

Classificação de células tumorais em imagens histopatológicas utilizando Deep Learning

Breno C. Zukowski¹, Lucas B. Figueira¹

¹Faculdade de Tecnologia de Ribeirão Preto - (FATEC)
Ribeirão Preto, SP – Brasil

breno.marques@fatec.sp.gov.br, lucas.figueira@fatec.sp.gov.br

Abstract. *Diagnosing breast cancer can be challenging and laborious even for well-trained professionals. Inexperienced physicians and disagreement among histopathologists are primary causes of misdiagnosis that compromise patient care. With computational decision support systems using deep learning, it is possible to guarantee better results for this process. This article demonstrates the use of a Convolutional Neural Network model for this purpose.*

Resumo. *O diagnóstico de câncer de mama pode ser desafiador e laborioso mesmo para profissionais bem treinados. Médicos inexperientes e discordância entre histopatologistas são causadores primários de diagnósticos errôneos que comprometem o tratamento de pacientes. Com sistemas computacionais de apoio a decisão utilizando deep learning, é possível garantir melhores resultados para este processo. Este artigo demonstra a utilização de um modelo Rede Neural Convolucional para tal finalidade.*

1. Introdução

O câncer de mama é a mais recorrente neoplasia maligna em mulheres ao redor do mundo. Apenas em 2020 foram realizados 2,3 milhões de diagnósticos e 685.000 mortes foram registradas (WHO 2021). No Brasil, o cenário é similar: no mesmo ano a ordem de incidência estava prevista para cerca de 600.000 casos (INCA 2018). A análise de imagens histológicas está entre os mais utilizados métodos de diagnóstico da atualidade. Porém, existem deficiências associadas ao método provenientes do trabalho humano desenvolvido para realizá-lo. Falhas estas, que podem levar a diagnósticos errados e agravamento do quadro de saúde do paciente em decorrência da falta de tratamento imediato. Mesmo quando bem sucedidos, a análise humana demanda uma grande carga de esforço e tempo que poderiam ser mitigados com auxílio de visão computacional e deep learning.

Segundo (Tiezzi, Plotze e Figueira 2020), uma série de fatores podem ser descritos como métodos de predição de prognóstico, sendo atualmente utilizados no contexto clínico para determinação de tratamento, em especial para utilização de drogas antineoplásicas. Dentre eles destacam-se critérios clínicos, histológicos e utilização de marcadores tumorais. Abordando o critério histológico, temos o grau de diferenciação tumoral, baseado no sistema de escore de Nottingham (NGS), que, apesar de ser considerado um potente método de predição, recebe críticas em relação à sua baixa reprodutibilidade, provavelmente devido ao seu caráter subjetivo e processamento pré-analítico da amostra. Dessa forma, gera ampla discordância entre histologistas que o aplicam, o que impacta

diretamente no prognóstico do paciente e na decisão clínica de administrar ou não a quimioterapia sistêmica (Tiezzi, Plotze e Figueira 2020). Alternativas de métodos com biologia molecular vêm sendo propostas para inferir com maior acurácia o estágio de agressividade da doença de forma a evitar desvios de diagnóstico. Entretanto, essas são técnicas de alto custo, inviáveis em muitas situações, principalmente em países subdesenvolvidos.

Atualmente, as técnicas de aprendizado de máquina vêm ganhando espaço em diversas áreas e aplicações. Na medicina, já são importantes métodos de auxílio ao diagnóstico de imagens radiológicas (Hu et al. 2018). Diversos modelos computacionais têm sido desenvolvidos nos últimos anos utilizando a metodologia deep learning para concretizar sistemas de apoio ao diagnóstico. Grupos de pesquisa ao redor do mundo têm desenvolvido soluções de aprendizado de máquina utilizando técnicas diversas de deep learning, que, apesar de rápidas e geralmente acuradas, apenas oferecem mapas de calor e pontos de atenção, informações insuficientes para interpretação concreta e justificção do diagnóstico oferecido pela máquina, o que não é adequado para sistemas de apoio à decisão médica (Li et al. 2021).

Vê-se, portanto, nas CNNs (do inglês, Convolutional Neural Network) uma solução viável para análise de recortes específicos de tecido com a quantidade de informação e assertividade adequadas para auxílio ao diagnóstico médico. Pois a partir delas é possível segmentar e classificar regiões de interesse com as informações necessárias para evidenciar a presença de tumores malignos com eficiência.

O presente artigo propõe um modelo de classificação de aprendizagem profunda, para a segmentação de áreas de interesse e classificação de imagens histológicas com objetivo de apoiar o diagnóstico de câncer de mama com o auxílio do sistema de classificação YOLO (Redmon et al. 2015).

2. Materiais e métodos

Introdução

Ao discutir-se R-CNN's é primeiro importante entender os conceitos que embasam as CNN's (do inglês, *Convolutional Neural Networks*), algoritmos de aprendizagem profunda especializados em processamento e classificação de imagens. Segundo (Goodfellow, Bengio e Courville 2016) redes neurais convolucionais são um tipo especializado de rede neural para processamento de dados organizados topologicamente em grades, que através de operações matemáticas chamadas convoluções, são capazes de extrair características principais das entradas utilizando filtros (kernels), garantindo eficiência e redução de custos computacionais para a classificação.

Diferentemente de outros tipos de dados, imagens possuem a propriedade de *invariância de tradução* (Aggarwal 2018), ou seja, transmitem a mesma informação sobre o objeto independentemente das variações do contexto. No entanto, existem características espaciais, de luz, sombra, perspectiva, cenário, entre outras variáveis, que alteram significativamente a matriz de pixels que constituem a imagem do objeto de estudo. Enquanto para um ser humano distinguir um objeto qualquer no espaço independente da posição, incidência de luz ou cenário em que este se encontra seja uma tarefa trivial, para um computador esta tem um custo elevado de execução. Sendo assim, é necessário que se utilize de técnicas que permitam a extração de características mais objetivas e com dados

relevantes para a análise, evitando imprecisões que não contribuem para a classificação do objeto desejado.

Em geral, uma CNN apenas difere de uma rede neural densa totalmente conectada por apresentar camadas destinadas ao processamento das imagens que serão analisadas. Apresentando camadas de convolução, ativação, pooling, tal como apresentado na Figura 1 para finalmente enviar esses dados para uma rede neural densa que fará a classificação.

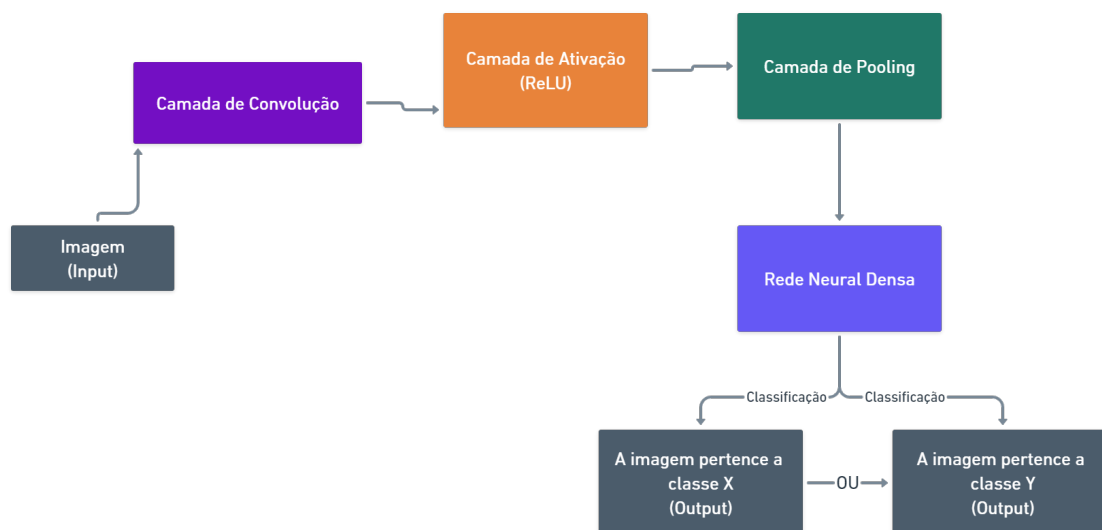


Figura 1. O fluxo básico de uma CNN e suas diversas camadas.

2.1. Convolução

Em aplicações de aprendizagem de máquina a convolução é comumente interpretada como uma operação entre a imagem I e o kernel K , matrizes multidimensionais que ao serem convolucionadas resultarão em uma nova matriz que chamamos de *feature map* ou mapa de características. Quando tomamos por exemplo uma convolução de matrizes bidimensionais temos de levar em consideração certas propriedades matemáticas que não se traduzem bem para cenários práticos de aprendizagem profunda. Dessa forma, muitos *frameworks* de redes neurais implementam uma função similar chamada *correlação cruzada* (ou *cross-correlation*), que é em suma a mesma operação sem a rotação do kernel. Sendo definida pela seguinte função:

$$S(i, j) = (I * K)(i, j) = \sum_m \sum_n I(i + m, j + n) K(m, n)$$

Em termos gerais, basta que multiplique-se os valores das posições equivalentes do kernel nas coordenadas da imagem analisada, posteriormente soma-se todos os resultados para que se obtenha um valor único na posição definida (i, j) do *feature map*. É possível visualizar este processo com clareza na Figura 2.

O kernel é constituído por parâmetros que filtram certas características desejadas do *input*, uma rede neural convolucional pode apresentar diversas camadas de convolução

para extração de características diferentes. As primeiras camadas em geral extraem características mais gerais, como bordas e contornos, enquanto as camadas posteriores extraem características mais específicas e abstratas.

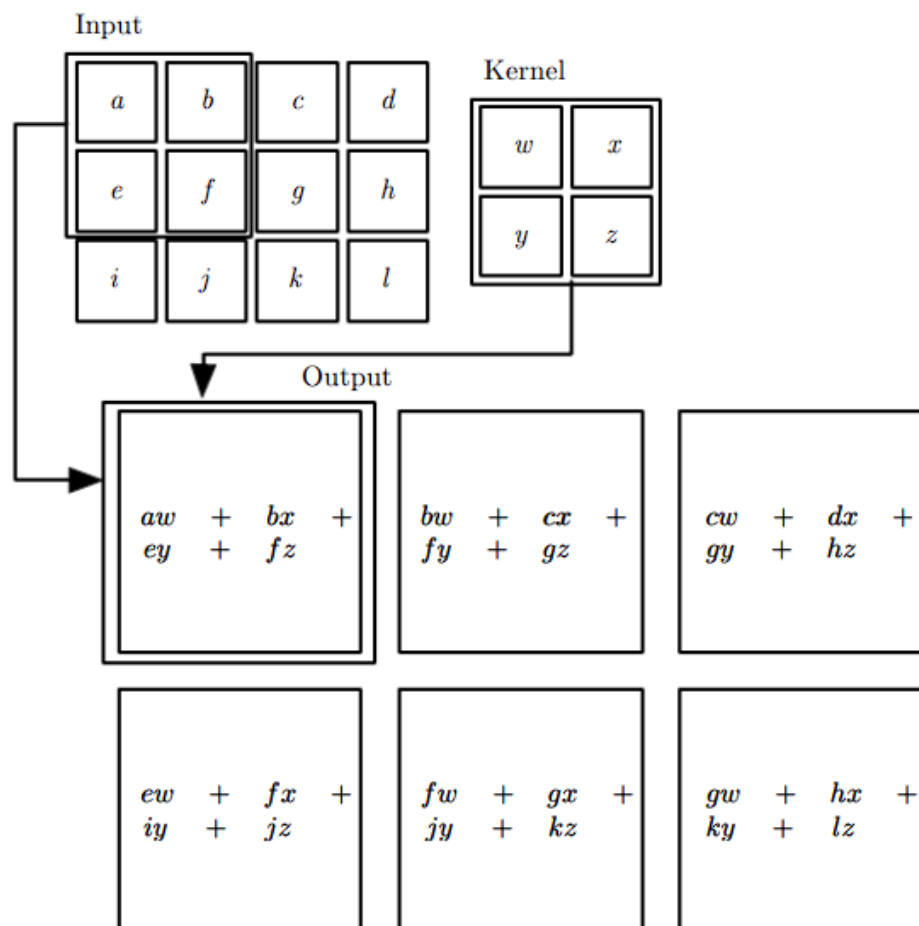


Figura 2. O processo de convolução sem rotação explicado graficamente. Imagem retirada do livro *Deep Learning* (Goodfellow, Bengio e Courville 2016). Onde é possível perceber que o output é restringido apenas as posições compreendidas dentro da imagem por todos os parâmetros do kernel. São desenhadas caixas para indicar as saídas referentes a multiplicação e somatório das posições equivalentes do kernel à imagem.

2.2. Pooling

Apesar da efetividade de destaque de características provenientes da técnica de convolução, o *feature map* ainda destaca demasiadamente informações sobre localização espacial das *features* na saída, gerando uma variável extra a ser analisada (característica e posição) que prejudica a invariância de tradução da imagem. É mais relevante em geral para o modelo, compreender que a característica desejada está presente no objeto, do que sua posição especificamente (Goodfellow, Bengio e Courville 2016). Portanto, em um fluxo comum de CNN é necessário que após o processo de convolução e aplicação da função de ativação (transformação não linear realizada ao longo do sinal de entrada), seja realizada uma operação que permita suavizar a saída classificada. A esta técnica damos o nome de *pooling*.

A camada de *pooling* substitui a saída do *feature map* por uma estatística aproximada das informações desejadas para a rede neural densa, garantindo uma aproximação de invariância que permite melhores resultados para as operações realizadas nesse conjunto de dados (Goodfellow, Bengio e Courville 2016).

Existem diversas funções de *pooling*, as duas mais comuns são: *Average Pooling* e *Max Pooling*. Seus respectivos algoritmos tem propósitos distintos, entretanto ambos cumprem o papel de filtrar o *feature map* de tal forma a reduzir a dimensionalidade da imagem e destacar características principais a serem processadas pela rede neural densa. Gerando um novo mapa de características que chamamos de *pooled feature map*.

3. Resultados

Após a seleção das imagens em regiões de interesse (ROI - do inglês, *Region of Interest*), observamos que uma proporção substancial das sub imagens (cerca de 30%) não apresentam amostragem de células tumorais suficientes ou representam áreas de tecido normal. As sub imagens geradas compõem uma base na ordem de milhões de imagens. Dessa forma, antes da realização do treinamento final é necessário que se classifique de acordo com sua qualidade. Para tal, estamos desenvolvendo um modelo de classificação binário (imagem com boa qualidade x ruim) utilizando uma CNN aplicada após uma filtragem de imagens classificadas de forma não supervisionada baseada no algoritmo K-means. Utilizando o K-means, cada pixel da imagem recebe uma classificação conforme a sua similaridade com os outros pixels. Sendo assim, os pixels em tonalidade azul da hematoxilina ficam todos com a mesma classificação. Com isto, é possível criar uma máscara e converter todos os outros pixels para branco. Baseado na proporção de pixels não brancos, podemos inferir qual é a representatividade de células neoplásicas em cada imagem.

Seguindo a metodologia de normalização de imagens em H&E, é possível separar cada um dos canais H e E. Com esta abordagem, nós pudemos extrair as características da imagem mais representativas do núcleo celular (o canal H) após a subtração da coloração da eosina. O algoritmo de clusterização não supervisionado K-means foi aplicado a imagens originais, imagens normalizadas e na imagem com subtração da eosina (canal H). Este algoritmo realiza a clusterização de cada pixel baseado em similaridade e no número de clusters (Ks).

Dados os resultados parciais é possível afirmar que a partir da utilização de métodos de normalização de imagem e segmentação de ROI, é possível filtrar com eficiência imagens com baixo índice de células tumorais. A utilização de redes neurais para classificação de histopatologias é viável, desde que se tenha o devido cuidado para selecionar as imagens de forma adequada. Não obstante, sistemas mais robustos obteriam resultados melhores o que ainda é um impeditivo para utilização em larga escala destes modelos para apoio a decisão médica em campo.

Referências

- AGGARWAL, C. C. *Neural Networks and Deep Learning: A textbook*. Cham: Springer, 2018. 497 p. ISBN 978-3-319-94462-3.
- GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. *Deep Learning*. [S.l.]: MIT Press, 2016. <http://www.deeplearningbook.org>.

- HU, Z. et al. Deep learning for image-based cancer detection and diagnosis - a survey. *Pattern Recognition*, v. 83, p. 134–149, 2018. ISSN 0031-3203.
- INCA. *INCA estima que haverá cerca de 600 mil casos novos de câncer em 2018*. 2018. Acessado em 05 de Fev. de 2022. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/imprensa/inca-estima-que-havera-cerca-de-600-mil-casos-novos-de-cancer-em-2018>>.
- LI, B. et al. Classifying breast histopathology images with a ductal instance-oriented pipeline. In: IEEE. *2020 25th International Conference on Pattern Recognition (ICPR)*. [S.l.], 2021. p. 8727–8734.
- REDMON, J. et al. You only look once: Unified, real-time object detection. *CoRR*, abs/1506.02640, 2015. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1506.02640>>.
- TIEZZI, D. G.; PLOTZE, R.; FIGUEIRA, L. B. Deep learning como sistema de auxílio diagnóstico e classificação do câncer de mama. *I Workshop de Tecnologia da Fatec Ribeirão Preto*, v. 1, n. 1, 2020.
- WHO. *Breast cancer*. 2021. Acessado em 05 de Fev. de 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>>.