

تشخیص سلول‌های میتوزی در تصاویر بیوپسی پستان با کمک ماشین‌های یادگیری سریع

سوشیانت ذکریاپور^۱، حمید جزایری^۲ و مهدی ازوجی^۳

چکیده

یکی از سه معیار اصلی که در تعیین درجه سرطان پستان به کار می‌رود، تعداد سلول‌هایی است که در حال تقسیم میتوزی هستند. تشخیص سلول‌های میتوزی به دلیل تنوع شکل ظاهری این سلول‌ها و همچنین شباهت با سلول‌های مرده و اجسام خارجی حاضر در بافت، دشوار است. استفاده از پردازش تصویر برای تشخیص خودکار این سلول‌ها، گامی مهم در کاهش خطا و افزایش سرعت درجه‌بندی سرطان است. روش‌های موجود برای تشخیص این سلول‌ها، یا بر اساس استخراج ویژگی‌ها هستند که سریع‌اند ولی دقت تشخیص پایینی دارند، و یا بر اساس پردازش مستقیم تصویر با شبکه‌های عمیق هستند که دقتی بالا دارند ولی بسیار کند هستند. هدف این پژوهش ارائه روشی بی‌نیاز از استخراج ویژگی‌ها است که علاوه بر دقت زیاد، سرعتی بسیار بهتر از روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عمیق داشته باشد. در روش پیشنهادی، تصاویر ورودی ابتدا برای جبران رنگ و کنتراست نمونه بافت اصلاح می‌شوند. سپس محل سلول‌های میتوزی احتمالی به کمک آستانه‌گیری و یافتن ماکزیمم‌های محلی تعیین می‌شود. تشخیص میتوزی بودن سلول با استفاده از ELM انجام می‌شود. میزان موفقیت روش پیشنهادی با معیارهای دقت، حساسیت و امتیاز F1 اندازه‌گیری شد که پیشرفت قابل توجهی را نسبت به بهترین کارهای موجود نشان می‌دهد. همچنین، روش پیشنهادی بهبود قابل ملاحظه‌ای در زمان آموزش و اجرایی داراست.

کلیدواژه‌ها

ماشین یادگیری سریع ELM، سرطان پستان، تشخیص میتوز، پاتولوژی دیجیتال، تصاویر بیوپسی، دسته‌بندی سلول‌ها

میزان ابتلا به این سرطان در سال ۲۰۱۶ در ایالات متحده آمریکا ۲۴۹۲۰۰ مورد پیشبینی شده است؛ میزان مرگ ناشی از این بیماری نیز ۴۰۹۰۰ مورد پیشبینی شده است [۱]. در کشورهای در حال توسعه، به دلیل نبود امکانات کافی برای تشخیص و درمان، نسبت مرگ و میر ناشی از این سرطان بسیار بیشتر از ایالات متحده آمریکا است. بیش از ۵۵٪ مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در کشورهای کم درآمد و در حال توسعه مانند اکثر کشورهای خاورمیانه رخ می‌دهد [۲]. هر چه سرطان پستان زودتر تشخیص داده شود، احتمال گسترش سرطان به دیگر نقاط بدن کاهش می‌یابد و می‌توان گزینه‌های درمانی بهتری را برای بیمار انتخاب کرد. از این رو، تشخیص بهنگام سرطان و سرعت عمل در تصمیم‌گیری برای نوع درمان، اهمیت بسزایی خواهد داشت.

۱ مقدمه

بیماری سرطان پستان بیشترین میزان شیوع در میان تمامی گونه‌های سرطان در میان زنان و مردان را دارد. به طوری که از هر هشت نفر یک نفر حداقل یک بار در طول زندگی دچار این بیماری می‌شود. این سرطان دومین عامل مرگ و میر در میان زنان است.

این مقاله در فروردین‌ماه سال ۱۳۹۶ دریافت، در مهرماه بازنگری و در دی‌ماه همان سال پذیرفته شد.

^۱ دانش‌آموخته کارشناسی ارشد کامپیوتر، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل

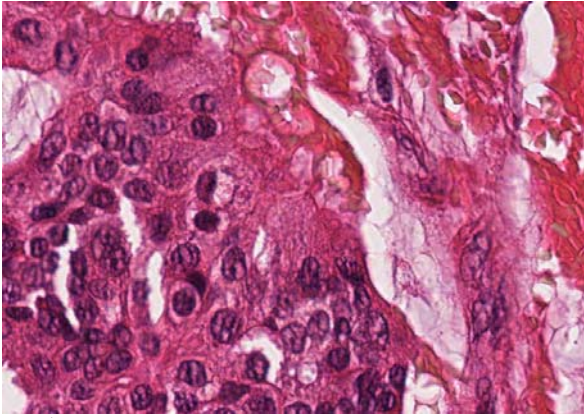
رایانامه: sooshiant@stu.nit.ac.ir

^۲ دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل

رایانامه: jhamid@nit.ac.ir

^۳ دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل

رایانامه: m.ezaji@nit.ac.ir



شکل ۱ نمونه‌ای از تصویر بیوپسی بافت پستان از مجموعه دادگان [۶]

در روش دستی شمارش سلول‌های میتوزی، پاتولوژیست برشی از بیوپسی^۴ بافت (نمونه‌ای برداشته شده از محل مشکوک به سرطانی بودن) را که طی فرایند استاندارد آزمایشگاهی رنگ آمیزی شده در زیر میکروسکوپ بررسی می‌کند. سلول‌های میتوزی در بافت رنگ‌آمیزی شده به صورت سلول‌هایی به رنگ بنفش تیره و دارای زائده‌های مویی شکل ظاهر می‌شوند. تشخیص چنین سلول‌هایی برای متخصصان هم تنها با آموزش و تجربه طولانی مدت امکان‌پذیر است و تفکیک این سلول از سلول‌های مشابه دیگر ساده نیست.

در فرایند استاندارد آزمایشگاهی رنگ‌آمیزی با رنگ‌های هماتوکسیلین و ائوزین^۵، ماده اول هسته سلول‌ها را به رنگ آبی و ماده دوم بیشتر ساختارهای دیگر بافت را به رنگ سرخ رنگ‌آمیزی می‌کند. در نتیجه، هسته سلول‌ها با رنگ سرخ‌آبی تیره، چربی‌ها به رنگ سفید و باقی ساختارها معمولاً به رنگ صورتی و سرخ درمی‌آیند. شکل ۱، نمونه‌ای از بافت بیوپسی رنگ‌آمیزی شده و اسکن شده را نشان می‌دهد که در آن موارد نام‌برده قابل مشاهده‌اند.

اهمیت به‌دست آوردن یک روش خودکار برای تشخیص میتوز با کمک کامپیوتر در دو امر است. یکی این که برای بیمار سرطانی، تشخیص سریع میزان پیشرفت یا درجه سرطان اهمیت حیاتی دارد. هر میزان تاخیر در تشخیص سرطانی بودن یا نبودن بافت، در رشد سرطان، تصمیم‌گیری برای نوع درمان و در نهایت شانس مرگ و زندگی بیمار تأثیر دارد. اهمیت دیگر به دست آوردن چنین روشی، ایجاد روشی مرجع است که خطای انسانی شمارش میتوز را کاهش می‌دهد. متأسفانه تحقیقات نشان می‌دهد که حتی توافق نظر دو یا چند پاتولوژیست متخصص و باتجربه نیز در تشخیص میتوز در تصاویر بسیار کم است [۷]. همچنین، پیدا کردن سلول‌های میتوزی در تصویری پر از سلول‌های مشابه هم، نیازمند تمرکز و دقت زیاد در مدت زمان طولانی است که منجر به خستگی ذهنی پاتولوژیست و نهایتاً بروز خطای انسانی می‌شود. در

پاتولوژی دیجیتال^۱، سعی در استفاده از کامپیوتر در فرایند تشخیص و درجه‌بندی سرطان دارد. شمارش سلول‌های میتوزی^۲، بخشی از فرایند درجه‌بندی سرطان پستان است، که فرایند آن قابلیت خودکار شدن به کمک بینایی ماشین دارد.

در تشخیص و درجه‌بندی سرطان پستان به کمک کامپیوتر، هدف تشخیص دقیق و سریع زمان ارزیابی نمونه بافت بیمار است. متأسفانه، روش‌های موجود برای تشخیص و شمارش سلول‌های میتوزی، یا "دقیق و کند" هستند، و یا "سریع و نادقیق". دسته اول این روش‌ها، مبتنی بر انتخاب و استخراج ویژگی‌هایی از سلول‌ها هستند. این روش‌ها سرعت بیشتری دارند ولی ویژگی‌های معمولی مثل ویژگی‌های بافت، اندازه، رنگ و غیره برای تفکیک سلول‌های میتوزی از دیگر سلول‌ها کافی نیستند. علاوه بر این، استخراج بیشتر این ویژگی‌ها نیازمند قطعه‌بندی دقیق سلول‌ها است که در عمل ممکن نیست. به همین دلیل دقت این روش‌ها کم است. دسته دیگر، روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی عمیق و کانولوشنی هستند که مستقیماً تصاویر سلول‌ها را پردازش می‌کنند. این روش‌ها در فضای حالت بسیار بزرگ خود، توانایی تشخیص سلول‌های میتوزی با دقت بیشتری از روش‌های دسته اول دارند، ولی متأسفانه این روش‌ها بسیار کند هستند.

در این پژوهش روشی مبتنی بر شبکه عصبی کم عمق ماشین یادگیری سریع (ELM) ارائه می‌شود که همانند روش‌های مبتنی بر شبکه عصبی عمیق دقت تشخیص بالایی دارد؛ در عین حال، روش پیشنهاد شده بسیار سریع است و نقطه ضعف کند بودن روش‌های مبتنی بر شبکه عصبی عمیق را ندارد.

یکی از روش‌های معمول در تشخیص سرطان پستان، عکس‌برداری یا نمونه برداری از بافت مشکوک به سرطان، پس از مشاهده یا مشکوک شدن به وجود توده در پستان بیمار است. طبق پیشنهاد سازمان بهداشت جهانی، تعیین درجه سرطان پستان توسط متخصصان پاتولوژیست و طبق سیستم درجه‌بندی ناتینگهام^۳ انجام می‌گیرد [۳، ۴] که در آن سه معیار بررسی می‌شوند: ۱. میزان تشکیل ساختارهای لوله‌ای در بافت ۰.۲ میزان دفرمه شدن هسته سلول‌های بافت ۳. تعداد سلول‌های میتوزی. هر سه این موارد در بافت نمونه‌برداری شده به مساحت تقریباً معادل 2 mm^2 بررسی می‌شوند. از میان این سه معیار، معیار تعداد سلول‌های میتوزی یگانه معیار کمی است و اهمیت بیشتری دارد. همچنین، این معیار به تنهایی معیار مناسبی برای پیش‌بینی شانس زنده ماندن بیمار است [۵]. معیار اول و دوم در زیر میکروسکوپ و با بزرگنمایی $10\times$ و $20\times$ تعیین می‌شود. تشخیص و شمارش سلول‌های میتوزی در بزرگنمایی $40\times$ انجام می‌گیرد. در این پژوهش نیز، تصاویر با بزرگنمایی $40\times$ مبنای تشخیص و شمارش میتوز هستند.

¹ Digital Pathology

² Mitotic cells

³ Nottingham Grading System

⁴ biopsy

⁵ Hematoxylin and Eosin (H&E)

به طور کلی برای تشخیص سلول‌های میتوزی، کارهای انجام شده در زمینه تشخیص میتوز، یا مبتنی بر ویژگی‌های قابل استخراج از تصاویر (مثلا شکل ظاهری، بافت و...) هستند؛ یا بر اساس دسته‌بندی‌کننده‌هایی کار می‌کنند که تصاویر را مستقیما (و احتمالا بر اساس ویژگی‌هایی که ممکن است به طور پنهان استخراج کنند) پردازش می‌کنند. معمولا در روش‌های دسته‌ی نخست، ابتدا تصاویر را تا جای ممکن اصلاح می‌کنند تا رنگ و تضاد رنگ‌شان^۲ تا جای ممکن با یکدیگر همسان شود. سپس سلول‌های مشکوک به میتوزی بودن را از بافت قطعه‌بندی می‌کنند.

بسته به نوع روشی که قرار است سلول‌های میتوزی را تشخیص دهد، ویژگی‌های سلول‌ها در مرحله بعد استخراج می‌شوند. در نهایت، با استفاده از یک دسته‌بندی‌کننده^۳، میتوزی بودن آن سلول مشخص می‌شود. در دسته‌ی دوم، معمولا از انواعی از شبکه‌های عصبی استفاده می‌شود [۸، ۱۱]. نمونه‌هایی از هر یک از این دو دیدگاه در حل مساله تشخیص میتوز در ادامه بررسی شده است.

در یکی از کارها، با استفاده از شبکه عصبی کانولوشنی عمیق، سلول‌های میتوزی بدون قطعه‌بندی کردن یا استخراج ویژگی‌ها از بافت پس‌زمینه تشخیص داده شدند [۸]. برای این کار، پنجره‌های کوچکی از تصویر (به طول و عرض ۶۴ پیکسل) از تصاویر ورودی انتخاب شدند. شبکه عصبی عمیق، با داشتن ۱۵۱ میلیون پیکسل مربوط به سلول‌های غیر-میتوزی و ۶۶۰۰۰ پیکسل مربوط به سلول‌های میتوزی آموزش داده شد. سپس با پیمایش کردن تصاویر آزمون با پنجره‌ای به مرکز تک تک پیکسل‌های آن، احتمال میتوزی بودن هر پیکسل محاسبه شده. در نهایت سلول‌های میتوزی به صورت دایره‌هایی روشن در تصویر مشخص شدند. توانایی طبقه‌بندی این روش ($Pr=0.88$, $Re=0.70$, $F_1=0.782$) بود که بر روی مجموعه دادگان ICPR 2012 آزمایش شد.

استخراج ویژگی‌های سلول‌ها پس از جداسازی سلول‌ها و طبقه‌بندی سلول‌ها بر اساس این ویژگی‌ها روشی است که در [۹] استفاده شده است. جداسازی سلول‌ها با کمک یک طبقه‌بندی‌کننده‌ی Random Forest که احتمال مربوط به سلول بودن هر پیکسل را تخمین می‌زند انجام شده. در این روش، پس از جداسازی، ویژگی‌های هر سلول استخراج می‌شوند. این ویژگی‌ها شامل ویژگی‌های بافت تصویر، شکل ظاهری و شدت رنگ هستند. در نهایت با استفاده از یک ماشین بردار پشتیبان، سلول‌ها دسته‌بندی شده‌اند. معیارهای گزارش شده $Pr=0.519$, $Re=0.798$ و $F_1=0.629$ بوده است. در [۱۲] نیز مشابه این روش ابتدا خصوصیات الگوی سلول‌ها استخراج شده، سپس یک ماشین بردار پشتیبان آموزش داده شده که در کنار یک سیستم برآورد

ضمن، در زمینه تشخیص میتوز در تصاویر بیوپسی، تا کنون چندین دوره مسابقات جهانی برگزار شده [۷] (کنفرانس بین‌المللی تشخیص الگو، سالهای ۲۰۱۲، ۲۰۱۳، ۲۰۱۴ و ۲۰۱۶) که نشان از اهمیت این موضوع دارد. در ادامه مقاله، در بخش ۲، مروری بر تحقیقات گذشته خواهیم داشت. در بخش ۳ روش پیشنهادی ارائه شده است. در بخش ۴ نتایج گزارش و بررسی شده‌اند. در نهایت در بخش ۵ نتیجه‌گیری انجام شده است.

۲ مروری بر تحقیقات گذشته

مساله تشخیص سلول‌های میتوزی موجود در تصاویر بیوپسی بافت پستان به کمک کامپیوتر، قابل تفکیک به زیر مساله‌هایی است که می‌توان با روش‌های گوناگون بینایی ماشین و یادگیری ماشین حل کرد. روش‌های موجود، یا دقیق ولی کند هستند، و یا سریع و نادقیق هستند. ابتکار اصلی روش ما، استفاده از نوعی شبکه عصبی کم‌عمق است که می‌تواند با سرعت زیاد، سلول‌های میتوزی موجود در بافت را با دقت بالایی تشخیص دهد.

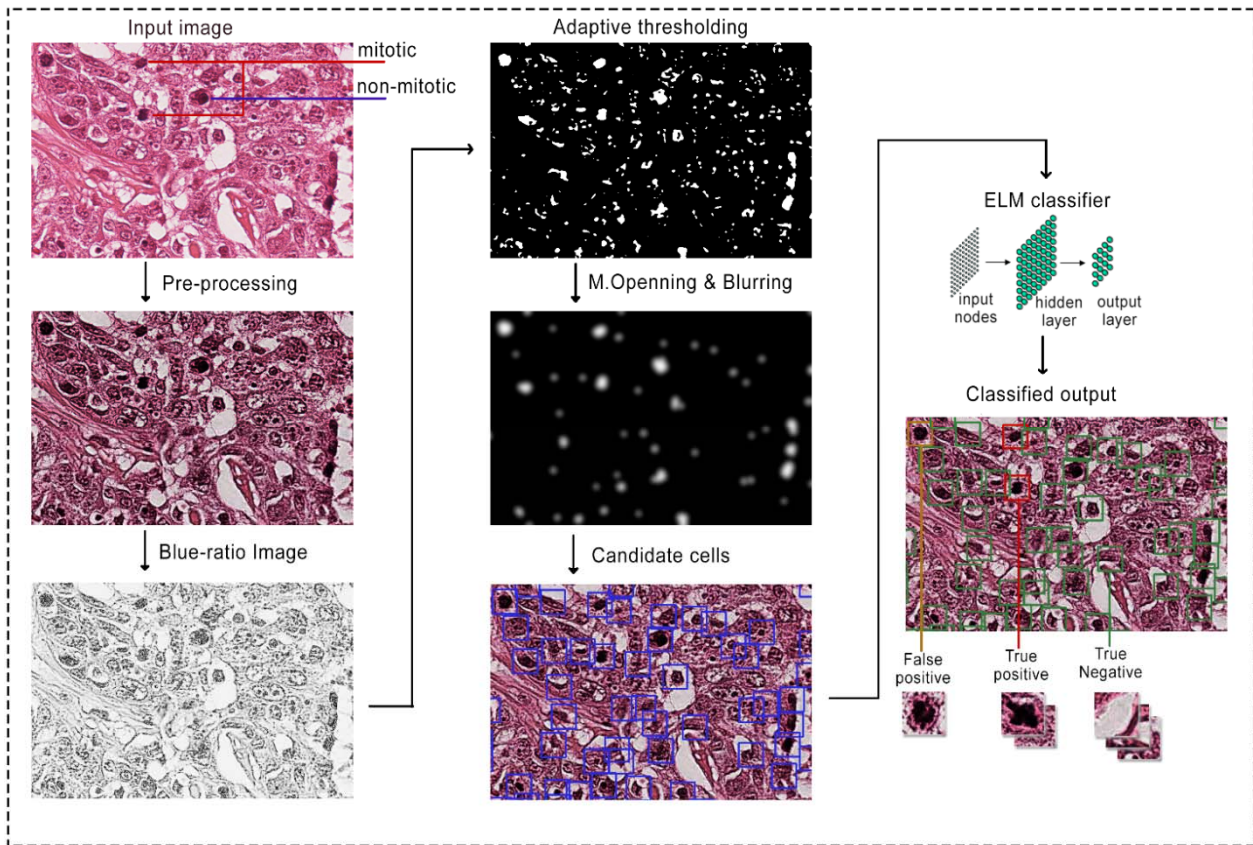
در میان بهترین روش‌های موجود تا زمان نگارش این مقاله، روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی عمیق و کانولوشنی بهترین دقت را داشته‌اند ولی طراحی و پیاده‌سازی آنها نیازمند کامپیوترهایی با پردازنده و کارت گرافیک قدرتمند است. مثلا در [۸]، تعداد ۱۶ شبکه عصبی مجزا برای تشخیص میتوز آموزش دیدند که مدت زمان آموزش هر کدام از آنها ۱ روز گزارش شده است. همچنین مدت زمان تشخیص میتوز در هر تصویر ورودی در روش نام برده ۸ دقیقه گزارش شده که بسیار بیشتر از زمانی است که یک پاتولوژیست برای یافتن میتوزها در تصویری با این اندازه صرف می‌کند. سرعت کم و بار محاسباتی زیاد چنین روش‌هایی از نقطه ضعف‌های آنها است. در مقابل روش‌های کلاسیک مبتنی بر دسته‌بندی‌هایی مانند SVM یا Random Forest عموما زمان کمتری برای آموزش یا طبقه‌بندی نیاز دارند ولی به همان میزان دقت کمتری خواهند داشت [۹]. در نتیجه، در موضوع تشخیص سلول‌های میتوزی نیازمند روشی هستیم که هم بار محاسباتی کمی داشته باشد و هم از دقتی زیاد برخوردار باشد.

شبکه‌ی عصبی ELM که در این پژوهش استفاده شده، به دلیل تعداد کم لایه‌ها معمولا برای پردازش تصاویر پیچیده به کار نمی‌رود ولی به دلیل سرعت بسیار زیاد این نوع شبکه عصبی و پیچیده نبودن سلول میتوزی، برای این مساله مناسب است.

در زمینه تشخیص سرطان پستان به کمک کامپیوتر، تحقیقاتی انجام شده که بر اساس مجموعه داده‌های کمی بیماران، نوع توده‌ی سرطانی بیمار را تشخیص می‌دهد [۱۰]. پژوهش حاضر سعی در محاسبه خودکار یکی از این داده‌ها (تعداد سلول در حال تقسیم) از روی تصاویر بیوپسی دارد، که در تشخیص نوع و میزان پیشرفت سرطان دارای اهمیت زیادی است.

² contrast
³ classifier

¹ International Conference of Pattern Recognition (ICPR)



شکل ۲ مراحل تشخیص میتوز در روش پیشنهادی

۳ روش پیشنهادی

در این تحقیق، تشخیص و شمارش سلول‌های میتوزی در تصویر اسکن شده از نمونه بافت پستان مد نظر است. تصاویر اسکن شده‌ای از مقاطع بافت نمونه برداری شده و رنگ آمیزی شده از بخش مشکوک به سرطان پستان بیمار، از دستگاه اسکنر بافت (در اینجا از مجموعه دادگان) تهیه شده است. در مساله شمارش میتوز، هدف یافتن مجموعه مختصات $P = \{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)\}$ است که در آن هر (x, y) نقطه‌ای در فاصله حداکثر ۵ میکرومتر، تقریباً معادل ۲۰ پیکسل افقی در تصویر اسکن شده با بزرگنمایی ۴۰ برابر، از مرکز یک سلول میتوزی در آن تصویر باشد. به بیان دیگر، می‌خواهیم مکان و تعداد تمامی سلول‌های میتوزی موجود در تصویر بیوپسی داده شده را بیابیم [۳].

۳-۱ ماشین یادگیری ELM

ماشین یادگیری ELM یا Extreme Learning Machines [15] نوعی شبکه عصبی پیش‌ران^۲ است که در نوع ساده آن تنها یک لایه با گره‌های پنهان وجود دارد. در این شبکه عصبی، وزن‌های متصل‌کننده ورودی‌ها به لایه پنهان تصادفی هستند و هرگز به‌روز نمی‌شوند.

درست‌نمایی بیشینه^۱، میتوزی بودن هر سلول را تعیین می‌کند. نتایج گزارش شده این روش در مسابقه ICPR2012، $F_1=0.71$ ، $Re=0.72$ و $Pr=0.70$ بود.

از تفاوت توزیع شدت رنگ خاکستری بین سلول‌های میتوزی و غیر میتوزی برای طبقه‌بندی سلول‌ها و همین‌طور برای جداسازی بافت توموری از بافت سالم در [۱۳] استفاده شده است. بافت توموری نقاط سفید کمتری دارد و بیشتر سلول‌های میتوزی هم در بافت توموری پیدا می‌شوند. روشی مشابه در [۱۴] با استفاده از یک فیلتر حافظ لبه، ابتدا جزئیات سلول‌ها و بافت را حذف می‌کند. سپس با استفاده از فضای حالت مورفولوژیک محلی، که مبتنی بر سطوح خاکستری است سلول‌ها را از بافت پس‌زمینه جدا می‌کند. سپس هیستوگرام کانال قرمز برای هر سلول محاسبه می‌شود. با استفاده از دسته‌بندی‌کننده درختان تصادفی^۳ با رای‌گیری وزنی، طبقه‌بندی سلول‌ها تنها بر اساس هیستوگرام هر سلول از دو کانال قرمز و سبز حساب شد. معیار عملکرد گزارش شده در این کار $F_1=0.73$ بود. یکی از نقطه‌ضعف‌های این روش، وابسته بودن محاسبه صحیح هیستوگرام سلول به قطعه‌بندی صحیح سلول‌ها است که در تصاویر هیستولوژی تقریباً هرگز به‌طور دقیق قابل اجرا نیست.

¹ Maximum-likelihood estimator

² Random forest

³ Feed-forward neural network

متخصص پاتولوژیست در اثر تجربه و آموزش، سلول‌های موجود در همه این موارد را تشخیص می‌دهد، ولی اصلاح چنین ناهمگونی‌هایی برای روش‌های کامپیوتری ساده نیست. در این پژوهش با استفاده از شبکه عصبی، خطای ناشی از ناهمگونی در آماده‌سازی بافت تا حد زیادی برطرف شده است.

برای پیش‌پردازش تصاویر، در این پژوهش از اصلاح هیستوگرام تطبیقی با کنتراست محدود^۲ استفاده شده است. در این روش به جای محاسبه یک هیستوگرام و اصلاح آن، تعداد زیادی هیستوگرام به صورت محلی از پنجره‌هایی مختلف از تصویر محاسبه می‌شوند و بسته به آن ناحیه، میزان روشنی آن نواحی اصلاح می‌شود. این روش، علاوه بر این، نسبت به روش اصلاح هیستوگرام تطبیقی معمولی این مزیت را دارد که در نواحی نسبتاً یک‌دست، کنتراست را بیش از حد زیاد نمی‌کند و اصلاح آن را به یک مقدار از پیش تعیین شده محدود می‌کند.

پس از تطبیق هیستوگرام، "تصویر نسبت-آبی"^۳ [۱۹] همه تصاویر با استفاده از هر سه کانال رنگی آبی، سبز و قرمز محاسبه شد. تصویر نسبت-آبی از نسبت مقادیر کانال آبی به مجموع کانال‌های دیگر به دست می‌آید که با توجه به مقادیر هر سه کانال نرمالیزه شده است. در چنین تصویری، هسته سلول‌ها نسبت به بافت اطراف مقادیر بیشتری خواهند داشت، و در نتیجه بهتر قابل جداسازی خواهند بود. محاسبه تصویر نسبت-آبی به صورت فرمول (۲) است:

$$Br = \frac{B}{1+R+G} \cdot \frac{256}{1+R+G+B} \quad (2)$$

سپس با استفاده از فیلتر تار کننده مدین^۴ با اندازه کرنل ۷ پیکسل و هم‌منظور فیلتر تار کننده گاوسی با اندازه کرنل ۱۱ پیکسل، تصاویر بیوپسی ورودی تار شدند تا نویز آنها کاهش بیابد. ترکیب این دو فیلتر در آزمایش جواب نسبتاً بهتری نسبت به استفاده از هر کدام از آنها به صورت جدا یا با اندازه‌های متفاوت داشت. هدف از این مرحله پیدا کردن مرکز هسته سلول‌ها بوده و حذف شدن جزئیات تصویر تأثیری در طبقه‌بندی نهایی ندارد.

۳-۳ قطعه‌بندی و تعیین محل هسته‌ها

سلول‌های میتوزی با رنگ تیره‌تر در تصاویر بیوپسی دیده می‌شوند. با توجه به یکنواخت نبودن رنگ‌آمیزی همه نقاط بافت در فرایند رنگ‌آمیزی، و هم‌منظور گهگاه دقیق نبودن ضخامت برش بافت (که در دستگاه میکروتوم و به ضخامت ۵ میکرومتر انجام می‌شود) برخی تصاویر در محل‌هایی تیره‌تر یا روشنتر از دیگر بخش‌ها خواهند بود. در نتیجه این امر، استفاده از یک مقدار آستانه یکتا برای قطعه‌بندی هسته سلول‌ها از بافت اطراف امکان‌پذیر نخواهد بود. برای حل این مساله، برای تعیین محل هسته سلول‌ها، از آستانه‌گیری تطبیقی استفاده می‌کنیم. روش کار

همچنین، وزن‌های بین لایه پنهان و خروجی‌ها، در یک مرحله آموزش به‌روز می‌شوند. این روش، اصلاح شده‌ی شبکه‌های عصبی تک‌لایه پیش‌ران [۱۶] است که در آن شبکه عصبی با تعداد بسیار زیادی پارامتر آزاد (وزن‌ها در لایه ارتباطی نورون‌ها)، توانایی همگرایی به توابع خطی و غیرخطی دارند.

برای N نمونه دلخواه فرضی (x_i, t_i) ، که $x_i = [x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{in}]^T \in R^n$ و $t_i = [t_{i1}, t_{i2}, \dots, t_{im}]^T \in R^m$ باشند (ن تعداد ابعاد ورودی x ، و تعداد کلاس‌های داده است). برای یک مجموعه نمونه داده آموزشی $\{(x_i, t_i)\}_{i=1}^N \subset R^n \times R^m$ خروجی یک شبکه عصبی روبه‌جلو تک لایه با تعداد L لایه مخفی، به صورت فرمول (۱) خواهد بود:

$$f_L(x_j) = \sum_{i=1}^L \beta_i K(\alpha_i, \beta_i, x) \quad (1)$$

که در آن α_i و β_i پارامترهای گره مخفی هستند که می‌توانند به صورت تصادفی تولید شده باشند. $K(\alpha_i, \beta_i, x)$ خروجی گره مخفی شماره i برای ورودی x هستند. β_i ها وزن‌هایی هستند که گره شماره i را به گره خروجی متصل می‌کنند. می‌توان اثبات کرد که شبکه‌های تک‌لایه رو به جلو، قابلیت همگرایی سراسری^۱ دارند و اینکه گره‌های مخفی می‌توانند به طور مستقل از داده‌های یادگیری ایجاد شوند. پس از ایجاد گره‌ها به صورت تصادفی و با داشتن داده‌های یادگیری، خروجی هر گره‌ی مخفی بر حسب ورودی‌های x_1, x_2, \dots, x_N مشخص است و دیگر نیازی به به‌روز شدن ندارد. می‌توان گفت که پس از این مرحله، آموزش شبکه عصبی تک‌لایه رو به جلو تنها شامل حل سیستم خطی بر حسب وزن‌های خروجی β خواهد بود [۱۷].

استفاده از یک شبکه عصبی کم‌عمق برای حل یک مساله‌ی پیچیده‌ی بینایی ماشین مانند تشخیص یک نوع سلول، یکی از نوآوری‌های این پژوهش است.

ماشین یادگیری ELM به خاطر کم عمق بودن لایه‌های شبکه عصبی، معمولاً به صورت ساده برای پردازش تصویر یا ویدئو مناسب نیست، چرا که ویژگی‌های تصاویر یا ویدئو معمولاً در ارتباط با هم معنی پیدا می‌کنند. با این وجود، ELM در طبقه‌بندی و تشخیص اشیای کوچک و مستقل از پس‌زمینه توانا است. مثلاً ELM، در تشخیص ارقام در مجموعه داده MNIST خطای کمتر از 1% و سرعتی صدها برابر روش‌های مبتنی بر شبکه‌های عصبی عمیق داشته است [۱۸].

۲-۳ پیش‌پردازش

نمونه‌های انتخاب شده، از میان نمونه‌های آرشیو بیمارستان بوده و انتخاب آنها از میان هزاران بیمار، طبیعی بودن فرایند آماده‌سازی و رنگ‌آمیزی آنان را قطعی می‌کند. برخی از نمونه‌ها، همانطور که در آزمایشگاه اتفاق می‌افتد، به طور یکنواخت رنگ‌آمیزی نشده‌اند، برخی دیگر در بخش‌هایی تا خورده‌اند و در بخش‌هایی از نمونه‌های دیگر، حباب هوا باعث تار شدن تصویر شده است. یک

² Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization

³ Blue-ratio image

⁴ Median blurring

¹ Universal approximation capability

در نتیجه متوازن سازی داده‌ها، تعداد تصاویر کلاس میتوزی به حدود ۴۰ هزار سلول رسید. علاوه بر این، تاثیر دیگری که خوراندن تصاویر چرخش یافته سلول‌های میتوزی به شبکه عصبی دارد، آموزش دادن یافتن ویژگی‌های مستقل از چرخش است. سلول‌های میتوزی باید به هر جهتی که باشند میتوزی تشخیص داده شوند.

۳-۵ طبقه‌بندی سلول‌ها

تمامی سلول‌های تشخیص داده‌شده در مرحله قبل، در یکی از دو دسته میتوزی یا غیرمیتوزی طبقه بندی می‌شوند. در این پژوهش برای طبقه بندی سلول‌ها، از ماشین یادگیری ELM استفاده شده است که نوعی شبکه عصبی با یک لایه مخفی است. جهت آموزش این شبکه عصبی، تعداد ۸۰۰۰۰ تصویر به ابعاد 64×64 از 1136 فریم از بافت بدن ۱۱ بیمار که بیوپسی بافت‌شان در مجموعه دادگان برچسب‌گذاری شده بود به همراه برچسب‌هایشان به شبکه عصبی داده شدند و عملکرد شبکه عصبی آموزش دیده بررسی شد.

بسیاری از روش‌های دسته بندی تصاویر، با دسته‌بندی بر اساس ویژگی‌های استخراج شده از تصاویر کار می‌کنند. معمولاً از تمامی تصاویر ورودی، ویژگی‌های مختلفی استخراج می‌شوند و یک بردار ویژگی برای هر ورودی ساخته می‌شود. در نهایت یک دسته‌بند بر اساس این ویژگی‌ها آموزش می‌بیند که توانایی دسته‌بندی ورودی‌های جدید بر اساس بردار ویژگی محاسبه شده از هر کدام از آنها را دارا است. در مقابل، استفاده از شبکه عصبی که تصاویر سلول‌ها را به طور مستقیم به عنوان ورودی دریافت می‌کند، نیازمند استخراج ویژگی نیست. این امر چندین مزیت نسبت به روش‌های ذکر شده دارد. استخراج ویژگی نیازمند پردازش اضافی است که مدت زمان پردازش هر تصویر را افزایش می‌دهد. همچنین هر تصویر تعداد نا محدودی ویژگی دارد که در بهترین حالت، تنها نسبت کوچکی از این ویژگی‌ها قابل محاسبه‌اند. حدس ما این است که احتمالاً درجه آزادی به وجود آمده در اثر تعداد زیاد پارامترها و توابع قابل ایجاد در شبکه عصبی، شانس زیادی برای محاسبه (پنهانی) تعدادی زیادی از ویژگی‌های قابل تصویر (و احتمالاً ویژگی‌های غیر قابل تصور یا غیر قابل توصیف برای ما) دارد که این امر به طور خودکار در زمان یادگیری شبکه عصبی رخ می‌دهد. البته به دلیل ماهیت شبکه عصبی و تعداد زیاد نورون‌ها، بررسی صحت این حدس امکان‌پذیر نیست.

ورودی شبکه عصبی، مقادیر پیکسلی کانال قرمز تصاویر ورودی است. هر تصویر ورودی که در مرحله قبل از سلول‌های احتمالی استخراج شده و اندازه 64×64 پیکسل دارد، ابتدا به صورت بردار 1×4096 بازچینی می‌شود سپس در ورودی شبکه عصبی قرار می‌گیرد. تعداد نورون‌های لایه مخفی قابل تنظیم است که پس از آزمایش مقادیر مختلف، مقدار 1024 نورون برای لایه

آستانه‌گیری تطبیقی به این صورت است که پنجره‌ای کوچکتر از تصویر اصلی درون تصویر لغزانده می‌شود و با توجه به خصوصیات محلی هر بخش از تصویر، آستانه‌گیری انجام می‌گردد. خروجی پس از مرحله آستانه‌گیری در شکل ۲ قابل مشاهده است. پس از آستانه‌گیری، مقداری نویز در کنار سلول‌ها ظاهر می‌شوند، که با استفاده از عملگر ریخت شناسی باز کردن^۱ حذف می‌شوند. المان ساختاری^۲ به کار رفته برای عمل باز کردن، دیسک به قطر ۴ پیکسل بود. در نتیجه این عمل، همه ساختارهای متصل به همی که فاقد حداقل یک بخش بزرگتر یا مساوی دایره‌ای به شعاع ۴ بودند حذف شدند.

در این مرحله، معمولاً بخش‌هایی از هسته هر سلولی که در بافت وجود دارد، با رنگ سفید در پس زمینه سیاه دیده می‌شود. با توجه به این که می‌خواهیم تصویری از هر سلول به صورت جداگانه به دست بیاوریم، نیاز داریم که مرکز سلول‌ها را بیابیم تا تصویر، حول مرکز سلول استخراج شود. برای این کار، فیلتر میانگین نرمال شده با اندازه کرنل ۷ پیکسل بر روی تصویر خروجی اعمال شد تا علاوه بر محو شدن تک‌پیکسل‌های متصل به هر قطعه تصویر، سطح سلول‌ها به طور یکنواختی از تیره (در مرز سلول) به روشن (در مرکزی ترین نقطه سلول) رنگ‌آمیزی شود. تاثیر چنین کاری این است که می‌توان با محاسبه ماکزیمم‌های محلی، مرکز سلول‌ها را بدست آورد.

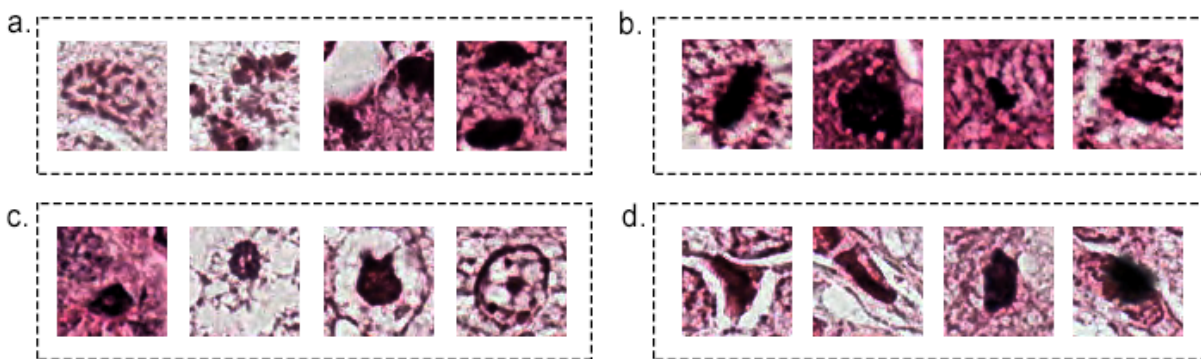
با محاسبه ماکزیمم‌های محلی، نقطه‌هایی تقریباً در مرکزی ترین نقطه هسته هر سلول یافتیم. پس از این کار، حول هر کدام از این نقاط، پنجره‌ای به طول و عرض ۶۴ پیکسل در نظر می‌گیریم و تصاویر را در حافظه ذخیره می‌کنیم. از این داده‌ها در کنار برچسب‌های مرتبط با هر سلول (که توسط مجموعه دادگان در اختیار ما قرار داده شده)، برای آموزش دسته‌بندی‌کننده ELM استفاده خواهد شد.

۳-۴ متوازن سازی داده‌ها

پس از جدا کردن تصاویر کوچک از هسته سلول‌ها، مشاهده می‌شود که تعداد سلول‌های میتوزی بسیار کمتر از تصاویر مربوط به سلول‌های غیر میتوزی است. پس از تعیین محل سلول‌های احتمالی در مجموعه دادگان، حدود ۸۵۰ سلول میتوزی و بیش از ۳۰۰ هزار تصویر غیر میتوزی به دست آمد. با آزمایش‌های اولیه، مشاهده شد که این میزان نامتوازن بودن داده‌ها، در نتیجه طبقه‌بندی سلول‌ها تاثیر منفی بسیاری دارد. برای متوازن کردن داده‌ها، با توجه به جهت نداشتن سلول‌ها، هر سلول میتوزی را در گام‌های ۱۵ درجه‌ای، تا ۳۶۰ درجه چرخش دادیم. علاوه بر این، تصاویر آینه شده نسبت به محور عمودی هر کدام از این تصاویر را نیز محاسبه و ذخیره کردیم.

¹ Morphological opening

² Structuring element



شکل ۳ نمونه‌ای از نتایج تشخیص میتوز با روش پیشنهادی. سلول‌های گروه a سلول‌های میتوزی هستند که تشخیص داده نشدند. کم‌رنگ بودن، شکل بسیار متفاوت از دیگر سلول‌های میتوزی و کوچک بودن پس از تقسیم سلولی از علل موفق نشدن روش پیشنهادی در تشخیص این سلول‌ها بوده است. سلول‌های گروه b به درستی به عنوان سلول‌های میتوزی تشخیص داده شدند. گروه c نمونه‌ای از سلول‌های غیر میتوزی را نشان می‌دهد که به درستی به عنوان غیر میتوزی دسته‌بندی شدند. گروه d سلول‌های غیر میتوزی (و یک جسم خارجی، تصویر آخر سمت راست) را نشان می‌دهد که احتمالاً به خاطر ویژگی‌های شبیه به سلول‌های میتوزی به نادرستی به عنوان سلول میتوزی شناخته شده‌اند.

تهیه شده است. در این مجموعه داده‌ها، ۱۱۳۶ تصویر^۱ HPF با بزرگنمایی $40\times$ برابر، از بیوپسی بافت پستان ۱۱ بیمار انتخاب شده است. این تصاویر از میان ۱۴۴۰۰۰ اسلاید استاندارد از بیماران عادی انتخاب شده و توسط دو میکروسکوپ دیجیتال دریافت و ذخیره شده‌اند. بافت‌ها طبق پروتکل استاندارد آزمایشگاهی، توسط رنگ‌های هماتوکسیلین-ایوسین رنگ‌آمیزی شده‌اند. تصاویر، با دستگاه اسکنر اسلاید میکروسکوپی آپریو، به صورت عکس‌های ۲۴ BITMAP بیتی با ابعاد ۱۳۷۶ در ۱۵۳۹ و با دقت $4,073 \text{ pixels}/\mu\text{m}$ هستند. تمامی مراحل این پژوهش، بر روی عکس‌هایی با این مقیاس پیاده شده است.

تصاویر دادگان توسط تیم پروفیسور فردریک کپرون و همکاران طی فرایند استاندارد آزمایشگاهی، از تهاجمی‌ترین بخش بافت مرزی محل مشکوک به سرطان به دست آمده است [۶، ۲۰]. این بخش از بافت طبق فرایند استاندارد آزمایشگاهی، با پارافین تثبیت و به وسیله رنگ‌های هماتوکسیلین و ایوسین رنگ‌آمیزی شده است. تعداد فریم‌های تصویری برای هر مورد (هر بیمار یا هر اسلاید) متفاوت است. علاوه بر تصاویر با بزرگنمایی $10\times$ که تمامی برش بافت را نشان می‌دهد، تعداد ۲۸۴ فریم در بزرگنمایی ۲۰ برابر و ۱۱۳۶ فریم در بزرگنمایی ۴۰ برابر در مجموعه داده‌ها وجود دارد. دو متخصص پاتولوژیست سلول‌ها را با برچسب‌های میتوز، و غیرمیتوز برچسب‌گذاری کردند. در صورت اختلاف نظر بین دو پاتولوژیست، پاتولوژیست سوم سلول را تعیین نوع کرده و رای اکثریت به عنوان برچسب سلول انتخاب شده است. به این ترتیب صحت میتوزی بودن و میتوزی نبودن هر سلول میتوزی را حداقل دو متخصص پاتولوژیست تایید کرده‌اند. از این مجموعه دادگان در مسابقات تشخیص میتوز و اعوجاج سلول -MITOS- ATYPIA-14 به عنوان دادگان استاندارد استفاده شده است.

مخفی انتخاب شد. خروجی شبکه عصبی 1 نورون دارد، در صورت محاسبه خروجی 1.0 از نورون خروجی، ورودی میتوزی و در صورت 0 بودن خروجی، سلول غیر میتوزی تشخیص داده می‌شود. شکل ۳ نمونه‌ای از طبقه‌بندی سلول‌ها را نمایش می‌دهد. زمان آموزش به شبکه عصبی در حدود 4 دقیقه است، ورودی‌ها در دسته‌های 16,000 تایی به شبکه عصبی خوراندند. پس از آموزش به شبکه عصبی، عملکرد شبکه با محاسبه معیار 5-fold cross-validation تعیین گردید. برای این کار، تمامی داده‌های ورودی که در دادگان موجود بود، به ۵ دسته تقسیم شد. سپس در ۵ بار آزمایش، هر بار داده‌ها به نسبت 8/10 به داده‌های آموزشی و 2/10 باقی‌مانده داده‌های آزمون تبدیل شد. داده‌های یادگیری جهت آموزش به شبکه عصبی استفاده می‌شوند. داده‌های آزمون، داده‌هایی مستقل از داده‌های آموزش هستند که دسته‌بند با آنها آموزش نمی‌بیند و جهت تعیین میزان موفقیت دسته‌بند در طبقه‌بندی کردن به کلاس‌های هدف به کار می‌روند.

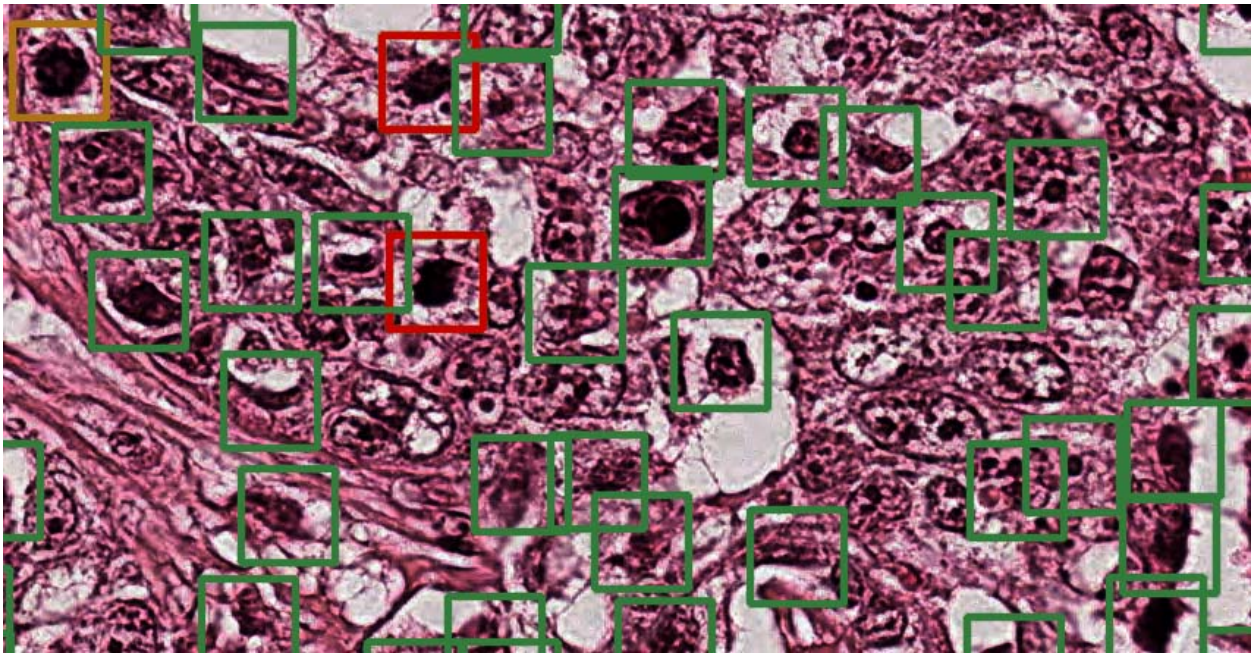
۴ پیاده‌سازی و ارزیابی روش پیشنهادی

پیاده‌سازی دسته‌بندی‌کننده ELM در زبان پایتون توسط کتابخانه ELM انجام شد. در این پیاده‌سازی، وزن‌های لایه مخفی به خروجی با روش کمترین مربعات به روزرسانی می‌شوند. کامپیوتری که تمامی مراحل روش پیشنهادی روی آن اجرا شد، دارای پردازنده Intel Core-i7 4700MQ با فرکانس 2.40 GHz و 8GB حافظه RAM بود.

۴-۱ مجموعه دادگان

مجموعه دادگان MITOS-ATYPIA [۶]، مجموعه داده‌هایی است که در بخش پاتولوژی بیمارستان Pitie-Salpetriere پاریس

¹ High Power Field



شکل ۴ سلول‌های شناسایی شده و دسته‌بندی شده با روش پیشنهادی. در این تصویر دو سلول میتوزی (مربع‌های قرمز) به درستی شناسایی شده است (TP). تعداد زیادی موارد غیرمیتوزی (مربع‌های سبز رنگ) به درستی شناسایی شده‌اند (TN). یک سلول غیر میتوزی، به اشتباه میتوزی تشخیص داده شده است که با رنگ قهوه‌ای نشان داده شده (FP). در این بخش از تصویر بایاپسی، روش پیشنهادی تمامی سلول‌های میتوزی را به درستی تشخیص داده (هیچ‌یک را به اشتباه غیرمیتوزی تشخیص نداده)، در نتیجه (FN) مشاهده نمی‌شود.

۲-۴ معیارهای ارزیابی

برای ارزیابی میزان موفقیت روش پیشنهادی، از سه معیار استفاده شد که در کنار هم، دقت تشخیص هر دو دسته سلول میتوزی و غیر میتوزی را نشان می‌دهند. تقریباً در تمامی کارهای مرتبط از این معیارها در زمینه تشخیص خودکار سلول‌های میتوزی، استفاده شده است؛ همچنین در چند دوره مسابقات بین‌المللی شناسایی میتوز، از این سه معیار برای تعیین میزان موفقیت روش‌ها استفاده شده است [۲۰، ۲۱]. این معیارها حساسیت یا Recall (Re)، دقت یا Precision (Pr) و F_1 -score (F_1) هستند که به این صورت تعریف می‌شوند:

$$Pr = \frac{TP}{TP + FP} \quad (3)$$

$$Re = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4)$$

$$F_1 = 2 \frac{Pr \times Re}{Pr + Re} \quad (5)$$

در فرمول‌های (3)، (4) و (5) خروجی‌های دسته‌بند، طبق مقایسه با برچسب‌های صحیح^۱ به چهار دسته TP، FN، TN و FP تقسیم می‌شود. تعداد سلول‌هایی که طبق دادگان، میتوزی هستند و توسط دسته‌بند هم به درستی میتوزی شناخته شده‌اند، TP نامیده می‌شود. سلول‌هایی که میتوزی نیستند و دسته‌بند به نادرستی آنها را میتوزی تشخیص داده، FP هستند. سلول‌هایی که میتوزی نیستند و دسته‌بند نیز آنها را به درستی غیرمیتوزی تشخیص داده، TN ها

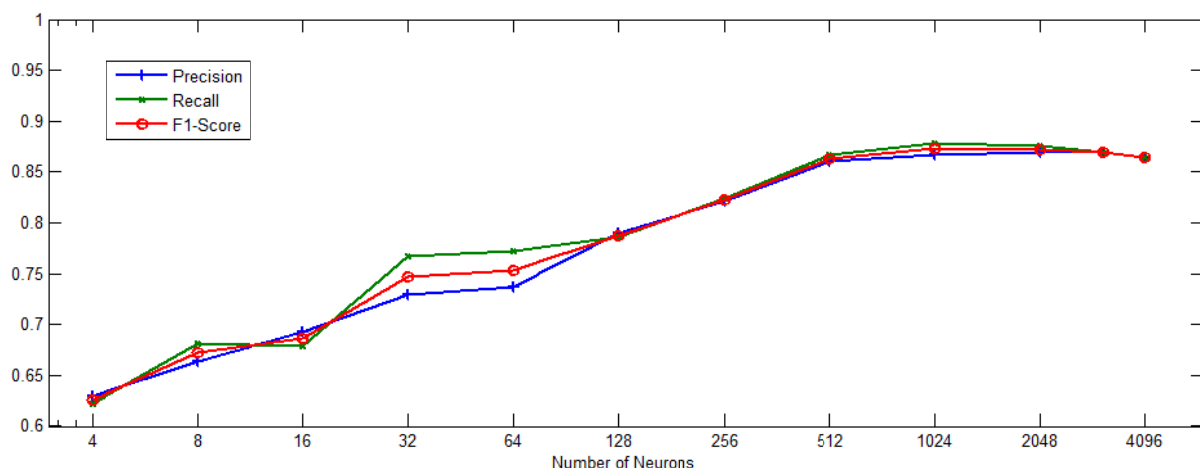
هستند. باقی سلول‌ها، یعنی آنهایی که میتوزی هستند ولی دسته‌بند روش پیشنهادی آنها را به نادرستی غیرمیتوزی تشخیص داده، FNها را تشکیل می‌دهند.

معیار Pr، نشان می‌دهد که از میان تمامی مواردی که روش پیشنهادی، ادعای میتوزی بودن آن سلول‌ها را دارد، چند درصد واقعاً صحیح هستند. معیار Re نشان می‌دهد که از میان تمام سلول‌هایی که طبق مجموعه دادگان (در حقیقت) میتوزی هستند، چه میزان توسط روش پیشنهادی به درستی به عنوان سلول میتوزی شناخته شده‌اند. معیار F_1 نیز، میانگین هارمونیک دو معیار Pr و Re است، که معیار خوبی برای تعیین میزان موفقیت روش پیشنهادی و مقایسه آن با روش‌های دیگران به حساب می‌آید.

۳-۴ ارزیابی عملکرد روش پیشنهادی

پس از آموزش شبکه عصبی ELM، عملکرد آن با محاسبه سه معیار F_1 -score، Recall و Accuracy محاسبه شد. تعداد نورون‌های لایه مخفی شبکه عصبی، با آزمایش روی عملکرد شبکه ELM بر روی داده‌های آزمون، بر حسب تعداد تورون‌های لایه مخفی انتخاب شد. شکل ۵ تاثیر این پارامتر بر روی عملکرد شبکه را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که با افزایش تعداد نورون‌ها تا حدود ۵۱۲، عملکرد شبکه عصبی در دسته‌بندی بهبود می‌یابد. از حدود تعداد ۱۰۲۴ نورون، با افزایش بیشتر تعداد نورون‌ها بهبود محسوسی نخواهیم داشت. با زیاده‌تر شدن تعداد نورون‌ها از حدود ۲۰۴۸ عدد نیز عملکرد شبکه کمی بدتر می‌شود.

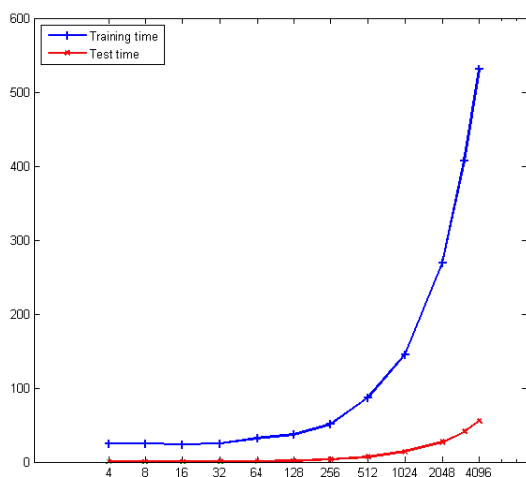
همچنین، هر نورون لایه مخفی، در زمان آموزش و در زمان



شکل ۵ تاثیر تعداد (لگاریتم) نورون‌های لایه مخفی بر عملکرد شبکه عصبی پیاده‌سازی شده در تشخیص سلول‌های میتوزی داده‌های آزمون

این شکل، تمامی سلول‌های بافت به طور خودکار شناسایی شده‌اند. پنجره‌های 64×64 پیکسلی، هر کدام از این سلول‌ها را نشان می‌دهد. تنها سلولی که روش ما در این تصویر اشتباه تشخیص داده، یک سلول در حال مرگ برنامه‌ریزی شده (Apoptotic) است که در تصویر با رنگ قهوه‌ای محصور شده.

روش پیشنهادی ما، سلول‌ها را بدون نیاز به استخراج ویژگی‌های ظاهری و الگوی بافت دسته‌بندی می‌کند، در نتیجه بار محاسباتی ناشی از استخراج ویژگی‌ها در این روش حذف شده است. می‌توان حدس زد که ویژگی‌هایی در زمان دسته‌بندی توسط شبکه عصبی ELM محاسبه یا استخراج می‌شوند. علاوه بر این، ماشین یادگیری ELM تنها یک لایه مخفی دارد. در نتیجه سرعت آموزش و دسته‌بندی آن بسیار سریعتر از روش‌های شبکه عصبی عمیق و کانولوشنی است. آموزش شبکه عصبی ELM نیز به دلیل پیشران (feed-forward) بودن بسیار سریع است.



شکل ۶ زمان‌های آموزش و زمان دسته‌بندی داده‌های آزمون بر حسب لگاریتم تعداد نورون‌ها

دسته‌بندی داده‌ها، نیاز به پردازش خواهد داشت. در نتیجه تاثیر دیگری که افزودن تعداد نورون‌های لایه مخفی شبکه عصبی ELM در عملکرد روش پیشنهادی دارد، زیاد شدن زمان آموزش و همین‌طور زمان دسته‌بندی است. از میان این دو مورد، زمان دسته‌بندی یا همان زمان اجرای روش از اهمیت بیشتری برخوردار است، چرا که آموزش شبکه عصبی یک بار انجام می‌شود ولی مدت زمان اجرای شبکه روی داده‌های آزمون، نمونه ای از زمانی است که با هر بار اجرای روش پیشنهادی روی تصاویر یک بیمار، تکرار خواهد شد.

شکل ۶ تاثیر افزودن نورون‌ها بر روی زمان‌های آموزش و یادگیری را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که هر دو زمان، با دو برابر شدن تعداد نورون‌ها دو برابر می‌شوند. با توجه به این دو آزمایش، تعداد 1024 نورون، هم عملکرد بسیار خوبی دارد و هم زمان مناسبی دارد. آموزش شبکه عصبی برای این حالت در 145 ثانیه پایان می‌یابد و زمان اجرا روی داده‌های آزمون 14 ثانیه است. مقادیر به دست آمده برای سه معیار ارزیابی شبکه، $Re=0.884$ ، $Pr=0.862$ و $F1=0.873$ بودند. عملکرد روش پیشنهادی برای تشخیص میتوز در مقایسه با روش‌های رقیب در سه نمودار در شکل ۷ آمده است. تعدادی از سلول‌ها که طبق روش پیشنهادی دسته‌بندی شده‌اند، به همراه درستی یا نادرستی تشخیص‌شان در شکل ۳ نمایش داده شده‌اند.

با مشاهده خروجی‌های میتوزی صحیح، به نظر می‌رسد شبکه عصبی ELM در تشخیص سلول‌های میتوزی که الگوی چین‌خوردگی در اطراف هسته خود دارند و همین‌طور سلول‌هایی که هسته تیره‌تر دارند موفق‌تر است. در مواردی، اجسام خارجی (احتمالاً غبار) به عنوان سلول میتوزی شناخته شده است، که پیش‌بینی می‌شود به دلیل کم بودن داده‌های آموزشی از اجسام خارجی مختلف در بافت باشد.

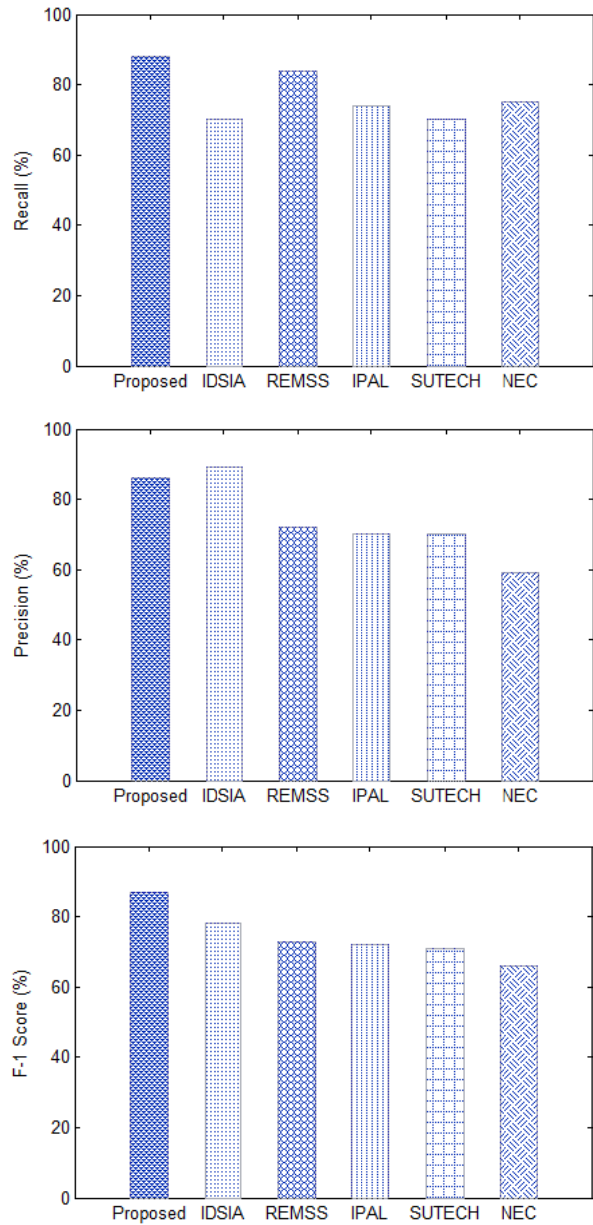
نمونه‌ای از تصاویر بیوپسی که سلول‌هایش توسط روش پیشنهادی دسته‌بندی شده است در شکل ۴ قابل مشاهده است. در

افزایش داد. خروجی دسته‌بند، عددی بین ۰ و ۱ است. در حالت عادی، در روش ما، خروجی‌های شبکه عصبی با بیش از مقدار مرزی ۰,۵ مربوط به دسته ۱ (میتوزی) و باقی خروجی‌ها مربوط به دسته ۰ هستند. در حقیقت، دسته‌بند وظیفه تفکیک هرچه بیشتر دو دسته از یکدیگر را دارد، به طوری که خروجی‌ها تا حد ممکن به سمت ۱ و ۰ میل کنند. می‌توان با انتخاب عددی غیر از کمتر از ۰,۵ به عنوان مرز دسته‌بندی، تعداد بیشتری از سلول‌های مشکوک به میتوزی بودن را به عنوان سلول میتوزی تعیین کرد. با این کار تعدادی از سلول‌هایی که دسته‌بند با اطمینان کمتری آنها را میتوزی تشخیص داده، به عنوان سلول میتوزی تشخیص داده می‌شوند؛ همچنین، احتمالاً تعدادی سلول غیر میتوزی نیز به اشتباه میتوزی تشخیص داده خواهند شد. یعنی معیار حساسیت افزایش می‌یابد و دقت کاهش خواهد یافت. در صورت انتخاب عددی بیش از ۰,۵ به عنوان مرز دسته‌بندی، عکس این موضوع اتفاق خواهد افتاد. به همین دلیل معیار F_1 معیار اصلی‌ای است در کنار دو معیار حساسیت و دقت تعریف می‌شود، تا توانایی دسته‌بند در تفکیک واقعی دو کلاس از یکدیگر قابل ارزیابی باشد.

معیار F_1 ، معیاری است که به عنوان ترکیبی از دو معیار ذکر شده برای مقایسه کارها استفاده می‌شود. امتیاز F_1 روش پیشنهادی ما برتری حدود ۱۰٪ نسبت به بهترین روش موجود را نشان می‌دهد و نشان داده که روش پیشنهادی بهترین عملکرد را در تفکیک سلول‌های میتوزی از سلول‌های غیر میتوزی در بین روش‌های موجود دارد. به عبارت دیگر، در یک مقدار مشخص از حساسیت در میان تمام روش‌ها، روش پیشنهادی بهترین دقت را دارا است.

برتری دیگر روش پیشنهادی ما در کم بودن بار محاسباتی، هم برای آموزش و هم در زمان اجرا است. مثلاً مدت زمان مورد نیاز برای آموزش شبکه عصبی عمیق که در میان روش‌های رقیب، بهترین F_1 را دارد، چندین روز بوده. متأسفانه بهترین روش از لحاظ دقت تشخیص، مدت زمان آزمون برای هر تصویر را ۸ دقیقه گزارش کرده است. این زمان، بسیار زیاد است چراکه پاتولوژیست معمولاً زمانی کمتر از ۱ دقیقه برای بررسی هر تصویر اختصاص می‌دهد. میزان Precision روش شبکه عصبی عمیق از روش پیشنهادی ما بیشتر است، که نشان می‌دهد این روش FP کمتری دارد. ولی همانطور که گفته شد، روش ما Recall بسیار بهتری دارد، که یعنی از میان تمامی سلول‌های میتوزی، تعداد بیشتری را درست تشخیص داده است. علاوه بر دقت بهتر روش ما، سرعت ماشین یادگیری سریع در روش پیشنهادی بسیار بهتر از شبکه عصبی عمیق است.

در مقایسه روش پیشنهادی با روش [۲۲] REMSS که بهترین روشی است که بر اساس استخراج ویژگی‌ها کار می‌کند، میانگین زمان آموزش ماشین طبقه‌بند REMSS، حدود ۱۲ دقیقه، و میانگین زمان طبقه‌بندی هر فریم ۱۴ ثانیه گزارش شده است. در مقایسه، زمان آموزش شبکه عصبی روش پیشنهادی ما ۱۴۵ ثانیه،



شکل ۷ مقایسه نتایج روش پیشنهادی (Proposed) با تعدادی از روش‌های برتر که عملکردشان در مسابقات MITOS-ATYPIA-14، ICPR2012 و AMIDA-13 ارزیابی شد. [8] IDSI، [22] REMSS، [11] NEC و [12] SUTTECH، [23] IPAL

عملکرد روش پیشنهادی در مقایسه با تعدادی از روش‌های برتر در این زمینه در شکل ۷ آمده است. کارهای مشابه و روش‌های دیگری هم وجود داشتند که عملکردی ضعیفتر از این روش‌ها داشتند و در این مقایسه نیامده است. با مقایسه معیارها، مشاهده می‌شود که میزان Recall روش ما در این میان رتبه اول را دارد و میزان Precision روش پیشنهادی ما در رتبه دوم در بین کارهای مرتبط است. معمولاً در مساله دسته‌بندی دودویی، مانند مساله دسته‌بندی به دو دسته میتوزی و غیر میتوزی، رابطه تناسب معکوسی بین معیار حساسیت و معیار دقت وجود دارد. به این صورت که می‌توان با کاهش یکی از این دو معیار، دیگری را

مراجع

- [1] Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA: a cancer journal for clinicians, 2016. **66**(1): p. 7-30.
- [2] Tfyali, A., S. Temraz, R. Abou Mrad, and A. Shamseddine, *Breast cancer in low-and middle-income countries: an emerging and challenging epidemic*. Journal of oncology, 2010. **2010**.
- [3] Azzopardi, J., O. Chepick, W. Hartmann, N. Jafarey, A. Llombart-Bosch, L. Ozzello, F. Rilke, N. Sasano, L. Sobin, and S. Sommers, *The World Health Organization histological typing of breast tumors—second edition*. American Journal of Clinical Pathology, 1982. **78**(6): p. 806-816.
- [4] Elston, C.W. and I.O. Ellis, *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. Histopathology, 1991. **19**(5): p. 403-410.
- [5] Chang, J.M., A.E. McCullough, A.C. Dueck, H.E. Kosiorek, I.T. Ocal, T.K. Lidner, R.J. Gray, N. Wasif, D.W. Northfelt, and K.S. Anderson, *Back to basics: Traditional Nottingham grade mitotic counts alone are significant in predicting survival in invasive breast carcinoma*. Annals of surgical oncology, 2015. **22**(3): p. 509-515.
- [6] Capron, F., *MITOS & ATYPIA 2014 Dataset* (<https://mitos-atypia-14.grand-challenge.org/dataset/>). 2014.
- [7] Veta, M., P.J. Van Diest, S.M. Willems, H. Wang, A. Madabhushi, A. Cruz-Roa, F. Gonzalez, A.B. Larsen, J.S. Vestergaard, and A.B. Dahl, *Assessment of algorithms for mitosis detection in breast cancer histopathology images*. Medical image analysis, 2015. **20**(1): p. 237-248.
- [8] Cireşan, D.C., A. Giusti, L.M. Gambardella, and J. Schmidhuber, *Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks*, in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2013*. 2013, Springer. p. 411-418.
- [9] Sommer, C., L. Fiaschi, F.A. Hamprecht, and D.W. Gerlich, *Learning-based mitotic cell detection in histopathological images*. in *Pattern Recognition (ICPR), 2012 21st International Conference on*. 2012. IEEE.
- [10] Asiye, k.A.A., Saeid, *Implementing a Decision Support System Based on Probabilistic Neural Network for Diagnosing Breast Cancer Type*. Iranian Quarterly Journal of Breast Diseases, 2015. **8**(3): p. 34-41.

و زمان یافتن سلول‌های میتوزی هر تصویر به طور میانگین ۱۴ ثانیه است. این مساله نشان می‌دهد که علاوه بر دقت بسیار بهتر روش پیشنهادی ما، زمان آموزش روش پیشنهادی بهتر است و زمان اجرای دو روش نیز تقریباً برابر است. جدول ۱ زمان‌های آموزش و زمان اجرای روش پیشنهادی را در برابر دو روش برتر که زمان آموزش و اجرای خود را گزارش کرده‌اند نشان می‌دهد.

جدول ۱ - زمان آموزش و اجرای روش پیشنهادی در برابر موفق‌ترین روش‌های حال حاضر

روش	زمان آموزش (ثانیه)	زمان اجرا روی هر تصویر (ثانیه)
روش پیشنهادی	۱۴۵	۱۴
IDSIA[8]	۱۳۸۰۰۰۰	۴۸۰
REMSS[22]	۷۲۰	۱۴

۵ نتیجه

در این پژوهش، روشی سریع و با دقت تشخیص زیاد برای تشخیص سلول‌های میتوزی در تصاویر بیوپسی نمونه‌برداری شده و رنگ آمیزی شده از بافت مشکوک به سرطان پستان معرفی کردیم که سلول‌ها را به کمک شبکه عصبی ELM طبقه‌بندی می‌کند. روش‌های موجود یا کند ولی دقیق هستند، و یا سریع و نادقیق. روش ارائه شده، بدون نیاز به قطعه‌بندی دقیق سلول‌ها و استخراج ویژگی‌های آن‌ها، توانایی تشخیص سریع و دقیق سلول‌های میتوزی را دارد.

برای این کار، ابتدا تصاویر ورودی پیش‌پردازش می‌شوند تا رنگ و کنتراست آنها تا جای ممکن همسان شود، سپس سلول‌های تیره‌تر بافت تشخیص داده می‌شوند. در نهایت، تصاویر این سلول‌ها به همراه برجسب آنها که در مجموعه دادگان موجود است، به عنوان داده آموزشی به دسته‌بند ساخته شده که از نوع ELM است داده می‌شود. پس از یادگیری دسته‌بند، عملکرد آن با 5-fold cross-validation محاسبه شد. با مقایسه نتایج با کارهای مشابه، مشاهده شد که دقت روش پیشنهادی، بیشتر از روش‌های حاضر است. همچنین، به عنوان یک روش مبتنی بر شبکه‌های عصبی، زمان مورد نیاز برای یادگیری و تشخیص ورودی‌های جدید بسیار کوتاه‌تر از روش‌های رقیب است، که در نتیجه آن را برای استفاده عملی مناسب می‌کند.

در ادامه مسیر این پژوهش قصد داریم در آینده به کمک شبکه عصبی ELM، دو معیار دیگر را که به همراه معیار تعداد سلول‌های میتوزی، درجه سرطان پستان را مشخص می‌کنند محاسبه کنیم: تعیین میزان یکنواختی اندازه سلول‌ها و تعیین وجود ساختارهای لوله‌ای شکل در بافت.

- [23] Irshad, H., Automated mitosis detection in histopathology using morphological and multi-channel statistics features. *Journal of pathology informatics*, 2013.



سوشیانت ذکریاپور تحصیلات دوره کارشناسی خود را در رشته مهندسی برق در دانشگاه صنعتی شریف در سال ۱۳۹۲ و دوره کارشناسی ارشد خود را در رشته مهندسی کامپیوتر در دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل در سال ۱۳۹۶ به پایان رساند. او در حال حاضر دانشجوی دوره دکتری مهندسی

کامپیوتر در دانشگاه علم و صنعت ایران است. از موضوعات مورد علاقه او آنالیز تصاویر پزشکی، یادگیری ماشین و کاربرد شبکه‌های عصبی در بینایی ماشین است.



حمید جزایری استادیار گروه مهندسی کامپیوتر دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، دکتری تخصصی مهندسی نرم افزار را از دانشگاه یو پی ام مالزی دریافت کرده است. وی دوره کارشناسی و کارشناسی ارشد خود را به ترتیب از دانشگاه تهران و دانشگاه اصفهان دریافت کرده است. وی از سال

۱۳۸۰ عضو هیات علمی دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل بوده و زمینه‌های تحقیقاتی مورد علاقه وی شامل داده‌کاوی، پردازش داده‌های پزشکی و شبکه‌های حسگر بی‌سیم می‌باشد.



مهدی ازوجی استادیار گروه مهندسی الکترونیک دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، دکتری تخصصی و کارشناسی ارشد مهندسی برق- الکترونیک را در دانشگاه صنعتی امیرکبیر و دوره کارشناسی خود را در دانشگاه صنعتی شریف گذرانده است. وی از سال ۱۳۹۰ عضو هیات علمی دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل

بوده و زمینه‌های تحقیقاتی مورد علاقه وی شامل یادگیری ماشین، بینایی ماشین و شناسایی الگو است.

- [11] Malon, C.D. and E. Cosatto, *Classification of mitotic figures with convolutional neural networks and seeded blob features*. *Journal of pathology informatics*, 2013. 4(1): p. 9.
- [12] Tashk, A., M.S. Helfroush, H. Danyali, and M. Akbarzadeh. *An automatic mitosis detection method for breast cancer histopathology slide images based on objective and pixel-wise textural features classification*. in *Information and Knowledge Technology (IKT), 2013 5th Conference on*. 2013. IEEE.
- [13] .han, A.M., H. El-Daly, and N.M. Rajpoot. *A gamma-gaussian mixture model for detection of mitotic cells in breast cancer histopathology images*. in *Pattern Recognition (ICPR), 2012 21st International Conference on*. 2012. IEEE.
- [14] Paul, A. and D.P. Mukherjee, *Mitosis detection for invasive breast cancer grading in histopathological images*. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2015: (۱۱)۲۴. p. 4041-4054.
- [15] .uang, G.-B., Q.-Y. Zhu, and C.-K. Siew, *Extreme learning machine: theory and applications*. *Neurocomputing*, 2006. 70(1): p. 489-501.
- [16] Schmidt, W.F., M.A. Kraaijveld, and R.P. Duin. *Feedforward neural networks with random weights*. in *Pattern Recognition, 1992. Vol. II. Conference B: Pattern Recognition Methodology and Systems, Proceedings., 11th IAPR International Conference on*. 1992. IEEE.
- [17] Pan, C., D.S. Park, Y. Yang, and H.M. Yoo, *Leukocyte image segmentation by visual attention and extreme learning machine*. *Neural Computing and Applications*, 2012. 21(6): p. 1217-1227.
- [18] McDonnell, M.D., M.D. Tissera, T. Vladusich, A. van Schaik, and J. Tapson, *Fast, simple and accurate handwritten digit classification by training shallow neural network classifiers with the 'extreme learning machine' algorithm*. *PloS one*, 2015. 10(8): p. e0134254.
- [19] Chang, H., L.A. Loss, and B. Parvin. *Nuclear segmentation in H&E sections via multi-reference graph cut (MRGC)*. in *International symposium biomedical imaging*. 2012.
- [20] Roux, L., D. Racoceanu, N. Loménie, M. Kulikova, H. Irshad, J. Klossa, F. Capron, C. Genestie, G. Le Naour, and M.N. Gurcan, *Mitosis detection in breast cancer histological images An ICPR 2012 contest*. *Journal of pathology informatics*, 2013. 4.
- [21] [Online], A. *Assessment of Mitosis Detection Algorithms 2013* 2013; Available from: <http://amida13.isi.uu.nl/?q=node/1>.
- [22] Paul, A. and D.P. Mukherjee, *Mitosis Detection for Invasive Breast Cancer Grading in Histopathological Images*. 2015.