

Conceptos básicos de patología digital

Marcial García Rojo

Jefe de Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Universitario Puerta del Mar.

Hospital Universitario Puerto Real.

Cádiz. España

marcial@cim.es

Índice

- ◎ Introducción
- ◎ Digitalización
- ◎ Gestión de imágenes
- ◎ Flujo de trabajo. Trazabilidad de muestras y productos intermedios
- ◎ Visualización
- ◎ Inteligencia artificial
- ◎ Conclusiones

Patología digital y computacional

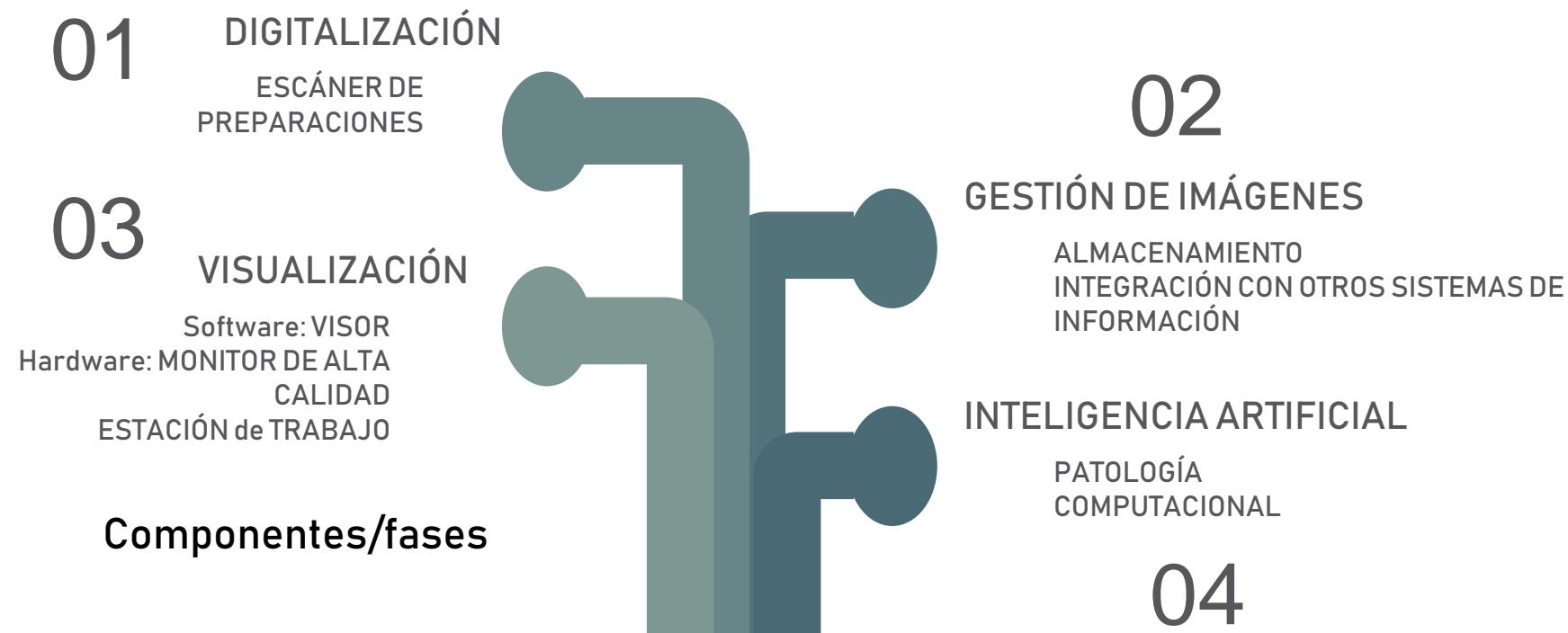
- ◎ Patología digital (2000): Organización del trabajo en Anatomía Patológica con herramientas digitales, donde la imagen es esencial, pero hay más elementos.
- ◎ Patología computacional (2008): El uso para diagnóstico/ pronóstico (“clinically actionable knowledge”) de datos obtenidos en patología digital mediante modelos matemáticos, inferencia, predicción,....
 - ◎ Fuchs et al: “completely automated image analysis pipeline to predict the survival of RCC patients. A random forest classifier detects cell nuclei of cancerous cells and predicts their staining”
 - ◎ Grupo de interés en American Society for Investigative Pathology (ASIP)

CONCEPTO GLOBAL DE PATOLOGÍA DIGITAL



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Digital pathology incorporates the acquisition, management, sharing and interpretation of pathology information – including slides and data – in a digital environment()*



Requisitos para el desarrollo completo de la patología digital

- ◎ Experiencias previas: Todas son parciales. Se complementan.
- ◎ Libro blanco de la Anatomía Patológica. SEAP 2015
- ◎ Qué necesito:
 - ◎ Requisitos técnicos: Documento de la FDA
 - ◎ Recursos humanos
 - ◎ Organización. Circuitos
 - ◎ Espacios físicos.
- ◎ Cómo procedo:
 - ◎ Modelar los procesos. Identificar áreas de mejora
 - ◎ Formación
 - ◎ Validación interna
 - ◎ ¿Digitalización total o progresiva?
 - ◎ Normativa legal y normas internas del centro (por escrito)

Digitalización

Preparaciones convencionales o digitales

- Las preparaciones convencionales son frágiles,
- No son permanentes, sobre todo inmunofluorescencia, cristales articulación, ...
- En citología, no es posible distribuir copias.

VENTAJAS DE PREPARACIÓN VIRTUAL

- Pequeños aumentos con calidad extraordinaria.
- Mapa dinámico de preparación
- Enviar imágenes de mayor resolución recibiendo sólo el área seleccionada.
- Grabar y reproducir la trayectoria seguida por el patólogo durante su examen de la preparación o laminilla y
- Las imágenes quedan almacenadas permanentemente, y sobre ellas es posible realizar anotaciones que también pueden quedar grabadas.

Imagen en Anatomía Patológica

- ◎ Imagen macroscópica: biopsias, piezas quirúrgicas. Estática (JPG) o (movimiento, AVI)
- ◎ Imagen microscópica. Preparaciones digitales:
 - ◎ Cortes histológicos (biopsias, bloques celulares, autopsias). Tinciones y técnicas especiales.
 - ◎ Citologías. Tinciones y técnicas especiales.
 - ◎ Patología molecular: FISH, CISH, SISH
- ◎ Apenas está disponible para polarización o frotis en fresco

La importancia del escáner

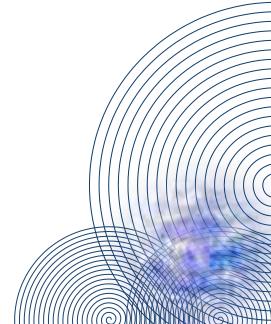
- ◎ Entrada: Glass slide. Normalización tamaño, grosor
- ◎ Salida: Preparación digital (whole slide image), no transmite vídeo (a diferencia de microscopía robotizada en vivo)
- ◎ Apenas requiere intervención humana
- ◎ Desde “cajas negras” hasta microscopios más o menos robotizados.



Requisitos técnicos

◎ Escáner

- ◎ Alimentador de preparaciones
- ◎ Iluminación y sistema óptico (campo claro, fluorescencia)
- ◎ Cámara (captura): resolución y fidelidad de color
- ◎ Velocidad de escaneado
- ◎ Foco adecuado (posible eje Z)
- ◎ Procesamiento (composición) de la imagen



Gestión de la imagen

Patología Digital implica la integración de múltiples sistemas

La integración de datos y la gestión de imágenes, incluyendo:

- ◎ Sistema de información de Patología (datos)
- ◎ Gestión global de imagen (macroscópica, microscópica, preparaciones digitales)
- ◎ Análisis de imagen automatizado
- ◎ Teñidores automáticos (H&E, immunohistoquímica)
- ◎ Sistema de trazabilidad (“tracking”)
- ◎ Telepatología. Diagnóstico primario o de segunda opinión (teleconsulta)
- ◎ Enseñanza a distancia (e-learning) o local (bases de datos para educación)
- ◎ Garantía de calidad
- ◎ Biobanco y registro hospitalario de tumores

Necesidades de almacenamiento

- ◎ Cada preparación histológica o citológica precisa entre 200 MB y 3 GB, una vez comprimida, según el tipo de muestra y la solución tecnológica empleada
- ◎ Se calcula que por cada 1.000 preparaciones será necesario disponer al menos de 1 Terabyte (TB).
- ◎ Si un Servicio de Anatomía Patológica gestiona 30.000 preparaciones de biopsias, citología y autopsias, podemos calcular que el espacio necesario en los servidores de imágenes para la imagen digital microscópica será de 30 TB / año
- ◎ Toda Andalucía: 6 petabytes / año

Manufacturer	Model	Image format
3DHistech	Pannoramic	Proprietary. MRXS
	Confocal	
	Pannoramic 250	
	Flash II	
	Pannoramic SCAN	
	Pannoramic MIDI	
	Pannoramic DESK	
Bioview	Encore	Proprietary
	Duet-3	
	Allegro-Plus	
	Accord-Plus	
Claro	Toco 240	Proprietary. Claro, Zoomify
	Toco	
	Lince	
	Fino	
PerkinElmer	Cri Nuance Vectra	Proprietary. CRI, TIFF
	Cri Nuance EX, FX, TRIO	
Digipath	PathScope	Open. JPEG, JPEG2000, TIFF
General Electric / Omnyx	VL120	Proprietary. MIG
	VL4	
Hamamatsu	NanoZoomer-XR	Proprietary. Ndpi. JPEG
	NanoZoomer 2.0-HT	
	NanoZoomer 2.0-RS	
	NanoZoomer-SQ	
Huron	TissueScope CF	Proprietary. BigTIFF
	TissueScope LE120	
	TissueScope LE	
	TissueScope PE	

Manufacturer	Model	Image format
Leica	Aperio AT2	Proprietary. SVS. SCN. TIFF
	Aperio AT Turbo	
	Aperio CS2	
	Aperio FL	
	Aperio CS-O	
	Aperio Versa	
	Ariol	Proprietary. Ariol. SCN. TIFF. JPEG
Medite	Precice 600X	Unknown
	Precice 600F	
	Precice 500	
	Precice 100	
Menarini	D.Sight 2.0	Open. JPEG2000
	D.Sight F 2.0	
Motic	EasyScan Pro	Proprietary
Olympus	VS120-S6-W	Proprietary. VSI. JPEG. TIFF
	VS120-L100-W	
Optra Systems	Optra SCAN	Proprietary. JPEG2000
Philips	IntelliSite Ultra-Fast Scanner (UFS)	Proprietary. TIFF
Roche / Ventana	iScan HT	Proprietary. BIF. TIFF
	iScan Coreo	Proprietary. BIF. TIFF. JPEG2000
Sakura	VisionTek	Proprietary. Svslide

Por fin DICOM disponible en Patología

The screenshot shows a Windows File Explorer window titled "Open". The address bar indicates the path: "ASUS PN300 (H:) > ejemplos dicom > 909319987". A search bar at the top right contains the text "Buscar en 909319987". The left sidebar shows a tree view of the directory structure, with the folder "909319987" currently selected. The main pane displays a table of files in the "ejemplos dicom" folder. The columns are "Nombre", "Fecha de modifica...", "Tipo", and "Tamaño". The files listed are:

Nombre	Fecha de modifica...	Tipo	Tamaño
B15_0.dcm	20/04/2016 13:53	DICOM file	49 KB
B15_1.dcm	20/04/2016 13:53	DICOM file	177 KB
B15_2.dcm	20/04/2016 13:53	DICOM file	682 KB
B15_3.dcm	20/04/2016 13:53	DICOM file	2.684 KB
B15_4.dcm	20/04/2016 13:53	DICOM file	10.651 KB
B15_5.dcm	20/04/2016 13:54	DICOM file	42.411 KB
B15_6.dcm	20/04/2016 13:59	DICOM file	169.166 KB
B15_LOCALIZER.dcm	20/04/2016 13:53	DICOM file	922 KB

At the bottom of the window, there are filters for "Nombre:" and "Tipo:", and buttons for "Abrir" (Open) and "Cancelar" (Cancel).

Flujo de trabajo

EL SISTEMA DE INFORMACIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA -SIAP (I)

Gestionar eficientemente datos e imágenes para generar informes de anatomía patológica

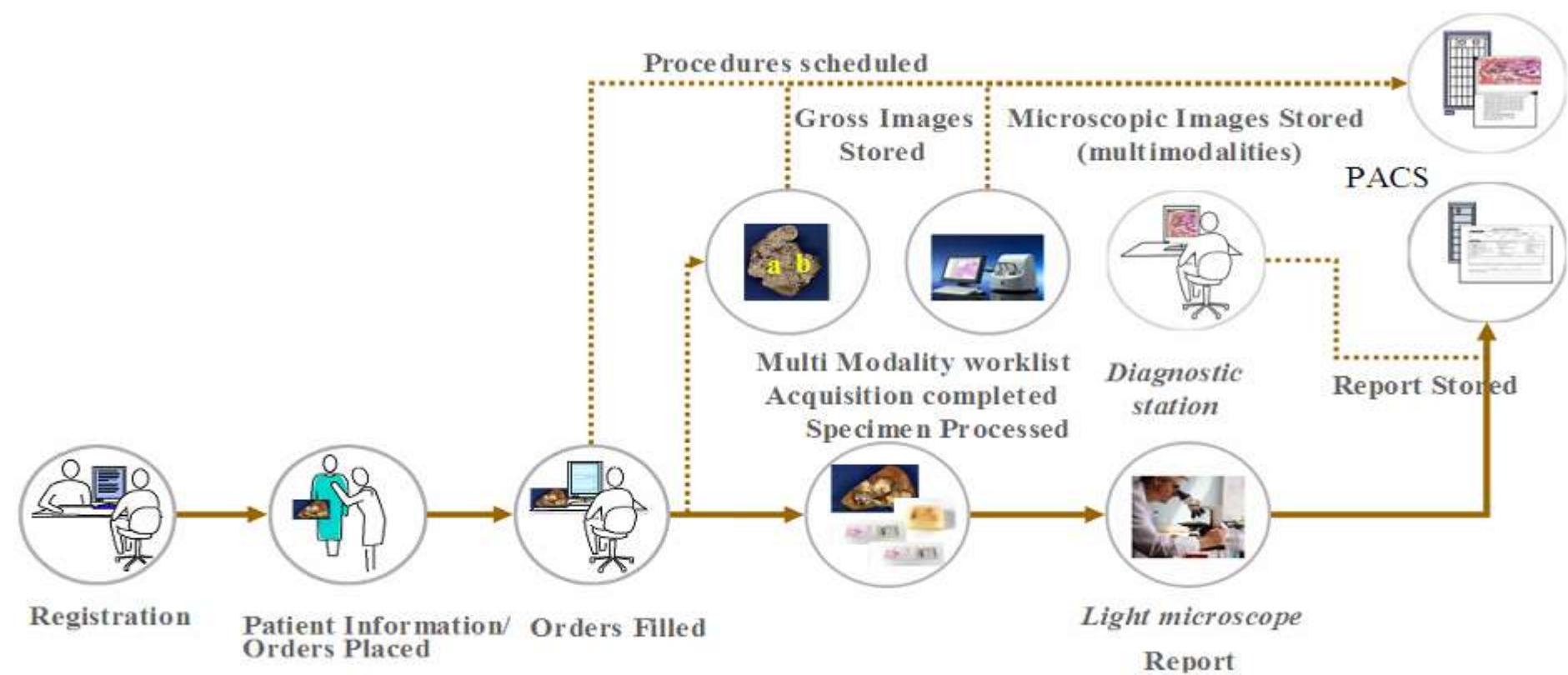
Funciones de los técnicos de anatomía patológica:

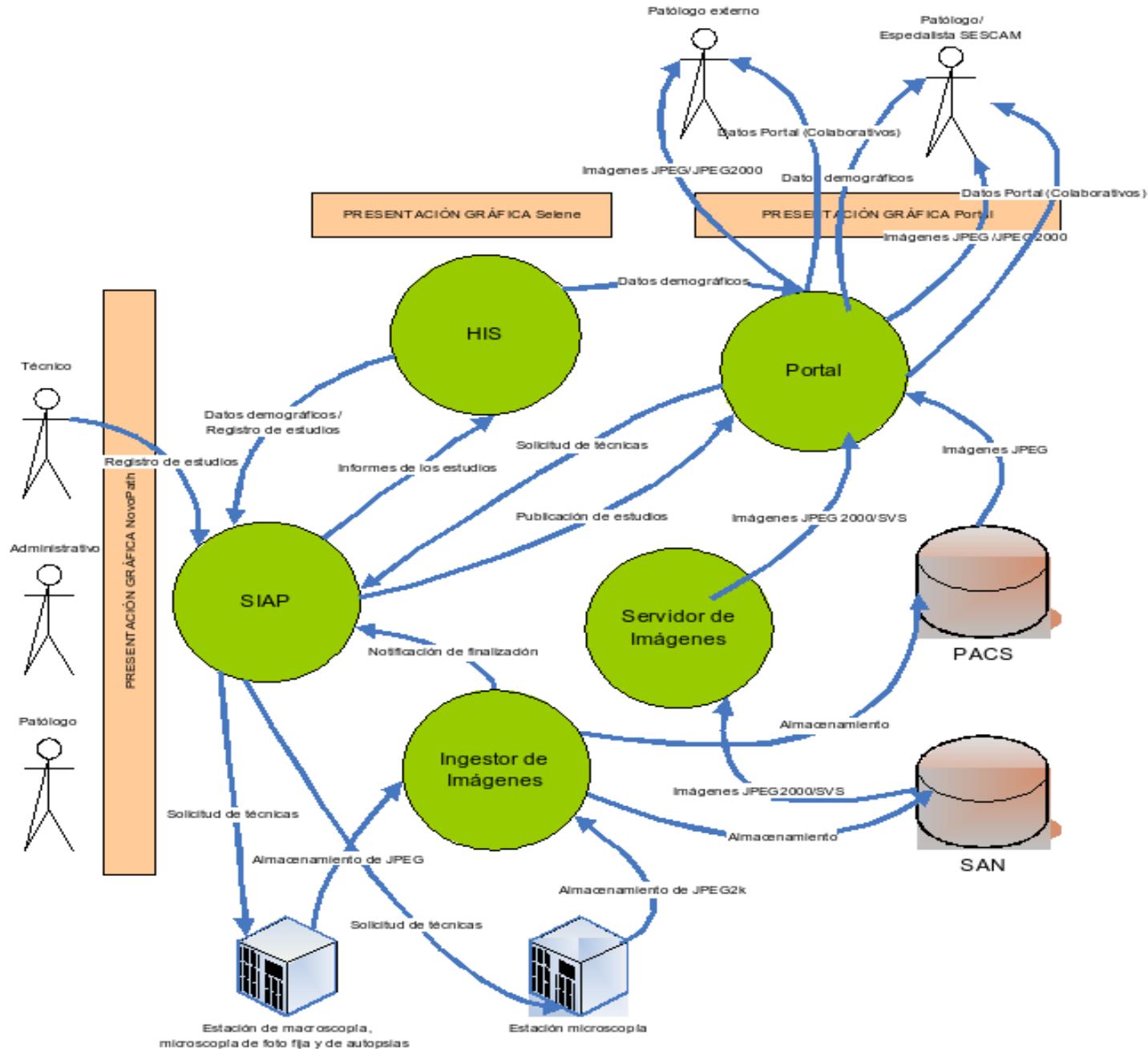
- ◎ Identificación y gestión de pacientes
- ◎ Registro y gestión de muestras
- ◎ Descripciones macroscópica y microscópica
- ◎ Gestión de peticiones de técnicas
- ◎ Archivos
- ◎ Sistema de trazabilidad y control de flujo de trabajo en laboratorios.

EL SISTEMA DE INFORMACIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA - SIAP (y II)

- ◎ Gestión de imagen
- ◎ Telepatología
- ◎ Planificación y distribución de trabajo
- ◎ Gestión de informes, estadísticas, listados
- ◎ Ayuda a la toma de decisiones (correlación clinicopatológica y citohistológica, ayuda al diagnóstico, evaluación pronóstica, optimización terapéutica)
- ◎ Pretratamiento de datos para registro de tumores y biobanco o banco de tejidos.
- ◎ Control de calidad de procesos técnicos y de diagnósticos

Logical Pathology workflow





Proyecto de digitalización

- Leica Aperio AT Turbo scanner, Spectrum Version 11.2.0.780. ImageScope Version 11.2.0.780. Microsoft Windows 7. 20 x (reescanear a 40x a demanda)
- 6 patólogos. Sólo biopsias.
- Fases:
 - ◎ aprendizaje (43 preparaciones, HE e IHQ seleccionadas).
 - ◎ validación (guías clínicas: CAP). HE 150 biopsias seleccionadas. Intervalo digital-óptico 3-6 meses. Validación HQ/IHQ: 35 preparaciones. Discordancia intraobservador = TM y WSI: 7%. 1 peq fragmento adenocarcinoma no incluido 1 y Ziehl falso (-)vo.
 - ◎ Validación de recorte/selección (100 preparaciones) 2% mal recortadas (tejido adiposo no incluido), tejido por fuera de cubre
 - ◎ Estudio paralelo. 8 meses (10-20 prep. digitales/día GI, 10% volumen). 1,5% discordancia. 10 casos mayores. No identificar PMN / 1 carcinoide

Buck TP, et al. Validation of a whole slide imaging system for primary diagnosis in surgical pathology: A community hospital experience. J Pathol Inform. 2014 Nov 28;5:43.

Proyecto de digitalización

- ◎ Falta de familiaridad con la tecnología: Menor productividad. Casos difíciles, se recurre al porta.
- ◎ Dispositivo para revisar prep. Digital: ratón, ratón “3D connexion”
- ◎ Fidelidad color: +azul/-rosa → PMN eosinófilos más difíciles detectar. Ajustable
- ◎ 40x: cilindros próstata, microorganismos
- ◎ Eje Z necesario en algunos casos



Proyecto de digitalización

- ◎ *We are now ready to “go live” with digital imaging for primary diagnosis*
- ◎ 2 hospitales con laboratorio centralizado
- ◎ Distribución más efectiva de casos entre patólogos
- ◎ Sistema de trazabilidad y códigos de barras

Trazabilidad

- ◎ Trazabilidad completa
- ◎ Preparaciones digitales

¿Por qué llegamos tan tarde a la trazabilidad?

- ◎ Mejoras en inmuminoteñidores

¿Podemos hacer que ambas (trazabilidad total e imagen digital completa) trabajen juntas?

Trazabilidad

- ◎ Identificación correcta
- ◎ Gestión de flujos de trabajo
- ◎ Gestión de tiempos (ayuda al sistema LEAN)
- ◎ Análisis de cuellos de botella
- ◎ Localizar todos los objetos

Escenarios posibles

- ◎ **Solicitud de estudios: Electrónica, basada en papel o mixta**
- ◎ **Nº identificación muestra: procede del sistema de información clínico o del sistema de anatomía patológica**
- ◎ **Registro por administrativos → técnicos**
- ◎ **Funciones de trazabilidad: Incluidas en el SIAP o software especializado**
- ◎ **Flujo de laboratorio: Por lotes, flujo continuo o mixto**
- ◎ **Preparaciones digitales: Escaneado parcial o total**
- ◎ **Autoteñidores: Integrados o no**

CIRCUITO DE TRABAJO

Extracción de muestras y envío de petición

Día 1 08:55



Petición
electrónica

Registro

Macro y
fijación

Inclusión

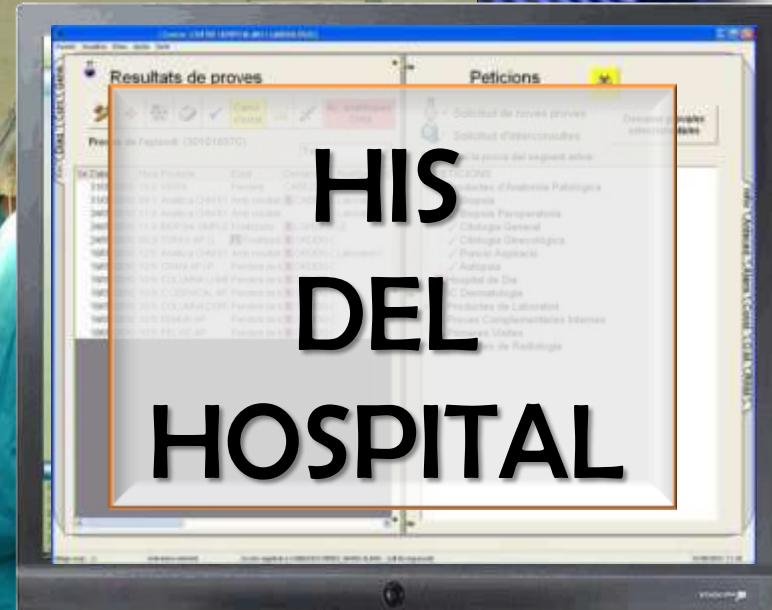
Microtomí
a y H&E

Micro

IHO, SS,
ISH

Diagnóstico

Informe



Visualización

Requisitos técnicos

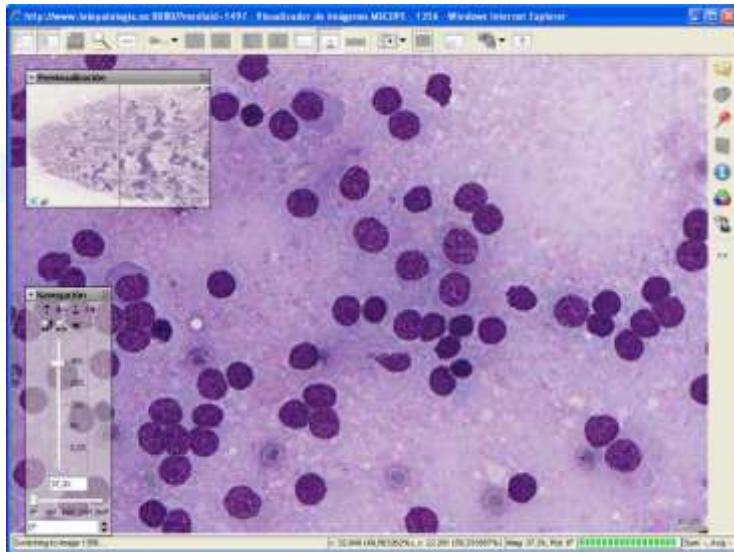
◎ Visualización de imágenes

◎ Software:

- Lista de trabajo (S.I.A.P.)
- Visor de preparaciones digitales
- Reconocimiento de voz

◎ Hardware:

- Ordenador (SSOO, prestaciones)
- Monitor y tarjeta gráfica



Normalización en Patología

- ◎ CEN TC251: WI 130.1.1: **Solicitudes e informes.** En la práctica: proyecto europeo EpSOS
- ◎ SNOMED-CT: nomenclatura
- ◎ HL7: mensajes (registro de tumores)
- ◎ XML: DTD en informes protocolizados
- ◎ DICOM: imagen médica
- ◎ IHE: Propuesta fusión “Anatomic Pathology” con “Clinical laboratory”

SIAP y Patología digital

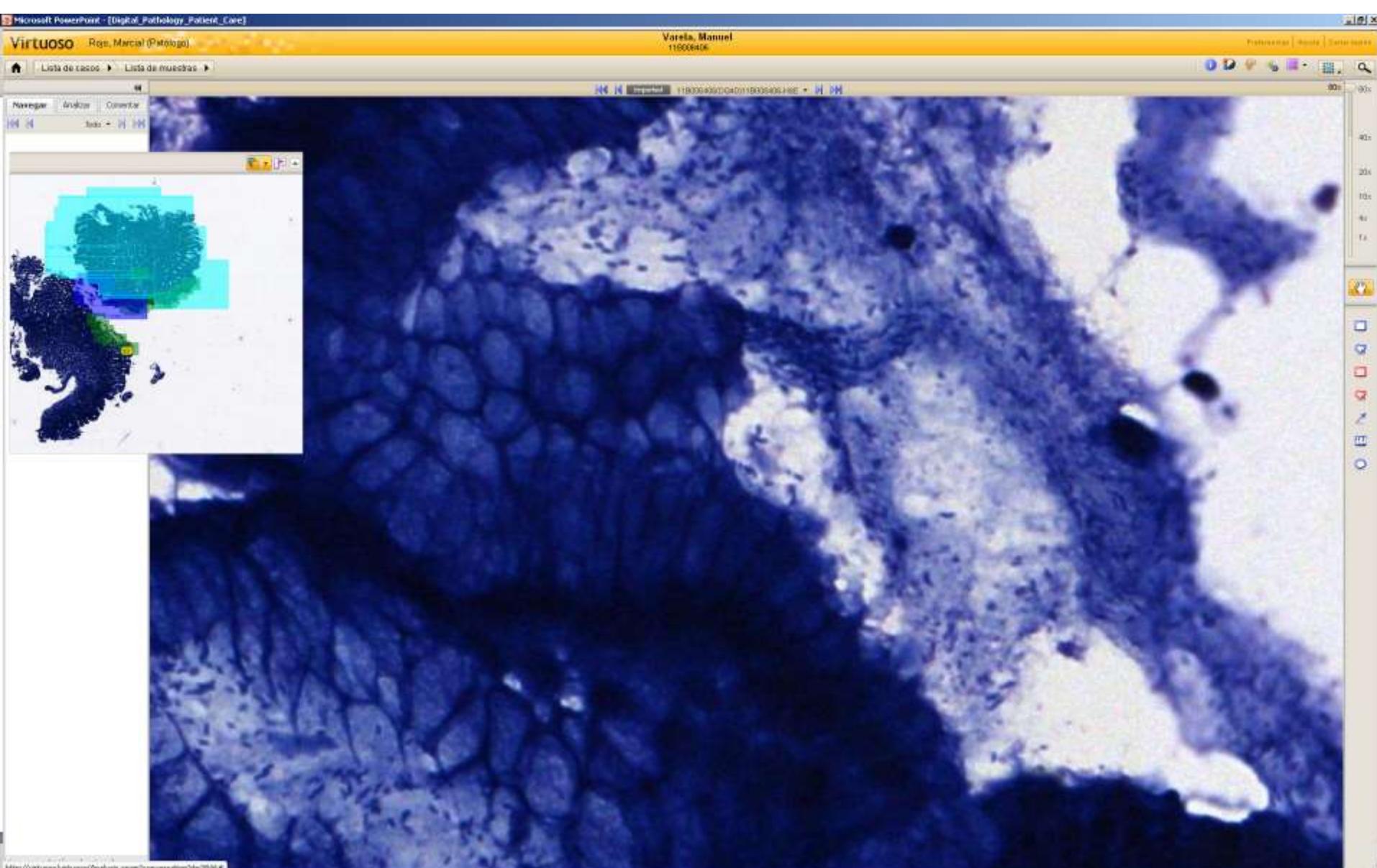
◎ Paso 1. Crear petición de imagen en sistema de información desde el despacho del patólogo

The screenshot shows the 'MUESTRAS' (Samples) module of the SIAP system. The main window title is '11111111 / APELLIDO1 APELLIDO2,NOMBRE / B09-80001 / A'. The left sidebar displays 'DATOS DE LA MUESTRA' (Sample Data) with fields for 'Estudio' (Study) set to 'B09-80001' and 'Muestra' (Sample). A message box indicates 'Indica que la Muestra aun no ha sido procesada por el Portal' (The sample has not yet been processed by the portal). On the right, a large table lists sample requests with columns: Bloque (Block), Porta (Port), Técnica (Technique), F.Petición (Request Date), Modalidad (Modality), Máquina (Machine), and Estado (Status). The table shows several entries for different techniques like Histoquímica and Inmunohistoquímica across various blocks and machines. A red arrow points from the 'Comunicar al Portal' (Communicate to the portal) button at the top of the table to a smaller window titled 'Consultar o pedir fotografías Micro o Virtual Slide' (Check or request micro or virtual slides) located below the main table.

Paso 2. Enlazar con sistema de gestión de imágenes (portal de telepatología)

This screenshot shows the continuation of the process. It features a large table of sample requests with a red arrow pointing from the 'Recogida' (Collection) column to a small window titled 'Filtrar' (Filter) with fields for 'F.Petición' (Request Date), 'Modalidad' (Modality), 'Máquina' (Machine), and 'Estado' (Status). This window is overlaid on the main SIAP interface, which includes a header with 'B09-80001 / A' and various toolbars and status indicators.

Marcar áreas que han sido revisadas



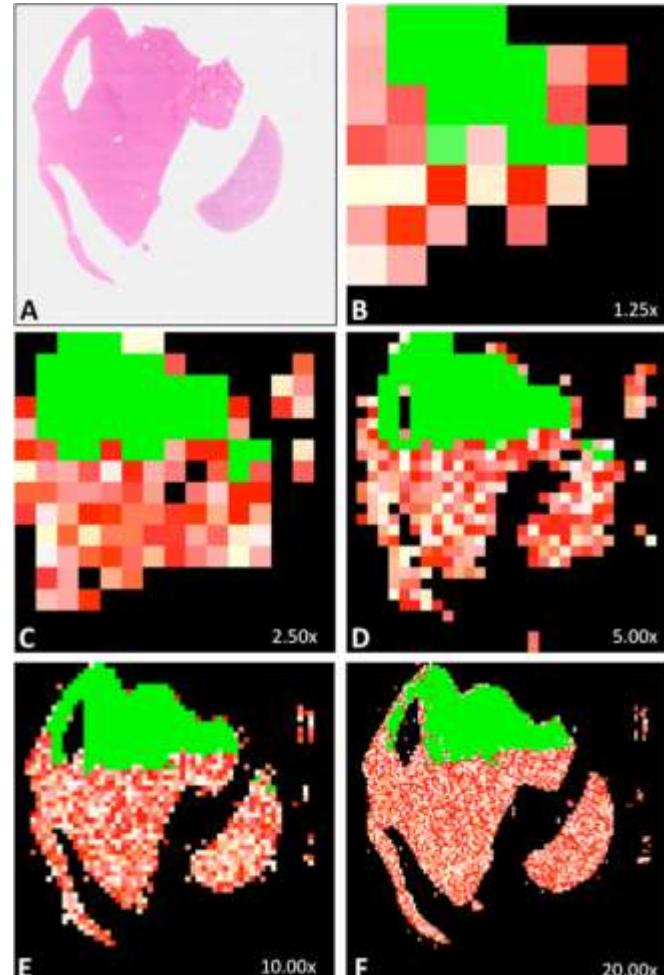
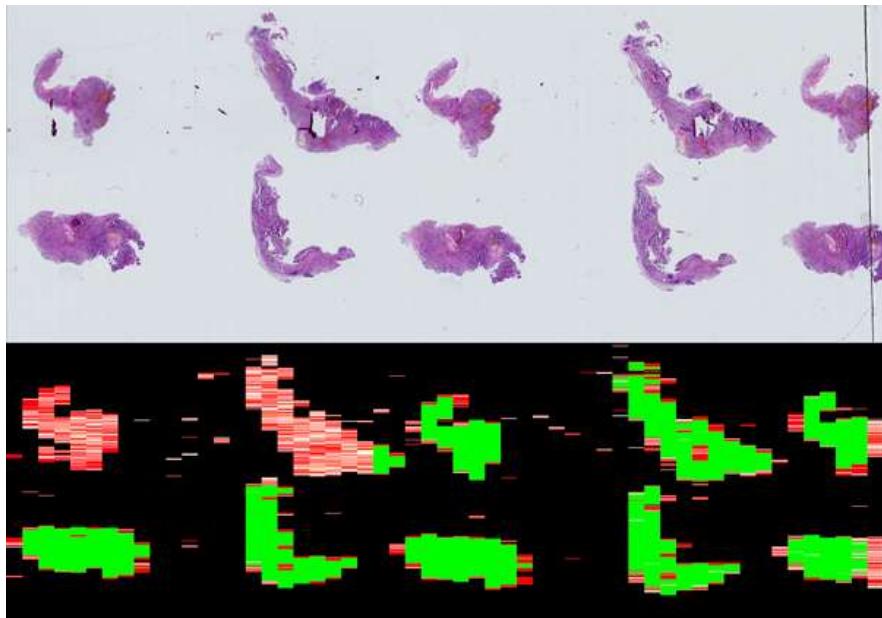
Inteligencia artificial

Análisis de imagen

- ◎ Automatizado (p. ej. Ki67) es más exacto y uniforme que la valoración semicuantitativa. Los retos son:
 - ◎ Técnica estándar intra/inter-laboratorios
 - ◎ La interpretación de los resultados
 - ◎ Estudiar la relevancia clínica

Calidad de la preparación digital

- ◎ 10-40% de las zonas de tejido están desenfocadas según un algoritmo



Ameisen D, et al Towards better digital pathology workflows: programming libraries for high-speed sharpness assessment of Whole Slide Images. Diagn Pathol. 2014;9 Suppl 1:S3.

Conclusiones

- Las soluciones integradas de patología digital con la historia clínica electrónica, trazabilidad y el almacenamiento centralizado de imágenes, mejorarán el trabajo cooperativo entre técnicos y patólogos, con el fin de aumentar la seguridad del paciente, la productividad y la calidad de los servicios de salud.
- Heterogeneidad en los flujos de trabajo de los servicios de Patología
- Los estándares DICOM e IHE, gran ayuda en la integración. Los fabricantes de imagen digital deben contemplar DICOM
- Desafío actual:
 - Albergar en PACS la digitalización total de las preparaciones virtuales y los vídeos digitales de los exámenes macroscópicos
- Desafíos en el futuro próximo:
 - Patología computacional y normalización en análisis de imagen