



DIGIPATOLOGIA VALIDEERIMINE IDA-TALLINNA KESKHAIGLA PATOLOGIAKESKUSES

Magistritöö

Üliõpilane: Stella Marleen Hõlpus

Juhendaja: Pirjo Spuul, PhD, vanemteadur
Keemia ja biotehnoloogia instituut
Tallinna Tehnikaülikool

Juhendaja: Dr Maksim Buldakov, patoloog
Ida-Tallinna Keskhaigla

Õppekava: Rakenduskeemia ja biotehnoloogia

Tallinn 2023

Autorideklaratsioon

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on töös viidatud.

Autor: Stella Marleen Hõlpus

23.05.2025

/allkirjastatud digitaalselt/

Töö vastab magistritööle esitatavatele nõuetele.

Juhendaja: Pirjo Spuul

23.05.2025

/allkirjastatud digitaalselt/

Juhendaja: Maksim Buldakov

23.05.2025

/allkirjastatud digitaalselt/

Töö on lubatud kaitsmisele.

Kaitsmiskomisjoni esimees: Ott Scheler

/allkirjastatud digitaalselt/



VALIDATION OF DIGITAL PATHOLOGY IN PATHOLOGY CENTER OF EAST TALLINN CENTRAL HOSPITAL

Master thesis

Student: Stella Marleen Hõlpus

Supervisor: Pirjo Spuul, PhD, Senior Researcher
Department of Chemistry and Biotechnology
Tallinn University of Technology

Supervisor: Dr. Maksim Buldakov, Pathologist
East Tallinn Central Hospital

Tallinn 2023

Sisukord

Kasutatud lühendite loetelu.....	5
Sissejuhatus.....	6
1 Kirjanduse ülevaade	7
1.1 Digipatoloogia	7
1.1.1 Digipatoloogia ajalugu ja kasutuselevõtt	7
1.1.2 Digipatoloogia olemus.....	7
1.1.3 Preparaadiklaaside digitaliseerimine	8
1.1.4 Digipatoloogia eelised	10
1.2 Valideerimine	13
1.2.1 Valideerimise olulisus.....	13
1.2.2 Valideerimise teostamine	13
1.2.3 Valideerimise tulemuste hindamine	14
1.2.4 Varasemalt teostatud valideerimiste tulemused ja potentsiaalsed probleemid.....	14
2 Töö eesmärk	16
3 Eksperimentaalne osa	17
3.1 Preparaadiklaaside valimine ning markeerimine.....	17
3.2 Preparaadiklaaside ettevalmistamine ja digitaliseerimine	18
3.3 Preparaadiklaaside hindamine.....	18
3.4 Tulemuste analüüsimine	20
4 Tulemused	21
Arutelu.....	29
Kokkuvõte.....	32
Abstract	33
Tänuavaldused	34
5 Viidatud allikad	35
Lisad	
Lisa 1. ITK uurimistööde hindamise komisjoni otsus	39
Lisa 2. Valideerimise hindamisleht	41
Lisa 3. Konsiiliumi tulemused.....	44
Lisa 4. Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	54

Kasutatud lühendite loetelu

CIN1 – emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia kerge aste

CIN2 – emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia mõõdukas aste

CIN3 – emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia raske aste

FDA – Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviamet

HE – hematoksüliin-eosiin

HSIL – emakakaela rakumuutuste raske aste

IHK – immunohistokeemia

ISO – Rahvusvaheline Standardimisorganisatsioon

Ki67 – proliferatsiooniga seotud antigeen

p16 – valk, mis on seotud tsükliin-sõltuvate kinaaside inhibeerimisega

SISH – *Silver In Situ Hybridization*

TIK – Ida-Tallinna Keskhaigla

VG – Van Gieson

Sissejuhatus

Digipatoloogia on meditsiinilaborite hinnatud abivahend, mis on asunud asendama mikroskoopi, mida on pikka aega peetud patoloogi asendamatuks töövahendiks. Digipatoloogia hõlmab endas digitaliseeritud kujutisi histoloogilistest või tsütoloogilistest preparaadiklaasidest, mida on võimalik vaadelda arvutiekraanilt. Preparaadiklaaside digitaliseerimise muudab võimalikuks spetsiaalne skanner, mis on väga sarnane valgusmikroskoobile, kuid mis võimaldab preparaadiklaasidel olevat kujutist salvestada. Varasemalt oli digipatoloogia kasutusel vaid teaduslaborites, kuid aina enam on see tänu mitmetele eelistele mikroskoopia ees leidnud kasutust ka meditsiinilaborites. Digipatoloogia on hinnatud abivahend meditsiinilaborites, muutes patoloogi töö mugavamaks ning kiiremaks, tõstes ühtlasi diagnostilist täpsust ning luues võimaluse kaasata preparaadiklaaside hindamisse tehisintellekt.

Digipatoloogia kasutamiseks laboris diagnostilise abivahendina on vaja eelnevalt teostada seadme verifitseerimine ning valideerimine. Verifitseerimise käigus kinnitatakse lähtuvalt ISO 9000:2000, et seade töötab nii nagu tootja seda kinnitanud on ning valideerimise eesmärk on kinnitada, et seadet saab kasutada kindla eesmärgi täitmiseks. Digipatoloogia valideerimise eesmärk on kinnitada, et digitaliseeritud preparaadiklaase on võimalik diagnostiliselt hinnata ning digitaliseeritud preparaadiklaasid on võrdväärsed füüsiliste preparaadiklaasidega.

AS Ida-Tallinna Keskhaigla (edaspidi ITK) patoloogiakeskusesse saabus seade Panoramic 250 Flash III 2018. aastal, mis verifitseeriti 2020. aastal ning reverifitseeriti 2022. aastal. Küll aga ei ole varasemalt teostatud seadme valideerimist, mille tõttu ei ole olnud võimalik digipatoloogiat rutiinselt diagnostilise abivahendina kasutada. Sellest tulenevalt oli käesoleva magistritöö eesmärk valideerida ITK patoloogiakeskuse seade Panoramic 250 Flash III.

Magistritöö tulemusena valideeriti digipatoloogia edukalt, kuid patoloogiakeskusele anti ka soovitusel parendusmeetmete kasutusele võtmiseks. Siinkohal on soovitatav alati digitaliseeritud preparaadiklaaside hindamisel patoloogidele tagada võimalus preparaadiklaase vajadusel mikroskopeerida. Patoloogiakeskusel on soovitatav läbi viia koolitusi, tagamaks koematerjali hindamise ühtlustamist patoloogide vahel ning samuti pöörata tähelepanu vastuste standardiseerimisele ning analüüsivastuste ühetaolisele väljastamisele. Subjektiivsuse vähendamiseks on ühtlasi soovituslik tulevikus kaasata digitaliseeritud preparaadiklaaside hindamisse tehisintellekt.

1 Kirjanduse ülevaade

1.1 Digipatoloogia

1.1.1 Digipatoloogia ajalugu ja kasutuselevõtt

Esmakordselt kirjeldati histoloogiliste preparaadiklaaside skaneerimist juba rohkem kui kaks aastakümnet tagasi – 1999. aastal Wetzel ja Gilbertsoni poolt, kuid tõelise hoo on digipatoloogia areng sisse saanud just viimastel aastatel tänu hüppelisele tehnoloogia ja pilditehnoloogia arengule [1] [2]. Varasemalt oli digipatoloogia kasutusel eelkõige teaduslaborites, kuid tänapäeval on see leidnud efektiivset rakendust ka meditsiinilaborites. Digipatoloogia võimaldab preparaadiklaasidest luua kõrge resolutsiooniga digitaliseeritud pilte, mida on võimalik kasutada näiteks õppeesmargil, diagnostikas või pildipankade loomisel ning uuendusliku tehnoloogiana on see kiirelt üle kogu maailma levimas [1] [3] [4].

Digipatoloogia on väga võimekas diagnostiline abivahend ning see on asunud asendama valgusmikroskoopi, mida on üle pooleteise sajandi peetud patoloogi olulisimaks töövahendiks [2]. Küll aga ei ole digipatoloogiat kasutavate patoloogialaborite hulk väga suur ning vaid vähesed on suutnud edukalt valgusmikroskoopide kasutamise täielikult asendada digitaliseeritud preparaadiklaasidega. Siinkohal võib põhjuseid olla mitmeid. Digipatoloogia kasutusele võtmine toob endaga kaasa muudatusi nii labori töövoos kui ka patoloogide töös, millest tulenevalt vajavad tööprotsessid kohandamist ning ümberõppimist, mis võib olla keerukas ja aeganõudev [3]. Suureks väljakutseks võib osutuda ka digipatoloogia tarkvara efektiivne ühildamine laboriseste infosüsteemidega [5]. Ühtlasi võib digipatoloogia vähese kasutuse üheks põhjuseks olla ka suur materiaalne väljaminek – seadmete hind võib küündida 100 000 dollarist kuni 400 000 dollarini [3] [6]. Raskusi võib tekkida ka piisava skaneerimiskiiruse, töökindluse ning salvestusruumi mahu saavutamisega. Lisaks sellele on teostatud väga vähe usaldusväärseid valideerimisuuringuid, mis võimaldaks digipatoloogiat diagnostikas kasutada [5]. Küll aga on digipatoloogia kasutusele võtmise hõlbustamiseks ning selle eesmärgipäraseks kasutamiseks välja töötatud hulganisti regulatiivseid suuniseid ja nõudeid, mille eesmärk on tagada nõuetekohane ning usaldusväärne digipatoloogia kasutamine nii kliinilises diagnostikas, hariduses kui ka teadustöös [1].

1.1.2 Digipatoloogia olemus

Digipatoloogia hõlmab endas digitaalseid kujutisi, mis on jäädvustatud preparaadiklaasil olevast koematerjalist, mida on võimalik arvutiekraanilt vaadelda [7]. Siinkohal võib olla tegemist nii histoloogiliste kui ka tsütoloogiliste preparaadiklaasidega [8]. Digitaliseerida on võimalik nii rutiinseid preparaadiklaase, mis on värvitud hematoksüliin-eosiin (HE) värvinguga, kuid ka erivärvingute ning immunohistokeemiliste (IHK) värvingutega preparaadiklaase, mis on vaadeldavad heleväljas. Tänapäeval on võimalik digitaliseerida ka pimeväljas fluorestseeruvate värvingutega preparaadiklaase ning teostada multispektrilisi skaneeringuid, mille puhul digitaliseeritakse preparaadiklaasid mõlemas valgusväljas [9].

Digitaliseeritud preparaadiklaaside loomiseks kasutatakse spetsiaalset skannerit, mida võib nimetada digitaalseks mikroskoobiks, millele on iseloomulik väga kõrge eraldusvõimega kaamera, objektiivide ning tarkvara olemasolu. Oma olemuselt on skanner väga sarnane traditsioonilisele

mikroskoobile, mis on ühendatud digitaalkaameraga, kuid seadmele on lisatud täiendav riistvara, mis võimaldab preparaadiklaase liigutada. Lisaks sellele on skanneriga enamasti ühendatud ka arvuti, mille kaudu on võimalik seadet juhtida ning digitaliseeritud preparaadiklaase visualiseerida [8]. Sarnaselt mikroskoobiga on võimalik ka skaneerimise puhul kasutada erinevate suurendustega objektiivne – tavaliselt on kasutusel nii 20x kui ka 40x suurendusega objektiiv [9].

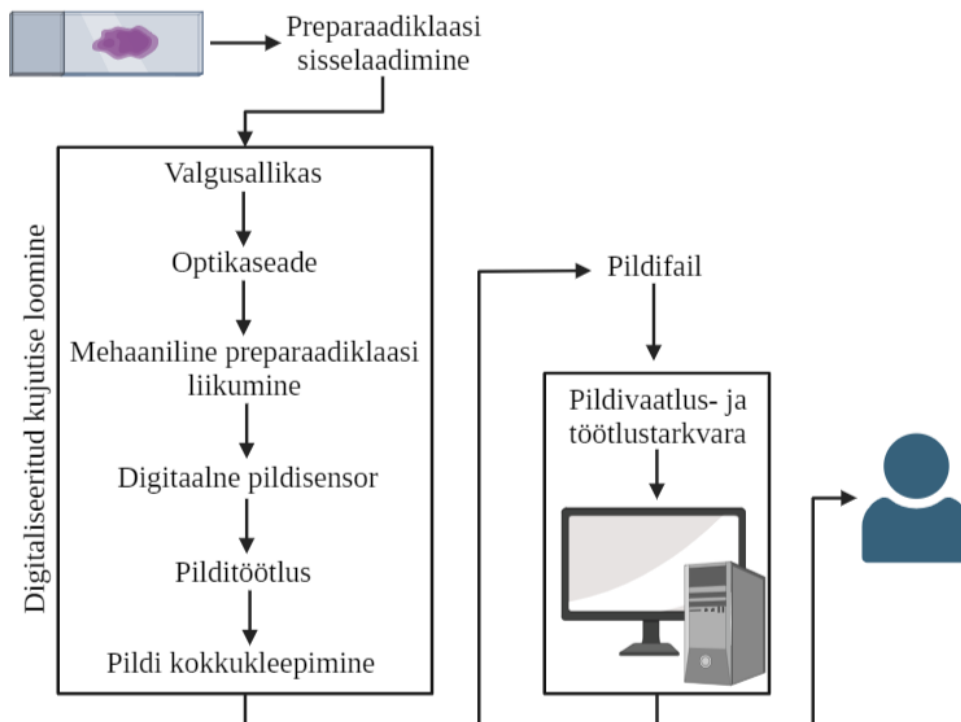
Digitaliseeritud preparaatidel oleva kujutise muudavad inimsilma jaoks nähtavaks pikslid, mille arvust sõltub ühtlasi ka digitaliseeritud preparaadi kvaliteet. Iga piksel hõlmab endas kindlat arvu baite, mis on olulised info edasikandmiseks sobivasse pildiformaati ning mida suurem on pikslite ning baitide arv, seda kvaliteetsem on digitaliseeritud preparaadiklaas. Võrdluseks võib tuua füüsilise preparaadiklaasi, mida on võimalik mikroskoobiga vaadata 20x ning 40x suurendusega. 20x suurenduse korral vastab digitaliseeritult 1 piksel 0,5 mikromeetrile ning 40x suurenduse korral vastab 1 piksel 0,25 mikromeetrile. Lisaks pikslite arvule on tõetruu digitaliseeritud kujutise tagamiseks oluline pikslite sügavus. Kõige enamlevinum on 24-bit piksli sügavus, mis tähendab seda, et kolme põhivärvi, milleks on punane, roheline ja sinine, on võimalik kuvada kaheksa erineva intensiivsustasemega, mis omakorda tähendab, et digitaliseeritud kujutise loomisel võib maksimaalselt kasutusel olla kuni 16 777 216 erinevat tooni [8].

1.1.3 Preparaadiklaaside digitaliseerimine

Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviamet (FDA) on väljastanud juhendi preparaadiklaaside digitaliseerimiseks kasutatavate seadete tehniliste omaduste iseloomustusega. Samuti kirjeldab FDA digitaliseerimiseks ettenähtud seadmete töömehhanismi (vt Joonis 1) [10]. Preparaadiklaaside digitaliseerimine jaguneb kaheks etapiks. Esimene etapp hõlmab endas preparaadiklaasi skaneerimist riistvara abil ja digitaliseeritud kujutise loomist ning teises etapis toimub digitaliseeritud preparaadiklaasi kuvamine ning analüüsimine, kasutades spetsiaalset tarkvara [10] [11].

Preparaadiklaaside digitaliseerimise alustamiseks sisestatakse need esmalt vastavasse seadmesse [10]. Sisselaadimismehhanismid on erinevate seadmete puhul väga erinevad – varieeruda võib preparaadiklaaside sisestusviis, sisselaetavate preparaadiklaaside arv, nende parameetrid ning see, kas preparaadiklaase on võimalik tööprotsessi vältel juurde laadida või mitte. Peale preparaadiklaasi sisselaadimist liigutatakse see järgmiseks etapiks sobivasse positsiooni. Preparaadiklaasi liigutamine toimub seadmes olevate väikeste mootorite jõul ning neid on võimalik liigutada nii horisontaalses kui ka vertikaalses suunas [12].

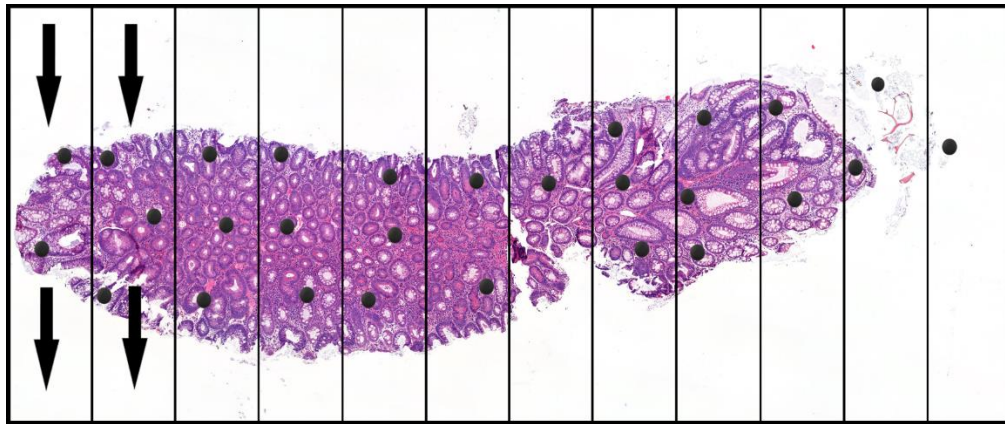
Preparaadiklaasi digitaliseerimiseks on vajalik valgusallika olemasolu. Valgusvoog saadetakse läbi kondensaatori digitaliseeritavale preparaadiklaasile. Seejärel suunatakse preparaadiklaasil oleva koelõigu kujutis optiliselt digitaalsele pildisensorile, milleks kasutatakse mikroskoobi objektiive ning läätsi. Pildisensor konverteerib sinna suunatud optilised signaalid digitaalseteks signaalideks, võttes arvesse optiliste signaalide värvi ning nende heledust. Digitaliseerimise käigus on preparaadiklaas kindlalt fikseeritud ning seda liigutatakse mehaaniliselt optiliste seadmete ees. Võimalik on ka liikumine kõikidel telgedel, mis tähendab, et lisaks preparaadiklaasile liiguvad ka optilised seadmed [10].



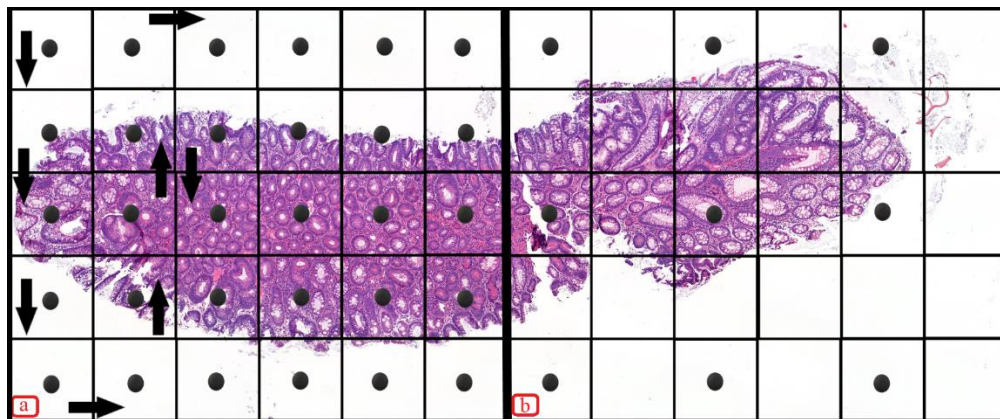
Joonis 1. FDA poolt väljastatud skeem preparaadiklaaside digitaliseerimise etappidega. Esmalt toimub digitaliseeritud preparaadiklaasi loomine skaneerides, mille järgselt on loodud pildifail vaadeldav kasutades spetsiaalset pildivaatlus- ja töötlustarkvara [vt originaaljoonis viide 10].

Preparaadiklaase on võimalik digitaliseerida kasutades lineaarset mustrit või ruudustikku. Kasutades preparaadiklaaside skaneerimisel lineaarset mustrit, skaneeritakse preparaadiklaas pikkade vertikaalsete ribadena, liikudes ühe paani juurest teise juurde (vt Joonis 2). Ruudustiku põhimõtet kasutava skaneerimise puhul toimub preparaadiklaaside skaneerimine ruudukujuliste osade kaupa, liikudes mööda külgnevaid ruute kuni kogu skaneeritav ala on kaetud (vt Joonis 3) [11]. Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuses oleva seadme Panoramic 250 Flash III puhul teostatakse skaneerimine ruudustiku põhimõttel.

Preparaadiklaaside digitaliseerimisel koostakse fookuskaart, mille loomiseks on kaks erinevat meetodit. Esimest meetodit saab kasutada ainult siis, kui skaneerimisel kasutatakse ruudustiku põhimõtet ning selle meetodi puhul määratakse fookuspunkt iga skaneeritava ruudu sees eraldi (vt Joonis 3a). See meetod on väga täpne ning fookusprobleemide esinemine on vähetõenäoline, kuid tulenevalt sellest, et seade peab iga ruudu sees tuvastama fookustasandi, on mõjutatud ka preparaadiklaasi digitaliseerimise kuluv aeg, mis muudab meetodi väga ajamahukaks. Teist meetodit saab kasutada, kui skaneerimiseks kasutatakse ruudustiku põhimõtet või lineaarset mustrit. Selle meetodi puhul on võimalik määrata, kui palju fookuspunkte on ühe lineaarse välja peal (vt Joonis 2) või kui paljudes ruutudes toimub fookuse määramine (vt Joonis 3b). See meetod on oluliselt kiirem, kuid siinkohal tuleb arvestada, et ka fookusprobleemide tekke oht on suurem, kuna iga seadme poolt määratud fookuspunkti ümber genereeritakse arvutuslikud fookuspunktid, mis ei pruugi olla tõetruud [11].



Joonis 2. Digitaliseeritud kujutise loomine kasutades lineaarset mustrit. Lineaarse mustri kasutamisel skaneeritakse preparaadiklaas vertikaalsete paanidega. Skaneerimisel liigutakse mööda omavahel külgnevaid paane ning igale paanile on ettenähtud arv fookuspunkte, mille juures skanner fookustasandi määrab [8].



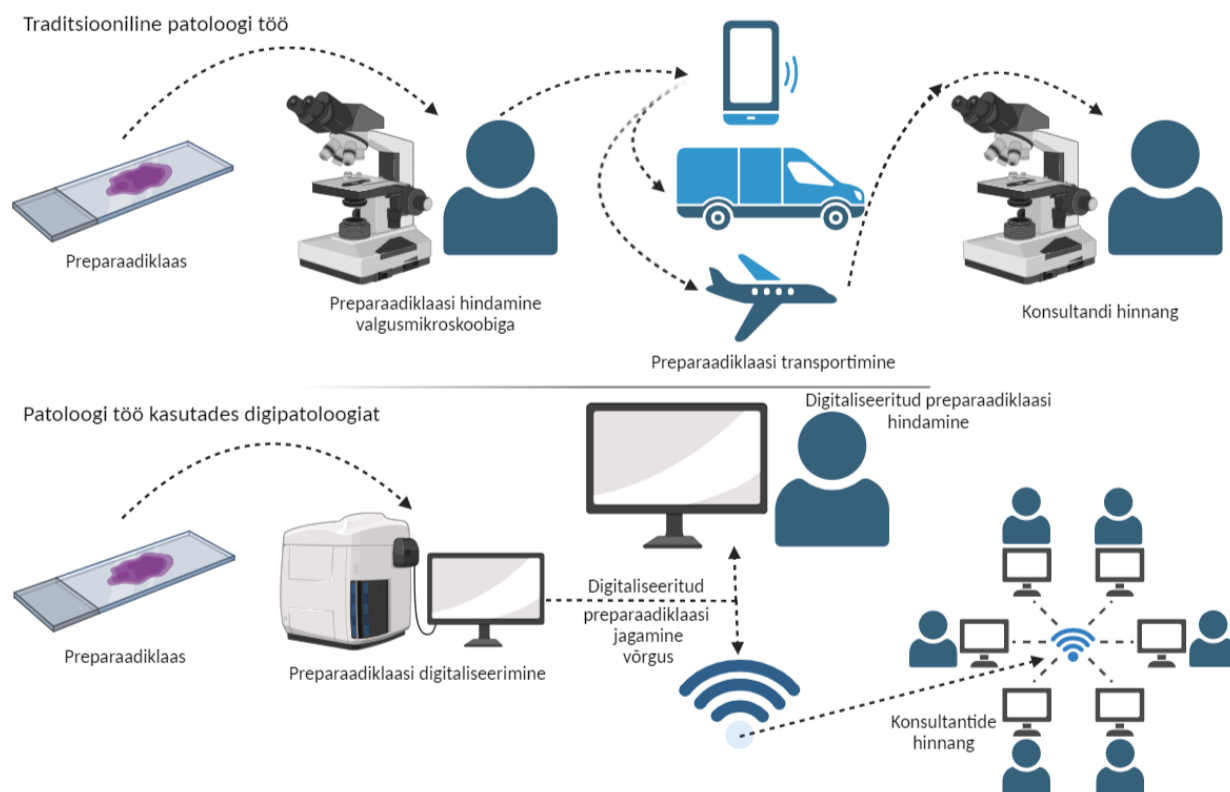
Joonis 3. Digitaliseeritud kujutise loomine kasutades ruudustiku põhimõtet. Ruudustiku põhimõttel skaneerimise puhul skaneeritakse preparaadiklaas ruududena. Skaneerimisel liigutakse mööda omavahel külgnevaid ruute seni kuni kogu ala on skaneeritud. Fookuspunktide määramisel on kaks võimalust (a) fookuspunktid määratakse igas ruudus (b) või fookuspunktid määratakse ettenähtud ruutude arvus [8].

Skaneerimise käigus, liikudes kas horisontaalselt või vertikaalselt, teostab skanner läbi valitud objektiivi mikropilte, mis digitaalselt reaajas kokku kleebitakse. Piltide kokku kleepimine võimaldab saada tervikliku digitaliseeritud pildi preparaadiklaasist [1].

1.1.4 Digipatoloogia eelised

Digipatoloogia omab hulgaliselt eeliseid traditsioonilise patoloogialabori töö ees, kus patoloogid töötavad valgusmikroskoopidega ning samuti on ka töövoog digipatoloogiat kasutades traditsioonilisest erinev (vt Joonis 4) [13] [14]. Digipatoloogia abil on võimalik töövoogu sujuvamaks muuta ning seda ühtlasi täiustada, mis seeläbi võimaldab labori ressursse efektiivsemalt kasutada ning tõsta töö tõhusust. Lisaks on digipatoloogial mitmeid erinevaid kasutusalasid – sinna alla kuuluvad näiteks virtuaalsete konverentside korraldamine, erialaspetsialistide vahelised konsultatsioonid ning digitaalsete arhiivide loomine. Samuti on võimalik digipatoloogiat efektiivselt kasutada ka teadus- ja õppetöös [7] [14]. Lisaks sellele on võimalik digitaliseeritud preparaadiklaase kasutada kvaliteedi kontrollimiseks nii labori siseselt kui ka laborite vaheliselt – võimalik on

kontrollida üleüldist preparaate valmistamise kvaliteeti – koelõigu paksust, lõikamise korrektsusust ning värvingu intensiivsust või värvumise korrektsust [7] [15]. Märkimisväärne on ka see, et tänu kõrgele lahutusvõimele ning tarkvara poolt pakutavatele diagnostilistele funktsioonidele võivad digitaliseeritud preparaadiklaasid olla paremini hinnatavad kui füüsilised preparaadiklaasid [14].



Joonis 4. Traditsiooniline patoloogi töö hõlmab endas füüsiliste preparaadiklaaside mikroskopeerimist valgusmikroskoobiga. Juhul, kui osutub vajalikuks teise erialaspetsialisti konsultatsioon, on vaja füüsilisel kujul preparaadiklaase transportida, mis võib tulenevalt logistikast olla väga ajamahukas. Kasutades traditsiooniliste meetodite asemel digipatoloogiat, digitaliseeritakse preparaadiklaasid peale valmistamist ning võrguühenduse kaudu on patoloogil võimalik läbi monitori preparaadiklaase digitaalsel kujul hinnata. Digitaalsete preparaadiklaaside jagamine on oluliselt kiirem ning preparaadiklaase on võimalik jagada võrguühenduse kaudu mitmele konsultandile korraga, mis on ressursisäästlik.

Üheks suurimaks digipatoloogia eeliseks on kiire ligipääs digitaliseeritud preparaadiklaasidele. Digitaliseeritud preparaadiklaasid paiknevad enamasti serverites, millele on võimalik ligi pääseda kasutades VPN ühendust [16]. Mugav ligipääs hõlbustab patoloogide tööd märgatavalt – preparaadiklaase on võimalik kiiresti leida, hinnata ning seda on võimalik teha isegi kodukontoris ilma mikroskoopi kasutamata [17]. Tänu sellele on võimalik pakkuda patoloogidele võimalust teha kaugtööd, mis ühtlasi leevendaks töajõu vähesuse probleemi [13] [16]. Samuti on seeläbi võimalik osta sisse digitaalset preparaadiklaaside hindamise teenust kindlale valdkonnale spetsialiseerunud erialaspetsialistidelt (näiteks rinnapatoloogia), kes on spetsiifilise valdkonnaga väga hästi kursis. See võimaldab patoloogiakeskustel hajutada töökoormust ning tagada parema diagnostika kvaliteedi [16].

Mugav ligipääs võimaldab ühtlasi suurendada preparaadiklaaside hindamise võimekust. Patoloogid suudavad lühema ajaga hinnata rohkem preparaadiklaase ning sellest tulenevalt saavad patsiendid kiiremini uuringuvastused, mis võivad tagada parema ravitulemuse [14]. Näiteks selgus Rootsisis aastatel 2006-2013 läbi viidud uurimistöö tulemusel, et konsiiliumite läbiviimise kiirus sama suure tööhulga juures on digipatoloogiat kasutades 1/3 võrra kiirem kui varasemalt, mis omakorda võimaldab konsiiliumis arutleda suurema hulga haigusjuhtumite üle, mis tagab samuti kiirema uuringuvastuse ning ravi patsiendile [16]. Ka 2016. aastal läbi viidud uuringus, mis võrdles diagnostikale kuluvat aega digipatoloogiat ning mikroskoopi kasutades, selgus, et digipatoloogiat kasutades kulus hindajatel diagnooside väljastamiseks vähem aega kui mikroskopeerides. Digitaalne preparaadiklaaside hindamine on kiirem kui mikroskopeerimine, kuna füüsilisi preparaadiklaase ei ole vajalik käsitseda. Lisaks on arvutiga töötamine on ergonoomilisem kui mikroskopeerimine ja ekraanil on korraka nähtav suurem vaateväli ning patoloog saab tööd teha paralleelselt kahel kuvaril korraka [18]. 2022. aastal läbiviidud uuringus, kus võrreldi preparaadiklaaside hindamisele kuluvat aega kasutades digipatoloogiat ning mikroskoopi ilmnes, et digitaalselt kulus haigusjuhtumi hindamisele keskmiselt neli minutit ja kolm sekundit ning mikroskoopi kasutades viis minutit ja 24 sekundit. Seeläbi kulus digitaalselt haigusjuhtumi hindamisele keskmiselt üks minut ja 21 sekundit vähem kui mikroskooperides [19].

Digipatoloogia suureks, kui mitte suurimaks eeliseks on see, et digitaliseeritud preparaadiklaase on võimalik virtuaalselt jagada [15]. Digitaliseeritud preparaadiklaaside jagamine võimaldab kokku hoida transpordikulude pealt ning samuti väheneb tõenäosus, et preparaadiklaasid lähevad transpordi käigus kaduma, purunevad või nende värving tuhmub hoiustustingimuste muutuse tõttu [14]. Seeläbi võimaldab virtuaalne preparaadiklaaside jagamise ja vaatlemise funktsioon kiiresti ning efektiivselt digitaliseeritud preparaadiklaase jagada, toetades erialaspetsialistide vahelist konsulteerimist [20]. Spetsialistide omavaheline konsulteerimine võimaldab jagada teadmisi, kogemusi, suurendada teadlikkust, tagada teenindusvaliteedi tõusu ning kiirenda diagnoosimisele kuluvat aega ning diagnostilist täpsust, mis tagab kiirema ravi alustamise ning efektiivsema tulemuse [14] [15].

Lisaks sellele võimaldab digipatoloogia kasutada erinevaid rakendusi ning algoritme, mis hõlbustavad diagnostikat [14]. Näiteks on võimalik tarkvara abil mõõta väga täpselt koelõigu piirkondasid ning nendevahelist vahemaad või teostada annotatsioonid, mis võimaldab preparaadiklaasil huvipakkuva ala märgistada, tänu millele on see võimalik digitaliseeritud preparaadiklaasi vaadeldes kiiresti üles leida [13] [16]. Annotatsioonide kasutamine tuleb abiks näiteks patoloogide konsiiliumites, konsultatsioonides, kui ka väljaõppe läbiviimisel ning õppe- ja teadustöös [16] [21]. Võimalik on koostada digitaalseid õppevahendeid või luua annotatsioonidega preparaadiklaaside kogumikke koos vastavasisuliste märkmetega, mida tudengid õppimise käigus kasutada saavad. Samuti on võimalik luua digitaalseid raamatukogusid, kuhu on võimalik kokku koondada palju erinevat informatsiooni, mis võimaldab näiteks koepankadel teha koostööd [8].

Digitaliseeritud preparaadiklaase saab hinnata nii inimese teadmiste põhjal kui ka tehisintellekti abil, mida peetakse väga efektiivseks täiendavaks diagnostikavahendiks. Tehisintellekt võimaldab tarkvara treenida ära tundma ja eristama struktuure ning andmete analüüsimise teel väljundsignaale andma, milleks võivad olla näiteks IHK värvingute hinnangud [22]. On mitmeid erinevaid lahendusi IHK maskide loomiseks – võimalik on luua maske, mis suudavad loendada rakutuumasid, eristada rakumembraane, tuvastada rakke tuuma, tsütoplasma või membraani

markerite abil ning mõõta värvumise intensiivsust. Juhul, kui IHK maskid on korrektselt õpetatud eristama erinevaid rakke ning struktuure, suudavad need anda hinnangu IHK värvingutele kindlaks määratud ala sees [23]. Maskide loomise järgselt on väga oluline läbi viia personali väljaõpe. Kliinilises praktikas tehisintellekti kasutamiseks peavad patoloogid olema hästi kursis olemasolevate rakendustega ning nende piirangutega, vastasel juhul ei pruugi tehtav töö olla kiire, tõhus ning usaldusväärne [22].

1.2 Valideerimine

1.2.1 Valideerimise olulisus

Digipatoloogia kasutamiseks diagnostilise abivahendina peab olema teostatud verifitseerimine ning valideerimine. Verifitseerimise käigus kinnitatakse lähtuvalt ISO 9000:2000, et seade töötab nii nagu tootja seda kinnitanud on. Valideerimise eesmärk on kinnitada, et seadet saab kasutada kindla eesmärgi täitmiseks – antud juhul on eesmärk kinnitada, et patoloog saab diagnostiliselt hinnata digitaliseeritud preparaadiklaase ning digitaliseeritud preparaadiklaasid on võrdväärsed füüsiliste preparaadiklaasidega [24]. Seda kinnitavad ka meditsiinilaborites järgitava ISO 15189:2012 punktid 3.26 ja 3.27 [25]. Tulenevalt sellest, et digipatoloogia puhul on tegu uue suunaga ning pole väljakujunenud kindlaid standardeid ja juhtnööre, on äärmiselt oluline teostada laborisisesele nii verifitseerimine kui ka valideerimine [24].

1.2.2 Valideerimise teostamine

Enne valideerimise teostamist peavad patoloogid olema digipatoloogia kasutamisega tutvunud ning end selle kasutamisel enesekindlalt tundma. Samuti peab patoloogide digipatoloogiaalane pädevus olema kontrollitud [26]. Seetõttu peab neile olema tagatud vastav väljaõpe ning võimalus digipatoloogia riist- ja tarkvaraga iseseisvalt tutvuda. Esmase tutvustava väljaõppe võib läbi viia nii individuaalselt kui ka grupina. Esmasele väljaõppele järgneb spetsiifilisem väljaõpe, mille käigus selgitatakse patoloogidele individuaalselt, kuidas digipatoloogiat ja selle funktsioone igapäevases töös kasutada. Lisaks sellele on oluline pöörata tähelepanu ka tagasisidele, mida patoloogid annavad ning võimaluse korral optimeerida tööprotsesse [27]. ITK patoloogiakeskuses on kõik patoloogid saanud digipatoloogiaalase väljaõppe ning samuti on teostatud digipatoloogiaalane pädevuse hindamine.

Lähtudes sellest, et digipatoloogia peab olema asutusesiseselt valideeritud juhul, kui tootja ei ole teostanud välist valideerimist, peavad valideerimisse olema kaasatud ka erinevad värvingud, mida diagnostikas kasutada plaanitakse [28] [20]. ITK patoloogiakeskus lähtub *College of American Pathologists* (CAP) juhistest, mille kohaselt tuleb valideerimise protsessi kaasata vähemalt 80 haigusjuhtumit ning vähemalt 20 neist peavad sisaldama IHK värvinguid. Valideerimise eesmärk on kinnitada, et digipatoloogia toimib eesmärgipäraselt ning seda on võimalik kasutada diagnostilise abivahendina. Valideerimisse kaasatud haigusjuhtumite hulk peab olema piisav tagamaks seda, et kaasatud on piisav hulk haigusjuhtumeid, mille diagnoosid varieeruvad, mis leevendab uue tehnoloogia kasutamisega seotud riske. Teisalt peab valideerimisse kaasatud haigusjuhtumite arv vastama patoloogialabori võimekusele, sest ei ole mõistlik kulutada valideerimisprotsessile ülemääraselt aega ning ressursse. Seetõttu ei ole vajalik valideerimisse kaasata nii palju haigusjuhtumeid, et igale olemasolevale diagnoosile vastaks kindel arv haigusjuhtumeid. Samuti

võib valideerimist teostav labor vastavalt enda soovidele kohandada seda, kas valideerimisse kaasatakse kõik haigusjuhtumisse kuuluvad alamuuringud ja preparaadiklaasid või mitte [26].

College of American Pathologists juhiste kohaselt peab preparaadiklaase hindama kahel korral – esimesel korral kasutades valgusmikroskoopi ning teisel korral hinnatakse digitaliseeritud preparaadiklaase. Siinkohal on soovitatav periood kahe hindamise vahel vähemalt kaks nädalat. Hindamisetappide vahele on soovitatav jätta paus, tagamaks seda, et patoloogid unustaksid ära, kuidas nad preparaadiklaase esimesel korral hindasid ning paneksid uue hinnangu lähtuvalt digitaliseeritud preparaadiklaasil nähtavast, mitte lähtuvalt eelmisel korral antud diagnoosist. Märkimisväärne on see, et palju patoloogid usuvad siiski, et isegi, kui nad on preparaadiklaase vaid korra näinud, ei unusta nad neid ning suudavad kindlaks määrata, kas nad on varasemalt antud preparaadiklaase näinud või mitte [26].

1.2.3 Valideerimise tulemuste hindamine

Valideerimise tulemuste hindamisel tuleb esmajoonel vaadelda tulemusi hindajapõhiselt. Ühe hindaja poolt antud diagnooside oodatav kokkulangevus, kasutades mikroskoopi ning digipatoloogiat, peaks olema vähemalt 95%. Juhul kui diagnooside kokkulangevus on madalam kui 95%, ei tähenda see aga seda, et valideerimine on läbi kukkunud ning digitaliseeritud preparaadiklaase igapäevases töös kasutada ei tohi. Diagnooside kokkulangevust hinnates ei tohi unustada, et patoloogia on äärmisel subjektiivne ning lahknevused võivad tekkida nii hindajapõhiselt kui ka mitme hindaja vahel. Patoloogid võivad hinnata ühte ja sama haigusjuhtumit erinevate meetoditega, millest tulenevalt ei pruugi diagnoosid olla identsed. See peegeldab arvamuste erisusi ning sellest tulenevalt ei pruugi erinevused diagnoosides olla tingitud sellest, kas preparaadiklaase on vaadeldud mikroskoobiga või digitaalselt [26].

Juhul, kui ilmneb, et hinnangutes esineb diagnostilisi erinevusi, tuleb kõnealused juhtumid võtta arutlusele patoloogide konsiiliumis. Konsiiliumi eesmärk on tuvastada diagnooside lahknevuse põhjused ning anda hinnang diagnooside erinevuse diagnostilise olulisuse kohta. Diagnooside lahknevused jaotatakse suurteks ja väikesteks [26]. Suuri lahknevusi peetakse kliiniliselt oluliseks, mille puhul patsiendihaldus on diagnoosist mõjutatud ning väikeseid lahknevusi peetakse mitteoluliseks, mis tähendab, et patsiendihaldus ei ole diagnoosist mõjutatud [29]. Lahknevuste analüüsimise järgselt võetakse võimaluse korral kasutusele parendusmeetmed või kaasatakse tulevikus hindamisele ka digitaliseerimata preparaadiklaasid [26].

Diagnooside kokkulangevuse hindamisel tuleb arvestada sellega, et haigusjuhtum koosneb ühest või mitmest alamuuringust ning diagnoos määratakse alamuuringutele mitte haigusjuhtumile, milles tulenevalt võib ühe haigusjuhtumi alla kuuluda mitu erinevat diagnoosi. Sellest tulenevalt võib statistilises analüüsis väljendada tulemusi nii haigusjuhtumipõhiselt kui ka alamuuringute põhiselt [29].

1.2.4 Varasemalt teostatud valideerimiste tulemused ja potentsiaalsed probleemid

Varasemad uuringud on näidanud, et diagnostilised erinevused digitaliseeritud ja digitaliseerimata preparaadiklaaside hindamisel on minimaalsed või puuduvad täielikult [30]. 2020. aastal teostatud metaanalüüsis, mis sisaldas 25 publikatsiooni aastatest 2013-2019 ning 10410 haigusjuhtumit,

hindas diagnostiliseks täpsuseks 98,3%. Kokku tuvastati 546 diagnooside lahknevust, mis olid diagnostiliselt olulised. Sealjuures olid diagnooside lahknevuse peamised põhjused tuumaatüüpia, düsplaasia ning pahaloomulised kasvajak, mille diagnoosimine on keerukas [31].

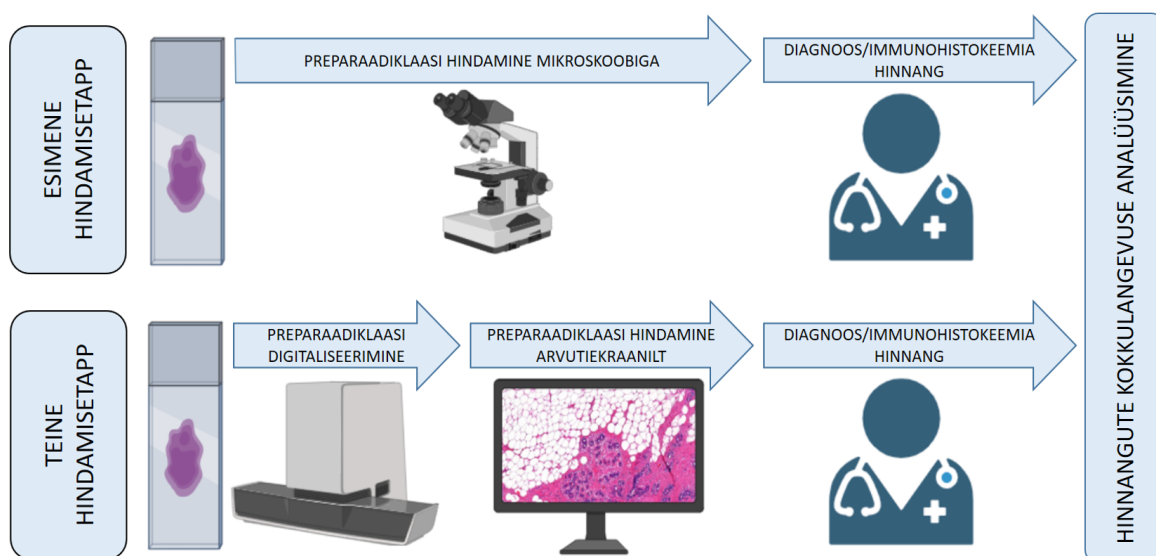
Digitaalselt on arvutiekraanilt väga hea hinnata preparaadiklaase, kus on koelõik, mille arhitektuuri puhul on koheselt võimalik anda diagnoos. Kasutades väikest suurendust on terve või suur osa koelõigust korraga nähtav ning patoloog ei pruugi tunda vajadust suurema suurenduse kasutamiseks. Küll aga võib liigne enesekindlus olla ohtlik ning sellest tulenevalt võivad jääda märkamata diagnostilised ja prognostilised aspektid nagu näiteks metastaasid või mikrometastaasid. Lisaks sellele on digipatoloogia puhul täheldatud raskusi ka düsplaasia diagnoosimisel ning klassifitseerimisel. Samuti on täheldatud probleeme seoses mitooside loendamise ja Juhul, kui preparaadiklaas on digitaliseeritud vaid ühes tasapinnas, siis ei saa patoloog sarnaselt mikroskoobiga liikuda tasapindade vahel ning sellest tulenevalt ei pruugi tuumas olev kromatiin hästi nähtav olla. Lisaks sellele võivad digitaliseeritud preparaadiklaasil olla harjumuspärasest teisiti visualiseeritud eosinofiilid, neutrofiilid ja nuumrakud. Samuti võib esineda erinevusi ka amüloidi, mutsiini ja kaltsifaatide visualiseerimises. Digitaliseeritud preparaadiklaaside puhul on oht ka jätta oluline diagnostiline piirkond märkamata ning esineda võivad ka fookusprobleemid, mis takistavad koelõigu vaatlemist [27].

2 Töö eesmärk

Digipatoloogia võimaldab luua preparaadiklaasidel olevatest koelõikudest digitaliseeritud kujutised. Digitaaliseeritud preparaadiklaase on võimalik kasutada diagnostikas, kuid sel on laboris ka teisi praktilisi rakendusi. Näiteks on digipatoloogia võimalik kaasata labori kvaliteedisüsteemi edendamisse, haridusse ning võimaldab ka läbi virtuaalseid konsultatsioone, mis aitavad vähendada diagnoosimisele kuluvat aega ning tõsta diagnostilist täpsust ja ravikvaliteeti [5] [16]. Küll aga on digipatoloogia diagnostilise abivahendina kasutusele võtmiseks vajalik teostada digipatoloogia valideerimine. Valideerimise tulemusena on võimalik kinnitada, et seadet saab kasutada preparaadiklaaside diagnoosimiseks ning digitaliseeritud preparaadiklaasid on diagnostiliselt võrdväärsed digitaliseerimata preparaadiklaasidega [24].

Töö eesmärk on :

- Teostada Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuse seadme Panoramic 250 Flash III valideerimine



Joonis 5. Valideerimise protsessi kirjeldus. Valideerimine viiakse läbi kahes etapis. Esimeses etapis vaadeldakse preparaadiklaase mikroskoobiga ning väljastatakse diagnoos(id) ja hinnang(ud) IHK värvingutele. Teises hindamisetapi vaadeldakse eelnevalt digitaliseeritud preparaadiklaase arvutiekraanilt ning väljastatakse diagnoos(id) ja hinnang(ud) IHK värvingutele. Seejärel analüüsitakse diagnooside ning IHK värvingutele antud hinnangute kokkulangevust kahe hindamisetapi vahel. Samuti hinnatakse diagnooside ning IHK värvingutele antud hinnangute kokkulangevust patoloogide vahel kasutades mikroskoopi ning kasutades digipatoloogiat.

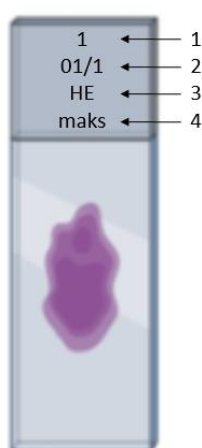
3 Eksperimentaalne osa

3.1 Preparaadiklaaside valimine ning markeerimine

ITK patoloogiakeskuses teostati 2021. aastal 16894 histoloogilist uuringut. Valideerimise teostamiseks valiti kõikide haigusjuhtumite hulgast 80 haigusjuhtumit, millest vähemalt 20 sisaldasid IHK värvinguid. Tegu oli juhuvalikuga ning selleks kasutati spetsiaalset numbrigeneraatorit [32]. Valimi koostamisel märgiti üles kõik numbrid, mille numbrigeneraator genereeris ning kui mingil põhjusel ei saanud valitud haigusjuhtumit valideerimisel kasutada – näiteks ei olnud haigusjuhtum arhiivis, oli osaliselt arhiivis või olid haigusjuhtumis olevad preparaadiklaasid katki või mõranenud, valiti uus haigusjuhtum. Valideerimisse kaasati kõik haigusjuhtumites olevad preparaadiklaasid (sh IHK värvingud ja erivärvingud).

Informatsiooni koematerjali päritolu kohta sai magistritöö läbiviija patoloogiakeskuse juhatajalt, kes ei olnud kaasatud preparaadiklaaside hindamisse. Patoloogiakeskuse juhataja sai vastava informatsiooni koematerjali päritolu kohta uuringumaterjaliga laborisse saabunud pabersaatelehtedelt, mis olid eraldi arhiveeritud. Magistritöö läbiviijale edastati informatsioon ilma isikuandmeteta (näide: 22-H-00001 01 – peensool; 22-H-00001 02 – jämesool). Valimisse sattunud haigusjuhtumite patoloogiakeskuses kasutatav uuringunumber asendati enne esmast hindamist numbritega 1-80 ning enne teist hindamisetappi vahetati haigusjuhtumite numeratsioon ära randomiseeritud korras, tagades seeläbi hindamise sõltumatus.

Kasutades etiketiprinterit E-Bar II prinditi spetsiaalsed kleebised, millega kaeti preparaadiklaaside etiketiala. Kleebised sisaldasid informatsiooni uuringunumbri, alamuuringu ja alamuuringu ploki, värvingu ning lokalisatsiooni kohta (vt Joonis 6). Seeläbi tagati, et hindajatel ei oleks võimalik näha, millised oli valideerimisse kaasatud preparaadiklaaside tegelikud uuringunumbrid, mida patoloogiakeskusesiseselt kasutatakse ning neil ei olnud võimalik tutvuda infosüsteemis haigusjuhtumite informatsiooniga, sh diagnoosidega.



Joonis 6. Etiketialale lisatud kleebis sisaldab informatsiooni uuringunumbri (1), alamuuringu ja alamuuringu ploki (2), värvingu (3) ning lokalisatsiooni (4) kohta.

3.2 Preparaadiklaaside ettevalmistamine ja digitaliseerimine

Enne preparaadiklaaside skaneerimist kontrolliti visuaalselt nende kvaliteeti ning puhastati need lähtudes patoloogiakeskuse tööjuhenditest [33] [34]. Kvaliteetsete skaneeringute teostamiseks oli oluline, et skaneeritavad preparaadiklaasid oleksid kriimu- ja mõravabad ning samuti ei tohtinud preparaadiklaasidel olla sõrmejälgi, tolmu- ja kemikaalide kuivamisjälgi ning kattefilmi all õhumulle. Enne skaneerimist tuli ka kontrollida, et preparaadiklaasidel olevad kleebised oleksid korrektselt kinnitunud ning et kleebis ja/või kattefilm ei asetseks üle preparaadiklaasi servade. Vajadusel asendati preparaadiklaasidel olev kleebis ja/või kattefilm.

Preparaadiklaaside puhastamiseks kasteti need ksüleeniga täidetud anumasse ning seejärel kuivatati mõlemad preparaadiklaasi küljed pabersalvrätiku pehme poolega, vältimaks kattefilmi kriimustumist. Preparaadiklaaside puhastamisel jälgiti hoolikalt, et ksüleen ei satuks etiketialal paikneva kleebise alla, kuna vastasel juhul võib ksüleeni ning liimi segu valguda skaneerimise käigus seadmesse ning põhjustada seadme rikke. Kui preparaadiklaaside puhastamise järgselt ilmnes, et kattefilmil esineb defekte, mida puhastamise käigus eemaldada ei olnud võimalik, vahetati kattefilm välja lähtudes patoloogiakeskuse tööjuhendist [35]. Kattefilmi eemaldamiseks asetati preparaadiklaas esmalt ksüleeni ja atsetooni lahusesse ning seejärel atsetooni, mille järgselt eemaldati kattefilm preparaadiklaasilt pintsettidega. Kattefilmi eemaldamise järgselt kasteti preparaadiklaas kolme järjestikusse ksüleeniga täidetud anumasse. Seejärel asetati preparaadiklaas spetsiaalsesse korvi ning koos korviga Sakura Tissue-Tek Film katmismasinasse.

Preparaadiklaaside digitaliseerimiseks kasutati Panoramic 250 Flash III seadet ja seadmega ühendatud juhtarvutit. Skaneeringute teostamisel lähtuti patoloogiakeskuse tööjuhendist [34]. Puhastatud ning defektideta preparaadiklaasid asetati spetsiaalsele alusele ning preparaadiklaaside positsioonid fikseeriti *Panoramic scanner* programmis. Samuti fikseeriti, millise objektiiviga skaneering teostada sooviti, mille valikul lähtuti preparaadiklaasi värvingust. 20X suurendusega objektiivi kasutatakse Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuses rutiinselt HE, Van-Gieson (VG) ning kõikide IHK värvingute, va *Silver In Situ Hybridization* (SISH) puhul. 40X suurendusega objektiivi kasutatakse SISH ning kõikide erivärvingute, va VG puhul.

Digitaliseeritud preparaadiklaasid laeti üles serverisse, mis võimaldas neid vaadelda *SlideViewer* programmis. *SlideViewer* programmis jaotati digitaliseeritud preparaadiklaasid haigusjuhtumi põhiselt numbrilistesse (1-80) kaustadesse, millele tagati hindajate ligipääs.

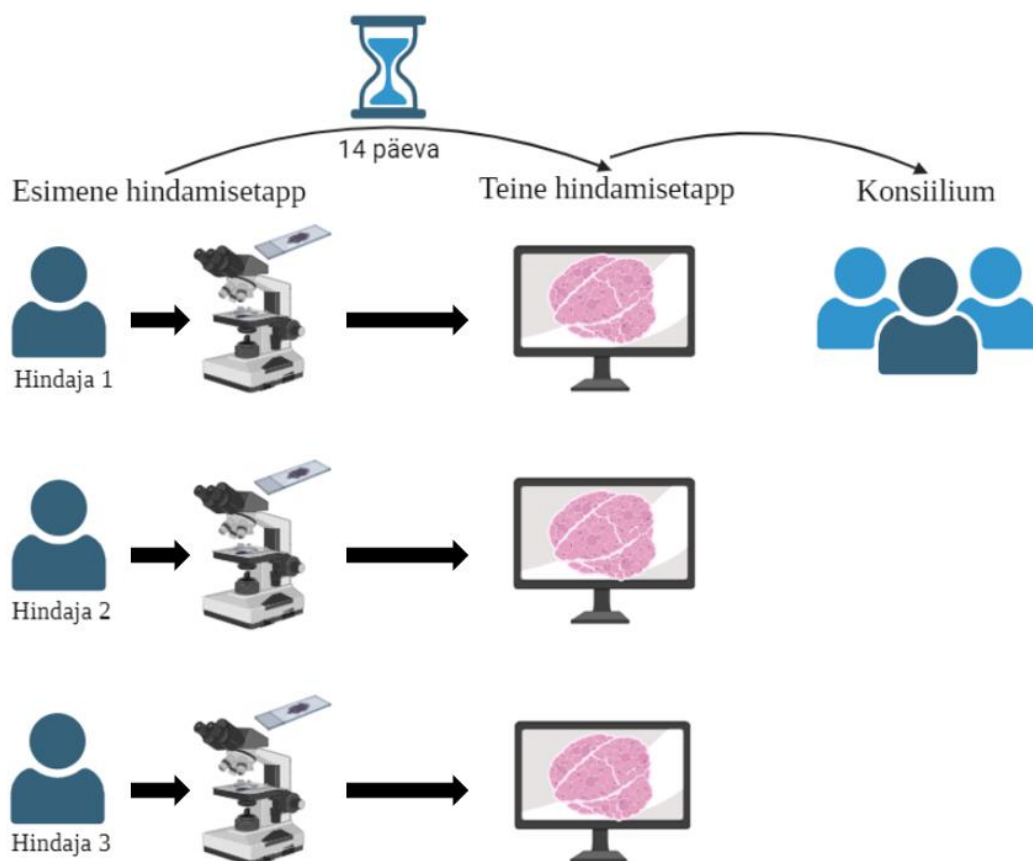
3.3 Preparaadiklaaside hindamine

Preparaadiklaase hindas kolm ITK patoloogiakeskuse patoloog, kelleks olid dr Eero Semjonov, dr Anastassia Tšernova ning dr Maksim Buldakov, kes on ühtlasi ka käesoleva magistritöö juhendaja. Tulenevalt patoloogide vähesusest patoloogiakeskuses otsustas magistritöö teostaja dr Buldakovi hindamise kaasata, kuid tulemuste usaldusväärsuse ning õigsuse tagamiseks ei olnud dr Buldakov enne hindamist kursis haigusjuhtumeid puudutava informatsiooniga.

Preparaadiklaaside hindamine teostati kahes etapis ning lõppes konsiiliumiga (Joonis 7). Enne mõlemat hindamisetappi edastati patoloogidele vastav hindamisleht (vt Lisa 2. Valideerimise hindamisleht) elektroonilisel kujul ning vajadusel ka paber kandjal. Hindamisel lähtusid kõik

patoloogid Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskuse (TEHIK) poolt kinnitatud patomorfoloogiliste diagnooside loetelust [36]. Esmalt hindasid erialaspetsialistid preparaadiklaase valgusmikroskoobi abil ning märkisid hindamiselehele haigusjuhtumite kõikidele alamuuringutele vastava(d) diagnoosi(d). IHK värvingu(te) olemaolu korral märgiti üles hinnang(ud). Erivärvingute olemasolul kasutati neid diagnoosi määramisel, kuid eraldi hinnangut värvingu(te)le ei antud. Hindamise teine etapp viidi läbi mitte varem kui 14 päeva peale esimese hindamisetapi lõpetamist. Teises etapis hinnati digitaliseeritud preparaate kasutades *SlideViewer* programmi ning hindamine toimus sarnaselt esimese etapiga. Peale mõlemat hindamisetappi kandis magistritöö läbiviija hindamislehtedel olevad tulemused *Excel* tabelisse.

Kahe hindamisetapi järgselt korraldati konsiilium, kus osales kolm patoloog, kelleks olid dr Maksim Buldakov, dr Anastassia Tšernova ning erapooletu osapoolena dr Erik Tamp, kes valideerimise protsessis preparaadiklaasidele omapoolset hinnangut ei andud. Konsiiliumis võeti vastu otsused, kas hindamistes esinenud erinevused olid diagnostiliselt olulised või mitte. Samuti diskuteeriti võimalike erisuste põhjuste üle ning mõeldi parandusmeetmete rakendamisele. Konsiiliumi otsused fikseeriti *Excel* tabelis.



Joonis 7. Preparaadiklaaside hindamises osales kolm patoloog. Kõik hindajad hindasid preparaadiklaase individuaalselt kahel korral. Esimesel korral hindasid kõik patoloogid 400 preparaadiklaasi (vt Joonis 8) mikroskoobi abil ning 14 päeva möödudes hindasid patoloogid kõiki preparaadiklaase uuesti digitaliseeritud kujul *SlideViewer* programmis. Teise hindamisetapi järgselt toimus konsiilium, kus võeti arutlusele hindamises esinenud erisused.

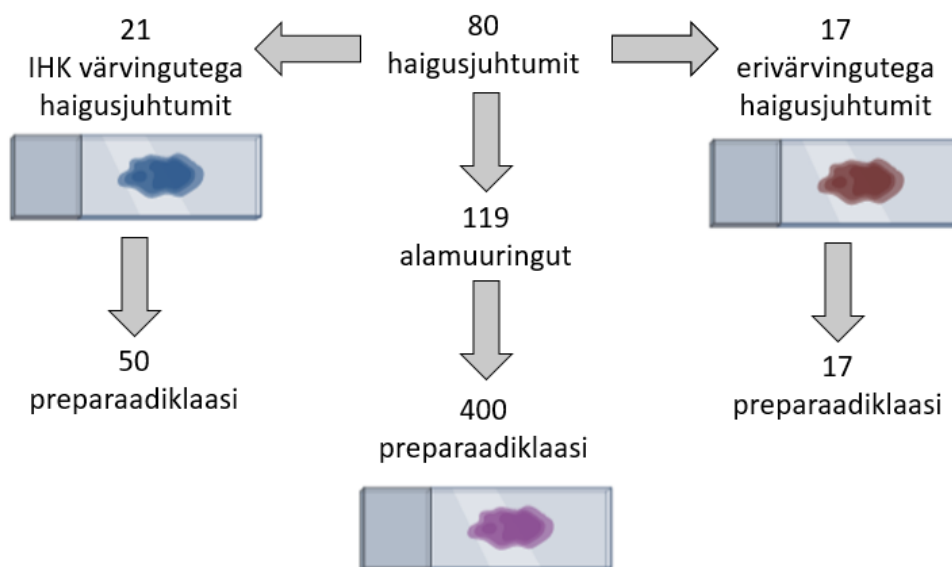
3.4 Tulemuste analüüsimine

Tulemuste analüüsimisel hinnati esimeses ja teises hindamisetapis antud diagnooside kokkulangevust hindajapõhiselt ning hindajate vahel. Omavahel võrreldi igale alamuuringule antud diagnooside kokkulangevust alamuuringusse kuuluvate preparaadiklaaside arvust sõltumatult. Juhul kui alamuuringule anti mõlemas hindamisetapis sama diagnoos, loeti tulemus kokkulangevaks. Alamuuringud, millele antud diagnoosid ei langenud kokku, võeti ülevaatamisele patoloogide konsiiliumis, kus otsustati, kas tegu oli diagnostiliselt olulise või mitteolulise erinevusega. Tulemuste analüüsimise käigus võrreldi ka kahes hindamisetapis antud IHK värvingute hinnanguid. Juhul, kui hinnang IHK värvingutele ei olnud mõlemas hindamisetapis hindajapõhiselt või hindajate vahel samasugune, esitati juhtum konsiiliumis ning hinnati, kas hinnangute vahelised erinevused on diagnostiliselt olulised või mitte.

Tulemused esitati kirjeldava statistika abil ning selle jaoks arvutati diagnooside ja IHK hinnangute kokkulangevus hindajapõhiselt kahe hindamisetapi vahel ja patoloogide vahel kasutades mikroskoopi ning digipatoloogiat. Samuti arvutati kui suur hulk diagnoosidest, mis ei olnud kokkulangevad, olid diagnostiliselt olulised ja mitteolulised. Keskväärtuse usaldusvahemike arvutamisel rakendati veebipõhist kohandatud Waldi meetodil põhinevat kalkulaatorit [37]. Diagnooside kokkulangevuse usaldusintervalliks oli 95%.

4 Tulemused

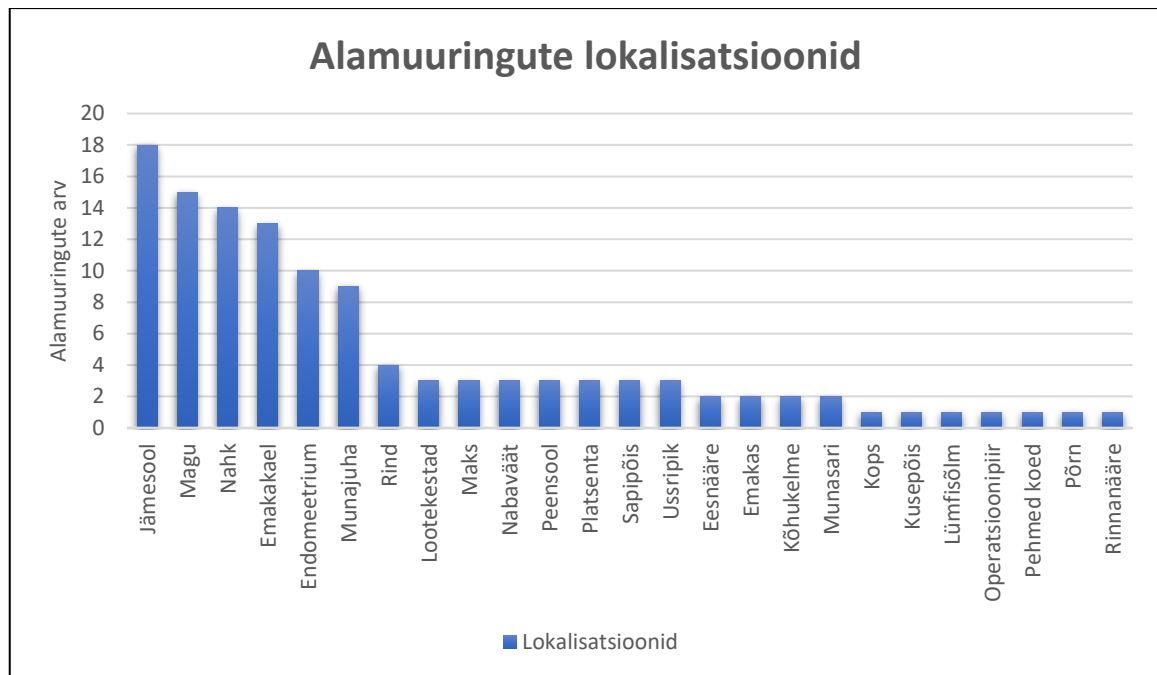
Valideerimise teostamisse kaasati 80 haigusjuhtumit (vt Joonis 8), mis valiti juhuslikkuse alusel kasutades spetsiaalset numbrigeneraatorit. Neljal korral osutus vajalikuks genereerida uus haigusjuhtumi number, kuna algselt valimisse sattunud haigusjuhtumite preparaadiklaase patoloogiakeskuse arhiivis ei olnud. Valim sisaldas 119 alamuuringut. Minimaalne haigusjuhtumite arv ühes uuringus oli 1 ning maksimaalne 5. IHK värvinguid oli 80-st haigusjuhtumist 21-s, kokku oli IHK preparaate 50. Erivärvinguid oli 17-s haigusjuhtumis, kokku oli erivärvinguga preparaate 17. Haigusjuhtumites oli kokku 400 preparaadiklaasi. Maksimaalne preparaadiklaaside arv ühes haigusjuhtumis oli 16 ning minimaalne 1, millest lähtuvalt oli keskmine preparaadiklaaside arv ühes haigusjuhtumis 5.



Joonis 8. Valim koosnes 80-st haigusjuhtumist. Valideerimise teostamisse on kaasatud kõik haigusjuhtumite alla kuuluvad alamuuringud ning preparaadiklaasid.

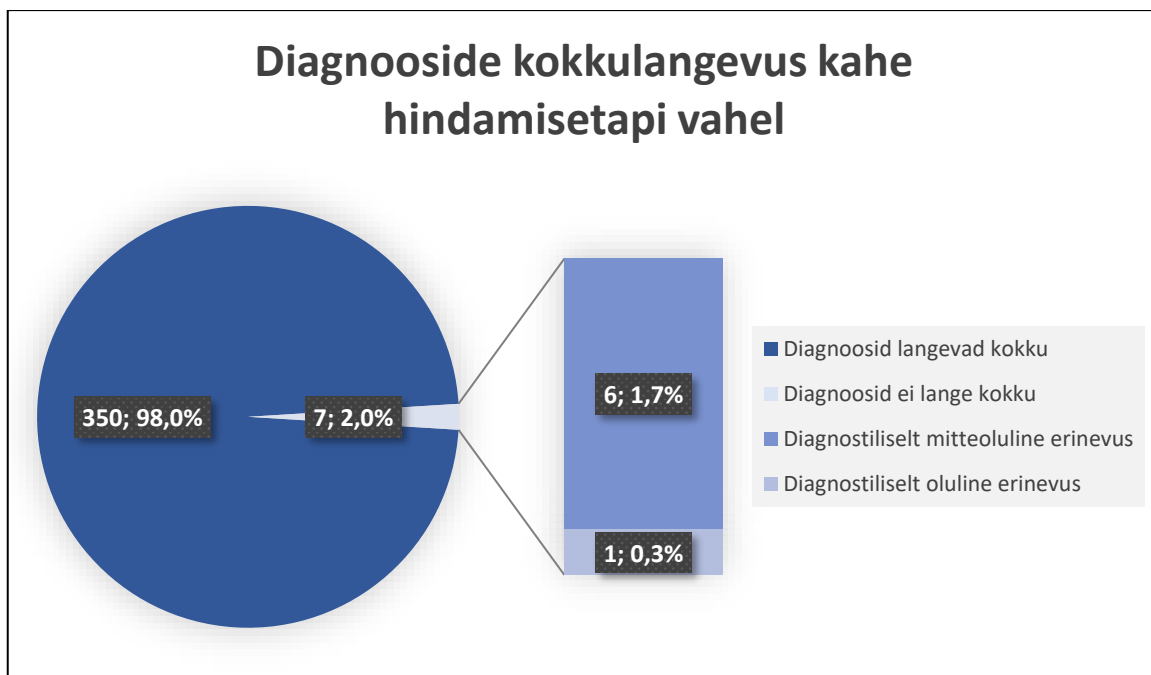
Valideerimise kaasatud preparaadiklaasidest vajasis kattefilmi vahetamist 14 preparaadiklaasi. Kattefilmi vahetamine oli preparaadiklaaside puhul vajalik tulenevalt kattefilmi kahjustustest, mis võisid olla tingitud preparaadiklaaside varasemast käitlemisest (ettevaatamatu mikroskopeerimine või klaaside kukkumine) või arhiveerimisprotsessist. Kattefilmi vahetus teostati tagamaks võimalikult kvaliteetseid skaneeringud.

Valimisse kuulunud alamuuringutes oli esindatud 25 erinevat lokalisatsiooni (vt Joonis 9). Kõige enam oli uuringumaterjali jämesoolest – 18 alamuuringu puhul oli lokalisatsiooniks määratud jämesool või spetsiifiline jämesoole osa. Hulgaliselt oli ka mao, naha ning emakakaela uuringumaterjali, lokalisatsioonid olid vastavalt esindatud 17, 14 ja 13 korral. Kõige vähem oli alamuuringute hulgas uuringumaterjali lokalisatsioonidest, milleks olid kops, põrn, kusepõis, rinnanääre, operatsioonipiir, lümfisõlmed ning pehmed koed. Kõiki eelnevalt mainitud lokalisatsioone esines alamuuringutes ühel korral.



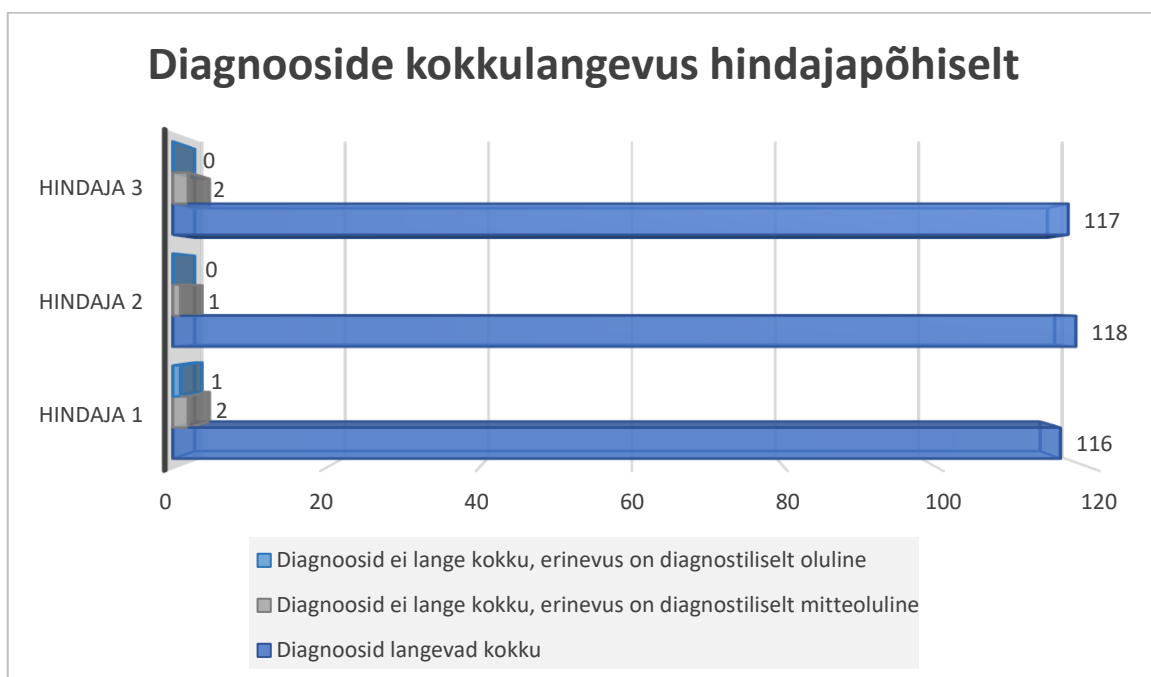
Joonis 9. Valimisse kuulnud haigusjuhtumite alla kuuluvates alamuuringutes oli esindatud 25 erinevat lokalisatsiooni. Lokalisatsiooni „Nahk“ alla on koondatud kõik lokalisatsioonid, mis hõlmasid endas erinevate kehapiirkondade nahka. Lokalisatsiooni „Magu“ alla on koondatud mao erinevate piirkondade lokalisatsioonid. Lokalisatsiooni „Peensool“ ja „Jämesool“ alla on koondatud kõik lokalisatsioonid, mis nende soolte alla kuuluvad.

Hindamisetappide vaheliste erinevuste analüüsist selgus, et kolme patoloogi hinnangutest langesid 357-st (kolme patoloogi hinnangud kokku) 350 kokku, kuid seitsme alamuuringu puhul esines hindamisetappide vahel erinevusi (vt Joonis 10). Sellest lähtuvalt oli kokkulangevus kahe hindamisetapi hinnangute vahel 98% (CI 95,93%–99,13%). Konsilium pidas seitsmest alamuuringust, mille puhul diagnoosid kahe hindamisetapi vahel erinesid, diagnostiliselt oluliseks ühte, mille puhul sõltus diagnoosist ravi (vt Lisa 3. Konsiliumi tulemused, lisa tabel 1). Ülejäänud diagnooside erinevuste puhul ei olnud ravi diagnooside erinevusest mõjutatud ning erinevused hinnati diagnostiliselt mitteoluliseks. Sellest tulenevalt oli diagnostiline erinevus 0,3% juhtudest diagnostiliselt oluline ning 1,7% juhtudest diagnostiliselt mitteoluline.



Joonis 10. Diagnooside kokkulangevus kahe hindamisetapi vahel. Kõik patoloogid hindasid 119 alamuuringut, kokku 357 alamuuringut. Diagnooside lahknevusi esines kahe hindamisetapi vahel seitsmel korral. Konsiiliumi käigus otsustati, et kuue juhtumi puhul on tegu diagnostiliselt mitteolulise erinevuse ning ühe juhtumi puhul diagnostiliselt olulise erinevusega.

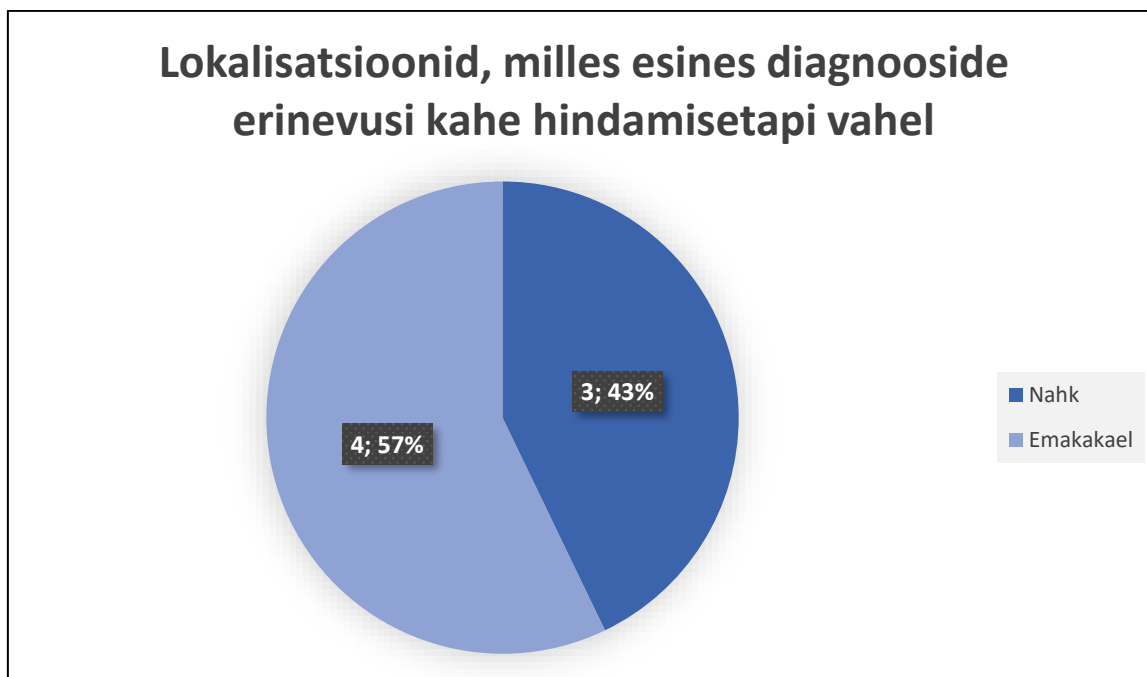
Hindaja 1 puhul oli kahe hindamisetapi hinnangutes kolmel korral erinevusi alamuuringute diagnoosides, millest üks erinevus hinnati patoloogide konsiiliumis diagnostiliselt oluliseks. Hindaja 2 puhul esines diagnooside erinevusi ühel korral ning hindaja 3 puhul kahel korral, need erinevused hinnati diagnostiliselt mitteoluliseks (vt Joonis 11).



Joonis 11. Diagnooside kokkulangevus patoloogipõhiselt kahe hindamisetapi vahel. Kõik patoloogid hindasid 119 alamuuringut kahel korral – mikroskoobiga ning digipatoloogiaga. Juhul, kui diagnoosid olid mõlemas hindamisetapis samasugused, loeti diagnoosid kokkulangevaks. Juhul, kui

diagnoosid ei langenud kokku, otsustati konsiiliumis, kas erinevus on diagnostiliselt oluline või mitte.

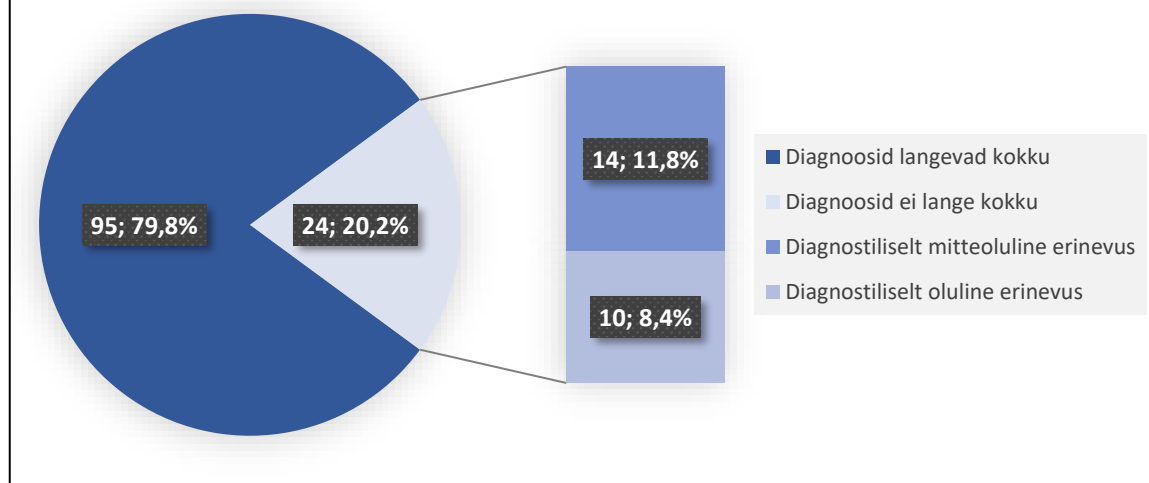
Diagnostilised erinevused kahe hindamisetapi vahel esinesid kolmel korral alamuuringutes, mille uuringumaterjaliks oli nahk ning neljal korral alamuuringutes, mille uuringumaterjaliks oli emakakael (vt Joonis 12). Diagnostiliselt oluline erinevus esines alamuuringu puhul, mille koematerjal pärines emakakaelast. Selle juhtumi puhul hinnati mikroskopeerides emakakaela düsplaasia astet hinnanguga CIN1, kuid kasutades digipatoloogiat anti hinnanguks CIN2, milles tulenevalt muutus patsiendi raviskeem (vt Lisa 3. Konsiiliumi tulemused, lisa tabel 1).



Joonis 12. Lokalisatsioonid, milles esines diagnooside erinevusi kahe hindamisetapi vahel. Diagnooside erinevusi esines alamuuringutes, mille uuringumaterjaliks oli nahk või emakakael.

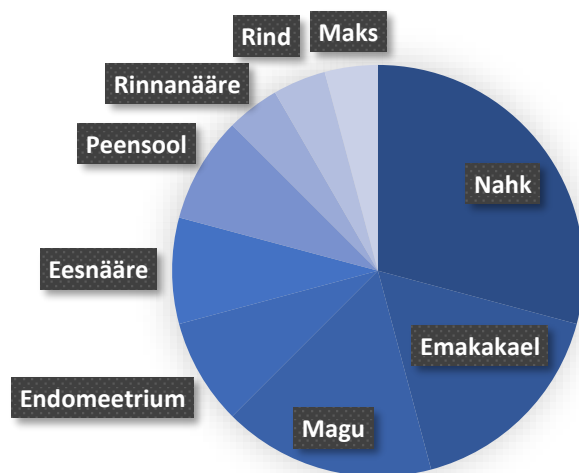
Mikroskoopi kasutades langesid patoloogide vahelised hinnangud kokku 95 korral ning 24 korral esines hinnangute vahel erinevusi, millest tulenevalt on hinnangute kokkulangevus 79,8% (71,68 – 86,11%) (vt Joonis 13). Diagnostilised erinevused esinesid üheksa erineva uuringumaterjaliga alamuuringutes. Konsiilium pidas 24-st alamuuringust, mille puhul diagnoosid kokku ei langenud, diagnostiliselt oluliseks kümnet. Diagnooside erinevus hinnati diagnostiliselt oluliseks juhul, kui diagnoosist sõltus ravi, haiguse kulg või oli vajalik alamuuringule anda mitu diagnoosi. Samuti hinnati diagnooside erinevus diagnostiliselt oluliseks juhul, kui diagnoosid olid täiesti erinevad. Seda esines kolmel korral tulenevalt anamneesi puudumisest (vt Lisa 3. Konsiiliumi tulemused, lisa tabel 2). Ülejäänud juhtudel loeti diagnooside erinevused diagnostiliselt mitteoluliseks. Sellest tulenevalt oli diagnostiline erinevus 8,4% juhtudest diagnostiliselt oluline ning 11,8% juhtudest diagnostiliselt mitteoluline.

Diagnooside kokkulangevus patoloogide vahel kasutades mikroskoopi



Joonis 13. Diagnooside kokkulangevus patoloogide vahel kasutades mikroskoopi.

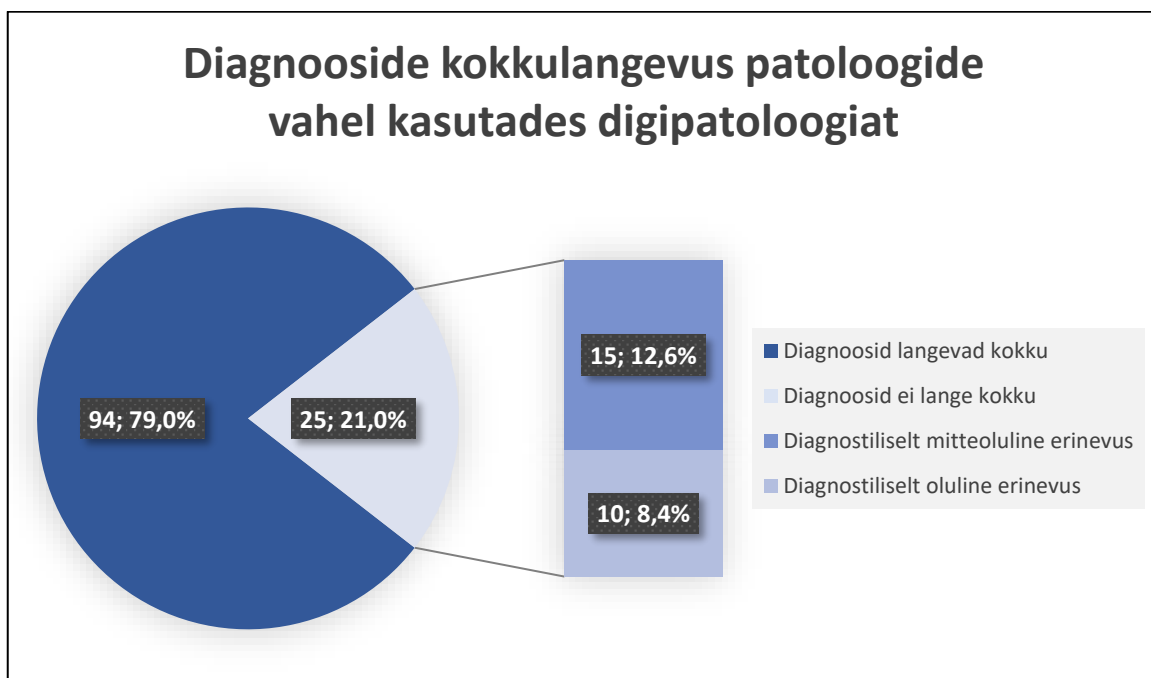
Lokalisatsioonid, milles esines preparaate mikroskoobiga hinnates diagnooside erinevusi



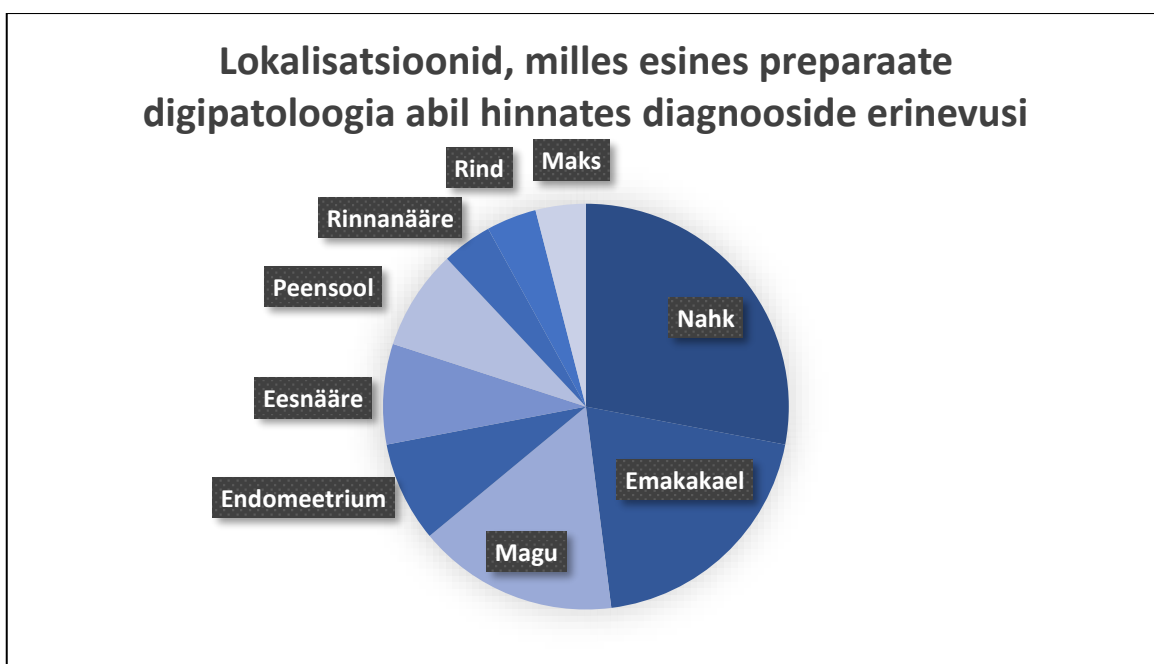
Joonis 14. Lokalisatsioonid, milles esines preparaate mikroskoobiga hinnates diagnooside erinevusi.

Digipatoloogiat kasutades langesid patoloogide hinnangud kokku 94 korral ning 25 korral esines hinnangute vahel erinevusi, millest tulenevalt on kokkulangevus 79% (70,77%–85,40%) (vt Joonis 15). Diagnostilised erinevused esinesid üheksa erineva uuringumaterjaliga alamuuringutes. Kõige enam esines erinevusi alamuuringutes, mille uuringumaterjali oli nahk või endomeetrium (vt Joonis 16). Konsiilium pidas 25-st alamuuringust, mille puhul diagnoosid kahe hindamisetapi vahel erinesid, diagnostiliselt oluliseks kümnet. Diagnooside erinevus hinnati diagnostiliselt oluliseks juhul, kui diagnoosist sõltus ravi, haiguse kulg või oli vajalik alamuuringule anda mitu diagnoosi. Samuti hinnati diagnooside erinevus diagnostiliselt oluliseks juhul, kui diagnoosid olid täiesti erinevad. Seda esines kolmel korral tulenevalt anamneesi puudumisest (vt Lisa 3. Konsiiliumi

tulemused, lisa tabel 2). Ülejäänud juhtudel loeti diagnooside erinevused diagnostiliselt mitteoluliseks. Sellest tulenevalt oli diagnostiline erinevus 8,4% juhtudest diagnostiliselt oluline ning 12,6% juhtudest diagnostiliselt mitteoluline.



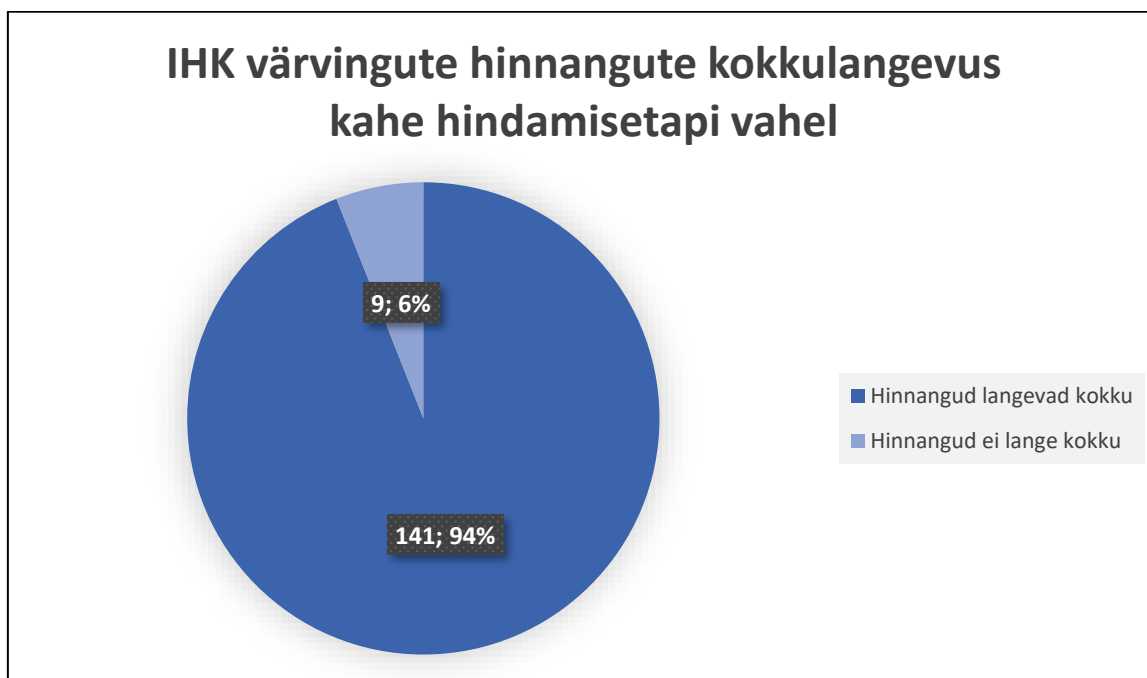
Joonis 15. Diagnooside kokkulangevus patoloogide vahel kasutades digipatoloogiat.



Joonis 16. Lokalisatsioonid, milles esines preparaate digipatoloogia abil hinnates diagnooside erinevusi.

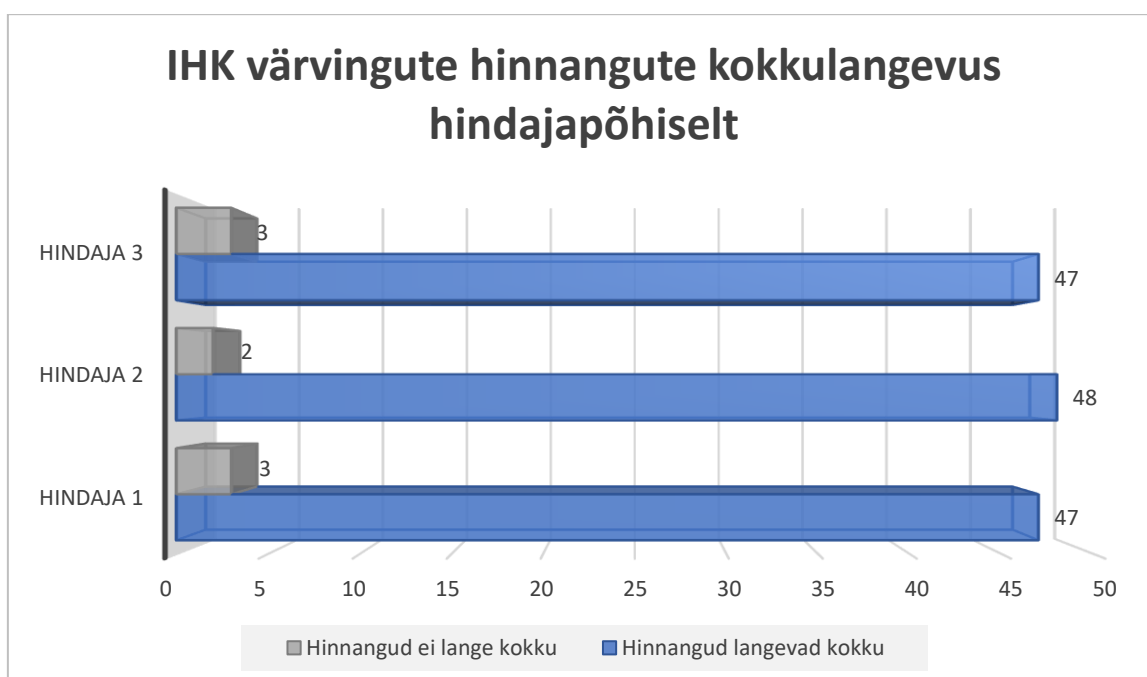
Hindamisetappide vaheliste erinevuste analüüsist selgus, et kolme patoloogi IHK preparaatidele antud hinnangutest langesid 150-st (kolme patoloogi hinnangud kokku) 141 kokku, kuid üheksa IHK preparaadi hinnangu puhul esines hindamisetappide vahel erinevusi. Sellest lähtuvalt on kokkulangevus kahe hindamisetapi hinnangute vahel 94% (88,84%–96,96%) (vt Joonis 17). Kõik

hinnangute erinevused esinesid anti-Ki67 (proliferatsiooniga seotud antigeen) värvinguga preparaatide puhul. Konsilium ei pidanud üheksast IHK värvingute hinnangute erinevusest diagnostiliselt oluliseks mitte ühtegi (vt Lisa 3. Konsiliumi tulemused, lisa tabel 4).



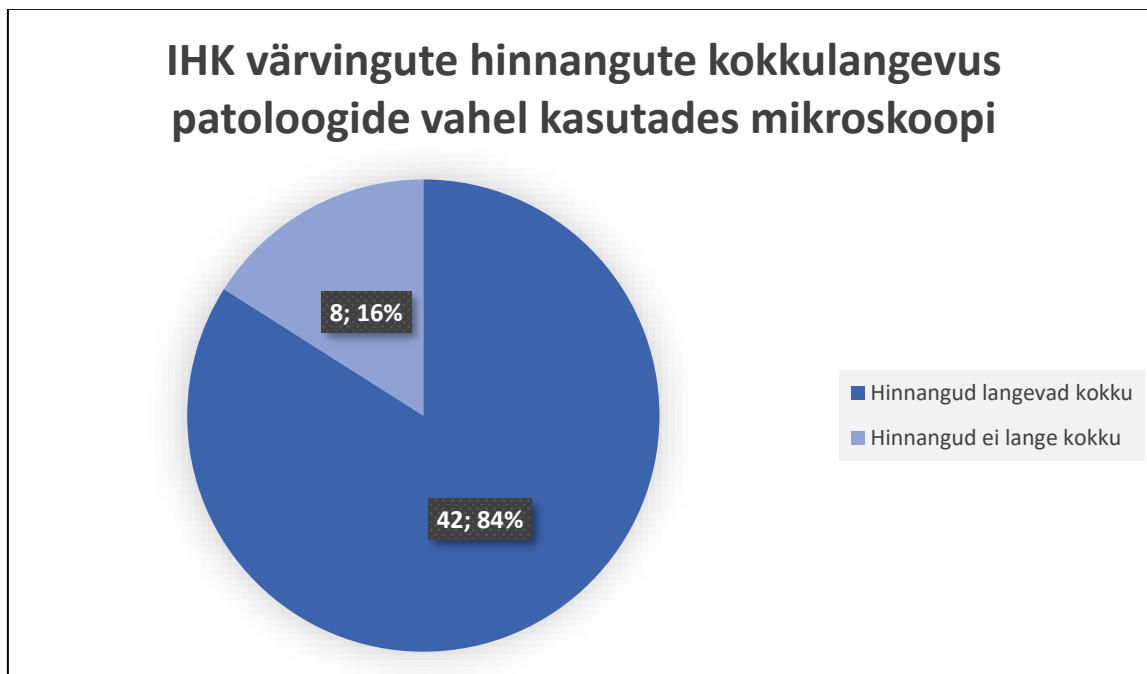
Joonis 17. IHK värvingute hinnangute kokkulangevus kahe hindamisetapi vahel. Kõik patoloogid hindasid 50 IHK preparaati kahel korral – mikroskoobiga ning digipatoloogiaga. Juhul, kui hinnangud olid mõlemas hindamisetapis samasugused, loeti hinnangud kokkulangevaks ning kui hinnangud olid kahe hindamisetapi vahel erinevad, ei loetud hinnanguid kokkulangevaks.

Hindaja 1 ja 3 puhul oli kahe hindamisetapi IHK preparaatide hinnangutes erinevusi kolmel korral. Hindaja 2 puhul esines hinnangutes erinevusi kahel korral (vt Joonis 18).



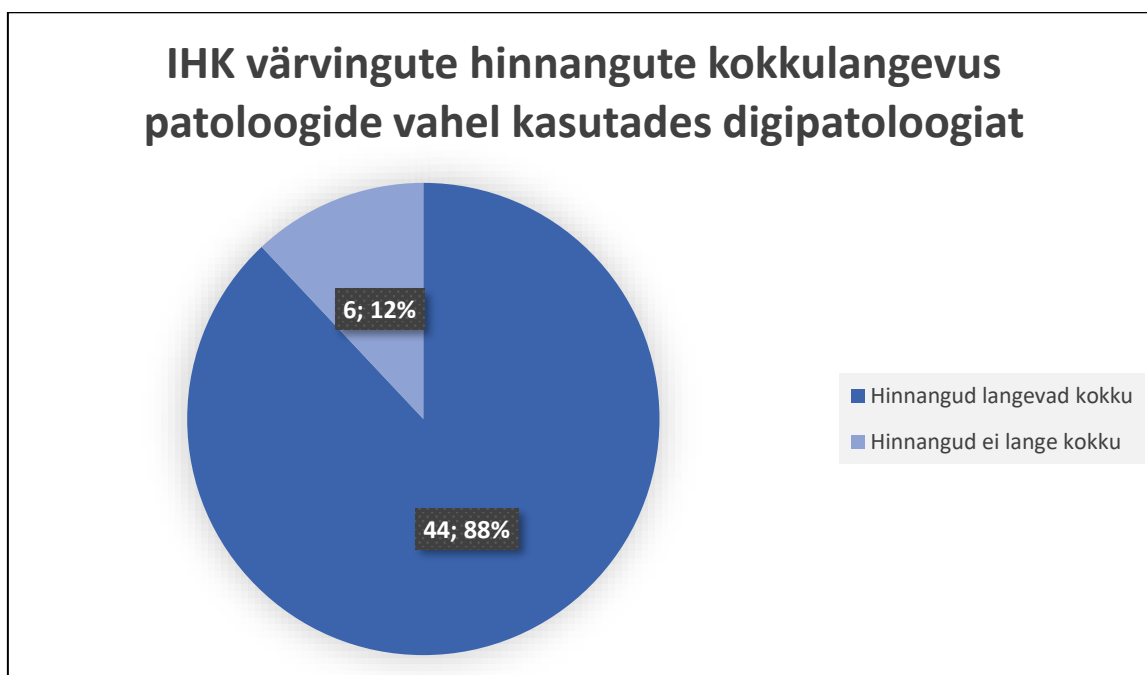
Joonis 18. IHK värvingute hinnangute kokkulangevus patoloogipõhiselt kahe hindamisetapi vahel.

Mikroskoopi kasutades langesid patoloogide vahelised IHK värvingute hinnangud kokku 42 korral ning 8 korral esines hinnangute vahel erinevusi, millest tulenevalt on kokkulangevus 84% (71,22%–91,93%) (vt Joonis 19). Kõige enam esines erinevusi anti-Ki67 värvingu puhul. Konsilium ei pidanud ühtegi hinnangute erinevust diagnostiliselt oluliseks (vt Lisa 3. Konsiliumi tulemused, lisa tabel 4).



Joonis 19. IHK värvingute hinnangute kokkulangevus patoloogide vahel kasutades mikroskoopi.

Digipatoloogiat kasutades langesid patoloogide vahelised IHK värvingute hinnangud kokku 44 korral ning 6 korral esines hinnangute vahel erinevusi, millest tulenevalt on kokkulangevus 88% (75,83%–94,75%) (vt Joonis 20). Kõige enam esines erinevusi anti-Ki67 värvingu puhul. Konsilium ei pidanud ühtegi hinnangute erinevust diagnostiliselt oluliseks (vt Lisa 3. Konsiliumi tulemused, lisa tabel 4).



Joonis 20. IHK värvingute hinnangute kokkulangevus patoloogide vahel kasutades digipatoloogiat.

Arutelu

Valideerimisse kaasatud preparaadiklaasid olid valmistatud aastal 2021 ning seetõttu võis nende kvaliteet olla võrreldes esialgsega muutunud, kuna värvingu tuhmumine ajas on histoloogiliste preparaadiklaaside puhul üldlevinud probleem [38]. Hindamise käigus ei täheldanud patoloogid muutuseid HE värvingus ning IHK värvingutes. Küll aga täheldati muutuseid mitmete erivärvingute puhul, eelkõige VG värvingu puhul, kus värving oli tuhmunud ning sellest tulenevalt oli preparaadiklaaside hindamine patoloogide jaoks raskendatud. Siinkohal tasub märkida, et Ida-Tallinna Keskhaiglas säilitatakse histoloogilisi preparaadiklaase 10 aastat ning nende kvaliteet võib aja jooksul väheneda. Juhul, kui peaks tekkima olukord, mil on vaja arhiivis olevaid preparaadiklaase uuesti vaadelda, võib osutada vajalikuks uute preparaadiklaaside valmistamine, mis on ressursimahukas. Samuti on täheldatud, et ka parafiinplokkides olevate koetükkide kvaliteet väheneb ajas ning seda on võimalik näha eelkõige IHK värvingute puhul [39]. Sellest tulenevalt ei pruugi ka arhiveeritud parafiinplokkidest olla võimalik teha uusi preparaadiklaase, mis oleksid sama kvaliteetsed, kui esialgsed. Digipatoloogial on siinkohal suur eelis preparaadiklaaside füüsilise arhiveerimise ees. Preparaadiklaasid on võimalik koheselt peale valmistamist digitaliseerida ning digitaliseeritud kujul on neid võimalik hoiustada kogu arhiveerimisperioodi vältel ilma, et preparaadiklaasides toimuks muutuseid. Seeläbi on võimalik tagada kiirem ning kvaliteetsem patoloogipoolne vastus ning hoida kokku ressursse, mis uute preparaadiklaaside valmistamisele kuluks. Lisaks sellele ei oleks vajalik füüsiliste preparaadiklaaside hoiustamine ning oleks võimalik kasutada arhiiviruume mõnel teisel praktilisel eesmärgil.

Valideerimisse kaasati kõik haigusjuhtumite alla kuuluvad alamuurinud ning preparaadiklaasid, kuna juhistes, mida valideerimise teostamisel järgiti ei olnud kehtestatud kindlaid nõudeid selle osas. Samuti soovis magistritöö teostaja luua võimalikult sarnase olukorra patoloogide rutiintööga. Küll aga tulenevalt valimi suurusest oli patoloogide jaoks tegu väga suure lisatööga, milleks nad pidid aega leidma enda rutiintöö teostamise kõrvalt, mis oli ebaratsionaalne. Järgmise valideerimise või revalideerimise korral tasub kaaluda valimisse igast haigusjuhtumist vaid ühe alamuuringu ning vaid nende preparaadiklaaside kaasamist, mis on vajalikud diagnoosi väljastamiseks. Seeläbi oleks võimalik valideerimisele kuluvat ajakulu ja patoloogide töökoormust vähendada. Märkimisväärne oli ka see, et patoloogid tunnistasid peale valideerimist, et tundsid, et digipatoloogiat kasutades kulus preparaadiklaaside hindamisele vähem aega kui mikroskoopi kasutades. Magistritöö teostaja ei mõõtnud käesoleva valideerimise käigus preparaadiklaaside hindamisele kulunud aega, kuid tulevaste revalideerimiste või valideerimiste käigus oleks selle tegemine väga informatiivne ning seeläbi oleks võimalik tõestada, kas ja kui palju on digipatoloogia abil preparaadiklaaside hindamine kiirem selles konkreetses asutuses.

Mõlemas hindamisetapis võimaldati patoloogidele ligipääs informatsioonile, mis hõlmas endas uuringu- ja alamuuringunumbrit, plokinumbrit, värvingu nimetust ning koematerjali päritolu. Hindajatele ei võimaldatud ligipääsu patsiendi anamneesile, kuna magistritöö teostamisel lähtutud juhistes ei olnud sellekohast nõuet ning magistritöö teostaja ei osanud varasemalt hinnata anamneesi olulisust patoloogi töös. Tulemuste analüüsimise käigus ning konsiiliumis saadud patoloogide tagasiside põhjal aga selgus, et patsiendi anamneesil on patoloogide rutiintöös oluline roll koematerjali hindamisel. Anamnees võimaldab patoloogil mõista paremini koematerjali histoloogilisi eripärasid, saada paremat aimu koematerjali päritolu kohta ning võib anda

lisainformatsiooni, nagu näiteks patsiendi sugu ning vanus, mis diagnoosi kujunemisel oluliseks võib osutuda. Anamneesi puudumine võis olla üks põhjustest, miks esines diagnoosides lahknevusi ning miks patoloogid väljastasid koematerjali hinnates diagnoosi "Morfoloogiline kirjeldus". Seadme revalideerimisel või uue seadme valideerimisel tuleks võimaluse korral kindlasti võimaldada patoloogidele ligipääs uuringute anamneesidele. Seeläbi oleks võimalik preparaadiklaaside hindamine muuta sarnasemaks patoloogi rutiintööle, mis omakorda võimaldaks tagada veelgi usaldusväärsemaid tulemusi.

Royal College of Pathologist välja antud juhiste kohaselt peab edukaks digipatoloogia valideerimiseks, diagnooside kokkulangevus kahe hindamisetapi vahel olema vähemalt 95% [26]. Magistritöö käigus läbiviidud valideerimises oli diagnooside kokkulangevus 98%. Sellest lähtuvalt valideeriti Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuses olev seade Panoramic 250 Flash III edukalt ning edaspidi võib digipatoloogiat diagnostilise abivahendina kasutada. Küll aga tohib seda teha peale vastava väljaõppe ning pädevuse omandamist vältimaks ebaadekvaatsete vastuste väljastamist [26] [27].

Kahe hindamisetapi vaheline diagnooside kokkulangevus oli küll kõrge – 98%, kuid mitte täielik. Erinevusi diagnoosides esines kahe lokalisatsiooni puhul, milleks olid nahk ning emakael. Konsiiliumi käigus ilmnes, et nahapreparaatide puhul on raske tuvastada, millise nahamoodustisega täpselt tegemist on. Ka professor Kathleen Kerr nentis Washingtoni Ülikoolile antud intervjuus, et mitmed varasemad uurimistööd on kinnitanud, et kaks erinevat patoloog võivad ühele ja samale nahapreparaadile anda kardinaalselt erinevad diagnoosid ning isegi üks ja sama patoloog võib preparaati erinevatel ajahetkedel väga erinevalt hinnata [40]. Käesoleva valideerimise käigus esinenud varieeruvused nahapreparaatide diagnoosides olid minimaalsed – kõikide diagnooside puhul oli tegemist healoomuliste moodustistega, mille puhul ravis erinevusi ei esine. Kõikides emakakaela uuringutes, mille diagnoosid ei olnud kahe hindamisetapi vahel kokkulangevad, esines düsplaasia. Siinkohal on oluline, et kõikide juhtumite puhul hinnati digipatoloogiat kasutades düsplaasia aste kõrgemaks kui mikroskopeerides. Teise sarnase seadme valideerimise läbiviimise käigus on samuti täheldatud, et erisusi diagnoosides või esineda just naha ning emakakaela materjali puhul [41]. Tulenevalt diagnooside erinevusest on soovitatav edaspidi rakendada parendusmeetmeid diagnooside kokkulangevuse suurendamiseks [26]. Siinkohal on magistritöö läbiviija ettepanek kaasata nahamoodustiste ning emakakaela düsplaasia uuringumaterjali hindamisse alati lisaks digitaliseeritud preparaadiklaasidele ka füüsilised preparaadiklaasid, mida vaadeldes saab hindaja enda väljastatud diagnoosis veenduda. Samuti peab olema patoloogidele alati võimalus preparaadiklaase mikroskoobi abil hinnata, kui ta seda vajalikuks peab.

Tulemustest selgus, et patoloogide väljastatud diagnooside kokkulangevus oli mikroskoopi kasutades 79,8% ning digipatoloogiat kasutades 79,0%. Mõlemal juhul esines kõige enam varieeruvusi uuringutes, mille koematerjaliks oli nahk, emakael ning magu. Sellest tulenevalt võiks patoloogiakeskus kaaluda koolituste korraldamist, tagamaks seda, et patoloogid hindavad kõiki koematerjale sarnaselt. Samuti võib patoloogiakeskus kaaluda patoloogidele töö jaotamist lokalisatsioonide põhised, millest tulenevalt vastutab iga patoloog kindalt tüüpi uuringumaterjali eest. Seeläbi puutuvad patoloogid ühte tüüpi uuringumaterjaliga igapäevaselt kokku ning tunnevad end diagnoose väljastades kindlamalt.

Lisaks esines erinevusi selles, kuidas patoloogid diagnoose väljastasid. Mõnel korral lisati peamisele diagnoosile lisaks täpsustav diagnoos, mis tegelikult kuulus peamise diagnoosi alla ning mille eraldi väljatoomine vajalik ei olnud – näiteks väljastati diagnoos „Fibrotsüstiline muutus“ ning sellele lisaks „Apokriine metaplaasia“, mis kuulub fibrotsüstiliste muutuste hulka. Samuti esines olukord, kus pahaloomalise kasvaja puhul väljastati diagnoos „Invasiivne duktaalne kartsinoom, teisiti täpsustamata“, kuid tegelikult oli oluline väljastada ka teine diagnoos „Duktaalne kartsinoom *in situ*“, kuna uuringumaterjalis esinesid mõlemad kasvajatüübid, olgugi et mõlema puhul oli ravi samasugune. Lisaks sellele väljastati ühe hindaja poolt ka diagnoos „Tsöliaakia“, mida rutiintöös patoloogid ainuüksi histoloogiliste preparaate põhjal tavaliselt ei väljasta. Seda tüüpi vigasid võiks vähendada vastuste standardiseerimine ning keskusesisene väljaõpe, tagamaks patsientidele võimalikult ühetaolisi analüüsivastuseid.

Tulemuste analüüsimise käigus selgus ka see, et IHK värvingute hinnangute kokkulangevus kahe hindamisetapi vahel ei olnud täielik – 94%. Kõik erinevused kahe hindamisetapi vahel esinesid anti-Ki67 värvingu puhul. Varieeruvuse põhjuseks võib olla see, et anti-Ki67 värvingut ei hinnata mitte lihtsalt positiivseks või negatiivseks vaid antakse protsentuaalne hinnang visuaalse vaatluse teel. Siinkohal anti kuuel korral IHK värvingutele digipatoloogiat kasutades kõrgem hinnang kui mikroskooperides ning kahel korral madalam hinnang. Lisaks sellele varieerusid mikroskoopi kasutades IHK värvingute hinnangud patoloogide vahel rohkem kui digipatoloogiat kasutades. Mikroskoopi kasutades oli IHK värvingute hinnangute kokkulangevus patoloogide vahel 84% ning digipatoloogiat kasutades 88%. Siinkohal võib põhjuseks olla parem ülevaade preparaadiklaasist arvutiekraanil, tänu millele on patoloogil võimalik anda värvingule täpsem hinnang. Kõige enam oli varieeruvusi samuti anti-Ki67 värvingu puhul. Hinnangute varieeruvus nii hindamisetappide vahel kui ka patoloogide vahel on hea näide tõestamaks patoloogide hindamise subjektiivsust. Digipatoloogia võimaldab tulevikus preparaate hindamiseks kasutusele võtta ka tehisintellekti, mis on võimeline hindamise subjektiivsust vähendama.

Ei tohi unustada, et patoloogiat peetakse kunstiks ning kõik patoloogide poolt väljastatud hinnangud on äärmiselt subjektiivsed, millest tulenevalt on keeruline tagada täielikku vastuste kokkulangevust [26]. Samuti on äärmiselt vähe teostatud uuringuid, mille käigus on haigusjuhtumeid hinnatud sarnaselt digipatoloogia valideerimisega kahel korral kasutades ainult mikroskoopi või ainult digipatoloogiat. Käesoleva magistr töö raames seda ei tehtud kuna see on väga ressursimahukas. Sellest tulenevalt ei ole võimalik võrrelda diagnooside ning IHK hinnangute kokkulangevust patoloogipõhiselt ning patoloogide vahel kasutades ainult digipatoloogiat ning ainult mikroskoopi. Küll aga tasuks tulevikus seda võimaluse korral teha, saamaks ülevaade, kas diagnooside ning IHK hinnangute lahknevuste hulk on ainult mikroskoopi või ainult digipatoloogiat kasutades sarnane tulemustele, mis on valideerimise käigus saadud kasutades ühes hindamisetapis mikroskoopi ning teises hindamisetapis digipatoloogiat.

Kokkuvõte

Digipatoloogia on tänapäevase patoloogialabori väga võimekas abivahend. See võimaldab arvutiekraanil kuvada ning hinnata digitaalseid kujutisi, mis on loodud kas histoloogilistest või tsütoloogilistest preparaadiklaasidest. Preparaadiklaaside digitaliseerimiseks kasutatakse spetsiaalset skannerit, mis on oma olemuselt väga sarnane valgusmikroskoobile, kuid erinevalt mikroskoobist on sel digitaalkaamera preparaadiklaasil oleva kujutise salvestamiseks, riistvara preparaadiklaaside liigutamiseks ning ühendus arvutiga, mis võimaldab seadet juhtida ning digitaliseeritud preparaadiklaase vaadelda. Digipatoloogial on mikroskopeerimise ees mitmeid olulisi eeliseid, millest olulisimad on kasutajamugavus, diagnostiline täpsus, ajakulu ning tehisintellekt ning uuendusliku tehnoloogiana on see kiiresti üle kogu maailma levimas.

Digipatoloogia kasutusele võtmiseks on oluline teostada seadme verifitseerimine ning valideerimine, tõestamaks, et seade töötab nii nagu tootja on määranud ning kinnitada, et seadet saab eesmärgipäraselt kasutada. Valideerimise käigus kinnitatakse, et digitaliseeritud preparaadiklaase on võimalik füüsiliste preparaadiklaasidega samaväärselt diagnostilistel eesmärkidel hinnata. Käesoleva magistritöö eesmärk oli eelnevalt verifitseeritud Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuse seadme Panoramic 250 Flash III valideerimine, mis võimaldaks digipatoloogiat igapäevaselt diagnostilise abivahendina kasutada.

Magistritöö tulemusena selgus, et kahe hindamisetapi vaheline diagnooside kokkulangevus oli 98%. Lähtudes *Royal College of Pathologist* väljastatud juhistest, mille kohaselt peab diagnooside kokkulangevus kahe hindamisetapi vahel olema 95%, on digipatoloogia ITK patoloogiakeskuses edukalt valideeritud. Küll aga on soovitatav edaspidi rakendada parendusmeetmeid diagnooside kokkulangevuse suurendamiseks. Siinkohal on soovitatav patoloogidele alati tagada võimalus kasutada hindamisel lisaks digipatoloogiale ka mikroskoopi. Mikroskoobi kasutamise võimalus peab eelkõige olema tagatud nahamoodustiste ning emakakaela düsplaasia uuringumaterjali hindamise puhul.

Tulemustest selgus, et patoloogide väljastatud diagnooside vahel esines varieeruvusi kasutades nii mikroskoopi kui ka digipatoloogiat. Sellest tulenevalt on patoloogiakeskusel soovitatav kaaluda koolituste läbiviimist, tagamaks, et patoloogid hindavad koematerjali samal viisil. Samuti peab patoloogiakeskus kaaluma patoloogidele töö jaotamist lokaliseerimise põhiseiselt. Edaspidi on soovitatav pöörata tähelepanu ka vastuste standardiseerimisele ning analüüsivastuste ühetaolisele väljastamisele. Lisaks sellele esines immunohistokeemiliste preparaatide hinnangutes varieeruvusi nii hindamisetappide vahel kui ka patoloogide hinnangute vahel kasutades nii mikroskoopi kui ka digipatoloogiat. Tulenevalt hinnangute subjektiivsusest on tulevikus soovitatav patoloogiakeskuses digitaliseeritud preparaatide hindamisse kaasata tehisintellekt objektiivsemate hinnangute tagamiseks.

Abstract

Digital pathology is a very powerful tool in the modern pathology laboratory. It allows the display and assessment of digital images on a computer screen, which are created from either histological or cytological slides. A special scanner is used to digitize slides, which is very similar in nature to optical microscope, but unlike a microscope, it has a digital camera for capturing the image on the slide, hardware to move the slides, and a computer connection that allows to control the device and view the digitized slides. Digital pathology has several important advantages over microscopy, the most important of which are user-friendliness, diagnostic accuracy, time consumption and artificial intelligence and its spreading all over the world as an innovative technology.

In order to start using digital pathology, it is important to carry out verification and validation of the device to prove that the device works as specified by the manufacturer and to confirm that the device can be used as intended. During the validation process, it is confirmed that digitalized slides can be reported for diagnostic purposes as well as physical slides. The aim of this master's thesis was the validation of the Pannoramic 250 Flash III device, which had been previously verified by the Center of Pathology of East Tallinn Central Hospital. Successful validation of digital pathology makes it possible to use it as a diagnostic tool on a daily basis.

Based on the guidelines issued by the Royal College of Pathologists, according to which the diagnostic concordance between glass slides and digital slides should be 95%, digital pathology has been successfully validated at the pathology center. However, it is recommended to implement improvement measures in the future to increase the diagnostic concordance. At this point, it is recommended that pathologists should always have possibility to use a microscope in addition to digital pathology during reporting. The possibility of using a microscope must be ensured in particular for the reporting of skin formations and cervical dysplasia research material.

The results revealed that there were variations between the diagnoses issued by the pathologists using both the microscope and digital pathology. Consequently, it is recommended that the pathology center consider conducting training to ensure that pathologists report tissue material in the same way. The pathology center should also consider distributing work to pathologists based on localizations. In the future, it is recommended to pay attention to the standardization of answers and the uniform issuance of analysis answers. In addition, there was variability in the reports of immunohistochemical scores both between digital and glass slide reports and reports by pathologists using both microscope and digital pathology. Due to the subjectivity of the reports, it is recommended that in the future, artificial intelligence is used for reporting digitized slides in the pathology center to ensure more objective evaluations.

Tänuavaldused

Soovin väga tänada käesoleva magistritöö juhendajaid Pirjo Spuuli ja dr Maksim Buldakovi, kes olid enda nõu ja jõuga mulle magistritöö teostamisel suureks abiks. Olen ääretult tänulik ka dr Eero Semjonovile ning dr Anastassia Tšernovale, kes andsid valideerimise teostamisse väga suure panuse preparaatide hindamise näol. Tänan kogu Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuse meeskonda, kes elas magistritöö valmimisele kaasa, kuid soovin välja tuua dr Georgi Džaparidze, kes jagas minuga enda digipatoloogiaalaseid teadmisi ning kogemusi ning Karin Kalda, kelle abi oli hindamatu valideerimise protsessi planeerimisel. Samuti soovin tänada dr Erik Tampi, tänu kellele oli digipatoloogia valideerimine patoloogiakeskuses esmakordselt võimalik ning kes aitas magistritöö valmimisele igakülgset kaasa.

5 Viidatud allikad

- [1] Zarella, M.D, Bowman, D., Aeffner, F., Farahani, N., Xthona, A., Absar, S.F., Parwani, A., Bui, M., Hartman, D.J., 2019. A practical guide to whole slide imaging a white paper from the digital pathology association. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 143 (2), 222–234. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0343-RA>.
- [2] Loughrey, M.B., Kelly, P.J., Houghton, O.P., Coleman, H.G., Houghton, J.P., Carson, A., Salto-Tellez, M., Hamilton, P.W., 2015. Digital slide viewing for primary reporting in gastrointestinal pathology: a validation study. *Virchows Archiv*, 467 (2), 137–144. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1780-1>.
- [3] Montezuma, D., Monteiro, A., Fraga, J., Ribeiro, L., Gonçalves, S., Tavares, A., Monteiro, J., Macedo-Pinto, I., 2022. Digital Pathology Implementation in Private Practice: Specific Challenges and Opportunities. *Diagnostics*, 12 (2), 529. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020529>.
- [4] Bauer, T.W., Schoenfield, L., Slaw, R.J., Yerian, L., Sun, Z., Henricks, W.H., 2013. Validation of Whole Slide Imaging for Primary Diagnosis in Surgical Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 137 (4), 518–524. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0678-oa>.
- [5] Ordi, J., Castillo, P., Saco, A., del Pino, M., Ordi, O., Rodríguez-Carunchio, L., Ramírez, J., 2015. Validation of whole slide imaging in the primary diagnosis of gynaecological pathology in a University Hospital. *Journal of Clinical Pathology*, 68 (1), 33–39. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202524>.
- [6] Lujan, G., Quigley, J.C., Hartman, D., Parwani, A., Roehmholdt, B., Van Meter, B., Ardon, O., Hanna, M.G., Kelly, D., Sowards, C., Montalto, M., Bui, M., Zarella, M.D., LaRosa, V., Sloomweg, G., Retamero, J.A., Lloyd, M.C., Madory, J., Bowman, D., 2021. Dissecting the Business Case for Adoption and Implementation of Digital Pathology: A White Paper from the Digital Pathology Association. *Journal of Pathology Informatics*, 12 (1), 17. https://doi.org/10.4103%2Fjpi.jpi_67_20
- [7] Williams, B.J., Hanby, A., Millican-Slater, R., Nijhawan, A., Verghese, E., Treanor, D., 2018. Digital pathology for the primary diagnosis of breast histopathological specimens: an innovative validation and concordance study on digital pathology validation and training. *Histopathology*, 72 (4), 662–671. <https://doi.org/10.1111/his.13403>
- [8] Bancroft, J.D., Suvarna, S.K., Layton, C., 2019. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques 8th edition. Hiina: Elsevier, 476–492.
- [9] Aeffner, F., Zarella, M.D., Buchbinder, N., Bui, M.M., Goodman, M.R., Hartman, D.J., Lujan, G. M., Molani, M.A., Parwani, A.V., Lillard, K., Turner, O.C., Vemuri, V.N., Yuil-Valdes, A.G., Bowman, D., 2019. Introduction to digital image analysis in whole-slide imaging: A white

paper from the digital pathology association. *Journal of Pathology Informatics*, 10 (1). https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_82_18.

- [10] The Food and Drug Administration. 2016. Technical Performance Assessment of Digital Pathology Whole Slide Imaging Devices. URL <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/technical-performance-assessment-digital-pathology-whole-slide-imaging-devices> (10.04.2023).
- [11] Pantanowitz, L., Farahani, N., Parwani, A., 2015. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives. *Pathology and Laboratory Medicine International*, 7, 23–33. <https://doi.org/10.2147/PLMI.S59826>.
- [12] Patel, A., Balis, U.G., Cheng, J., Li, Z., Lujan, G., McClintock, D.S., Pantanowitz, L., Parwani, A., 2021. Contemporary Whole Slide Imaging Devices and Their Applications within the Modern Pathology Department: A Selected Hardware Review. *Journal of Pathology Informatics*, 12 (1), 50. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_66_21.
- [13] Unternaehrer, J., Grobholz, R., Janowczyk, A., Zlobec, I., 2020. Current opinion, status and future development of digital pathology in Switzerland. *Journal of Clinical Pathology*, 73 (6), 341–346. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206155>.
- [14] Bellis, M., Metias, S., Naugler, C., Pollett, A., Jothy, S., Yousef, G.M., 2013. Digital pathology: Attitudes and practices in the Canadian pathology community. *Journal of Pathology Informatics*, 4 (1), 3. <https://doi.org/10.4103%2F2153-3539.108540>.
- [15] Bongaerts, O., Clevers, C., Debets, M., Paffen, D., Senden, L., Rijks, K., Ruiten, L., Sie-Go, D., Van Diest, P.J., Nap, M., 2018. Conventional microscopical versus digital whole-slide imaging-based diagnosis of thin-layer cervical specimens: A validation study. *Journal of Pathology Informatics*, 9, 29. https://doi.org/10.4103%2Fjpi.jpi_28_18.
- [16] Thorstenson, S., Molin, J., Lundström, C., 2014. Implementation of large-scale routine diagnostics using whole slide imaging in Sweden: Digital pathology experiences 2006-2013. *Journal of Pathology Informatics*, 5 (1), 14. <https://doi.org/10.4103/2153-3539.129452>.
- [17] Betmouni, S., 2021. Diagnostic digital pathology implementation: Learning from the digital health experience. *Digital Health*, 7. <https://doi.org/10.1177/20552076211020240>.
- [18] Vodovnik, A., 2016. Diagnostic time in digital pathology: A comparative study on 400 cases. *Journal of Pathology Informatics*, 7, 4. <https://doi.org/10.4103/2153-3539.175377>.
- [19] Clarke, E., Doherty, D., Randell, R., Grek, J., Thomas, R., Ruddle, R.A., Treanor, D., 2022. Faster than light (microscopy): superiority of digital pathology over microscopy for assessment of immunohistochemistry. *Journal of Clinical Pathology*, 0, 1–6.

- [20] Jahn, S.W., Plass, M., Moinfar, F., 2020. Digital pathology: Advantages, limitations and emerging perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (11), 3697. <https://doi.org/10.3390/jcm9113697>.
- [21] Snead, D.R., Tsang, Y.W., Meskiri, A., Kimani, P.K., Crossman, R., Rajpoot, N.M., Blessing, E., Chen, K., Gopalakrishnan, K., Matthews, P., Momtahan, N., Read-Jones, S., Sah, S., Simmons, E., Sinha, B., Suortamo, S., Yeo, Y., El Daly, H., Cree, I.A., 2016. Validation of digital pathology imaging for primary histopathological diagnosis. *Histopathology*, 68 (7), 1063–1072. <https://doi.org/10.1111/his.12879>.
- [22] Barisoni, L., Lafata, K.J., Hewitt, S.M., Madabhushi, A., Balis, U.G., 2020. Digital pathology and computational image analysis in nephropathology. *Nature Reviews Nephrology*, 16 (11), 669–685.
- [23] 3DHISTECH, 2021. QuantCenter 2.3 User Guide 2021. Rev. 1.
- [24] Cross, S., Furness, P., Igali, L., Snead, D., Treanor, D., 2018. Best practice recommendations for implementing digital pathology. *The Royal College of Pathologist*.
- [25] International Organization for Standardization, 2012. EVS-EN ISO 15189:2012. Meditsiinilaborid. Kvaliteedi ja kompetentsuse nõuded.
- [26] Evans, A.J., Brown, R.W., Bui, M.M., Chlipala, E.A., Lacchetti, C., Milner, D.A., Pantanowitz, L., Parwani, A.V., Reid, K., Riben, M.W., Reuter, V.E., Stephens, L. Stewart, R.L., Thomas, N.E., 2022. Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology Guideline Update From the College of American Pathologists in Collaboration With the American Society for Clinical Pathology and the Association for Pathology Informatics. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 146 (4), 440–450. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0723-cp>.
- [27] Williams, B.J., Treanor, D., 2020. Practical guide to training and validation for primary diagnosis with digital pathology. *Journal of Pathology*, 73 (7), 418–422.
- [28] 3DHISTECH, 2021. Panoramic 250 FLASH III 3.0.4 User's Guide 2021. Rev. 1.
- [29] Bauer, T.W., Slaw, R.J., 2014. Validating whole-slide imaging for consultation diagnoses in surgical pathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138 (11), 1459–1465. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0541-oa>.
- [30] Parwani, A.V., 2019. Next generation diagnostic pathology: Use of digital pathology and artificial intelligence tools to augment a pathological diagnosis. *Diagnostic Pathology*, 14 (138). <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-019-0921-2>.
- [31] Azam, A.S., Miligy, I.M., Kimani, P.K., Maqbool, H., Hewitt, K., Rajpoot, N.M., Snead, D.R., 2021. Diagnostic concordance and discordance in digital pathology: A systematic review and

meta-analysis. *Journal of Clinical Pathology*, 74 (7), 448–455.
<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206764>.

- [32] Calculator.net, 2023. Random Number Generator. URL <https://www.calculator.net/random-number-generator.html> (10.04.2023).
- [33] Ida-Tallinna Keskhaigla, 2022. Preparaadiklaaside puhastamise juhend, KD-PK-010.
- [34] Ida-Tallinna Keskhaigla, 2022. Tööjuhend preparaadiklaaside skaneerimiseks Panoramic 250 FLASH III seadmega, KD-PK-008-23.
- [35] Ida-Tallinna Keskhaigla, 2021. Tööjuhend tööks Tissue-Tek Film automaatse katmismasinaga, KD-PK-008-12.
- [36] Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus, 2021. Patomorfoloofiline lõppdiagnoos. Versioon 13.
- [37] Sauro, J., 2023. Confidence Interval Calculator for Completion Rate. URL <https://measuringu.com/calculators/wald/#wilson> (14.05.2023).
- [38] Niethammer, M., Borland, D., Marron, J.S., Woosley, J., Thomas, N.E., 2010. Appearance Normalization of Histology Slides. *Machine Learning in Medical Imaging*, 6357, 58–66. https://doi.org/10.1007%2F978-3-642-15948-0_8.
- [39] Grillo, F., Bruzzone, M., Pigozzi, S., Prosapio, S., Migliora, P., Fiocca, R., Mastracci, L., 2017. Immunohistochemistry on old archival paraffin blocks: is there an expiry date?. *Journal of Clinical Pathology*, 70 (11), 988–993. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204387>.
- [40] Ellison, J., 2022. Many pathologists agree overdiagnosis of skin cancer happens, but don't change diagnosis behavior. URL <https://www.washington.edu/news/2022/05/03/many-pathologists-agree-overdiagnosis-of-skin-cancer-happens-but-dont-change-diagnosis-behavior/> (10.04.2023).
- [41] Babawale, M., Gunavardhan, A., Walker, J., Corfield, T., Huey, P., Savage, A., Bansal, A., Atkinson, M., Abdelsalam, H., Raweily, E., Christian, A., Evangelou, I., Thomas, D., Shannon, J., Youd, E., Brumwell, P., Harrison, J., Thompson, I., Rashid, M., Leopold, G., Finall, A., Roberts, S., Housa, D., Nedeva, P., Davies, A., Fletcher, D., Aslam, M., 2021. Verification and validation of digital pathology (whole slide imaging) for primary histopathological diagnosis: All wales experience. *Journal of Pathology Informatics* 12 (1), 4. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_55_20.

Lisad

Lisa 1. ITK uurimistööde hindamise komisjoni otsus


KINNITATUD
AS Ida-Tallinna Keskhaigla
juhatuse 15.08.2011.a. otsusega

Lisa 2. Komisjoni otsus

AS Ida -Tallinna Keskhaigla

Uurimistööde hindamise komisjoni otsus nr 1.1-19/14-22

Uurija nimi	Stella Marleen Hõlpus
Uurija e-mail	stellamarleen.holpus@gmail.com
Uurija telefon	+372 5134108
Asutus, mida uurija esindab (üliõpilastel ka eriala ja taotletav kraad)	Tallinna Tehnikaülikool, TalTech rakenduskeemia ja biotehnoloogia, magistrikraad (ITK töötaja)
Kaasuuriija(d)	
Juhendaja(d)	Maksim Buldakov, maksim.buldakov@itk.ee ; Pirjo Spuul, pirjo.spuul@taltech.ee
Uurimistöö teema: Digipatoloogia valideerimine ja immunohistokeemiliste maskide juurutamine	
Planeeritav uurimuse läbiviimise koht:	Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskus
Planeeritav uurimuse läbiviimise aeg:	juuni 2022 – juuni 2023
Uurimistöö taotluse vaatas läbi komisjon koosseisus: Marika Žmenja Marika Tammaru Katti Kõrve	
Komisjon kaasas hinnangu andmise protsessi konsultandi (nimi, ametikoht): Kätlin Pallo, Kirurgiikliiniku õendusjuht Deivid Uibo, andmekaitsejuht	
Komisjon otsustas <input checked="" type="checkbox"/> Anda luba uuringu läbiviimiseks Ida-Tallinna Keskhaiglas <input type="checkbox"/> Anda luba uuringu läbiviimiseks Ida-Tallinna Keskhaiglas pärast meditsiinieetika komitee kooskõlastuse esitamist <input type="checkbox"/> Mitte anda luba uuringu läbiviimiseks Ida-Tallinna Keskhaiglas	
Loast keeldumise põhjus/märkused:	
Kas uuringu läbiviimiseks on vajalik kasutada ITK arhiivmaterjale? <input type="checkbox"/> Ei	

<input checked="" type="checkbox"/> Jah ; <input type="checkbox"/> elektronilisi andmebaase <input type="checkbox"/> paberarhiivi	
Kas arhiivimaterjaliga töötades on vajalik ligipääs isikustatud andmetele	
<input type="checkbox"/> Ei	
<input checked="" type="checkbox"/> Jah,	
Tulemustest ülevaate andmise vorm:	
Komisjoni esimehe allkiri Marika Tammaru 	Kuupäev 31.08.2022

Loa korral, mille jõustumise tingimuseks on eetikakomitee kooskõlastuse esitamine:	
<input type="checkbox"/> Eetikakomitee kooskõlastus esitatud	
Komisjoni esimehe allkiri	Kuupäev

Lisa 2. Valideerimise hindamisleht

Valideerimissprotokolli tõendusmaterjalide tabel

Digipatoloogia: Preparaadiklaaside/digitaliseeritud preparaadiklaaside kasutamine diagnostikas

Teostaja: Stella Marleen Hõlpus

Hindamisperiood:

Hindaja:

NB!

Iga uuringu alamuringule tuleb anda eraldi diagnoos. Immunohistokeemia (IHK) puhul tuleb ules märkida tulemus/skoor.

Uuringunumber	Diagnoos	IHK	Kommentaariid
1	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 – Alamuuring 3 –		
2	Alamuuring 1 –		
3	Alamuuring 1 –		
4	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
5	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 – Alamuuring 3 –		
6	Alamuuring 1 –		
7	Alamuuring 1 –		
8	Alamuuring 1 –		
9	Alamuuring 1 –	p16:	
10	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
11	Alamuuring 1 –		
12	Alamuuring 1 –		
13	Alamuuring 1 –		
14	Alamuuring 1 –	AMACR: P63:	
15	Alamuuring 1 – morfoloogiline kirjeldus Alamuuring 2 – morfoloogiline kirjeldus Alamuuring 3 – morfoloogiline kirjeldus		
16	Alamuuring 1 – krooniline aktiivne tservitsiit	p16:	
17	Alamuuring 1 – krooniline gastrit Alamuuring 2 – krooniline gastrit		
18	Alamuuring 1 – intradermaalne neevus		
19	Alamuuring 1 – düsplastiline neevus Alamuuring 2 – düsplastiline neevus		
20	Alamuuring 1 – mõõdukas düsplaasia, CIN2	p16:	
21	Alamuuring 1 – normaalne kude		
22	Alamuuring 1 – inaktiivne endomeetrium	CD138:	
23	Alamuuring 1 – emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1) Alamuuring 2 – normaalne kude	p16 (01/1): p16 (02/1):	
24	Alamuuring 1 – normaalne kude Alamuuring 2 – normaalne kude		
	Alamuuring 3 – Alamuuring 4 – Alamuuring 5 –		
25	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
26	Alamuuring 1 –		

27	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 – Alamuuring 3 – Alamuuring 4 –	VIM: Ki67: ER: PR: p16: p53:	
28	Alamuuring 1 –		
29	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
30	Alamuuring 1 –		
31	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
32	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 – Alamuuring 3 –		
33	Alamuuring 1 –		
34	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
35	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
36	Alamuuring 1 –		
37	Alamuuring 1 –	CK 7: CDX-2: TTF-1: Ki67: PD-L1:	
38	Alamuuring 1 –		
39	Alamuuring 1 –		
40	Alamuuring 1 –		
41	Alamuuring 1 –		
42	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 – Alamuuring 3 –		
43	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 – Alamuuring 3 –		
44	Alamuuring 1 –		
45	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
46	Alamuuring 1 –	AMACR: P63:	
47	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
48	Alamuuring 1 –		
49	Alamuuring 1 –	p16:	
50	Alamuuring 1 –		
51	Alamuuring 1 –		
52	Alamuuring 1 –		
53	Alamuuring 1 –	MLA: Ki67: HMB-45:	
54	Alamuuring 1 –		
55	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
56	Alamuuring 1 –		
57	Alamuuring 1 –		
58	Alamuuring 1 –		
59	Alamuuring 1 –		
60	Alamuuring 1 –	p16:	
61	Alamuuring 1 –		
62	Alamuuring 1 –		
63	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		

63	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
64	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –	Ki67: HMB-45:	
65	Alamuuring 1 –	Ki67: CK PAN+ prt3: DES: VIM:	
66	Alamuuring 1 –		
67	Alamuuring 1 –	Ki67: ECAD: p63: CK 5-6: HER2: ER: PR:	
68	Alamuuring 1 –		
69	Alamuuring 1 –	p16:	
70	Alamuuring 1 –	p16:	
71	Alamuuring 1 –	p16:	
72	Alamuuring 1 –	Ki67: ECAD: p63: HER2: ER: PR:	
73	Alamuuring 1 –	S100: SMA:	
74	Alamuuring 1 –		
75	Alamuuring 1 –		
76	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		
77	Alamuuring 1 –		
78	Alamuuring 1 –	CK7:	
79	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 – Alamuuring 3 – Alamuuring 4 –		
80	Alamuuring 1 – Alamuuring 2 –		

Lisa 3. Konsiiliumi tulemused

Lisa tabel 1. Diagnooside erinevused kahe hindamisetapi vahel.

	Kude	Mikroskoop	Digipatoloogia	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
1	Nahk	Piirineevus	Liitneevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
2	Nahk	Lihtne tüügas	Seborröakeratoos	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
3	Nahk	Spitzi neevus	Intradermaalne neevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
4	Emakakael	Krooniline aktiivne tservitsiit, emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1)	Krooniline aktiivne tservitsiit, emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Oluline	Ravi sõltub düsplaasia astmest.
5	Emakakael	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela raske intraepiteliaalne neoplaasia (CIN3)	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
6	Emakakael	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela raske intraepiteliaalne neoplaasia (CIN3)	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
7	Emakakael	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela raske intraepiteliaalne neoplaasia (CIN3)	Mitteoluline	Ravi on samasugune.

Lisa tabel 2. Diagnooside erinevused hindajate vahel mikroskopeerides.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
1	Nahk	Düsplastiline neevus	Piirineevus	Piirineevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
2	Nahk	Piirineevus	Lentiigo	Lentiigo	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
3	Nahk	Fibromüksoom	Fibroom	Fibroom	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
4	Nahk	Spitzi neevus	Intradermaalne neevus	Sinineevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
5	Nahk	Liitneevus	Intradermaalne neevus	Intradermaalne neevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
6	Nahk	Lihtne tüügas	Papilloom	Seborröakeratoos	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
7	Nahk	Morfoloogiline kirjeldus	Arm	Lentiigo	Oluline	Diagnoosid on täiesti erinevad – põhjus tõenäoliselt anamneesi puudumises.
8	Emakakael	Krooniline aktiivne tservitsiit, Nabothi retentsioonitsüst	Krooniline aktiivne tservitsiit	Krooniline aktiivne tservitsiit	Mitteoluline	Nabothi retentsioonitsüst ei ole ravi seisukohast oluline.
9	Emakakael	Krooniline aktiivne tservitsiit, emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Oluline	Ravi sõltub düsplaasia astmest.
10	Emakakael	Lamerakuline intraepiteliaalne lesioon, high-grade (HSIL)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Mitteoluline	Ravi on samasugune.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
11	Emakakael	Emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1)	Emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1)	Emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1); inimeses papilloomiviirus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
12	Endomeetrium	Anovulatoorse tsükli endomeetrium	Inaktiivne endomeetrium	Proliferatiivne endomeetrium	Oluline	Diagnoosid on täiesti erinevad – põhjus tõenäoliselt anamneesi puudumises.
13	Endomeetrium	Endomeetriumi hüperplaasia atüüpiata	Endomeetriumi hüperplaasia atüüpiata	Hüperplaasia	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
14	Rind	Fibrotsüstiline muutus; apokriinne metaplaasia	Fibrotsüstiline muutus	Fibrotsüstiline muutus	Mitteoluline	Apokriinne metaplaasia kuulub fibrotsüstiliste muutuste alla, kaks erinevat diagnoosi ei ole vajalikud.
15	Rinnanääre	Invasiivne duktaalne kartsinoom, teisiti täpsustamata; duktaalne kartsinoom in situ	Invasiivne duktaalne kartsinoom, teisiti täpsustamata	Invasiivne duktaalne kartsinoom, teisiti täpsustamata	Oluline	Ravi on samasugune, kuid mõlemad diagnoosid on olulised.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
16	Eesnääre	Eesnäärme atsinaarne adenokartsinoom, eesnäärme intraepiteliaalne neoplaasia (PIN), high-grade; Krooniline aktiivne põletik	Eesnäärme atsinaarne adenokartsinoom, eesnäärme intraepiteliaalne neoplaasia (PIN), high-grade; Krooniline aktiivne põletik	Adenokartsinoom, teisiti täpsustamata	Mitteoluline	Ravi on samasugune, adenokartsinoomi diagnoosi täpsustus rutiintöös vajalik ei ole.
17	Eesnääre	Eesnäärme intraepiteliaalne neoplaasia (PIN), high-grade; eesnäärme atsinaarne adenokartsinoom; krooniline põletik	Adenokartsinoom, teisiti täpsustamata	Adenokartsinoom, teisiti täpsustamata	Mitteoluline	Ravi on samasugune, adenokartsinoomi diagnoosi täpsustus rutiintöös vajalik ei ole.
18	Magu	Krooniline gastriit	Krooniline gastriit	Hüperplastiline polüüp	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
19	Magu	Reaktiivne gastropaatia	Normaalne kude	Hüperplastiline polüüp	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
20	Magu	Reaktiivne gastropaatia	Normaalne kude	Reaktiivne gastropaatia	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
21	Magu	Normaalne kude	Hüperplastiline polüüp	Krooniline põletik	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
22	Peensool	Sessiilne serraatlesioon düsplaasiata	Hüperplastiline polüüp	Serraatadenoom, klassifitseerimatu	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
23	Peensool	Tsöliaakia	Atroofia	Atroofia	Mitteoluline	Atroofia on tsöliaakia peamine tunnus. Enamasti ainult histoloogia põhjal tsöliaakiat ei diagnoosita.
24	Maks	Morfoloogiline kirjeldus	Krooniline hepatiit	Krooniline hepatiit	Oluline	Diagnoosid on täiesti erinevad – põhjus tõenäoliselt anamneesi puudumises.

Lisa tabel 3. Diagnooside erinevused hindajate vahel digipatoloogias.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
1	Nahk	Düsplastiline neevus	Piirineevus	Liitneevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
2	Nahk	Piirineevus	Lentiigo	Lentiigo	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
3	Nahk	Fibromüksoom	Fibroom	Fibroom	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
4	Nahk	Intradermaalne neevus	Intradermaalne neevus	Sinineevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
5	Nahk	Liitneevus	Intradermaalne neevus	Intradermaalne neevus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
6	Nahk	Seborröakeratoos	Papilloom	Seborröakeratoos	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
7	Nahk	Morfoloogiline kirjeldus	Arm	Lentiigo	Oluline	Diagnoosid on täiesti erinevad – põhjus tõenäoliselt anamneesi puudumises
8	Emakakael	Krooniline aktiivne tservitsiit, Nabothi retentsioonitsüst	Krooniline aktiivne tservitsiit	Krooniline aktiivne tservitsiit	Mitteoluline	Nabothi retentsioonitsüst ei ole ravi seisukohast oluline.
9	Emakakael	Krooniline aktiivne tservitsiit; emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Mitteoluline	Ravi on samasugune. Tservitsiidi diagnoosi eraldi välja tuua ei ole vaja düsplaasia olemasolul.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
10	Emakakael	Emakakaela raske intraepiteliaalne neoplaasia (CIN3)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela raske intraepiteliaalne neoplaasia (CIN3)	Oluline	Ravi sõltub düsplaasia astmest.
11	Emakakael	Lamerakuline intraepiteliaalne lesioon, high-grade (HSIL)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Emakakaela mõõdukas intraepiteliaalne neoplaasia (CIN2)	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
12	Emakakael	Emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1)	Emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1)	Emakakaela kerge intraepiteliaalne neoplaasia (CIN1); inimeses papilloomiviirus	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
13	Endomeetrium	Anovulatoorse tsükli endomeetrium	Inaktiivne endomeetrium	Proliferatiivne endomeetrium	Oluline	Diagnoosid on täiesti erinevad – põhjus tõenäoliselt anamneesi puudumises.
14	Endomeetrium	Endomeetriumi hüperplaasia atüüpiata	Endomeetriumi hüperplaasia atüüpiata	Hüperplaasia	Mitteoluline	Ravi on samasugune.
15	Rind	Fibrotsüstiline muutus; apokriinne metaplaasia	Fibrotsüstiline muutus	Fibrotsüstiline muutus	Mitteoluline	Apokriinne metaplaasia kuulub fibrotsüstiliste muutuste alla, kaks erinevat diagnoosi ei ole vajalikud.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
16	Rinnanääre	Invasiivne duktaalne kartsinoom, teisiti täpsustamata; duktaalne kartsinoom in situ	Invasiivne duktaalne kartsinoom, teisiti täpsustamata	Invasiivne duktaalne kartsinoom, teisiti täpsustamata	Oluline	Ravi on samasugune, kuid mõlemad diagnoosid on olulised.
17	Eesnääre	Eesnäärme atsinaarne adenokartsinoom, eesnäärme intraepiteliaalne neoplaasia (PIN), high-grade; Krooniline aktiivne põletik	Eesnäärme atsinaarne adenokartsinoom, eesnäärme intraepiteliaalne neoplaasia (PIN), high-grade; Krooniline aktiivne põletik	Adenokartsinoom, teisiti täpsustamata	Mitteoluline	Ravi on samasugune. Adenokartsinoomi diagnoosi täpsustus rutiintöös vajalik ei ole.
18	Eesnääre	Eesnäärme intraepiteliaalne neoplaasia (PIN), high-grade; eesnäärme atsinaarne adenokartsinoom; krooniline põletik	Adenokartsinoom, teisiti täpsustamata	Adenokartsinoom, teisiti täpsustamata	Mitteoluline	Ravi on samasugune, adenokartsinoomi diagnoosi täpsustus rutiintöös vajalik ei ole.
19	Magu	Krooniline gastriit	Krooniline gastriit	Hüperplastiline polüüp	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
20	Magu	Reaktiivne gastropaatia	Normaalne kude	Hüperplastiline polüüp	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
21	Magu	Reaktiivne gastropaatia	Normaalne kude	Reaktiivne gastropaatia	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.

	Kude	Hindaja 1	Hindaja 2	Hindaja 3	Diagnostiline olulisus	Kommentaar
22	Magu	Normaalne kude	Hüperplastiline polüüp	Krooniline põletik	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
23	Peensool	Sessiilne serraatlesioon düsplaasiata	Hüperplastiline polüüp	Serraatadenoom, klassifitseerimatu	Oluline	Ravi ja haiguse edasine kulg varieerub.
24	Peensool	Tsöliaakia	Atroofia	Atroofia	Mitteoluline	Atroofia on tsöliaakia peamine tunnus. Enamasti ainult histoloogia põhjal tsöliaakiat ei diagnoosita.
25	Maks	Morfoloogiline kirjeldus	Krooniline hepatiit	Krooniline hepatiit	Oluline	Diagnoosid on täiesti erinevad – põhjus tõenäoliselt anamneesi puudumises.

Lisa tabel 4. Immumohistokeemiliste hinnangute erinevused.

	Hindaja 1		Hindaja 2		Hindaja 3		Diagnostiline olulisus	Kommentaariid
	Mikroskoop	Digipatoloogia	Mikroskoop	Digipatoloogia	Mikroskoop	Digipatoloogia		
1	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 5%	Ki67: 10%	Mitteoluline	
2	Ki67: 5%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Mitteoluline	
3	p16: +/-	p16: +/-	p16: +	p16: +	p16: +	p16: +	Mitteoluline	Hindaja 1 on märkinud, et üks ala on p16 positiivne, kuid teine negatiivne.
4	Ki67: 50-60%	Ki67: 40-50%	Ki67: 40%	Ki67: 30%	Ki67: 30%	Ki67: 30%	Mitteoluline	
5	Ki67: 0%	Ki67: 0%	Ki67: 0%	Ki67: 0%	Ki67: 3%	Ki67: 10%	Mitteoluline	
6	Ki67: 20%	Ki67: 20%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 5%	Ki67: 5%	Mitteoluline	
7	Ki67: 5-10%	Ki67: 5-10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Ki67: 10%	Mitteoluline	
8	Ki67: 10%	Ki67: 10-20%	Ki67: 10%	Ki67: 15%	Ki67: 15%	Ki67: 20%	Mitteoluline	

Lisa 4. Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Stella Marleen Hõlpus

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Digipatoloogia valideerimine Ida-Tallinna Keskhaigla patoloogiakeskuses“,

mille juhendajad on Pirjo Spuul ja Maksim Buldakov,

1.1 reprodutseerimiseks lõputöö säilitamise ja elektroonse avaldamise eesmärgil, sh Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. Olen teadlik, et käesoleva lihtlitsentsi punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ning muudest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

23.05.2023