

Possibili lavori per studenti su Digital Pathology (Educational) Platform

23 Novembre 2021

In questo documento, riassumiamo una serie di possibili lavori per studenti collegati alla Digital Pathology Platform e alla Digital Pathology Educational Platform del CRS4.

Digital Pathology Platform

La Piattaforma di Digital Pathology (PDP) sviluppata dal CRS4 è un sistema per la gestione, l'esame interattivo e l'annotazione di immagini ad alta risoluzione per la patologia digitale in contesti di ricerca. La patologia riguarda lo studio di malattie o processi morbosi, in molti casi a partire dall'esame al microscopio di vetrini tessutali a fini diagnostici. Il progresso tecnologico dell'ultimo decennio sta permettendo la digitalizzazione di questo processo diagnostico con l'introduzione del *whole-slide imaging* e della microscopia virtuale, aprendo a nuove opportunità come la collaborazione a distanza e l'applicazione in questo contesto di tecniche computazionali per l'analisi delle immagini. Le immagini gestite in questo settore sono scansioni di vetrini effettuate da microscopi ad alta processività, con ingrandimento al momento di circa 40x. Le immagini a massimo ingrandimento hanno risoluzione nell'ordine di decine di gigapixel; sono poi in genere distribuite e gestite in un formato piramidale, che contiene anche livelli di ingrandimento inferiori. Numerose pubblicazioni introduttive sono disponibili nella letteratura per approfondire il tema (e.g, [Zarella M. D., et al., 2019](#)).

In questo contesto, la PDP si posiziona come piattaforma che, da un lato, supporta attività di ricerca nel contesto clinico/biomedico che richiedono l'annotazione di vetrini, e dall'altro funge da veicolo per attività di ricerca in ambito informatico, per esempio per quanto riguarda le tecniche per facilitare l'annotazione delle immagini, l'interscambio e rappresentazione dei dati, l'analisi computazionale delle immagini, machine learning e intelligenza artificiale, user-computer interaction etc.

La PDP è un sistema multi-componente che integra [OME Remote Objects \(OMERO\)](#) – un sistema allo stato dell'arte per la gestione delle immagini di questo tipo, su cui si basano anche importanti archivi di immagini come la [Image Data Resource \(IDR\)](#) – a un sistema per l'annotazione di tessuti tumorali, sviluppato interamente al CRS4. La piattaforma è nata da una collaborazione con il Karolinska Institutet di Stoccolma nel contesto del progetto [ProMort](#), dove ha permesso l'annotazione da parte di medici patologi di migliaia di immagini di tessuto alla prostata. Il suo sviluppo è poi continuato, integrando varie nuove funzionalità. Nell'ultimo periodo, è stata aggiunta la possibilità di applicare modelli di deep learning alle immagini per l'individuazione di regioni tumorali in biopsie prostatiche e per la classificazione della loro severità (nel progetto [DeepHealth](#)). L'utilizzo della piattaforma per lo studio del tumore alla prostata è stato inoltre [validato](#) tramite uno studio condotto in collaborazione da CRS4 e KI.

ProMort Image Management System Welcome Worklist Feedback Logout User Guide

Clinical annotation - Slide 1 Back to slides Reject slide review Confirm slide review Delete slide review

The screenshot displays a digital pathology interface. At the top, there's a navigation bar with 'ProMort Image Management System' and user options. Below it, a slide title 'Clinical annotation - Slide 1' is shown with review actions. The main area features a histological slide with a red outline around a tumor region. To the left, there's a thumbnail and an 'ROIs list' containing items like 'slice_1', 'core_1', 'core_2', and 'focus_region_1' through '4'. On the right, a detailed panel for 'focus_region_1' includes:

- Tissue status: Tumor
- Focus region area: 1704820.69 μm^2
- ROI/Core: 4.32 %
- Focus region length: 1771.43 μm
- GLEASON DATA: GL_Item 4, GL_Item 2
- PATTERNS: Perineural involvement, Intraductal carcinoma, Poorly formed glands, Cribriform pattern, Small cell/signet ring, Hypernephroid pattern, Mucinous, Comedo-necrosis, Ductal carcinoma

Fig. 1 - Un esempio di annotazione di pattern tumorali condotto tramite la piattaforma di Digital Pathology.

Caratterizzazione delle possibili task

A un alto livello, le idee per task legati alla piattaforma possono essere distinte nelle seguenti categorie:

- miglioramento/evoluzione del sistema di Microscopia Virtuale [ome_seadragon](#)
- miglioramenti in ambito user-computer interaction e introduzione di nuovi strumenti per semplificare il processo di annotazione e review da parte di anatomopatologi esperti
- sviluppo e integrazione di componenti di computer vision/computer graphics per l'analisi automatizzata delle slides virtuali (conta cellulare, segmentazione di tessuto, normalizzazione dello staining delle slides, etc....)
- integrazione/estensione di tool di Deep Learning per l'analisi e l'annotazione delle slides virtuali
- implementazione ed integrazione di standard per rappresentare le annotazioni e la provenance relativa alle analisi automatiche effettuate sulle slides

Possibili task

Idee più contenute o più tecniche

1. Semplificazione delle ROI generate computazionalmente

Le geometrie delle zone annotate, specialmente se generate da metodi computazionali (i.e., attraverso l'impiego di modelli deep learning) sono composte da un numero di punti inutilmente alto, creando poi difficoltà per la loro gestione e visualizzazione. Sarebbe

interessante applicare qualche tecnica per semplificare delle forme ottenute mantenendo un adeguato livello di precisione.

2. Conteggio e annotazione dei nuclei nell'immagine

Tra i vari parametri spesso rilevanti nell'esame dell'immagine da parte dell'anatomopatologo c'è il conteggio dei nuclei cellulari nelle aree di interesse. Sarebbe utile scegliere, implementare e integrare nella piattaforma una tecnica computazionale per individuare e contare nuclei.

3. Calcolo automatico delle dimensioni un'area di interesse

Nel processo di esame e annotazione, l'anatomopatologo disegna aree di interesse e poi stima parametri quantitativi per caratterizzarne le forme e le dimensioni. Al momento le forme vengono misurate "manualmente" – e.g., il patologo indica due punti sulla geometria per misurare la larghezza massima. Sarebbe utile poter automatizzare questo processo, identificando e misurando la sezione di larghezza massima ed eventuali altre misure che potrebbero essere utili.

Idee con maggior contenuto di ricerca

1. Strumenti (intesi come interfacce utente) "smart" per annotare le immagini

Gli attuali strumenti per l'annotazione delle immagini sono manuali: l'utente utilizza il mouse per disegnare una geometria chiusa. L'unica assistenza viene data attraverso la chiusura automatica ed evitando la creazione accidentale di più anelli chiusi nella stessa annotazione. Sarebbe interessante studiare strumenti più evoluti che aiutino l'utente attraverso l'analisi dei colori dell'immagine, oppure addirittura integrando un'analisi più evoluta delle strutture tessutali.

2. Metodi di visualizzazione innovativi per le immagini e dati derivati.

Le ultime evoluzioni della piattaforma hanno introdotto dati multi-layer associati al singolo vetrino. Gli strati ulteriori alla scansione del vetrino sono in genere derivati computazionalmente dal dato originale (e.g., heat maps di probabilità generate da modelli AI o elaborazioni delle immagini). Sarebbe utile studiare e mettere a punto tecniche di visualizzazione innovative nel contesto, che permettano all'anatomopatologo di sfruttare i dati aggiuntivi in maniera fluida ed efficiente durante l'esaminazione del vetrino e la sua annotazione.

3. Algoritmi di normalizzazione colore su slides con staining H&E

Nel contesto delle attività del gruppo al CRS4 sono stati messi a punto delle procedure per l'addestramento di modelli deep learning per l'analisi dei vetrini ai fini di individuare le zone di tessuto e per individuare e classificare zone di tessuto tumorale. Le caratteristiche del contesto in cui questi modelli sono stati sviluppati hanno permesso il raggiungimento di buoni risultati senza l'utilizzo di tecniche per la normalizzazione dei colori delle immagini. Sarebbe interessante studiare le tecniche di normalizzazione applicabili al caso specifico e valutare se l'utilizzo di tecniche di normalizzazione in questo contesto può ulteriormente migliorare le prestazioni dei modelli in termini di accuratezza e di capacità di generalizzare.

Digital Pathology Educational Platform

Partendo dalle basi create per la Digital Pathology Platform il CRS4 ha creato una piattaforma di e-learning per attività di microscopia virtuale. La piattaforma si presta alla creazione di applicazioni verticali per la formazione in attività specifiche e, come caso d'uso, è stata sfruttata per creare un'[applicazione di e-learning dedicata alla citologia](#).

Allo stato attuale, la piattaforma permette la creazione di questionari basati su un database di slides e ROIs (Regions of Interest) gestite tramite un server OMERO e Moodle. Il tipo di domande supportate prevede la navigazione interattiva delle slides tramite il Microscopio Virtuale e, in alcuni casi, la possibilità di rispondere tramite posizionamento di marker sulle slides stesse.

Caratterizzazione delle possibili task

Per migliorare la piattaforma, vorremmo integrare dei nuovi strumenti per la creazione delle domande direttamente su Moodle (al momento le ROI vengono definite tramite OMERO.insight, un client dedicato sviluppato da OME) e dare la possibilità di definire non solo quiz ma anche materiale didattico che sfrutti la possibilità di navigare le slides ad alta risoluzione e le eventuali ROI ad esse associate.

Possibili task

1. Integrazione di nuovi strumenti di annotazione

Allo stato attuale la piattaforma offre strumenti di annotazione dipendenti dal componente esterno OMERO.insight. Per questioni tecniche, è stato deciso che sarebbe preferibile eliminare questa dipendenza dalla piattaforma a sostituire gli attuali strumenti di annotazione con gli strumenti già implementati nella piattaforma Digital Pathology e nuovi strumenti che possano supportare la generazione del materiale da presentare in corsi o test.

2. Aggiornamento della piattaforma all'ultima versione di Moodle

La piattaforma di e-learning usa Moodle per la gestione dei questionari e i test. Purtroppo, la versione di Moodle integrata è ormai datata ed è quindi necessario aggiornarla alla più recente, che presenta delle API non del tutto compatibili con le versioni precedenti. Questo lavoro quindi richiede delle attività di refactoring per aggiornare la piattaforma per l'utilizzo delle nuove API e può eventualmente contenere anche l'aggiunta di nuove funzionalità o miglioramenti resi possibili dalla nuova versione di Moodle.

3. Estensione del sistema per supportare corsi online

Al momento, la piattaforma di e-learning è focalizzata sulla preparazione, somministrazione e valutazione di test per gli utenti. Sarebbe utile e interessante estendere la piattaforma per supportare la preparazione e presentazione di corsi online (naturalmente, che includano una componente di microscopia virtuale), in cui l'attuale funzionalità di test diventi una componente.

Competenze tecnologiche utili

- Conoscenza del linguaggio PHP (per lo sviluppo dei componenti Moodle)

- Conoscenza dei linguaggi Python e Javascript (per lo sviluppo dei componenti legati a ome_seadragon).

In questo contesto, sarebbe inoltre opportuno acquisire i seguenti requisiti:

- Conoscenza della libreria paper.js
- Conoscenza del framework Django
- Conoscenza di OMERO.server e OMERO.web

Riferimenti aggiuntivi

- Breve video dimostrazione della piattaforma Digital Pathology:
<https://drive.google.com/file/d/1ch8zPVT5z8Pgy-3TCYk5ZO8EwcnhR7U1/>
- Presentazione recente riguardo la piattaforma: *ome_seadragon: a flexible Virtual Microscope for the Digital Pathology*. Luca Lianas, OME Community Meeting 2021
<https://www.youtube.com/watch?v=q8ZUv6bfXlc>