

非临床毒理学研究使用全切片图像进行组织病理学评价和同行评议的研究进展

葛建雅*, 李 慧*, 闫振龙, 钱 庄, 胡文元, 钟小群, 胡 静, 陈晓俊, 李一昊, 彭瑞楠, 王 娅, 缪成贤, 邵 薇, 张亚群*, 吕建军*

益诺思生物技术南通有限公司, 江苏 南通 226133

摘 要: 经过验证遵从良好实验室规范 (GLP) 并适合目的的全切片图像 (WSI) 系统, 不仅可用于 GLP 条件下非临床毒理学研究的数字组织病理学评价和同行评议, 而且可提高全球化数字组织病理学评价和同行评议的灵活性, 并可提供数字化图像数据用于今后人工智能和机器学习图像分析。简要介绍了美国食品和药品监督管理局和经济合作与发展组织关于在 GLP 条件下非临床毒理学研究中使用 WSI 或数字组织病理学的指导原则, 硬件和软件的验证, 合同研究组织验证 WSI 数据的采集和传输, 委托方验证 WSI 数据的下载和查看, 以及使用经过验证的 WSI 系统对大鼠吸入毒理学试验所开展的数字组织病理学评价和同行评议, 以期为中国药物非临床毒理学研究使用 WSI 进行组织病理学评价和同行评议提供一定参考, 加快与国际先进国家接轨的进程。

关键词: 非临床; 毒理学研究; 全切片图像; 数字组织病理学; 同行评议

中图分类号: R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 08-1493-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.005

Research progress in utilizing whole slide images for histopathology assessment and peer review of nonclinical toxicology studies

GE Jianya, LI Hui, YAN Zhenlong, QIAN Zhuang, HU Wenyuan, ZHONG Xiaoqun, HU Jing, CHEN Xiaojun, LI Yihao, PENG Ruinan, WANG Ya, MIAO Chengxian, SHAO Wei, ZHANG Yaqun, LYU Jianjun

InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China

Abstract: The validation of a fit-for-purpose good laboratory practice (GLP)-compliant whole slide image (WSI) system not only could be successful deployed for the digital histopathology assessment and peer review of a GLP-compliant toxicology studies, but also enabled flexibility in accelerated global working. Furthermore, the digitized data of the WSI system might be reused for advanced artificial intelligence and machine learning image analysis in the future. The paper gave a brief introduction of guidances of the US Food and Drug Administration (FDA) and the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) on the use of WSI or digital histopathology in GLP-compliant nonclinical toxicology studies, hardware and software validation, contract research organization validation of data acquisition and distribution, sponsor validation of the download and viewing of WSI files, as well as digital histopathology evaluation and peer review of a GLP-compliant rodent inhalation toxicology study using validated WSI system, in order to provide some references for utilizing WSI for histopathology assessment and peer review of nonclinical toxicology studies and accelerating the process of toxicological pathology in line with advanced countries worldwide of China.

Key words: nonclinical; toxicology study; whole slide image; digital histopathology; peer review

合同研究组织 (contract research organization, CRO) 和生物制药公司网络的全球化以及非临床毒理学研究的外包, 对制药行业在控制成本、避免药

物开发周期延迟和加强合作等方面提出了挑战。2020 年新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 全球大流行进一步加剧了旅行成本、工作场所的限制以及物流

收稿日期: 2022-04-24

基金项目: 江苏省新药一站式高效非临床评价公共服务平台建设项目 (BM2021002)

*共同第一作者: 葛建雅, 硕士, 从事药物非临床安全性评价毒性病理学诊断工作。E-mail: jyge@innostar.cn

李 慧, 硕士, 从事药物非临床安全性评价毒性病理学诊断工作。E-mail: hli-2@innostar.cn

*共同通信作者: 张亚群, 助理研究员, 从事药物非临床安全性评价毒性病理学诊断工作。E-mail: yqzhang@innostar.cn

吕建军, 主任药师, 从事药物非临床安全性评价毒性病理学诊断工作。E-mail: jjlv@innostar.cn

供应链中断等情况^[1]。十多年前,制药界和药物非临床安全性评价机构开始调查全切片图像(whole slide image, WSI)是否可用于非临床毒理学研究的组织病理学评价和同行评议,尽管目前认为使用WSI与使用组织切片对非临床毒理学研究进行同行评议的效果相同^[2],但由于电荷耦合器件(charge coupled device, CCD)采集的病理显微图像文件的存储、访问、呈现速度以及浏览等诸多问题亟需解决而进展较慢^[3-4]。虽然加密便携式媒体等解决方案可以缓解图像访问和呈现问题,但通常只允许以文件名列表或缩略图的形式查看图像文件,而这些文件可能不显示切片的标签信息或其他有用的元数据。为了解决这些问题,毒性病理学界就终端用户测试的类型、范围和性质进行了大量讨论,这些测试需要证明WSI的适用性并且符合良好实验室规范(good laboratory practice, GLP)^[4-5]。在临床医学诊断病理学中,用于WSI系统的医疗设备已通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)510(k)符合性技术审核^[6-7]。然而,在药物非临床研究领域WSI系统尚未被视为医疗设备,由此引发了毒性病理学界关于WSI系统组件的技术确认、诊断一致性研究、WSI文件在非临床研究中代表的内容以及WSI在同期同行评议应用带来复杂性等问题的讨论^[8]。经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development, OECD)于2020年6月颁布了《GLP研究中使用数字组织病理学常见问题》指南^[9],美国FDA于2022年4月颁布了《非临床毒理学研究中使用WSI指南草案》^[10],用于指导在GLP条件下非临床毒理学研究中管理、记录和使用WSI进行组织病理学评价和(或)同行评议。本文简要介绍了美国FDA和OECD的相关指导原则,硬件和软件的验证,CRO验证WSI数据的采集和传输,委托方验证WSI数据的下载和查看,以及使用经过验证的WSI系统对大鼠吸入毒理学试验所开展的数字组织病理学评价和同行评议,以期为我国药物非临床毒理学研究使用WSI进行组织病理学评价和同行评议提供一定参考,加快我国毒性病理学与国际先进国家接轨的进程。

1 非临床毒理学研究中使用WSI或数字组织病理学的指南

1.1 美国FDA《非临床毒理学研究中使用WSI指南草案》

美国FDA《非临床毒理学研究中使用WSI指南

草案》背景部分规定^[10],当WSI用于GLP条件下非临床研究的组织病理学评价和(或)同行评议时,WSI的管理、记录和使用应有明确要求,并遵循书面的过程和程序。WSI系统包括用于组织切片生成二维数字图像的软件和硬件,用于生成病理学报告的常规评价^[11]。该过程包括4个部分:图像采集(扫描)、图像处理、图像文件存储和图像显示。由于现有技术在扫描组织切片时在空间和颜色信息数字化的固有局限性,FDA不认为WSI是切片的精确副本。例如,扫描系统的空间和颜色分辨率有限并具有景深损失。

1.1.1 WSI文件的归档要求 如使用WSI代替原始切片进行GLP条件下非临床毒理学研究的组织病理学评价和(或)病理学同行评议,在研究结束后,WSI文件应作为研究记录归档保存。应确保在软件或硬件更新或版本升级时,归档数字图像仍可以显示。同时,根据美国联邦法规21章第58款(21 CFR Part 58)的规定,原始切片作为研究标本,在研究结束后必须进行归档^[12]。

病理学家在组织病理学评价和(或)病理学同行评议所评价的原始WSI文件(包括所有图像数据和任何修改记录)应归档保存。具体而言,在提供给病理学家之前对WSI文件进行的任何技术性图像处理修改(例如平滑、颜色处理)都应记录并归档保存。查看软件应不允许更改原始WSI文件。病理学家在WSI评价期间使用图像查看软件进行的简单调节(例如亮度、对比度)无需记录或保存。

1.1.2 SOP、WSI系统的验证和WSI文件的完整性要求 WSI全过程应制定书面的标准操作规程(standard operating procedure, SOP)。包括切片扫描、验证、培训、维护、软件版本控制、备份或灾难恢复、病毒保护、归档、安全访问控制和保管链等过程。

如用WSI代替原始切片进行GLP条件下非临床毒理学研究的组织病理学评价和(或)病理学同行评议,则整个WSI系统(包括软件和硬件)应按照国家联邦法规21章第58款的规定,以技术预期用途特异性方式进行验证和维护。同时,所生成的备份文件、保管链、访问控制,以及数据系统和数据传输的安全性应遵循美国联邦法规21章第11款(21 CFR Part 11)有关电子记录的规定,以保持WSI文件的完整性^[13]。

1.1.3 WSI文件的使用声明 美国联邦法规21章第58.185(a)款[21 CFR Part 58.185(a)]规定,如用

WSI代替原始切片进行GLP条件下非临床毒理学研究的组织病理学评价,签字的病理学报告应说明专题病理学家使用切片或WSI进行了组织病理学评价;如果进行了病理学同行评议,病理学同行评议声明应说明使用切片或WSI进行了评议^[12]。

1.2 OECD《GLP研究中使用数字组织病理学常见问题》指南

OECD《GLP研究中使用数字组织病理学常见问题》指南的问答部分规定^[9],OECD GLP原则不反对在GLP研究中使用WSI进行组织病理学评估,包括专题病理学家对组织切片的组织病理学评价和同行评议,无论是同期同行评议还是回顾性同行评议。

1.2.1 在GLP研究中使用数字组织病理学 OECD《GLP研究中使用数字组织病理学常见问题》指南中数字组织病理学部分提出了以下注意事项^[9]:(1)WSI应该是原始组织切片的忠实副本,因此查看WSI应该等同于在显微镜下检查组织切片;(2)数字化过程应确保从组织样本到WSI的可追溯性;(3)在所有过程中应确保WSI的完整性;(4)用于数字化和查看WSI的设备应适合用途并得到充分维护;(5)管理、存储、传输或迁移WSI的计算机化系统应进行验证;(6)当WSI被传输到远程位置时(如供外部病理学家评议),传输系统的验证应包括发送方和接收方;(7)参与此过程的研究人员和病理学家以及QA人员应接受培训;(8)应制定描述整个过程的SOP,包括相关的质量控制步骤;(9)应在试验方案和最终总结报告中详细说明使用WSI进行组织病理学评价和所涉及的计算机化系统。

1.2.2 GLP研究中WSI的归档保存 OECD《GLP研究中使用数字组织病理学常见问题》指南中数字组织病理学部分规定,只有当WSI用于生成原始数据且为重建研究所必需时,才需要进行归档保存。WSI的归档格式应与其他用于监管目的的电子记录归档格式一致。如果专题病理学家使用WSI进行最初的阅片,或者同行评议病理学家使用WSI用于回顾性同行评议,则WSI应该归档保存。如同行评议病理学家使用WSI进行同期同行评议,但是专题病理学家使用切片进行最终诊断,则仅归档切片即可。

1.2.3 WSI应遵循GLP一般原则 WSI样本完整性和可追溯性、保管链、适当且记录在案的培训、控制程序(即SOP)以及在试验方案中对WSI使用的描述等应遵循OECD GLP原则和符合性监督系列

文件第16号《组织病理学同行评议GLP要求指南》的一般原则^[8]。

2 硬件和软件的验证

2021年英国1家CRO对徕卡Aperio AT2扫描仪和相关软件(Scanscope Console 102.0.07005)以及徕卡数据库软件(eSlide Manager v12.4.3.7006)进行了GLP验证,该WSI将用于使用徕卡Web viewer v12.4.3.7006软件的AperioSlide管理软件环境(后来被称为数字病理学采集平台)中的主要数字评价。为了促进基于云的同行评议,CRO还对Deciphex Pathlytix非临床产品组合(v2.0)进行了GLP验证,来确保将经过验证的WSI和研究相关的特异性元数据转换、加密和传输到Pathlytix云(后来被称为数字病理学传输平台)。根据数字病理学传输平台推荐的最低配置,构建了同行评议模拟环境,以支持在CRO内部从CRO到委托方工作流的验证^[13]。

CRO生成的WSI文件使用基于云的数字病理学传输平台进行加密,并与相关元数据一起上传到云。委托方将加密的WSI文件下载到网络附接存储驱动器,下载的文件使用安装在集线器电脑上的数字病理学传输平台浏览软件进行查看。委托方对数字病理学传输平台版本2.0进行了验证,包括对WSI和元数据的下载和查看。

CRO和委托方均同意以下支持验证方法的总体假设^[3]:(1)由于CRO和委托方位于不同的机构中,每个机构内工作流的验证也完全独立。CRO包含内部数字同行评议模拟环境的验证,该环境涵盖了WSI和元数据从云的上传和下载,委托方对WSI下载和查看的验证仅包含CRO验证活动的部分内容。(2)鉴于医疗领域对WSI的接受和广泛使用,验证将针对非临床GLP环境中WSI使用相关的特定风险的识别、定义和缓解^[16-17]。(3)如果用于生成WSI的扫描仪型号获得了FDA 510(k)审查批准函,则无需进行与扫描仪技术性能相关的额外确认。而且,在GLP机构所需的使用情况下,扫描仪的性能测试将局限于与安装确认(installation qualification, IQ)、运行确认(operational qualification, OQ)和性能确认(performance qualification, PQ)有关的方面。(4)验证的目的是提供文件证据,证明用于组织病理学评价和同行评议WSI的硬件和软件将始终按照预先确定的用户需求说明(user requirement specification, URS)和质量属性执行操作。这些预先确定的质量属性将由各

自的验证团队确定,包括经验丰富的毒性病理学家确保WSI的质量适用于组织病理学评价和同行评议。(5)数字病理学传输平台产生了1个工作流,将在2个不同的机构(CRO和委托方)分别进行验证,这两个机构将共享验证计划,以确保软件版本等关键内容的一致。

3 CRO验证数据的采集和传输

CRO向委托方提供WSI和相关元数据,CRO对两个独立的工作流进行了验证,即数据采集(扫描仪、扫描仪软件、数据存储软件、图像管理和查看软件)和数据传输(基于云的数字病理学平台)。

数据采集工作流以正式的主验证计划和详细的风险评估文件为指导,以确保完全符合当前计算机化系统验证的监管预期^[17-18],包括供应商评估、风险评估和相关缓解措施、硬件和软件的IQ(满足或超过供应商的推荐配置^[19])、数据安全性和完整性,以及与扫描仪捕获的图像质量相关的用户验收测试(user acceptance testing, UAT)。验证周期由计算机化系统验证专家、终端用户(包括病理学家和技术人员)和IT人员组成的团队进行,由质量保证(quality assurance, QA)人员监督。2名具有美国兽医病理学院(American College of Veterinary Pathologists, ACVP)或欧洲兽医病理学院(European College of Veterinary Pathologists, ECVP)资质认证的病理学家专家对不同的染色方法(苏木精和伊红、Masson三色、天狼猩红、甲苯胺蓝、网状纤维染色以及免疫组化染色),6个不同种属(犬、小型猪、小鼠、大鼠、鱼和猫)的组织,物镜放大倍数分别为20和40倍的WSI进行评价,判断其是否等同于相应的组织切片。

数字病理学采集平台的验证,完成了从数据采集到数据传输的工作流。通过详细的配置文档,对预期用途相关的不同层面和潜在风险进行了彻底的风险评估,解决了与数字病理学传输平台系统的本地和云组件多层架构相关的挑战,并通过正式的IQ和UAT测试案例,其中包括完整的工作流(机构间传输图像和元数据)进行了测试策略的测试。

建立流程图来全面评估不同角色以及与这些角色相关的功能,有助于形成支持预期用途的需求文件。基于该流程图,进行了详细的风险评估,以确保采取适当措施缓解已识别的风险,包括程序控制以确保数据输入的质量。随着风险评估和验证计划的需求汇总,配置要素也被记录下来,并通过正式的IQ测试进行确认。通过基于数字病理学传

输平台推荐的最低配置,建立了同行评议模拟环境,以支持在CRO内部验证完整的工作流。这确保整个流程得到了验证,并对整个周期进行测试,以支持对应用程序的全面理解。CRO还为委托方同行评议病理学家GLP机构的验证活动提供了指导和支持。

测试包括角色定义、信任创建、上传和接收组织之间的共享功能。评估图像(由经过验证的扫描仪和软件扫描)的脚本和元数据[其中一些通过合格的软件解决方案直接从实验室信息管理系统(laboratory information management system, LIMS)中提取]上传,提取的元数据包括研究与动物相关的信息,以及组织的大体病理学和显微镜下所见。评估的其他功能包括将元数据集成为WSI(包括压力情景)、图像下载(包括通过校验和确认的文件传输的完整性),以及通过数字病理学传输平台的查看软件进行图像查看。由经验丰富的病理学家参考原始切片进行图像质量测试,以确保图像等同于切片,并满足组织病理学评估预期用途的质量标准。这些标准与用于采集流验证的标准相同,允许使用数字图像进行组织病理学评价等同于使用切片。

在CRO开展的2个独立的工作流验证结束时,两项验证过程均在验证报告中描述,并制定和实施了相关SOP,然后由机构负责人批准使用。

4 委托方验证WSI数据的下载和查看

由于CRO将提供来自验证系统的图像,委托方验证的重点是UAT形式的数字病理学传输平台的OQ和PQ,该验证遵循委托方用于验证GLP条件下使用软件的既定方案。系统确认由委托方对供应商的QA审核和与信息技术(information technology, IT)安全相关的风险评估提供支持。验证团队由一名具有WSI和基于云的数字病理学软件使用经验的具有ACVP资质认证毒性病理学家、系统所有者以及具有风险管理的IT专家及QA人员组成。

与数字病理学传输平台验证相关的所有活动都被纳入了验证计划,包括引言和范围、组织结构(涉及人员)、职能和责任、风险因素确定、验证策略、测试计划、接受标准、文件归档、参考资料和相关SOP。系统验证还包括一个需求跟踪矩阵,以确保在整个验证过程中满足浏览器的所有需求。

验证过程由委托方QA人员远程对供应商软件进行稽查,确认该软件符合国际制药工程学会《良

好自动化生产实践规范》(good automated manufacturing practice, GAMP)的相关要求。GAMP 5为基于风险的计算机化系统的验证方法提供实用准则^[17],该准则根据系统的预期用途和复杂性对系统进行评估并将其分配到预定的类别。除了GAMP 5之外,还探讨了质量管理体系、系统开发生命周期、良好信息实践、信息安全以及系统维护和支持等其他领域。

供应商QA稽查伴随着符合委托方要求的供应商软件的“风险影响确定(risk impact determination, RID)”,包括评估GAMP类别、数据隐私、监管良好规范(GxP)状态、数据完整性、医疗设备分类和IT安全等领域的要素。

用于同行评议的数字病理学查看软件的验证方法基于这样的假设,即数字病理学查看软件的OQ和PQ要求将由具备WSI丰富使用经验的毒性病理学家来确定。用于验证数字病理学查看软件的方法包括以UAT形式结合OQ和PQ测试,UAT的测试脚本由熟悉GLP系统验证的业务分析师编写。在编写UAT之前,熟悉数字病理学查看软件的毒性病理学家和系统拥有者共同定义了用户案例和URS。由于数字病理学查看软件是一个供应商应用程序,用户案例和URS最终由现有的数字病理学查看软件的功能决定,URS是基于1组最少的说明,以涵盖系统的所有GLP相关功能,并且支持高效工作流的其他功能。由于用户案例和URS将构成UAT脚本的基础,并且谨慎地以可以在进行UAT时进行实际测试和记录的方式定义URS。由于常规使用数字病理学查看软件用于GLP条件下的同行评议需要有SOP支持,因此,在书写UAT脚本前需制定软件使用的SOP。

CRO负责对原始切片进行扫描、收集相关元数据,并将WSI和元数据上传到云服务并对其进行验证,该过程超出了委托方的验证范围。图像从CRO传输到委托方涉及安装在两个不同机构的基于云的数字平台,委托方对某些关键属性(从切片到WSI)进行验证,以支持委托方的验证过程。委托方验证结束后,原始切片被运至委托方所在机构,用于进行切片标签和数字病理学查看软件所显示WSI图像文件的切片标签缩略图QC检查,并且进行切片中的组织和数字病理学查看软件所显示WSI图像文件切片的缩略图中组织QC检查,以便为CRO、数字病理学传输平台云环境和委托方之间的工作流提供了点对点的QC检查。此QC检查的

结果需记录并用于支持UAT测试脚本和其他验证文件。

一旦UAT测试完成,验证团队将审查系统验证报告,以确保在报告批准和系统发布使用之前满足了所有要求。在系统发布时,专用集线器电脑上的安装程序被指定为生产环境,任何变更均受标准变更控制措施的稽查。

5 验证的WSI系统对GLP条件下毒理学试验的组织病理学评价和同行评议

在硬件、软件和程序成功通过GLP验证后,委托方选择了1项GLP条件下的大鼠3个月吸入毒理学试验,仅使用WSI进行了组织病理学评价和同行评议。用于组织病理学评价和同行评议的硬件和软件相关细节已包括在试验方案或变更中。试验方案是遵从GLP的吸入毒理学试验,包括5个剂量组,每组相同性别的10只。组织切片(约2 400张)在14批次扫描中,使用经过验证的扫描仪在放大倍数为40倍物镜下进行扫描。专题病理学家仅使用WSI进行组织病理学评价,使用数字病理学采集平台软件的CRO服务器远程访问WSI文件,并用数字病理采集平台的查看软件查看图像。使用的硬件满足或超过供应商推荐的配置^[18],组织病理学数据输入LIMS系统。

在进行组织病理学评价期间,专题病理学家首先检查每个组织阵列切片WSI的色平衡和聚焦的一致性和适用性。在评价试验WSI时,检查切片标签、组织、聚焦性质、图像伪影和色平衡,如果发现其中任何1项不足,则要求重新扫描。所有图像的元数据均在数字病理学采集平台的本地数据库中存档,仅限存档人员访问。WSI被导出到外部磁盘,以便在CRO机构档案室进行物理存档,符合GLP对电子数据存档的规定^[17]。

为了便于同行评议,所有WSI文件和试验中相关的元数据均使用数字病理学传输平台上传到云环境中。

扫描使用的原始切片被运送给同行评议病理学家,以便在进行同行评议之前进行QC检查。同行评议病理学家按照GLP保管链要求,确认已安全收到切片。同行评议完成后,切片被送回CRO机构归档。包括多阵列QC切片图像在内的全套WSI文件已下载到委托方的网络缓存中。同行评议是在委托方大楼的专用GLP区域内,使用经过验证的数字病理学传输平台查看软件的生产环境进行的。在进行同行评议之前,同行评议病理学家对WSI图

像选出1组代表14个多阵列QC切片扫描的缩略图。同行评议病理学家使用显微镜将多阵列QC切片与相应扫描的WSI图像进行比较,病理学家对关键图像质量特征(颜色保真度、聚焦和分辨率)进行了点对点QC检查。同行评议病理学家记录了该QC检查的完成情况,并将签字文件返回测试机构归档。如果同行评议病理学家对WSI的扫描质量满意,就可以根据同行评议SOP进行同行评议。如果同行评议病理学家认为WSI的质量不足以进行充分评议,他们将根据同行评议SOP要求重新扫描和重新上传。对于本文所述的GLP毒理学研究,同行评议病理学家和专题病理学家之间的少量分歧由双方通过各自的软件应用程序使用WSI得到了解决。

6 结语与展望

数字组织病理学是一个快速发展的领域,涉及使用WSI获取、管理、共享和解释病理信息,并可能与图像分析等诊断工具和人工智能(artificial intelligence, AI)算法相关联。WSI系统的使用已被充分用于记录医疗和兽医环境中的诊断目的,以及用于非GLP毒理学研究和病理学工作组中作为传统光学显微镜的辅助手段。基于WSI的诊断已经在人类医学病理学中确立,但WSI在毒性病理学中尚未被广泛采用。就GLP研究而言,在CRO和委托方之间实现一个及时可行的工作流和对管理的认可度,阻碍了WSI使用的发展。

为了解决该问题以及将该技术纳入毒性病理学工作流程中,欧洲毒性病理学会(European Society of Toxicological Pathology, ESTP)和美国毒性病理学会(Society of Toxicologic Pathology, STP)召开了研讨会或组建工作组。由于数字病理学涵盖的主题范围广泛,专家研讨会的目标是整合与数字毒性病理学相关的信息,并调整对WSI的组织病理学或同行评议的最低要求。重点领域包括与诊断医学病理学当前现状的比较;在全切片扫描仪(whole slide scanners, WSS)上进行数字组织病理学验证;数据和元数据格式的要求;WSI的传输、处理、评价、存储、查看、注释和归档过程;数字组织病理学的实际问题(如分辨率、技术要求、归档成本);以及执业病理学家的认可^[4]。为在GLP条件下毒理学研究中使用WSI的最佳实践提供了共识和指导验证策略的框架。

CRO和委托方必须将这些建议和指导转化为必要的GLP验证,以实现符合GLP毒理学研究的完

整数字组织病理学工作流。虽然用于数字组织病理学的实验室设备和IT系统的GLP验证相关需求已被充分理解^[18],但不同CRO和委托方机构和场所之间的差别可能使验证过程有所不同。考虑到这一点,CRO和委托方对基于WSI的工作流进行GLP验证,以进行数字组织病理学评价和同行评议。委托方决定使用WSI进行GLP条件下毒理学研究的组织病理学评价和同行评议,需要所有关键参与人员之间的仔细规划,尤其是用于同行评议的两个机构之间图像传输基于云的网络平台。验证活动需要经验丰富的病理学家和其他验证团队成员之间的密切合作。

COVID-19流行期间,完整的WSI能够避免大规模运输。随着对运营效率的关注和对数字组织病理学工作流软件和硬件的持续改进,预计该工作流会在增加委托方与CRO的药物开发方面的合作取得进展。体现在扫描仪吞吐量的提高、基于云的图像评价和评议解决方案的可行性,WSI在GLP研究中的使用增加,同时为CRO和委托方提供灵活的病理评价和评议日程安排。

随着基于WSI新技术(如基于人工智能的机器学习)不断涌现和计算机技术的快速发展,使得WSI的扫描、保存、传输、备份、归档更加快速和安全,而且可以更好地进行病理图像分析,从而推动了毒性病理学进入新的发展时期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hukkanen R R, Irizarry A, Fikes J D, et al. Opinion on performing pathology peer-review during the global pandemic: Challenges and opportunities [J]. Toxicol Pathol, 2020, 48(8): 944-948.
- [2] Bradley A E, Cary M G, Isobe K, et al. Proof of concept: The use of whole-slide images (WSI) for peer review of tissues on routine regulatory toxicology studies [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(4): 750-754.
- [3] Bradley A E, Jacobsen M. Toxicological pathology forum*: Opinion on considerations for the use of whole slide images in GLP pathology peer review [J]. Toxicol Pathol, 2019, 47(2): 100-107.
- [4] Schumacher V L, Aeffner F, Barale T E, et al. The application, challenges, and advancement toward regulatory acceptance of digital toxicological pathology: Results of the 7th ESTP international expert workshop [J]. Toxicol Pathol, 2020, 49(4): 720-737.
- [5] Gauthier B E, Gervais F, Hamm G, et al. Toxicological

- pathology forum*: Opinion on integrating innovative digital pathology tools in the regulatory framework [J]. Toxicol Pathol, 2019, 47(4): 436-443.
- [6] FDA Press Release. FDA allows marketing of first whole slide imaging system for digital pathology [EB/OL]. (2017-04-12) [2022-04-01]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-allows-marketing-first-whole-slide-imaging-system-digital-pathology>.
- [7] FDA Press Release. Leica biosystems: Receives FDA 510 (k) clearance to market a digital pathology system for primary diagnosis [EB/OL]. (2019-05-31) [2022-04-01]. <https://fdareporter.com/stories/512578811-leica-biosystems-receives-fda-510-k-clearance-to-market-a-digital-pathology-system-for-primary-diagnosis>.
- [8] OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring number 16. Advisory document of the working group on good laboratory practice guidance on the GLP requirements for peer review of histopathology [EB/OL]. (2014-12-15) [2022-04-06]. <https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono&lang=en>.
- [9] OECD. Good laboratory practice: Frequently asked questions (FAQ) peer review of histopathology [EB/OL]. (2020-06-15) [2022-04-06]. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/glp-frequently-asked-questions.htm#Histopathology>.
- [10] FDA. Use of whole slide imaging in nonclinical toxicology studies: Questions and answers, guidance for industry draft guidance [EB/OL]. (2022-04-07) [2022-04-15]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-whole-slide-imaging-nonclinical-toxicology-studies-questions-and-answers>.
- [11] 吕建军, 霍桂桃, 林志, 等. 全切片图像在组织病理学同行评议和病理工作组中的应用 [J]. 中国药事, 2016, 10(30): 982-987.
- Lyu J J, Huo G T, Lin Z, et al. Applications of whole slide image in peer review of histopathology and pathology working group [J]. Chin Pharm, 2016, 10(30): 982-987.
- [12] FDA. Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies; proposed rule, 21 CFR Part 16 and 58 [EB/OL]. (2016-08-24) [2022-04-09]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-08-24/pdf/2016-19875.pdf>.
- [13] FDA. Electronic records: Electronic signatures, 21 CFR Part 11 [EB/OL]. (1997-03-20) [2022-04-09]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-03-20/pdf/97-6833.pdf>.
- [14] Jacobsen M, Lewis A, Baily J, et al. Utilizing whole slide images for the primary evaluation and peer review of a GLP-compliant rodent toxicology study [J]. Toxicol Pathol, 2021, 49(6): 1164-1173.
- [15] McDowall R D. Effective and practical risk management options for computerized system validation [J]. Qual Assur J, 2005, 9(3): 196-227.
- [16] OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring number 17. Advisory document of the working group on good laboratory practice. Application of GLP principles to computerized systems [EB/OL]. (2016-04-22) [2022-04-06]. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2016\)13&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2016)13&doclanguage=en).
- [17] Long R E, Smith A, Machotka S V, et al. Scientific and Regulatory Policy Committee (SRPC) paper: Validation of digital pathology systems in the regulated nonclinical environment [J]. Toxicol Pathol, 2013, 41(1): 115-124.
- [18] Aperio System Requirements (RUO Version), Revision L[®] Leica Bio systems imaging. Published 2020 [EB/OL]. (2021-05-19) [2022-04-08]. https://drp8p5tqcb2p5.cloudfront.net/fileadmin/biosystems/PDF/Aperio_eSlide_Manager_with_WebViewer_and_Aperio_LIS_Connectivity.pdf.
- [19] ISPE GAMP5: A risk based approach to compliant GxP computerized systems [EB/OL]. (2008-02-01) [2022-04-13]. <https://www.ispe.org/gamp-5>.

[责任编辑 李红珠]