



Çoklu Örnekli Öğrenme Tabanlı Destek Vektör Makineleri ile Hücre Bölütleme Cell Segmentation Using Multiple Instance Learning Based Support Vector Machines

Soner Kaya ve Gokhan Bilgin

Bilgisayar Mühendisliği Bölümü

Yıldız Teknik Üniversitesi

34220 İstanbul, Türkiye

f0115052@std.yildiz.edu.tr, gbilgin@yildiz.edu.tr

Özetçe—Bu çalışmada histopatolojik görüntüler üzerinde hücre bölütlemesi gerçekleştirmek için çoklu örnekli öğrenme (ÇÖÖ) paradigması uygulanmıştır. Bu kapsamda, çoklu örnekli öğrenme problemlerine uyarlanmış destek vektör makineleri ile sınıflandırıcılar kurulmuş ve test aşamasında test görüntüleri piksel seviyesinde taranarak sınıflandırılmış ve ön bölütleme görüntüleri elde edilmiştir. Son işlem adımında, ön bölütleme sonuçlarını iyileştirmek için Markov rastgele alanlar (MRA) yöntemi uygulanmıştır. Çalışma sonunda, çoklu örnekli öğrenme tabanlı destek vektör makinelerinin sonuç performansları geleneksel destek vektör makineleri sınıflandırıcısının sonuçları ile karşılaştırılmalı olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler — Histopatoloji görüntüleri; çoklu örnekli öğrenme; hücre bölütleme; Markov rastgele alanlar.

Abstract— In this study, in order to perform cell segmentation on histopathological images, multiple instance learning (MIL) paradigm is applied. In this context, support vector machines adapted to multiple instance learning problems are utilized in the classification modelling. Then, during the test phase, the test images are scanned and classified at pixel level separately and pre-segmentation images are obtained. In the post processing step, the Markov random fields (MRA) method is applied to improve the pre-segmentation results. In the conclusion, the classification performances of multiple instance based support vector machines and the conventional support vector machines are given comparatively.

Keywords — Histopathological images; multiple instance learning; cell segmentation; markov random fields.

I. GİRİŞ

Patolojinin bir alt dalı olan histopatoloji, hastalıklı doku numuneleri üzerinde tıbbi incelemelerin yapıldığı bir bilim dalıdır. Bu kapsamda yapılan incelemelerde; patolojik olarak bilinen uzmanlar, biyolojik numuneler üzerinde analizler yapmaktadır. Bu çalışmalar, geçmişte yaşanan teknolojik yetersizlikten dolayı sadece mikroskopik gözlemleri içermektedir [1].

Son yıllarda görüntüleme sistemleri üzerinde yaşanan gelişmeler sayesinde yüksek kalitede sayısal tarayıcılar

geliştirilmiştir ve bu gelişmeye paralel olarak cam slaytlar üzerindeki biyolojik numunenin görüntüsünü sayısal görüntüye dönüştürmek mümkün olmuştur. Biyolojik verinin sayısal ortama aktarılmasının ardından; tıbbi incelemelerde ikinci değerlendirici rolünde bilim insanlarına yardımcı olabilecek bilgisayar teknolojili teşhis sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu ihtiyacı karşılamak için bilgisayar destekli teşhis (BDT) sistemleri geliştirilmiştir. BDT sistemlerinin uygulama alanlarından bir tanesi de histopatolojik incelemelerdir. Bu sistemler; genel hatları ile histopatolojik görüntüler üzerinde hücre seviyesinde analiz yaparak patolojilere yardımcı olabilecek bilgi sağlamaktadır. Bu tür bir BDT sisteminin en temel adımı histopatolojik görüntülerde hücrelerin bölütlenmesi yani diğer nesnelere ayırıştırılmasıdır. Bu adım bir BDT sisteminin nihai başarımını doğrudan etkilediği için hücre/hücre çekirdeği bölütleme üzerinde birçok araştırma yapılmaktadır [2].

Bu çalışma kapsamında; yapılarında doğal olarak belirsizlik bulunduran problemlerin çözümünde önem kazanan Çoklu Örnekli Öğrenme (ÇÖÖ) paradigması, histopatolojik görüntülerde hücre bölütleme için uygulanmıştır. Bu doğrultuda, bölütleme gerçekleştirmek için ÇÖÖ problemlerine uyarlanmış destek vektör makineleri (DVM) algoritmaları ile sınıflandırıcılar kurulmuştur ve test görüntüleri piksel seviyesinde sınıflandırılarak ön bölütleme görüntüleri elde edilmiştir. Son işlem adımında, bölütleme başarımını iyileştirmek amacıyla Markov Rastgele Alanlar (MRA) yöntemi uygulanmıştır. Ayrıca, çoklu örnek tabanlı DVM sınıflandırıcılarının sonuçları ile geleneksel DVM sınıflandırıcısının sonuçları karşılaştırılmıştır.

II. ÇOKLU ÖRNEKLİ ÖĞRENME (ÇÖÖ)

Geleneksel gözetimli öğrenme paradigmasında öğrenme modeli örnek-etiket ikilileri ilişkilendirilerek gerçekleştirilir. Bu nedenle gözetimli öğrenme yaklaşımında her bir örnek bireysel olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımda, bireysel örneklerin etiketlenmesiyle elde edilen veri kümesi ile bir öğrenme modeli kurulduktan sonra yeni örnekler için etiket bilgisi tahmin edilmek istenir. Fakat bazı problemlerde bireysel

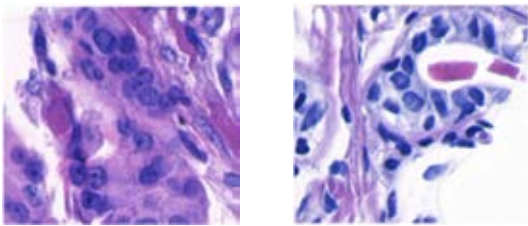
olarak örnekler ile etiketleri ilişkilendirmek zordur çünkü bu tür problemler örnek-etiket ilişkilendirmesi noktasında belirsizlikler bulundurulur. Bu zorluğu aşmak için çoklu örnekle öğrenme (ÇÖÖ) paradigması önerilmiştir. ÇÖÖ yaklaşımında; örnekleri bireysel olarak ele almak yerine, örnekler torba (bag) olarak bilinen gruplar halinde düzenlenerek işlenir [2]. ÇÖÖ paradigmasında torbaların oluşturulması ve torbalara etiket ataması yapabilmek için belirli kurallara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kurallar ÇÖÖ varsayımları olarak bilinir. Örneğin en temel varsayım olan standart ÇÖÖ varsayımına göre; bir torba en az bir tane pozitif örnek bulunduruyor ise pozitif etiket ile etiketlenirken, tamamen negatif örneklerden oluşan torbalara negatif etiket atanır. Bu varsayımı formüle etmek gerekirse; ikili bir sınıflandırma problemi için $x = \{f_1, f_2, f_3, \dots, f_n\}$ öznitelik vektörünü; y, x 'in etiketini gösterebilir. $X_i = \{x_1, x_2, \dots, x_k\}$, x_i öznitelik vektörleri ile oluşturulan bir ÇÖÖ torbasını simgelesin. Standart varsayımına göre X_i torbasının etiketi Y_i , aşağıda verilen Eşitlik (1) ile hesaplanabilir:

$$Y_i = \begin{cases} 1, & \text{eğer } \exists y_i: y_i = 1 \\ 0, & \text{eğer } \forall y_i: y_i = 0 \end{cases} \quad (1)$$

ÇÖÖ problemlerini çözmek için birçok algoritma geliştirilmiştir. Bu algoritmalarından en fazla kullanılanları; DD [3], EMDD [4], citation-kNN [5], MIL-Boost [6], mi-SVM ve MI-SVM [7] algoritmalarıdır.

III. YÖNTEM

Bu çalışmada, UCSB Bio-image Informatics Center üzerinde araştırmacıların hizmetine sunulan ve Yale üniversitesinde David Rimm Laboratuvarında elde edilmiş histopatoloji görüntüleri kullanılmıştır [8]. İlk olarak; eğitim için belirlenen görüntülerden örnekler alınarak eğitim veri kümesi oluşturulmuştur. Bunun için 38 adet eğitim görüntüsünün her birinden 50 tane hücre içlerinden, 150 tane hücre dışı piksellerden eğitim örnekleri alınarak öznitelik vektörleri elde edilmiş ve her bir öznitelik vektörü etiketlenmiştir. Daha sonra, elde edilen eğitim veri kümesi üzerinden çoklu örnek tabanlı DVM algoritmaları ile sınıflandırıcılar kurulmuştur. Test aşamasında, 20 tane test görüntüsünün her biri piksel seviyesinde taranarak sınıflandırılmış ve ön bölütleme görüntüleri elde edilmiştir. Elde edilen ön bölütleme görüntülerine; çok küçük parçacıkları yok etmek ve hücre içlerinde kalan boşlukları doldurmak için morfolojik operatörler uygulanmıştır. Son olarak; Markov Rastgele Alanlar (MRA) yöntemi son iyileştirme adımı olarak uygulanarak ön bölütleme sonuçları iyileştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan histopatoloji görüntülerine ait örnekler Şekil 1'de verilmiştir:



Şekil 1. Örnek histopatolojik görüntüler

A. Veri Kümesi ve Öznitelik Çıkartma

Kullanılan veri kümesi [8], 26 tanesi iyi huylu, 32 tanesi kötü huylu olmak üzere 58 tane histopatoloji görüntüsünden oluşmaktadır. Çalışma kapsamında, sınıflandırıcıların kurulması için eğitim veri kümesi oluşturma adımı, eğitim için seçilen piksellerin RGB renk uzayındaki yoğunluk değerleri ve dokusal öznitelikleri çıkartılmıştır. Dokusal öznitelikler, örnek piksel merkez piksel olacak şekilde, örnek pikselin 5×5 koşuluğuna bakarak çıkartılan yönlü gradyanların histogramı (HOG) tanımlayıcısıdır [9].

B. Destek Vektör Makineleri (DVM)

DVM, bir gözetimli makine öğrenmesi yaklaşımıdır. DVM yaklaşımında hedef, örnekleri sınıflandırabilen bir hiper düzlem bulmaktır. Bundan dolayı; bu yaklaşımda dikkate alınması gereken en önemli nokta en uygun hiper düzlemi bulmaktır. En uygun hiper düzlemi bulmak için DVM yaklaşımında benimsenen bir kural vardır: Hiper düzlem ile hiper düzleme en yakın örnekler arasındaki mesafe (marjın olarak tanımlanır) maksimum olmalıdır.

DVM sınıflandırıcısının formülünü vermek için w hiper düzlem normali ve h offset değeri olsun. DVM sınıflandırıcısı, $b, h = \{w, b\}$ eşitliği ile temsil edilsin. Maksimum marjınlı hiper düzlemi veren eşitlik aşağıdaki gibi verilebilir:

$$\min_{w,b,\xi} \frac{1}{2} \|w\|_2^2 + C \sum_i \xi_i \quad (2)$$

öyle ki $y_i(w \cdot x_i + b) \geq 1 - \xi_i$

Esnek marjın tanımına göre; her bir x_i örneği için ξ_i ile simgelenen bir değer ve bütçe parametresi olarak bilinen bir C parametresi tanımlanır. ξ_i değeri, x_i örneğinin hiper düzleme göre bulanabileceği konumu belirleyen serbestlik değeridir. Bu değer sıfır ise x_i , marjının doğru tarafında bulunurken; sıfırdan büyük ise marjının yanlış tarafında bulunabilir. Serbestlik değeri birden büyük olduğunda ise x_i örneği, hiper düzleme göre yanlış tarafta bulunabilir. C parametresi ise; her bir ξ_i serbestlik değerinin marjın hassasiyetini hangi oranda belirleyeceğinin ölçüsüdür.

C. Çoklu Örnek Tabanlı Destek Vektör Makineleri

DVM yaklaşımı ÇÖÖ paradigmasına uyarlanırken özel bir marjın tanımı yapılmalıdır. Standart varsayım altında bir negatif torba tamamen negatif örneklerden oluştuğu için negatif torbalar için marjın tanımı geleneksel tekil öğrenme yaklaşımındaki marjın tanımı ile aynıdır. Ancak, pozitif torbalar hem negatif hem de pozitif örnekler bulundurduğu için pozitif torbalara özel bir marjın tanımı yapılmalıdır. ÇÖÖ marjını tanımlamak için araştırmacılar tarafından çeşitli yöntemler geliştirilmiştir [7, 10]. Bu yöntemler arasında, referans [7] yazarları tarafından önerilen yaklaşımlar bu bölümde anlatılacaktır.

1) Torba Marjınlı Destek Vektör Makineleri

Referans [7]'de önerilen yaklaşımlardan bir tanesi torba marjını yaklaşımıdır. Yazarlara göre; pozitif etiketli bir torba için marjın, hiper düzlem ve torba örnekleri arasındaki maksimum mesafedir. Bu yaklaşıma göre maksimum marjına sahip hiper düzlem formülü aşağıdaki gibi verilebilir:

$$\min_{w,b,\xi} \frac{1}{2} \|w\|_2^2 + C \sum_{ij} \xi_{ij} \quad (3)$$

$$\text{öyle ki } (w \cdot x_{ij} + b) \leq -1 + \xi_{ij}, \forall_i |y_i = 0$$

$$\max_j (w \cdot x_{ij} + b) \geq 1 - \xi_{ij}, \forall_i |y_i = 1$$

Bu eşitliğin çözümünü kolaylaştırmak için yazarlar, bütün torbalar için bir $s(i)$ değeri tanımlamıştır ve bu sayede yukarıdaki eşitlik (3) aşağıda verilen eşitlik (4)'e dönüştürülmüştür:

$$\min_{s(i)} \min_{w,b,\xi} \frac{1}{2} \|w\|_2^2 + C \sum_{ij} \xi_{ij} \quad (4)$$

$$\text{öyle ki } (w \cdot x_{ij} + b) \leq -1 + \xi_{ij}, \forall_i |y_i = 0$$

$$(w \cdot x_{is(i)} + b) \geq 1 - \xi_{ij}, \forall_i |y_i = 1$$

$$\xi_{ij} \geq 0$$

Buradaki $s(i)$ değişkenin tanımlanma sebebi her bir torbada bulunan “en pozitif” örneği tespit etmektir. Bu yaklaşımda, pozitif torbalarda bulunan “uzman” olarak bilinen “en pozitif” örnekler marjin tanımında dikkate alınırken, diğer örneklerin (negatif örnekler ve “uzman” olmayan pozitif örnekler) marjin tanımında bir etkileri bulunmamaktadır. Referans [7] yazarları bu yaklaşımı “MI-SVM” yöntemi olarak tanımlamışlardır.

2) Örnek Marjinli Destek Vektör Makineleri

Referans [7] kapsamında önerilen diğer bir marjin tanımı “mi-SVM” olarak isimlendirilmiştir. Bu yaklaşıma göre; ÇÖÖ paradigmasında örneklerin bilinmeyen bireysel etiketleri tespit edilebilirse, ÇÖÖ problemi standart tekil örnekle öğrenme problemine dönüşür. Bu sayede, marjin tanımı standart gözetimli öğrenme paradigmasındaki gibi yapılabilir. y_i , i . torba etiketi; y_{ij} , i . torbanın j . örneğinin etiketi olmak üzere; bu yaklaşımda maksimum marjinli hiper düzlem formülü aşağıdaki gibidir:

$$\min_{y_{ij}} \min_{w,b,\xi} \frac{1}{2} \|w\|_2^2 + C \sum_{ij} \xi_{ij} \quad (5)$$

$$\text{öyle ki } y_{ij} = 0, \forall_i |y_i = 0$$

$$\sum_j y_{ij} \geq 1, \forall_i |y_i = 1$$

$$y'_{ij} (w \cdot x_{ij} + b) \geq 1 - \xi_{ij}$$

$$\xi_{ij} \geq 0$$

D. Markov Rastgele Alanlar (MRA)

MRA; görüntü işleme çalışmalarında esnek bir görüntü modeli oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Görüntü modeli elde etmekten kasıt, bir görüntünün yoğunluk dağılımı açısından temsil edilmesidir.

Referans [11, 12]'de, Gizli MRA yöntemi uygulanarak uzamsal komşuluk ilişkileri modellenmiştir. Bu komşuluk etkileşimi modellenirken ihtiyaç duyulan parametrelerin en iyilemesi “beklenti en iyileme” (expectation maximization) algoritması ile yapılmıştır.

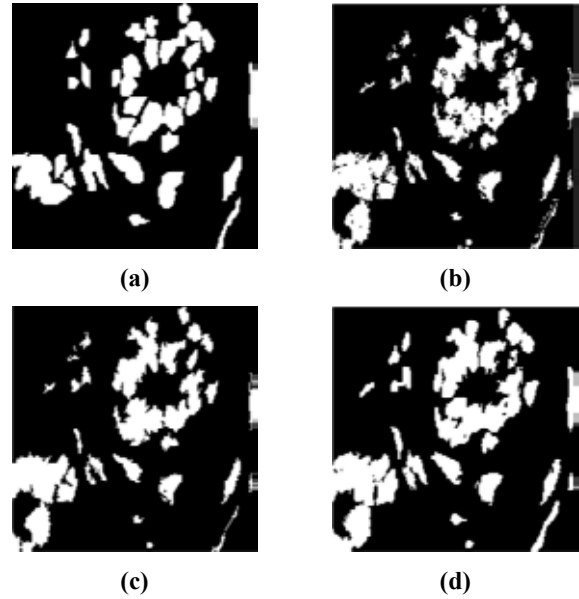
Bir görüntüde pikseller $x = \{x_1, x_2, x_3, \dots, x_n\}$ vektörü ile ve piksellere karşılık gelen etiket değerleri $y =$

$\{y_1, y_2, y_3, \dots, y_n\}$ vektörü ile temsil edilsin. En iyi görüntü bölütlemesi elde edebilmek için son bölütleme etiketleri “en büyük sonsal” hesaplaması ile bulunur:

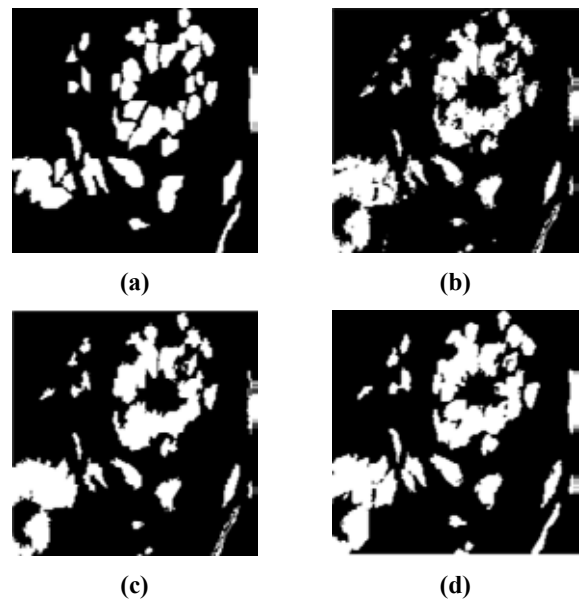
$$y' = \text{argmax}_y \{P(x|y)P(y)\} \quad (6)$$

IV. UYGULAMA SONUÇLARI

Çalışma kapsamında mi-SVM ve MI-SVM algoritmaları kullanılarak gerçekleştirilen bölütleme sonuçları sırasıyla Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmiştir:



Şekil 2. (a) Yer doğrusu, (b) Ön bölütleme, (c) Morfolojik operatörler ile düzeltme ve (d) MRA ile iyileştirme



Şekil 3. (a) Yer doğrusu, (b) Ön bölütleme, (c) Morfolojik operatörler ile düzeltme ve (d) MRA ile iyileştirme

mi-SVM ve MI-SVM algoritmalarının sınıflandırma başarımları sırasıyla Tablo I ve Tablo II'de verilmiştir:

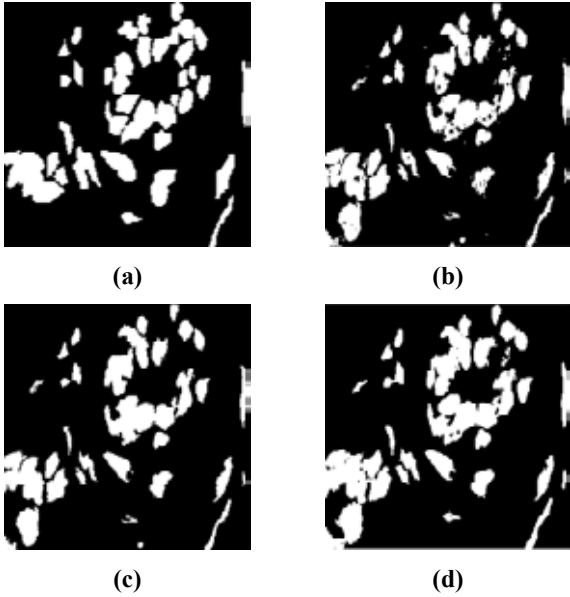
TABLE I. MI-SVM ALGORİTMASININ BAŞARIM ÖLÇÜTLERİ

Performans Ölçütü	Ön Bölütleme Sonucu	Morfolojik Düzeltme Sonucu	MRA İyileştirme Sonucu
Kesinlik(Precision)	0.68	0.69	0.83
Hassasiyet(Recall)	0.75	0.76	0.73
F1-Skoru	0.71	0.72	0.77
Kappa Değeri	0.64	0.65	0.70
Toplam Doğruluk (%)	87	87	89

TABLE II. MI-SVM ALGORİTMASININ BAŞARIM ÖLÇÜTLERİ

Performans Ölçütü	Ön Bölütleme Sonucu	Morfolojik Düzeltme Sonucu	MRA İyileştirme Sonucu
Kesinlik(Precision)	0.71	0.73	0.85
Hassasiyet(Recall)	0.71	0.72	0.69
F1-Skoru	0.71	0.72	0.76
Kappa Değeri	0.63	0.65	0.69
Toplam Doğruluk (%)	87	88	88

Standart tekil örnekli DVM yaklaşımı ile yapılan bölütleme sonuçları da aşağıdaki Şekil 4'te ve Tablo III'te verilmiştir:



Şekil 4. (a) Yer doğrusu, (b) Ön bölütleme, (c) Morfolojik operatörler ile düzeltme ve (d) MRA ile iyileştirme

TABLE III. DVM ALGORİTMASININ BAŞARIM ÖLÇÜTLERİ

Performans Ölçütü	Ön Bölütleme Sonucu	Morfolojik Düzeltme Sonucu	MRA İyileştirme Sonucu
Kesinlik(Precision)	0.81	0.83	0.90
Hassasiyet(Recall)	0.61	0.61	0.60
F1-Skoru	0.69	0.70	0.72
Kappa Değeri	0.60	0.60	0.62
Toplam Doğruluk (%)	84	85	85

V. SONUÇ

Çalışma sonuçlarına göre; hücre bölütleme problemlerinde ÇÖÖ algoritmalarından mi-SVM ve MI-SVM algoritmalarının geleneksel DVM algoritmasına göre daha başarılı oldukları görülmüştür. Test görüntülerindeki bütün piksellerin toplam sınıflandırma başarımları (overall accuracy) açısından; ÇÖÖ tabanlı algoritmaların başarımları %88-89 seviyelerinde iken, geleneksel DVM algoritmasının başarımları %85 olarak ölçülmüştür. Ancak, çalışma süresi açısından; geleneksel DVM algoritmasının, ÇÖÖ algoritmalarına kıyasla çok daha hızlı olduğu görülmüştür.

Son olarak, çalışma kapsamında, ön bölütleme sonuçlarının son işlem adımında iyileştirilmesi için MRA yöntemi uygulanmıştır. Çalışma sonunda yapılan ölçümlere göre; MRA yöntemi uygulamak, toplam doğruluk (overall accuracy) bakımından bölütleme başarımlarını ortalama olarak %2 oranında artırmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Sudharshan, P. J., Petitjean, C., Spanhol, F., Oliveira, L. E., Heutte, L. and Honeine, P., "Multiple instance learning for histopathological breast cancer image classification", *Expert Systems with Applications*, vol.117, pp.103-111, 2019.
- [2] Ergul, U. and Bilgin, G. (2017). Multiple-instance ensemble learning for hyperspectral images", *Journal of Applied Remote Sensing*, vol.11, no.4, 045009, 2017.
- [3] Maron, O. and Lozano-Perez, T., "A framework for multiple-instance learning", in *Proc. Conf. Advances in Neural Information Processing Systems*, pp. 570-576, 1998.
- [4] Zhang, Q. and Goldman, S., "EM-DD: An improved multiple-instance learning technique," in *Proc. Conf. Advances in Neural Information Processing Systems*, pp. 561-568, 2002.
- [5] Wang, J. and Zucker, J.D., "Solving the multiple-instance problem: A lazy learning approach", in *Procs. of the 17th Int. Conference on Machine Learning*, pp. 1119-1125, 2000.
- [6] Viola, P., Platt, J.C. and Zhang, C., "Multiple instance boosting for object detection", in *Proc. Conf. Advances in Neural Information Processing Systems*, pp. 1417-1424, 2005.
- [7] Andrews, S., Tsochantaridis, I. and Hofmann, T., "Support Vector Machines for Multiple-Instance Learning", in *Proc. Conf. Advances in Neural Inf. Processing Systems*, pp. 561-568, 2003.
- [8] Gelasca, E.D., Obara, B., Fedorov, D., Kvilekval, K., Manjunath, B., "A biosegmentation benchmark for evaluation of bioimage analysis methods", *BMC Bioinformatics*, vol.10, no.1, 2009.
- [9] Dalal, N. and Triggs, B., "Histograms of oriented gradients for human detection", in *C. Schmid, S. Soatto, and C. Tomasi, editors, International Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pp. 886-893, 2005.
- [10] Gartner, T., Flach, P.A., Kowalczyk, A., Smola, A.J., "Multi-instance kernels", in *Proc. 19th International Conf. on Machine Learning*, pp. 179-186, 2002.
- [11] Zhang, Y., Brady, M., Smith, S., "Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 20, no. 1, pp.45-57, 2001.
- [12] Jamal, S. B. and Bilgin, G., "Use of spatial information via Markov and conditional random fields in histopathological images", in *IEEE 42nd International Conference on Telecommunications and Signal Processing*, pp. 71-75, 2019