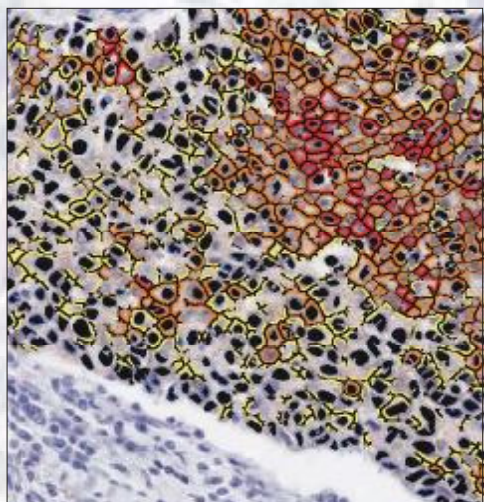




University of Twente
The Netherlands

*Bachelor Technische Bedrijfskunde
Faculteit Management & Beheer, Universiteit Twente*

Digitale pathologie onder de loep

*Studie naar implementatiemogelijkheden van
Computer Aided Diagnosis*

Openbare versie

Auteur:

Floor van Zaane MSc.

Tijdsbesteding:

Januari - april 2008

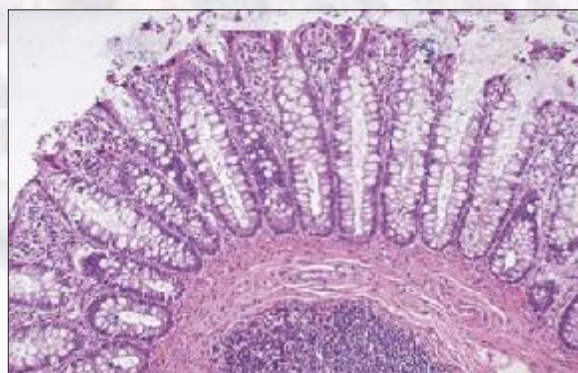
Bachelorcommissie:

Dr. Ir. A.A.M. Spil

A.J.J. Pullen MSc.

Externe begeleider

Dr. D. Vossen



PHILIPS

*Digital Pathology, Healthcare incubator
Philips Corporate Technology, Eindhoven*

PHILIPS

*Digital Pathology, Healthcare incubator
Philips Corporate Technology, Eindhoven*



University of Twente
The Netherlands

*Bachelor Technische Bedrijfskunde
Faculteit Management & Beheer, Universiteit Twente*

Bachelorverslag

Digitale pathologie onder de loep

*Studie naar implementatiemogelijkheden voor
Computer Aided Diagnosis*

Auteur:

Floor van Zaane MSc.

Tijdsbesteding:

Januari – april 2008

Bachelorcommissie:

Dr. Ir. A.A.M. Spil
A.J.J. Pullen MSc.

Externe begeleider

Dr. D. Vossen

PHILIPS



Management Summary

Men is begonnen de pathologieafdelingen van bijvoorbeeld ziekenhuizen te digitaliseren. Hierbij worden microscoopglazen met weefsel, die nu onder een gewone microscoop bekeken worden, opgeslagen als digitale afbeelding, waarna diagnose vanaf een beeldscherm mogelijk is. Met digitale afbeeldingen behoort ook automatische analyse tot de mogelijkheden. Verschillende producenten zijn op de markt van de zogenoemde Computer Aided Diagnosis (CAD) software gesprongen, waarbij weefselafbeeldingen automatisch door software geanalyseerd worden en zo de patholoog ondersteunen in het diagnoseproces. Het grootste deel van het werk van die patholoog bestaat uit analyse van mogelijk kankerweefsel. Met een verwacht aantal van 1.4 miljoen nieuwe kankergevallen in 2007 alleen al in de VS (dus patiënten met goedaardige afwijkingen niet meegerekend), is automatische ondersteuning van dit proces geen overbodige luxe.

Het onderzoek in dit rapport heeft betrekking op de vraag wat de meerwaarde van CAD is ten opzichte van het huidige proces. Dit onderzoek is uitgevoerd voor de Philips Digital Pathology Healthcare incubator. Om een algemene indruk te krijgen van hoe digitalisering in het ziekenhuis kan verlopen, wordt eerst een vergelijking met de digitalisering van de radiologie gemaakt. Vervolgens worden de huidige en gewenste situatie in pathologielaboratoria beschreven. Hierbij wordt zowel op de workflow in het gehele laboratorium als op het specifieke diagnoseproces door de patholoog ingegaan. Dit laatste gebeurt nu nog in het hoofd van de patholoog, maar CAD software moet dit gaan ondersteunen en hopelijk verbeteren.

Inhoudsopgave

INTRODUCTIE.....	6
MAATSCHAPPELIJKE ACHTERGROND	6
METHODOLOGIE	7
DIGITALISERING IN RADIOLOGIE EN PATHOLOGIE	9
DIGITALE AFBEELDINGEN IN RADIOLOGIE	9
RELATIE TOT PATHOLOGIE	10
VERSCHILLEN TUSSEN RADIOLOGIE EN PATHOLOGIE.....	11
CONCLUSIE	11
HUIDIGE SITUATIE	12
BESCHRIJVING VAN HET PROCES	12
DIAGNOSEPROCES	13
GEWENSTE SITUATIE	17
WORKFLOW IN EEN DIGITAAL PATHOLOGIELAB	17
MULTI CRITERIA ANALYSE	19
IMPLEMENTATIE VAN ALGORITMES	19
CONCLUSIES & AANBEVELINGEN.....	21
LITERATUURLIJST	22

Introductie

Maatschappelijke achtergrond

In de hele samenleving is een stijging te zien in het automatiseren van processen en het gebruik van informatiesystemen. Ook de gezondheidszorg ontkomt niet aan deze trend en steeds meer ziekenhuizen wagen zich dan ook aan het gebruik van verschillende informatiesystemen[2]. Deze systemen kunnen verschillende functies hebben, bijvoorbeeld informatie over de verleende patiëntenzorg vastleggen en het laboratorium ondersteunen. Daarnaast integreert een ziekenhuis (hospital) informatiesysteem (HIS) verschillende informatie- en communicatiestromen binnen een ziekenhuis en levert functies die door meerdere afdelingen worden gebruikt. Op deze manier moet het eenvoudiger worden om de groeiende gegevensstromen binnen (en buiten) ziekenhuizen te beheersen [3].

De ondersteunende systemen vormen niet alleen een belangrijk onderdeel van het HIS, maar kunnen ook als zelfstandige informatiesystemen worden gezien. Zo kunnen laboratorium informatiesystemen (LIS) in het pathologielaboratorium worden gebruikt om bijvoorbeeld werklijsten te produceren, etiketten af te drukken, testresultaten op te slaan en rapporten van de patiënt af te drukken. Op deze manier is het mogelijk het hele proces efficiënter en goed gestructureerd te laten verlopen. Hierdoor wordt het ook makkelijker om bijvoorbeeld kwaliteitscontroles uit te voeren [4]. Als het LIS gekoppeld is aan een HIS kunnen veel patiëntgegevens zelfs direct geïmporteerd worden.

Een andere ontwikkeling die in ziekenhuizen waargenomen kan worden is de digitalisering van beeldmateriaal [5]. Nu naast de van oorsprong digitale MRI- en CT-systemen ook de Röntgen-systemen digitale afbeeldingen produceren, komen uitwisseling van gegevens, digitale archivering en het voegen van afbeeldingen bij rapporten binnen handbereik. Om dit te kunnen bewerkstelligen zijn *picture archiving and communication systems* (PACS) ontwikkeld. Deze systemen zorgen voor de opslag, distributie en presentatie van de afbeeldingen. De DICOM standaard wordt gebruikt om dit proces te standaardiseren en communicatie tussen verschillende systemen mogelijk te maken [6].

Twee belangrijke afdelingen binnen een ziekenhuis die met afbeeldingen werken zijn radiologie en pathologie, de afdeling waar weefselbipten met behulp van een microscoop worden geanalyseerd. In de afgelopen 15 jaar is radiologie geheel of gedeeltelijk gedigitaliseerd, waardoor gehele afdelingen nu vaak totaal filmloos zijn [7]. Dit heeft geleid tot tijdswinst, minder opslagruimte en gemakkelijk versturen van afbeeldingen. Bij pathologie daarentegen wordt nog nauwelijks gewerkt met digitale afbeeldingen. De patholoog kijkt door de microscoop naar het sample en rapporteert zijn bevindingen. Vervolgens wordt het microscopieglaasje met het weefselsample gearhiveerd, zodat het weer opgevraagd kan worden bij nader onderzoek.

Door de huidige snelle ontwikkelingen op het gebied van immunohistochemie (IHC) ligt het voor de hand dat steeds meer diagnostische methoden voor verschillende ziekten, waarvan kanker in de pathologie de belangrijkste is, gebruikt gaan worden. Steeds meer eiwitten worden geïdentificeerd als marker voor bijvoorbeeld diagnose, ziekteverloop en respons op behandeling. Weefsels zullen dus op de aan- of afwezigheid van meer en meer van deze eiwitten getest gaan worden, iets wat (nog) niet gelijktijdig kan. Hierdoor zal de werkdruk van pathologen sterk toenemen, en moet gestreefd worden naar een zo efficiënt mogelijk werkproces. Met een verwacht aantal van 1.4 miljoen nieuwe kankergevallen in 2007 alleen al in de VS (dus patiënten met goedaardige afwijkingen niet meegerekend), is automatische ondersteuning van dit proces geen overbodige luxe

Laboratoria beginnen de voordelen van digitalisering in te zien. Na een trage start zijn nu een aantal ziekenhuizen en research instituten begonnen met digitalisering van het werkproces, zodat de sample analyse gebeurt vanaf een digitale afbeelding [8]. Ook de grotere brancheorganisaties zoals de CAP (VS) en USCAP (VS en Canada) zijn bezig met digitalisering, hoewel het aanbod van brancheorganisaties erg versnipperd is en een structurele aanpak daardoor ontbreekt. Door digitalisering zijn de efficiëntievoordelen zoals besproken voor de radiologie ook te behalen in de pathologie. Veel diagnoses zijn gebaseerd op afwijkingen in vorm, kleur of grootte van bepaalde weefselcomponenten, meestal cellen. Door analyse te automatiseren kan de computer een ondersteunende rol spelen bij het diagnoseproces van de patholoog. Op deze manier moet het mogelijk zijn om geautomatiseerd (semi) kwantitatieve metingen te doen, iets wat nu nog niet of nauwelijks wordt gebruikt [9]. Naar verwachting zal automatische beeldbewerking in pathologie een grote rol gaan spelen [10].

Verschillende bedrijven zijn momenteel actief om pathologen in dit digitaliseringproces te ondersteunen. Het blijkt dat bij het digitaliseren van het pathologisch onderzoeksproces nog heel wat aspecten om de hoek komen kijken. Zo zijn er bedrijven die zich richten op het digitaliseren (scannen of fotograferen) van de microscoopglazen met daarop het weefsel, bedrijven die zich bezig houden met software voor beeldanalyse, server fabrikanten en fabrikanten van database management systemen. Ook wordt er aandacht besteed aan het digitaal rapporteren (mbv spraakherkenning), het labelen van samples en het verbeteren van de communicatie van de patholoog met andere artsen.

Methodologie

In deze paragraaf wordt kort de aanpak besproken voor het beantwoorden van de betreffende deelvraag.

Digitalisering in radiologie en pathologie

Digitalisering in het ziekenhuis is een ontwikkeling die al langere tijd bezig is. Hierdoor zal er ook literatuur te vinden die betrekking heeft op dit proces. Wat is een goede methode om dit proces te implementeren? De medische wereld staat niet bekend om zijn snelle adoptie van nieuwe technische ontwikkelingen, en daarom kan lering getrokken worden uit voorgaande veranderingen. Er moet onderzocht worden of positieve factoren ook naar het digitaliseren van pathologie vertaald kunnen worden.

Veranderingen in een pathologielaboratorium

Inzicht hierin kan door middel van een workflow analyse verkregen worden; welke handelingen moeten er verricht worden om van biopsie uiteindelijk tot diagnose te komen? Hoe gebeurt dat nu en hoe zou dat moeten gebeuren in de gewenste situatie? Omdat het in dit geval over digitale data gaat, moeten hierbij ook de verschillende informatiestromen in de gaten gehouden worden. In het boek Virtual Microscopy van Prof. dr. Kayser [1] wordt de workflow in diagnostische pathologie uitgezet. Het boek Informatievoorzieningen in de gezondheidszorg van Hasman [3] geeft ook een beschrijving van verschillende mogelijke informatiesystemen er momenteel in ziekenhuizen gebruikt worden, en hoe deze met elkaar communiceren. Zo is het mogelijk dat verschillende aparte afdelingen, zoals radiologie, laboratorium enz. beschikken over een eigen informatiesysteem, dat op zijn beurt weer aangesloten kan zijn op het ziekenhuis (*hospital*) informatie systeem (HIS).

Naast het gehele proces in een pathologielab zal ook het diagnoseproces zelf veranderen. Hierbij is het van belang na te gaan hoe dit nu in het hoofd van de patholoog uitgevoerd wordt en hoe dit digitaal optimaal zou kunnen. Door middel van een product-functie analyse (zie bijlage 1) kan zo de gewenste situatie beschreven worden, wat tevens een goed idee geeft voor een mogelijk product.

Marktanalyse

Deze stap houdt vooral literatuuronderzoek in. Niet alleen wetenschappelijke literatuur zal hierbij aan bod komen, maar ook websites zullen een grote rol spelen. Voor de marktanalyse zullen websites van concurrenten een goed startpunt zijn om te onderzoeken wat deze zoal op de markt gebracht hebben. Vervolgens kan gekeken worden welke applicaties ook daadwerkelijk aan het bedrijf toebehoren door middel van een patentenonderzoek. Hierbij moet wel in gedachte gehouden worden dat software meestal niet onder patenten valt, maar onder de copyright wetgeving. Een analyse naar welke software van welke leverancier momenteel al (veel) gebruikt wordt kan ook inzicht geven in de markt. Hierbij moet wel een onderscheid gemaakt worden tussen research-omgeving en de kliniek zelf.

SWOT analyse

Om te onderzoeken waar strategische mogelijkheden voor Philips digital pathology liggen, wordt een korte SWOT analyse uitgevoerd. Hierin worden interne sterktes (Strengths) en zwaktes (Weaknesses) uitgezet tegen externe kansen (Opportunities) en bedreigingen (Threats). Onder sterktes kunnen bijvoorbeeld vallen: patenten, kennisnetwerk en financiële middelen. Kansen zijn bijvoorbeeld nieuw ontwikkelde technologie en een veranderende markt. Deze analyse kan helpen bij het bepalen van de strategie en de daarbij behorende producten. Als de strategie al bekend is kan een SWOT helpen bij het bepalen van verbeterpunten. Hierbij moet wel opgepast worden dat nieuwe kansen niet over het hoofd worden gezien [11].

Multi-criteria analyse

Als gegevens over de verschillende algoritmes bekend zijn, zal een performance matrix gemaakt worden voor deze alternatieven. Hierin worden alle meegenomen criteria voor de verschillende algoritmes gewogen opgesomd en opgeteld. Op basis van deze performance matrix zal een Multi criteria analyse uitgevoerd worden. Hiervoor zijn verschillende mogelijkheden, zoals besproken in het dictaat MTOB. De belangrijkste zijn de Analytic Hierarchy Process (AHP), Multi Attribute Utility Theory (MAUT), ELECTRE en Simple Multi Attribute Rating Technique (SMART), elk met hun eigen voor- en nadelen. Bij het samenstellen van software aan de hand van verschillende criteria is SMART is de meest doeltreffende manier om deze multi criteria analyse uit te voeren, omdat met behulp van direct rating of swing weights de gebruiker de criteria in de (onbewust) door hem gewenste volgorde van belangrijkheid kan zetten en hier op een redelijk objectieve manier gewichten aan kan toekennen [12]. In dit rapport worden echter maar 2 criteria meegenomen, waardoor SMART niet nodig is. Door elk criteria een gewicht mee te geven zullen de algoritmes mogelijk in verschillende groepen van implementatievolgorde ingedeeld kunnen worden.

Digitalisering in radiologie en pathologie

In dit hoofdstuk wordt het digitaliseringproces in radiologie beschreven, zodat hieruit lessen getrokken kunnen worden voor de digitalisering van pathologieafdelingen in ziekenhuizen.

Er zijn twee (grote) afdelingen waarbij gebruik wordt gemaakt van afbeeldingen: radiologie (bijv. Röntgen, CT, MRI, en ook PET en SPECT, alhoewel deze laatste twee ook vaak onder nucleaire geneeskunde gerekend worden) en pathologie (bijv. cytologie en histologie). Maar wat betreft het gebruik van digitale beelden is er een groot verschil tussen deze beide afdelingen: radiologie is in de laatste jaren volledig gedigitaliseerd, terwijl op de pathologieafdeling nog niet of nauwelijks gebruik wordt gemaakt van digitale afbeeldingen. Om deze reden wordt er een blik geworpen op de digitalisering van de radiologieafdeling, zodat inzichten hieruit meegenomen kunnen worden in het digitaliseringproces van de pathologie.

Naast het gebruik van digitale afbeeldingen, spelen er nog andere digitaliseringprocessen in ziekenhuizen. In verschillende is (een deel van) het proces geautomatiseerd. Ziekenhuis informatie systemen (HIS) worden steeds vaker gebruikt om de informatiestromen in het ziekenhuis gecontroleerd te houden. Het HIS loopt in een optimaal geautomatiseerd ziekenhuis als een rode draad door alle gebruikte informatiesystemen. Van bestuurlijke beslissingsystemen en management informatiesystemen tot bijvoorbeeld radiologiesystemen en systemen voor de maaltijdvoorziening, allemaal maken ze gebruik van gegevens die idealiter in het HIS zijn opgeslagen [3]. Op deze manier zijn patiëntgegevens integraal in het ziekenhuis beschikbaar, zodat niet elke afdeling gegevens als NAW, leeftijd, geslacht etc in hoeft te voeren. Maar ook de behandelend artsen, en de al gedane onderzoeken zijn zo meteen bekend bij de behandelend arts.

Digitale afbeeldingen in Radiologie

Het idee voor het gebruik van een integraal radiologie informatiesysteem (RIS) en een *picture archiving and communication system* (PACS) dateert al van rond de jaren '80 van de vorige eeuw [13]. In tegenstelling tot Röntgenbeelden die tot voor kort altijd op film stonden, zijn de afbeeldingmethoden van bijvoorbeeld MRI en CT altijd digitaal geweest en werden eventueel later op film of tape gezet om bekeken te kunnen worden. Hierdoor is het idee van het digitaal archiveren van radiologiebeelden vroeg op gang gekomen. Ook met het ontwikkelen van DICOM, de internationale standaard voor het opslaan van radiologiebeelden, is al in 1983 begonnen [6].

De ontwikkeling van de technologie in bijvoorbeeld dataopslag en pc's heeft voor een versnelling gezorgd in het proces. Werkstations werden betaalbaar en, belangrijk, mensen wisten meer en meer hoe er mee te werken [14]. Gelijktijdig is er begonnen met het digitaliseren van Röntgenbeelden, waardoor ook deze digitaal beschikbaar kwamen en er toegewerkt kon worden naar een omgeving zonder film. Op deze manier werden niet alleen kosten en tijd voor het gebruiken en ontwikkelen van de films bespaard, ook het opzoeken van gearchiveerde afbeeldingen kan nu veel effectiever [15]. De DICOM standaard was op zodanig niveau dat het algemeen aanvaard werd als de standaard voor afbeeldingen in de medische wereld [16]. Halverwege jaren negenig zijn de eerste commercieel ontwikkelde PACS systemen geïnstalleerd, en spraakherkenning maakte de technische ontwikkelingen die nodig waren voor het digitaliseringproces vrijwel compleet.

Maar alleen de beschikbaarheid van de technologie leidt nog niet tot invoering. Een breedscalige

invoering ontstaat alleen als er acceptatie is bij de gebruikers. Degene die het nieuwe proces moeten dragen, moeten er achter staan [14]. In de medische wereld is men over het algemeen nogal huiverig als het gaat om digitalisering en automatisering. Tot voor kort werd er in medische opleidingen niet of nauwelijks met computers gewerkt, waardoor veel artsen zich toch enigszins digibeet voelden.

Het overschakelen van filmopnames naar digitale opnames ging gepaard met veranderingen in het radiologieproces en de organisatie van het werk. Ook zorgde sociale en economische veranderingen voor druk op ziekenhuizen om processen te optimaliseren zodat er medisch en economisch op een zo efficiënt mogelijke manier gewerkt kon worden [17]. Voor de radiologie heeft dit geleid tot een andere workflow, waarbij zowel RIS als PACS in verschillende stadia van het proces aangeroepen worden. Hierbij speelt vooral de combinatie van RIS/HIS en PACS een rol. Voor het managen en koppelen van workflow en databases kan het handig zijn gebruik te maken van een workflow management systeem [17]. Met alleen digitale afbeeldingen (PACS) ben je er nog niet, ook het hele systeem van aanvragen, plannen en rapporteren moet digitaal zijn (of werken) [18]. Om medewerkers achter de aanpassing van het normale werkproces te krijgen, is het belangrijk om personeel al in een vroeg stadium actief bij het proces te betrekken, bijvoorbeeld door het testen van verschillende systemen, en ook daadwerkelijk naar hen te luisteren. Ook kunnen al voor de complete invoering cursussen gegeven worden om zo goed mogelijk met het systeem om te gaan, zodat iedereen weet wat te doen als het systeem is ingevoerd [19]. Uit verschillende reacties van radiologiemedewerkers die de overstap gemaakt hebben, blijkt dat de aanpassing van het personeel, toen het eenmaal zo ver was, relatief weinig weerstand heeft opgeleverd. Mensen werden vaak goed omgeschoold en begeleid. Standaard technieken bekend uit verandermanagement blijken redelijk effectief te zijn geweest in het creëren van draagvlak voor de digitalisering [20]. En natuurlijk zijn de voordelen, in de vorm van tijdsbesparing, ook duidelijk te merken in de dagelijkse routine van radiologen.

Digitalisering van het werkproces

Een belangrijk aspect is de integratie van de afzonderlijke afdelingen in het overkoepelende HIS. Optimaal zou zijn als gegevens uit het HIS direct geïmporteerd kunnen worden in andere systemen, zodat geen dubbel (invoer)werk nodig is. Via deze connectie zouden dan rapporten uit bijvoorbeeld het RIS meteen opgenomen kunnen worden in het HIS.

Hoewel er momenteel verscheidene aanbieders van PACS en RIS/HIS zijn, werkt nog steeds maar een klein deel van de ziekenhuizen met een volledig geïntegreerd, digitaal systeem [19]. Een groot probleem is dat, ondanks HL7 standaard voor medische informatie, veel RIS en HIS systemen nog niet op de juiste manier communiceren, waardoor gegevensuitwisseling bemoeilijkt wordt. Het project Integrating the Healthcare Environment (IHE) is opgezet om dit probleem te overkomen. De standaarden DICOM (afbeeldingen) en HL7 (informatie) spelen hierin een belangrijke rol. Ook wordt getracht het gebruik van systemen te standaardiseren, zodat een ziekenhuis niet afhankelijk is van 1 leverancier omdat dat de enige is waar het personeel mee kan werken [21]. Het risico op fouten bij personeel werkzaam in verschillende ziekenhuizen wordt zo ook verkleind.

Relatie tot pathologie

Bi de digitalisering van de radiologie heeft het, mede door de stand van de technologie, vrij lang geduurd voordat dit breed werd overgenomen. De overstap van een compleet analoge werkomgeving naar digitaal en geïntegreerd blijkt toch flinke veranderingen met zich mee te brengen, ook in de workflow. Op dit moment maken nog lang niet alle ziekenhuizen gebruik van een geïntegreerd systeem, hoewel de digitalisering van de afbeeldingen, op de mammografie na, wel een feit is. Het integreren van digitale afbeeldingen, PACS en RIS/HIS blijkt toch de nodige (communicatie)problemen te geven.

Ook in de pathologie moet dit integratieprobleem opgelost worden door het gebruik van goede standaards. Wel heeft pathologie het voordeel dat ziekenhuizen die nu overgaan op het gebruik van digitale pathologie vaak ook al gebruik maken van digitale radiologie en dus al beschikken over PACS. Als de standaards voor pathologie hierop aansluiten zal dit geen onoverkomelijke problemen met zich meebrengen.

De aanpassingen die in de workflow gedaan moeten worden zijn wel van wezenlijk belang, omdat veel pathologen aangeven digitale pathologie wel toe te willen passen, alleen met zo min mogelijk aanpassingen in hun taken. Dit blijkt uit gesprekken die door Philips digital pathology gevoerd zijn met verschillende pathologen. In de pathologie moet, net zoals het geval was bij radiologie, gezocht worden naar verbeteringen (meestal in de vorm van besparingen) in het proces die als driver voor adoptie kunnen dienen. Om deze reden zal in hoofdstuk 3 het huidige werkproces in een pathologielab beschreven worden en ook het proces zoals dat zou kunnen zijn in een volledig gedigitaliseerd lab komt aan bod. Er zal geprobeerd worden om veranderingen in de workflow, in elk geval voor de patholoog, zo klein mogelijk te houden (natuurlijk werken er in een pathologielab veel meer mensen, zoals technici, laboranten en secretaresses).

Verskillende voordelen van de digitalisering van radiologie zijn ook in de pathologie te verwachten na digitalisering. Een belangrijke hiervan is verbeterde communicatie. Om met collega's over een case te overleggen, hoeft men niet meer bij elkaar te komen of het hele glaasje of film op te sturen. Via netwerken kunnen diverse betrokkenen tegelijkertijd de case bekijken, waarbij 1 iemand bijvoorbeeld de leiding kan nemen en belangrijke structuren aanwijzen, zodat de rest weet waar te kijken. Dit is vooral makkelijk in multi-disiplinair overleg, waarbij niet iedereen zelfstandig een afbeelding kan analyseren.

Verschillen tussen radiologie en pathologie

Ondanks dat radiologie en pathologie beide draaien om het analyseren van medische beelden zijn er ook duidelijke verschillen die kunnen verklaren waarom radiologie al wel de stap naar digitaal gemaakt heeft en pathologie nog bijna niet. Allereerst wordt er gebruik gemaakt van afbeeldingen met verschillende eigenschappen. Bij radiologie zijn de afbeeldingen zwart-wit, bij pathologie wordt gebruik gemaakt van full colour. Hierdoor zijn de afbeeldingen voor pathologie ook veel groter, in de orde van Gigabytes in plaats van tientallen Megabytes voor radiologie. Hierdoor is het technisch nog niet zo lang mogelijk om op dezelfde manier met pathologiebeelden te werken als bij radiologie (breedbandinternet, dataopslag etc). De voordelen die voor radiologie op het gebied van opslag gelden, zijn bij pathologie nog niet binnen handbereik. Voorlopig zullen de glaasjes met weefsel nog 10 jaar bewaard moeten worden, ook al zijn hier digitale afbeeldingen van. Maar als het werken met digitale afbeeldingen overal ingevoerd is, zal er wellicht weinig reden zijn om ook de glaasjes nog te bewaren. Op termijn zal digitalisering dan ook een grote (ruimte) besparing opleveren.

Voor onderwijsdoeleinden zijn digitale afbeeldingen, voor pathologie meer nog dan voor radiologie, ook een uitkomst, omdat op deze manier alle studenten dezelfde afbeelding tegelijkertijd kunnen analyseren. Bij radiologie konden meerdere afdrukken van dezelfde case gemaakt worden, iets wat bij pathologie niet makkelijk te doen was.

Conclusie

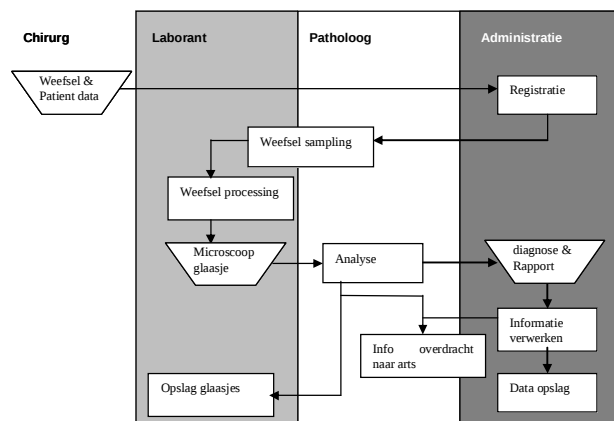
Het proces van digitalisering van de radiologie is nu algemeen bekeken en vergeleken met de situatie bij pathologie. Er zijn een aantal overeenkomsten, maar ook wat verschillen, waardoor het proces toch anders zal verlopen. Wat duidelijk is geworden is dat bij digitalisering een verandering in de workflow haast onvermijdelijk is en dat goede standaarden onontbeerlijk zijn. Standaard technieken voor verandermanagement helpen gebruikers de overstap te laten maken. In het volgende hoofdstukken zal worden ingegaan op de huidige en gewenste digitale proces in het pathologielab.

Huidige situatie

In dit hoofdstuk zal de huidige situatie zoals die nu is in een pathologielab beschreven worden. Hierbij wordt eerst ingegaan op de workflow van het totale proces, omdat in het vorige hoofdstuk naar voren is gekomen dat deze bij de digitalisering van radiologie aangepast moest worden. Vervolgens wordt ingezoomd op de analyse die de patholoog uitvoert om tot een diagnose te komen.

Beschrijving van het proces

De taak van een patholoog is om een diagnose te stellen op basis van een stukje weefsel, vaak een bipt. Het gehele proces is te zien in figuur 3.1. Het overgrote deel van de cases die een patholoog in handen krijgt gaan over mogelijke kankergevallen. Het weefsel wordt vaak door de chirurg aangeleverd maar kan ook afkomstig zijn van onder andere een radioloog, dermatoloog, gastro-entrioloog of zelfs een huisarts.



Figuur 3.1: workflow in een pathologielaboratorium [1]

Door de administratie wordt vervolgens een case aangemaakt (*registratie*). Een patholoog selecteert eventueel een stukje weefsel (*weefselsampling*) dat bekeken gaat worden en een laborant maakt vervolgens een microscopglaasje met gekleurd weefsel (*weefsel preparatie*). Dit preparatieproces kent grofweg de volgende stappen:

- Dit kleine stukje weefsel wordt gefixeerd. Dit houdt in dat in een proces wat uit meerdere stappen bestaat al het vocht in het weefsel wordt vervangen door formaldehyde en paraffine. Het stukje weefsel wordt vervolgens geheel in een blokje paraffine gegoten, zodat het makkelijk te hanteren is.
- Vervolgens worden van dit paraffineblokje flinterdunne plakjes afgesneden, met een dikte van 5-10 µm. Deze plakjes worden op een glasplaatje gelegd.
- Om verschillende weefselstructuren zichtbaar te maken, wordt gebruik gemaakt van stains, antistoffen die een kleurstof bij zich dragen. Dit staineren gebeurt tegenwoordig automatisch, waarbij meerdere stains achter elkaar gegeven kunnen worden. Toch is er nog geen standaard protocol voor het staineren van weefsel. Het uiteindelijke resultaat van dit proces is dat het gestainde weefsel weer op het glasplaatje ligt, wat nu wordt gefixeerd met een dekglasje.

De patholoog ontvangt dit glaasje. Vervolgens analyseert hij het weefsel, bijvoorbeeld om vast te stellen of een knobbeltje goed- of kwaadaardig is, of om eventueel de graad van een tumor te bepalen. Het onderscheid tussen deze typen weefsel zijn op cellulaire schaal waar te nemen. De patholoog bekijkt dit glasplaatje onder de microscoop, bij verschillende vergrotingen (of, om preciezer te zijn, met lenzen met verschillende numerieke apertuur) en met verschillende focusdiepten om verschillende delen scherp te bekijken.

Terwijl de patholoog nog door de microscoop kijkt dicteert hij een diagnose. Hierbij wordt vooral gekeken naar celkernen, celvormen, afmetingen en onderlinge positioneren van verschillende kenmerken. Wanneer weefsel gestaind is met IHC (antigenen/ stoffen) kan overexpressie van bepaalde genen of hormonen gedetecteerd worden, wat belangrijke aanwijzingen geeft over de graad en de prognose van de ziekte. Hierbij speelt vooral de intensiteit van de kleuring een rol. Als de patholoog dit nodig vindt, kan besloten worden tot het gebruik van een andere stain.

Als de diagnose gedicteerd is, kan dit door middel van spraakherkenning of het werk van de secretaresse omgezet worden in een rapport. Dit rapport wordt vervolgens naar de desbetreffende arts gebracht. Eventueel kan in een multidisciplinaire meeting deze informatie direct door de patholoog verduidelijkt worden. De glaasjes met daarop het weefsel worden na het onderzoek opgeborgen in het archief, waar deze wettelijk 10 jaar bewaard moeten worden.

De stappen in dit proces die daadwerkelijk door de patholoog uitgevoerd worden is alleen 4, en de patholoog kan assistentie verlenen bij het kiezen van het weefsel, stap 2. Een uitbreiding van dit proces is een consult, waarbij de patholoog de mening van een andere patholoog vraagt over een bepaald weefsel. Als de expert patholoog die het glaasje moet beoordelen niet in de buurt zit, wordt het microscoopglaasje wordt dan per post verstuurd naar de betreffende patholoog, deze bekijkt het en stelt een diagnose en het glaasje wordt weer terug gestuurd.

Met de huidige stand van de technologie zou een deel van dit proces vergemakkelijkt kunnen worden. Denk maar eens aan de ruimte die men bespaart als men alleen digitale afbeeldingen hoeft te bewaren in plaats van glaasjes. Ook het consulteren van collega's kan een stuk eenvoudiger. Maar andere delen van het proces zullen niet veranderen. Het hele fixeren van het weefsel blijft voorlopig op de oude manier gedaan worden, omdat een andere manier van prepareren tot een ander beeld kan leiden en daar kan de patholoog niets mee. Afbeeldingen zien er al tientallen jaren hetzelfde uit, en dat zal voorlopig ook wel zo blijven.

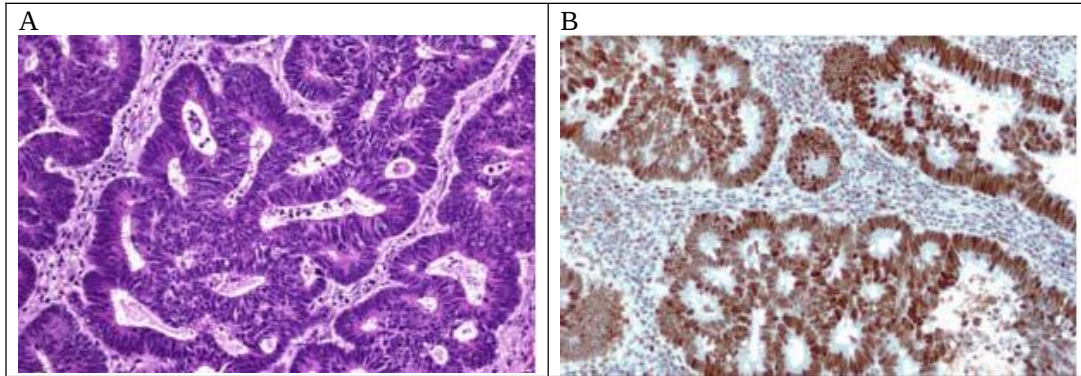
Diagnoseproces

Om software te kunnen ontwikkelen die de patholoog ondersteunt in het diagnoseproces, is het van belang te kijken hoe dit proces nu door de patholoog uitgevoerd wordt. Wat zijn de stappen die de patholoog in zijn hoofd uitvoert om tot een diagnose te komen? De belangrijkste hiervan worden in dit hoofdstuk nagegaan. Analyse gebeurt nu nog volledig door de patholoog. Menselijke interpretatie is toch enigszins bepalend voor de diagnose, en daardoor kan het voorkomen dat twee artsen hetzelfde weefsel anders beoordelen, of dezelfde arts twee gelijke weefsels in de tijd verschillend diagnosticeert [22]. Deze intra- en inter-personele variatie is terug te dringen als de diagnose mede gebaseerd is op een reproduceerbare automatische analyse, waardoor de kwaliteit van het onderzoek omhoog gaat.

Stains

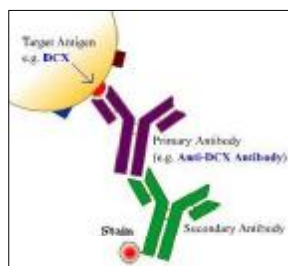
In de moderne pathologie worden weefselpreparaten standaard behandeld met een hematoxyline & eosine (H&E) stain. Deze stain kleurt zure celonderdelen, zoals de kern en RNA, blauw en het (normale) cytoplasma en collageen rood, waardoor cellen goed zichtbaar worden [23]. Hierdoor

kunnen cellen en hun onderlinge verbanden (dus weefselstructuren) gemakkelijk geanalyseerd worden. Een voorbeeld hiervan is te zien in figuur 3.2A.



Figuur 3.2: A) (klier) weefsel gestaind met H&E. B) weefsel gestaind met IHC waarbij de kern gekleurd wordt.

Een andere manier van stainer, die vaak in additie op H&E staining wordt uitgevoerd is immunohistochemische (IHC) staining. Hierbij wordt niet steeds hetzelfde onderdeel gekleurd, maar kan selectief naar een bepaald proteïne of antigeen gezocht worden. Een voorbeeld hiervan is te zien in figuur 3.2B. Expressie van bepaalde eiwitten geeft informatie over bijvoorbeeld het aanslaan van een behandeling, de agressiviteit van de tumor of wat voor soort tumor het precies is, en is daarom van belang voor het bepalen van de behandeling. Het kleuren van specifieke onderdelen gebeurt door gebruik te maken van antigenen/lichamen, die zich alleen hechten aan een bepaald gen/eiwit. Voor het detecteren van gestainde antigenen wordt meestal gebruik gemaakt van fluorescentie. Om nu te detecteren of een specifiek eiwit aanwezig is, worden er eerst primaire antilichaampjes aan het eiwit gebonden. Vervolgens wordt er aan deze antilichaampjes een secundair antilichaam gehecht, waaraan een kleurstof (meestal DAB bruin of AP rood) is verbonden. Dus als deze kleuren te zien zijn, betekent dit dat het gezochte eiwit zich daar bevindt. Dit proces is verduidelijkt in figuur 3.3. De antilichamen kunnen zich op verschillende plaatsen in de cel bevinden. Sommige zitten in de kern, anderen bevinden zich in het cytoplasma of op het celmembraan. Vaak wordt naast deze IHC stain ook nog hematoxyline gebruikt als counterstain om de celkernen ook zichtbaar te maken.



Figuur 3.3: IHC staining proces. Een primair antilichaam hecht selectief aan een eiwit. Aan dit antilichaam komt een secundair antilichaam met daaraan de stain.

Analyseprocessen

De meeste analyses die uitgevoerd worden zijn het diagnosticeren en graderen van tumoren. Maar er zijn veel verschillende soorten kanker en deze hebben verschillende microscopische kenmerken en ook verschillende belangrijke eiwitten voor IHC stains. Alle vereisen een andere analysemethode van de patholoog. In deze paragraaf worden 3 belangrijke kankersoorten behandeld: borstkanker, prostaatkanker en colonkanker [24].

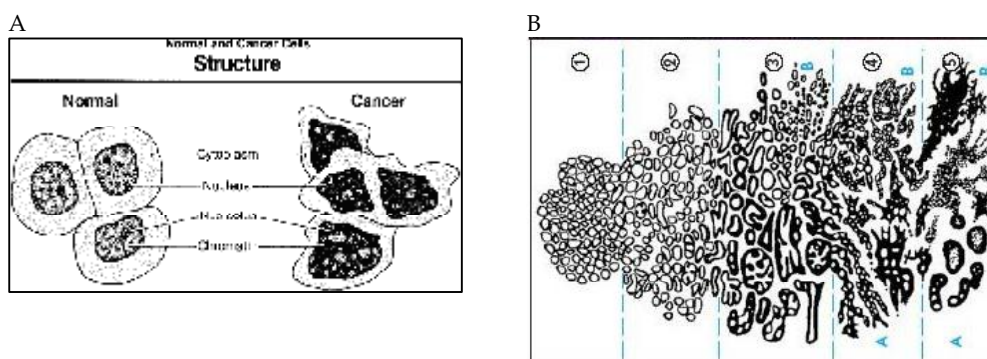
H&E stains

Bij veel tumoren vertonen de cellen een zelfde verandering. Cellen en kernen krijgen een onregelmatige vorm, de hoeveelheid cytoplasma neemt af en chromatine toe, zoals te zien is in figuur 3.4A. De patholoog let hierop als weefsels worden geanalyseerd.

Voor bosrtkanker is de meest voorkomende soort een invasieve ductale carcinoma (75%) [25]. Een veel gebruikte manier om gradatie van de tumor te bepalen is de Nottingham methode [26]. Hierbij kijkt de patholoog naar de hoeveelheid tubules die gevormd zijn, het aantal delende cellen in het tumorgebied (hoe meer het er zijn hoe agressiever de tumor) en hoe afwijkend de kernen in de tumor zijn.

Bij prostaatkanker betreft het in 95% van de gevallen een adenocarcinoma [25]. Hier kan de patholoog tumoren graderen aan de hand van de Gleason scoring. Hierbij speelt het verlies aan normale kliervormige wefelselarchitectuur, met name de grootte, vorm en differentiatie van de klieren een grote rol. Dit is te zien in figuur 3.4B. Ook veranderen de cellen van vorm en gaan een plaatachtige structuur vormen [27].

In het geval van colonkanker betreft het ook in 95% van de gevallen een adenocarcinoma, waarbij een goedaardige adenoma uitgroeide tot een invasieve carcinoma. Gradatie van colonkanker kent 3 niveaus; hoog, middelmatig en slecht gedifferentieerd. Hierbij gaat het erom in welke mate het weefsel nog op gezond weefsel lijkt. Deze gradatie is niet specifiek vastgelegd en berust dus geheel op expertise en ervaring van de patholoog [28].

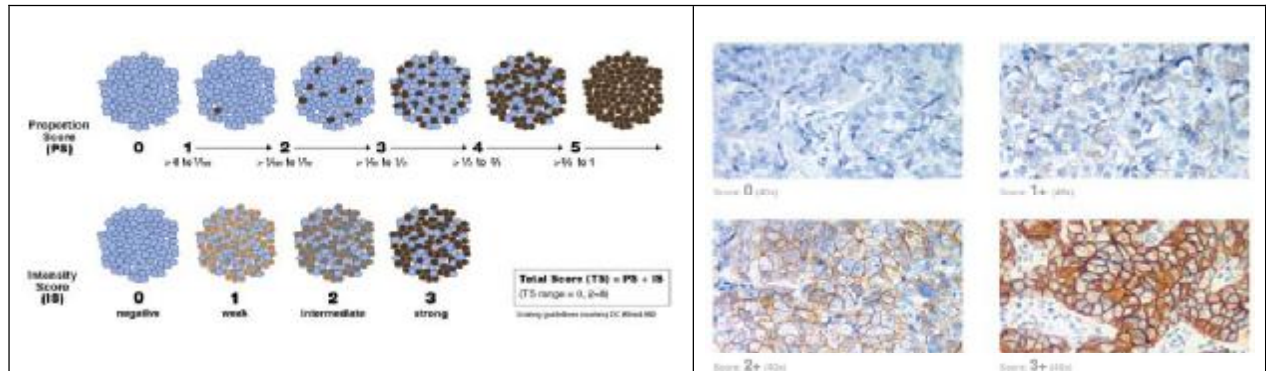


Figuur 3.4: A) Veranderingen op celniveau bij kanker. B) Gleason scoring voor prostaatkanker. Er treedt een steeds grotere verstoring van de organisatie van het klierweefsel op.

Er kan geconcludeerd worden dat voor het analyseren van H&E stains ceileigenschappen zoals vorm en grootte van belang zijn. Ook de manier waarop de cellen gerangschikt zijn in het weefsel, de organisatiegraad, geeft benodigde informatie. Verder zijn ook van klieren vorm, grootte en positie belangrijk. Door de grote variatie die er bestaat tussen verschillende mensen, zowel voor gezond weefsel als voor de manier waarop een ziekte zich ontwikkelt, gebeurt het dat een weefsel door verschillende artsen verschillend wordt gediagnosticeerd, met alle gevolgen van dien.

IHC stains

Eiwitten die gekleurd worden met behulp van een IHC stain kunnen zich bevinden in de celkern, het cytoplasma of op het celmembran. Voor het analyseren van celkernen zijn in de meeste gevallen het aandeel gekleurde kernen en de intensiteit van de kleuring van belang. Scoring hiervan wordt weergegeven in figuur 3.5A.



Figuur 3.5: A) scoring van IHC stains die de kern kleuren. B) verschillende IHC scores voor membraanstaining (www.dako.com)

De score van membraanstaining hangt af van de intensiteit van de kleuring, maar ook van de hoeveelheid membranen die gekleurd zijn en de mate waarin het membraan van een cel geheel gekleurd is. Voorbeelden hiervan zijn te vinden in figuur 3.5B. In bijlage 2 is een overzicht te vinden van welke IHC stains een rol spelen bij borst, prostaat en colonkanker, wat de functie is en waar deze kleuren.

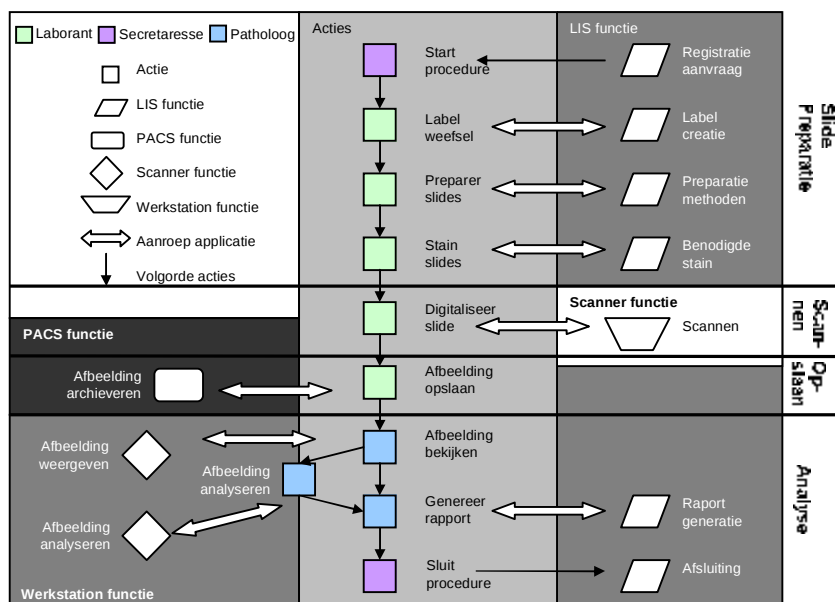
Een probleem is dat het aantal gestainde cellen en intensiteit van de kleur sterk afhankelijk zijn van de manier van staineren en de apparatuur waardoor het weefsel bekeken wordt. Hiervoor is het belangrijk dat dit proces gestandaardiseerd wordt, zodat slides uit verschillende laboratoria volgens dezelfde voorwaarden gediagnosticeerd kunnen worden.

Gewenste situatie

In dit hoofdstuk wordt de situatie besproken, zoals die plaats zou kunnen vinden in een volledig gedigitaliseerd pathologielab. Hierbij is gebruik gemaakt van de digitale workflow in een radiologielaboratorium. Ook is er geprobeerd om de workflow van de patholoog zo min mogelijk aan te passen.

Workflow in een digitaal pathologielab

In deze paragraaf wordt het gehele proces in het laboratorium beschreven zoals dat mogelijk optimaal plaatsvindt als het lab volledig gedigitaliseerd is. Hierbij wordt uitgegaan van het proces uit de vorige paragraaf, en hierin worden verschillende functies ingepast die door software uitgevoerd worden. Figuur 4.1 geeft deze workflow weer.



Figuur 4.1: workflow in een volledig digitaal pathologielab

In de meeste actieblokken zal er maar een klein deel geautomatiseerd kunnen worden en verandert het proces niet echt. Bij 'start procedure' is het mogelijk dat dit in plaats van op papier of via de telefoon via email gebeurt, waarbij meteen de patiëntgegevens uit het HIS gekoppeld worden aan de aangemaakte case in het LIS. De integratie van HIS en LIS scheelt vooral de secretaresse een hoop dubbel werk. Daarnaast reduceert het de kans op fouten door verwisselen van glaasjes enorm. Een automatiseringsstap die direct betrekking heeft op het digitaliseren van de microscoopafbeeldingen is het labelen van de weefselglaasjes. Dit label verbindt het glaasje aan de patiënt, en dit moet natuurlijk nog steeds het geval zijn als de afbeelding is gedigitaliseerd. Hierdoor is het van belang dat niet alleen de afbeelding gedigitaliseerd wordt, maar ook het label van dat glaasje. Dat kan bijvoorbeeld dmv. het gebruik van een barcode of RFID tags.

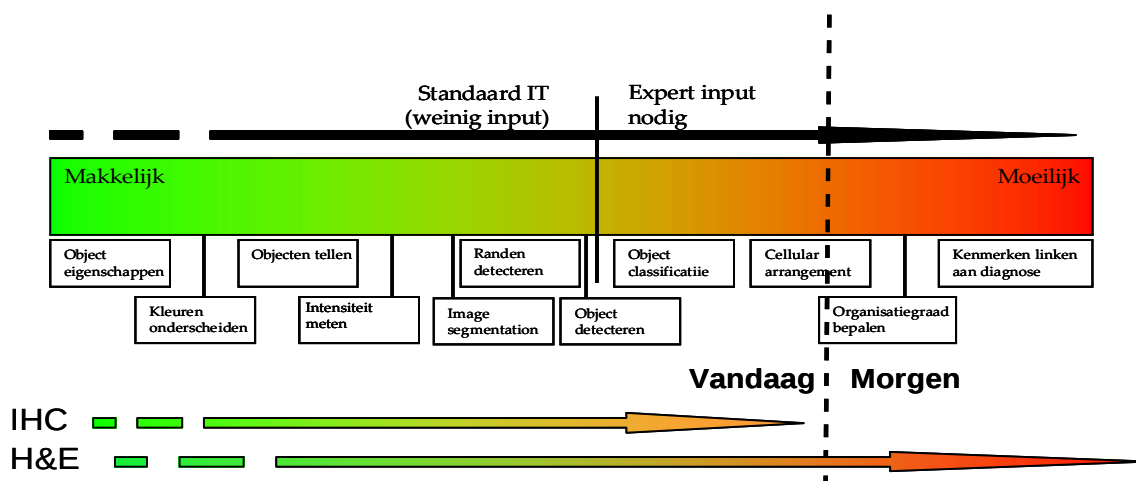
Het prepareren van de microscoopglasjes met weefsel en het staineren hiervan hoeft niet op een andere manier te gebeuren dan nu al gebeurt. Nieuwe taken in de workflow in een digitaal lab zijn het digitaliseren van de slide met behulp van een slide scanner en het opslaan van deze afbeelding op een server, zodat deze daarna voor geautoriseerd personeel beschikbaar is.

Multi criteria analyse

Nu ongeveer bekend is waar op gelet moet worden bij digitalisatie van het diagnoseproces door CAD software kan gekeken worden wat de mogelijke samenstelling van een CAD software pakket zou kunnen zijn. In voorgaande hoofdstukken komen twee criteria voor de software duidelijk naar voren. Dit zijn de technische mogelijkheid van ontwikkeling en implementatie en de relevantie van de automatische analyses voor het verbeteren van het diagnoseproces. In dit hoofdstuk zullen deze twee criteria eerst specifiek toegelicht worden en vervolgens wordt een multi criteria analyse uitgevoerd.

Implementatie van algoritmes

Er kan geprobeerd worden de gebruikswensen voor het diagnoseproces om te zetten naar algoritmes. Voor een flink aantal handelingen zal gebruik gemaakt kunnen worden van al bestaande algoritmes, zoals het meten van oppervlaktes, het tellen van objecten en het meten van intensiteit. Andere specifiek pathologische onderdelen zullen nog geheel of gedeeltelijk ontwikkeld moeten worden, veelal met input van experts. Een overzicht hiervan is gegeven in figuur 6.1.



Figuur 6.1: implementatie van verschillende algoritmes. Rechts is moeilijk, links gemakkelijk. Voor algoritmes specifiek voor pathologie is steeds meer expert input nodig, wat implementatie ingewikkelder maakt. Ook is de huidige stand van de technologie aangegeven.

Het belangrijkste onderdeel van CAD is image segmentatie. Hierbij wordt de afbeelding opgedeeld in verschillende regio's [29]. De achtergrond wordt gescheiden van de voorgrond, en ook deze kan weer opgedeeld worden in bijvoorbeeld celkernen, celwanden en klieren. Als dit gebeurt is, is het gemakkelijk om bijvoorbeeld de gekleurde kernen te tellen en de randen te markeren. Bij image segmentatie ligt ook meteen het probleem. Pathologische weefsels zijn vaak zo complex dat voor een correcte segmentatie verschillende algoritmes gebruikt moeten worden. Men kan objecten onderscheiden op basis van kleur, intensiteit en grootte, maar ook weefselstructuur en objectherkenning spelen hierbij al een rol. Voor IHC stains is segmentatie vaak gemakkelijker dan voor H&E stains, omdat de objecten duidelijker afgetekend zijn. Met kleur, contrast en intensiteit komt men hier al een heel eind, terwijl bij segmentatie van H&E stains toch ook weefselstructuur meegenomen moet worden.

In figuur 6.1 wordt met object eigenschappen allerlei morfometrische eigenschappen bedoeld als vorm, oppervlak, omtrek enz. Object classificatie is het herkennen van bijvoorbeeld kernen, cellen en artefacten. Bij cellular arrangement wordt de onderlinge structuur van het weefsel bedoeld. Vormen de cellen tubules, waar loopt de basale laag enz. Met organisatiegraad wordt bedoeld hoe de verschillende objecten en structuren georganiseerd horen te zijn en of deze ordening aanwezig is.

Voor alle analyses geldt, hoe meer de software zelf weefsels of structuren moet gaan herkennen, des te meer input van experts nodig is. Het is gemakkelijker te implementeren om het oppervlak te bepalen van een object waar de patholoog op klikt of zelfs de omtrek bepaald, dan dat het object eerst zelf gedetecteerd moet worden. Algoritmes waar expert input voor nodig is, zijn puur gericht op pathologie en dus nog niet of nauwelijks commercieel verkrijgbaar. Bij de ontwikkeling hiervan moet de kennis van een patholoog gebruikt worden om op 'dezelfde' manier te kijken naar het weefsel. Helemaal als weefselkenmerken aan een diagnose gelinked moeten worden is expertinput onontbeerlijk. Hier komt men in de categorie van *self learning programs*, waarbij de software eerst geleerd moet worden wat wat is. Dit kan bijvoorbeeld door een groot aantal afbeeldingen inclusief diagnose op te nemen en hier de overeenkomsten uit te bepalen. Deze systemen zijn ingewikkeld en momenteel nog niet te implementeren. Daarbij is het maar de vraag of deze moeite opweegt tegen de voordelen van het systeem.

Conclusies & aanbevelingen

Naar aanleiding van de in dit rapport uitgevoerde analyses kunnen verscheidene conclusies getrokken worden. Hieronder zijn deze opgesomd, met waar mogelijk aanbevelingen erbij voor implementatie of verder onderzoek.

- Standaardisatie is het sleutelwoord in het werken met digitale afbeeldingen. Voor het uitwisselen van digitale afbeeldingen zou gestreefd moeten worden naar het gebruik van de DICOM standaard, zodat ook integratie in het PACS mogelijk is.
- Uit digitalisering van radiologie blijkt dat workflow veranderingen onvermijdelijk zijn. Wel kan geprobeerd worden deze zo klein mogelijk te houden. Technieken voor het initiëren van personeel bij veranderingen blijken ook in deze situatie te werken, waardoor over het algemeen brede acceptatie van het digitale proces is ontstaan.
- Als pathologie gebruik maakt van digitale afbeeldingen, kan Computer Aided Diagnosis (CAD) helpen om deze op een meer objectieve en kwantitatieve manier te analyseren. Op deze manier worden metingen beter reproduceerbaar, en wordt de inter- en intraobjectieve variatie tussen pathologen verkleind. Dit alles draagt bij aan een beter diagnoseproces.
- CAD software kan een ondersteunende rol spelen in het diagnoseproces van de patholoog.
- Standaardisatie van het preparatie en analyseproces is nodig om (automatische) kwantitatieve analyse mogelijk te maken.
- Er moet gezocht worden naar een goede balans tussen klinische relevantie en implementatiemogelijkheden van verschillende algoritmes. Tijdens het verdere ontwikkelingsproces van het product zullen hier nog meer criteria aan toegevoegd worden.

Literatuurlijst

1. Kayser, K., B. Molnar, and R.S. Weinstein, Virtual microscopy. 2006, Berlijn: Veterinarspiegel Verlag GmbH.
2. Haux, R., Health information systems—past, present, future. *International Journal of Medical Informatics*, 2006. 75(3-4): p. 268-281.
3. Hasman, A. and G.G.v. Merode, Informatievoorziening in de gezondheidszorg. 2001, Maarssen: Elsevier gezondheidszorg.
4. Cowan, D.F., R.Z. Gray, and B.C. Campbell, Validation of the Laboratory Information System. *Informatics for the Clinical Laboratory: A Practical Guide*, 2005.
5. Cao, X. and H.K. Huang, Current status and future advances of digital radiography and PACS. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, 2000. 19(5): p. 80-88.
6. Mildenerberger, P., M. Eichelberg, and E. Martin, Introduction to the DICOM standard. *European Radiology*, 2002. 12(4): p. 920-927.
7. Ralston, M.D., et al., Progress toward paperless radiology in the digital environment: planning, implementation and benefits. *Journal of digital imaging*, 2004. 17(2): p. 134-143.
8. Kayser, K., et al., New developments in digital pathology: from telepathology to virtual pathology laboratory. *Stud Health Technol Inform*, 2004. 105: p. 61-9.
9. Cregger, M., A.J. Berger, and D.L. Rimm, Immunohistochemistry and quantitative analysis of protein expression. *archives of pathology and laboratory medicine*, 2006. 130: p. 1026-1030.
10. Saltz, J.H., Digital pathology—the big picture. *Hum Pathol*, 2000. 31(7): p. 779-80.
11. Daft, Management. 2003.
12. Van der Wegen, L.L.M., J.M.G. Heerkens, and L.C.M.M. Van Geffen, Methoden en technieken van ontwerpen en beslissen, Enschede: Universiteit Twente.
13. Wiley, G., The prophet motive: how PACS was developed and sold. 2005.
14. Van Erning, L.J.T.O., PACS, te vroeg gejuichd? *Klinische Fysica*, 1997(3): p. 5-9.
15. Mekenkamp, J.W., Ziekenhuisbrede digitalisering. 2004, Vereniging voor Zorgverzekeraars & informatici.
16. Association, N.E.M., DICOM Brochure.
17. Wendler, T. and C. Loef, Workflow management integration technology for efficient radiology. *Medicamundi*, 2001. 45(4).
18. Siegel, E.L. and B. Reiner, Work flow redesign: the key to success when using PACS. *Journal of digital imaging*, 2003. 16(1): p. 164-168.
19. Pare, G. and M. Trudel, Knowledge barriers to PACS adoption and implementation in hospitals. *International Journal of Medical Informatics*, 2007. 76: p. 22-33.
20. Thomas, S., Eight keys to a successful implementation of PACS. 2005, iSixSigma Healthcare.
21. Carr, C.D. and S.M. Moore, IHE: a model for driving adoption of standards. *Computerized medical imaging and graphics*, 2003. 27: p. 137-146.
22. Özdamar, S.O., et al., Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *International Urology and Nephrology*, 1996. 28(1): p. 73-77.
23. Junqueira, L.C. and J. Carneiro, Basic Histology. 2005: The McGraw Hill Companies, Inc.
24. Society, A.C., Cancer Facts & Figures 2007. 2007, Atlanta: American Cancer Society.
25. Emedicine, Oncology.
26. Galea, M.H., et al., The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1992. 22(3): p. 207-219.
27. O'Dowd, G.J., et al., The Gleason Score, A significant biologic manifestation of prostate cancer aggressiveness on biopsy. 2001.
28. OncoDiagnostics, V., Colorectal Cancer.
29. Pham, D.L., C. Xu, and J.L. Prince, Current methods in medical image segmentation. *Annual review of biomedical engineering*, 2000. 2: p. 315-337.
30. Lauesen, S., Software Requirements: Styles and Techniques. 2002: Addison Wesley.

Bijlage 1: Product-functie analyse

Om uiteindelijk tot een product te komen wat van waarde is voor de gebruikers, kan een productfunctieanalyse uitgevoerd worden. Het doel van deze productfunctieanalyse is:

“het productidee uit te werken en het verzamelen van kennis over de doelen die de gebruiker met het apparaat kan hebben” (Eger, 2004)

Algemeen

De stappen die voor een productfunctieanalyse uitgevoerd kunnen worden zijn:

- Belanghebbenden in kaart brengen
- Analyseren van belangen en waarden
- Functies van het product in kaart brengen
- Programma van eisen samenstellen
- Technische specificaties afleiden

Het in kaart brengen van de, zowel primaire als secundaire, gebruikers en de analyse van hun belangen en waarden geeft inzicht in de achterliggende gebruikersbehoeften. Door inzicht in dit eigenlijke doel kan vanuit een veel breder perspectief naar een ontwerp toegewerkt worden.

De functie van een product is de handeling die plaats moet vinden in het product om het doel te bereiken. Een gegeven ingangstoestand wordt gewijzigd en resulteert in de gewenste uitgangstoestand. De ‘black box’ die deze transformatie voor zijn rekening neemt is het uiteindelijke product [12]. Functies kunnen worden onderverdeeld in primair/secundair, waarbij primaire functies direct betrekking hebben op de eindgebruiker. Secundaire functies zijn van invloed op alle andere betrokkenen.

Software

Voor het ontwerpen van software wordt het opstellen van een programma van eisen vaak aangeduid met ‘requirements analysis’. Het basisprincipe hiervan komt sterk overeen met de methode voor het opstellen van een programma van eisen zoals hierboven beschreven. Eerst moeten de gebruikers in beeld gebracht worden, en door middel van gesprekken met hen komen verschillende behoeften aan het licht. Vervolgens worden deze behoeften vertaald in use cases, een soort functies. Deze use cases beschrijven wat het informatiesysteem moet kunnen. Use cases kunnen verschillen in uitgebreidheid van een enkele zin met uitleg tot een complete analyse per use case waarin actoren, randvoorwaarden, initiators, doelen etc tot in detail uitgewerkt worden. Use cases zijn alleen geschikt voor het beschrijven van functionele eisen. Non functionele eisen zoals bijvoorbeeld compatibiliteit, veiligheid en regelgeving zijn net zo belangrijk, alleen deze moeten apart opgesteld worden. Uiteindelijk worden de use cases vertaald in features, en de complete lijst hiervan kan gezien worden als ‘het’ programma van eisen [30].

Om de lijst van eisen en wensen zo compleet mogelijk te krijgen, wordt deze vanuit verschillende manieren benaderd. De meest logische stap is om gesprekken te gaan voeren met de eindgebruikers, namelijk de pathologen en de onderzoekers. Wat moet de software minimaal kunnen om voor de gebruikers aantrekkelijker te zijn dan de conventionele microscoop. Wel is het hierbij van belang dat de patholoog niet alleen bij de ‘microscoop’ functie blijft hangen. Het product moet toegevoegde waarde hebben.

Door het in beeld brengen van de workflow in het pathologielab, dus het hele traject van het starten van de case tot het sluiten van de case, met bijvoorbeeld als tussenliggende stappen de preparatie van de weefsels, het digitaliseren hiervan, het bekijken van de afbeeldingen, het analyse en diagnoseproces en het rapporteren. Door dit hele proces te doorgronden, kan gekeken worden in

welke stappen het product een oplossing kan bieden. Een voorbeeld hiervan is automatische analyse van het sample met behulp van CAD software. Het proces van geautomatiseerd diagnosticeren speelt nu nog nauwelijks een rol, maar hiermee moet wel rekening gehouden. Het analyseproces wat zich nu in het hoofd van de patholoog afspeelt moet boven tafel komen, zodat dit eventueel geïmplementeerd kan worden in de software. Ook is het van belang dat er inzicht komt in welke analyses momenteel veel werk vergen, welke juist veel uitgevoerd worden e.d. Er moet als het ware een soort prioriteitenlijstje van algoritmes gemaakt kunnen worden.

Bijlage 2: Belangrijke IHC stains voor borst-, prostaat- en colonkanker

Estrogen Receptor & Progesterone receptor

Two different stains, in analysis always used together

Place: Nucleus

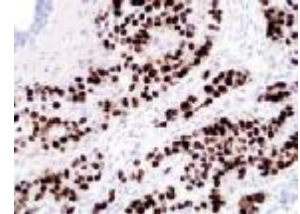
Tissue: Breast

Actions:

- Estrogen plays role in regulating growth kinetics of epithelial linings
- Binding stimulates cell proliferation and differentiation
- Estrogen mediates proliferation through activation of progesterone

Predictive value:

- Expression of ER and PR gives probability of response to hormonal therapy:
 - ER+PR+ 70% -> tend to be better differentiated
 - ER/PR +, other 30%
 - ER PR 10%
- ER/PR expression can be indication for survival
- ER predictive of recurrence of low grade tumors
- PR- risk of lymph node metastasis



HER2/Neu (Human Epidermal growth factor Receptor)

Place: Membrane

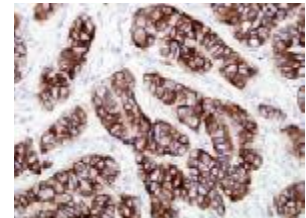
Tissue: Breast, gynecologic malignancies, prostate, pancreas

Actions:

- Proto oncogene that regulates growth
- Overexpression (~30% of all breast cancers) is direct result of gene amplification

Predictive value:

- HER2+ means response to Herceptin treatment (shrinking tumor, cancel out spread cancer cells)
- HER2+ is associated with poor prognosis
- HER2+ is associated with increased disease recurrence



Ki-67 (MIB-1)

Place: Nucleus

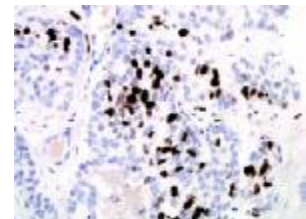
Tissue: Breast, lung, prostate and others. Not strong in bladder tumors

Actions:

- Ki-67 is a proliferation antigen, which is present in active phases of the cell cycle

Predictive value:

- Ki 67 expression correlates with growth fraction.
- More expression means faster tumor growth and



means a worse prognosis and increased recurrence.

P53 mutations

Place: Nucleus

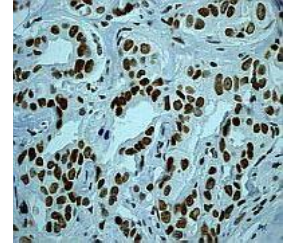
Tissue: most human cancers

Actions:

- P53 is a tumor suppressor gene
- Actor in cell-cycle regulation. Activation leads to DNA-repair or apoptosis

Predictive value:

- Mutation of p53 is always associated with poor prognosis and more aggressive tumors. For example:
 - Prostate: higher Gleason score
 - Head&Neck squamous cancer: risk of recurrence, resistance to radiotherapy
 - Melanomas: increase of depth, metastasis



Prostate Specific Antigen (PSA)

Place: cytoplasm

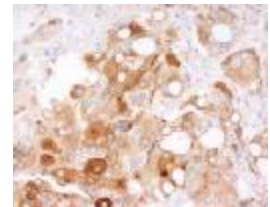
Tissue: prostate (some studies also located PSA in breasts)

Actions:

- PSA is protein produced by the cells of the prostate gland

Predictive value:

- Elevated levels of serum PSA *in blood* indicate prostate inflammatory or cancer
- The IHC levels of PSA decrease with increasing Gleason scoring



Bcl-2

Place: cytoplasm (mitochondrial membrane, ER membrane and nuclear envelope outer membrane)

Tissue: prostate, other solid tumors and Non-Hodgkin lymphomas

Actions:

- Anti apoptotic protein enhancing cell survival rather than stimulating cell division
- It is suggested to contribute to persistence of malignant cells in absence of a hormonal milieu

Predictive value:

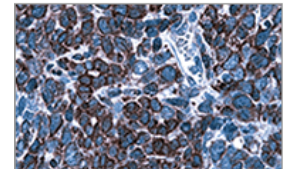
Contributes to resistance to chemotherapy and radiation induced apoptosis

Prostate:

- Bcl 2 expression is associated with higher rates of treatment failure and shorter survival rates

Other solid tumors:

- Favorable pathologic parameters and better survival

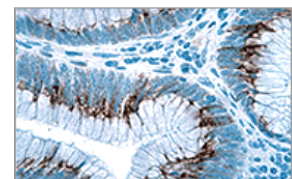


APC (Adenomatous Polyposis Coli)

Place: diffuse cytoplasmic and rarely nuclear staining

Tissue: Colorectal, in lesser extent other gastrointestinal tumors

Actions:



- APC is a tumor suppressor
- Regulates cell division
- Helps ensure that the number of chromosomes in a cell is correct following cell division

Predictive value:

Colorectal:

- Mutations present in 80% of adenomas and carcinomas
- Loss of APC function is an early event in developing colon cancer

MTAP (Methylthioadenosine phosphorylase)

Place: cytoplasm

Tissue: Colon

Actions:

- Regular housekeeping gene present in most normal cells,
but NOT in colon tissue

Predictive value for colon:

- Increased staining for increasing tumor grade

