

PROGRAMA ANDALUZ DE FORMACIÓN
EN **MEDICINA PERSONALIZADA Y
DE PRECISIÓN (PANMEP)**

DIAGNÓSTICO MOLECULAR



Bloque 4. Diagnóstico molecular

Medicina de Precisión Más allá de las ómicas.

Presentación de los contenidos

ORGANIZAN

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

The image features a central human silhouette filled with a complex, colorful collage of biological and chemical motifs. These include various molecular structures, cells, and abstract shapes in shades of blue, green, red, and purple. A large, dark grey DNA double helix is superimposed over the figure, extending from the left side towards the center. The entire composition is set against a light grey grid background. The text is centered over the figure in a clean, white, sans-serif font.

¿La morfología sigue siendo
útil para la Medicina de
Precisión?

Contenidos

A. Introducción

B. Inmunohistoquímica

C. Hibridación *in situ* con fluorescencia

D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)

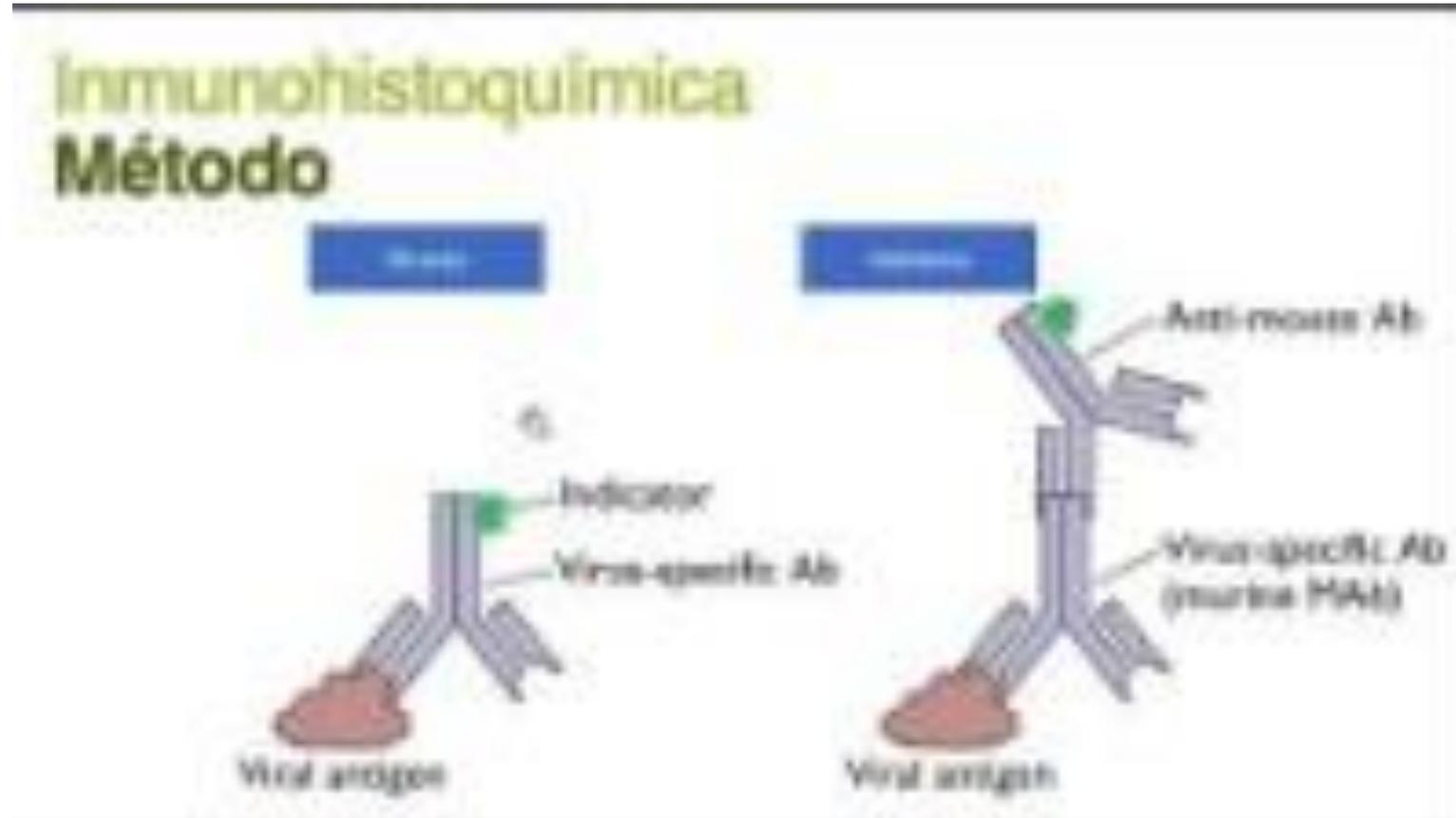
A. Introducción

El diario de una biopsia

Presentado y editado en Anatomía Patológica

B. Inmunohistoquímica

B1. *Un vídeo sencillo, opcional, para quien quiera iniciarse en entender qué es la IHQ (32')* <https://youtu.be/mdWYlpKjpg8>



B. Inmunohistoquímica

B2. Curr Hem Rep 2019 Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based. *Algunos desarrollos actuales de la IHQ, sobre todo en neoplasias hematológicas*

Current Hematologic Malignancy Reports
<https://doi.org/10.1007/s11899-019-00533-9>

MOLECULAR TESTING AND DIAGNOSTICS (J KHOURY, SECTION EDITOR)

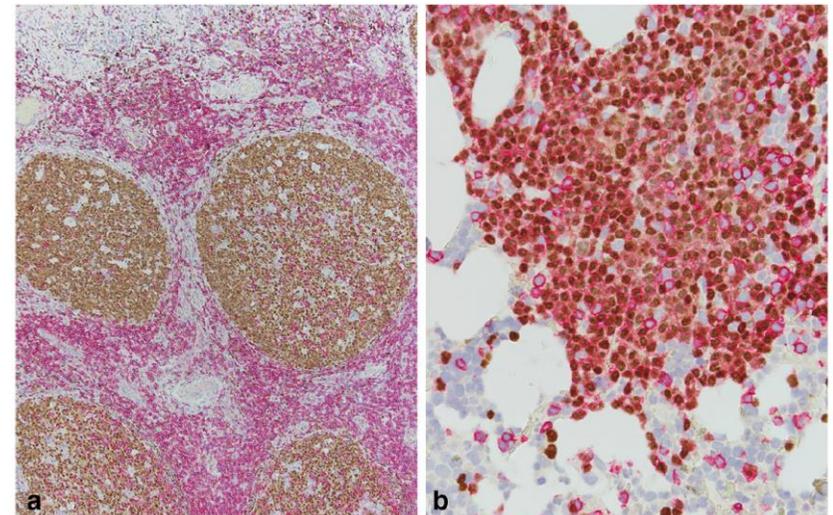
Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based Biomarker Detection

Narithee Sukswai^{1,2} · Joseph D. Khoury¹ 

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019



Fig. 1 CD5/PAX5 dual-color immunohistochemistry. **a** Normal tonsil showing PAX5 staining of B cells within follicles and CD5 staining of T cells in interfollicular areas (100×). **b** Bone marrow involved by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma comprised of neoplastic cells with CD5 (red) and PAX5 (brown) coexpression. Note occasional CD5+ T cells lacking nuclear brown signal (400×)



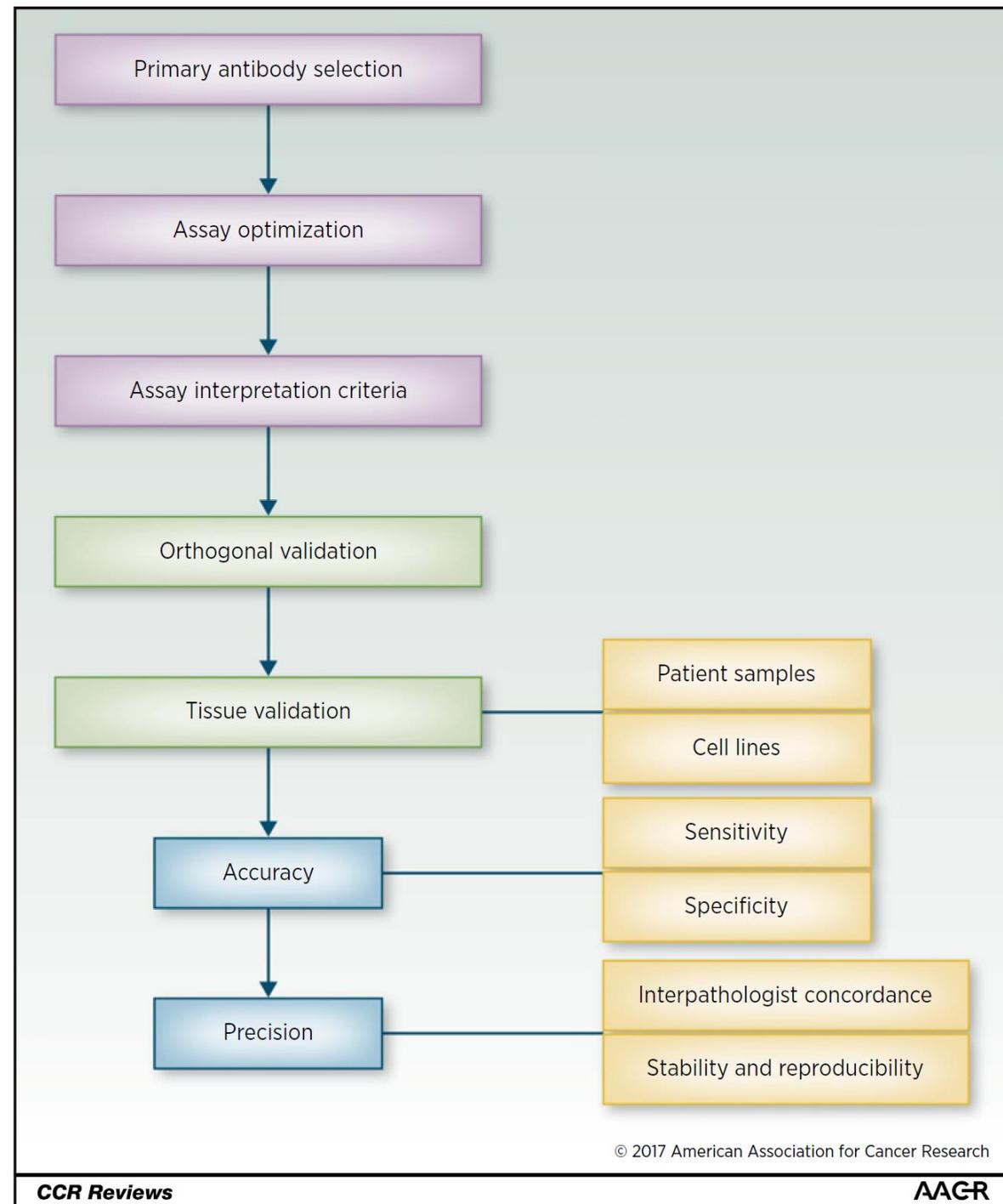
B. Inmunohistoquímica

B3. Clin Canc Res 2018 validation of IHC assays for clinical trial biomarkers. *El artículo cuenta, entre otras cosas, qué retos tiene la validación de un test de inmunohistoquímica antes de poder ser usado en un ensayo clínico*

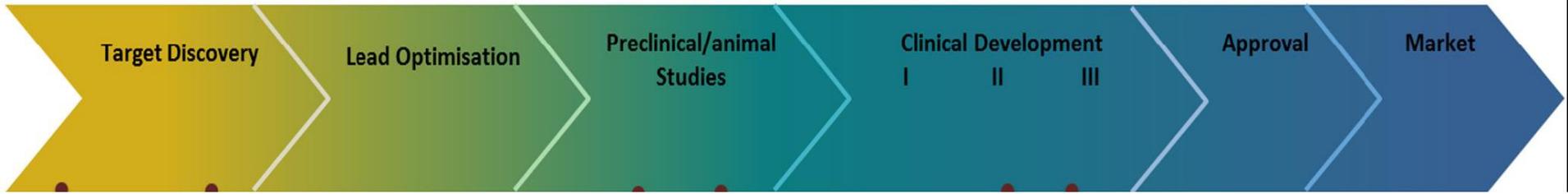
Review

Validation of Immunohistochemical Assays for Integral Biomarkers in the NCI-MATCH EAY131 Clinical Trial

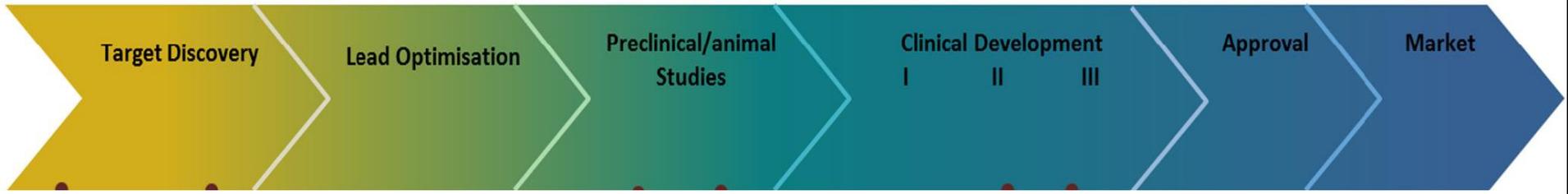
Joseph D. Khoury¹, Wei-Lien Wang², Victor G. Prieto², L. Jeffrey Medeiros¹, Neda Kalhor², Meera Hameed³, Russell Broaddus², and Stanley R. Hamilton^{2,4}



Drug Development

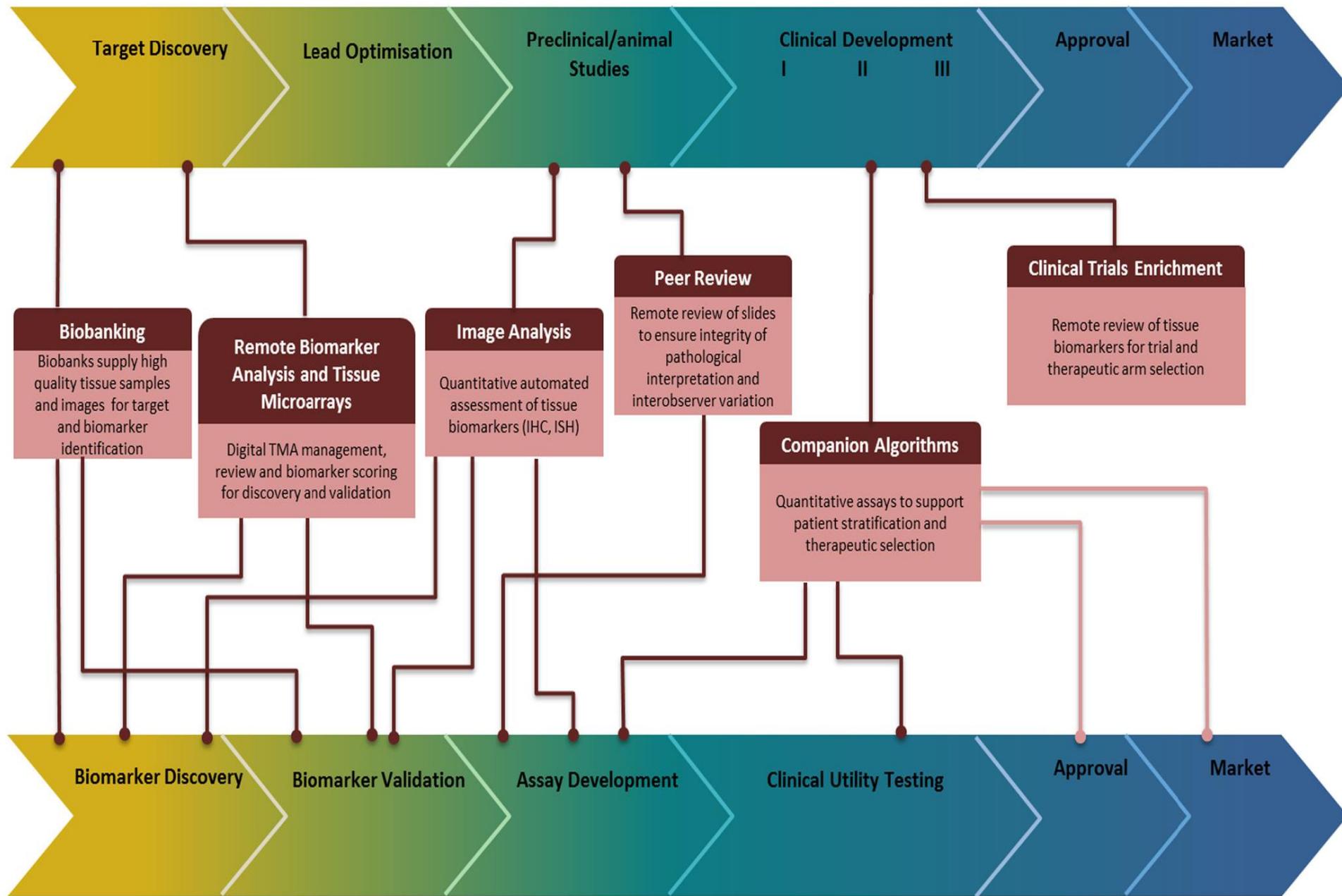


Drug Development



Biomarker Development

Drug Development



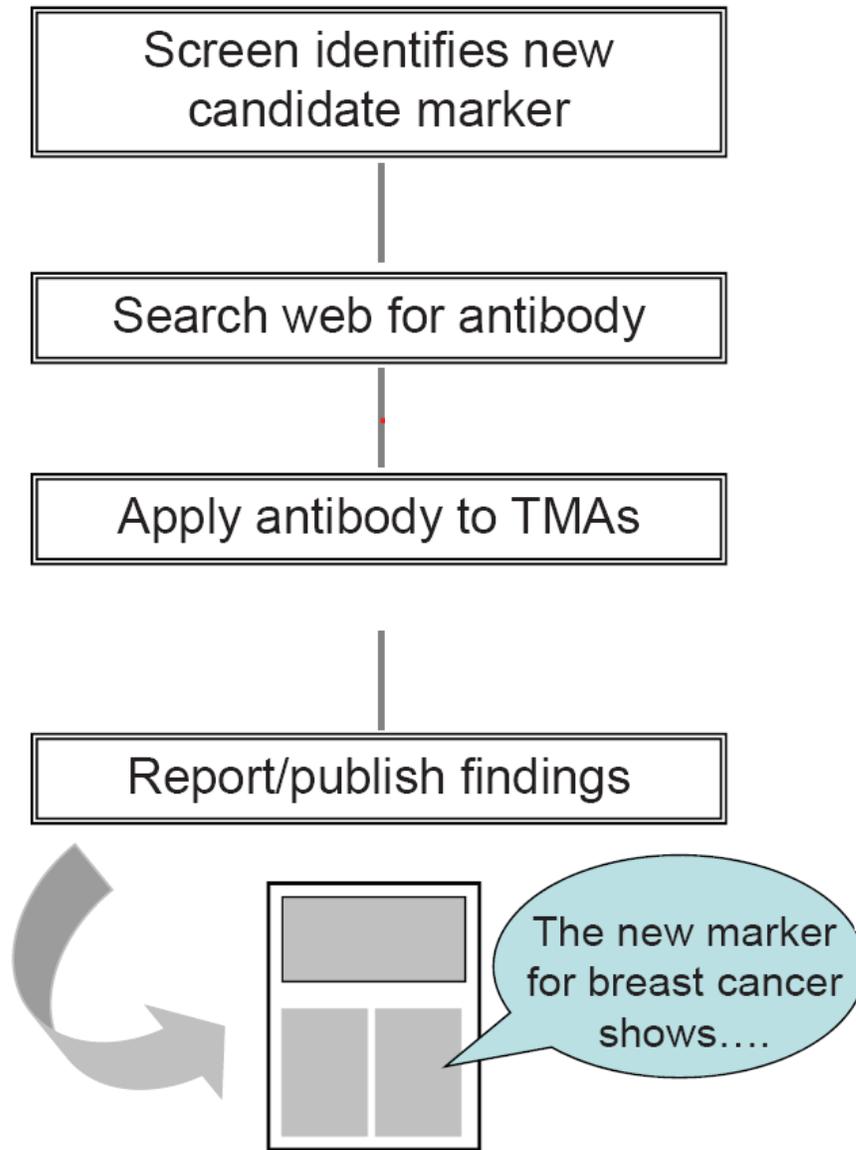


Figure 1 Schematic representation of the validation process of novel biomarkers by using immunohistochemistry.

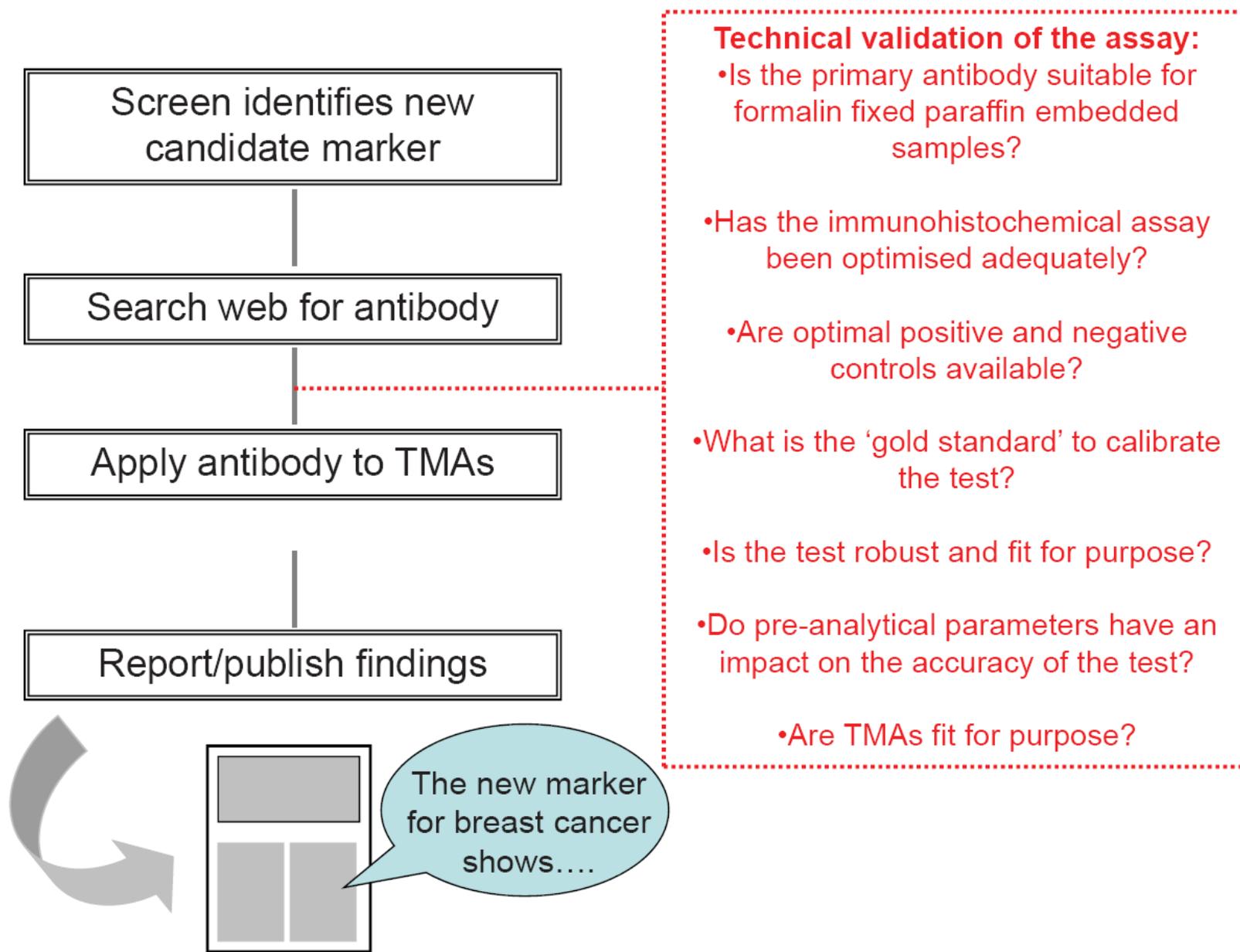


Figure 1 Schematic representation of the validation process of novel biomarkers by using immunohistochemistry.

Table 3. Sources of HER2 Testing Variation

Preanalytic

- Time to fixation
- Method of tissue processing
- Time of fixation
- Type of fixation

Analytic

- Assay validation
- Equipment calibration
- Use of standardized laboratory procedures
- Training and competency assessment of staff
- Type of antigen retrieval
- Test reagents
- Use of standardized control materials
- Use of automated laboratory methods

Postanalytic

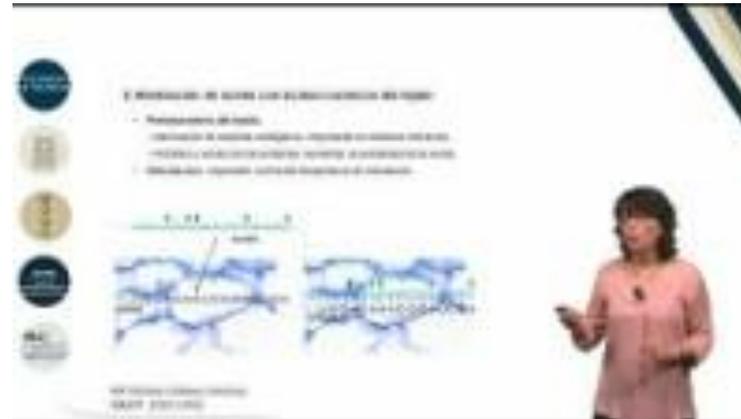
- Interpretation criteria
- Use of image analysis
- Reporting elements
- Quality assurance procedures
 - Laboratory accreditation
 - Proficiency testing
 - Pathologist competency assessment

Abbreviation: HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

C. Hibridación *in situ* con fluorescencia

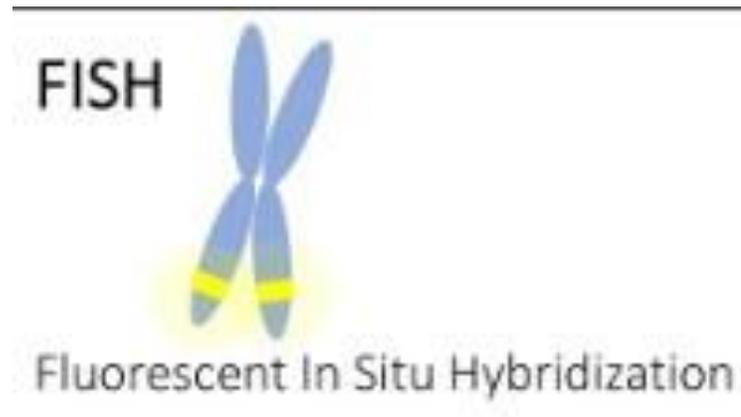
C1. Un video sencillo (4'), que explica qué quiere decir hibridación *in situ*

<https://youtu.be/h5fFMxHlaOc>



C2. Un vídeo sencillo (3') para quien quiera saber qué es la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) (3')

<https://youtu.be/LiRJoTi44TA>



C. Hibridación *in situ* con fluorescencia

C1. *Un video sencillo (4'), que explica qué quiere decir hibridación in situ*
<https://youtu.be/h5fFMxHlaOc>

C2. *Un vídeo sencillo (3') para quien quiera saber qué es la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (3')* <https://youtu.be/LiRJoTi44TA>

C3. J Pathol 2017 Fluorescence in situ hybridization in surgical pathology. *Una revisión interesante sobre las aplicaciones de la FISH, especialmente en patología neoplásica.*

C4. Diagn Pathol 2021 Digitalized FISH. *Para quien esté interesado en implementar la digitalización de la FISH, describe la experiencia de los autores sobre dos sistemas diferentes de organización del trabajo, sus pros y contras.*

C. Hibridación *in situ* con fluorescencia

C3. J Pathol 2017 Fluorescence in situ hybridization in surgical pathology. *Una revisión interesante sobre las aplicaciones de la FISH, especialmente en patología neoplásica.*

The Journal of Pathology: Clinical Research

J Pathol: Clin Res April 2017; **3**: 73–99

Published online 3 January 2017 in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/cjp2.64

Review Article

Fluorescence *in situ* hybridization in surgical pathology: principles and applications

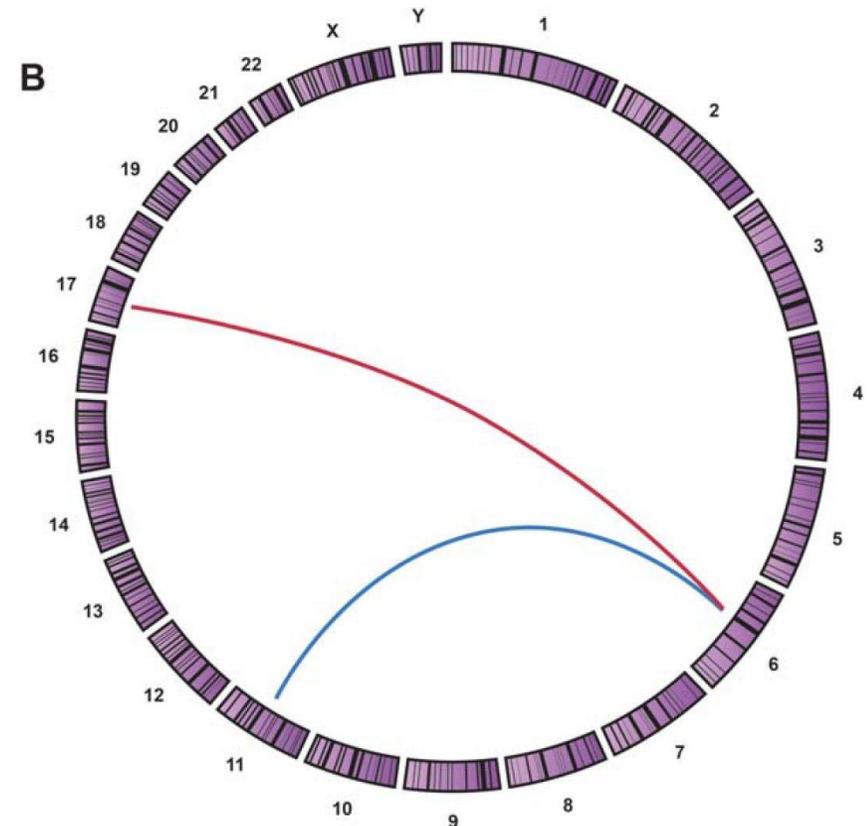
Liang Cheng,^{1,2*} Shaobo Zhang,¹ Lisha Wang,³ Gregory T MacLennan⁴ and Darrell D Davidson¹

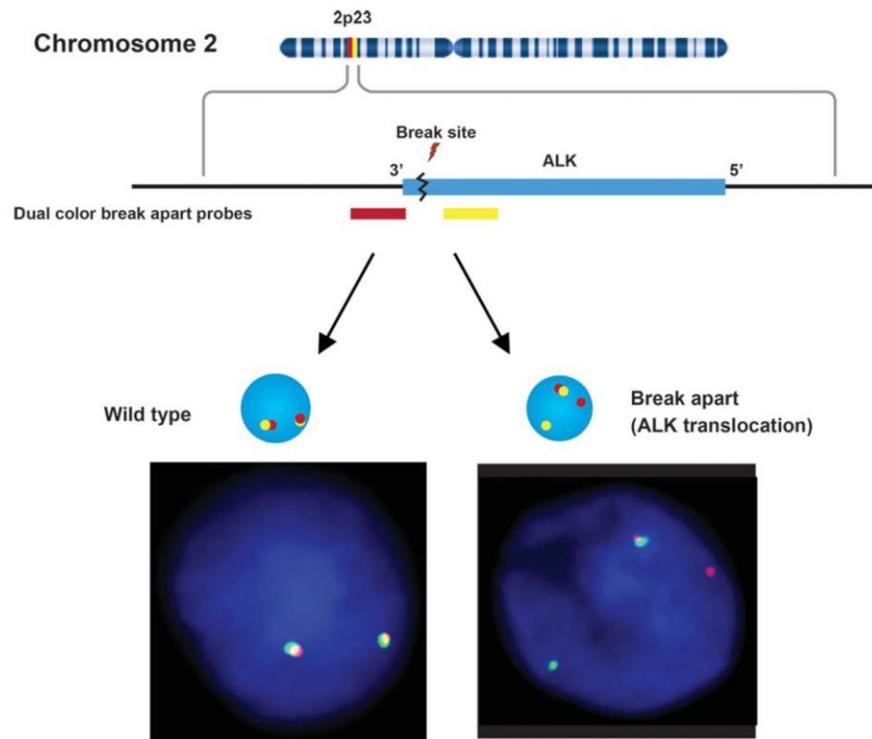
¹ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

² Department of Urology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

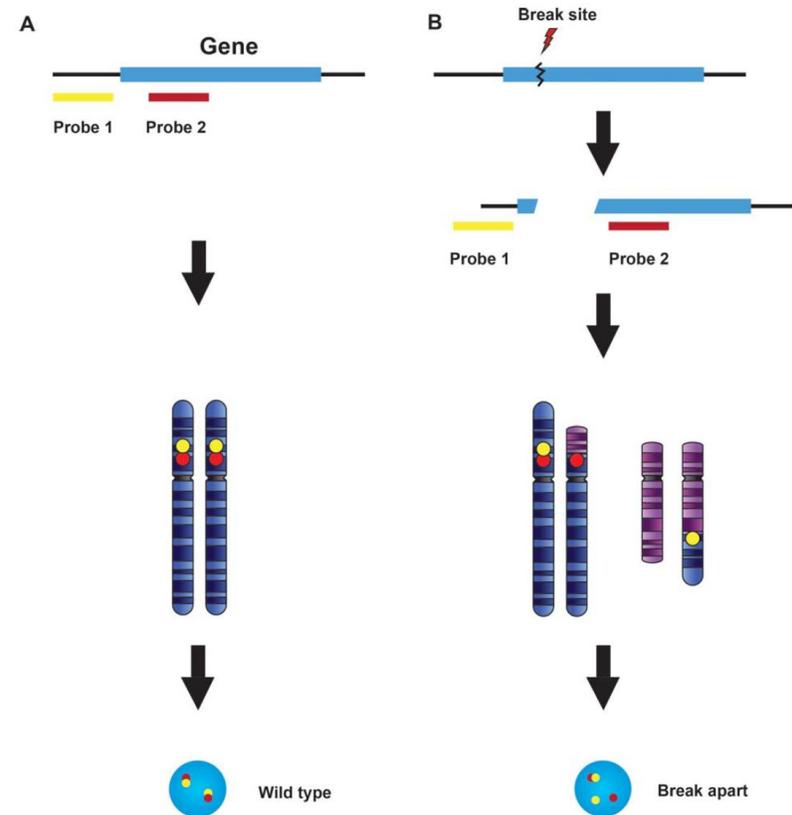
³ Michigan Center for Translational Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

⁴ Departments of Pathology and Laboratory Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA





FISH in surgical pathology

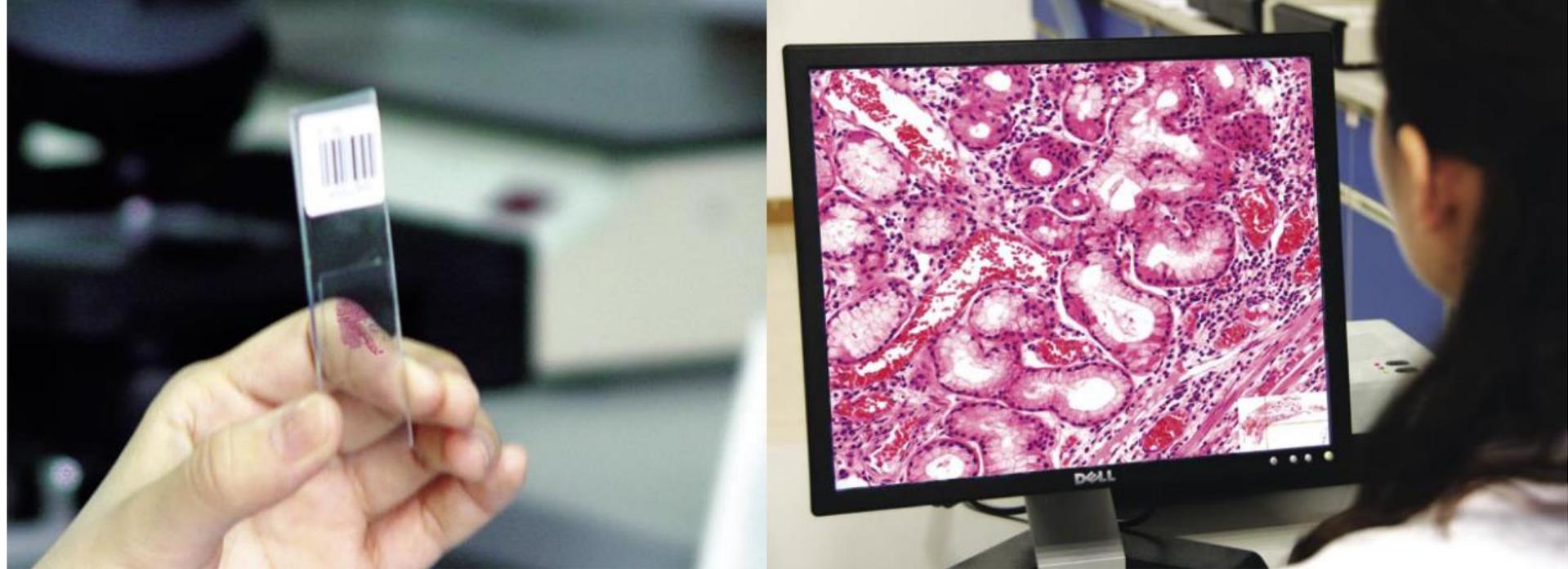


C. Hibridación *in situ* con fluorescencia

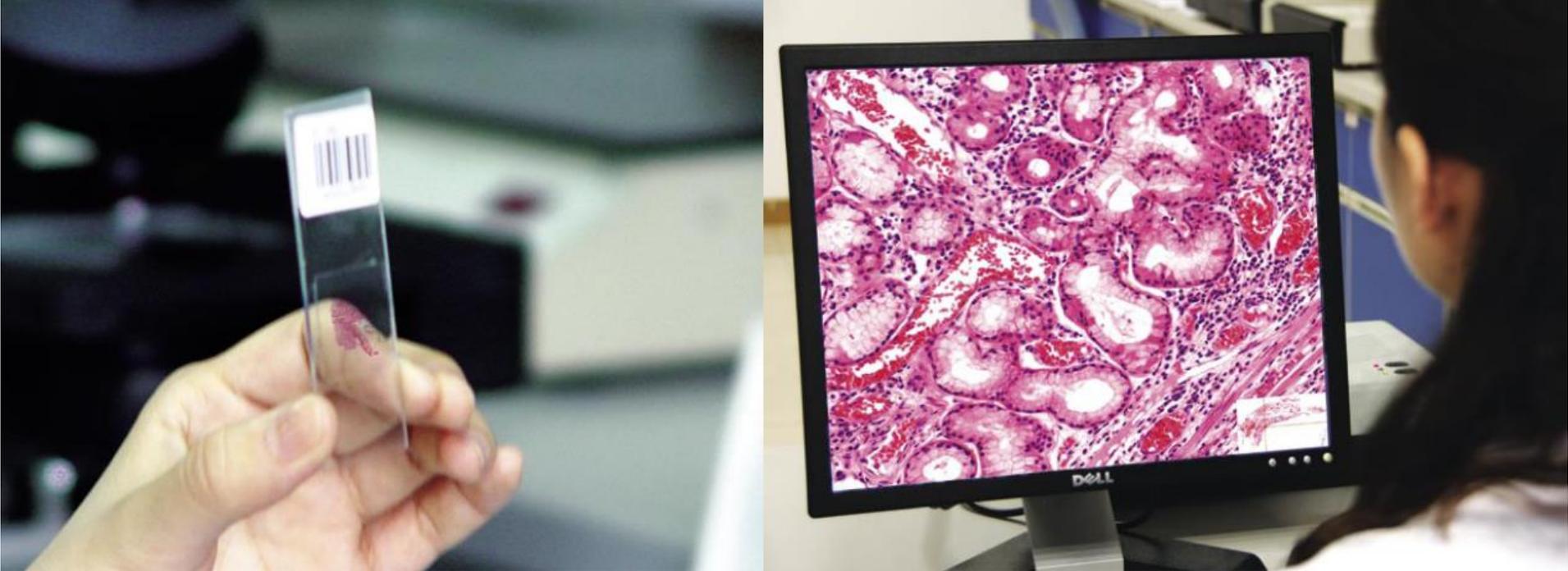
B) Comparison of scanning time, file size and FOV (fields of view) scanned with the two profiles in 42 diagnostic cases

Profile	All (n = 42)	High (n = 26)	Low (n = 16)
scanning time in min			
Min	1	3	1
Max	1620	1620	72
Mean, Total	87	159	15
Mean, <10'000 FOV	34	57	11
file size			
Min	17	17	30
Max	7620	7620	940
Mean, total	794	1129	458
Mean, <10'000 FOV	468	607	328
FOV			
Min	105	105	120
Max	58830	58830	10620
Mean, total	3840	5971	1708
Mean, <10'000 FOV	1713	2311	1114

D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)



El patólogo ya no tiene
por qué estar
donde están los portas



Impacto en la ordenación del trabajo

- Integración
- Colaboración
- Externalización
- Centralización

La interpretación visual de la IHQ cromogénica es subjetiva y tendente a errores



Review Article

Do we see what we think we see? The complexities of morphological assessment

Peter W Hamilton,^{1*} Paul J van Diest,² Richard Williams³ and Anthony G Gallagher⁴

¹Centre for Cancer Research and Cell Biology, Queen's University of Belfast, Belfast, UK

²Department of Pathology, UMC Utrecht, Utrecht, The Netherlands

³Department of Anatomical Pathology, St Vincen's Hospital and The University of Melbourne, Melbourne, Australia

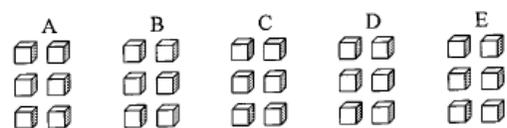
⁴National Surgical Training Centre, Royal College of Surgeons Ireland, Dublin, Ireland

- **Ilusiones ópticas**
- Variabilidad en la comprensión del significado de algunas **claves** visuales
- Variabilidad en las estrategias espaciales de **búsqueda**
- Variabilidad en las estrategias **cognitivas**
- Variabilidad en el **peso** que se da a un rasgo concreto
- Variabilidad en **umbrales** de detección
- Variabilidad de la identificación de **eventos infrecuentes**
- Capacidad de procesamiento **simultáneo** limitada
- **Cansancio**
- El papel de la intuición y lo difícil que es **trasmitirla**
- ...

DOI: [10.1002/path.2527](https://doi.org/10.1002/path.2527)

Reproducibility of p53 Immunohistochemistry in Bladder Tumors¹

EACH OF 5 LABS CONTRIBUTES 10 TUMOR BLOCKS (PATIENTS)



In this report, we were able to identify both considerable concordance and some discordance among the p53 assays in these five experienced laboratories. Intralaboratory reproducibility was generally quite good. Regarding interlaboratory reproducibility, agreement of binary assessments was good at the extremes of low or high nuclear tumor cell staining percentages.

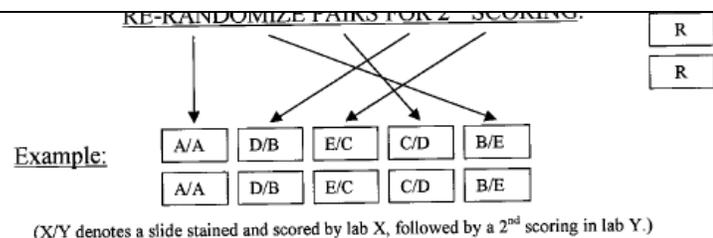


Fig. 1 Flow diagram of the study design.

Study of Interlaboratory Reliability and Reproducibility of Estrogen and Progesterone Receptor Assays in Europe

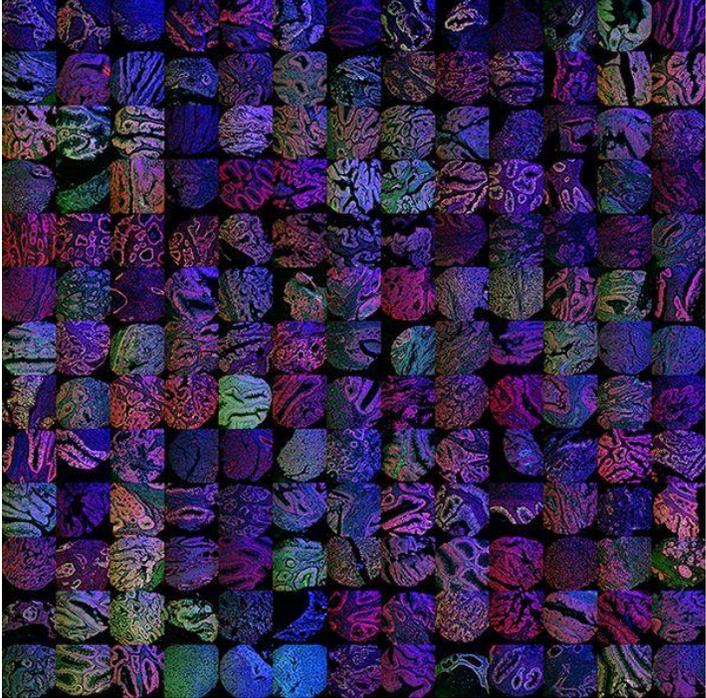
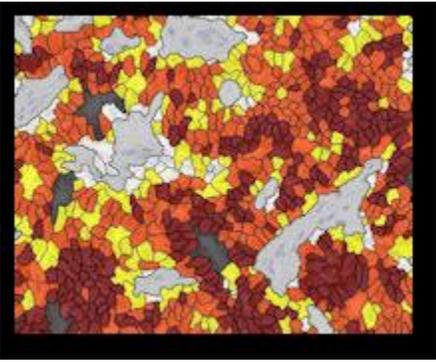
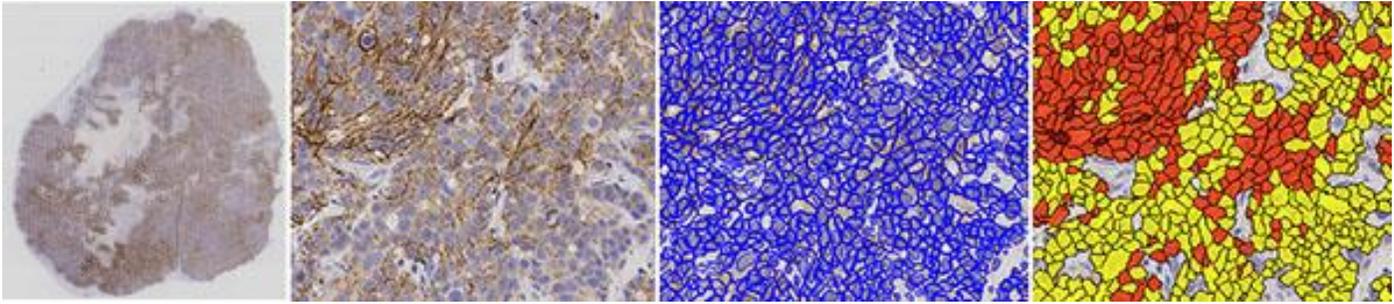
Am J Clin Pathol 2001;115:44-58

Documentation of Poor Reliability and Identification of Insufficient Microwave Antigen Retrieval Time as a Major Contributory Element of Unreliable Assays

Anthony Rhodes, PhD,¹ Bharat Jasani, PhD,² Andre J. Balaton, MD,³ Diana M. Barnes, DSc,⁴ Elizabeth Anderson, PhD,⁵ Lynda G. Bobrow, FRCPath,⁶ and Keith D. Miller, FIBMS¹

Key Words: Immunohistochemistry; Estrogen receptors; Progesterone receptors; Technical validation; Microwave antigen retrieval

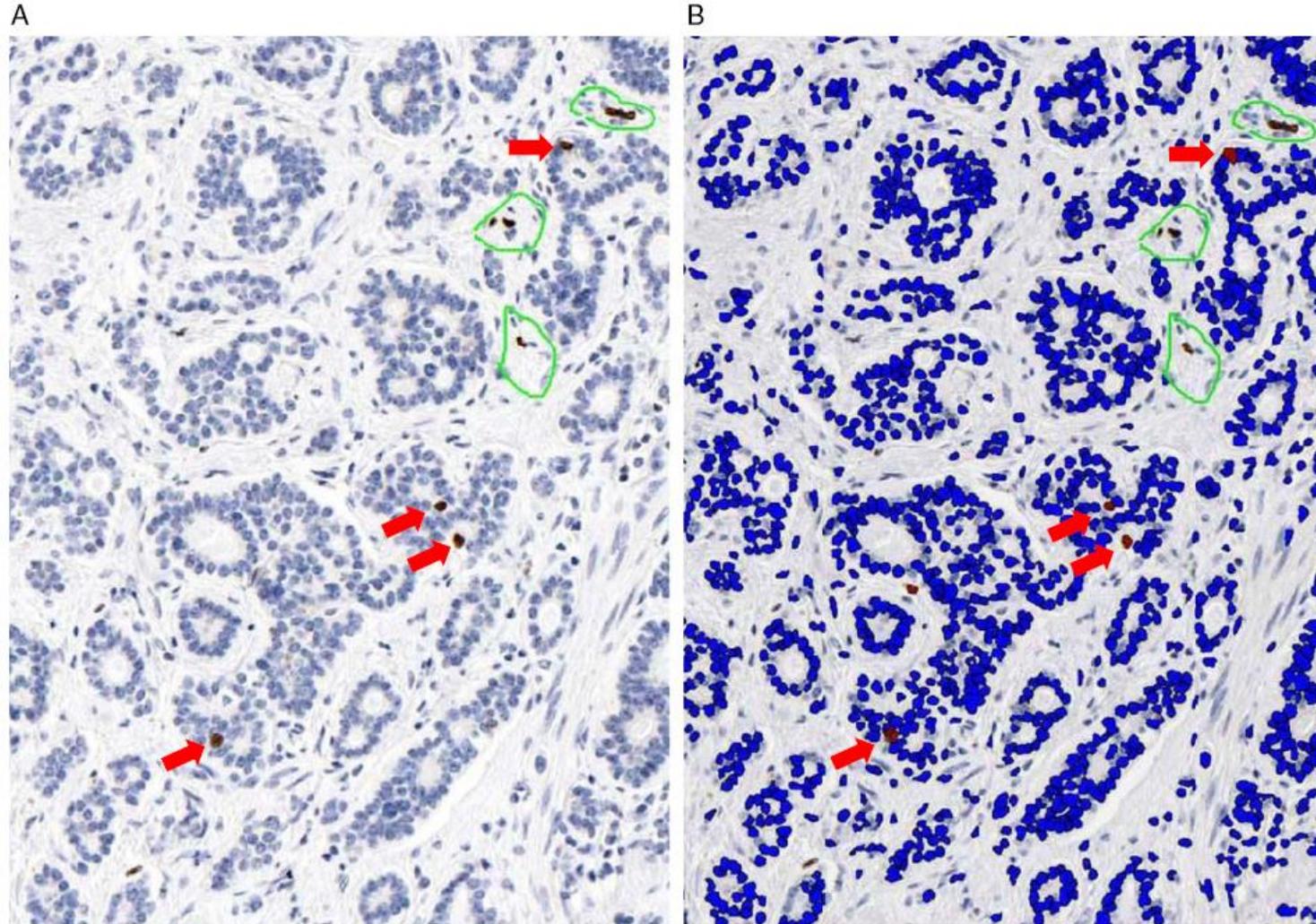
Inadequate assay sensitivity, with subsequent weak staining, was the main cause of poor and variable results by laboratories using microwave antigen retrieval; too short a heating time was identified as the principal contributory factor. Extension of the heating time resulted in significant improvement regardless of all other variables in the immunohistochemical protocol. Continual participation in EQA is an effective means for identifying and ameliorating variables that influence the reliability of immunohistochemical assays for predictive markers, thereby assisting in technical validation and standardization.



Objective Quantification of the Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System

A Comparison of Digital Image Analysis With Manual Methods

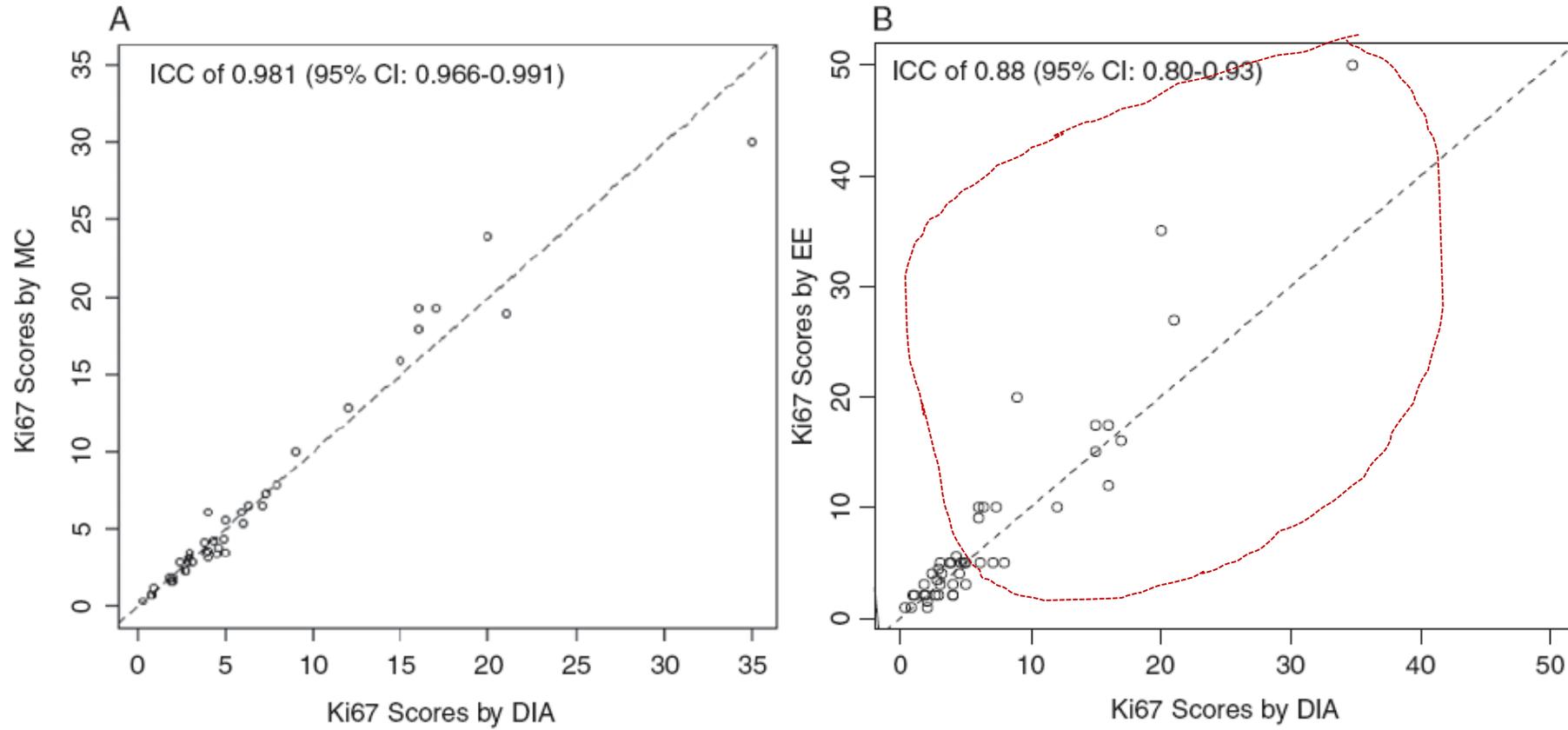
(Am J Surg Pathol 2012;36:1761–1770)



Objective Quantification of the Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic System

A Comparison of Digital Image Analysis With Manual Methods

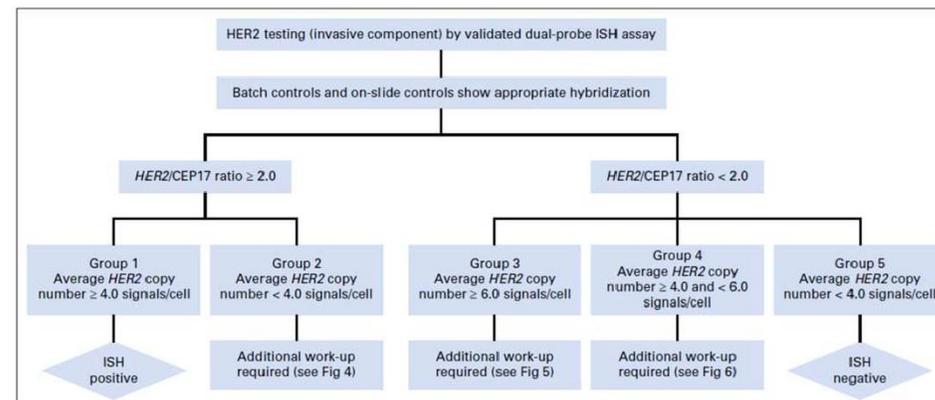
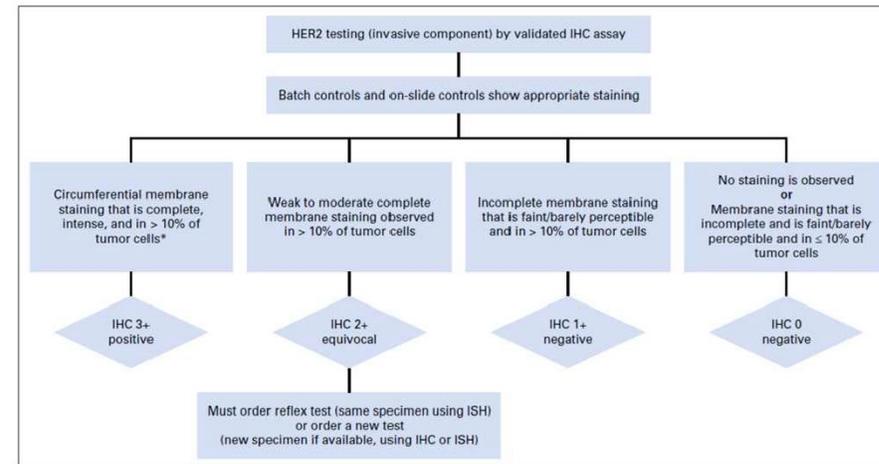
(Am J Surg Pathol 2012;36:1761–1770)



e-published May 30, 2018

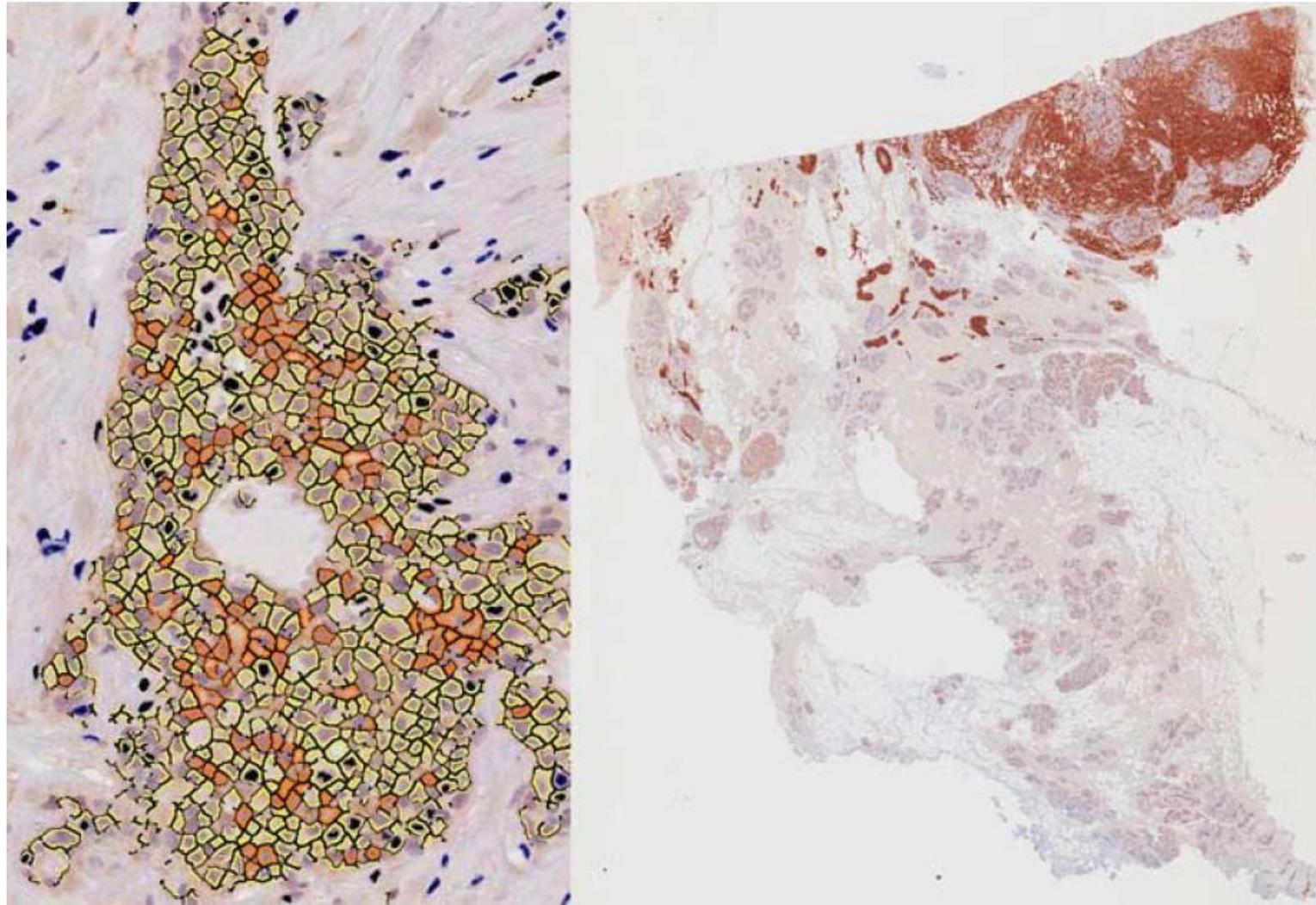
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update

Antonio C. Wolff, M. Elizabeth Hale Hammond, Kimberly H. Allison, Brittany E. Harvey, Pamela B. Mangu, John M.S. Bartlett, Michael Bilous, Ian O. Ellis, Patrick Fitzgibbons, Wedad Hanna, Robert B. Jenkins, Michael F. Press, Patricia A. Spears, Gail H. Vance, Giuseppe Viale, Lisa M. McShane, and Mitchell Dowsett



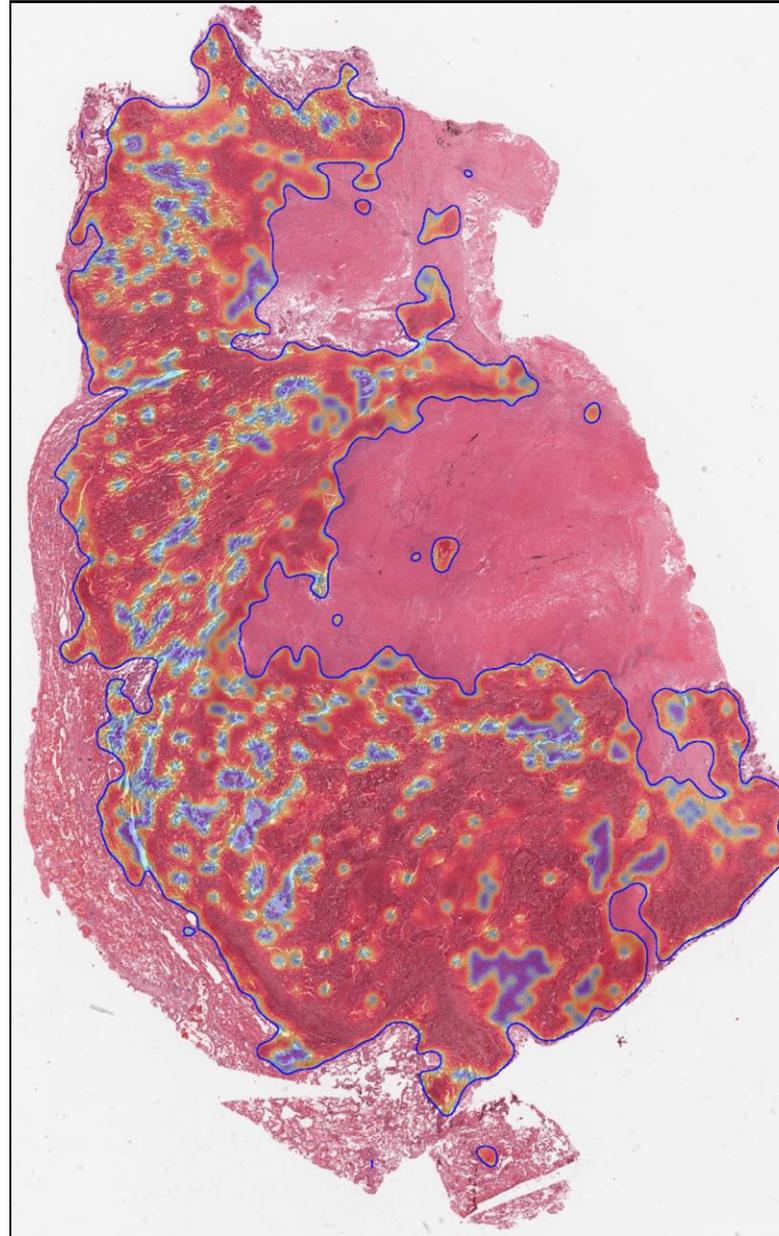
Evaluating tumor heterogeneity in immunohistochemistry-stained breast cancer tissue

Steven J Potts¹, Joseph S Krueger¹, Nicholas D Landis¹, David A Eberhard², G David Young¹,
Steven C Schmechel³ and Holger Lange¹ *Laboratory Investigation* (2012) **92**, 1342–1357;



Dos aplicaciones
en marcadores
más 'moleculares'

- Porcentaje de **tumor** respecto al total de la **muestra**
- Porcentaje de **células tumorales** respecto al total de **tumor**



D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)

D1. Un poco de nomenclatura: Machine learning vs Deep learning <http://blog.bismart.com/diferencia-machine-learning-deep-learning>

D2. Mod Pathol 2021 Digital pathology and artificial intelligence in translational and clinical practice. *Este artículo es una buena introducción general acerca de lo que supone la patología digital para el diagnóstico y el pronóstico, sus ventajas e inconvenientes. También incluye una sección acerca de aplicaciones a la investigación.*

D3. J Pathol informatics 2018 Artificial Intelligence and Digital Pathology. *Este artículo se ha quedado ya un poco antiguo, pero es un clásico en esta área y está interesante para quien quiera profundizar sobre las barreras y las posibilidades de la patología digital.*

D4. Cancer Medicine 2020 The artificial intelligence-assisted cytology diagnostic system in large-scale. *Este artículo relata la aplicación de la IA al cribado primario de cáncer de cérvix mediante citología ginecológica en una región muy extensa de un país de nivel de renta intermedio.*

D5. J Pathol 2022 Artificial intelligence to identify genetic alterations in conventional histopathology. *Este artículo cuenta cómo la IA, aplicada a las técnicas de hematoxilina-eosina, podría servir como cribado previo a la realización de técnicas de análisis genómico en neoplasias.*

D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)

D1. Un poco de nomenclatura: Machine learning vs Deep learning <http://blog.bismart.com/diferencia-machine-learning-deep-learning>

- Inteligencia artificial
- Aprendizaje automático (Machine learning)
- Aprendizaje profundo (Deep learning)
- Redes neuronales (neural networks)
- Análisis predictivos
- Reconocimiento del lenguaje natural
- Reconocimiento facial

Definiciones

se le preguntó directamente a la propia IA; así, a la pregunta de *¿qué es la IA?* la respuesta fue:



La inteligencia artificial (IA) es una rama de la informática que se ocupa del desarrollo de algoritmos y sistemas capaces de realizar tareas que, hasta ahora, sólo eran posibles para seres humanos, como aprender, tomar decisiones, resolver problemas y entender el lenguaje natural. La IA busca crear sistemas que puedan realizar estas tareas de forma autónoma o con supervisión limitada, imitando la inteligencia humana.

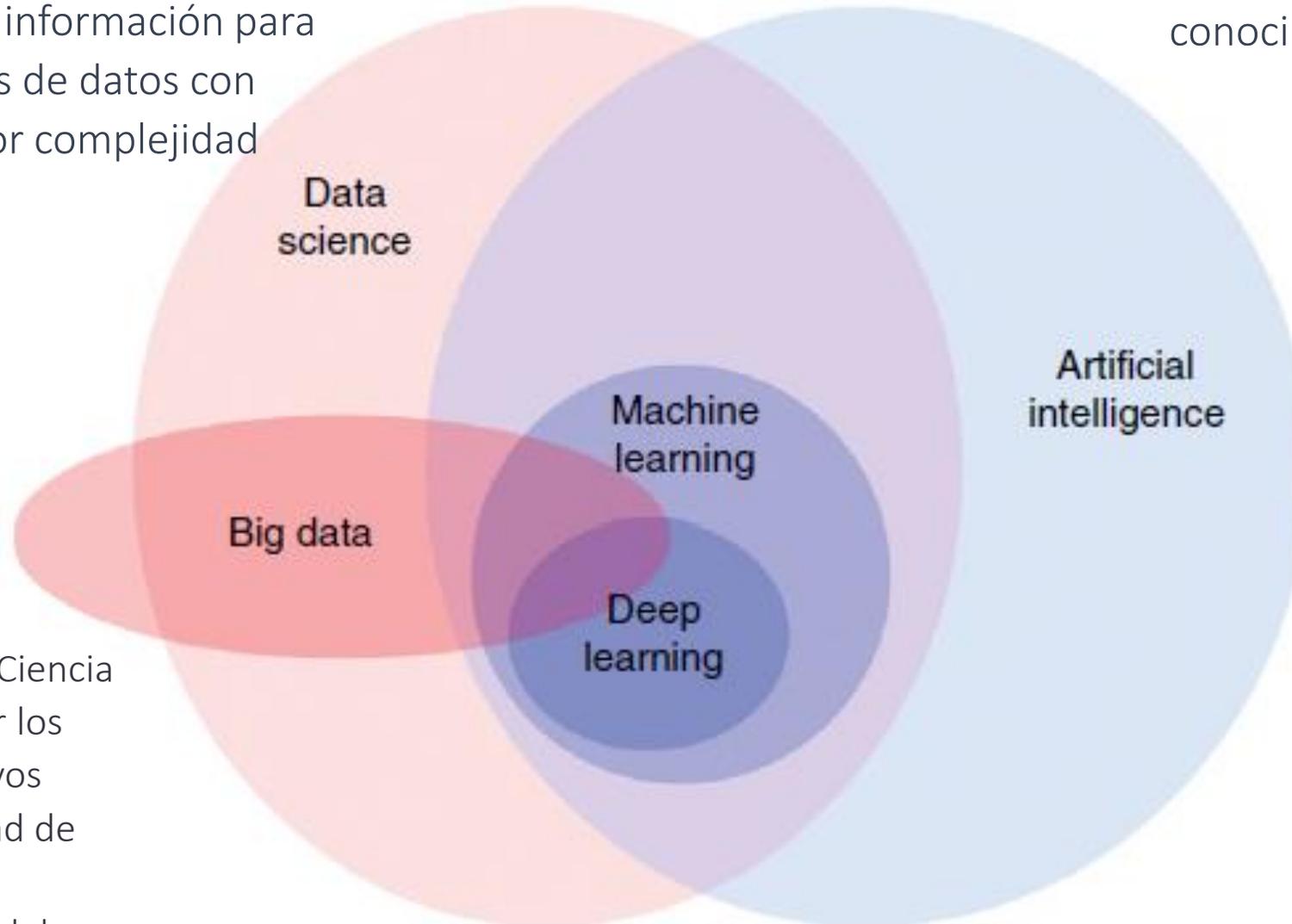


<https://openai.com/blog/chatgpt/>

Definiciones

Deep learning: Redes neuronales artificiales con múltiples capas de procesamiento de la información para analizar conjuntos de datos con patrones de mayor complejidad

Data science: Obtención del conocimiento



Artificial intelligence: Ciencia que trata de imitar los procesos cognitivos humanos, capacidad de aprendizaje y almacenamiento del conocimiento.

Big data: Generar información. 7 “uves” (volumen, velocidad, variedad, veracidad, validez, volatilidad y valor)

Y para ponernos en contexto en nuestro día a día y no ver a la IA como algo lejano, se le preguntó: [¿podrías decirme aplicaciones de Inteligencia Artificial con las que las personas trabajen a diario?](#)



Sí, hay muchas aplicaciones de Inteligencia Artificial que las personas utilizan a diario:



1. **Asistentes virtuales:** como Siri y Alexa, que ayudan a las personas a realizar tareas cotidianas como hacer llamadas, enviar mensajes y responder preguntas.
2. **Búsquedas en línea:** los motores de búsqueda utilizan la IA para proporcionar resultados relevantes y personalizados.
3. **Redes sociales:** las redes sociales utilizan la IA para recomendar contenido, clasificar noticias y detectar contenido inapropiado.
4. **Aplicaciones de reconocimiento de imágenes:** como Google Photos, que utilizan la IA para organizar y etiquetar automáticamente las fotos.
5. **Sistemas de traducción automática:** como Google Translate, que utilizan la IA para traducir idiomas.
6. **Aplicaciones de reconocimiento de voz:** como dictado en móviles, que permiten a las personas dictar texto en lugar de escribirlo.

Estos son solo algunos ejemplos de cómo la Inteligencia Artificial se utiliza en la vida cotidiana de las personas. Con el tiempo, es probable que se utilice en una mayor variedad de aplicaciones y situaciones.

D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)

D2. Mod Pathol 2021 Digital pathology and artificial intelligence in translational and clinical practice. *Este artículo es una buena introducción general acerca de lo que supone la patología digital para el diagnóstico y el pronóstico, sus ventajas e inconvenientes. También incluye una sección acerca de aplicaciones a la investigación.*

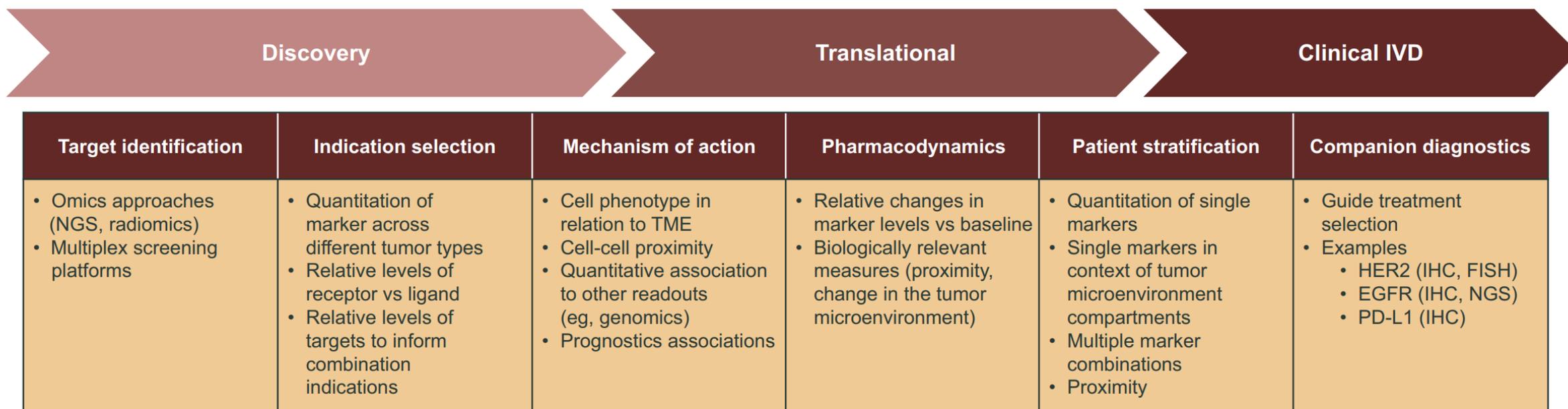


Fig. 1 Digital pathology: from drug discovery to clinical diagnostics. Dx diagnostic, EGFR epidermal growth factor receptor,

D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)

D2. Mod Pathol 2021 Digital pathology and artificial intelligence in translational and clinical practice. *Este artículo es una buena introducción general acerca de lo que supone la patología digital para el diagnóstico y el pronóstico, sus ventajas e inconvenientes. También incluye una sección acerca de aplicaciones a la investigación.*

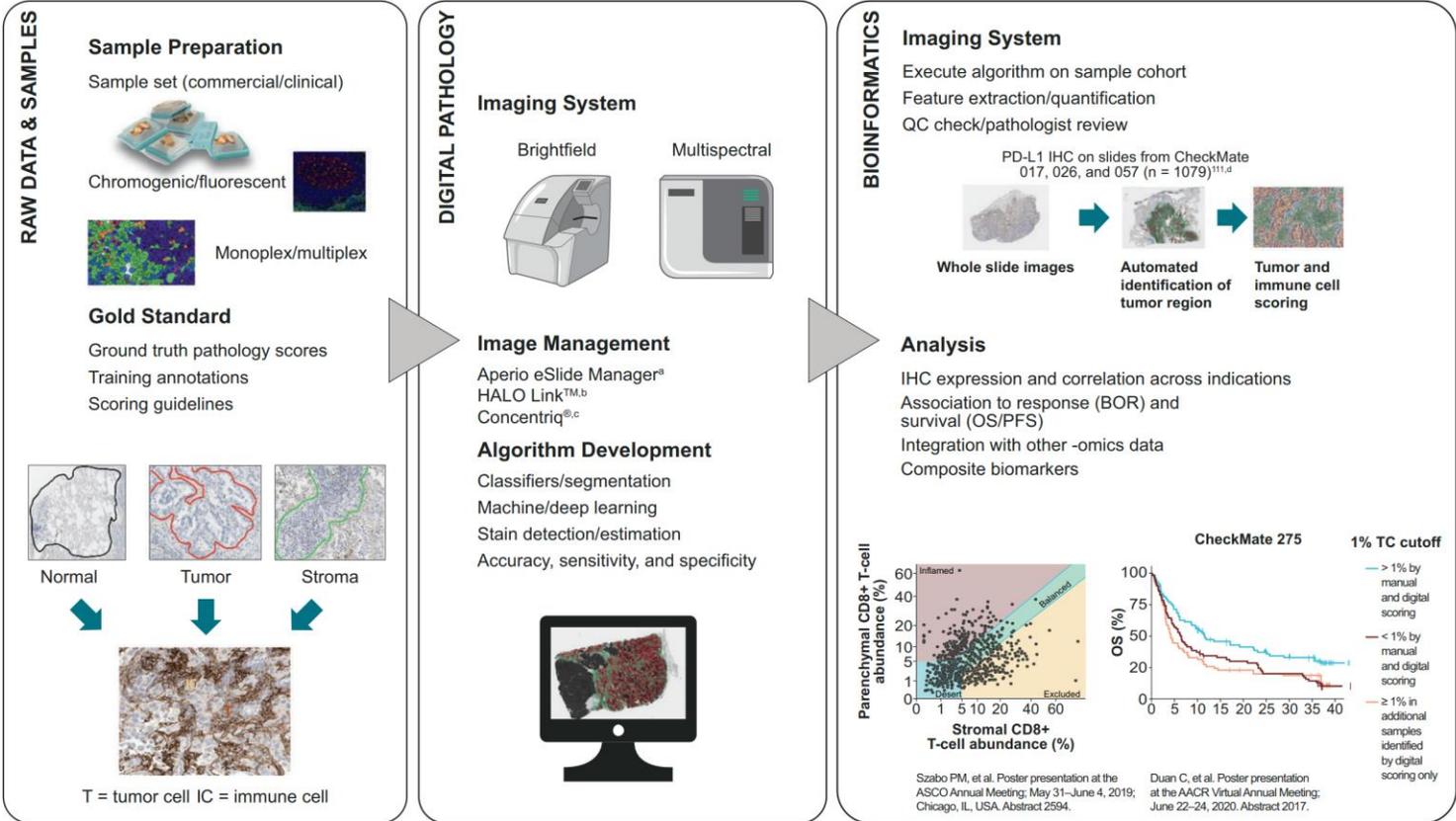


Fig. 2 Digital prognostic pathology workflow. BOR best overall response, IHC immunohistochemistry, OS overall survival, PFS pr

D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)

D5. J Pathol 2022 Artificial intelligence to identify genetic alterations in conventional histopathology. *Este artículo cuenta cómo la IA, aplicada a las técnicas de hematoxilina-eosina, podría servir como cribado previo a la realización de técnicas de análisis genómico en neoplasias.*

Journal of Pathology

J Pathol 2022

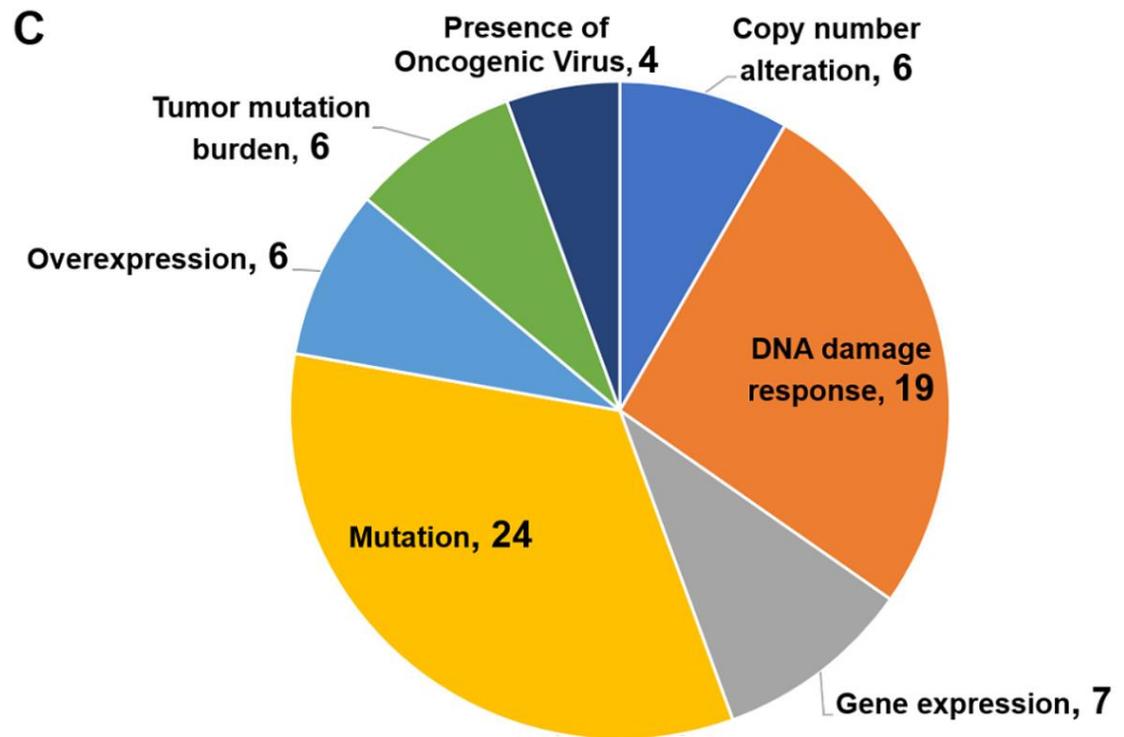
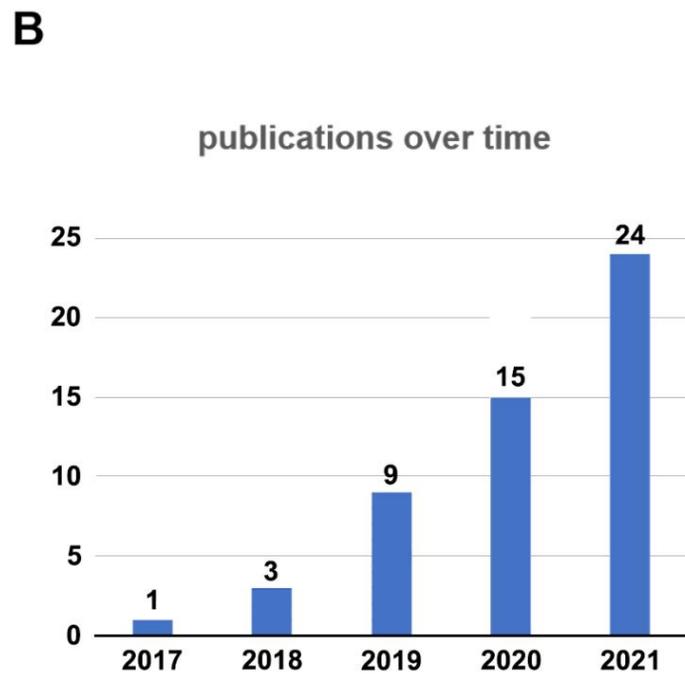
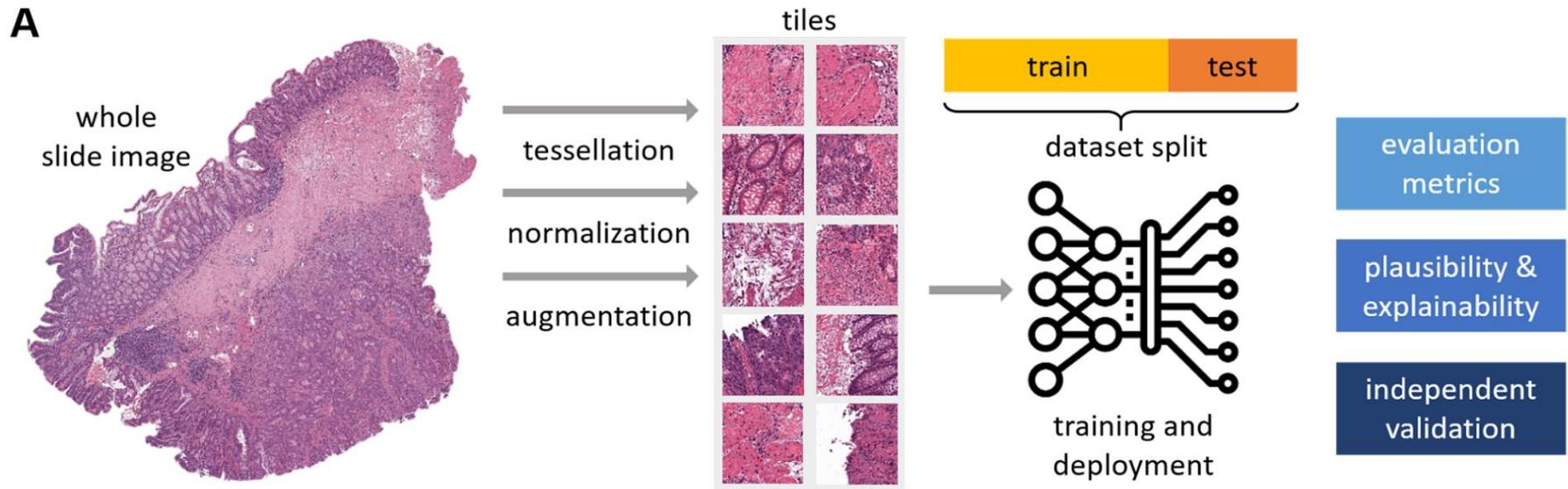
Published online 21 April 2022 in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/path.5898

INVITED REVIEW

Artificial intelligence to identify genetic alterations in conventional histopathology

Didem Cifci¹ , Sebastian Foersch² and Jakob Nikolas Kather^{1,3,4*} 



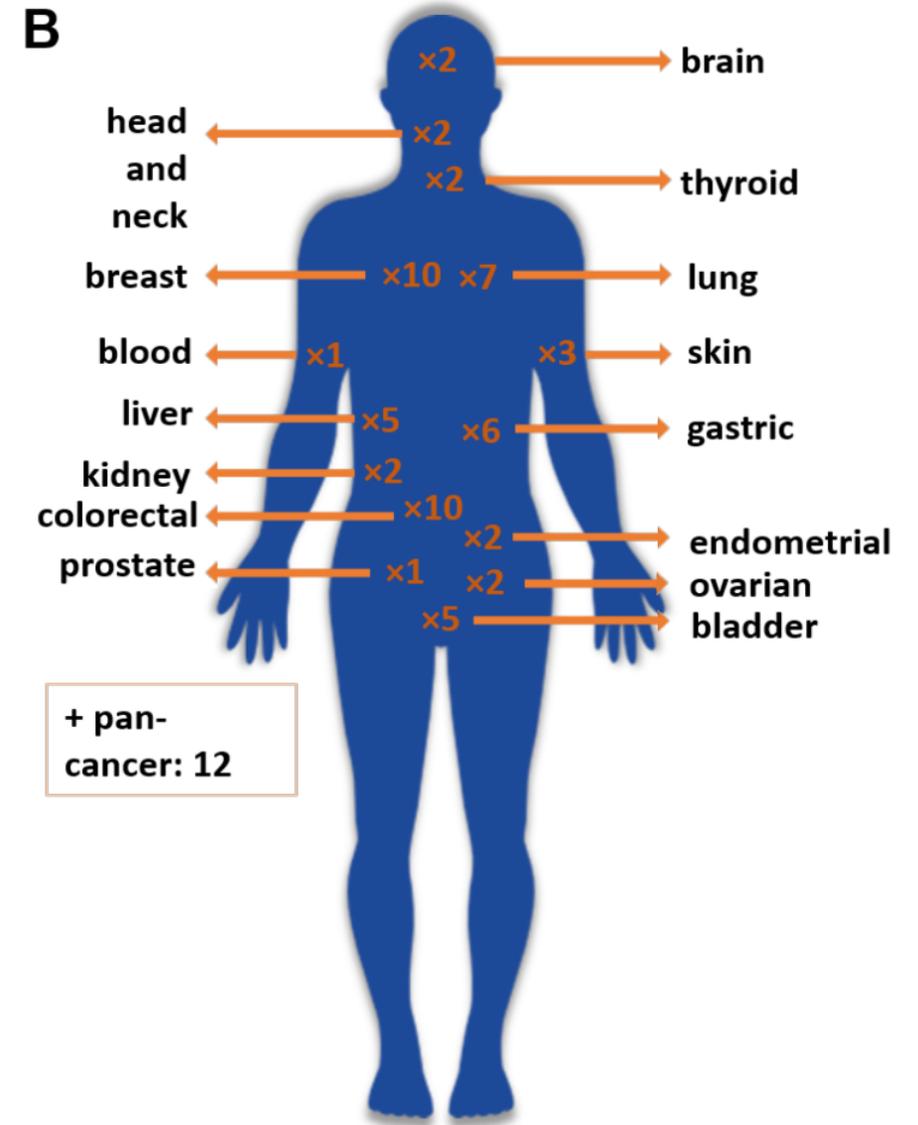
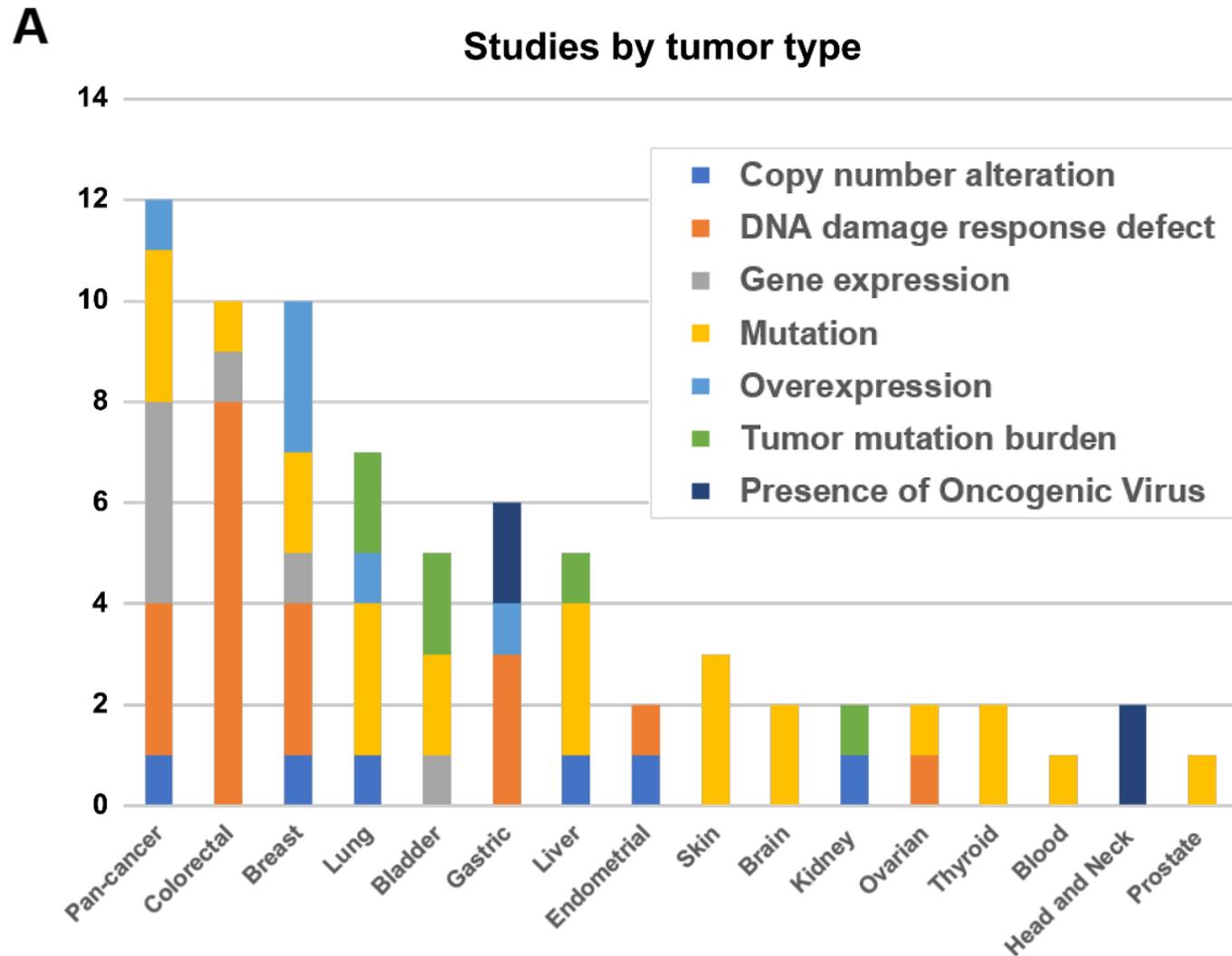


Figure 2. Analysis of primary tumor site in molecular prediction studies. (A) Distribution of the publications based on tumor type. (B) An illustration of the distributions of tumor types in the body. Icon source: [Flaticon.com](https://www.flaticon.com/).

D. Patología digital e inteligencia artificial (IA)

Extra bonus (publicado el 25 de abril en Nature Medicine)

nature
medicine

ARTICLES

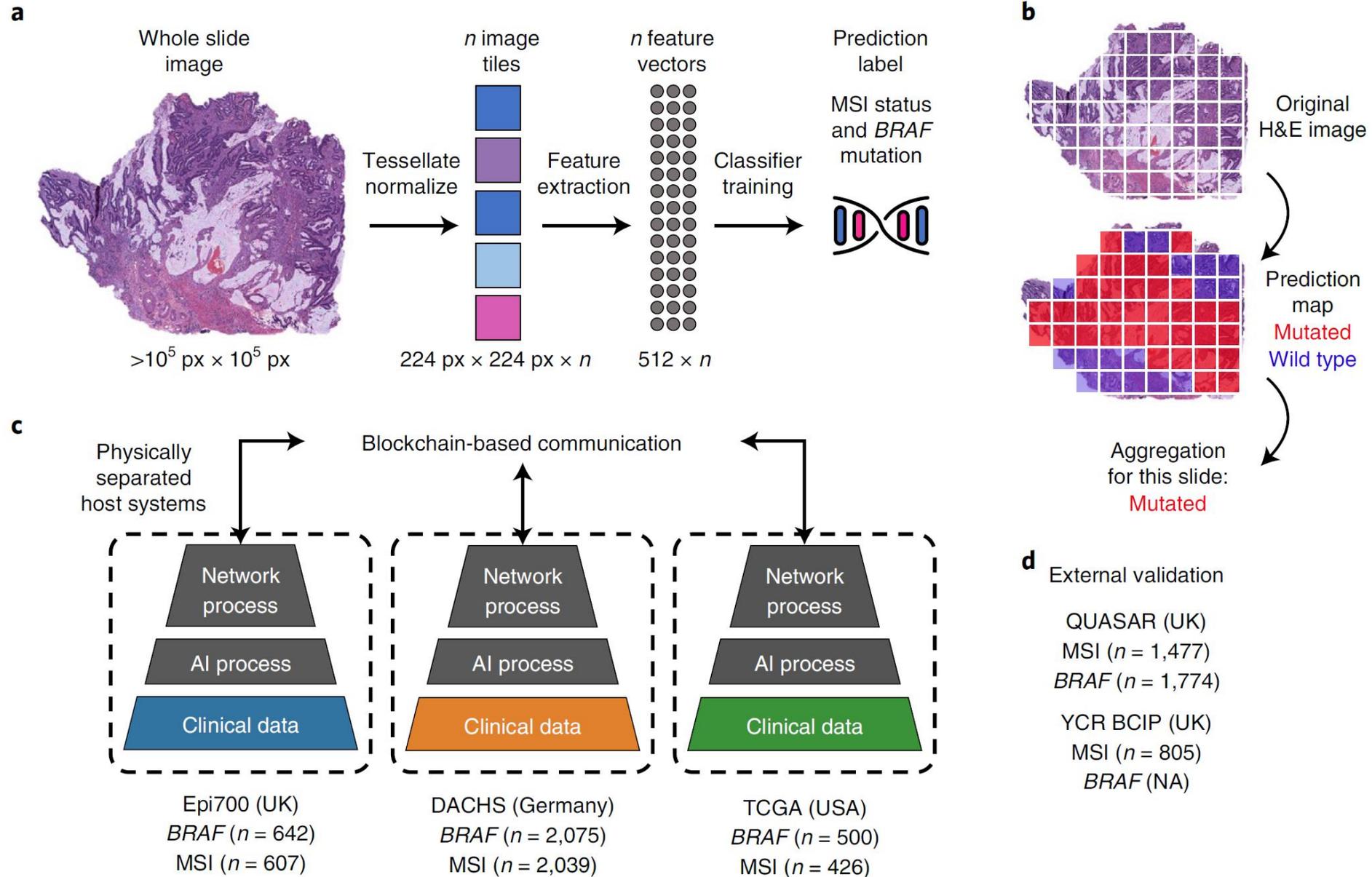
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01768-5>

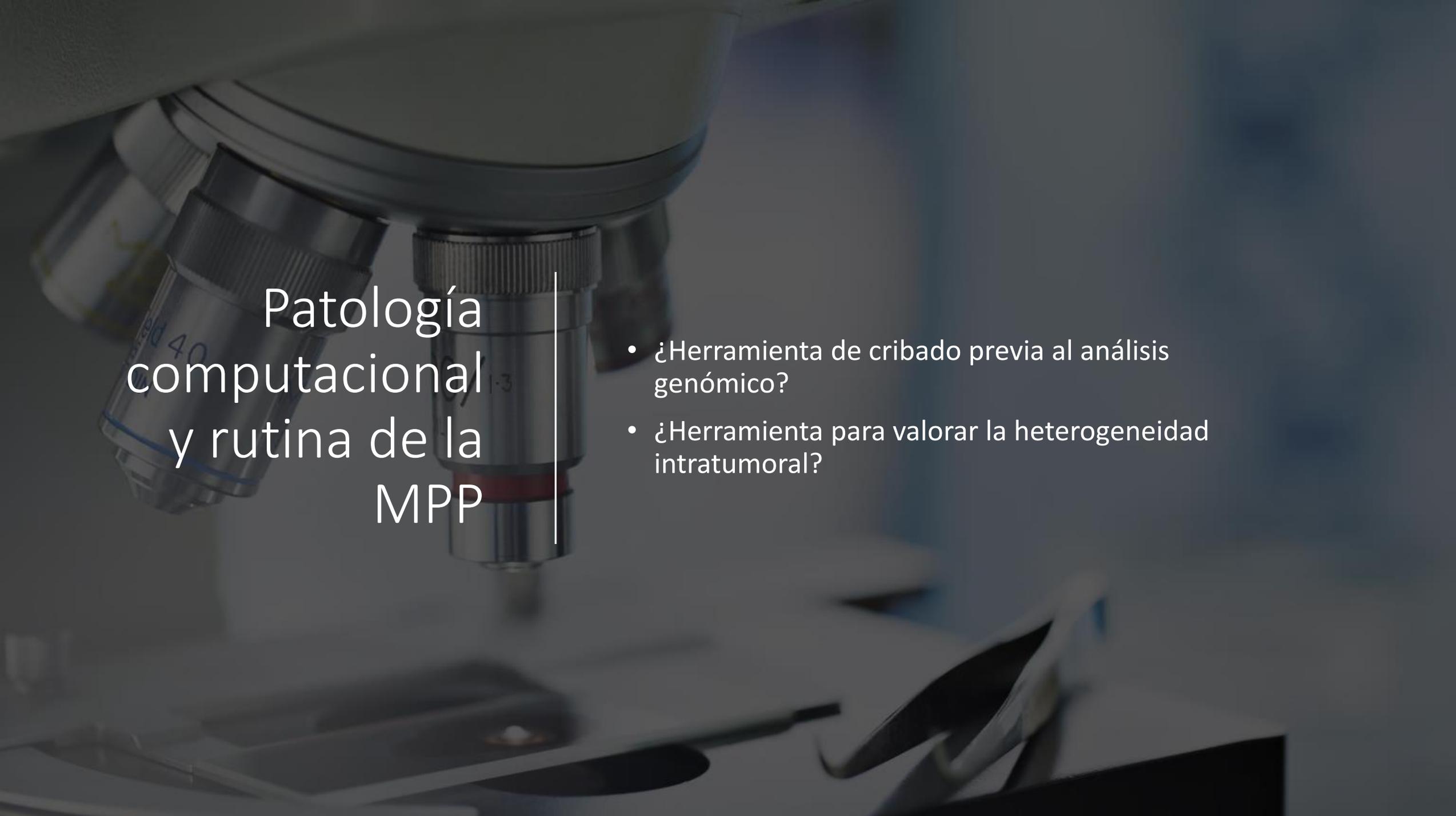


OPEN

Swarm learning for decentralized artificial intelligence in cancer histopathology

Oliver Lester Saldanha¹, Philip Quirke ², Nicholas P. West ², Jacqueline A. James ^{3,4,5}, Maurice B. Loughrey^{5,6,7}, Heike I. Grabsch ^{2,8}, Manuel Salto-Tellez^{3,4,5}, Elizabeth Alwers⁹, Didem Cifci ¹, Narmin Ghaffari Laleh¹, Tobias Seibel¹, Richard Gray ¹⁰, Gordon G. A. Hutchins², Hermann Brenner ^{9,11,12}, Marko van Treeck¹, Tanwei Yuan⁹, Titus J. Brinker¹³, Jenny Chang-Claude^{14,15}, Firas Khader¹⁶, Andreas Schuppert¹⁷, Tom Luedde ¹⁸, Christian Trautwein ¹, Hannah Sophie Muti¹, Sebastian Foersch¹⁹, Michael Hoffmeister⁹, Daniel Truhn¹⁶ and Jakob Nikolas Kather ^{1,2,20} ✉



A close-up, dark, and slightly blurred image of a microscope's objective lenses and stage, serving as a background for the text.

Patología computacional y rutina de la MPP

- ¿Herramienta de cribado previa al análisis genómico?
- ¿Herramienta para valorar la heterogeneidad intratumoral?

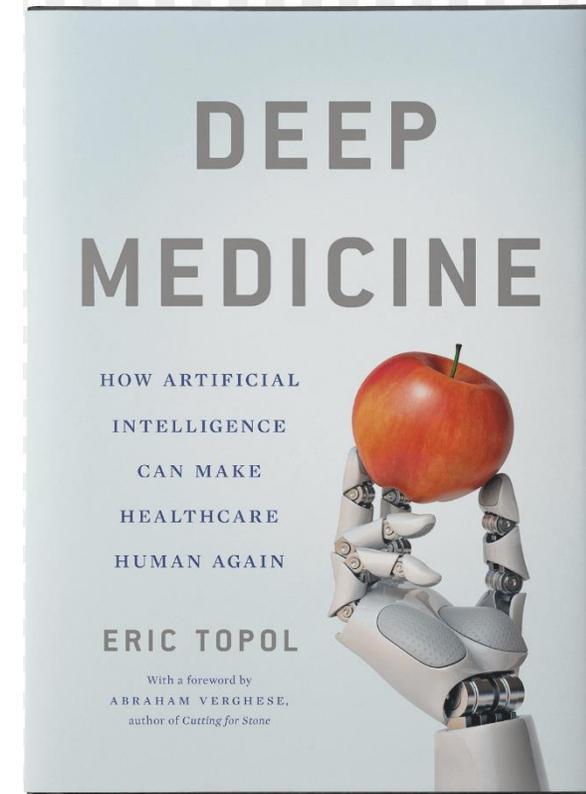
Aplicaciones y ejemplos de éxito de la IA en Medicina

- Diagnóstico
- Tratamiento
- Asistencia al paciente
- Investigación
- Administración sanitaria

1. Detección temprana del cáncer de mama
2. Diagnóstico de enfermedades cardíacas
3. Predicción de la supervivencia del paciente
4. Asistencia en la toma de decisiones del tratamiento
5. Identificación de pacientes en riesgo de enfermedad

Aplicaciones de la IA: ¿Cómo cambiarán la Medicina?

- Mayor automatización
- Aprendizaje automático cada vez más avanzado
- Mayor uso de datos
- Necesidad de Interoperabilidad y seguridad de los datos
- Mayor regulación y ética
- Desarrollo de lo que Eric Topol denomina “Medicina Profunda”



- Definir *profundamente* a cada individuo
- Aprender *profundamente* de cada caso
- Practicar una *profunda* empatía



PANMEP Bloque 4, módulo 2: Otras herramientas útiles para el diagnóstico molecular

11 preguntas

Presentado por: ealava

Kahoot!

Unirse al juego

¡Listo,
vamos!