























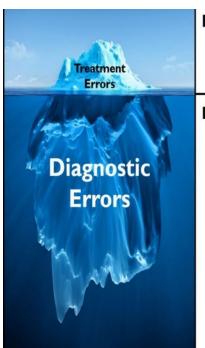


Rôle clé du diagnostic pour des soins de santé de qualité.

The Lancet Commission on diagnostics: transforming access to diagnostics

www.thelancet.com Vol 398 November 27, 2021

Transforming access to diagnostics: how to turn good intentions into action?



Rx 2 Million Affected >250,000 Harmed Costs ~\$20 Billion/Year

Dx

Most Common

Over 12 Million Affected

Most Catastrophic
Est. 4 Million Harmed

Most Costly
Est. >\$100 Billion/Year

Notion: sous-reconnue, qui conduit à un sous-financement et à des ressources inadéquates à tous les niveaux.

47 % de la population mondiale : peu ou pas d'accès aux diagnostics.

Les innovations technologiques des 15 dernières années dans de nombreux domaines peuvent réduire l'écart diagnostique, améliorer l'accès et démocratiser les diagnostics pour autonomiser les patients.



Département diagnostique aux HUG

Prof. Prof N. Vuilleumier

Prof M. Abramowicz









Prof L. Rubbia-Brandt





Prof V Garibotto





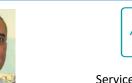
Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire







Prof P.A.Poletti



Service de radiologie

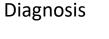
Prof K-O Lövblad





Service de neuroradiologie diagnostique et interventionnelle









Prof. Jean Villard



Plateforme des laboratoires de thérapie cellulaire et de transplantation

Prof Ch. Lovis





Service des sciences de l'information médicale

Prof A. Geissbuhler





Service de cybersanté et de télémédecine





NOTRE MISSION CLINIQUE

«Fournir des diagnostics, produits thérapeutiques, actes thérapeutiques, et consultations cliniques spécialisées, de haute qualité médicale, dans les meilleurs délais, et à un coût acceptable, pour orienter la prise en charge des patients et contribuer aux décisions et gestes thérapeutiques»

NOTRE VISION CLINIQUE

«Fédérer les compétences et être un centre d'excellence au bénéfice des soins au patient»

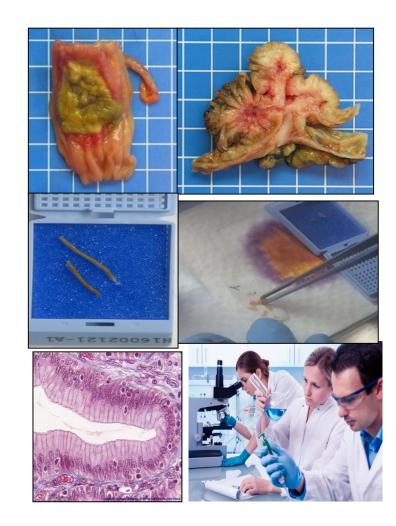
«Répondre à l'évolution globale qui tend vers une médecine de précision, axée sur la production de données diagnostiques de haute qualité médicale et leur exploitation (« data driven hospital »).

«Être un attrait pour la relève et l'activité scientifique d'un hôpital universitaire»

Le médecin anatomo-pathologiste: "a tissue doctor"



- Examine et analyse les tissus et les cellules
- Vérifie la précision des tests de laboratoire
- Interprète les résultats en termes d'informations médicales diagnostiques, pronostiques et prédictives et les intègrent aux restes des données cliniques.
- Impact directement sur les décisions thérapeutiques



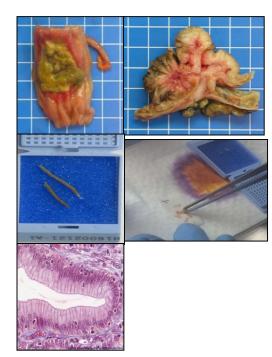


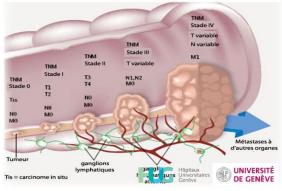
1.- Un bon traitement commence par un diagnostic et un classification juste....



Rôles clé de l'examen histologique

- Permet de poser
 - diagnostic de malignité,
 - déterminer type de cancer,
 - caractéristiques d'agressivité des cellules et d'extension de la tumeur,
 - principaux facteurs de gravité de la tumeur.



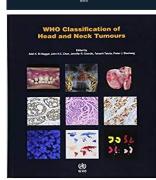


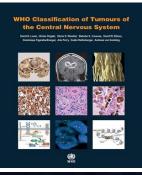


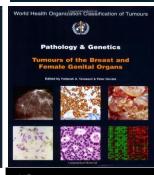
...basé sur leur morphologie...











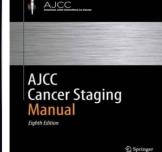


TABLE 3: WHO and IASLC guidelines for the histologic classification of lung cancer

Adenocarcinoma

- i. Preinvasive lesions
- 1. Atypical adenomatous hyperplasia
- 2. Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm formerly BAC)
- a. Nonmucinous
- b. Mucinous
- c. Mixed mucinous/nonmucinous
- ii. Minimally invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion)
- 1. Nonmucinous
- 2. Mucinous
- 3. Mixed mucinous/nonmucinous
- iii. Invasive adenocarcinoma
- 1. Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with > 5 mm invasion)
- 2. Acinar predominant
- 3. Papillary predominant
- 4. Micropapillary predominant
- 5. Solid predominant with mucin production
- iv. Variants of invasive adenocarcinoma
- 1. Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
- 3. Fetal (low- and high-grade)
- 4. Enteric

Squamous cell carcinoma i. Papillary

- ii. Small-cell
- iii. Clear cell
- iv. Basaloid

Large-cell carcinoma

- ii. Basaloid carcinoma
- iii. Lymphoepithelioma-like carcinoma iv. Mixed large-cell neuroendocrine carcinoma
- v. Clear cell carcinoma with rhabdoid phenotype

Carcinomas with pleomorphic, sarcomatous characteristics

- i, Carcinosarcoma
- ii. Pulmonary blastoma
- iii, Carcinomas with spindle and/or giant cells
- 1. Giant cell carcinoma 2. Spindle cell carcinoma
- 3. Pleomorphic carcinoma
- iv Other

Carcinoid i. Typical carcinoid

- ii. Atypical carcinoid
- Carcinomas of salivary gland origin

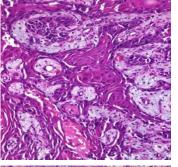
i. Adenoid cystic carcinoma

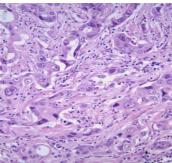
- ii. Mucoepidermoid carcinoma
- iii. Others VIII Unclassified

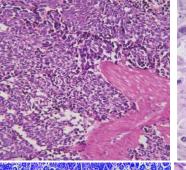
Adapted from:

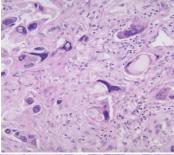
International Classification of Tumors, Geneva, Switzerland: WHO, 1991: Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al: World Health Organization: Histological Typing of Lung and Pleural Tumours, 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999: Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT: Chest 136:262-271, 2009; Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology 6:244-285, 2011.

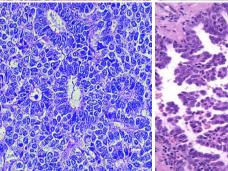
BAC = bronchioloalveolar carcinoma; IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer

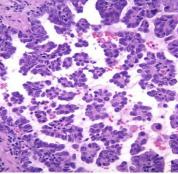












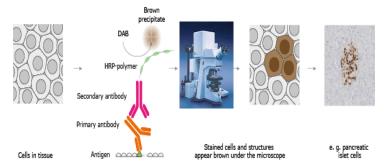




...2.- continue par une caractérisation maximale par ex la tumeur en ciblant des expressions protéiniques spécifiques et altérations moléculaires....

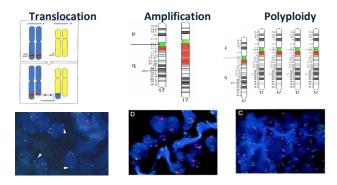
Immunohistochimie (1970 -1980)

- Combine 3 disciplines: immunologie et histologie et chimie
- Déterminer le niveau d'expression et la localisation de la protéine
- Identifier des expressions spécifiques de tissus ou de constituants cellulaires (antigènes) au moyen d'interactions antigène-anticorps



Hybridisation In situ (FISH; CISH; SISH)

- •Localise la séquence spécifique d'ADN ou d'ARN sur section de tissu (in situ)
- Détermine variantes structurelles et variants nombre de copie de gène

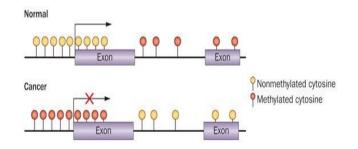


Analyse du génome, ARN via différents types de tests moléculaires

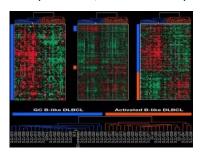
DNA Sequencing: ex gene panels (100 or 400 genes), whole exome or whole genome



Epigenetic modification: methylation..



RNA Sequencing: gene expression, transcript fusion, new transcripts...



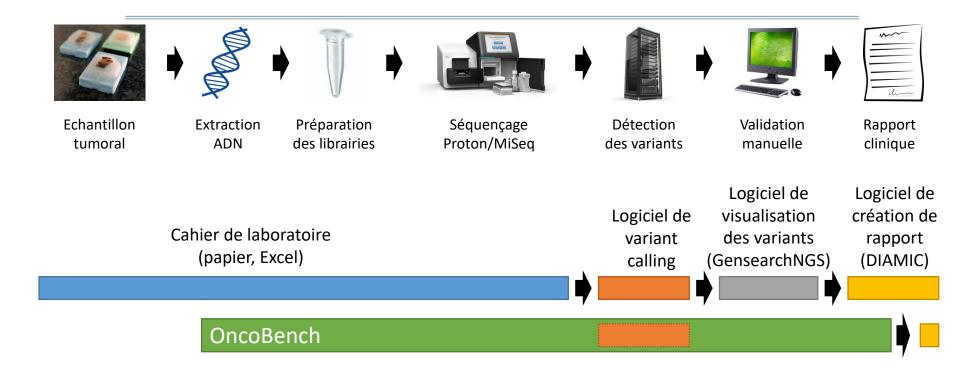
copy number variations (CNVs)







...3.- nécessite une interprétation des données brutes avec développement de la bio-informatique clinique/pathologie computationnelle



OncoBench

Application de gestion des résultats de séquençage NGS permettant de tracer l'ensemble du flux de travail, depuis l'échantillon jusqu'au rapport des variants identifiés.





...4.- nécessite un travail multiprofessionelle et multidisciplinaire...

Production, analyse et interpretation des données requièrent une expertise à plusieurs niveaux

Production de données

- Macroscopie/histologie/cytologie/immunohisto chimie (Images), analyses moléculaires, cytométrie de flux...
- Technique de laboratories par Personnel de laboratoire

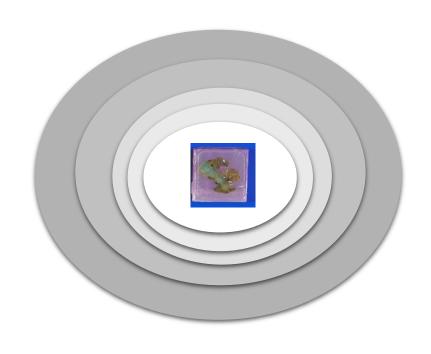
Traitment et analyses des données

- (Pré-) Analyse et traitement des données
- TAB, cytotechnicien, Biologiste, bioinformaticien, informaticien, médecin pathologist, biologiste FAMH

Interprétation médicale et intégration des données

- •Interprétation des résultats et intégration avec les données cliniques/paracliniques, et rédaction de rapports.

Tumor board hebdomadaires aux HUG



Oncologue
Chirurgien
Radiologue
Bio-informaticien
Pathologiste
Généticien
Biologiste...





...5.- nécessite une développement continue...

INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES MAJEURES EN PATHOLOGIE

de recherche 16-18^{ème}siècle

Microscopie et pathologie du vivant Dès fin 19^{ème} siècle

Immunohistochimie Depuis 1980

Pathologie moléculaire et bioinformatique

Depuis 2010

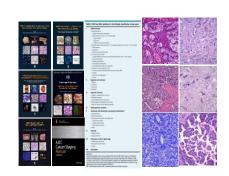
Pathologie digitale et computationnelle depuis 2020

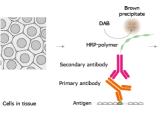


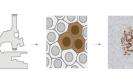
























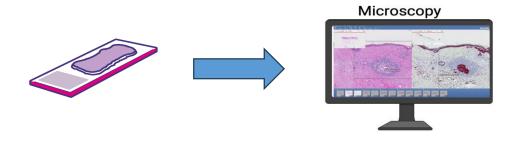
PATHOLOGIE NUMÉRIQUE/DIGITALE

Nouvelle technologie qui donne de nouveaux yeux au médecin pathologiste



Qu'est ce que la pathologie numérique ?

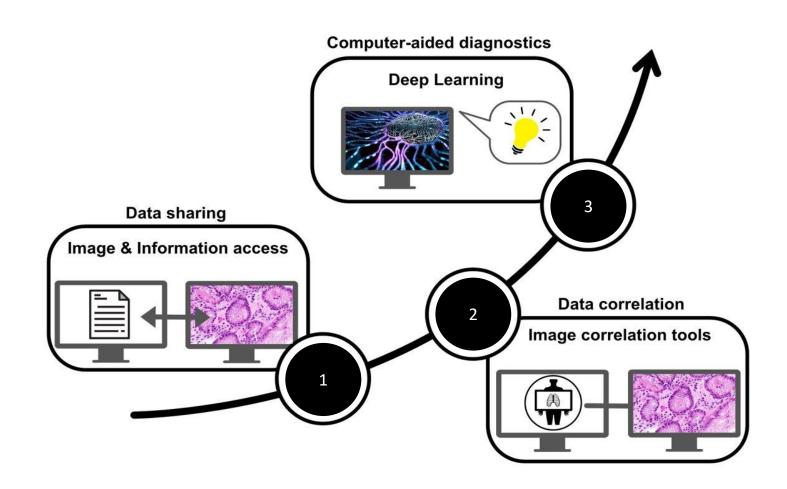
• Implique l'acquisition, la gestion et l'interprétation de données anatomo-pathologiques numérisées, en remplaçant les lames de verre traditionnelles par des images haute résolution.



 Condition préalable à l'analyse d'images et à la pathologie computationnelle



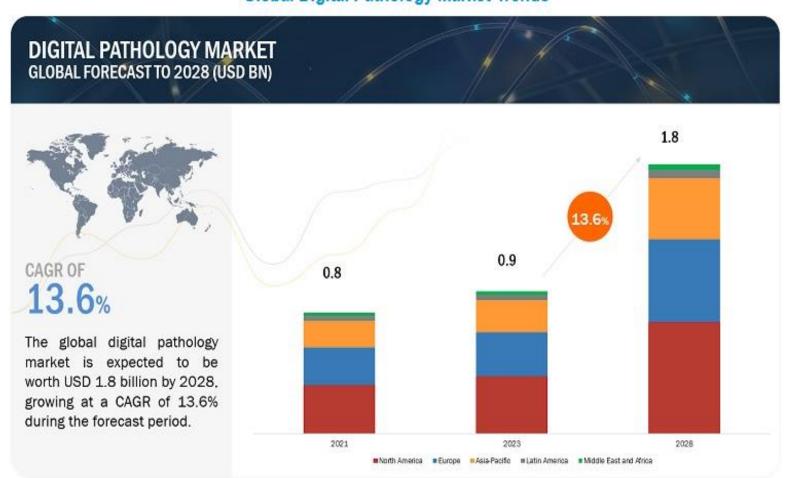
Pourquoi passer au digital?



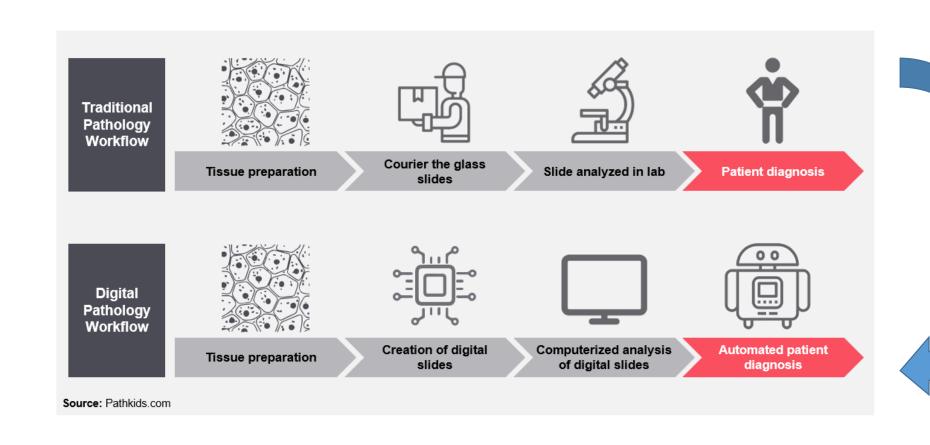


Innovations qui transforment globalement le marché industriel

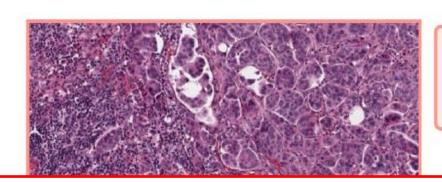
Global Digital Pathology Market Trends



Qu'est-ce que la pathologie numérique ? une compréhension naïve ou la réalité ?



PathChat: A Breakthrough in Pathology Al Al copilot tailored to human pathology



Can you comment on the histological appearance of this metastatic tumor discovered in the lymph node of a female patient?

Human

«In multiple-choice diagnostic questions, achieved an accuracy rate of **78.1**% when provided with images alone, and this accuracy increased to **89.5**% when additional clinical context was included.»

→ Performance ready for implementation in diagnostic?



Pourquoi sommes-nous passés à la pathologie numérique aux HUG?



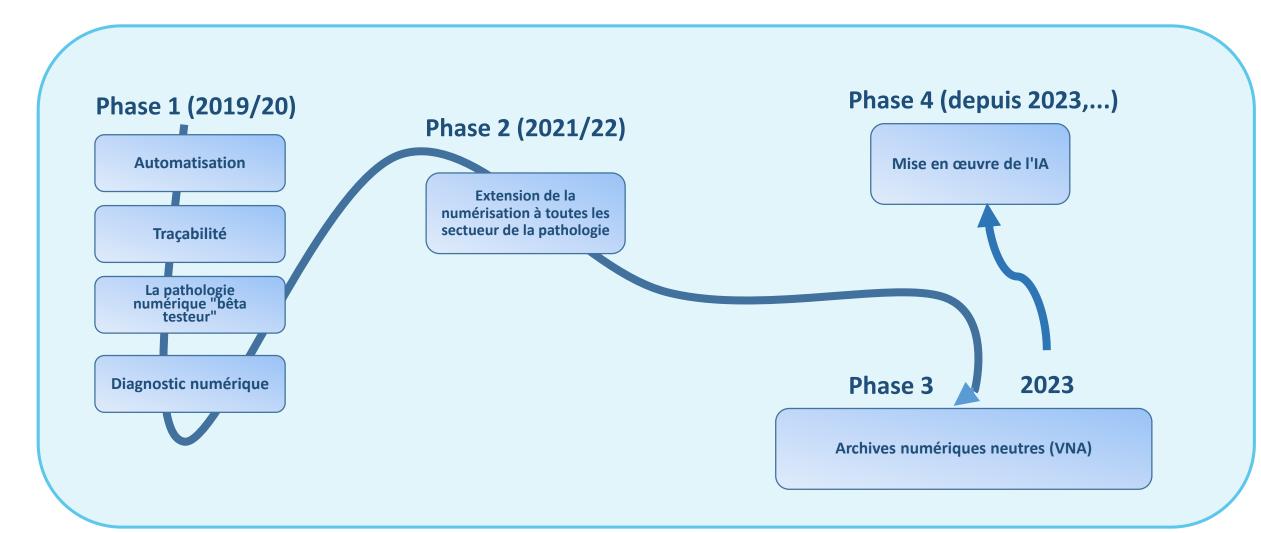


- Dans le cadre des objectifs stratégiques des HUG : une documentation patient entièrement numérisée et un partage de données
- Augmenter la qualité, la performance et la rapidité des diagnostics médicaux, notamment gain de temps et ergonomie):
 - Moins de manipulation de lames
 - Préparation des Colloques multidisciplinaires,
 - Comparaisons avec des biopsies antérieures
 - Facilite l'échange: téléconsultation de 2ème avis.
 - Formation: Annotations, Accès/collection de cas d'apprentissage
 - Télétravail
- Pré-requis pour l'analyse d'images assistée par ordinateur
 - Analyse qualitative et quantitative sur des images Automatisation via algorithmes d'aide au diagnostic
 - R&D: Innovation / développement/ Recherche (omics»)





Cadre de mise en œuvre de la pathologie numérique au SPC





Nombre de lames histologiques scannées au SPC



Fin 2019 Démarrage

2020 **Objectif 1**^{ère} phase 2021

À partir de 2022

Objectif 2ère phase











Moyenne Diapositives numérisées par jour

90 Lames/jou

176 Lambes/jour

480 Lames/jour

> 1000 Lames/jour



Accréditation des flux de travail numérique



ISO 15189



- 240'000 lames numérisées par an
 - Plus: le volume de numérisation a augmenté d'environ 5 % par an, ce qui représente une augmentation totale de 20 % depuis le début du projet.

Défis à relever avant de passer au numérique en pathologie

Taille et stockage des données

 Gestion de l'énorme volume de données généré par les lames numériques à haute résolution.

Normalisation des données

 Garantir l'uniformité entre les différents ensembles de données pour assurer la compatibilité et l'interopérabilité.

Qualité de l'image

 Résolution des problèmes liés à la clarté des images et à l'atténuation des artefacts techniques lors de la numérisation des lames.

Compatibilité des formats de fichiers

 Normaliser les formats de fichiers (par exemple, assurer la compatibilité DICOM avec Sectra/VNA) pour une intégration transparente et fiable.

Besoins en ressources informatiques

• Fournir une puissance de calcul suffisante pour traiter et analyser efficacement de grands volumes de données.

Une voie pionnière en Suisse

 Nous avons été les premiers à adopter cette approche en Suisse, en naviguant sur un terrain technique totalement inconnu.



Une expertise combinée est nécessaire pour mettre en œuvre et maintenir le flux de travail de la pathologie numérique.



Responsible de laboratoire



Personnel de laboratoire



Accréditation



R & D : Informaticien





Pathologiste

Adaptation nécessaire du flux de travail Les acquisitions nécessaires à la réalisation du projet

Automation des laboratoires

Automates: Sakura /Logos + Roche HE600



Automatisation: fixation, déshydratation, enrobage des prélèvements, coloration des lames

Traçabilité informatisée des prélèvements

Système informatisé de suivi par codebare d'échantillons





Imprimantes à lames, douchettes (barcoding)
Intégration informatique du LIS (DIAMIC) et les applications HUG

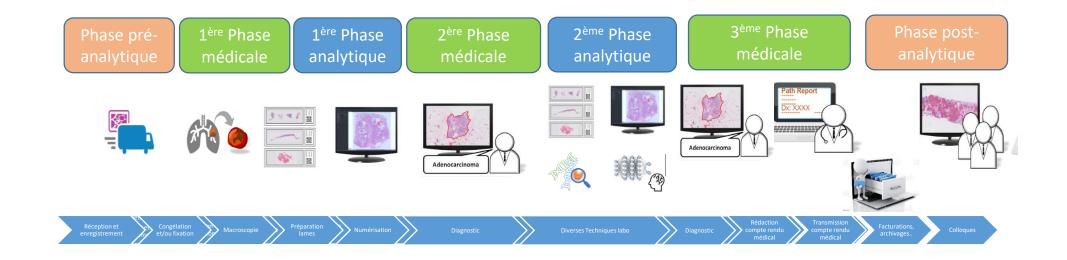
Pathologie digitale et diagnostic numérique

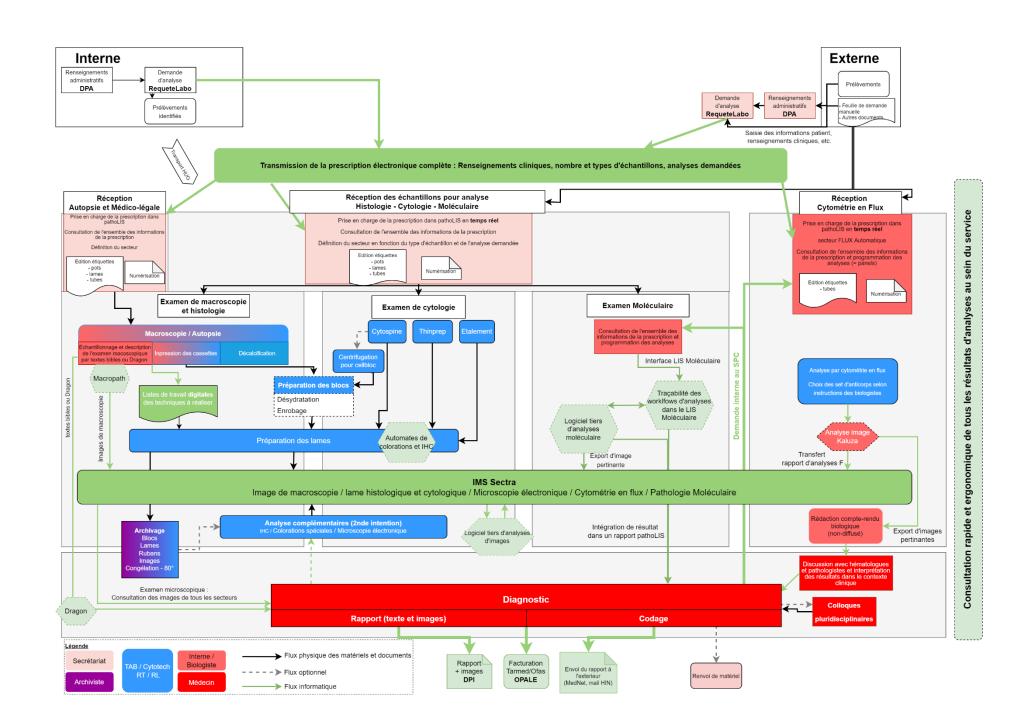
Scanners, logiciel, serveur, poste de travail



Equipements, serveur et logiciels pour numérisation, stockage images et diagnostic assisté par ordinateur

Schématisé notre flux au service de pathologie clinique

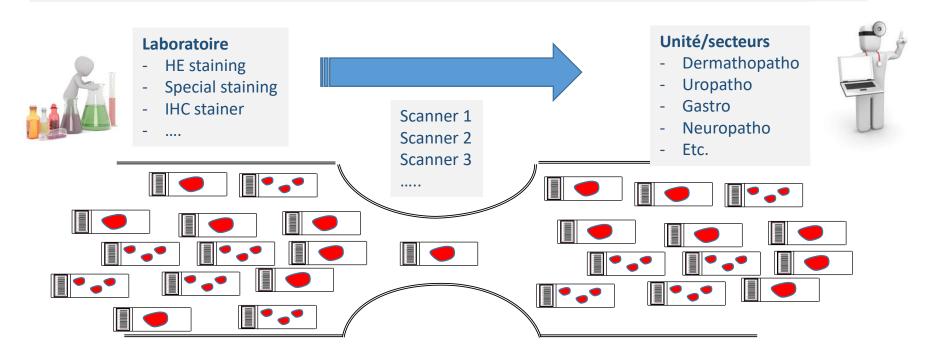




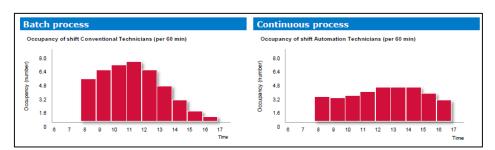


Défis d'une "dématérialisation" précoce dans un flux de travail de pathologie entièrement numérique

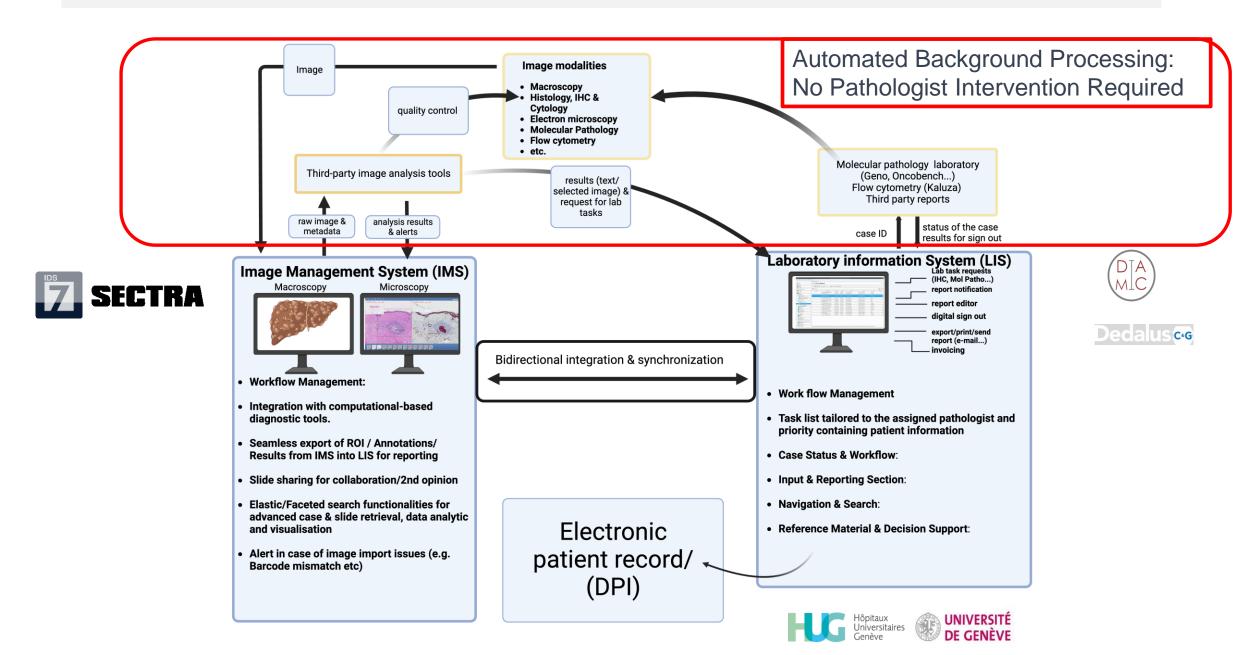
Le scannage des lames histologiques est une étape supplementaire



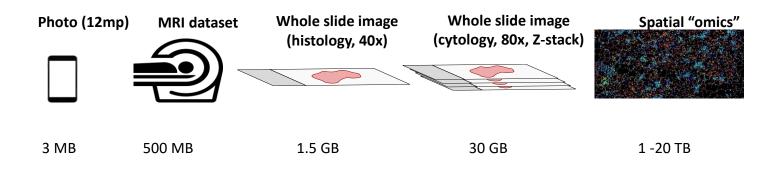
Implementation d'un Flux Continu et évaluation du nombre de scanners



Vue de l'espace de travail centré sur le pathologiste



Défis liés à la mise en œuvre de la pathologie numérique dans le flux de travail diagnostique quotidien : besoins de stockage pour les images microscopiques numériques aux HUG



- Data storage :
 - Short-term storage: 5-6 months (on "high performance server")
 - "Long-term" storage (VNA): for 3 years of storage

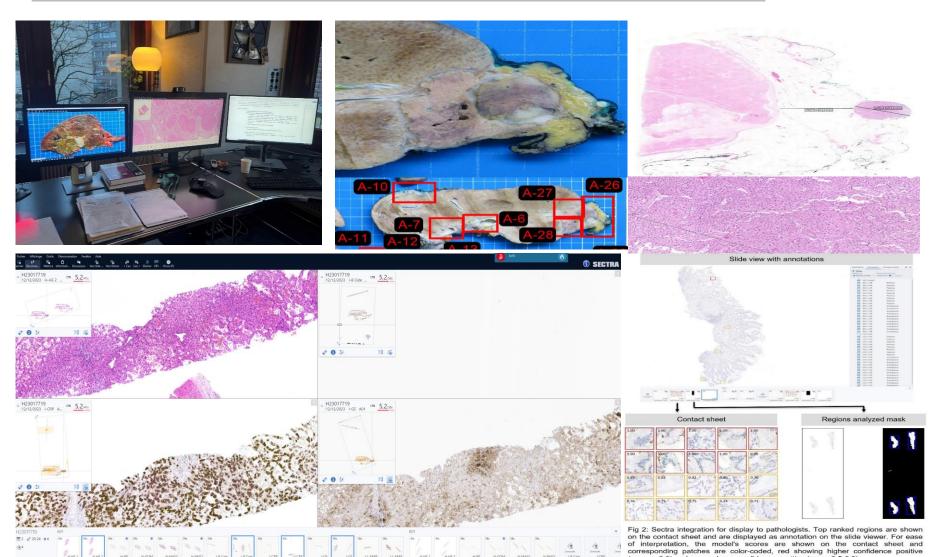




Lieu de travail du pathologiste et développement d'algorithmes d'IA par pathologie clinique HUG Améliorations en pratique quotidienne











L'IA au SPC: déjà notre quotidien, et plus...

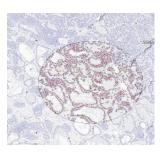


✓ Pour améliorer l'efficience et le flux





✓ Comme aide au diagnostic médical





Extraction d'informations qualitative et quantitative non visibles à l'œil nu: axe en développement et potentiellement très prometteur..

Comment intégrer les solutions d'IA dans le flux de travail quotidien?



















Comment intégrer les solutions d'IA dans le flux de travail quotidien?

Plan d'affaires?













Stratipath



Comment intégrer les solutions d'IA dans le flux de travail quotidien ?

Plan d'affaires?



Maintenance des logiciels ?







Comment intégrer les solutions d'IA dans le flux de travail quotidien ?

Plan d'affaires?



Chaque solution = interface différente ?







Exemples d'outils d'analyse d'images développés et aujourd'hui intégrés dans notre pratique quotidienne aux HUG (work in progress...)

L'analyse est lancée à la demande (par pathologiste/laboratoire)
 HER-2, FISH
 Volumétrie de la prostate

• L'analyse est lancée automatiquement (en arrière-plan)

Contrôle de la qualité des diapositives, détection du flou

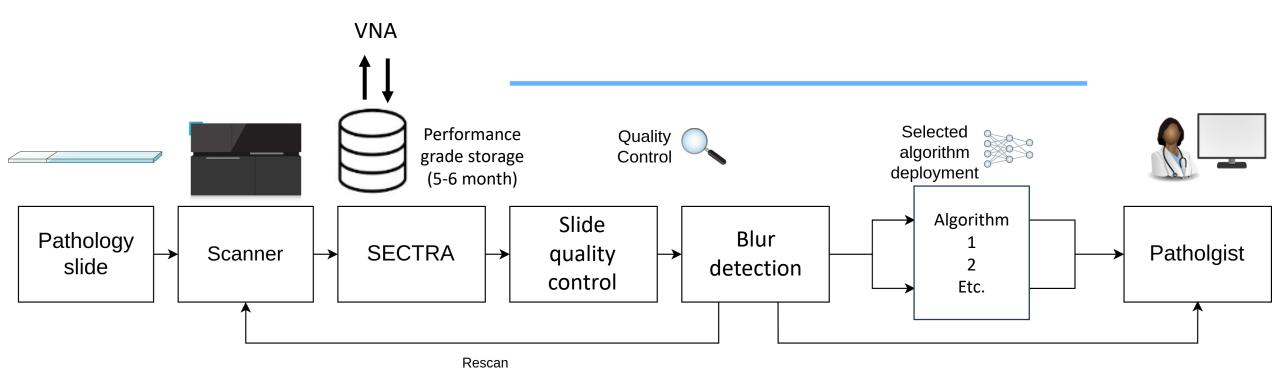
Détection de H. pylori

Métaplasie intestinale

• • • •



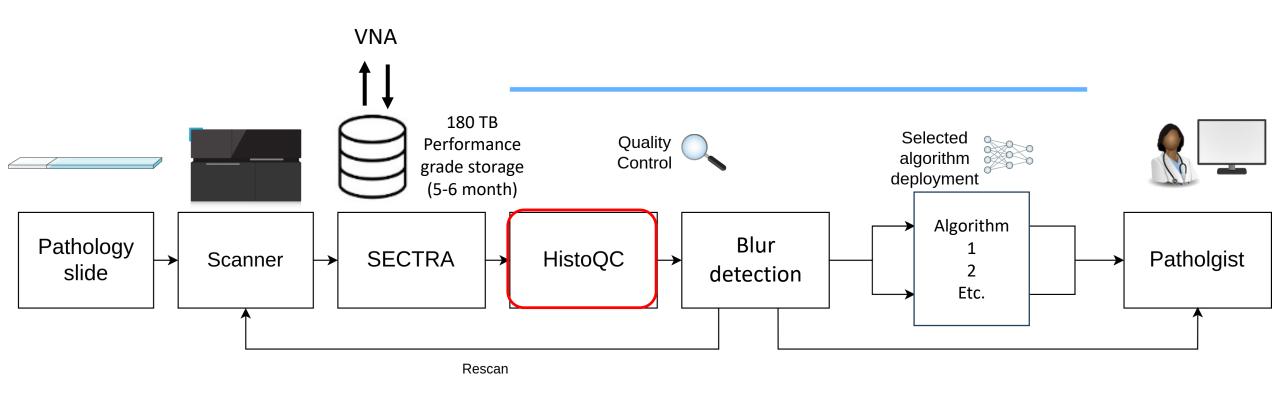
Flux quotidien au SPC



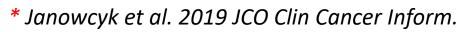




Flux quotidien au SPC



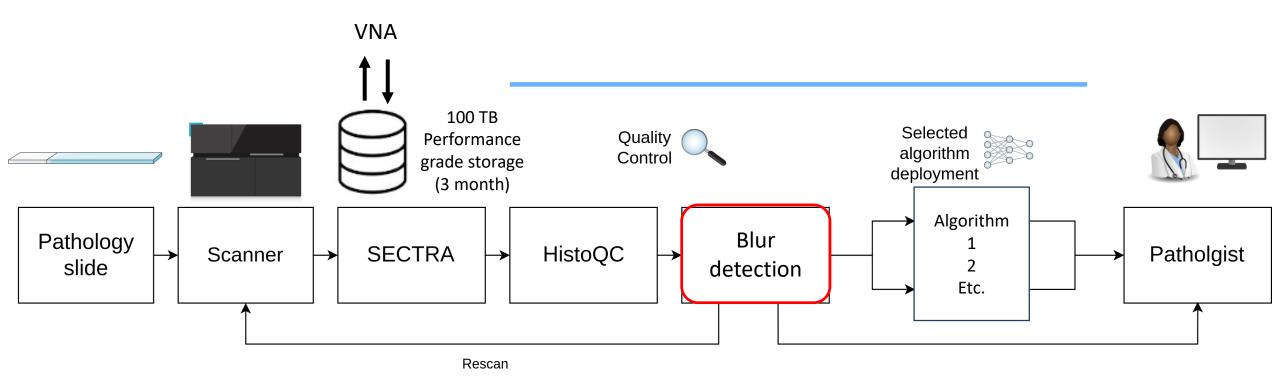
Check staining and slide technical issue that could affect histological interpretation







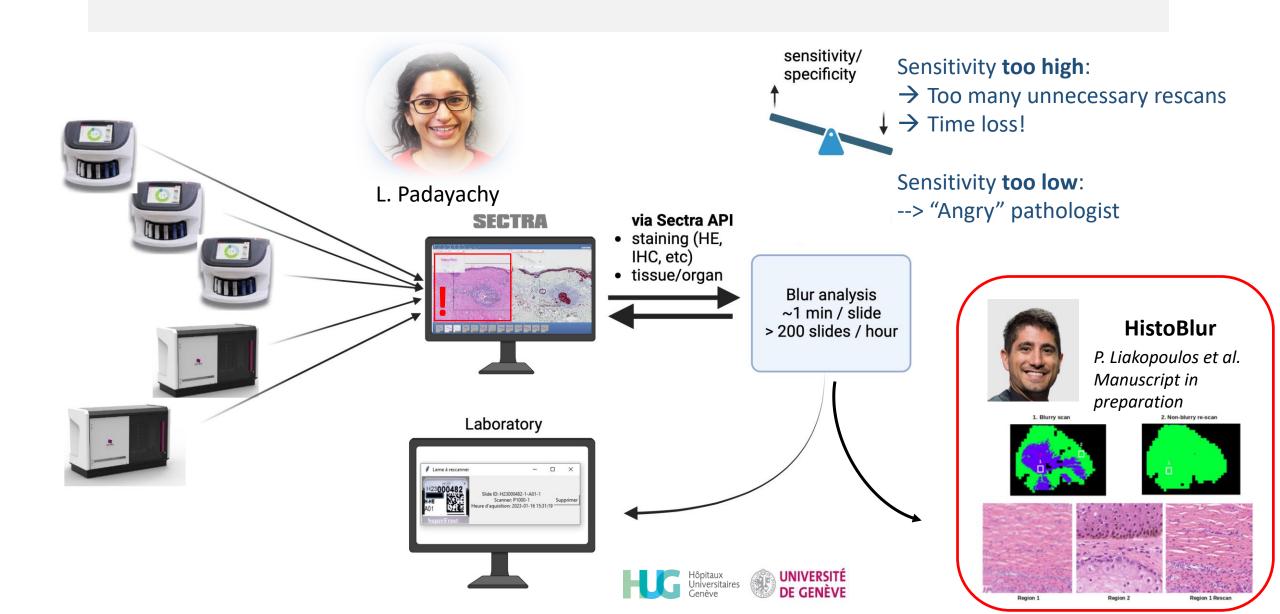
Flux quotidien au SPC



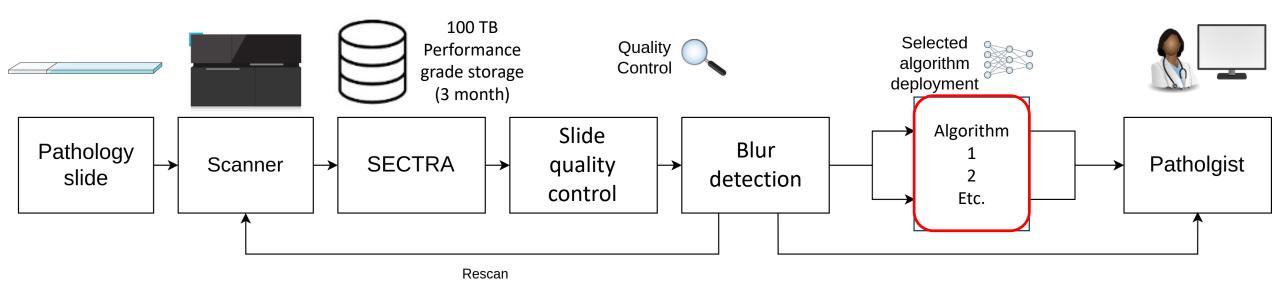




Blur detection during the daily workflow



Flux quotidian au SPC



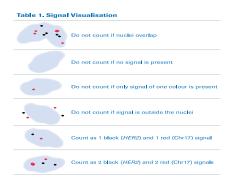




Working place of the pathologist and AI algorithm development, clinical pathology HUG

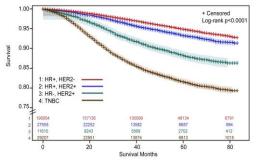
Example: Computer-Assisted Quantification of dual-signal (HER2 gene) assay (dual-probe ISH)

- HER2 function :
 - Cell growth regulator; overexpression promotes cancer growth.
- Cancer Association:
 - Linked to breast (20%) and gastric cancers
- Diagnostic Role:
 - Identifies aggressive cancers; dictates HER2 therapy eligibility.
- Treatment Guidance:
 - Directs monoclonal antibody use; enables tailored treatments.
- Prognosis:
 - Indicates higher aggression and recurrence risk.
- Monitoring:
 - Assesses treatment response; detects recurrence early.

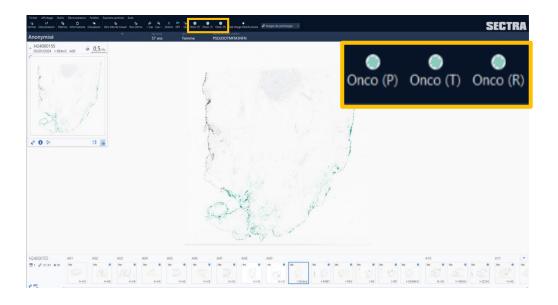


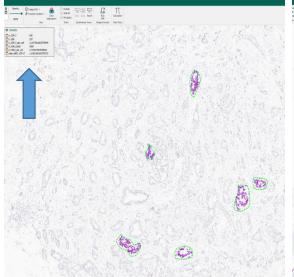


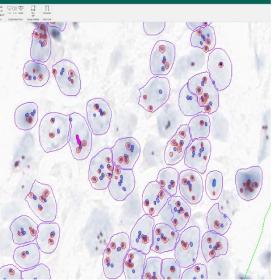
Breast cancer-specific survival estimates¹ for patients with early breast cancer, by HR, HER2 subtype













Working place of the pathologist and AI algorithm development by clinical pathology HUG

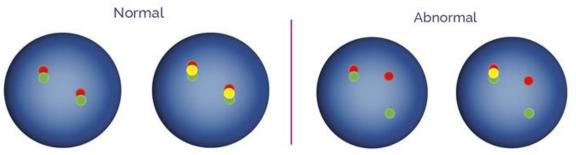
Quantification of translocation events using Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)-break apart probes

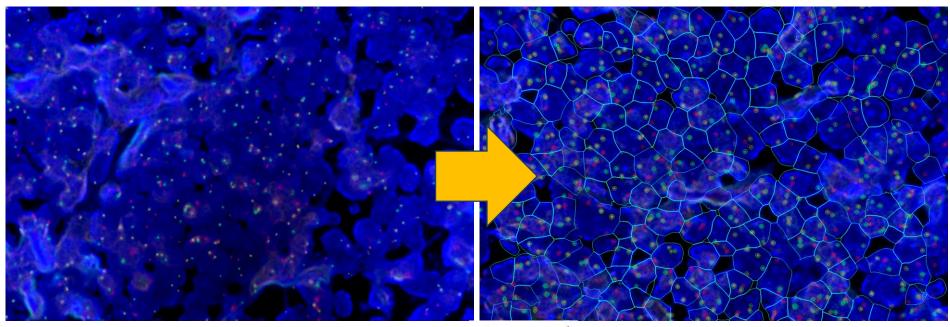
• FISH Break-Apart Measurement:

- Diagnosis, prognostic and therapeutic strategy
- Detects **chromosomal translocations** using fluorescent probes.
- Two different dye-labeled probes flank a target gene.
- Intact genes show combined fluorescence; translocated genes show separate signals.

• Use cases:

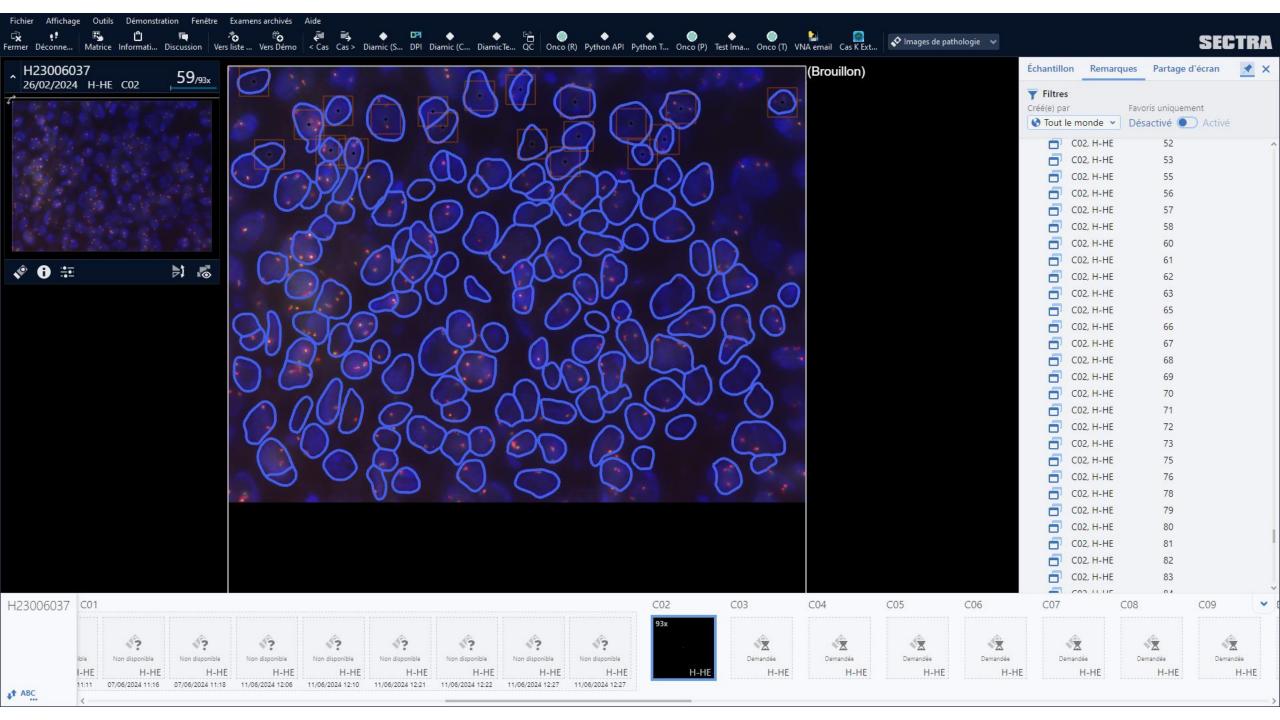
- **Ewing sarcoma:** EWSR1 rearrangement
- Lymphoma: BCL6, Bcl2, MYC, Cyclin D1, IgH rearrangement



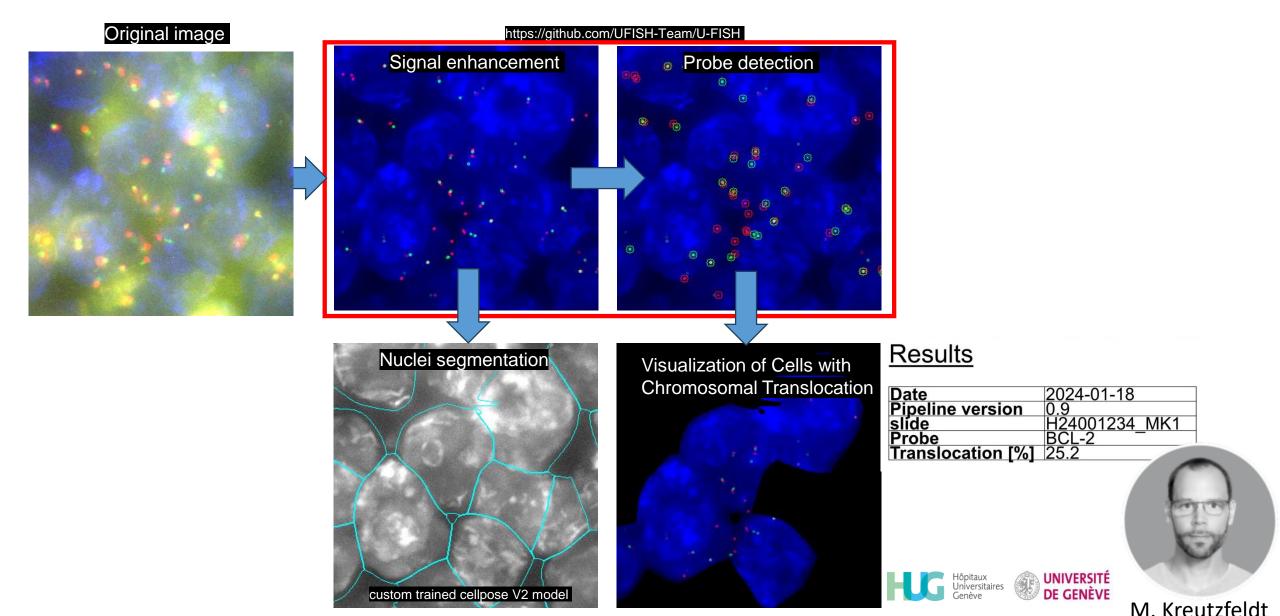








Détermination des réarrangements génétiques à l'aide de sondes FISH Break-Apart



Un outil de dépistage assisté par ordinateur pour le diagnostic des maladies infectieuses d'helicobacter pylori - HPyloriDet

HPyloriDet: A clinically deployable tool for computer-aided Helicobacter Pylori detection in Immunohistochemically stained slides

Nicolas Brandt¹, Aurélie Bornand¹, Antonin Bouroumeau¹, Giacomo Puppa¹, Mario Kreutzfeldt², Doron Merkler², Andrew Janowczyk^{3,4}
¹Department of Diagnostics, Division of Clinical Pathology, Geneva University Hospitals, Switzerland

•Contexte :

- Helicobacter Pylori (HP) est associé à la gastrite et au cancer de l'estomac.
- La coloration IHC facilite le diagnostic de l'HP mais prend beaucoup de temps avec le WSI.

•Objectif:

 Évaluation de HPyloriDet, un outil assisté par ordinateur, pour améliorer l'efficacité du diagnostic.

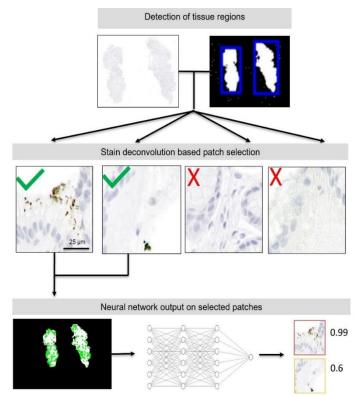


Fig 1: Slide processing pipeline. From detected tissue regions, patches are accepted if enough DAB stain content is found. The kept patches, shown in green on the mask, are ranked by the neural network.



N. Brandt





²Department of Diagnostics & Department of Pathology and Immunology, Division of Clinical Pathology, Geneva University and Geneva University Hospitals, Switzerland ³Department of Diagnostics & Department of Oncology, Division of Clinical Pathology & Precision Oncology, Geneva University Hospitals, Switzerland

⁴Department of Biomedical Engineering, Emory University, United States

Un outil de dépistage assisté par ordinateur pour le diagnostic des maladies infectieuses d'helicobacter pylori - HPyloriDet

Intégration et validation dans le flux de travail clinique

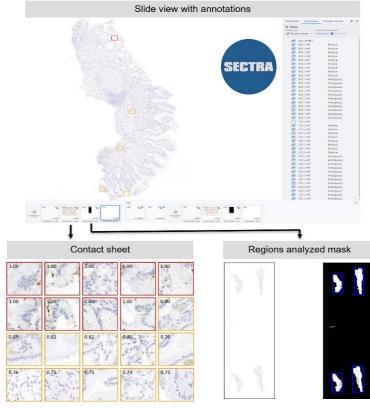


Fig 2: Sectra integration for display to pathologists. Top ranked regions are shown on the contact sheet and are displayed as annotation on the slide viewer. For ease of interpretation, the model's scores are shown on the contact sheet and corresponding patches are color-coded, red showing higher confidence positive (score > 0.9) and orange lower confidence positive (score 0.5-0.9).

- Le temps moyen nécessaire aux pathologistes pour établir un diagnostic a été <u>réduit de 25 % grâce à l'aide de la</u> <u>Commission européenne.</u>
- L'utilisation des 20 premières prédictions n'a pas donné lieu à des faux négatifs au niveau du toboggan.
- → Gain de temps annuel pour le pathologiste estimé à 100 heures par an (sur la base d'une charge de UNIVERSITÉ Vail de 5 000 lames par an).

Sommes nous prêts à passer à la pathologie numérique en diagnostic clinique quotidien ?

Validating Whole Slide Imaging for Diagnostic Purposes in Pathology

Guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center

Liron Pantanowitz, MD; John H. Sinard, MD, PhD; Walter H. Henricks, MD; Lisa A. Fatheree, BS, SCT(ASCP); Alexis B. Carter, MD; Lydia Contis, MD; Bruce A. Beckwith, MD; Andrew J. Evans, MD, PhD; Christopher N. Otis, MD; Avtar Lal, MD, PhD; Anil V. Parwani, MD, PhD

1710 Arch Pathol Lab Med-Vol 137, December 2013

Daily Biopsy Diagnosis in Surgical Pathology

Concordance Between Light Microscopy and Whole-Slide Imaging in Real-Life Conditions

Irène Villa, PhD,¹ Marie-Christine Mathieu, MD,¹ Jacques Bosq, MD,¹ Anne Auperin, PhD,² Jean-François Pomerol, PhD,³ Magali Lacroix-Triki, MD, PhD,¹ Jean-Yves Scoazec, MD, PhD,^{1,4} and Peggy Dartigues, MD¹

Am J Clin Pathol 2018;149:344-351

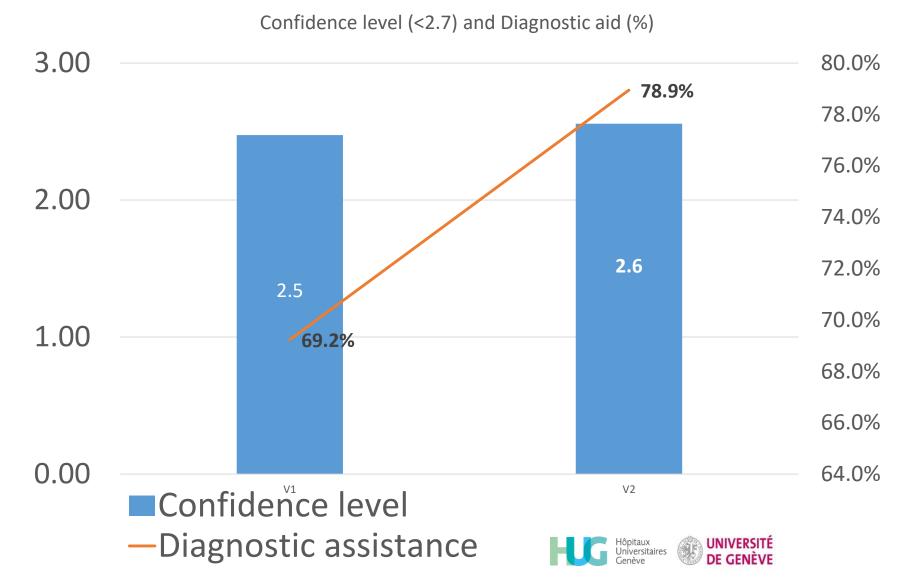
How can we rationalise feedback from pathologist to improve AI performance?

- **Broad Involvement:** Engage a large number of pathologists in the process, not just a select few, to foster a collective understanding and acceptance of AI in diagnostic workflows.
- Immediate Feedback: Provide real-time feedback during the diagnostic process to ensure no time is lost.
- Continuous Learning: Automatically collect feedback to refine and retrain Al models continuously.



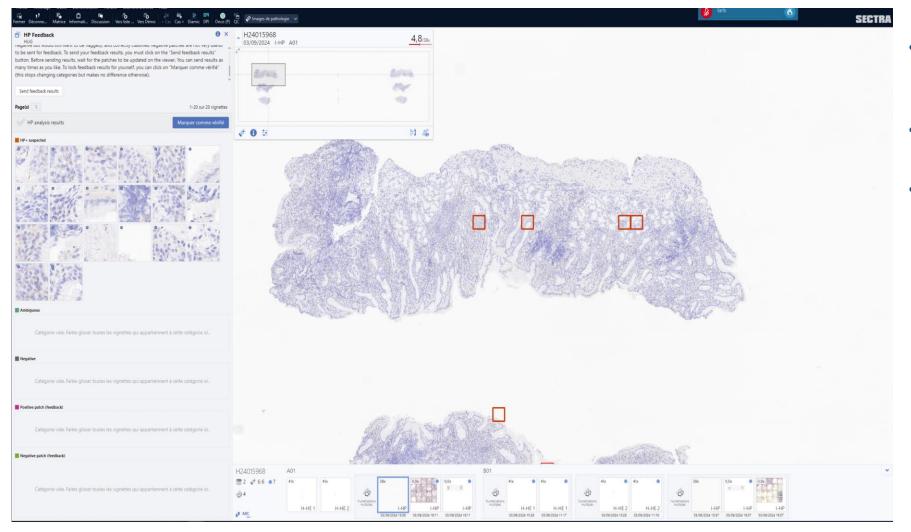
Pathologist confidence level HPyloriDet V1 vs V2







Gallery View for Continuous monitoring and Al Enhancement: Example of HP Analysis Feedback



- Pathologists can provide feedback on misclassified patches during routine work.
- Integrated within the IMS, utilizing the gallery view for ease of use.
- Collected labeled data supports performance monitoring and continuous AI training.



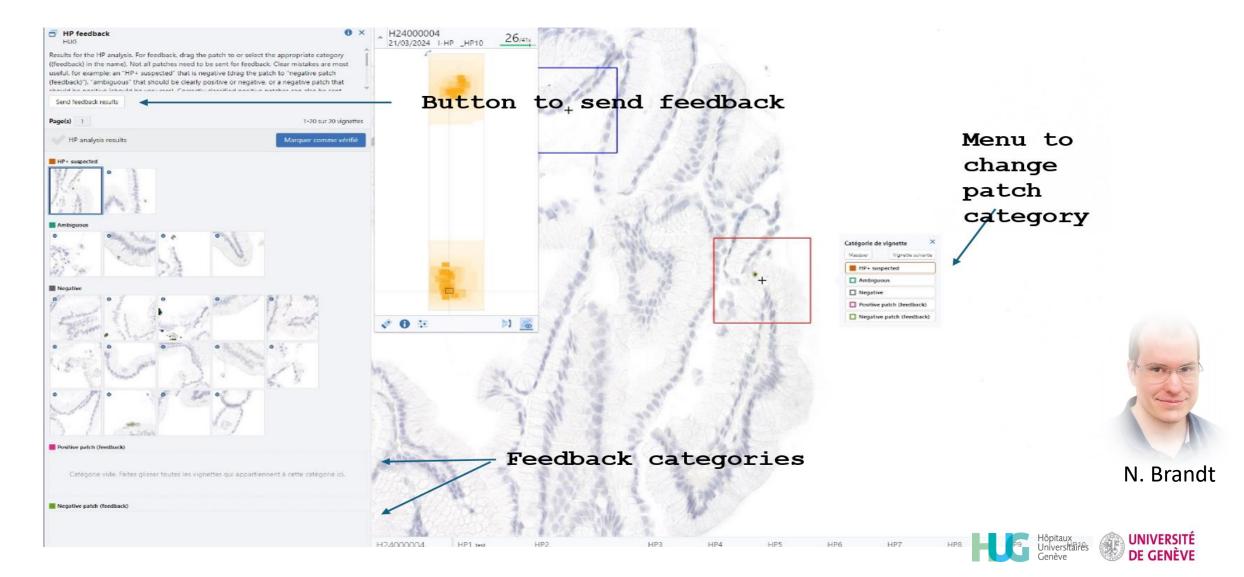
N. Brandt







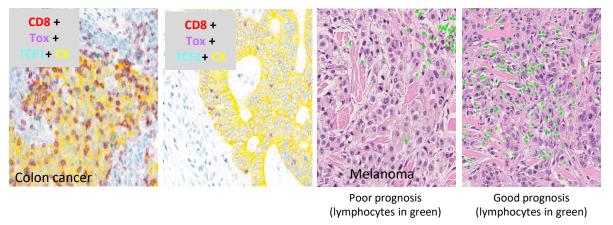
Gallery View for Continuous monitoring and Al Enhancement: Example of HP Analysis Feedback



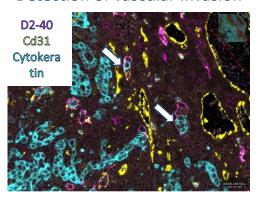
Working place of the pathologist and AI algorithm development by clinical pathology HUG

Example: Multiplexed immunohistochemistry (IHC) and computer-assisted image analysis

Phenotyping tumor-infiltrating lymphocytes

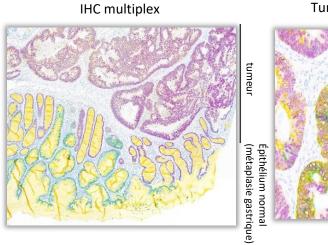


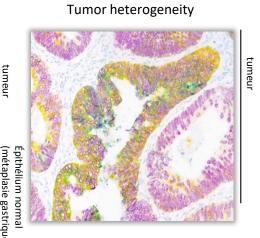
Detection of vascular invasion



Prediction of intrinsic Consensus Molecular (iCMS) Subtype Status in colorectal Cancer

002 0.6 100 200 400 500 100 150 200







En resumé



- Les pathologies moléculaire et digitale ont introduit une complexité et des promesses considérables notamment la prise en charge du cancer; les datas obtenues peuvent être complexe à interpréter.
- « Le big data devient des smart data »
- Consacrer du temps à la planification du flux de travail et à la définition de l'étendue du problème
- Différencier les projets « recherche » et « déploiement clinique »





THANK YOU!



<u>Division of Clinical Pathology, HUG</u>
MERKLER Doron (deputy of the SPC, head of project)





<u>Department of Biomedical Engineering, HUG</u> VIOLLET Arnaud

Image analysis laboratory

KREUTZFELDT Mario

FERRARI Johan

PADAYACHY Laura

BRANDT-DIT-Grieurin Nicolas

JANOWCZYK Andrew (DDIAG/DONCO/Emory)

IT Team

MALLET Thomas (DDIAG),

DURCRY Blanche (DDIAG)

METRAL-BOFFOD Ludovic (DDIAG)

RODUIT Nicolas (DSI)

<u>Pathologists "beta testers"</u>

BORNAND Aurélie

TILLE Jean-Christophe

LOBRINUS Alexander

EGERVARI Kristof

MENZINGER Sebastien

BOGATZI Sophia

MCKEE Tom

De VITO Claudio

ROUGEMONT Anne-Laure

CHARTIER Suzanna

MOLL Solange

Nos internes

Etc...

<u>Laboratory Manager:</u>
BRAUNERSREUTHER Vincent



... the entire service of clinical pathology

Collaborating partners

- → Master and PHD students:
 - LIAKOPOULOS Petros
 - MASSONET Julien





