

## **XXVI Congreso Nacional de la SEAP-IAP**

### **Curso de Patología Digital**

#### **VIRTUAL MICROSCOPY EXPRESS SURGICAL PATHOLOGY CONSULTATION**

Dr. Mercè Jordà, Department of Pathology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

Digital Pathology (DP) is an image-based environment that enables the acquisition, management and interpretation of anatomic pathology information generated from a digitized glass slide obtained through whole slide scanning, also called “virtual microscopy”. Applications include education, research, image analysis, archival and retrieval, laboratory information system, secondary diagnostic consultations and virtual slide sharing. In United States Federal Drug Administration (FDA) evaluated DP focused on how best to regulate WSI as a primary diagnostic tool in anatomic pathology. Safety and cost effectiveness of DP were compared with conventional light microscopy. In May 2012, FDA has not yet approved DP for routine first line AP diagnosis to replace conventional light microscopy. Many vendors are currently looking into different market economies, such as Europe, where health policies are looser and better integrated. It is known that the U.S. government takes an incremental approach to health policies than European countries.

Several studies have been published evaluating diagnostic reproducibility when using WSI versus conventional microscopy. Results are showing that virtual slides are as useful as conventional slides when rendering a diagnosis. Differences are presumed to be due to the pathologists’ lack of experience using the virtual microscope. Wider adoption of WSI will most likely require full integration with the laboratory information system, continuous automated scanning, high-large storage capacity, and interfaces. Despite the issues related to first-line diagnosis, WSI may enhance specific pathology practices, such as case consultation, legal cases, and multidisciplinary conferences. It can also assist in keeping records of slides to be sent out or destroyed by ancillary testing.

Although diagnostic consultation for expert second opinion is a well-established practice in pathology for glass slides, similar consultation via virtual microscopy poses multiple controversial issues such as licensing, liability, security, reimbursement, and scanning quality and its validation. Regulations and standardization are not yet in place. Majority of

challenges encounter using DP as a method for pathology consultations is network connectivity and firewall configurations when linking two separate organizations and the information technology regulations that each organization follows. Solutions reported vary in the type of user. If the user is an occasional user, asynchronous upload is recommended. On the other hand, for a custom/client telepathology portal with capacity of large volume, imaging streaming method is the one that provides real-time consultation, however implementation cost is higher and requires high level of connectivity between original and consulted institution. Despite the current controversial issues concerning DP as a method for pathology consultation, there is agreement that DP provides similar quality as conventional microscopic method, allowing pathologists to gain immediate access to expert teams to render a diagnosis by subspecialty. DP avoids the conventional postal delay and costs, and loss of slides and international costumes for transferring human tissues are not anymore a concern. Furthermore, results are delivered via secure website, which expedite consultation response improving client's satisfaction and patient treatment.

#### Suggested Reading:

1. Wienert S, Heim D, Kotani M, Lindequist B, Stenzinger A, Ishii M, Hufnagl P, Beil M, Dietel M, Denkert C, Klauschen F. CognitionMaster: an object-based image analysis framework. [Diagn Pathol](#). 27;8:34, 2013.
2. Mione S, Valcke M, Cornelissen M. Evaluation of Virtual Microscopy in Medical Histology Teaching. *Anat Sci Educ*. Mar 5, 2013.
3. [Kawano Y](#), [Higgins C](#), [Yamamoto Y](#), [Nyhus J](#), [Bernard A](#), [Dong HW](#), [Karten HJ](#), [Schilling I](#). Darkfield Adapter for Whole Slide Imaging: Adapting a Darkfield Internal Reflection Illumination System to Extend WSI Applications. [PLoS One](#). 8(3), 2013.
4. [Romero Lauro G](#), [Cable W](#), [Lesniak A](#), [Tseytlin E](#), [McHugh J](#), [Parwani A](#), [Pantanowitz L](#). Digital Pathology Consultations-a New Era in Digital Imaging, Challenges and Practical Applications. [J Digit Imaging](#). Jan 29, 2013.
5. Bauer TW, et al. Validation of Whole slide imaging for primary diagnosis in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 137: 518-524, 2013.
6. Mroz P. Central Pathology Review for Phase III Clinical Trials. The Enabling Effect of Virtual Microscopy. *Arch Pathol Lab Med*;137:492-495, 2013.
7. Kayser K. Introduction of virtual microscopy in routine surgical pathology - a hypothesis and personal view from Europe. *Diagn Pathol*; 7: 48, 2012.

8. [Kayser K](#), [Borkenfeld S](#), [Kayser G](#). How to introduce virtual microscopy (VM) in routine diagnostic pathology: constraints, ideas, and solutions. [Anal Cell Pathol \(Amst\)](#). 35(1):3-10, 2012.
9. Pantanowitz L, et. Experience with multimodality telepathology at the University of Pittsburgh Medical Center. *J Pathol Inform*. 3: 45, 2012.
10. Pantanowitz L, et al. Review of current state of whole slide imaging in pathology. *J Pathol Inform*. 2: 36, 2011
11. Mooney E et al. Comparative diagnostic accuracy in virtual dermatopathology. *Skin Research and Technology*, 17: 251–255, 2011.
12. Camparo P, et al. Utility of whole slide imaging and virtual microscopy in prostate pathology. *APMIS*, 120: 298-304, 2011.
13. [Lee KC](#), [Mak LS](#). Virtual electron microscopy: a simple implementation creating a new paradigm in ultrastructural examination. [Int J Surg Pathol](#). Oct;19(5):570-5, 2011.
14. King-Chung L, Lap-Sam M. Virtual electron microscopy: A simple implementation creating a new paradigm in ultrastructural examination. *International Journal of Surgical Pathology* 19(5) 570-575, 2011.
15. Evans A, Tim-Rasmus K, Croul S. Frequently asked questions concerning the use of whole-slide imaging telepathology for neuropathology frozen sections. *Seminars in Diag Path* 27, 160-166, 2010.
16. [Jara-Lazaro AR](#), [Thamboo TP](#), [Teh M](#), [Tan PH](#). Digital pathology: exploring its applications in diagnostic surgical pathology practice. [Pathology](#). 42(6):512-8, 2010.
17. Nielsen PS, et al. Virtual microscopy: an evaluation of its validity and diagnostic performance in routine histologic diagnosis of skin tumors. *Human Pathology*. 41, 1770–1776, 2010.
18. Shriram J. Application of virtual microscopy in consultation practice of gastrointestinal and liver pathology. *J Pathol Inform*. 1: 16, 2010.
19. [Evans AJ](#), [Chetty R](#), [Clarke BA](#), [Croul S](#), [Ghazarian DM](#), [Kiehl TR](#), [Ordonez BP](#), [Ilaalagan S](#), [Asa SL](#). Primary frozen section diagnosis by robotic microscopy and virtual slide telepathology: the University Health Network experience. [Semin Diagn Pathol](#). Nov;26(4):165-76, 2009.

20. Schrader T, et al. Study of efficiency of teleconsultation: the Telepathology Consultation Service of the Professional Association of German Pathologists for the screening program of breast carcinoma. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 89:211-8, 2005.
21. [Schrader T](#), [Hufnagl P](#), [Schlake W](#), [Dietel M](#). [Study of efficiency of teleconsultation: the Telepathology Consultation Service of the Professional Association of German Pathologists for the screening program of breast carcinoma]. [Verh Dtsch Ges Pathol.](#);89:211-8, 2005.
22. Okada D, Scott B, Felten C, Strauss J, Marchevsky A. "Virtual Microscopy" and the internet as telepathology consultation tools: Diagnostic Accuracy in evaluating melanocytic skin lesions. *Am J dermatopathology* 21(6), 1999

## ***Teaching and digital microscopy***

**Helmut H. Popper.**

**Medical Universities Graz and Innsbruck, Institutes of Pathology, Austria**

### Instrumentation

Several companies offer slide scanners of various qualities. Two main lines are available: line scanning, and picture scanning. In line scanning a slide is scanned similar to a TV film. The slide is scanned line by line and the final picture is stitched together by a mathematical algorithm. In this mode stitching will result in a good representation of a slide. In the second mode the slide is sectioned in multiple small pictures and from each area a jpg is taken, which are stitched together. Here stitching is much more important, because if the jpgs are not exactly positioned the resulting digital slide will look horrible.

### Requirements for presentation of digital slides

Each company provides a viewer, which can be downloaded for free. However, in education usually slides are produced by different scanners, for that we will need a digital platform, which can read different formats produced by the different scanners. Several companies offer such a platform, and in addition many of these companies also offer the possibility to add annotations to the slide. However, one need to be cautious, because some of these companies will transform each digital slide into their format, which means the original slide is no longer available, and if one want to change the company the digital slide collection is lost.

### Quality of slides – what size to scan?

Most scanners offer scanning at 20x and 40x, only one company offers only 40x at a high speed. For educational purpose 20x magnification is usually enough, since by digital magnification most scanned slides can be magnified to 400x. In case of scientific or diagnostic use of digital microscopy scanning at 40x might be necessary. Several companies perform this by adding a 2x lens, which is switched over the normal 20x lens; only one company primarily uses a 40x lens.

Scanning at either 20 or 40x not only reduces/increases the scanning time, but also increases the size of the digital image by a factor of 4. So scanning at 40x needs also an increased storage system. If a slide is scanned at 40x the image can easily be magnified to 60x still with a high resolution.

### Hard ware and line capacity if logging in from abroad

Most pathologists complaining about digital microscopy do not understand why they have problems: Pathologists in hospitals get the slowest computer and a low cost screen, because IT people think pathologists need an Office package and that's it. In contrast to radiology the requirement of high-speed computers and high-resolution screens is not common sense in pathology – we still have to work on that.

High speed Internet is the next bottleneck, sometimes in addition restricted by firewalls at hospitals. At my University a server was set up outside the hospital firewall, because it would

have been impossible to log in from outside into the server and review cases from the lung and mediastinal collection.

Examples of education using digital slides – the lung pathology course in Graz

Can digital microscopy replace courses?

Whole courses can be organized using digital microscopy, by introducing questionnaires the content can be examined, and by underlying explanations a self-assessment can be provided, like reading and studying a pathology handbook. However, there is one essential limit: No one will answer the questions of the participants, and there will be no vivid question and answer session, as it is possible in courses. Even if a lecture is uploaded, which explains a topic, there is no way of asking questions, if a paragraph was not clearly understood.

Self-assessment for examinations in Pathology

Slide courses with a digitized case collection accessible on a website might be an additional educational instrument, but will never replace courses with onsite discussions with the course faculty. Although general questions can easily be implemented into a course, a real discussion cannot be replaced by such a course. However, preparation for an examination and self-assessment would be ideal on a web platform: Cases can be shown and viewed, questionnaires can be built into the collection, on request immunohistochemical and molecular tests can be shown, and finally the resident can come up with a correct diagnosis and follow-up recommendation. In the background a statistical analysis can be implemented, and the candidate will get a feedback about his/her level of knowledge.

Value of oral presentation combined with digital slides

Interactive discussion using digitized slides over a web browser is another valuable tool for education. Slides can be assessed, viewed together either on a large screen or individually on laptops, and similar to a self-assessment questions can be raised, and the final diagnosis can be established together. In contrast to classical slide seminars, small biopsies and cytological smears can be included, because only one glass slide is required to be scanned.

## ***Avances en análisis automatizado de imagen***

**Prof. Dr. Gloria Bueno.**

**ETSI Universidad de Castilla-La Mancha.**

En los últimos años se han aplicado los avances en imagen digital a muchos campos médicos. De igual forma, el análisis de la imagen digital en patología está creciendo en importancia gracias a los dispositivos de adquisición de imagen digital como los escáneres y microscopios robotizados, que generan imágenes digitales con una calidad de imagen óptima para el diagnóstico [1]. Se puede decir que gracias a las mejoras tecnológicas en hardware y software, la microscopía digital en Anatomía Patológica está teniendo un impacto en la práctica de la patología.

La microscopía digital crea una versión digital de los portales, que puede ser visualizada, navegada y aumentada en una pantalla de ordenador y a través de una red. Las muestras digitalizadas pueden integrarse en bases de datos existentes en los hospitales, y pueden ser accedidas en una intranet o en Internet para propósitos de enseñanza, diagnóstico, teleconsulta y control de calidad. La introducción de la digitalización automatizada y de alta resolución de muestras permite a los patólogos compartir imágenes rápidamente con ubicaciones remotas y mejorar la eficiencia de sus procesos. Además, el análisis automático de los patrones obtenidos con imágenes microscópicas permite mejorar el diagnóstico y clasificación del cáncer y otras enfermedades. [2].

Las imágenes digitales permiten aplicar algoritmos para toda una variedad de procesos de análisis de imagen, como la detección de regiones de interés o segmentación, la cuantificación de características morfológicas, la calidad de las preparaciones e intensidad de la tinción y la caracterización y clasificación de estructuras [3]. Así mismo permite investigar nuevas metodologías de procesamiento de señal, como el análisis multiespectral, y analizar de forma objetiva y eficiente diferentes biomarcadores, incluyendo aquellos basados en nano-tecnologías.

El desarrollo de nuevas técnicas de procesamiento de la imagen digital microscópica en Anatomía Patológica va de la mano de la investigación y desarrollo de nuevas técnicas computacionales y arquitecturas de procesamiento que permitan analizar imágenes de alta calidad, de dimensiones del orden de Gigabytes, así como grandes bases de datos, para poder procesar toda la información relevante para el diagnóstico y trabajo en un departamento de Anatomía Patológica [4].

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Redondo R, Bueno G, Cristobal G, Deniz O, Fernández M. et al., Quality evaluation of microscopy and scanned histological images for diagnostic purposes, *Micron*, Vol. 43:334–343, 2012

2. García-Rojo M, Arvydas Laurinavicius and Blobel B., eds. Perspectives on Digital Pathology. IOS Press. Amsterdam; ISBN 978-1-61499-085-7, 2012.
3. Madabhushi A Digital pathology image analysis: opportunities and challenges. Medical Imaging, Vol. 1(1):7-10, 2009.
4. Bueno G., González R., Déniz O., García-Rojo M., et al., A parallel solution for high resolution histological image analysis, Journal of Computer Methods and Programs in Biomedicine, Vol. 108:388-401, 2012.



## ***El papel del técnico de anatomía Patológica en la patología digital***

**Leticia Gómez y Luis Alfaro.**

**Unidad de Anatomía Patológica. Fundación Oftalmológica del Mediterráneo. Valencia**

La introducción de la patología digital ha traído notables cambios en los muy asentados procedimientos y metodologías de trabajo de los laboratorios de Anatomía Patológica. La adaptación de los patólogos no siempre resulta sencilla, pero incluso más compleja es la nueva realidad que los técnicos deben afrontar [1] con incorporación de nuevas tareas e incluso asumir funciones en el pasado circunscritas a los patólogos. El manejo de los equipos de microcopia virtual no tiene una complejidad importante y los técnicos se adaptan a las labores de escaneo de preparaciones igual que al manejo de las nuevas máquinas que automatizan tinciones o inmunohistoquímica. Aunque las nuevas aplicaciones de la patología digital son muy diversas [2] el reto fundamental es la vertiente que permite el diagnóstico remoto, la telepatología y la ausencia física del patólogo en el lugar donde se encuentra la muestra a estudiar y especialmente cuando se trata de estudios intraoperatorios. En estas situaciones el patólogo conserva la responsabilidad de la decisión diagnóstica, pero el técnico debe proporcionar los medios para que el diagnóstico remoto sea posible. Para ello es imprescindible una formación adicional en tres vertientes: (1) El técnico recibe el espécimen quirúrgico y debe realizar el manejo de la pieza, identificar las lesiones y seleccionar las áreas que pasaran al estudio microscópico. Las técnicas de imagen y fotografía permiten al patólogo orientar a distancia el estudio macroscópico [3], pero sin duda en la nueva patología digital el papel y la formación del técnico en macroscopía debe ir más allá de lo que ha venido siendo tradicional. (2) Para disponer de un sistema de telepatología eficiente el técnico debe ser capaz de manejar con soltura un microscopio. Aunque los escáneres de preparaciones virtuales sustituyen la telepatología con imágenes enviadas directamente a través de cámara conectada al microscopio, el precio de los mismos no permite su instalación generalizada. Por otro lado las platinas motorizadas resultan engorrosas en su manejo y mucho menos eficientes que un técnico bien entrenado capaz de desplazarse sobre una preparación microscópica y en conexión directa con un patólogo seguir las instrucciones en cuanto a identificación de áreas representativas y selección del aumento adecuado que permita el diagnóstico remoto. (3) Por último un sistema de telepatología y diagnóstico remoto requiere por parte del técnico un cierto dominio de las tecnologías de información y telecomunicaciones. Por bien instalado y asentado que este un sistema de telecomunicaciones para transmitir imágenes macro y microscópicas a distancia, casi siempre hay que saber responder ante los posibles problemas que no infrecuentemente aparecen (saturación de líneas de comunicación, incompatibilidades de software, averías y bloqueos de equipos...) y que el técnico sin la asistencia presencial del patólogo debe estar preparado para afrontar y resolver.

¿Es posible que nuestros técnicos puedan responder a estos retos? Evidentemente no con la formación actual media que tienen. Pero tampoco necesariamente es una cuestión a derivar a las escuelas de técnicos. En el próximo futuro vamos a seguir esperando de nuestros técnicos unos cortes histológicos de buena calidad; y una unidad de patología con vocación digital sí puede proporcionar esa formación adicional, que estrictamente no es un problema exclusivamente de nuestros técnicos, pues ese esfuerzo de aprendizaje digital también debe extenderse a los patólogos para evitar caer en una segregación tecnológica que los nuevos

tiempos nos traen [4]. En nuestra experiencia los técnicos responden casi siempre de manera muy satisfactoria y el aprendizaje añadido incluso se convierte en un factor de motivación que mejora en todos los ámbitos el funcionamiento global de nuestros servicios.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Hutarew G, Dandachi N, Strasser F, Prokop E, Dietze O. Two-year evaluation of telepathology. *J Telemed Telecare*. 2003;9(4):194-9.
2. Mroz P, Parwani AV, Kulesza P. Central Pathology Review for Phase III Clinical Trials: The Enabling Effect of Virtual Microscopy. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Apr;137(4):492-5.
3. Bennett TJ, Barry CJ. Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 Jan;37(1):2-13.
4. Al-Janabi S, Huisman A, Van Diest PJ. Digital pathology: current status and future perspectives. *Histopathology*. 2012 Jul;61(1):1-9.

## ***Integración de los sistemas de trazabilidad y escáneres de preparaciones***

**Dr. Marcial García Rojo.**

**Hospital General Universitario de Ciudad Real**

Los nuevos desafíos a los que se enfrenta la anatomía patológica de los hospitales, principalmente rentabilidad, tiempo de respuesta, productividad y calidad, requiere redefinir y mejorar los flujos de trabajo, adoptando nuevas metodologías (“Lean”, modelado de proceso de negocio, etc.) y nuevas tecnologías para dar respuesta a un flujo continuo de muestras que reemplace al sistema actual de trabajo en lotes. Los criterios de calidad actuales se basan en el procesamiento y la gestión completa de muestras de acuerdo con unas directrices, incluyendo la recogida sistematizada de información detallada de cualquier posible error en cualquier parte del circuito. Para ello, es imprescindible el uso de sistemas de trazabilidad.

La Patología digital, incluyendo el uso de preparaciones digitalizadas, juega un papel importante en este cambio. Para lograr una aplicación eficiente de los sistemas digitales de la patología, la integración entre datos de gestión (sistema de información de anatomía patológica), imágenes (preparaciones digitales) y sistema de trazabilidad son esenciales. En este trabajo, describimos nuestra experiencia con el sistema de trazabilidad Dako True Positive ID, integrado con CSC Patwin como sistema de información de la patología, el portal de telepatología Serendipia y Aperio Scancope XT como sistema de escaneado de preparaciones en campo claro.

El circuito comienza con la petición electrónica de estudios anatomopatológicos que permite identificar de forma segura las muestras, inicialmente con el número de historia clínica del paciente, con un número de petición provisional, que se imprime en código de barras en la etiqueta del envase de la muestra. Otra de las ventajas de la petición electrónica es que cada muestra queda asociada a un episodio clínico o problema clínico específico.

El sistema de trazabilidad controla todos los usuarios tiempos y otros datos en cada paso: la recepción de muestras, impresión de casetes, estudio macroscópico, procesado e inclusión en parafina, confección de bloques, microtomía, tinción, montaje y entrega al patólogo. Este control se facilita mediante el uso de pantallas táctiles y lectores de códigos de barras, que debe ampliarse al despacho del patólogo.

La identificación y gestión de fotos macroscópicas y de preparaciones digitales se ve enormemente facilitada con el uso de códigos de barras que ayuda a una verdadera integración entre sistemas de información.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. 1.- Fabbretti G. The role of 2D bar code and electronic cross-matching in the reduction of misidentification errors in a pathology laboratory. A safety system assisted by the use of information technology. *Pathologica*. 2011 Dec;103(6):313-7.
2. 2.- Meier FA, Varney RC, Zarbo RJ. Study of amended reports to evaluate and improve surgical pathology processes. *Adv Anat Pathol*. 2011 Sep;18(5):406-13.

3. 3.- Edgerton ME, Grizzle WE, Washington MK. The deployment of a tissue request tracking system for the CHTN: a case study in managing change in informatics for biobanking operations. BMC Med Inform Decis Mak. 2010 Jun 2;10:32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893081>
4. Park SL, Pantanowitz L, Sharma G, Parwani AV. Anatomic pathology laboratory information systems: a review. Adv Anat Pathol. 2012 Mar;19(2):81-96.