

Digitale pathologie diagnostiek: toekomstvisie vanuit de NVVP

Prof. dr. P.J. van Diest^{1,2}, drs. Nikolas Stathonikos¹, dr. André Huisman³, namens het bestuur van de NVVP

¹Afdeling Pathologie UMC Utrecht, ²Bestuurslid NVVP, ³MedicalPHIT

Concept 3-9-2014

Inleiding

Sinds ongeveer 10 jaar is het mogelijk om volledige weefselcoupes te digitaliseren met coupescanners, resulterend in zogenaamde Whole Slide Images (WSI) of digitale coupes. WSI worden meestal bekeken met behulp van viewers op een computerscherm op een manier die vergelijkbaar is met het bekijken van weefselcoupes onder een conventionele microscoop. Hiermee is het mogelijk om de hele coupe door te kijken, en in- en uit te zoomen alsof men van objectief wisselt maar dan traploos. Verder bieden deze viewers allerlei extra functionaliteiten zoals het bijhouden welke gedeeltes al bekeken zijn, doen van metingen, en maken van annotaties.^{1,2}

De afgelopen jaren zijn de ontwikkelingen in het veld van digitale pathologie enorm snel gegaan en is het mogelijk geworden om het complete productievolume van een gemiddeld pathologielaboratorium op acceptabele snelheid en met goede beeldkwaliteit in te scannen². Digitale coupes worden meestal gebruikt voor revisie van oud materiaal, clinicopathologische conferenties, onderwijs en onderzoek.

Voordelen van digitale coupes

Het gebruik van WSI boven conventionele microscoop-gebaseerde pathologie heeft veel voordelen. Digitale coupes geven de mogelijkheid om verschillende pathologen vanaf verschillende (geografische) locaties tegelijkertijd dezelfde beelden te laten raadplegen. De viewers zorgen voor een overzichtsbeeld tegelijkertijd met het hoge resolutie beeld waardoor er een betere oriëntatie binnen de coupes mogelijk is. Bovendien kunnen meerdere coupes naast elkaar geopend worden, waardoor verschillende kleuringen van dezelfde coupes gemakkelijk met elkaar kunnen worden vergeleken. Het plaatsen van annotaties en doen van metingen is ook mogelijk. De beeldkwaliteit is verder constant en de coupes zijn altijd beschikbaar, waardoor er geen risico is op kleurvervaging zoals bij gewone coupes, en kunnen coupes ook niet beschadigen, of kwijtraken.

De digitale aard van WSI maakt integratie van digitale beelden in het medisch dossier van patiënten mogelijk, net zoals radiologische en vele andere soorten beelden. Hierdoor werken pathologen (en ook de behandelend artsen) in een integrale omgeving die naast de klinische informatie en veelal andere beelden ook de pathologiegegevens en de pathologiebeelden omvat. Dit maakt het zelfs mogelijk om vanuit het verslag rechtstreeks te verwijzen naar annotaties in het beeld. Daarnaast kunnen WSI ook elektronisch worden gearhiveerd en opgevraagd vanuit bijvoorbeeld tijdens een multidisciplinair overleg, waardoor de hoeveelheid tijd die normaal besteed wordt aan het zoeken

naar glazen coupes voor overleg, clinico-pathologische conferenties en onderwijs- en onderzoeksdoeleinden vervalt. Het delen van beelden met andere pathologie laboratoria voor consultatie en revisies is, er vanuit gaande dat er een hiervoor geschikte infrastructuur beschikbaar is, ook een stuk sneller en makkelijker met WSI omdat versturen per post niet meer nodig is. Dit is ook belangrijk in het kader van een snel doorverwijsproces. Ook het digitaal doen van panels (of tenminste de voorbereiding daarvan) kan veel reistijd en moeite om extra coupes te maken (waarbij dan toch altijd weer de immuno's ontbreken) en versturen besparen.

De mogelijkheid om automatische beeldanalyse toe te passen zal waarschijnlijk de productiviteit en objectiviteit van de dagelijkse diagnostiek verbeteren.

Ook voor research zijn WSI ideaal: onderzoekers hebben de beschikking over hun eigen digitale coupes, kunnen die gemakkelijk meenemen of bekijken via het web, annoteren, scoren (bv tissue microarrays) en met beeld analyse analyseren (bv tissue micro arrays).

De laatste stap is het uiteindelijk doen van primaire diagnostiek op de digitale beelden. Diagnostiek op afstand is heel goed mogelijk via standaard internet verbindingen (vanwege streaming technieken, zoals bijv. ook gebruikt worden voor Google Earth), zodat fysieke aanwezigheid in het laboratorium en een microscoop niet meer nodig zijn, en diagnostiek zeer flexibel wordt. Verschillende studies hebben laten zien dat de mate van overeenstemming tussen de microscopische en digitale diagnoses zeer hoog was³⁻¹². Discrepancies met mogelijk klinische consequenties voor therapie werden wel gezien, echter in lage percentages die vallen binnen de range van inter- en intraobserver variatie van de lichtmicroscopische beoordeling.

Digitaal doen van diagnostiek maakt op snelle double reading mogelijk, alsmede super- of subspecialisatie tussen netwerken van laboratoria.

De microscoop de deur uit?

Zoals bovenstaande duidelijk maakt bieden WSI vele voordelen boven glazen coupes, en zijn er ook nu al vele toepassingen. Meerdere labs in Nederland hebben dan ook al digitale technieken geïmplementeerd en vele labs hebben plannen. Echter, voordat WSI glazen coupes en de conventionele microscoop definitief kunnen vervangen zullen verschillende aspecten aangepakt moeten worden. Dit betreft aanpassingen op labniveau en een aantal algemene ontwikkelingen.

Aanpassingen op labniveau

- Goede kwaliteit van de oorspronkelijke coupe is cruciaal voor een goede scan kwaliteit. Kwalitatief onvoldoende glazen coupes kunnen leiden tot een slechte beeldkwaliteit van scans. Bovendien kunnen factoren zoals ongelijke weefseldikte, vouwen in het weefsel, vlekken en luchtbelvorming tijdens het afdekken van een glazen coupe een negatieve invloed hebben op het scanproces en daarmee de kwaliteit van de WSI. Het uitvoeren van de diagnostiek uitsluitend op basis van digitale coupes vereist dus niet alleen adequate controle van de beeldkwaliteit maar ook de optimalisatie van de vervaardiging van glazen coupes voor scandoeleinden.
- De algehele beeldkwaliteit (focus, kleurstelling, contrast, etc), het voorkomen van slecht gescande gebieden in de coupes en het feit dat soms niet al het weefselmateriaal op de coupe gescand wordt, geeft aanleiding tot zorgen over de veiligheid van deze techniek in de dagelijkse praktijk. Het kunnen gebruiken van WSI voor primaire diagnostiek vereist daarom adequate controle van de beeldkwaliteit (compleetheid, focus) en de resolutie die noodzakelijk is voor diagnostiek.

- De werkplekken van pathologen en AIOS zullen moeten worden geoptimaliseerd voor het bekijken van digitale beelden met meerdere en vooral grotere schermen met hoge resolutie, en goede computers die dit kunnen aansturen.

Aanpassingen aan scanners

- Scanners zullen moeten voldoen aan de lokale specificaties per lab. Dit betreft bv snelheid van scannen, de vergroting, te scannen coupe maten, coupe capaciteit per scanner ronde, multi-layer scannen, fluorescentie scannen, compatibiliteit van de coupe rekjes met bv kleuren afdek machines, bedieningsgemak, bedrijfszekerheid, automatische kwaliteitscontrole van scans en integratie met lab informatie- en management systemen (LIMS), bv voor automatische instelling van objectief afhankelijk van aard materiaal.
- Bestandsformaten moeten niet langer proprietary zijn, minstens open en ideaal zou het zijn als er snel een geaccepteerde standaard komt (zoals DICOM binnen de radiologie), maar op z'n minst moet snelle export naar andere beeldformats mogelijk zijn. Uitwisselbaarheid van beelden van verschillende scanners tussen labs is cruciaal.
- Scanners moeten kunnen interfacen met verslagleggings- (zoals UDPS) en LIMS systemen.

IT issues

- Lokale beeld- en datamanagement systemen om WSI soepel te kunnen verwerken en bewaren moeten ingericht worden op basis van lokale specificaties. De grote van de opslag zal afhangen van het aantal beelden dat wordt opgeslagen en de bewaartijd.
- Lokale netwerk verbindingen moeten voldoende bandbreedte hebben voor snel uploaden naar de lokale opslag en het streamen van beelden naar de gebruikers.
- Internet verbindingen voor interfacen met de buitenwereld moeten snel genoeg zijn.
- Lokale IT ondersteuning dient goed geregeld te worden.
- Security issues moeten worden opgelost.
- Mogelijkheden voor een nationale goedkope megaopslag dienen te worden verkend (geen noodzaak om nu van start te kunnen gaan met beelduitwisseling).

Aanpassingen aan viewers en overige software

- Een diagnose stellen met behulp van digitale coupes kost in het algemeen nog wat meer tijd dan het bekijken van glazen coupes onder microscoop. Dit kan te wijten zijn aan het feit dat een muis geen geschikt navigatiemiddel is. Betere navigatie-instrumenten die een eenvoudigere en efficiëntere manier van navigeren mogelijk maken komen nu langzaam beschikbaar. Deze moeten ook zo ergonomisch zijn dat geen RSI klachten ontstaan.
- Uitwisselbaarheid van beelden tussen labs die inherent van verschillende formats zullen zijn is cruciaal. Bij voorkeur lezen viewers dan ook beelden van verschillende formats.
- Viewers dienen volledig configureerbaar te zijn.
- Integratie met verslaglegging, LIMS, beeldanalyse software, etc.
- Oproepbaar vanuit Elektronische Patient Dossiers in de ziekenhuizen

- Niet alleen het uitwisselen van beelden sec moet geregeld zijn, maar ook de workflow en procesafspraken (zoals vergoedingen, doorlooptijden, etc.) om dit te faciliteren.

Aanpassingen aan beeldanalyse software

- Beschikbaarheid van commerciële beeldanalyse software die ingeplugd kan worden op lokale beeldarchieven;
- Beeldanalyse software is vaak nog te gevoelig voor lokale variaties in weefselbewerking, en dient hiervoor meer onafhankelijk te worden.
- Beeldanalyse software dient op de achtergrond te kunnen draaien om voorbereidingen te doen.

Wat kunnen we op korte termijn doen?

Bovenstaande issues betreffen veel optimalisaties voor de toekomst, maar in principe is de huidige technologie zeker voldoende voor digitaal doen van revisies, consultaties en panels, alsmede op beperkte schaal primaire digitale diagnostiek. De volgende issue zijn belangrijk voor het opzetten van een Nederlands netwerk van digitale pathologie oplossingen:

- Aanschaf van scanners door lokale laboratoria met specificaties, capaciteit en snelheid die voldoen aan de huidige lokale behoefte met mogelijkheden voor opschaling wanneer de behoefte groeit
- Inrichten van een lokaal beeldopslag systeem met een (schaalbare) capaciteit en snelheid die voldoet aan de lokale behoefte
- Optimaliseren van de lokale netwerkverbindingen voor beeld verkeer
- Optimaliseren van de internetverbindingen voor externe beeld communicatie (minimaal voor het streamen van beelden, maar in sommige gevallen moet het ook (nog) mogelijk zijn beelden te uploaden)
- Inrichten van een nationaal platform voor beelduitwisseling. Hiervoor is samenwerking met PALGA en steun vanuit de NVVP essentieel.
- Onderling afspraken maken over de eisen die we stellen aan leveranciers bij de aanschaf van apparatuur en software zodat we zeker weten dat er tussen labs die voldoen aan deze minimale eisen uitgewisseld kan worden. Hiervoor is de focusgroep van pathologie laboratoria in het leven geroepen en is ondersteuning en coördinatie vanuit de NVVP wenselijk.
- Verder uitwerken hoe een gemeenschappelijke infrastructuur neergelegd kan worden waarop andere laboratoria kunnen inpluggen om beelduitwisseling mogelijk te maken. Ook hier is een ondersteunende en coördinerende rol van de NVVP wenselijk.

Conclusie

Digitale pathologie biedt nu al vele mogelijkheden voor de hedendaagse pathologie praktijk en deze zullen in de toekomst nog groeien. In Nederland lopen we mede voorop in de wereld en hebben we de kans om internationaal een leidende positie in te nemen. De vereist verdere investeringen door lokale laboratoria in scanners en infrastructuur voor digitale beelden verkeer en opslag, en geschikte werkplekken

Voor het efficiënt doen van revisies en consulten is het essentieel dat er op korte termijn met steun van de NVVP, PALGA en de Focusgroep digitale pathologie een nationaal beelduitwisselingsplatform wordt ingericht.

Referenties

1. Al Janabi S, Huisman A, van Diest PJ. Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology* 2012;**61**;1-9.
2. Huisman A, Looijen A, van den Brink SM, van Diest PJ. Creation of a fully digital pathology slide archive by high-volume tissue slide scanning. *Hum. Pathol.* 2010;**41**;751-757.
3. Al Janabi S, Huisman A, Vink A *et al.* Whole slide images for primary diagnostics of gastrointestinal tract pathology: a feasibility study. *Hum. Pathol* 2012;**43**;702-707.
4. Al Janabi S, Huisman A, Vink A *et al.* Whole slide images for primary diagnostics in dermatopathology: a feasibility study. *J Clin Pathol* 2012;**65**;152-158.
5. Al Janabi S, Huisman A, Willems SM, van Diest PJ. Digital slide images for primary diagnostics in breast pathology: a feasibility study. *Hum Pathol* 2012;**43**;2318-2325.
6. Al Janabi S, Huisman A, Nikkels PG, Ten Kate FJ, van Diest PJ. Whole slide images for primary diagnostics of paediatric pathology specimens: a feasibility study. *J Clin Pathol* 2012.
7. Al Habeeb A, Evans A, Ghazarian D. Virtual microscopy using whole-slide imaging as an enabler for teledermatopathology: A paired consultant validation study. *J Pathol Inform.* 2012;**3**;2.
8. Nielsen PS, Lindebjerg J, Rasmussen J, Starklint H, Waldstrom M, Nielsen B. Virtual microscopy: an evaluation of its validity and diagnostic performance in routine histologic diagnosis of skin tumors. *Hum. Pathol.* 2010;**41**;1770-1776.
9. Jukic DM, Drogowski LM, Martina J, Parwani AV. Clinical examination and validation of primary diagnosis in anatomic pathology using whole slide digital images. *Arch Pathol Lab Med* 2011;**135**;372-378.
10. Evans AJ, Chetty R, Clarke BA *et al.* Primary frozen section diagnosis by robotic microscopy and virtual slide telepathology: the University Health Network experience. *Semin Diagn Pathol* 2009;**26**;165-176.
11. Gilbertson JR, Ho J, Anthony L, Jukic DM, Yagi Y, Parwani AV. Primary histologic diagnosis using automated whole slide imaging: a validation study. *BMC Clin Pathol* 2006;**6**;4.
12. Al Janabi S, Huisman A, Nap M, Clarijs R, van Diest PJ. Whole slide images as a platform for initial diagnostics in histopathology in a medium-sized routine laboratory. *J Clin Pathol* 2012.
13. Shaimaa Al-Janabi S, Huisman A, van Diest PJ. Digitale pathologie diagnostiek: toepasbaar of toekomst? *VAP visie* 2013;**8**:236.

Vastgesteld op de ALV van 17 september 2014