

# Classificação da Leucemia Linfóide Aguda utilizando uma rede neural pré-treinada

Leonardo Santos Miranda<sup>1</sup>

## Abstract

A leucemia é um tipo de câncer de sangue que começa na medula óssea e pode causar problemas como anemia, fadiga, hemorragia e outros no paciente. Esta doença pode ser do tipo crônica, quando as células contaminadas não se proliferam de uma forma tão rápida, ou do tipo aguda, quando ocorre o oposto. Devido a rápida proliferação das células no caso agudo, o índice de mortalidade da leucemia é relativamente alto. Visando diminuir tais problemas, este projeto possui o objetivo de obter uma maneira de auxiliar o diagnóstico de forma mais precoce e preciso em uma leucemia, mais especificamente do tipo linfóide aguda e seus subtipos, por meio da técnica de aprendizagem por transferência e utilizando um modelo de rede neural artificial pré-treinada conhecida como ResNet.

## 1. Introdução e problemática

A leucemia é um tipo de câncer de sangue que começa na medula óssea, onde reside um líquido gelatinoso no interior dos ossos que produz os componentes do sangue, conforme descrito pelo (INC). Possui como principal característica o acúmulo de células jovens (blásticas) anormais, que substituem as células sanguíneas normais, como os glóbulos brancos (leucócitos) que são as células de defesa do nosso organismo, os glóbulos vermelhos (hemácias ou eritrócito) e plaquetas, dificultando os seus respectivos funcionamentos e causando problemas como anemia, sangramento, fadiga, hemorragia, febre e outros. Ainda, tais células malignas invadem posteriormente o sangue periférico podendo atingir vários órgãos do paciente afetado.

A leucemia linfóide aguda (LLA) pode afetar todas as idades, sendo muito mais comum em crianças de até 5

anos de idade. Mesmo o alvo desse tipo de doença ser as crianças, a taxa de mortalidade de uma LLA é maior nos adultos pelo fato de que, na maioria dos casos, o corpo de um adulto pode não suportar os procedimentos de um tratamento mais intensivo, o que acontece de uma forma diferente nas crianças, que geralmente possuem um corpo mais capacitado as sessões de quimioterapia e exames. De acordo com a classificação do trabalho de (Bennett et al., 1989), a leucemia linfóide aguda pode ser categorizada em 3 subtipos, sendo eles L1, L2 e L3 respectivamente. O seu diagnóstico é geralmente realizado através do teste de hemograma completo, nesse teste o doutor verifica se o número de células sanguíneas brancas aumentou e tem algum sinal de leucemia. Esse sinal algumas vezes não é o suficiente para o doutor determinar se o paciente é portador da doença. No entanto, há uma outra forma de realizar o diagnóstico, realizando o exame de mielograma seguido pelo microscópio examinando os esfregaços de sangue. Ambos os métodos são manuais e consomem um alto tempo e dinheiro para o paciente.

Visualizando maneiras de adquirir análises em busca de solucionar o problema do grande índice de mortalidade de uma determinada doença, diversos estudos em diversas áreas foram realizados. Dentre essas áreas, um subcampo da Ciência da computação denominado aprendizagem de máquina ou aprendizagem automática entrou em destaque pela geração de algoritmos capazes de permitir um computador a realizar determinada tarefa e melhorar seu desempenho na mesma cada vez mais, através de reconhecimento de informações obtidas de variadas fontes de dados e, pela sua eficiência, está crescendo significativamente nos dias atuais.

Um subcampo de aprendizagem de máquina conhecido como deep learning, ou aprendizagem profunda, tem um foco maior em estudar a área de reconhecimento de padrões através da mineração ou extração de dados e é baseada no conceito de redes neurais de Inteligência Artificial. Na área da saúde, doenças como o câncer estão sendo frequentemente explorados em diversas pesquisas, através de métodos e técnicas provenientes de deep learning, em busca de realizar um diagnóstico mais precoce em doenças, como por exemplo o de (Bissoto et al., 2018), que abordou o tema de diagnóstico em um tipo específico de câncer de pele,

<sup>1</sup>Anonymous Institution, Anonymous City, Anonymous Region, Anonymous Country. Correspondence to: Leonardo Santos Miranda <lsmiranda0998@gmail.com>.

conhecido como melanoma.

Apesar de algumas pesquisas abordarem o diagnóstico de algumas doenças como o melanoma, o uso de aplicações que fazem uso da técnica deep learning estão sendo apenas desenvolvidas recentemente e contudo, ainda não são encontrados uma grande gama de pesquisas que utilizam tal tecnologia. Métodos atuais de diagnóstico em leucemia apresentam dificuldades tanto ao paciente e tanto ao médico, devido a necessidade de agendar várias sessões para realizar exames no paciente, tornando-o isto um processo cansativo e consequentemente demorado, o que pode ser mortal para uma leucemia do tipo aguda. Diante disso, este trabalho possui o objetivo de utilizar a tecnologia de uma rede pré treinada denominada ResNet para o auxílio na classificação da Leucemia Linfóide Aguda e seus subtipos, além de técnicas de segmentação para o aumento de imagens na base de dados. Para a realização desta proposta, trabalhos relacionados foram estudados.

## 2. Trabalhos Relacionados

### 2.1. Leukemia Blood Cell Image Classification Using Convolutional Neural Network

Um dos trabalhos que mais se destacou e serviu como um ótimo estudo para o tema desse projeto foi o trabalho de (Thanh et al., 2018). Neste artigo, foi abordado uma maneira para a detecção da leucemia linfóide aguda utilizando um modelo de rede neural convolucional com um total de 7 camadas, que incluem 3 camadas principais que possuem o papel de realizar: a convolução com o intuito de computar as saídas dos neurônios através da soma dos pesos da entrada, adicionando o bias e aplicando a função de ativação ReLU, o pooling: realiza a redução do tamanho espacial para diminuir o número de parâmetros e computação, controlando um possível overfitting, e por fim, a camada fully-connected: contém os neurônios conectados que vieram de todas ativações dos layers anteriores. Entrando em maior detalhes sobre o modelo proposto no trabalho, as 5 primeiras camadas são empregadas de realizar a extração de características da imagem e as 2 últimas camadas (fully-connected e softmax) foram definidas para classificar as características obtidas entre duas classes: célula leucêmica ou saudável. A imagem de entrada possui tamanho 100x100x3. O modelo possui três camadas convolucionais: a primeira camada convolucional foi utilizado 16 filtros de tamanho 5x5 distintos com stride 1 e zero-padding, a segunda e terceira camadas possuem a mesma estrutura do que a primeira, mas com um diferente número de filtros: 32 e 64, respectivamente.

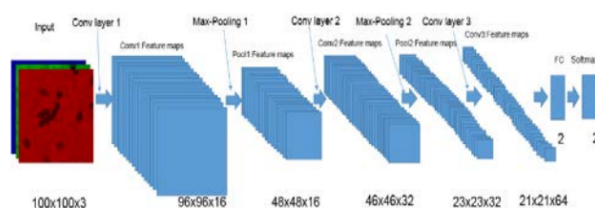
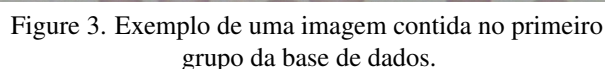
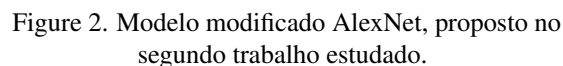


Figure 1. Modelo da rede convolucional descrita

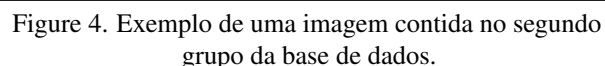
### 2.2. Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks

No segundo trabalho estudado (Shafique & Tehsin, 2018), é apresentado uma maneira de realizar a detecção da leucemia linfóide aguda juntamente do seu subtipos: L1, L2 ou L3. Em comparação ao primeiro trabalho, é abordado o problema de maneira mais completa. Diferentemente, neste artigo foi utilizado um modelo de rede neural convolucional pré-treinado AlexNet. O modelo de AlexNet possui 5 camadas convolucionais para extração de dados da imagem de entrada, utilizando a função de ativação ReLU, mais 3 camadas de max pooling que possui como objetivo reduzir a dimensão espacial das características e parâmetros, e por fim, as 3 últimas camadas para classificar as extrações anteriormente extraídas, sendo elas a camada totalmente conectada, camada de softmax e camada de classificação (saída). Utilizando a técnica de aprendizagem por transferência, uma mudança foi feito na rede AlexNet para a adaptação ao problema atual (classificação da leucemia e seus subtipos): as últimas 3 camadas foram trocadas por outras 4, que se dividiram em dois grupos: sendo o primeiro com o papel de classificar a célula precursora da leucemia linfóide aguda utilizando a função de ativação ReLU, e logo em seguida as outras 2 camadas tiveram o papel de classificar qual o subtipo da célula precursora (L1, L2 ou L3), utilizando a função de ativação softmax para obter a probabilidade entre os tipos.



### 3. Material

Para o treinamento de uma rede neural, uma base de dados é necessária. Neste trabalho, foi utilizado a base de dados disponibilizada publicamente por (Labati et al., 2011), com as separações de subtipos fornecida por (Shafique & Tehsin, 2018). Dividido em dois grupos, cada um contém neles imagens celulares tanto de pessoas portadoras de leucemia linfóide aguda, tanto de pessoas saudáveis. As imagens do primeiro grupo possuem uma aproximação relativamente baixa, podendo ter em uma mesma imagem diversas células sendo estas precursoras da leucemia linfóide aguda ou não, totalizando 108 imagens. O segundo grupo da base de dados possui 260 imagens que se dividem igualmente em células precursora ou saudável, de tamanho 257x257 pixels com 24 bits de profundidade de cor com uma alta aproximação em apenas uma única célula em específico, com o label informando se é uma célula precursora da doença ou não, além do subtipo da célula caso esta seja precursora.



Para uma maior simplicidade para este trabalho, os subtipos da doença foram negligenciados. Os dois grupos da base de dados foram utilizados para o treinamento da rede, mas antes foi feita uma separação das células do primeiro grupo e além disso, devido a pouca quantidade de imagens contida na base de dados, uma tentativa de ampliação da base de dados foi realizada.



#### 4. Separação das células: Algoritmos Watershed, Bounding Box e aplicação de máscara para um maior detalhamento

No processo de análise de imagens uma das etapas aplicada é a segmentação, na qual é realizada a separação de imagens em regiões, isolando os componentes de interesse para a análise. Portanto, antes de ser testada pela rede neural, um processo de segmentação na imagem é realizado. Neste processo, o algoritmo Watershed é utilizado para destacar a borda de cada célula. Após a aplicação do algoritmo citado anteriormente, o próximo passo é separar cada célula, utilizando o algoritmo Bounding Box para que o menor retângulo correspondente a cada célula seja recortado, gerando novas imagens posteriormente. Com as novas imagens adquiridas, é aplicado nestas uma máscara, deixando fundo de cada imagem preto para que a rede neural possa classificar com mais precisão. Para a separação das diversas células contidas no primeiro grupo da base de dados, a transformada de Watershed foi utilizada. A transformada Watershed é uma técnica morfológica de segmentação de imagens inspirada na divisão de superfícies em bacias hidrográficas, tendo diversas formas de definição e de algoritmos. Para este trabalho, este algoritmo foi utilizado para que seja feita uma divisão nas células, para que não haja uma sobreposição entre elas e cada célula seja analisada separadamente pela rede neural.

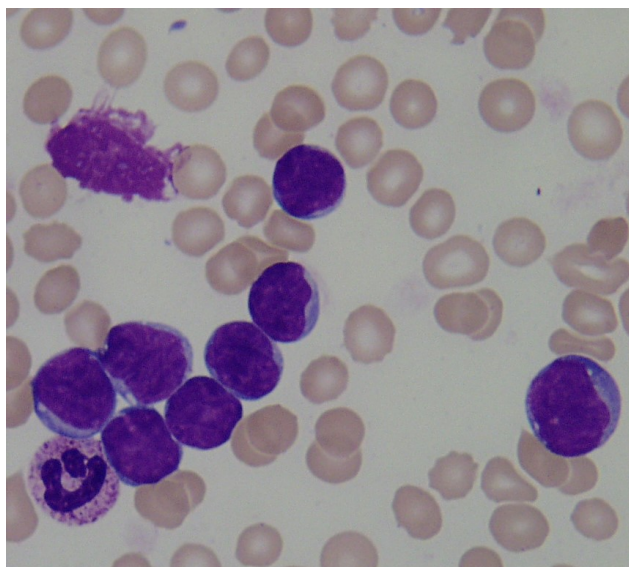


Figure 5. Imagem exemplo de entrada para o algoritmo Watershed.

Após a aplicação do watershed, as células com as bordas destacadas são divididas através do algoritmo Bounding Box, que detecta o menor retângulo possível para cada célula. Uma vez detectados, estes retângulos são recortados

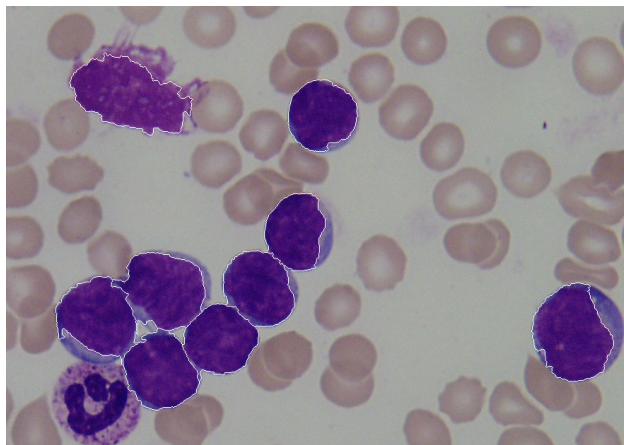


Figure 6. Imagem de entrada exemplo após a aplicação do algoritmo Watershed. As bordas foram destacadas de branco.

e passado por um processo de mascaramento, que deixa o fundo de cada célula recortada totalmente preto, destacando os detalhes de cada célula para facilitar o processo de reconhecimento da rede neural.

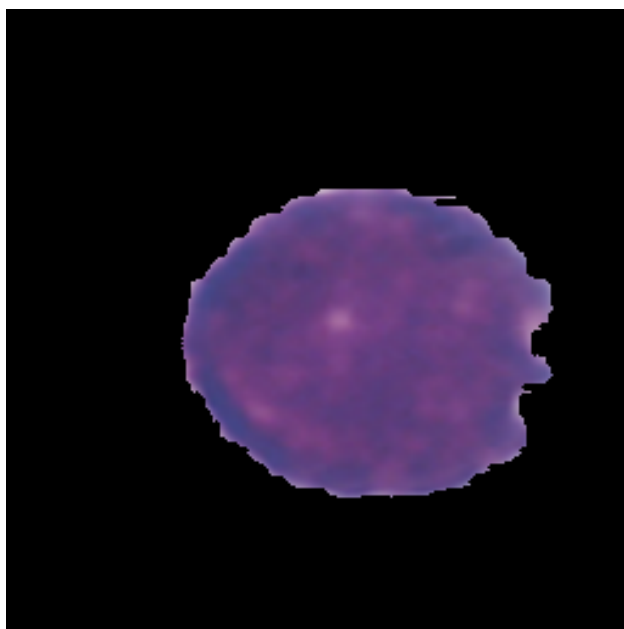


Figure 7. Célula separada com a aplicação de máscara para um maior detalhamento.

#### 5. Ampliação da base de dados

Como a base de dados utilizadas para o treinamento da rede possui um número pequeno de amostras, uma ampliação na quantidades é essencial para que a rede consiga não se confundir e consiga reconhecer melhor os detalhes de cada tipo da célula, produzindo bons resultados. Para que isto ocorra,

técnicas como rotacionamento de imagem (180°) e espelhamento (vertical e horizontal) foram utilizadas nas 368 imagens contidas no primeiro e segundo grupo da base de dados. Morfologia matemática como abertura e fechamento, além de utilização de máscara (citado na seção anterior) para remoção do fundo também foi aplicado para o aumento de detalhes, porém algumas imagens foram perdidas durante o processo. Após a aplicação de tais técnicas, o número total de imagens foi expandido para 769, com um total de 304 imagens de células não infectadas e as outras 465 de células leucêmicas.

## 6. Metodologia: Modelo pré-treinado ResNet

O problema de reconhecer os detalhes de uma imagem pode ser resolvido utilizando um tipo de Rede Neural conhecido como Convolutacional, também conhecido como ConvNet ou CNN. Para este trabalho, foi utilizado um modelo pré-treinado, em outras palavras, uma rede neural convolutacional que utiliza um modelo pré-treinado já foi previamente treinada em uma grande base de dados de imagens (mais de milhões) e já aprendeu a extrair suas informações, sendo possível re-utilizar tais conhecimentos para uma nova tarefa de classificação de imagens, permitindo construir modelos precisos de uma maneira que economiza tempo (Rawat & Wang, 2017), o que nos leva ao significado do conceito de aprendizagem por transferência ou transfer learning, como é mais conhecido. A base de dados mais utilizadas por estes modelos é a ImageNet, que possui cerca de 22.000 imagens categorizadas e descritas separadamente, para pesquisas no campo de computação visual. Os modelos pré-treinados mais famosos são os campeões de um desafio realizado pela própria ImageNet para reconhecimento de imagem (ILSVRC), dentre eles podemos destacar o AlexNet, VGGNet, ResNet GoogLeNet. Neste trabalho, foi utilizado o modelo pré-treinado ResNet, campeão do ILSVRC 2015, que foi introduzida por (He et al., 2016), em seu trabalho Deep Residual Learning for Image Recognition. O modelo ResNet é um modelo campeão recente na competição ImageNet e foi escolhido neste trabalho por apresentar técnicas inovadoras como a de skip-connections.

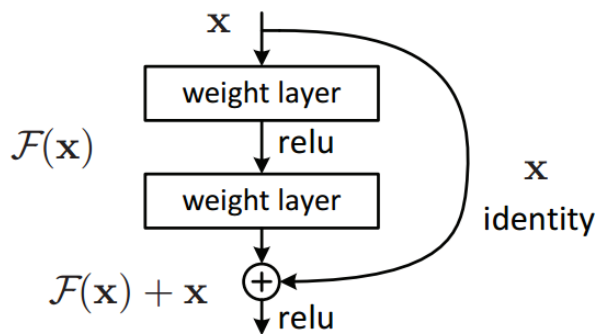


Figure 8. Técnica Skip-connection proposta pelo modelo ResNet

Para que seja possível utilizar o modelo para o problema de reconhecimento da leucemia, através do conceito de transferência de aprendizagem, uma camada convolutacional com 1024 neurônios foi adicionada, seguidamente pelas camadas de saída que foram substituídas por outras 2, cada uma delas com o papel de representar cada resultado possível do problema: célula saudável ou célula leucêmica.

## 7. Treinamento, experimentos e resultados

Utilizando o modelo ResNet50 disponibilizado pelo Keras e acrescentando uma camada convolutacional de 1024 juntamente com 2 camadas de saída para a classificação binária, o modelo de treinamento final para o problema em questão pode ser visto na figura 9.

Model: "sequential_9"		
Layer (type)	Output Shape	Param #
resnet50 (Model)	(None, 2048)	23587712
dense_25 (Dense)	(None, 1024)	2098176
dense_26 (Dense)	(None, 1)	1025
Total params: 25,686,913		
Trainable params: 2,099,201		
Non-trainable params: 23,587,712		

Figure 9. Modelo para o treinamento.

A rede foi treinada através da linguagem de programação Python, utilizando as imagens segmentadas anteriormente citadas como entrada. A base de dados foi dividida em 80% para o treinamento e os 20% restante para a validação, com um total de 100 épocas e uma taxa de aprendizagem de 1e-5.

A acurácia da rede oscilou bastante mas conseguiu se estabilizar um pouco na casa dos 85% nas épocas finais do treinamento. Um resultado aceitável.

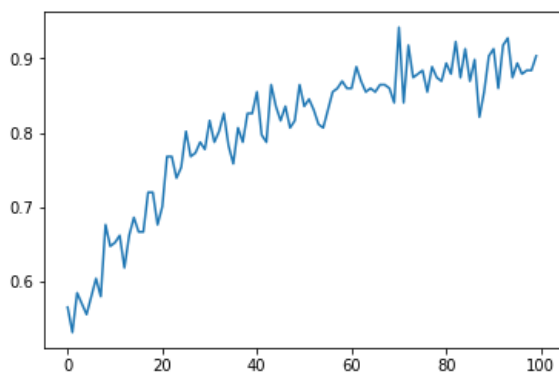


Figure 10. Acurácia por época obtida no treinamento do modelo proposto.

Além disso, foi realizado um experimento para comprovar a acurácia da rede. Neste experimento, 25 amostras ao acaso foram testadas pela rede: 13 amostras de células leucêmicas e 12 amostras de células normais. Os seguintes resultados foram obtidos pela rede:

Rede Binária	Cel. LLA	Cel. Normal
Cel. LLA	11	2
Cel. Normal	3	9

Acurácia célula leucêmica (LLA): 84,6%

Acurácia célula Normal: 75%

Acurácia total: 80%

Com a realização dos experimentos, podemos perceber que a rede conseguiu detectar com maior facilidade as células leucêmicas do que as células normais.

## 8. Conclusão

O maior problema encontrado nesse trabalho foi a falta de imagens para treinamento. Mesmo utilizando um método parecido com o proposto no artigo de Shafique Sarmad e Tehsin Samabia, a rede pré-treinada ResNet não se sobressaiu muito bem, obtendo resultados não muito bons para o problema da leucemia linfóide aguda. Devido a pouca quantidade de imagens na base de dados utilizada para treinamento, visto que a diferença no detalhe de cada célula é bem pequena, uma quantidade de menor do que 800 imagens foi a causa da rede se confundir no reconhecimento. Caso os métodos propostos neste trabalho sejam reproduzidos novamente com uma quantidade base de dados mais ampla, certamente os resultados serão melhores.

## References

- Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva: Dados dos registros da base populacional. <http://www.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=comentarios.asp&ID=1>. Accessed: 2018-09-06.
- Bennett, J., Catovsky, D., Daniel, M., Flandrin, G., Galton, D., Gralnick, H., and Sultan, C. Proposals for the classification of chronic (mature) b and t lymphoid leukaemias. french-american-british (fab) cooperative group. *Journal of clinical pathology*, 42(6):567–584, 1989.
- Bissoto, A., Perez, F., Valle, E., and Avila, S. Skin lesion synthesis with generative adversarial networks. In *OR 2.0 context-aware operating theaters, computer assisted robotic endoscopy, clinical image-based procedures, and skin image analysis*, pp. 294–302. Springer, 2018.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., and Sun, J. Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 770–778, 2016.
- Labati, R. D., Piuri, V., and Scotti, F. All-idb: The acute lymphoblastic leukemia image database for image processing. In *2011 18th IEEE international conference on image processing*, pp. 2045–2048. IEEE, 2011.
- Rawat, W. and Wang, Z. Deep convolutional neural networks for image classification: A comprehensive review. *Neural computation*, 29(9):2352–2449, 2017.
- Shafique, S. and Tehsin, S. Acute lymphoblastic leukemia detection and classification of its subtypes using pre-trained deep convolutional neural networks. *Technology in cancer research & treatment*, 17:1533033818802789, 2018.
- Thanh, T., Vununu, C., Atoev, S., Lee, S.-H., and Kwon, K.-R. Leukemia blood cell image classification using convolutional neural network. *International Journal of Computer Theory and Engineering*, 10(2):54–58, 2018.