



Vilniaus universitetas
Duomenų mokslo ir skaitmeninių
technologijų institutas
L I E T U V A



INFORMATIKOS INŽINERIJA (07 T)

Ataskaita už 2017-2018m. mokslo metus

Doktorantas Mindaugas Morkūnas

2018, Vilnius

Bendra informacija

- **Disertacijos pavadinimas:** Modelis navikų genetinių pokyčių ir biožymenų raiškos duomenų integravimui
- **Disertacijos vadovas:** dr. Povilas Treigys
- **Doktorantūros pradžia:** 2016 m.
- **Planuojama doktorantūros pabaiga:** 2020 m.

Informacija apie tyrimą

- **Tyrimo objektas:**
 - Skaitmeniniai pilno pjūvio patologijos vaizdai.
- **Tyrimo tikslas:**
 - Pasiūlyti naujus būdus vėžio ląstelių subpopuliacijų atpažinimui ir heterogeniškumo vertinimui.
- **Tyrimo uždaviniai:**
 - Sukurti ir ištirti naujus skaitmeninių patologijos vaizdų analizės metodus integruojant genetinius duomenis.
 - Sukurti programų sistemos prototipą, kuriame būtų įgyvendinti pasiūlyti vėžio ląstelių subpopuliacijų atpažinimo ir heterogeniškumo vertinimo būdai.
- **Planuojami rezultatai:**
 - Nauji vėžio ląstelių subpopuliacijų atpažinimo, jų heterogeniškumo vertinimo būdai ir juos įgyvendinantis programų sistemos prototipas.

2017 – 2018 metų darbo planas

○ **Moksliniai tyrimai:**

- Naviko kloninės struktūros predikcijos iš genetinių duomenų metodų tyrimas.
- Skaitmeninės patologijos vaizdų analizės naviko ląstelių subpopuliacijoms metodų tyrimas.

○ **Studijų planas:**

- Išlaikyti egzaminą „Skaitmeninis vaizdų apdorojimas“.
- Išlaikyti egzaminą „Duomenų analizės strategijos ir sprendimų priėmimas“.

○ **Dalyvavimas konferencijose:**

- Disertacijos teorinio tyrimo rezultatų pristatymas konferencijoje Lietuvoje.

○ **Publikacijų rengimas:**

- Teorinio tyrimo rezultatų publikavimas viename recenzuojamame periodiniame leidinyje.

Ataskaita už 2017-2018 metus

○ **Studijų plano vykdymas:**

- Išlaikyti egzaminai „Skaitmeninis vaizdų apdorojimas“ ir „Duomenų analizės strategijos ir sprendimų priėmimas“.
- Dalyvauta COST veiklos mookymuose “3rd OpenMultiMed Training School. Multi-scale and Multi-level Modeling Methodologies in Biomedicine”, Erlangen, Vokietija.
- Skaityti du pranešimai DMSTI seminaruose.

Ataskaita už 2017-2018 metus

○ **Moksliniai tyrimai:**

- Navikų ląstelių atpažinimo ir segmentavimo metodų tyrimas.
- Naviko ląstelių mikroaplinkos tyrimas.
- Naviko kloninės struktūros predikcijos iš genetinių duomenų metodų tyrimas (atlikta pirmais studijų metais).

○ **Straipsniai:**

- Morkūnas, Mindaugas; Treigys, Povilas; Bernatavičienė, Jolita; Laurinavičius, Arvydas; Korvel, Gražina. Machine learning based classification of colorectal cancer tumour tissue in whole-slide images // Informatica. Vilnius : Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos institutas. ISSN 0868-4952. 2018, Vol. 29, no. 1, p. 75-90. DOI: 10.15388/Informatica.2018.158.

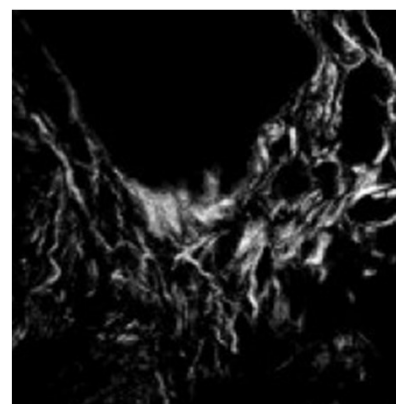
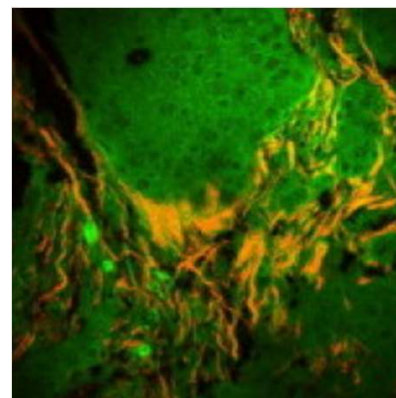
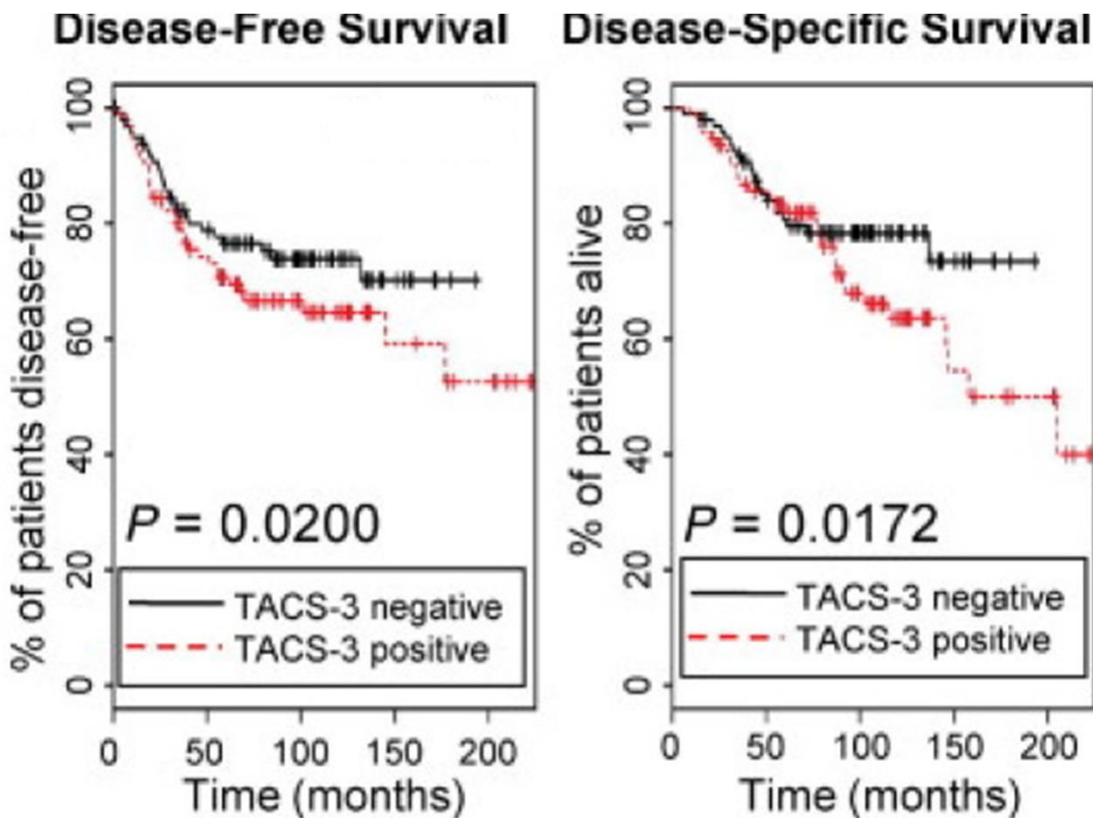
Ataskaita už 2017-2018 metus

○ **Pranešimai konferencijose:**

- Konferencija "9th International workshop on Data Analysis Methods for Software Systems (DAMSS)", November 30 - December 2, 2017, Druskininkai, Lietuva. Morkūnas, Mindaugas; Treigys, Povilas; Bernatavičienė, Jolita; Laurinavičius, Arvydas. "Impact of colour on colorectal cancer tissue classification in hematoxylin and eosin stained histological images". Žodinis pranešimas.
- Konferencija "Innovative Pathology", September 20, 2018, Vilnius, Lietuva. M.Morkūnas. "Tumor Microenvironment – Learning from Collagen Framework". Žodinis pranešimas.

Naviko ląstelių mikroaplinkos tyrimas

Kolagenas yra svarbus prognostinis rodiklis



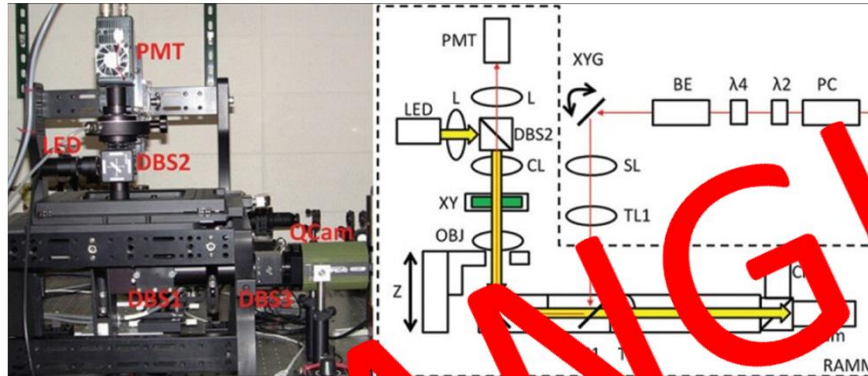
Tumor Associated Collagen Signatures (TACS-3) – navikų kolageno struktūros išvestinis parametras, leidžiantis stratifikuoti pacientus į prognostines grupes.

Matthew W. Conklin "Aligned Collagen Is a Prognostic Signature for Survival in Human Breast Carcinoma" Am J Pathol. 2011 Mar

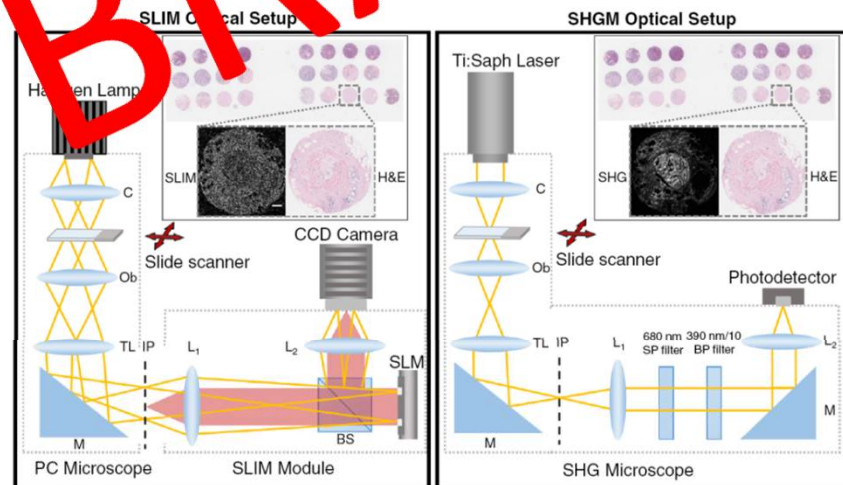
Kolageno struktūros vizualizavimas navikų preparatuose.

Specializuotos technologijos

M.W. Conklin, 2011, "Aligned Collagen Is a Prognostic Signature for Survival in Human Breast Carcinoma"

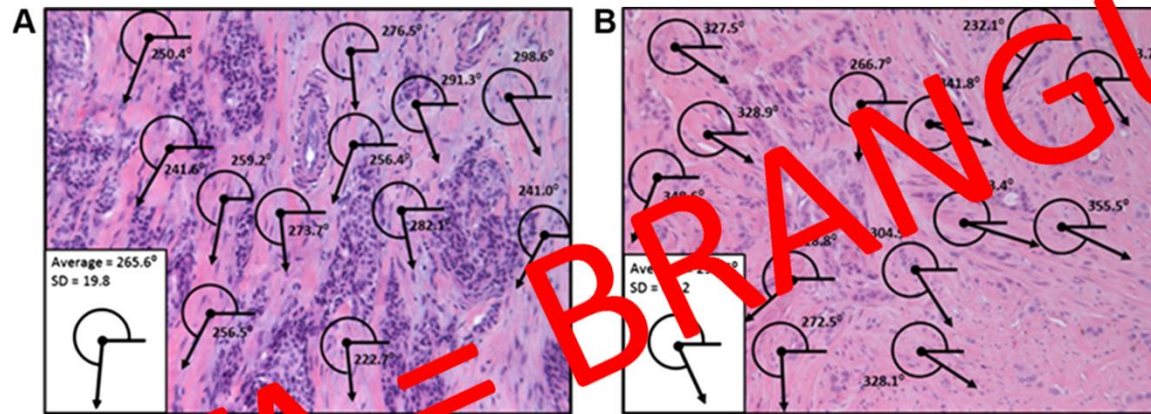


Jeremy S. Brecht, 2014, "Automated quantification of aligned collagen for human breast carcinoma prognosis"



Kolageno struktūros vizualizavimas navikų preparatuose.

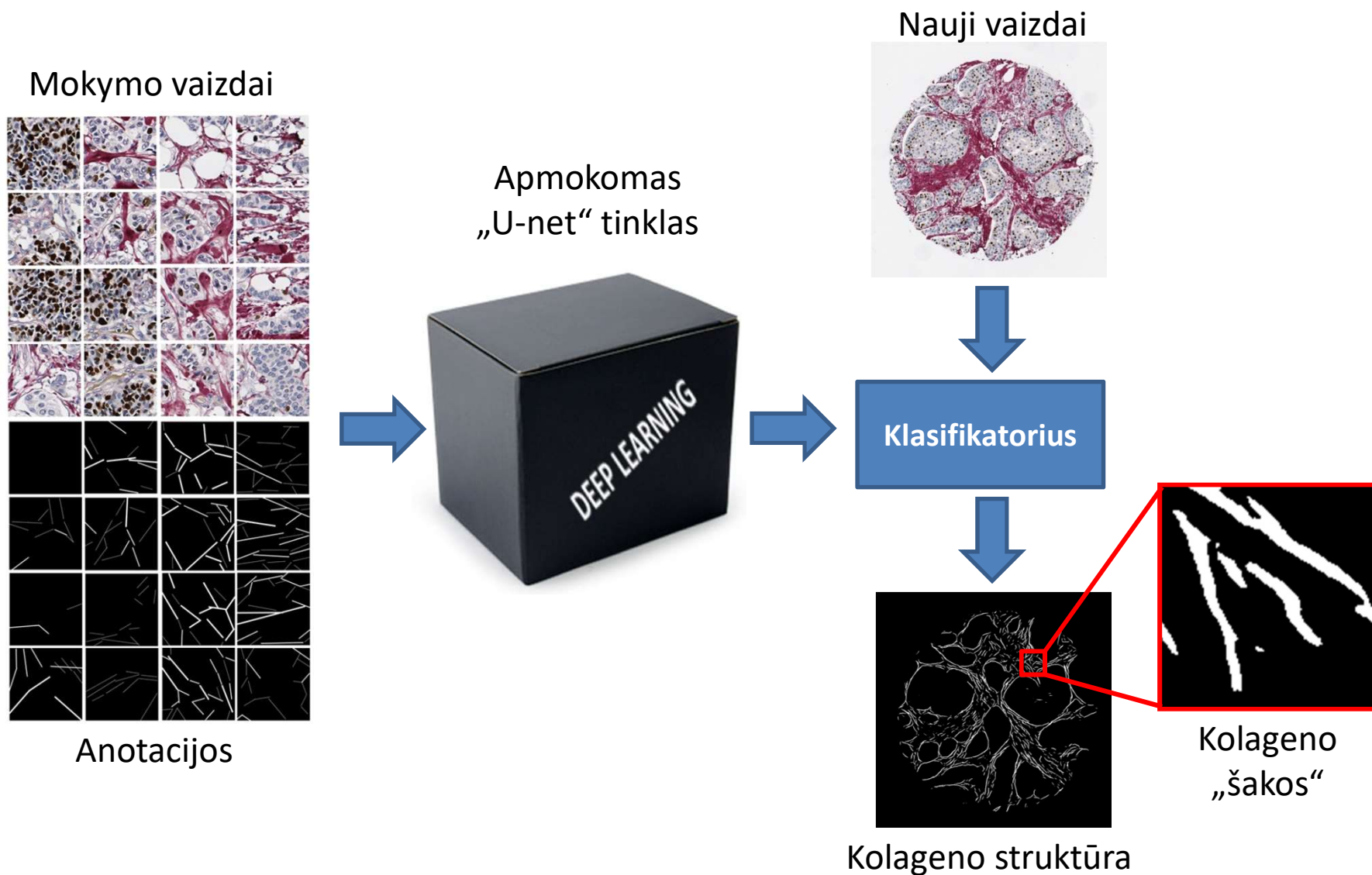
Pigi alternatyva



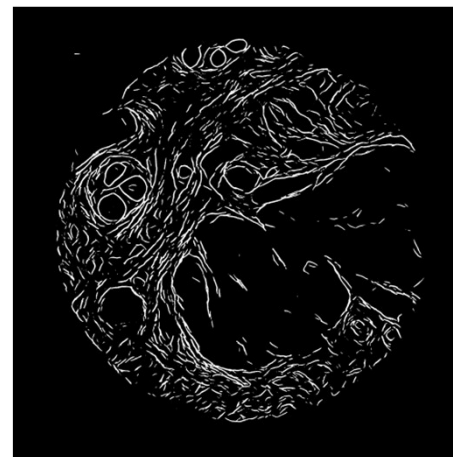
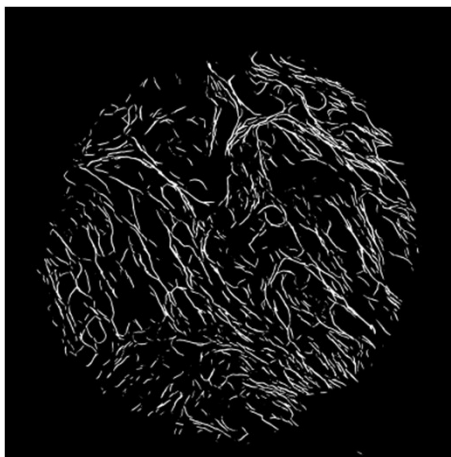
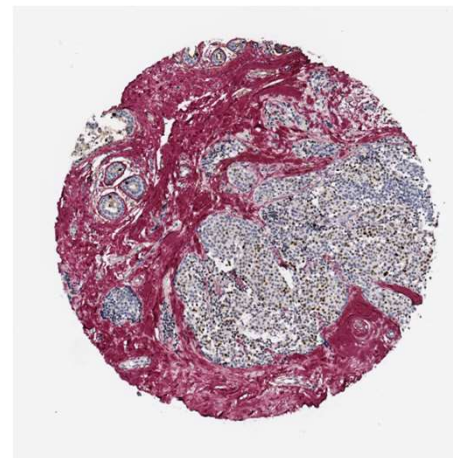
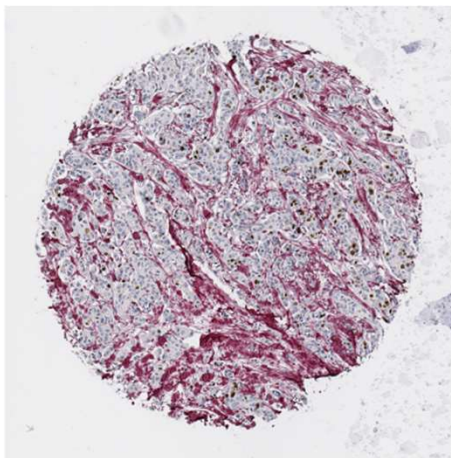
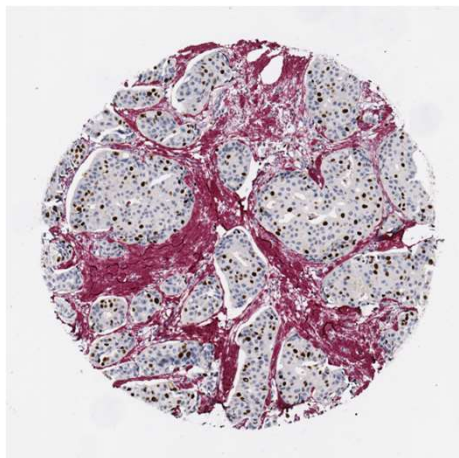
- Regarding the determination of the organization of collagen, this was aided by **drawing vectors** in freely available image analysis software.
- A number of 12-15 lines **were drawn** until the overall stromal orientation of the tumor was captured alongside these lines.

T.J.A. Dekker "Disorganised stroma determined on pre-treatment breast cancer biopsies is associated with poor response to neoadjuvant chemotherapy: Results from the NEOZOTAC trial" Mol Oncol. 2015 Jun

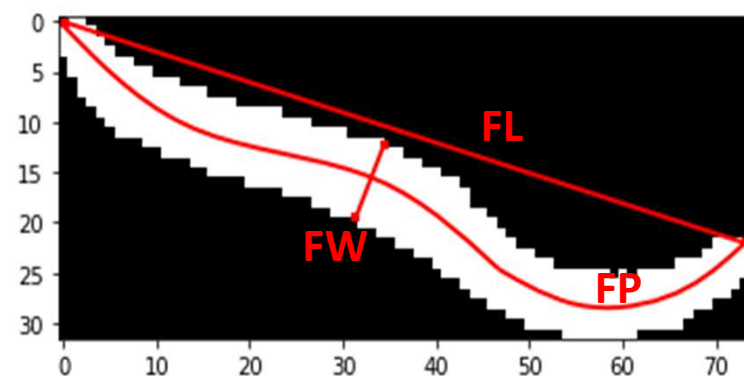
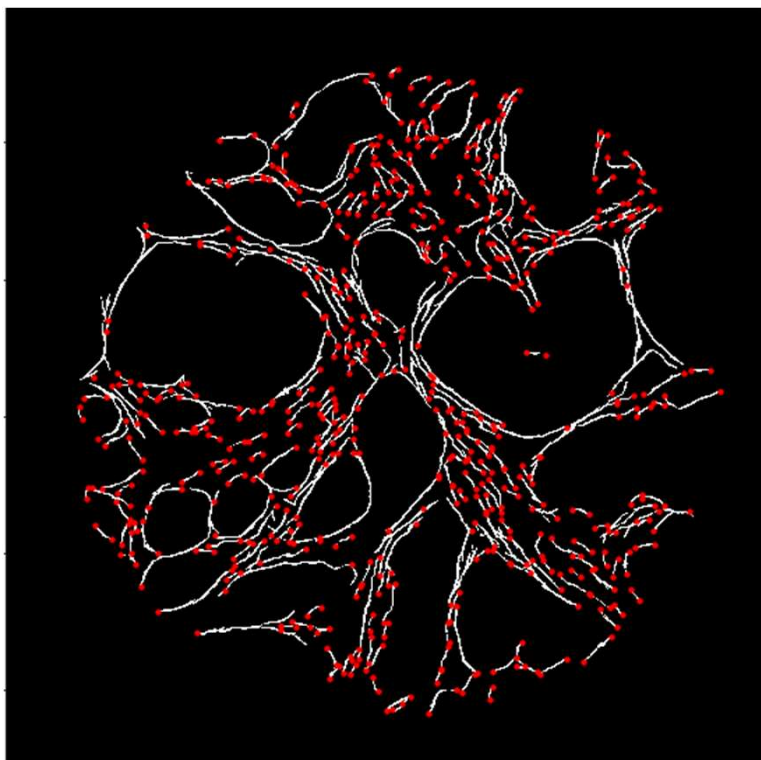
Kolageno struktūros atpažinimas šviesinės mikroskopijos vaizduose naudojant gilaus mokymo neuroninį tinklą



Kolageno struktūros atpažinimas šviesinės mikroskopijos vaizduose (pavyzdžiai)

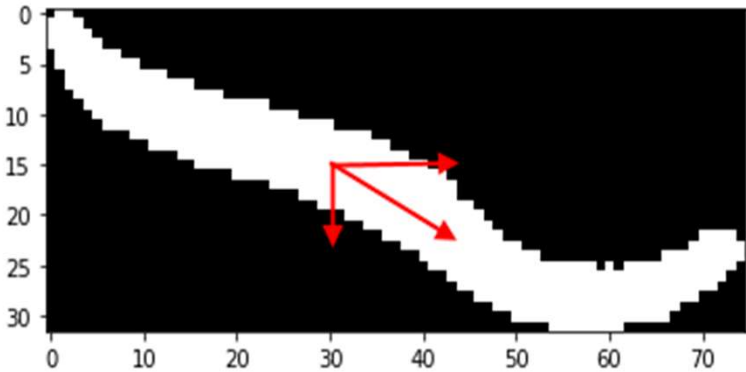
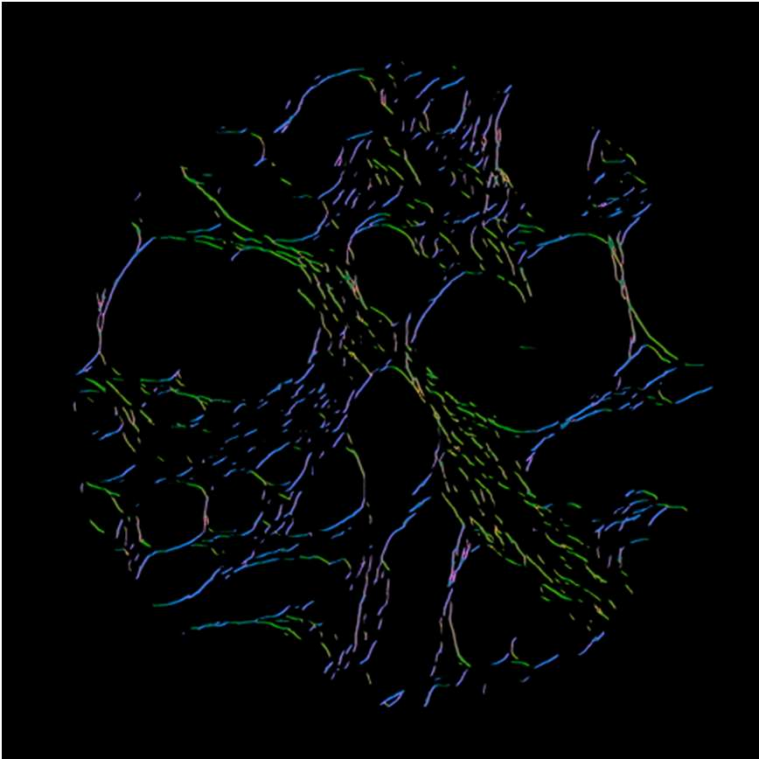


Kolageno struktūros atpažinimas šviesinės mikroskopijos vaizduose (požymių išskyrimas)



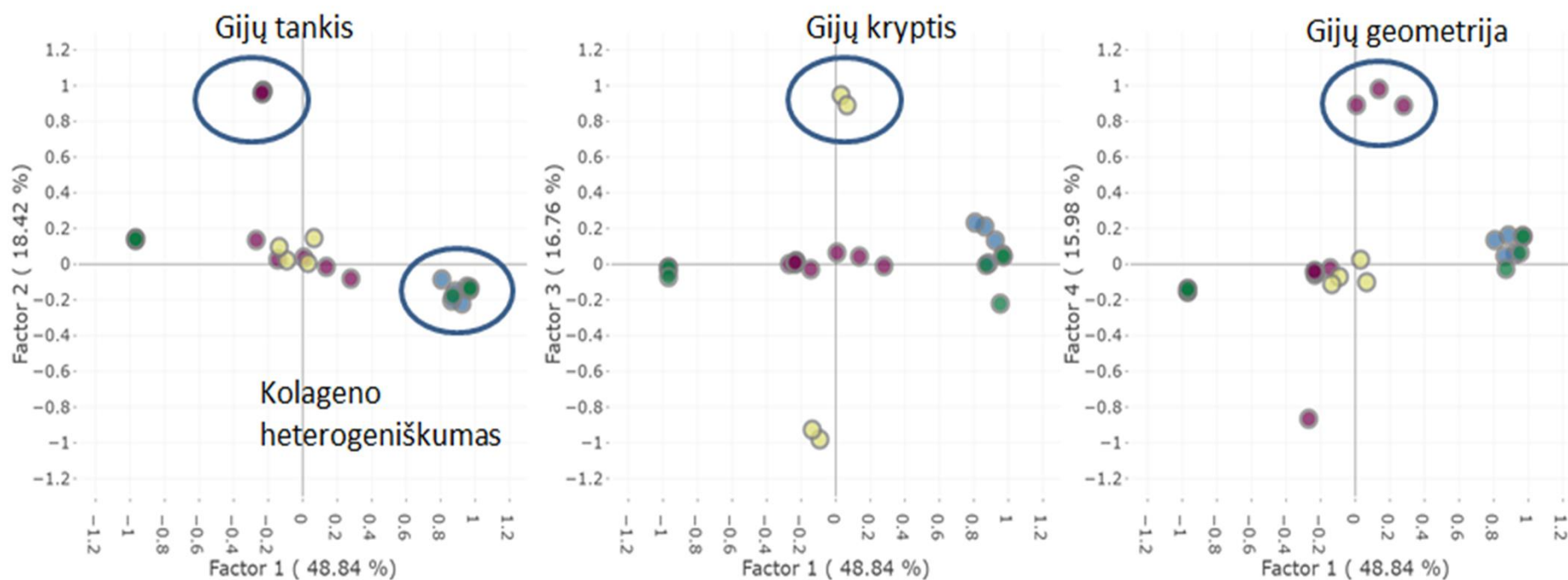
Kolageno gijų geometrija		
FW	Plotis	
FL	Ilgis	
FP	Vidurio linijos ilgis	
FS	Tiesumas	$= FL / FP$
FD2	Tankis n=2	Vidutinis atstumas iki n kaimynų
FD4	Tankis n=4	
FD8	Tankis n=8	
FD16	Tankis n=16	

Kolageno struktūros atpažinimas šviesinės mikroskopijos vaizduose (požymių išskyrimas)



stdMag	Standard deviation	Gijų kryptis
meanMag	Mean	
medianMag	Median	
stdAng		
frdMag	Fractal dimension	Fraktalinės charakteristikos
frdAng		
lacMag	Lacunarity	
lacAng		
enrMag	Energy	Kolageno tekstūra
conMag	Contrast	
homMag	Homogeneity	
entMag	Entropy	
enrAng		
conAng		
homAng		
entAng		

Faktorinė kolageno struktūros vaizdų požymių analizė

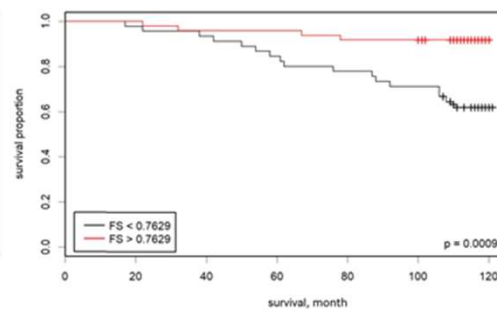
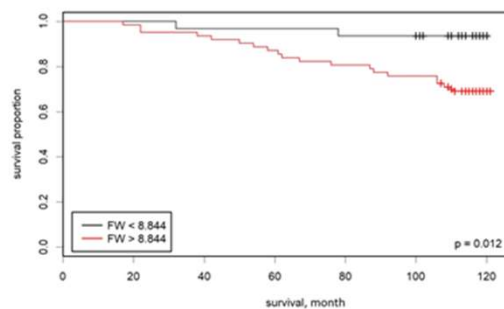
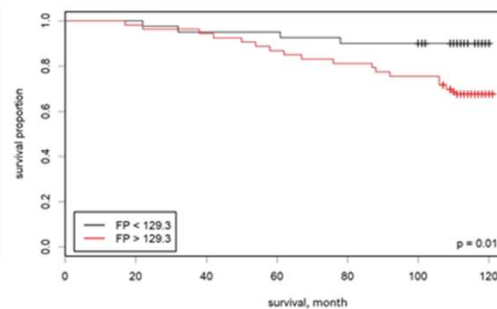
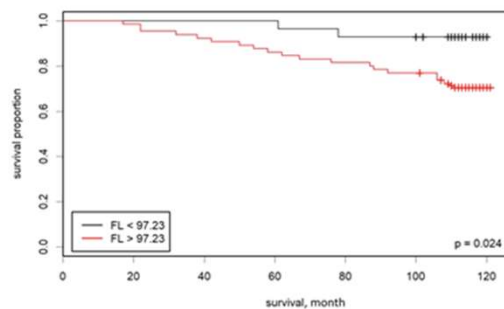


- Gijų geometrijos požymiai
- Fraktalinės charakteristikos
- Kolageno tekstūros požymiai
- Gijų krypties požymiai

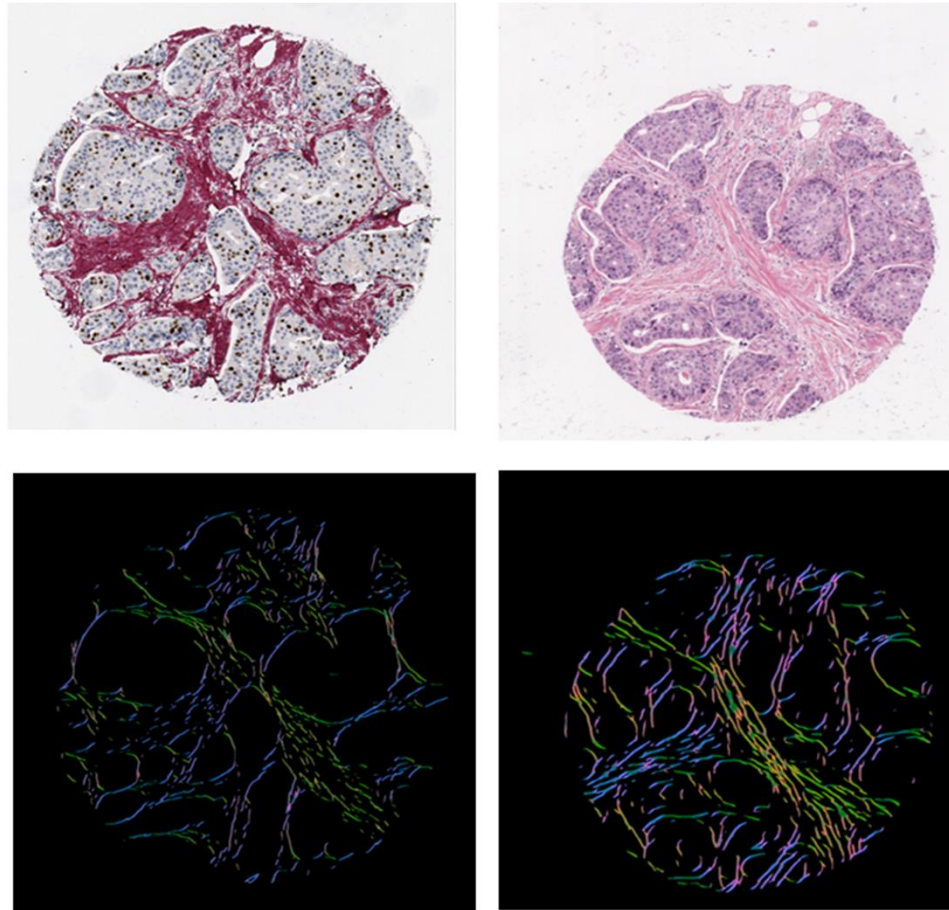
Klinikinis kolageno struktūros požymių validavimas

Kokso proporcingo pavojingumo modelis

	Pavojingumo santykis	p-vertė	95% patikimumo intervalas	
			apatinė riba	viršutinė riba
Paciento amžius	1.047	0.0240	1.006	1.090
“Gijų geometrija” (4 faktoriai)	1.200	0.0148	1.036	1.389
“Kolageno heterogeniškumas” (1 faktoriai)	0.951	0.0495	0.905	0.999

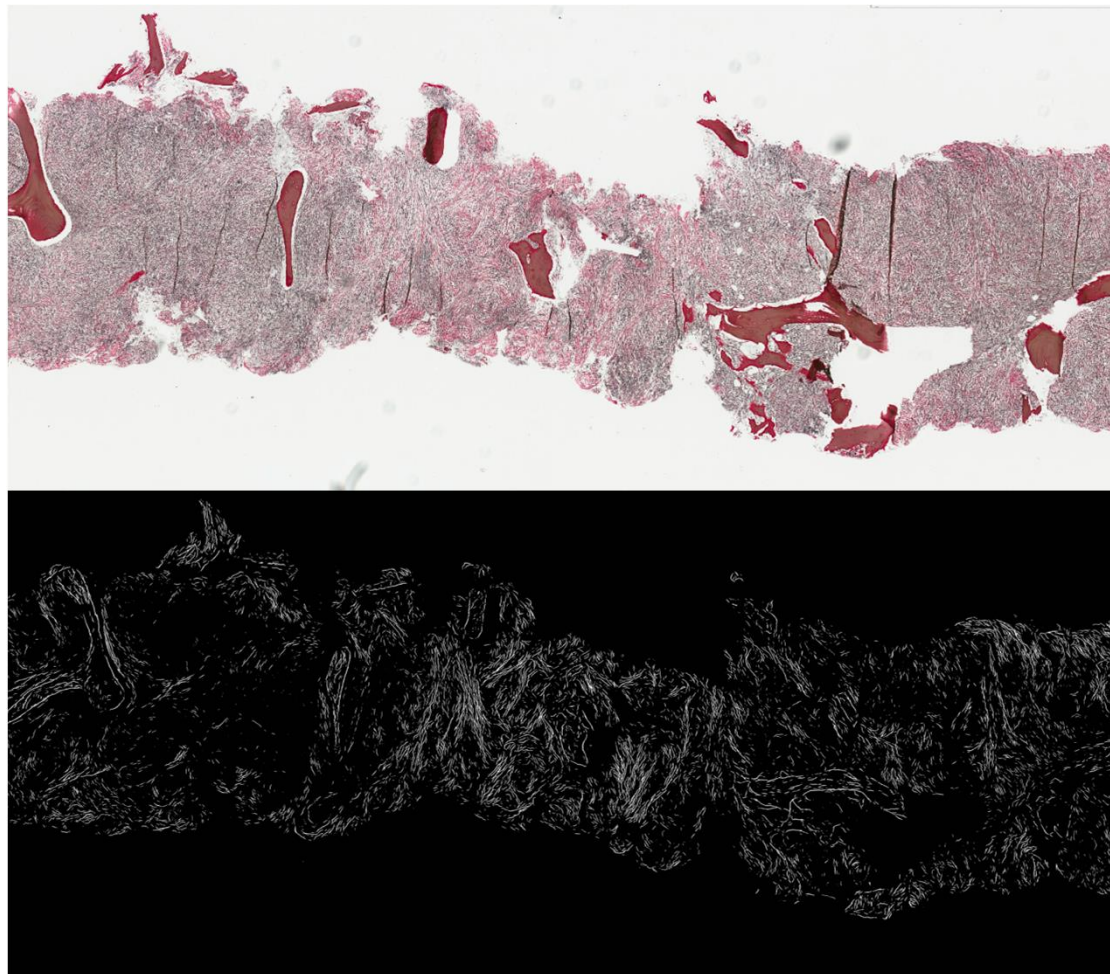


Metodo lankstumas



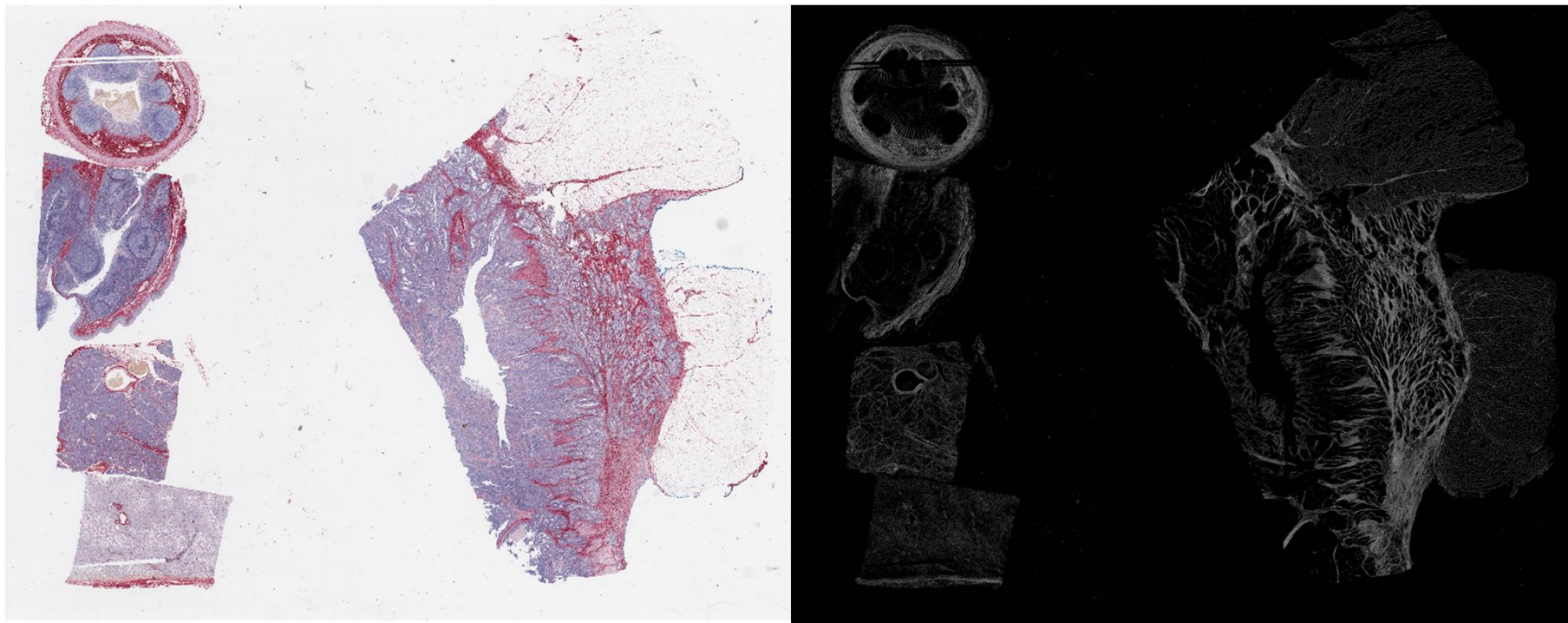
Du to paties krūties vėžio naviko mikropreparatai nudažyti skirtingais dažais - „Sirius-Red“ ir „HE“ (viršuje, iš kairės į dešinę) ir atitinkamai jų kolageno struktūros atpažintos to paties U-net modelio (apačioje).

Metodo lankstumas



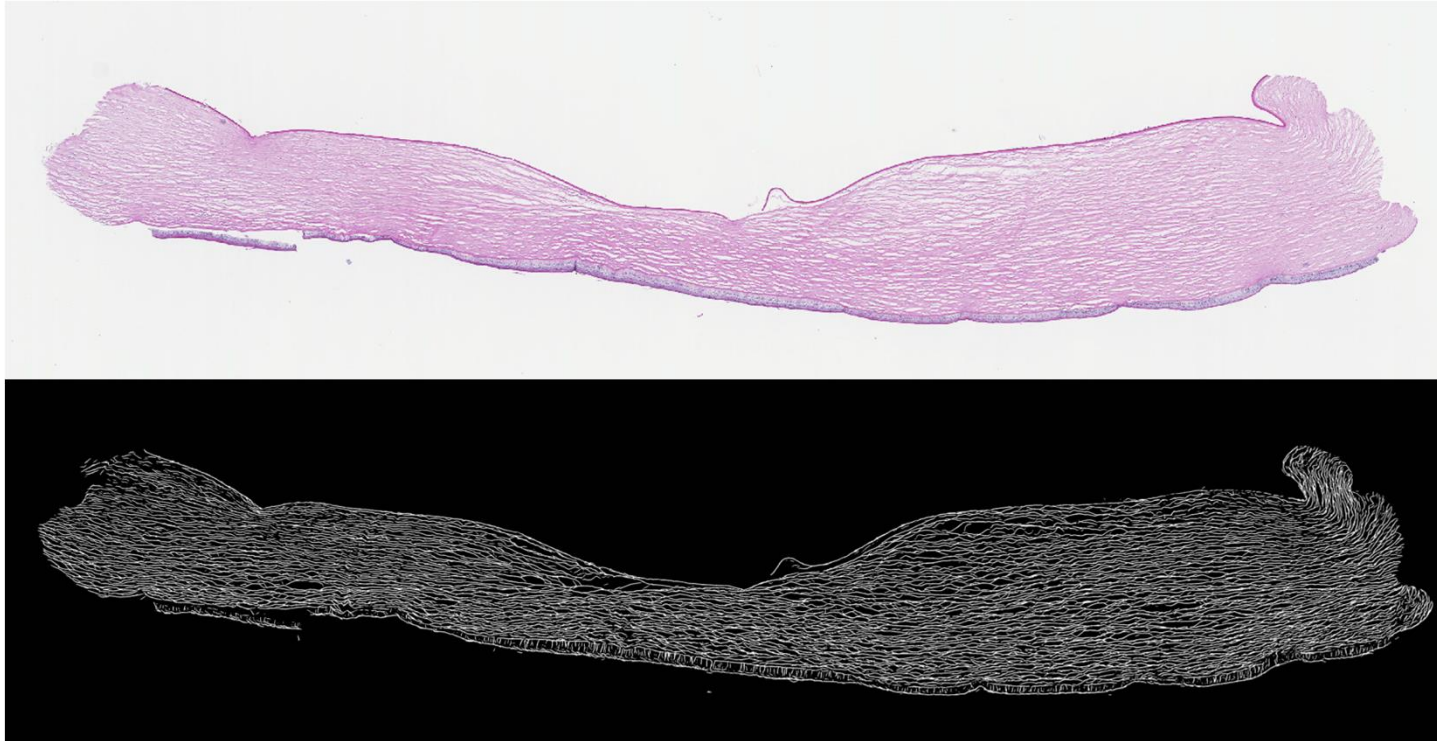
Limfoma, kaulų čiulpų audinyje. Preparatas dažytas GSPS metodu (viršuje) ir kolageno struktūra (apačioje)

Metodo lankstumas



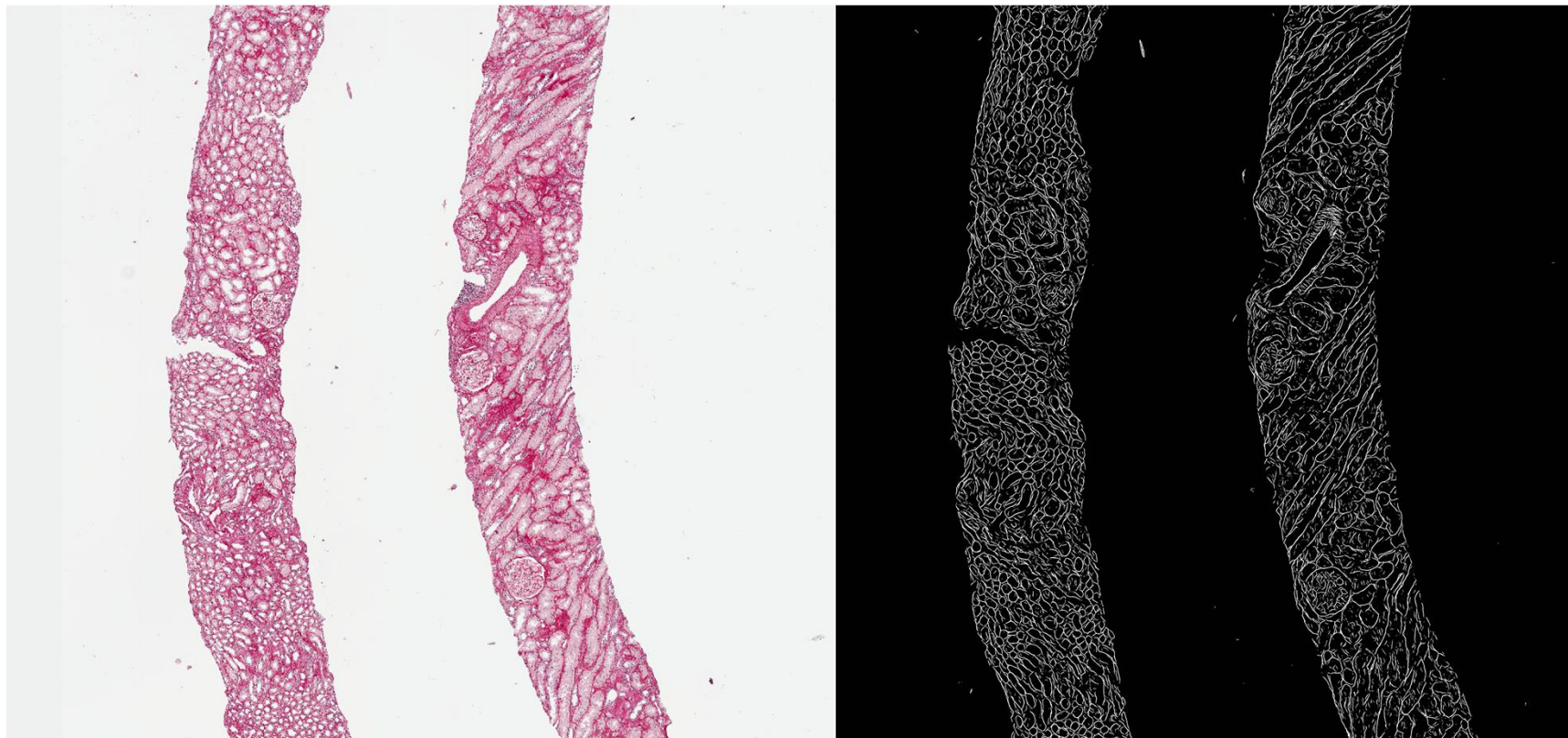
Storosios žarnos vėžio preparatas nudažytas „Sirius-Red“ metodu (kairėje) ir kolageno struktūra (dešinėje)

Metodo lankstumas



Sveikos ragenos preparatas dažytas PAS metodu (viršuje) ir kolageno struktūra (apačioje)

Metodo lankstumas



Inksto biopsija nudažyta „Sirius-Red“ metodu (kairėje) ir kolageno struktūra (dešinėje)

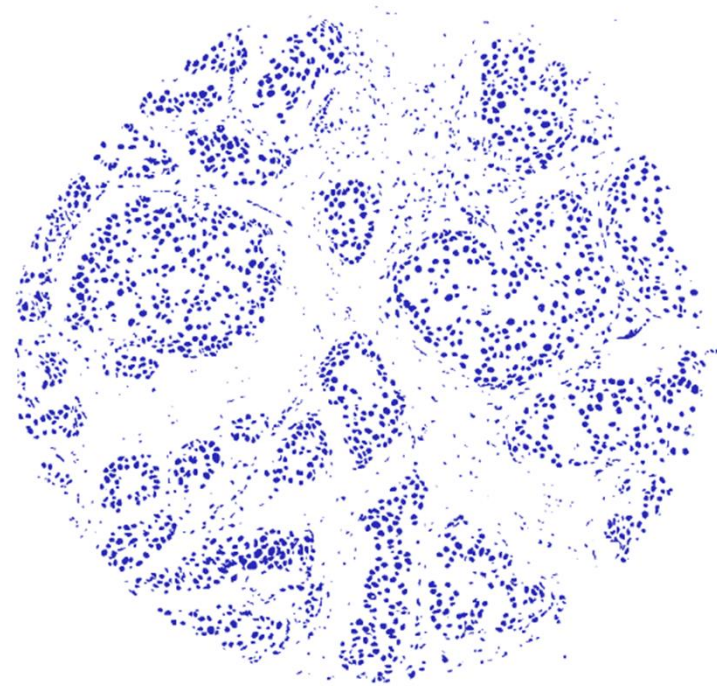
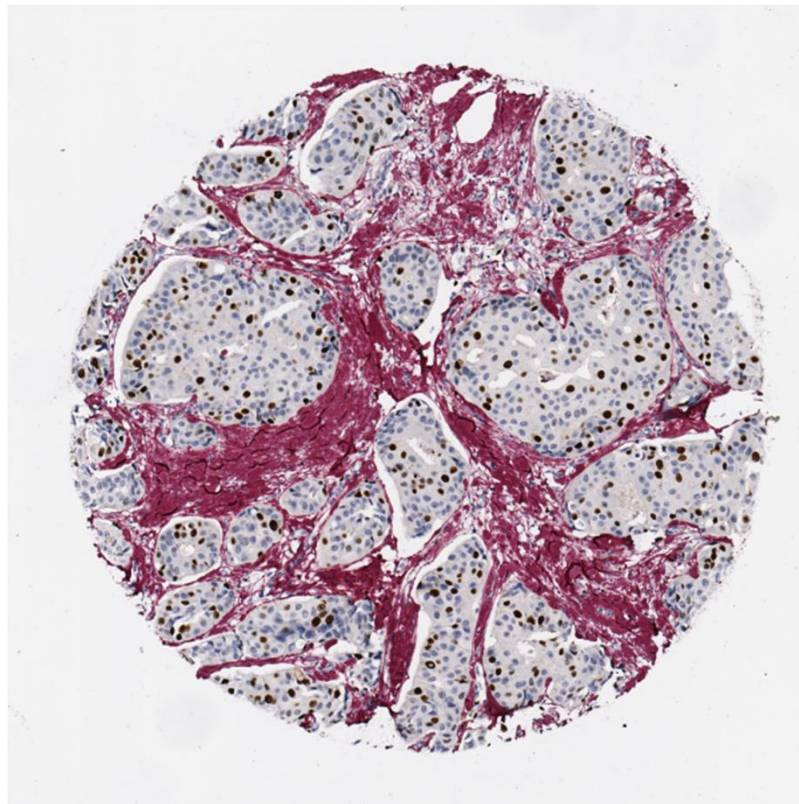
Išvados

- Gilaus mokymo neuroninis tinklas gali būti efektyviai išmokintas atpažinti kliniškai reikšmingą kolageno struktūrą šviesinės mikroskopijos vaizduose. Tai pilnai automatinis ir pigia vaizdinimo technologija paremtas kolageno struktūros analizės metodas.
- Metodo lankstumas leidžia jį naudoti ne tik navikinių patologijų tyrimuose ir diagnostikoje, bet ir pritaikyti kitų su kolageno pokyčiais susijusių patologijų tyrimuose.

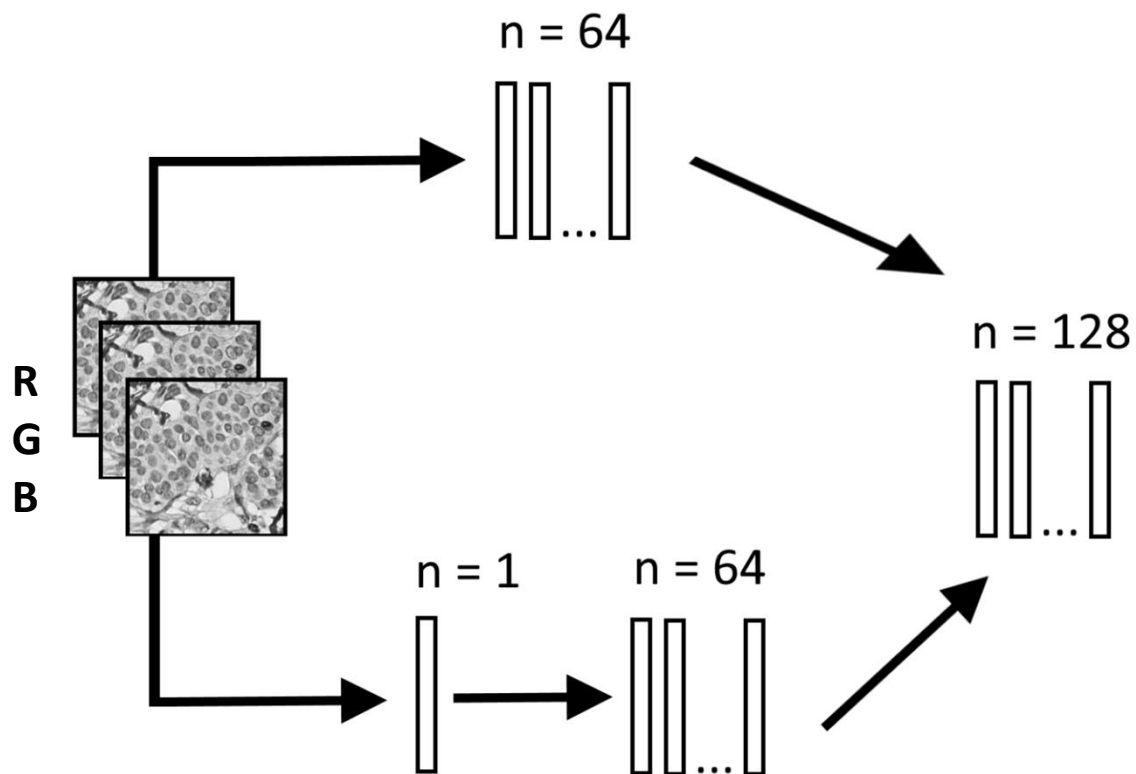
Navikų ląstelių branduolių atpažinimo ir segmentavimo metodų tyrimas

Histologiniai objektai navikų patologijos vaizduose

Ląstelių branduolių atpažinimas

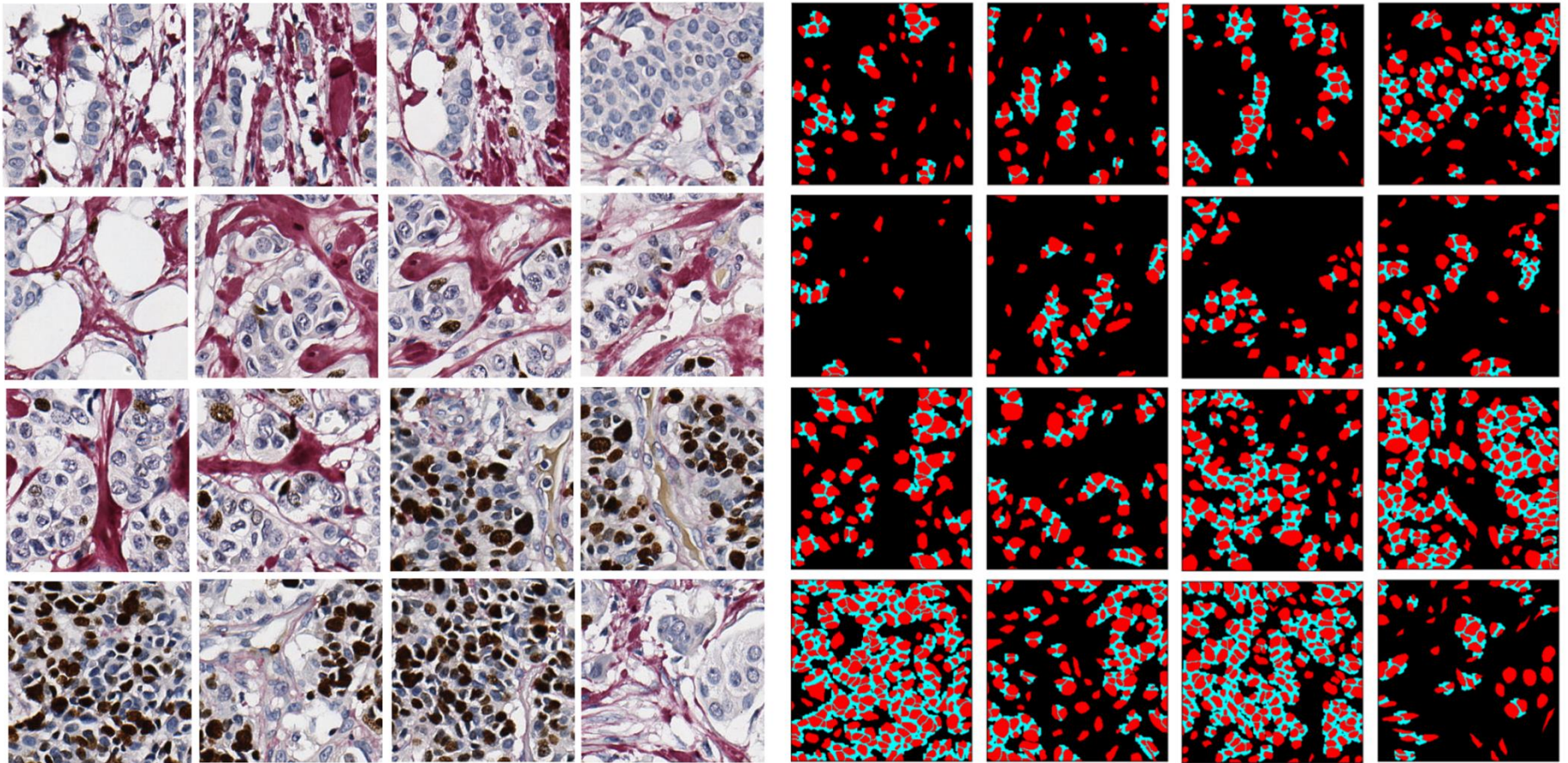


Ląstelių branduolių atpažinimas (U-net tinklo papildymas)

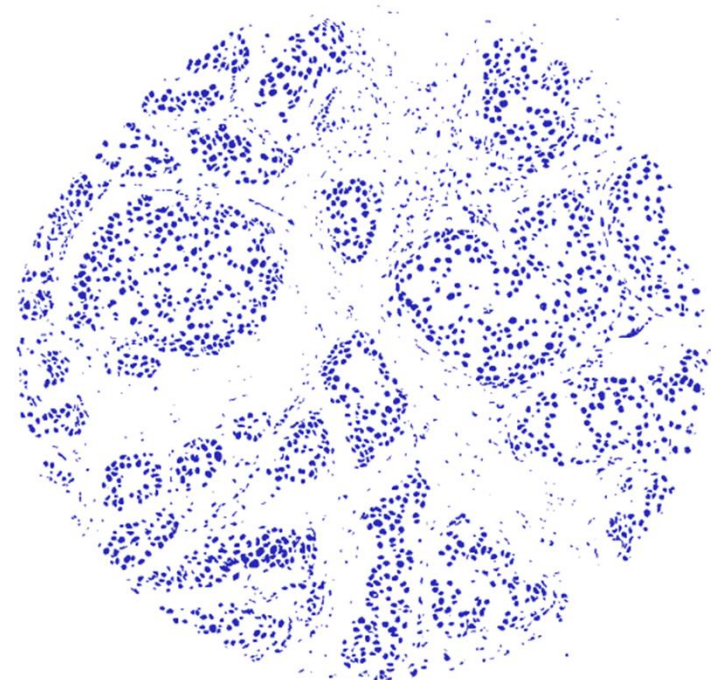
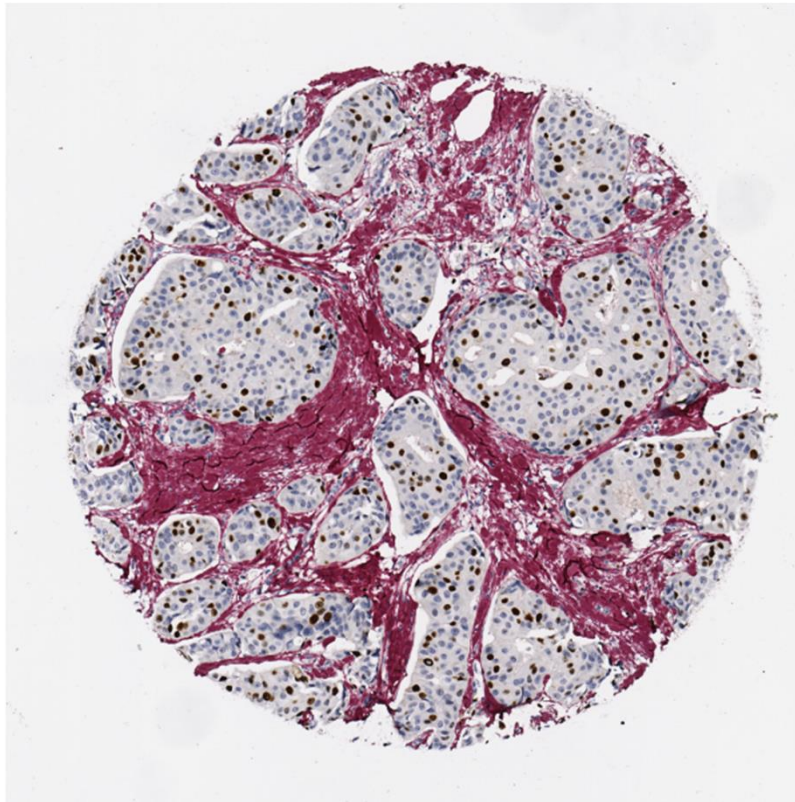
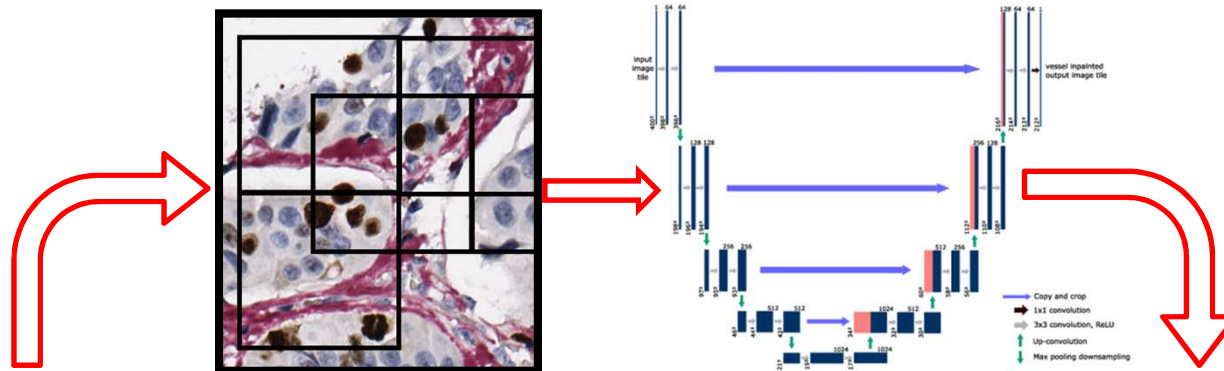


Ląstelių branduolių atpažinimas (apmokymo duomenys)

256 x 256 px, N = 72



Ląstelių branduolių atpažinimas ir segmentavimas



Tyrimas tęsiamas

- „U-net“ tinklo tikslumo į vertinimas nesant etaloninių duomenų.
- Atpažintų branduolių klasifikavimas:
 - Naviko ląstelės
 - Nepakitusių audinių ląstelės
 - Imuninės sistemos ląstelės
- Branduolių požymių išskyrimas ir klinikinis validavimas.

Ačiū už dėmesį