

Patohistoloogilise diagnostika digitaalsed rakendused ja tulevikusuunad

Mihhail Vassiljev¹, Villem Krispin¹, Kristjan Kiiman¹, Nadezhda Turaeva¹, Tatjana Matvejeva¹, Katrin Lepik¹, Lea Mällo¹

Eesti Arst 2020;
99(9):556–561

Saabunud toimetusse:
17.07.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
12.08.2020
Avaldatud internetis:
28.10.2020

¹ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
patoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Mihhail Vassiljev
mihhailv@gmail.com

Võtmesõnad:
digitaalne
patohistoloogiline
diagnostika, pildianalüüs,
tervikslaidi jäädvustamine

Haiguse tõttu muutunud koe uuringu käsitluses leiab lisaks traditsioonilistele meetoditele üha enam rakendust digitaalne uurimine. Ligi kaksikümmend aastat vanas valdkonnas tõi olulisima arengu kaasa tervikslaidi digiteerimise tehnoloogia, mille tulemusena saadud digitaalsed koelõigud on sobivaks andmestikuks masin- ja süvaõppel põhinevatele arendustele. Teema aktuaalsusele viitab viimastel aastatel hüppeliselt suurenenud virtuaalmikroskoopia ja digialalüüsi (nimetatakse kokku ka digipatoloogiaks) kasutamine diagnostilise meetodina, seda nii infotehnoloogilise arenduse, teaduslike rakenduste kui ka kliinilise kasutamise vallas. Digitaalne patohistoloogiline diagnostika leiab kliinilist rakendust rutiinsete ülesannete automatiseerimisel, näiteks kasvaja markerite hindamisel. Tulevikuperspektiive nähakse uute prognostiliste markerite leidmises, koe virtuaalses värvimises, morfoloogilise ja molekulaarpatoloogilise info ühendamises ning kolmemõõtmelise kujutise loomises.

Rakkude ja kudede muutuste visuaalseks hindamiseks ja tõlgendamiseks kasutatav valgusmikroskoopia on täienemas juba pea kaksikümmend aastat kasutuses olnud virtuaalmikroskoopia ja selle digialalüüsiga (nimetatakse ka digipatoloogiaks). Digitaalse patohistoloogilise (DP) diagnostika eesmärk on edendada diagnostilist täpsust, pakkudes digitaalseid tööriistu tsüto- ja histomorfoloogiliseks hindamiseks, kasutades tehisintellekti ja kujutise analüüsiks loodud algoritme. Need võimaldavad hinnata erinevate markerite ja prognostiliste tegurite ekspressiooni objektiivselt ja kvantitatiivselt.

Lisaks on kujutise analüüsi meetodite ja tehisintellekti abil võimalik objektiivsemalt hinnata kasvaja morfoloogilisi mustreid, millel võib olla diagnostiline või prognostiline tähendus, näiteks tuumorirakkude tihedust ja lümfotsütaarset infiltratsiooni. Digiteerimine hõlbustab ka molekulaarsete uuringute ja histoloogiliste piltide ühendamist ning nende kasutamist kliinilises praktikas (1). Digiteeritud pildianalüüs on aktuaalne ja kiiresti arenev valdkond. Seda kinnitab pildianalüüsile ja süvaõppele keskenduvate uurimistööde hulga hüppeline suurenemine viimase viie aasta jooksul (2).

TERVIKSLAIDI JÄÄDVUSTAMINE

Digitaalse patohistoloogilise diagnostika alus on histoloogilise ja tsütoloogilise materjaliga klaasslaidi skannimisel saadav digitaalne koopia ehk tervikslaid (*whole slide imaging*, WSI) (1). Tervikslaidi jäädvustamisel on neli järjestikust etappi: pildi skannimine, talletamine, redigeerimine ja kuvamine. Kogu protsessi võtmeks olev skanner koosneb valgusallikast, motoriseeritud preparaadi-klaaside alusest, mikroskoobist ja suure resolutsiooniga digitaalsest kaamerast (3–5).

Enamikus seadmetes skannitakse klaasslaid 1–3 minutiga ning neist osa suudab slaidi vahetada automaatselt. Suuremad skannerid mahutavad korraga rohkem kui 300 klaasslaidi. Koelõiku liigutatakse skanneris järk-järgult mikroskoobi objektiivi alt läbi, samal ajal jäädvustab kaamera igast piirkonnast pildi, mis lõpuks liidetakse kõrgresolutsiooniga tervikpildiks (6).

Skannimisel kasutatakse enamasti 20- või 40kordset suurendust, kuid võimalik on kasutada ka õliimmersiooniga 63kordset suurendust. Kasutatav suurendus sõltub uuringu eesmärgist. Histoloogiliste preparaatide puhul, kus peendetaile ei ole vaja diagnoosimiseks eristada, piisab 20kordse suurendusega skannitud digislaidist, mis

on mahult väiksem. Uuringutes, mille diagnostiliseks aluseks on uuritava histoloogilise koe ja rakkude peendetailid, näiteks rakutuuma struktuurid, on vajalik 40- ja 63kordne suurendus (6).

Suurema suurendusega jäädvustatud digislaidide puudus on nende andmemaht. 15 × 20 mm suuruse koelõigu skannimine 20kordse suurendusega genereerib ligikaudu 3,6 gigabaidi (GB) ja 40kordse suurendusega skannimine 14,5 GB suuruse faili. Piltide kokkupakkimine vähendab salvestatava faili suurust, kuid võib põhjustada artefakte, mis võivad hiljem mõjutada pildianalüüsi kvaliteeti (6).

Skannimise tulemusena saadaval tervikslaidil on eeliseid võrreldes staatilise mikrofotoga, võimaldades navigeerida kogu tervikslaidi ulatuses ja fokuseerimiseks muuta suurendusi analoogselt valgusmikroskoopiaga, sarnanedes traditsioonilise ja harjumuspärase mikroskopeerimisega. Lisaks võimaldab tervikslaid kiiret ligipääsu arhiveeritud digiteeritud materjalile konsulteerimiseks, vajaduse korral lisauuringute tellimiseks või konsiiliumides esitamiseks, vajalike mõõtmiste tegemiseks ja oluliste muutustega alade markeerimiseks ja molekulaaruuringuteks (7).

Tavapraktikas kasutatakse DP-diagnostikaks kahemõõtmelist tervikslaidi, mis imiteerib valgusmikroskoopiat. DP-diagnostika abil kolmemõõtmeliste struktuuride kuvamine ja analüüsimine täidab info-lünka, mis tekib kahemõõtmelise koelõigu analüüsis. Kolmemõõtmeline kuvamine põhineb uuritava materjali erinevate tasapindadel skannitud digislaidide virna (*z-stacking*) loomisel, mille alusel konstrueeritakse kolmemõõtmeline mudel. Kõrgresolutsiooniga kolmemõõtmelised histopatoloogilised pildid võimaldavad hinnata diagnostilisi mustreid ning korreleerida neid pilte magnetresonants- ja kompuutertomograafia uuringutega (5). Samuti lubavad need pildid digislaidil jäljendada konventsionaalses mikroskopeerimises kasutatavat fookus-sügavuse muutmist, mis on eriti oluline tsütoloogilise analüüsi korral (6, 7).

PILDIANALÜÜS DIGITAALSES PATOHISTOLOOGILISES DIAGNOSTIKAS

Pildianalüüs võimaldab patoloogi tööd optimeerida ja muuta tõhusamaks, tõlgendada andmeid, mida on patoloogil visuaalselt

valgusmikroskoopia liiga aeganõudev või detailirohke hinnata, ning vähendada vaatelehtesistest ja -vahelist variaablust (8, 9). Pildianalüüsi rakendamine võimaldab leida seoseid kasvajate morfoloogia, molekulaarse ehituse ja haiguse prognoosi vahel.

Pildianalüüsi abil tuvastatakse digislaidilt arvutile äratuntavaid parameetreid, näiteks värv, värvide kombinatsioonid, tekstuur, kuju ja kontekst (5), või ka mõõdetavad parameetrid, nagu koe pindala, rakkude või teiste objektide suurus (10). Pildianalüüs võimaldab seni kasutusel olevate subjektiivsete skaalade, näiteks värvumise intensiivsuse – tugev, nõrk, mõõdukas või 1+, 2+, 3+ – skaala asendamist täpsete väärtustega. Keerukamad pildianalüüsi meetodid keskenduvad komplekssemate struktuuride äratundmisele, automatiseeritud diagnoosile, haiguskulu või ravivastuse prognoosimisele (11–13).

Pildianalüüsiks kasutatakse masinõpet, mis on tehisintellekti haru, kus arvuti õpib ette antud andmehulga alusel, loob seoseid lahendusalgorithmide abil ning on võimeline iseseisvalt lahendama ülesandeid ja võimaldab inimsilmast täpsemalt, järjepidevamalt ja objektiivsemalt kvantifitseerida uuritavaid parameetreid (5, 14). Lihtsamad meetodid keskenduvad kindlate struktuuride, näiteks põletikurakkude, mitooside, lümfisõlmede äratundmisele, mille üks eesmärke on automatiseerida patoloogi vaatest vähest mõttetööd vajavaid ja suure ajakuluga ülesanded (10).

Masinõppe algoritmid on dünaamilised ning nende tulemuslikkus sõltub olemasolevate andmete hulgast ja kvaliteedist. Mida rohkem infot on analüüsiks saadaval, seda täpsem on tulemus. DP-diagnostika näitel sõltub info hulk histoloogilise digislaidi kvaliteedist, sealhulgas pildi suurusest ja arvuti õpetamiseks kasutatavate erinevate piltide arvust (15, 16). Mitmetes uurimistöodes kasvaja bioptaatide automatiseeritud analüüsi kohta on keskendunud süvaõppele, s.o võimaldatud algoritmidel imiteerida inimese nägemistaju protsesse, loodud närvirakkudega sarnastest arvutuslikest ühikutest järjestus, mis on kihistunud ning omavahel ühendatud (10).

Tervikslaidi jäädvustamise ja pilditehnoloogia laiem kasutamine muudab kättesaadavaks üha suuremad digislaidide andmekogud, mis võimaldavad arendada täpsemaid algoritme (5).

DIGITAALSE PATOHISTOLOOGILISE DIAGNOSTIKA JA KASVAJATE PROGNOSTILISTE TEGURITE HINDAMINE

Peale kasvaja diagnoosimise on onkoloogilise histopatoloogia eesmärk leida uuritavast koematerjalist haiguse teket ettekuuluvad ja haigestunu prognoosi määravad tunnused. Üldtuntud ja pikalt kasutusel olnud kasvaja diferentseerumise astme, levikuulatuse ja lümfisõlmede haaratuse kõrval leitakse üha uusi tunnuseid, mille hindamine konventsionaalse valgusmikroskoopiaga on sageli keeruline, ajamahukas ja vaatelejavahelise suure variaablusega. Pildianalüüsi kasutamine võimaldab leida uusi ja automatiseerida teada olevate prognoostiliste tegurite määramist.

Immuunhistokeemiliste markerite hindamine rinnavähis

Kvantitatiivse pilditöötamise algoritm peab tootma täpseid ja reprodutseeritavaid tulemusi. Kliiniliseks kasutamiseks mõeldud tervikslaidi digiteerimise süsteem ja algoritmid peavad labori kvaliteedisüsteemi osana olema valideeritud ehk dokumenteeritult tõestatud, et süsteemi abil saadud tulemused vastavad ettemääratud kriteeriumidele ja kasutuse eesmärgile (8, 17).

Kõige sagedamini kasutatakse DP-diagnostikas kvantitatiivset hindamist östrogeeni retseptori, progesterooni retseptori ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER-2) hindamiseks rinnavähis. Rakutuumas ekspresseeruvate östrogeeni ja progesterooni retseptorite värvumise täpsed väärtused saadakse pikslipõhise värvumise intensiivsuse mõõtmisega, mida väljendatakse retseptorite raporteerimise üldlevinud nõuetest lähtudes kolmeastmelisel intensiivsuse skaalal. Lõplik retseptorite värvumise skoor on kombinatsioon värvumise intensiivsusest ja värvunud kasvajakrakkude osakaalust kõigi kasvajakrakkude kohta. Raku membranosse värvinguga HER-2 hindamise kriteeriumides arvestatakse värvingu intensiivsust ning värvingu ulatust kasvajakraku membraanil. Kvantitatiivsel hindamisel saadava info alusel teeb lõpliku otsuse siiski patoloog (17).

Kasvaja pungumise automatiseeritud hindamine kolorektaalses vähis

Kasvaja pungumine (*tumor budding*) on kasvajakrakkude irdumine üksikrakkudena

või kuni neljast rakust koosnevate väikeste kogumikena tuumori invasiivse kasvu piirialal. Kolorektaalse vähi korral seostatakse seda halvema prognoosiga, mistõttu on see lisatud kasvaja resektsoonipreparaadi kirjeldusel kasutatavasse struktureeritud protokoll (18).

Kasvaja pungade hindamine on igapäevatoos suhteliselt keeruline ajamahukuse, vaateleja enda töö suure variaabluse ning mitmete erinevate hindamissüsteemide tõttu. Sellest tulenevalt on loodud automaatseid kasvaja pungumise hindamiseks mõeldud pildianalüüsi rakendusi, mis kasutavad erinevaid masinõppe tööpõhimõtteid, et tuvastada immuunhistokeemilise antikeha pantsütokeratiiniga värvitud koelõikudes kasvaja pungumise olemasolu. Weis jt näitasid oma töös, et nende loodud rakendus suutis edukalt hinnata kolorektaalse kartsinoomi kasvajakrakkude arvu ning lisaks töid nad välja, et üksikute kasvajakrakkude koguarvust olulisem on kasvaja piiril olevate punguvate alade arv ehk nn kuumade punktide arv, mis korreleerub tugevalt regionaalsete lümfisõlme haaratusega (19).

Kasvajad infiltreerivate lümfotsüütide automatiseeritud hindamine

Kasvajad infiltreerivad lümfotsüüdid näitavad organismi immuunsüsteemi reaktsiooni kasvajakrakkude vastu. Rinnavähis loendatakse ümarrakulist põletikuinfiltraati kasvajakoe vahel olevas stroomas ning väljendatakse lümfotsüütide pindala osakaaluna strooma pindalasse (20).

Kolorektaalses vähis hinnatakse infiltreerivaid lümfotsüüte Immunoscore'i süsteemi abil, kus arvestatakse immuunhistokeemilisel värvingul leitud CD3+ ja CD8+ T-rakke vahetult invasiivse kasvu piirialal ning kasvaja keskosas, väljendades infiltreerivate rakkude tihedust viieastmelisel skaalal (I0–I4). Rakkude loendamisel kasutatakse tervikslaidi pildianalüüsi ja kliiniliseks kasutamiseks valideeritud tarkvara. On tõestatud, et suurem lümfotsüütide arv seostub parema elulemusega. (21)

Kasvajad infiltreerivate lümfotsüütide hindamine prognoostilise tegurina ei ole melanoomide puhul seni kliinilises käsitluses laiapõhjalist rakendust leidnud standardiseeritud lähenemise puudumise ning vaatelejasise ja -vahelise variaabluse tõttu (22). Probleemi üheks lahenduseks

on pildianalüüsil baseeruv kasvajat infiltrerivate lümfotsüütide hindamine. Acs kaasautoritega kasutas oma uuringus automatiseeritud kasvajat infiltrerivate lümfotsüütide punktiarvestusalgoritmi, mille alusel jagati patsiendid hea ja halva prognoosiga kohortidesse, kus kasvajat infiltrerivate lümfotsüütide suurema skooriga patsientidel oli soodsam prognoos. Nimetatud prognostiline marker töötab teistest muutujatest sõltumatuks ning sellest järeldasid autorid, et automatiseeritud kasvajat infiltrerivate lümfotsüütide skoori leidmist saab melanoomide puhul kasutada iseseisva prognostilise markerina ning tulevikus võib see potentsiaalselt mõjutada ka patsientide ravikäsitlust (22).

Kasvaja-strooma suhte automatiseeritud analüüs kolorektaalses vähis

Kasvaja-strooma suhe on kolorektaalse vähi ja teiste soliidtuumorite nagu rinna- ja kopsuvähi iseseisev prognostiline tegur, mille korral kasvajakoe vahel oleva strooma suurem hulk seondub halvema prognoosiga. 2019. aastal avaldatud uuringus töid Geessink jt välja, et kasvaja-strooma suhet saab usaldusväärselt hinnata automaatse süvaõppe algoritmi abil.

Nende rakendatud meetodikaga väljendas algoritm preparaates kasvaja-strooma suhte protsendilise väärtusega, mille alusel jagati preparaadid stroomavaesteks ja stroomarikasteks (lävendina kasutati nii 50% kui ka kõigi tulemuste mediaanväärtust). Mõlema lävendi kasutamisel oli kasvaja-strooma suhtel sõltumatu prognostiline väärtus nii haigusvaba elulemuse kui ka haigusspetsiifilise elulemuse kohta, kusjuures stroomarikkaks märgistatud preparaate puhul oli patsientide prognoos halvem võrreldes stroomavaestega. Laialdasemaks kasutuselevõtuks on vajalik nende väljapakutud tehnoloogia valideerimine suure sõltumatu andmekogumi põhjal (23).

DIGITAALSE PATOHISTOLOOGILISE DIAGNOSTIKA TULEVIKUSUUNAD

Koe virtuaalne värvimine

Koe virtuaalne värvimine võimaldab värvimata koelõigul rakendada hematoksüliin-eosiinvärvingut jäljendavat pseudovärvingut. Värvingu simuleerimiseks kasutatakse autofluorestsentsmikroskoobi

abil jäädvustatud digislaide, milles on võimalik eristada erinevaid koe- ja rakustruktuure. Virtuaalse värvingu põhiline eelis on kiirus – väheneb koe töötamise aeg laboris ning vajaduse korral saab meetodit rakendada ka fikseerimata ja mikrotomeerimata koel proovimaterjali võtmise kohas. Meetod võimaldab standardiseerida kudede värvimist laborisisesele ja keskuste vahel. Rivensoni jt 2019. aasta uuringu tulemused näitasid, et süvaõppel baseeruv virtuaalne värving ja konventsionaalne koevärving on diagnostilisel hindamisel samaväärsed (24).

Kasvaja mikrokeskkonna hindamine

Üha enam uuritakse kasvajakoe vahetus ümbruses toimuvaid protsesse. Lisaks tuumorirakkudele on kasvaja mikrokeskkonnast saadav info – kasvajat infiltrerivad immuunrakud, kasvajaga seotud fibroblastid ja tuumori vaskularisatsioon – väga olulised haiguse paremaks mõistmiseks (25).

Beck jt arendasid masinõppel põhineva süsteemi, mis analüüsis rinnavähi digislaidide erinevaid omadusi rinnavähi epiteeliks ning stroomaks tähistatud superpikslites. Pilditöötlemise süsteem segmenteeris automaatselt ja hierarhiliselt keskkondi, defineerides tuhandeid tavapäraseid morfomeetrilisi ja spetsiifilistest kontekstist lähtuvaid parameetreid. Mudel hinnati võimeliseks andma lisaks kliinilistele, molekulaarsetele ja patoloogilistele tunnustele ka olulist prognostilist infot. Masinõpe võimaldab rakendada sarnaseid terviklike tunnuste kogumeid tulevikus laiemalt ja paindlikumalt ning ehitada üles arhiivimaterjalidel põhinevaid mudeleid erinevatele vähi tüüpidele, näiteks ravivastuse hindamiseks (26).

Molekulaarpatoloogiline uurimine

Molekulaarpatoloogilist uurimist kasutatakse kasvajakoe diagnoosimisel ja prognostiliste markerite hindamisel. Uuringu teostatavus sõltub kasvajakoe RNA või DNA hulgast ja kvaliteedist koematerjalis. Tehisintellekti rakendamine digislaidil töötab uudseid lahendusi kasvaja molekulaarse tüübi eristamiseks koe ehituse alusel. 2019. aastal leidsid Sirinukunwattana jt, et süvaõppel põhinev süsteem suutis hematoksüliin-eosiinvärvinguga digislaidil morfoloogilise leiu alusel usaldusväärselt eristada kolorektaalse vähi molekulaarseid alamtüüpe. Selle meetodika eeliseks peeti

¹ Department of Pathology, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Mihhail Vassiljev
mihhail.vassiljev@regionaalhaigla.ee

Keywords: digital pathology, image analysis, whole slide imaging

kiirust ning uuringu tegemiseks vajalikku väiksemat koematerjali hulka (27).

3D-kujutise loomine

Mikroskopeerimiseks kasutatavad koelõigud on kahemõõtmelised, mis teeb massi moodustavate kasvajate mõõtmise ja paigutuse määramise elundis keeruliseks ja ebatäpseks. Katsetes on kirjeldatud DP-diagnostikas rakendatud 3D-formaadis volumetrist meetodit, millega on rinna operatsioonipreparaatides võimalik täpselt mõõta tuumori mahtu (28). Nii saab optimeerida kasvaja leidmist ja lihtsustada ruumiliste suhete kuvamist, andes täpsema hinnangu kasvaja koormusele. Meetod võimaldab hinnata invasiivse vähi suhet eemal asuva *in situ* komponendiga ning lähedalasuvaid või kasvajast haaratud operatsioonipiire (28).

Morfoloogilise leiu ja ruumiliselt kaardistatud molekulaarsete andmete korreleerimiseks ajukasvaja proovides analüüsiti digitaalselt loodud koe kolmemõõtmelises ruumis pildiandmeid hematoksüliin-eesiinvärvingu ja viie immuunhistokeemilise anti-keha abil. Analüüsiti koe hüpoksiat, vaskularisatsiooni, makrofaagide infiltratsiooni, kasvaja rakkude proliferatsiooni ja kasvaja tüvirakke. Leiti, et nii on võimalik hinnata kasvaja ehitust, morfoloogilist leidu ning biomarkereid ruumilises keskkonnas (29).

KOKKUVÕTE

Personaalmehitsiini rakendamine onkoloogias eeldab arvukate biomarkerite täpse hindamise meetodikat ning uute prognostiliste näitajate väljatöötamist. Tervikslaidi jäädvustamise tehnoloogia on teinud kättesaadavaks suure koguse pildiandmeid, mis on suurepäraseks allikaks tehisintellektil põhinevatele arendustele. Patohistoloogilise digitaalse diagnostika lahenduste tulevikupotentsiaalid annab ettekujutuse uurimisteede lai valik, mis hõlmab lisaks praeguse koematerjali käsitlemise lihtsustamisele ka uuenduslikke meetodeid haiguste patogeneesi ja prognostiliste tegurite hindamiseks. Lisaks on võimalik siiani kahemõõtmelist koelõiku täiendada molekulaarse info ja kolmemõõtmelise kujutisega. Patoloogiaerialasse, nii nagu me seda praegu mõistame, toob infotehnoloogia ja andmetöötuse areng kaasa suured muudatused.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis käsitletud teemaga.

SUMMARY

Implementation and future perspectives of digital pathology: a literature review

Mihhail Vassiljev¹, Villem Krispin¹, Kristjan Kiiman¹, Nadezhda Turaeva¹, Tatjana Matvejeva¹, Katrin Lepik¹, Lea Mällo¹

During the last 20 years, digital pathology has emerged as a complementary field to the traditional microscopy approach in pathology. Whole slide imaging, i.e. the process of digitalizing a glass tissue slide, is the catalyst for rapid progression of digital pathology as it creates a large amount of digital tissue data, which can be used as datasets by machine learning and deep learning algorithms. The popularity of the subject is reflected in the considerable increase in research papers of recent years, which focus on different aspects of digital pathology. This technology has already been adopted in clinical practice by automating routine tasks in pathologists' workflow, such as assessment of tumour markers. Some of the possibilities for the future of digital pathology include virtual tissue staining, integrating tissue morphology with molecular diagnostics and three-dimensional tissue imaging.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, del Moral RG. Complete digital pathology for routine histopathology diagnosis in a multicenter hospital network. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:221–8.
- Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal* 2017;42:60–88.
- Bueno G, Déniz O, Fernández-Carrobles MDM, Váñez N, Salido J. An automated system for whole microscopic image acquisition and analysis. *Microsc Res Tech* 2014;77:697–713.
- Pantanowitz L, Farahani N, Parwani A. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives. *Pathol Lab Med Int* 2015;23.
- Zarella MD, Bowman D, Aeffner F, et al. A practical guide to whole slide imaging a white paper from the digital pathology association. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:222–34.
- Hamilton PW, Bankhead P, Wang Y, et al. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research. *Methods* 2014;70:59–73.
- Molin J, Thorstenson S, Lundström C. Implementation of large-scale routine diagnostics using whole slide imaging in Sweden: Digital pathology experiences 2006–2013. *J Pathol Inform* 2014;5:14.
- Cross S, Furness P, Igali L, Snead D, Treanor D. Best practice recommendations for implementing digital pathology. *The Royal College of Pathologists* 2018;1–38. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/d6b14330-a8b9-4f5e-bbe-443f0d56de24a.pdf>.
- Barsoum I, Tawedrous E, Faragalla H, Yousef GM. Histo-genomics: digital pathology at the forefront of precision medicine. *Diagnosis* 2018;6:203–12.
- Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol* 2019;20:e253–61.
- Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology - new tools for

diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019 Nov;16:703–15.

12. Beijordi BE, Veta M, Van Diest PJ, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *J Am Med Assoc* 2017;318:2199–210.
13. Chen J, Srinivas C. Automatic lymphocyte detection in H&E images with deep neural networks. *ArXiv.org*, 2016. <http://arxiv.org/abs/1612.03217>.
14. Majandus- ja Kommunikatsiooniministeerium. Eesti tehisintellekti kasutuselevõtu eksperdirühma aruanne. Mai 2019. https://www.riigikantselei.ee/sites/default/files/riigikantselei/strateegiaburoo/eesti_tehisintellekti_kasutuselevotu_eksperdiruhma_aruanne_final.pdf.
15. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology — new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16:703–15.
16. Goldenberg SL, Nir G, Salcudean SE. A new era: artificial intelligence and machine learning in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2019;16:391–403.
17. Aeffner F, Zarella MD, Buchbinder N, et al. Introduction to digital image analysis in whole-slide imaging: a white paper from the digital pathology association. *J Pathol Inform* 2019;10:9.
18. Lugli A, Kirsch R, Ajjoka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology* 2017;30:1299–311.
19. Weis CA, Kather JN, Melchers S, et al. Automatic evaluation of tumor budding in immunohistochemically stained colorectal carcinomas and correlation to clinical outcome. *Diagn Pathol* 2018;13:1–12.
20. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26:259–71.
21. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors. *Adv Anat Pathol* 2017;24:311–35.
22. Acs B, Ahmed FS, Gupta S, et al. An open source automated tumor infiltrating lymphocyte algorithm for prognosis in melanoma. *Nat Commun* 2019;10:1–7.
23. Geessink OGF, Baidoshvili A, Klaase JM, et al. Computer aided quantification of intratumoral stroma yields an independent prognosticator in rectal cancer. *Cell Oncol* 2019;42:331–41.
24. Rivenon Y, Wang H, Wei Z, et al. Virtual histological staining of unlabelled tissue-autofluorescence images via deep learning. *Nat Biomed Eng* 2019;3:466–77.
25. Krüger JM, Wemmer C, Sternberger L, et al. Combat or surveillance? Evaluation of the heterogeneous inflammatory breast cancer microenvironment. *J Pathol* 2013;229:569–78.
26. Beck AH, Sangoi AR, Leung S, et al. Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival. *Sci Transl Med* 2011;3:108ra113 LP-108ra113.
27. Sirinukunwattana K, Domingo E, Richman S, et al. Image-based consensus molecular subtype classification (imCMS) of colorectal cancer using deep learning. *bioRxiv* 2019. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/645143v1>.
28. Clarke GM, Murray M, Holloway CMB, Liu K, Zubovits JT, Yaffe MJ. 3D pathology volumetric technique: a method for calculating breast tumour volume from whole-mount serial section images. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:691205.
29. Liang Y, Wang F, Zhang P, Saltz JH, Brat DJ, Kong J. Development of a framework for large scale three-dimensional pathology and biomarker imaging and spatial analytics. *AMIA Jt Summits Transl Sci proceedings AMIA Jt Summits Transl Sci* 2017;2017:75–84.

COVID-19 leviku tõttu kehtestatud piirangute ajal vähenes enamikus riikides nii müokardiinfarktiga kui ka isheemilise insuldiga haigete hospitaliseerimine

COVID-19 leviku piiramiseks kehtestatud eriolukord koos kaasnevate piirangutega mõjutas miljonite inimeste elu kogu maailmas. Oluliselt muutus ka meditsiiniteenuste kättesaadavus. Paljudes uuringutes on analüüsitud, kuidas on eriolukord erinevates riikides mõjutanud erakorralist abi vajavate haigete ravi korraldust.

Prantsusmaa müokardiinfarkti registri andmeil analüüsiti müokardiinfarktiga haigete hospitaliseerimist 48 tunni jooksul pärast haigestumist 21 keskuses 4 nädala jooksul enne ja 4 nädala jooksul pärast piirangute kehtestamist (1). Andmete analüüsil ilmnes, et piirangute kehtestamise järel vähenes võrreldes piiranguteelse perioodiga müokardiinfarktiga haigete hospitaliseerimine

30% võrra (686 haiget enne ja 481 pärast). Sealjuures vähenes ST-elevatsiooniga infarktihaigete hospitaliseerimine 24% võrra (enne 331, pärast 252 haiget) ning ST-elevatsioonita infarktihaigete hospitaliseerimine 35% võrra (enne 355, pärast 229 haiget).

Brasiilia Joinville'i piirkonnas vähenes riigi insuldiregistri andmeil piirangute perioodil 1 kuu jooksul, võrreldes 2019. aasta sama perioodiga, isheemilise insuldiga hospitaliseeritud haigete arv 36,4% võrra (12,9 haiget 100 000 inimese kohta enne ja 8,3 haiget pärast). Oluliselt ei vähenenud raske insuldiga (NIHSSI skoor 9 ja enam) patsientide ning tehtud trombolüüside ja trombektoomiade arv, kuid vähenes transitoorse isheemia (TIA) ning kerge ja mõõduka raskusega insuldiga haigete arv (2). Kui 2019. aastal oli TIAGA 100 000 inimese kohta hospitaliseeritud 2,28, siis piirangute ajal 0,51 patsienti.

Analoogset vähenemist levinud trombogeensete haigustega –

müokardiinfarkt ja isheemiline insult – patsientide hospitaliseerimises on täheldatud paljudes maades. Selle põhjused pole selged ja neid on ilmselt mitmeid. Kuigi on kindlaks tehtud, et COVID-19 infektsioon põhjustab hüübimishäireid ja trombvalmidust, ei ole ilmnenud selle puhangu ajal südameinfarkti ja isheemilise insuldi haigestumise kasvu. Samas halvendab infarkti- ja insuldiga haigete, eriti nende kergemate vormide puhuse hospitaliseerimise vähenemine COVID-19 puhangu ajal nende haiguste sekundaarset preventiooni ja üldisi ravitulemusi.

REFEREERITUD

1. Mesnier J, Cottin Y, Coste P, et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. *Lancet Public Health* 2020, DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30188-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30188-2).
2. Diegoli H, Magalhães PSC, Martins SCO, et al. Decrease in hospital admissions for transient ischemic attack, mild, and moderate stroke during the COVID-19 era. *Stroke* 2020;51:2315–21.