

Literatur des Monats Juli 2020

Deep-Learning-Algorithmus zur Gleason-Grad-Bestimmung bei Prostatakrebs

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Georg Salomon

["Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Gleason Grading of Prostate Cancer from biopsy specimen"](#)

Autoren: Kunal Nagpal et al., Jama Oncol July 23,2020

Hintergrund

Die Bestimmung des Gleason-Grades einer Biopsie spielt hinsichtlich der Therapieplanung beim Prostatakarzinom eine entscheidende Rolle. Die Gleason-Bewertung ist jedoch in erheblichem Maße von der Variabilität der Untersucher abhängig. Daher wäre eine Methode zur Entscheidungsunterstützung bei der zuverlässigen Reproduzierbarkeit der Gleason-Einstufung in der klinischen Routine wünschenswert.

Ziel der Studie

Evaluation eines Deep-Learning-Systems (DLS) zur Graduierung von Prostatabiopsien.

Design, Setting und Teilnehmer

Das DLS wurde unter Verwendung von 752 anonymisierten, digitalisierten Bildern von formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Prostatabiopsien durchgeführt. Teilgenommen haben 3 Einrichtungen in den USA, darunter eine Einrichtung, die nicht an der DLS-Entwicklung beteiligt war. Um eine Gleason-Grad-Gruppe (GG) zu erhalten, wurde jede Probe zuerst von zwei Experten mit urologischer Subspezialisierung untersucht und bewertet (multi-institutionellen Gremium von sechs Personen mit jahrelanger Erfahrung: Mittelwert 25 Jahre; Range: 18-34 Jahre). Ein dritter Subspezialist überprüfte nicht übereinstimmende Fälle um eine Mehrheitsmeinung zu erzielen. Um die diagnostische Unsicherheit zu verringern, hatten alle Subspezialisten Zugang zu einem immunhistochemisch angefärbten Schnitt (3 histologische Schnitte pro Biopsiezylinder). Die Untersuchung und Bewertung wurde von Dezember 2018 bis Juni 2019 durchgeführt.

Endpunkte

Endpunkt der Studie war die Übereinstimmung des DLS mit der Mehrheitsmeinung der Subspezialisten bei der Kategorisierung jeder tumorhaltigen Probe. Dabei galten folgende Kategorien: Kein Tumor, GG1, GG2, GG3 oder GG4-5. Als Vergleich wurde die Übereinstimmungsrate von 19 Allgemeinpathologen mit den Mehrheitsmeinungen der Subspezialisten ausgewertet.

Ergebnisse

Für die Einstufung tumorhaltiger Biopsien im Validierungssatz (n = 498) war die Übereinstimmungsrate der Subspezialisten mit dem DLS signifikant höher (71,7 %; 95 % CI, 67,9 % - 75,3 %) im Vergleich zu den Beurteilungen der Allgemeinpathologen (58,0 %; 95 % CI, 54,5 % - 61,4 %) ($p < 0,001$).

In der Subanalyse von Biopsien aus einem externen Validierungsset (n = 322) war die Gleason-Bewertungsleistung des DLS ähnlich. Bei der Unterscheidung von nicht-tumorlastigen von tumorlastigen Biopsien (n = 752) lag die Übereinstimmungsrate des DLS mit den Ergebnissen der Subspezialisten bei 94,3 % (95 % CI, 92,4 % - 95,9 %) und vergleichbar mit 94,7 % (95 % CI, 92,8 % - 96,3 %) für das DLS im Vergleich zu den Allgemeinpathologen ($p = 0,58$).

Schlussfolgerung und Relevanz

In dieser Studie zeigt das DLS in der Gleason-Grad-Bewertung bessere Ergebnisse im Vergleich zu der Bewertung durch die Allgemeinpathologen. Zukünftige Forschung ist notwendig, um den potenziellen Nutzen der Verwendung des DLS zu bewerten und um zu beurteilen ob eine Entscheidungsunterstützung in klinischen Arbeitsabläufen die Qualität der histopathologischen Untersuchung für die Therapieentscheidungen verbessert.

Kommentar

In den letzten Jahren gab es viele Innovationen, sowohl in der medikamentösen Therapie, als auch in der Apparatedizin (Bildgebung sowie Robotik und fokale Therapieformen), welche die Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms maßgeblich verändert haben. Im Bereich der Datenverarbeitung sticht hier die künstliche Intelligenz hervor. *Deep Learning*, *Data Mining* und *Artificial Intelligence* werden zunehmend an Bedeutung gewinnen und möglicherweise eine neue Ära in der Medizin einleiten. Diese im *Jama Oncology* hochrangig publizierte Arbeit ist ein Beispiel dafür, welche Optionen diese Techniken eröffnen. In dieser Arbeit wird die Möglichkeit eines durch die Autoren entwickelten automatisierten Gleason-Gradings anhand von digitalisierten Prostatabiopsie Parafinschnitten aufgezeigt und validiert. Hinlänglich bekannt ist die Problematik der inter- und intra-observer Variabilität der Gleason-Grad-Bestimmung, nicht nur innerhalb eines Institutes, sondern auch hinsichtlich einer Zweitbegutachtung durch denselben Pathologen. Hier wurden Diskonkordanzen von 30 - 50 % beschrieben. Die Folgen einer Missklassifizierung können für den Patienten zu einer möglichen falschen Behandlungsstrategie (z.B. Ein-, oder Ausschluss zur aktiven Beobachtung) führen. Das sogenannte Gleason-Up- oder Downgrading ist nach wie vor ein nicht selten auftretendes Problem.

Zu den wichtigsten Ergebnissen im Einzelnen:

1. Die Ergebnisse des DLS sind vergleichbar mit denen eines Allgemeinpathologen. Das DLS detektierte mehr Tumore, die durch die Allgemeinpathologen übersehen worden wären, jedoch auf Kosten einiger falsch positiver Ergebnisse.
2. Das DLS zeigte eine bessere Übereinstimmung der Gleason-Grad-Quantifizierung mit den auf die Prostata spezialisierten Pathologen, als mit den Allgemeinpathologen.

Erste Ergebnisse es DLS sind ermutigend. Eine mögliche Automatisierung der histopathologischen Begutachtung erscheint möglich. Durch geforderte Standardisierungen der Medizin in Diagnostik (z.B. die PI-RADS-Klassifikation beim mpMRT, als auch Standards in der Durchführung und Ergebnisbeurteilung einer Therapie) wird so eine Entscheidungshilfe möglicherweise einen Stellenwert erhalten. Neben der Ergebnisverbesserung in Diagnostik und Therapie sind zukünftig ökonomische Faktoren wie Zeit und Kosten ebenfalls entscheidende Themen.

Das in dieser Arbeit vorgestellte DLS könnte somit, nach sorgfältiger weiterer Untersuchung, die pathologische Bewertung von Prostatakarzinomen objektiver machen und eine genauere Gleason-Graduierung vornehmen. Ob so ein System in naher Zukunft einsetzbar ist, bleibt abzuwarten. Bis dahin ist der auf die Prostata spezialisierte Pathologe zur histopathologischen Beurteilung die verlässlichste Wahl zur Vermeidung von falschen Therapieentscheidungen.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Georg Salomon](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)