SEAP-IAP

[Sociedad Española de Anatomía Patológica]

[International Academy of Pathology]

INiBICA

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN BIOMÉDICA DE CÁDIZ

Conceptos básicos de patología computacional para patólogos, biólogos y técnicos

Marcial García Rojo

Jefe de Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

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(*)

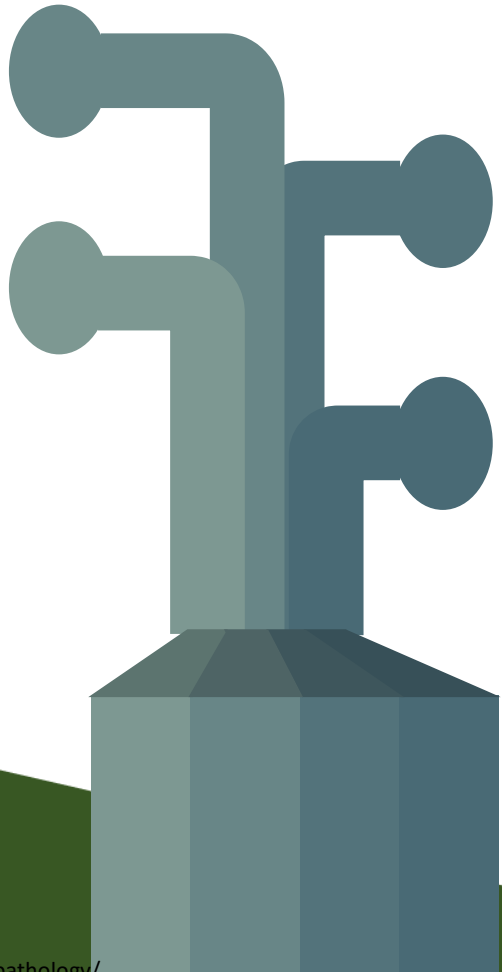
01 DIGITALIZACIÓN

ESCÁNER DE PREPARACIONES

03 VISUALIZACIÓN

Software: VISOR
Hardware: MONITOR DE ALTA CALIDAD
ESTACIÓN de TRABAJO

Componentes/fases



02 GESTIÓN DE IMÁGENES

ALMACENAMIENTO
INTEGRACIÓN CON OTROS SISTEMAS DE INFORMACIÓN

INTELIGENCIA ARTIFICIAL

PATOLOGÍA COMPUTACIONAL

04

https://www.leicabiosystems.com/pathologyleaders/what-is-digital-pathology/

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.

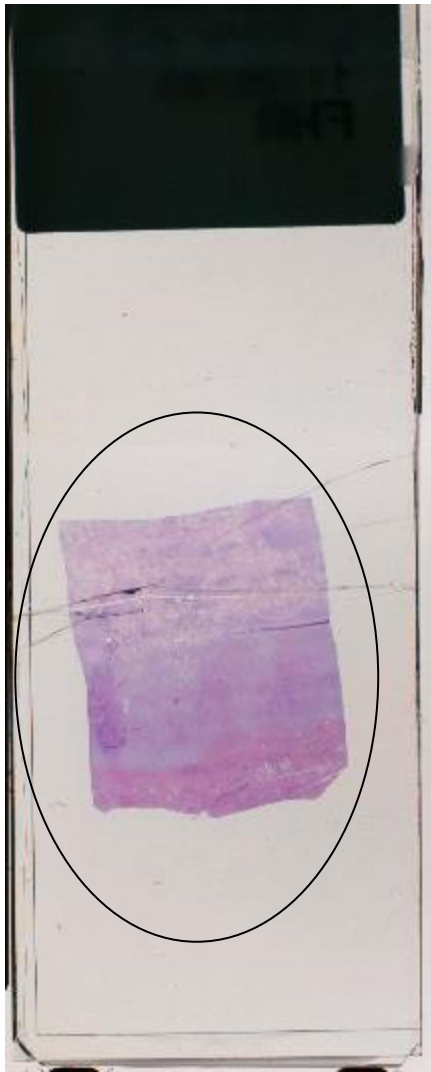


Imagen en Anatomía Patológica

- 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

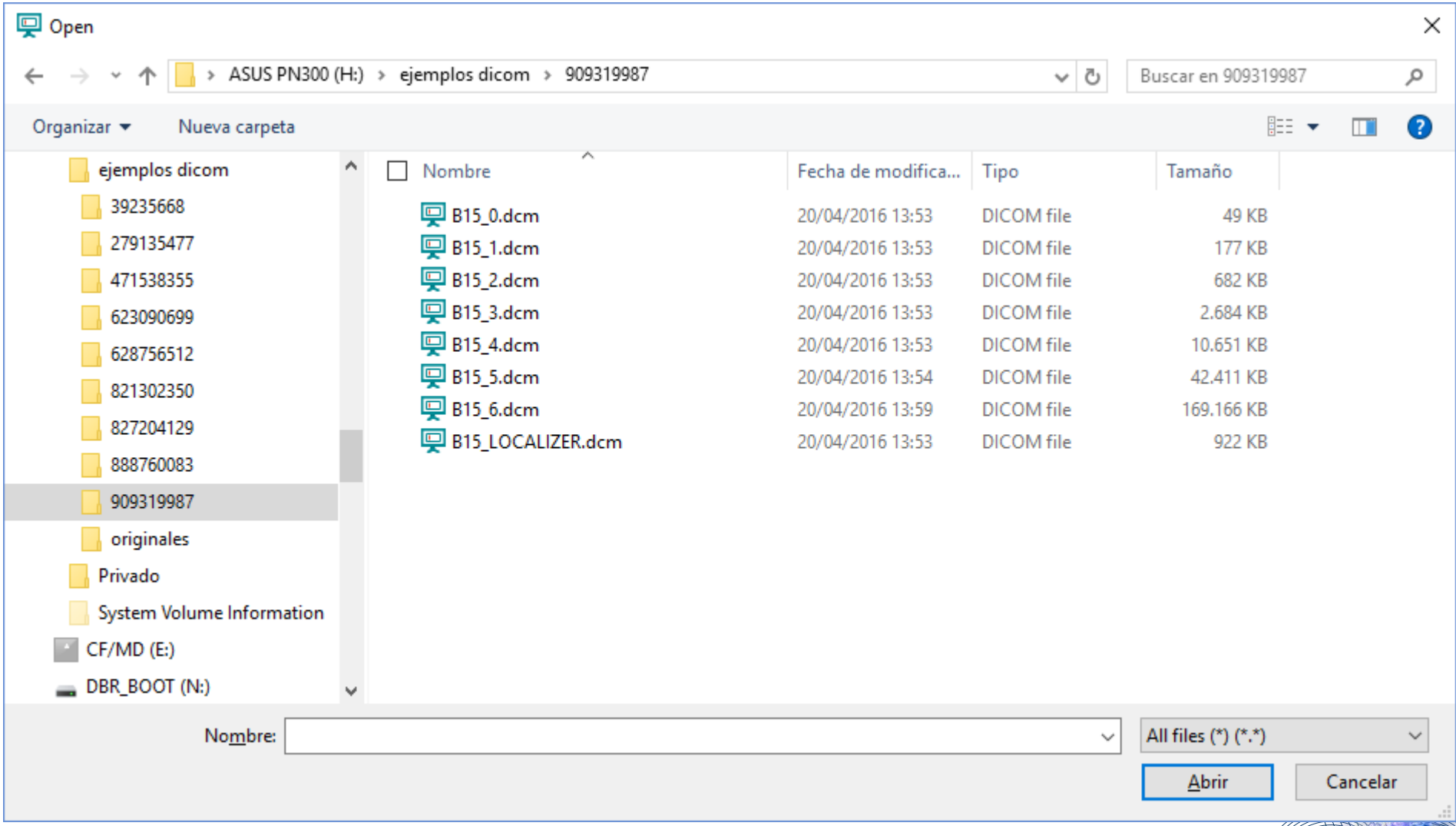
Necesidades de almacenamiento

- 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 1000 Flash DX	Proprietary MRXS, DICOM
	Pannoramic 250 Flash III DX	
	Pannoramic SCAN	
	Pannoramic MIDI II	
	Pannoramic DESK II / Flash DESK DX	
Bioview	Encore	Proprietary
	Duet-3	
	Allegro-Plus	
	Accord-Plus/DeNovo	
Bestscope	Scanpro-005	JPEG, JPEG2000, BMP, TIFF
	Scanpro-120	
	Scanpro-400	
PerkinElmer	Cri Nuance Vectra	Proprietary. CRi, TIFF
	Cri Nuance EX, FX, TRIO	
KFBIO	KF-PRO-002, KF-PRO-005, KF-PRO-020	Proprietary KFB, SVS. TIFF
Bioevopeak	PAS-SCI, PSS-20, PSS-60, PSS-180	Proprietary (?)
Hamamatsu	NanoZoomer-XR	Proprietary. Ndpi. JPEG
	NanoZoomer 2.0-HT	
	NanoZoomer 2.0-RS	
	NanoZoomer-SQ	
Huron	TissueScope LE120	BigTIFF, JPEG 2000, TIFF (“DICOM compatible”)
	TissueScope LE	
	TissueScope iQ	

Manufacturer	Model	Image format
Leica	Aperio GT450 DX	Proprietary SVS, TIFF, DICOM
	Aperio GT450	
	Aperio CS2	
	Aperio LV1	
	VERSA, Ariol	Proprietary Ariol, SCN. TIFF. JPEG
Menarini	D.Sight 2.0/Navigo	Open. JPEG2000
	D.Sight F 2.0	
Motic	EasyScan One, Pro, New Infinity	Proprietary
Olympus	VS200	Proprietary VSI. .tif y DICOM.
Optra Systems	Optra SCAN Lite, Ultrahigh speed. SiA, Frozen Section, Fluorescence	Proprietary. JPEG2000
Philips	IntelliSite Ultra-Fast Scanner (UFS)	Proprietary. TIFF
Roche / Ventana	DP600	Proprietary BIF. TIFF, DICOM
	DP200	
Sakura	VisionTek	Proprietary Svslide
Morphle	Morpholens 1, 6, 240, Hemolens	Proprietary (?)

Por fin DICOM disponible en Patología

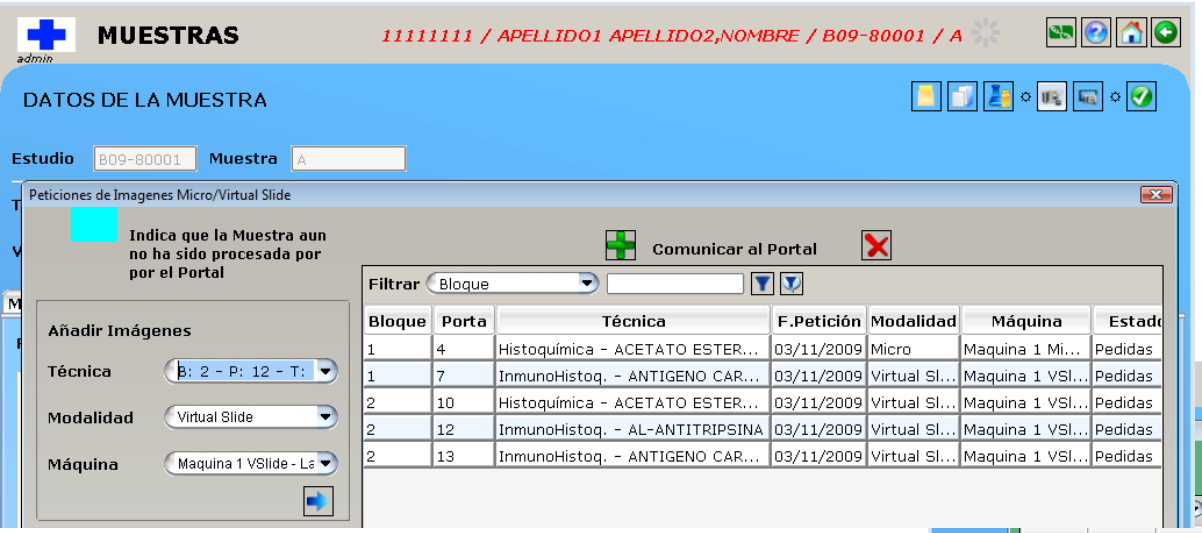


Normalización en Patología

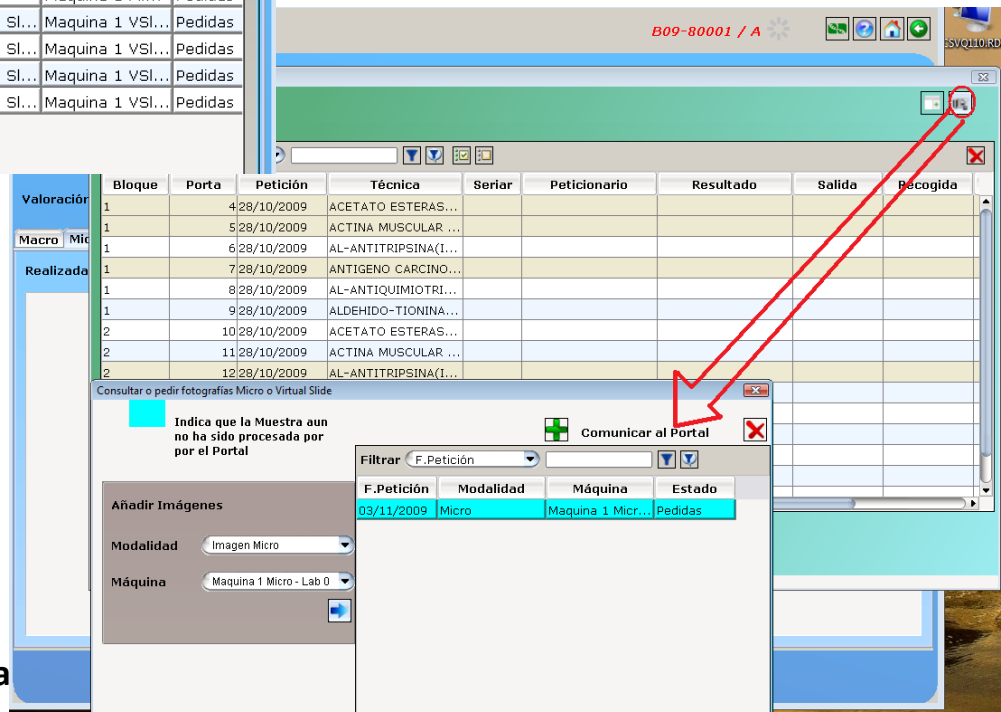
- CEN TC251: WI 130.1.1: Solicitudes e informes. En la práctica: proyecto europeo EpSOS
- SNOMED-CT: nomenclatura
- HL7: mensajes (registro de tumores)
- XML: DTD en informes protocolizados
- DICOM: imagen médica
- IHE: Propuesta fusión “Anatomic Pathology” con “Clinical laboratory”

SIAP y Patología digital

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

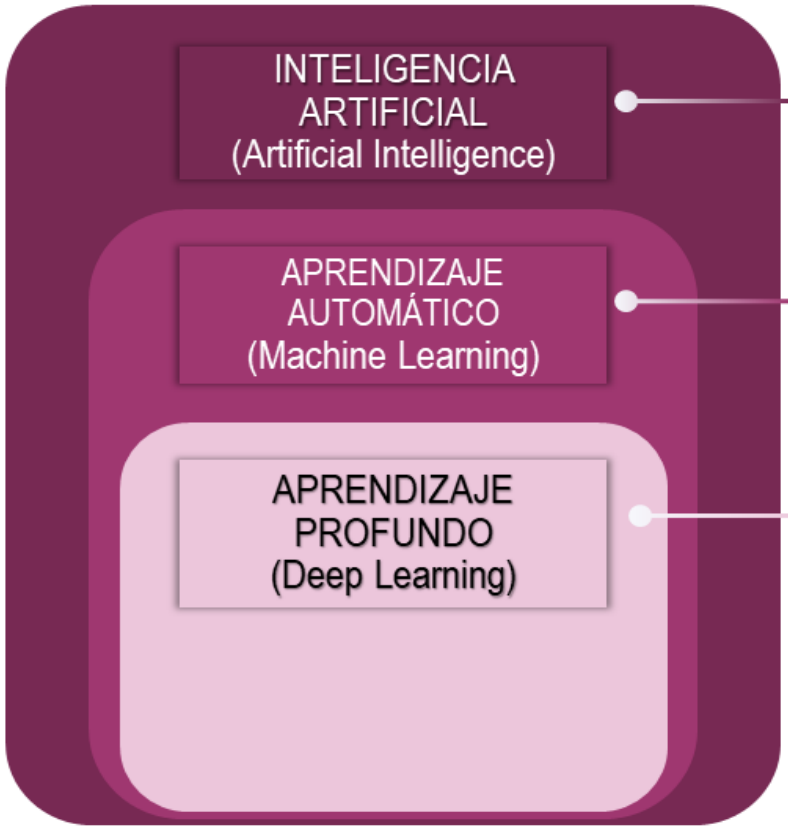


Paso 2. Enlazar con sistema de gestión de imágenes (portal de telepatología)



Patología computacional

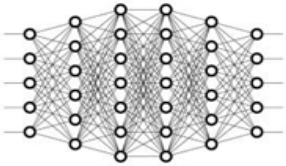
Inteligencia artificial



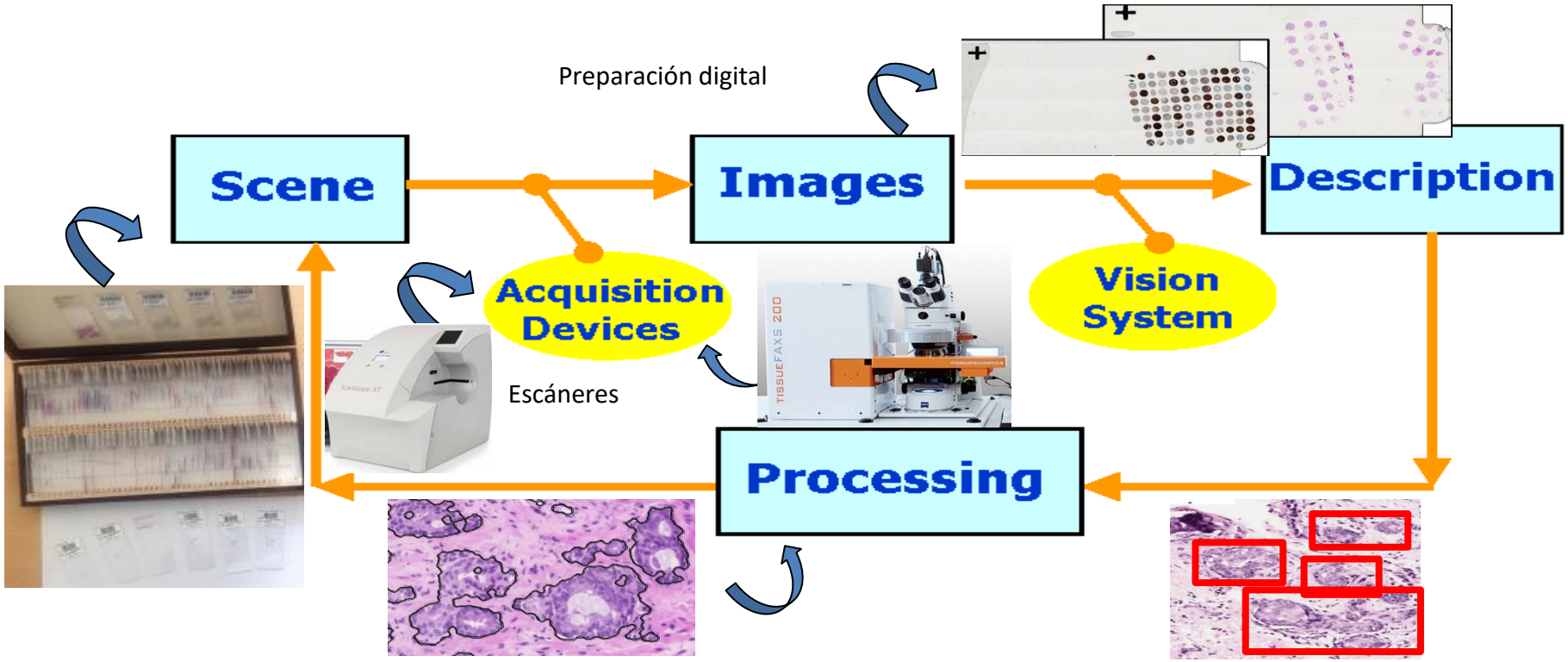
Resolución de tareas complejas (percepción visual, reconocimiento de patrones, toma de decisiones, etc.)

Los parámetros que definen el comportamiento de los modelos se aprenden **automáticamente a partir de los datos**

Modelo matemático estructurado en múltiples capas/bloques apiladas

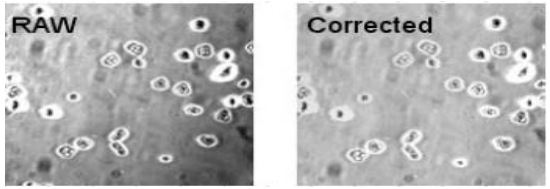


Análisis de imagen “clásico”



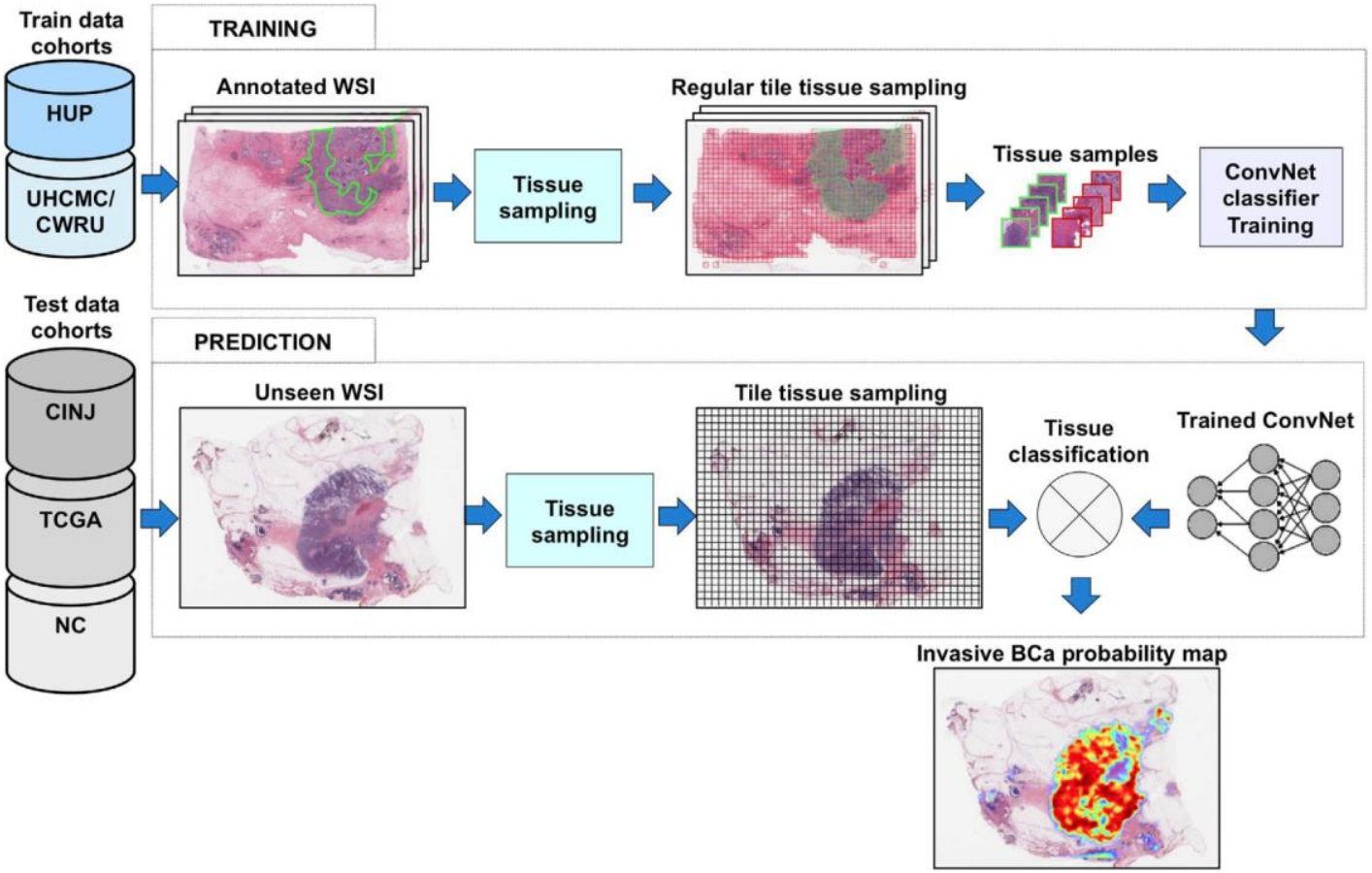
Métodos de análisis de imagen

- Preprocesado
  - Filtrado
  - Realzado (ej. eliminar esquinas oscuras)
  - Análisis → Procesado de color



- Segmentación
  - Detección de área de interés (ROI)
  - Análisis morfológico (ej. watershed)
- Registro de imágenes
  - Alineamiento de secciones seriadas (reconstrucción 3D)
- Reconocimiento de patrones – "Machine Learning"
  - Análisis CADx (Computer Aided Detection and Classification)

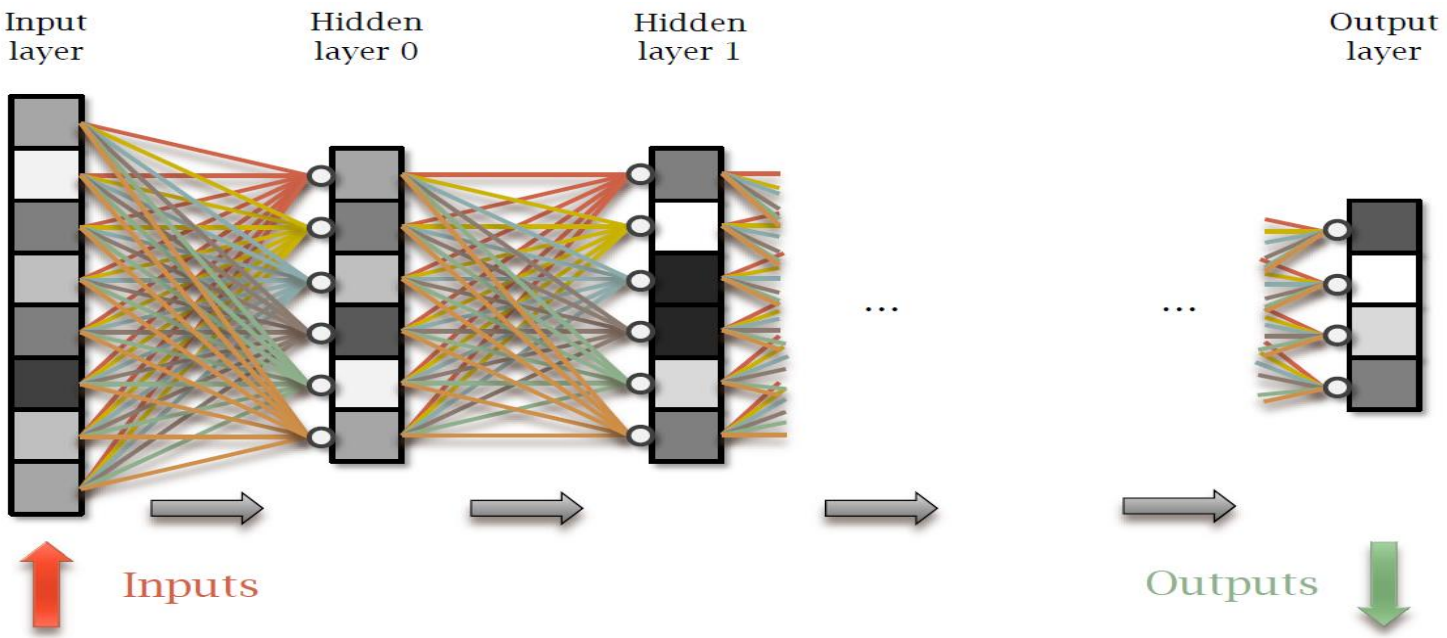
Clasificadores *Deep learning* / redes neuronales



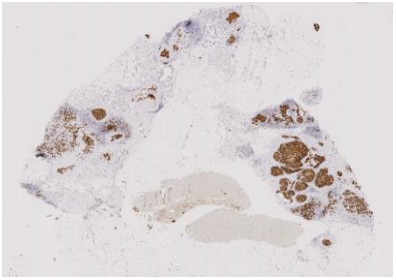
Cruz-Roa, et al. Scientific Reports volume 7, Article number: 46450 (2017)

Deep Learning se basa en redes “neuronales”

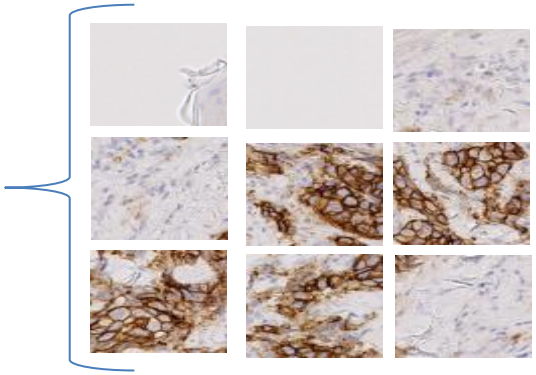
- Son algoritmos con múltiples capas
- Propagan los datos a través de las diferentes capas
- Los datos se transforman en cada capa



Deep Learning en Inmunohistoquímica



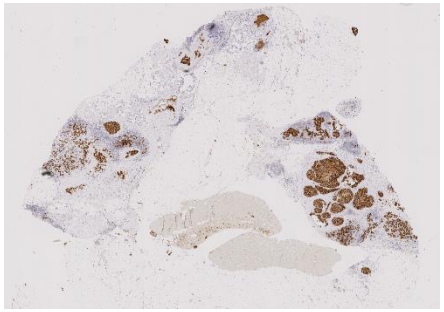
Whole Slide Images (**WSI**)



68x68 patches

Score the entire **WSI**

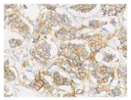
Class 3



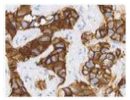
Determine the % of patches per class ➔

45 %

35 %



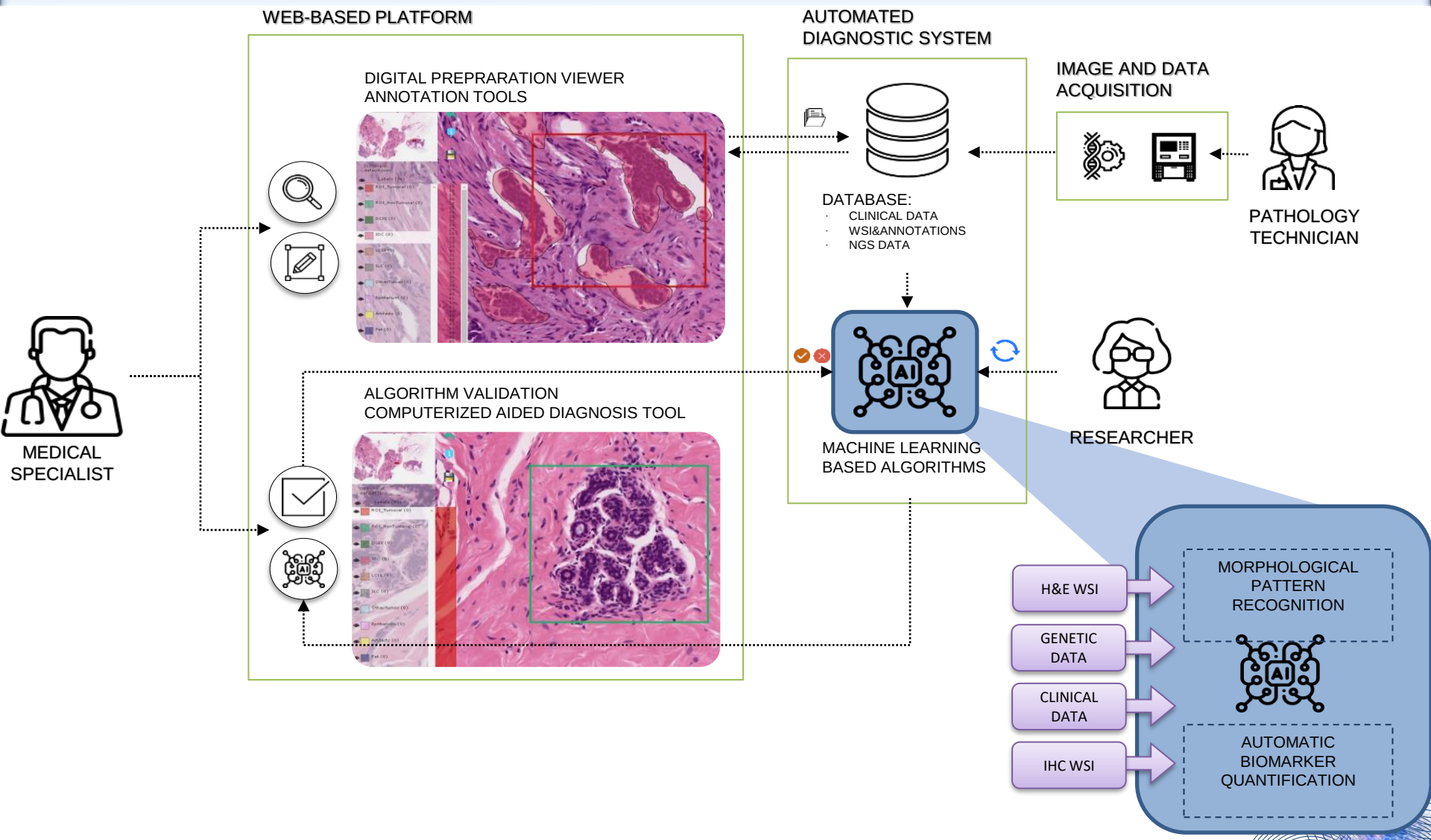
5%



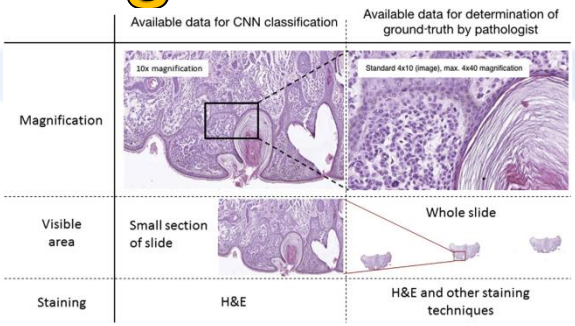
15 %

- <u>Heterogenous Tumour</u>
- From Class 3 to Class 0
  - Max % and % > 10

Inteligencia artificial: *deep learning*

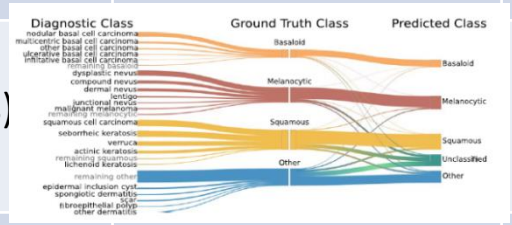


Ejemplos. Deep learning en patología (tinción HE)

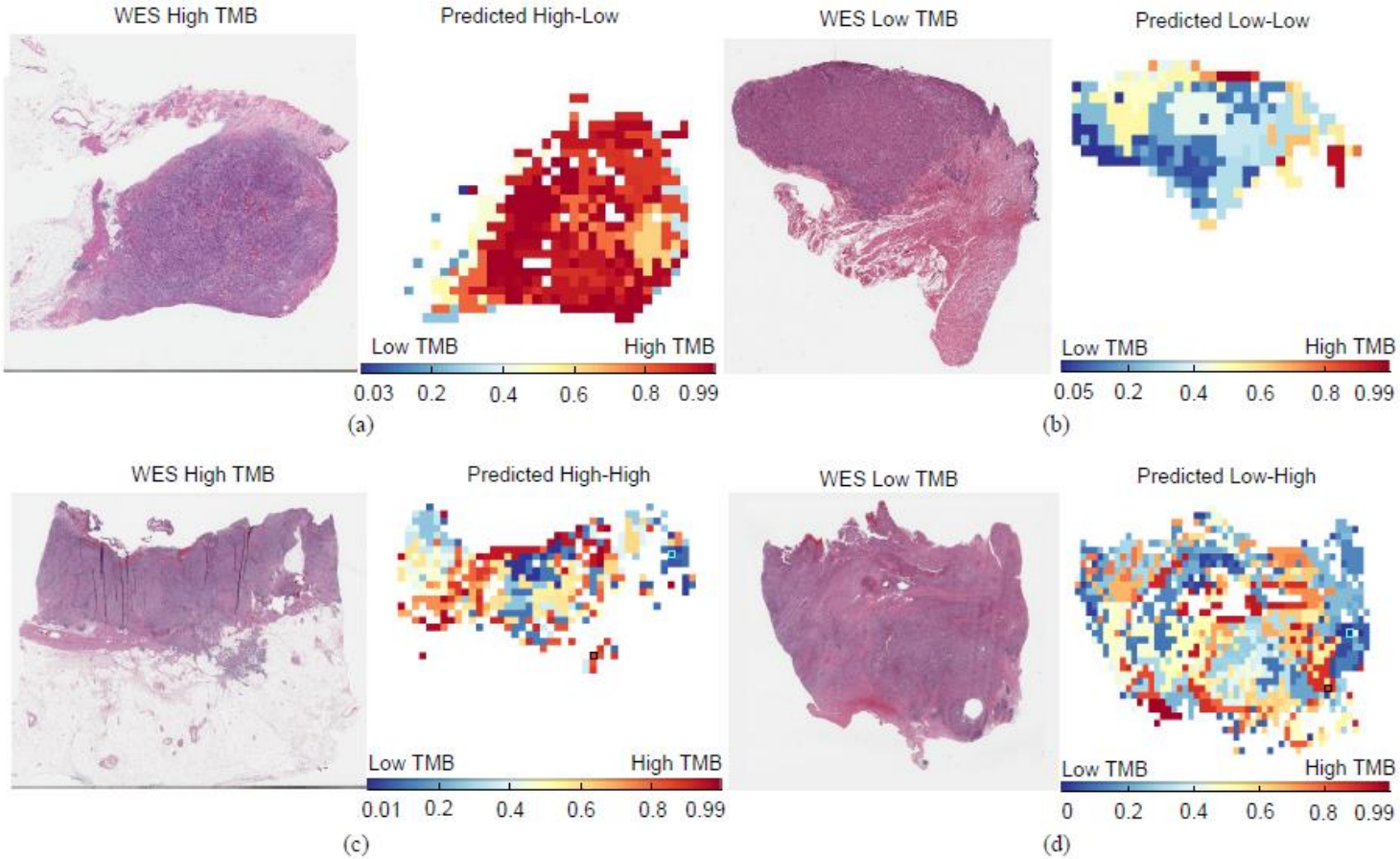


Eur J Cancer (2019) 115, 79e83

Authors	# cases	Histopathologists agreement	Deep learning correct results	Comments
Hekler, 2019 *Melanocytic lesions*	355 nevi 345 melanomas	74-75% (literature)	80% nevi 82% (melanoma)	The same as human with less data (10x)
Ianni, 2020 *Skin lesions classification*	13,537 WSI (3 **different** labs)		78% (83%, 94%, and 98% for confidence levels 90, 95, and 98, respectively) 3–6% are not classified	Melanocytic, Squamous, Basaloid, Other
Kucharski, 2020 *Nests of Melanocytes Segmentation*	Junctional dysplastic nevus (20), lentigo maligna (22), melanoma in situ (13), superficial spreading melanoma (15) → 70 WSI	Up to 75% (literature)	DSC 0.81, sensitivity 0.76, and specificity 0.94.	(x10 WSI)
Olsen, 2018 *Skin lesions classification*	200 nodular basal cell carcinoma, 125 dermal nevi 125 seborrheic keratosis	Ground truth	BCC: 99.45% accuracy Nevi: 94% Seborrheic keratosis 100%	False negative in diffuse arrangement of nevocytes



Predicción de carga mutacional del tumor (TMB) con H&E



Mapa espacial de calor del estado de TMB.
En rojo, las áreas con mayor TMB, tras predicción en HE, al comparar con secuenciación de genoma completo.

Hongming Xu, et al (2020). **doi:** https://doi.org/10.1101/554527

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