

***VALIDAZIONE DEL MICROSCOPIO DIGITALE MODELLO NED-
DP PER OSSERVAZIONI ISTOLOGICHE DAREMOTO.
STUDIO DI COMPARAZIONE CON MICROSCOPIO OTTICO***

Dr. Giovanni Musei, Dr. Alberto Bellan, Dr. Luca Cima,

Dr. Luca Morelli, Dr. Mattia Barbareschi

U.O. Multizonale di Anatomia ed Istologia Patologica

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari

Trento

RIASSUNTO

La Telepatologia nelle sue varie forme si sta diffondendo come piattaforma di refertazione primaria e consultazione per la diagnostica standard e per la diagnostica estemporanea intraoperatoria. Il presente studio valuta l'accuratezza diagnostica del sistema di telepatologia ibrida robotica/dinamica NED-DP, installato nell' Anatomia Patologica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento, al fine di validarlo all'uso clinico secondo le linee guida dell' American Telepathology Association (ATA). Il lavoro consiste di due fasi: una prima fase di validazione con controllo diretto del microscopio robotico del sistema NED-DP comprendente 83 casi; una seconda fase di validazione con controllo indiretto, da remoto, del microscopio digitale comprendente 71 casi. È

stata valutata la concordanza diagnostica inter-osservatore tra la diagnosi estemporanea “virtuale” formulata con il sistema NED-DP e le diagnosi estemporanea e definitiva originali su vetrino. Nella prima fase considerando solo le discrepanze maggiori, ovvero quelle clinicamente significative, la concordanza è stata del 100% mentre nella seconda fase del 97,2%. Il presente studio ha permesso la validazione “on-site” del sistema NED-DP attraverso l’utilizzo retrospettivo di diagnosi criostatiche già refertate e ha permesso l’avanzamento del progetto di validazione alla terza fase nella quale è previsto un utilizzo da remoto in un setting clinico reale. La terza fase quindi si configura come uno studio prospettico completamente aderente alla realtà clinica con refertazione di estemporanee direttamente con il sistema di telepatologia e non con il microscopio ottico.

INTRODUZIONE

Un’assistenza sanitaria economicamente vantaggiosa è l’obiettivo dei principali sistemi sanitari in tutto il mondo. La chiave per raggiungere questo obiettivo è mantenere un continuo aggiornamento riguardo i miglioramenti e le innovazioni tecnologiche. Diversi studi affermano che la telepatologia e la documentazione digitale delle immagini influenzano positivamente l’esecuzione degli esami istopatologici intraoperatori avendo un impatto su quattro categorie di benefici:

- Prognosi dei pazienti
- Efficienza procedurale
- Integrazione dell’informazione
- Riduzione della responsabilità individuale

L’esame istopatologico intraoperatorio viene richiesto per quattro ragioni principali¹:

- Nel 51% dei casi per stabilire o confermare una diagnosi di un determinato tipo e quindi determinare il tipo di operazione richiesta
- Nel 16% dei casi per confermare l’adeguatezza di un margine di escissione

- Nel 10% dei casi per confermare la natura di un tessuto da utilizzare per particolari studi laboratoristici
- Nell'8% dei casi per confermare che è stata inviata una quantità di tessuto sufficiente per la diagnosi istopatologica su sezioni permanenti

In ambito trapiantologico invece la richiesta riguarda principalmente la valutazione istologica degli organi del donatore per determinare la loro funzionalità e per escludere la presenza di lesioni trasmissibili e quindi per assicurare l' idoneità al trapianto.

Il tempo di preparazione delle sezioni criostatiche è di 5-10 minuti, a questo va aggiunto il tempo necessario per la refertazione che dipende dalla difficoltà del caso specifico e dalle richieste del chirurgo. In uno studio del 1997 che ha coinvolto 700 laboratori nel mondo è stato calcolato un tempo medio di 20 minuti fra la ricezione del materiale dalla sala operatoria e la comunicazione della diagnosi criostatica al chirurgo.²

La gestione dell'esame istopatologico intraoperatorio coinvolge un team altamente specializzato che comprende chirurghi, anestesisti, operatori di sala, anatomo-patologi e tecnici di laboratorio. Queste figure professionali possono trovarsi ad interagire in maniera diretta qualora l'esame intraoperatorio venga svolto in un piccolo laboratorio adiacente alle sale chirurgiche ma più spesso interagiscono fra di loro in modo indiretto, attraverso i telefoni, in quanto l'esame intraoperatorio viene svolto nel reparto di anatomia patologica, a distanza dalle sale chirurgiche. Inoltre, alcuni ospedali sono dotati di chirurgie ma non di uno staff di anatomo-patologi e tecnici di laboratorio residenti in grado di assicurare una copertura a tempo pieno. In questa situazione l'anatomo-patologo e il tecnico di laboratorio necessari per l'esecuzione dell'esame istopatologico intraoperatorio vengono forniti da un altro ospedale oppure, in caso di distanze brevi, si effettua un trasporto diretto del materiale da esaminare. Entrambe le situazioni prevedono un trasporto fisico con sottrazione di personale ad un reparto di anatomia patologica nel primo caso e allungamento dei tempi di refertazione dell'esame estemporaneo, oltre i 20 minuti previsti, nel secondo caso.

Una delle applicazioni più utili della telepatologia riguarda la lettura di preparati criostatici in sede intraoperatoria, con la possibilità di ottenere, per ospedali dotati di chirurgie ma non di uno staff di patologi e tecnici di laboratorio residenti una copertura a tempo pieno che eviterebbe lo spostamento fisico del personale e risulterebbe in un aumento della produttività e in un risparmio di risorse economiche.³

Un'altra importante applicazione della telepatologia riguarda i casi difficili, per i quali la telepatologia permette di ottenere un consulto in tempo reale, a distanza, da parte di anatomo-patologi dedicati alla specifica problematica in esame.⁴

La telepatologia è infatti una branca della telemedicina e dell'anatomia patologica che usa la tecnologia delle telecomunicazioni per il trasferimento di immagini istologiche a distanza fra sedi "remote" e può essere utilizzata per diagnosi primarie, per consultazioni secondarie, per il controllo di qualità, per la didattica e per scopi di ricerca.⁵

Ci sono cinque differenti tipi di telepatologia⁶: 1) Statica; 2) Dinamica; 3) Robotica; 4) Whole Slide Imaging (WSI); 5) Ibrida. *La telepatologia statica* si riferisce alla possibilità di catturare un'immagine digitale o una serie di immagini digitali e di inviarle a un anatomo-patologo posto a distanza per la teleconsultazione delle stesse.⁶ La telepatologia statica può essere utilizzata per condividere immagini digitali di regioni preselezionate di qualsiasi preparato anatomo-patologico: pezzi operatori, vetrini istologici, preparati citologici, strisci di sangue, gel elettroforetici, parassiti, colture microbiologiche. Le immagini possono essere condivise via e-mail oppure attraverso i server e possono essere visualizzate da una singola persona o da più persone in posti diversi simultaneamente. La telepatologia statica è una tecnologia semplice, relativamente a basso costo e molto resistente, ma non permette un controllo remoto e la visualizzazione dell'intero preparato, per cui necessita di una discreta esperienza nel selezionare le aree da visualizzare.

La telepatologia dinamica è la trasmissione istantanea di immagini digitali da un microscopio al monitor di un anatomo-patologo posto a distanza.⁶ La telepatologia dinamica sfrutta un microscopio ottico dotato di una fotocamera digitale e collegato a un computer e permette una visualizzazione in

tempo reale del vetrino istologico su monitor con la possibilità di manovrare l'immagine come su un microscopio. La telepatologia dinamica permette di visualizzare l'intero preparato istologico e di modificare da remoto l'ingrandimento e il fuoco dell'obiettivo ottenendo immagini di buona qualità, tuttavia è una tecnologia costosa e poco resistente che richiede l'integrazione di numerosi programmi e una connessione a banda larga.⁵ In questo setting il medico lettore comunque necessita di un altro anatomo-patologo o tecnico che deve manovrare manualmente il microscopio posto nel laboratorio in cui viene eseguito l'esame estemporaneo per mostrare parti differenti del vetrino, mettere a fuoco l'immagine o cambiare obiettivo per modificare l'ingrandimento della stessa.

La telepatologia robotica permette all'anatomo-patologo localizzato a distanza di controllare direttamente l'ingrandimento, la messa a fuoco e il movimento del vetrino utilizzando il mouse o la tastiera. Questo tipo di telepatologia elimina gli errori legati alla necessità di un altro anatomo-patologo o tecnico in corrispondenza del microscopio ottico che si utilizza per leggere i vetrini dell'estemporanea; con la telepatologia robotica l'anatomo-patologo posto a distanza ha un accesso facile e diretto all'intero vetrino. Questo migliora innanzitutto la velocità di refertazione, inoltre fornisce all'anatomo-patologo posto a distanza una maggiore sicurezza riguardo al fatto che l'intero vetrino venga visualizzato.⁶

La quarta forma di telepatologia, chiamata *ibrida robotica/dinamica*, fu introdotta come combinazione delle due forme iniziali e consiste nell'accoppiamento di visualizzazione dell'immagine microscopica attraverso controllo remoto e trasmissione, ad alta risoluzione, verso altri dispositivi.⁷

La telepatologia ibrida sfrutta scanner dotati di un carica-vetrini, di un microscopio con diversi obiettivi, di una fotocamera digitale, di componenti robotiche e di programmi. Il vetrino scansionato si traduce in un'immagine ad alta risoluzione che può essere visualizzata anche da remoto, sfruttando la velocità di connessione e le componenti robotiche del sistema. Tuttavia, le immagini digitali prodotte con questa tecnologia sono files di grandi dimensioni e richiedono computer con microprocessori e una RAM adeguati a processarli e archivi digitali con uno spazio sufficiente.⁵ La

telepatologia ibrida robotica/dinamica è il precursore dei sistemi di telepatologia di quinta generazione e può essere utilizzata come surrogato di questi sistemi negli studi di validazione e nel workflow di laboratorio. I sistemi di Telepatologia di quinta generazione hanno una doppia modalità di funzionamento che combina il WSI con la telepatologia ibrida dinamica-robotica.⁸

La tecnologia Whole Slide Imaging (WSI) rappresenta l'evoluzione più recente della telepatologia ibrida e consiste nella cattura di immagini seriali da un preparato diagnostico (vetrino per microscopio ottico) e nella loro ricostruzione per creare un'immagine virtuale, completa, ad alta risoluzione, che può essere visualizzata sul monitor del computer o di altri dispositivi mobili.⁷ I files WSI hanno dimensioni nettamente maggiori rispetto ai file delle immagini digitali prodotte con la telepatologia statica, che possono variare da 1GB fino a 20GB per un solo vetrino scansionato (o anche maggiori se il vetrino viene scansionato su multipli piani focali (z-stacking)).⁶

I sistemi ibridi robotici e WSI sono simili ai tradizionali scanner WSI eccetto per il fatto che permettono agli utenti di avere un controllo robotico del carrello del microscopio digitale e dei suoi obiettivi. Tipicamente viene rapidamente mostrata su monitor una macro-immagine di ciascun vetrino inserito nello scanner. Successivamente si sceglie il vetrino di interesse che può essere digitalizzato per produrre un'immagine digitale "whole slide" oppure visualizzato live, ad ogni ingrandimento, utilizzando il microscopio robotico con la possibilità di aggiustare il fuoco in tempo reale.⁶

L'ultimo sviluppo in ambito di sistemi di telepatologia di quinta generazione ha previsto l'introduzione sul mercato di sistemi che si basano su una *telepatologia dinamica con WSI*. Mentre al microscopio ottico l'utente osserva un vetrino o parti di esso, con i sistemi WSI vengono acquisite multimmagini del vetrino attraverso una fotocamera e grazie ad un software dedicato vengono allineate in una unica immagine." Dall'unione delle multiple immagini risulta un'immagine digitale panoramica dell'intero vetrino che può essere vista da remoto da un altro utente.

SISTEMA NED-DP

Il NED-DP è un sistema di telepatologia ibrida robotica/dinamica per la valutazione da remoto, in tempo reale, di esami istologici estemporanei e di esami citologici. Nello specifico è costituito da più moduli adatti a rispondere alle esigenze delle sale operatorie e dei laboratori di Anatomia Patologica e alla comunicazione tra di essi. Il dispositivo principale è costituito da un sistema ottico dedicato alla microscopia con la possibilità di gestire fino a sei obiettivi semiapocromatici con ingrandimenti da 1.25X; 2X; 4X; 10X; 20X; 40X. Si tratta di un sistema completamente motorizzato per lo spostamento dei preparati, per la messa a fuoco e per il cambio degli obiettivi che al momento permette di caricare e acquisire un numero massimo di 4 vetrini per volta. La qualità dell'immagine e la velocità di visualizzazione sono garantite da un tavolino motorizzato estremamente accurato per la gestione dei movimenti dei due assi X e Y e da una motorizzazione per l'asse Z che gestisce la messa a fuoco del preparato.

L'illuminazione del campione avviene grazie ad un LED in luce bianca e il sistema di elaborazione è integrato nel dispositivo. Ciascun vetrino è automaticamente identificato mediante un lettore di Barcode (1D e 2D) integrato. Il sistema permette una visualizzazione in tempo reale veloce ed affidabile del vetrino istologico su un monitor HD annesso al microscopio digitale (figura 1) e su un qualsiasi monitor HD posto a distanza e connesso con il sistema. Essendo un sistema di telepatologia robotica l'anatomo-patologo localizzato a distanza può controllare direttamente l'ingrandimento, la messa a fuoco e il movimento del vetrino con diverse possibilità di navigazione (tastiera, mouse, joystick). Sono inclusi tra i programmi moduli di analisi morfometrica e un modulo d'interfaccia web che l'accesso al sistema come master cioè colui che gestisce le movimentazioni dello strumento e in aggiunta come viewer per attività di second-opinion e/o didattica.

Nello scenario di utilizzo ideato (figura 2), in prossimità della sala operatoria sono posizionati l'unità microscopio dotata di un monitor di controllo delle operazioni, un sistema audio/video per

mostrare all'anatomo-patologo a distanza le fasi di campionamento del pezzo e per guidare l'allestimento del preparato, uno scanner per l'invio dei documenti cartacei, mouse, tastiera e joystick per interagire con lo strumento. Nell'unità di Anatomia Patologica è posizionato un computer client con schermo ad alta risoluzione per la visualizzazione delle immagini, una webcam per l'interazione con il personale a distanza, tastiera, mouse e joystick come strumenti di gestione. L'accesso al dispositivo è regolamentato da password, gestite dall'amministratore di sistema. Tutte le operazioni effettuate nel sistema sono tracciate in associazione all'utente che le ha effettuate e l'amministratore può accedere a tutto lo storico delle operazioni effettuate.

Figura 1.

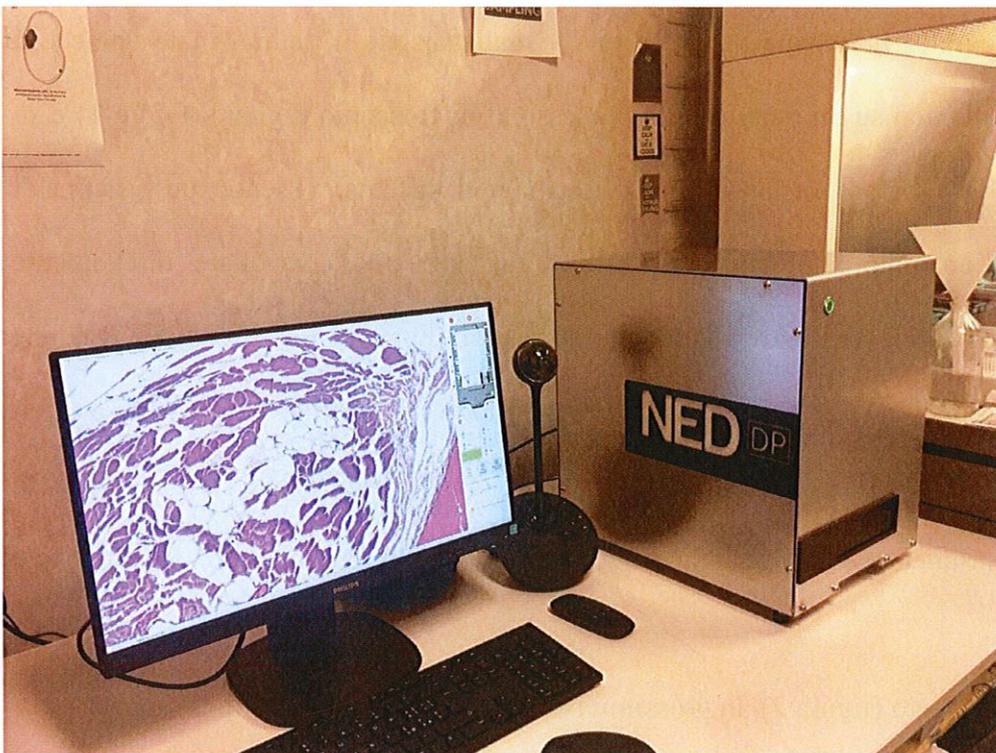
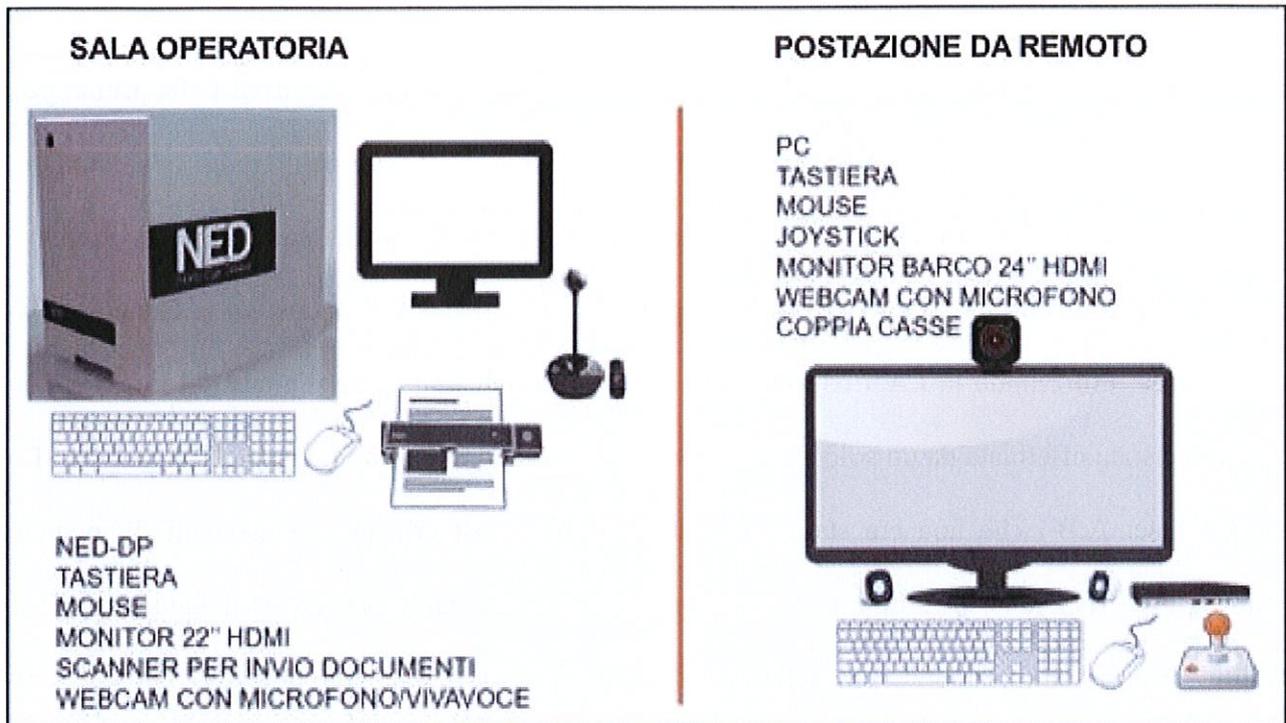


Figura 2



SCOPO DEL REPORT

Il report sviluppa la prima e la seconda parte di analisi del progetto di validazione del microscopio digitale NED-DP. La prima parte di analisi è stata finalizzata alla valutazione della concordanza diagnostica tra preparato su vetrino e preparato digitale sul solo monitor annesso al microscopio digitale, la seconda parte di analisi è stata finalizzata alla valutazione della stessa su monitor posto a distanza con controllo da remoto del microscopio digitale. La casistica è derivata dalla revisione retrospettiva di diagnosi criostatiche effettuate nell'Anatomia Patologica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento tra il 2017 e 2018.

I vetrini sono stati visualizzati con il sistema NED-DP installato nella sala didattica dell'Anatomia Patologica. La visualizzazione con il sistema NED-DP ha previsto due fasi successive. Nella prima fase è stata effettuata la visione digitale del vetrino o dei vetrini che costituiscono il singolo caso valutando la qualità delle immagini. Nella seconda fase, immediatamente successiva alla prima, per ogni singolo caso è stata effettuata la lettura dei vetrini attraverso il sistema digitale. Tale lettura è stata effettuata sul monitor annesso al microscopio digitale nella prima fase e su un monitor separato, con controllo da remoto del microscopio digitale attraverso il mouse e/o la tastiera nella seconda fase, utilizzando la LAN ospedaliera. La lettura dell'immagine digitale sul monitor del NED-DP è stata effettuata da un solo medico anatomo-patologo in ciascuna fase (prima fase: G.M.; seconda fase: A.B.) che non era stato coinvolto nelle diagnosi criostatiche originali. Il medico lettore non ha rispettato un ordine di visione prestabilito riguardante particolari diagnostiche. Per ciascun caso è stato prodotto un referto basato sulla osservazione dei preparati istologici al microscopio digitale e tale referto è stato confrontato con la diagnosi criostatica originaria e con la diagnosi istologica definitiva effettuata da altri medici lettori per ottenere i valori di concordanza inter-osservatore.

Lo studio è stato condotto secondo le linee guida stabilite dall'American Telemedicine Association (ATA)⁹ proponendo un percorso di validazione diverso da quanto stabilito dalle linee guida del CAP per la tecnologia Whole-Slide Imaging, centrato sul microscopio digitale NED-DP attraverso un confronto fra l'interpretazione dell'immagine digitale su monitor con stesura simulata del referto e il suo precedente, al criostato e al definitivo, già refertato al microscopio ottico da un anatomo-patologo dello staff diverso dal medico lettore dell'immagine digitale (variabilità inter-osservatore). I dati ottenuti hanno permesso di verificare il grado di concordanza per diagnosi criostatiche refertate con due strategie diagnostico-operative differenti e quindi di fornire una valutazione riguardo alla concordanza fra le due modalità di refertazione e completare la prima fase e la seconda fase del progetto.

MATERIALI e METODI

CASISTICA

La prima parte del lavoro è stata caratterizzata dalla ricerca, attraverso il software Armonia, nell'archivio dell'Anatomia Patologica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento di diagnosi criostatiche effettuate tra il 2017 e il 2018. Sono state selezionate sia estemporanee standard richieste dalle chirurgie generali e oncologiche che estemporanee trapiantologiche creando una miscellanea di casi adeguata alla realtà clinica.

La casistica comprende per la prima fase 83 diagnosi criostatiche e per la seconda fase 71 diagnosi criostatiche. Nella casistica della prima fase 49 estemporanee sono state richieste per stabilire o confermare la natura benigna o maligna di una lesione sospetta e 34 per valutare i margini di resezione di un tumore maligno.

Nella casistica della seconda fase 34 estemporanee sono state richieste per stabilire o confermare la natura benigna o maligna di una lesione sospetta, 32 per valutare i margini di resezione di un tumore maligno e 5 per la valutazione funzionale del fegato di un donatore.

DISEGNO DELLO STUDIO

Il nostro studio si configura come uno studio osservazionale retrospettivo di refertazione virtuale attraverso la lettura dei casi selezionati al microscopio ottico e in digitale, in tempo reale con l'acquisizione, su monitor di PC fisso collegato direttamente (prima fase) e in rete (seconda fase) con il microscopio digitale NED-DP. Lo studio è in cieco per l'operatore che effettuerà la lettura dei vetrini al microscopio digitale (G.M. e A.B.) e va a comparare la diagnosi virtuale delle estemporanee, effettuata con il sistema NED-DP dal medico lettore (G.M e A.B.) con la diagnosi

criostatica e la diagnosi definitiva originarie effettuate da altri medici della stessa unità (variabilità inter-osservatore).

Lo studio aderisce strettamente al percorso di validazione stabilito dall'American Telemedicine Association (ATA)⁹ con i seguenti punti:

Specifiche tecniche

- Tutti i laboratori di anatomia patologica che implementano la telepatologia per l'uso clinico diagnostico dovrebbero svolgere un proprio studio interno di validazione.
- La validazione dovrebbe essere appropriata e applicabile per l'uso clinico previsto e per il setting clinico in cui la telepatologia sarà impiegata.
- Lo studio di validazione dovrebbe comprendere l'intero sistema di telepatologia considerato come un sistema unico.
- La rivalidazione è necessaria ogniqualvolta si effettuano cambiamenti significativi del sistema di telepatologia.
- La validazione del sistema di telepatologia dovrebbe includere il tipo di preparato pertinente all'uso previsto (es. tessuto incluso in paraffina e fissato in formalina, tessuto congelato, colorazioni immunoistochimiche, preparati citologici).
- Uno o più anatomo-patologi adeguatamente formati all'utilizzo del sistema di telepatologia devono essere coinvolti nel processo di validazione.
- Lo studio di validazione dovrebbe includere tutti gli individui che utilizzeranno il sistema di telepatologia installato compresi tecnici di laboratorio e i tecnici informatici.
- Lo studio di validazione dovrebbe confermare che tutto il materiale presente sul vetrino o le aree specificamente selezionate del vetrino siano incluse nell'immagine digitale.
- Lo studio di validazione dovrebbe confermare che l'immagine digitalizzata con lo strumento da remoto sia identica a quella letta con il monitor nella postazione di refertazione.
- La documentazione riguardante il metodo, le misurazioni e l'approvazione finale della validazione del sistema di telepatologia dovrebbe essere mantenuta

Specifiche diagnostiche

- Lo studio di validazione dovrebbe simulare da vicino l'ambiente clinico reale in cui la tecnologia sarà utilizzata.
- Il processo di validazione dovrebbe includere un set di campioni sufficiente per un solo tipo di campione (es. lettura di preparati definitivi in ematossilina-eosina, lettura di preparati criostatici, lettura di colorazioni immunoistochimiche, lettura di preparati citologici) che deve riflettere la complessità e le problematiche incontrate durante la routine diagnostica.

Training

- Il personale responsabile dell'utilizzo del sistema di telepatologia dovrebbe essere adeguatamente addestrato secondo le Procedure Operative Standard.
- Il training dovrebbe essere standardizzato e documentato.

Documentazione ed archiviazione

- Una valutazione/consultazione diagnostica eseguita con un sistema di telepatologia dovrebbe essere tradotta in un documento di refertazione formale.
- L'anatomo-patologo refertante dovrebbe documentare in tale documento che l'esame è stato valutato attraverso un sistema di telepatologia e i dettagli di tale interpretazione.

La valutazione della concordanza fra microscopio ottico e microscopio digitale è stata effettuata nel seguente modo:

Concordanza: uniformità assoluta tra le due diagnosi.

Discrepanza minore: differenza tra le due diagnosi che non comporta una differente scelta terapeutica (es. la diagnosi di una displasia di basso grado dell'urotelio su un margine di resezione ureterale in corso di cistectomia a fronte di una reale mancanza di displasia, tenuto conto anche

dell'oggettiva difficoltà di valutazione della displasia in estemporanea, non modifica il prosieguo dell'intervento in atto).

Discrepanza maggiore: differenza tra le due diagnosi che comporta una differente scelta terapeutica (es. la diagnosi di “negativo per neoplasia” su un margine di resezione chirurgica ureterale in corso di cistectomia a fronte della reale presenza di carcinoma in situ dell'urotelio modifica il prosieguo dell'intervento in atto non dando l'indicazione al necessario allargamento del margine).

In caso di discrepanze maggiori i casi sono stati rivalutati al digitale, in cieco, secondo il seguente schema da un secondo anatomo-patologo con maggiore esperienza:

Concordanza: uniformità assoluta tra le due diagnosi.

Discrepanza minore o maggiore con diagnosi NED-DP più appropriata della diagnosi al microscopio ottico: differenza tra le due diagnosi che non comporta una differente scelta terapeutica. Dopo revisione la diagnosi tramite NED-DP appare più appropriata di quella tramite microscopio ottico. Queste discrepanze non sono tenute in considerazione per la validazione del sistema poiché sono quelle in cui il NED-DP si è dimostrato migliore, quindi non inferiore, al microscopio ottico.

Discrepanza minore o maggiore con diagnosi al microscopio ottico più appropriata della diagnosi NED-DP: differenza tra le due diagnosi che non comporta una differente scelta terapeutica. Dopo revisione la diagnosi tramite microscopio ottico appare migliore di quella tramite NED-DP. Queste discrepanze, seppur minori, sono tenute in considerazione per la validazione del sistema poiché sono quelle in cui il NED-DP si è dimostrato inferiore al microscopio ottico.

PRIMA FASE – DIGITALIZZAZIONE e LETTURA DA REMOTO

Nella prima fase il vetrino o i vetrini di ogni singolo esame intraoperatorio sono stati acquisiti da medici addestrati all'utilizzo del sistema NED-DP. All'acquisizione è seguita una rapida fase di controllo della qualità del prodotto finale effettuata su un primo monitor collegato al microscopio

digitale. Con l'acquisizione i vetrini sono stati completamente riprodotti in forma d'immagini digitali ad alta risoluzione ($0.5 \mu\text{m}/\text{pixel}$) visualizzabili sul monitor collegato al microscopio digitale o controllabili da remoto, attraverso la tastiera, il mouse o il joystick, da un secondo PC con monitor che nello scenario di utilizzo futuro andrà a costituire la postazione di refertazione. Quindi, per ciascun caso, dopo la fase di controllo della qualità, il medico lettore è stato chiamato nella postazione di refertazione e ha fornito una diagnosi virtuale dell'estemporanea, manovrando a distanza il microscopio digitale e modificando quindi l'ingrandimento dell'immagine, il fuoco e la visualizzazione dei particolari.

Per ciascun caso il medico lettore ha fornito le seguenti informazioni:

- sede di refertazione,
- nosografico
- quesito dell'esame
- organo/i valutati
- numero di vetrini complessivo
- diagnosi

SECONDA FASE – CONFRONTO e ANALISI STATISTICA

Nella seconda fase i medici responsabili dell'acquisizione hanno confrontato le diagnosi virtuali fornite dal medico lettore (G.M. e A.B.) con le diagnosi criostatiche e le diagnosi definitive originarie effettuate da altri medici. La percentuale di accuratezza diagnostica è stata utilizzata come misura della concordanza inter-osservatore fra l'interpretazione del vetrino al microscopio ottico e la lettura dell'immagine su monitor.

I casi discordanti fra la diagnosi effettuata su vetrino e quella su immagine digitale sono stati quindi poi ulteriormente classificati in base alla presenza o meno di un impatto clinico significativo della discordanza. In presenza di un impatto clinico significativo (discordanza maggiore), per discriminare fra un errore legato alla capacità individuale di refertazione e limiti legati al

microscopio digitale, come detto in precedenza il caso è stato nuovamente valutato al microscopio ottico, da un altro anatomo-patologo con maggiore esperienza nelle stesse condizioni di partenza, con stesura di un nuovo referto simulato.

RISULTATI

PRIMA FASE

Nella prima fase sono stati analizzati retrospettivamente 83 esami intraoperatori. La maggior parte delle estemporanee (59%) è stata richiesta per stabilire o confermare la natura benigna o maligna di una lesione sospetta, le restanti sono state richieste per valutare un margine di resezione (41%)

La distribuzione dei casi per organo è mostrata nella tabella 1 mentre le tipologie di richieste sono mostrate in figura 3.

Considerando solo le discrepanze maggiori il tasso di concordanza è stato del 100% (83/83 casi).

Considerando anche le discrepanze minori, sia quelle in cui il microscopio ottico si è dimostrato superiore al NED-DP che quelle in cui il NED-DP si è dimostrato superiore al microscopio ottico il tasso di concordanza è stato del 93,9% (78/83 casi). Selezionando tra le concordanze minori solo quelle in cui il microscopio ottico si è dimostrato superiore al NED-DP il tasso di concordanze è stato del 97,6% (81/83 casi).

Non abbiamo quindi discrepanze maggiori mentre sono state riportate complessivamente 5 discrepanze minori (tabella 2).

SECONDA FASE

Nella seconda fase sono stati analizzati retrospettivamente 71 esami intraoperatori. La maggior parte delle estemporanee (48%) è stata richiesta per stabilire o confermare la natura benigna o maligna di una lesione sospetta, le restanti sono state richieste per valutare un margine di resezione (45%) o per una valutazione funzionale del fegato di un potenziale donatore (7%). La distribuzione

dei casi per organo è mostrata nella tabella 1 mentre le tipologie di richieste sono mostrate in figura 3.

Considerando solo le discrepanze maggiori il tasso di concordanza è stato del 97,2%, questo vuol dire che la diagnosi al NED-DP concordava con la diagnosi al microscopio ottico in 69/71 casi.

Considerando anche le discrepanze minori, sia quelle in cui il microscopio ottico si è dimostrato superiore al NED-DP che quelle in cui il NED-DP si è dimostrato superiore al microscopio ottico il tasso di concordanza è stato del 80,3% (57/71 casi). Selezionando tra le concordanze minori solo quelle in cui il microscopio ottico si è dimostrato superiore al NED-DP il tasso di concordanza è stato dell'84,5%. (60/71 casi). Sono state riportate 2 discordanze diagnostiche maggiori e 12 discordanze diagnostiche minori (tabella 3). La prima discordanza diagnostica maggiore è rappresentata da un nodulo polmonare considerato come un adenocarcinoma al digitale e come un nodulo infiammatorio alle diagnosi criostatica e definitiva originali. Tale caso sottoposto alla lettura digitale da parte di un altro medico dello staff con più esperienza in ambito di patologia polmonare (M.B.) è stato diagnosticato poi correttamente come nodulo infiammatorio evidenziando nell'errore del primo medico lettore (A.B.) limiti legati alle capacità individuali e non allo strumento NED.

La seconda discordanza diagnostica maggiore è rappresentata da una trancia di resezione pancreatica considerata come tessuto pancreatico con infiltrazione di adenocarcinoma al digitale e come trancia di resezione pancreatica esente da infiltrazione neoplastica alle diagnosi criostatica e definitiva originali. Anche questo caso, sottoposto alla lettura digitale da parte di un altro medico dello staff con più esperienza in ambito di patologia gastro-intestinale e bilio-pancreatica (N.D.) è stato diagnosticato poi correttamente come trancia di resezione pancreatica con infiltrazione di adenocarcinoma evidenziando di nuovo limiti legati alle capacità individuali del medico lettore.

Tabella 1.

MATERIALE IN ESAME	NUMERO CASI	
	PRIMA FASE	SECONDA FASE
Margini di resezione ureterali	17	11
Margini di resezione mammari retroareolari	17	11
Margini di resezione gastro-intestinali e bilio-pancreatici	0	10
Neoformazioni del sistema nervoso centrale	17	0
Neoformazioni ginecologiche	15	18
Neoformazioni polmonari	17	11
Neoformazioni gastro-intestinali e bilio-pancreatiche	0	5
Valutazione funzionale fegato in trapianto	0	5
	83	71

Figura 3.

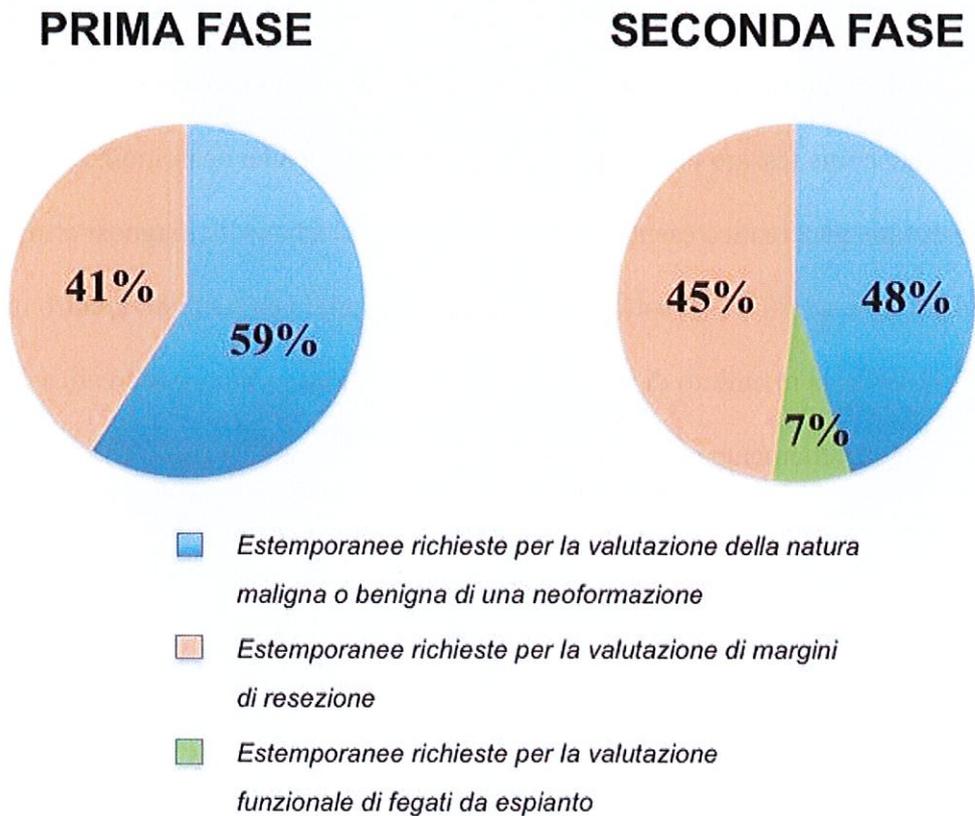


Tabella 2.

MATERIALE IN ESAME	Concordanza	Discrepanza minore NED-DP>MO	Discrepanza maggiore NED-DP>MO	Discrepanza minore MO>NED-DP	Discrepanza maggiore MO>NED-DP	TOTALE
Margini di resezione ureterali	15	1	0	1	0	17
Margini di resezione mammari retroareolari	15	1	0	1	0	17
Neoformazioni SNC	16	1	0	0	0	17
Neoformazioni ginecologiche	15	0	0	0	0	15
Neoformazioni polmonari	17	0	0	0	0	17
TOTALE CASI	78	3	0	2	0	83

Tabella 3.

MATERIALE IN ESAME	Concordanza	Discrepanza minore NED-DP>MO	Discrepanza maggiore NED-DP>MO	Discrepanza minore MO>NED-DP	Discrepanza maggiore MO>NED-DP	TOTALE
Margini di resezione ureterali	7	1	0	3	0	11
Margini di resezione mammari retroareolari	8	1	0	2	0	11
Margini di resezione gastro-intestinali e bilio-pancreatici	6	1	0	2	1	10
Neoformazioni ginecologiche	17	0	0	1	0	18
Neoformazioni polmonari	9	0	0	1	1	11
Neoformazioni gastro-intestinali e bilio-pancreatiche	5	0	0	0	0	5
Valutazioni funzionali fegato	5	0	0	0	0	5
TOTALE CASI	57	3	0	9	2	71

DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio permettono di concludere che:

- 1) Il livello di concordanza inter-osservatore delle diagnosi criostatiche, fra lettura del vetrino al microscopio ottico e lettura dell'immagine digitale corrispondente ottenuta attraverso l'acquisizione dell'intero vetrino con il NED-DP, è elevato sia per la prima fase che per la seconda fase dell'analisi come dimostrato dalle percentuali di accuratezza diagnostica.
- 2) L'acquisizione del vetrino con il microscopio NED-DP può essere effettuata con un minimo livello di addestramento. Questo vale sia per il controllo diretto del microscopio (prima fase) che per il controllo indiretto da remoto (seconda fase e obiettivo finale nello scenario ideale di utilizzo che verrà testato nella terza fase).
- 3) Occasionali problemi possono verificarsi ma la ripetizione della procedura permette generalmente di superarli.
- 4) Gli errori clinicamente significativi non sono legati al NED-DP ma a limiti individuali dei medici lettori.
- 5) Il NED-DP sistema di telepatologia ibrida robotica/dinamica manovrabile da remoto, dotato di microscopio e di programmi per la visualizzazione, l'annotazione, l'archiviazione e la trasmissione delle immagini, offre un metodo non troppo costoso e relativamente accurato per una consultazione rapida a distanza, utile soprattutto per diagnosi criostatiche difficili che richiedono la consultazione da parte di anatomo-patologi esperti.
- 6) Il Sistema NED-DP è stato validato all'utilizzo "on-site" nella diagnostica intraoperatoria dall'Anatomia Patologica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento rispondendo a tutti i punti previsti dalle linee guida dell'American Telepathology Association.
- 7) È ora in corso l'ultima fase di validazione con refertazione reale e non virtuale "da remoto" di estemporanee effettuate nella sede distaccata di Rovereto con il monitor di lettura posto nella sede centrale di Trento. Tale fase sarà costituita ancora da un confronto diagnostico su

un set di preparati criostatici di archivio e di una fase prospettica di visione di casi che si presenteranno all'osservazione clinica, dei quali sarà registrato oltre al dato di concordanza, anche i tempi necessari alla formulazione della diagnosi.

Sebbene la telepatologia non sia stata ancora implementata, su larga scala, per la lettura delle diagnosi criostatiche, c'è un interesse crescente al suo utilizzo dato che l'anatomia patologica si sta muovendo sempre di più verso l'ultra-specializzazione e centralizzazione dei servizi.¹⁰

Fino al 2008 gli elevati costi per l'installazione e la manutenzione e la percezione generalmente negativa dell'esperienza di refertazione su monitor ne hanno impedito una diffusione su larga scala.

La telepatologia veniva inquadrata come una tecnologia troppo lenta e non adatta a una diagnostica d'urgenza come quella intraoperatoria, con immagini di qualità inferiore rispetto al microscopio ottico comportanti il rischio di errori in grado di condizionare la prognosi dei pazienti con potenziali conseguenze medico-legali.¹¹

Tuttavia, con lo sviluppo dei sistemi di telepatologia ibrida dinamica/robotica e dei sistemi di quinta generazione che aggiungono il WSI è stata garantita l'acquisizione ultrarapida di un'immagine corrispondente all'intero vetrino.

Nel nostro studio abbiamo considerato diverse categorie di diagnosi criostatiche adeguate alla realtà clinica e abbiamo valutato il grado di concordanza diagnostica inter-osservatore fra la lettura del vetrino al microscopio ottico e la lettura dell'immagine digitale, corrispondente al vetrino, su monitor.

In una prima fase la lettura è stata effettuata su un monitor collegato direttamente al microscopio digitale. È seguita una seconda in cui la lettura è stata effettuata su un monitor distante, con un controllo da remoto del microscopio digitale. Le casistiche delle due fasi seppur numericamente differenti sono sostanzialmente sovrapponibili eccetto che per la presenza nella seconda casistica di una terza tipologia di estemporanee, ovvero quelle riguardanti la valutazione funzionale di fegati da espianto, non presenti nella prima.

Dal punto di vista delle risorse umane abbiamo utilizzato un personale addestrato per l'utilizzo del sistema NED-DP, comprendente medici-operatori responsabili dell'acquisizione dei casi, della raccolta dei referti criostatici e definitivi originali e del confronto per determinare la percentuale di concordanza fra referti al microscopio ottico e referti al digitale e medici-lettori responsabili di una prima lettura diagnostica su supporto digitale con stesura di un referto virtuale e di una seconda lettura diagnostica su supporto digitale in caso discrepanze maggiori o minori riscontrate con la prima lettura.

Il nostro studio di concordanza inter-osservatore ha seguito i punti previsti dall'American Telemedicine Association (ATA).⁹ Considerando esclusivamente le discrepanze maggiori è risultata un'accuratezza diagnostica del 100% nella prima fase e del 97,2 % per la seconda fase;

considerando anche le discrepanze minori a favore del microscopio ottico è risultata un'accuratezza diagnostica del 97,6% nella prima fase e dell'84,5% nella seconda fase. Le due discrepanze maggiori della seconda fase sottoposte alla lettura digitale di medici con maggiore esperienza sono state diagnosticate correttamente. In generale l'accuratezza diagnostica (considerando esclusivamente le discrepanze maggiori) è nel range (78,2%-100%) dei risultati ottenuti dagli studi di concordanza per diagnosi criostatiche fra microscopio ottico e telepatologia ibrida robotica-dinamica / telepatologia robotica presenti in letteratura e mostrati nella tabella 4.

Le discrepanze maggiori riscontrate nella seconda fase sono determinate da fattori legati al medico lettore essendo le immagini digitali tutte di elevata qualità. In particolare, per il nodulo polmonare considerato come un adenocarcinoma al digitale e come un nodulo infiammatorio alle diagnosi criostatica e definitiva originali, la presenza di una flogosi molto prominente ha determinato lo sviluppo di atipie reattive, anche severe, che sono state interpretate dal primo medico lettore (A.B.) come neoplastiche. Il secondo medico lettore (M.B.), con maggiore esperienza in ambito di patologia polmonare, ha considerato invece queste atipie come reattive fornendo al digitale una diagnosi corretta. Per la trancia di resezione pancreatica considerata come positiva (infiltrazione di adenocarcinoma) al digitale e come negativa (esente da infiltrazione neoplastica) alle diagnosi

criostatica e definitiva originali, è ben nota la difficoltà nell'interpretazione in estemporanea di margini di resezione pancreatici, in particolare se i pazienti hanno sviluppato un danno flogistico/fibrotico del pancreas in seguito a occlusione del dotto di Wirsung e/o del coledoco oppure in seguito a chemio e/o radioterapia neoadiuvante. Anche in questo caso la visione del preparato digitale da parte di un medico con particolare esperienza nel campo, ha permesso di raggiungere una concordanza diagnostica.

Tabella 4. Risultati ottenuti dagli studi di concordanza per diagnosi criostatiche fra microscopio ottico e telepatologia ibrida robotica-dinamica / telepatologia robotica.

Autore	N. Casi	Tipologia Estemporanee	Accuratezza Diagnostica
Dalla Mea et al.(2000)	60	Misto	100%
Wellnitz et al. (2000)	109	Patologia Toracica	80,7%
Winokur et al.(2000)	99	Misto	91,9%
Demichelis et al. (2001)	70	Misto	98,6% (clinicamente rilevante) 95,2% (generale)
Kaplan et al. (2002)	120	Misto	100%
Chorneyko et al. (2002)	80	Misto	86,6%
Horbinski et al. (2007)	402	Neuropatologia	96,8%
Evans et al. (2009)	350	Neuropatologia	97,5%
Gifford et al. (2012)	52	Linfonodi Sentinella Mammella	88,5%
Pantanowitz et al. (2012)	262	Neuropatologia	78,2%
Studio attuale	83 prima fase 71 seconda fase	Misto Misto	PRIMA FASE* 100% (clinicamente rilevante) 93,9% (generale) SECONDA FASE** 97,2% (clinicamente rilevante) 80,3% (generale)

CONCLUSIONE

Il nostro studio dimostra che la telepatologia ibrida robotica/dinamica può rappresentare una soluzione rapida e accurata dal punto di vista diagnostico per la refertazione degli esami istopatologici intraoperatori. I risultati del nostro studio supportano un utilizzo diffuso della telepatologia ibrida robotica/dinamica come strumento di consultazione rapida e permettono di passare alla terza fase del progetto di validazione del NED-DP che prevede un utilizzo di questo sistema “da remoto” fra due sedi poste a distanza con una refertazione reale e non virtuale di estemporanee.

SCOPO DEL REPORT

Il report sviluppa la terza parte di analisi del progetto di validazione del microscopio digitale NED-DP finalizzata alla valutazione della concordanza diagnostica tra preparato su vetrino e preparato digitale con vetrini caricati su un microscopio digitale posto nella sede di Rovereto e lettura effettuata con un monitor posto nella sede di Trento con possibilità di controllo da remoto posto sul microscopio digitale posto nella sede di Rovereto. La casistica è derivata dalla revisione retrospettiva di diagnosi criostatiche effettuate nell'Anatomia Patologica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento tra il 2018 e 2019.

La visualizzazione con il sistema NED-DP ha previsto due fasi successive. Nella prima fase è stata effettuata l'acquisizione del vetrino o dei vetrini che costituiscono il singolo caso nella sede di Rovereto con un controllo di qualità, dei prodotti dell'acquisizione. Nella seconda fase, immediatamente successiva alla prima, per ogni singolo caso è stata effettuata la lettura della/e acquisizioni. Tale lettura è stata effettuata su un monitor connesso attraverso una rete fornita dall'azienda ospedaliera al microscopio digitale con possibilità di controllo da remoto del microscopio digitale attraverso il mouse e/o la tastiera. La lettura dell'immagine digitale sul monitor del NED-DP è stata effettuata da un solo medico anatomo-patologo (L.C.) che non era stato coinvolto nelle diagnosi criostatiche originali. Il medico lettore non ha rispettato un ordine di visione prestabilito riguardante particolari diagnostiche. Per ciascun caso è stato fornito un referto virtuale riguardante il microscopio digitale ed è stato confrontato con la diagnosi criostatica originaria e con la diagnosi istologica definitiva effettuata da altri medici lettori per ottenere i valori di concordanza inter-osservatore.

Lo studio è stato condotto secondo le linee guida stabilite dall'American Telemedicine Association (ATA)¹ proponendo un percorso di validazione diverso da quanto stabilito dalle linee guida del CAP per la tecnologia Whole-Slide Imaging, centrato sul microscopio digitale NED-DP attraverso un confronto fra l'interpretazione dell'immagine digitale su monitor con stesura simulata del referto e il

suo precedente, al criostato e al definitivo, già refertato al microscopio ottico da un anatomico-patologo dello staff diverso dal medico lettore dell'immagine digitale (variabilità inter-osservatore). I dati ottenuti hanno permesso di verificare il grado di concordanza per diagnosi criostatiche refertate con due strategie diagnostico-operative differenti e quindi di fornire una valutazione riguardo alla concordanza fra le due modalità di refertazione e completare la prima fase e la seconda fase del progetto.

MATERIALI e METODI

CASISTICA

La prima parte del lavoro è stata caratterizzata dalla ricerca, attraverso il software Armonia, nell'archivio dell'Anatomia Patologica dell'Ospedale Santa Chiara di Trento di diagnosi criostatiche effettuate tra il 2018 e il 2019. Sono state selezionate esclusivamente estemporanee standard richieste dalle chirurgie generali e oncologiche richieste per stabilire la natura benigna o maligna di una lesione sospetta e valutare i margini di resezione di un tumore maligno.

DISEGNO DELLO STUDIO

Il nostro studio si configura come uno studio osservazionale retrospettivo di refertazione virtuale attraverso la lettura dei casi selezionati al microscopio ottico e in digitale, in tempo reale con l'acquisizione, su monitor di PC fisso collegato a distanza, attraverso connessione di rete fornita dall'azienda ospedaliera, con il microscopio digitale NED-DP. Lo studio è in cieco per l'operatore che effettuerà la lettura dei vetrini al microscopio digitale (L.C.) e va a comparare la diagnosi virtuale delle estemporanee, effettuata con il sistema NED-DP dal medico lettore (L.C.) con la diagnosi criostatica e la diagnosi definitiva originarie effettuate da altri medici della stessa unità (variabilità inter-osservatore).

Lo studio aderisce strettamente al percorso di validazione stabilito dall'American Telemedicine Association (ATA) con i seguenti punti:

Specifiche tecniche

- Tutti i laboratori di anatomia patologica che implementano la telepatologia per l'uso clinico diagnostico dovrebbero svolgere un proprio studio interno di validazione.
- La validazione dovrebbe essere appropriata e applicabile per l'uso clinico previsto e per il setting clinico in cui la telepatologia sarà impiegata.
- Lo studio di validazione dovrebbe comprendere l'intero sistema di telepatologia considerato come un sistema unico.
- La rivalidazione è necessaria ogniqualvolta si effettuano cambiamenti significativi del sistema di telepatologia.
- La validazione del sistema di telepatologia dovrebbe includere il tipo di preparato pertinente all'uso previsto (es. tessuto incluso in paraffina e fissato in formalina, tessuto congelato, colorazioni immunostochimiche, preparati citologici).
- Uno o più anatomo-patologi adeguatamente formati all'utilizzo del sistema di telepatologia devono essere coinvolti nel processo di validazione.
- Lo studio di validazione dovrebbe includere tutti gli individui che utilizzeranno il sistema di telepatologia installato compresi tecnici di laboratorio e i tecnici informatici.
- Lo studio di validazione dovrebbe confermare che tutto il materiale presente sul vetrino o le aree specificamente selezionate del vetrino siano incluse nell'immagine digitale.
- Lo studio di validazione dovrebbe confermare che l'immagine digitalizzata con lo strumento da remoto sia identica a quella letta con il monitor nella postazione di refertazione.
- La documentazione riguardante il metodo, le misurazioni e l'approvazione finale della validazione del sistema di telepatologia dovrebbe essere mantenuta

Specifiche diagnostiche

- Lo studio di validazione dovrebbe simulare da vicino l'ambiente clinico reale in cui la tecnologia sarà utilizzata.
- Il processo di validazione dovrebbe includere un set di campioni sufficiente per un solo tipo di campione (es. lettura di preparati definitivi in ematossilina-eosina, lettura di preparati criostatici, lettura di colorazioni immunohistochimiche, lettura di preparati citologici) che deve riflettere la complessità e le problematiche incontrate durante la routine diagnostica.

Training

- Il personale responsabile dell'utilizzo del sistema di telepatologia dovrebbe essere adeguatamente addestrato secondo le Procedure Operative Standard.
- Il training dovrebbe essere standardizzato e documentato.

Documentazione ed archiviazione

- Una valutazione/consultazione diagnostica eseguita con un sistema di telepatologia dovrebbe essere tradotta in un documento di refertazione formale.
- L'anatomo-patologo refertante dovrebbe documentare in tale documento che l'esame è stato valutato attraverso un sistema di telepatologia e i dettagli di tale interpretazione.

La percentuale di accuratezza diagnostica è stata utilizzata come misura della concordanza inter-osservatore fra l'interpretazione originaria del vetrino al microscopio ottico e la lettura dell'immagine su monitor.

Il calcolo della percentuale di accuratezza diagnostica si è basato sull'inserimento, nella refertazione al digitale, della diagnosi criostatica in una di quattro possibili categorie:

- 1) Negativo (*assenza di neoplasia*)
- 2) Displastico
- 3) Positivo (*presenza di neoplasia: maligna, borderline o benigna*)
- 4) Incerto se negativo o displastico o positivo

La concordanza è stata definita come uniformità assoluta tra due diagnosi riguardo le quattro categorie sopracitate. L'assenza di uniformità tra queste categorie ha costituito una discrepanza maggiore definita in questo modo: differenza tra due diagnosi che comporta una differente scelta terapeutica (es. la diagnosi di "negativo per neoplasia" su un margine di resezione chirurgico a fronte della presenza invece di una neoplasia maligna che costituisce quindi un positivo, in tal caso il negativo non darebbe indicazione all'allargamento del margine che invece risulta necessario).

Le eventuali ulteriori specifiche diagnostiche quali ad esempio nel caso di un'estemporanea risultata positiva l'istotipo della neoplasia maligna o nel caso di un'estemporanea refertata come displastica il grado della displasia sono servite per valutare le discrepanze minori definite come differenza tra le due diagnosi che non comporta una differente scelta terapeutica (es. la diagnosi di una displasia di basso grado su un margine di resezione chirurgico a fronte di una reale mancanza di displasia, tale situazione tenuto conto anche dell'oggettiva difficoltà di valutazione della displasia in estemporanea, non modifica il prosieguo dell'intervento in atto).

La terza fase di validazione, a differenza delle prima e della seconda fase non ha previsto una rivalutazione delle discrepanze maggiori da parte di un secondo anatomo-patologo con maggiore esperienza del primo in quanto dalla prime 2 fasi è emerso che tutte le discrepanze, maggiori e minori, sono state provocate da errori soggettivi dell'anatomo-patologo lettore e non da errori tecnici riguardanti un'errata lettura del vetrino da parte del NED-DP.

DIGITALIZZAZIONE e LETTURA DA REMOTO

Nella sede di Rovereto il vetrino o i vetrini di ogni singolo esame intraoperatorio sono stati acquisiti da un tecnico addestrato all'utilizzo del sistema NED-DP. All'acquisizione è seguita una rapida fase di controllo della qualità del prodotto finale effettuata su un primo monitor collegato al microscopio digitale. Con l'acquisizione i vetrini sono stati completamente riprodotti in forma d'immagini digitali ad alta risoluzione (0.5 $\mu\text{m}/\text{pixel}$) visualizzabili sul monitor posto nella sede di Trento collegato in rete al microscopio digitale e controllabili da remoto, attraverso la tastiera, il mouse o il

joystick. Quindi, per ciascun caso, dopo la fase di controllo della qualità, il medico lettore (L.C.) è stato chiamato nella postazione di refertazione e ha fornito una diagnosi virtuale dell'estemporanea, manovrando da remoto il microscopio digitale e modificando quindi l'ingrandimento dell'immagine, il fuoco e la visualizzazione dei particolari.

Per ciascun caso il medico lettore ha fornito le seguenti informazioni:

- sede di refertazione,
- nosografico
- quesito dell'esame
- organo/i valutati
- numero di vetrini complessivo
- diagnosi
-

CONFRONTO e ANALISI STATISTICA

Successivamente altri medici responsabili non coinvolti nella lettura del vetrino hanno confrontato le diagnosi virtuali fornite dal medico lettore (L.C.) con le diagnosi criostatiche e le diagnosi definitive originarie effettuate da altri medici. La percentuale di accuratezza diagnostica è stata utilizzata come misura della concordanza inter-osservatore fra l'interpretazione del vetrino al microscopio ottico e la lettura dell'immagine su monitor.

I casi discordanti fra la diagnosi effettuata su vetrino e quella su immagine digitale sono stati quindi poi ulteriormente classificati sulla presenza o meno di un impatto clinico significativo della discordanza.

RISULTATI

Nella terza fase sono stati analizzati retrospettivamente 60 esami intraoperatori. La maggior parte delle estemporanee (n=34, 57%) è stata richiesta per valutare un margine di resezione, le restanti sono state richieste (n=26, 43%) per stabilire o confermare la natura benigna o maligna di una lesione sospetta.

La distribuzione dei casi per organo è mostrata nella tabella 1.

Il tasso di concordanza è stato del 97% (58/60 casi).

Al microscopio ottico, 34/60 (57%) sono state classificate come negative (assenza di neoplasia), 6/60 (10%) sono state classificate come displastiche (presenza di una displasia indipendentemente dal grado), 20/60 (33%) sono state classificate come positive (presenza di una neoplasia indipendentemente se benigna, borderline o maligna) e nessuna estemporanea è stata classificata come incerta se negativo, displastico o positivo.

Al digitale, 34/60 (57%) sono state classificate come negative (assenza di neoplasia), 6/60 (10%) sono state classificate come displastiche (presenza di una displasia indipendentemente dal grado), 18/60 (30%) sono state classificate come positive (presenza di una neoplasia indipendentemente se benigna, borderline o maligna) e 2/60 (3%) sono state classificate come incerto se negativo, displastico o positivo.

Nella tabella 2 è mostrato il confronto fra le diagnosi al microscopio ottico e le diagnosi al digitale.

Considerando anche le specifiche diagnostiche, viene aggiunto un ulteriore dubbio riguardante una diagnosi considerata come positiva sia al microscopio ottico che al digitale.

Quindi per le discrepanze maggiori la diagnosi su supporto digitale concordava con la diagnosi su vetrino in 58/60 casi con una percentuale di accuratezza diagnostica del 96,6%; alle 2 discrepanze maggiori va aggiunta una discrepanza minore rilevata sulle specifiche diagnostiche.

Tabella 1

MATERIALE IN ESAME	NUMERO CASI
Neoformazioni ginecologiche	10
Margini di resezione mammari retroareolari	7
Margini di resezione gastro-intestinali e bilio-pancreatici	9
Neoformazioni del sistema nervoso centrale	6
Margini di resezione otorinolaringoiatrici	21
Tessuti stadiativi (toracici o addominali)	7
TOT=	60

Tabella 2

Diagnosi	Microscopio Ottico	Digitale
Negativo	34	34
Displastico	6	6
Positivo	20	18
Incerto se negativo, displastico o positivo	0	2
TOTALE	60	60

Sono state quindi riportate due discordanze diagnostiche maggiori, con impatto clinico significativo:

- un margine di un intervento otorinolaringoiatico refertato come positivo (infiltrazione di carcinoma squamoso) con il microscopio ottico e incerto al digitale (non sicuri aspetti di infiltrazione)
- un margine del retrocapezzolo di una mastectomia refertato come margine positivo con il microscopio ottico e come margine positivo (infiltrazione di carcinoma lobulare) e incerto al digitale (non sicuri aspetti di infiltrazione).

e una discordanza diagnostica minore, con impatto clinico non significativo:

- una massa ovarica refertata come positiva, cistoadenocarcinoma sieroso al microscopio ottico al microscopio ottico e come positiva, cistoadenoma sieroso borderline al digitale.

CONCLUSIONE

I risultati del nostro studio permettono di concludere che:

- 1) Il livello di concordanza inter-osservatore delle diagnosi criostatiche, fra lettura del vetrino al microscopio ottico e lettura dell'immagine digitale corrispondente da remoto è elevato come dimostrato dalle percentuali di accuratezza diagnostica.
- 2) Gli errori clinicamente significativi non sono legati al NED-DP ma a limiti individuali dei medici lettori.
- 3) Occasionali problemi possono verificarsi ma la ripetizione della procedura permette generalmente di superarli.
- 4) Il NED-DP sistema di telepatologia ibrida robotica/dinamica manovrabile da remoto, dotato di microscopio e di programmi per la visualizzazione, l'annotazione, l'archiviazione e la trasmissione delle immagini, offre un metodo non troppo costoso e relativamente accurato per una consultazione rapida a distanza, utile soprattutto per diagnosi criostatiche difficili che richiedono la consultazione da parte di anatomo-patologi esperti.
- 5) Il Sistema NED-DP è stato validato all'utilizzo "on-site" nella diagnostica intraoperatoria svolta da remoto dell'Anatomia Patologica dell'Ospedale Santa Chiara, tra la sede distaccata di Rovereto e la sede centrale di Trento rispondendo a tutti i punti previsti dalle linee guida dell'American Telepathology Association.

BIBLIOGRAFIA

1. Richard J. Zarbo et al.; Indications and Immediate Patient Outcomes of Pathology Intraoperative Consultations: Arch Pathol Lab Med 1996; 120:19-25.
2. Novis DA, Zarbo RJ. Interinstitutional comparison of frozen section turnaround time. A College of American Pathologists Q-Probes study of 32868 frozen sections in 700 hospitals. Arch Pathol Lab Med 1997;121: 559-567
3. Winokur TS et al. A prospective trial of telepathology for intraoperative consultation (frozen sections). Hum Pathol 2000;31(7): 781-785
4. Kaplan KJ et al. Use of robotic telepathology for frozen-section diagnosis: a retrospective trial of a telepathology system for intraoperative consultation. Mod Pathol 2002;15(11): 1197-1204
5. Farahani N, Pantanowitz L. Overview of Telepathology. Surg Pathol Clin 2015;8(2): 223-231.
6. Dietz et al. Review of the use of telepathology for intraoperative consultation. Expert Review of Medical Devices 2018; 18: 1-8.
7. Kaplan KJ, Rao KV. *Digital Pathology - Historical Perspectives, Current Concepts and Future Applications*. Springer; 2016
8. Brauhut et al. Fifth Generation Telepathology Systems. Diagnostic Pathology 2013, 8(Suppl 1):53.
9. Pantanowitz et al. American Telemedicine Association clinical guidelines for telepathology. J Pathol Inform 2014; 5(1): 39
10. 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* 2009;26(4): 165-176.

11. Weinstein RS, Descour MR, Liang C, Bhattacharyya AK, Graham AR, Davis JR, Scott KM, Richter L, Krupinski EA, Szymus J, Kayser K, Dunn BE. Telepathology overview: from concept to implementation. *Hum Pathol* 2001;32(12): 1283-1299.
-

