoritmus teljesítményére épül, hanem a patológiai szövettani értékelés, a digitális adatfeldolgozás és a klinikai kimenetek összekapcsolására törekszik.

Összességében az elmúlt fél év során sikerült a kutatási projekt tudományos és módszertani alapjait jelentős mértékben megerősíteni. A témaválasztás klinikai relevanciája, a retrospektív adatgyűjtés megvalósíthatósága, a digitalizáció technikai háttere, a morfológiai jellemzők szakmailag megalapozott kiválasztása, valamint a többszintű validációs stratégia együttesen olyan kutatási irányt rajzolnak ki, amely hosszabb távon érdemben hozzájárulhat a húgyhólyag papillaris urothelialis daganatainak objektívebb és biológiailag pontosabb értékeléséhez. A digitális patológia és a mesterséges intelligencia összehangolt alkalmazása ezen a területen nemcsak a diagnosztikai reprodukálhatóságot javíthatja, hanem új szempontokat is nyithat a daganatok viselkedésének megértésében és a klinikai döntéshozatal támogatásában.

Rövidítésjegyzék:

MI- mesterséges intelligencia

NIPUC- non-invazív papillaris urothelialis carcinoma

WHO- World Health Organisation

UT- urothelialis eredetű daganatok

HDI- humán fejlettségi indexű

NMIBC- nem izominvazív

WSI- teljes metszeti képek

WSL-gyengén felügyelt tanulás

USL- felügyelet nélküli tanulás

TL- transfer learning

Felhasznált irodalom

[1] Holger Moch Urinary and Male Genital Tumours 5th Edition (WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 8) ,International Agency for Research on Cancer (IARC Publications)Lyon, 2022, 576

- [2] Jubber, I., Ong, S., Bukavina, L., Black, P. C., Compérat, E., Kamat, A. M., Kiemeny, L., Lawrentschuk, N., Lerner, S. P., Meeks, J. J., Moch, H., Necchi, A., Panebianco, V., Sridhar, S. S., Znaor, A., Catto, J. W. F., & Cumberbatch, M. G. (2023). Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. In *European Urology* (Vol. 84, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.03.029>
- [3] Zhang, Y., Rungay, H., Li, M., Yu, H., Pan, H., & Ni, J. (2023). The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. *Journal of Global Health, 13*. <https://doi.org/10.7189/JOGH.13.04109>
- [4] Alouini, S. (2024). Risk Factors Associated with Urothelial Bladder Cancer. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 21, Issue 7).
- [5] Lenis AT, Lec PM, Chamie K, MSHS M. Bladder Cancer: A Review. *JAMA*. 2020;324(19):1980–1991. doi:10.1001/jama.2020.17598
- [6] Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E. M., Gontero, P., Mostafid, A. H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Roupřet, M., Shariat, S. F., Sylvester, R., Zigeuner, R., Capoun, O., Cohen, D., Escrig, J. L. D., Hernández, V., Peyronnet, B., Seisen, T., & Soukup, V. (2019). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. In *European Urology* (Vol. 76, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
- [7] Smith, N. D., Prasad, S. M., Patel, A. R., Weiner, A. B., Pariser, J. J., Razmaria, A., Maene, C., Schuble, T., Pierce, B., & Steinberg, G. D. (2016). Bladder Cancer Mortality in the United States: A Geographic and Temporal Analysis of Socioeconomic and Environmental Factors. *Journal of Urology, 195*(2). <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.07.091>
- [8] Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Znaor, A., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. In *European Urology* (Vol. 71, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.010>
- [9] J. Huang, D. Huang, et al., Association between cannabis use with urological cancers: A population-based cohort study and a mendelian randomization study in the UK biobank, *Cancer Medicine* 12 (3) (2023). <https://doi.org/10.1002/cam4.5132>
- [10] H. Moch, P. A. Humphrey, T. M. Ulbright, V. E. Reuter: Urinary and Male Genital Tumours, 5th Edition, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2022, 577
- [11] Figueroa, J. D., Koutros, S., Colt, J. S., Kogevinas, M., Garcia-Closas, M., Real, F. X., Friesen, M. C., Baris, D., Stewart, P., Schwenn, M., Johnson, A., Karagas, M. R., Armenti, K. R., Moore, L. E., Schned, A., Lenz, P., Prokunina-Olsson, L., Banday, A. R., Paquin, A., ...

Silverman, D. T. (2015). Modification of occupational exposures on bladder cancer risk by common genetic polymorphisms. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(11). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv223>

[12] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3). <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

[13] Beijert, I. J., Cheng, L., Liedberg, F., Plass, K., Williamson, S. R., Gontero, P., Ribal, M. J., Babjuk, M., Black, P. C., Kamat, A. M., Algaba, F., Berman, D. M., Hartmann, A., Masson-Lecomte, A., Rouprêt, M., Lopez-Beltran, A., Samaratunga, H., Shariat, S. F., Mostafid, A. H., ... Downes, M. R. (2023). International Opinions on Grading of Urothelial Carcinoma: A Survey Among European Association of Urology and International Society of Urological Pathology Members. *European Urology Open Science*, 52. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2023.03.019>.

[14] Leite, K. R. M., & Melo, P. A. de S. (2024). Artificial Intelligence in Uropathology. In *Diagnostics* (Vol. 14, Issue 20). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14202279>