



UTILIZANDO DEEP LEARNING PARA AUXILIAR O PROCESSO DE DETECÇÃO DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

USING DEEP LEARNING TO ASSIST THE DETECTION PROBLEM IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA CELLS

Leonardo Santos Miranda, Mário Augusto Pazoti.

Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE.
E-mail: lsmiranda0998@gmail.com, mario@unoeste.br

RESUMO - 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 do uso de redes neurais artificiais. Treinamentos e testes foram realizados utilizando transferência de aprendizagem em uma arquitetura pré-treinada conhecida como ResNet, além da aplicação de técnicas de segmentação nas imagens de entrada.

Palavras-chave: leucemia linfóide aguda; aprendizagem profunda; segmentação de imagens.

ABSTRACT - Leukaemia is a cancer of the blood cells that starts in bone marrow and could lead to complications like anemia, fatigue hemorrhage and others in the patient. There are two types of leukaemia: chronic, when the infected cells does not proliferate as fast as the other type: acute. Because of that fast proliferation, the death rate in the acute type is much higher than the chronic one. In order to bring down these problems, this article aims to achieve a faster and easier way to the recognition problem of the acute lymphoblastic leukaemia cells and its subtypes, using Deep Learning in Artificial Neural Networks and image segmentation in input images. Training and tests were done using transfer learning in a pre-trained model known as ResNet, in addition, images segmentation techniques were applied on input images to assist the model.

Keywords: acute lymphoblastic leukaemia; deep learning; image segmentation.

1. INTRODUÇÃO

Segundo o NIH (National Cancer Institute, 2018), o câncer é um termo para doenças no quais se caracterizam pelo fato das células anormais se dividirem e perderem o controle, podendo invadir tecidos e órgãos próximos e determinando a formação de tumores malignos.

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 Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2018). 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 às sessões de quimioterapia e exames. De acordo com a classificação de French American British (FAB), 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 (2018), que abordou o tema de diagnóstico em um tipo específico de câncer de pele, 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 rede pré treinada denominada ResNet para o auxílio na classificação da Leucemia Linfóide Aguda e seus subtipos, aplicando técnicas de segmentação para que o treinamento seja mais preciso e fornecendo no fim, uma aplicação que possa extrair e classificar células dado uma imagem telescópica como entrada. Para a realização desta proposta, trabalhos relacionados foram estudados.

2. TRABALHOS RELACIONADOS

Dentre os artigos relacionados, os que mais se destacaram foram "Leukemia Blood Cell Image Classification Using Convolutional Neural Network", de T. T. P. Thanh et al., e "Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks", de Sarmad Shafique e Samabia Tehsin. No primeiro projeto foi abortado somente a detecção da leucemia linfóide aguda, enquanto que no segundo projeto foi abortado a detecção e o subtipo da célula precursora da enfermidade (L1, L2 ou L3).

No artigo de T. T. P. Thanh et al., foi proposto um modelo da Rede Neural Convolutacional (ConvNet) com 7 camadas, sendo as primeiras 5 camadas convolucionais para extração dos recursos das imagens e as demais, camadas totalmente conectadas seguida de uma camada para a função de ativação softmax, cujo seu objetivo era classificar a extração das camadas convolucionais, sendo mais específico, se a célula(s) da imagem de entrada era precursora da leucemia linfóide aguda ou não. O artigo usou o primeiro grupo de imagens da base de dados de Labati.

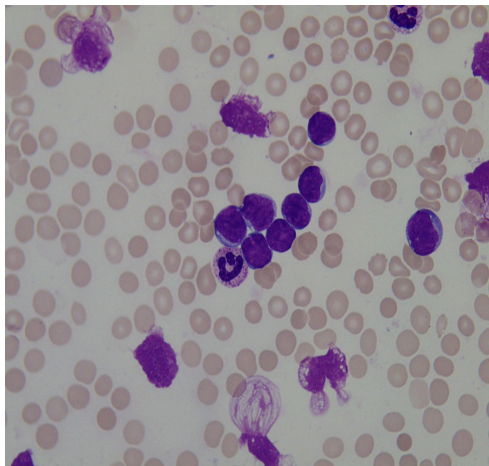
De outro lado, no projeto de Sarmad Shafique e Samabia Tehsin foi abordado também um modelo da ConvNet, porém com uma arquitetura diferente. Esta arquitetura utiliza um modelo pré treinado, mais especificamente, o Alexnet. O modelo de AlexNet possui 5 camadas convolucionais para extração de dados da imagem de entrada, utilizando a função de ativação ReLU, mais 3 camadas de max pooling que possui como objetivo reduzir a dimensão dos feature maps, 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). Em busca de aplicar os conceitos de transfer learning, 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 o ReLU, e logo em seguida as outras duas 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. Para essa abordagem, foi utilizado o grupo segundo grupo de imagens, o qual posteriormente foi aplicado rotação e espelhamento para

expandir a quantidade para um total de 760 imagens (500 com a doença e 260 saudáveis), em seguida esse dataset foi dividido em 4 grupos com diferentes canais de cores (RGB, HSV, YCBCR e HCBCR) para o treinamento.

3. MATERIAL

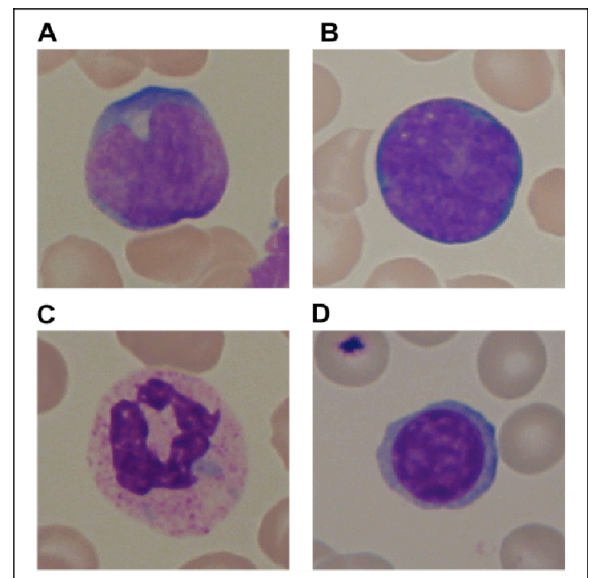
Para o treinamento de uma rede neural, uma base de dados é necessária. Neste trabalho, foi utilizada a base de dados disponibilizada publicamente por Labati et al. em seu artigo "ALL-IDB: the acute lymphoblastic leukemia image database for image processing", com separações de subtipos fornecida por Sarmad e Tehsin no artigo "Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks". Dividida em dois grupos, cada um contém imagens celulares tanto de pessoas portadoras de leucemia linfóide aguda ou de pessoas saudáveis. As imagens do primeiro grupo possuem um zoom relativamente baixo (figura 1), podendo ter em uma mesma imagem diversas células, seja precursora da doença 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 8 bits de profundidade de cor com um alto zoom em apenas uma célula específica, sendo esta precursora da doença ou não (figura 2), além do subtipo da célula caso esta seja precursora (figura 3).

Figura 1. Exemplo de uma imagem contida no primeiro grupo da base de dados.



Fonte: (ALL-IDB, 2011).

Figura 2. Exemplo de uma imagem contida no segundo grupo da base de dados.
(A) célula leucêmica, (B) célula leucêmica, (C) célula não leucêmica, (D) célula não leucêmica.

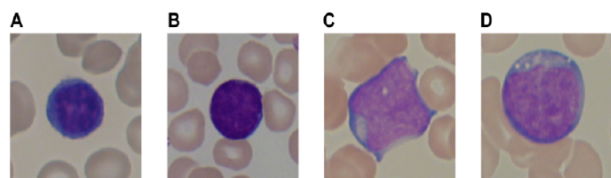


Fonte: (ALL-IDB - Recortado e editado por Shafique e Tehsin, 2011).

Para este trabalho, os subtipos da doença não foram negligenciados e portanto foram utilizados as imagens contidas no segundo grupo da base de dados para o treinamento, devido à alta resolução, que possibilita detalhar ainda mais cada célula e devido à divisão de cada célula com seu subtipo (figura 3), facilitando o treinamento da rede para uma maior acurácia.

Figura 3. Subtipos da Leucemia Linfóide Aguda.

(A) célula não leucêmica, (B) tipo L1, (C) tipo L2, (D) tipo L3



Fonte: (ALL-IDB - Adaptado por Shafique e Tehsin, 2011).

4. AMPLIAÇÃO DA BASE DE DADOS

Como a base de dados utilizada para o treinamento da rede possui um número pequeno de amostras, uma ampliação na quantidade é essencial para que a rede consiga não se confundir e consiga reconhecer melhor os detalhes de cada tipo de célula, produzindo bons resultados. Para que isto ocorra, técnicas como rotação de imagem (180°) e espelhamento (vertical e horizontal) foram utilizadas nas 260 imagens contidas no segundo grupo da base

Título Resumido

de dados. Morfologia matemática como abertura e fechamento, além de utilização de máscara 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 são imagens de células infectadas que se subdividem em 264 para o tipo L1, 138 para o L2 e 63 para o L3

5. METODOLOGIA

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. Em outras palavras, uma rede neural convolutacional que utiliza este modelo 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.

5.2 MODELO PRÉ-TREINADO RESNET E TREINAMENTO

Neste trabalho, foi utilizado o modelo pré-treinado ResNet, campeão do ILSVRC 2015, que foi introduzida por He et al (2015), em seu trabalho Deep Residual Learning for Image Recognition.

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 4, cada uma delas com o papel de representar cada resultado possível do problema: Célula saudável, célula tipo L1, célula tipo L2 ou célula tipo L3. Para uma maior acurácia, a rede foi separada em duas partes, sendo uma com o objetivo de detectar a doença e a outra, caso a

doença seja detectada, classificar o subtipo desta. Este esquema pode ser visto melhor na figura 4.

Figura 4. Separação da rede ResNet em duas etapas

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		
Model: "sequential_12"		
Layer (type)	Output Shape	Param #
resnet50 (Model)	(None, 2048)	23587712
dense_31 (Dense)	(None, 1024)	2098176
dense_32 (Dense)	(None, 3)	3075
Total params: 25,688,963		
Trainable params: 2,101,251		
Non-trainable params: 23,587,712		

Ambas as redes foram treinadas 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 200 épocas e uma taxa de aprendizagem de 1e-5.

5.3 SEGMENTAÇÃO

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 (Russ,2002). 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 (figura 5). 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. Por fim, cada imagem é classificada pela rede neural, mostrando na interface da aplicação quais são células saudáveis ou leucêmicas (L1,L2 ou L3).

5.3.1 WATERSHED

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 (figura 5 e 6).

Figura 5. Imagem de entrada

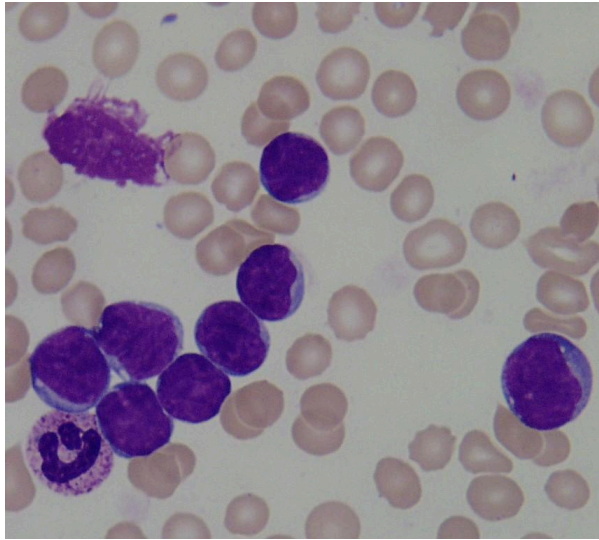
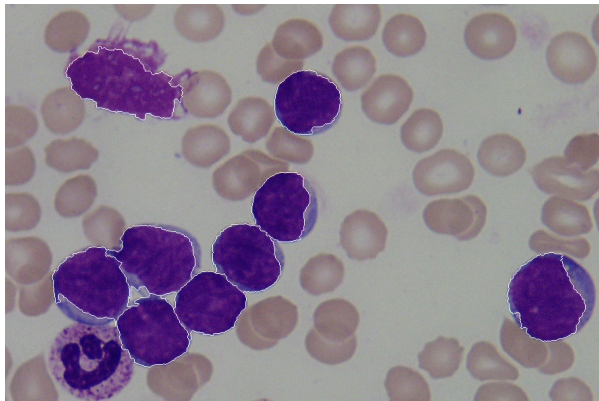


Figura 6. Imagem de entrada após a aplicação do algoritmo Watershed (as bordas foram destacadas de branco).

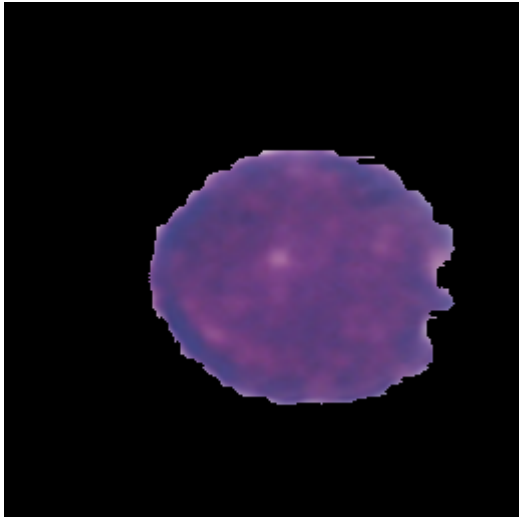


5.3.2 SEPARAÇÃO DAS CÉLULAS E APLICAÇÃO DE MÁSCARA

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 e passado por um processo de mascaramento, que deixa o fundo de cada célula recortada totalmente preto (figura 7),

destacando os detalhes de cada célula para facilitar o processo de reconhecimento da rede neural.

Figura 7. Célula após separação e aplicação de máscara.



6. EXPERIMENTOS E RESULTADOS

Para este trabalho, a rede neural pré-treinada ResNet50, com modificações nas camadas finais, foi utilizada para a classificação das células e seu subtipos. Para uma maior precisão, foi utilizada duas redes do mesmo esquema (Figura 7 e 8), porém com objetivos diferentes: a primeira para identificar a doença ou não (rede binária) e a segunda, os subtipos da doença caso a saída da primeira rede confirme a doença. Para testar a rede, um experimento com 25 amostras (13 células precursoras e 12 células não infectadas) foi realizado, obtendo os seguintes resultados:

Resultado da Rede Binária	Célula LLA	Normal
Célula LLA	11	2
Normal	3	9

Acurácia célula LLA: 77%

Acurácia célula Normal: 75%

Acurácia total: 76%

Para realizar os testes para o subtipo, 30 imagens de testes classificadas por ALL pela rede binária foram

Título Resumido

selecionadas como entrada na rede de subtipos, dando os seguintes resultados:

Resultado da Rede Subtipos	Célula L1	Célula L2	Célula L3
Célula L1	6	3	1
Célula L2	4	6	-
Célula L3	2	5	3

Acurácia célula L1: 60%

Acurácia célula L2: 60%

Acurácia célula L3: 30%

Acurácia total: 50%

Devido a uma quantidade pequena de imagens para cada subtipo (principalmente para o L3), com um simples conjunto pequeno de imagens de teste é possível perceber que a rede se confundiu no reconhecimento dos subtipos e obteve péssimos resultados.

CONCLUSÃO

O maior problema encontrado nesse trabalho foi a falta de imagens para treinamento, principalmente para as células de subtipos. 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 aceitáveis para o problema da leucemia linfóide aguda e seus subtipos. Parte desse resultado ruim foi, com certeza, 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 menor do que 800 imagens, e menor do que 300 para cada subtipo, pode ter sido a causa da rede se confundir no reconhecimento. Caso os métodos propostos neste trabalho sejam reproduzidos novamente com uma quantidade maior de imagens na base de dados, certamente os resultados serão melhores.

REFERÊNCIAS

American Cancer Society: **Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (2018)**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>> Acesso em: 6 set. 2018

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. **Proposals for the classification of the acute leukaemias** French-American-British(FAB) co-operative group. Br J Haematol. 1976;

Big Data Made Simple. Disponível em : <<https://bigdata-madesimple.com/possibly-the-simplest-way-to-explain-k-means-algorithm/>> Acesso em: 28 de março de 2019.

BISSOTO, Alceu et al. **Skin Lesion Synthesis with Generative Adversarial Networks**. In: ISIC Skin Image Analysis Workshop and Challenge at MICCAI'18, 2018. Disponível em: <http://www.ic.unicamp.br/~sandra/pdf/bissoto_ISIC18.pdf>. Acesso em 7 set. 2018

BISHOP, C. M. **PATTERN RECOGNITION AND MACHINE LEARNING**. [S.l.]: SPRINGER-VERLAG NEW YORK, 2006.

BRAGA, A. d. P.; CARVALHO, A. C. P. d. L. F.; LUDERMIR, T. B. **"Redes neurais artificiais: teoria e aplicações"**. [S.l.]: LTC Editora, 2007.

Deshpande, A. (2016). **"The 9 deep learning papers you need to know about (understanding cnns)"**.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase** No. 11 [Internet]. Lyon, France: ; 2013. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em 30 ago. 2018.

He et al, **"Deep Residual Learning for Image Recognition"**, 2015. Disponível em: <<https://arxiv.org/abs/1512.03385>>. Acesso em 12 de abril de 2019.

Ian Goodfellow and Yoshua Bengio and Aaron Courville, **"Deep Learning"** MIT Press., 2016. Disponível em:

<<http://www.deeplearningbook.org>>. Acesso em 06 de abril de 2019

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: **Dados dos Registros da Base Populacional**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=comeentarios.asp&ID=1>> Acesso em: 6 set. 2018.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: **Leucemia: Subtipos**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>> Acesso em 18 set. 2018;

Kurita Takio, Hidaka Akinori. **“Consecutive Dimensionality Reduction by Canonical Correlation Analysis for Visualization of Convolutional Neural Networks”**, *ResearchGate*. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/320748406_Consecutive_Dimensionality_Reduction_by_Canonical_Correlation_Analysis_for_Visualization_of_Convolutional_Neural_Networks>. Acesso em 29 de março 2019.

Krizhevsky, A., Sutskever, I. and Hinton, G.E., 2012. **Imagenet classification with deep convolutional neural networks**. In **Advances in neural information processing systems**.

Rawat, W. and Wang, Z., 2017. **Deep convolutional neural networks for image classification: A comprehensive review**. Neural computation.

R. D. Labati, V. Piuri, e F. Scotti, **“All-IDB: The acute lymphoblastic leukemia image database for image processing”**, in 2011 18th IEEE International Conference on Image Processing, Brussels, Belgium, 2011, p. 2045–2048.

Shafique Sarmad; Tehsin Samabia. **“Acute Lymphoblastic Leukemia Detection and Classification of Its Subtypes Using Pretrained Deep Convolutional Neural Networks”**, *ResearchGate*. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/327938282_Acute_Lymphoblastic_Leukemia_Detection_and_Classification_of_Its_Subtypes_Using_Pretrained_Deep_Convolutional_Neural_Networks> Acesso em 25 de março 2019.

Sabyasachi Sahoo, TowardsDataScience. **“Residual blocks—Building blocks of ResNet”**. Disponível em: <<https://towardsdatascience.com/residual-blocks-building-blocks-of-resnet-fd90ca15d6ec>> Acesso em 12 de abril de 2019.

T. T. P. Thanh et al. **“Leukemia Blood Cell Image Classification Using Convolutional Neural Network”**, *ResearchGate*. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/324746753_Leukemia_Blood_Cell_Image_Classification_Using_Convolutional_Neural_Network> Acesso em 25 de março 2019.

World Health Organization: **Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>> Acesso em 5 set. 2018.