

# Dermatopatológia ako nevyhnutná súčasť dermatologickej diagnostiky a terapie – náhľad do budúcnosti

## Dermatopathology as an essential part of dermatological diagnostics and therapy – a glimpse into the future

Adamicová, K.

Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky kožných ochorení v Martine

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

### Súhrn

Už viac ako 100 rokov je dermatopatológia nevyhnutnou diagnostickou súčasťou tak dermatológie, ako aj patológie ako základ pre vysokokvalifikovanú starostlivosť o pacienta. Už veľa rokov dermatopatologická diagnostika postúpila ďaleko za hranice základnej histopatologickej morfológie (Obr. 1). Imunohistochemia a molekulárna patológia sú v súčasnosti nevyhnutnou súčasťou a predpokladom zachovania tejto osobitej disciplíny. S ohľadom na vzrastajúcu implementáciu digitalizácie a umelej inteligencie je dermatopatológia perspektívna a môže ponúknuť zaujímavé pracovné prostredie pre adeptov tohto odboru. Dermatopatológia je tak, ako aj iné obsahy špeciálnej patológie nevyhnutná aj pre výskum. Tento fakt by sa mal zohľadniť aj pri vytváraní akademických pozícií a inauguračných konaní v budúcnosti. Pre vhodné uchovávanie materiálu predstavujeme možnosť využitia biobanky.

**Kľúčové slová:** dermatopatológia, digitalizácia, personalizácia diagnostiky

### Abstract

For more than 100 years, dermatopathology has been an essential part of both dermatology and pathology as the basis for highly qualified patient care. Dermatopathological diagnosis has progressed far beyond the basic histopathological morphology (Fig. 1). Immunohistochemistry and molecular pathology are now an essential part and prerequisite for the preservation of this special discipline. With regard to the increasing implementation of digitization and artificial intelligence, dermatopathology is promising and can offer an interesting work environment for adepts of this field. Dermatopathology, like other contents of special pathology, is essential for research. This fact should also be taken into account when creating academic positions and inauguration proceedings in the future. For the appropriate storage of material, we present the possibility of using a biobank.

**Key words:** dermatopathology, digitization, personalization of diagnostics

### Digitalizácia a umelá inteligencia v dermatopatológii

Jednou z možností je digitalizácia excízií tkanív, ktorá je v súčasnosti možná v najvyššej kvalite. Na tento cieľ sa preparáty so zafarbenými rezmi tkaniva digitalizujú v skeneri sklíčok a sú pripravené na hodnotenie na obrazovke. Medzi výhody patrí hodnotenie nezávislé od miesta a mikroskopického prístroja tak v tréningu, ako aj v každodennej klinickej praxi. Tento vývoj po pomerne rýchlom nástupe sa ustálil v strednodobom horizonte. Lineárny vývoj sa pristavil pre finančné a právne problémy. Existujú právne prekážky, ktoré treba prekonať (zodpovednosť a poistenie), a dodatočné investičné náklady pre pracoviská. Hoci sa pred rokmi ukázalo, že diagnostika

na digitálnych rezoch je porovnateľná s mikroskopiou, sú potrebné ďalšie validačné štúdie pre rozličné systémy skenerov [1].

Na integráciu digitálnych diapozitívov do rutínnej bioptickej diagnostiky musia byť skenery diapozitívov integrované do laboratórneho informačného systému. Okrem toho musia byť nakúpené kapsuly, v ktorých je tkanivo umiestnené, a sklíčka označené strojovo čitateľným kódom, spravidla QR kódom. Kvalita spracovania by sa mala udržiavať na vysokej úrovni (napr. krycie sklíčka by nemali prečnievať cez okraj a tkanivové rezy by mali byť umiestnené čo najviac v strede podložného sklíčka vo vyrovnannej kvalite). To si spočiatku vyžaduje dodatočné časové rezervy a finančné výdavky, ktoré ešte neboli začítované v bodovacom systéme úhrady za tieto služby.

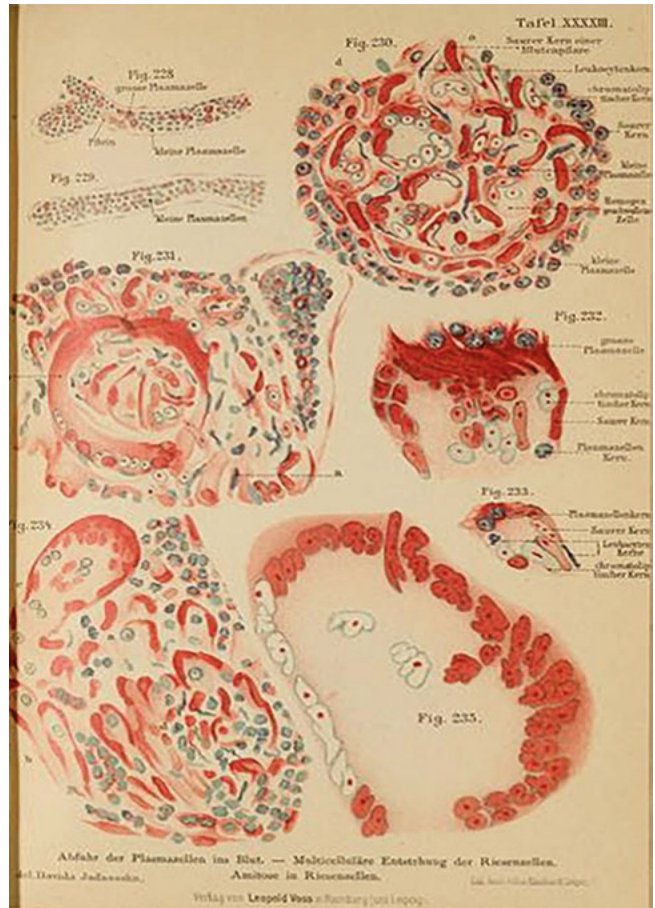
Ďalším problémom je skladovanie naskenovaných preparátov. V závislosti od veľkosti vyšetrovanej vzorky a kvality skenovania môže byť potrebné veľké množstvo pamäte počítača. Odhaduje sa, že počas pracovného dňa možno spracovať a uložiť približne 1,5 terabajtu. Žiaduce by bolo naskenované vzorky archivovať natrvalo. V niektorých laboratóriách však požadovaná skladovacia kapacita nie je dostatočná a to znamená, že staršie vzorky musia byť po určitom čase vymazané [2].

Na kongresoch patológie sa už niekoľko rokov používajú digitálne diapozitívy na vzdelávacie semináre a školenia. Podobne je to už aj u nás, napríklad na Martinskom bioptickom seminári. Digitalizované vzorky tkaniva majú tú výhodu, že ich účastníci môžu po akcii použiť na ďalšie vzdelávanie (Obr. 2).

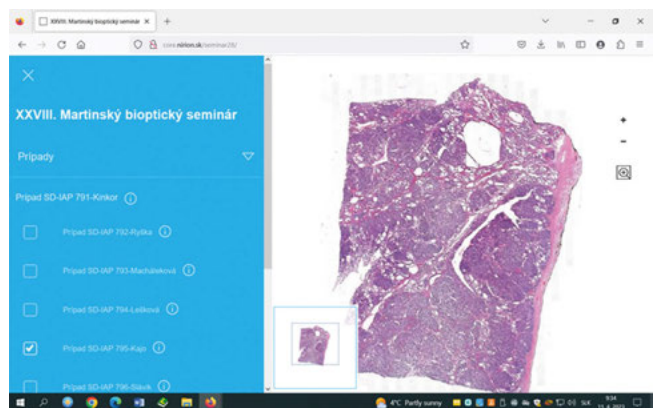
Odoslanie digitálnych obrazov tiež otvára možnosť rýchleho získania druhého (konzultačného) posudku v prípade zložitých diagnóz, ktoré nemožno jednoznačne klasifikovať. Vedecké otázky možno riešiť aj bez veľkého logistického úsilia [3].

Digitalizácia je tiež predpokladom na budúce využitie umelej (arteficiálnej) inteligencie (AI), ktorá si už našla cestu do rozličných oblastí diagnostickej medicíny. Najmä pri kvantifikácii imunohistologických signálov vedie AI k reprodukovateľným a objektívnym výsledkom. Presná kvantifikácia je dnes dôležitým predpokladom rozličných terapeutických prístupov. S očakávaným vzrastom diagnostiky AI môže pomôcť lepšie alokovať čoraz vzácnejšie ľudské zdroje na zložitejšie problémy. V dermatopatológii sa tiež očakáva, že AI spočiatku zníži pracovnú záťaž pre časté diagnózy. Doteraz sa štúdie AI v dermatopatológii zameriavali predovšetkým na diagnostiku bežných nádorových entít (detekcia bazocelulárnych karcinómov, seborrhoidných keratóz či melanocytových nádorov) [4]. Dnes už existujú systémy AI, ktoré vedú identifikovať a správne diagnostikovať kožné nádory [4]. Okrem toho, že navrhujú diagnózu ošetrojúcemu lekárovi, môžu merať hrúbku nádoru (najčastejšie malígnu melanóm v derme) a vyhodnotiť okraje excízie, aby sa zabezpečilo úplné odstránenie nádoru. Záverečné overenie takého nálezu lekárom je však stále nevyhnutné a v budúcnosti ho nemožno nahradiť!

Okrem toho AI otvára novú oblasť výskumu, v ktorej úzko spolupracujú dermatopatológovia, aplikovaní matematici a počítačoví vedci. Zaujímavosťou je, že AI vie nielen rozpoznať a vyhodnotiť veci, ktoré sú ľudskému oku viditeľné, ale aj detaily, ktoré sú oku na prvý pohľad skryté. Napríklad vhodne „vyskolená“ AI môže diagnostikovať mikrosatelitovú nestabilitu priamo z tkanivových sklíčok zafarbených hematoxylínom a eozínom (H & E) bez potreby imunohistochemického farbenia alebo molekulárnych analýz. Ak AI umožňuje čítanie svojho diagnostického algoritmu, môže nielen poskytnúť dôležité informácie ošetrojúcemu lekárovi, ale aj zlepšiť pochopenie patogenézy ochorenia [5].



**Obr. 1** • Unna PG. Histologischer atlas zur Pathologie der Haut. V. 4., 1900. Od dôkladnej mikroskopickej morfológie diagnostika v súčasnosti postúpila míľovými krokmi dopredu



**Obr. 2** • Digitalizované preparáty určené na seminár s možnosťou nastaviť pole a plynule zväčšovať či sprehľadniť sledované detaily (vlastný materiál)

Predovšetkým v nádorovej dokumentácii možno kvalitu diagnostických náleзов a výslednú registráciu v nádorovom registri zlepšiť či uľahčiť štandardizáciou diagnostických parametrov, ktorú možno podporiť vhodným využitím AI. V rámci synoptického hlásenia

sú teda príslušné parametre systematicky zadané v tabuľkových šablónach v závislosti od diagnózy [6]. To uľahčuje lekárovi - klinikovi jednoznačné pochopenie patologických nálezov. Tiež možno oveľa rýchlejšie zaznamenať príslušné sledované parametre. Systém zabezpečuje aj to, že informácie patológa v správe sú úplné a jasne formulované. Tieto údaje sa potom môžu automaticky importovať do registrov a systémov dokumentácie nádorov, čo povedie k výraznému zníženiu pracovnej záťaže výkonných odborníkov [3].

### Vývoj v príprave excízií a personalizácia dermatopatologickej diagnostiky

Štandardom histopatologickej diagnostiky je aj dnes hodnotenie tkanivových rezov pri farbení H & E a iných špeciálnych histochemických farbeniach. Zavedením imunohistologických techník, približne pred 50 rokmi, sa spektrum diagnostiky značne rozšírilo nad rámec čistej morfológie. Imunohistochemia významne prispela k zodpovedaniu doteraz nevyriešených otázok o histogénéze a patogenéze širokej škály ochorení. Medzitým sa testy genetickej a molekulárnej patológie stávajú čoraz dôležitejšími ako ďalšie diagnostické stavebné kamene. Napríklad kým genodermatózy boli klasifikované na základe klinických a morfológických kritérií (svetelná a elektrónová mikroskopia), genetická diagnostika tejto skupiny ochorení sa stáva povinnou. Genetická diagnostika napr. umožnila úspešne odlišiť podobné makroskopické klinické obrazy do rozličných patogenetických entít.

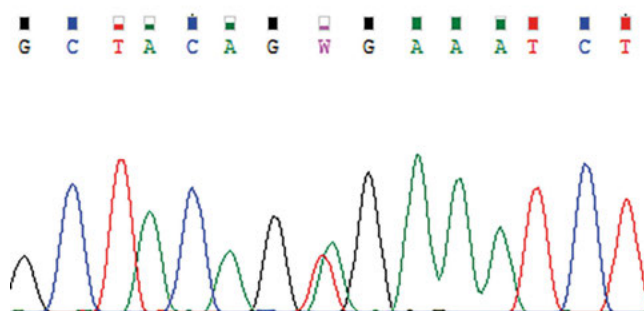
V dermatopatologických laboratóriách vyššej úrovne sa v súčasnosti uprednostňujú molekulárne metódy na mikrobiologickú a nádorovú diagnostiku. V mikrobiologickej diagnostike dermatopatológia deteguje najmä vírusy (napríklad ľudský papilomavírus, vírus Epstein-Barrovej), huby, parazity (napríklad Leishmania), typické a atypické mykobaktérie a iné baktérie, ako sú borélie [7]. Techniky siahajú od *in situ* hybridizácie cez PCR (polymerázová reťazová reakcia) po sekvenáciu DNA.

V diagnostike nádorov možno niektoré nádorové entity spoľahlivo klasifikovať pomocou molekulárnej diagnostiky (napríklad dermatofibrosarcoma protuberans). Veľkú skupinu melanocytových nádorov možno lepšie subklasifikovať podľa molekulárnej patológie s následkami pre terapiu. V každodennej rutine sa napríklad melanómy vyšetrojú na ich mutačný stav (napríklad BRAF; Obr. 3), aby sa vyhodnotila uskutočniteľnosť cielej terapie. Komplexná genetická analýza využívajúca sekvenovanie novej generácie (NGS) umožňuje okrem iného detekciu genetických zmien v melanocytových nádoroch. Keďže tieto testy sú zložité a vyžadujú si bioinformatické zručnosti, zriadenie centier s príslušnou odbornosťou môže byť technicky aj ekonomicky realizovateľné, čím sa zvýši všeobecná dostupnosť metodiky.

Očakáva sa, že vzrastajúca personalizácia medicíny povedie k zvýšeniu molekulárnej diagnostiky s následnou špecifickou terapiou. Molekulárna

patológia sa právom dostáva do nových učebných osnov pre dermatopatológiu a je dôležitá pre zachovanie a budúci rozvoj tejto momentálne nezastupiteľnej špecializácie.

Dermatopatológia, tak ako všetky odbory, sa musí prispôsobiť medicínskemu pokroku a sociálnemu vývoju. Je preto zodpovednosťou pedagógov a školiacich stredísk zatraktívniť výučbu v dermatopatológii a poskytnúť čas, priestor a materiálne vybavenie na absolvovanie sústavného vzdelávania v týchto technikách. Predpokladom zachovania dermatopatológie v odbore dermatológia je neprestajný nábor mladých lekárov a ďalšieho personálu a úzka spolupráca s bioptickými pracoviskami. Každodenná diagnostická a terapeutická skúsenosť ukazuje, aká dôležitá je klinicko-patologická spolupráca pre kvalitnú (v niektorých prípadoch už personalizovanú) starostlivosť o pacienta. Musíme sa učiť my, musíme učiť nasledovníkov, musíme spolupracovať okrem medicínskych odborov aj s para- a metamedicínskymi disciplínami. Aj keď pokusy s AI všeličo naznačujú, kvalifikovaný bioptik a kvalifikovaný klinik nebudú v medicíne tak rýchlo nahraditeľní.



Obr. 3 • Príklad sekvenčného elektroforetogramu s mutáciou BRAF V600E, typickou pre diagnózu malígneho melanómu

### Problém úložiska dát i materiálu a úloha biobanky

Ako bolo uvedené vyššie, personalizovaná starostlivosť o pacienta, ako i vedecká práca v tejto oblasti si budú vyžadovať aj iné prístupy archivácie vzácnych materiálov. Nie všetky pracoviská majú k dispozícii dostatočné priestorové kapacity. Z takých dôvodov sa veľká časť materiálu časom nenahraditeľne zničí. Tomuto stavu by mali pomôcť biobanky. Na Slovensku štartuje projekt založenia a prevádzkovania systému biobánk, ktorý sa usilujú realizovať tímy odborníkov na Ministerstve zdravotníctva SR, Univerzite Komenského a Slovenskej akadémii vied. Napr. v novobudovanej biobanke v Martine sa budú uskladňovať už predtým diagnostikované vzorky pacientov z celého Slovenska v najmodernejších automatických systémoch, pri uplatnení všetkých právnych a etických noriem (Obr. 4). Biobanky budú mať pre ľudské vzorky čoraz väčší význam, najmä v oblasti preventívnej zdravotnej starostlivosti. Predstavujú kľúčový nástroj na zvýšenie efektívnosti medicínskeho výskumu v globálnom rozsahu. Spoločné a synergické využitie týchto zdrojov umožní

realizovať mnohé výskumné aktivity vrátane možnosti overenia výsledkov základného výskumu, napr. nových biomarkerov na klinických vzorkách, o vývoji nových modelov na skúmanie mechanizmov rakoviny a zriedkavých chorôb, pričom sa výrazne môžu zlepšiť podmienky participácie slovenskej vedy vo veľkých medzinárodných projektoch. V konečnom dôsledku etablovanie biobankovej infraštruktúry vedie k rozširovaniu poznatkov o zdraví, chorobách a ich vývoji. V oblasti dermatopatológie pôjde tak o výskum genodermatóz, ako aj iných nenádorových a nádorových ochorení, pri ktorých sa bude dať zásadne prispieť k patogenéze, a tým aj následnej liečbe. Ich implementácia do praxe teda pomôže zachovať zdravie alebo úspešne liečiť mnohé vážne ochorenia. Infraštruktúra, ktorá na Slovensku dlhodobo chýbala ako v jednej z mála krajín EU, pomôže vedcom nachádzať súvislosti týkajúce sa vzniku ochorení a efektívnejšie im predchádzať. Slovensko má možnosť zapojiť sa aj do európskej či svetovej siete národných biobáňk, a tak zvýšiť úspešnosť výskumu a vývoja v oblasti nových preventívnych opatrení, diagnostiky či liečby. Biobanka ako zdroj dát, expertízy a klinických súvislostí môže posilniť a rozvíjať aj inovačné aktivity výskumníkov a nových firiem na Slovensku i v kontexte medzinárodnej spolupráce. Ako základný predpoklad pre rozvoj excelentného biomedicínskeho výskumu má biobanka veľký potenciál viesť k vývoju unikátnych nových postupov či liekov, ktoré zviditeľnia Slovensko na inovačnej mape v oblasti zdravia.



Obr. 4 • Štúdia biobanky v Martine

Biobanka zabezpečuje bioinformatickú časť, ako aj archiváciu digitálnych záznamov a využívanie algoritmov umelej inteligencie, ktoré umožnia prepájať a nachádzať súvislosti medzi výsledkami analýz a klinickými dátami. Svoje know-how v oblasti informačných technológií na generovanie a analýzu dátových balíkov pre biobanku v Martine poskytnú odborníci zo Žilinskej univerzity. Projektový program infraštruktúry biobáňk tvorí komplexné konzorcium vedené JLF UK v Martine spolu s Biomedicínskym centrom SAV v Bratislave, Centrom sociálnych a psychologických vied SAV v Bratislave, Lekárskou fakultou UK v Bratislave, Ministerstvom zdravotníctva SR, Národným onkologickým ústavom v Bratislave, Národným ústavom reumatických chorôb v Piešťanoch a Žilinskou univerzitou v Žiline [8].

### Literatúra

1. Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, et al. Whole slide imaging versus microscopy for primary diagnosis in surgical pathology: a multicenter blinded randomized non-inferiority study of 1992 cases (pivotal study). *Am J Surg Pathol.* 2018;42:39-52.
2. Niedobitek G, Strobel P. [Are microscopes obsolete? The digital future of pathology]. *Pathologe.* 2021;42:540-543.
3. Mitteldorf C, Tronnier M. Dermatopathology - Current status and development in German-speaking dermatology. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2023;1-5. <https://doi.org/10.1111/ddg.15047>.
4. Jansen P, Baguer DO, Duschner N, et al. Evaluation of a deep learning approach to differentiate Bowen's disease and seborrheic keratosis. *Cancers (Basel)* 2022;14:3518.
5. Xie N, Zhou H, Yu L, et al. Artificial intelligence scale-invariant feature transform algorithm - based system to improve the calculation accuracy of Ki-67 index in invasive breast cancer: a multicenter retrospective study. *Ann Transl Med.* 2022;10:1067.
6. Sluijter CE, van Lonkhuijzen LR, van Slooten HJ, et al. The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review. *Virchows Arch.* 2016;468:639-649.
7. Kempf W, Flaig MJ, Kutzner H. Molecular diagnostics in infectious skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(Suppl 4): 50-58.
8. Biobanka v Martine. [https://www.jfmed.uniba.sk/detail-novinky/back\\_to\\_page/jesseniova-lekarska-fakulta-uk/article/biobanka-pomoze-liecit-rakovinu-aj-zriedkave-ochorenia/](https://www.jfmed.uniba.sk/detail-novinky/back_to_page/jesseniova-lekarska-fakulta-uk/article/biobanka-pomoze-liecit-rakovinu-aj-zriedkave-ochorenia/), 2020.