



Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Факультет вычислительной математики и кибернетики

Кафедра математической физики

Загайнов Сергей Дмитриевич

Автоматический метод выделения ткани на полнослайдовых гистологических изображениях

Выпускная квалификационная работа

Научный руководитель:

к.ф.-м.н., н.с

А.В.Хвостиков

Москва, 2024

Оглавление

1	Введение	3
2	Актуальность задачи	5
3	Обзор существующих методов	6
3.1	Методы, использующие пороговое значение	6
3.2	Нейросетевые методы	7
4	Цель работы	9
5	Используемые наборы изображений	10
6	Простейший метод выделения ткани	11
7	Метод выделения ткани на полнослайдовых изображениях	13
7.1	Архитектура нейронной сети	13
7.2	Обучение нейронной сети	14
7.3	Результаты обучения нейронной сети	15
7.4	Метод классификации всех тайлов пирамиды полнослайдового изображения .	16
7.5	Визуализация работы предложенного метода	17
7.6	Уточнение метода выделения ткани	20
7.7	Дополнительное уточнение метода выделения ткани	22
8	Визуализация результатов разработанного метода	26
9	Заключение	29
9.1	Программная реализация	29
9.2	Дальнейшее развитие	29
	Список литературы	30

1. Введение

В последнее время научно-технический прогресс привел к тому, что во многие сферы нашей жизни произошло внедрение информационных технологий. Патология не стала исключением. Появились сканеры, позволяющие врачам-гистологам получать полнослайдовые изображения (англ. Whole Slide Image) тканей в очень высоком разрешении. Разрешение подобных изображений составляет порядка 100 тыс.×100 тыс. пикселей. Объем каждого из таких изображений составляет несколько гигабайт. Пример уменьшенного в 40 раз полнослайдового изображения можно увидеть на Рис. 1.

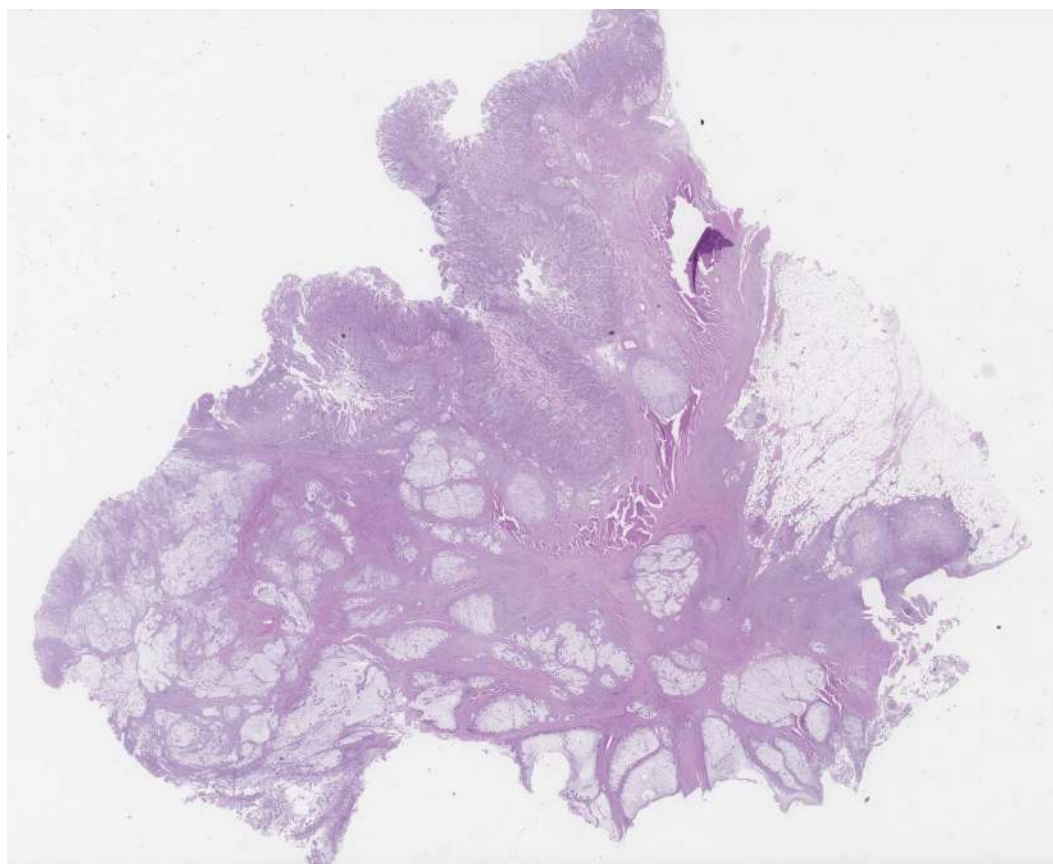


Рис. 1: Уменьшенное в 40 раз полнослайдовое изображение. Изначальное разрешение 90473×111552 пикселей. Пример из набора данных PATH-DT-MSU WSS2¹.

Из-за огромных размеров полнослайдовых изображений необходим особый способ хранения и представления таких изображений. Один из вариантов это пирамида полнослайдового изображения. Такой способ представления полнослайдовых изображений используется в программном обеспечении PathScribe[1] [2]. Пирамида полнослайдового изображения - это своего рода многомасштабное представление полнослайдового изображения. Ключевые особенности пирамиды:

¹ <https://imaging.cs.msu.ru/en/research/histology/path-dt-msu>

1. Чем выше уровень, тем меньше изображение (по каждой стороне разрешение понижается в два раза);
2. Каждый уровень пирамиды состоит из небольших фрагментов, называемых тайлами (англ. tile), размер тайла 512×512 пикселей или меньше, если тайл граничный;
3. Тайлы каждого уровня состоят из 4 тайлов уровня, находящегося ниже.

Иными словами, каждый уровень пирамиды состоит из тайлов, которые в совокупности формируют исходное изображение. С увеличением уровня пирамиды разрешение совокупного изображения уменьшается. Это достигается поэтапной понижающей дискретизацией, и дискретизация не останавливается, пока не будет достигнуто определенное условие завершения (разрешение совокупного изображения \leq размера тайла). Схематичный вид пирамиды представлен на Рис. 2.

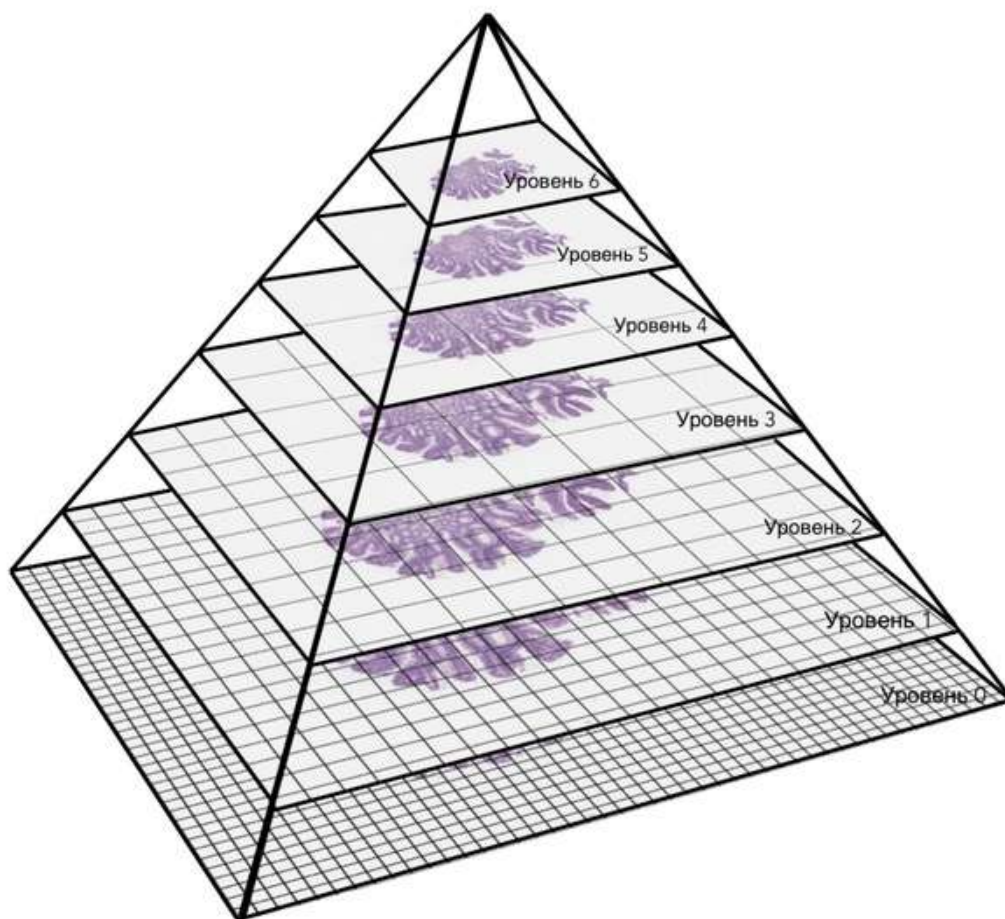


Рис. 2: Схематичный вид пирамиды полнослайдового гистологического изображения.

2. Актуальность задачи

Отделение ткани от фона является необходимым этапом для корректной работы многих алгоритмов автоматического анализа полнослайдовых изображений, которые упрощают работу врачам-гистологам. А так же отделение ткани от фона позволяет уменьшить размер полнослайдового изображения. В частности, как было описано в разделе 1., из-за большого размера полнослайдовых изображений (порядка 100 тыс.×100 тыс. пикселей) необходимо специальное пирамидальное представление таких изображений, и, благодаря отделению ткани от фона, возможно сократить количество загружаемых тайлов, что ускоряет работу программ, работающих с пирамидальным представлением.

Так же стоит отметить, что программное обеспечение сканеров, получающих полнослайдовые гистологические изображения, автоматически обрезает часть фона. Пример приведен на Рис. 3. Видно, что не весь фон удаляется, а также что на изображении остается "мусор" (соринки, пылинки, маленькие кусочки ткани). Поэтому необходимы методы, которые позволяют точно отделить ткань от фона.



Рис. 3: Пример изображения, получаемого гистологическим сканером. Белый - фон, отброшенный сканером; желтый - оставшийся фон; остальное - ткань.

3. Обзор существующих методов

Необходимым шагом для применения автоматических методов анализа гистологических изображений является выделение области, соответствующей ткани. Следовательно, удаление фона является важным этапом предобработки для получения эффективных и точных результатов для многих алгоритмов. Идентификация участков ткани на полнослайдовых изображениях может быть сложной задачей, главным образом из-за наличия цветовых вариаций и артефактов. Более того, некоторые случаи, такие как альвеолярные ткани, жировые ткани и ткани с плохим окрашиванием, трудно обнаружить.

3.1. Методы, использующие пороговое значение

Обычно в области обработки изображений задача отделения фона решается методами, использующими пороговое значение (англ. threshold-based methods), например, методом Оцу [3]. Одна из наиболее известных и широко используемых библиотек с открытым исходным кодом для гистопатологии, Histomics Toolkit (HistomicsTK)² также может выполнять обнаружение тканей на полнослайдовых гистологических изображениях. Процесс обнаружения содержит серию сглаживаний по Гауссу и выбор порогового значения методом Оцу. Кроме того, дополнительный порог используется для фильтрации областей, размер которых меньше заданного. Но такой метод имеет недостаток в том, что он сильно зависит от гиперпараметров³.

В статье [4] описывается не нейросетевой метод отделения ткани от фона, основанный на локальной энтропии (англ. local entropy). Однородные пиксели в локальных соседних областях (прямоугольники со стороной 10 пикселей) вносят меньший вклад в локальную энтропию, тогда как гетерогенные пиксели в локальных соседних областях вносят больший вклад в локальную энтропию. Кроме того, фон изображения имеет меньшую энтропию из-за более высокой яркости и более однородной текстуры, в то время как ткань имеет более высокую энтропию из-за разнообразия интенсивности пикселей в локальной окрестности. Другими словами, гетерогенные пиксели в ткани с высокой энтропией более информативны, чем однородные фоновые пиксели с низкой энтропией. После расчета локальных энтропий, строится гистограмма всех локальных энтропий. Поскольку фон изображения имеет более низкое значение энтропии, сначала определяется порог, как локальный минимум гистограммы карты энтропии. Затем этот порог применяется для преобразования локальной карты эн-

²<https://github.com/DigitalSlideArchive/HistomicsTK>

³https://digitalslidearchive.github.io/HistomicsTK/examples/simple_tissue_detection.html

тропии в бинарную маску, которая отличает фоновый шум от ткани. Недостатком данного метода является предположение о том, что ткань отличается от фона. Но это не всегда так, например, жировые ткани являются полупрозрачными и слабо отличаются от фона.

3.2. Нейросетевые методы

Так же для решения данной задачи используются нейросетевые методы. Обычно нейронные сети обучают на патчах (небольших квадратных фрагментах) с максимально доступным увеличением полнослайдового изображения, потому что в них нет потерь информации из-за сжатия и ресемплирования. В результате для обработки всего полнослайдового изображения в нейронную сеть необходимо отправить большое количество небольших патчей, что является трудоемкой задачей.

Авторы статьи [5] выделили четыре различных признака, характеризующих патч: цвет, внешний вид, текстуру и пространственные особенности. Они передавали эти признаки в двухслойную нейронную сеть, чтобы классифицировать патч как ткань или фон.

В работе [6] была использована сверточная нейронная сеть U-Net [7], которая обучалась на патчах размером 892×892 пикселей. Патчи случайным образом извлекались из 54 полнослайдовых изображений. Для каждого патча строилась бинарная маска, которая и использовалась для обучения сверточной нейронной сети.

Авторы статьи [8] решили отойти от идеи обучения нейронной сети на патчах с максимального увеличения и работать с миниатюрами (англ. thumbnails) то есть патчем с маленького увеличения 1X или 2.5X. Преимущество работы с миниатюрами заключается в скорости вычислений. Сегментация ткани для большого увеличения может быть получена из миниатюр с помощью специальных алгоритмов для пирамидальных структур полнослайдовых изображений. Также в статье был предложен алгоритм для автоматического построения масок, которые в дальнейшем подвергаются ручной обработке, чтобы убедиться, что выбраны все участки ткани, а шум и артефакты удалены настолько, насколько это возможно. Далее эти маски использовались для обучения сверточной нейронной сети U-Net [7].

Так же существуют подходы, основанные на применении слабого обучения с учителем (англ. weakly supervised learning). Один из таких подходов описан в статье [9]. В ней решалась задача сегментации двух видов аденокарцином на полнослайдовых изображениях, а именно малодифференцированных и хорошо или умеренно дифференцированных. Эта задача была сведена к задаче классификации на малодифференцированные и хорошо или умеренно дифференцированные аденокарциномы. Для решения задачи классификации из

полнослайдовых изображений выделялись области интереса (прямоугольник с тканью), обучался классификатор ResNet-50 (при обучении не использовались изображения, содержащие в себе оба вида аденокарцином). Далее с помощью Gradient-weighted class activation mapping (Grad-CAM) [10] получалась тепловая карта для ткани. Тепловая карта представляет собой области, которые внесли наибольший вклад в предсказание класса, далее с помощью выбора порога можно получить бинарную маску, на которой будет выделена ткань. Такой подход можно использовать и для отделения ткани от фона. А именно обучается нейронная сеть для классификации на 2 класса (ткань и фон), далее с помощью Grad-CAM строится тепловая карта, и с помощью выбора порога получается бинарная маска ткани. Но такой метод будет выделять не всю ткань.

4. Цель работы

Целью данной работы является разработка метода автоматического выделения ткани на полнослайдовых гистологических изображениях. При этом выделение должно осуществляться как потайлово (каждый небольшой фрагмент полнослайдового изображения должен классифицироваться как фон или не фон), так и попиксельно.

Метод необходимо применить к полнослайдовым гистологическим изображениям желудочно-кишечного тракта из наборов данных PATH-DT-MSU WSS1, WSS2⁴.

⁴<https://imaging.cs.msu.ru/en/research/histology/path-dt-msu>

5. Используемые наборы изображений

В данной работе использовался набор изображений PATH-DT-MSU⁵, включающий два поднабора полнослайдовых гистологических изображений (WSS1, WSS2).

PATH-DT-MSU WSS1 состоит из 10 полнослайдовых изображений полипов толстой кишки, разбитых на обучающую и тестовую выборки. Было использовано 5 изображений для обучения метода и 5 для тестирования. Примеры изображений из PATH-DT-MSU WSS1 приведены на Рис. 4.

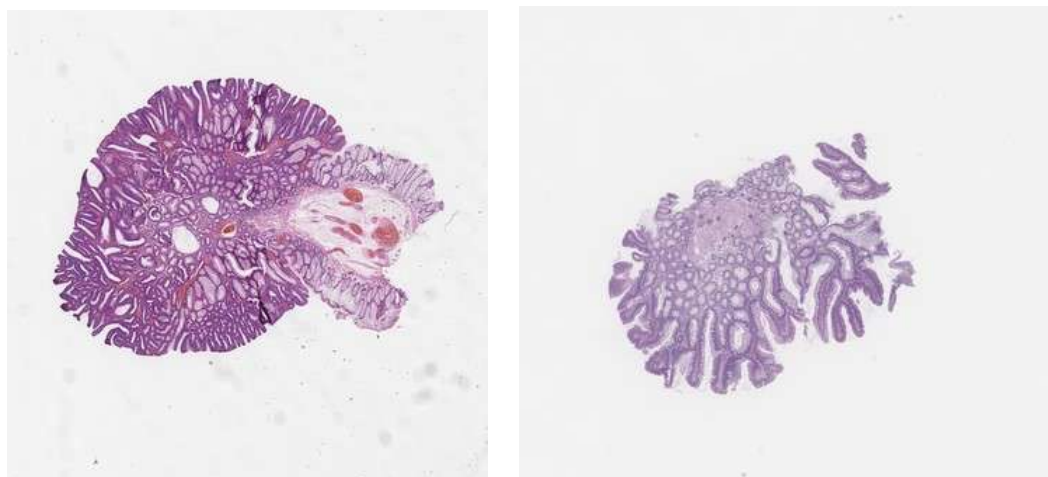


Рис. 4: Примеры полнослайдовых изображений из набора PATH-DT-MSU WSS1.

PATH-DT-MSU WSS2 состоит из 10 полнослайдовых изображений рака желудка, разбитых на обучающую и тестовую выборки. Было использовано 5 изображений для обучения метода и 5 для тестирования. Примеры изображений из PATH-DT-MSU WSS2 приведены на Рис. 5.

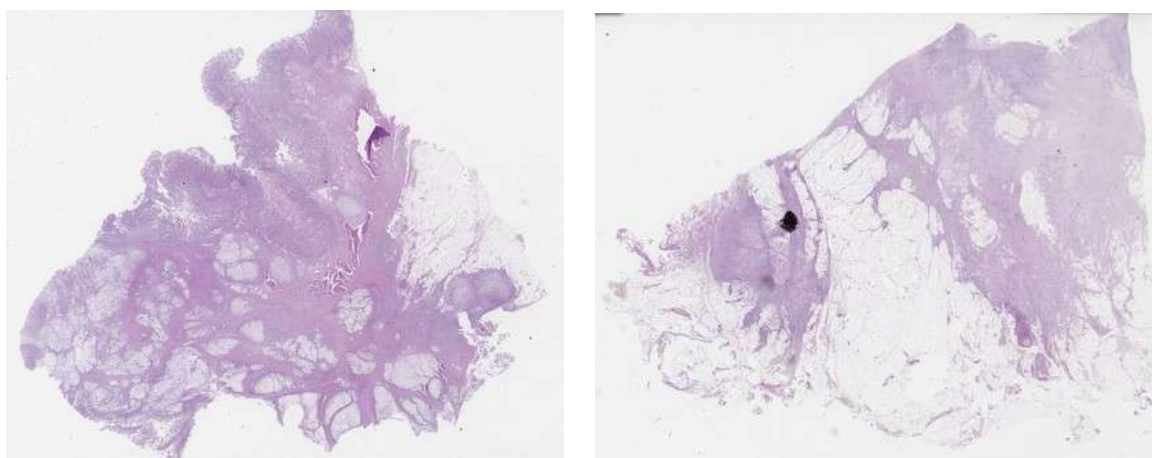


Рис. 5: Примеры полнослайдовых изображений из набора PATH-DT-MSU WSS2.

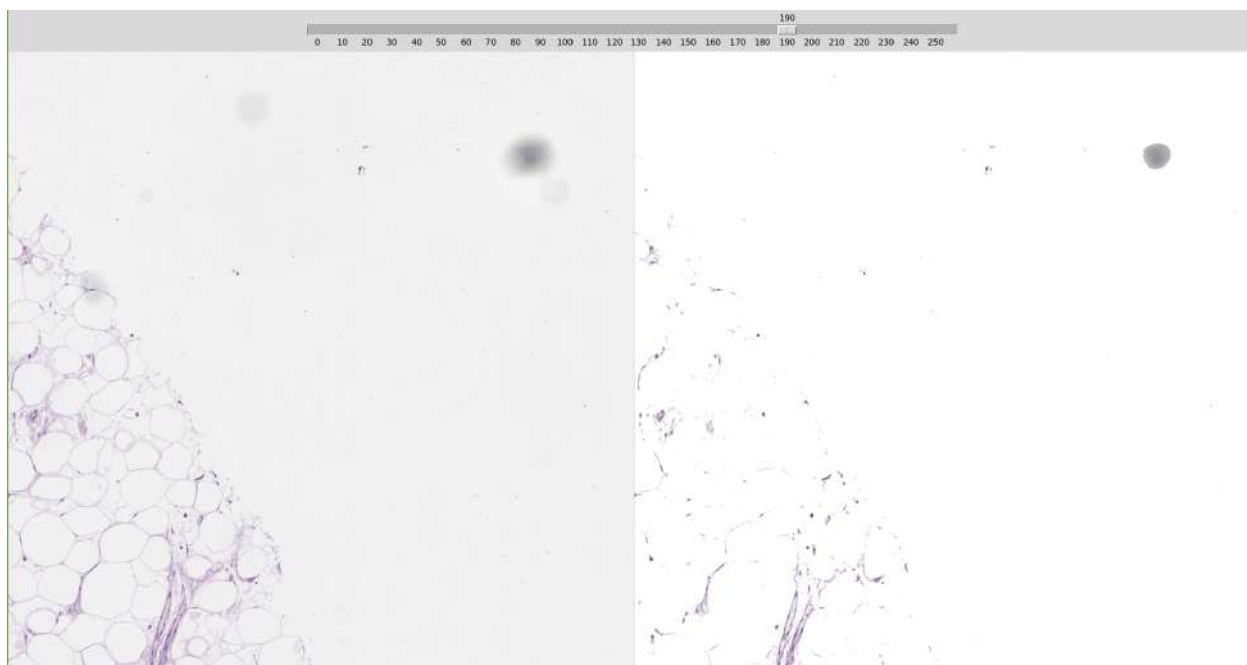
⁵<https://imaging.cs.msu.ru/en/research/histology/path-dt-msu>

6. Простейший метод выделения ткани

Простейшим подходом к решению задачи выделения ткани является выбор порога, по которому будет обрезаться фон. Но у такого подхода есть ряд минусов:

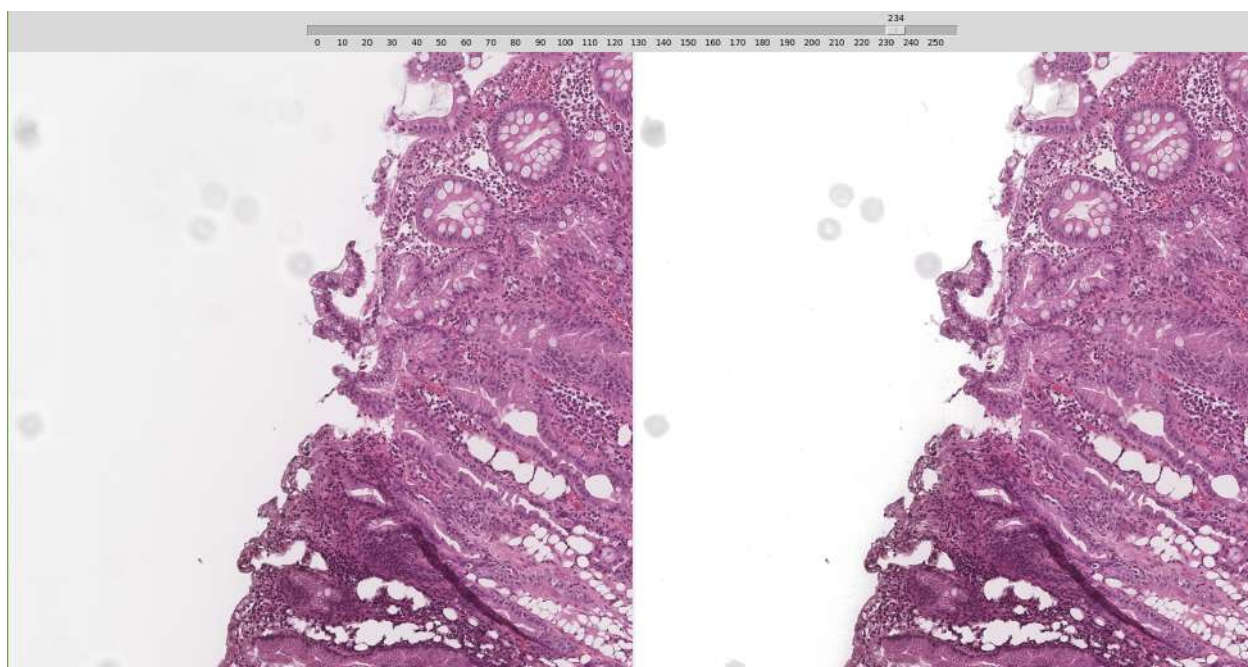
1. Полнослайдовое изображение не получится полностью загрузить в оперативную память, поэтому порог придется подбирать для каждого фрагмента изображения отдельно;
2. С помощью пороговой фильтрации не получится убрать "мусор" (такой как темные пятна). Например, на рисунке Рис. 6, видно, что полностью мусор убрать не удалось, но часть ткани полностью исчезла. А если требуется убрать небольшие кусочки ткани темного цвета, то пороговая фильтрация вообще не применима;
3. У различных полнослайдовых изображений разный фон. Поэтому для каждого полнослайдового изображения придется подобрать индивидуальный порог. Это можно увидеть на Рис. 7;

Поэтому требуется разработать более адаптивный и универсальный метод, в котором перечисленные проблемы отсутствуют.

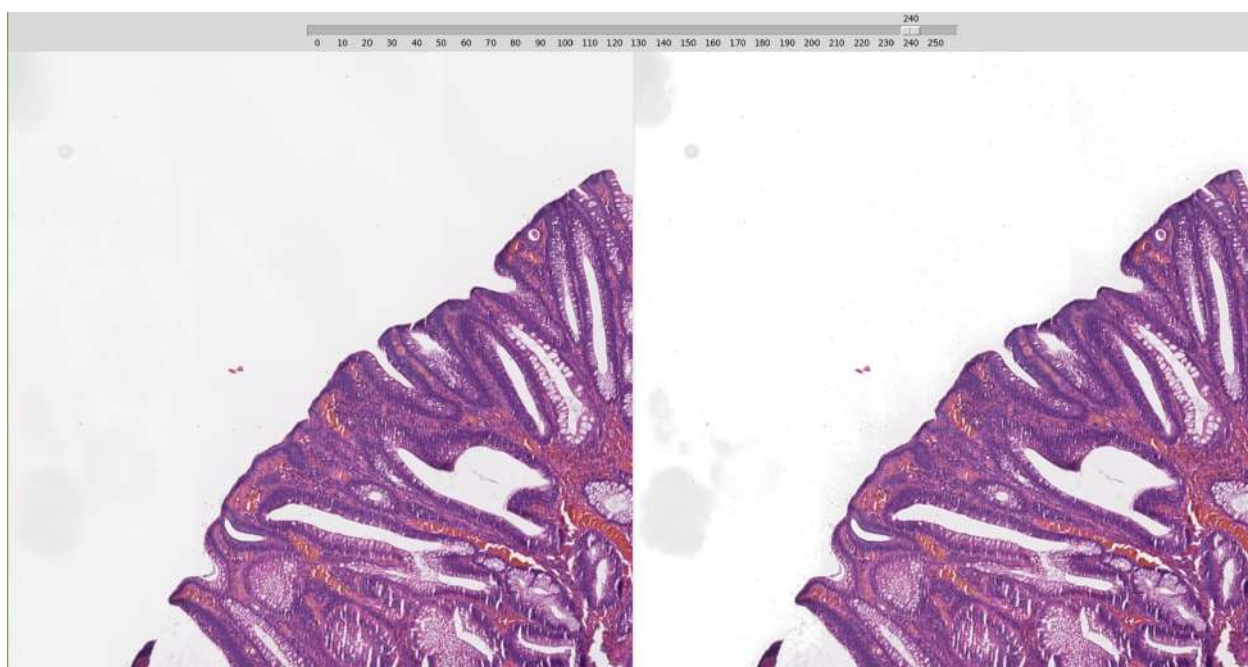


(а) порог равен 190 для изображения в градациях серого

Рис. 6: Пример фрагмента полнослайдового изображения. Слева - исходное изображение, справа - результат пороговой фильтрации.



(а) порог равен 234 для изображения в градациях серого



(b) порог равен 240 для изображения в градациях серого

Рис. 7: Примеры фрагментов различных полнослайдовых изображений. Слева - исходное изображение, справа - результат пороговой фильтрации.

7. Метод выделения ткани на полнослайдовых изображениях

Для решения поставленной задачи был разработан метод, основанный на обучении сверточной нейронной сети для классификации тайлов на нижнем уровне пирамиды полнослайдового изображения с последующей постобработкой и уточнением результирующей маски.

7.1. Архитектура нейронной сети

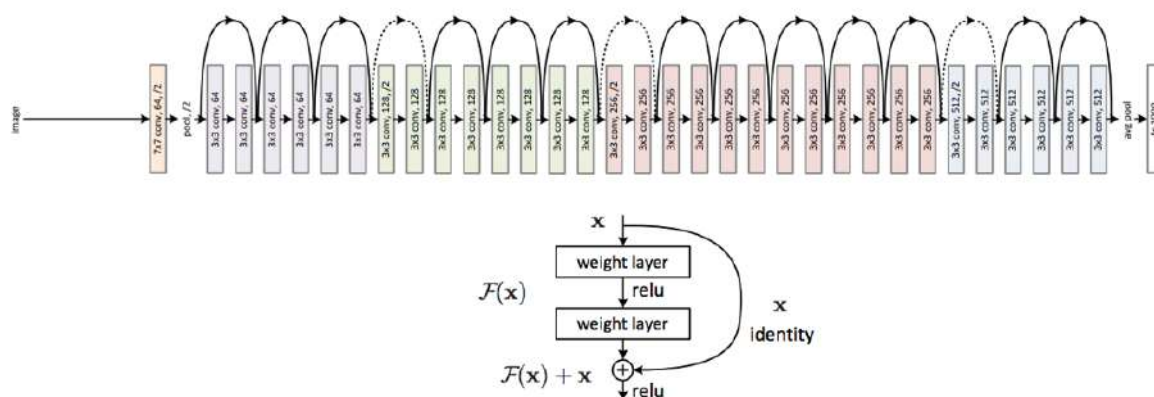


Рис. 8: Архитектура нейронной сети ResNet и остаточного блока (англ. residual block). Каждый прямоугольник соответствует многоканальной карте признаков, к которой применяются различные операции. Пунктирные линии разделяют последовательности из остаточных блоков.

В данной выпускной квалификационной работе на полнослайдовых изображениях из PATH-DT-MSU WSS1, WSS2 была обучена ResNet 32 [11] - сверточная нейронная сеть для классификации изображений на классы фона и ткани. На Рис. 8 приведена архитектура этой нейронной сети. Изначально к входному изображению применяется свертка размером 3×3 со сдвигом (англ. stride) равным 2, функция нелинейной активации и слой субдискретизации (англ. pooling), понижающий пространственное разрешение полученного тензора в 2 раза. Далее идут 4 последовательности из остаточных блоков, состоящих соответственно из 3, 4, 6, 3 остаточных блоков. Остаточный блок приведен на Рис. 8. Остаточный блок - это последовательность сверток, организованная таким образом, что входной тензор остаточного блока добавляется к выходному тензору, получаемому как результат последовательности сверток. Затем к результату применяется нелинейность.

Принцип работы остаточного блока можно описать формулой:

$$\mathcal{F}(x) + x, \quad (1)$$

где \mathcal{F} - это результат последовательности сверток, x - это входной тензор.

Остаточные блоки позволяют решить проблему затухающего градиента в глубоких нейронных сетях. После последовательностей из остаточных блоков идет слой адаптивной субдискретизации с функцией усреднения (англ. adaptive average pooling), выходом которого является тензор с пространственной размерностью 1×1 , и в конце к полученному тензору применяется полносвязный слой с числом нейронов, равным количеству классов (в нашем случае 2).

7.2. Обучение нейронной сети

Для получения обучающего и тестового набора данных для обучения нейронной сети полнослайдовые изображения из PATH-DT-MSU WSS1, WSS2 были разбиты на тайлы на нижнем уровне пирамиды (непересекающиеся фрагменты размера 512×512 пикселей или, если тайл является граничным, то его размер может быть меньше 512×512 пикселей). Далее для каждого полнослайдового изображения PATH-DT-MSU часть тайлов (примерно 10% от общего количества тайлов) были размечены вручную, а именно классифицированы как фон или ткань. Всего получилось 2262 изображений (тайлов) для обучения, 252 изображения для валидации и 978 для тестирования. Все изображения приводились к размеру 512×512 с помощью билинейной интерполяции. Так же при обучении использовались аугментации: отражение относительно вертикальной оси (англ. HorizontalFlip). Размер обучающего пакета был выбран равным 16 (англ. batch size). Для обучения использовался оптимизатор Adam[7] со скоростью обучения (англ. learning rate) = 10^{-3} и L_{BCE} в качестве функции потерь, где L_{BCE} - это бинарная кросс-энтропия.

$$L_{BCE} = -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y_{true} \log(p_{pred}) + (1 - y_{true}) \log(1 - p_{pred})],$$

здесь: N - количество объектов в наборе данных; y_{true} - метка класса; p_{pred} - предсказанная вероятность того, что наблюдение о принадлежит положительному классу.

7.3. Результаты обучения нейронной сети

На тестовой выборке удалось достичь следующих показателей. Матрица ошибок (англ. confusion matrix) приведена в таблице 1.

предсказано \ истинно	фон	ткань
	429	0
ткань	73	486

Таблица 1: Матрица ошибок.

Значения метрик классификации приведены в таблице 2. Введем обозначения: TP (True Positive) - истинно положительные предсказания, FP (False Positive) - ложно положительные предсказания, FN (False Negative) - ложно отрицательные предсказания, TN (True Negative) истинно отрицательные предсказания.

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN},$$

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP},$$

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN},$$

$$F1 = \frac{2 * Precision * Recall}{Precision + Recall} = \frac{2 * TP}{2 * TP + FP + FN},$$

Название метрики	Значение
Accuracy	0.926
Recall	0.87
Precision	1
F1	0.93

Таблица 2: Значения метрик.

Анализируя результаты, можно понять, что нейронная сеть ошибается на тайлах, где присутствует ткань. Это связано с тем, что бывают тайлы, на которых присутствуют небольшие фрагменты ткани, и тайлы, на которых присутствует полупрозрачная ткань. Примеры представлены на Рис. 9. Так же стоит отметить, что Precision равен 1, то есть модель не ошибается на фоновых тайлах. Благодаря этому факту последующее улучшение, предложенное в разделе 7.7., действительно улучшает выделение ткани.

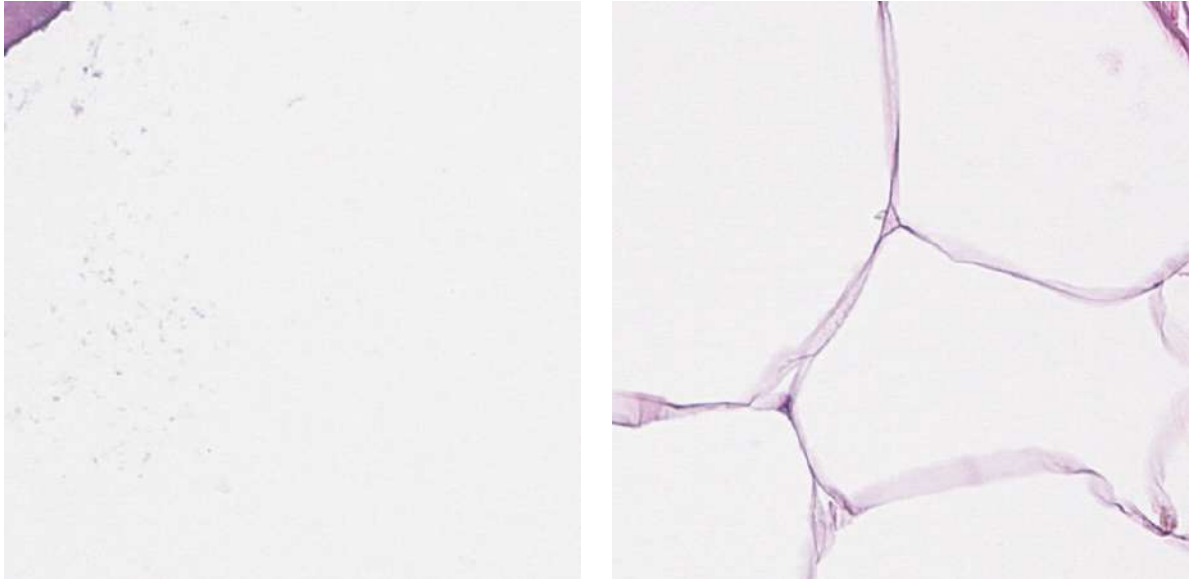


Рис. 9: Примеры ошибочной классификации. На данных фрагментах присутствует ткань, но фрагменты были ошибочно классифицированы как фоновые.

7.4. Метод классификации всех тайлов пирамиды полнослайдового изображения

Так как в рамках разрабатываемого подхода детекции ткани на полнослайдовых изображениях необходимо классифицировать каждый тайл на всех уровнях пирамиды, решено было воспользоваться тем свойством пирамиды, что тайлы верхних уровней состоят из 4 тайлов нижнего уровня (или из меньшего количества от 1 до 4 в случае если тайл граничный). Изначально инициализируется пирамидообразная структура данных, аналогичная пирамиде полнослайдового изображения (каждому тайлу соответствует метка 0, если этот тайл - фон, или метка 1, если этот тайл - ткань, на соответствующем уровне) и каждый уровень пирамиды дополнялся нулями снизу, если его высота нечетная, и нулями справа, если его ширина нечетная. Далее на тайлах нижнего уровня пирамиды полнослайдового изображения запускалась обученная нейронная сеть для классификации, ставящая в соответствие тайлу его метку (0 - фон, 1 - ткань). Следующим шагом метода является распространение меток на уровень выше. Для этого по текущему уровню "проходит" окно размера 2×2 и сопоставляет 4-м меткам текущего уровня одну метку на уровне выше по правилу:

$$a_{(z+1)yx} = \max(a_{zyx}, a_{z(y+1)x}, a_{zy(x+1)}, a_{z(y+1)(x+1)}),$$

где a_{zyx} - это элемент пирамидообразной структуры, z - номер уровня пирамиды, y - номер строки, x - номер столбца. Причем дополнение нулями до четных высоты и ширины гаран-

тирует то, что при каждом положении окна будут учитываться 4 метки, а так как дополнение происходит нулями, то они не повлияют на итоговую метку. Метки распространяются пока не будет достигнут последний уровень пирамиды.

7.5. Визуализация работы предложенного метода

Для визуализации полнослайдовые изображения тканей PATH-DT-MSU WSS1 уменьшались в 8 раз, а полнослайдовые изображения тканей PATH-DT-MSU WSS2 уменьшались в 16 раз. Примеры классификации тайлов на разных уровнях пирамиды можно увидеть на Рис. 10 и Рис. 11.

На каждом последующем уровне ”квадраты” становятся крупнее. Это происходит из-за того, что тайлы с верхних уровней содержат в себе 4 тайла с уровня ниже (или меньшее количество, если тайл граничный), и если хотя бы один из этих 4 тайлов является тканью, то тайл с верхнего уровня также будет тканью. Таким образом, на каждом последующем уровне квадраты увеличиваются в два раза. Самый верхний уровень всегда состоит из одного тайла и он всегда должен детектироваться как не фоновый.

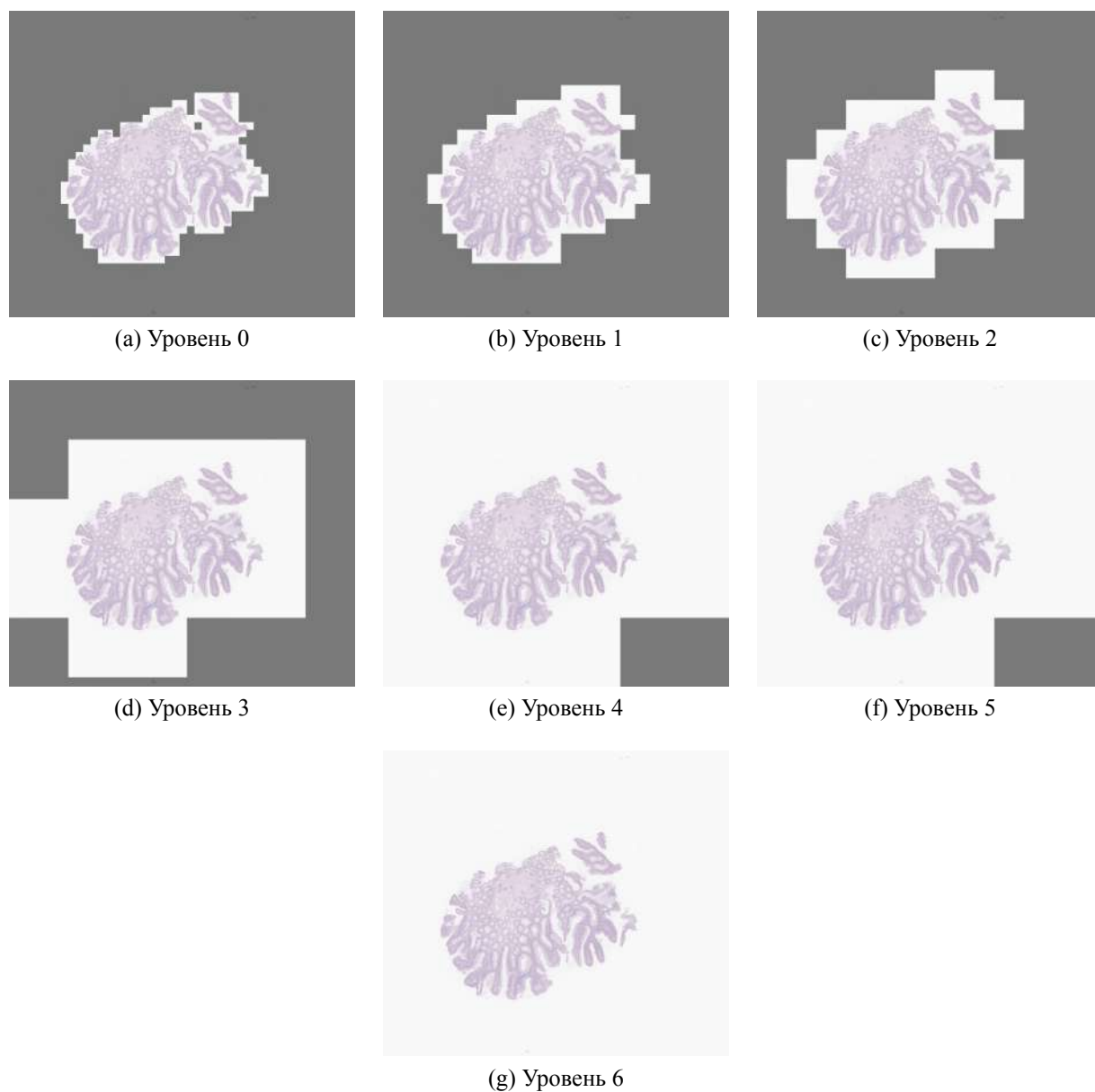


Рис. 10: Визуализация классифицированных тайлов на различных уровнях пирамиды для полнослайдового изображения из PATH-DT-MSU WSS1. Светлым выделены тайлы классифицированные как ткань, темным выделены тайлы классифицированные как фон. Размер изображений 2641×2988 пикселей. Исходный размер 21125×23904 пикселей.

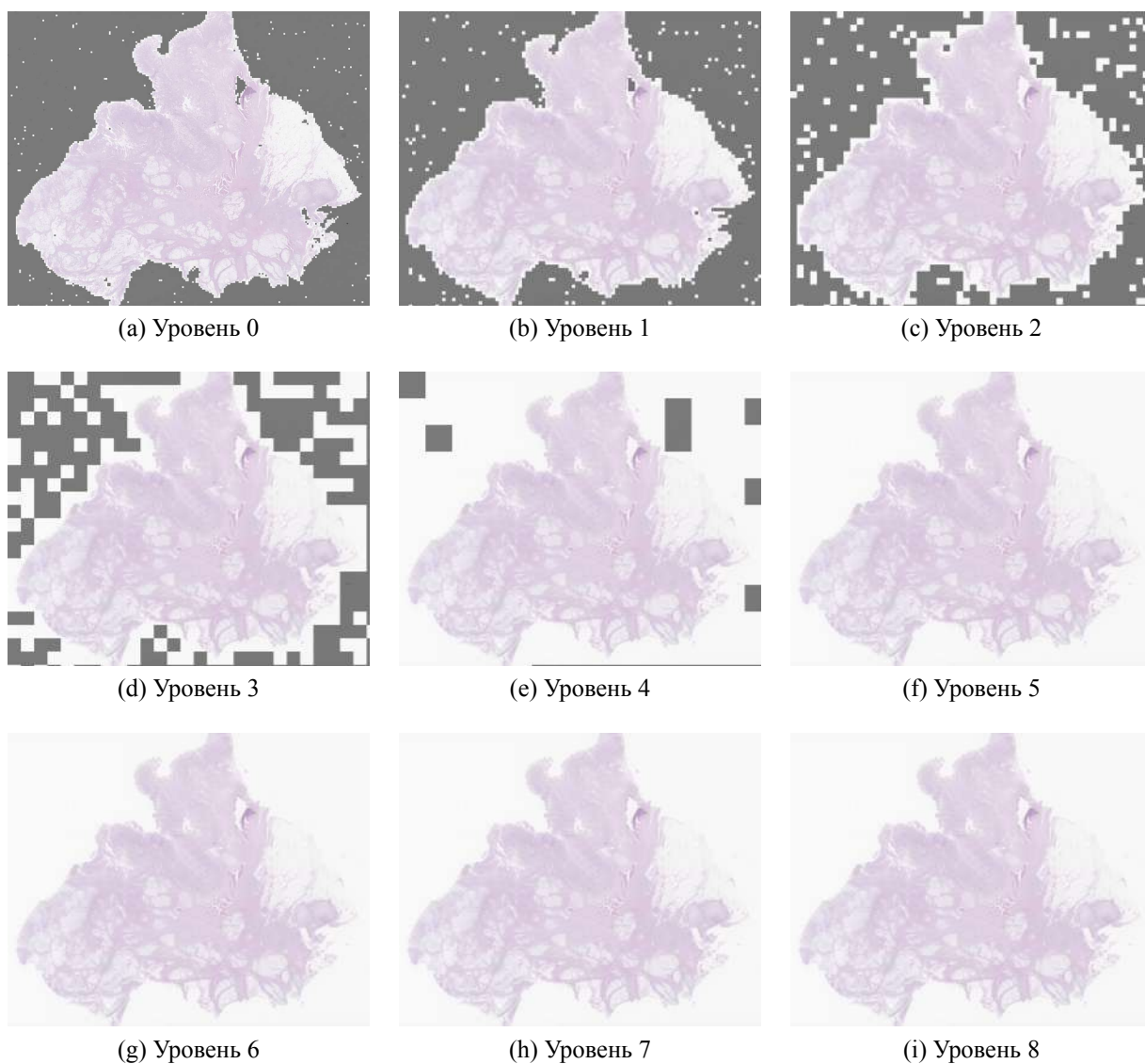


Рис. 11: Визуализация классифицированных тайлов на различных уровнях пирамиды для полнослайдового изображения из PATH-DT-MSU WSS2. Светлым выделены тайлы классифицированные как ткань, темным выделены тайлы классифицированные как фон. Размер изображений 5655×6972 пикселей. Исходный размер 90473×111552 пикселей.

7.6. Уточнение метода выделения ткани

Как было показано в разделе 5.3., нейронная сеть ошибается на тайлах, на которых присутствует маленький кусочек ткани. Для улучшения классификации таких тайлов можно добавить дополнительный параметр сдвиг (англ. *stride*), отвечающий за расстояние между тайлами, раньше он был равен размеру тайла (в нашем случае 512), то есть тайлы не пересекались.

Введем обозначения: *tile_size* - размер тайла, *stride* - расстояние между тайлами. Будем считать, что *tile_size* делится нацело на *stride*. Можно сделать сдвиг, равным половине размера тайла (в нашем случае 256), и каждый тайл разобьется на $(\frac{tile_size}{stride})^2$ частей (в нашем случае 4 части) или меньшее число частей, если тайл граничный. Таким образом, для каждого фрагмента размера *stride*×*stride* пикселей будет сделано $(\frac{tile_size}{stride})^2$ предсказаний, усредняя которые, мы получим степень уверенности в том, что данный фрагмент является тканью (значение из [0, 1]). В итоге мы получим карту уверенности. Карта уверенности для нижнего уровня пирамиды полносладового изображения из PATH-DT-MSU WSS1 приведена на Рис. 12. Можно заметить, что на границе, где и были случаи неверной классификации, теперь есть возможность верной классификации. Для этого нужно выбрать порог (англ. *threshold*) и получить бинарную маску без ошибок классификации на краях. Сравнение способов классификации тайлов со сдвигом, равным размеру тайла, и способом классификации со сдвигом, равным половине размера тайла, приведено на рисунке Рис. 13.

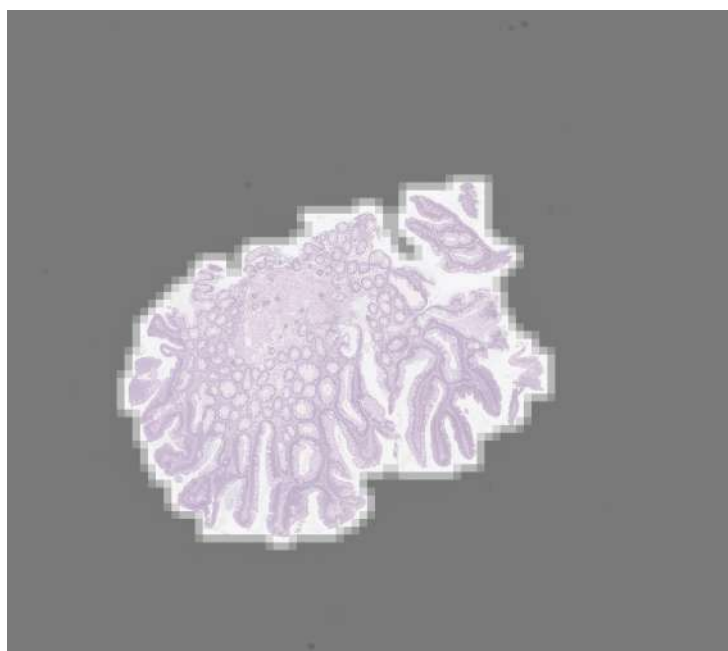


Рис. 12: Карта уверенности. Ткань выделяется светлым, фон выделяется темным.



(a) stride = 512



(b) stride = 256

Рис. 13: Различие между способами классификации тайлов. Ткань выделяется светлым, фон выделяется темным.

7.7. Дополнительное уточнение метода выделения ткани

Для получения точных масок, на которых будет выделена вся ткань, предлагается следующий метод.

Первым этапом обученная в разделе 5.3. нейронная сеть классифицирует каждый тайл как фон или ткань. Далее предсказания, полученные на нулевом слое распространяются на верхние слои, как описано в разделе 5.4.

Вторым этапом на уровне пирамиды с номером z для каждого тайла считается среднее значение (англ. *mean*) и среднеквадратичное отклонение (англ. *standard deviation*) его пикселей в градациях серого. Для каждого тайла определяются его соседи (8 граничащих тайлов). Далее возможны два случая:

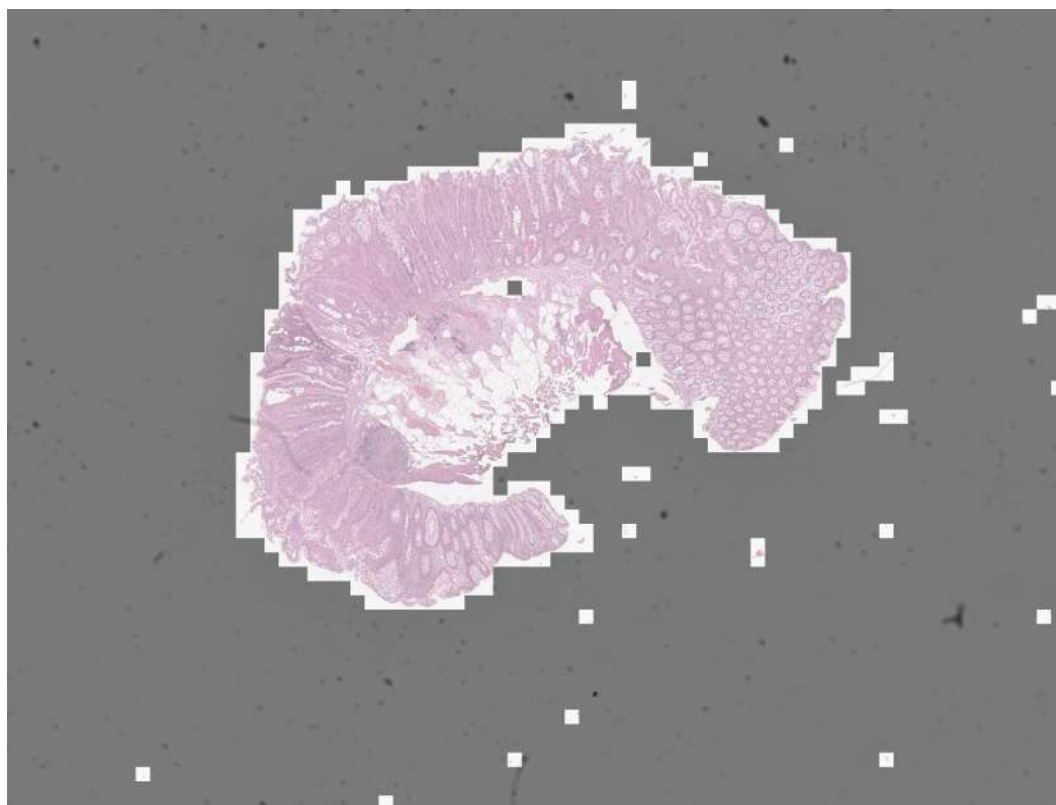
1. Если у тайла есть хотя бы один сосед, классифицированный как фон. Посчитанные ранее средние значения и среднеквадратичные отклонения соседей, классифицированных как фон, усредняются. Обозначим их *means* и *stds* соответственно. Далее тайл разбивается на непересекающиеся квадраты размером $N \times N$ пикселей (в нашем случае N равно 8), для которых считается среднее значение интенсивности. Обозначим его $mean_{ij}$, где i - номер строки квадрата, j - номер столбца квадрата. И проверяется условие:

$$means - stds * 3 < mean_{ij} < means + stds * 3,$$

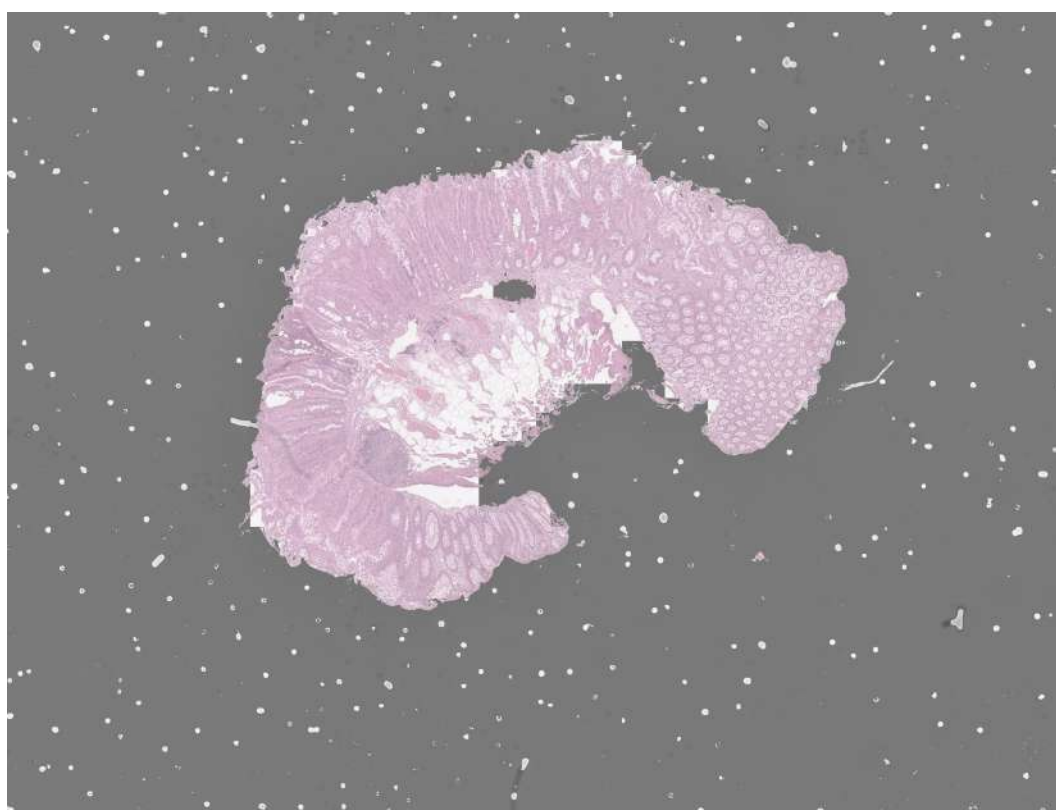
коэффициент 3 подобран эмпирический путём. Если условие выполняется, то квадрат $_{ij}$ считается фоном, иначе - тканью. Применяя это условие для всех квадратов, получается уменьшенная маска размера $\frac{512}{N} \times \frac{512}{N}$ пикселей, в которой пиксель $_{ij}$ устанавливается в 0 или 255 соответственно. Далее в зависимости от уровня пирамиды полученная уменьшенная маска увеличивается в 2^z раз, то есть приходим к увеличенной маске размера $\frac{512 * 2^z}{N} \times \frac{512 * 2^z}{N}$, которая получается из уменьшенной маски дублированием пикселя $_{ij}$ до квадрата размера $2^z \times 2^z$ пикселей. Далее увеличенная маска обрезается до нужного размера.

2. Если у тайла нет ни одного соседа, классифицированного как фон. То для него создаётся маска размера $\frac{512 * 2^z}{N} \times \frac{512 * 2^z}{N}$ пикселей, если тайл классифицирован как фон, то маска заполняется 0, если тайл классифицирован как ткань, то маска заполняется 255.

Соединяя полученные маски в единое изображение, получим маску для всего уровня пирамиды с номером z . Сравнение уточненных масок и грубых масок, полученных в разделе 5.4., на нижнем уровне пирамиды приведены на Рис. 14 Рис. 15.

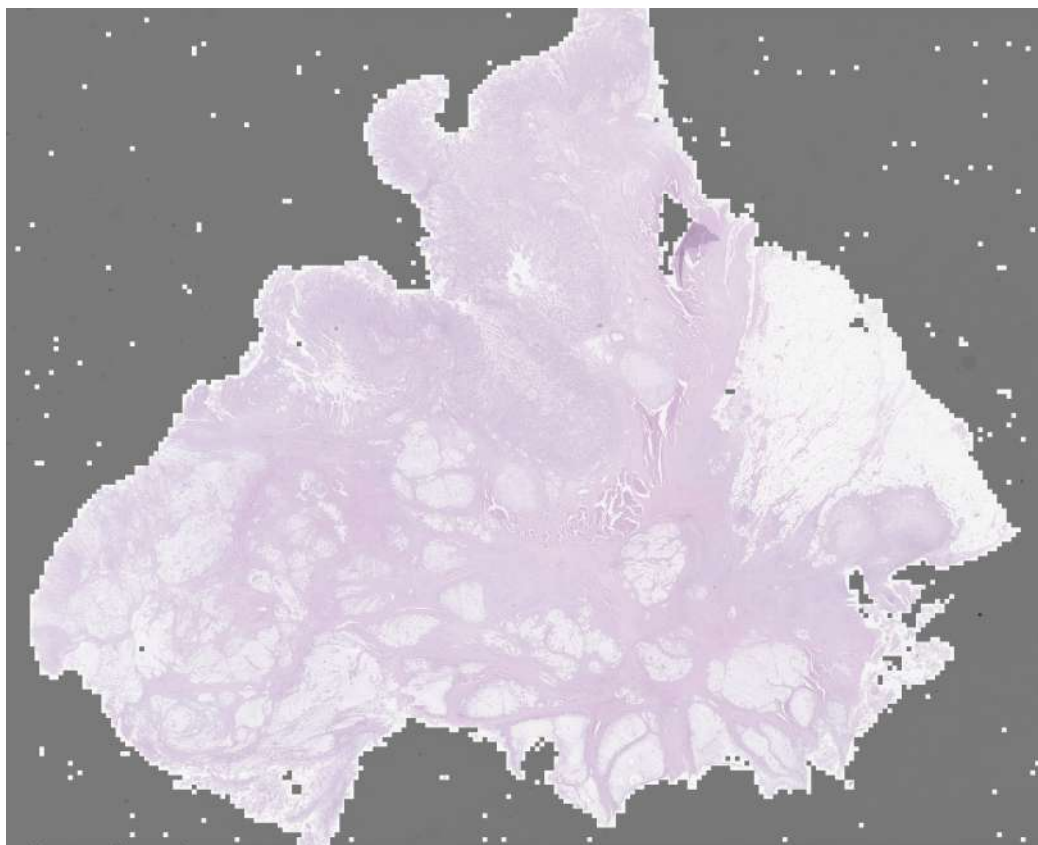


(a) грубая маска

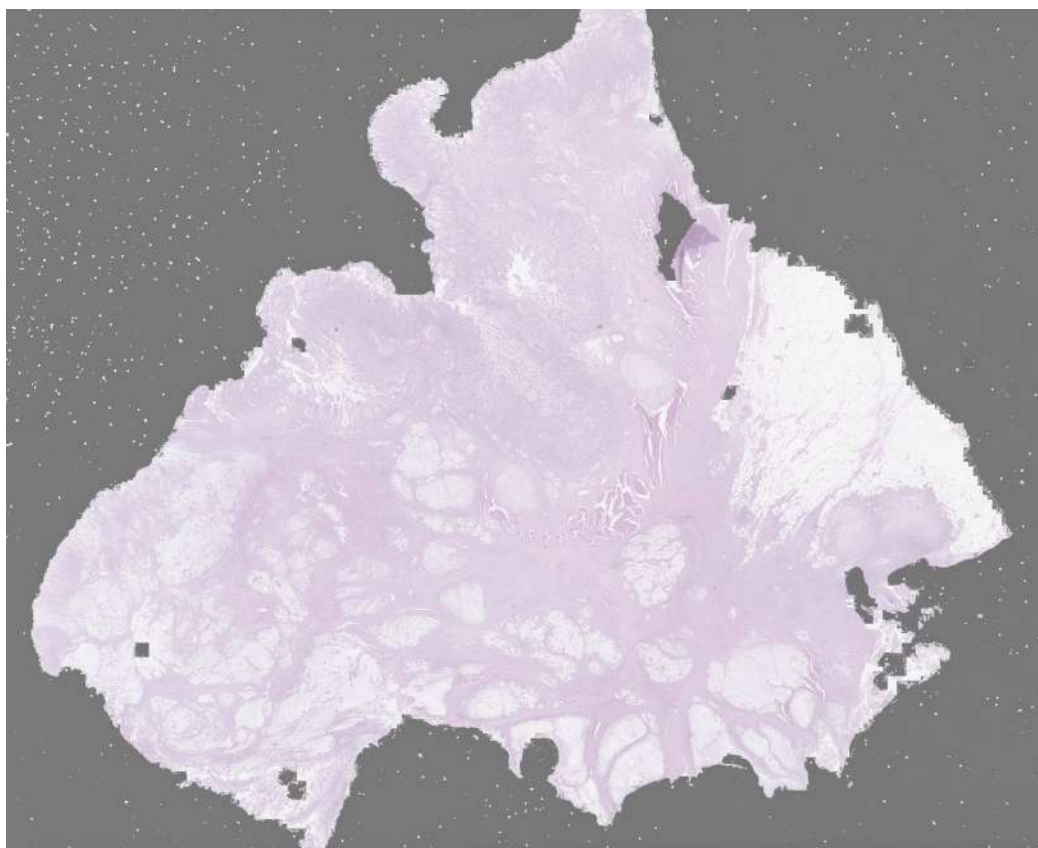


(b) уточненная маска

Рис. 14: Сравнение грубой и уточненной масок на нижнем уровне пирамиды для полнослайдового изображения из PATH-DT-MSU WSS1. Светлым выделена ткань, темным выделен фон.



(a) грубая маска



(b) уточненная маска

Рис. 15: Сравнение грубой и уточненной масок по нижнему уровню пирамиды для полнослайдового изображения из PATH-DT-MSU WSS2. Светлым выделена ткань, темным выделен фон.

Можно заметить, что на полученных масках присутствует большое количество небольших объектов, являющихся "мусором", которые желательно убрать. Поэтому следующим шагом для маски находятся связные компоненты. И для каждой компоненты считается её площадь (количество пикселей, принадлежащих компоненте). Это нужно, чтобы в зависимости от выбранного порога площади, убирать с маски связные компоненты, площадь которых меньше заданной. Примеры найденных связных компонент можно увидеть на Рис. 16 и на Рис. 17.

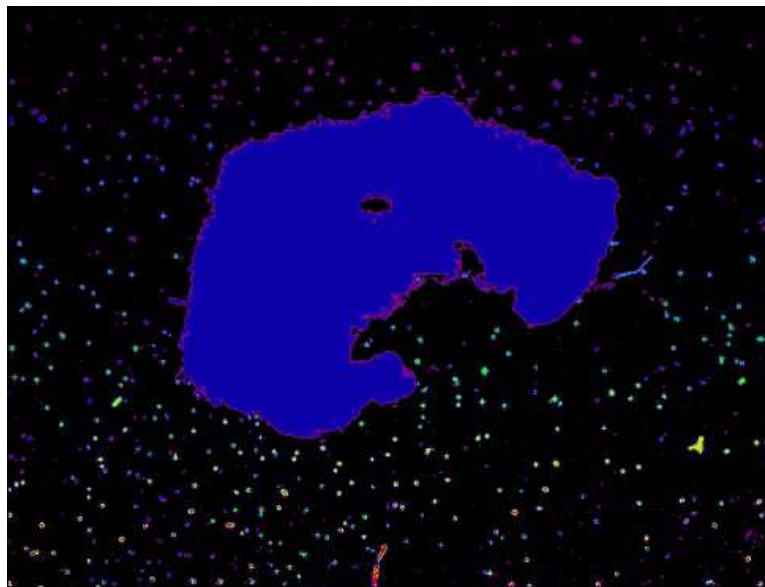


Рис. 16: Изображение из PATH-DT-MSU WSS1. Разными цветами обозначены разные компоненты.



Рис. 17: Изображение из PATH-DT-MSU WSS2. Разными цветами обозначены разные компоненты.

8. Визуализация результатов разработанного метода

Для визуализации результатов работы предложенного метода выделения ткани было разработано интерактивное приложение с графическим интерфейсом, позволяющее пользователю убрать фон на полнослайдовых гистологических изображениях, а также в зависимости от выбранного порога площади убирать с изображения ненужные объекты.



Рис. 18: Пример разработанного графического интерфейса. Слева - исходное изображение, посередине - маска, справа - итоговое изображение. Для большей наглядности фон выделен оранжевым цветом.



Рис. 19: Пример разработанного графического интерфейса. Слева - фрагмент исходного изображения, посередине - фрагмент маски, справа - фрагмент итогового изображения. Для большей наглядности фон выделен оранжевым цветом.

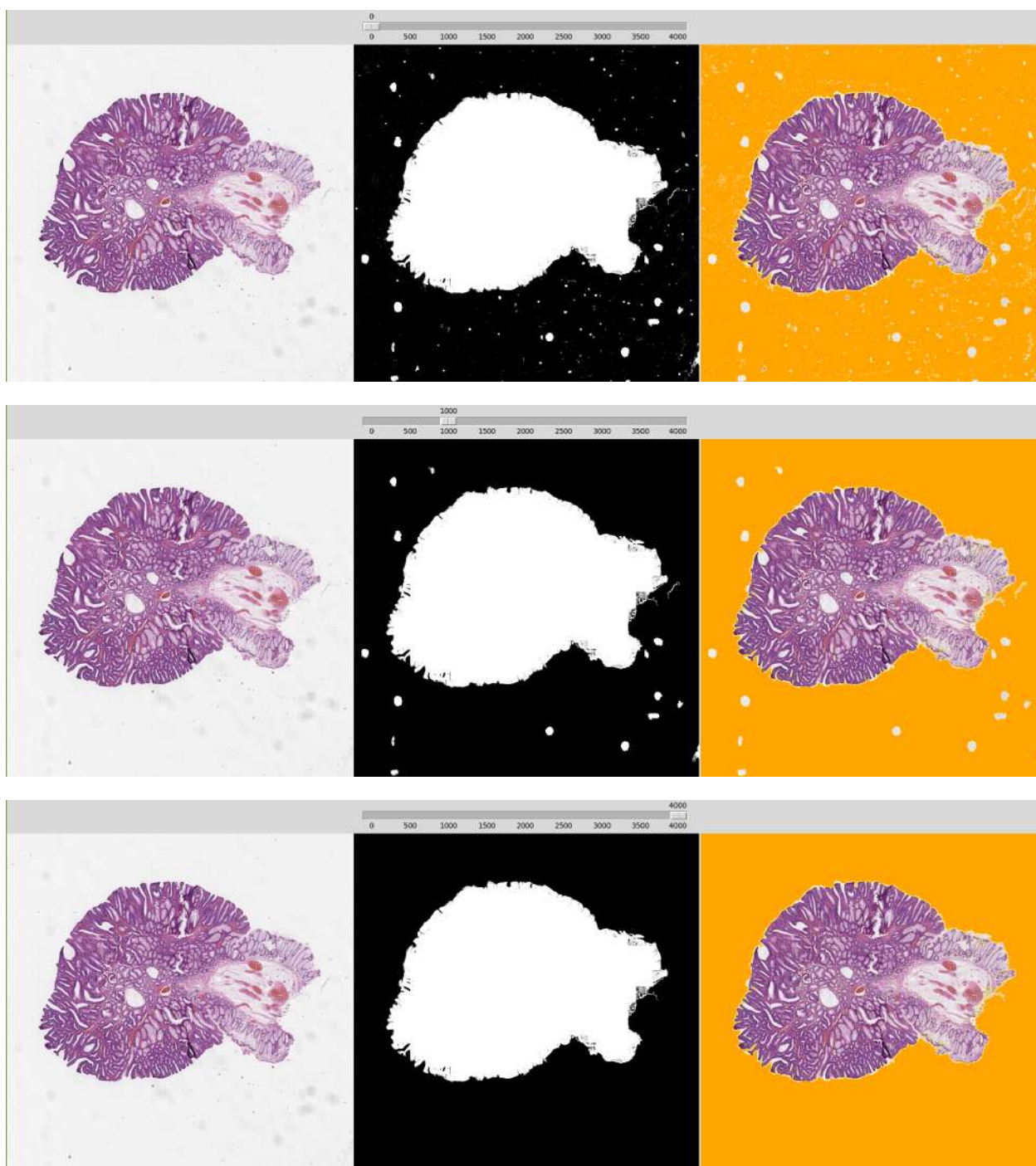


Рис. 20: Пример разработанного графического интерфейса. Слева - исходное изображение, посередине - маска, справа - итоговое изображение. Для большей наглядности фон выделен оранжевым цветом.

9. Заключение

В рамках данной выпускной квалификационной работы был разработан метод выделения ткани на полнослайдовых гистологических изображениях:

1. Была обучена сверточная нейронная сеть ResNet для классификации тайлов на наборах полнослайдовых изображений PATH-DT-MSU WSS1, WSS2. Для этого был сформирован и размечен вспомогательный набор данных, состоящий из 3523 изображений тайлов;
2. Разработан алгоритм для распространения предсказаний на верхние уровни пирамиды полнослайдового изображения;
3. Разработан способ построения масок для различных уровней пирамиды полнослайдового изображения на основе классификации тайлов;
4. Разработан метод уточнения масок.

9.1. Программная реализация

Предлагаемый метод был программно реализован на языке Python3 с использованием следующих библиотек:

1. NumPy [12] - для работы с массивами данных;
2. PyTorch [13] - для работы с нейронной сетью;
3. psimage ⁶ - для работы с полнослайдовыми изображениями;
4. Pillow [14], Skimage [15] - для работы с изображениями.

Код находится в открытом доступе и размещен в репозитории на github:

<https://github.com/zagainov-sd/TissueDetection>.

9.2. Дальнейшее развитие

Алгоритм будет интегрирован в программное обеспечение PathScribe[2]. За счет этого не будут подгружаться тайлы, которые не содержат информации о ткани. Это позволит повысить скорость работы приложения.

⁶<https://github.com/xubiker/psimage>

Список литературы

- [1] Visualization of whole slide histological images with automatic tissue type recognition / Khvostikov A., Krylov A., Mikhailov I., and Malkov P. // Pattern Recognition and Image Analysis. — 2022. — Vol. 32, no. 3. — P. 483–488.
- [2] PathScribe: new software to work with whole slide histological images for education and research / Khvostikov A., Ippolitov V., Krylov A., Mikhailov I., and Malkov P. // Proceedings of the 2023 8th International Conference on Biomedical Imaging, Signal Processing. — 2023. — P. 63–70.
- [3] Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms // IEEE transactions on systems, man, and cybernetics. — 1979. — Vol. 9, no. 1. — P. 62–66.
- [4] An automatic entropy method to efficiently mask histology whole-slide images / Song Y., Cisternino F., Mekke J. M., de Borst G. J., de Kleijn D. P., Pasterkamp G., Vink A., Glastonbury C. A., van der Laan S. W., and Miller C. L. // Scientific Reports. — 2023. — Vol. 13, no. 1. — P. 4321.
- [5] Localization of tissues in high-resolution digital anatomic pathology images / Alomari R. S., Allen R., Sabata B., and Chaudhary V. // Medical Imaging 2009: Computer-Aided Diagnosis / SPIE. — 2009. — Vol. 7260. — P. 349–358.
- [6] Comparison of different methods for tissue segmentation in histopathological whole-slide images / Bándi P., van de Loo R., Intezar M., Geijs D., Ciompi F., van Ginneken B., van der Laak J., and Litjens G. // 2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2017) / IEEE. — 2017. — P. 591–595.
- [7] Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation // Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2015: 18th International Conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, Proceedings, Part III 18 / Springer. — 2015. — P. 234–241.
- [8] A comparative study of U-net topologies for background removal in histopathology images / Riasatian A., Rasoolijaberi M., Babaei M., and Tizhoosh H. R. // 2020 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN) / IEEE. — 2020. — P. 1–8.

- [9] A Weakly Supervised Tissue-level Approach for Histological Differentiation of Gastric Adenocarcinomas / Hyeon D.-W., Kim D., Ryu W.-S., Sung S. H., Bhattacharjee S., Kim C.-H., Cho N.-H., Moon D., Lee D.-H., Kim H., et al. — 2022.
- [10] Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization / Selvaraju R. R., Cogswell M., Das A., Vedantam R., Parikh D., and Batra D. // Proceedings of the IEEE international conference on computer vision. — 2017. — P. 618–626.
- [11] Deep residual learning for image recognition / He K., Zhang X., Ren S., and Sun J. // Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. — 2016. — P. 770–778.
- [12] Array programming with NumPy / Harris C. R., Millman K. J., Van Der Walt S. J., Gommers R., Virtanen P., Cournapeau D., Wieser E., Taylor J., Berg S., Smith N. J., et al. // Nature. — 2020. — Vol. 585, no. 7825. — P. 357–362.
- [13] Pytorch: An imperative style, high-performance deep learning library / Paszke A., Gross S., Massa F., Lerer A., Bradbury J., Chanan G., Killeen T., Lin Z., Gimelshein N., Antiga L., et al. // Advances in neural information processing systems. — 2019. — Vol. 32.
- [14] scikit-image: image processing in Python / Van der Walt S., Schönberger J. L., Nunez-Iglesias J., Boulogne F., Warner J. D., Yager N., Gouillart E., and Yu T. // PeerJ. — 2014. — Vol. 2. — P. e453.
- [15] Clark A. et al. Pillow (pil fork) documentation // readthedocs. — 2015.