

Derin Öğrenilen Özellikler Topluluğu Kullanarak Kolon Kanseri Görüntülerinde Çekirdeklerin Sınıflandırılması Classification of Nuclei in Colon Cancer Images using Ensemble of Deep Learned Features

Kadir Guzel ve Gokhan Bilgin

Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

Yıldız Teknik Üniversitesi

34220 İstanbul, Turkey

kadriguzell@gmail.com, gbilgin@yildiz.edu.tr

Özetçe —Histopatolojik kanserli doku görüntülerinde hücre çekirdeğinin sınıflandırılması hücrenin homojen olmayan yapısı nedeniyle zor bir problemdir. Bu çalışmada, ele alınan bu problemin zorluğunu azaltmak için topluluk öğrenme ve derin öğrenme yöntemleri kullanılmaktadır. Derin öğrenme tarafında evrimsel sinir ağlarının konvolüsyon katmanları kullanılarak histopatolojik görüntülerin öznelikleri çıkartılmıştır. Çıkartılan bu öznelikler öznelik azaltma yöntemleri ile azaltılarak makine öğrenmesi algoritmaları ile modellenmesi önerilmiştir. Daha iyi sonuçlar alabilmek için öğrencilerin kararları birleştirilerek topluluk öğrenmesi ile ikinci bir önerme sunulmuştur. Bu çalışmada kullanılan veri kümesi ile yapılan literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarına göre daha güçlü sonuçlar elde edilmiştir. Önerilen bu yaklaşım ile histopatolojik görüntülerde kanserli hücre tiplerinin ve analizinin daha doğru şekilde yapılabilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler—Histopatolojik görüntüler, topluluk öğrenimi, çekirdek sınıflandırılma, derin öğrenme, karar birleştirme.

Abstract—The classification of the cell nuclei in histopathological cancerous tissue images is a difficult problem due to the inhomogeneity of the cellular structures. In this study, ensemble learning and deep learning methods are used to reduce the difficulty of this problem. On the deep learning side, the features of histopathological images were extracted using convolution layers of convolutional neural networks. It has been suggested that these extracted features will be reduced with feature reduction methods and modeled with conventional machine learning algorithms. In order to get better results, the decisions of the learners were combined and a second proposition was made with ensemble learning. The proposed method in this study showed more robust results compared to the results of other studies in the literature. With this proposed approach, it is aimed to make more accurate analysis of cancer cell types and histopathological images.

Keywords—Histopathological images, ensemble learning, nuclei classification, deep learning, decision fusion.

I. GİRİŞ

Gelişen yeni görüntüleme teknolojilerinden elde edilen histopatolojik görüntülerinin sınıflandırılması, hastaya doğru tanıyı koyabilmek için önemli bir araştırma konusu olmuştur. Otomatik görüntü analizindeki hızlı ilerlemelere rağmen, uzman klinisyenler genel olarak tıbbi görüntülerin nihai tanısal tespitini yapan kişiler olmaya devam etmektedir. Son yıllarda patolojik görüntü slaytı tarayıcıyla yakalanıp dijital görüntü olarak kaydedilerek uzman sistemlere verilir [1]. Bu görüntülerin sınıflandırılmadaki büyük gelişmeler, uzman klinisyenlere yardımcı olması açısından önem kazanmaktadır. Histopatolojik görüntülerdeki dokusal öznelikleri çıkarma ve bu özellikleri kullanan sınıflandırma algoritmaları literatürde yoğun olarak araştırmacılar tarafından önerilmektedir. Bu yönde yapılan başarılı çalışmalara yerel ikili Örüntü (LBP) olarak verilebilir [2]. Bu yöntem sayısal görüntünün merkez pikselin değerini etrafındaki piksellere göre değerlendiren güçlü bir öznelik çıkarma yöntemidir. Diğer başarılı öznelik çıkarıcı ise yönlü gradyan histogramları (HOG), histopatolojik görüntülerde yaygın olarak kullanılmaktadır [3]. Bu yaklaşımın amacı sayısal görüntüdeki piksellerin yönelim ve büyüklük değerlerini kullanarak imgenin doku ve şeklini çıkartmaktır. Literatürde kullanılan diğer bir öznelik çıkarma yöntemi ise Gabor filtreleridir. Sayısal görüntü üzerinde gezdirilen Gabor filtreleri yardımıyla görüntüye ait çeşitli spektral öznelikler çıkarılır [4]. Bu çalışmada, çıkarılan çeşitli elişi (handcrafted) öznelik yöntemlerin sonuçları destek vektör makineleri (DVM) [5], rastgele ormanlar [6], bagging [7] ve adaboost [7] sınıflandırıcıları kullanılarak görüntüler etiketlenmiştir.

Görüntülerin sınıflandırma sistemlerinde çok çeşitli dokusal özellikler kullanılmıştır. Bu özelliklerin bazıları farklı dokusal özelliklerin farklı tipler çıkardığı varsayımı altında bir araya getirilerek topluluk öğrenmesi ile kararlar birleştirilmiştir [8]. Topluluk öğrenme algoritmalarının başarısını etkileyen iki unsur vardır. Bunlar temel sınıflandırıcıların başarısı ve sınıflandırıcılar arasındaki çeşitliliğdir [9]. Tek bir temel öğrenici model kullanmak yerine birden fazla modelleyici

algoritmanın birlikte kullanılmasıyla yeni bir ana bir model oluşturulmasıdır. Derin öğrenme yaklaşımları tıbbi görüntüler üzerinde sıkça kullanılan öznelik çıkarma yöntemleri arasındadır [10]. Son yıllarda donanımsal gelişmeler ve grafik işlemcilerin (GPU) kullanılmasıyla çıkarılan öznelikler çok katmanlı ileri hesaplamalı ve geri yayımlı yapay sinir ağları (YSA) [11] ile lineer olmayan problemlerde oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Mitotik hücreleri saptamak için el yapımı özelliklerin ve evrimsel sinir ağlarından (ESA) öğrenilen özelliklerin kombinasyonlarını kullanan sınıflandırıcılar önerilmiştir [8]. Öznelikleri azaltmak ve yeni bir uzayda çalışabilmek için temel bileşen analizi (TBA) literatürde sıkça kullanılan bir yöntemdir.

Özetle kanserli hücre çekirdeğinin sınıflandırması çekirdeklerin dokusuna dayanmaktadır. Geçmişte histopatolojik görüntülerinde çekirdeklerin tanımlanması için, çoğunlukla piksel tabanlı yaklaşımların kullanıldığı makine öğrenme algoritmaları ile topluluk öğrenmesi ve derin öğrenme yaklaşımları başarıyla kullanılmıştır. Önerilen yaklaşımların çoğu, orijinal girdi görüntülerinin yamalarından hesaplandığı ve daha sonra bir sınıflandırıcıya beslediği otomatik doku analizine dayanmaktadır.

Bu çalışmada çok sayıda çekirdeğe sınıf etiketi atayabilen, derin olarak öğrenilen özellikleri kullanan ve bu özellikleri TBA ile azaltabilen, eğitilmiş öğrenme algoritmalarını kullanan bir yaklaşım önerilmiştir. Histopatolojik görüntü analizinde sağlıklı dokuları ve kanserli örneklerden otomatik olarak ayırt etmek için örnekleri dört ayrı sınıfa ayırabilen ESA tabanlı özneliklerden beslenen DVM ve diğer klasik öğrenme yaklaşımları kullanıldı. Bu amaçla büyük bir veri numunesi kümesi üzerinde bir ESA ile öznelikler çıkarıldı ve bağımsız bir test kümesi üzerinde doğruluğu değerlendirilmiştir. Kararların birleştirilmesi ile toplu öğrenme yapılarak başarının artırılması hedeflenmiştir.

Bu bildirinin II. bölümde kullanılan materyal ve yöntemlerden bahsedilmiştir. III. bölümde derin öğrenmeden öğrenilen özellikleri kullanarak modeller oluşturulmuş ve bu modeller karar birleştirmesi ile toplu öğrenme yönteminden ve deneysel bulgulardan bahsedilmiştir. IV. bölümde ise sonuçlar değerlendirilmiştir.

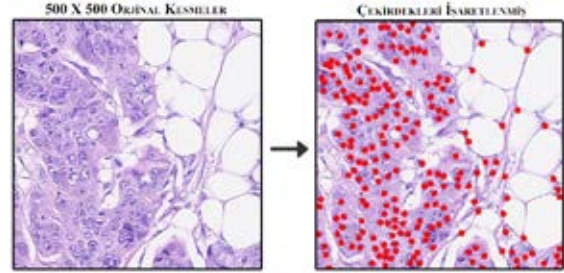
II. MATERYAL VE YÖNTEMLER

A. Veri Kümesi

Bu çalışmada kalın bağırsak (kolorektal adenokarsinom) kanserine ait 100 adet boyanmış histoloji görüntüsünü kullanılmıştır. Tüm görüntüler 500×500 piksel boyutundadır. Veri kümesinde 9 hastanın 10 tam slayt (whole slide) görüntüsünün üst üste binmeyen alanlarından $0,55$ m/piksel çözünürlüğünde ($20x$ optik büyütme) kırılmıştır. Kırpma alanları, slaytların hem normal hem de kanserli bölgelerinden çeşitli doku görünümünü temsil edecek şekilde seçilmiştir [1]. Bu araştırmanın deneyleri Scikit-learn ve TensorFlow arka planda olacak şekilde Keras [12] kütüphaneleri kullanılarak geliştirilmiştir.

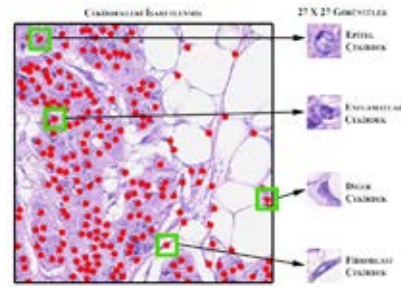
Çekirdeklerin manuel olarak işaretlenmesi çoğunlukla deneyimli bir patologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Veri kümesinde toplam 22444 çekirdek vardır, bu çekirdekler epitelyal, enflamatuar, fibroblast ve çeşitli olarak etiketlenmiştir. Enflamatuar olarak etiketlenen çekirdek tipleri arasında

lenfosit plazma, nötrofil ve eozinofil bulunmaktadır. Adiposit, endotel, mitotik şekil, nekrotik (ölü) hücre çekirdeği, vb. gibi ilk üç kategoriye (epitel, enflamatuar ve fibroblast) girmeyen çekirdekler, çeşitli olarak etiketlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Bulunan çekirdeklerin işaretlenmesi

Toplamda 7722 epitel, 5712 fibroblast, 6971 enflamatuar ve 2039 çeşitli çekirdek sınıflı örnek verileri vardır. Veri setindeki çekirdeklerin bazı örneklerini Şekil 2'de gösterilmiştir. Bu veri kümesinin oluşturulduğu çalışmadaki çekirdek yakalama konumları kullanılmış ve bu veriler ile yeni sınıflandırma önerileri geliştirilmiştir.



Şekil 2: Etiketlenmiş çekirdeklerin kesilmesi

B. Derin Öğrenme Mimarisi

Derin öğrenmenin temel mimarilerinden olan evrimsel sinir ağları (ESA) ileri beslemeli derin sinir ağlarıdır. Sinir ağlarının çoğu gibi ESA'lar da öğrenebilen, ağırlıkları güncelleyen, aktivasyon fonksiyonları olan, giriş katmanı ve çıkış katmanına sahip birbirine bağlı çok katmanlı nöronlardan oluşan başarılı bir öğrenicidir. En son katmanda yapay sinir ağları katmanı kullanılır. Bu katman ileri beslemeli hesap yapabilen ve hatayı optimizasyon algoritmaları ile geri yaparak istenen en iyi ağırlıkları hesaplayabilen bir modeldir [11]. ESA'lar beş katmandan oluşur: konvolüsyon, aktivasyon, havuz, tamamen bağlantılı yapay sinir ağları ve sınıflandırma katmanıdır. Konvolüsyon katmanı bir ESA'nin temel yapı taşıdır ve ayrıca ESA'ları hesaplama açısından pahalı yapan katmandır. Bu katmanlar girdiye bir evrim işlemi uygulayarak yerel bölgelere bağlı nöronların çıktılarını hesaplar. Bu yerel bölgelerin mekansal bağlanma derecesi alıcı alan adı verilen bir hiperparametredir ve parametre sayısını kontrol etmek için konvolüsyon katmanlarında bir parametre paylaşım şeması kullanılır. Bu konvolüsyon katmanları küçük filtreler olduğu anlamına gelir. ESA'ları özellikle görüntü veri kümelerinde çok başarılı çalışan sınıflandırma modelidir. Literatürde çok

başarılı olmuş ESA mimarileri bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan veri kümesi için Şekil 3'teki ESA modeli eğitilmiş ve sonuçları önerilen diğer yöntemler ile karşılaştırılmıştır.

Layer (type)	Output Shape	Param #
conv2d_1 (Conv2D)	(None, 25, 25, 96)	2688
max_pooling2d_1 (MaxPooling2D)	(None, 12, 12, 96)	0
conv2d_2 (Conv2D)	(None, 10, 10, 96)	83040
max_pooling2d_2 (MaxPooling2D)	(None, 5, 5, 96)	0
Flatten_1 (Flatten)	(None, 2400)	0
dense_1 (Dense)	(None, 512)	1229312
dropout_1 (Dropout)	(None, 512)	0
dense_2 (Dense)	(None, 512)	262656
activation_1 (Activation)	(None, 512)	0
dropout_2 (Dropout)	(None, 512)	0
dense_3 (Dense)	(None, 4)	2052
activation_2 (Activation)	(None, 4)	0

Şekil 3: Kullanılan evrişimsel yapay sinir ağı modeli

C. Destek Vektör Makinaları

Bu sınıflandırma yaklaşımında bir n-boyutlu uzayda veri noktalarını belirgin bir şekilde sınıflandıran bir hiper düzlem bulmaktır. Bu yöntem genel olarak çok başarılı ve sıkça kullanılan yöntemlerden birisidir. Bir düzlemde bulunan iki grup arasında bir sınır çizilerek iki gruba ayırmak temel amaçtır. Bu sınır iki grubun da üyelerine en uzak olan yer olmalıdır. Bu işlemin yapılması için iki gruba da yakın ve birbirine paralel iki sınır çizilerek ve bu sınır çizgileri birbirine yaklaştırılarak ortak sınır çizgisi üretilir [13]. İki veri noktası sınıfını ayırmak için, seçilebilecek birçok olası hiper düzlem vardır; amaçlanan maksimum marjini bulmaktır, yani her iki sınıfın veri noktaları arasındaki maksimum mesafeyi bulmaktır. Marjin mesafesinin maksimize edilmesi, bazı veri takviyeleri sağlayarak gelecekteki veri noktalarının daha güvenle sınıflandırılmasını sağlar.

D. Topluluk Öğrenme Algoritmaları

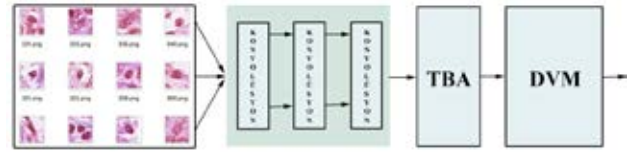
Topluluk öğrenmede tek bir temel öğrenici model kullanmak yerine birden fazla modelleyici algoritmanın birlikte kullanılmasıyla yeni bir ana bir model oluşturulmasıdır. Tüm makine öğrenmesi problemlerinde uygulanabilir. Bu öğrenme şeklinde temel öğrenicilerin performansı yüksek olmalıdır. Ne kadar başarılı öğrenici kullanılırsa topluluk başarı o kadar yüksek olur. Temel öğrenicilerin kararları birbirinden farklı, ayrık olmalıdır. Bu iki durum birbirleri ile çoğu zaman çelişmektedir. Çünkü yüksek başarılı temel öğreniciler birbirine çok yakın kararlar verir yani düşük ayrıklık olur. En önemli topluluk öğrenme algoritmaları var olan bir eğitim setinden yeni eğitim setleri türeterek temel öğreniciyi yeniden eğitmeyi amaçlayan bagging algoritması, öğrenilmeyen örneklerle öncelik veren Adaboost algoritması ve rastgele özellik ve örnek seçen birden fazla karar ağacından oluşan rastgele orman algoritmasıdır. Topluluk öğrenmede temel öğrenicilerin kararları demokrasi veya ağırlıklı oylama ile birleştirilerek daha başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir [14].

III. ÖNERİLEN YÖNTEMLER VE BULGULAR

A. Derin Öğrenilen Özelliklerden Öğrenme

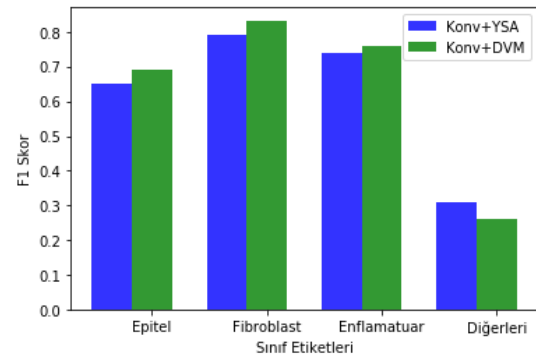
Konvolüsyon katmanında görüntü matrisi üzerinde 3×3 boyutlu maske matrisler tüm görüntü matrisi üzerinde

dolaşarak görüntüdeki özneliklerini çıkartılır ve görüntü boyutunda yeni bir matris elde edilir [15]. Bu çalışmada da histopatolojik görüntülerde gürbüz çalışan ESA'nın konvolüsyon katmanından çıkan sonuçlar kullanılarak doksual öznelikler çıkartılmıştır. TBA orijinal özelliklerin doğrusal kombinasyonları olan yeni bir değerler grubu olan ana bileşenlere ortogonal bir dönüşüm gerçekleştirir. Özellikler arasındaki ilintiyi en aza indirmeye çalıştığı için sınıfların en fazla olan özellikleri en iyi şekilde özetlemesi beklenmektedir. Bu çalışmada girdi verilerinin boyutlarını azaltmak ve fazla uyumu önlemek için konvolüsyon katmanından sonra TBA uygulanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4: Konvolüsyon ile özneliklerin sınıflandırılması

Başarı metriği olarak sınıflar içerisindeki F1-ölçütü [16] kullanılmaktadır. Deneylerde ki sonuçlar 5 kat çapraz doğrulama ile elde edilmiştir. Şekil 5'de görüldüğü gibi epitel, fibroblast, enflamatuar sınıfları için derin öğrenilen özellikleri kullanarak DVM'i kullanmak, derin öğrenmeden daha başarılı sonuçlar elde edebilmiştir. Diğer dördüncü sınıf için ESA daha başarılı çalışmaktadır. Bu sınıfın örnek sayısı diğer sınıfların örnek sayısına göre dengesizdir. Bu kısım iyileştirilerek daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Bu çalışmada kullanılan derin öğrenme topolojisi 2. bölümde açıklanmıştır. Bu topoloji farklı oluşturularak sezgisel denemeler yapılabilir. Bu denemelerin sonuçunda farklı sonuçlar elde edilebilir. Fakat derin öğrenilen özelliklerin arkasına yapay sinir ağı yerine elde edilen sonuçlara bakılarak makine öğrenme algoritmaları kullanılabilir. Deneylerde elde edilen başarılı sonuçlar bu yöntemi destekleyecek niteliktedir.

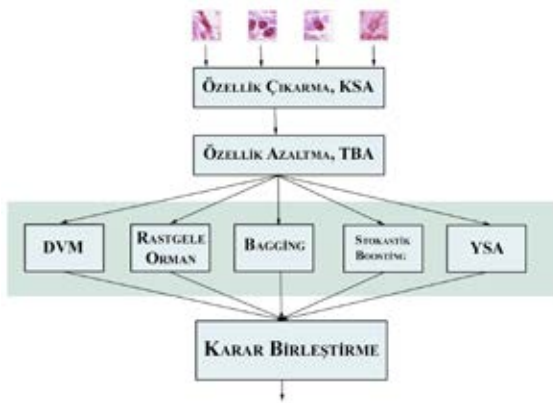


Şekil 5: Çekirdek sınıflandırmada yöntemlerin performansı

B. Karar Birleştirme

Bu çalışmada ESA'nın konvolüsyon katmanından çıkan sonuçlar TBA ile özellikler azaltılarak ve özellikler arası uyum engellenerek çeşitli makine öğrenmesi algoritmalarında denenmiştir. Bu algoritmalar seçilirken topluluk öğreniminde kullanılan algoritmalar seçilmiştir. Bu sistem belirli sınıflandırma

özelliklerini kullanan tek bir sınıflandırıcının doğruluğunu iyileştirmek yerine farklı sınıflandırma sonuçlarını birleştirerek daha doğru bir karara bağlar. Kararlar füzyon edilirken Şekil 6'da gösterildiği gibi ağırlıklı birleştirme yöntemi kullanılmıştır.

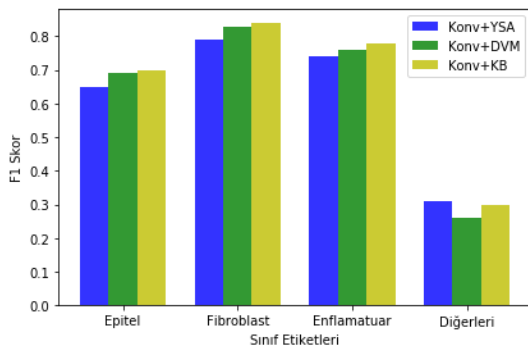


Şekil 6: Toplu öğrenme ile kararların birleştirilmesi

Konvolüsyon ile çıkarılan özneliklere topluluk öğrenmesi uygulanarak, öğreticiler birleştirilerek Tablo I ve Şekil 7'de gösterilen daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Yöntem	F1-ölçütü	Genel Doğruluk
DVM	0.73	74.20
Bagging	0.66	68.34
Rastal Ormanlar	0.46	48.68
Stokastik Boosting	0.68	69.73
Karar Ağacı	0.54	55.34
Adaboost	0.65	66.46
Naive Bayes	0.40	42.06
Logistik Regresyon	0.69	70.96
YSA	0.70	72.34
Karar Birleştirme	0.73	75.34

Tablo I: Temel öğrenciler ve karar birleştirme



Şekil 7: Kullanılan yöntemlerin performansları

IV. SONUÇ

Bu çalışmada, evrimsel sinir ağlarından çıkan derin özneliklere, topluluk öğrenme teknikleri ve karar birleştirme teknikleri uygulanarak daha gülbüz çalışan yöntemler elde

edilmiştir. Yapılan deneyler ile kolorektal histoloji örneklerinde bulunan çekirdeklerin otomatik olarak sınıflandırılması amaçlanmıştır. Kullanılan veri kümesinde hem sınıflandırma doğruluğu hem de F1-ölçütü açısından tam eğitim yaklaşımına (Konv+YSA) göre, önerilen yöntemler daha iyi performans göstermektedir. Maliyeti daha az olan Konv+DVM yöntemi bu tip problemlerde tercih edilebilir. Deneylerde, gri görüntüler yerine renkli çok kanallı görüntüler kullanılmış olup; tek kanallı gri-seviye resimler ile yapılan deneylerde kötü sonuçlar elde edilmiştir. Gelecekteki çalışmalarda, sınıflandırma probleminin daha fazla doku kümesine uygulanması planlanmaktadır. Transfer öğrenmesi ile Resnet, VGG gibi modellerin ağırlıklarının topluluk öğreniminde kullanılması hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] K. Sirinukunwattana, S. E. A. Raza, Y.-W. Tsang, D. R. Snead, I. A. Cree, and N. M. Rajpoot, "Locality sensitive deep learning for detection and classification of nuclei in routine colon cancer histology images," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 35, no. 5, pp. 1196–1206, 2016.
- [2] I. O. Sigirci, A. Albayrak, and G. Bilgin, "Detection of mitotic cells using completed local binary pattern in histopathological images," in *IEEE 23rd Signal Processing and Communications Applications Conference, SIU'15*, 2015, pp. 1078–1081.
- [3] K. Guzel and G. Bilgin, "Textural feature extraction and ensemble of learning machines for hyperspectral image classification," in *IEEE 2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference, SIU'18*, 2018, pp. 1–4.
- [4] D. A. Clausi and M. E. Jernigan, "Designing gabor filters for optimal texture separability," *Pattern Recognition*, vol. 33, no. 11, pp. 1835–1849, 2000.
- [5] F. Pedregosa *et al.*, "Scikit-learn: Machine learning in Python," *Journal of Machine Learning Research*, vol. 12, pp. 2825–2830, 2011.
- [6] T. K. Ho, "Random decision forests," in *Proceedings of 3rd Int. Conf. on Document Analysis and Recognition*, vol. 1, 1995, pp. 278–282.
- [7] U. Ergul and G. Bilgin, "Multiple-instance ensemble learning for hyperspectral images," *Journal of Applied Remote Sensing*, vol. 11, no. 4, p. 045009, 2017.
- [8] L. Nanni, S. Ghidoni, and S. Brahmam, "Ensemble of convolutional neural networks for bioimage classification," *Applied Computing and Informatics*, 2018.
- [9] Y. Bi, "The impact of diversity on the accuracy of evidential classifier ensembles," *International Journal of Approximate Reasoning*, vol. 53, no. 4, pp. 584–607, 2012.
- [10] A. Albayrak and G. Bilgin, "Automatic cell segmentation in histopathological images via two-staged superpixel-based algorithms," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 57, no. 3, pp. 653–665, 2019.
- [11] 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.
- [12] F. Chollet, *Deep Learning mit Python und Keras: Das Praxis-Handbuch vom Entwickler der Keras-Bibliothek*. MITP-Verlags GmbH & Co. KG, 2018.
- [13] U. Ergul and G. Bilgin, "Integration of spectral and spatial information via local covariance matrices for segmentation and classification of hyperspectral images," *Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences*, vol. 24, no. 6, pp. 4824–4838, 2016.
- [14] L. I. Kuncheva and J. J. Rodríguez, "A weighted voting framework for classifiers ensembles," *Knowledge and Information Systems*, vol. 38, no. 2, pp. 259–275, 2014.
- [15] L. Liu, C. Shen, and A. van den Hengel, "The treasure beneath convolutional layers: Cross-convolutional-layer pooling for image classification," in *Proc. of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR'15*, 2015, pp. 4749–4757.
- [16] D. M. Powers, "Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation," *Journal of Machine Learning Technologies*, vol. 2, no. 1, pp. 37–63, 2011.