

La digitalizzazione della radiologia e della anatomia patologica: bridging the gap

Anna Crescenzi Dirigente Medico Anatomia Patologica

Antonio Di Lascio Tecnico sanitario radiologia medica

La produzione direttamente digitale delle immagini radiologiche può essere considerato il più grande progresso tecnologico degli ultimi anni nell'imaging medico, contribuendo in maniera determinante all'evoluzione del tradizionale concetto di "radiologia" nel più ampio di "Diagnostica per immagini". Analogamente a quanto è successo per la sostituzione delle classiche macchine fotografiche a pellicola con le fotocamere digitali, l'uso di pellicole radiografiche nella diagnostica per immagini è diventato obsoleto in breve tempo. I professionisti del settore hanno rapidamente apprezzato come le immagini digitali possano essere facilmente acquisite, elaborate, valutate ed archiviate e successivamente condivise attraverso una rete informatica, contribuendo alla nascita dei primi sistemi informativi radiologici integrati alla gestione delle immagini (RIS/PACS). Le possibilità offerte sono molteplici e sensazionali, soprattutto nell'ambito delle opportunità di post-elaborazione, permettendo nuove possibilità che hanno migliorato non soltanto gli approcci all'interpretazione delle immagini stesse ma anche gli approcci alle terapie, alla chirurgia e alla riabilitazione. Tante strade si sono aperte, basti pensare alla stampa 3D (a partire dalle acquisizioni TC) oppure all'Intelligenza artificiale, come ultimamente evidenziato nell'esperienza della pandemia.

I vantaggi della radiologia digitale sono apparsi subito grandissimi. Il clinico può visualizzare l'immagine ottenuta dal paziente su workstation dedicate o anche su PC semplificando il tradizionale workflow che porta alla redazione del referto e all'archiviazione delle immagini in pochi minuti dopo l'esecuzione della pratica. Le immagini, non più conservate fisicamente in forma di pellicole radiografiche in un locale, vengono adesso memorizzate in archivi digitali (PACS, che sfruttano sistemi cloud e web oriented) che permettono la condivisione tra le diverse postazioni e la visualizzazione, anche simultanea, in posti distanti. Infine, il paziente può ottenere le immagini radiografiche su supporti come CD o DVD, o addirittura avere la possibilità di vederle confluire nel proprio fascicolo sanitario elettronico, rendendone la consultazione semplice, ovunque abbia necessità di essere curato. La digitalizzazione ha reso i reparti di radiologia "paper less", eliminando le pellicole ed il loro trattamento chimico e migliorando la qualità dell'immagine, con una significativa riduzione della dose di radiazioni somministrata al paziente. La completa digitalizzazione dell'archivio radiologico ha contribuito nel tempo a evidenziare numerosi vantaggi, come ad esempio la possibilità di visualizzazione da remoto di immagini di esami precedenti da confrontare con nuovi esami.

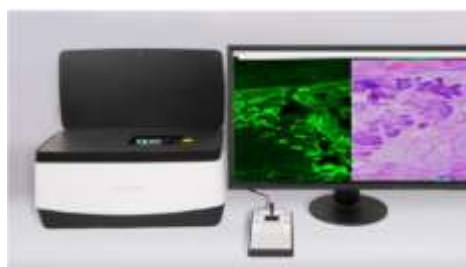
Analogamente all'evoluzione digitale per le immagini radiologiche, altre strumentazioni in grado di digitalizzare dati diagnostici si sono affacciate rapidamente sul mercato. Le immagini microscopiche della diagnostica istologica erano una sfida da non perdere, sia per la valutazione microscopica che per le possibili applicazioni di intelligenza artificiale, così modelli via via più sofisticati di scanner per la digitalizzazione del vetrino istologico sono stati realizzati dalle principali aziende del settore digitale. Subito si sono palesate le difficoltà di ordine tecnico per la digitalizzazione dei vetrini istologici: in primis lo spazio di memoria occupata dall'immagine microscopica che rispetto a quella radiologica contiene praticamente tutti i colori invece di essere in bianco e nero, poi la variabilità dei piani di fuoco che richiede un aggiustamento continuo e poi le variabili dell'allestimento tecnico della sezione istologica quali rigature, ripiegature o spessore eccessivo che impongono la preparazione di un nuovo vetrino e la riacquisizione.

Oggi gli strumenti per scansionare e digitalizzare un vetrino istologico si sono molto evoluti e sono in grado di scannerizzare autonomamente fino a mille vetrini per volta purché inseriti

in un contesto di lavoro moderno con tracciabilità a codice dei preparati istologici in modo che possano essere automaticamente assegnati al caso/paziente nell'applicativo informatico per la refertazione. La messa a fuoco è automatica e la capacità di escludere dalla lettura digitale la parte "bianca" del vetrino, cioè l'area non occupata dalla sezione istologica, riduce in parte il peso nella memoria di archivio. Un vetrino digitale occupa oggi circa un giga di memoria, moltissimo rispetto ad un'immagine radiologica ma meno di quanto necessario agli esordi, e richiede circa un minuto per l'acquisizione. La qualità tecnica del vetrino fisico è un fattore imprescindibile per ottenere un vetrino digitale realmente utilizzabile e alcuni software sono in grado di scartare vetrini fisici non adeguati affinché vengano nuovamente tagliati per l'acquisizione. Questo è sicuramente un fattore sfidante a supporto dell'innalzamento della qualità dei preparati istologici che talvolta nella routine "analogica" vengono tollerati anche se insoddisfacenti. Anche i vetrini citologici, materiale molto complesso da acquisire in digitale a causa dello spessore molto variabile da punto a punto, possono oggi essere digitalizzati grazie alla funzione di messa a fuoco sull'asse Z di cui sono dotate alcune macchine. In sostanza un mondo che si è evoluto allineandosi alle necessità delle prestazioni di anatomia patologica, che sicuramente deve ancora migliorare aspetti rilevanti come gli ingombri di memoria d'archivio, ma che di fatto potrebbe supportare la completa trasformazione digitale della diagnostica microscopica. Eppure tutti sappiamo bene che questa trasformazione non riesce a decollare. In Italia in particolare sono molto pochi i Centri in cui la routine diagnostica si svolge completamente o parzialmente su immagini digitali. Alcuni Patologi, come Filippo Fraggetta a Catania, sono stati pionieri di questa trasformazione in Italia e credendoci hanno saputo ottenere dalle proprie Amministrazioni l'investimento necessario. Non è cosa semplice perché al contrario del Radiologo che nel passaggio al digitale abbandonava la produzione delle lastre fisiche, per l'Anatomo Patologo non c'è economicità immediata nella conversione digitale poiché l'allestimento e la conservazione in archivio del blocchetto in paraffina e del vetrino istologico sono comunque necessari e si sommano al costo degli scanner e dell'hardware.

Il guadagno va visto in termini di qualità diagnostica, sicurezza nell'attribuzione del referto, applicazione di analisi d'immagine, possibilità di teleconsulto, ottimizzazione dei tempi, rivalutazione rapida di precedenti diagnosi e di tantissimi altri aspetti includenti formazione e ricerca. Serve lungimiranza ed analisi delle prospettive e in molti arretrano davanti a chiusure economiche di amministrazioni costantemente "in rosso" e davanti a reticenze dei Colleghi sull'abbandono del microscopio ottico, nostro storico strumento operativo, e sul timore di perdita di lavoro per cessione dell'attività diagnostica ad aree del mondo con manodopera anche professionalizzata ma disponibile a più basso costo.

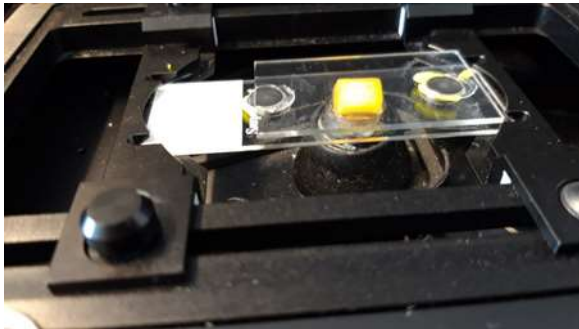
Un percorso non facile ma che non manca di continuare a riservarci sorprese. Pochi anni



fa ha esordito sul mercato un tipo di strumentazione destinata a segnare un sostanziale cambio di passo nella trasformazione digitale in anatomia patologica. Si tratta dei microscopi confocali ex-vivo a scansione laser (CFM). Due sono quelli attualmente più evoluti e al Campus Bio-Medico

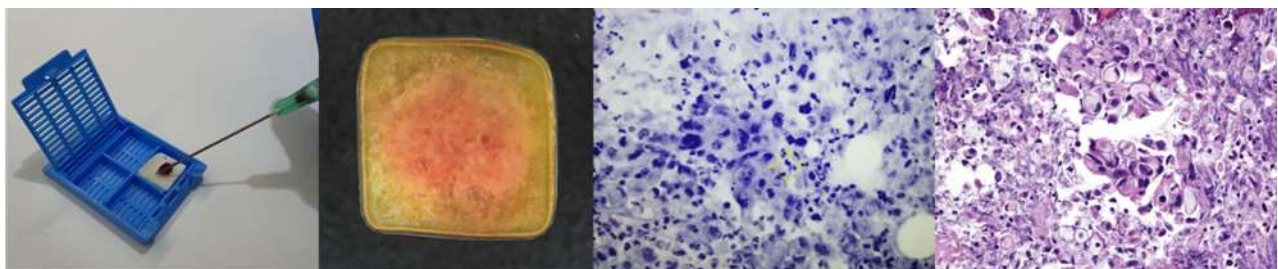
di Roma abbiamo avuto l'opportunità di provare il Vivascope 2500 Gm di Mavig (Munich, Germany) e di poter collaborare con la stessa Mavig allo sviluppo di alcune applicazioni. Il punto di forza di queste macchine è la capacità di fornire una immagine digitale del preparato partendo direttamente dal campione a fresco senza congelamento né inclusione in paraffina e soprattutto senza allestimento del vetrino istologico. L'effetto è straordinario: un obiettivo macro mostra il campione a fresco appena prelevato

(riduzione macroscopica o biopsia o prelievo per agoaspirato), mentre l'altro obiettivo, attraverso una scansione laser, rende un'immagine digitale in colorazione ematossilina/eosina. Per capire il risultato bisogna conoscere il principio di funzionamento. Il campione biologico che vogliamo esaminare deve essere posto tra due vetrini portaoggetti tenuti insieme da calamite che fungono anche da distanziatori. Le dimensioni massime del campione sono di cm 2,5 x 2,5 x 0,5, in pratica un prelievo da riduzione macroscopica come quelli che si effettuano nella routine di campionamento istologico. Tutti i campioni di dimensioni inferiori possono essere esaminati al Vivascope, eventualmente depositati su spugne da biopsia se molto piccoli. Il campione a fresco, prima di essere posto "a sandwich" tra i due vetrini, viene trattato per pochi secondi con una goccia di acridina orange che viene poi sciacquata con soluzione fisiologica. Il campione può quindi essere inserito nello slot del microscopio.



Il Vivascope è dotato di due obiettivi, il primo è un obiettivo per immagini macroscopiche e serve a valutare il materiale da esaminare, il secondo è un obiettivo 40x che porta due sorgenti laser indipendenti: i laser a bassa energia non distruttiva, colpiscono il preparato e permettono la lettura di due aspetti complementari. Si ha così una informazione che mostra la riflettanza del tessuto, principalmente dovuta al collagene e le fibre dello stroma, ed una che evidenzia la fluorescenza

dell'acridina che si è legata agli acidi nucleici, pertanto intensa nei nuclei e più debole nel citoplasma in funzione della concentrazione di mRNA. A questo punto il software trasforma la riflettanza in pseudocolore magenta (simil eosina) e la fluorescenza dell'acridina in viola (pseudo-ematossilina) e quello che vediamo diventa immediatamente familiare agli occhi del patologo. Muovendo il cursore sugli assi x ed y si indagano più punti del campione, spostandosi in modo confocale sull'asse z si sceglie il piano ottico più significativo (come se si tagliassero sezioni istologiche consecutive). Si circonda poi graficamente il campo di interesse, che può essere più o meno ampio, e si avvia la scansione del preparato. In circa un minuto è pronta l'immagine digitale completa in ematossilina/eosina, che può essere studiata in sede o da remoto, condivisa, annotata, misurata, commentata e ovviamente archiviata elettronicamente. Questa modalità visiva di analisi ha preso il nome di Instant Digital Pathology.



Loading on the scaffold

Macro image

CFM digital image

FFPE digital image

Per la prima volta vediamo colmarsi il gap tra patologia e radiologia digitale: dal tessuto all'immagine senza passaggi intermedi! Sono i primi passi ma segnano il superamento del limite che ha penalizzato la patologia digitale da anni. Naturalmente i campioni biologici non possono essere eliminati come le lastre ed infatti, a fine digitalizzazione, il campione ripreso dal vano del microscopio, viene fissato in formalina ed incluso in paraffina (FFPE) per la conservazione a norma di legge o per esami integrativi ad esempio di caratterizzazione immunoistochimica o i test molecolari. Centri ospedalieri in tutto il mondo stanno sperimentando la validità di questa applicazione nel campo della dermatopatologia, nella valutazione intraoperatoria dei margini in chirurgia urologica, sulle biopsie prostatiche e nella patologia mammaria. Nell'esperienza fatta al Campus Bio-Medico di Roma abbiamo condiviso con altri Centri le

applicazioni in chirurgia urologica, inoltre abbiamo utilizzato lo strumento per le biopsie di lesioni epatiche, linfonodali e del cavo orale ed abbiamo messo a punto un protocollo per la valutazione immediata di microcampioni da biopsia o agoaspirato di lesioni neoplastiche profonde ottenute mediante eco-endoscopia, come quelle pancreatiche, utilizzando come supporto una matrice polimerica ingegnerizzata (Cytomatrix, UCS Diagnostic, Italy). L'interesse per la instant digital pathology è crescente soprattutto per la valutazione immediata di diagnosi e adeguatezza del campione, ma, dal punto di vista puramente tecnologico, il superare il limite posto dalla preparazione del vetrino istologico rappresenta un giro di boa che aspettavamo da anni. L'immagine microscopica digitale direttamente ottenuta da campione a fresco avvia quel processo di cambiamento che serviva per scuotere le resistenze e risvegliare l'interesse verso una trasformazione mai fino ad ora percepita da molti come un reale progresso. E' l'opportunità di uscire dalla propria stanza e contribuire da protagonisti visibili e attivi nel team del percorso diagnostico-terapeutico del paziente.