

Patohistoloogilise diagnostika digilahendused Eestis

Eero Semjonov¹, Ave Minajeva², Georgi Džaparidze¹, Alexander Gvozdkov³, Erik Tamp¹

Kahe viimase aastakümne virtuaalse mikroskoopia areng võimaldab nüüdseks histoloogilisi preparaate digitaliseerida tervikuna, kiiresti, suurtes kogustes ja sedavõrd kvaliteetselt, et see hakkab vähendama valgusmikroskoopia osakaalu ning avab tee uuendustele patohistoloogilises diagnostikas. Virtuaalmikroskoopia ja digianalüüsi (kokku nimetatakse ka digipatoloogia) on tunnustanud diagnostiliste meetoditena 2017. aastal Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiamet ning Euroopa Parlament ja nõukogu oma direktiiviga *in vitro* diagnostiliste meditsiiniseadmete kohta. Edasiseks arenguks on tähtsad analüüsiprogrammide mitmekülgsed arendused ning võimalus ühendada digitaalne histopatoloogiline analüüs labori infosüsteemiga.

Leevendus majanduslikele probleemidele, kulu- ja ajatõhusus

Traditsiooniliste meetoditega patohistoloogilise diagnostikateenuse kulud on maailmas kiiresti kasvamas, kuna iga-aastane uuringute hulk ja logistilised kulutused suurenevad. Uuringute arvu kasvu tõttu suureneb arst-patoloogide koormus ja nende töö tõhususe parandamise reserv on ammendumas, kuna kasutatakse aegunud valgusmikroskoobe. Nii pole võimalik diagnoosida kiiremini, jäädes püsivalt hea kvaliteedi juurde. Patsiendile tähendab see pikemat aega vastuse saamise ja ravi alustamiseni, suureneb ka diagnostiliste vigade tekkerisk.

Täisdigitaalne teenus on tõhusam, võimaldades automatiseerida tööprotsesse ning saada tellijatelt juba valmis digipreparaadid materjale transportimata. Patoloogil võimaldab see näha diagnoosi kinnitamiseks vajalikke varasemaid uuringuid otse digiarhiivist, ilma et peaks kulutama aega preparaatide otsimisele. Ometi kõhklevad paljud tervishoiuasutused üleminekus digitaalsetele meetoditele, kuna see nõuab suuri kulutusi nii vahenditele kui ka tööjõu ümberõppele.

Esimestena täisdigitaalsele teenusele üle läinud keskuste tulemused maailmas näitavad, et 2–3 aasta jooksul kulutused stabiliseeruvad ning üldine kokkuhoid saavutatakse eeskätt teeninduse ja logistikaga seotud tööjõukulude vähenemise arvelt. Digitaalse kõnetuvastussüsteemi sisseviimine vähendab sekretäritöö vajadust ja vastuste kvaliteet paraneb. Süsteem võimaldab arsti suulisest vastusest kohe tekitada tekstifaili. Kirurgiliste materjalide vastuste jõudmine tellijani saab kiirenda keskmiselt ühe päeva võrra (1).

Digipreparaat ei kiirenda patoloogi tööd: kogenud arstil kulub diagnoosi panemiseks võrdne aeg olenemata sellest, kas ta vaatab arvutiekraani või valgusmikroskoopi. Kiirem vastus saadakse praegu põhiliselt tänu logistika paranemisele. Mõju nii kiirusele kui ka kvaliteedile on edaspidi oodata tehisintellekti arendamisest.

Muutused arsti igapäevatöös

Patoloogile tähendab hea resolutsiooniga arvutiekraan töökeskkonna ja ohutuse märgatavat paranemist. Töö muutub paindlikumaks ja ning lisandub kaugtöö võimalus. Patoloog saab otse preparaadi faili märkida kommentaare rakulise taseme täpsu-

sega ning uuringutulemuse saata konsultatsiooniks, konsiiliumiks või väliskolleegele arvamuse küsimiseks. Multidistiplinaarsed konsiiliumid muutuvad kiiremaks, logistiliselt lihtsamaks ja kvaliteetsemaks. Oluliste leidudega failid, näiteks pahaloomulisi kasvajaid puudutavad, selekteeritakse, neid säilitatakse lokalisatsioonipõhises digiarhiivis, kust neid on hõlpus ülekontrollimiseks kiiresti leida. Selle tulemusel muutuvad kvaliteedikontroll ja auditid kiiremaks ning läbipaistvamaks.

Optimeeritud nutikas töövoog tähendab, et valmis klaasalusel preparaadid esmalt skaneeritakse ning failid suunatakse vastutava arsti digitaalsele töölauale, veidi hiljem on kättesaadavad ka klaasalusel preparaadid, mida saaks vajaduse korral üle vaadata. Seni korraldatud töörahulolu-uuringud näitavad, et täisdigitaalsele diagnostikale üle läinud osakondades näeb enamik patolooge eelist ja tööprotsessi kiirenemist selles, et nad saavad juba enne klaasalusel preparaate kättesaamist vaadata digipreparaate ja hõlpsasti võrrelda neid varasemate uuringutega (1). Selgus, et konservatiivsemad patoloogid ei vaheta harjumuspäraselt valgusmikroskoopi arvutiekraani vastu enamasti täielikult välja, pooled vastanutest tundsid end diagnoosi pannes turvalisemalt, kui neil oli võimalus näha ka klaasalusel preparaati (1), nagu on välja kujunenud ka Ida-Tallinna Keskhaiglas.

Täisdigitaalsele patoloogiakeskusele ülemineku

Esimesena Eestis hakkas täisdigitaalset töövoogu 2019. aastal kasutama Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskus. Protsess algas objektiivse töövoogu analüüsiga, mis andis

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskus,

² Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi patoloogilise anatoomia ja kohtuarstiteaduse osakond,

³ Tallinna Lastehaigla IT-teenistus

ettekujutuse päevas skaneeritavate preparaate arvust ning nende edasistest liikumisest laborivõrgus, seda näiteks patoloogide arvutitesse, telekonsultatsioonideks, konsiiliumiteks. Tuli hinnata, kui kauaks ja milliseid preparaate serverisse salvestada. Maailmas on välja kujunenud tava salvestada pikemaks ajaks oluliseks peetava haigusliku leiuga digipreparaadid, näiteks pahaloomuliste kasvaja preparaadid või lahangutelt saadud objektiivne tõendusmaterjal. Paljud haigusliku leiuta salvestised kustutakse paari kuu möödudes pärast vastuse väljastamist. See ei ole aga probleem, kuna paralleelselt säilib parafinplakkide ja klaasalustel preparaate arhiiv.

Üleminekuperioodil suurenevad ajutiselt infotehnoloogide ja sekretäri tööjõukulud ning lisaks tuleb leida skaneerimisega tegelev personal. Väljaõpe ja uue tööprotsessi kvaliteedikontroll suurendavad ajutiselt ka patoloogide töökoormust. Tehnilistest vahenditest on tarvis mõelda skannerile, mille kiirus ja võimekus on vastavuses igapäevase preparaate arvuga.

Samuti on vaja suurendada vaatluskohtade arvu, hankida pildianalüüsi tarkvara ja piisava mahutavusega server, luua turvatud ühendus kaugtööks ning mõelda tõhusatele ja paindlikele integratsioonivõimalustele, mis aitaks arhiivist kergesti leida patsiendi varasemaid uuringuid ja ühilduks e-tervisega. Lisaks peaks looma lokaliseerimise patoloogiaregistri, kust saaks saata rahvusvahelistesse pildipankadesse isikustamata kujul huvitavaid preparaate, mida rakedada tehisintellekti diagnostikamoodulite arendamisel või rahvusvahelises teadustöös. Standarditud digitaalsete lahenduste ja poolautomaatsete vastuste abil saab veelgi parandada diagnostika kvaliteeti. Digitaliseeritud osakond on meditsiinitudengitele ja residentidele hea koolitusbaas.

Arvuti assisteeritud pildianalüüs ja tehisintellekt on inimsilmast usaldusväärsemad
Enamik praegustest uuringutest põhineb patoloogide subjektiivsel

hinnangul ja kasutatavad diagnostilised punktsüsteemid on kvalitatiivsed või poolkvantitatiivsed. Tegelikult on aga vajalik histoloogiliste slaidide kvantitatiivne pildipõhine objektiivne hindamine (2, 3).

Arvuti assisteeritud pildianalüüsi mudelid on läbi teinud kolm arengutaset: lihtne üheetapiline analüüs on praegu valdav kättesaadav meetodika. Sellele on lisandunud arenenud pilditöötlus, mis põhineb arvutinägemisel ja aitab diagnostikas eristada rakke kuju, suuruse värvi vm alusel, kõrvutades neid analoogidega. Nende kahega tihedas seoses ongi viimase uuendusena hakanud arenema masinõpe ja tehisintellekt. Vabavarana on kättesaadavad kogu preparaadi analüütilised tarkvarad QuPath (4), CellProfiler, Fiji (ImageJ) jt, kuid ainult üksikud neist suudavad töötada digitaalsete preparaate, mille 20-kordsel suurendusel võib keskmine andmemahut ületada 2,5 gigabaiti. Tehisintellekti arengutase võimaldab juba õpetada arvutit isesevalt ära tundma koemusteid, mille tulemusena teeb programm olulise osa eeltööst ja optimeerib patoloogil diagnoosimist. Juba praegu on saadaval esimesed tehisintellekti rakendused, mis suudavad kvantifitseerida Ki67, HER2 jt markerite ekspressiooni, hinnata eesnäärmevähi Gleasoni skoori astmeid jm. Georgi Džaparidze juhtimisel ja koostöös Eesti Digipatoloogia Ühingu ja rahvusvahelise programmeerijate rühm loonud uue avatud koodiga ja integreeritud tehisintellektimooduliga vabavaraprogrammi Pathadin.

Kliinilise patoloogia areng läheneb üha enam täppisteadusele. Et oleks materjale arvutite õpetamiseks ja tehisintellekti arendamiseks, tuleb luua digitaalpreparaate suured anonüümsed avalikult kättesaadavad lokaliseerimise arhiivid, kuhu erinevad keskused preparaate jagada saavad.

Digipreparaadid õppetöös ja digipatoloogia ühing

Digipatoloogia ajalugu Eestis mahub kahte aastasse. Digitaalsete preparaate eeliseid õppetöös hakati

esimesena kasutama Tartu Ülikoolis, kus alates 2018. aastast põhineb kogu 3. kursuse arstitudengite patoanatomiaõpe täielikult digipreparaatidel (5).

2018. aasta märtsis tödes tulevase Eesti Digipatoloogia Ühingu (www.pathology.ee) juhatus, et kuna Eesti arstide vähene huvi digipatoloogia vastu võib viia meie mahajäämusele muust maailmast, on vaja selle arendamiseks ja tutvustamiseks luua ühing. Loomisest alates on ühing loonud kaasa koolituste korraldamisel: näiteks kasutati 2019. aastal neuropatoloogiakursusel Tartus ettekannetes esimest korda digitaalsetid preparaate.

2019. aastal hakati uuendama meditsiiniteaduse kutsealade õpet, asendades valgusmikroskoobid mugavamate digitaalsete lahendustega. 2019. aastal alustati Ida-Tallinna Keskhaiglas digitaalpatoloogia kasutamist igapäevases töös, konsiiliumitel ja konsultatsioonidel.

Kokkuvõte

Kokkuvõttes nõuab digitaalse patohistoloogilise diagnostikateenuse sisseseadmine normatiivsete, rahaliste, tehniliste ja kultuuriliste tõkete ületamist, kuid saadav kasu ja kvaliteedi paranemine on seda väärt. Digitaalsete vahendite kasutuselevõttu on võrreldud niisama murdelise muutusega, nagu seda oli valgusmikroskoopia tulek diagnostikasse.

TÄNUAVALDUS

Autorid tänavad Külli Semjonovit artikli põhjaliku lugemise ja keeleliste nõuannete eest.

KIRJANDUS

- Hanna MG, Reuter VE, Samboy J, et al. Implementation of digital pathology offers clinical and operational increase in efficiency and cost savings. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1545–55.
- Galloway M, Taiyeb T. The interpretation of phrases used to describe uncertainty in pathology reports. *Patholog Res Int* 2011;2011:656079.
- Brunyé TT, Mercan E, Weaver DL, Elmore JG. Accuracy in the eyes of the pathologist: The visual interpretive process and diagnostic accuracy with digital whole slide images. *J Biomed Inform* 2017;66:171–9.
- Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports* 2017;7:16878.
- Minajeva A. Digipreparaatide sisseviimine oli tudengite hinnangul aasta tegu. Tartu Ülikooli e-õppe ajakiri. Kevad 2019. <https://etu.ut.ee/2019/digipreparaadid/>.