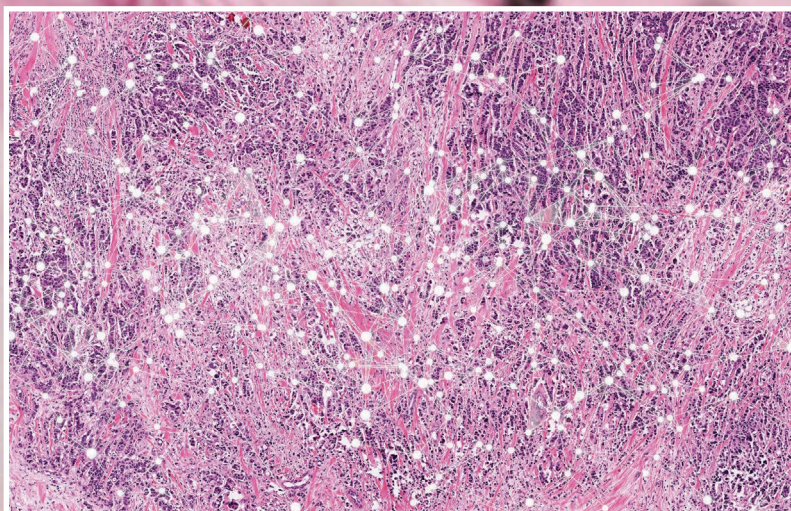




Figur 1. Det AI-baserade bildanalyssystemet identifierar mönster i mikroskopibilden för riskstratifiering av bröstcancer.





*Vägen från akademisk forskning till  
precisionsdiagnostik i rutinsjukvård*

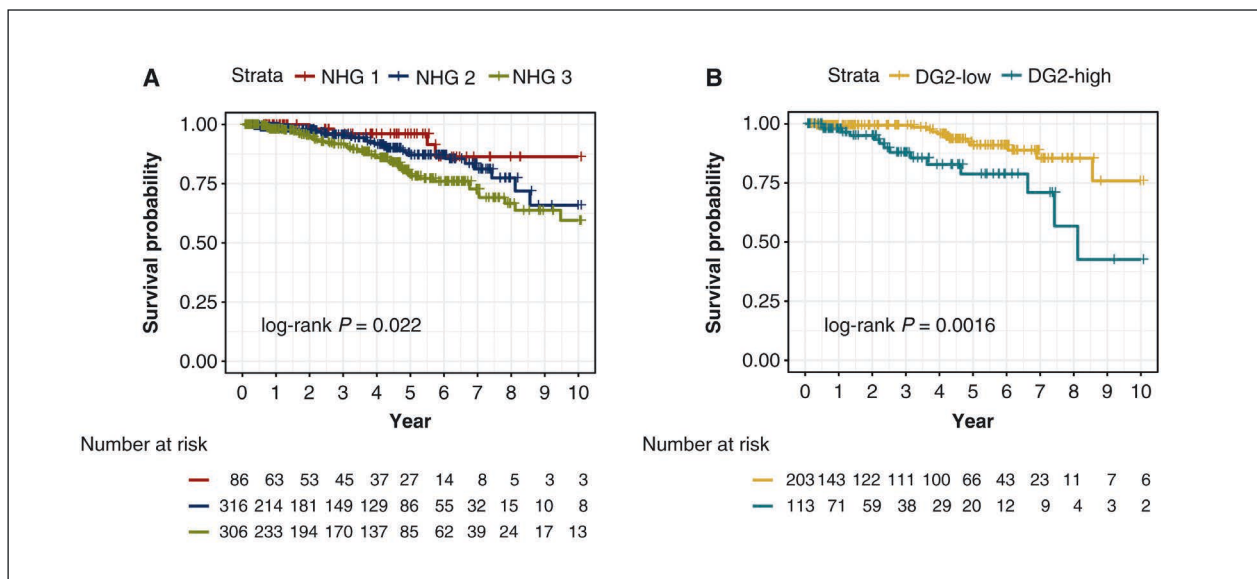
– så utvecklades analysverktyget

# Stratipath

Historiskt har cancerdiagnostik utförts genom analys av vävnadsprover i mikroskop av en patolog. Diagnostiken är helt avgörande för att patienten ska få korrekt behandling. Precisionsmedicin ställer nya krav på mer komplex diagnostik såsom genexpressionsanalyser.

Digitalisering av patologi i kombination med en enorm utveckling av beräkningskraft öppnar upp nya möjligheter för diagnostiska beslutsstöd som ökar både precision och hastighet i diagnostiken.

Det här är historien bakom Stratipath som utvecklat världens första CE-IVD-märkta produkt för riskstratifiering av bröstcancerpatienter, baserat på digitala mikroskopibilder. Bildanalys baserad på artificiell intelligens (AI) kommer att möjliggöra att betydligt fler patienter får ta del av precisionsmedicin eftersom den är snabbare, mer lättillgänglig och har lägre kostnad än motsvarande genexpressionsanalyser.



Figur 2. (A) Kaplan-Meier överlevnadskurvor för bröstcancerpatienter baserat på tumörgrad 1–3. Patienter med grad 2 hade en intermediär överlevnad medan grad 3 innebar sämre överlevnad. (B) Kaplan-Meier överlevnadskurvor för bröstcancerpatienter med grad 2-tumörer som analyserats med AI-modellen för riskstratifiering (DG2). AI-modellen delar in grad 2-tumörerna i en låg (DG2-low) respektive hög (DG2-high) riskgrupp. Hög-riskgruppen (DG2-high) hade signifikant sämre överlevnad jämfört med lågriskgruppen (DG2-low). Modifierad från Wang et al., *Annals of Oncology* 2022<sup>10</sup>.

**S**verige anses vara ett av de ledande länderna globalt inom digital patologi. Digitaliseringen av patologi innebär att patologen utför sitt arbete framför ett virtuellt mikroskop, en monitor i stället för vid mikroskopet. Fördelarna med digital patologi är många; ökad patientsäkerhet, bättre överblick, tillgång till digitala verktyg och möjlighet till extern konsultation.

Digital patologi har möjliggjort användningen av traditionell bildanalys där enkla system kan hjälpa patologen att exempelvis beräkna uttryck av biomarkörer som Ki67 i tumör-celler. Men digital patologi ställer stora krav på datalagring, scanning och nya IT-system, vilket också innebär stora kostnader för sjukhusen. En digital mikroskopibild innehåller mångdubbelt mer information och är betydligt större än en röntgenbild.

Fördelarna med digital patologi kommer inte per automatik att medföra vinst för sjukvården eller för den enskilda patienten. Däremot möjliggör digital patologi användning av avancerad bildanalys baserad på AI, vilket flertalet experter är ense om krävs för att ge ”return-of-investment” i sjukvården. Den akademiska forskningen inom AI-baserad bildanalys, så kallad computational pathology, sker i snabb takt och möjligheterna är närmast oändliga. Identifiering av cancer-celler och klassificering av vävnadsförändringar, eller att förut-säga mutationer och genuttryck direkt från rutinfärgade digitala vävnadssnitt, är exempel på resultat från AI-baserade system som sannolikt kommer att ändra om vårt nuvarande sätt att diagnostisera cancer<sup>1–5</sup>. Ett par företag erbjuder kliniskt godkända produkter som exempelvis nu används inom svensk prostatacancerdiagnostik<sup>6</sup>.

Patologin kämpar ständigt med brist på personal och en ökande mängd prover som kräver avancerad diagnostik. Samtidigt, och med all rätt, kräver beslutsfattare och patienter snabba och felfria diagnoser. Kalkylen går helt enkelt inte

ihop. Därför är det inte förvånande att utvärderingar visar på bristande kvalitet och stora regionala skillnader i diagnostik. Inom bröstcancersjukvården där korrekt bedömning av biomarkörer i patologin är avgörande för patientens behandling, har vi identifierat stora skillnader i diagnostiken både mellan och inom sjukhus, vilket bidrar starkt till att patienter får ojämlig behandling utifrån bostadsort<sup>7</sup>.

#### TUMÖRBIOLOGIN AVGÖR RISK FÖR ÅTERFALL

En bröstcancers aggressivitet bestäms till stor del av dess tumörgrad, vilken i sin tur analyseras av patologen genom en tidskrävande och noggrann procedur där flera parametrar undersöks och summeras. Framförallt för patienter med östrogenreceptor-uttryckande tumörer (ER+) spelar tumörgrad en viktig roll för behandlingsrekommendationer. Patienter med tumörgrad 1 har låg risk för lymfkörtelmetastasering och återfall medan patienter med tumörgrad 3 har betydligt sämre prognos. Denna information ligger till grund för den medicinska behandlingen. Även om tumörgrad är en robust prognostisk faktor så faller drygt 50 procent av alla tumörer in i en intermediär kategori, tumörgrad 2. För patienter med grad 2-tumörer innebär det en intermediär risk, vilket har mycket begränsat kliniskt värde.

För att bättre kunna bedöma en patients risk för återfall används numera två kommersiella CE-märkta analyser baserade på genexpression som beslutsstöd. Några uppenbara begränsningar är att metoderna är väldigt dyra (25 000–30 000 SEK), kräver inköp av speciell utrustning alternativt att prover skickas direkt till USA för analys. Ett större problem är tidsåtgången; i normalfallet får den behandlande läkaren vänta minst en till två veckor på analys-svar. Sammantaget gör det att produkterna inte blir tillgängliga för alla patienter som har behov av prognostiska analyser.

## ••• diagnostiska beslutsstöd

Eftersom mikroskopibilder innehåller oerhört mycket information började min och Mattias Rantalainens forskargrupp på Karolinska Institutet att diskutera hur vi skulle kunna göra motsvarande analys direkt från bilderna. Andra forskare har tidigare visat att bröstcancer av grad 2 har genexpressionsprofiler som är identiska antingen med grad 1- eller grad 3-tumörer<sup>8,9</sup>. Vid Karolinska Institutet har vi successivt byggt upp kapacitet och beräkningskraft för att utveckla egna AI-baserade bildanalyssystem för framtidens patologi. Detta har möjliggjorts genom anslag från MedTechLabs, Bröstcancerförbundet, Cancerfonden, Vetenskapsrådet med flera. AI-system baserade på så kallad djupinlärning innebär att systemet lär sig utifrån stora mängder träningsdata, vilket exempelvis kan utgöras av mikroskopibilder. Mikroskopibilderna genomgår en mängd kvalitetsoptimerande steg innan de analyseras av AI-modellerna.

### SÅ TRÄNAS AI-SYSTEMET

För att ”lära AI-systemet” att urskilja cancer i bilderna måste först tumörområden markeras av en erfaren patolog i ett omfattande urval av bilderna. Det tränade AI-systemet kan sedan automatiserat identifiera cancer i nya bilder och därmed användas för att vidare analysera det detekterade cancerområdet. Eftersom grad 1 och 3 är robusta och starka markörer för låg respektive hög återfallsrisk i bröstcancer, tränade vi AI-modeller för att identifiera de mönster och strukturer som representerar just dessa tumörer (Figur 1). När AI-modellerna sedan applicerades på grad 2-tumörer kunde dessa delas upp i hög respektive låg risk, mycket snarlika grad 3 respektive grad 1 i överlevnad (Figur 2). Intressant nog uppvisade de två grupperna mycket likartade genuttrycksprofiler som grad 3 respektive 1. AI-modellen validerades i oberoende bröstcancerkohorter och uppvisade en prognostisk styrka i paritet med kommersiella genexpressionsprofiler<sup>10</sup>.

Det finns ett stort kliniskt behov av snabba, träffsäkra och prognostiska analyser för patienter med ER+ och HER2-negativ bröstcancer. För oss, även ett ansvar att se till att den akademiska forskningen når patienterna. Det ställs mycket höga krav på precision och säkerhet för medicintekniska lösningar som ska användas inom klinisk diagnostik. Det finns visserligen ett undantag som medger utveckling av så kallade egenutvecklade produkter inom sjukvården, men de har en rad begränsningar och ska därför användas i undantagsfall och endast inom den egna sjukvårdsorganisationen. Vår målsättning har alltid varit att alla cancerpatienter ska få tillgång till likvärdig diagnostik och vi påbörjade därför den långa processen att utveckla en egen och kliniskt godkänd produkt. Vi startade Stratipath 2019 med stöd av Karolinska Innovations och Vinnova. Utvecklingen av en kliniskt godkänd produkt är en kostsam och tidskrävande process som kräver regulatorisk, medicinsk och teknisk kompetens.

### ATTRAHERADE INVESTERARE

Efter att ha arbetat ett par år med mycket begränsade ekonomiska resurser lyckades vi under 2021 attrahera investerare så att vi därefter kunde utföra produktutvecklingen. Produkten, nu kallad Stratipath Breast, är ett AI-baserat bildanalyssystem och beslutsstöd till den behandlande läkaren (Figur 3). Efter en mängd kvalitets- och säkerhetstester blev produkten CE-märkt enligt in vitro diagnostik-direktivet, så kallad CE-IVD-märkt, och registrerad hos läkemedelsverket i maj 2022 och därmed godkänd för kliniskt bruk. Men för en medicinteknisk produkt slutar inte kraven där utan tillverkaren ansvarar för fortsatt kvalitetstestning och uppföljning.

Under 2021 var Swedish AI Precision Pathology, SwAIPP, ett av elva projekt som finansierades genom Vinnovas stora hälsosatsning inom precisionsmedicin; Innovationsmiljöer för



Figur 3. Stratipaths AI-baserade bildanalys utförs på rutinfärgade mikroskopiglas och resultaten används som beslutsstöd för den behandlande läkaren.





För Helena Olofsson, överläkare i klinisk patologi i Region Västmanland, är digital patologi redan en del av rutindiagnostiken.  
Foto: Mersiha Grbic.

Precisionshälsa<sup>11</sup>. Genom projektet, som koordineras från Karolinska Institutet och rymmer flera företag samt regioner, har Stratipaths produkt för precisionsdiagnostik av bröstcancer kunnat introduceras och pilottestats inom sjukvården. Ett sjukhus som varit med tidigt i produktutvecklingen och testningen är Västmanlands sjukhus i Västerås. ”Det är väldigt stimulerande att inte bara använda utan också få vara med och påverka utvecklingen av digitala beslutsstöd för cancerdiagnostiken”, säger Helena Olofsson, överläkare i klinisk patologi, Västmanlands sjukhus. Nästa steg är nu ett bredare införande på sjukhus både inom och utanför Sverige för att komma alla patienter till nytta. Samtidigt pågår flertalet kliniska och hälsoekonomiska studier med Stratipath Breast.

#### FRAMTIDEN – OVÄRDERLIGA BESLUTSSTÖD

Kommersiell genexpressionsanalys kommer att fortsätta att vara en viktig metod för prognostisering vid bröstcancer, men den höga kostnaden, bristen på tillgänglighet och tidsåtgången gör att AI-baserad bildanalys sannolikt kommer att ersätta genexpressionsanalyser successivt. AI-baserad bildanalys har dessutom många andra fördelar. Till skillnad från genexpressionsanalys som utförs på en bit av tumören ger AI-baserad bildanalys möjlighet att analysera multipla områden från tumören och därmed analysera tumörheterogenitet och spatiala skillnader i aggressivitet. Därtill ger det automatisk detektion av cancer och premaligna förändringar samt biomarkörbestämning, allt inom loppet av en timme. Det innebär ovär-

**” Vi behöver kostnadseffektiva och lättillgängliga prognostiska analyser för våra bröstcancerpatienter. Det kan bidra till en jämlik sjukvård, därför är Stratipaths arbete viktigt.”**

*Barbro Linderholm, bröstoncolog,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset*

derliga beslutsstöd till patologen såväl som den behandlande läkaren. ”Vi behöver kostnadseffektiva och lättillgängliga prognostiska analyser för våra bröstcancerpatienter. Det kan bidra till en jämlik sjukvård, därför är Stratipaths arbete viktigt”, säger Barbro Linderholm, bröstoncolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Stratipath kommer att fortsätta utveckla nya AI-baserade bildanalysystem även för andra ändamål och cancerdiagnoser med syftet att bidra med kostnadseffektiv precisionsmedicin till allt fler cancerpatienter.

### REFERENSER

1. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanahally A, Feldman M, Ganesan S, Shih NNC, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent. *Sci Rep.* 2017;7:46450.
2. Bulten W, Pinckaers H, van Boven H, Vink R, de Bel T, van Ginneken B, et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):233–41.
3. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Werneck Krauss Silva V, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med.* 2019 Aug;25(8):1301–9.
4. Fu Y, Jung AW, Torne RV, Gonzalez S, Vöhringer H, Shmatko A, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. *Nature Cancer.* 2020 Jul 27;1(8):800–10.
5. Kather JN, Heij LR, Grabsch HI, Loeffler C, Echle A, Muti HS, et al. Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations. *Nature Cancer.* 2020 Jul 27;1(8):789–99.
6. Unilabs. Pressmeddelande: Unilabs signs deal with Ibex to deploy AI-powered cancer diagnostics [Internet]. unilabs.se. 2021 [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://unilabs.com/Unilabs-signs-deal-with-Ibex-to-deploy-AI-powered-cancer-diagnostics>
7. Acs B, Fredriksson I, Rönnlund C, Hagerling C, Ehinger A, Kovács A, Røge R, Bergh J, Hartman J. Variability in Breast Cancer Biomarker Assessment and the Effect on Oncological Treatment Decisions: A Nationwide 5-Year Population-Based Study. *Cancers.* 2021;13(5):1166.
8. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(4):262–72.
9. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeds J, et al. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res.* 2006;66(21):10292–301.
10. Wang Y, Acs B, Robertson S, Liu B, Solorzano L, Wählby C, et al. Improved breast cancer histological grading using deep learning. *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):89–98.
11. innova. Innovationsmiljöer för mer träffsäkra lösningar inom hälsa [Internet]. vinnova.se. 2021 [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://www.vinnova.se/m/hallbar-precisionshalsa/innovationsmiljoer/>

JOHAN HARTMAN, PROFESSOR I TUMÖRPATOLOGI,  
KAROLINSKA INSTITUTET OCH  
MEDGRUNDARE AV STRATIPATH  
JOHAN.HARTMAN@KI.SE



Johan Hartman och Mattias Rantalainen, forskarkollegor som utvecklat analysverktyget Stratipath.