

**Como debería ser el formato
ideal de los cristales
virtuales?**



Pat D.

calidad



**pequeño
tamaño**



velocidad



Pat D.

JPEG2000 en microscopio virtual

– *pros y cons*

Nuestro viaje en busca del formato
optimal

Teemu Tolonen, MD, PhD
Jefe del departamento de patología, Fimlab
Laboratories, Tampere
Past president of the IAP – Finnish Division

Contenido

1. Ventajas de jpeg2000
2. ¿Como producir cristales virtuales .jp2 ?
3. Jpeg2000 de proporcion fijo (35:1) vs calidad fijo
4. JPEG2000 y analisis de imagen
5. En contra

Conflicto de interés: nada

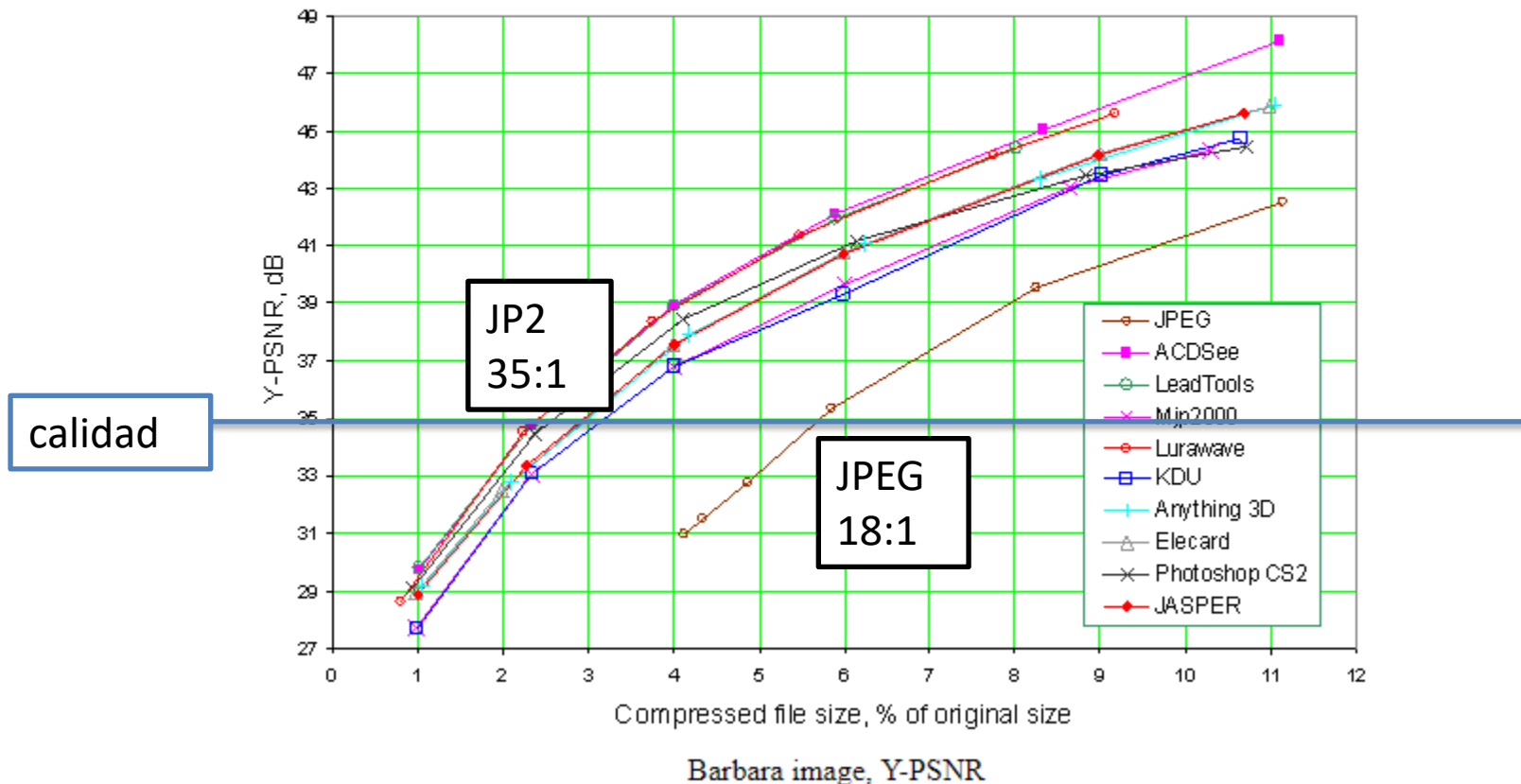
1. Ventajas de jpeg2000

- Gastos cumulativos de 100% digitalizacion estan bloqueando la adoptacion de patologia digital
- Precio de disco duro es todavia intolerable
- Tamaño de cristales virtuales es demasiado grande usando otros formatos
 - Por ejemplo en promedio 1.5-2GB utilizando Hamamatsu Nanozoomer 40X resolucion (0.23um/pix, jpg Q80)

En comparacion a jpeg regular, JPEG2000 ofrece compresión mas alta, manteniendo la calidad

Y-PSNR is the difference in brightness component. One JPEG codec is also plotted on graphs. On the following graph one can see that JPEG is far behind the JPEG 2000.

Warning: this is only one of eight graphs from our comparison! All of them can be found in the PDF with comparison.



Validacion de JPEG2000 en diagnóstico clinical

- Sistema GE-Omnyx (Snead et al
Histopathology 2015)
- > 3000 casos: calidad diagnóstico non-inferior
ál microscopio convencional
- Tamaño promedio de cristales virtuales
solamente 203MB – compresión muy alta

2. ¿Como producir cristales virtuales .jp2 ?

- Escaneres no son compatibles

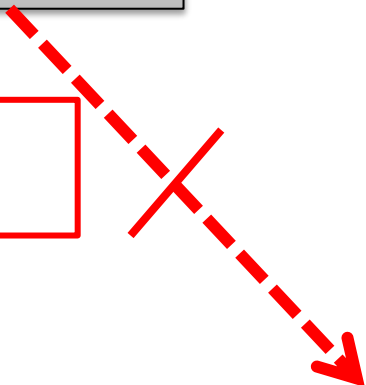
Caso normal



Formato propietario
.ndpi (=jpg Q80 + metadata)

~1.5 GB

Dura 7 min
Calidad inferior



Caso Tampere



.tif

~30 GB



JP2 converter



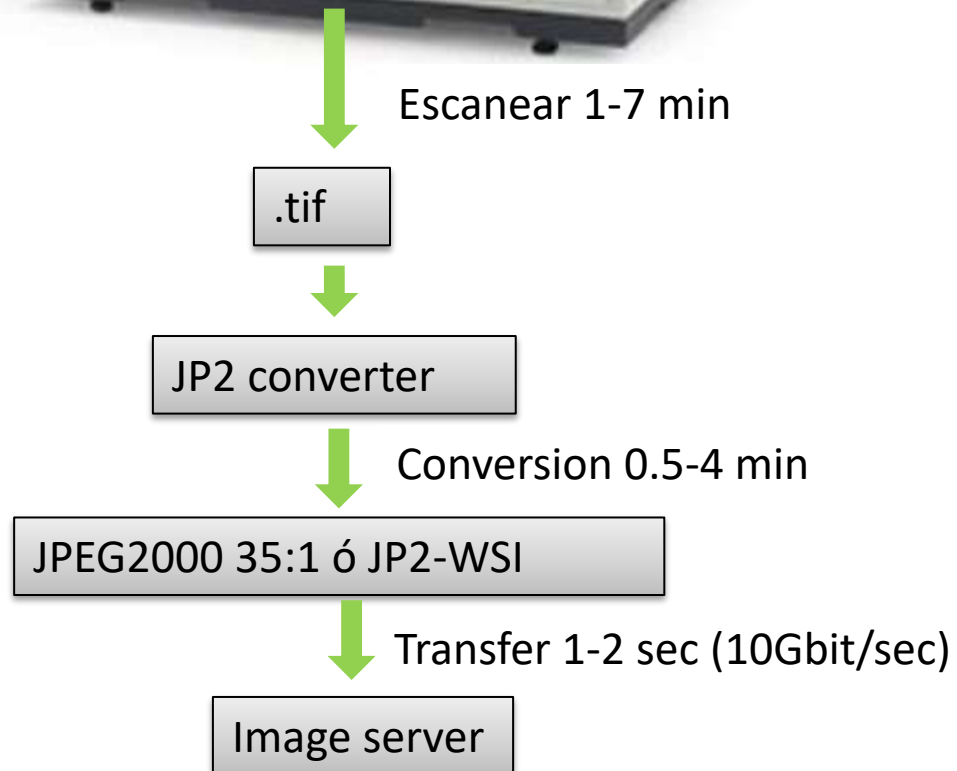
JPEG2000 35:1 ó JP2-WSI

~0.2-0.6 GB

Cambios indispensables en "default" hardware

- RAM desde original 30 GB hasta 96 GB
- 8 TB SSD adicionales
- Alocacion de nucleos: 5 para escaner y 7 para convertir
- **IMPORTANTE:** conversion es más rapido que escaneo
- Desde 2016 el sistema funciona muy bien

Caso Tampere



3. JPEG2000 de proporción fijo 35:1 vs optimizado para cristales virtuales (JP2-WSI)

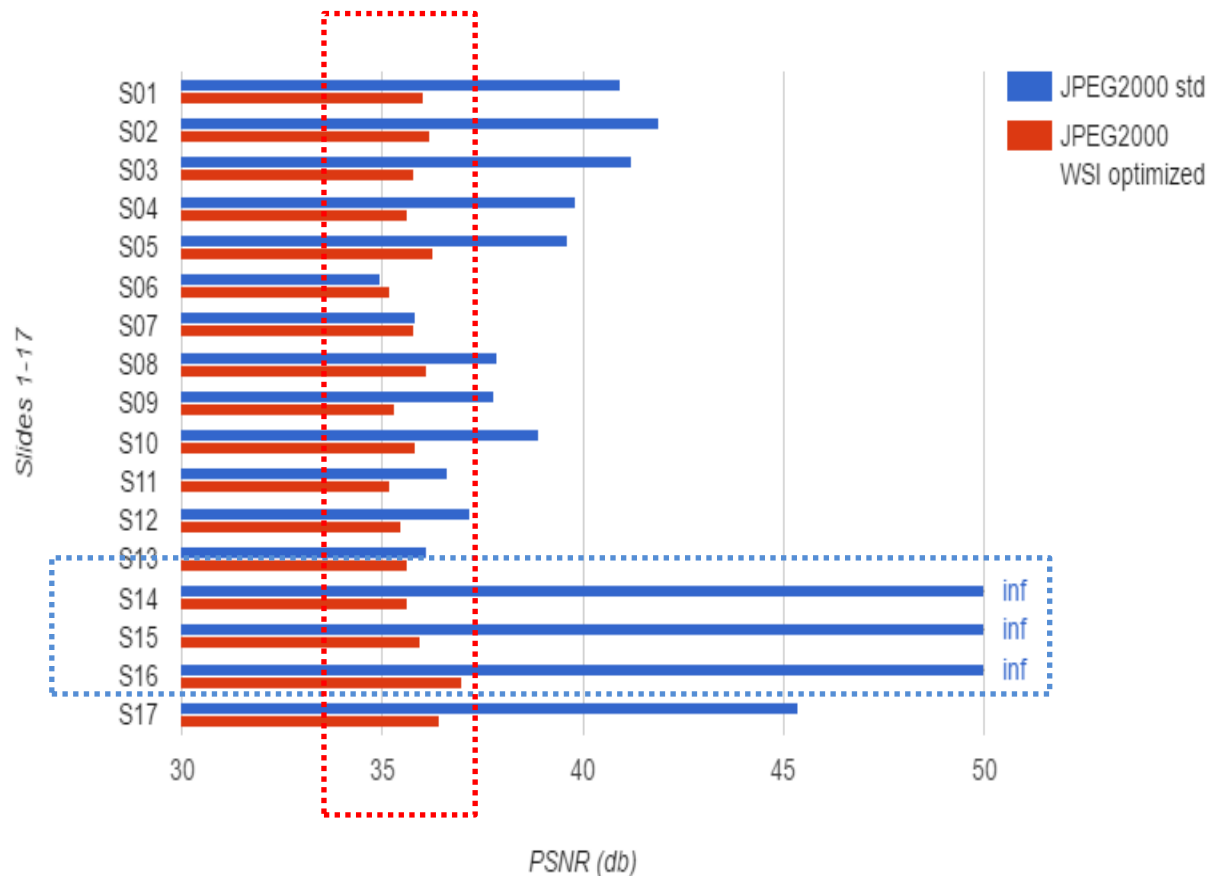
- Helin H, Tolonen T, Ylinen O, Tolonen P, Näpänkangas J, Isola J. Optimized JPEG 2000 compression for efficient storage of histopathological whole-Slide images. J Pathol Inform 2018;9:20.

- Hasta 2016 utilizabamos fixed ratio 35:1
 - ~0.6 GB/cristal
- En los cristales hay mucha variación en el % tejido - algunos tienen mucho (resecciones), otros muy poco (biopsias)
- JPEG2000 es más eficiente en los areas vacios
- Por eso, proporcion fijo 35:1 resulta en diferencias en la calidad de imagen (PSNR)

- En 2016 inventamos JP2-WSI
(Onni Ylinen, Jilab)
- Nueva parametrización de JPEG2000
optimizado para whole slide images
- Compresión del fondo y del tejido optimizados
- Calidad fijado a PSNR ~ 36 dB (igual a jpg Q80)
- Kakadu version 7.5 and up

(Kakadu es una empresa Australiense que provee una biblioteca de jpeg2000)

- En cristales con poco tejido, jpeg2000 proporcion fijo 35:1 resulta a lossless compression (cristales 14-16). Es decir, buen calidad pero gastando disco duro.
- **Nuevo parametrizacion de jpeg2000 resulta a calidad fijo con maximo compresion de areas vacios**



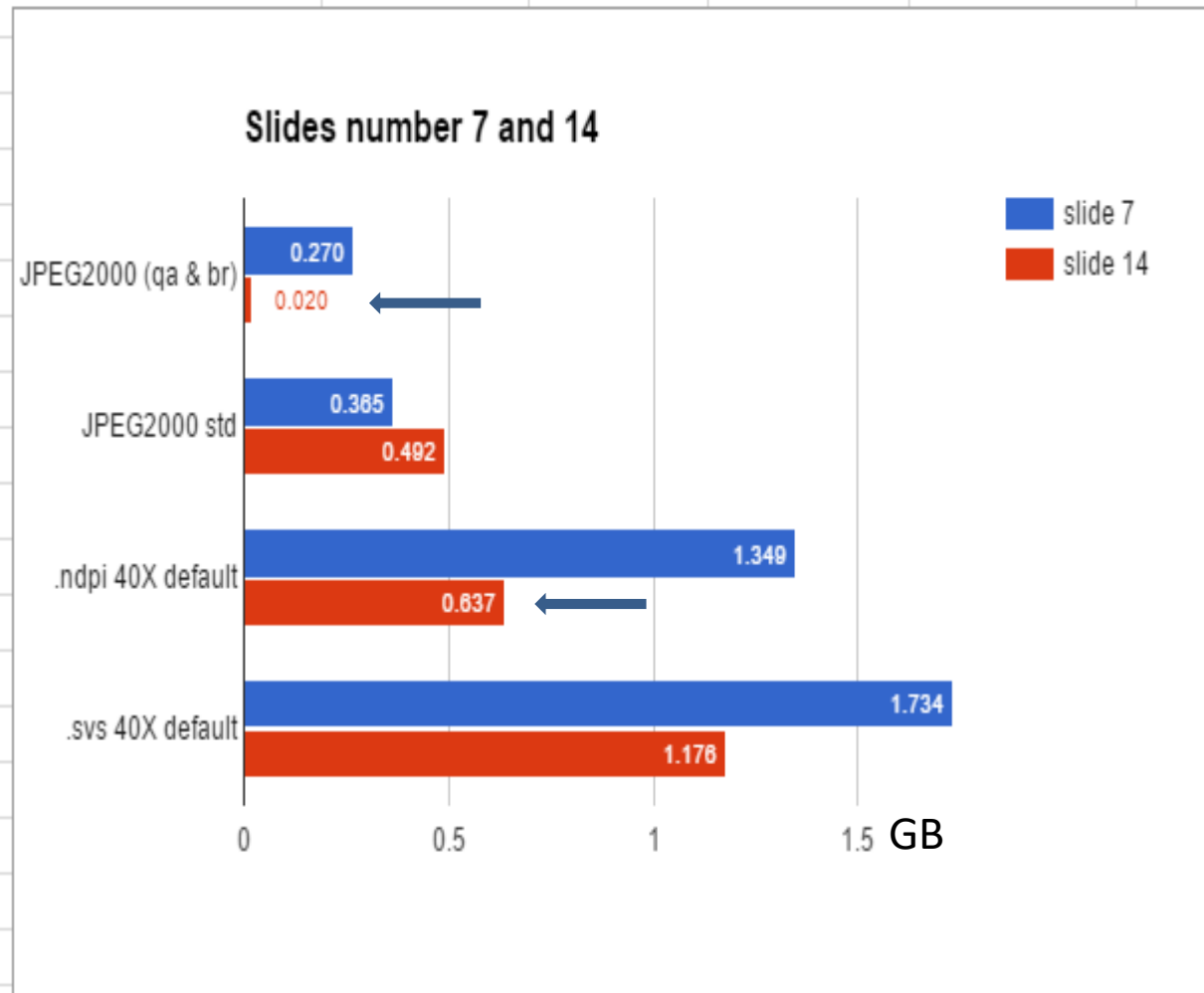
Con JP2-WSI, la calidad del imagen es igual que jpg Q80 (PSNR 36 dB) pero su compresion 30 veces mas (Slide 14)

Slide 7
>50% tejido

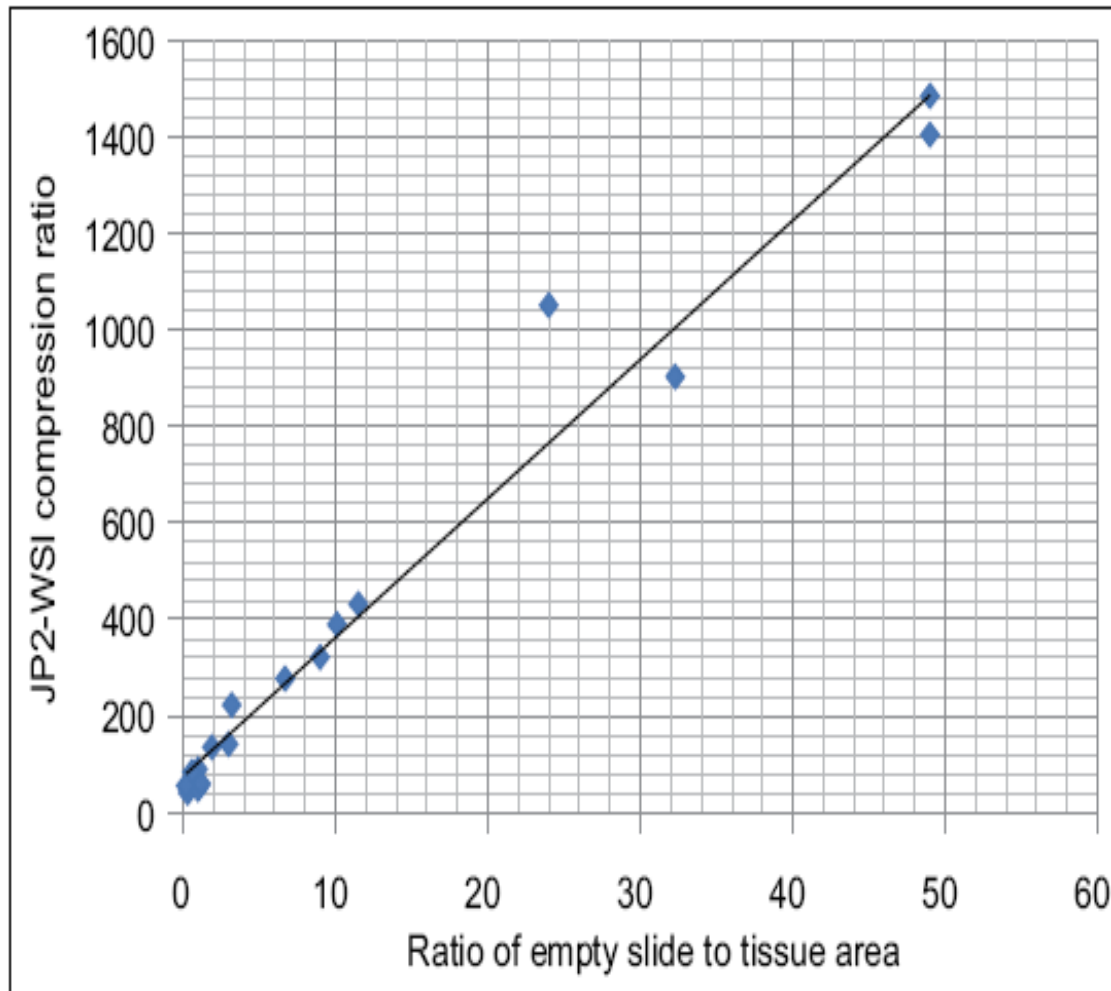
Slide 14
<5% tejido

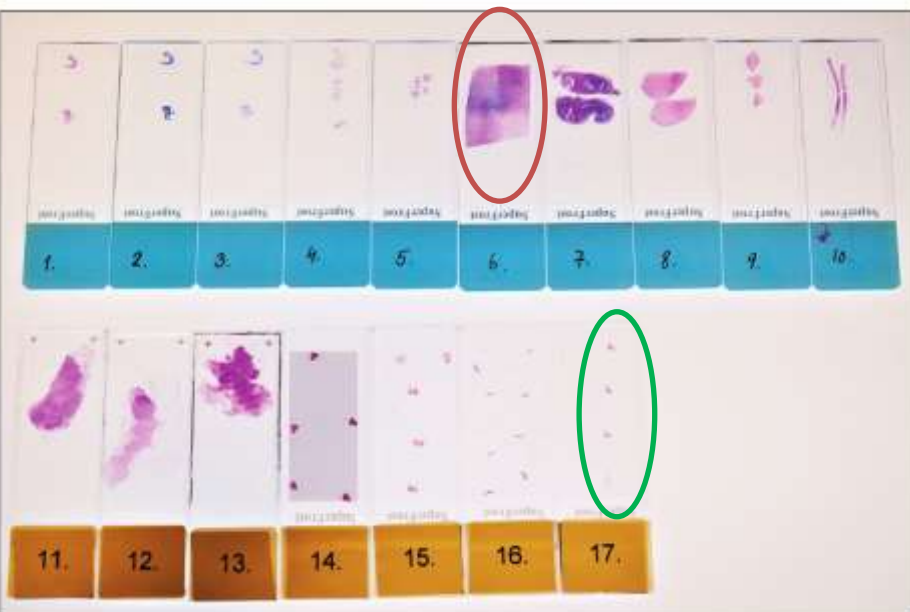


Area
escaneado



Compresion utilizando JP2-WSI es proporcional al % tejido, no area escaneado





- En patología tenemos muchos cristales con poco tejido pero gran area escaneado (14-17.)
- La ventaja de JP2-WSI es **inmenso** en esos casos

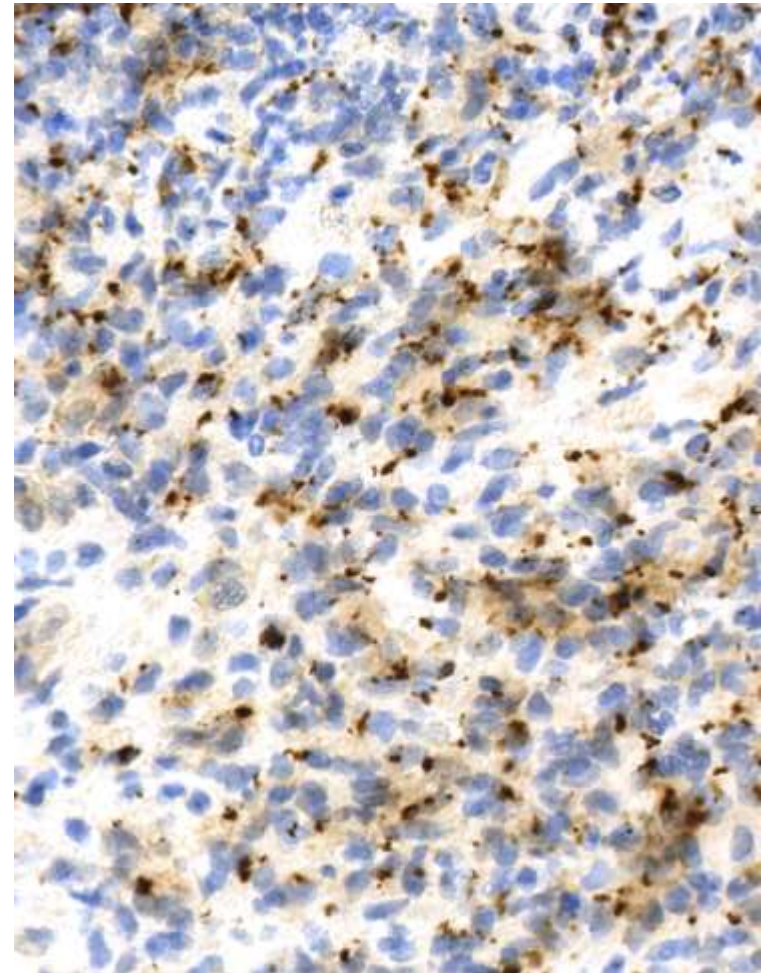
Table 1: Comparison of whole-slide image file sizes produced by three different parametrizations of JPEG 2000

Slide	WSI dimensions in pixels	Ratio of empty slide to tissue area	Uncompressed file size (MB)	JP2-lossless file size (MB)	JP2-35:1 file size (MB)	JP2-WSI file size (MB)
1	19,728×71,824	9.0	4251	387	122	13
2	22,544×67,600	10.1	4572	347	131	12
3	25,360×67,600	11.5	5143	387	147	12
4	19,728×80,272	6.7	4751	593	136	17
5	25,360×33,808	3.2	2572	448	74	12
6	64,784×92,944	0.3	18,064	5545	517	442
7	67,600×67,600	1.0	13,709	3431	392	289
8	56,336×63,376	1.0	10,711	2382	306	120
9	19,728×59,152	1.9	3501	634	100	26
10	22,544×80,272	3.0	5429	928	155	38
11	64,784×92,944	1.2	18,064	3512	517	304
12	67,600×118,288	0.6	23,989	5896	686	284
13	67,600×67,600	0.2	13,709	4091	392	248
14	67,600×147,856	49.0	29,985	528	528	21
15	56,336×135,184	32.3	22,847	669	648	25
16	61,968×143,632	49.0	26,702	611	611	18
17	19,728×139,408	24.0	8251	341	236	8

WSI: Whole-slide image, MB: Megabytes, JP2-lossless: Lossless JPEG 2000 compression, JP2-35:1: Fixed 35:1 ratio JPEG 2000 compression, JP2-WSI: WSI-Optimized JPEG 2000 compression

Consensus: JP2-WSI con slope value 42700 considerado como "visually lossless" entre 6 patólogos de Fimlab

Slope value	Size, MB	Compression rate
.tif	7570	
jp2 lossless	2310	3
42000	147	51
42100	123	61
42200	87	87
42300	67	113
42400	38	197
42500	33	232
42600	27	282
42700	22	341
42800	20	375
42900	17	456
43000	15	505
43100	14	550
43200	12	645
43300	11	692
43400	9	836
43500	8	900
43600	7	1044
43700	6	1231
43800	6	1342
43900	5	1502
44000	4	1756



- Un ejemplo en la vida real: En Fimlab, notamos un colapso del tamaño de los WSI's cuando empesamos a utilizar JP2-WSI
- Slope "42700" resulta en PSNR 36.4 y SSIM 0.92 = buen calidad

JP2-WSI

JPEG2000 35:1

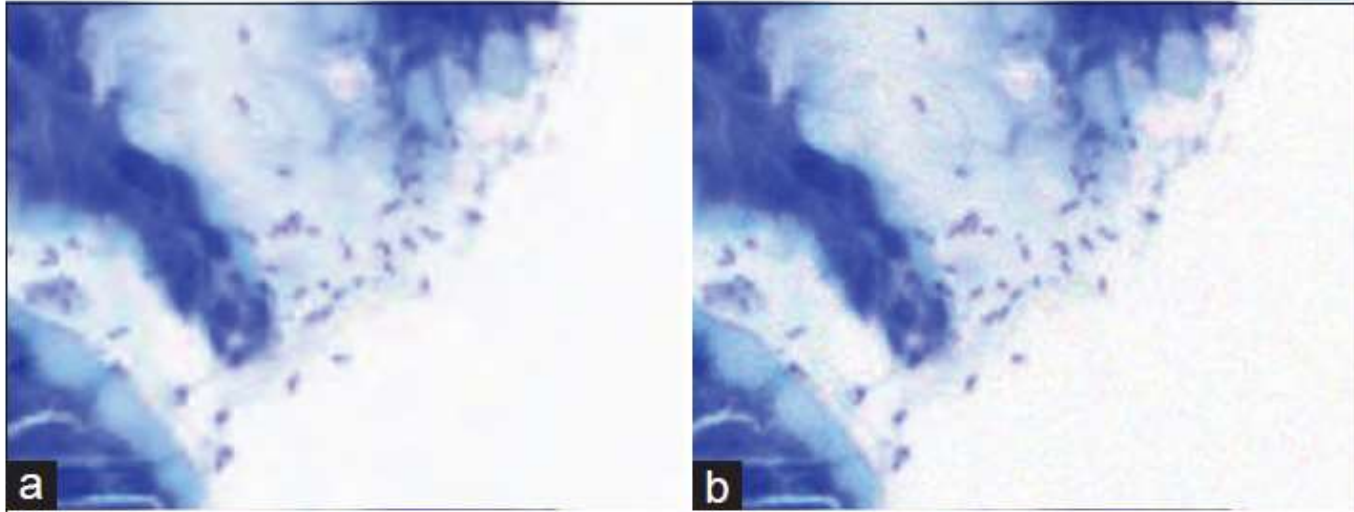
Name	Size	Changed
1638138-01-01-PR-2016-09-19_125630.jp2	113 990 KB	19.9.2016 12.59.32
1638395-01-01-HER2-2016-09-19_120657.jp2	31 485 KB	19.9.2016 12.08.12
1638395-01-01-PR-2016-09-19_120517.jp2	59 539 KB	19.9.2016 12.06.40
1638395-01-01-MIB1-2016-09-19_120316.jp2	54 361 KB	19.9.2016 12.04.40
1638395-01-01-ER-2016-09-19_120131.jp2	66 712 KB	19.9.2016 12.02.52
1638395-01-01-HE-2016-09-19_115932.jp2	61 060 KB	19.9.2016 12.00.40
1638399-01-01-HER2-2016-09-19_115819.jp2	38 977 KB	19.9.2016 11.59.50
1638399-01-01-PR-2016-09-19_115603.jp2	66 995 KB	19.9.2016 11.57.24
1638399-01-01-HE-2016-09-19_11.49.03.jp2	50 231 KB	19.9.2016 11.56.09
1638399-01-01-MIB1-2016-09-19_115419.jp2	47 291 KB	19.9.2016 11.55.37
1638399-01-01-ER-2016-09-19_115219.jp2	59 208 KB	19.9.2016 11.53.45
1637576-01-01-MIB1-2016-09-17_151907.jp2	60 742 KB	17.9.2016 15.21.39
1637576-01-01-PR-2016-09-17_151648.jp2	64 850 KB	17.9.2016 15.19.48
1638138-01-01-HE-2016-09-17_151501.jp2	91 457 KB	17.9.2016 15.17.30
1637603-01-01-HER2-2016-09-17_151305.jp2	66 614 KB	17.9.2016 15.15.42
1637576-01-01-ER-2016-09-17_151107.jp2	63 098 KB	17.9.2016 15.13.47
1637603-01-01-MIB1-2016-09-17_150914.jp2	82 134 KB	17.9.2016 15.11.49
1638138-01-01-ER-2016-09-17_150336.jp2	68 728 KB	17.9.2016 15.06.42
1637603-01-01-PR-2016-09-16_134614.jp2	676 966 KB	16.9.2016 15.50.12
1637603-01-01-ER-2016-09-16_135025.jp2	622 815 KB	16.9.2016 15.31.54
1637603-01-01-HE-2016-09-16_134206.jp2	646 186 KB	16.9.2016 14.03.47
1636733-01-01-HER2-2016-09-16_133058.jp2	566 193 KB	16.9.2016 14.03.05
1636733-01-01-MIB1-2016-09-16_133521.jp2	582 187 KB	16.9.2016 13.52.40
1636733-01-01-PR-2016-09-16_133126.jp2	679 419 KB	16.9.2016 13.49.41
1636733-01-01-ER-2016-09-16_132740.jp2	622 802 KB	16.9.2016 13.44.05
1636733-01-01-HE-2016-09-16_132449.jp2	537 872 KB	16.9.2016 13.37.47
1638138-01-01-HISH-2016-09-16_130933.jp2	649 870 KB	16.9.2016 13.26.51
1637576-01-01-HISH-2016-09-16_130154.jp2	600 026 KB	16.9.2016 13.17.07
1637603-01-01-HISH-2016-09-16_125447.jp2	555 103 KB	16.9.2016 13.11.34
1636733-01-01-HISH-2016-09-16_124711.jp2	605 560 KB	16.9.2016 13.08.26
1637187-01-01-HISH-2016-09-16_123322.jp2	692 336 KB	16.9.2016 13.00.30
1637186-01-01-HISH-2016-09-16_124002.jp2	646 176 KB	16.9.2016 12.59.51
1637186-01-01-PR-2016-09-16_122355.jp2	581 570 KB	16.9.2016 12.48.52
1637186-01-01-HER2-2016-09-16_122750.jp2	541 575 KB	16.9.2016 12.48.20
1637186-01-01-MIB1-2016-09-16_122058.jp2	516 953 KB	16.9.2016 12.37.46

17.9.2016 cambiamos a utilizar JP2-WSI

JP2-WSI

JPEG Q80

0.31 μ m/pix



0.16 μ m/pix

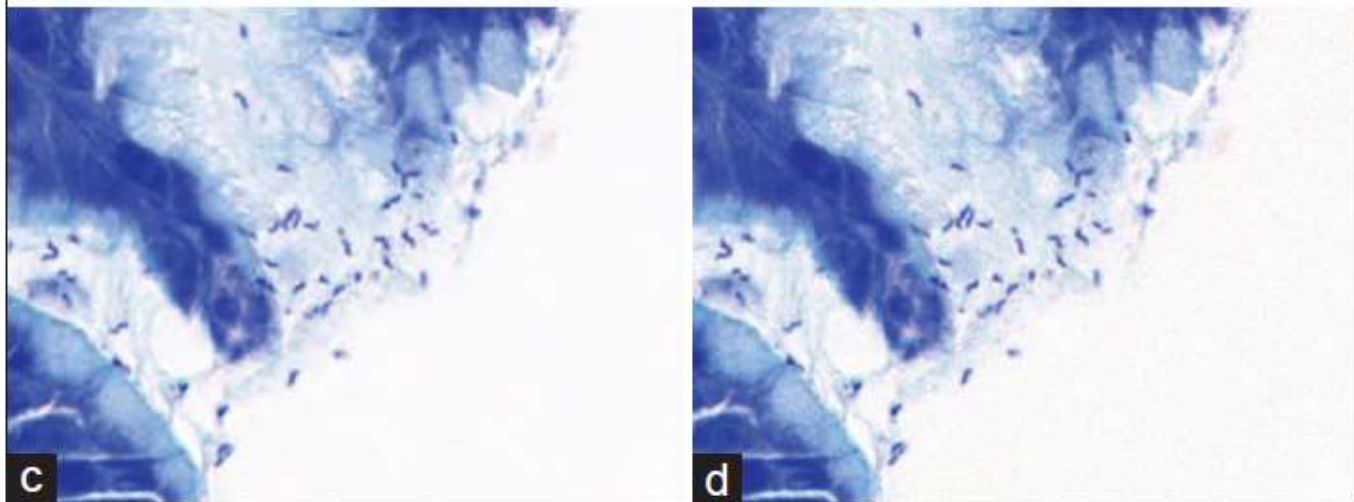
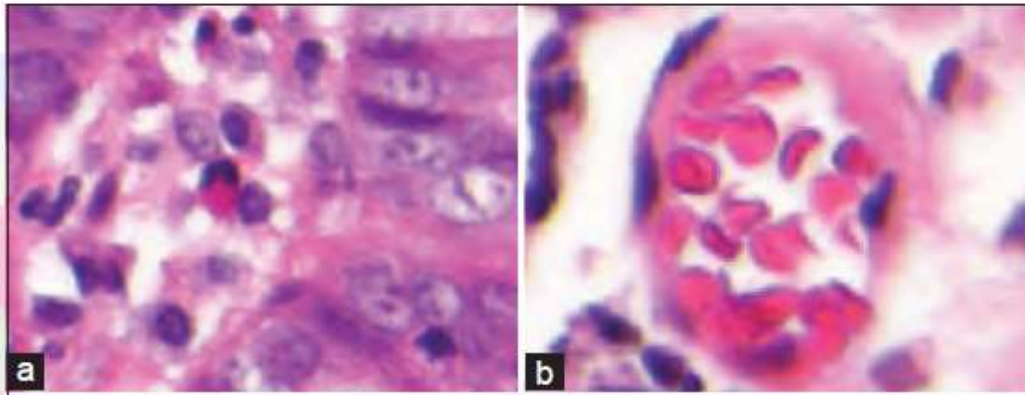
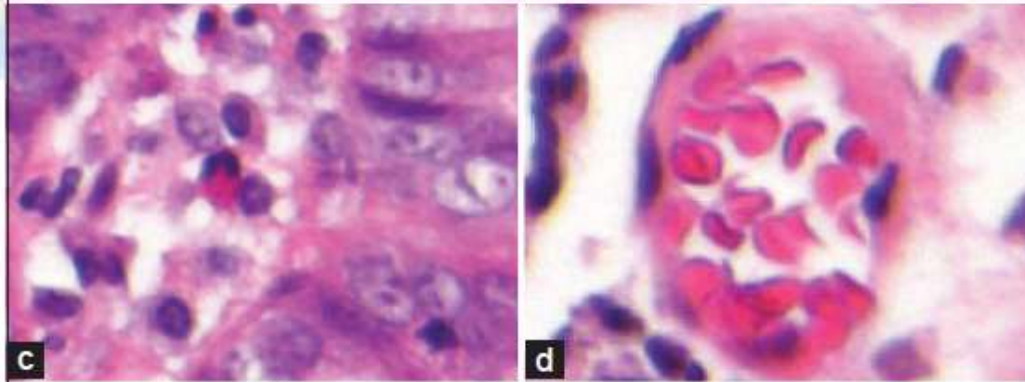


Figure 4: Effects of image compression and whole-slide image scanning resolution on detecting Helicobacteria in a gastric biopsy. JP2-WSI (a and c) and JPEG quality level 80 (b and d) compressed images scanned at 0.31 μ m/pixel (a and b) and 0.16 μ m/pixel (c and d) sampling resolutions

JP2-WSI



JPEG 80



JP2 35:1

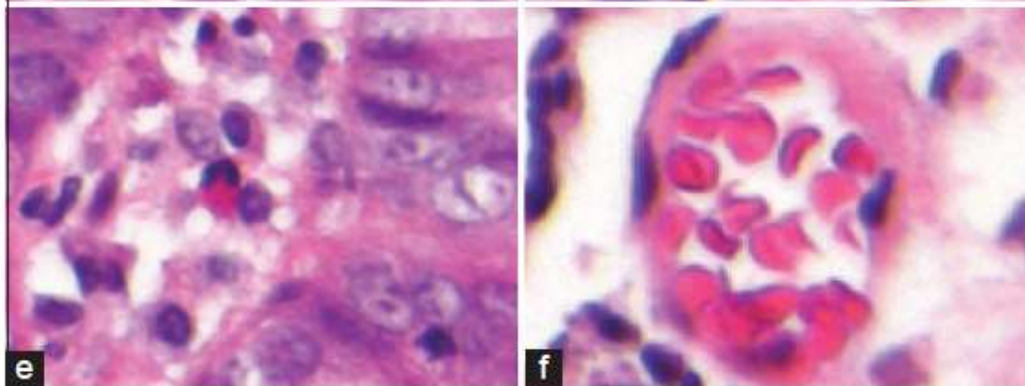


Figure 3: Comparison of image quality between JP2-WSI (a and b), JPEG quality level 80 (c and d), and fixed 35:1 ratio JPEG 2000 compression (e and f). Digitally magnified screenshots of whole-slide images 14 (a, c, e) and 16 (b, d, f)

Table 3: Mean whole-slide images file sizes produced by different scanner and compression method combinations

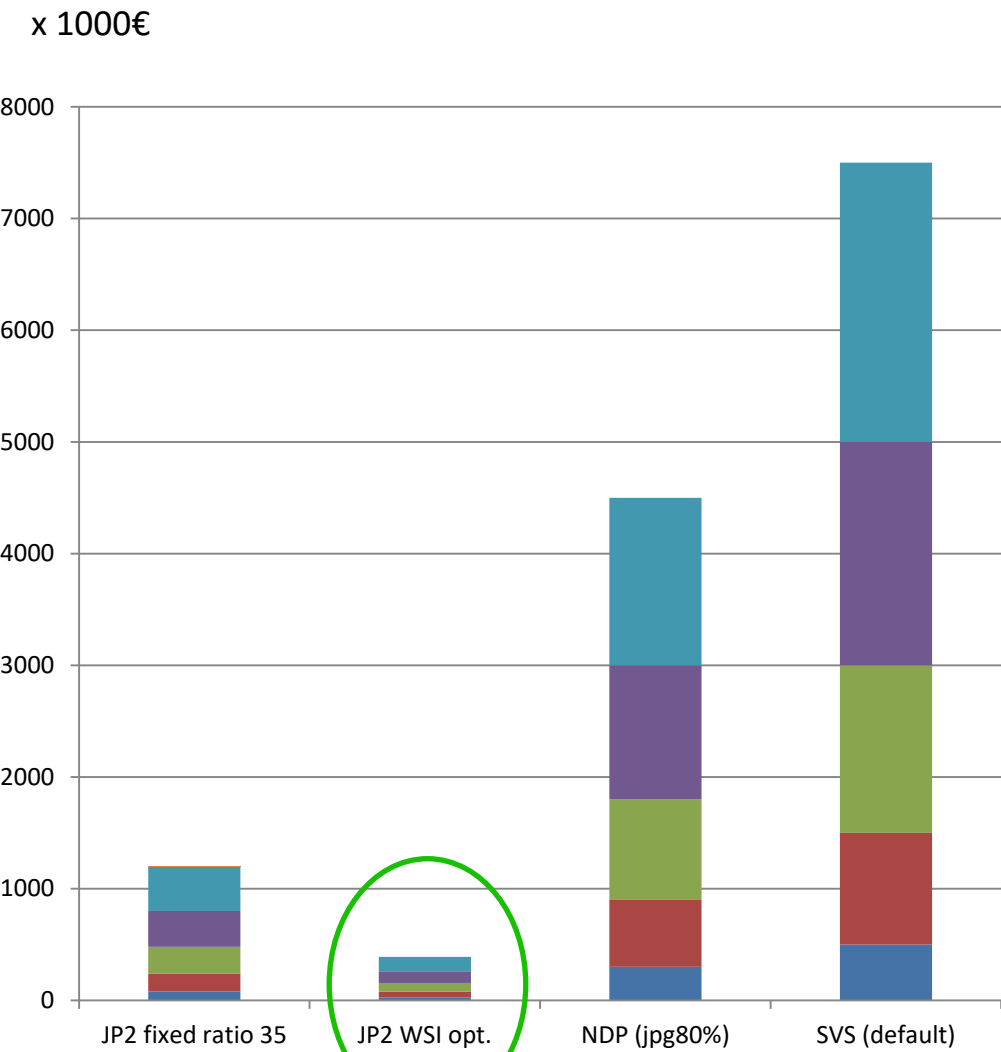
Compression method	Mean WSI file size (mean compression ratio)		
	3DHISTECH	Aperio	Hamamatsu
No compression	33.88	22.15	26.24
Scanner default compression	1.26 (27)	1.70 (13)	1.33 (20)
JP2-WSI compression	0.19 (176)	0.18 (122)	0.20 (131)

Proporción de compresion

Vendedores: 13-27:1

JP2-WSI: 122-176:1

Gastos cumulativos de 100% digitalización en 5 años en Fimlab



Archivo en disco duro no es imposible!

4. JPEG2000 y analisis de imagen

- Hay gente que piensa que jp2 no se puede utilizar en analisis de imagen por su alta compresion
- Lo que vale es la calidad. Alta compresion ≠ baja calidad
- Publicaciones:
- Tuominen et al.: ImmunoRatio: a publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67. **Breast Cancer Research** 2010 12:R56.
- Tolonen TT, Tammela TL, Kujala PM, Tuominen VJ, Isola JJ, Visakorpi T. Histopathological variables and biomarkers enhancer of zeste homologue 2, Ki-67 and minichromosome maintenance protein 7 as prognosticators in primarily endocrine-treated prostate cancer. **BJU Int.** 2011;108:1430-1438.
- Tuominen VJ, Tolonen TT, Isola J. ImmunoMembrane: a publicly available web application for digital image analysis of HER2 immunohistochemistry. **Histopathology.** 2012;60:758-767. 2012;60:758-767.
- Helin H, Tolonen T, Näpänkangas J, Ylinen O, Isola J. JPEG 2000 compression for efficient storage of histopathological whole slide images. **J Pathol Inform** 2018;9:20.
- Murtola T, Syvälä H, Tolonen T, Helminen M, Riikonen J, Koskimäki J, Pakarainen T, Kaipia A, Isotalo T, Kujala P, Tammela TLJ. Atorvastatin before prostatectomy and prostate cancer - a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. **Eur Urol** 2018. In press.
- Valkonen M, Isola J, Ylinen O, Tolonen T, Nykter M, Ruusuvaori P. Cytokeratin-supervised deep learning for automatic recognition of epithelial cells in breast tumors stained for ER, PR, and Ki-67. Abstract. 14th European Congress of Digital Pathology & Nordic symposium of Digital Pathology, Helsinki 2018.



Magnífico, ¿no?

Sin embargo....

5. Lo malo

A pesar de excelente
calidad/tamaño hay dos
fracasos principales



Fracaso n:º 1








- Sobre todo, patología digital es conectar
- Nosotros hemos quedado solos con JPEG2000 con nuestro formato ideal
- Por eso, tendríamos que inventar todos los análisis de imagen propios y hacer validación de su utilidad en la clínica - factible pero mucho trabajo
- Los otros siguen utilizando sus formatos propietarios, jpg (80-90%), svs ó iSyntax
- Compatibilidad con DICOM?

Fracaso n:º 2

- Todavía ningún web browser soporta directamente jpeg2000
- Conversión de jpeg2000 a jpg es suficiente rápido para streaming, pero perdemos calidad por el efecto de doble compresión (tif > jpeg2000 > jpg). Opción: png.
- Standalone viewer: el mundo ha cambiado

Conclusiones

- Encontramos lo que buscamos: JP2-WSI es un formato ideal en calidad, tamaño y velocidad 
- 
- No hace falta usar un robot de cinta para evitar los gastos acumulativos del archivo 
- En Fimlab, tamaño promedio de cristales virtuales es solo 0.25 GB, y su calidad es bueno tal visualmente como matematicamente (PSNR 36.4 dB) 
- Sin embargo, hay que abandonar la sistema por falta de socios, falta de compatibilidad con browsers y DICOM 



Muchas gracias!

Referencias:

- Alicia Gimenez Bartlett: Hombres desnudos
- Roberto Bolaño: 2666
- Roberto Bolaño: Los detectives salvajes
- Jorge Debravo: Nosotros los hombres
- Manuel C. Diaz: De Cadiz a Normandia
- Gabriel Garcia Marquez: Cien años de soledad
- Pablo Gutierrez: Los libros repentinos
- J. M. Guelbenzu: Muerte en primera clase
- Ignacio Martinez de Pison: Carreteras secundarias
- Ignacio Martinez de Pison: Filek
- Eduardo Mendoza: Riña de gatos
- Eduardo Mendoza: El enredo de la bolsa y la vida
- Eduardo Mendoza: La aventura del tocador de las señoras
- Eduardo Mendoza: El laberinto de aceitunas
- A. Muñoz Molina: El invierno en Lisboa
- Juan Jose Millas: La soledad era esto
- Juan Jose Millas: Que nadie duerma
- Care Santos: Media vida
- Carlos Ruiz Zafón: La sombra del viento
- Domingo Villar: La playa de los ahogados