

روش خودکار تقسیم بندی هسته های سلولی در تصاویر بافت شناسی با استفاده از شبکه های عصبی عمیق [1]

تحلیل بخش های حاوی تومور در تصاویر بافت شناسی، یکی از ابزارهای اصلی در پیش بینی و تشخیص سرطان است. روش آسیب شناسی دیجیتال، فرصتی چالش برانگیز را برای ما فراهم می کند تا به طور خودکار، مقادیر زیادی از این داده های تصویری پیچیده را تجزیه و تحلیل کنیم تا نتیجه گیری های زیست شناسی از آنها گرفته شود و مدل های ساختاری سلولی و بافتی را در مقیاس بزرگ مورد مطالعه قرار دهیم.

یکی از مراحل مهم برای چنین رویکردهایی، تقسیم بندی خودکار هسته های سلول از این داده های تصویری است. در این مقاله، یک گزارش از روش خودکار تقسیم بندی هسته های سلولی در تصاویر بافت شناسی ارائه شده است. این کار، با استفاده از شبکه های عصبی عمیق که با مجموعه ای از عکس های تقسیم بندی شده توسط متخصصان، آموزش دیده است، انجام میشود. علاوه، مجموعه داده های تصویری که برای این مطالعه ایجاد شده است را به عنوان معیار تعیین شده برای جامعه علمی ارائه داده اند.

با وجود آسیب شناسی دیجیتال، یعنی اسکن و ذخیره دیجیتالی بخش های بافت بیمار، اکنون می توان ابزارهایی را برای تجزیه و تحلیل کمی و اتوماتیک این داده های تصویری پیچیده که حاوی اطلاعات مفیدی هستند، ساخت. به همین دلایل، تجزیه و تحلیل داده های هیستوپاتولوژی در سالهای گذشته مورد توجه بسیاری قرار گرفته است.

برای رویکردهایی با هدف ارتباط ویژگیهای بیولوژیکی مرتبط به متغیرهای بالینی، تقسیم هسته ها از تصاویر بافتی ضروری است. با این حال، تقسیم بندی هسته ها، کار بسیار پیچیده ای است: انواع مختلف بافت، تفاوت رنگ تصاویر و انواع مختلف هسته ها، برای آنها ویژگی های متفاوتی را به وجود می آورد که باعث می شود الگوریتم های تقسیم بندی مبتنی بر روش های قدیمی، کار بسیار پیچیده ای شود. از سوی دیگر، الگوریتم های یادگیری عمیق اخیراً با موفقیت بسیار خوبی در انجام کارهای پیچیده تقسیم در زیست شناسی استفاده شده است.

بسیاری از تکنیک های سنتی برای تقسیم هسته ها در تصاویر هیستوپاتولوژی ارائه شده است، از روش های ساده مانند جداسازی هسته از طریق اختلاف با پس زمینه، تا رویکردهای بسیار پیچیده تر، مانند فرآیندهای بررسی نقطه های تصویر. بسیاری از این روشها اخیراً مورد بررسی قرار گرفته اند. جالبتر اینکه، پیشرفت در شبکه های پیچیده عصبی عمیق (CNN) و به ویژه در بهینه سازی آنها باعث شده است تا آنها به الگوی پیشرفته ترین روش برای تشخیص اشیا تبدیل شوند. در واقع، شبکه های عصبی عمیق برای بومی سازی و طبقه بندی هسته ها در داده های بافت شناسی سرطان های پستان و روده بزرگ استفاده شده است.

نتیجه گیری

یک بخش کار کاملاً خودکار برای تقسیم بندی تصاویر هیستوپاتولوژی مبتنی ریخت شناسی ریاضیات ارائه شد. همچنین یک پایگاه داده تقسیم بندی دستی ایجاد و در دسترس عموم قرار داده شد. چنین روشی می تواند برای بررسی ویژگی های ظاهری انواع سلول در سطح بافت و ارتباط آنها با بیماری بسیار مفید واقع شود.

1. Naylor, Peter, Marick Laé, Fabien Rey, and Thomas Walter. "Nuclei segmentation in histopathology images using deep neural networks." In 2017 IEEE 14th international symposium on biomedical imaging (ISBI 2017), pp. 933-936. IEEE, 2017.

تقسیم بندی غدد در تصاویر بافت شناسی روده بزرگ [2]

درجه بندی سرطان به معنای تعیین میزان وخامت سرطان، یکی از مهم ترین مراحل پیش بینی و برنامه ریزی برای درمان سرطان به شمار می رود. با این وجود، این فرایند یکی از چالش های متخصصان آسیب شناسی است. در سرطان روده بزرگ، ویژگی های کمی مربوط به شکل و ساختار غدد روده، اطلاعات مهمی در اختیار متخصصان قرار می دهد. در نتیجه ساخت دستگاهی که بتواند ویژگی های ساختاری غدد را به طور خودکار به دست آورد، پیشرفتی تاثیر گذار در روند درمان بیماری محسوب می شود. مسابقه چالش تقسیم بندی غده در تصاویر بافت آسیب شناسی روده بزرگ، به همین منظور برگزار شده است.

در این مسابقه مجموعه ای از تصاویر بافت آسیب شناسی که توسط متخصصان تقسیم بندی شده اند، برای آموزش سیستم های پیشنهادی و همچنین ارزیابی روش ها، مورد استفاده قرار می گیرد. بر اساس دقت در شناسایی غده ها و دقت در مرز بندی و تشخیص حجم هر غده، شش الگوریتم برتر مسابقه در این مقاله مورد بررسی قرار می گیرند.

الگوریتم اول دو مدل متفاوت معرفی کرده است. مدل اول از شبکه عصبی کاملاً پیچشی فقط برای تعیین غدد استفاده می کند در حالی که مدل دوم، نتیجه ی استفاده از یک شبکه عمیق حساس به مرز است که همزمان غده و خطوط مرزی شکل را مشخص می کند. الگوریتم دوم از یک شبکه ی عصبی پیچشی برای دسته بندی پیکسل های تصویر استفاده می کند و بعد از آن یک مرحله دیگر برای تشکیل ساختار های منسجم با این پیکسل ها، به کار می گیرد. الگوریتم سوم یک شبکه ی پیچشی چند مسیره است به طوری که شاخه ی اصلی این شبکه مرز های غده را مشخص میکند و شاخه ی دیگری کار دسته بندی تصاویر بر اساس میزان وخامت را انجام می دهد.

در الگوریتم چهارم از یک شبکه ی پیچشی U شکل برای تقسیم بندی استفاده شده که ورودی آن تصاویر سه رنگ (RGB) هستند و خروجی آن تصاویر باینری هستند که تشکیل شده از غده ها و زمینه ی تصویر است. این الگوریتم نیز در دو مدل ارائه شده است که تفاوت آنها در پردازش هایی پس از تقسیم بندی اصلی است که شامل مواردی مانند حذف ساختارهای کمتر از هزار پیکسل و یا پر کردن بخش های خالی تصویر خروجی، می شود.

غدد روده از نظر ظاهری به سه دسته تقسیم میشوند: 1) غدد تهی: این غدد به شکل سوراخ هایی در سطح بافت نمایش داده می شوند. 2) غدد کراندار: این غده ها مانند مدل توخالی هستند با این تفاوت که یک لایه ی پوششی ضخیم، اطراف آنها را فرا گرفته است. 3) غدد شلوغ: این نوع غده از سلول های پوششی که در کنار هم قرار گرفته اند، تشکیل شده است. الگوریتم پنجم بر اساس تراکم بیشتر در هر قسمت مشخص می کند که آیا غده ی شلوغ است یا نه و اگر جزء این دودسته نبود به عنوان غده ی توخالی که از نوع کراندار است یا نه و اگر جزء این دودسته نبود به عنوان غده ی توخالی در نظر گرفته و به این شکل هر کدام از غده ها را در تصویر شناسایی کرده و به عنوان خروجی نمایش می دهد. در الگوریتم ششم نیز از دو شبکه عصبی پیچشی هفت لایه ای استفاده می شود که با شناسایی پیکسل به پیکسل و تشخیص خطوط مرزی تصویر، عمل تقسیم بندی غدد را بر روی تصویر ورودی انجام می دهد.

به طور کلی همه الگوریتم های پیشنهادی رامیتوان در دودسته قرار داد: دسته اول از دسته بندی پیکسل به پیکسل تصاویر استفاده می کند و سپس آنها را در ساختار های منسجم به عنوان غده یا سایر اجزاء مشخص کند. دسته دوم ابتدا تمام اجزایی که یک شکل را درست می کنند، تشخیص داده و سپس غده بودن یا نبودن هر یک از اجزاء مورد بررسی قرار می گیرد.

در نهایت با امتیازات جمعی کسب شده، مدل دوم الگوریتم اول و مدل دوم و سوم الگوریتم سوم، به ترتیب به عنوان سه الگوریتم برتر مشخص می شوند.

2. Sirinukunwattana, Korsuk, Josien PW Pluim, Hao Chen, Xiaojuan Qi, Pheng-Ann Heng, Yun Bo Guo, Li Yang Wang et al. "Gland segmentation in colon histology images: The glas challenge contest." Medical image analysis 35 (2017): 451-502 .

طبقه بندی، تقسیم بندی و تجسم تصاویر بافت شناسی در مقیاس بزرگ از طریق ویژگی های فعال سازی پیچشی عمیق[3]

تحلیل تصاویر بافت شناسی از روش های مهمی ست که برای شناسایی و تشخیص سرطان کاربرد دارد؛ که ارائه ی روش های خودکار برای این کار باعث کاهش بار کاری آسیب شناسان و شناسایی انواع مختلف تومور و سرطان می شود. از جمله کارهایی که در این نوع تحلیل صورت می گیرد، طبقه بندی و تقسیم غدد است.

سه مشکل عمده در تحلیل تصاویر بافت شناسی خودکار وجود دارد: (۱) ارائه ی ویژگی های بالینی، یک مسئله ی مهم در تحلیل تصاویر بافت شناسی است؛ ولی دشواری هایی دارد. انواع مختلف سرطان ها، تفاوت های قابل توجهی در بافت، رنگ و مقیاس تصاویر دارند، که باعث می شود یافتن یگ الگو که برای تشخیص سرطان در بافت های مختلف مثلاً سرطان روده و سرطان مغز مناسب باشد، کار دشواری شود. اما بسیاری از روش های قبلی، تمرکزشان را بر روی ویژگی های بافت ها و شکل شیء ها می گذاشتند (۲) داده های استخراج شده از تصاویر بافت شناسی بالینی، کم هستند. استفاده از این داده ها مناسب نیست؛ به دو دلیل: یک اینکه با توجه به اینکه وقوع این بیماری ها زیاد نیست، تصاویر بافت شناسی کمتری از آن ها موجود است؛ در نتیجه، اطلاعات کمتری برای استخراج وجود دارد. و دوم اینکه نیروی کار زیادی برای حاشیه نویسی دستی اطلاعات حاصل از این تصاویر بافت شناسی مورد نیاز است. (3) هر کدام از تصاویر بافت شناسی ابعاد بزرگی دارد، که حتی اگر تعداد این تصاویر محدود باشد، پایگاه داده ی این تصاویر، در مقیاس بزرگ تلقی خواهد شد.

با پیدایش شبکه ی عصبی پیچشی عمیق (CNN)، ویژگی های فعال سازی CNN موفقیت های بزرگی را در چشم انداز کامپیوتری رقم زدند. همچنین پایگاه داده های بزرگی مثل (ImageNet)، این امکان برای CNN ها به وجود آورد تا بتوانند اطلاعات غنی و متنوعی را از تصاویر استخراج کنند. لایه های مختلف CNN این امکان را فراهم می کنند تا ویژگی های پیچیده ی موجود در تصاویر واقعی و حتی چهره ی انسان ها هم قابل استخراج شود. و همچنین استخراج اطلاعات کافی از تصاویر بالینی را تا حدی که ممکن است فراهم می کند.

اگرچه CNN به تنهایی پتانسیل این را دارد که غدد را تقسیم و طبقه بندی کند، اما سائز بزرگ تصاویر، باعث می شود که نتوان از آن به صورت مستقیم استفاده کرد. چراکه، از یک طرف نمی توان CNN ای ساخت که که ورودی های با مقیاس بزرگ را قبول کند؛ و از طرف دیگر نمی توان ابعاد کل تصاویر را کوچک کرد تا سائزش قابل قبول برای ورودی CNN باشد، زیرا باعث از بین رفتن اطلاعات جزئی بسیار زیادی می شود و شناسایی را حتی برای آسیب شناسان هم غیرممکن می کند. با توجه به این مسائل، در روش ارائه شده در این مقاله برای تقسیم و طبقه بندی، از یک تکنیک نمونه برداری خاص استفاده شده که تا ویژگی های فعال سازی CNN در تکه کوچک تری از تصویر استفاده شوند به گونه ای که در این تکنیک جزئیات تصاویر حفظ می شود. این به صورتی ست که در روش طبقه بندی ارائه شده، از این تکنیک استفاده می شود. در این مقاله همچنین، برای دستیابی به ویژگی های فعال سازی CNN، مدل (ImageNet) به گونه ای تنظیم شده که ویژگی های دقیقی را نگه دارند، تا نماینده های بالینی پیچیده ای را در بر داشته باشند. در این روش، همچنین از نقشه های حرارتی استفاده میشود. این نقشه ها، باعث دسته بندی ناحیه های مختلف تصویر می شوند؛ سپس با توجه به ظاهر هر دسته، ویژگی های نواحی موجود در آن دسته مشخص میشود.

معیار های برتری این مقاله در زمینه تحلیل خودکار تصاویر آسیب شناسی، عبارتند از: (۱) ارائه ی روشی برای حل مشکل ابعاد بزرگ تصاویر آسیب شناسی، و در عین حال موثر برای دو نوع سرطان؛ (۲) بهبود قابلیت ویژگی های فعال سازی CNN که نمایانگر ویژگی های بالینی پیچیده هستند.

مزیت های این مقاله عبارتند از: (۱) قابلیت انتقال ویژگی های CNN درون ImageNet به تصاویر آسیب شناسی، که مشکل ناکافی بودن اطلاعات حاصل از تصاویر آسیب شناسی را رفع می کند. (۲) به کارگیری تکنیک نمونه برداری خاص (۳) روشی واحد برای تشخیص دو نوع سرطان.

3. Xu, Yan, Zhipeng Jia, Liang-Bo Wang, Yuqing Ai, Fang Zhang, Maode Lai, I. Eric, and Chao Chang. "Large scale tissue histopathology image classification, segmentation, and visualization via deep convolutional activation features." BMC Bioinformatics 18, no. 1 (2017): 281 .

شبکه های عمیق حساس به مرز برای تقسیم بندی دقیق غدد [4]

آسیب شناسان برای بررسی میزان بدخیمی بافت ها معمولا از ریخت شناسی (علم شناخت شکل و ساختار دقیق مواد) غدد استفاده می کنند؛ که برای به دست آوردن آمار ریخت شناسی قابل اعتماد، لازم است تا از روی تصاویر بافت شناسی، غدد به صورت دقیق تقسیم شوند. در گذشته آسیب شناسان این عمل را به صورت دستی انجام می دادند؛ در نتیجه برای کاهش بار کاری آسیب شناسان و افزایش دقت، روش های خودکاری برای انجام این عمل به وجود آمد. از آنجا که از یک بیماری به یک بیماری دیگر ممکن است تفاوت های زیادی در ساختار یک بافت وجود داشته باشد، و در موارد بدخیم ممکن است ساختار بافت به طور جدی تخریب شده باشد؛ با توجه به اینکه روش های خودکار پیشنهادی قبلی فرض را بر عادی بودن غدد می گذاشتند، در این موارد ذکر شده ممکن بود با شکست مواجه شوند.

روش های قبلی مثل برش و رنگ آمیزی، میتواند باعث تغییر شکل بافت ها شود و روند تقسیم غدد را مختل کند. به طور کلی مطالعات قبلی به دو دسته تقسیم میشوند: (۱) روش های مبتنی بر پیکسل؛ که از ویژگی هایی مثل بافت و رنگ برای تشخیص ساختار غده در عکس های بافت شناسی استفاده می کردند. (۲) روش های مبتنی بر ساختار؛ که از روش های مبتنی بر گراف، مدل چند ضلعی تصادفی و... استفاده می کردند. این روش ها در مواردی به نتایج بسیار خوبی دست پیدا کرده اند؛ اما در موارد بدخیم که ساختار غده به طور جدی تغییر شکل یافته است، ممکن است با شکست مواجه شوند. در این مقاله یک شبکه ی عمیق حساس به مرز پیشنهاد شده است؛ که جزئیاتش در ادامه گفته خواهد شد.

در این روش از یک شبکه ی کاملاً پیچشی (FCN) با ویژگی های متنی چند سطحی استفاده شده است که این ساختار شامل دو ماژول **downsampling** و **upsampling** است (downsampling) پروسه ی ساخت تصویر کوچک تر یا به نوعی کاهش دادن ابعاد تصویر است؛ و **upsampling** پروسه ی ساخت تصویر بزرگ تر یا به نوعی افزایش دادن ابعاد تصویر است. (امتیازی که در این ساختار به یک تقسیم بندی داده می شود، به حجم اطلاعات حاصل از ورودی بستگی دارد. شبکه ای که فقط یک سایز از ورودی را دریافت کند، نمی تواند تمامی انواع غدد را شناسایی و تقسیم بندی کند. در موارد خوش خیم، یک ورودی با سایز کوچک هم برا شناسایی غدد کافی است؛ در حالی که در موارد بدخیم به دلیل تغییر شکل و ابهامات موجود در ساختار، ورودی های با سایز بزرگ تری نیاز است. بنابراین در ساختار این روش لایه های مختلفی وجود دارد که هر کدام کار های مختلفی از جمله ماژول **downsampling**، **upsampling** و... را انجام میدهند.

برای شناسایی مرز بین این اشیا از یک شبکه عمیق حساس به مرز استفاده شده. در این روش از یک شبکه ی چندکاره استفاده شده که مثلاً عملیات **upsampling** روی نقشه هایی که برای ویژگی ها داریم، در دو شاخه ی مجزا انجام می شود، که در هر کدام از این شاخه ها از FCN و ویژگی های متنی چند مرحله ای استفاده می شود. این کار مزایایی دارد: (۱) می توان ویژگی ها را به صورت متمایز در نظر گرفت، که باعث بهبود تقسیم می شود. (۲) می توان اطلاعاتی درباره ی مرز های دسته ای از اشیا درون غده به دست آورد. برای **training** (آموزش مدل؛ پردازشی که روی مدل باید صورت بگیرد تا توانایی پاسخگویی به نیاز مورد نظر ما را پیدا کند)، با کمبود داده های پزشکی و گران بودن آن ها مواجه هستیم. آموزش مدل از طریق شبکه های عمیق پیچشی، مشکل داده های ناکافی که در آموزش مدل از طریق داده های پزشکی وجود دارد را حل می کند و باعث پوشش کامل آنها می شود.

معیار هایی که برای مقایسه ی این روش با بقیه ی مقالات ارائه شده شامل توانایی مقالات در ارزیابی غدد، تشخیص تشابه میان شکل اشیا و درستی تقسیم بندی می شود. نوآوری های این مقاله عبارتند از: (۱) استفاده از شبکه ی کاملاً پیچشی (FCN) با ویژگی های متنی چند سطحی، (۲) استفاده از یک شبکه عمیق حساس به مرز و (۳) استفاده از یک سری ویژگی های غنی برای آموزش به مدل.

4. Chen, Hao, Xiaojuan Qi, Lequan Yu, and Pheng-Ann Heng. "DCAN: deep contour-aware networks for accurate gland segmentation." In *Proceedings of the IEEE conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pp. 2487-2496. 2016.

شبکه های عصبی کاملاً پیچشی برای طبقه بندی و تقسیم بندی تصاویر بافت آسیب شناسی [5]

ارزیابی های بافت آسیب شناسی برای تشخیص سرطان امری ضروری است به طوری که متخصص آسیب شناسی با بررسی تصاویر بافت بدن بیمار، می تواند دقیقاً شرایط بیمار را مشخص کند. بررسی تصاویر بافت آسیب شناسی، یکی از موضوعات جدید تحقیقاتی در زمینه ی بینایی کامپیوتر شده است که روز به روز توجه بیشتری را به خود جلب می کند. انجام این بررسی ها توسط کامپیوتر، میتواند باعث کاهش بار کاری متخصصین شده و در نتیجه به کمک بیماران بیاید.

اخیراً محققان در این زمینه فعالیت های زیادی داشته و دستاورد های قابل توجهی کسب کرده اند اما با توجه به اینکه در بیشتر این تحقیقات تمرکز بر دقت کار بوده است، در کاربردهای واقعی، زمان پردازش و هزینه ی زیاد محاسبات همچنان مشکل آفرین است. پس در این مقاله سعی میشود که تمرکز بیشتری بر بهبود کارآمدی در دو بخش مهم پردازش تصاویر بافت آسیب شناسی یعنی دسته بندی و تقسیم بندی، باشد. دسته بندی به معنای این است که تمام تصاویر به دودسته تقسیم شوند. دسته ی اول آنهایی که متعلق به یکی از انواع سرطان هستند و دسته ی دوم آنهایی که سرطانی نیستند. اما تقسیم بندی یعنی در یک تصویر دلخواه از بافت، بخش های درگیر سرطان و بخش های سالم از هم جدا و مشخص شوند.

پیشرفت های اخیر در حوزه ی شبکه های عصبی پیچشی، موجب شده که تاکنون راه حل های زیادی برای تقسیم بندی و دسته بندی تصاویر مبتنی بر این فناوری، معرفی شده باشند. راه حل این مقاله نیز با به کارگیری شبکه های عصبی پیچشی، در دو سطح ارائه می شود.

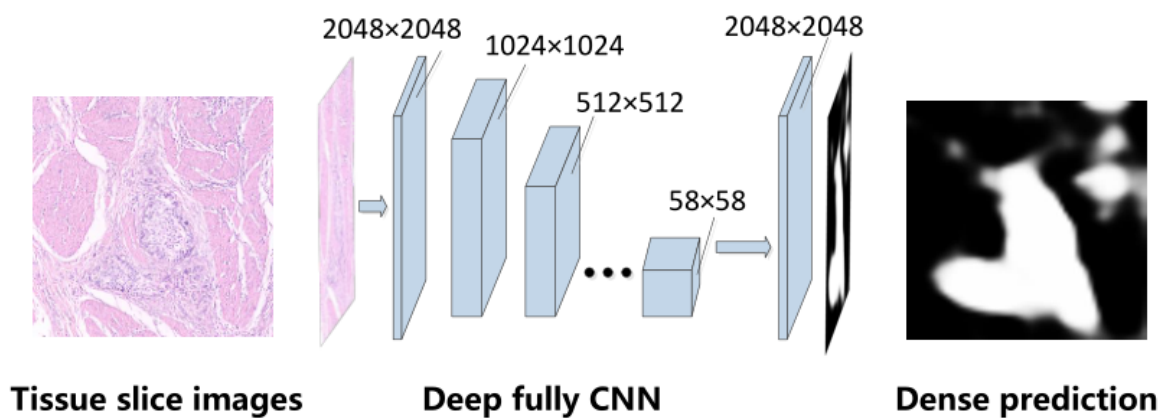
سطح اول معرفی شبکه ی عصبی پیچشی برای دسته بندی تصاویر: به علت آنکه تصاویر بافت آسیب شناسی می توانند در ابعاد بسیار بزرگی باشند، دسته بندی آنها کار مشکلی است در نتیجه ابتدا با تعیین یک مربع با ابعادی ثابت، تصاویر کوچکی به صورت رندم از جای جای تصویر اصلی گرفته شده و به شبکه ی عصبی پیچشی داده می شود و با عبور از مراحل مختلف، در نهایت این تصاویر کوچک به دو دسته ی سرطانی و غیر سرطانی تقسیم می شوند.

سطح دوم معرفی شبکه ی عصبی کاملاً پیچشی برای تقسیم بندی در تصاویر: شبکه های عصبی کاملاً پیچشی پردازش پیکسل به پیکسل انجام می دهند و قابلیت آن را دارند که برای هر سائز دلخواه تصویر ورودی، تقسیم بندی کلی را به عنوان خروجی اعلام کنند.

باز به کار گیری لایه های شبکه ی معرفی شده در سطح اول در داخل شبکه ی سطح دوم، می توان به روشی رسید که بدون نیاز به تکه تکه کردن تصاویر (که کار بسیار زمانبری است)، تصویر تقسیم بندی شده را در خروجی نمایش دهد (شکل 1). به این صورت در این مرحله بخش سرطانی از بخش سالم مشخص شده است. سپس تصویری که نسبت بخش سرطانی به بخش سالمش بیش از پنج درصد باشد، به عنوان تصویر سرطانی و سایر تصاویر به عنوان تصاویر سالم، دسته بندی می شوند. به این شکل دسته بندی و تقسیم بندی تصاویر به طور همزمان انجام می گیرد.

برای ارزیابی نتیجه، مجموعه ای از تصاویر آزمایشی توسط متخصصان آسیب شناسی، دسته بندی و تقسیم بندی شده اند و با نتایج به دست آمده از این روش مقایسه شده اند. در نتیجه ی آزمایشات، مشخص می شود که روش پیشنهادی می تواند با دقت مناسبی، در زمانی بسیار کمتر از زمان ثبت شده ی روش های قبلی، تقسیم بندی و دسته بندی تصاویر بافت آسیب شناسی نمونه را انجام دهد.

5. Peng, Binbin, Lin Chen, Mingsheng Shang, and Jianjun Xu. "Fully Convolutional Neural Networks for Tissue Histopathology Image Classification and Segmentation." In *2015 25th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, pp. 1403-1407. IEEE, 2015.



شکل 1

فعالیت ها :

مریم کاظمی: خلاصه نویسی مقاله اول
 مرضیه علیدادی: خلاصه نویسی مقاله سوم و چهارم
 زهرا خرمیان: خلاصه نویسی مقاله دوم و پنجم