



Slimmer werken met digitale pathologie

B. Blik¹, D. van den Corput² | *Fotografie: Shutterstock*

Beslissingen van pathologen hebben een belangrijke invloed op de behandeling van een patiënt. Pathologie is als discipline van vitaal belang voor een steeds complexere zorgverlening. Pathologielaboratoria staan onder druk op meerdere fronten: schaarste aan middelen, toenemende complexiteit van analyses en hogere kwaliteitseisen dragen allemaal bij aan extra werkdruk. Digitale technologieën zullen de komende decennia de pathologie sterk beïnvloeden en veranderen. Zo biedt artificiële intelligentie, mogelijk baanbrekende, voordelen voor zowel patiënten als zorgverleners. Het uiteindelijke doel is om juist slimmer, kwalitatief beter en niet alleen maar harder te werken.

In dit artikel geven Bart Blik, werkzaam als patholoog bij het Bravis Ziekenhuis, en Daniëlla van den Corput, werkzaam als Business Marketing Manager, Digital & Computational Pathology bij Philips, hun visie op digitaal werken op een pathologie-laboratorium.



Bart Blik.



Daniëlla van den Corput.

BLIEK OVER DIGITALE PATHOLOGIE

Bij een pathologieonderzoek beoordeelt men weefsel op microscopisch niveau, iets dat mogelijk is sinds de ontdekking van de microscoop begin zeventiende eeuw. Vier eeuwen lang was de microscoop de *partner in crime* van de patholoog, maar aan deze twee-eenheid lijkt een einde te komen. Sinds enkele jaren is het mogelijk de coupes in te scannen, waardoor ze digitaal beschikbaar zijn.

Het digitaliseren van coupes leidt tot aanpassing van het werkproces. Het scannen van coupes kost, afhankelijk van weefselgrootte een halve tot drie minuten per coupe. Voor ons laboratorium (4 FTE pathologen) betekent dit bijna 30 uur inscantijd per dag. Dit is realiseerbaar door de inzet van meerdere scanners en wijzigingen van het lab-proces (om 's nachts scannen mogelijk te maken). Een coupe met 15x15 mm weefsel

genereert ongeveer 700 MB data, voor een coupe van 15x30 mm betreft dit gemiddeld 1,5 GB. Voor de digitalisering van de gehele productie van een laboratorium is dus een omvangrijke opslagcapaciteit nodig. Dit is uiteraard mede afhankelijk van de grootte van het gewenste archief en komt al gauw in de buurt van de omvang van het beeldensysteem van de radiologie. Samen met een degelijke databeveiliging betekent dit een forse investering.

ANDERE MANIER VAN KIJKEN

De beelden zijn vervolgens beschikbaar op de werkplek van de patholoog voor beoordeling op een beeldscherm met behulp van een webviewer. In- en uitzoomen verloopt via de muis, te vergelijken met Google Maps. De beelden en rapporten koppelen we aan elkaar op basis van rapportnummer en coupenummer teneinde de kans op verwisselingen te minimaliseren. Voor beoordeling van de beelden is een andere manier van kijken nodig die een patholoog zich eigen moet maken. Hierbij spelen kleur, contrast, resolutie, beeldschermkwaliteit, scan-kwaliteit maar ook behendigheid in de bediening een belangrijke rol.

Een voordeel van digitale beelden is de locatieonafhankelijkheid; ze zijn bijvoorbeeld beschikbaar bij multidisciplinaire overleggen. Zo gebruiken we in Bravis sinds een jaar de digitale beelden bij het dermatopathologieoverleg. De hogere kwaliteit en het gemak van annotaties en metingen zijn een sterke verbetering ten opzichte van de analoge versie met markeerstift. Ook gebruiken we digitale beelden voor consultatie en revisie naar andere pathologielaboratoria, zonder dat fysieke verplaatsing van de coupes nodig is. Dit voorkomt het risico op beschadiging of verlies van patiëntmateriaal.

Veelbelovend zijn de mogelijkheden voor digitale analyse. Heel basaal is het makkelijker om afstandsmetingen te doen,

¹ Klinisch patholoog, Bravis Ziekenhuis, Bergen op Zoom/Roosendaal

² Business Manager Digital & Computational Pathology, Philips Benelux, Eindhoven

denk hierbij bijvoorbeeld aan de breslowdikte. Ook zijn reeds modules beschikbaar voor geautomatiseerd tellen van mitosen. Veel research richt zich momenteel op het gebruik van artificiële intelligentie (AI). Beeldanalyse met gebruik van AI valt onder te verdelen in zogenoemde *supervised* en *unsupervised* methodes. Bij de eerste traint men een computer met reeds geannoteerde beelden. Je leert de computer wat 'goed' en 'fout' is. Inspirerend voorbeeld is het algoritme voor het herkennen van metastasen in sentinel node lymfeklieren ontwikkeld door Van der Laak (Radboudumc), genomineerd voor de Wetenschaps- en Innovatieprijs van de Federatie Medisch Specialisten. Zij hebben een computer getraind met beelden van lymfklieren met en zonder metastasen, waarbij ook de lokalisatie van de tumor stond aangegeven. Na een voldoende grote trainingsset bleek de computer in staat om in andere lymfklieren de tumor te vinden, tot aan *individual tumor cells* toe.

Bij de *unsupervised* methode laat men het aan de computer zelf over te bepalen wat 'goed' en 'fout' is. Beelden van normaal en afwijkend weefsel worden in de computer ingevoerd, tezamen met klinische parameters, denk bij voorbeeld aan tijd tot recidief, metastasering of overlijden. De computer bepaalt vervolgens autonoom welke pathologiekenmerken correleren met de uitkomst. Deze correlaties worden vervolgens gebruikt om voorspellingen te doen bij nieuwe casus. Begrijpelijkerwijs zijn hiervoor zeer grote trainingssets nodig. De uitgebreide en goed gedocumenteerde archieven in de Nederlandse pathologie laboratoria bieden hiertoe ongekende mogelijkheden.

PROTOCOLMODULE

Parallel aan de digitalisatie van de pathologie loopt de standaardisatie van de verslaglegging. Een beschrijvende conclusie van een patholoog kan soms multi-interpretabel zijn door gebruikte woorden en zinsconstructies. Sinds geruime tijd zijn internationale standaarden geformuleerd met minimale datasets per afwijkingen. Welke kenmerken moeten ten minste bekend zijn om evidence-based te kunnen bepalen wat de optimale vervolgbehandeling is? Zo gebruiken we binnen de dermatologie de AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)-richtlijn. Sinds enkele jaren heeft de landelijke pathologievereniging (NVVP), in samenwerking met Palga (de landelijke pathologiedatabase), deze standaarden verwerkt tot een protocolmodule, waarmee pathologen met behulp van digitale formulieren de afwijking puntsgewijs kunnen beschrijven. Door bepaalde invoervelden verplicht te stellen, voldoet elk verslag gegarandeerd aan de minimale dataset. Deze module genereert op basis van de invoer automatisch een conclusie, waarbij de relevante kenmerken duidelijk zijn opgesomd. Voor de oncologische zorg is dit een uitkomst en het biedt goede uitgangswaarden voor bepaling van het beleid. Uiteraard blijft geneeskunde een individueel proces en ondanks de voordelen van standaardisaties dient altijd ruimte te blijven bestaan voor onzekerheid en detaillering.

Voor de toekomst bieden deze twee ontwikkelingen een uitgelezen kans voor de optimalisering van pathologiediagnostiek. Naar verwachting zal beeldanalyse met behulp van AI in de komende jaren een sterke ontwikkeling gaan doormaken.

De ruime hoeveelheid coupes die momenteel beschikbaar zijn op de pathologielaboratoria zijn in te zetten om deze datamodellen te vormen, ermee te trainen en te testen. Uitkomsten van deze analyses zijn vervolgens koppelbaar aan gestandaardiseerde verslaglegging. Het vatten in een datamodel van de gedetailleerde histomorfologische kennis en integratie van aanvullende immunohistochemische en moleculair diagnostische onderzoeken zal een aanzienlijke ontwikkelingstijd kosten. Deze ontwikkeling zal echter de rol en werkzaamheden van de patholoog aanzienlijk veranderen.

VAN DEN CORPUT OVER DIGITALE PATHOLOGIE

Door oplossingen te bieden voor het digitaliseren van coupes ondersteunt Philips pathologielaboratoria bij een volledig digitale beeldverwerking om zodoende te komen tot een hogere operationele efficiëntie, productiviteit en diagnostische betrouwbaarheid. De patholoog krijgt direct toegang tot de digitale beelden door het weefselglaasje in te scannen wat een betere verdeling onder de beschikbare pathologen faciliteert.

De afgelopen jaren gingen de ontwikkelingen van digitale pathologie enorm snel en is het mogelijk om het complete productievolume van een gemiddeld pathologielaboratorium snel en met hoge beeldkwaliteit in te scannen. Het gebruik van digitale pathologie kent vele voordelen ten opzichte van de conventionele microscoop:

- Het plaatsen van annotaties en doen van metingen is mogelijk.
- Meerdere coupes zijn naast elkaar te openen, hetgeen de onderlinge vergelijking van verschillende kleuringen van dezelfde coupes vergemakkelijkt.
- Digitale coupes geven pathologen de mogelijkheid om vanaf verschillende locaties tegelijkertijd naar dezelfde beelden te kijken.
- Het delen van beelden met andere pathologielaboratoria voor consultatie en revisies is sneller en makkelijker met digitale pathologie (ervan uitgaande dat er een geschikte infrastructuur beschikbaar is).
- Onderzoekers hebben de beschikking over hun eigen digitale coupes, kunnen die gemakkelijk meenemen of bekijken via het web, annoteren, scoren en met beeldanalyse analyseren.
- Integratie van pathologiebeelden in het medisch dossier van een patiënt komt binnen handbereik. Hierdoor werken pathologen in een integrale omgeving die naast de klinische informatie en veel andere medische beelden ook de pathologiegegevens en -beelden omvat. Dit maakt het mogelijk om vanuit het verslag rechtstreeks te verwijzen naar annotaties in het beeld.

Pathologen beïnvloeden een scala aan (klinische) zorgpaden en beslissingen in de behandeling van kanker. Steeds gedetailleerdere, uitgebreidere diagnoses zullen meer gaan leunen op de vaardigheden en kennis van de patholoog. Een volledige overstap naar digitale pathologie kan een laboratorium veel tijd [1] en kosten besparen, vooral in logistiek en diagnostiek. [2] Digitale pathologie zorgt voor efficiëntere workflows, maar



computational pathologie gaat een stap verder en biedt pathologen de mogelijkheid om digitale coupes te gebruiken op allerlei verschillende en efficiënte manieren. De digitalisering van coupes maakt het mogelijk om algoritmes te bouwen. Deze algoritmes kunnen pathologen helpen door een deel van hun werkzaamheden uit handen te nemen, zoals identificatie van tumorcellen, telling van mitotische activiteit of vaststelling van perineurale en vaso-invasieve groei. Dit levert betere diagnoses op en moet leiden tot een betere behandeling van patiënten.

OPEN DIGITAAL PATHOLOGIEPLATFORM

Philips wil pathologen de nieuwste *computational* pathologie-oplossingen bieden met het doel om de diagnose en behandeling van kanker te verbeteren. Via een open digitaal pathologieplatform-benadering werkt Philips samen met bedrijven die voor *computational* pathologie producten ontwikkelen om oncologie-zorgpaden voor klanten te creëren.

Een voorbeeld hiervan is de aankondiging, op 5 december 2019, van een strategische samenwerking van Philips met Paige, een marktleider in *computational* pathologie, om AI-toepassingen voor de dagelijkse klinische praktijk te leveren aan pathologielaboratoria. Deze algoritmes, startend met Paige Prostate, zijn bedoeld om pathologen te helpen bij het identificeren, kwantificeren en karakteriseren van kanker in prostaatbiopten.

Zodra digitale beelden van het weefsel beschikbaar zijn voor Paige Prostate, gaat de software automatisch verdachte gebieden met mogelijk prostaatkanker lokaliseren en markeren. Deze technologie biedt pathologen waardevolle informatie, die ze vervolgens kunnen gebruiken bij hun evaluatie van prostaatbiopten. De verwachting is dat *computational* pathologie een positief effect heeft op het werk van pathologen en het behandelplan voor patiënten.

LITERATUUR

1. Baidoshvili A, Bucur A, van Leeuwen J, van der Laak J, Kluin P, van Diest PJ. Evaluating the benefits of digital pathology implementation: timesavings in laboratory logistics. *Histopathology*. 2018;73(5):784-94.
2. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, del Moral RG. Complete digital pathology for routine histopathology diagnosis in a multicenter hospital network, *archives of pathology and laboratory medicine*. *Arch Pathol Lab Med.*: in press.
3. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Delving deep into rectifiers: surpassing human-level performance on imagenet classification. *arXiv:1502.01852 [cs.CV]*.

CORRESPONDENTIEADRESSEN

Daniëlla van den Corput

E-mail: daniella.vanden.corput@philips.com

Bart Blik

E-mail: b.blik@bravis.nl