

Original Article

Segmentation of cancer cell in histopathologic images of breast cancer and lesion area in skin cancer images using convolutional neural networks

Saber Fooladi , Hassan Farsi* , Sajad Mohamadzadeh 

Department of Electrical and Computer Engineering, University of Birjand, Birjand, Iran

*Corresponding author; E-mail: hfarsi@birjand.ac.ir

Received: 10 June 2019 Accepted: 14 July 2019 First Published online: 30 Dec 2020

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020-2021;42(5):520-528

Abstract

Background: Pathological analysis plays an important role in the diagnosis, prediction and planning of cancer treatment. Using digital pathology, ie, scanning and storing digital parts of patient tissue, tools for analyzing these complex images now can be developed. Doctors use a computer diagnostic system from an intelligent assistant to accurately diagnose. These systems have great benefits in improving treatment efficacy.

Methods: In this study, the deep neural network classifier has been used with the help of the Tensor Flow framework and the use of the Keras-library. Input images are initially transmitted from a low pass filter to reduce noise effects. The pre-processed images are then imported into a convolutional neural network.

Results: The results of the research reveal a significant difference in the accuracy values between different methods with the proposed method, which in some cases indicates an increase of more than 14.18% in the accuracy of the diagnosis. Another advantage of the proposed method is to provide high sensitivity to histopathologic images, which shows an increase of 12 to 18 percent compared to other studies. The reason for this is the excellence of extracting high-level features through convolutional neural network, which is accompanied by a reduction in the size of the feature vector.

Conclusion: The results showed a accuracy of %98.6 for skin lesions and %96.1 accuracy for breast cancer histopathologic findings, which offers promising results compared to the results of other studies.

Keywords: Breast Cancer, Skin Cancer, Convolutional Neural Network, Nuclei Segmentation

How to cite this article: Fooladi S, Farsi H, Mohamadzadeh S. [Segmentation of cancer cell in histopathologic images of breast cancer and lesion area in skin cancer images using convolutional neural networks]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020-2021;42(5):520-528. Persian.

مقاله پژوهشی

جداسازی هسته سلول سرطانی در تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه و ناحیه ضایعه در تصاویر سرطان پوست با استفاده از شبکه‌های عصبی کانولوشن

صابر فولادی¹، حسن فرسی^{2*}، سجاد محمدزاده³گروه برق مخابرات، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران
*نویسنده مسئول؛ ایمیل: hfarsi@birjand.ac.irدریافت: ۱۳۹۸/۳/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۸/۴/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۱۰/۱۰
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۵): ۵۲۰-۵۲۸

چکیده

زمینه: تجزیه و تحلیل آسیب شناختی نقش مهمی را در تشخیص، پیش‌بینی و برنامه‌ریزی درمانی برای سرطان ایفا می‌کند. با استفاده از آسیب‌شناسی دیجیتال، یعنی اسکن و ذخیره دیجیتال بخش‌های بافت بیمار، در حال حاضر می‌توان ابزارهایی برای تجزیه و تحلیل خودکار این تصاویر پیچیده ایجاد کرد. پزشکان با استفاده از سیستم تشخیص کامپیوتری از یک دستیار هوشمند برای تشخیص دقیق بهره می‌گیرند. این سیستم‌ها مزایای گسترده‌ای در بهبود اثر بخشی درمان را دارا می‌باشند.

روش کار: در این پژوهش از طبقه‌بندی کننده شبکه عصبی عمیق به کمک فریمورک تانسورفلو و بهره‌گیری از کتابخانه کراس استفاده شده است. تصاویر ورودی در ابتدا از یک فیلتر پایین‌گذر به منظور کاهش اثرات نویزی عبور داده می‌شوند. سپس تصاویر پیش پردازش شده به یک شبکه عصبی کانولوشن وارد می‌شوند.

یافته‌ها: نتایج پژوهش تفاوت معنی‌داری در مقادیر دقت بین روش‌های مختلف با روش پیشنهادی را آشکار می‌نماید که در بعضی از موارد نشان دهنده افزایش بیش از ۱۸٪ درصد در دقت تشخیص گردیده است. از دیگر مزایای روش پیشنهادی فراهم آوردن حساسیت بالا در تصاویر هیستوپاتولوژی می‌باشد که بین ۱۲ تا ۱۸ درصد افزایش را در مقایسه با سایر پژوهش‌ها نشان می‌دهد. علت این برتری استخراج ویژگی‌های سطح بالا توسط شبکه‌های عصبی کانولوشن بوده که با کاهش اندازه بردار ویژگی همراه می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل نشان دهنده دقت ۹۸/۶ درصد برای تصاویر سرطان پوست و دقت ۹۶/۱ درصد برای تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه است که در مقایسه با نتایج سایر پژوهش‌ها سیستم پیشنهادی نتایج امیدوار کننده‌ای را ارائه می‌دهد.

کلید واژه‌ها: سرطان سینه، سرطان پوست، شبکه عصبی کانولوشن، تقسیم‌بندی هسته

نحوه استناد به این مقاله: فولادی ص، فرسی ح، محمدزاده س. جداسازی هسته سلول سرطانی در تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه و ناحیه ضایعه در تصاویر سرطان پوست با استفاده از شبکه‌های عصبی کانولوشن. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۵): ۵۲۰-۵۲۸

حق تالیف برای مولفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز تحت مجوز کربیتو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سرطان سینه یکی از سرطان‌های پیشرو در جهان است. یکی از دلایل اصلی مرگ در زنان سرطان سینه تشخیص داده شده است (۱). تجزیه و تحلیل آسیب شناختی (Pathological) نقش مهمی را در تشخیص، پیش‌بینی و برنامه‌ریزی درمانی برای سرطان سینه ایفا می‌کند. امروزه دستاوردهای بزرگی از تحقیقات بر روی سرطان و درک مولکولی آن ایجاد شده است. با استفاده از آسیب شناسی دیجیتال، یعنی اسکن و ذخیره دیجیتال بخش‌های بافت بیمار، در حال حاضر می‌توان ابزارهایی برای تجزیه و تحلیل خودکار این تصاویر پیچیده ایجاد کرد. به همین علت، تجزیه و تحلیل داده‌های هیستوپاتولوژی در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. به ویژه برای رویکردهای مرتبط با ویژگی‌های زیست شناختی تقسیم هسته از تصاویر بافت ضروری به نظر می‌رسد. نوع بافت، تفاوت رنگ آمیزی و نوع سلول، ویژگی‌های بصری مختلفی را در اختیار قرار می‌دهد که باعث می‌شود الگوریتم‌های تقسیم‌بندی تصویر سنتی، که برای تمام این موارد مناسب کار می‌کنند، بسیار دشوار باشد. تجزیه و تحلیل غیر خودکار تعداد زیادی از اسلایدهای نمونه‌برداری شده از بافت، توسط پاتولوژیست‌ها یک فرایند فشرده و پرهزینه می‌باشد که می‌توان از سیستم‌های تشخیص کامپیوتری که در حال تبدیل شدن به یک ابزار مهم برای کمک به پاتولوژیست در کشف و تشخیص سرطان سینه می‌باشند استفاده کرد. این سیستم یک ابزار تشخیص پزشکی مناسب و یک پیش‌نیاز برای تصویربرداری پزشکی محسوب می‌شود. پزشکان با استفاده از سیستم تشخیص کامپیوتری از یک دستیار هوشمند برای تشخیص دقیق بهره می‌گیرند. این سیستم‌ها مزایای گسترده‌ای در بهبود اثر بخشی درمان را دارا می‌باشند. سیستم‌های تشخیص کامپیوتری از دو فاز عمده تشخیص و طبقه‌بندی تشکیل شده‌اند که در بخش بعد به شرح آن‌ها پرداخته می‌شود (۲ و ۳). پوست بزرگترین عضو در بدن انسان است که به پوشش عضلات، استخوان‌ها و تمام قسمت‌های بدن کمک می‌کند. عملکرد پوست در بدن انسان از اهمیت بالایی برخوردار است. این نتیجه حاصل از تأثیر عملکرد پوست بر سایر قسمت‌های بدن در صورت تغییر کوچک در آن است. به دلیل ارتباط پوست با محیط خارجی، بیماری و عفونت یکی از عوامل تأثیرگذار بر آن است. بنابراین، باید توجه بیشتری به بیماری پوست داشته باشیم. لکه یا خال بر روی پوست که آلوده شده است، یک ناحیه ضایعه نامیده می‌شود. ضایعات پوستی اولین علائم بالینی بیماری مانند آبله مرغان، ملانوم و غیره هستند.

نکات کاربردی

کاربرد این پژوهش تجزیه و تحلیل ناحیه ضایعه در تشخیص، پیش‌بینی و برنامه‌ریزی درمانی برای سرطان می‌باشد که به عنوان یک دستیار هوشمند برای پزشکان عمل می‌کند.

امروزه، زمینه پزشکی بیش از گذشته به تشخیص کامپیوتری وابسته است. تشخیص زود هنگام بیماری‌های پوستی برای پزشکان بسیار پیچیده است. با استفاده از پردازش تصویر دیجیتال برای تشخیص سرطان پوست، ممکن است تشخیص بدون هیچ‌گونه تماس فیزیکی با پوست انجام شود. به همین علت توسعه سیستم‌های تشخیص کامپیوتری به یک ابزار مهم برای تحقیق در زمینه پزشکی تبدیل شده است. یک گام مهم در تجزیه و تحلیل تصاویر پوستی تعیین دقیق ناحیه ضایعه در یک تصویر پوست می‌باشد که بایستی تصویر به دو قسمت به عنوان ضایعه و پوست طبیعی تقسیم شود. بنابراین اجرای مراحل دیگر برای پردازش تصاویر پزشکی مانند استخراج ویژگی و طبقه‌بندی مستقیماً به مرحله تقسیم‌بندی بستگی دارد. کیفیت و دقت تقسیم‌بندی بر ارزیابی معیارهای تجزیه و تحلیل تصاویر پزشکی موثر می‌باشد. الگوریتم‌های زیادی برای استخراج خودکار ناحیه ضایعه در تصاویر پوست وجود دارد. این روش‌ها را می‌توان در سه گروه آستانه (Thesholding Method) (۴)، اکتیو کانتور (Active contour) و روش‌های ادغام ناحیه، طبقه‌بندی کرد (۵). در سال‌های اخیر شبکه‌های عصبی کانولوشن نتایج نوید بخشی را در انواع مختلف بازایابی الگو و پردازش تصاویر پزشکی گزارش داده‌اند. یک بررسی کلی در این زمینه در مراجع (۶) و (۷) ارائه شده است. شبکه‌های عصبی کانولوشن نقش مهمی در زمینه پزشکی برای بسیاری از فرایندها ایفا می‌کنند. شبکه‌های کانولوشن از مدل‌های قدرتمند ماشین بینایی می‌باشند که با استفاده از عملکرد سلسله مراتبی ویژگی‌های مطلوبی را استخراج می‌کنند. در این مقاله به تقسیم‌بندی هسته در تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه و تقسیم‌بندی ناحیه ضایعه در تصاویر سرطان پوست پرداخته می‌شود. که در آن داده‌ها مستقیماً به عنوان بخشی از فرایند یادگیری شبکه عصبی کانولوشن کنترل می‌شود. راهکار پیشنهادی برای این پژوهش در گام اول عبور دادن تصویر ورودی از یک فیلتر پایین گذر به منظور حذف نویز از تصویر است. در گام دوم استخراج تکه‌هایی از تصویر یا قطعه بندی تصویر و معرفی معماری پیشنهادی مد نظر می‌باشد. سپس در گام سوم تجزیه و تحلیل بافت با استفاده از لایه‌های شبکه عصبی کانولوشن انجام می‌پذیرد و در انتها عملیات پس پردازش بر روی تصویر

مشخص شده توسط پنجره‌ها به شناسایی دقیق‌تر ناحیه ضایعه و هسته سلول سرطانی کمک می‌کند و از کنار هم قرار دادن ویژگی‌های این قسمت‌ها می‌توان یک تصمیم دقیق‌تر برای تصمیم‌گیری در مورد کلاس آن تصویر بدست آورد که در این حالت ناحیه‌های سرطانی به طور کامل قابل مشاهده است. در این مرحله با استفاده از شبکه عصبی کانولوشن پیشنهادی به استخراج ویژگی از ناحیه‌های مشخص شده هر تصویر پرداخته می‌شود. لایه‌های کانولوشن در اولین مرحله با اندازه کرنل $5 \times 5 \times 5$ در نظر گرفته می‌شود که ممکن است وضوح تصاویر در طول این مسیر کاهش یابد. در ادامه پنجره‌های 20×20 فیلترهای 5×5 و برای پنجره‌های 40×40 فیلترهای 7×7 در نظر گرفته و این روند در مرحله بعد برای پنجره‌های 75×75 با فیلترهای 9×9 ادامه می‌یابد. یک لایه کانولوشن یک قسمت از تصویر را به عنوان ورودی دریافت می‌کند و تعدادی ویژگی در قالب بردارهای ویژگی به عنوان خروجی تولید می‌کند که هر بردار ویژگی می‌تواند به عنوان یک بردار توپولوژیک از پاسخ‌های یک ویژگی خاص غیرخطی محلی (پارامترهایی که آموزش داده می‌شوند) مورد استفاده قرار گیرد که پس از لایه اول کانولوشن لایه‌های بعدی شامل بردار ویژگی‌های لایه قبل می‌باشد که به دقت بالای تقسیم‌بندی کمک می‌کند. محاسبه یک بردار ویژگی در یک لایه کانولوشن شامل سه مرحله زیر است:

(۱) فیلترهای کانولوشن: هر بردار ویژگی O_s با یک یا چند کرنل مرتبط است. بردار ویژگی O_s از رابطه زیر بدست می‌آید.

$$O_s = b_s + \sum_r W_{sr} * X_r \quad (1)$$

که X_r r امین کانال ورودی، W_{sr} کرنل برای ورودی، $*$ عملگر کانولوشن و b_s به عنوان عدد بایاس در نظر گرفته می‌شود. به عبارت دیگر عملیات کانولوشن برای هر بردار ویژگی انجام می‌شود. مجموع فیلترهای کانولوشن با حاصل جمع یک عدد به عنوان بایاس به هر پیکسل اضافه می‌شود که موقعیت‌های مکانی هر پیکسل را نتیجه می‌دهد. در حالیکه استخراج ویژگی در روش‌های سنتی بر یک دستورالعمل ثابت متکی است. برتری شبکه‌های عصبی کانولوشن بر این روش‌ها توانایی آن در یادگیری وزن‌ها و استخراج ویژگی‌های خاص در وظایف خاص می‌باشد.

(۲) توابع فعال‌ساز غیرخطی: برای بدست آوردن ویژگی‌های غیرخطی دگرگون شده ورودی، یک عنصر غیرخطی به نتایج کانولوشن اعمال می‌شود. گزینه‌های متفاوتی برای این کار

خروجی از مرحله قبل اعمال می‌گردد. در ادامه ابتدا در بخش ۲ به روش کلی پژوهش اعم از روش اجرا، روش گردآوری داده‌ها و روش تجزیه و تحلیل داده‌ها پرداخته می‌شود، بخش ۳ یافته‌ها و تجربیات حاصل از این پژوهش گزارش داده شده است و در بخش ۴ به بحث و نتیجه‌گیری در مورد پژوهش و توصیف یافته‌های پژوهش و مقایسه آن با پژوهش‌های انجام شده در این زمینه پرداخته می‌شود.

روش کار

در این بخش روش پیشنهادی اتوماتیک برای تقسیم‌بندی هسته در تصاویر هیستوپاتولوژی مربوط به سرطان سینه و تقسیم‌بندی ناحیه ضایعه در سرطان پوست شرح داده شده است. روش پیشنهادی برای طراحی و توسعه یک سیستم مبتنی بر شبکه‌های عصبی کانولوشن برای تقسیم‌بندی و طبقه‌بندی هسته در تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه و ناحیه ضایعه در تصاویر سرطان پوست همراه با استخراج ویژگی از تصاویر پزشکی می‌باشد. روش پیشنهادی از مراحل تشکیل شده است که در ادامه این بخش تمامی این مراحل توضیح داده می‌شوند. تصاویر ورودی سرطان پوست معمولاً دارای اثرات نویزی مانند مو، بازتاب نور از سطح پوست و پخش شدگی ناهموار نور در سطح پوست می‌باشد. این عوامل می‌توانند تأثیر منفی بر عملکرد تقسیم‌بندی داشته و نیاز به پیش پردازش داشته باشند. در اولین مرحله از روش پیشنهادی تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه و تصاویر سرطان پوست از یک فیلتر پایین گذر عبور داده می‌شود که این فیلتر باعث حذف نویز از تصویر و افزایش تمایز میان هسته‌های سرطانی با پس زمینه تصویر می‌باشد که این ویژگی به تقسیم‌بندی راحت‌تر و بالا رفتن دقت تقسیم‌بندی در هسته‌های سرطانی کمک می‌کند. با استفاده از این فیلتر پایین گذر بافت‌هایی که در تقسیم‌بندی سهم بسزایی ندارند تا حد زیادی نادیده گرفته می‌شوند در حالی که قسمت مرزی ناحیه ضایعه با ناحیه طبیعی در صورت عبور از فیلتر پایین گذر حفظ شده و می‌تواند در تقسیم‌بندی این دو ناحیه از یکدیگر مورد استفاده قرار گیرد. یکی دیگر از مراحل پیش‌پردازش تغییر ابعاد تصاویر پزشکی برای استفاده در معماری شبکه عصبی کانولوشن پیشنهادی می‌باشد. در این پژوهش تصاویر پزشکی در ابعاد 250×250 پیکسل تنظیم شده‌اند. در گام دوم برای تمایز بین ناحیه‌های نرمال و ناحیه ضایعه یا هسته سلول سرطانی یک پنجره لغزان در تمام قسمت‌های تصویر در نظر گرفته می‌شود که هر ناحیه از تصویر توسط این پنجره‌ها یک بافت محلی از پیکسل‌های تصویر را مشخص می‌کند و آن‌ها را به شبکه‌های عصبی کانولوشن معرفی می‌کند. تمامی اطلاعات و ویژگی‌های بدست آمده از بافت‌های محلی

مقدار کرنل‌ها هم نشان دهنده وزن‌های ارتباطی نورون‌های لایه‌ها با نورون‌های لایه‌های قبلی می‌باشد. در نهایت برای پیش‌بینی برچسب‌های تقسیم‌بندی آخرین لایه پنهان شبکه کانولوشن، به خروجی یک شبکه کانولوشن متصل می‌گردد. بنابراین هر هسته به عنوان آشکارساز نهایی بافت، از یکی از برچسب‌های تقسیم‌بندی عمل می‌کند و با استفاده از لایه softmax نتایج بدست آمده از کانولوشن کرنل‌ها نرمالیزه می‌شوند.

$$p(y = j | x, \theta) = \frac{e^{\theta_j^T x}}{\sum_{j=1}^k e^{\theta_j^T x}} \quad (5)$$

در ادامه به آخرین مرحله روش پیشنهادی که حذف هسته‌های جعلی می‌باشد با عنوان پس‌پردازش می‌پردازیم. در حالی که اکثر مکان‌هایی که با استفاده از شبکه‌های عصبی عمیق به عنوان هسته‌های سرطانی شناخته شده‌اند به درستی نتیجه را نمایان می‌کنند اما ممکن است برخی مناطق نامناسب هم به اشتباه تشخیص داده شوند. با توجه به ماهیت نویزی و ناهمگونی تصاویر سرطان با درجه بالا، عدم قطعیت به سطح بالایی می‌رسد. بنابراین لازم است با استفاده از تخمین‌های آماری به یک طبقه‌بندی کلی برای حفظ هسته‌های تقسیم‌بندی شده معتبر و از بین بردن لکه‌های زائد بپردازیم. این کار با محاسبه توزیع مقدار پیکسل‌ها در هر ناحیه امکان‌پذیر است. پس زمینه پیکسل‌ها در مقایسه با پیکسل‌هایی که از یک مقدار آستانه بیشتر می‌باشند در تقسیم‌بندی نهایی مورد قبول واقع نمی‌شوند. مجموعه داده مورد استفاده در این پژوهش از ۷۰ تصویر ملانوما و ۱۰۰ تصویر مربوط به خال گوشتی خوش‌خیم (naevus) از آرشیو تصویر دیجیتال گروه پوست در مرکز پزشکی دانشگاه گرونینگن (UMCG) تشکیل شده است. عکس ضایعات پوستی توسط دوربین نیکون D1x یا D3 با فاصله ۳۳ سانتی‌متری لنز دوربین از ضایعه تصویربرداری شده است. شرایط روشنایی با استفاده از دو فلاش Multiblitz Variolite 600 با دمای رنگ ۵۲۰۰ کلوین تنظیم شده است (۹). پایگاه داده مورد استفاده در سرطان سینه از اسلایدهای نمونه‌برداری شده از بافت‌های سینه و رنگ‌آمیزی شده توسط دو ماده هماتوکسلین و اتوزین (Haematoxylin & Eosin) می‌باشد. تمامی این بافت‌ها توسط اسکتر Aperio اسکن شده‌اند (۱۰).

وجود دارد که عبارتند از توابع سیگموئید، ReLU و هایپربولیک (۸).

تابع فعال‌ساز انتخابی، باید دو شرط مشتق‌پذیری و کراندار بودن را داشته باشد. زمانی که از این شبکه‌ها برای حل مسائل با مقادیر حقیقی استفاده می‌شود، تابع فعال‌ساز وظیفه نگاشت از فضای مختلط به فضای حقیقی را نیز بر عهده دارد. تابع فعال‌سازی تصمیم می‌گیرد که سیگنال را منتقل کند یا خیر. توابع فعال‌ساز که یکی از مهم‌ترین بخش‌های شبکه عصبی است به منظور غیرخطی کردن مسئله بهینه‌سازی استفاده می‌شود. یکی از مهم‌ترین توابع فعال‌ساز تابع ReLU است که رابطه آن در زیر آورده شده است.

$$f(x) = \max(0, x) \quad (2)$$

پارامتر x ، ورودی به تابع ReLU است که در اینجا، مقادیر پیکسل‌های محاسبه شده در لایه کانولوشن می‌باشد. بعد از هر لایه کانولوشن بلافاصله یک لایه فعال‌سازی استفاده شده است که هدف معرفی عملیات غیرخطی به یک سیستم است که اساساً عملیات خطی را در طول لایه‌های محاسباتی مورد محاسبه قرار داده است. در این پژوهش از لایه‌های ReLU استفاده شده است زیرا شبکه به دلیل کارایی محاسباتی قادر به آموزش سریع‌تر بدون ایجاد تفاوت در دقت می‌باشد.

(۳) ادغام ماکزیمم: این عمل حداکثر مقدار را در هر پنجره از بردارهای ویژگی انتخاب می‌کند. که رابطه محاسباتی آن در رابطه ۴ بیان شده است.

$$z_{s,i,j} = \max \{ O_{s,i,j}, O_{s+1,i,j}, \dots, O_{s+K-1,i,j} \} \quad (3)$$

$$H_{s,i,j} = \max z_{s,i+p,j+p} \quad (4)$$

در رابطه ۳ نماد p نشان دهنده اندازه پنجره ادغام ماکزیمم می‌باشد. عملیات ادغام ماکزیمم (Max_Pooling) اندازه بردارهای ویژگی را کاهش می‌دهد. این کار با کنترل کردن اندازه ادغام و گام‌های در نظر گرفته شده در حالت‌های عمودی و افقی که در زیر پنجره‌های لغزان تعبیه شده است انجام می‌پذیرد. شبکه‌های کانولوشنی توانایی استخراج یک سلسله مراتب از ویژگی‌های به طور فزاینده پیچیده را دارند که آن‌ها را بیشتر جذاب می‌سازد. این کار با پردازش بردارهای ویژگی حاصل از خروجی یک لایه کانولوشن که به عنوان ورودی زیرلایه‌های کانولوشن بعدی مورد استفاده قرار می‌گیرد انجام می‌پذیرد. از دیدگاه شبکه‌های عصبی بردارهای ویژگی با یک لایه از نورون‌های پنهان مطابقت دارند. به طور خاص، هر مختصات در یک بردار ویژگی مربوط به یک نورون خاص است، که اندازه آن مربوط به اندازه کرنل است.

یافته‌ها

گویند. برای محاسبه ویژگی یک آزمون بایستی نسبت موارد منفی حقیقی را به مجموع موارد منفی حقیقی و مثبت کاذب بدست آورد که در رابطه (۸) بیان ریاضی این مفهوم نمایش داده شده است.

$$specificity = \frac{TN}{TN + FP} \quad (۸)$$

جدول ۱ نشان از بهبود عملکرد روش پیشنهادی در مقایسه با سایر روش‌ها به دلیل استفاده از ویژگی‌های سطح بالای استخراج شده از تصویر می‌باشد. روش پیشنهادی دقت ۹۶/۱ درصدی را گزارش می‌دهد که در مقایسه با سایر روش‌ها افزایش دقت را نشان می‌دهد و همچنین نتایج مربوط به تقسیم‌بندی ناحیه ضایعه در تصاویر آزمایشگاهی سرطان پوست گزارش داده می‌شود که دقت ۹۸/۶ درصدی در مقایسه با اکثر روش‌ها رشد ۱۰ درصدی را دارا می‌باشد.

جدول ۱: مقایسه نتایج خروجی در تصاویر سرطان پوست و سینه

ویژگی	حساسیت	دقت	روش‌ها	
۹۲/۷	۸۹/۴	۹۲/۳	L-SRM (۱۱)	تصاویر سرطان پوست
۸۵/۴	۸۷/۳	۸۴/۹	Otsu-R (۱۲)	
۸۰/۳	۹۳/۶	۸۰/۲	OtsuRGB (۱۳)	
۹۹/۶	۷۹/۶	۹۸/۱	Otsu-PCA (۱۴)	
۹۹	۹۱/۲	۹۸/۳	TDLs (۱۵)	تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه
۹۳/۴	۸۹/۳	۹۸/۶	روش پیشنهادی	
۹۴/۲	۷۲/۱	۹۴/۵	FCN(۱۶)	
۹۴/۱	۷۷/۳	۹۵/۴	DeconvNet (۱۶)	
۹۲/۲	۶۵/۵	۹۲/۴	PangNet (۱۶)	روش پیشنهادی
۹۶/۱	۹۰/۲	۹۶/۱	روش پیشنهادی	

با توجه به اینکه تشخیص توسط انسان زمان‌بر و دارای احتمال خطای بیشتری است، محققان در تلاش بوده‌اند تا با الگوریتم‌های مختلف تشخیص را به صورت خودکار انجام دهند. اما اغلب روش‌ها از استخراج ویژگی سطح پایین استفاده می‌کنند. به همین دلیل در این پژوهش روشی مبتنی بر شبکه‌های عصبی کانولوشن به کار گرفته شده است تا با استخراج ویژگی‌های عمیق‌تر، به دقت بهتری دست یابیم. با پیشرفت الگوریتم‌های سلسله مراتبی مانند شبکه‌های عصبی کانولوشن می‌توان در تمامی زمینه‌های تصاویر پزشکی به نتایجی قابل قبول دست یافت.

در شکل ۱ (الف) خروجی حاصل از تقسیم‌بندی با روش شبکه‌های عصبی کانولوشن نمایش داده شده است که این خروجی عمل جداسازی هسته‌ها از بافت سلولی را نشان می‌دهد. شکل ۱ (ب) حذف هسته‌های جعلی می‌باشد که با

در این پژوهش مطالعات بر روی تصاویر هیستوپاتولوژی مربوط به سرطان سینه و تصاویر کلینیکی سرطان پوست با استفاده از فریمورک تسورفلو و بهره‌گیری از کتابخانه کراس انجام شده است. برای ارزیابی کمی روش پیشنهادی معیارهای ارزیابی پویا در نظر گرفته شده است. معادلات ریاضی، نحوه محاسبه معیارها را با توجه به عناصر ماتریس درهم ریختگی نشان می‌دهد.

TN: بیانگر تعداد رکوردهایی است که دسته واقعی آن‌ها منفی بوده و الگوریتم طبقه‌بندی نیز دسته آن‌ها را به درستی منفی تشخیص داده است.

TP: بیانگر تعداد رکوردهایی است که دسته واقعی آن‌ها مثبت بوده و الگوریتم طبقه‌بندی نیز دسته آن‌ها را به درستی مثبت تشخیص داده است.

FP: بیانگر تعداد رکوردهایی است که دسته واقعی آن‌ها منفی بوده و الگوریتم طبقه‌بندی دسته آن‌ها را به اشتباه مثبت تشخیص داده است.

FN: بیانگر تعداد رکوردهایی است که دسته واقعی آن‌ها مثبت بوده و الگوریتم طبقه‌بندی دسته آن‌ها را به اشتباه مثبت تشخیص داده است.

کمیت‌های فوق در ادبیات رشته آمار و اپیدمیولوژی به ترتیب ویژگی یا منفی حقیقی، حساسیت یا مثبت حقیقی، مثبت کاذب و منفی کاذب ترجمه می‌شوند که پایین بودن منفی کاذب دقت بالای تشخیص را فراهم می‌آورد. توانایی سنجش موارد بیمار و سالم از سایر موارد دقت نامیده می‌شود. برای محاسبه دقت یک آزمون باید نسبت مجموع موارد مثبت حقیقی و منفی حقیقی را به کل موارد سنجش شده محاسبه کرد که در رابطه (۶) بیان ریاضی این مفهوم نمایش داده شده است.

$$Accuracy = \frac{TN + TP}{TN + FN + TP + FP} \quad (۶)$$

توانایی یک آزمون برای پیدا کردن موارد بیماری و نواحی ضایعه و هسته‌های سرطانی را حساسیت گویند. برای محاسبه حساسیت یک آزمون بایستی نسبت موارد مثبت حقیقی را به مجموع موارد مثبت حقیقی و منفی کاذب را محاسبه کرد که در رابطه (۷) بیان ریاضی این مفهوم نمایش داده شده است.

$$sensitivity = \frac{TP}{TP + FP} \quad (۷)$$

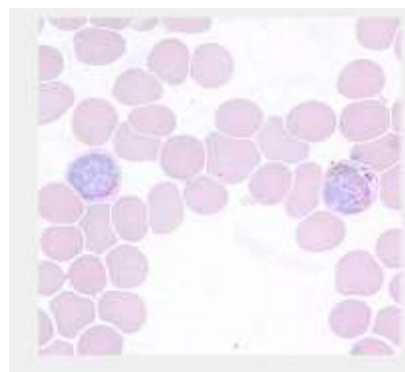
توانایی یک آزمون برای پیدا کردن موارد سالم را ویژگی

حوضه آبریزش (watershed) و کانطور فعال یا ترکیبی از آنها می‌باشد (۱۷ و ۱۸). این روش‌ها نه تنها در تکنیک‌های تقسیم‌بندی آن‌ها بلکه در رویکرد مراحل تشخیص هسته نیز متفاوت عمل می‌کنند. یک رویکرد یافتن یک نقطه به عنوان محل رشد درون هر منطقه از هسته می‌باشد و سپس مرز هسته‌ای که از نقطه مبدأ در نظر گرفته شده است پوشش داده می‌شود. در (۱۹) نقاط seed point با استفاده از ماکسیمم‌های اقلیدسی یافت می‌شوند و سپس تصویر را به شیب در فضای قطبی (GiPS) تبدیل می‌کند.

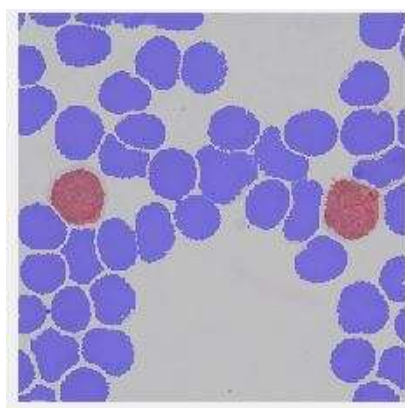
بسیاری از تکنیک‌های سنتی برای تقسیم‌بندی هسته در تصاویر هیستوپاتولوژی پیشنهاد شده‌اند، از جمله تفکیک پس زمینه ساده و تکنیک‌های آستانه رنگی و روش‌های بسیار پیچیده‌ای مانند فرآیندهای نقطه مشخص شده که از این روش‌ها اخیراً در تحقیقات استفاده شده است (۱۷). به تازگی، پیشرفت در شبکه‌های عصبی کانولوشن و به ویژه بهینه‌سازی آن‌ها باعث شده است که این مدل‌ها مدرن‌ترین مدل برای تشخیص محسوب شوند. در واقع، شبکه‌های عصبی کانولوشن برای محاسبه و طبقه‌بندی هسته‌ها در داده‌های هیستوپاتولوژی از سرطان سینه و روده بزرگ استفاده شده‌اند (۲۰ و ۲۱). از سوی دیگر، شبکه‌های عصبی کانولوشن عمیق نیز برای تقسیم معنایی در زمینه‌های دیگر مورد استفاده قرار گرفته است، که (۲۲) از لایه‌های deconvolution و sampling برای استفاده مستقیم از تصاویر باینری استفاده می‌کنند. از معماری‌های شناخته شده در تقسیم‌بندی می‌توان شبکه‌های تماماً کانولوشنی (FCN)، PangNet و DeconvNet را نام برد. معماری PangNet شامل ۴ لایه کانولوشن است که هر لایه کانولوشن دارای ۸ بردار ویژگی می‌باشد (۲۳). این شبکه در دسته شبکه‌های عمیق نمی‌باشد ولی مزیت آن فشردگی کم آن می‌باشد. شبکه‌های تماماً کانولوشن یکی از اولین شبکه‌های عمیق به کار گرفته شده در زمینه تقسیم‌بندی می‌باشد. این معماری دارای مزیت استفاده دوباره از یک معماری یادگیری عمیق کلاسیک با اضافه کردن افزایش نمونه‌برداری و لایه جهش است. لایه‌های upsampling شبکه را قادر می‌سازد تا یک طبقه‌بندی از سطوح پیکسل را بیاموزد و لایه‌های جهش به شبکه اجازه می‌دهد که سطوح مختلف انتزاع را به پیش‌بینی نهایی متصل کند. این مدل می‌تواند با وزن‌های از پیش آموزش دیده شده که از یک معماری عمیق استخراج شده است تنظیم شوند (۲۲). DeconvNet نیز بر اساس یک معماری کلاسیک است، اما در این شبکه آن‌ها هیچ لایه پرشی وجود ندارند؛ چون قصد دارد نمونه‌برداری مناسب را از طریق لایه‌های کانولوشن و دی‌کانولوشن انجام دهد (۱۶). سرعت تشخیص در روش ارائه شده بسیار بالاتر از

عنوان پس‌پردازش مورد بررسی قرار گرفته و یک دید بصری شفاف از خروجی حاصله ارائه می‌کند.

شکل ۲ خروجی حاصل از تقسیم‌بندی سرطان پوست با روش شبکه عصبی کانولوشن را نمایش می‌دهد که نشان از دقت بالا در تقسیم‌بندی مخصوصاً در نواحی مرزی می‌باشد.



(الف)



(ب)

شکل ۱: (الف) خروجی حاصل از تقسیم‌بندی هسته‌های سرطانی (ب) خروجی پس‌پردازش شده تقسیم‌بندی هسته‌های سرطانی



شکل ۲: خروجی حاصل از تقسیم‌بندی سرطان پوست

بحث

محققان روش‌های مختلفی برای تقسیم‌بندی هسته‌های هیستوپاتولوژی سرطان سینه پیشنهاد داده‌اند که این تکنیک‌ها شامل روش‌هایی مانند آستانه‌گذاری، عملیات مورفولوژیکی،

قدردانی

از همه دست اندازکاران که در این پژوهش ما را یاری رساندند، کمال سپاسگزاری را داریم.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی به دلیل نرم افزاری بودن پژوهش وجود ندارد.

منابع مالی

این مقاله منابع مالی ندارد.

منافع متقابل

محققان منابع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مؤلفان

ص ف طراحی، اجرا، تألیف و تحلیل نتایج را بر عهده داشته است ح ف و س م در بخش ویرایش و تحلیل نتایج مشارکت داشته‌اند و نسخه نهایی آن را خوانده و تأیید کرده‌اند.

روش‌های پیشنهادی در سایر پژوهش‌ها که از روش‌های یادگیری سطح پایین استفاده می‌کنند و روش تشخیص انسانی توسط فرد می‌باشد. این موضوع را می‌توان نتیجه استفاده از یادگیری سلسله مراتبی روش پیشنهادی که منجر به یک یادگیری عمیق می‌شود و کاهش اندازه، بردار ویژگی دانست.

نتیجه‌گیری

جداسازی مناسب هسته‌های سرطان سینه در تصاویر هیستوپاتولوژی و ناحیه ضایعه در تصاویر سرطان پوست برای شناسایی دقیق تومورهای بدخیم اهمیت زیادی دارد. دقت تقسیم‌بندی می‌تواند به شدت بر مراحل بعدی تشخیص تأثیر بگذارد. در این پژوهش روشی مبتنی بر شبکه عصبی کانولوشن برای جداسازی هسته‌ها در تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان سینه و تصاویر کلینیکی سرطان پوست ارائه شده است. تمامی تصاویر ورودی در ابتدا از یک فیلتر پایین گذر به منظور کاهش اثرات نویزی عبور داده می‌شوند. سپس تصاویر پیش پردازش شده به یک شبکه عصبی کانولوشن وارد می‌شوند. فیلتر پیش پردازش پیشنهادی و ساختار شبکه عصبی کانولوشن برای این تقسیم‌بندی بسیار مناسب عمل می‌کند.

References

- Worldwide Breast cancer statistics worldwide," <http://www.worldwidebreastcancer.com/learn/breast-cancerstatistics/>.
- Stathonikos N, Veta M, Huisman A, van Diest PJ. Going fully digital: Perspective of a Dutch academic pathology lab. *J Pathol Inform.* 2013 Jun 29;4:15. doi: 10.4103/2153-3539.114206.
- Veta M, van Diest PJ, Kornegoor R, Huisman A, Viergever MA, Pluim JP. Automatic nuclei segmentation in H&E stained breast cancer histopathology images. *PLoS One.* 2013 Jul 29;8(7): e70221. doi: 10.1371/journal.pone.0070221
- Celebi ME, Iyatomi H, Schaefer G, Stoecker WV. Lesion border detection in dermoscopy images. *Comput Med Imaging Graph.* 2009 Mar;33(2):148-53. doi: 10.1016/j.compmedimag.2008.11.002.
- Celebi ME, Kingravi HA, Iyatomi H, Aslandogan YA, Stoecker WV, Moss RH, et al. Border detection in dermoscopy images using statistical region merging. *Skin Res Technol.* 2008 Aug;14(3):347-53. doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00301.x.
- Schmidhuber J. Deep learning in neural networks: an overview. *Neural Netw.* 2015 Jan;61:85-117. doi: 10.1016/j.neunet.2014.09.003.
- Deng L, Yu D. Deep learning: methods and applications. *Foundations and Trends® in Signal Processing.* 2014;7(3-4):197-387. doi: 10.1561/2000000039
- Glorot X, Bordes A, Bengio Y. Domain adaptation for large-scale sentiment classification: A deep learning approach. Appearing in *Proceedings of the 28th international conference on machine learning (ICML-11)*.2011. doi: 10.1109/ICMLA.2010.133
- Giotis N, Molders S, Land M, Biehl MF, Jonkman and N. Petkov: "MED-NODE: A computer-assisted melanoma diagnosis system using non-dermoscopic images". *Expert Systems with Applications.* 2015;42: 6578-85.
- <https://mitos-atypia-14.grandchallenge.org/download/>
- Celebi ME, Kingravi HA, Iyatomi H, Aslandogan YA, Stoecker WV, Moss RH, et al. Border detection in dermoscopy images using statistical region merging. *Skin Res Technol.* 2008 Aug;14(3):347-53. doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00301.x.
- Cavalcanti PG, Yari Y, Scharcanski J. Pigmented skin lesion segmentation on macroscopic images. 25th International Conference of in Image and Vision Computing New Zealand (IVCNZ)2010;1-7. doi: 10.1109/IVCNZ.2010.6148845

13. Cavalcanti PG, Scharcanski J, Lopes CB. Shading attenuation in human skin color images. *International Symposium on Visual Computing*, Springer, Berlin, Heidelberg 2010;190-8. doi: 10.1007/978-3-642-17289-2_19
14. Cavalcanti PG, Scharcanski J. Automated prescreening of pigmented skin lesions using standard cameras. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2011;35(6):481-91. doi: 10.1016/j.compmedimag.2011.02.007
15. Glaister J, Wong A, Clausi DA. Segmentation of skin lesions from digital images using joint statistical texture distinctiveness. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2014 Apr;61(4):1220-30. doi: 10.1109/TBME.2013.2297622
16. Noh H, Hong S, Han B. Learning deconvolution network for semantic segmentation, in *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, IEEE, 2015;1520-8. doi: 10.1109/ICCV.2015.178
17. Irshad H, Veillard A, Roux L, Racoceanu D. Methods for nuclei detection, segmentation, and classification in digital histopathology: a review-current status and future potential. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 2014;7:971-14. doi: 10.1109/RBME.2013.2295804
18. Naylor P, Laé M, Reyal F, Walter T. Nucleus's segmentation in histopathology images using deep neural networks. *IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)* 2017;933-6. doi: 10.1109/ISBI.2017.7950669
19. Dalle JR, Leow WK, Racoceanu D, Tutac AE, Putti TC. Automatic breast cancer grading of histopathological images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008;2008:3052-5. doi: 10.1109/IEMBS.2008.4649847.
20. Xu J, Xiang L, Liu Q, Gilmore H, Wu J, Tang J, et al. Stacked Sparse Auto encoder (SSAE) for Nuclei Detection on Breast Cancer Histopathology Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016 Jan;35(1):119-30. doi: 10.1109/TMI.2015.2458702.
21. Sirinukunwattana K, Ahmed Raza SE, Yee-Wah Tsang, Snead DR, Cree IA, Rajpoot NM. Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2016 May;35(5):1196-206. doi: 10.1109/TMI.2016.2525803.
22. Shelhamer E, Long J, Darrell T, IEEE M. Fully convolutional networks for semantic segmentation. *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, Boston, MA, 2015;pp: 3431-40. doi: 10.1109/CVPR.2015.729 8965.
23. Pang B, Zhang Y, Chen Q, Gao Z, Peng Q, You X. Cell nucleus segmentation in color histopathological imagery using convolutional networks. *Chinese Conference on Pattern Recognition (CCPR)*. 2010;1-5. doi: 10.1109/CCPR.2010.5659313