

# Procesamiento Automático de Imágenes Médicas

García Mario Alejandro ✉, Gramática Martín Nicolás

Universidad Tecnológica Nacional Facultad Regional Córdoba (UTN FRC)

mgarcia@frc.utn.edu.ar

## RESUMEN

La Inteligencia Artificial ha logrado grandes avances en la medicina, pero la mayoría de estos avances no llegan a la práctica clínica. En esta línea de investigación, a través de un proyecto que le da inicio, se enfoca en los desafíos para lograr la aplicación de la Inteligencia Artificial en la práctica clínica. En primer lugar se analizan los obstáculos conocidos y soluciones propuestas, para trabajar después sobre un caso concreto de Patología Digital. Se planea entrenar modelos de aprendizaje profundo con una imagen WSI completa combinando técnicas de compresión de imágenes y *gradient checkpointing*.

## 1. CONTEXTO

El proyecto UTN8436, “Procesamiento Automático de Imágenes Médicas”, perteneciente al Grupo de Inteligencia Artificial (GIA) de la Universidad Tecnológica Nacional Facultad Regional Córdoba, pretende ser el inicio una línea de investigación donde se concentren trabajos de Inteligencia Artificial aplicada al reconocimiento de patrones en imágenes médicas que tengan como foco la implementación real en la práctica clínica.

## 2. INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje profundo (AP) han logrado en los últimos años grandes avances para su aplicación en medicina, y más específicamente, en las tareas

relacionadas con el diagnóstico por imágenes. Por ejemplo, Kather *et al.* en (Kather, 2019) predicen la inestabilidad de microsatélites (MSI por su sigla en inglés) en cáncer gastrointestinal directamente sobre imágenes de microscopio y Sarker *et al.* en (Sarker, 2020) detectan infecciones por COVID-19 en radiografías de tórax.

### 1.1. Diagnóstico automático sobre imágenes

En el diagnóstico automático sobre imágenes, las técnicas de IA se utilizan principalmente en las tareas de clasificación de imágenes/exámenes, clasificación de objetos o lesiones, localización de órganos, regiones y puntos de referencia, detección de objetos o lesiones, segmentación de órganos o subestructuras, segmentación de lesiones, registración, recuperación de imágenes basada en contenido, generación y mejora de imágenes y combinación de reportes con datos de imágenes. Más detalles sobre aplicaciones se pueden ver en (Litjens, 2017).

La mayoría de las tareas mencionadas se pueden llevar a cabo sobre imágenes de áreas grandes o imágenes de microscopía. Las imágenes de microscopía pertenecen al área de la patología y microscopía digital, muchas veces llamada simplemente Patología Digital (PD). En PD, la imagen se administra con una tecnología especial llamada microscopía virtual o, más comúnmente, *whole-slide images* (WSI). Una imagen WSI es una foto de tejidos en la escala de los gigapíxeles que

se almacena mediante una estructura jerárquica. Un panorama más amplio sobre el tema se puede ver en (Pantanowitz, 2018) y (Kobayashi, 2021).

### 1.2. Dificultades en la implementación clínica

Si bien las técnicas de IA aplicadas al diagnóstico por imágenes han demostrado un gran potencial para mejorar los diagnósticos médicos, muy pocos algoritmos han alcanzado la implementación clínica (van der Laak, 2021). En (Kather, 2019) se puede ver un ejemplo del problema. Kather *et al.* reconocen MSI sobre imágenes WSI teñidas con hematoxilina-eosina usando dos redes neuronales ResNet-18. El rendimiento se evaluó con el área bajo la curva (AUC) ROC y el área obtenida fue 0.84 sobre la base de datos de validación, pero el mismo modelo logró  $AUC < 0.69$  cuando se evaluó con una base de datos japonesa, probablemente porque la base de datos de entrenamiento estaba compuesta por un 80% de no asiáticos. Esto indica la necesidad de datos de entrenamiento multicéntricos para obtener modelos de clasificación más generales. Además de las diferencias entre pacientes de distintas regiones, las muestras de distintos laboratorios tienen gran variabilidad en la tinción, la calidad de la imagen, las características de escaneo y la preparación de los tejidos.

## 3. DESAFÍOS

Los desafíos que aún deben abordarse para que la IA pueda alcanzar un valor clínico han sido tratados en numerosos trabajos (Colling, 2019), (Acs, 2020), (van der Laak, 2021), (Yoshida, 2021), (Kobayashi, 2021), (Reinke, 2021). A continuación se hace un breve resumen.

**Conjuntos de datos a gran escala.** Gracias a los prometedores resultados de las primeras aplicaciones de IA, el tamaño de los conjuntos de datos ha aumentado, lo que ha llevado a un número cada vez mayor de esfuerzos multicéntricos entre distintos laboratorios. Sin embargo, aunque recopilar una gran cantidad de WSI es una tarea manejable, el etiquetado sigue siendo un obstáculo para la escala de los algoritmos de AP. El etiquetado puede significar tanto la anotación manual de regiones de la imagen como las anotaciones de historia clínica. La adquisición de anotaciones manuales de imágenes es una tarea tediosa que requiere experiencia en el dominio y generalmente la realizan patólogos. Por el contrario, las anotaciones clínicas requieren acceso a informes de patología y registros electrónicos de pacientes, ya sea de un hospital o de un registro regional o nacional. El etiquetado clínico de WSI tiende a ser más fácil de lograr que la anotación manual y ha dado lugar a grandes conjuntos de datos en varios estudios. Aun así, se piensa que la construcción de modelos de IA utilizando sólo anotaciones clínicas no será posible ni eficiente para todas las aplicaciones en diagnóstico por imágenes. Por lo tanto, el etiquetado manual seguiría siendo necesario, lo que requerirá el desarrollo de técnicas para facilitar la producción eficiente de estas anotaciones. Se han propuesto varios enfoques:

- El enfoque más simple (trivial) es aumentar el número de etiquetadores. Este enfoque tiene la ventaja de garantizar anotaciones de alta calidad, pero es muy costoso.
- Técnicas de tinción como la inmunohistoquímica (IHC), en las que se pueden usar anticuerpos para atacar tipos específicos de tejido o células.

- Otra técnica útil es la re-tinción. Esta proporciona una alternativa a los cortes seriados, en la que se puede teñir la misma muestra con H&E e IHC y alinear las muestras digitalizadas mediante algoritmos especiales..

**Aprendizaje débilmente supervisado.** Es otro enfoque para reducir la carga del etiquetado. En el contexto de la segmentación de imágenes, la supervisión débil puede presentarse en forma de anotaciones manuales escasas (por ejemplo, el etiquetado de pequeñas regiones utilizando puntos o garabatos, en contraposición a la supervisión completa en la que todos los píxeles son etiquetado). La aplicación de este enfoque sobre imágenes WSI es un gran desafío. Por un lado, se podría utilizar solo una etiqueta para la imagen completa, como por ejemplo, la presencia de cáncer. Por otro lado, como el tumor no está presente en todos los *slides*, no hay una referencia para el entrenamiento del modelo con cada imagen de bajo nivel. El entrenamiento extremo a extremo (WSI completo) en este caso es imposible porque una imagen WSI puede fácilmente requerir decenas de gigabytes de memoria de GPU. Algunos enfoques de solución son:

- Asumir que todas las partes de la imagen WSI contienen información correlacionada con la etiqueta. Este enfoque no funciona para objetos muy pequeños o poco frecuentes.
- Reducir el tamaño de las imágenes WSI hasta que puedan ser procesadas. Estos enfoques se basan en la compresión de imágenes WSI utilizando redes neuronales.
- Otros enfoques utilizan *gradient checkpointing* para reducir la cantidad de memoria utilizada por el método

*backpropagation* durante el entrenamiento de las redes neuronales.

**Generalizabilidad de los algoritmos de IA a la práctica clínica.** Si bien el tamaño de las bases de datos crecido sustancialmente, muchas todavía carecen de una variabilidad cercana a la real. Estas variaciones pueden generar sesgos en los diagnósticos.

- Una idea es introducir variabilidad artificial con aumentación de datos (*data augmentation*).
- Un enfoque alternativo (o complementario) es la normalización de las imágenes a un estándar común bajo la hipótesis de que la variabilidad se puede eliminar.

Un problema adicional es que los modelos de IA solo reconocen los patrones para los que fueron entrenados. Un sistema que reemplace a un médico en el análisis de una imagen donde se busca indicios de una enfermedad particular, pasaría por alto pistas sobre otro problema. Una alternativa es desarrollar modelos con una salida específica adicional para indicar un nivel de duda.

**Validación.** Los resultados de los sistemas de IA son validados habitualmente con dos juegos de datos independientes del entrenamiento (validación y test), aunque frecuentemente pertenecen a la misma base de datos. En medicina esto podría ser insuficiente, incluso para los casos donde se valida con otra base de datos (validación externa). Algunos autores sugieren que los modelos deberían ser sometidos a procesos de validación similares a los que se utilizan con drogas u otros procedimientos, donde se analizan los efectos a largo plazo.

Un tema central en la validación es la elección de las métricas de desempeño de los modelos.

(Reinke, 2021) es un documento actualizado dinámicamente por investigadores que ilustra las limitaciones de las métricas que se aplican frecuentemente en el campo del análisis de imágenes.

**IA explicable.** En medicina es importante conocer los fundamentos de cada decisión, pero las soluciones basadas en redes neuronales (incluyendo AP) pueden verse como una caja negra. La explicabilidad de la IA es un tema de investigación activo que excede a las aplicaciones en medicina. Una revisión de los enfoques para lograr explicaciones se puede ver en (Guidotti, 2018). Existen numerosos artículos que tratan el tema. En (Angelov, 2020) por ejemplo, se muestra un enfoque para explicar las salidas de modelos de AP y en (Lee, 2019) se puede ver una red neuronal “explicable” para la detección de hemorragias intracraneales agudas.

#### 4. OBJETIVOS

El objetivo principal del proyecto UTN8436 es contribuir a las transformaciones necesarias para que los sistemas de reconocimiento de patrones sobre imágenes médicas, que han logrado resultados satisfactorios en experimentos de investigación, se implementen en la práctica clínica.

Objetivos específicos:

- Detectar y validar los principales factores que dificultan la transición de sistemas entre los ambientes de investigación y de medicina aplicada.
- Estudiar en detalle las soluciones propuestas por la comunidad científica para cada una de las causas del punto anterior.
- Reproducir resultados de experimentos de diagnóstico

publicados, principalmente sobre WSI, y aplicar técnicas propuestas, modificaciones de las mismas o nuevos enfoques para la solución de alguno de los problemas particulares detectados.

- Realizar un seguimiento de los estándares de evaluación para técnicas de IA en medicina (tal como se explicó en la sección anterior, se encuentran en evolución) y evaluar tanto los resultados de los experimentos como los métodos propuestos según estos estándares.

#### 5. DESARROLLO

Después de un análisis profundo de los desafíos para la aplicación clínica de la IA, el proyecto UTN8436 se enfocará principalmente en un caso concreto del área de PD con aprendizaje débilmente supervisado. Se planea entrenar modelos de aprendizaje profundo con una imagen WSI completa combinando técnicas de compresión de imágenes y *gradient checkpointing*.

#### 6. FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

Además de la formación de los recursos humanos (docentes/investigadores y becarios) que integran el proyecto vigente, se busca albergar nuevos proyectos relacionados y promover el desarrollo tesis de todos los niveles en el tema.

Por otro lado, experiencia de esta línea de investigación enriquece la cátedra de Inteligencia Artificial.

#### REFERENCIAS

Acs, Balázs, Mattias Rantalainen, and Johan Hartman. "Artificial intelligence as the next

step towards precision pathology." *Journal of internal medicine* 288.1 (2020): 62-81.

Angelov, Plamen, and Eduardo Soares. "Towards explainable deep neural networks (xDNN)." *Neural Networks* 130 (2020): 185-194.

Colling, Richard, et al. "Artificial intelligence in digital pathology: a roadmap to routine use in clinical practice." *The Journal of pathology* 249.2 (2019): 143-150.

Kather, Jakob Nikolas, et al. "Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer." *Nature medicine* 25.7 (2019): 1054-1056.

Kobayashi, Soma, Joel H. Saltz, and Vincent W. Yang. "State of machine and deep learning in histopathological applications in digestive diseases." *World Journal of Gastroenterology* 27.20 (2021): 2545.

Litjens, Geert, et al. "A survey on deep learning in medical image analysis." *Medical image analysis* 42 (2017): 60-88.

Guidotti, Riccardo, et al. "A survey of methods for explaining black box models." *ACM computing surveys (CSUR)* 51.5 (2018): 1-42.

Lee, Hyunkwang, et al. "An explainable deep-learning algorithm for the detection of acute intracranial haemorrhage from small datasets." *Nature Biomedical Engineering* 3.3 (2019): 173-182.

Pantanowitz, Liron, et al. "Twenty years of digital pathology: an overview of the road travelled, what is on the horizon, and the emergence of vendor-neutral archives." *Journal of pathology informatics* 9 (2018).

Reinke, Annika, et al. "Common limitations of image processing metrics: A picture story." *arXiv preprint arXiv:2104.05642* (2021).

Sarker, Md Mostafa Kamal, et al. "Web-based efficient dual attention networks to detect COVID-19 from X ray images." *Electronics Letters* 56.24 (2020): 1298-1301.

Turner, Oliver C., et al. "Mini Review: The Last Mile—Opportunities and Challenges for Machine Learning in Digital Toxicologic Pathology." *Toxicologic pathology* 49.4 (2021): 714-719.

van der Laak, Jeroen, Geert Litjens, and Francesco Ciampi. "Deep learning in histopathology: the path to the clinic." *Nature medicine* 27.5 (2021): 775-784.

Yoshida, Hiroshi, and Tomoharu Kiyuna. "Requirements for implementation of artificial intelligence in the practice of gastrointestinal pathology." *World Journal of Gastroenterology* 27.21 (2021): 2818.

Zhou, S. Kevin, et al. "A review of deep learning in medical imaging: Image traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises." *Proceedings of the IEEE* vol 109, no. 5 (2021): 820-838.