



PikseliProstata

– syövän tilavuuden laskentaohjelma

Patologille tuottaa ongelmia prostatakarsinooman tarkan koon määrittäminen prostata- tectomiapreparaatista, koska tämä vaatii morfometrista laskentaa kalliilla laitteistolla. Ongelma voidaan kiertää lainaamalla hetkellisesti patologin näkömuistia kuvan siirtämiseen tietokoneen näytölle, josta PikseliProstata-ohjelmalla saadaan lasketuksi syövän tilavuusprosentti riittävällä tarkkuudella klinikon käyttöön.

Histopatologisista muutoksista pyritään antamaan yhä tarkempaa ja monipuolisempaa tietoa kliinikolle hoidon suunnittelemiseen ja ennusteen arviointiin. Lausunto sisältää makroskooppisten ja mikroskooppisten löydösten lisäksi erilaisia luokituksia. Kirjalliset vastaukset ovatkin usein pitkiä ja saattavat olla vaikeaselkoisia.

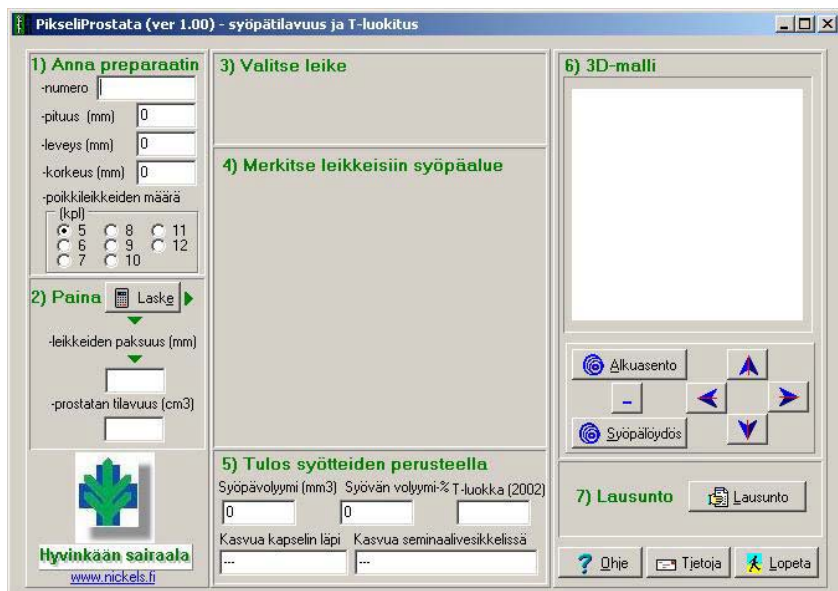
Vaatimukset ovat kiristyneet myös prostatasyövän osalta. WHO- ja Gleason-asteiden lisäksi (1) uusin TNM-luokitus (2) edellyttää, että patologit ilmoittavat prostatasyövän osalta kasvaimen tarkan koon.

Patologille tärkeät luokat ovat T1a ja T1b, jossa kasvainta esiintyy alle 5 %:ssa tai yli 5 %:ssa las- tuista. Luokka T1c koskee neula- näytteitä ja luokat T2 ja T3 totaali- prostatektomiaa. Luokassa T2a to- detaan syöpää korkeintaan 50 %:ssa toisesta lohkoista, ja luokassa T2b on syöpää yli 50 %:ssa toi- sesta lohkoista, mutta syöpää esiintyy vain yhdessä lohkoissa. Luokassa T2c esiintyy syöpää mo- lemmissa lohkoissa. Luokassa 3a tapahtuu kasvua kapselin läpi ja luokassa 3b invasoit syöpä rakku- larauhasta. Tulevaisuudessa rajat

elävät ja tarkentuvat kun erilaisista hoitomuodoista saadaan lisää ko- kemuksia.

Syövän tilavuuden tarkka mää- ritys vaatii prostataresekaatin tut- kimista morfometrisesti. Siksi prostata täytyy valaa kokonaisuudessaan paraffiiniin. Saaduista mikroskooppileikkeistä määritel- lään syövän graduksen lisäksi syövän pinta-ala ja tilavuus. Leik- keet ovat suuria makroleikkeitä. Jos halutaan tarkka tulos, tarvi- taan kallis erikoisristikkopöytä, mikroskooppikamera ja siihen lii- tettävä morfometriaohjelmisto se- kä paljon käsivaraista työtä hiirel- lä, koska ennen tietokoneen suo- rittamaa tilavuuden laskentaa on syöpäalue rajattava.

Patologin työtä helpottamaan on suunniteltu PikseliProstata-oh- jelma (PP), joka määrittää suh- teellisen vaivattomasti syöpätila- vuuden ilman kameraa. Lisäksi ohjelma luo automaattisesti kolmi- ulotteisen kuvan tilanteesta sekä tulostaa ja tallentaa kirjallisen lau- sunnon ja kuvat myöhempää tar- kastelua varten. Kolmiulotteinen kuva helpottaa lausunnon tulkin- taa.



Kuva 1. PP-ohjelmassa edetään seitsemän kohdan kautta ja lopputuloksena on lausunto.



Kuva 2. Virtuaalileikkeeseen pyritään hiiren painalluksella luomaan mikroskoopissa todettavaa syöpää vastaava viininpunainen alue. Ohjelma laskee mm syöpätilavuuden ja -prosentin sekä T-luokan.

Kuva 3. Ohjelma laskee leikkeiden keskimääräisen paksuuden ja prostatan tilavuuden syötettyjen arvojen perusteella.



OHJELMAN PERIAATE JA TOTEUTUS

PP-ohjelmassa edetään asteittain seitsemän kohdan kautta (kuva 1) ja lopputuloksena on lausunto kuvineen. Syöpäalue tallennetaan kameran sijasta hetkellisesti patologin näkömuistiin, josta se muutamalla hiiren painalluksella siirretään tietokoneen ruudulle. Tietokoneen näytön kuva perustuu

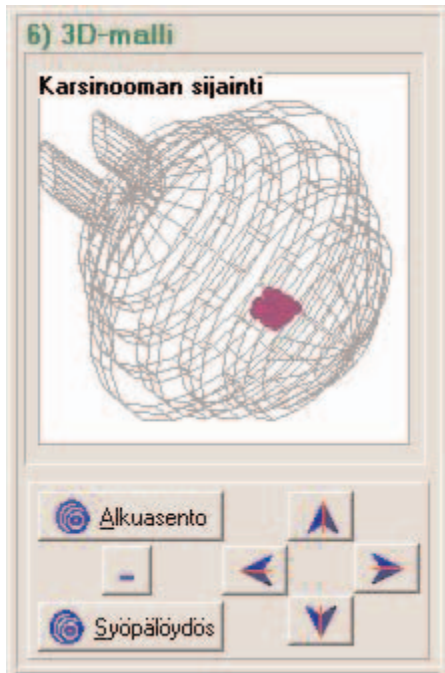
kuvapisteisiin eli pikselihin, joiden ns RGB- eli Red-Green-Blue-arvo määrää pikselin värin: valkean värin numeerinen arvo on 255,255,255 ja mustan 0,0,0. PP-ohjelmassa syöpä vastaa viininpunaista aluetta, jossa väriarvo on 128,0,128 ja sitä kasvatetaan jokaisella hiiren painalluksella kunnes alkuperäisen kokoinen ja muotoinen alue on saatu rakennettua näytölle (kuva 2).

Kun ohjelmaan on syötetty resekaatin pituus, leveys ja korkeus sekä täydellisten poikkileikkeiden lukumäärä (kuva 3), laskee se syöpätilavuuden vertailemalla eri värien RGB-arvoja (kuva 2). Erikoisristikkopöytää tai kameraa ei tarvita. Tarvitaan vain mikroskooppi, hiiri ja tietokone, jossa on Windows-käyttöjärjestelmä.

Prostata valetaan kokonaisuudessaan tasapaksuina levyinä 5 mm syviin kasetteihin. Ohjelma

määrittää prostatan tilavuuden kaavalla: $\frac{4}{3} \times \pi \times \text{pituus} / 2 \times \text{leveys} / 2 \times \text{paksuus} / 2$ sekä muodostaa tarvittavat leikekuvat (5 - 12 paria) syötettyjen tietojen perusteella. Virtuaalileikkeitä käytetään syöpäalueen piirtämiseen ja niiden koko vaihtelee prostatan koon mukaan. Leikkeet voidaan helposti tyhjentää ja käsitellä uudestaan. Vertailuleikkeitä on ohjelman muistissa yhteensä 68 kpl. Syöpätilavuuteen lasketaan mukaan vain prostatan sisällä oleva syöpäosuus ja seminaalivesikkeliin tai prostatan ulkopuolelle tapahtuva kasvu huomioidaan vain lausunnossa ja T-luokituksessa.

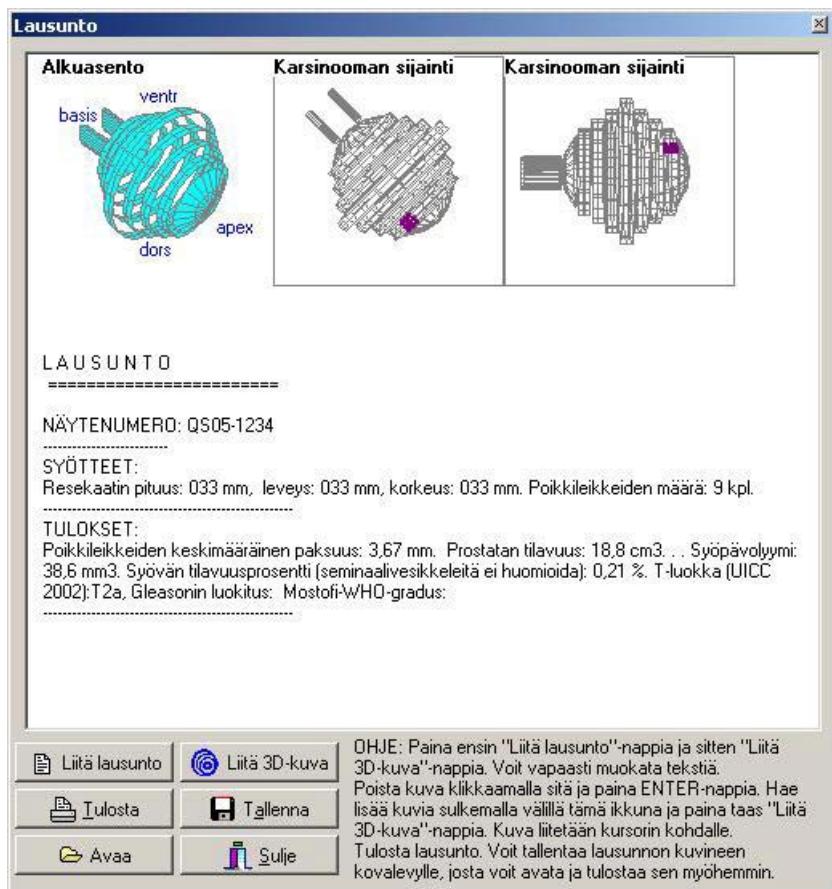
Samalla kun syöpäaluetta kasvatetaan luo mallinnohjelma automaattisesti kolmiulotteisen ku-



Kuva 4. Ohjelma luo automaattisesti kolmiulotteisen kuvan syöpäalueesta. Kuvaa voidaan liikutella ja pienentää.

van preparaattista ja syöpäalueesta (kuva 4). Kuvaa voidaan pienentää ja tarkastella eri kulmista ja se havainnollistaa löydöstä, esimerkiksi kliinisissä kokouksissa, sekä auttaa vertailemaan palpation ja ultraäänitulosta lopulliseen löydökseen. Löydöksistä luodaan lausunto (kuva 5), johon voidaan kerätä useita 3D-kuvia ja kirjallinen osa, jota voidaan editoida tarpeen mukaan sekä tulostaa se. Lausunto noudattaa UICC/TNM-luokitusta vuodelta 2002 (2). Lausunto tallennetaan JPG/JPEG-kuvan muodossa, jolloin se vie niukasti kovalevytilaa. Kuva lausuntoineen voidaan myöhemmin avata ja tulostaa.

Vektorigrafiiikalla mallintaminen on ohjelmallisesti haastavaa, mut-



Kuva 5. Lopuksi luodaan lausunto, jota voidaan vapaasti editoida sekä tulostaa ja tallentaa.

ta Internetistä löytyy tähän tarkoitukseen aliohjelmia. PP-ohjelmassa on käytetty MathImage-komponenttia (4), jota muokkaamalla rakennetaan prostatektomiapreparaatti syötettyjen arvojen perusteella.

POHDINTA

Nykyvaatimusten mukaan voidaan PP-ohjelman antamaa tarkkuutta pitää riittävänä, koska TNM-luokituksen syöpävolyymin rajat ovat

vielä melko karkeat. Tulevaisuudessa alaluokkia varmasti saadaan lisää, kuten rintasyövän kohdalla on tapahtunut. Eräässä tutkimuksessa kasvaimen yli 20 % osuus preparaattista lisäsi selvästi taudin uusiutumiseriskiä (3), joten TNM-luokituksen 50 %:n rajaa joudutaan ehkä muuttamaan. Suomessa tehdään vuosittain yli 700 prostatektomiaa (5), joten tarkan syöpätilavuuden määrittäminen suomalaisessa aineistossa saattaa olla hyödyllistä, kun määritellään itsenäisiä ennustetekijöi-

tä. Käypä hoito -suosituksessa ei syöpätilavuus vielä ole mukana (6). PP-ohjelma joustaa kyllä tässä suhteessa, mutta jonkinlainen vertaileva tutkimus tarkan morfometrialaitteiston antamiin tuloksiin saattaa olla aiheellinen.

Resekaatin kärki- ja tyvikalotit valetaan kasetteihin yleensä kahdena tai kolmena pituusakselin suuntaisena pitkittäisleikkeenä. Syöpätilavuuden tarkka laskeminen kalottien pallosegmenttien osalta pitkittäisleikkeistä pinta-alan perusteella on hankalaa. PP-ohjelmassa on päädytty kompromissiin, jossa kalottia tarkastellaan edestä eikä sivusta, kuten käytännössä tapahtuu mikroskopoinnin yhteydessä kalottien osalta. Syöpäalue merkitään PP-ohjelmassa näinollen antero-posteriorisesti. Kalotin pinta-ala on määritelty siten, että täytettäessä kalottien kannat kokonaisuudessaan saadaan samalla vastaavat kalottien rajaamat tilavuudet. Viiden leikkeen osalta on kalottien tilavuusprosentti 20,8 %, mutta 12 leikkeen valussa enää 3,9 %, koska kalottien rajaaman tilavuuden suhteellinen osuus pienenee resekaatin poikkileikkeiden lukumäärän kasvaessa.

Syöpätilavuus jää muutaman prosentin pienemmäksi siinä tapauksessa, että kasvua tapahtuu ympyrän kaaren reunaosissa, koska histologisissa leikkeissä tutkitaan lieriöitä eikä katkaistuja pallosegmenttejä. Tämä virhe koskee kaikkia morfometriaohjelmia, ellei prostataa haluta kokonaan leikata mikroskooppileikkeiksi. Tämä on käytännössä mahdotonta, koska leikkeitä olisi valmistettava tuhansia. Mitä vähemmän on poikkileikkeitä sitä suurempi saattaa tämä

virhe olla. Paraffiiniblokkiin saattaa jäädä "kuolleeseen kulmaan" tutkimatonta materiaalia 9–14 % leikemäärästä riippuen. Tämä selittää myös sen miksi PP-ohjelmalla ei koskaan saada syövän tilavuudeksi täyttä 100 %, koska ohjelma laskee lieriöiden tilavuuksia eikä katkaistuja pallosegmenttejä. Toisaalta emme myöskään tiedä, tapahtuuko kasvua koko leikkeen paksuudelta vaiko ainoastaan osassa leikettä ja tämä saattaa puolestaan antaa tulokseksi liian suuren syöpätilavuuden. Pienentämällä keskimääräistä leikepaksuutta vähenee virhemahdollisuus molemmissa tapauksissa.

Tilavuusmittauksissa mainitaan usein myös formaliinifikaation aiheuttama kutistusartefakta. Tämä saattaa olla useita prosentteja, mutta itse syövän tilavuusprosenttiin tämä ei luonnollisestikaan vaikuta, koska supistumista tapahtuu samassa suhteessa syöpäalueen ja muun kudoksen osalta. Lisäksi on huomioitava, että syöpäalueita voi preparaattissa olla useita ja osa niistä saattaa olla vaikeatulkintaisia, mikä aiheuttaa mittauksissa eroja, koska osa karsinooma-alueista jää vain suspision asteelle. Tämä koskee kaikkia syöpätilavuuden mittaustapoja.

PP-ohjelmassa käytetään muistia säästävää 16 värin VGA-palettia, jotta ohjelman kuvat saataisiin pieneen tilaan ja toimimaan nopeasti sen takia, että jokaisella hiiren painalluksella ohjelma käy läpi yli 42 000 pikseliä sekä luokittelee, laskee ja tulostaa muutokset.

PikseliProstata-ohjelman voi kopioida osoitteesta <http://www.nickels.fi> (7). Kahden kuukauden jälkeen vaaditaan rekiste-

röityminen. Sivustolta löytyy myös ilmaisia ohjelmia laboratoriotyökentelyyn: verinäytteen erittelyyn HemoDiff, likvorin sytologiseen tulkintaan FuzzyFluid ja bronkoalveolaarisen löydöksen tulkintaan BAL2000 ja BalOnline. □

KIRJALLISUUS

1. *Martikainen P:* Eturauhassyövän erilaistumisasteen luokitus. *Suom Lääkäril* 56: 4393–4397, 2001.
2. Sobin LH, Wittekind C, editors. UICC TNM classification of malignant tumours, 6th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2002.
3. *Sofer M et al.:* Risk of positive margins and biochemical recurrence in relation to nerve-sparing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 20:1853–1858, 2002
4. *Schaaf R:* MathImage-component: <http://www.xmission.com/~renates/delphi.html>
5. *Nurmi M:* Eturauhassyövän hoito. *Suom Lääkäril* 60:1531-1535, 2005.
6. <http://www.kaypahoito.fi>
7. <http://www.nickels.fi>

Juha Nickels
Patologian dosentti
Hyvinkään sairaala
Patologian osasto
juha@nickels.fi