

# O papel do DICOM na Patologia Digital

Adriana Murraças

Rui Lebre

**Resumo** - A área da Patologia não escapou à evolução da era digital, surgindo na última década as primeiras tecnologias que permitiram a digitalização de lâminas histológicas, introduzindo um novo ramo na medicina, a Patologia Digital (PD). O aparecimento dos *Digital Slide Scanners* (DSS) permitiu a produção das imagens denominadas *Whole Slide Images* (WSI), que possuem características, formas de manuseamento e exploração similares às imagens produzidas pelos microscópicos óticos. As imagens WSI comportam uma grande quantidade de dados, que pode chegar a dezenas de Gigabytes, devido à necessidade de grande resolução de imagem e de aquisição em múltiplas ampliações, o que representa desafios acrescidos no armazenamento e gestão destes ficheiros. Porém, um outro desafio reside na falta de um formato de ficheiro universal, comprometendo a interoperabilidade entre sistemas, especialmente relevante numa das aplicações da PD, a telepatologia, e na integração das imagens em *software* do tipo PACS (*Picture Archiving and Communication System*). Neste contexto, insere-se o *standard* DICOM que, com provas de implementação de sucesso em outras áreas, se assume como a primeira tentativa de uniformização do tipo de ficheiro da PD, introduzindo extensões, nomeadamente o Suplemento 122 e Suplemento 145, que definem a abordagem DICOM para o *workflow* da patologia. A presente monografia revisita os principais conceitos associados à PD, dá especial foco aos Suplementos DICOM, referindo no final as principais aplicações, perspectivas futuras e desafios nesta área em expansão.

**Abstract** - The field of pathology has not escaped the evolution of the digital era. In the last decade emerged the first technology that allowed scanning of histological slides, introducing a new branch in medicine, the Digital Pathology (PD). The development of Digital Slide Scanners (DSS) allowed the production of images called Whole Slide Images (WSI), which have characteristics, handling ways and operation similar to images produced by optical microscopes. The WSI images comprehend a large amount of data, which can reach tens of Gigabytes, due to the need of high resolution images and acquiring multiple zoom levels, representing additional challenges in the storage and management of files. Yet another challenge is the lack of a universal file format, compromising interoperability between systems, particularly relevant in telepathology and in the integration of images in a PACS (Picture Archiving and Communication System) type software. In this context, the DICOM standard stands out, with successful implementation in other areas, and it is

assumed as a first attempt to standardize the type of file in PD, introducing extensions named Supplement 122 and Supplement 145, which represent the DICOM approach to define the workflow of pathology. The present work revisits the main concepts associated with PD, giving special focus to DICOM Supplements, referring some of the main applications, future prospects and challenges in this growing area.

## I. INTRODUÇÃO

O principal foco da especialidade de patologia é a identificação de anormalias estruturais (morfológicas), a olho nu (macroscópicas) ou microscópicas, e encontrar possíveis relações com perturbações funcionais dos tecidos, identificando doenças. Para tal, o estudo patológico requer conhecimentos sobre a anatomia normal dos tecidos e órgãos, assim como dos mecanismos bioquímicos e fisiológicos inerentes, e ainda o reconhecimento das alterações desse estado normal [1].

A patologia compreende inúmeras subespecialidades, umas focadas na anatomia, outras na prática clínica e ainda a um nível molecular:

- Patologia Celular, incluindo a histopatologia (estudo dos tecidos) e citopatologia (diagnósticos baseados no estudo de células individualizadas);
- Patologia Forense;
- Microbiologia (estudo das doenças infecciosas e as suas causas);
- Hematologia (estudo laboratorial de doenças do sangue);
- Patologia Química ou Bioquímica Clínica (estudo da química do corpo, normalmente por determinação de níveis de substâncias que circulam no sangue ou urina);
- Imunologia (estudo das defesas do corpo contra ameaças do meio externo);
- Genética (estudo de características e doenças herdadas ou predisposição para as mesmas).

Porém, a Patologia Celular, sobretudo a histopatologia, é o foco central da generalidade das avaliações clínicas relacionadas com tratamento de doentes [2]; é esta especialidade que o presente trabalho pretende focar, onde se optou por referir como patologia em vez de

histopatologia, visto que a literatura consultada não faz tal diferenciação.

Múltiplos avanços têm sido conseguidos na compreensão dos processos que causam a doença; porém, o objetivo da patologia tem permanecido igual, assentando na visualização, análise e comparação de espécimes de tecido em lâminas de vidro próprias para o efeito. Tal espécime, que pode derivar de diferentes fontes (humanos, animais, por exemplo) e é recolhido previamente sob condições controladas, passa por várias etapas de preparação até estar pronto a visualizar; enumerando, tem-se a fixação, desidratação, clarificação, inclusão, microtomia e coloração (Fig. 1). Por fim, a prática comum determina a examinação do espécime por observação direta através do microscópio ótico, que providencia imagens de alta resolução sob diferentes ampliações [3]–[5].

No caso do ser humano, as aplicações da patologia são inúmeras, podendo-se analisar espécimes de todos os sistemas anátomo-fisiológicos existentes no corpo humano; são exemplos: sistema cardiovascular, trato respiratório, sistema nervoso, sistema locomotor, trato urinário, sistema endócrino, pele, entre outros [1], [2].



Fig. 1 - A técnica Histológica: resumo das etapas necessárias na preparação de lâminas histológicas para observação em microscópio ótico. Adaptado de [6]–[8].

## II. A PATOLOGIA DIGITAL

Durante muitos anos, o microscópio ótico foi o instrumento indispensável na prática da patologia. Apesar da precisão de análise utilizando lâminas tradicionais, é possível que o mesmo profissional assuma diferentes conclusões sobre a mesma lâmina, quando a analisa em diferentes dias. Adicionalmente, o processo de armazenamento das lâminas é trabalhoso, exigindo que fiquem acessíveis, limpas e protegidas, o que acarreta maiores cuidados e espaço físico [5]. Durante as últimas décadas, a partir do ano 2000, surgiu um novo ramo na medicina: a Patologia Digital (PD), também denominada microscopia virtual ou *Whole Slide Imaging* (WSI, optou-se pela utilização de alguns termos em inglês) [3], [5].

Genericamente, pode definir-se a PD como a conversão de uma imagem ótica de uma lâmina clássica para uma imagem digital que pode ser visualizada num computador; porém, numa definição mais atual e como consequência do crescimento exponencial desta modalidade, a PD define-se como o ramo dos sistemas de informação relacionados com a patologia anatómica e a microanatomia. Desta forma, estes sistemas permitem a visualização digital de espécimes, mas também uma completa gestão e organização dos mesmos, permitindo a sua visualização em tempo real, comparação, reconstrução bi/tridimensional, arquivo, compilação com outros dados do paciente, propagação de imagens a nível global para visualização e aconselhamento, utilização para fins pedagógicos, uso clínico, investigação, entre outros.

A introdução da patologia no mundo digital trouxe várias vantagens:

- perpetuação da visualização das lâminas, visto que ficam armazenadas num ficheiro digital, tornando-se permanentes e facilmente acessíveis;
- aceder a espécimes anteriormente preparados, reunindo um histórico histológico de um paciente;
- comparação simultânea (no mesmo monitor de visualização) de duas lâminas (e.g. comparação entre espécimes de controlo e o espécime suspeito);
- escrita de relatórios ou comentários na mesma janela de visualização;
- anotações na imagem;
- potencial para utilização na investigação e ensino;
- facilidade de visualização, com possibilidade de incluir múltiplas ferramentas de processamento;
- transmissão de imagens a longas distâncias, permitindo a criação de uma rede integrada de patologistas, processo denominado telepatologia [9].

Para possibilitar tal digitalização, foram criados os *Digital Slide Scanners* (DSS): dispositivos que permitem a captura digital da imagem da lâmina, combinando vantagens das câmaras digitais (sensores eletrónicos que geram sinais elétricos, depois convertidos a sinais digitais) com captura múltipla de imagens enquanto o sensor se movimenta (sem movimentar o objeto de interesse). A imagem adquirida pelos DSS tem o nome de WSI, visto que representa a

lâmina completa (e não apenas partes ou secções), sob diferentes níveis de ampliação, com elevada resolução e num tempo útil de aquisição. Este processo requer que os DSS tenham capacidade de realizar a técnica de *stitching*: processo que faz a aquisição de vários conjuntos de subimagens, e depois procede à sua combinação, constituindo um conjunto maior e, por fim, a imagem WSI final [3], [9]. Esta técnica permite a aquisição de imagem em diferentes níveis de ampliação (possibilita explorar mais perto e com melhor detalhe estruturas mais pequenas, num certo plano) e também a aquisição nos três planos (x, y e z, possibilitando reprodução de imagens tridimensionais, tendo em conta a espessura do espécime – 3 a 8  $\mu\text{m}$  geralmente) [9], [10].

Ao contrário da radiologia, que desde há muitos anos se tornou completamente digital, estima-se que a patologia possui dez anos de atraso em termos de adoção da digitalização. Porém, acredita-se que a transformação para um ambiente de análise patológica no formato digital vai ser igualmente possível, podendo considerar-se como referência as soluções desenvolvidas para a radiologia. Prova disso é o aparecimento no mercado de mais de dez vendedores de sistemas WSI nos últimos cinco anos [9], [11]. Contudo, é importante reconhecer as diferenças entre estas duas modalidades (Tabela 1).

Tabela 1. Diferenças entre a radiologia e a patologia no que consta ao processo de digitalização.

Radiologia	Patologia
Lida com Pacientes	Análise de amostras/espécimes
Aquisição já é digital	Dados analógicos são posteriormente digitalizados
Fácil gestão do tamanho do ficheiro	Necessária bastante capacidade de armazenamento dado o grande tamanho dos ficheiros
Protocolo de aquisição bem definido e posterior análise pelo clínico	Comutações entre ambiente de observação digital e ambiente de laboratório (por vezes são necessárias colorações adicionais, após a primeira observação)
Mais incómodo repetir a aquisição (novo contacto e agendamento com o paciente)	Aquisição facilmente repetida (colocar a lâmina de novo no scanner)
Imagens em escala de cinzentos	Imagem com coloração (dificuldade na standardização da cor e na replicação das intensidades entre diferentes profissionais)

Muitos conceitos da PD têm relação com a informática médica, que se propõe em utilizar informação médica ou biológica para melhorar a gestão e organização do diagnóstico clínico, recorrendo a tecnologias avançadas. Nasce o ramo da Informática para a Patologia, onde a PD é uma das suas ferramentas, em conjunto com telepatologia, recursos na Web entre outros. O espectro de aplicações da Informática para a Patologia está pouco definido, devido à sua recente introdução como ferramenta para a patologia;

porém, assume-se que pode atingir três diferentes áreas, que são a educação, a clínica e a investigação [12]. Mais adiante discutir-se-á o rol de aplicações da PD com maior pormenor.

### III. O PAPEL DO DICOM

Quando se pensa em *standards* para a imagem médica geralmente incluem-se parâmetros como a resolução de imagem, número de cores, resolução do *display*, razão de compressão e formato de ficheiro. A imagem patológica possui requisitos de aquisição e é influenciada por fatores não relativos à imagem, dificultando a uniformização. Alguns conceitos devem ser considerados na criação de *standards* para a patologia:

- sistemas com capacidade de partilha de ficheiros;
- permitir a transmissão da informação relativa à cor tendo um valor de base (calibração da cor);
- utilização de parâmetros de *display* recomendados;
- imagens devem ter utilidade para o patologista, não sendo necessariamente melhores ou piores comparativamente à imagem por microscopia ótica;
- criação de mecanismos de avaliação da qualidade da imagem [13].

A introdução da PD acarreta diversos desafios na uniformização, especialmente devido à grande quantidade de dados que têm que ser processados, digitalizados e arquivados. A digitalização de uma lâmina pode chegar a dezenas de gigabytes: um espécime possui dimensões aproximadas entre 20×30 mm; assim, uma imagem WSI poderia comportar 40 GB de dados não comprimidos; esta quantidade de dados pode aumentar se forem adquiridas imagens em diferentes níveis de ampliação [14]. Tal quantidade de dados exige recursos computacionais elevados, quer no espaço de memória disponível, quer na capacidade de transferência dos dados [15]. Por outro lado, imagens de grandes tamanhos necessitam da aplicação de técnicas de compressão, neste caso *lossy* pois consegue atingir razões de compressão 10 a 30 vezes maiores que as técnicas *lossless*, sem comprometer as propriedades diagnósticas da imagem [14].

A integração da patologia digital num sistema de informação já existente num hospital apenas é possível se for utilizado um formato *standard* de ficheiro, que permita a interoperabilidade. Tal integração possibilitaria, por exemplo, a comunicação entre um sistema de informação laboratorial com um sistema de informação de radiologia; a ligação entre repositórios permitiria agregar todo o material relacionado com o paciente, disponibilizando-o para todo o pessoal clínico.

A uniformização dos sistemas de informação em radiologia foi conseguida através do uso do *standard* DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Atualmente adaptou-se o DICOM para comportar as imagens WSI [14].

Em 2007, Zwönitzer *et al.* [15] listaram os componentes e especificações técnicas que seriam necessárias desenvolver

para possibilitar a introdução do DICOM na patologia, entre eles:

- descrição do *workflow* e definição de um modelo do mundo real;
- desenvolvimento de um modelo de informação, adaptando os níveis de bloco (de parafina), espécime e lâmina no já determinado esquema DICOM *patient-study-series-image*.
- definição de algoritmos de compressão de imagem e correspondente avaliação;
- integração de informação secundária (coloração, espessura do bloco, anotações) conforme o DICOM;
- desenvolvimento de procedimentos de gestão e arquivo de dados que totalizam mensalmente na gama dos terabytes.

Através desta listagem, percebe-se que o DICOM não possuía capacidades de lidar com a imagem patológica. Para corresponder a tais necessidades, foi criado um Grupo de Trabalho (DICOM Working Group 26, “Digital Pathology”) dedicado à criação das extensões que o DICOM precisava para suportar as necessidades da patologia e da imagem WSI. Tal grupo definiu várias metas, onde se incluem a definição de *standards* para facilitar a aquisição, visualização, transferência e armazenamento da imagem e o melhoramento da integração do modelo de informação para que integre espécimes. Os trabalhos realizados e completos por este Grupo (WG-26) são a adição ao *standard* DICOM do Suplemento 122 e o Suplemento 145 [16]. Tais publicações permitiram resolver três dos principais problemas que se encontravam na incorporação das imagens WSI no DICOM: integração do conceito de espécime, gestão do grande tamanho dos ficheiros e acesso a sub-regiões da imagem aquando o processo de visualização [17].

#### A. DICOM: Suplemento 122

O Suplemento 122 do *standard* DICOM [18] define atributos DICOM para a identificação e descrição de espécimes, adicionando um novo Módulo (*Specimen Module*) à *Information Entity* (IE) de Imagem já definida no DICOM. Foi definido um novo *DICOM Model of the Real World* que integra os espécimes, criando-se os novos objetos “specimen”, “container”, “component”, “preparation step” (Fig. 2). É importante entender a definição destes novos objetos e perceber onde se encaixam no *workflow* da patologia. O objeto “specimen” refere-se à amostra/entidade física extraída pelo médico que é levada para análise; tal amostra pode ser constituída por um ou mais objetos, ou seja, um *specimen* pode incluir múltiplos fragmentos de tecido (múltiplos objetos); cada *specimen* tem que ser identificado. A partir da amostra podem surgir *child-specimens*, mas definidos com iguais propriedades que o *specimen*; porém, podem comportar atributos da amostra que lhes precedeu. O objeto “container” descreve o recipiente que comporta o *specimen*; o *container* pode ser um bloco de parafina (ver etapa 5 da Fig. 1) ou então ser constituído por vários “components”, por exemplo, a

lâmina de vidro, a respetiva lamela (fino material transparente, geralmente retangular e de menores dimensões que a lâmina, que é colocado por cima do espécime com o objetivo de proteger a preparação e achatar igualmente toda a amostra) e a “cola” que junta os dois últimos componentes (meio de montagem colocado entre o espécime e a lamela). Os *containers* possuem identificadores distintos dos identificadores do *specimen*; geralmente, existe um *specimen* por *container*; porém, é possível haver mais que um *specimen* num só *container*, daí a necessidade de criar identificadores individualizados, permitindo flexibilidade. Desta forma, o *Specimen Module* define atributos para identificação e descrição dos espécimes, incluindo: atributos de identificação (específicos) do espécime (dentro de uma instituição e entre instituições); atributos de identificação e descrição do *container* onde reside o espécime; atributos descritivos da colheita, amostragem, processamento/coloração do espécime; atributos que descrevem o espécime e a sua amostra precedente quando necessário. Não existem atributos no *Specimen Module* que comportem informação diagnóstica, opiniões ou interpretações [17]–[19].

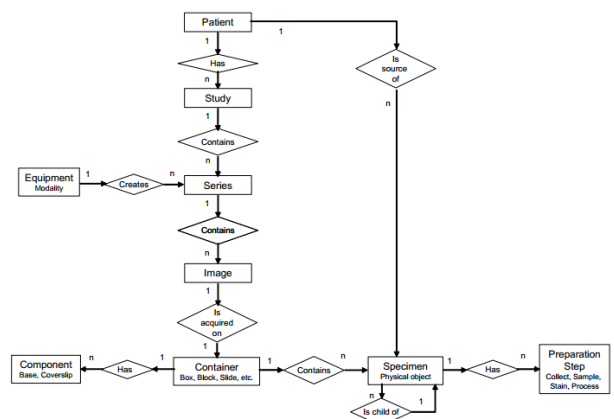


Fig. 2 - DICOM Model of the Real World redefinido para a integração do espécime, criando os objetos “specimen”, “container”, “component”, “preparation step” [18].

#### B. DICOM: Suplemento 145

A patologia está sob transformação e a era digital está a ter relevância predominante neste processo. Esta transformação é potenciada pelos equipamentos de digitalização disponíveis comercialmente, que proporcionam imagens WSI que, por sua vez, não são mais do que imagens microscópicas de alta resolução. Dada esta elevada resolução e proporcional tamanho das WSI, o manuseamento das imagens por patologistas, que requer a capacidade de rápido *pan & zoom*, torna-se impossível utilizando um sistema tipo PACS (*Picture Archiving and Communication System*).

Até há bem pouco tempo, o *standard* DICOM não previa imagens bidimensionais como as WSI, manuseamento de imagens lado a lado ou múltiplas imagens com diferentes resoluções.

Com vista ao facilitamento da adoção da PD em hospitais e laboratórios, é desejável a criação de instrumentos e sistemas para tratamento de visualização de WSI, obedecendo aos critérios definidos no Suplemento 145 do *standard DICOM* [20].

Devido ao seu tamanho, as imagens de uma lâmina não se conseguem visualizar na sua totalidade em alta resolução. Em vez disso, os patologistas percorrem o *slide* a uma baixa resolução (*pan*) e depois ampliam (*zoom*) uma sub-região selecionada e com interesse diagnóstico da imagem. De forma a conseguir realizar rápido *pan*, os dados da imagem podem ser armazenados sob a forma *tiled*. Tal formação permite o acesso aleatório a qualquer sub-região da imagem, sem requerer o carregamento (*load*) de grande quantidade de dados. Para facilitar o rápido *zoom*, a imagem pode ser armazenada sob várias ampliações pré-calculadas. Isto permite a obtenção das sub-regiões a uma qualquer ampliação sem ter que carregar grandes quantidades de dados cada vez que requisitamos uma ampliação. Se forem capturados múltiplos planos em *z*, podem ser armazenados como imagens separadas para facilitar o carregamento de sub-regiões.

A forma simples de guardar imagem bidimensional é na forma *Single Frame Image Organization* (Fig. 3). Os pixéis da imagem estão armazenados no canto superior esquerdo, em linhas ao longo da imagem; todos os pixéis são armazenados em linhas.

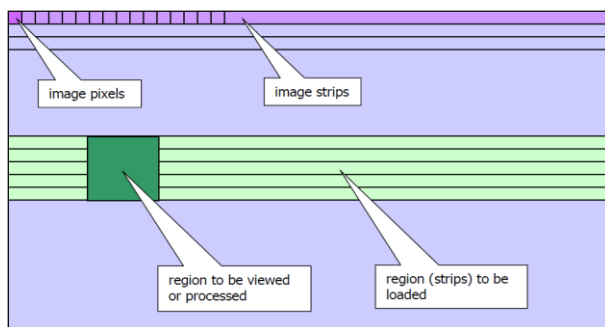


Fig. 3 - Organização para armazenar imagem 2D: *Single Frame Image Organization* [20].

Contudo, esta organização tem limitações no que diz respeito à sua aplicação nas imagens WSI: para visualizar e processar um subconjunto da imagem (Fig. 3 – região com cor verde escuro), o subconjunto que tem que ser carregado para aceder a tal região é muito maior (Fig. 3 – linhas com cor verde claro).

Uma maneira mais sofisticada de armazenar imagens 2D é em organização *tiled* (Fig. 4). O armazenamento dos pixéis da imagem começa no canto superior esquerdo, sob a forma de “azulejo” (*tiles*); todos os pixéis são assim armazenados. Apesar de ser uma organização mais complexa, é mais adequada ao conceito de WSI, visto que permite visualizar e processar um subconjunto (Fig. 4 – região com cor verde escuro) com o carregamento de um pequeno subconjunto da imagem (Fig. 4 – região com cor verde claro). Um parâmetro que se deve ter em atenção é o

“tamanho do azulejo”, visto que vai afetar a performance do acesso à imagem.

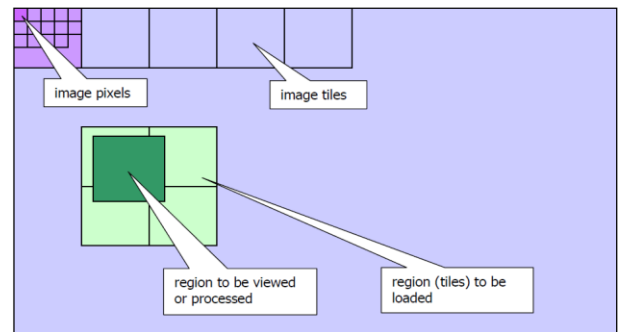


Fig. 4 - Organização para armazenar imagem 2D: *Tiled* [20].

A organização *tiled* facilita o processo de rápido *pan*; porém, existe ainda um problema relacionado com o *zoom*. A uma elevada resolução, tem que se aceder a uma pequena área da imagem para permitir a visualização de uma dada região (Fig. 5 – região com cor verde escuro); a uma resolução mais baixa, tem que se aceder a áreas progressivamente maiores para visualizar a mesma região (Fig. 5 – regiões com cor verde mais claro). No caso extremo, para visualizar um *thumbnail*, teriam que se aceder a todos os dados da imagem.

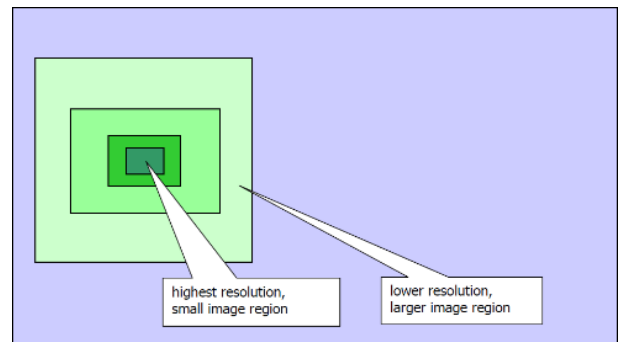


Fig. 5 - Problema de *zoom* na organização *Tiled* [20].

Para resolver este problema, podemos pré-calcular uma versão de baixa resolução da imagem completa.

Assim, uma organização típica para WSI em patologia é o formato em pirâmide (Fig. 6). Segundo este esquema, a imagem WSI consiste em múltiplas imagens em diferentes ampliações (a “altitude” da pirâmide corresponde ao nível de *zoom*). A base da pirâmide contém a maior resolução, enquanto o vértice superior contém o *thumbnail* com menor resolução. A imagem *thumbnail* é uma versão de baixa resolução da imagem, que facilita a visualização da totalidade da imagem. Um ou mais níveis intermédios podem ser criados, a resoluções intermédias, para facilitar o carregamento dos dados a uma resolução arbitrária. Cada imagem da pirâmide é armazenada como uma série de *tiles*, que facilita o rápido carregamento de sub-regiões da imagem.



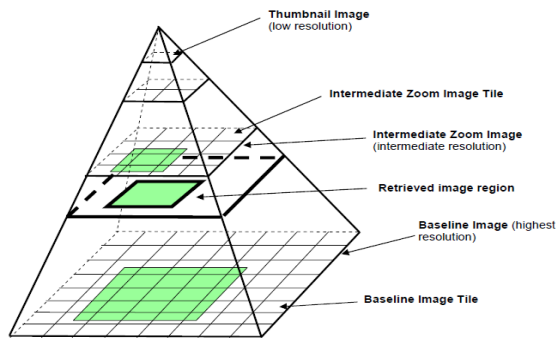


Fig. 6 - Organização dos dados WSI em pirâmide. Ilustra-se o acesso a uma região da imagem num valor arbitrário de resolução, entre o nível de base e o primeiro nível intermédio. As regiões marcadas com sombra indicam os dados que têm que ser acessados à imagem para sintetizar a sub-região de interesse a uma certa resolução [20].

Devido ao seu tamanho, as WSI estão muitas vezes comprimidas. Para a maior parte das aplicações, viu-se que as técnicas de compressão *lossy*, como a mais correntemente utilizada JPEG2000, são indicadas visto que não há perda de informação diagnóstica, tem uma elevada razão de compressão e comportam poucos artefactos de imagem.

Desta forma, a proposta de implementação das WSI no DICOM segue um mecanismo de armazenamento em forma de *frames* individualizadas, isto é, para cada nível da pirâmide de uma imagem WSI, os *tiles* individuais são armazenados num formato de objeto DICOM do tipo *multi-frame*.

Cada nível de resolução é armazenado separadamente na série DICOM. O objeto de imagem descreve apenas um nível. Cada nível é composto por vários *tiles*, que podem estar ou não todos presentes (Fig. 7).

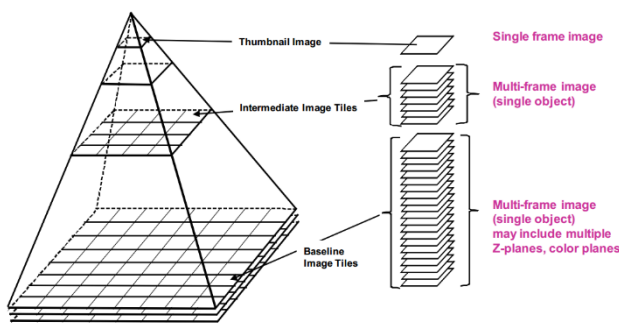


Fig. 7 - Correspondência entre a organização dos dados WSI em pirâmide e uma série DICOM [20].

Múltiplas imagens sob várias resoluções são necessárias para comportar a imagem WSI; porém, cada nível de resolução pode conter vários planos-Z, que podem comportar aquisições em diferentes pontos focais. Desta forma, cada plano pode ser armazenado como um objeto separado dentro da série DICOM ou, em alternativa, todos os planos de um dado nível podem ser armazenados no mesmo objeto de imagem. A informação do plano-Z é utilizada para o posicionamento espacial relativo dos

planos de imagem (Fig. 8). Um plano focal Z pode comportar informação sobre variações da espessura do espécime ou do seu contorno. Desta forma, esta informação pode ser utilizada para determinar as posições relativas de profundidade do plano-Z de diferentes *frames* de um dado tile numa posição (X, Y), e ainda fazer corresponder uma *frame* de um dado tile numa certa posição a uma *frame* de um tile numa posição adjacente, que contém a mesmo profundidade de plano-Z.



Fig. 8 - Planos-Z em várias *frames*; podem detetar superfície curva [20].

Cada *frame* está localizada através de três coordenadas (X, Y e Z). É assumida uma *frame* de referência, para localizar todas as outras *frames* com base no sistema de coordenadas (Fig. 9).

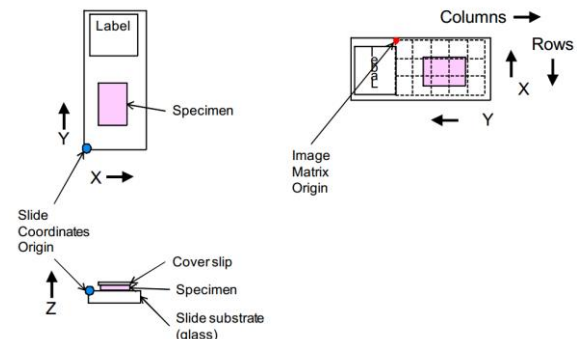


Fig. 9 - Ponto/Coordenada de origem e sistema de coordenadas utilizado para localizar cada *frame* vs. Origem da matriz de dados e respectivas colunas e linhas [20].

O suplemento 145 prevê a criação de anotações. Tais anotações são interpretadas como objetos separados da imagem. As anotações podem ser criadas muito tempo após a aquisição da imagem, num diferente equipamento e por um procedimento/processo diferente. Dado isto, tais anotações têm que ser armazenadas numa série DICOM separada. Para a mesma imagem podem corresponder vários objetos de anotação. Os objetos de anotação podem ser de vários tipos, com potencial de aplicação nas imagens WSI. O tipo *Presentation States* comporta parâmetros de visualização da imagem, incluindo seleção de área a visualizar, rotação, zoom, redimensionamento de janelas e anotações gráficas (indicadores de regiões de interesse ou anotações de texto). Este tipo de anotações pode ser aplicada a várias *frames*. O tipo *Segmentation* fornece categorização (anatômica, estrutural, funcional, química, entre outros) de áreas da imagem, tipicamente visualizada como um *overlay*. Para imagens WSI, a categorização pode

ser feita para qualquer *frame* selecionada, não sendo necessário fazer a segmentação em toda a imagem. Um outro tipo, *Structured Reporting*, captura medições, observações clínicas, análises e achados, num dado contexto e inferência, fazendo correspondência entre evidências na imagem. São exemplo de objetos estruturados os resultados da análise de imagem por CAD (*Computer-Aided Detection*). Os objetos estruturados facilitam a interoperabilidade de processos.

O DICOM comporta meios de gestão do *workflow*, utilizando para tal a *Modality Worklist* (MWL) e os respetivos serviços MPPS (*Modality Performed Procedure Step*). Tais ferramentas foram adequadas às modalidades automatizadas de *slide scanning*. Na MWL foi adicionado o *Scheduled Specimen Sequence*, uma ferramenta que permite o *scanner* fazer a *query* de itens utilizando códigos de barras presentes no *slide* (que se encontra no *Container ID*). Assim, um *scanner* WSI adquire a imagem WSI e também a etiqueta que contém o código de barras; pode interpretar esse código e utilizá-lo para comunicar com a MWL e, por sua vez, com o servidor Lab Information System (LIS). Os serviços MPPS permitem que o LIS identifique e reconheça os identificadores únicos associados a cada *slide*.

#### IV. APLICAÇÕES

As aplicações da PD podem ser categorizadas em três tópicos: educação, serviços clínicos e investigação. Porém, é importante perceber que, na prática, a aplicação da PD envolve uma combinação/ sobreposição destes tópicos [9], [12].

Na área da educação, a imagem WSI está a ser utilizada em escolas que ministram cursos de medicina, veterinária ou medicina dentária, assim como no treino e aprendizagem de patologistas em início de atividade. A área da educação assume-se como uma aplicação fácil da PD, que comporta menor risco, oferecendo grandes potencialidades e flexibilidade a custos razoáveis. Todos os anos, milhares de estudantes ingressam em cursos que incluem histologia ou patologia. A visualização de lâminas histológicas de referência é um dos processos de aprendizagem principais. Porém, lâminas de elevada qualidade têm custos mais elevados, não estando disponíveis para todos. Com a PD, todos os estudantes podem ter acesso às mesmas lâminas, garantindo a qualidade e disponibilidade (espacial e temporal) das mesmas. A eliminação da obtenção física de várias lâminas permite fazer um investimento em preparações histológicas de maior qualidade, visto que uma preparação pode servir para muitos estudantes. Por outro lado, eliminar-se-ia a manutenção dos microscópios óticos. Seria ainda possível fazer a visualização de duas lâminas ao mesmo tempo, permitindo comparações. A criação de anotações e guias seria também possível, ajudando os alunos a identificar áreas de interesse patológico. Ainda no quadro da educação, as imagens da PD podem ter aplicação em apresentações académicas, conferências, publicações

científicas, estudo autónomo e ainda a criação de uma base de dados de imagens para ensino [9], [10], [12].

Na prática clínica, a PD pode interferir no diagnóstico e acompanhamento de doentes. Os sistemas de telepatologia podem permitir as consultas remotas e aquisição de segundas opiniões. Por outro lado, o envio de lâminas para centros de análise pode ter custos bastante elevados; a PD permitiria a eliminação destes custos, possibilitando o envio de imagens em formato digital, em questão de minutos, aumentando ainda a qualidade dos serviços visto possibilitar a análise por especialistas em diversas áreas. São necessários sistemas de telepatologia (Fig. 10) dinâmicos, isto é, sistemas que permitem navegação em toda a preparação histológica, possibilitando edição, armazenamento e acesso remoto, utilizando para tal uma plataforma de interface adequada para análise e criação de relatórios; tal informação deve ser passível de integração nas bases de dados de hospitais e outras organizações de saúde. Em tais sistemas dinâmicos, é necessário garantir a comunicação eficiente entre os *slide scanners* e servidores, permitindo o acesso via intra- ou internet.

A fiabilidade de utilização da microscopia digital para fins diagnósticos assume-se como um processo complexo, determinado por vários aspetos técnicos, profissionais e legais. Estes aspetos estão relacionados com a velocidade de transferência de dados entre os *scanners* e os servidores, qualidade de imagem, espaço necessário para armazenamento das imagens, sistema de backup adequado, características da *workstation* e interface gráfica, profissionais com treino adequado para a utilização da técnicas patológico via digital, métodos de validação e transferência segura de dados, protegendo a identidade dos doentes [9], [10].

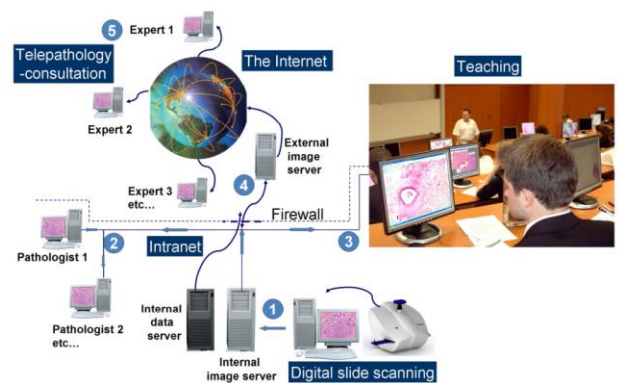


Fig. 10 - Representação de um sistema de telepatologia. (1) O *slide scanner* transfere imagens microscópicas digitais para um servidor de imagens interno; o acesso a tais imagens pode ser feito através do servidor de dados interno, recorrendo a uma rede interna (*Intranet*), por computadores de vários departamentos (*pathologist 1, 2, etc.*), com propósitos de consulta (2) ou para ensino (3); as imagens podem ser carregadas do servidor interno para um servidor externo, recorrendo a uma *Firewall* (4), permitindo o acesso via *Internet* a outros patologistas (*expert 1, 2, 3, etc.*), que podem providenciar serviços de consulta ou segunda opinião em qualquer parte do mundo (5) [10].

Atualmente, o maior desafio da telepatologia dinâmica centra-se na transferência na rede da grande quantidade de dados que comporta a imagem WSI, assim como a filtragem desses dados, garantindo a segurança de identidade aquando as transferências entre várias entidades. Procura-se desenvolver uma infraestrutura adequada à prática clínica, que permita velocidade de aquisição dos dados, assim como definição de protocolos e uniformizações relativos à avaliação da qualidade da imagem e formatos de ficheiros [9], [10].

O diagnóstico primário (diagnóstico original, baseado na análise de lâminas microscópicas, utilizado para prestação de cuidados ao doente) assume-se como a aplicação mais desejada da PD [21]. Porém, a FDA (*Food and Drug Administration*) categorizou o equipamento de PD na classe III, o que significa que necessitam de controlo e regulamentos específicos, visto poderem colocar em risco a prestação de cuidados de saúde aos doentes. Desta forma, os laboratórios nos Estados Unidos não podem utilizar a PD para diagnóstico primário. A razão pela qual a abordagem WSI requer mecanismos de controlo e regulamentos mais apertados relaciona-se com os componentes necessários à aquisição da própria imagem: são as etapas de aquisição digital da imagem e as técnicas de processamento e visualização que são vistas como novas tecnologias para esta utilização específica. Desta forma, a adição destes componentes tecnológicos para apoio ao diagnóstico primário abrange um largo espectro de aplicações (não é específico para uma doença ou tipo de amostra) e, por esta razão, pode comportar um risco mais elevado na saúde pública, com consequências graves em caso de resultados erróneos. A utilização da PD levanta novas questões de segurança e eficácia, razão pela qual os dispositivos que permitem WSI carecem de requerimentos/autorizações que demonstrem que os dispositivos possuem características que não comprometem a segurança ou eficácia. A FDA reconhece a importância deste avanço tecnológico, e planeia implementar algumas medidas (realizar estudos analíticos e clínicos que permitam avaliar precisa e objetivamente a performance diagnóstica destes dispositivos; conhecer e analisar riscos, benefícios e limitações; uniformizar procedimentos) que visam assegurar a segurança dos dispositivos da PD, requisitando estudos após implementação dos mesmos, se se achar relevante a recolha de mais informação [9], [22].

Na área da investigação, a utilização da PD exemplifica-se no desenvolvimento de marcadores moleculares de previsão e de prognóstico, assim como análise de mecanismos de sinalização moleculares e integração de dados provenientes de múltiplas fontes. A avaliação patológica das doenças requer a reunião e interpretação de vários tipos de informação, provenientes de várias áreas, dimensões e fontes; porém, a multiplicidade de informação reflete e informa sobre a complexidade das doenças e é bastante importante na sua compreensão global, na forma como afeta outros sistemas e na monitorização da sua evolução. A integração de dados patológicos em sistemas

informáticos permitiria o acesso a esta vasta informação, permitindo a investigadores terem uma visão mais informada sobre as doenças. A criação de bases de dados de imagens, acompanhadas por documentação detalhada, é essencial para a prática da investigação. Reunir coleções de imagens patológicas e respetiva informação relevante permite a sua utilização em estudos específicos para certas doenças, permitindo a comparação de espécimes de diferentes indivíduos. Ainda mais, a digitalização das lâminas histológicas permite anotações, medições, utilização de algoritmos de processamento de imagem [3], [9], [12].

## V. DESAFIOS E PERSPETIVAS FUTURAS

Durante a última década, a patologia tem beneficiado do progresso tecnológico crescente. A inovação da PD trouxe novas aplicações mas também novos desafios. Prevê-se um aumento da aplicação da técnica WSI nos próximos anos; porém, alguns desenvolvimentos e desafios estão ainda pendentes.

Na prática diária, são produzidas um grande número de lâminas histológicas. Para tal, são necessários *scanners* de digitalização rápida. Para além da velocidade de digitalização, a qualidade de imagem deve ser assegurada, prevenindo o aparecimento de zonas desfocadas.

Por outro lado, prevê-se um aumento e aceitação da utilização das imagens WSI para as aplicações já referidas. Contudo, obter aprovação da FDA seria bastante importante, assim como criação de protocolos que definam o armazenamento das imagens e a estrutura informática e tecnológica essencial para suportar a prática clínica.

A uniformização do tipo de ficheiro das imagens seria importante na comunicação e interoperabilidade dos sistemas, como são exemplo as extensões para a WSI do DICOM. Atualmente, adquirir um equipamento que permita WSI significa ficar restrito ao tipo de ficheiro do vendedor. Para além do mais, cada tipo de vendedor possui uma forma própria de lidar com questões técnicas, como a focalização da imagem, cor, contraste ou exposição.

Também são necessários estudos de validação na aplicação da PD ao diagnóstico, interpretando possíveis limitações, erros ou falhas.

Prevê-se que a utilização das WSI na área da educação permitirá uma adaptação e familiarização gradual a esta tecnologia. Porém, os custos de implementação dos sistemas e respetiva manutenção de armazenamento são algo elevados, fator que tem influenciado a aquisição de mais equipamentos [3], [5], [9].

## VI. CONCLUSÕES

Desde do seu aparecimento, a PD tem-se tornado numa ferramenta útil e valiosa na prática clínica, educacional e de investigação. A transição ficou marcada com o desenvolvimento dos DSS, permitindo a aquisição das imagens WSI. A digitalização permite o aparecimento de novas aplicações, novos métodos de análise e



processamento de imagem, comportando novos desafios. Existem ainda algumas barreiras na adoção destes sistemas; a validação desta tecnologia para propósitos de diagnóstico assume um papel relevante na aceitação pela comunidade patológica.

Prevê-se grandes desenvolvimentos da PD na próxima década, especialmente na exploração computacional das imagens.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] G. Krueger, L. M. Buja and C. Chandrasekhar, “Atlas of Anatomic Pathology with Imaging: A Correlative Diagnostic Companion”, 1st ed., Springer-Verlag London, 2013.
- [2] D. Levison, R. Reid, A. D. Burt, D. J. Harrison and S. Fleming, “Muir’s Textbook of Pathology”, 14th ed. CRC Press, 2008.
- [3] S. Al-Janabi, A. Huisman, and P. J. Van Diest, “Digital pathology: current status and future perspectives”, *Histopathology*, vol. 61, no. 1, pp. 1–9, 2012.
- [4] R. Rocha, J. Vassallo, F. Soares, K. Miller, and H. Gobbi, “Digital slides: Present status of a tool for consultation, teaching, and quality control in pathology”, *Pathol. - Res. Pract.*, vol. 205, no. 11, pp. 735–741, 2009.
- [5] C. Higgins, “Applications and challenges of digital pathology and whole slide imaging”, *Biotech. Histochem.*, vol. 90, no. 5, pp. 341–7, 2015.
- [6] G. Rolls, “An Introduction to Specimen Preparation”, *Leica Biosystems, Wetzlar, Germany*, 2011. [Online]. Disponível em: <http://www.leicabiosystems.com/pathologyleaders/an-introduction-to-specimen-preparation/>. [Acedido a: 10-Nov-2015].
- [7] G. Rolls, “An Introduction to Specimen Processing”, *Leica Biosystems, Wetzlar, Germany*, 2011. [Online]. Disponível em: <http://www.leicabiosystems.com/pathologyleaders/an-introduction-to-specimen-processing/>. [Acedido a: 10-Nov-2015].
- [8] G. Rolls, “Microtomy and Paraffin Section Preparation”, *Leica Biosystems, Wetzlar, Germany*, 2010. [Online]. Disponível em: <http://www.leicabiosystems.com/pathologyleaders/microtomy-and-paraffin-section-preparation/>. [Acedido a: 10-Nov-2015].
- [9] Y. Sucaet and W. Waelput, “Digital Pathology (Springer Briefs in Computer Science)”, 1st ed. Springer International Publishing, 2014.
- [10] T. Krenacs, I. Zsakovics, T. Micsik, L. Fonyad, S. V. Varga, L. Ficsor, G. Kiszler and B. Molnar, “Digital microscopy: the upcoming revolution in histopathology teaching, diagnostics, research and quality assurance”, *Microsc. Sci. Technol. Appl. Educ.*, Microscopy Book Series, no. 4, pp. 965–977, 2010.
- [11] F. Ghaznavi, A. Evans, A. Madabhushi, and M. Feldman, “Digital Imaging in Pathology: Whole-Slide Imaging and Beyond”, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, vol. 8, no. 1, pp. 331–359, 2013.
- [12] M. Y. Gabril and G. M. Yousef, “Informatics for practicing anatomical pathologists: marking a new era in pathology practice”, *Mod. Pathol.*, vol. 23, no. 3, pp. 349–358, 2010.
- [13] Y. Yagi and J. R. Gilbertson, “Digital Imaging in Pathology: For Standardization”, *J Telemed Telecare*, vol. 11, no. 3, pp. 109–116, 2007.
- [14] V. J. Tuominen and J. Isola, “Linking whole-slide microscope images with DICOM by using JPEG2000 interactive protocol”, *J. Digit. Imaging*, vol. 23, no. 4, pp. 454–462, 2010.
- [15] R. Zwönitzer, T. Kalinski, H. Hofmann, A. Roessner, and J. Bernarding, “Digital pathology: DICOM-conform draft, testbed, and first results”, *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 87, no. 3, pp. 181–188, 2007.
- [16] NEMA (National Electrical Manufacturers Association), “DICOM Strategic Document”, pp. 1–46, 2014.
- [17] C. Daniel, M. G. Rojo, J. Klossa, V. Della Mea, D. Booker, B. A. Beckwith, and T. Schrader, “Standardizing the use of whole slide images in digital pathology”, *Comput. Med. Imaging Graph.*, vol. 35, no. 7–8, pp. 496–505, 2011.
- [18] DICOM Standards Committee, Working Group 26, “Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Supplement 122: Specimen Module and Revised Pathology SOP Classes”, *DICOM Stand.*, pp. 1–78, 2008.
- [19] C. Daniel, F. Macary, M. G. Rojo, J. Klossa, A. Laurinavičius, B. A. Beckwith, and V. Della Mea, “Recent advances in standards for Collaborative Digital Anatomic Pathology”, *Diagn. Pathol.*, vol. 6 Suppl 1, no. S17, pp. 1–10, 2011.
- [20] DICOM Standards Committee, Working Group 26, “Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Supplement 145: Whole Slide Microscopic Image IOD and SOP Classes”, *DICOM Stand.*, pp. 1–59, 2010.
- [21] T. W. Bauer, L. Schoenfield, R. J. Slaw, L. Yerian, Z. Sun, and W. H. Henricks, “Validation of whole slide imaging for primary diagnosis in surgical pathology”, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 137, no. 4, pp. 518–524, 2013.
- [22] T. A. Faison, “Historical overview of FDA regulation of digital pathology imaging applications: the safety and effectiveness issues”, [Online]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/HematologyandPathologyDevicesPanel/UCM201450.ppt>. [Acedido a: 12-Nov-2015].