

« MICO » MICROSCOPIE COGNITIVE

Un explorateur visuel cognitif pour l'histopathologie
Application à la gradation du cancer du sein

Agence Nationale de la Recherche, programme TecSan 2010

1^{er} février 2011 – 31 juillet 2014

Réf : ANR-10-TECS-015

www.mico-project.com

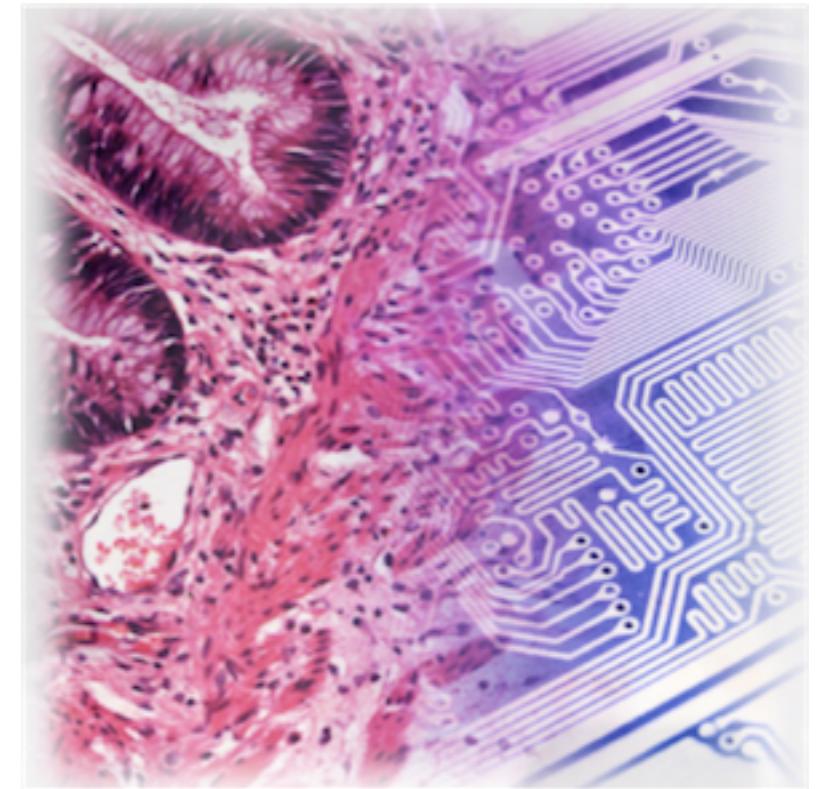
CHALLENGE DU NUMÉRIQUE POUR LA PATHOLOGIE

► Avenir de la Pathologie :

- **Ethique** : traçabilité, référentiel, validation
- **Dynamique** : étude de la morphogénèse, pronostic

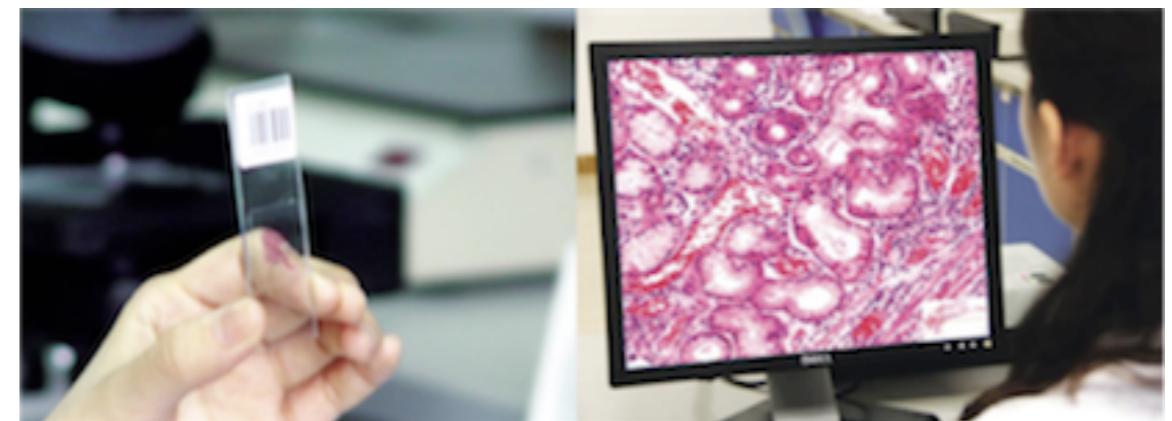
► (R)évolution de la pathologie numérique

- Outils **Cognitifs** pour la pathologie numérique
- La loi sur la télémédecine, contenant la **télépathologie** (numérique)
- Evolution du standard **DICOM** (suppléments 122, 145 dédiés à la microscopie)
- Nouvelle génération de **PACS** (Picture Archiving and Communications System)



OBJECTIFS DU PROJET MICO

- ▶ Accompagner l'évolution vers la **pathologie numérique**
 - **Microscopie Augmentée** : exploration cognitive, traçabilité deuxième avis
- ▶ A travers le cancer du sein vers la gradation du cancer en pathologie
 - MICO – pierre angulaire de la **réflexion méthodologique, fonctionnelle** (autre que descriptive) en **pathologie numérique**
 - Définir un **formalisme des connaissances visuelles** et de leur corrélation avec les informations médicale en pathologie
 - Tester et intégrer
- ▶ Microscopie augmentée cognitive pour **l'imagerie haut-contenu**
 - Un challenge **Générique** pour l'imagerie biomédicale



RÔLE DES PARTENAIRES

#	Acronyme Partenaire	Nom complet partenaire	Rôle du partenaire
1	UJF / IPAL	Image & Pervasive Access Lab, University Joseph Fourier	Whole slide image exploration and analysis, medical ontologies, semantic indexing, virtual microscopy.
2	TRIBVN	TRIBVN	Core component of MICO platform, virtual microscope for pathology and dissemination/valorisation support.
3	UPMC	LIP6 – Computer Science Laboratory, Univ. Pierre and Marie Curie	Context modelling and management. Parallelization and implementation.
4	TCF	THALES Communication S.A.	Semantic middleware and valorisation/dissemination support.
5	GHU-PS	Groupe Hospitalier Univ. de la Pitié-Salpêtrière, Pathology Department	Domain knowledge provider, database creator, formalizes the user interface and interactions, medical validation, valorisation/dissemination support.
6	AGFA	AGFA Healthcare France	Ontology engineering, formal knowledge modelling, modelling under uncertainty, data collection and aggregation (interoperability platform), knowledge authoring and repository, valorisation/dissemination support.

OBJECTIFS DE MICO

Point de vue intégrateurs technologique et fonctionnel

- ▶ Point de vue de l'intégrateur technologique (plateforme SETHA)
 - **Découpler les modules** d'imagerie de l'interface utilisateur
 - Apporter de **l'agilité au système**, faciliter l'intégration des briques logicielles
 - Utiliser de la sémantique pour résoudre les soucis **d'interopérabilité**
 - **Fabriquer des processus, capter les interactions** entre modules d'imagerie
- ▶ Point de vue de l'intégrateur fonctionnel
 - Formaliser les méthodes d'exploration et d'interprétation des images
 - Guide dans les plates-formes d'imagerie
 - S'affranchir du format propriétaire (scanner de lame) par les **méta-données**
 - Créer des **catalogues de formes** faisant consensus exploitable
 - **Assistants numériques** exploitant cette connaissance pour :
 - identifier et annoter les territoires d'intérêt
 - exploiter les algorithmes de reconnaissance de formes
 - contrôler la cohérence des informations produites
 - induire des connaissances nouvelles

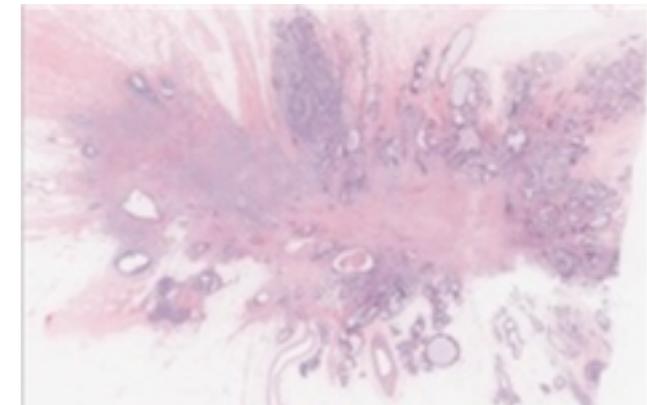


PROCESSUS DE GRADATION

Cancer du Sein – Carcinome Épithélial Canalaire (80%)

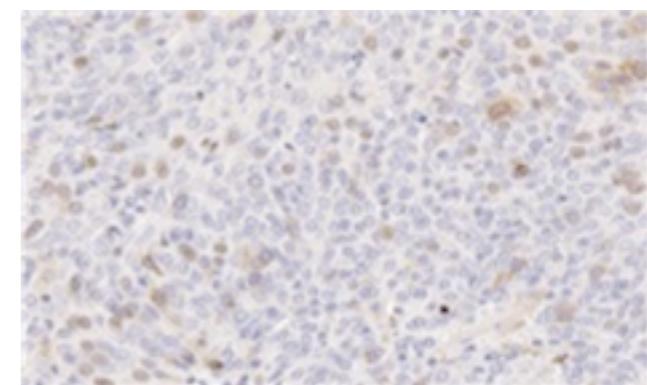
► Coloration HE(S) - Hématoxyline, Eosine (Safran)

- Comptage Mitotique (**Priorité I – MC**)
- Atypie Cyto-Nucléaire (**Priorité 2 – ACN**)
- Evaluation de l'Architecture



► IHC – Immunohistochimie – Analyse de Récepteurs Hormonaux

- Labellisation nucléaire
 - Ki-67, Indice de Prolifération
 - ER, Récepteur des œstrogènes
 - PR, récepteur de la progestérone
- Cytoplasme et membrane cellulaire
 - HER2/neu, récepteur épidermique de facteur de croissance

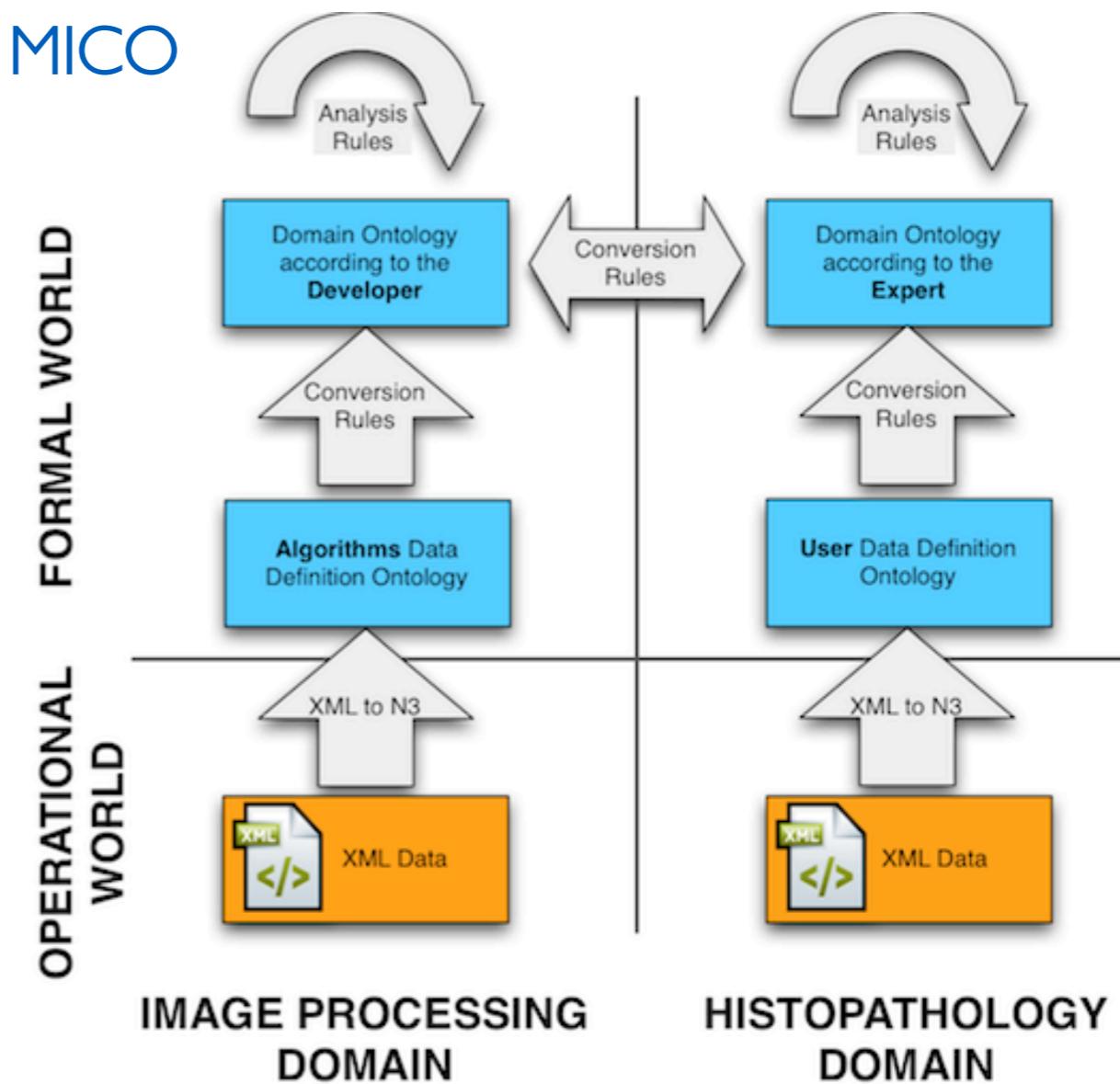


APPROCHE COGNITIVE DANS MICO

Vision cognitive symbolique

► Vision cognitive

- Connexionniste
- **Symbolique / Sémantique – l'approche MICO**
 - Proximité interprétation médicale et du pathologiste
 - Référentiel ontologique :
SNOMED-CT / ADICAP *
 - Impact et maintenance du thésaurus

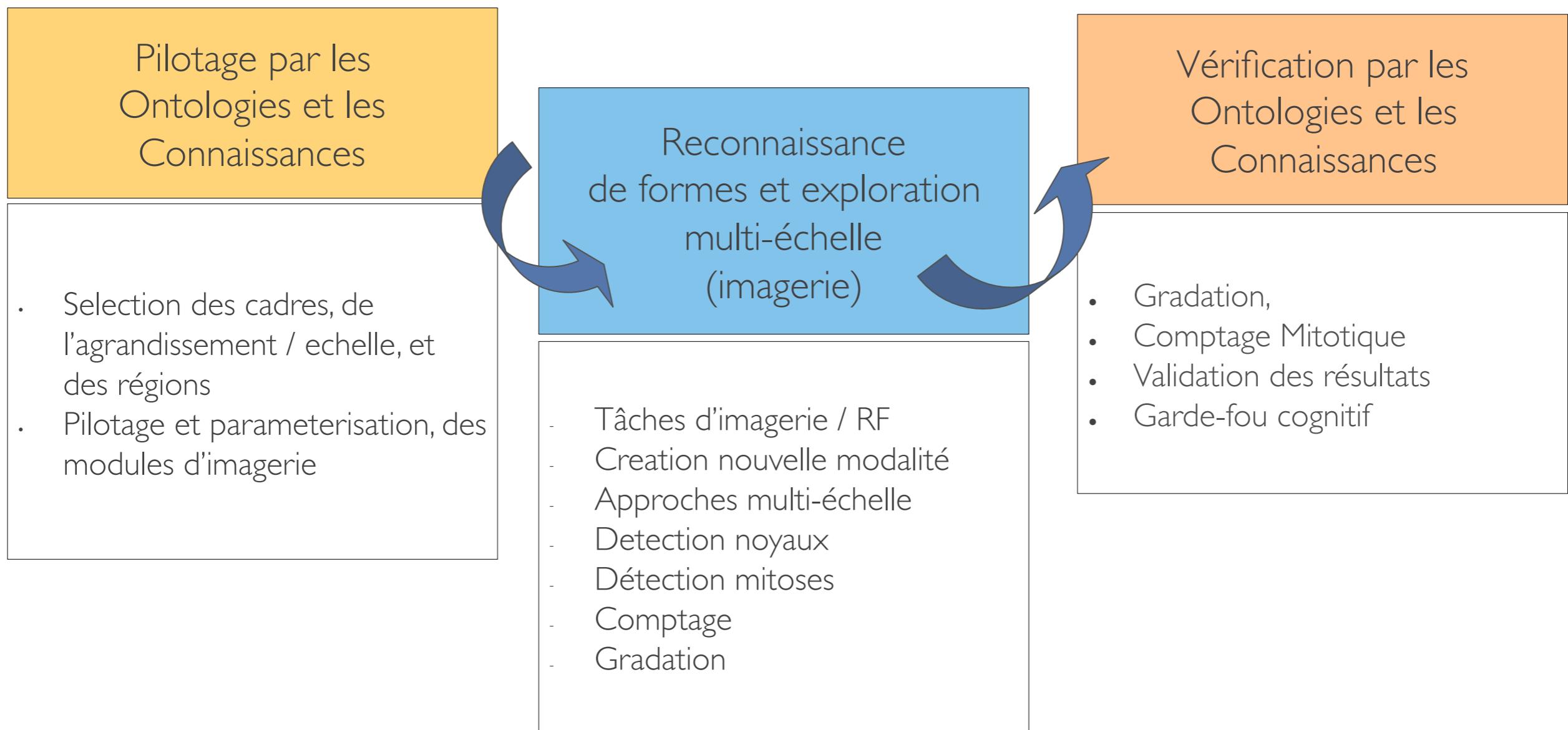


- ADICAP : Association Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomo-Pathologie

INTERACTION ONTOLOGIES - IMAGES

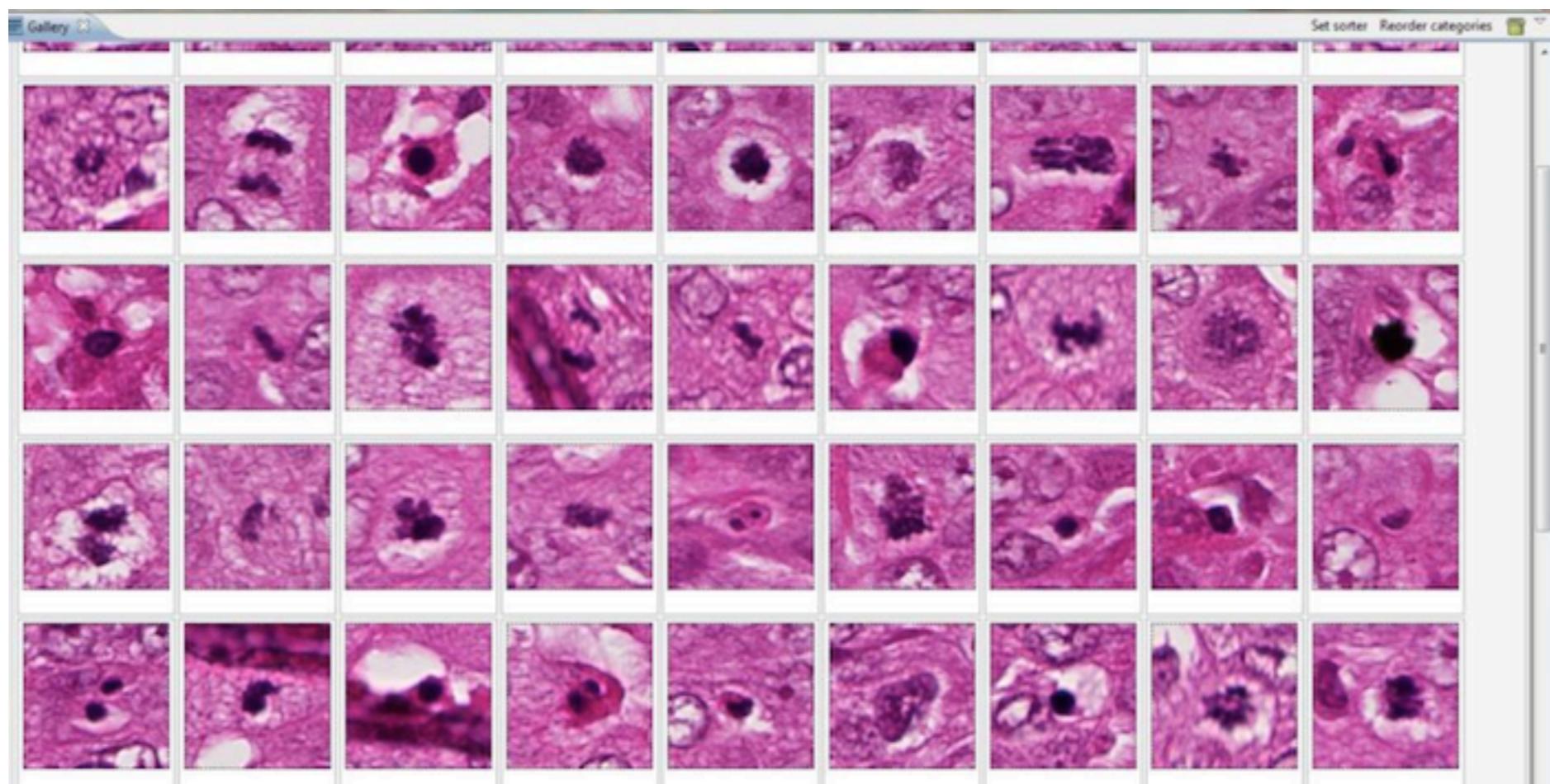
Couplage connaissances - reconnaissance de formes

- ▶ Partage des rôles et interaction entre les approches IA (intelligence artificielle) et RF (reconnaissance de formes)



CRÉATION DE CATALOGUES DE FORMES DANS LE CADRE DE TRAVAUX COLLABORATIFS : MITOSES

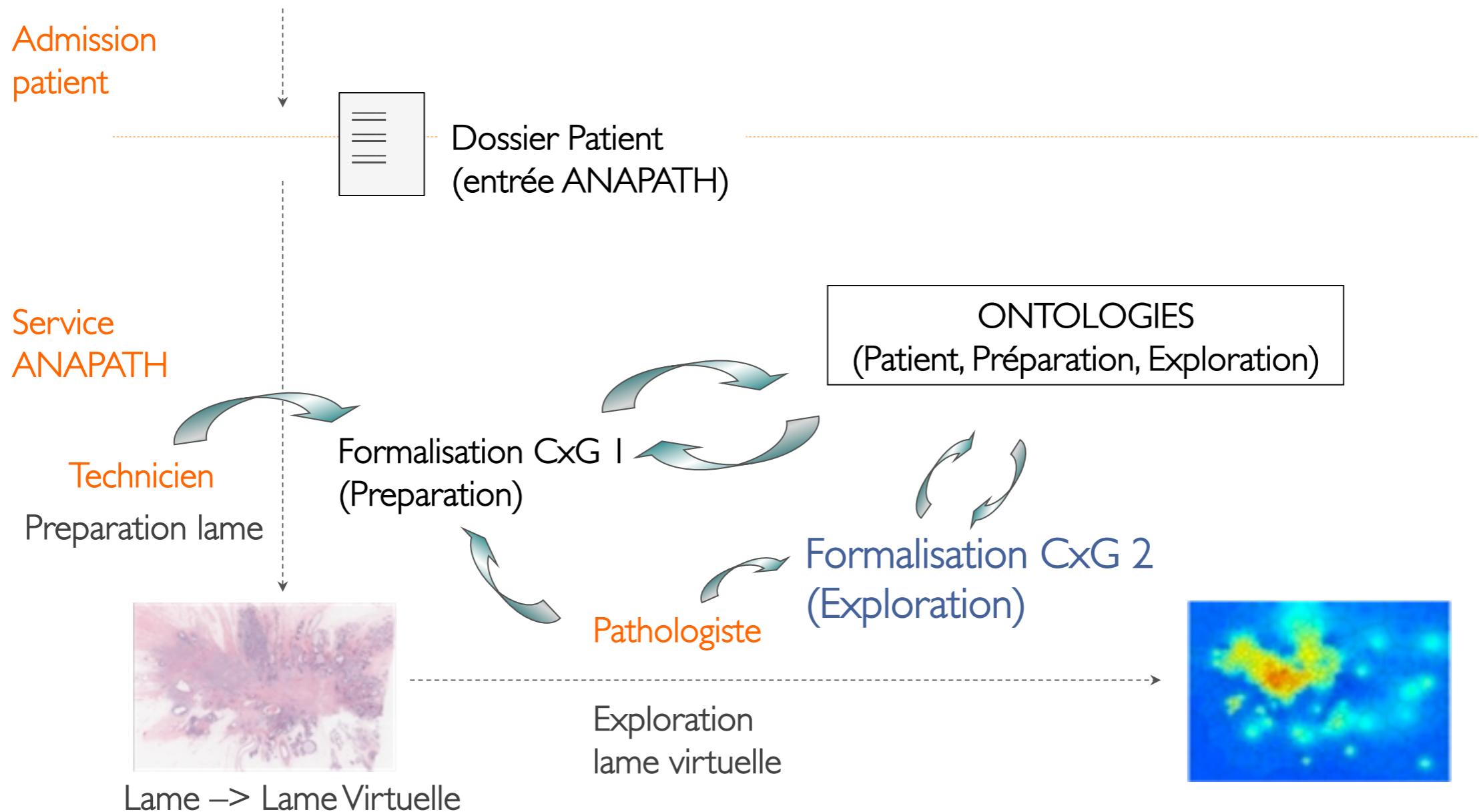
- « Facebook » (morphologique) de mitoses



FORMALISATION DES CONNAISSANCES

Modélisation du plan d'expériences

- ✓ Logique d'utilisation au lieu d'une logique de fonctionnement
- ✓ Formalisme "centré utilisateur" – graphes contextuels CxG



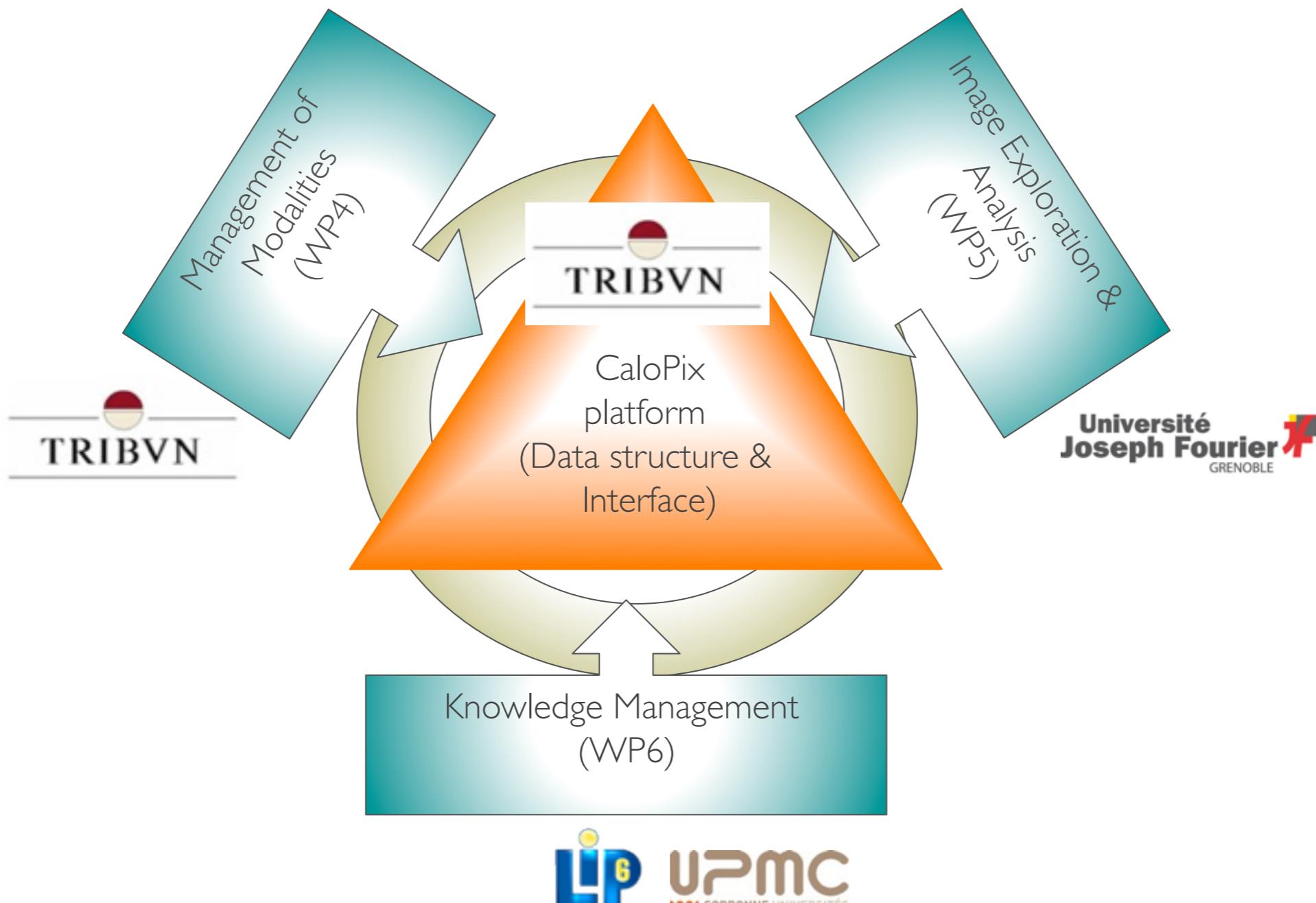
PLATEFORMES LOGICIELLES

Approche progressive – gestion du risque

- ▶ MICO_Path (UIMAP) – leader GHU-PS Dpt. Pathologie
 - UIMAP = Unité d'Imagerie Morphologique en Anapath
- ▶ MICO_PlatformeTechnologique (évolution progressive)
 - MICO 1.0 – pilotage : TRIBVN : « Configuration opérationnelle »
 - Interface: plateforme TRIBVN & outils d'imagerie (IPAL & TRIBVN)
 - Interface: plateforme TRIBVN & manager de flux (TRIBVN & UPMC)
 - MICO 2.0 – pilotage : THALES : « Autour du middleware sémantique »
 - Interface: Setha middleware & manager de flux (TCF & UPMC)
 - Interface: Setha middleware & outils d'imagerie (IPAL & TRIBVN)
 - MICO 3.0 – pilotage : IPAL & AGFA : « Full semantic »
 - Integrate the Ontologies, Rules and use the Reasoner in runtime

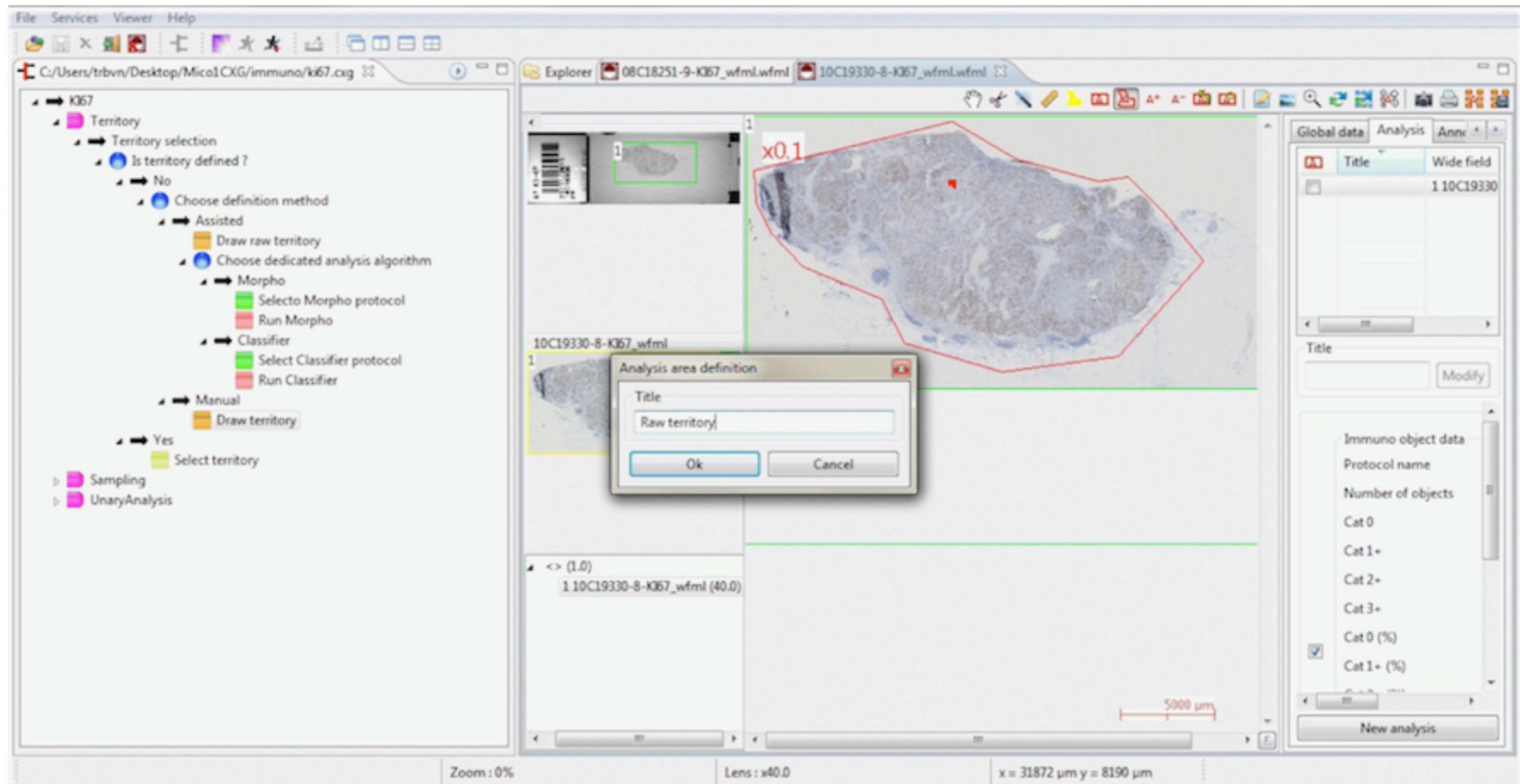
PRINCIPE DE MICO 1.0

Point de vue de l'intégrateur fonctionnel



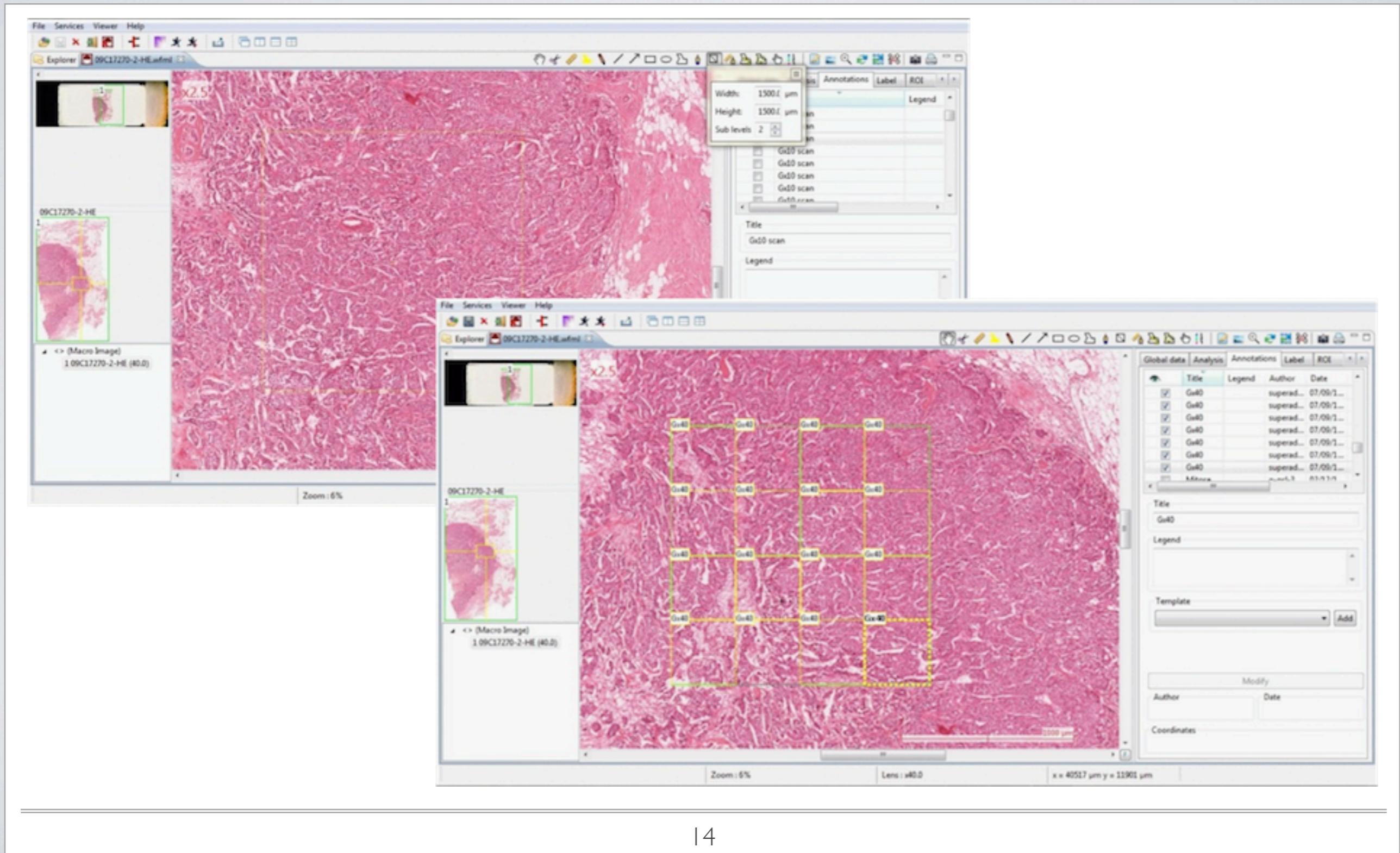
CONDUCTEUR COGNITIF POUR EXPLORER ET ANALYSER LES LAMES

Exploration CaloPix guidée par le graphe contextuel



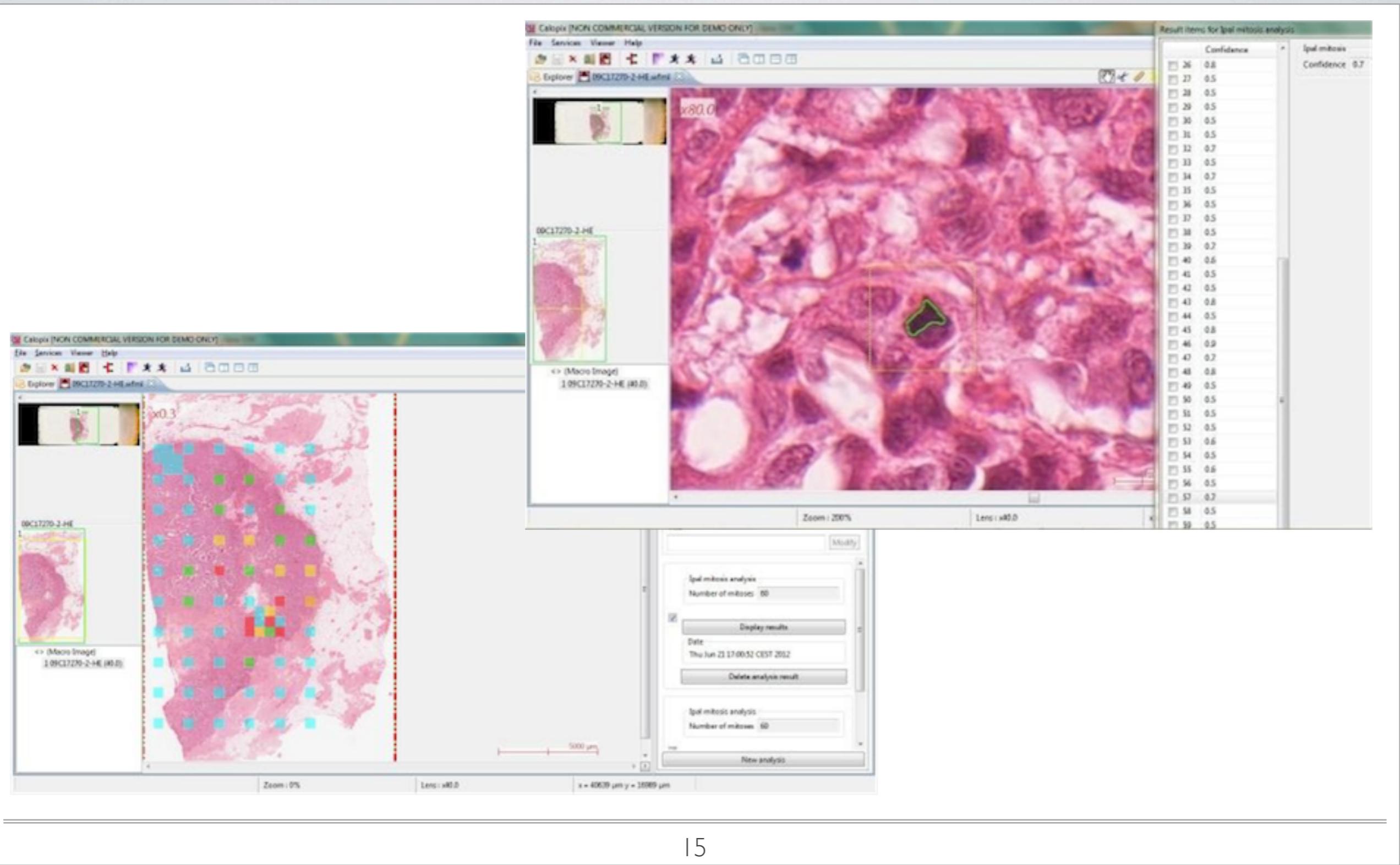
ASSISTANTS NUMÉRIQUES

Création des régions d'analyse



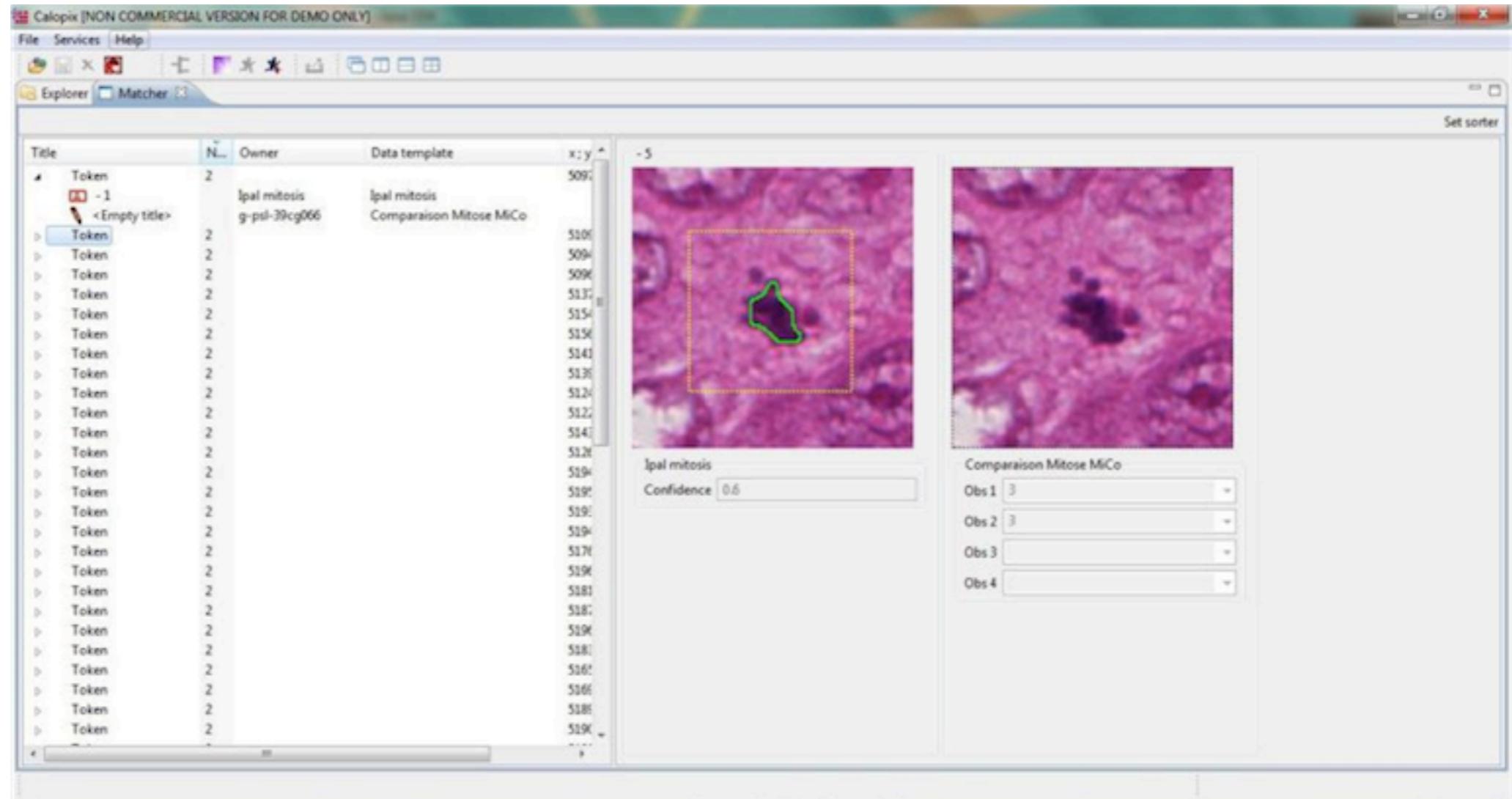
ASSISTANTS NUMÉRIQUES

Exploration lame virtuelle & reconnaissance de formes



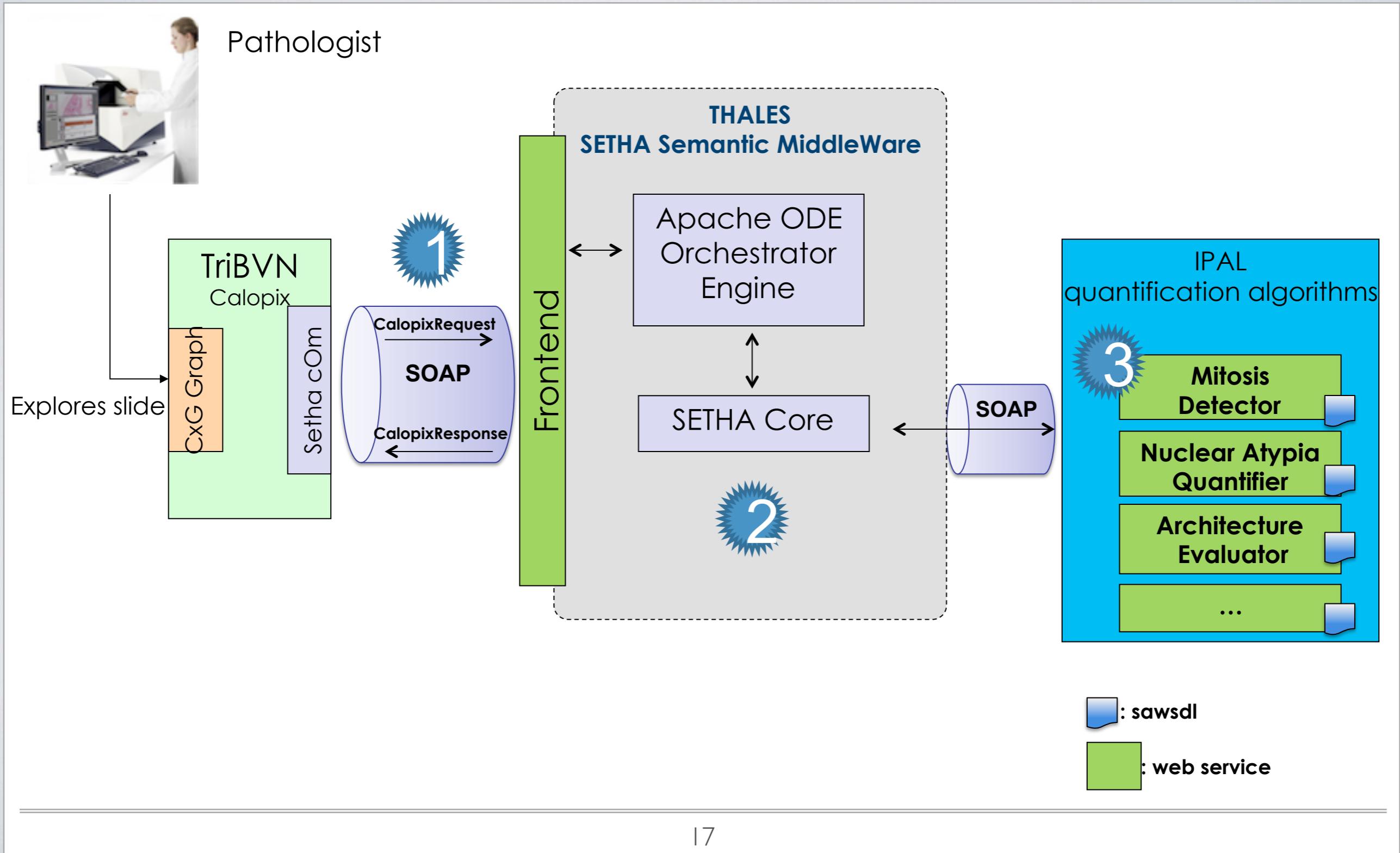
ASSISTANTS NUMÉRIQUES

«Match» de cohérence des informations produites



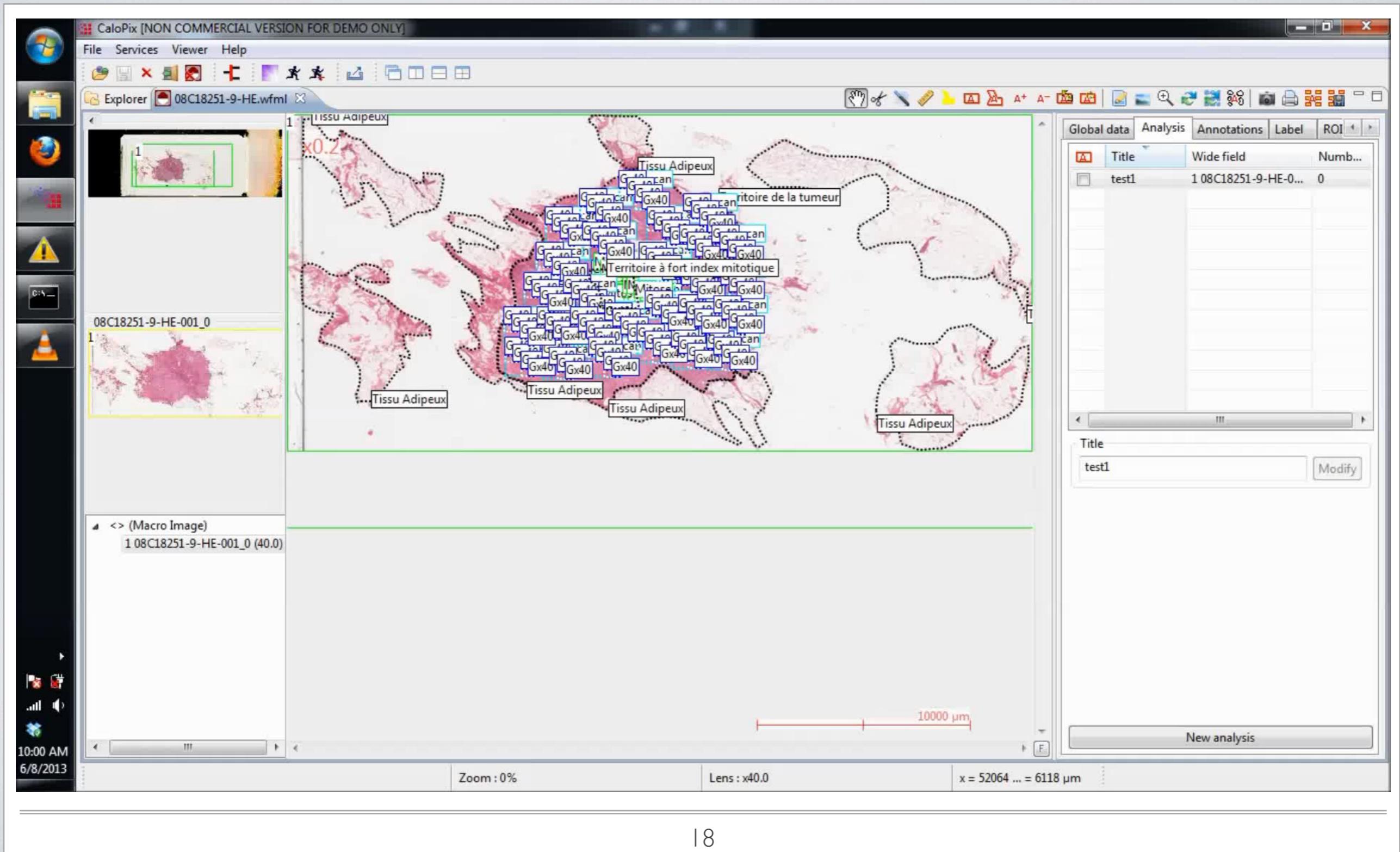
ARCHITECTURE DE MICO 2.0

Point de vue de l'intégrateur technologique



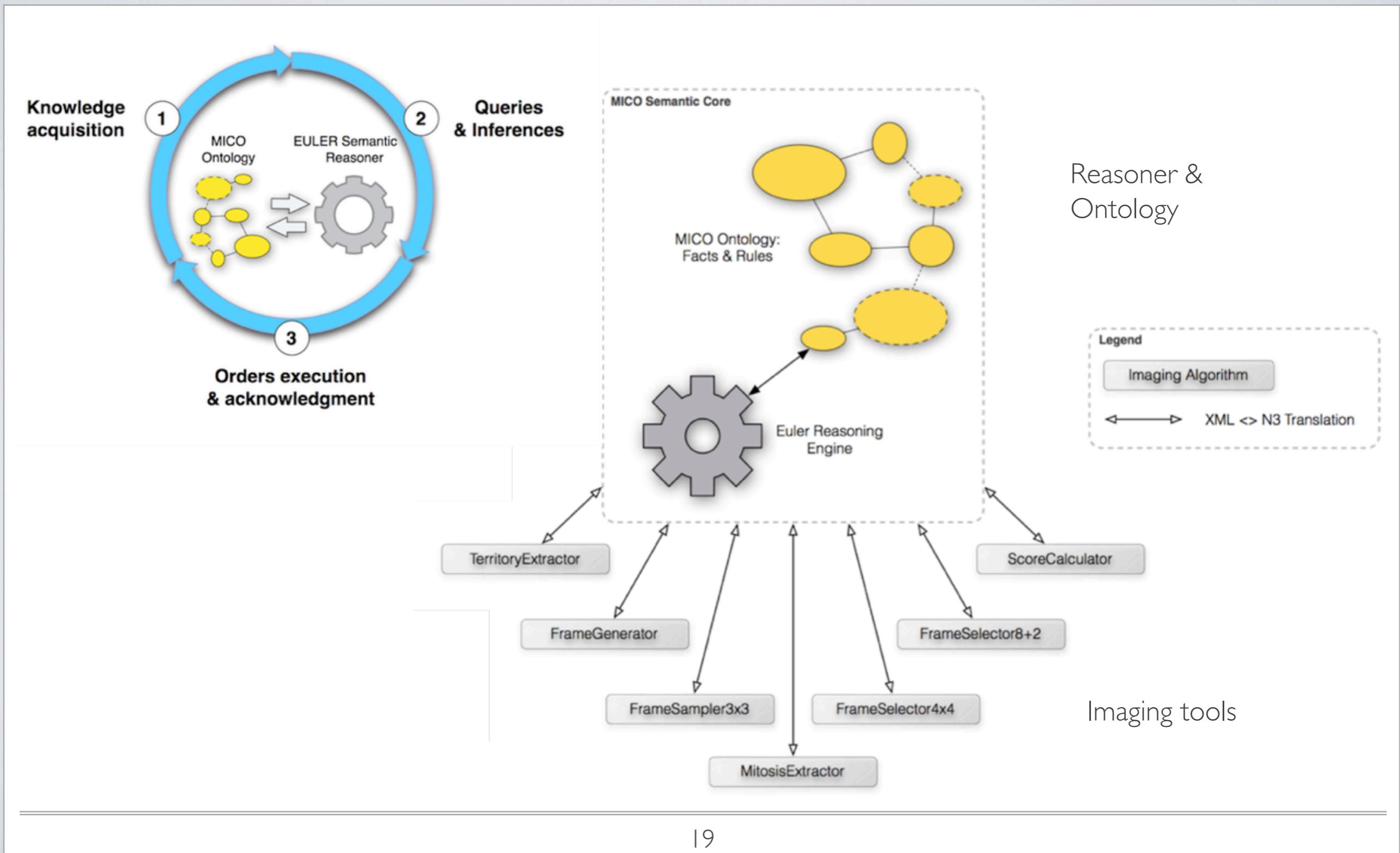
MICO I – PREUVE DE CONCEPT

CaloPix – MitosisDetecotr - SETHA



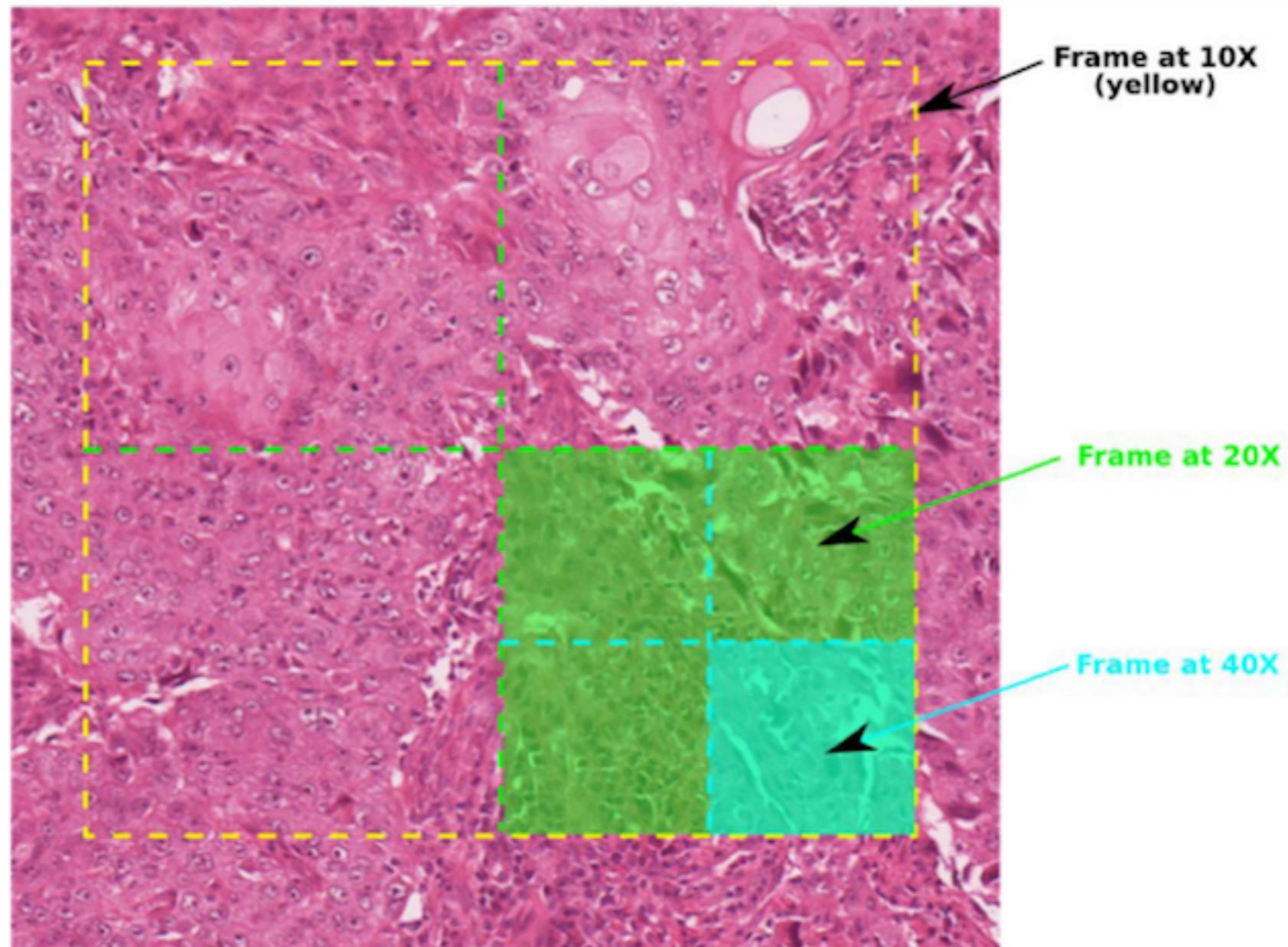
MICO 3 : SEMANTIQUE A LA BARRE

Pilotage de l'exploration par la sémantique



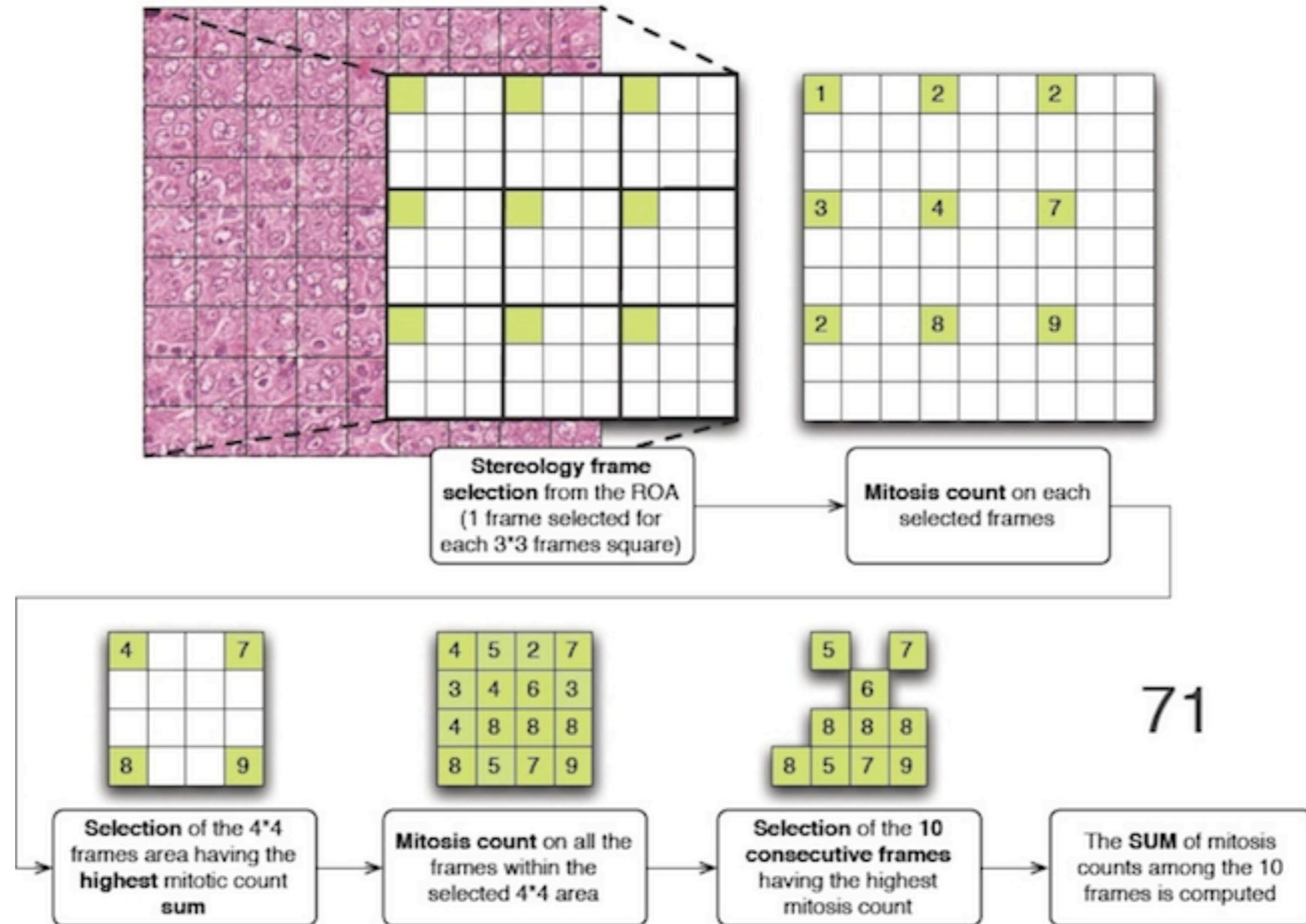
PROTOCOLE NUMÉRIQUE PROPOSÉ

Stratégie d'exploration des lames virtuelles



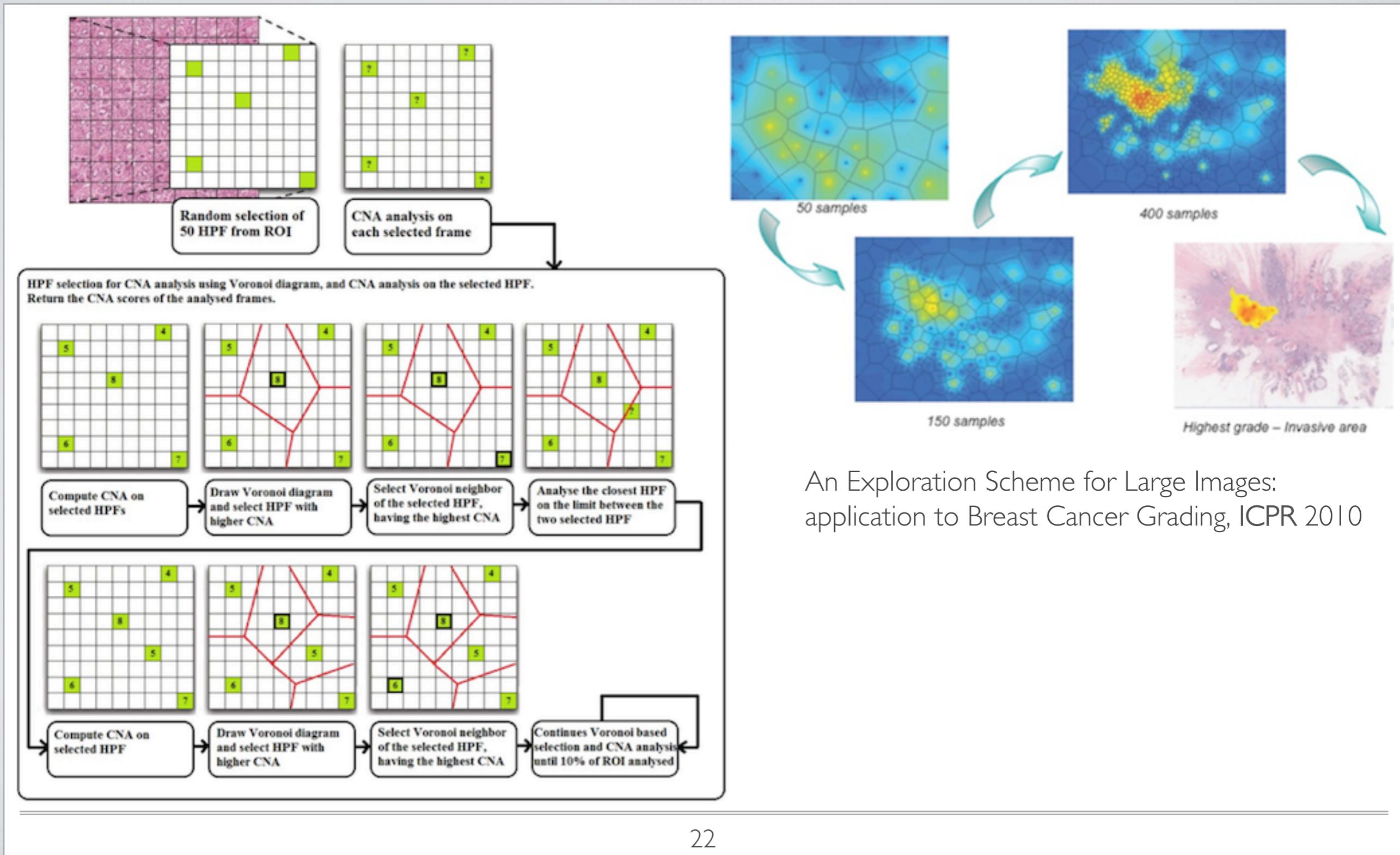
PROTOCOLE NUMÉRIQUE DE GRADATION

Algorithme de comptage mitotique



PROTOCOLE NUMÉRIQUE GRADATION

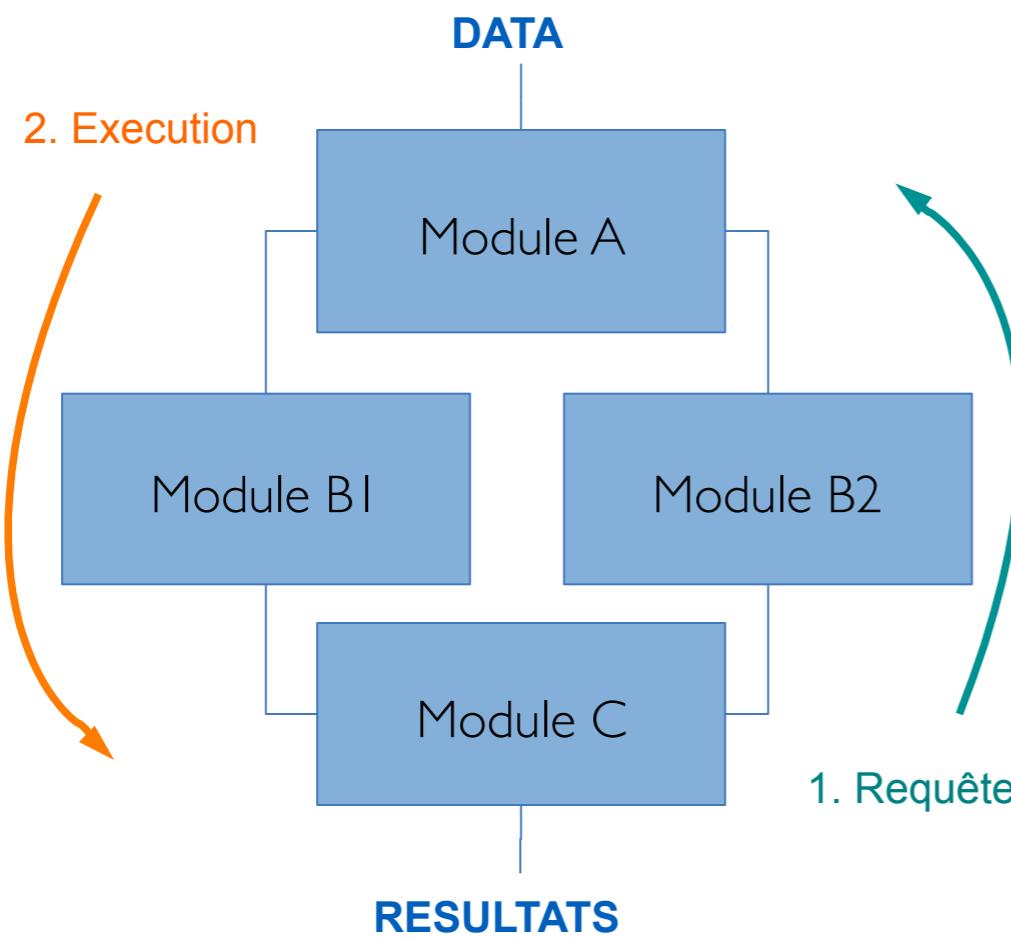
Algorithme de quantification de l'atypie nucléaire



MICO 3.0

Processus sémantique

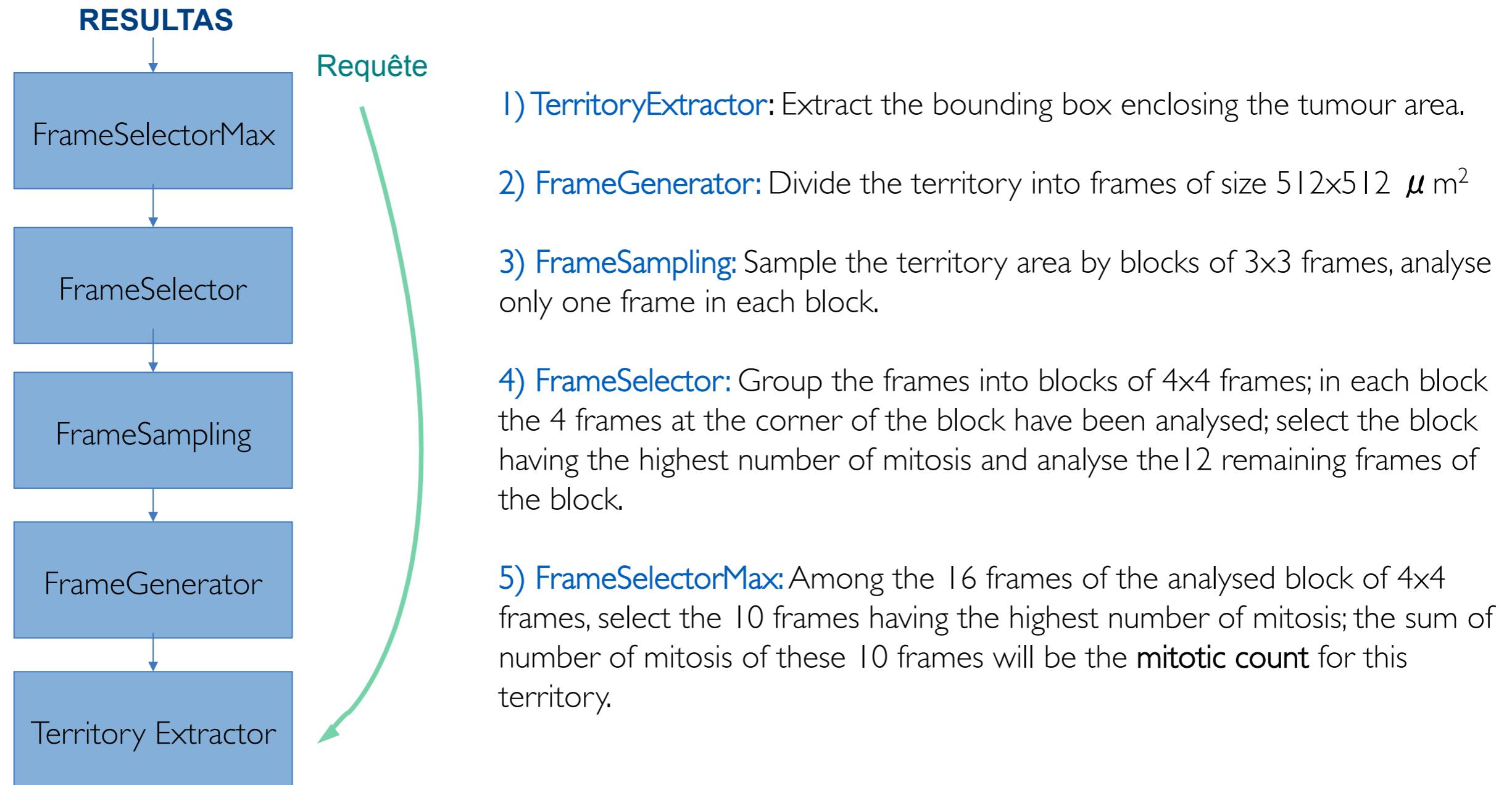
- Flux dynamique des modules d'analyse et de traitement d'images.
- Chaque module peut avoir besoin d'un autre dans un objectif donné.
- Si plusieurs éléments effectuent la même tâche, des flux multiples sont créés.
- Raisonnement (EULER) utilisant le language sémantique N3.
- Analyse (parsing) et execution des tâches utilisant JAVA.



- Règle 1: C nécessite B
- Règle 2: B nécessite A
- Deux flux:
 - 'A-B1-C'
 - 'A-B2-C'
- Une requête est lancée auprès du module/process C

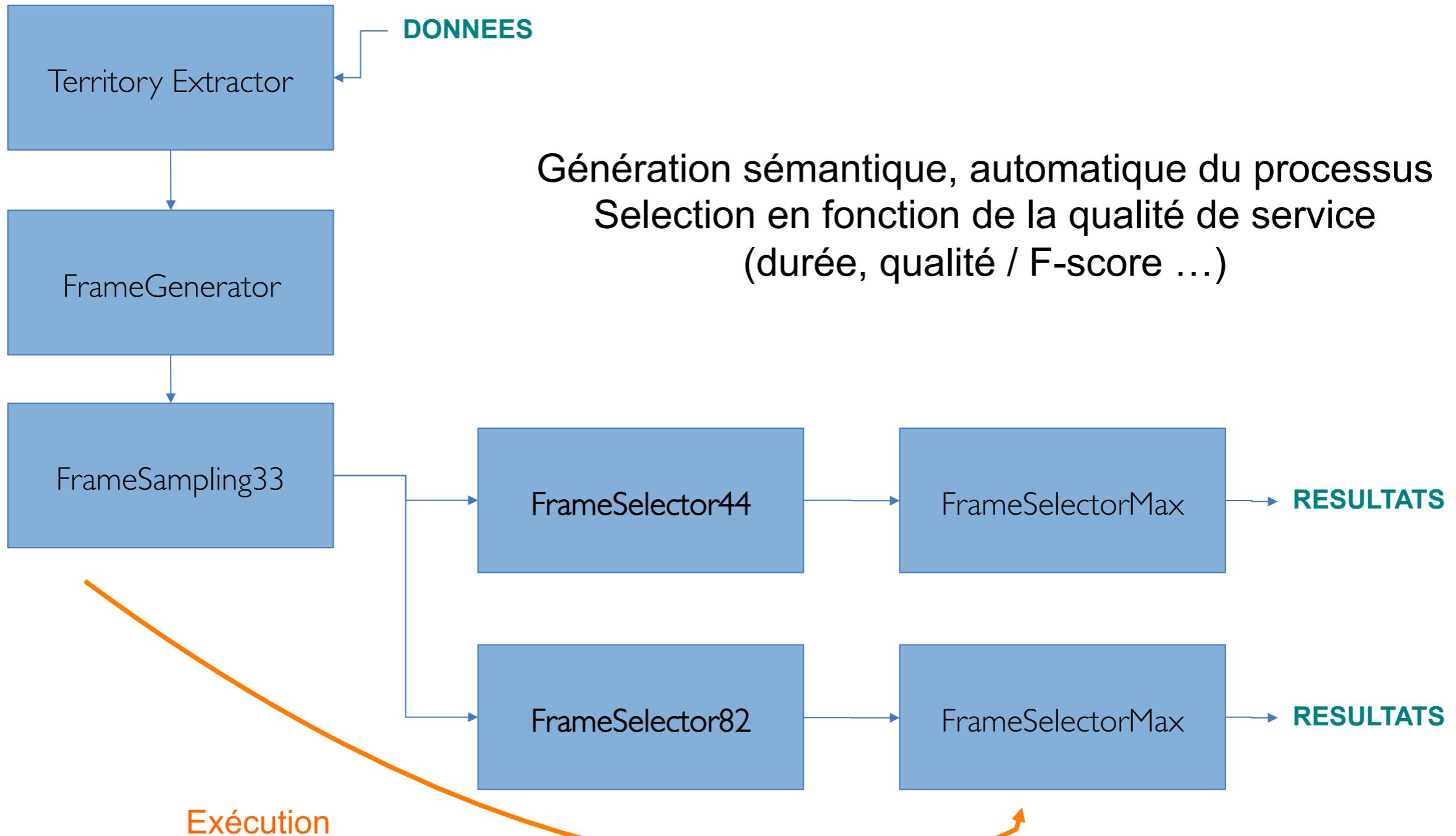
MICO 3.0

Processus sémantique : application



MICO 3.0

Processus sémantique : application



DEVENIR DES CONTRACTUELS ET DES COLLEGUES IMPLIQUÉS DANS MICO

Financement sur le projet

- ▶ **HDR - M. Nicolas LOMENIE** – IPAL / A/Prof. Paris Descartes
- **M. Humayun IRSHAD** – thèse UJF - 20 janvier 2014, Post-Doc (3 ans) Harvard Medical School, Boston
- **Mme. Anissa AROUA** – thèse EDITE / UPMC soutenance prévue le 12 juin 2014 à Paris
- **M. Ludovic ROUX** – chercheur UJF/IPAL jusqu'au 31 juillet 2014,
ingénieur de recherche à partir du 1er août 2014 Temasys Communications, Singapour
- **Mme. Elham ATTIEH** – interne GHU-PS
- **M. Christophe AVENEL** – chercheur UPMC/LIP6, actuellement chercheur à UPPSALA University, Suède



Financement par les partenaires

- **M. Antoine VEILLARD** – ingénieur Ecole Polytechnique, soutenance de thèse NUS (Université Nationale de Singapour), 11 décembre 2012 Singapour, Post-Doc Université Pierre et Marie Curie, IPAL UMI CNRS Singapour, projet FUI FlexMlm.
- **Mme. Jessica CALVO** – interne GHU-PS, financement Fondation AVEC (Association pour la Vie, Espoir contre le Cancer)
- **M. HUANG Chao-Hui** – IPAL/A*STAR – proposition ERC UPMC 2014 (en évaluation)
- **M. Olivier MORERE** – master IPAL – actuellement en thèse CNRS/A*STAR à l'EDITE/UPMC
- **M. Clement CAMIN** – master IPAL/UJF / **M. WANG Hao** – master LIP6
- **M. Yassine GUAREB** – master IPAL/LIP6/GHU-PS – Actuellement Ingénieur SI (AMOA) Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière



PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Scientific publications - ANR TecSan MICO	
Journals with reviewing committee	6 (7)
Books or books chapters	2
Conferences invitee	2
Conferences	10 (11) (international) 2 (national)
Books or books chapters	1
Dissemination articles	10
Intellectual property	1
Special issues in international journals	Journal of Pathology Informatics (5 articles) Computerized Medical Imaging and Graphics – Elsevier (9 articles)

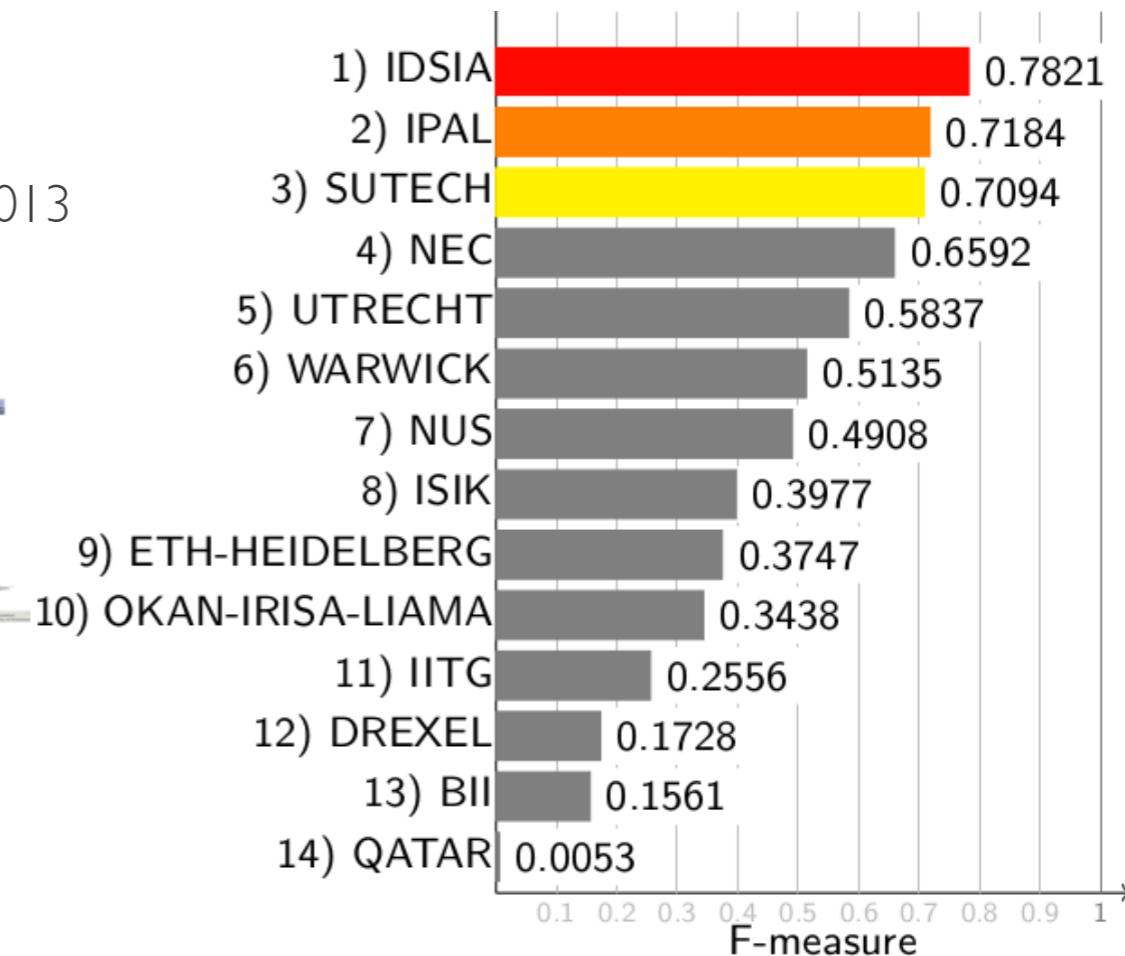
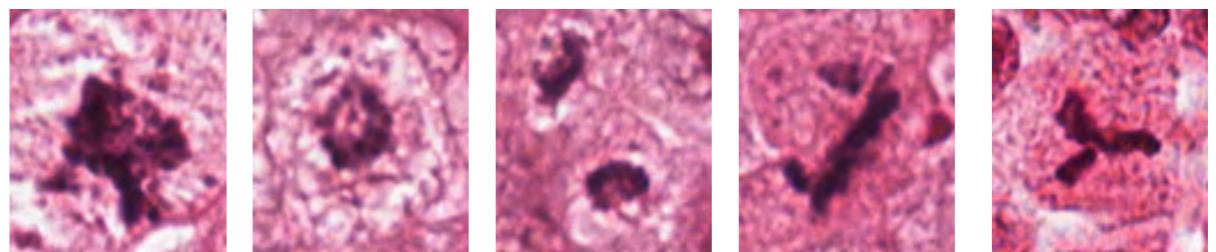
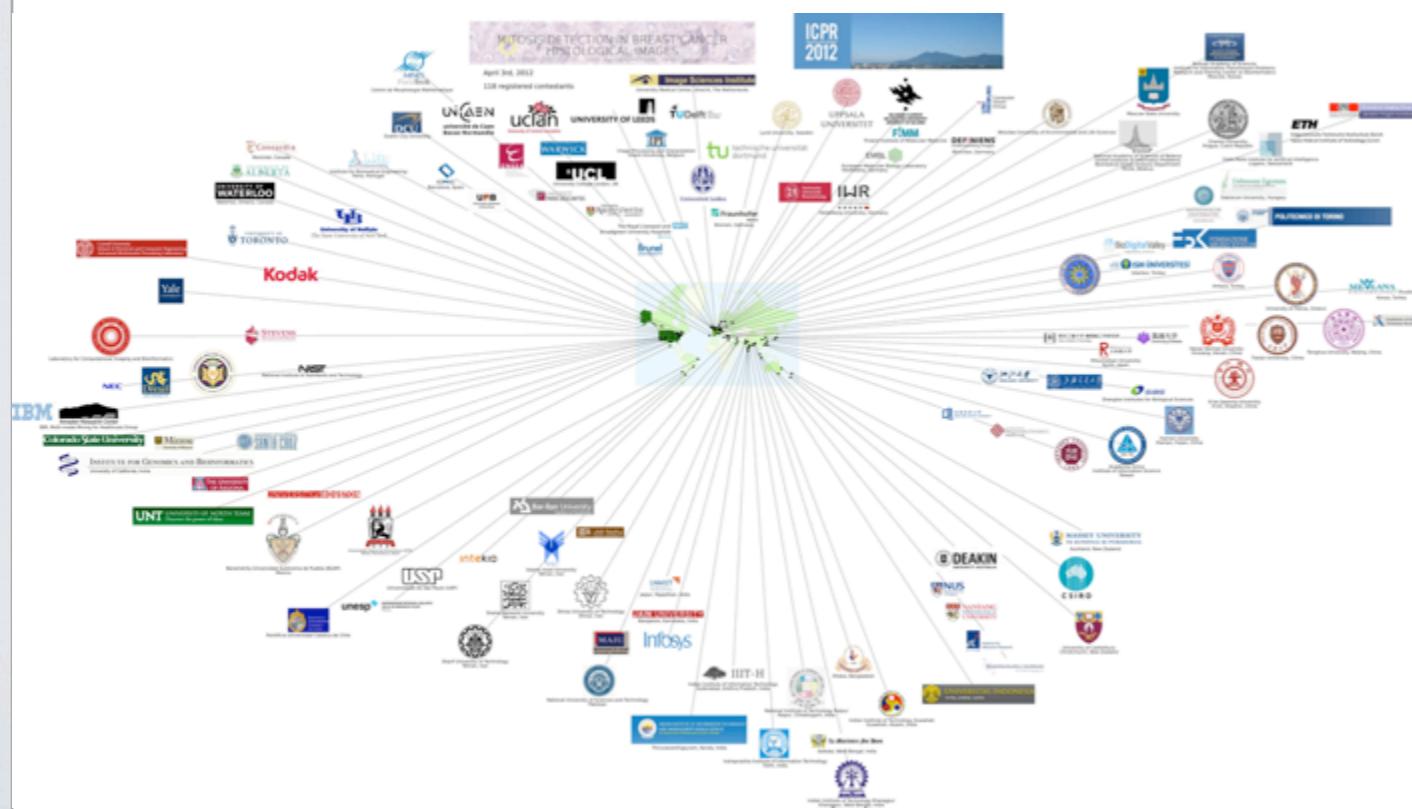
MITOSIS DETECTION INTERNATIONAL BENCHMARKING @ ICPR 2012



Conference ICPR 2012, Tsukuba, Japan

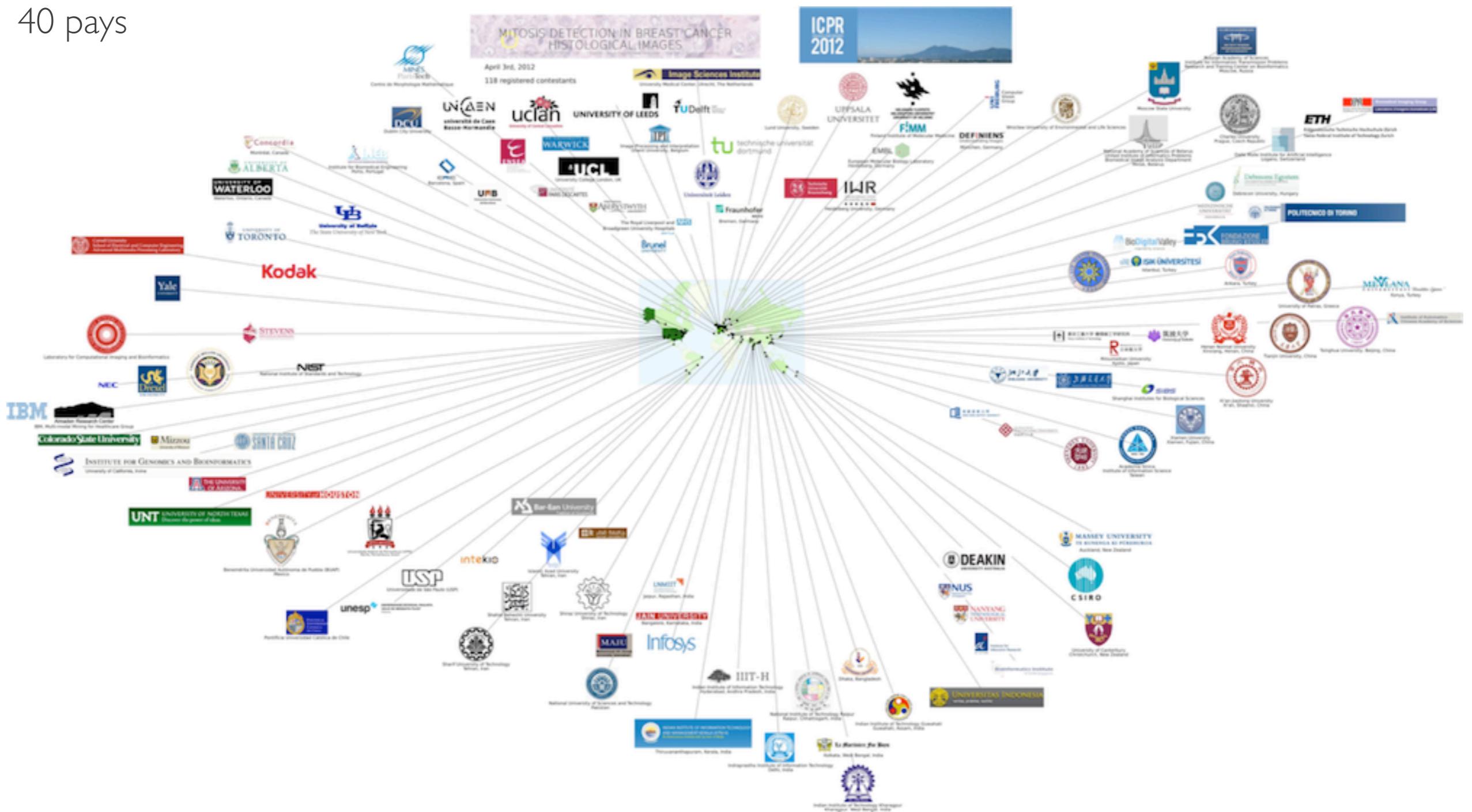
129 entreprises / instituts / universités, 40 pays

5 publications Journal of Pathology Informatics, vol. 4, n° 1, mai 2013



MITOSIS DETECTION INTERNATIONAL BENCHMARKING @ ICPR 2012

129 entreprises / instituts / universités,
40 pays



MITOS & ATYPIA BENCHMARKING @ ICPR 2014

22nd INTERNATIONAL
CONFERENCE ON
PATTERN
RECOGNITION

24-28 August 2014 Stockholm, Sweden

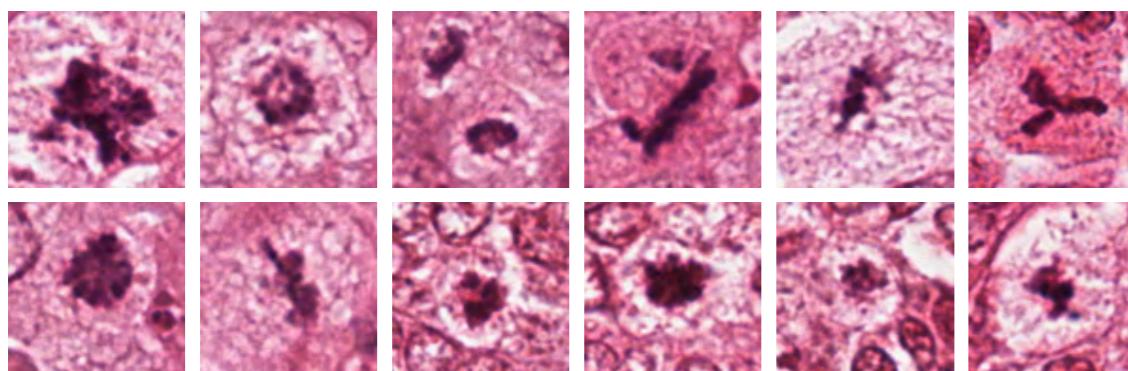
Detection of Mitosis and Evaluation of Nuclear Atypia Score in Breast Cancer Histological Images

Detection of Mitosis

Mitotic count - **aggressivity of the tumour**.

Detection of mitosis is a challenging task :

- large variety of shape configurations
- **very low density of mitosis in one image**
- other objects are **very similar to mitotic cells ...**



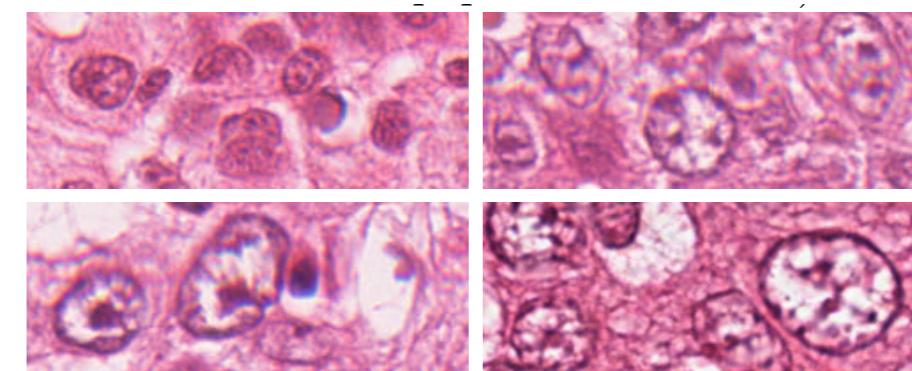
Example of Mitotic Cells

Evaluation of Nuclear Atypia

Nuclear pleomorphism - **nuclei shape variations**.

Nuclear atypia score can be estimated from criteria as

- **size of nuclei, size of nucleoli**
- **density of chromatin,**
- **thickness of nuclear membrane**
- **regularity of nuclear contour**
- **Anisonucleosis** size variation within nuclei population

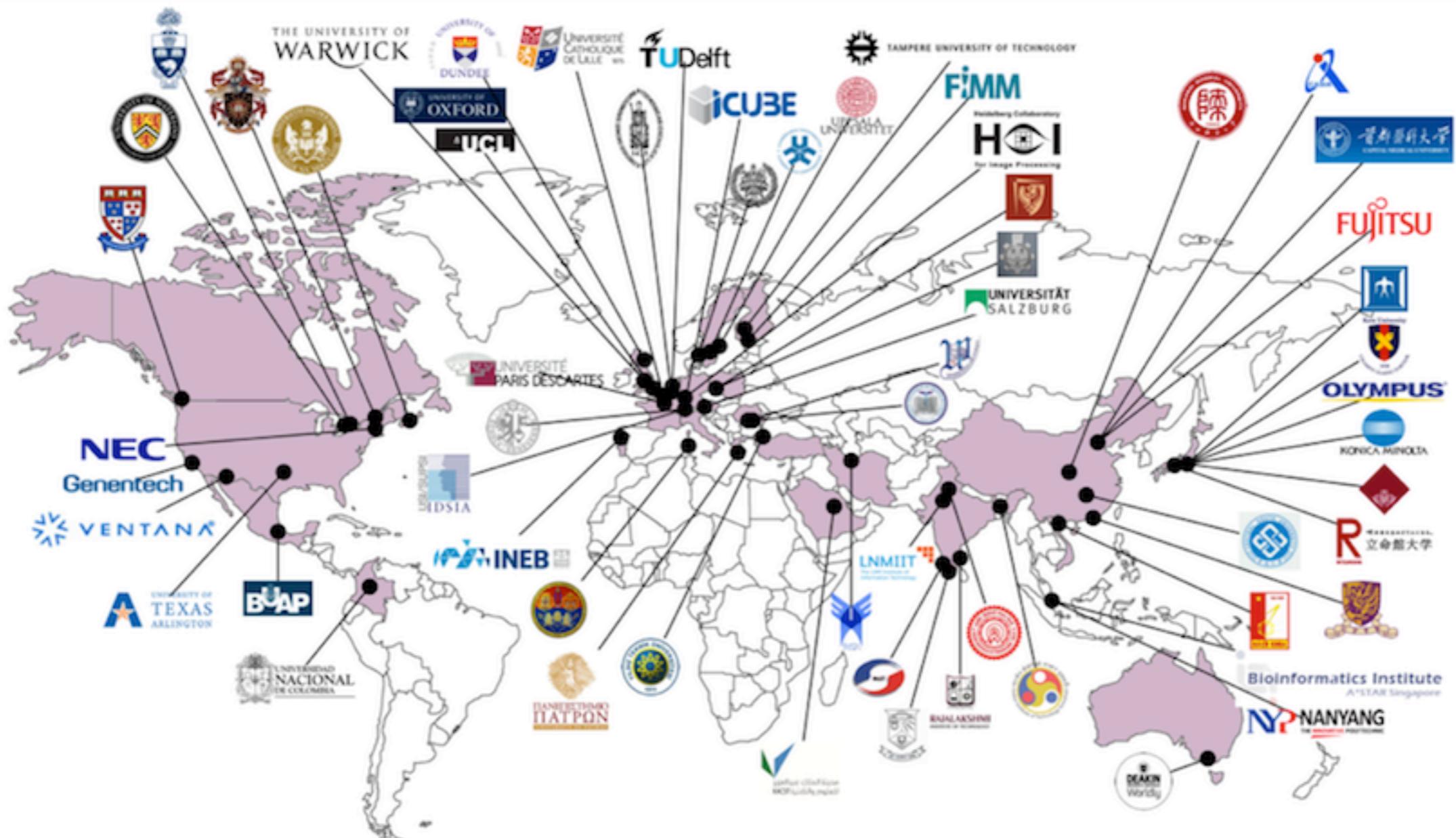


Examples of different degrees of nuclear atypia

MITOS-ATYPIA @ ICPR 2014

Registrations (deadline:)

- ▶ 65 institutions / labs registered worldwide



CONGRÈS EUROPÉEN PATHOLOGIE NUMÉRIQUE

Initiative impliquant le consortium MICO

12th European Congress on Digital Pathology

previously European Congress on Telepathology and International Congress on Virtual Microscopy



Worldwide INDUSTRY, RESEARCH and CLINICS participants:

- Business processes in Pathology: hospital integration, telepathology, e-learning
- Imaging technological advances: WSI, molecular imaging, label free technologies...
 - Image analysis, knowledge formalization and modeling

Organized under the presidency of *Catherine Guettier SFP* (French Society of Pathology), honorary president, *Etienne Martin* with the contribution of ADICAP (Association for Developing Informatics in Cytology and Anatomic Pathology), *Frédérique Capron* and GFHC (French Group for Cellular Haematology), *Xavier Troussard*.



Paris, France, 18-21 June 2014, collège des Bernardins, close to île Saint-Louis
www.digitalpathology2014.org

CMIG ELSEVIER - SPECIAL ISSUE

"BREAKTHROUGH TECHNOLOGIES IN DIGITAL PATHOLOGY"

CMIG - COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS, ELSEVIER

"EUROPEAN CONGRESS ON DIGITAL PATHOLOGY 2014", 18-21 JUNE 2014, PARIS

Special issue, dedicated to a selection of articles concerning the coming breakthrough technologies in the modern era of the pathology, following its evolution towards (not exclusively):

- Digitisation, Label-free,
 - Knowledge-driven (including semantics),
 - Data-driven and telepathology,
-
- ▶ in symbiosis with recent advances in high-content imaging
-
- ▶ Editors: Daniel Racoceanu (Univ. Pierre and Marie Curie, Sorbonne Universities, Paris),
Philippe Belhomme (University of Caen)



PERSPECTIVES DU PROJET MICO



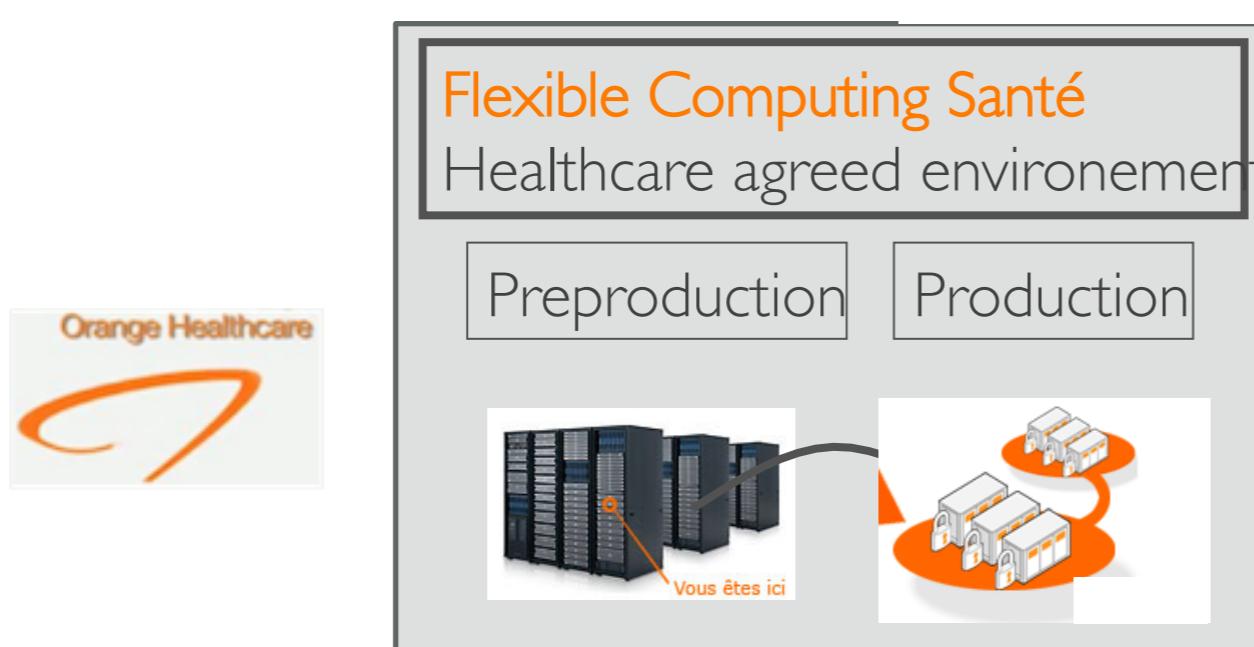
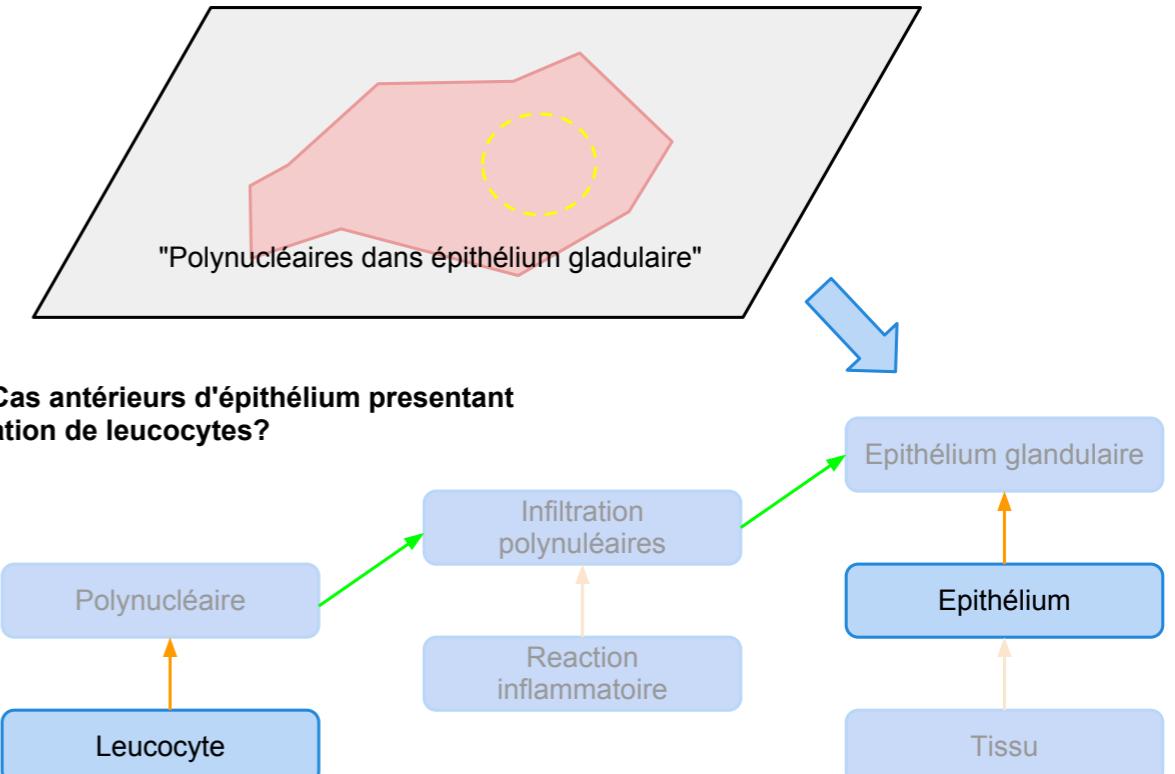
Perspectives / Impact :

FlexMIm (Investment for the future, FUI project 2013-2016)
Collaborative Telepathology based on semantic imaging



IMPACT : PROJET FUI FLEXMIM

Première plateforme de télépathologie IdF - ARCIFF



FLEXMIM : ETABLISSEMENTS IMPLIQUÉS ET LIEN AVEC L'ARSIF

27 établissements impliqués dans FlexMim dont 17 établissements impliqués dans la plateforme clinique ARSIF

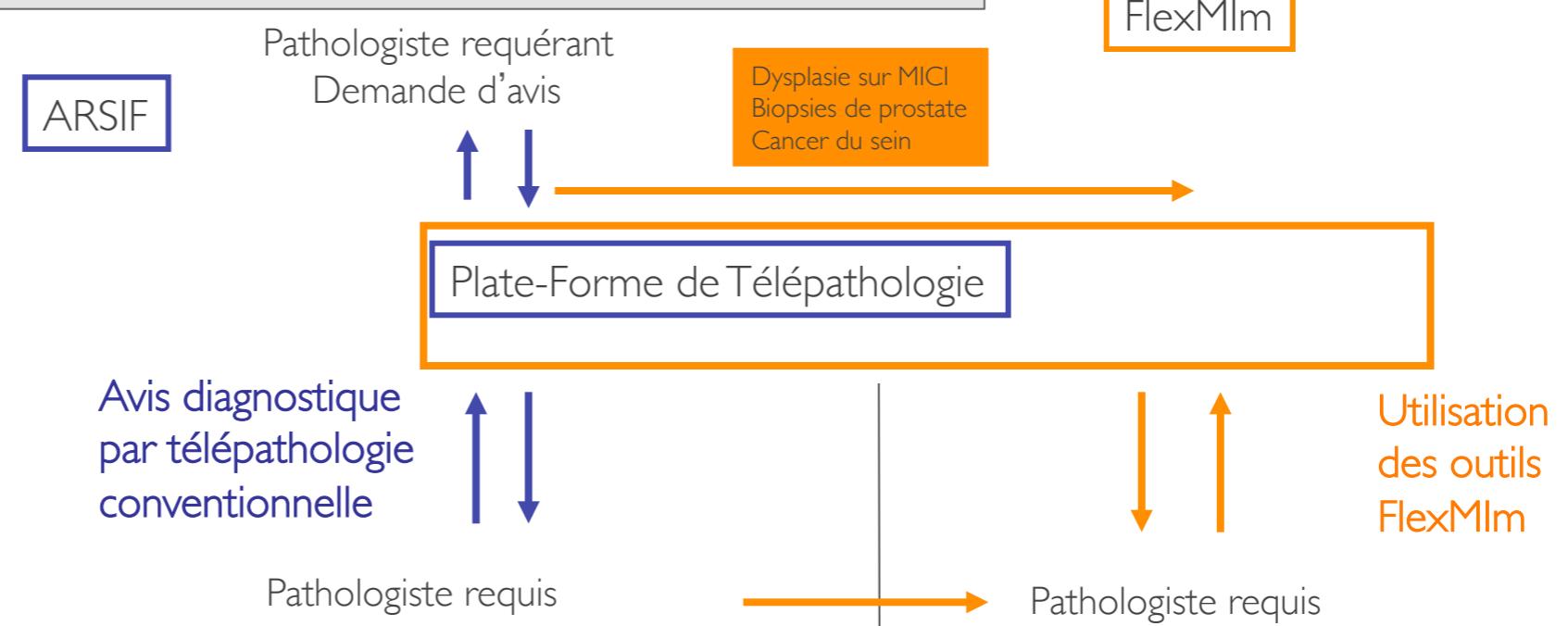
CHU APHP
CHU Ambroise Paré
CHU Antoine Béclère
CHU Bicêtre-Paul Brousse
CHU Bichat
CHU Cochin
CHU HEGP
CHU Henri Mondor
 CHU Jean Verdier
 CHU Necker
CHU Pitié Salpêtrière
 CHU Robert Debré
CHU Saint Louis
CHU Saint-Antoine
CHU Trousseau

CHG
CHG Eaubonne
GHI Le Raincy-Montfermeil
CHG Pontoise
CHG Villeneuve St-Georges
CHG Versailles

ESPIC
 Hôpital Foch
 Hôpital St Joseph

CLCC
 Institut Gustave Roussy
 Institut Curie

Secteur libéral
ACP Bièvres
 Cabinet Tolbiac
 Cabinet de Pathologie Amiens
 Cabinet de Pathologie Compiègne



LE MOT DE LA FIN

Vue d'ensemble du pathologiste sur l'initiative MICO

Frédérique CAPRON

Responsable du Département Anatomopathologie de la Pitié-Salpêtrière



ANNEXES

Informations complémentaires

GROUPES DE TRAVAIL

Groupe de Travail	Intitulé du groupe de travail	Leader et membres	Mois de début	Mois de fin
WP1	Management de Projet	<u>IPAL</u> & al.	M1	M36
WP2	Flux de travail en Pathologie: acquisition et représentation	<u>UPMC/LIP6</u> , UPMC/ GHU-PS, IPAL	M1	M12
WP3	Specifications de la Plateforme MICO	<u>IPAL</u> & al.	M1	M24
WP4	Management of Modalities (H&E and IHC, multi-resolution)	<u>TRIBVN</u> , IPAL, AGFA, GHU-PS	M10	M24
WP5	Image Exploration and Analysis	<u>IPAL</u> , UPMC, TRIBVN	M10	M24
WP6	Knowledge & Reasoning Management for Image Exploration	<u>AGFA</u> , IPAL, UPMC, TCF	M10	M24
WP7	Integration, Tests and System Validation	<u>TRIBVN</u> & <u>AGFA</u> & al.	M19	M27
WP8	Clinical Validation evolves to Medical Validation	<u>UPMC/GHU-PS</u> AGFA, IPAL, UPMC/LIP6, TRIBVN	M19	M36
WP9	Dissemination and Valorisation	<u>TRIBVN</u> & <u>AGFA</u> & al.	M22	M36

Morphological Operators on sparse WSI structures

Table 2: Geometric criteria to discriminate between various cancer types computed on $M_1 - o^2(M_1)$ (see Fig. 18(c), right column). A Median Size of 0 refers to small size and of 1 to large size. *EN*, *CC* and *MS* respectively stand for Euler Number, number of Connected Components and Median Size of the triangles. Their concatenation provides a digital structural coding of the observed bio-structures.

Cancer type	EN	CC	MS
Normal cells	1	1	1
Ductal hyperplasia	0	1	0
Atypical ductal	1	1	0
Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)	0	0	0
DCIS with micro-invasions	2	2	0
Invasive	5	5	0

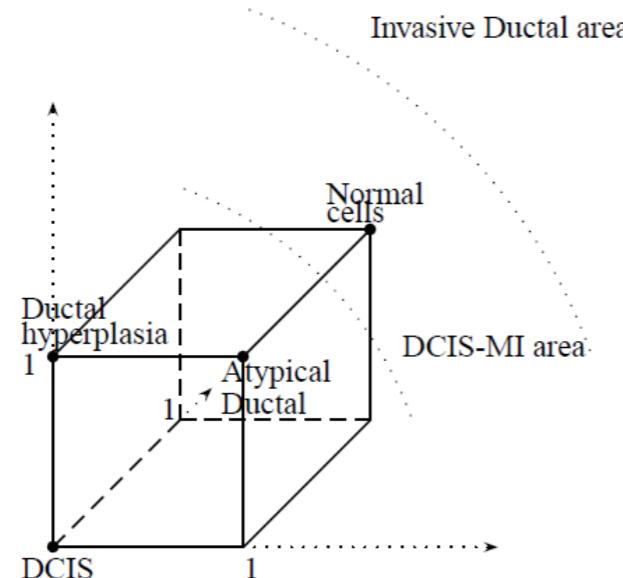


Figure 19: Repartition of the six various breast cancer cases of Fig. 18 over the three dimensional bio-code cube.

Point set morphological filtering and semantic spatial configuration modeling: applications to microscopic image and bio-structure analysis, Pattern Recognition, 2012,

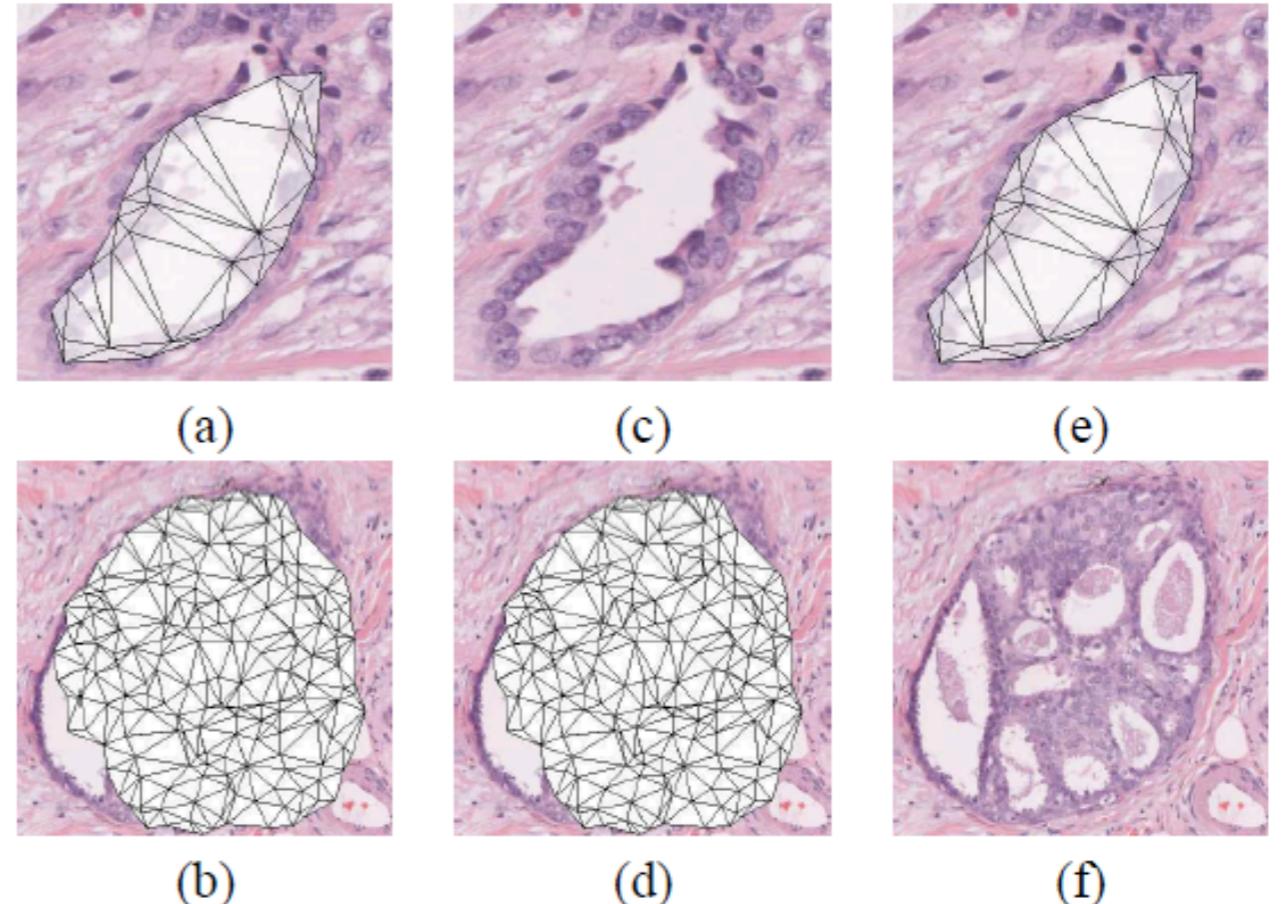
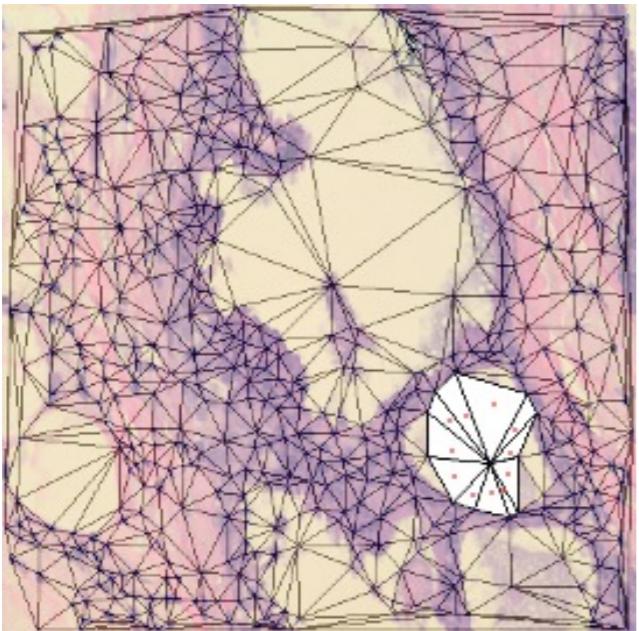
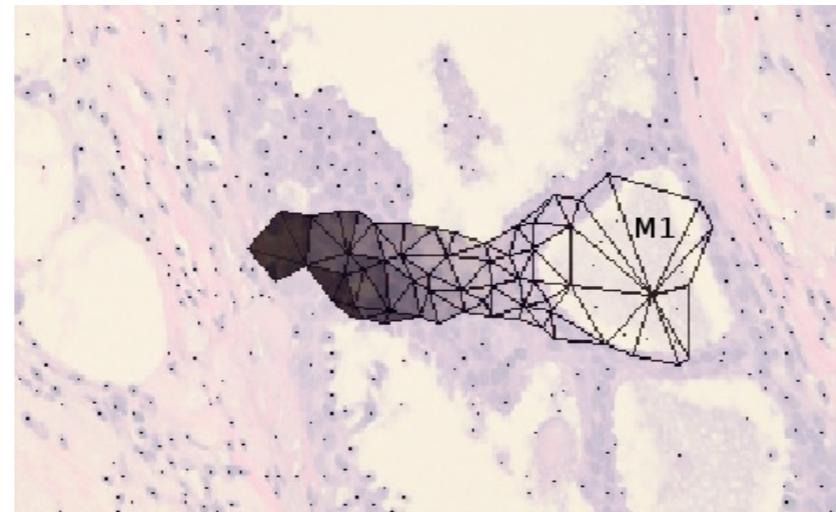


Figure 20: (a) From left to right: a $Del_{\alpha_{opt}}$ representation of a tubula bio-structure, the opening of order two $o^2(Del_{\alpha_{opt}})$ and the difference mesl $Del_{\alpha_{opt}} - o^2(Del_{\alpha_{opt}})$; (b) From left to right: a $Del_{\alpha_{opt}}$ representation of a DCIS bio-structure, the opening of order two $o^2(Del_{\alpha_{opt}})$ and the difference mesl $Del_{\alpha_{opt}} - o^2(Del_{\alpha_{opt}})$. These two bio-structures are respectively encoded into the two structural bio-codes 111 and 000 as referenced in Table 2.

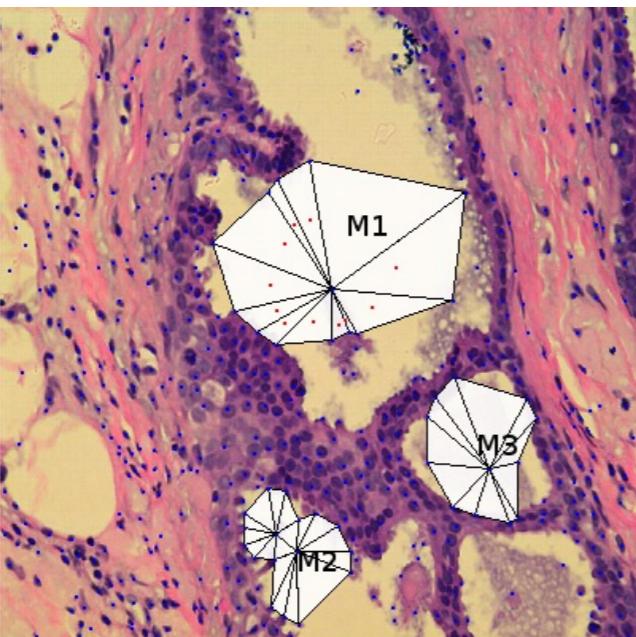
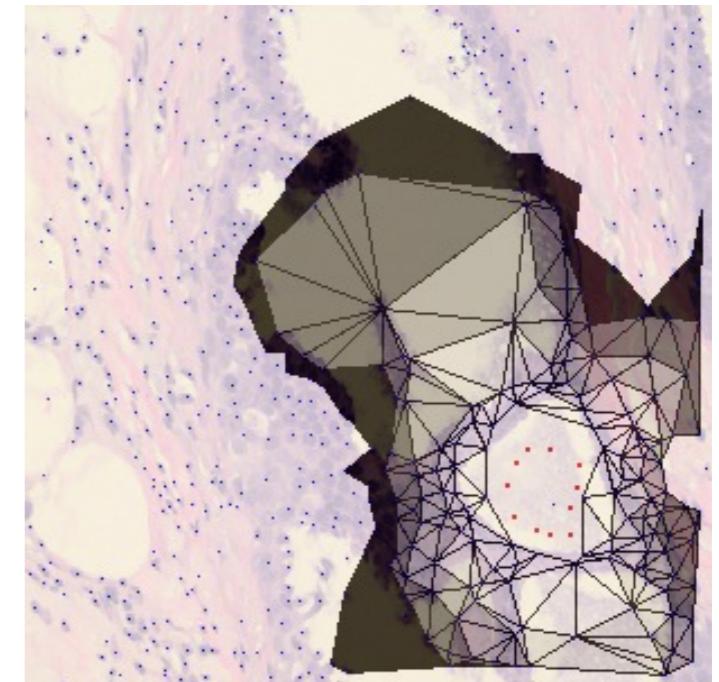
Extension to spatial relationship handling



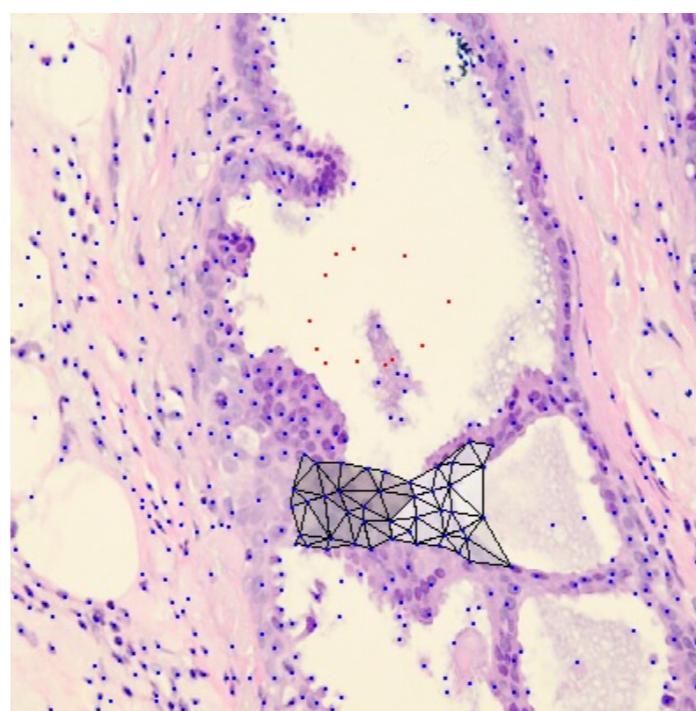
Fuzzy Left Region of M1



Around Region of M1



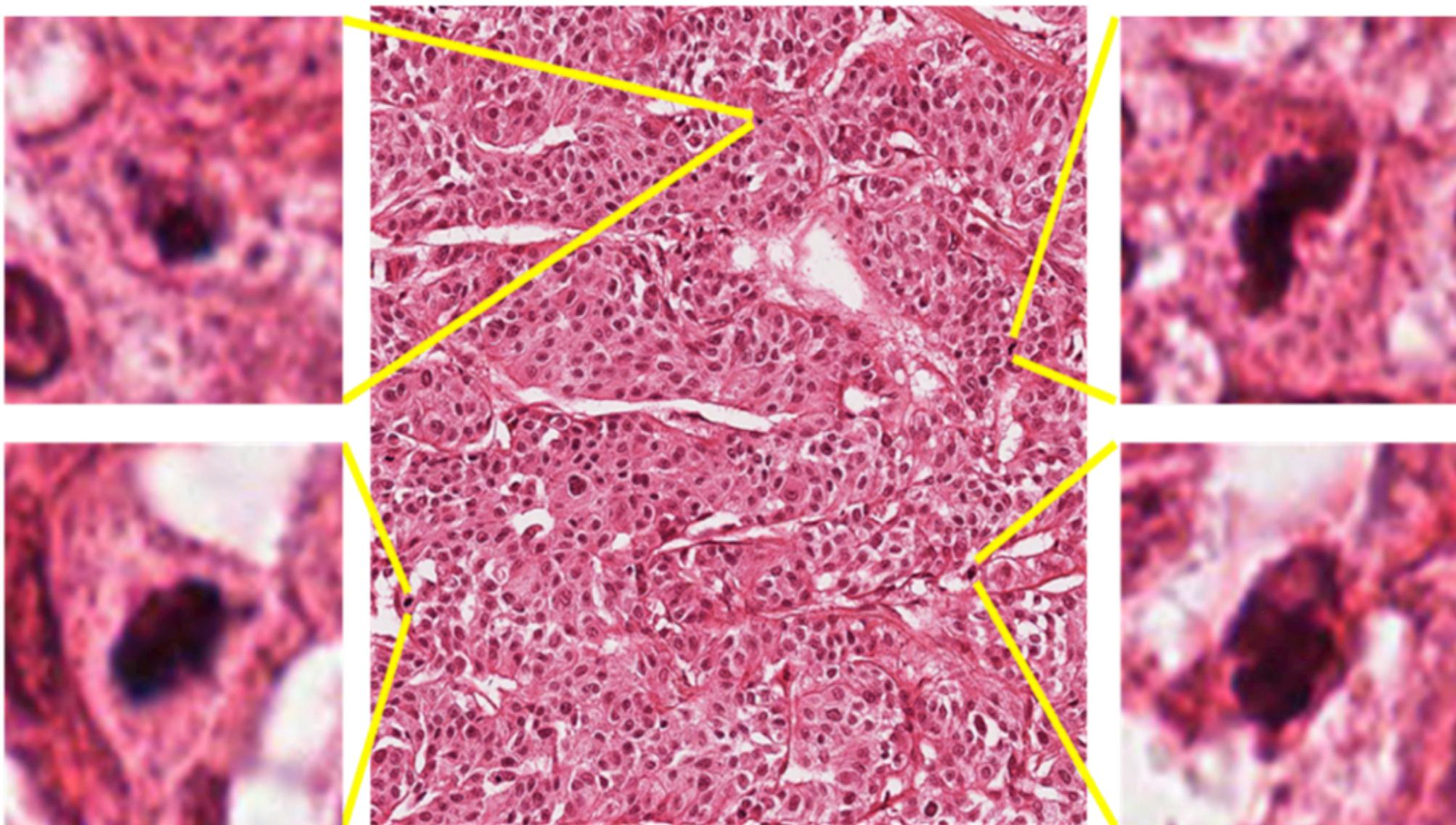
Between
(M1,M2,M3)
Region



Point set morphological filtering and semantic spatial configuration modeling: applications to microscopic image and bio-structure analysis, Pattern Recognition, 2012,

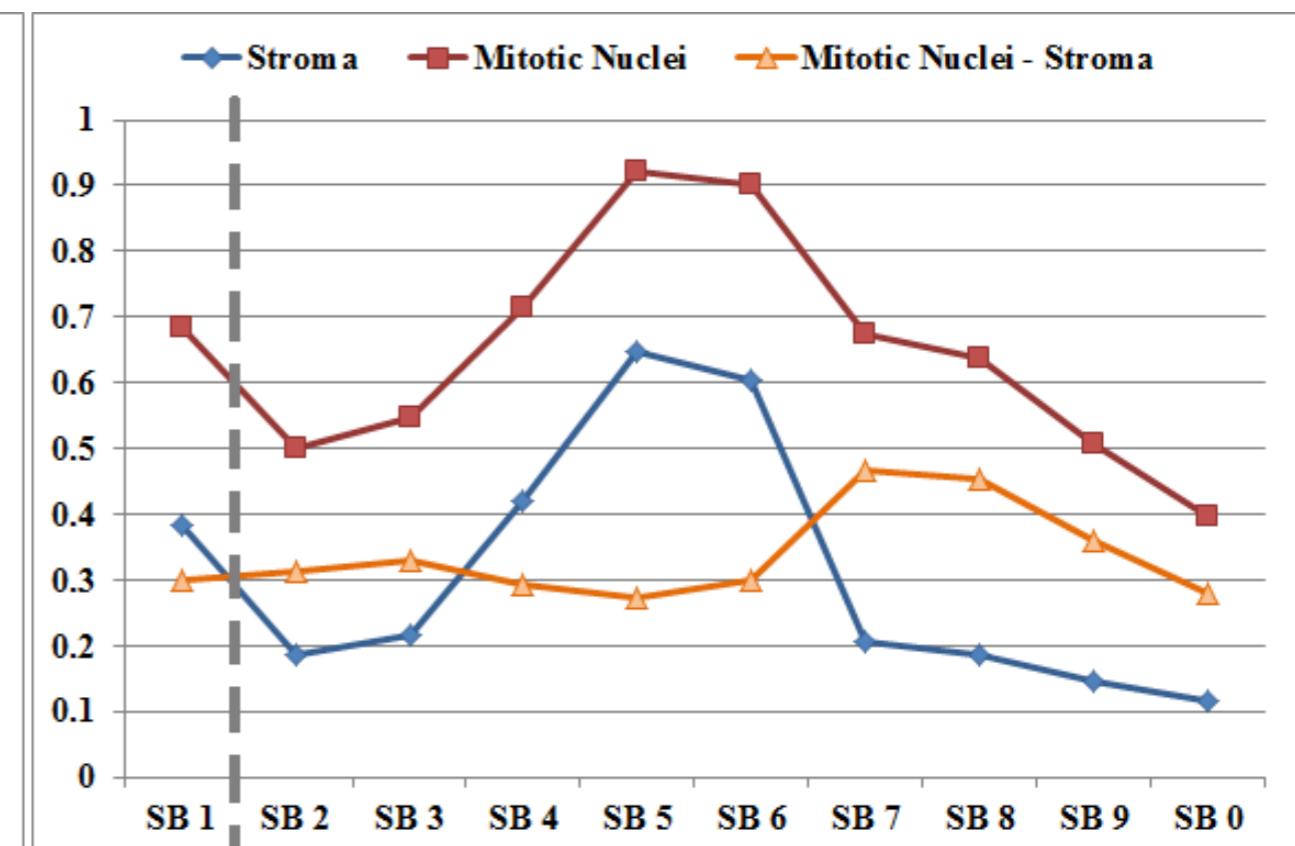
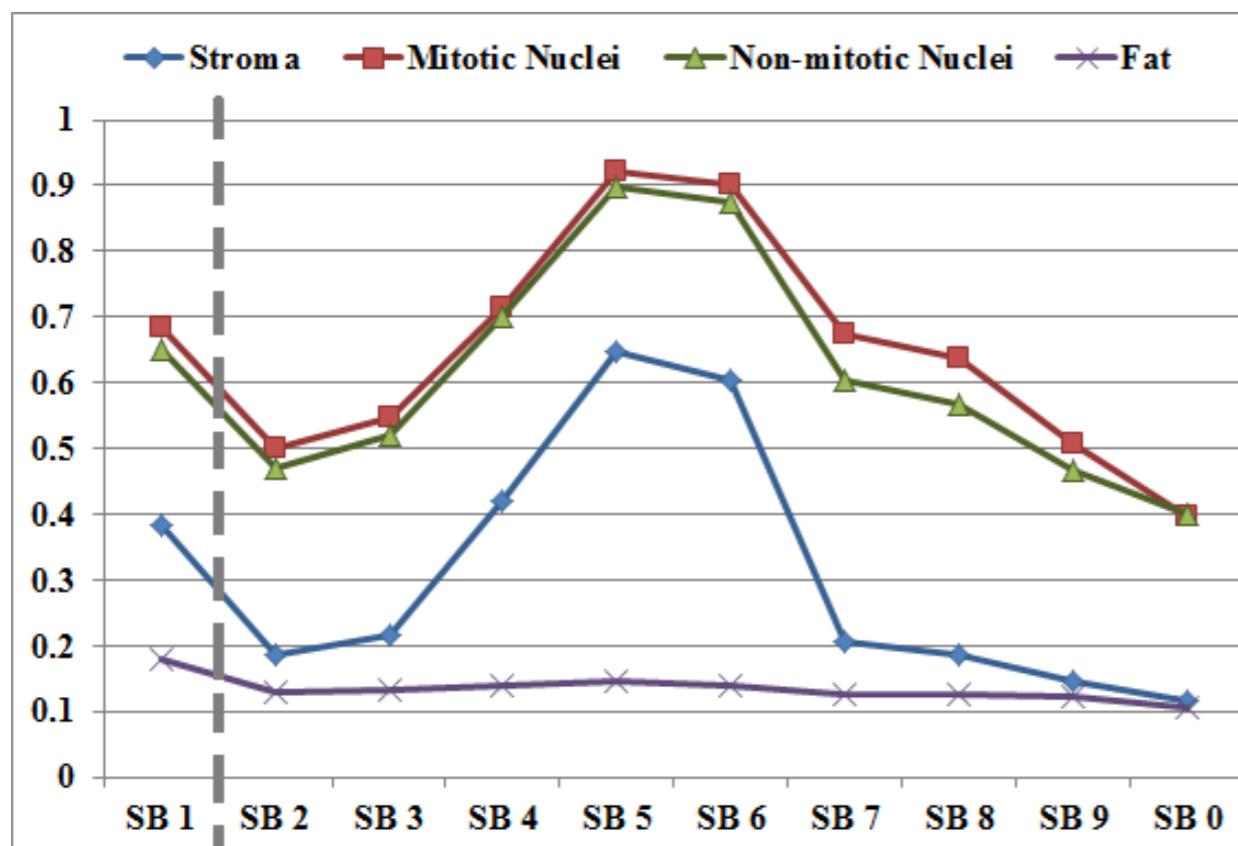
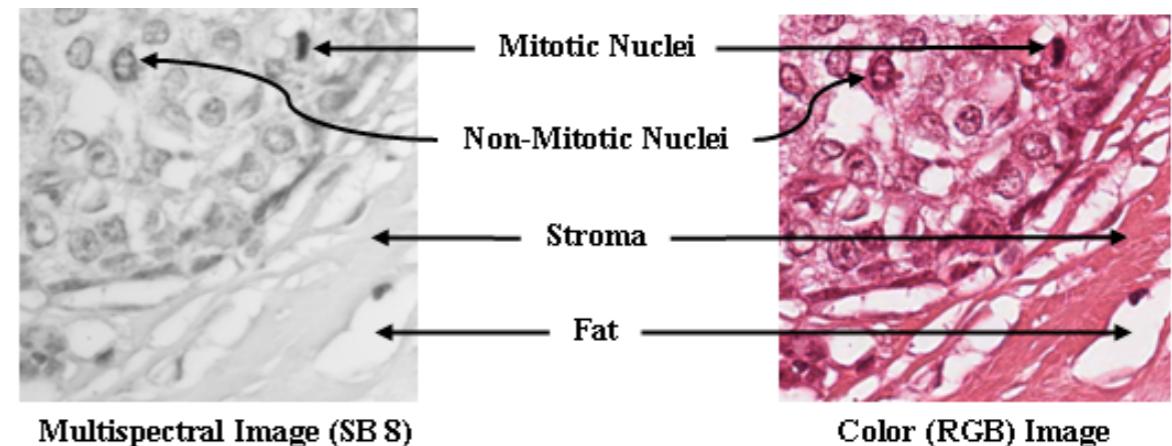
DIFFICULTÉS DE LA DÉTECTION AUTOMATIC DE MITOSES

- ▶ Variation en forme, taille et intensité
- ▶ Peu de mitoses par champ,
- ▶ Similarité avec d'autres objets (apoptoses, nécroses, particules de poussière, lymphocytes, etc.)



DÉTECTION DE MITOSES EN IMAGERIE MULTISPECTRALE

Selection des Bandes Spectrales
Absorption Spectrale Tissulaire



Normalized average gradient spectra of four tissue components

Modalité probabiliste (échelle, couleur, texture) pour la segmentation des noyaux

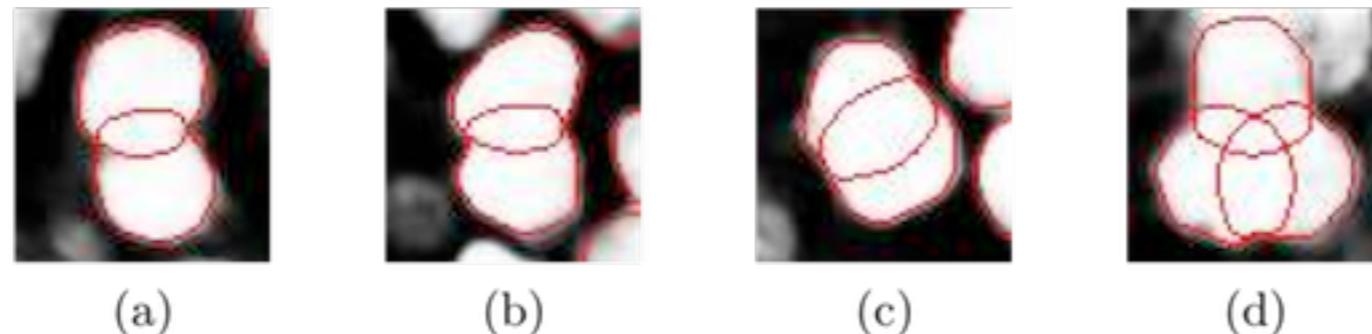


Figure 4: The shape prior information allows to extract the overlapping nuclei.

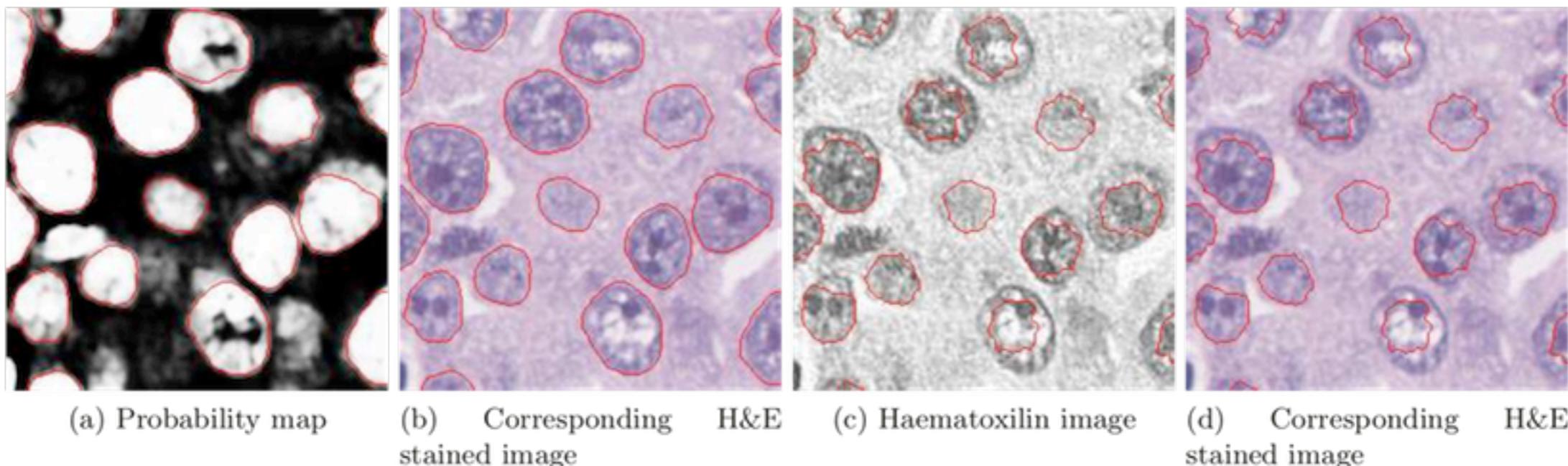


Figure 5: Illustration of the extraction results : (a-b) is obtained using the probability map and (c-d) is obtained using the haematoxilin channel after the image color deconvolution.

Cell Nuclei Extraction from Breast Cancer Histopathology Images Using Color, Texture, Scale and Shape Information, European Congress on Telepathology and 5th International Congress on Virtual Microscopy, June 2012.

PARALLELIZATION PROCESSUS PONCTUELS MARKOVIENS (MARKED POINT PROCESS)

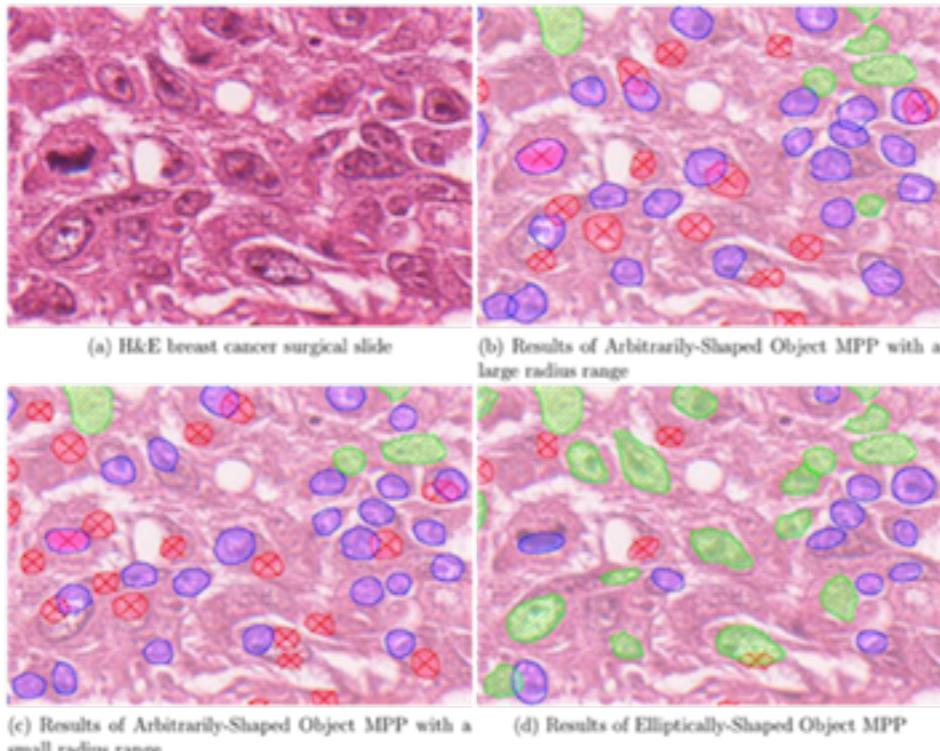
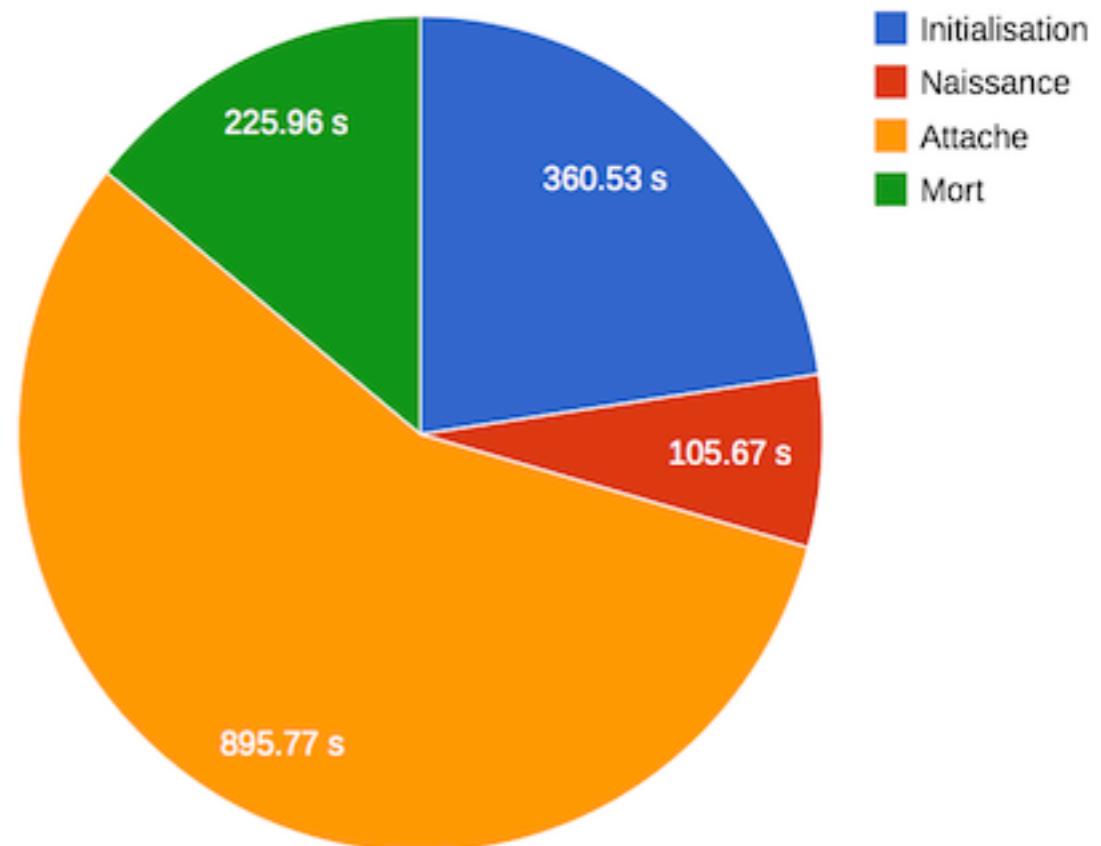


Figure 3: Comparing results on a single H&E image of high grade



Taux d'accélération :

	Initialization	Birth	Energy	Death	Total
Multi-core	9.65	5.25	5.67	7.18	6.48
GPU	142.95	44.19	9.49	6.25	11.61

AUTRES VALORISATIONS SCIENTIFIQUES

Comments, Details

Nouveaux projets collaboratifs	Projet FlexMlm – Projet FUI (Fonds Uniques Interministériels). Partenaires : Orange (pilote), APHP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), TRIBVN, Univ. Pierre et Marie Curie (IPAL, LIP6, LIF), Pertimm, Univ. Paris Diderot (Paris 7) Projet 2012-2015, labelisation Medicen et Systematic Objectifs : Intégration de l'imagerie de microscopie standardisée IHE/HES dans une architecture Cloud agréée santé & imagerie sémantique - perspective d'identif. automatique régions d'intérêt
Benchmarks internationaux	International Conference in Pattern Recognition (ICPR), Tsukuba, Japon, novembre 2012 – Organisation du premier benchmark international dédié aux mitoses : MITOS (mitoses) ICPR 2014, août 2014, Stockholm, Suède, MITOS & ATYPIA (mitoses et atypie nucléaire)
10 Workshops / ateliers de travail MICO à GH-PS	10 ateliers de travail (mitoses, atypie) à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière
ADICAP board membership	Some of the members of the MICO consortium have been invited in the management board of the ADICAP France
WG26 – DICOM standard international working group	Some of the members of the MICO consortium have been included in the WG26 – DICOM standard international working group
European Conference on Telepathology and Virtual Microscopy	Scientific Committee and Organisation of the European Conference on Digital Pathology - ECDP 2014, Paris 18-21 June 2014