



Histopatolojik Görüntülerde Kodlayıcı-Çözücü Tabanlı Derin Öğrenme Algoritması ile Hücresel Yapıların Bölütlenmesi

Segmentation of Cellular Structures with Encoder-Decoder Based Deep Learning Algorithm in Histopathological Images

Abdulkadir Albayrak, Gokhan Bilgin
Bilgisayar Mühendisliği Bölümü
Yıldız Teknik Üniversitesi
34220 İstanbul, Türkiye
{albayrak,gbilgin} @yildiz.edu.tr

Özetçe—Önerilen bu çalışmada yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerde hücresel yapıların bölütlenmesi amacıyla derin öğrenme tabanlı SegNet yöntemi kullanılmıştır. SegNet, yol ve kapalı mekanlarda yer alan nesnelere bölütlenmesi için önerilen derin evrimsel kodlayıcı-çözücü mimariye sahip bir yöntemdir. Önerilen çalışmada SegNet algoritmasının hücresel yapıların bölütlenmesindeki başarısı elde edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca SegNet'in literatürde iyi bilinen bölütleme algoritmaları ile performans karşılaştırılması da sunulmuştur. Elde edilen sonuçlara göre SegNet'in hücresel yapıların bölütlenmesinde sıkça kullanılan diğer yöntemlere göre oldukça başarılı olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler—Semantik bölütleme, histopatolojik görüntüler, derin öğrenme, segnet, çekirdek bölütleme.

Abstract—In this proposed study, SegNet is used for segmentation of cellular structures in high-resolution histopathological images. SegNet is a deep convolutional encoder-decoder architecture used for segmenting objects on the road and indoors. In this proposed study, the segmentation performance of SegNet algorithm for cellular structures in high resolution histopathological images is tried to be obtained. We also compared the performance of the SegNet algorithm with the state-of-the-art segmentation algorithms in the literature. According to the obtained results, SegNet has been observed to be quite successful compared to other methods commonly used in the segmentation of cellular structures.

Keywords—Semantic segmentation, histopathological images, deep learning, segnet, nuclei segmentation.

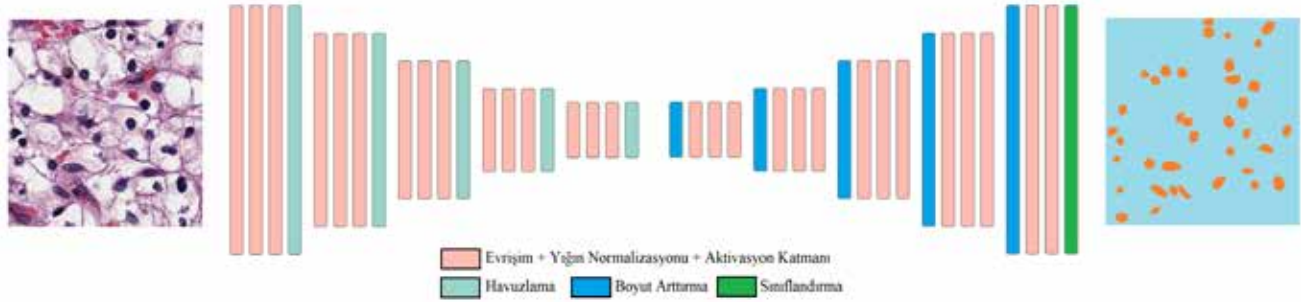
I. GİRİŞ

Kanserin erken teşhis edilmesindeki en önemli parametrelerden biri de hücresel yapıların morfolojik özelliklerinin analizidir. Sağlıklı bir doku ile kanserli bir doku arasındaki en belirgin farklardan biri kanserli dokudaki hücrelerin

sürekli olarak kontrolsüz bir şekilde çoğalmasındır [1], [2]. Belirli kanser türlerinde hücrelerin morfolojik incelenmesi hastalığın derecelendirilmesi açısından oldukça önem kazanmaktadır. Örneğin rahim ağzı kanseri ve meme kanserinde hücrelerin morfolojik analizi ile kanserin düzeyinin belirlenmesi sağlanmaktadır [3]–[5]. Rahim ağzı kanserinde, kanser öncüsü lezyonda hastalık tespit edilmeye çalışılırken basal membrana yakın hücresel yapıların morfolojik özellikleri ile üst membrana yakın hücrelerin morfolojik özellikleri arasındaki farklılıklardan yararlanılmaktadır. Benzer bir şekilde meme kanseri hücrelerinde tübüler yapılanma, nükleer pleomorfizm ve mitozlu hücreler kanserin düzeyi hakkında bilgi veren en önemli etkenlerdir.

Yukarıda belirtilen hücrelerin teker teker analizini gerektiren işlemler patologlar açısından oldukça zor ve zaman alıcı bir işlem olabilmektedir. İş yükünün artması patologlara karar vermede zorluklar yaşatmaktadır. Özellikle son yıllarda bilgisayar destekli sistemlerin gelişmesi ile birlikte patologlar açısından zor ve zaman alıcı olan bu işlemin bilgisayar tabanlı sistemlerle gerçekleştirilmesi hedeflenmektedir [6], [7]. Böylece patologlara düşen iş miktarının azaltılması sağlanarak hastalığın teşhis edilmesindeki engeller kaldırılmış olacaktır. Ayrıca bilgisayar destekli sistemlerde hücresel yapıları ait ayırt-ediciler öznel değerlerle ifade edileceğinden patoloğun daha nesnel değerlendirme yapabilmesine yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada kanser tespitinin gerçekleştirilmesinde dikkat edilen en önemli parametrelerden biri olan hücresel yapıların bölütlenmesi ile ilgili bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma son yıllarda oldukça popüler olan 'semantik segmentation (SegNet)' yöntemi ile hücresel yapıları arka-plandan (yağ doku ve bağ doku) ayıran bir yöntem denenmiştir [8]. Uygulanan yöntem literatürde sıkça kullanılan ve geleneksel olarak ifade edilen çeşitli algoritmalarla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın geri kalan kısmı şu şekildedir: Bölüm II' de çalışmada kullanılan derin öğrenme tabanlı bölütleme algoritması tanıtılmıştır.



Şekil 1. SegNet algoritmasının temel yapısı. Algoritma enkoder (kodlayıcı) ve dekoder (çözücü) olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Kodlayıcıda sınıflandırma amacıyla kullanılan standart vgg16 algoritması yer almaktadır. Çözücüde ise sonucun girdi görüntüsüne benzetilmesi için boyut arttırma işlemi de gerçekleştirilmektedir.

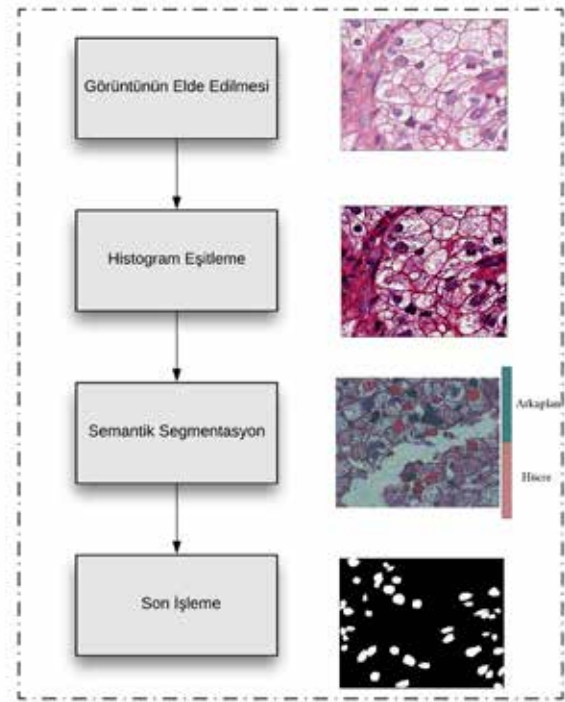
Bölüm III'te her bölütleme algoritmasının kullanılmasıyla elde edilen başarımlar sunulmuştur. Bölüm IV'te ise sonuç ve gelecek çalışmalara değinilmiştir.

II. MATERYAL VE METOD

Çalışmada takip edilen işlem adımları Şekil 2'de ifade edilmektedir. Yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülere ilk olarak histogram eşitleme yöntemi uygulanmaktadır. Histogram eşitleme, camların taranması sırasında oluşabilecek renk veya parlaklık farklılıklarını normalize ederek bütün görüntülerin belirli bir skala ile ifade edilmesini sağlamaktadır. Daha sonra, derin öğrenme tabanlı SegNet algoritması yardımıyla tüm görüntüler bölütlenmektedir. Elde edilen bölütleme çıktılarından hücreler ve hücresele olmayan artefaktlar elde edilmektedir. Son olarak morfolojik işlemler (belirli bir piksel sayısından az olan piksel gruplarını elimine etme) yardımıyla giderilmektedir. Böylece hücresele yapılar elde edilerek algoritmanın performansı değerlendirilmektedir.

Semantik bölütleme algoritmaları temelde piksellerin etiketlenmesi yöntemini sağlayarak bölütleme işlemi gerçekleştirmektedir. Bu fikir ilk olarak random forest, boosting gibi algoritmaların tekil pikselleri sınıflandırılmasından ilham alarak ortaya çıkmıştır. Daha sonra sınıflandırma amacıyla önerilen (örn. VGG16..) derin öğrenme algoritmaları kullanılarak pikselleri etiketlenmesi ile semantik bölütleme yöntemine temel oluşturulmuştur [9], [10].

Bu çalışmada klasik bölütleme algoritmalarından farklı olarak literatürde birçok alanda başarılı sonuçlar elde edilen derin öğrenme tabanlı semantik bölütleme algoritması önerilmektedir. Önerilen bölütleme algoritması yol ve kapalı mekanda objelerin tespiti için geliştirilmiş kodlayıcı-çözücü tabanlı semantik bölütleme algoritmasıdır [11]-[15]. Algoritmanın kodlayıcı kısmında sınıflandırma amacıyla önerilen standart derin öğrenme yaklaşımlarından vgg16 ağı yer almaktadır. vgg16 ağ yapısı Şekil 1'de ifade edildiği gibi evrişim (convolutional), yığın normalizasyonu (batch normalization), aktivasyon katmanı (Rectified Liner Unit-ReLU) ve havuzlama (pooling) katmanlarından oluşmaktadır. Dekoder kısmında ise kodlayıcıda gerçekleştirilen işlemlerin tam tersi sayılabilecek işlemler uygulanmaktadır. Dekoder kısmında kodlayıcıda boyut indirgeme işlemi için kullanılan havuzlama yönteminin tersi sayılan boyut artırma işlemi gerçekleştirilmektedir. Bu



Şekil 2. Çalışmada takip edilen işlem adımları özetle şu şekildedir: Elde edilen histopatolojik görüntü ilk olarak histogram eşitleme işleminden geçirilmektedir. Daha sonra SegNet yapısına girdi olarak verilen derin öğrenme tabanlı yöntem ile bölütlenmektedir. Son olarak elde edilen bölütleme çıktısına morfolojik işlem uygulanmaktadır.

işlem her katmanda boyutu indirgenen görüntünün yeniden girdi görüntüsü boyutlarına dönüştürülmesi işlemidir. Böylece boyut indirgenirken kullanılan parametreler yardımıyla birbirleriyle ilişkili piksellerin boyut arttırılırken birlikte gruplanması sağlanmaktadır.

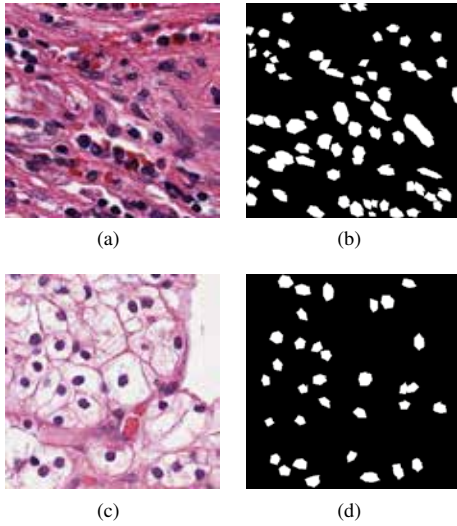
III. DENEYSEL SONUÇLAR

Çalışmanın bu bölümünde, derin öğrenme tabanlı SegNet semantik bölütleme algoritması ve literatürde sıkça kullanılan yöntemlerden k-ortalama ve Otsu bölütleme algoritmalarının

uzman patologlar tarafından işaretlenmiş yüksek çözünürlüklü böbrek karsinomunun histopatolojik görüntüleri üzerindeki performansı değerlendirilmiş ve veri kümesinin paylaşıldığı çalışma ile karşılaştırılmıştır [16], [17].

A. Çalışmada kullanılan veri kümesi

Bu çalışmada kullanılan veri seti, Harvard Üniversitesi'nde Beck Laboratuvarı'ndan alınmıştır. Veri kümesi, The Cancer Genome Atlas (TCGA) veri portalından seçilen böbrek karsinomunun yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntülerini içermektedir. Veri kümesinde yer alan 10 adet bütün slayt (whole slide) 40× çözünürlükte taranmıştır. Görüntüler daha sonra 400 × 400 boyutlarında görüntü kesitlerine kırılmış ve her görüntüdeki her hücrel yapı patoloji uzmanları tarafından etiketlenmiştir. Bu çalışmada, algoritmaların değerlendirilmesi için patologlar tarafından etiketlenen 64 adet görüntü kullanılmıştır. Şekil 3 veri kümesinden elde edilen iki adet yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntü ve bu iki görüntüye ait uzman patologlar tarafından işaretlenen kesin referans (ground truth) görüntüsünü ifade etmektedir [18].



Şekil 3. (a) ve (c) Veri kümesinden elde edilen iki adet görüntüyü (b) ve (d) bu görüntülerin patolojik uzmanları tarafından etiketlenmesini ifade etmektedir.

B. Bölütleme Algoritmalarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın ilk aşamasında, derin öğrenme tabanlı SegNet bölütleme algoritmasının başarımlı elde edilmiştir. SegNet algoritmasının geliştirme ortamında çalışabilmesi için veri kümesinde yer alan kesin referans (ground truth) görüntülerinde yer alan her bir sınıf için bir renk ataması yapılmalıdır. Önerilen bu çalışma hücrel yapılar ve arkaplan (yağ doku ve bağ doku) olarak işaretlenen iki sınıflı bir problem olduğundan hücrel yapılar ve arkaplan iki farklı renk ile işaretlenmiştir. Veri kümesinde yer alan 64 adet görüntü SegNet algoritması kullanılarak 5-kat çapraz geçerlilik ile çalıştırılmış, elde edilen sonuçlar diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Uzman patologlar tarafından işaretlenen görüntüler baz alındığında hücrel yapıları temsil eden piksel sayısı arkaplan olarak ifade edilen ve hücrel olmayan piksel sayısından çok daha az sayıda olmaktadır. Normal şartlar altında örnek sayısından

bağımsız olarak derin öğrenme tabanlı sınıflandırma algoritmaları yanlış sınıflandırılan her bir örnek için belirli bir hata değeri hesaplanmaktadır. Bu çalışmada kullanılan SegNet algoritması sınıfların dengesiz olduğu veri kümelerinde örnek sayısı az olan sınıflar için hata hesabını sayıya bağlı olarak ağırlıklandırabilmektedir. Yani sayısı az olan hücrel yapıları temsil eden pikseller yanlış sınıflandırıldığında hata değerini daha fazla olarak hesaplayabilmektedir. Bu durum SegNet algoritmasının hücrel yapıları (ya da sınıf sayısı az olan herhangi çok sınıflı örnekleri) diğer algoritmalarından daha iyi öğrenebilmesini sağlamaktadır.

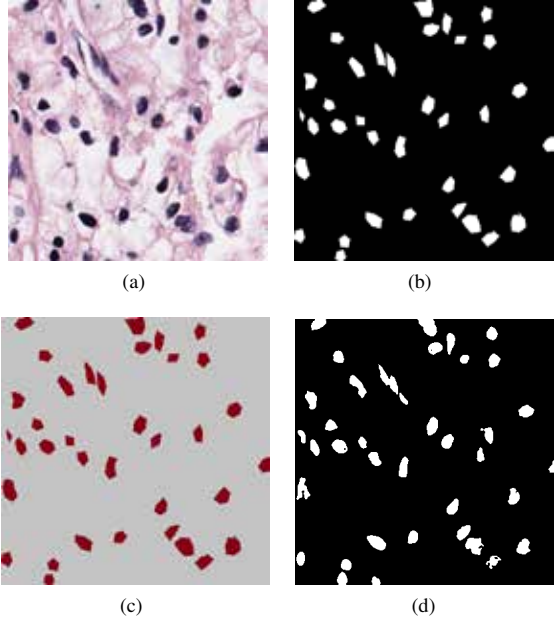
Çalışmanın ikinci aşamasında literatürde sıkça kullanılan yöntemlerden kümeleme tabanlı bölütleme algoritması olan k-ortalamlar ve eşikleme tabanlı bölütleme algoritmalarından Otsu algoritması karşılaştırma amaçlı kullanılmıştır. K-ortalamlar algoritması dört küme merkezli olacak şekilde kullanılmıştır. Tablo I'de böbrek karsinomu veri kümesinde dört algoritmanın bölütleme performansının karşılaştırılması sunulmuştur. Tablodaki sütun bilgileri sırasıyla: kesinlik (Kes.), f-ölçümü (F-Ö), gerçek negatif oranı (GNO) ve çakışma oranı (ÇO) değerlerini göstermektedir. Satır bilgisi ise; veri kümesinin paylaşıldığı çalışmada elde edilen performans, bu çalışmada önerilen SegNet yönteminde elde edilen performans ve karşılaştırma amacıyla literatürde sıkça kullanılan yöntemlerin kullanılmasıyla elde edilen performans sırasıyla verilmiştir.

Tablo I. BÖBREK KARSINOMU VERİ KÜMESİNDE DÖRT ALGORİTMANIN BÖLÜTLEME PERFORMANSININ KARŞILAŞTIRILMASI.

	TPR	Kes.	F-Ö	GNO	ÇO
Irshad vd.	0.76	0.62	0.65	0.95	0.49
SegNet	0.70	0.71	0.69	0.95	0.53
k-ortalamlar	0.60	0.69	0.61	0.97	0.45
Otsu	0.67	0.64	0.62	0.95	0.46

Sonuçlar değerlendirildiğinde f-ölçümü ve çakışma oranında SegNet algoritması en başarılı performans göstermektedir. Irshad vd. önerdiği algoritma ise kesinlik değerinde en iyi performansı göstermektedir. GNO değerinde k-ortalamlar dışındaki diğer üç algoritma da neredeyse aynı sonucu verirler k-ortalamlar algoritması en başarılı sonucu vermiştir. Sonuçlara bakıldığında algoritmalar ortalama başarılı olarak ifade edilebilir. Burada uzman patologların veri kümesinde yer alan her bir hücrel yapıyı işaretlerken hücre sınırlarını tam anlamıyla işaretlememesinden kaynaklı olarak başarımlı düşmektedir. Literatürde bu anlamda yaygın bir veri kümesi olmadığından bu veri kümesi birçok çalışmada tercih edilmektedir. Şekil 4'te (a) veri kümesinden elde edilen histopatolojik görüntüyü, (b) bu görüntüye ait uzman patolojik tarafından işaretlenen kesin referans (ground truth) görüntüsünü (c) Segnet algoritmasının çalışması için kesin referans görüntülerinin dönüştürüldüğü görüntü tipini ve (d) SegNet algoritması sonucu elde edilen çıktı görüntüsünü ifade etmektedir.

Çalışma kapsamında gerçekleştirilen tüm deneyler 4.0 GHz Intel core i7-6700K işlemcili, NVIDIA GeForce TITAN X ekran kartı işlemcisi ve 48 GB RAM'e sahip bir iş istasyonunda gerçekleştirilmiştir. SegNet algoritması dışındaki diğer iki algoritma CPU ile gerçekleştirilmiştir. Derin öğrenme tabanlı SegNet algoritması ekran kartı işlemcisi ile gerçekleştirilmiştir. Algoritmalar farklı işlemciler ile gerçekleştirildiğinden zaman performansı karşılaştırılmamıştır.



Şekil 4. Sırasıyla, (a) veri kümesinden elde edilen histopatolojik görüntüyü, (b) bu görüntüye ait uzman patoloj tarafından işaretlenen kesin referans (ground truth) görüntüsünü (c) Segnet algoritmasının çalışması için kesin referans görüntülerinin dönüştürüldüğü görüntü tipini ve (d) SegNet algoritması sonucu elde edilen çıktı görüntüsünü ifade etmektedir.

IV. SONUÇ VE GELECEK ÇALIŞMALAR

Histopatolojik görüntülerde bilgisayar destekli teşhis sistemleri kullanılarak hücresel yapıların hücresel olmayan yapılardan yüksek başarı ile ayrılması kanserin erken tespitinde oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu işlem kanserin erken tespitinde uzmana yardımcı ikincil karar destek sistemlerinin geliştirilmesi motivasyonunu arttıracak işlemlerden biri olacaktır. Bu amaçla yukarıda belirtilen veri kümesinde yer alan 64 yüksek çözünürlüklü histopatolojik görüntünün derin öğrenme tabanlı SegNet algoritması ile yüksek başarı ile bölütlenmeye çalışılmış, elde edilen sonuçlar literatürde sıkça kullanılan yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre SegNet algoritması Irshad vd, k-ortalamlar ve Otsu yöntemine göre göreceli olarak daha başarılı sonuç vermiştir. Buna karşın sayfa sayısı limitinden dolayı SegNet algoritmasının belirli parametrelere bağlı performans sonuçları değerlendirilememiştir. SegNet algoritması kodlayıcı-çözücü tabanlı bir derin öğrenme algoritması olduğundan gelecek çalışmalarda bu kodlayıcı-çözücü derinliğine bağlı bölütleme başarımı, sınıfların ağırlıklandırılması işlemine bağlı performans değerlendirilmesi yapılması amaçlanmaktadır. Bunun yanında SegNet yönteminin U-Net gibi diğer kodlayıcı-çözücü tabanlı derin öğrenme yöntemleri ile karşılaştırılması da amaçlanmaktadır.

V. BİLGİLENDİRME

Bu çalışma Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Bölümü tarafından, 2014-04-01-KAP01 proje numarası ile desteklenmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] P. De, J. Carlson, B. Leyland-Jones, and N. Dey, "Oncogenic nexus of cancerous inhibitor of protein phosphatase 2a (cip2a): an oncoprotein with many hands," *Oncotarget*, vol. 5, no. 13, p. 4581, 2014.
- [2] B. Majed, T. Moreau, K. Senouci, R. J. Salmon, A. Fourquet, and B. Asselain, "Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer?" *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 111, no. 2, pp. 329–342, 2008.
- [3] S. De, R. J. Stanley, C. Lu, R. Long, S. Antani, G. Thoma, and R. Zuna, "A fusion-based approach for uterine cervical cancer histology image classification," *Comput. Med. Imaging, Graph.*, vol. 37, no. 7, pp. 475–487, 2013.
- [4] P. Guo, K. Banerjee, R. J. Stanley, R. Long, S. Antani, G. Thoma, R. Zuna, S. R. Frazier, R. H. Moss, and W. V. Stoecker, "Nuclei-based features for uterine cervical cancer histology image analysis with fusion-based classification," *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. 20, no. 6, pp. 1595–1607, 2016.
- [5] A. Albayrak and G. Bilgin, "Mitosis detection using convolutional neural network based features," in *IEEE 17th International Symposium on Computational Intelligence and Informatics, CINTI'16*. IEEE, 2016, pp. 335–340.
- [6] N. Hatipoglu and G. Bilgin, "Cell segmentation in histopathological images with deep learning algorithms by utilizing spatial relationships," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 55, no. 10, pp. 1829–1848, 2017.
- [7] M. Y. Gabril and G. M. Yousef, "Informatics for practicing anatomical pathologists: marking a new era in pathology practice," *Modern Pathology*, vol. 23, no. 3, pp. 349–358, 2010.
- [8] V. Badrinarayanan, A. Kendall, and R. Cipolla, "Segnet: A deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation," *ArXiv preprint arXiv:1511.00561*, 2015.
- [9] J. Shotton, M. Johnson, and R. Cipolla, "Semantic texton forests for image categorization and segmentation," in *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR'08*. IEEE, 2008, pp. 1–8.
- [10] P. Sturgess, K. Alahari, L. Ladicky, and P. H. Torr, "Combining appearance and structure from motion features for road scene understanding," in *BMVC-British Machine Vision Conference*. BMVA, 2009.
- [11] S. Isobe and S. Arai, "Inference with model uncertainty on indoor scene for semantic segmentation," in *IEEE Global Conference on Signal and Information Processing, GlobalSIP'17*. IEEE, 2017, pp. 1170–1174.
- [12] Z. Wang, T. Li, L. Pan, and Z. Kang, "Scene semantic segmentation from indoor RGB-D images using encode-decoder fully convolutional networks," *International Archives of the Photogrammetry, Remote Sensing & Spatial Information Sciences*, vol. 42, 2017.
- [13] M. Naseer, S. H. Khan, and F. Porikli, "Indoor scene understanding in 2.5/3d: A survey," *ArXiv preprint arXiv:1803.03352*, 2018.
- [14] X. Chen, K. Kundu, Z. Zhang, H. Ma, S. Fidler, and R. Urtasun, "Monocular 3d object detection for autonomous driving," in *Proc. of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR'16*, 2016, pp. 2147–2156.
- [15] M. Kampffmeyer, A.-B. Salberg, and R. Jenssen, "Semantic segmentation of small objects and modeling of uncertainty in urban remote sensing images using deep convolutional neural networks," in *Proc. of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR'16*, 2016, pp. 1–9.
- [16] J. MacQueen *et al.*, "Some methods for classification and analysis of multivariate observations," in *Proceedings of the 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*, vol. 1, no. 14. Oakland, CA, USA., 1967, pp. 281–297.
- [17] N. Otsu, "A threshold selection method from gray-level histograms," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, vol. 9, no. 1, pp. 62–66, 1979.
- [18] H. Irshad, L. Montaser-Kouhsari, G. Waltz, O. Bucur, J. Nowak, F. Dong, N. W. Knoblauch, and A. H. Beck, "Crowdsourcing image annotation for nucleus detection and segmentation in computational pathology: evaluating experts, automated methods, and the crowd," in *Pacific Symposium on Biocomputing, PSB'15*. NIH Public Access, 2014, pp. 294–305.