

STAINS - Manuale utente

Elenco delle revisioni

Revisione	Data	Descrizione
0	24/05/2022	Prima stesura
1	27/10/2023	Prima revisione per adeguare il manuale alla release della versione 1.1.0 di STAINS
2	03/07/2024	Seconda revisione per adeguare il manuale alla release della versione 1.2.0 di STAINS

Indice

Elenco delle revisioni	1
Indice	2
Identificazione del fabbricante e del dispositivo	3
Introduzione	4
Destinazione d'uso	4
Limitazioni della destinazione d'uso	4
Controindicazioni	4
Warnings	4
Informazioni per la sicurezza del dispositivo	5
• Riassunto dei test di valutazione	5
Indicazioni d'uso normale	7
• Introduzione	7
• Requisiti minimi di sistema	7
Modalità d'uso	8
• Autenticazione	8
• Funzionamento	8
• Interruzione del servizio	11
Risoluzione problemi	11
Recapiti del servizio assistenza clienti	11
Recapiti	11

Identificazione del fabbricante e del dispositivo

	STAINS - Versione 1.2.0
	
	AEQUIP S.r.l. P.IVA: 12251400011 Indirizzo: Corso Castelfidardo 30/A, Torino – Italia, CAP: 10129.
<p>Il dispositivo è utilizzato all'interno di una complessa attività diagnostica, in cui l'informazione ricevuta dalla valutazione istologica è fondamentale per la diagnosi.</p> <p>STAINS ha la seguente destinazione d'uso: il software fornisce un'immagine più informativa, destinata al supporto diagnostico.</p> <p>STAINS prevede la modifica del profilo cromatico di un'immagine istologica in modo tale che sia consistente con quello di un'immagine istologica di riferimento, senza la creazione di artefatti che possano impattare il percorso diagnostico.</p> <p>Il dispositivo è inteso solo per uso professionale, come ausilio diagnostico per l'anatomopatologo.</p>	

Introduzione

Questo manuale si riferisce alla versione 1.2.0 del dispositivo STAINS.

Destinazione d'uso

STAINS è un dispositivo automatico parte integrante di una complessa attività di diagnosi, in cui l'informazione ricevuta dalla valutazione istologica è fondamentale per la decisione diagnostica. Esso è in grado di processare l'immagine istologica con algoritmi proprietari, generando un output di carattere quanti-qualitativo utile a supportare l'anatomopatologo nella diagnosi.

La destinazione d'uso di STAINS prevede di fornire un'immagine più informativa, intesa come aiuto alla diagnosi.

Il processo di normalizzazione implementato all'interno di STAINS prevede la modifica del profilo cromatico di un'immagine digitalizzata a partire da un vetrino istologico in modo tale che sia consistente con quello di un'immagine istologica di riferimento (immagine target), senza la creazione di artefatti. L'immagine target ottimale, che verrà definita in fase di installazione, verrà scelta dall'utente secondo alcuni criteri, tra cui il contrasto, la luminanza e l'intensità della colorazione, in accordo con l'esperienza professionale dell'anatomopatologo.

Il dispositivo è inteso solo per uso professionale, come ausilio diagnostico per l'anatomopatologo.

Limitazioni della destinazione d'uso

Il dispositivo è inteso per essere utilizzato da supporto durante la diagnosi effettuata su vetrini istologici in ematossilina ed eosina dei seguenti organi: prostata, mammella, polmone, fegato, colon.

Controindicazioni

Non ci sono controindicazioni note all'uso di STAINS.

Warnings

Il dispositivo è inteso solo per uso professionale, come ausilio diagnostico per l'anatomopatologo.

Per un corretto funzionamento, lo specialista dovrà sempre avere a disposizione l'immagine originale da confrontare con l'immagine normalizzata da STAINS e/o verificare la sua diagnosi utilizzando l'immagine originale.

L'associazione di informazioni incorrette alle immagini digitalizzate fornite in ingresso all'algoritmo potrebbe condurre ad una diagnosi inappropriata.

Le immagini originali inviate al sistema STAINS per il processamento NON devono contenere dati sensibili relativi al paziente o al centro di riferimento e dopo un periodo minimo di 3 giorni non saranno più disponibili. L'output fornito da STAINS (immagini normalizzate o profili colore) dopo un periodo di minimo di 3 giorni potrà non essere più disponibile per il download. L'url di download dell'output fornito da STAINS potrà non essere più valido dopo un periodo minimo di 3 giorni.

Il dispositivo non è progettato per fornire un'elaborazione immediata dell'immagine, fare riferimento alla sezione Funzionamento per ulteriori dettagli.

Informazioni per la sicurezza del dispositivo

Riassunto dei test di valutazione

Il prodotto STAINS è stato validato sia dal punto di vista qualitativo, mediante la compilazione dei questionari di valutazione delle performance in ambito clinico coinvolgendo gli esperti del settore, ossia gli anatomopatologi, sia dal punto di vista quantitativo, mediante il calcolo di metriche allo stato dell'arte. La validazione con gli anatomopatologi è stata così strutturata.

Un primo questionario sulla qualità dell'immagine e sulla creazione e l'impatto degli artefatti sulla valutazione clinica, è stato sottoposto a 11 anatomopatologi. Sono stati estratti da intere Whole Slide Images (WSIs), 10 campi per ognuno dei 5 tessuti (mammella, colon, fegato, polmone e prostata) e ogni anatomopatologo ha espresso un punteggio da 1 a 5 (1: pessima, 2: scarsa, 3: accettabile, 4: buona, 5: eccellente) sulla qualità dell'immagine e un punteggio da 1 a 3 (1: ininfluenza, 2: accettabile, 3: negativo) sull'impatto degli artefatti, se presenti, in campo clinico. Entrambi i punteggi sono stati assegnati, presentando agli anatomopatologi i worst cases, relativi a due configurazioni di normalizzazione prodotte dall'algoritmo (di seguito indicate come configurazione A e B), in cui l'obiettivo era quello di dimostrare che la configurazione A, scelta automaticamente dal software, fosse quella migliore dal punto di vista clinico. I risultati hanno dimostrato che l'immagine nella configurazione A (punteggio medio pari a 4.229) è sempre di qualità superiore rispetto all'immagine B (punteggio medio pari a 3.447) per tutti i tessuti. La percentuale di casi in cui la qualità dell'immagine nella configurazione A è superiore o comparabile alla configurazione B è pari a 89.5%. Il numero di immagini che presentano artefatti nella configurazione A è sempre inferiore alla configurazione B e la percentuale di osservazioni in cui l'immagine normalizzata nella configurazione A presenta artefatti di impatto negativo, secondo la valutazione degli anatomopatologi, è pari al 2.5% (14 casi su 550 analizzati). Tuttavia,

i 14 casi con artefatti di impatto negativo, individuati durante la valutazione, sono stati segnalati solo da 4 anatomopatologi su 11 che hanno partecipato allo studio. Inoltre, tutte le osservazioni, inclusi gli artefatti clinicamente significativi, erano relative a immagini in cui solo un patologo su 11 ha identificato un artefatto con impatto negativo, ad eccezione delle osservazioni relative ad una sola immagine del fegato, che è stata segnalata includendo un artefatto da parte di 3 anatomopatologi. I risultati sono coerenti con la natura soggettiva della valutazione dell'immagine elaborata che dipende dalla qualità dell'immagine originale, dall'immagine target e dall'esperienza degli anatomopatologi coinvolti. L'immagine nella configurazione A, che viene prodotta automaticamente da STAINS, è risultata la scelta migliore dai test clinici.

Un secondo questionario per la valutazione dell'utilità clinica della normalizzazione, in condizioni di normale funzionamento del software, è stato presentato a 3 anatomopatologi con diversi anni di esperienza. Ogni anatomopatologo ha espresso un punteggio da 1 a 5 (1: pessima, 2: scarsa, 3: accettabile, 4: buona, 5: eccellente) sull'utilità clinica dell'immagine originale e dell'immagine normalizzata dal prodotto STAINS rispetto a un target selezionato dal clinico per tessuto, relativamente a 3 immagini per ognuno dei 5 tessuti. I risultati hanno dimostrato che l'immagine normalizzata (punteggio medio pari a 4.867) ha ottenuto un punteggio sull'utilità clinica, superiore rispetto all'immagine originale (punteggio medio pari a 4.333) per tutti i tessuti. La percentuale di casi in cui l'utilità clinica dell'immagine normalizzata è superiore o comparabile all'immagine originale è pari a 88.9%. Questo dimostra la superiorità dell'immagine processata da STAINS relativamente all'utilità clinica.

Inoltre, il software è stato validato dal punto di vista quantitativo su un dataset di 2247 WSIs con colorazione ematossilina-eosina, da cui sono stati estratti 9918 campi 2000 x 2000 pixel ad ingrandimento 20x per la fase di validazione. Sono state calcolate le seguenti metriche di performance:

- NMI CV: il coefficiente di variazione della Normalized Median Intensity, che quantifica la variazione dell'intensità delle immagini normalizzate rispetto a quelle di partenza; più è basso, più è consistente il processo di normalizzazione.
- PCC: Pearson Correlation Coefficient, che quantifica la correlazione lineare tra l'immagine originale e normalizzata.
- SSIM: Structural SIMilarity index, che quantifica la differenza di luminosità, contrasto e dettagli strutturali tra l'immagine originale e normalizzata.

Sia PCC che SSIM tendono a 1, se la somiglianza tra le due immagini è elevata, ossia la qualità dell'immagine normalizzata non viene peggiorata dal processo di normalizzazione della colorazione. I risultati hanno dimostrato che i valori dell'NMI CV relativi all'immagine normalizzata sono sempre più bassi o comparabili rispetto all'immagine originale e che i valori medi di PCC e SSIM sono sempre superiori al 90% per tutti i tessuti. Questo dimostra la robustezza del software dal punto di vista dell'analisi quantitativa.

Indicazioni d'uso normale

Introduzione

STAINS è un dispositivo automatico per la normalizzazione di WSIs - Whole Slide Images. L'immagine normalizzata sarà più informativa dell'immagine originale, con lo scopo di aiutare lo specialista, anatomopatologo, durante la diagnosi.

Il dispositivo è reso disponibile tramite cloud e integrato in accordo con il partner commerciale con il sistema gestionale del laboratorio LIS (laboratory information system).

Vengono elaborate le immagini con le seguenti caratteristiche:

- colorazione: ematossilina-eosina
- tessuto: prostata, mammella, polmone, fegato, colon
- formato dell'immagine: .svs, .ndpi, .tiff, .tif, .mrxs
- massimo ingrandimento della WSI (whole slide image): almeno 10x e fino a 80x

Alla prima installazione, all'utente verrà chiesto di selezionare delle immagini target per la coppia tessuto-colorazione, considerate ottime dal punto di vista cromatico e del contrasto. L'utente potrà fornire una propria immagine target o sceglierne una da un catalogo fornito dal produttore.

L'immagine target può essere modificata dal produttore. L'utente deve contattare il produttore per cambiare l'immagine di riferimento.

Requisiti minimi di sistema

Per una corretta interazione con il dispositivo, è consigliato essere dotati di un calcolatore con i seguenti requisiti:

- RAM: 8 GB
- Connessione internet: download: 50 Mbps, upload: 20 Mbps
- Risoluzione dello schermo: full HD 1080p 1920x1080 pixel

Inoltre, il formato della WSI da normalizzare deve essere uno dei seguenti:

- .svs
- .ndpi
- .tiff
- .tif
- .mrxs

Modalità d'uso

Autenticazione

Per poter utilizzare il dispositivo, è necessario avere una licenza attiva. L'accesso è garantito tramite token.

Funzionamento

L'immagine da normalizzare deve essere accompagnata dalle seguenti informazioni:

- colorazione
- tessuto
- formato dell'immagine
- link diretto al dato / file
- formato di output (opzionale)

Vengono elaborate le immagini con le seguenti caratteristiche:

- colorazione: ematossilina-eosina
- tessuto: prostata, mammella, polmone, fegato, colon
- formato dell'immagine: .svs, .ndpi, .tiff, .tif, .mrxs
- massimo ingrandimento della WSI (whole slide image): almeno 10x e fino a 80x

Le immagini digitalizzate in formato .mrxs sono costituite da un file con estensione .mrxs e una cartella nominata con lo stesso nome, con all'interno i dati che costituiscono l'immagine stessa. Per poter elaborare questo tipo di formato, è necessario inserire nel link diretto una cartella .zip contenente il file con estensione .mrxs e la cartella dei dati dell'immagine.

L'immagine da processare che rispetta le caratteristiche di cui sopra, viene inviata mediante il link diretto al prodotto STAINS, successivamente il software esegue il processo di normalizzazione, modificando lo spettro cromatico dell'immagine in modo da renderlo consistente con quello dell'immagine target, evitando la generazione di artefatti. Alla fine del processo, il risultato della normalizzazione è reso disponibile all'utente in un link di download che può contenere:

- immagine normalizzata nel formato .tif
- profilo colore nel formato .cube, da applicare all'immagine originale per ottenere l'immagine normalizzata.

L'utente dovrà eseguire i seguenti passi per poter processare un'immagine con STAINS:

1.
 - a. Effettuare una richiesta POST all'indirizzo <https://cert.cluster.aequip.it/api/v0/job/> inserendo il proprio token nell'

Authorization Header della richiesta (e.g. Token 00). Il corpo della richiesta POST dovrà contenere le informazioni sopra riportate nella seguente forma:

```
{ "img_url" : "link diretto all' immagine",
  "metadata" : {
    "filename": "nome file",
    "stain": "he",
    "tissue": "tessuto",
  }
}
```

oppure

```
{ "img_url" : "link diretto all' immagine",
  "metadata" : {
    "format": "formato file",
    "stain": "he",
    "tissue": "tessuto",
  }
}
```

Nei “metadata” può essere inserito un tag opzionale “output_format”. Questo tag può assumere il valore di “image” oppure “profile”. Nel primo caso STAINS restituirà l’immagine normalizzata (in formato .tif), nel secondo restituirà il profilo colore (in formato .cube) da applicare all’immagine originale per ottenerne la normalizzazione. Se non viene inserito questo tag, STAINS restituirà l’immagine normalizzata di default.

- b. Effettuare una richiesta POST all’indirizzo https://cert.cluster.aequip.it/api/v0/job_fd/ inserendo il proprio token nell’Authorization Header della richiesta (e.g. Token 00). Il corpo della richiesta POST dovrà avere le seguenti caratteristiche:
 - i. Tipo: Multipart
 - ii. Contenuto:
 - 1. input: campo di tipo file dove viene immesso il file vero e proprio
 - 2. metadata: campo contenente i metadata nella forma {“filename”: “nome file”, “stain” : “he”, “tissue” : “tessuto”} o {“format”: “formato immagine”, “stain” : “he”, “tissue” : “tessuto”}

anche in questo caso può essere inserito il tag opzionale “output_format” (vedi punto 1a)

Per la richiesta POST 1b, il tag "filename" o "format" nei metadata della richiesta è opzionale.

La dimensione massima consentita per il caricamento di un file nel sistema è di 4GB. File di dimensioni superiori non verranno accettati ed elaborati da STAINS.

2. Effettuare una richiesta GET all'indirizzo https://cert.cluster.aequip.it/api/v0/job/job_id dove job_id rappresenta il numero univoco del processing in esecuzione, restituito dalla risposta alla richiesta POST al punto 1 alla voce "job_id".
La risposta alla richiesta GET fornirà in output lo stato di avanzamento del processing nella voce "status". Lo "status" può assumere i seguenti valori:
 - a. -1: richiesta non accettata
 - b. 0: richiesta accettata
 - c. 1: richiesta in fase di configurazione
 - d. 2: richiesta in attesa di elaborazione
 - e. 3: elaborazione in corso
 - f. 4: elaborazione completata con successo
 - g. 5: elaborazione interrotta
 - h. 6: elaborazione sospesa
 - i. 7: elaborazione fallita
 - j. 8: elaborazione cancellata
 - k. 99999: errore generico

Nel caso di esito positivo proseguire allo step successivo. Nel caso di errore, ripetere l'invio come descritto in questa sezione. Nel caso in cui l'errore persistesse, contattare l'assistenza.

3. Effettuare una richiesta GET all'indirizzo https://cert.cluster.aequip.it/api/v0/job/job_id/result. La risposta fornirà l'url di download dell'output fornito da STAINS alla voce "result_download_url" se il processing ha avuto esito positivo.
4. Effettuare una richiesta GET all'indirizzo https://cert.cluster.aequip.it/api/v0/job/job_id/result/getImage, anche indicato alla voce "result_download_url" della risposta al punto 3. Questa richiesta effettuerà il download diretto del risultato di STAINS.

IMPORTANTE

Per un corretto funzionamento, lo specialista dovrà sempre avere a disposizione l'immagine originale da confrontare con l'immagine normalizzata da STAINS e/o verificare la sua diagnosi utilizzando l'immagine originale.

Interruzione del servizio

Per inoltrare una richiesta di interruzione del servizio, contattare l'assistenza tecnica (far riferimento alla sezione "Recapiti del servizio assistenza clienti").

Risoluzione problemi

In caso di malfunzionamento del sistema, controllare il corretto inserimento delle informazioni di formato, colorazione, tessuto e la compatibilità delle stesse con i requisiti del software, di cui sopra.

Qualora le informazioni fornite non siano state d'aiuto, per maggiore assistenza tecnica, far riferimento alla sezione "Recapiti del servizio di assistenza clienti".

In caso di incidente in seguito all'utilizzo del dispositivo, notificarlo al Ministero della Salute e contattare l'azienda (far riferimento alla sezione "Recapiti del servizio assistenza clienti").

Recapiti del servizio assistenza clienti

Per l'assistenza tecnica contattare l'indirizzo info@aequip.it

Recapiti

Il produttore è l'azienda AEQUIP S.r.l., una start-up innovativa fondata nel 2020.
Corso Castelfidardo 30/A
10129 Torino – ITALIA
P.IVA 12251400011