

Slovenská technická univerzita v Bratislave  
Fakulta informatiky a informačných technológií

FIIT-182905-96898

Bc. Róbert Jačko

Spracovanie medicínskych  
histologických dát metódami hlbokých  
neurónových sietí

Diplomová práca

Vedúci práce: prof. Ing. Vanda Benešová, PhD.

Máj, 2024

Slovenská technická univerzita v Bratislave  
Fakulta informatiky a informačných technológií

FIIT-182905-96898

Bc. Róbert Jačko

Spracovanie medicínskych  
histologických dát metódami hlbokých  
neurónových sietí

Diplomová práca

Študijný program: Intelligentné softvérové systémy  
Študijný odbor: 9.2.1. Informatika  
Miesto vypracovania: Ústav počítačového inžinierstva a aplikovanej informatiky  
Vedúci práce: prof. Ing. Vanda Benešová, PhD.  
Máj, 2024



## ZADANIE DIPLOMOVEJ PRÁCE

Študent: **Bc. Róbert Jačko**

ID študenta: 96898

Študijný program: inteligentné softvérové systémy

Študijný odbor: informatika

Vedúca práce: prof. Ing. Vanda Benešová, PhD.

Vedúci pracoviska: Ing. Katarína Jelemenská, PhD.

Názov práce: **Spracovanie medicínskych histologických dát metódami hlbokých neurónových sietí**

Jazyk, v ktorom sa práca vypracuje: slovenský jazyk

Špecifikácia zadania:

Histopatológovia pracujú s veľkým množstvom vizuálnych dát, ktoré dôkladne pozorujú, manuálne spracúvajú a využívajú a následne tieto hodnotenia a charakteristiky nálezov využívajú k stanoveniu diagnózy. Pri spracúvaní vizuálnych dát v medicíne, ako sú napríklad snímky histologických preparátov, nachádzajú metódy počítačového videnia stále významnejšie uplatnenie. Táto práca sa zameriava na vývoj metód umelej inteligencie v medicínskej aplikácii pre automatické spracovanie histopatologických snímok. Analyzujte súčasný stav problematiky využitia počítačového videnia pri spracovaní vizuálnych dát v medicíne. Zamerajte sa predovšetkým na metódy využívajúce hlboké neurónové siete pre spracovanie histologických snímok za účelom diagnostiky ochorenia. Navrhnite vlastnú metódu spracovania histologických snímok, ktorú následne implementujete s využitím knižníc a rámcov na spracovanie medicínskych dát. Riešenie overte experimentom s reálnymi dátami z medicínskych modalít. Vyhodnoťte presnosť, robustnosť a časovú efektívnosť spracovania. Výsledky porovnajte s publikovanými riešeniami v tejto oblasti.

Termín odovzdania diplomovej práce: 17. 05. 2024

Dátum schválenia zadania diplomovej práce: 18. 04. 2024

Zadanie diplomovej práce schválil: prof. Ing. Vanda Benešová, PhD. – garantka študijného programu

## **ČESTNÉ PREHLÁSENIE**

Čestne prehlasujem, že som túto prácu vypracoval samostatne s použitím uvedenej literatúry a na základe konzultácií a svojich vedomostí.

.....

Bc. Róbert Jačko

## **POĎAKOVANIE**

Chcel by som sa podakovať mojej školitelke prof. Ing. Vande Benešovej, PhD. za užitočné rady, pravidelné konzultácie a čas, ktorý mi poskytla pri tvorbe tejto diplomovej práce.

# Anotácia

Slovenská technická univerzita v Bratislave

FAKULTA INFORMATIKY A INFORMAČNÝCH TECHNOLÓGIÍ

Študijný program: Inteligentné softvérové systémy

Diplomová práca: Spracovanie medicínskych histologických dát metódami hlbokých neurónových sietí

Autor: Bc. Róbert Jačko

Vedúci práce: prof. Ing. Vanda Benešová, PhD.

Máj, 2024

V posledných rokoch spôsobili hlboké neurónové siete revolúciu v mnohých aplikačných doménach strojového učenia a v súčasnosti sú kľúčovými komponentmi mnohých rozhodovacích alebo prediktívnych procesov. Prístupy hlbokého učenia majú potenciál zlepšiť lekársku diagnostiku zvýšením presnosti, reprodukovateľnosti a rýchlosťi a zároveň znížiť pracovné zataženie lekárov. V oblasti histopatológie boli vyvinuté algoritmy hlbokého učenia, ktoré fungujú podobne ako expertní patológovia pri úlohách, ako je detekcia a klasifikácia nádorov. Táto diplomová práca sa zameriava na vývoj medicínskej technológie s využitím umelej inteligencie a jedným z hlavných cieľov je automatická extrakcia vhodných reprezentácií z histologických obrazových dát a riešenie úloh, akými sú klasifikácia a segmentácia prostredníctvom hlbokých neurónových sietí.

# **Annotation**

Slovak University of Technology Bratislava

FACULTY OF INFORMATICS AND INFORMATION TECHNOLOGIES

Study program: Inteligentné softvérové systémy

Master's thesis: Processing of medical histological data by deep neural network methods

Author: Bc. Róbert Jačko

Supervisor: prof. Ing. Vanda Benešová, PhD.

2024, May

In recent years, deep neural networks have revolutionized many application domains of machine learning and they are now crucial components of many critical decision or predictive processes. Deep learning approaches have the potential to improve medical diagnostics by increasing accuracy, reproducibility and speed while also reducing clinicians workloads. In the field of histopathology, deep learning algorithms have been developed that perform similarly to expert pathologists for tasks such as tumor detection and grading. This work aims to develop medical technology using artificial intelligence and one of the main goals is the automatic extraction of appropriate features from histological image data and solving tasks such as classification and segmentation using deep neural networks.

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Aplikačná doména: Histológia</b>	<b>3</b>
2.1	Perineurálna invázia . . . . .	5
<b>3</b>	<b>Segmentácia obrazu</b>	<b>7</b>
3.1	Konvenčné metódy . . . . .	7
3.1.1	Prahovanie . . . . .	7
3.1.2	Watershed . . . . .	9
3.1.3	Rez grafu . . . . .	10
3.2	Neurónové siete . . . . .	11
3.2.1	Konvolučné neurónové siete . . . . .	12
3.2.2	U-Net . . . . .	13
3.2.3	ResNet . . . . .	15
3.3	Metriky . . . . .	19
3.3.1	Pixelová presnosť . . . . .	19
3.3.2	Jaccardov koeficient . . . . .	19
3.3.3	Dice koeficient . . . . .	20
<b>4</b>	<b>Analýza existujúcich riešení</b>	<b>21</b>
4.1	Segmentácia bunkových jadier . . . . .	21
4.2	Segmentácia nervov a ciev . . . . .	24
4.3	Automatická detekcia perineurálnej invázie . . . . .	26

<b>5</b>	<b>Opis riešenia</b>	<b>30</b>
5.1	Kompletný model . . . . .	32
5.2	Dataset . . . . .	37
5.3	Predspracovanie datasetu . . . . .	40
5.3.1	Extrakcia masiek . . . . .	42
5.3.2	Extrakcia menších obrazových dát . . . . .	43
5.4	Klasifikácia nádorov . . . . .	44
5.5	Segmentácia nervov . . . . .	49
5.6	Segmentácia perineurálnej invázie . . . . .	54
<b>6</b>	<b>Zhodnotenie</b>	<b>60</b>
	<b>Literatúra</b>	<b>62</b>
<b>A</b>	<b>Technická dokumentácia</b>	<b>A-1</b>
<b>B</b>	<b>Digitálna časť práce</b>	<b>B-1</b>
<b>C</b>	<b>Plán práce</b>	<b>C-1</b>

# Zoznam obrázkov

2.1	Histologické obrazové dátá . . . . .	5
2.2	Perineurálna invázia . . . . .	6
3.1	Prahovanie . . . . .	9
3.2	Rez grafu . . . . .	11
3.3	Konvolučná neurónová siet . . . . .	13
3.4	Architektúra U-Net . . . . .	15
3.5	Reziduálny blok . . . . .	16
3.6	Porovnanie validačnej chyby konvenčných a reziduálnych sietí . . . . .	17
3.7	Zobrazenie chyby počas trénovania konvenčných a reziduálnych sietí . . . . .	18
4.1	Architektúra RIC-Unet . . . . .	22
4.2	RIC-Unet diagram . . . . .	23
4.3	Evaluácia siete RIC-Unet . . . . .	24
4.4	Vrstvená architektúra siete na segmentáciu nervov a ciev . . . . .	25
4.5	Evaluácia siete na segmentáciu nervov a ciev . . . . .	25
4.6	Vizualizácia výsledkov siete na segmentáciu nervov a ciev . . . . .	26
4.7	Štruktúra neurónovej siete použitej pri segmentácii perineurálnej invázie a segmentácii nervov . . . . .	28
4.8	Architektúra neurónovej siete na klasifikáciu nádorov . . . . .	29
5.1	Architektúra vysokej úrovne kompletného modelu . . . . .	35
5.2	Vizualizácia predikcií kompletného modelu . . . . .	37
5.3	Anotovaný dataset . . . . .	39

5.4	Vizualizácia procesu predspracovania dát . . . . .	42
5.5	Architektúra siete na klasifikáciu nádorov . . . . .	45
5.6	Diagram trénovacej a validačnej chyby siete na klasifikáciu nádorov . . . . .	47
5.7	Matica zámen siete na klasifikáciu nádorov . . . . .	48
5.8	Architektúra siete na segmentáciu nervov a segmentáciu perineurálnej invázie . . . . .	49
5.9	Diagram trénovacej a validačnej chyby neurónovej siete na segmentáciu nervov . . . . .	50
5.10	Vizualizácia predikcií segmentácie nervov . . . . .	51
5.11	Porovnanie výsledkov segmentácie nervov sieťou VGG-19 a ResNet-50 . . . . .	52
5.12	Porovnanie predikovaných segmentácií nervov sieťou VGG-19 a ResNet-50 . . . . .	53
5.13	Vizualizácia nepresných predikcií perineurálnej invázie . . . . .	55
5.14	Vizualizácia presných predikcií perineurálnej invázie . . . . .	56
5.15	Model na segmentáciu perineurálnej invázie rozšírený o vrstvu podmienenej interpolácie . . . . .	57
5.16	Porovnanie trénovacích a validačných chýb neurónových sietí na segmentáciu perineurálnej invázie . . . . .	58
5.17	Výsledky experimentov pri segmentácii perineurálnej invázie .	59

# Kapitola 1

## Úvod

Manuálne spracovanie histologických obrazových dát si vyžaduje intenzívnu pracovnú záťaž vysoko špecializovaných patológov a často sa stáva, že sa aj títo špecialisti na konečnej diagnóze nezhodnú. Metódy hlbokého učenia prinášajú slubné výsledky v rôznych histologických úlohách a umožňujú zredukovať potrebu vedeckých poznatkov v danej oblasti potrebných na spracovanie histologických dát. Hlboké konvolučné neurónové siete sa ukázali ako dôležitý nástroj na analýzu obrazu a prekonali výkonnostné štandardy v mnohých náročných aplikáciách. Schopnosť konvolučných neurónových sietí naučiť sa reprezentácie a skryté vzory z obrazových údajov a extrahovať z nich špecifické vlastnosti je posunom paradigmy, ktorý predstavuje zaujímavé príležitosti v medicínskom zobrazovaní.

Táto diplomová práca sa zameriava na vývoj medicínskej technológie s využitím umelej inteligencie a jedným z hlavných cieľov bola automatická extrakcia vhodných reprezentácií z histologických obrazových dát a riešenie úloh, akými sú klasifikácia a segmentácia prostredníctvom hlbokých neurónových sietí.

V prvej kapitole sa venujeme opisu našej aplikačnej domény, ktorou je histológia. Následne v druhej kapitole popisujeme segmentáciu obrazu, jeden z najdôležitejších procesov počítačového videnia. Predstavujeme niektoré konvenčné metódy segmentácie, metódy segmentácie prostredníctvom neurónových sietí a bežné metriky, ktorými je možné merať úspešnosť procesu.

segmentácie. Neskôr je už práca zameraná na konkrétnie existujúce riešenia, akými sú segmentácia bunkových jadier, segmentácia nervov a ciev a segmentácia perineurálnej invázie.

V praktickej časti sme natrénovali modely neurónových sietí na úlohy klasifikácie nádorov a segmentácie nervov, ktoré poskytnutím dodatočného kontextu vo forme svojich predikcií umožnili sieti určenej na segmentáciu perineurálnej invázie dosiahnuť presnejsie výsledky. Pri úlohách segmentácie sme využili populárnu architektúru *U-net*, ktorá sa osvedčila pri rôznych segmentačných problémoch. Náš dataset [1] tvorili originálne snímky celých histologických preparátov (angl. whole slide images) vo formáte *SVS*, naskenované zariadením *Aperio AT2* pri 20-násobnom priblížení. Všetky tieto preparáty boli zafarbené hematoxylínom a eozínom. Vzorky boli odobraté pacientom, u ktorých bol histologicky diagnostikovaný duktálny adenokarcinóm alebo adenokarcinóm kolorekta, prostaty a pankreasu.

# Kapitola 2

## Aplikačná doména: Histológia

**Histológia** je dôležitým nástrojom v diagnostike a prognostike rakoviny už viac ako storočie. Patologický anatómovia vyhodnocujú charakteristiky histologických nálezov ako jadrová atypia, mitotická aktivita, bunková hustota a tkanivová architektúra, začlenenie cytologickejch detailov a vzorov vyššieho rádu na klasifikáciu a ohodnocovanie lézií. Aj keď sa prognóza stále viac spolieha na genómové biomarkery, ktoré merajú genetické zmeny, génovú expresiu a epigenetické modifikácie, histológia zostáva dôležitým nástrojom pri predpovedi priebehu ochorenia pacienta [16].

V medicíne je **histopatológia** oblasťou histológie, ktorá zahŕňa mikroskopickú identifikáciu a skúmanie tkanív postihnutých chorobou. Histopatológia je štúdium symptómov ochorenia pomocou mikroskopického vyšetrenia biopsie alebo chirurgickej vzorky, ktorá bola spracovaná a následne umiestnená na podložné sklíčka [8]. Histopatológovia sú zodpovední za diagnostikovanie tkaniva a pomáhajú lekárom riadiť starostlivosť o pacienta. K diagnóze môžu dospiť vyšetrením malého kúska tkaniva z kože, pečene, obličiek alebo iného orgánu. Tento proces sa nazýva biopsia.

Počas biopsie lekár odoberie vzorku buniek na testovanie v laboratóriu. Existuje viacero spôsobov odberu vzorky. To, ktorý postup biopsie je pre pacienta vhodný, závisí od typu rakoviny a jej lokalizácie. Vo väčšine situácií je biopsia jediným spôsobom, ako definitívne diagnostikovať rakovinu [4].

Rakovina je ochorenie, ktoré sa vyskytuje, keď sa abnormálne bunky

zväčšujú nekontrolovaným spôsobom, ktorý sa vymyká pravidlám bunkového delenia, čo môže spôsobiť nekontrolovaný rast a proliferáciu abnormálnych buniek. To môže byť smrtelné, ak proliferácia pokračuje a šíri sa takým spôsobom, ktorý vedie k tvorbe metastáz. Nádor sa nazýva malígny ak napadne okolité tkanicu alebo sa rozšíri do iných častí tela [11].

V laboratóriu lekári skúmajú jednotlivé vzorky buniek pod mikroskopom. Normálne bunky vyzerajú jednotne, s podobnou veľkosťou a usporiadanou organizáciou. Rakovinové bunky na druhej strane vyzerajú menej usporiadane, s rôznymi veľkosťami a bez zjavnej organizácie [4].

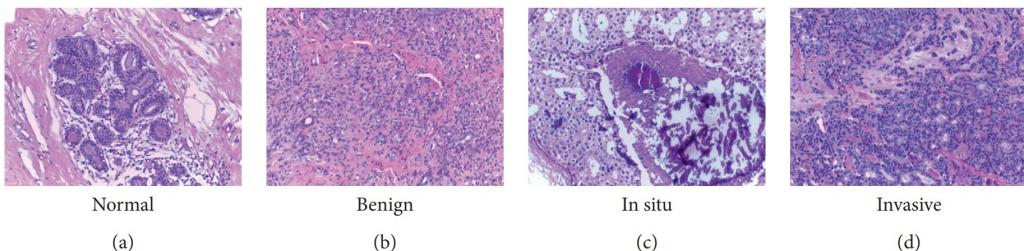
Na vizualizáciu rôznych zložiek tkaniva pod mikroskopom sa vzorky zafarbuju rozličnými farbivami s cieľom odhaliť bunkové zložky. Na zabezpečenie kontrastu sa používajú kontrastné farbivá, najčastejšie hematoxylín a eozín. Hematoxylín farbí jadrá buniek do fialova, zatiaľ čo eozín farbí cytoplazmu a spojivové tkanivo do ružova [8].

Diagnostika ochorenia na základe histopatologického obrazu zostáva „zlatým štandardom“ v diagnostike širokého spektra ochorení, vrátane prakticky všetkých druhov rakoviny [25]. Niektoré charakteristiky ochorenia, ako napríklad lymfocytová infiltrácia, môžu byť dokonca diagnostikované len z histopatologického obrazu [8]. Proces bioptickej diagnostiky tkaniva je však netriviálny, časovo náročný a náchylný na ľudskú chybu a kvôli variabilite medzi pozorovateľmi môže dôjsť ku konfliktu o konečnej diagnóze [6, 17]. Otvára sa tu teda priestor pre automatické spracovanie digitálnych histopatologickej dát, ktoré by uľahčilo a urýchliло prácu laboratórnym pracovníkom a uvoľnilo ich pracovné zataženie.

Pokrok zariadení na snímanie obrazu, ktoré vytvárajú snímky celých rezov (WSI) zo skenovania sklenených diapositívov podporil digitálnu patológiu. Oblast digitálnej patológie sa zameriava na zlepšenie presnosti a efektívnosti patologickej praxe spojením histopatologickej analýzy so štúdiom WSI [17]. Príklady digitálnych histologických snímok sú zobrazené na obrázku 2.1.

Výborným nástrojom na riešenie obmedzení ľudskej diagnostiky sú počítačmi podporované diagnostické systémy (CAD), ktoré sú vyuvinuté tak, aby automaticky analyzovali WSI a poskytli potenciálnu diagnózu založenú na histopatologickom obrazu. Tieto systémy v súčasnosti prispievajú k zlepšeniu

efektívnosti, presnosti a zníženiu nákladov na diagnostiku [17, 21]. Aj keď súčasné CAD systémy, ktoré pracujú s vysokou citlivosťou, poskytujú relatívne dobrý výkon, v klinickej procedúre sa používajú zatiaľ len ako sekundárny posudok [21]. Prístupy hlbokého učenia k vývoju CAD systémov v poslednej dobe priniesli slubné výsledky. Predchádzajúce pokusy o klasifikáciu histologických obrazových dát pomocou kombinácie ručne vyrobených metód extrakcie príznakov a tradičných algoritmov strojového učenia si vyžadovali ďalšie znalosti a ich vývoj bol časovo náročný. Naopak, metódy hlbokého učenia tento proces automatizujú a umožňujú patológom zamerať sa na zložité diagnostické prípady [8, 21].



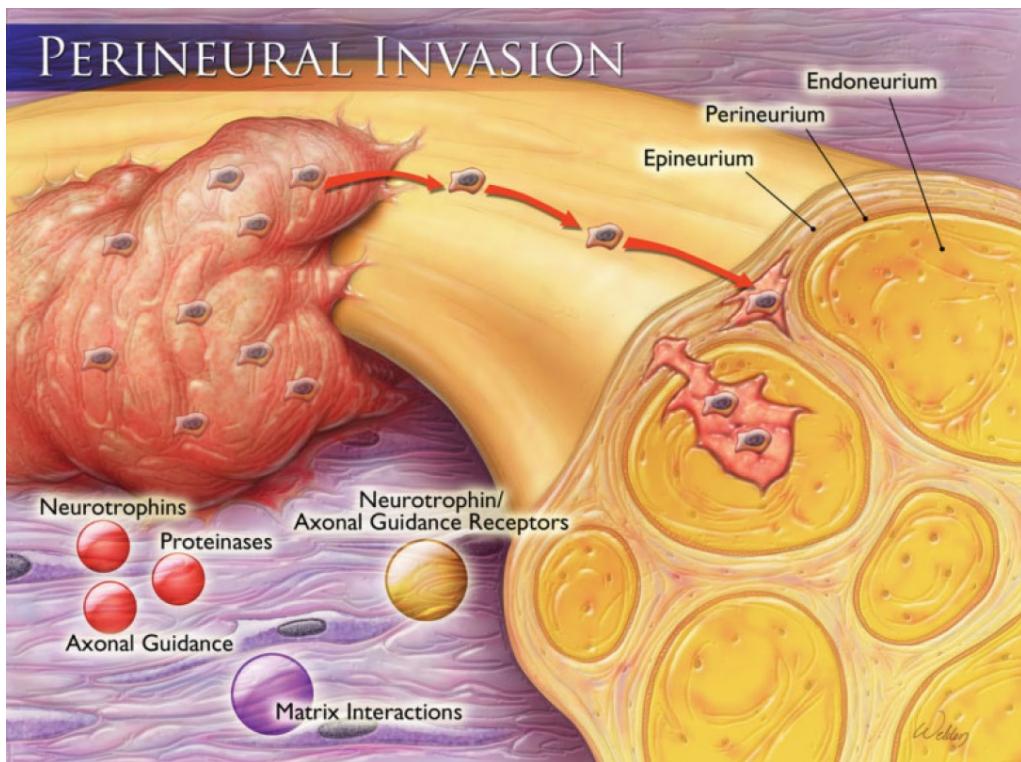
Obr. 2.1: Rôzne triedy mikroskopických histologických obrazových dát: (a) normálne tkainivo; (b) benígne; (c) *in situ*; (d) invazívne [17].

## 2.1 Perineurálna invázia

Perineurálna invázia je invázia rakovinových buniek do nervov, okolo nervov a cez nervy. Je to proces neoplasickej invázie nervov a je jednou z ciest metastatického šírenia. Patrí medzi dôležité patologické črty mnohých malignít, vrátane malignít pankreasu, hrubého čreva a konečníka, prostaty, hlavy a krku, žlčových ciest a žalúdka. Pre mnohé z týchto malignít je perineurálna invázia charakteristikou zlého výsledku a predzvestou zhoršenej prognózy prežitia pacienta [15]. Kľúčovým znakom malígnych buniek je ich schopnosť disociovať sa od primárneho nádoru a vytvárať metastatické ložiská na vzdialených miestach [15]. Perineurálna invázia môže byť zdrojom vzdialeného rozšírenia nádoru ďaleko za rozsah akejkoľvek lokálnej invázie a pre niektoré nádory

môže byť jedinou cestou šírenia metastáz pri neprítomnosti lymfatickej alebo vaskulárnej invázie.

Detekcia perineurálnej invázie na podložných sklíčkach je pracovne náročná úloha. Perineurálna invázia sa histologicky skladá z nervových buniek a nádorových buniek pripojených k nervom, pričom nervy môžu byť kompletne obklopené nádorovou hmotou. Morfológia nervov je vo všetkých orgánoch rovnaká, ale nádorové bunky majú rôzne formy podľa ich histologického typu a orgánov, v ktorých sa nachádzajú, takže modelovanie rakoviny v každom orgáne je často veľmi komplikované [15]. Perineurálnu inváziu môžeme pozorovať na obrázku 2.2.



Obr. 2.2: Na obrázku je znázornený nádor obklopujúci periférny nerv v priereze odhalujúcim šírenie nádorových buniek. Molekuly exprimované nádormi interagujú s okolitou strómou, ako aj s receptormi spojenými s periférnymi nervami [15].

# Kapitola 3

## Segmentácia obrazu

Segmentácia obrazu je podmnožinou rozsiahlej oblasti počítačového videnia, ktorá sa zaobrá analýzou priestorového obsahu obrazu [20]. V počítačovom videní je segmentácia obrazu proces rozdelenia digitálneho obrazu na viacero oblastí (súborov pixelov) a jej cieľom je zjednodušiť alebo upraviť reprezentáciu obrazu na zmysluplnnejšie a ľahšie analyzovateľné časti [12]. Segmentácia obrazu sa zvyčajne používa na lokalizáciu objektov a pozadia na obrázkoch. Je to proces klasifikácie každého pixelu v obrázku, pričom pixely s rovnakým označením zdielajú určité vizuálne charakteristiky. Segmentácia obrazu je dôležitým nástrojom na spracovanie signálu, ktorý sa používa v mnohých aplikáciách vrátane detekcie, rozpoznávaní a sledovaní objektov, analýze obrazu a identifikácie klinických orgánov alebo tkanív [12, 20, 31].

### 3.1 Konvenčné metódy

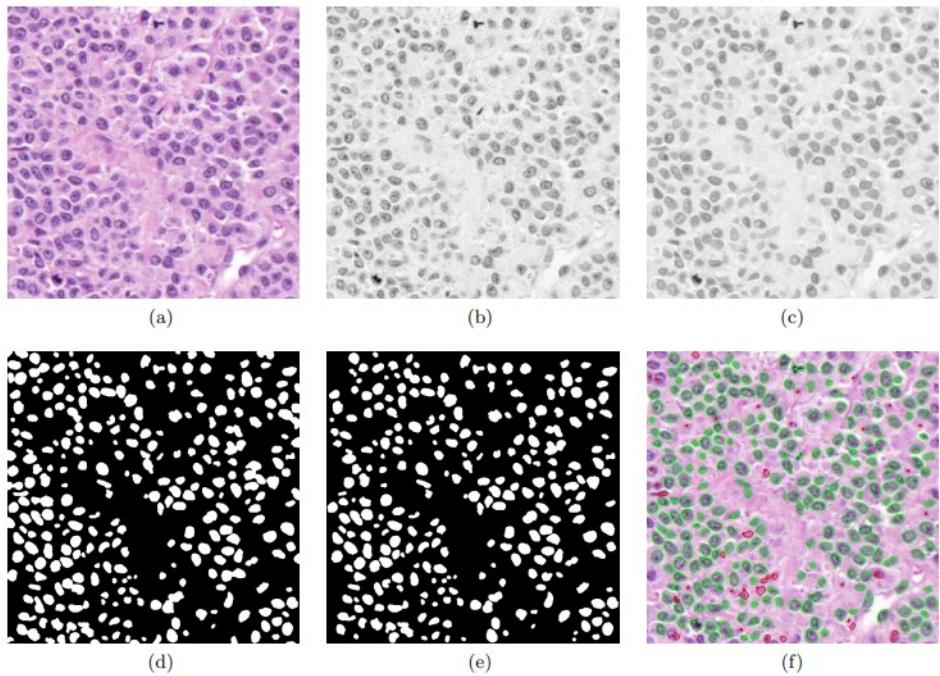
#### 3.1.1 Prahovanie

Prahovanie je základná metóda segmentácie obrazu a je bežnou úlohou v mnohých aplikáciách počítačového videnia a grafiky [3, 12]. Prahovanie obrazu segmentuje digitálny obraz na základe určitej charakteristiky pixelov (napríklad ich intenzity). Cieľom je vytvoriť binárnu reprezentáciu obrazu, pričom sa každý pixel zaradí do jednej z dvoch kategórií, ako napríklad

„tmavý“ alebo „svetlý“ [12]. Klúčovým parametrom v procese prahovania je výber prahovej hodnoty a na jej voľbu existuje niekoľko rôznych metód.

Najzákladnejšou metódou prahovania je výber pevnej prahovej hodnoty a porovnanie každého pixelu s touto hodnotou [3, 12]. Aby sa však zohľadnili odchýlky v osvetlení, bežným riešením je adaptívne prahovanie, tiež známe ako lokálne alebo dynamické prahovanie. Hlavný rozdiel je v tom, že pri adaptívnom prahovaní sa pre každý pixel v obrázku vypočíta špecifická prahová hodnota. Táto technika poskytuje väčšiu odolnosť voči zmenám osvetlenia [20]. Jednoduché metódy používajú priemer alebo strednú hodnotu určitej oblasti daného pixelu. V sofistikovanejších prístupoch sa napríklad vytvára histogram intenzít pixelov a ako prahová hodnota sa na krivke vyberie dolný bod [20].

Postup hierarchického viacúrovňového prahovania je zobrazený na obrázku 3.1.



Obr. 3.1: Postup hierarchického viacúrovňového prahovania: (a) Pôvodný obrázok, (b) Hematoxylínový kanál po farebnej dekonvolúcii, (c) Otvorenie rekonštrukciou na hematoxylínovom kanáli, (d) Prvá binarizácia nasledovaná morfológikými operáciami, (e) Výsledok po sérii binarizácií, morfológických operácií, rozdelení oblastí a odstránení hraničných oblastí, (f) Kontúry na pôvodnom obrázku – zelené bodky, červené bodky a červené obrysy sú skutočne pozitívne, falošne negatívne a falošne pozitívne označenia [19].

### 3.1.2 Watershed

Transformácia Watershed je jednoduchý a rýchly segmentačný proces, ktorým sa dá dosiahnuť úplné rozdelenie obrazu [9]. Bežne sa používa v rámci segmentácie obrazu na množinu neprekrývajúcich sa oblastí, kedy nie sú dostupné skutočné segmentačné masky. Názov sa metaforicky vzťahuje na geologické povodie alebo odvodňovací predel, ktorý oddeluje prilahlé povodia. Táto topografická analógia považuje obraz v odtieňoch šedej za topografický reliéf, pričom hodnota pixelu v škále šedej predstavuje nadmorskú výšku v danom bode [22]. Na segmentáciu obrázku sa „krajina“ začne zaplavovať vodou, pričom voda teče z oblastí s vysokou nadmorskou výškou (tmavé pixely)

pozdĺž línií najstrmšieho klesania, až kým nedosiahne určité lokálne minimum (svetlé pixely). Lokálne minimálne hodnoty na obrázku sú interpretované ako povodia a maximálne hodnoty medzi susednými povodiami sú vnímané ako hrebeňová línia. Segmentácia vytvorená len naivnou aplikáciou algoritmu povodia je však často nedostačujúca: obraz je zvyčajne segmentovaný na príliš veľký počet nepatrnych oblastí [9, 14, 22].

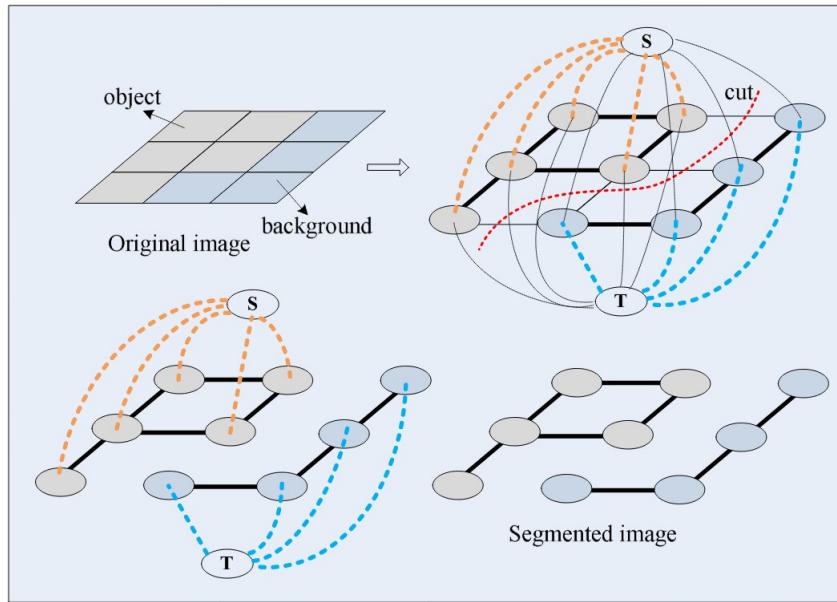
Watershed rieši rôzne problémy segmentácie a môže ponúknuť stabilnú a presnú inicializáciu pre ďalšie techniky následného spracovania obrazu [9]. Je vhodný pre obrazové dátu s vyššou hodnotou intenzity. Medzi existujúcimi algoritmami sa ukázal ako veľmi užitočný a výkonný nástroj v mnohých oblastiach použitia. Transformácia Watershed sa bežne používa v priemysle, biomedicínskych aplikáciach a aplikáciach počítačového videnia [22].

### 3.1.3 Rez grafu

Rez grafu je populárna technika interaktívnej segmentácie obrazu a používa sa na segmentovanie obrazu na prvky popredia a pozadia [28].

Táto technika aplikuje teóriu grafov na spracovanie obrazu na dosiahnutie rýchlej segmentácie. Vytvára graf obrazu, v ktorom každý pixel predstavuje uzol a tieto uzly sú pospájané váženými hranami. Čím vyššia je pravdepodobnosť, že pixely spolu súvisia, tým vyššia je váha hrany. Algoritmus reže pozdĺž slabých hrán, čím dosahuje segmentáciu objektov v obrazze, ako môžeme pozorovať aj na grafickej ilustrácii algoritmu 3.2. Algoritmus možno inicializovať maskou s malým počtom pixelov označujúcich objekty v popredí a v pozadí [7]. Problematické sú však pre túto metódu objekty s tenkou podlhovastou štruktúrou.

Existuje mnoho rôznych metód založených na reze grafov a tieto prístupy sú široko používané pri spracovaní obrazu v medicíne a segmentácii prirodzeného obrazu [31].



Obr. 3.2: Ilustrácia algoritmu rezu grafu pre segmentáciu obrazu s veľkosťou  $3 \times 3$  px. Hrúbka hrany označuje jej váhu, pričom rez zodpovedá minimálnemu rezu, ktorý rozdeľuje obraz na dve podmnožiny:  $S$  a  $T$  [31].

## 3.2 Neurónové siete

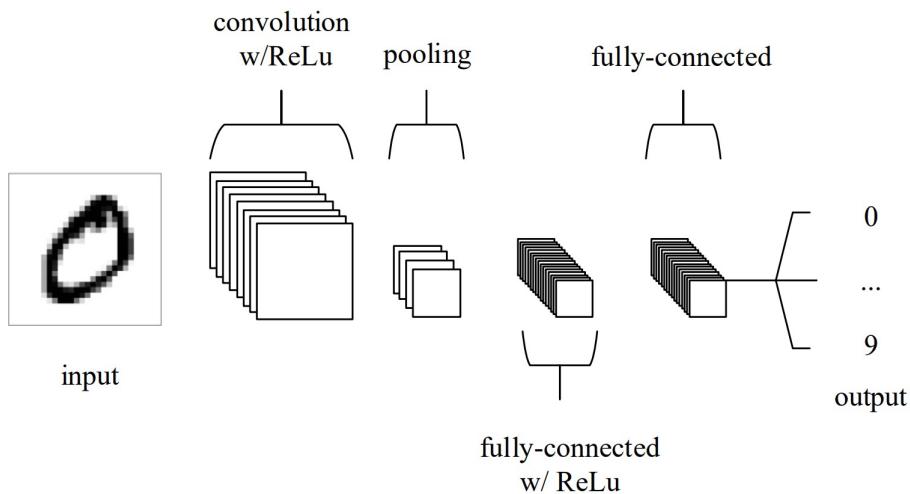
Umelé neurónové siete (ANN) sú systémy výpočtového spracovania, ktoré sú výrazne inšpirované spôsobom fungovania biologických nervových systémov (ako je ľudský mozog). ANN sa skladajú hlavne z veľkého počtu vzájomne prepojených výpočtových uzlov (označovaných ako neuróny), ktoré pracujú prepletené distribuovaným spôsobom, aby sa kolektívne učili zo vstupu s cieľom optimalizovať ich konečný výstup. Tieto biologicky inšpirované výpočtové modely sú schopné ďaleko prekročiť výkon predchádzajúcich foriem umelej inteligencie v bežných úlohách strojového učenia [18]. V posledných desaťročiach boli považované za jeden z najsilnejších výpočtových nástrojov a stali sa v literatúre mimoriadne populárnymi, pretože sú schopné spracovať obrovské množstvo údajov. Záujem o hlbšie skryté vrstvy nedávno začal z dôvodu, že prekonávajú výkon klasických metód v rôznych oblastiach, najmä pri rozpoznávaní vzorov [2].

### 3.2.1 Konvolučné neurónové siete

Konvolučné neurónové siete (CNN) sú jedny z najpopulárnejších hlbokých neurónových sietí a dosahujú prelomové výsledky v rôznych oblastiach súvisiacich s rozpoznávaním vzorov od spracovania obrazu až po rozpoznávanie hlasu [2, 18]. Ich názov je odvodený od matematickej lineárnej operácie medzi maticami nazývanej konvolúcia. Dôležitými aspektmi CNN sú zníženie počtu parametrov v sieti a automatická extrakcia abstraktných črt pri šírení vstupných signálov smerom k hlbším vrstvám [18]. Konvolučné neurónové siete sú analogické k tradičným ANN v tom, že sa skladajú z neurónov, ktoré sa učením samy optimalizujú. Jedným z kľúčových rozdielov je však to, že jednotlivé vrstvy pozostávajú z neurónov organizovaných do viacerých rozmerov a slúžia na spracovanie údajov, ktoré majú mriežkový vzor. Sú navrhnuté tak, aby sa automaticky a adaptívne učili priestorové hierarchické črty od nižších vzorov k vzorom vysokej úrovne [18, 30].

CNN sa skladajú z troch typov vrstiev. Sú to konvolučné vrstvy, združovacie vrstvy a plne prepojené vrstvy [2]. Architektúra konvolučnej neurónovej siete je zobrazená na obrázku 3.3. Konvolučné a združovacie vrstvy vykonávajú extrakciu vzorov, zatiaľ čo plne prepojené vrstvy mapujú extrahované vzory do konečného výstupu, akým je napríklad klasifikácia [30]. Konvolučná vrstva je základnou zložkou architektúry CNN a zastáva kľúčovú úlohu extrakcie črt, ktorá zvyčajne pozostáva z kombinácie lineárnych a nelineárnych operácií: konvolúcia a aktivačná funkcia. Združovacia vrstva poskytuje typickú operáciu podvzorkovania, ktorá znižuje dimenzionalitu mapovaných črt aby sa zaviedla translačná invariancia na malé posuny a skreslenia a znížil sa počet následných trénovacích parametrov [18, 30]. Po extrakcii vzorov konvolučnými vrstvami a zníženia ich dimenzionality združovacími vrstvami sú mapované plne prepojenými vrstvami na konečné výstupy siete, ako sú pravdepodobnosti pre každú triedu v klasifikačných úlohách. Medzi plne pripojenými vrstvami sa nachádzajú nelineárne aktivačné funkcie, ako je napríklad ReLU [30]. Aktivačná funkcia aplikovaná na poslednú plne pripojenú vrstvu sa zvyčajne od ostatných lísi a pre každú špecifickú úlohu je potrebné zvoliť vhodnú aktivačnú funkciu [30].

CNN sú všeobecne považované za silný nástroj v oblasti strojového učenia, s mnohými aplikáciami, ako je detekcia tváre a objektov v obraze, rozpoznavanie vzorov vo videu a rozpoznávanie reči. Tieto siete majú schopnosť efektívne extrahovať a interpretovať vzory v obrazových a zvukových dátach, čo ich robí obzvlášť vhodnými pre úlohy, pri ktorých je dôležitá vizuálna alebo zvuková analýza [2, 18].



Obr. 3.3: Jednoduchá architektúra konvolučnej neurónovej siete zloženej z piatich vrstiev [18].

### 3.2.2 U-Net

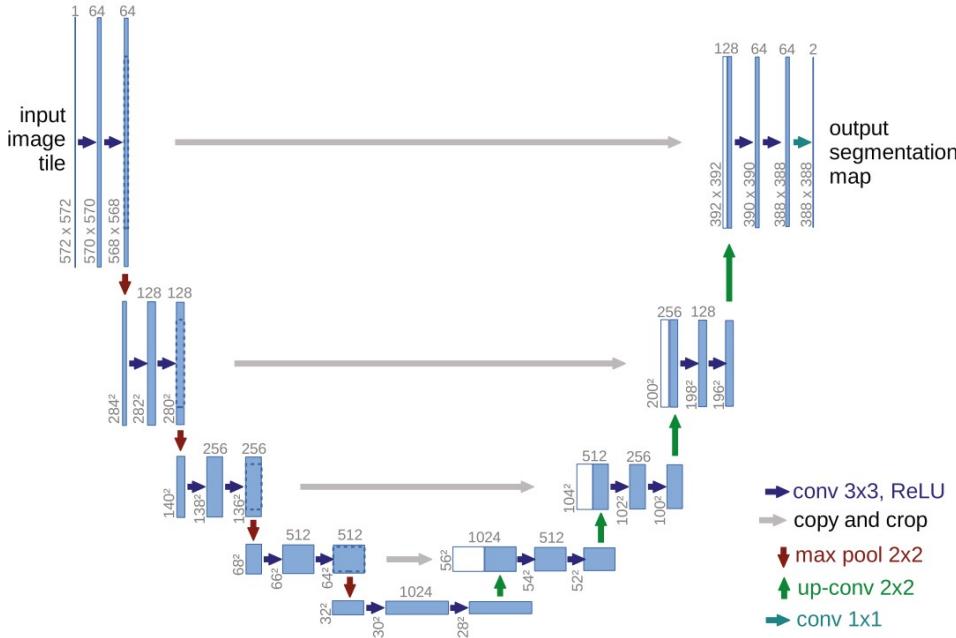
*U-Net* je plne konvolučná neurónová sieť, ktorá bola vyvinutá predovšetkým na segmentáciu biomedicínskych obrazových dát a je jedným z najdôležitejších rámcov sémantickej segmentácie [5, 24]. *U-Net* je variantom architektúry enkóder-dekodér a využíva skokové prepojenia, ktoré kombinujú hlboké sémanticke hrubé vzory z dekódéra s nízkoúrovňovými jemnými črtami z enkódera [33].

Základná štruktúra architektúry *U-net* pozostáva z dvoch častí. Prvá, kontrakčná časť, tiež známa ako enkóder, je podobná bežnej konvolučnej sieti a slúži na zachytenie kontextu. Druhá je expanzná časť, dekóder, pozostávajúca z up-konvolúcii a zretazení s príznakmi z enkódera. Toto rozšírenie

umožňuje sieti naučiť sa lokalizované klasifikačné informácie. Dekóder tiež zvyšuje rozlíšenie výstupu, ktorý potom vchádza do konečnej konvolučnej vrstvy a vytvára sa plne segmentovaný obraz [24, 26]. Výsledná siet je takmer symetrická, čo jej dáva tvar podobný písmenu „U“ a je znázornená na obrázku 3.4.

Sieť môže byť trénovaná na veľmi malom počte snímok a proces dát je pomerne rýchly. Segmentácia obrazu s rozlíšením 512x512 px na súčasných grafických kartách trvá menej ako jednu sekundu [24].

Architektúra *U-Net* je široko používaná ako primárny nástroj pre segmentačné úlohy v oblasti analýzy medicínskych obrazových dát na segmentáciu lézií, anatomickú segmentáciu a klasifikáciu. Dokáže efektívne spracovať a objektívne vyhodnotiť lekárske dáta a pomôcť zlepšiť presnosť diagnostiky pomocou lekárskych snímok [5]. Využíva sa vo všetkých významných zobrazovacích modalitách, od CT skenov a MRI až po RTG snímky a mikroskopiu [24, 26].

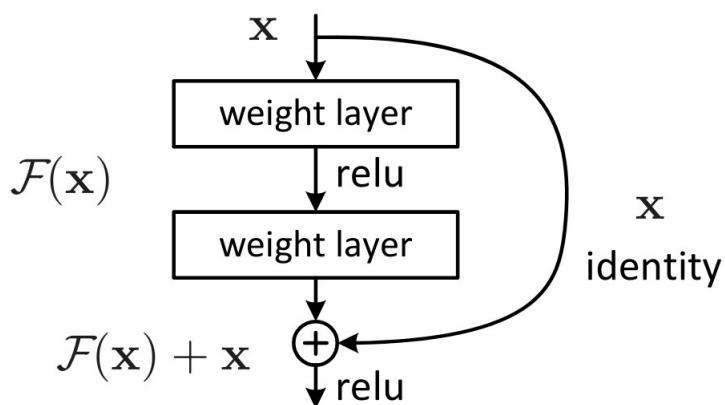


Obr. 3.4: Zobrazenie architektúry siete modelu U-net. Modré obdĺžniky zodpovedajú viackanálovej mape črt a počet kanálov je uvedený v ich hornej časti. Rozmery  $x$  a  $y$  sa nachádzajú na ľavom dolnom okraji obdĺžnikov. Biele obdĺžniky predstavujú skopírované mapy črt a šípky označujú rôzne operácie [24].

### 3.2.3 ResNet

*ResNet* (skratka pre Residual Network) je typ architektúry hlbokých konvolučných neurónových sietí navrhnutý na riešenie problému miznúceho gradientu vo veľmi hlbokých sietach. Kľúčovou inováciou *ResNet* je použitie reziduálnych (alebo skokových) prepojení, ktoré umožňujú modelu naučiť sa reziduálne mapovania namiesto priameho učenia sa požadovaných črt, čo v podstate znamená naučiť sa rozdiel medzi vstupom a požadovaným výstupom, a nie celú funkciu samotnú. Reziduálne prepojenia obchádzajú jednu alebo viacero vrstiev a pridávajú výstup predchádzajúcej vrstvy k výstupu nasledujúcej vrstvy. Tento prístup pomáha zmierniť problém miznúceho gradientu, čím umožňuje efektívnejšie trénovať hlbšie siete, pričom sieti nepridáva žiadne dodatočné parametre ani výpočtovú zložitosť [10, 13].

Základnými stavebnými prvkami architektúry siete *ResNet* sú reziduálne bloky (obr. 3.5) a skokové prepojenia. Každý reziduálny blok pozostáva z viacerých konvolučných vrstiev, ktoré sú nasledované batch-normalizáciou a aktivačnou funkciou *ReLU*. Tieto vrstvy spolu zabezpečujú nelineárnu transformáciu vstupných dát. Skokové prepojenia obchádzajú viacero vrstiev a pridávajú pôvodný vstup priamo k výstupu celého bloku bez akejkoľvek zmeny, čo slúži ako mapovanie identity [10].



Obr. 3.5: Základný stavebný blok reziduálnej siete. Skokové prepojenia vykonávajú mapovanie identity a ich výstupy sa pridávajú k výstupom nasledujúcich vrstiev [10].

Kaiming He a kol. vo svojej práci [10] poskytli komplexné empirické dôkazy, ktoré ukazujú, že reziduálne siete sa dajú ľahšie optimalizovať a môžu získať presnosť z výrazne väčšej hlbky. Zaoberali sa problémom degradácie neurónových sietí zavedením hlbokého reziduálneho rámca schopného učiť sa. Namiesto toho, aby dúfali, že každý súbor naskladaných vrstiev priamo zodpovedá požadovanému podprahovému mapovaniu, explicitne nechali tieto vrstvy prispôsobiť sa reziduálnemu mapovaniu.

Ako prvé hodnotili konvenčné 18-vrstvové a 34-vrstvové siete bez reziduálnych prepojení. Ich výsledky ukázali, že hlbšia 34-vrstvová sieť má vyššiu validačnú chybu ako plytšia 18-vrstvová sieť, čo môžeme pozorovať aj v tabuľke 3.6.

Následne do uvedených sietí integrovali skokové prepojenia, čím tieto konvenčné architektúry transformovali na ich 18-vrstvové a 34-vrstvové reziduálne

varianty. Pri tejto úprave zachovali základné architektonické rysy pôvodných sietí a v porovnaní s ich variantmi bez reziduálnych prepojení teda neobsahovali žiadne dodatočné parametere. Výsledky tejto manipulácie boli výrazne zaujímavé: v kontexte reziduálneho učenia sa ukázalo, že 34-vrstvová verzia ResNet dosahovala signifikantne lepšie výsledky než jej 18-vrstvová verzia. Tento rozdiel bol potvrdený aj kvantitatívnym meraním - 34-vrstvová *ResNet* vykazovala o 3,5 % nižšiu chybu oproti svojmu variantu bez reziduálnych prepojení (tabuľka 3.6). Toto porovnanie jednoznačne podporuje účinnosť reziduálneho učenia v prípade extrémne hlbokých neurónových sietí a ukazuje jeho potenciál v zlepšovaní výkonu a konvergencie pri trénovaní sietí s vyšším počtom vrstiev.

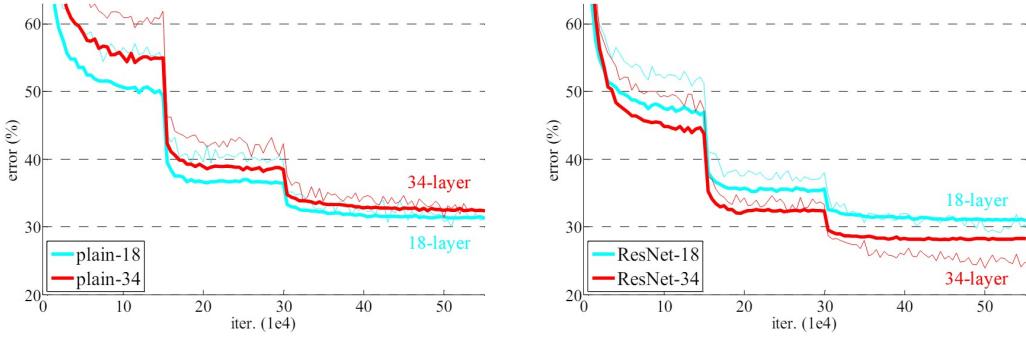
	plain	ResNet
18 layers	27.94	27.88
34 layers	28.54	<b>25.03</b>

Obr. 3.6: Porovnanie validačnej chyby 18-vrstvovej a 32-vrstvovej siete bez reziduálnych blokov s ich variantmi s reziduálnymi blokmi pri trénovacom procese nad datasetom *ImageNet* [10].

Trénovacie a validačné chyby porovnávali aj počas trénovacej procedúry, pričom pri sietach bez reziduálnych prepojení pozorovali problém degradácie: 34-vrstvová sieť mala vyššiu trénovaciu chybu počas celej trénovacej procedúry (obrázok 3.7), hoci priestor riešení 18-vrstvovej siete je podmnožinou priestoru riešení 34-vrstvovej siete.

Naopak, 34-vrstvová *ResNet* vykazovala výrazne nižšiu trénovaciu chybu a bolo možné ju zovšeobecniť na validačné údaje. To naznačuje, že problém degradácie bol v prípade tejto hlbšej architektúry účinne eliminovaný a vďaka väčšej hĺbke sa sieti podarilo dosiahnuť lepšie výsledky.

Pri skúmaní oboch variantov 18-vrstvových sietí zistili, že dosahujú porovnatelné výsledky, avšak 18-vrstvová *ResNet* v tomto prípade uľahčuje optimalizáciu tým, že poskytuje rýchlejsiu konvergenciu v počiatočnom štádiu trénovania, ako môžeme pozorovať na obrázku 3.7.



Obr. 3.7: Zobrazenie chyby počas trénovalia konvenčných a reziduálnych sietí na *ImageNet* dataseite. Tenšie línie označujú trénovaciu a hrubé validačnú chybu. Vľavo: siete bez reziduálnych prepojení s 18 a 34 vrstvami. Vpravo: *ResNet* s 18 a 34 vrstvami [10].

*ResNet* zvíťazila v súťažiach *ILSVRC 2015* v oblastiach detekcie a lokalizácie na dataseite *ImageNet* a *COCO 2015* v oblastiach detekcie a segmentácie na dataseite *COCO*, čím bol poskytnutý evidentný dôkaz, že princíp reziduálneho učenia nie je obmedzený len pre konkrétny súbor údajov, ale je aplikovateľný všeobecne [10].

Od svojho uvedenia v roku 2015 sa *ResNet* stala základným pilierom pri rôznych úlohách v oblasti počítačového videnia, akými sú klasifikácia obrazu, detekcia objektov a segmentácia, a jej vplyv a význam pre tieto oblasti sa neustále prehľbuje.

Predtrénované modely *ResNet* sa často využívajú v kombinácii s pridaním plne prepojených vrstiev na klasifikačné úlohy, ale aj ako kostry architektúr typu *U-Net*, kde slúžia ako enkódery na extrakciu črt pri segmentačných úlohách. Tento prístup má významný dopad na redukciu množstva dát a výpočtových zdrojov potrebných na trénovalie a je tak ďaleko prístupnejší a efektívnejší pre širšiu komunitu výskumníkov [13].

## 3.3 Metriky

### 3.3.1 Pixelová presnosť

Pixelová presnosť vyjadruje percento pixelov v obrázku, ktoré boli klasifikované správne a je jednou z koncepčne najjednoduchšie pochopiteľnou metrikou. Presnosť pixelov sa môže uvádzať pre každú triedu samostatne alebo globálne pre všetky triedy.

Táto metrika však môže niekedy poskytnúť zavádzajúce výsledky, keď je zastúpenie triedy v rámci obrázku malé, pretože miera bude skreslená hlavne pri uvádzaní toho, ako dobre identifikujete negatívny prípad (tam, kde trieda nie je prítomná).

Môžeme ju vyjadriť ako pomer správne klasifikovaných pixelov ku všetkým pixelom v snímke:

$$ACC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

kde TP sú skutočné pozitívne, FP sú falošne pozitívne, FN sú falošne negatívne a TN sú skutočne negatívne pixely.

### 3.3.2 Jaccardov koeficient

Jaccardov koeficient podobnosti, tiež známy ako Jaccardov index alebo *Intersection over Union* (IoU), je štatistická metrika používaná na meranie podobnosti a diverzity súborov vzoriek. Je v podstate metódou na kvantifikáciu percentuálneho prekrytia medzi cieľovou maskou a výstupom predikcie. Jaccardov koeficient je definovaný ako veľkosť priesecníka vydelená veľkosťou zjednotenia súborov vzoriek:

$$J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A| \cup |B|} = \frac{|A \cap B|}{|A| + |B| - |A \cap B|}$$

kde A a B sú pixely masky: A je cieľová maska a B je predikovaná maska.

V jednoduchosti, metrika IoU meria počet pixelov spoločných medzi cieľovou a predikovanou maskou vydelený celkovým počtom pixelov prítomných

v oboch maskách:

$$J = \frac{TP}{TP + FP + FN}$$

kde TP sú skutočné pozitívne, FP sú falošne pozitívne a FN sú falošne negatívne pixely.

### 3.3.3 Dice koeficient

Dice koeficient, tiež nazývaný Sørensen-Dice index alebo F1-skóre, je najpoužívanejšou metrikou pri overovaní úspešnosti segmentácie, ktorý meria podobnosť medzi dvoma súbormi údajov. Vzhľadom na dve množiny, A a B, je definovaný ako dvojnásobok počtu prvkov spoločných pre obe množiny vydelený súčtom počtu prvkov v každej množine:

$$DSC = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}$$

kde  $|A|$  a  $|B|$  sú kardinality dvoch množín (počet prvkov v každej množine).

Ked sa aplikuje na Boolovské údaje pomocou definície skutočne pozitívnych (TP), falošne pozitívnych (FP) a falošne negatívnych (FN), možno ho zapísat ako:

$$DSC = \frac{2TP}{2TP + FP + FN}$$

# Kapitola 4

## Analýza existujúcich riešení

### 4.1 Segmentácia bunkových jadier

V práci [32] bola navrhnutá neurónová sieť založená na architektúre Unet s názvom RIC-Unet (residual-inception-channel attention-Unet), ktorá slúži na segmentáciu bunkových jadier.

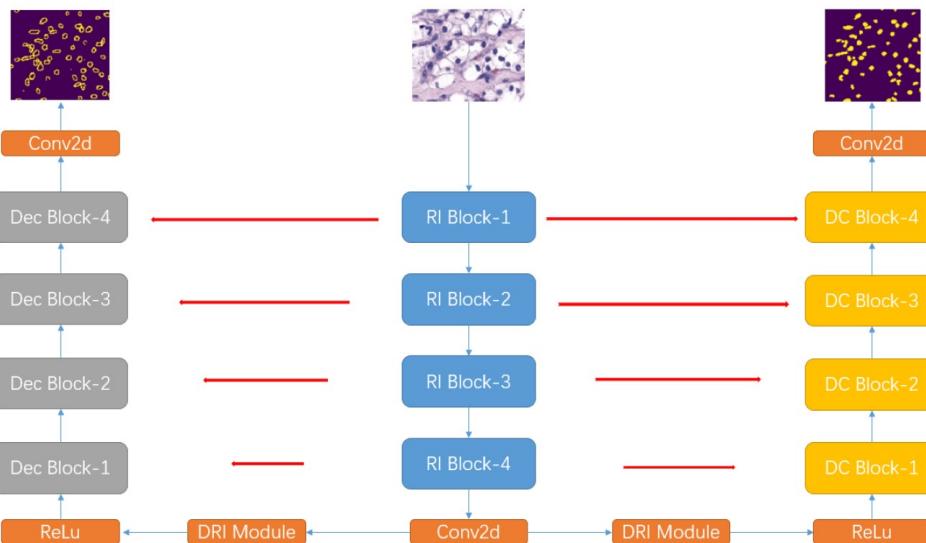
Presná segmentácia jadier v histologických snímkach je nevyhnutnou a základnou súčasťou ďalšej analýzy a slúži ako predpoklad na detekciu buniek, klasifikáciu buniek a klasifikáciu rakoviny. Tento proces je však kvôli rôznorodosti farbív používaných pri histologických preparátoch, morfológii buniek a usporiadania buniek medzi snímkami s rôznymi farebnými kontrastmi obzvlášť náročná úloha. Na presnejšie segmentovanie jadier sa v RIC-Unet používajú techniky reziduálnych blokov, multiškálové mechanizmy a mechanizmy zameriavania sa na jednotlivé kanály.

V časti enkódera architektúry U-net použili *Inception* modul spolu s reziduálnym blokom. Reziduálne prepojenia lepšie reprezentujú vlastnosti obrazu a extrahujú tak reprezentatívnejšie črty pre segmentáciu. *Inception* modul je dobre známy svojou výpočtovou efektivitou a zároveň zahrňa viacškálové črty s rôznymi velkosťami kernelov, čo sa tiež preukázalo pri klasifikácii obrázkov. Celý tento modul pomenovali ako RI-block (Residual-Inception-block). Po každom module extrakcie črt použili klasicky ReLU aktivácie.

Do časti s dekóderom začlenili mechanizmus channel attention aby zvládli

heterogenitu štruktúr jadier a tento blok nazvali DC-blok (Deconvolution-Channel-block). DC blok sa používa na vytvorenie lepšieho využitia vzorov z rôznych úrovní extrahovaných v enkóderi na získanie konečného výsledku predikcie.

Aby sa vyrovnali s problémom prekrývania hustých buniek, riadili sa myšlienkovou použitia viacúčelového rámca, ktorý umožňuje sieti naučiť sa segmentovať jadro a obrys bunky súčasne. Sieť využíva obrys bunky ako pomocnú informáciu, ktorá pomáha pri diferenciácii hustých buniek a znížuje chyby na úrovni objektov. Architektúra siete RIC-Unet je znázornená na obrázku 4.1.



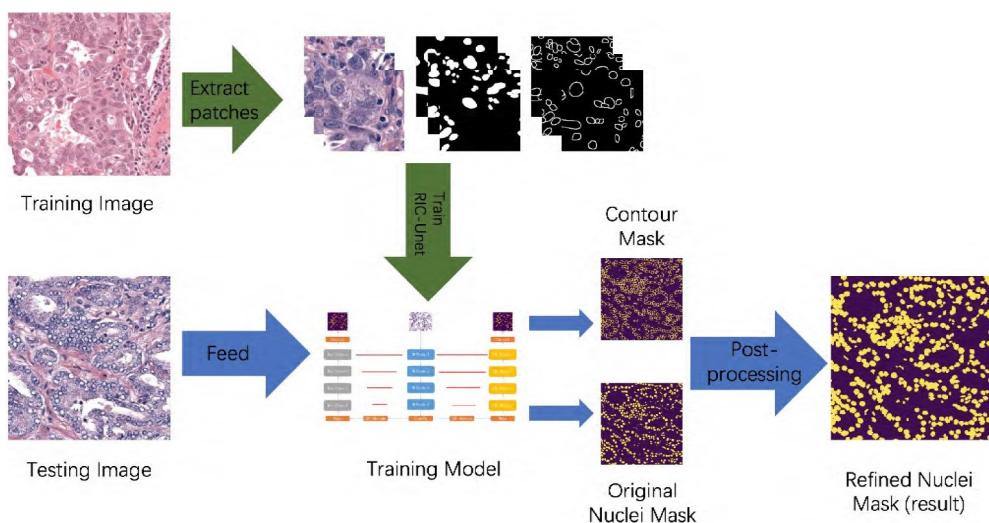
Obr. 4.1: Model obsahuje tri časti a dva výstupy, ľavá časť má rovnakú architektúru ako dekóder siete U-net a výstupom je maska kontúr bunkových jadier. Stredná časť obsahuje RI bloky a zastáva úlohu enkódera. Pravá časť obsahuje DC bloky a výstupom je pôvodná maska bunkových jadier [32].

Vo fáze predspracovania použili Macenkovu metódu normalizácie farieb, keďže sa postup farbenia medzi snímkami výrazne líšil. Ako stratovú funkciu zvolili Focal loss s cieľom zlepšiť detekciu jadier v náročných vzorkách. Focal loss je počas tréningu schopná zložitejším vzorkám priradiť vyššie váhy.

Kvôli faktu, že predikovaná segmentačná maska bunkových jadier má veľa prekrývajúcich sa buniek, museli predikované výsledky dodatočne spracovať

a spresniť tak výsledky segmentácie. Najprv získali masky predikovaných kontúr a masky predikovaných jadier. Každý pixel považovali za bunkové jadro, ak pravdepodobnosť predikcie jadra presiahla 50 % a pravdepodobnosť kontúry bola pod 50 %. Potom sa prekrývanie jadier zmiernilo, no maska jadier bola zároveň menšia ako skutočná maska a preto následne použili dilatáciu.

Diagram zobrazujúci kompletný postup algoritmu navrhnutého v práci [32] je zobrazený na obrázku 4.2.



Obr. 4.2: Zobrazenie kompletného postupu algoritmu [32].

Ako dataset použili snímky z The Cancer Genomic Atlas (TCGA) [27]. Dataset obsahuje 30 WSI benígneho aj chorého tkaniva zo siedmich rôznych orgánov: prsník, pečeň, obličky, prostata, močový mechúr, hrubé črevo a žaludok. Na maximalizáciu variácií bunkových jadier použili iba jednu WSI na pacienta. WSI rozdelili na menšie obrazové dátá s veľkosťou 1000x1000 px z oblastí s vysokou hustotou jadier. Svoju sieť porovnali s ostatnými metódami a výsledky tejto evaluácie sú uvedené v tabuľke na obrázku 4.3. Spomedzi všetkých metód RIC-Unet dosahovala najlepšie výsledky pre všetky metriky.

Methods	Average AJI	Average Dice	Average F1-score
CP	0.1232	0.5974	0.4046
Fiji	0.2733	0.6493	0.6649
CNN2	0.3842	0.6928	0.7358
CNN3	0.5083	0.7623	0.8267
U-net	0.5462	0.7807	0.8155
U-net + DRI	0.5629	0.7844	0.8023
U-net + DRI + CAB	0.5604	0.7915	0.8013
Proposed Method	<b>0.5635</b>	<b>0.8008</b>	<b>0.8278</b>

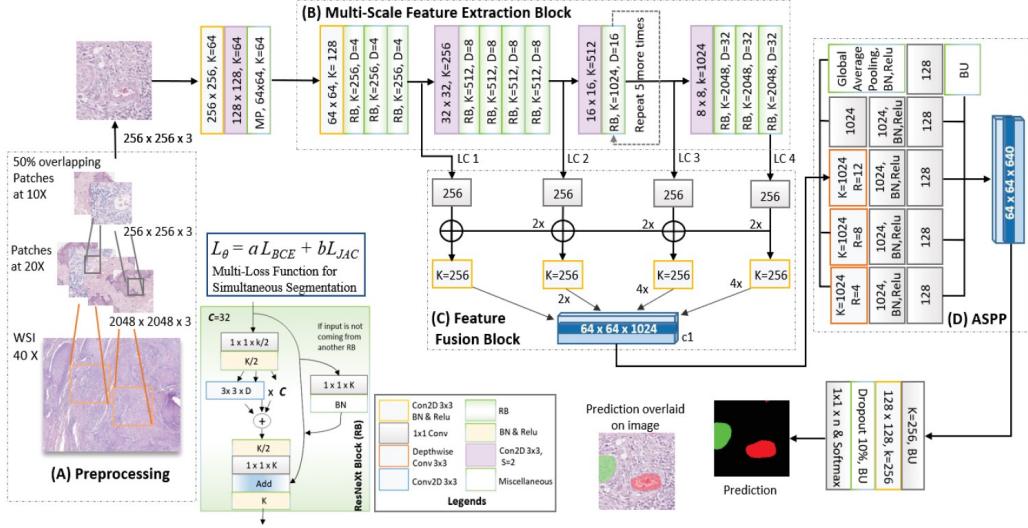
Obr. 4.3: Porovnanie výsledkov siete RIC-Unet s ostatnými metódami [32].

## 4.2 Segmentácia nervov a ciev

V práci [23] sa pokúsili o simultánnu segmentáciu mikrociev a nervov v histologických vzorkách zafarbených hematoxylínom a eozínom. Aby prekonali výzvy multiškálových histopatologických štruktúr, ktoré často nadobúdajú mnoho tvarov, navrhli architektúru hybridnej sémantickej segmentácie založenú na hlbokej neurónovej sieti pre súčasnú segmentáciu nervov a mikrociev.

Enkóder pozostáva z niekoľkých počiatočných vrstiev, po ktorých nasleduje multiškálový modul extrakcie črt vytvorený z *ResNeXt* blokov na extrahovanie vzorov vo viacerých rozlíšeniach. Táto organizácia je efektívna na enkódovanie hrubých vzorov do jemnejších črt a znižuje sa tak aj počet trénovacích parametrov v sieti. V enkóderi použili techniku *Feature Pyramid Network* (FPN). Pyramídy vzorov umožňujú nemennosť mierky a opäťovnú použitelnosť máp s vyšším rozlíšením. Každá ďalšia pyramída začína znížením rozlíšenia na polovicu a zdvojnásobením počtu máp vzorov, čím sa vytvárajú aktivačné mapy s nižším rozlíšením ale s dôležitými príznakmi.

Prvú časť dekódéra tvorí *Feature Fusion* blok. Tento blok vykonáva pre-vzorkovanie a zretazovanie črt z viacerých škál a následne propaguje výstupy do druhej časti dekódera s *Atrous Spatial Pyramid Pooling* blokom, ktorý sa používa na dokončenie procesu selekcie črt. Základné usporiadanie postupu spracovania je znázornené na obrázku 4.4.

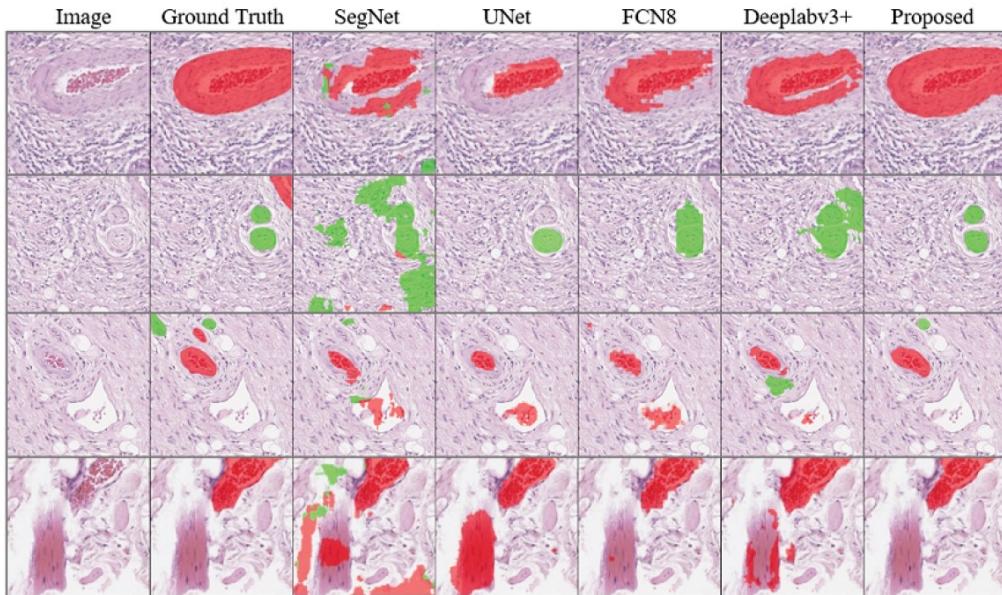


Obr. 4.4: Detailná vrstvená vizualizácia architektúry. (A) Časť, v ktorej prebieha generovanie dát z WSI, (B) Blok extrakcie multiškálových črt, (C) Feature Fusion blok, (D) Atrous Spatial Pyramid Pooling (ASPP) [23].

Vo svojom prístupe použili *Multi-Loss* funkciu, ktorú vypočítali ako vážený súčet binárnej krízovej entropie a Jaccardovho koeficientu. Ako dataset použili 18 WSI tkanív orálneho bunkového karcinómu, z ktorých extrahovali menšie obrazové dáta s veľkosťou 256x256 px. Výsledky siete porovnali s existujúcimi najmodernejšími segmentačnými architektúrami (SegNet, U-Net, FCN8, DeepLabv3+). Tabuľka porovnania je znázornená na obrázku 4.5 a porovnanie vizualizácií je zobrazené na obrázku 4.6. Výsledkami model prekonal všetky existujúce segmentačné siete.

Algorithm	Evaluation Matrices					
	J <sub>I</sub>	F1score	Accuracy	Precision	Recall	Specificity
SegNet [11]	37.20	49.00	92.34	43.36	54.12	95.74
UNet [9]	51.86	66.20	95.18	76.40	57.75	98.90
FCN8 [19]	61.80	76.00	96.93	84.92	68.75	98.64
DeepLabv3+ [15]	67.28	79.93	97.21	86.09	74.72	99.06
<b>Proposed</b>	<b>72.20</b>	<b>83.68</b>	<b>97.85</b>	<b>90.09</b>	<b>78.28</b>	<b>99.26</b>

Obr. 4.5: Porovnanie priemerných kvantitatívnych výsledkov s najmodernejšími technikami [23].



Obr. 4.6: Vizualizácia predikcií prekrytých cez pôvodný obrázok. Červená farba predstavuje prítomnosť ciev a zelená farba označuje nervy. Prvý stĺpec predstavuje pôvodný obrázok, v druhom sa nachádza skutočná maska a následne výsledky vytvorené SegNet, UNet, FCN8, Deeplabv3+ a výsledky siete navrhnutej v článku [29].

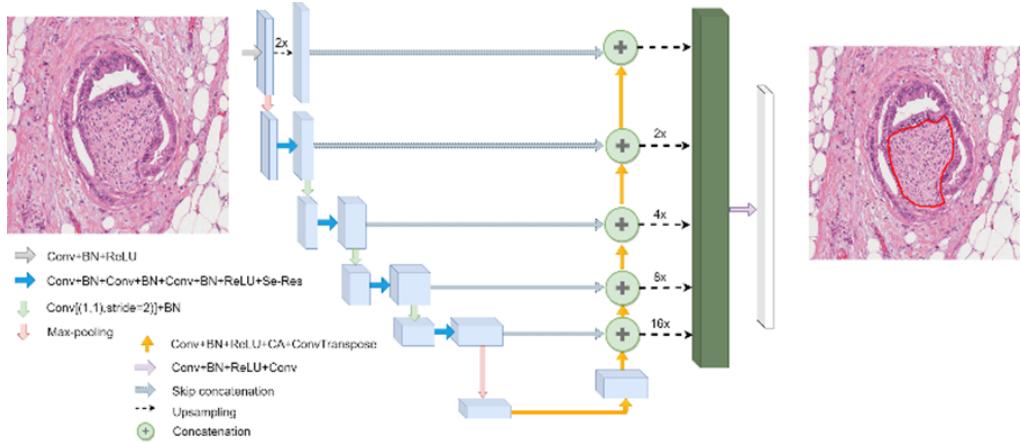
### 4.3 Automatická detekcia perineurálnej invázie

Cieľom práce [29] bolo vyvinúť plne automatickú dvojstupňovú metódu hlbového učenia, ktorá môže pri ochoreniach rakoviny asistovať lekárom včasne a presne odhaliť perineurálnu inváziu vo viacerých orgánoch. Svojím znamenitým výsledkom získala víťazstvo v súťaži PAIP 2021, v ktorej dosiahla F1-skóre **59,7 %** a značne sme sa ňou inšpirovali pri riešení tejto diplomovej práce.

Počas predspracovania pôvodné WSI snímky s vysokým rozlíšením, vytvorené nasnímaním preparátov zafarbených hematoxylínom a eozínom zariadením Aperio AT2 pri 20-násobnom priblížení, rozdelili na menšie obrazové dáta s veľkosťou 1024x1024 px metódou posuvného okna a na odstránenie netkanivovej oblasti použili metódu OTSU. Na augmentáciu dát použili štan-

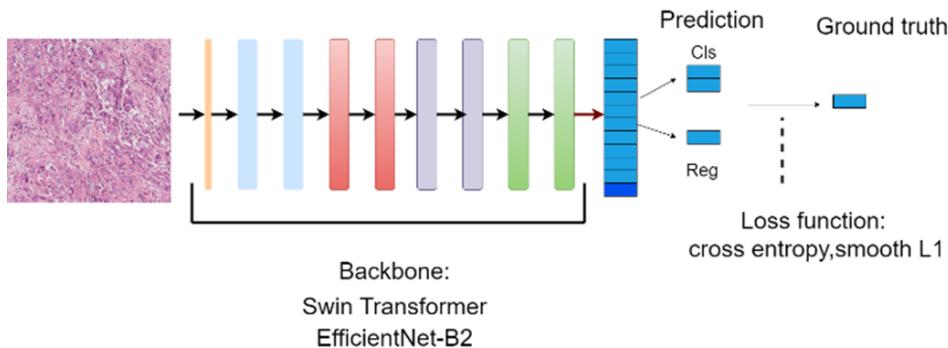
dardné metódy geometrických transformácií, akými sú horizontálne a vertikálne preklopenie, náhodné zmeny mierky, náhodné orezanie a náhodné otáčanie a aj metódy úpravy farieb ako náhodná zmena odtieňa a sýtosti farieb.

V prvej fáze segmentovali perineurálnu inváziu pomocou modifikovaného modelu *U-Net*, ktorý je zobrazený na obrázku 4.7. Konvolučné bloky v časti enkódera pôvodnej *U-Net* však nahradili prepracovanejším modulom *SE-Res* (*Squeeze-and-Excitation* reziduálny modul), ktorý slúžil na zachytenie kanálových závislostí črt, čo pomáhalo propagovať informatívnejšie príznaky a potlačiť tie menej užitočné. Do časti dekódera vložili *CA* (*Coordinate attention*) modul na každú úroveň rozlíšenia na zachytenie medzikanálových a smerovo orientovaných informácií citlivých na polohu. Medzi blokmi enkódera a dekódéra zachovali skokové prepojenia pôvodnej siete *U-Net*, čo zabezpečovalo agregáciu príznakov medzikanálových vzťahov a presné informácie o ich polohe v dekodéri, na získanie presnejších výsledkov segmentácie. Kedže v trénovacom datasete bola veľká nerovnováha tried v dôsledku menšieho počtu dát, ktoré obsahovali perineurálnu inváziu (pozitívne vzorky) v porovnaní s dátami bez perineurálnej invázie (negatívne vzorky), na začiatku každej epochy vybrali podobný počet pozitívnych a negatívnych dát. V každej epoce použili všetky pozitívne dátá, ale náhodne odobrali vzorky negatívnych dát, čím sa im podarilo natrénovať segmentačný model, ktorý si zachováva nielen vysokú úroveň presnosti ale aj vysokú senzitivitu. Kedže morfológia nádorov sa v rôznych orgánoch pomerne odlišuje, natrénovali spolu 3 modely, pre každý orgán (hrubé črevo, pankreas, prostata) zvlášt.



Obr. 4.7: Celková štruktúra navrhnutej neurónovej siete siete použitej pri segmentácii perineurálnej invázie a pri segmentácii nervov [29].

V druhej fáze segmentovali nervy a klasifikovali nádory, pričom pri segmentácii nervov použili rovnaký segmentačný model, no dátou použité pri trénovaní boli zjednotením dát pre všetky tri orgány (narozdiel od segmentácie perineurálnej invázie) a natrénovali iba jeden model, keďže morfológia nervov je v rôznych orgánoch podobná. Pre klasifikáciu nádorov, znázornených na obrázku 4.8, použili ako kostru siete *EfficientNet-B2* a *Swin* transformátor. Vstupom do tejto siete boli menšie obrazové dátá extrahované z WSI snímok s vysokým rozlíšením.



Obr. 4.8: Architektúra neurónovej siete na klasifikáciu nádorov. Na zmiernenie pretrénovalenia je pridaná regresná vetva s umiernenou stratovou funkciou L1. Na dokončenie klasifikačného postupu je použitá klasifikačná vetva so stratovou funkciou križovej entropie [29].

Na záver boli predikované segmentačné masky perineurálnej invázie objavené v prvom kroku overené pomocou klasifikácie nádorov a segmentácie nervov z druhého kroku. Ak sa zistilo, že vysegmentované línie perineurálnej invázie sa vyskytovali v oblasti, v ktorej boli identifikované nervy alebo bola daná snímka klasifikovaná ako nádorová, potvrdila sa tak predikcia perineurálnej invázie a vysegmentované línie boli ponechané. V opačnom prípade, ak výsledky segmentácie nervov a klasifikácie nádorov nezodpovedali predikovaným oblastiam perineurálnej invázie, vysegmentované línie perineurálnej invázie boli odstránené. Tento postup bol dôležitý na zabezpečenie presnosti a spolahlivosti predikcie perineurálnej invázie a minimalizáciu falošne pozitívnych predikcií.

# Kapitola 5

## Opis riešenia

Táto práca sa zameriava na vývoj medicínskej technológie s využitím pokročilých techník umelej inteligencie a jedným z jej hlavných cieľov je vytvorenie sofistikovaného algoritmu na automatickú detekciu perineurálnej invázie. Perineurálna invázia je významným klinickým aspektom pri ochoreniach rakoviny, ktorý vyžaduje dôkladnú a presnú diagnostiku, a preto je dôležité vyvinúť spoloahlivé a efektívne nástroje na jej identifikáciu.

Pri našom riešení sme sa značne inšpirovali prácou [29], ktorá sa zaoberala automatickou detekciou perineurálnej invázie pri rakovine viacerých orgánov. Práca [29] sa opierala o dvojstupňovú metódu hlbokého učenia a je podrobne opísaná v predchádzajúcej kapitole 4.3. Počas našich experimentov a trénovaní modelov umelých neurónových sietí sme použili rovnaký dataset [1] popísaný v podkapitole 5.2. Avšak, narozdiel od práce [29], sme sa obmedzili len na histopatologické snímky jedného orgánu, konkrétnie pankreasu.

Našim cieľom bolo preskúmať možnosť dekompozície komplexnej úlohy segmentácie perineurálnej invázie na viacero špecifickejších podproblémov a natrénovať špecializované modely neurónových sietí, ktoré by mali byť schopné tieto podproblémy riesiť a následne spolupracovať na dosiahnutí celkového ciela automatickej detekcie perineurálnej invázie. Veríme, že prístup zameriavania sa každého modelu na konkrétnu úlohu spracovania histologických obrazov môže viesť k zvýšenej presnosti a spoloahlivosti celkového výstupu.

Histopatologické snímky často disponujú veľmi vysokým rozlíšením s obrovským množstvom detailov, čo predstavuje výzvu pri ich spracúvaní v dôsledku veľkých pamäťových nárokov, a mnohokrát je teda nevyhnutné ich prvotné predspracovanie. Identifikácia tenkých línií perineurálnej invázie v týchto snímkach vyžaduje značné úsilie nielen kvôli veľkému rozlíšeniu, ale aj kvôli vysokej komplexnosti histopatologických obrazových dát. Keďže vychádzame z faktu, že klúčovou prerekvizitou pre výskyt perineurálnej invázie je prítomnosť nádoru v okolí nervu, môžeme celkový postup pre túto úlohu granularizať na viacero špecifickejších podproblémov, akými sú klasifikácia nádorov, segmentácia nervov a samotná segmentácia perineurálnej invázie. Výstupy zo špecifickejších úloh klasifikácie nádorov a segmentácie nervov môžu byť ďalej spracované a využité ako dodatočné hodnotné informácie následnou segmentáciou perineurálnej invázie, čím umožníme dosiahnuť izolovanosť a špecializáciu jednotlivých modelov na konkrétné problémy. Pri riešení našej práce sme úlohu segmentácie perineurálnej invázie v histopatologických snímkach rozdelili na nasledujúce podproblémy:

1. **Predspracovanie vstupných obrazových dát** - rozdelenie snímkov s obrovským rozlíšením na menšie obrazové dáta (angl. patches) a ich následná normalizácia. Pri trénovaní modelov neurónových sietí je tiež dôležité použiť augmentačné techniky, akými sú horizontálne preklopenie, vertikálne preklopenie, náhodné zmeny mierky, náhodné otáčanie a náhodné zmeny odtieňa a sýtosti farieb, s cieľom vytvoriť modely invariantné voči geometrickým a farebným odchýlkam.
2. **Klasifikácia nádorov** - binárna klasifikácia predspracovaných histopatologických snímok na nádorové a nenádorové, čo vyžaduje vytvorenie modelu, ktorý je schopný efektívne rozlíšiť štrukturálne a bunkové vzory charakteristické pre oblasti s nádorom od normálnych tkanív.
3. **Segmentácia nervov** - detekcia oblastí, v ktorých sa nachádzajú nervy, pričom je potrebné identifikovať a oddeliť nervové štruktúry od okolitého tkaniva, čo je aj jedným z kritických krokov pri detekcii perineurálnej invázie.

4. **Segmentácia perineurálnej invázie** - segmentácia línií perineurálnej invázie s využitím výstupov z klasifikácie nádorov a segmentácie nervov. Cieľom je presne lokalizovať oblasti perineurálnej invázie, čo môže poskytnúť dôležité informácie o progresii nádoru a jeho invazívnom potenciáli.
5. **Spracovanie výstupov** - združovanie predikovaných výsledkov jednotlivých modelov pre menšie obrazové dátá extrahované počas predspracovania, ich opäťovné zlučovanie do jedného celku s pôvodným rozlíšením a následná vizualizácia týchto predikcií.

Kompletný modularizovaný model, ktorý sme vytvorili na základe uvedenej dekompozície úlohy segmentácie perineurálnej invázie, je opísaný v podkapitole 5.1. V podkapitole 5.3 sa zaobráme procesom predspracovania a prípravy dát na trénovacie účely jednotlivých modelov neurónových sietí. Architektúra a postup trénovania modelu neurónovej siete na klasifikáciu nádorov je popísaná v podkapitole 5.4 a podkapitola 5.5 je venovaná modelu neurónovej siete na segmentáciu nervov. Detailný proces segmentácie perineurálnej invázie a naše experimenty a výsledky sú popísané v podkapitole 5.6. Na záver poskytujeme celkové zhnutie dosiahnutých výsledkov našej práce, ako aj možné smery jej rozšírenia a vylepšenia 6.

## 5.1 Kompletný model

Náš navrhnutý model pozostával z piatich izolovaných, no navzájom prepojených modulov, ktoré spolupracovali pri analýze medicínskych obrazových dát a je vizualizovaný na obrázku 5.1. Každý z modulov sa zameriaval na vykonávanie špecifickej úlohy. Definovali sme týchto päť modulov: Preprocesor, Klasifikátor nádorov, Modul segmentácie nervov, Modul segmentácie perineurálnej invázie a Postprocesor.

**Preprocesor** slúžil na predspracovanie vstupných dát. Vykonával extrakciu menších obrazových vzoriek zo vstupných histopatologických snímok s vysokým rozlíšením a následne tieto menšie úseky normalizoval. Rozdelenie vstup-

ných obrazových dát na menšie časti bolo potrebné najmä kvôli pamäťovým obmedzeniam, keďže ich nebolo možné celé priamo použiť ako vstup do neurónovej siete. Snímka bola postupne prechádzaná posuvným oknom s veľkosťou 1024x1024 px s konfigurovateľným prekryvom posunu. Prekryv posuvného okna zabezpečoval zníženie rizika straty dôležitých informácií na okrajoch extrahovaných obrazových úsekov a zvyšoval celkové pokrytie vstupnej snímky. Pri našich experimentoch sme použili prekryv 0,5 (alebo 50 %), čo znamená, že veľkosť posunu bola 512 px. Okno sa najprv posúvalo v horizontálnom smere, a po prejdení celej šírky snímky sa znova zarovnalo na začiatok, avšak o 512 px nižšie vo vertikálnom smere. Tento proces prebiehal až pokým sa postupne spracovala celá snímka. Algoritmus bol navrhnutý ako generátor, čo znamená, že po extrakcii každého úseku čakal na dokončenie spracovania ostatnými modulmi. Tento prístup výrazne minimalizoval pamäťové nároky potrebné na kompletné spracovanie snímky. Obrazový úsek bol následne zmenšený z pôvodnej veľkosti 1024x1024 px na 512x512 px kvôli pamäťovým obmedzeniam počas trénovalia modelov neurónových sietí. Spolu s týmto obrazovým úsekom bola generovaná aj jeho pozícia (súradnice) v pôvodnej snímke, ktorá ďalej slúžila na združovanie čiastkových masiek počas spracúvania výstupov.

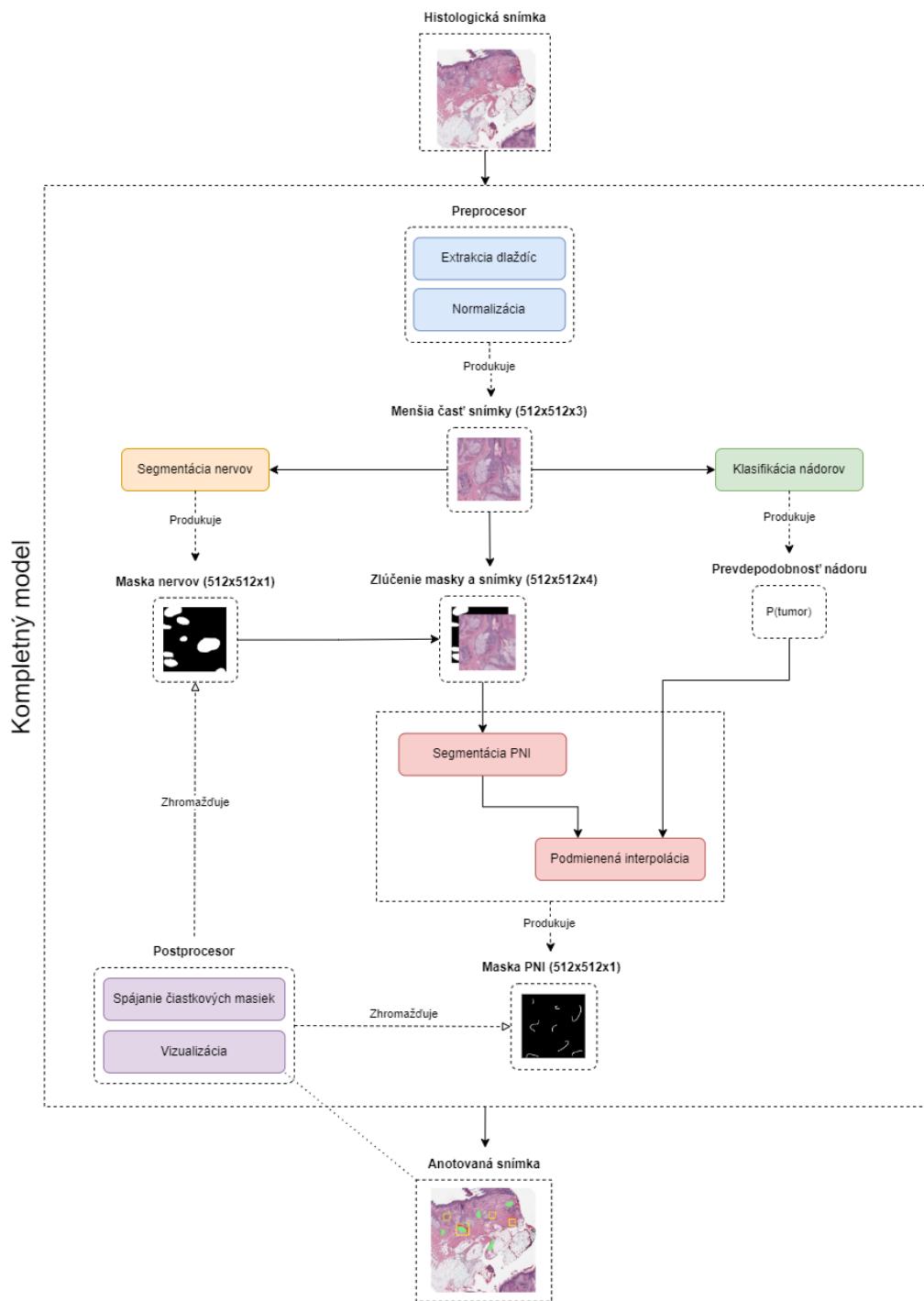
**Klasifikátor nádorov** obsahoval model neurónovej siete určenej na binárnu klasifikáciu histopatologických snímok na nádorové a nenádorové. Vstupom do modulu bola 3-kanálová menšia časť snímky s rozmermi 512x512 px extrahovaná Preprocesorom. Výstupom z tohto modulu bolo reálne číslo v intervale  $[0, 1]$ , ktoré reprezentovalo predikovanú hodnotu pravdepodobnosti, že je snímka nádorová. Táto predikcia bola ďalej poskytnutá Modulu segmentácie perineurálnej invázie. Architektúra a proces trénovalia modelu neurónovej siete na klasifikáciu nádorov sú popísané v podkapitole [5.4](#).

**Modul segmentácie nervov** zahŕňal segmentačný model neurónovej siete určenej na segmentáciu nervov v histopatologických snímkach opísaný v podkapitole [5.5](#). Vstup do tohto modulu bol rovnaký ako vstup do Klasifikátora nádorov, a to 3-kanálová menšia časť snímky s rozmermi 512x512 px extrahovaná modulom Preprocesora. Výstupom modulu bola 1-kanálová segmentačná

maska s predikovanými oblastami nervov. Táto maska bola následne zlúčená s časťou snímky tak, že sa do nej integrovala ako 4-tý kanál. Takto obohatená 4-kanálová vzorka bola následne použitá ako vstup pre Modul segmentácie perineurálnej invázie.

**Modul segmentácie perineurálnej invázie** obsahoval model neurónovej siete na segmentáciu perineurálnej invázie rozšírený o podmienení interpoláčnú vrstvu. Ako vstup bola tomuto modulu poskytnutá 3-kanálová časť snímky obohatená o 1-kanálovú segmentačnú masku nervov z Modulu segmentácie nervov a predikovaná pravdepodobnosť nádoru z Klasifikátora nádorov. Modul najprv na základe vstupnej 4-kanálovej vzorky vykonal predikciu segmentačnej masky línií perineurálnej invázie. Následne táto predikovaná maska spolu s predikciou pravdepodobnosti nádoru vchádzala do vrstvy podmienenej interpolácie, v ktorej sa všetky hodnoty v maske väčšie ako pravdepodobnosť nádoru interpolovali na priemer daných hodnôt. Výstupom bola predikovaná 1-kanálová maska perineurálnych invázií. Proces trénovania, architektúra a experimenty vykonané pri implementácii modelu tejto segmentačnej siete sú popísané v podkapitole [5.6](#).

**Postprocesor** slúžil na spracovanie čiastkových výstupov jednotlivých modulov. Na začiatku spracúvania bol nainicializovaný vstupnou histologickou snímkou v úplnom rozlíšení, pričom si vytvoril prázdne 1-kanálové masky nervov a perineurálnych invázií s rovnakými rozmermi. Počas spracúvania každú iteráciu zhromaždil výstupnú masku nervov z Modulu segmentácie nervov a výstupnú masku línií perineurálnej invázie z Modulu segmentácie perineurálnej invázie. Tieto čiastkové výstupy následne pridal do svojich celkových masiek na pozície poskytnuté Preprocesorom. Tam, kde sa predikované čiastkové masky prelínali (pri použití prekryvu počas extrakcie), sa každý pári takýchto prelínajúcich sa predikovaných hodnôt upravil na ich priemer. Na konci spracúvania bola pôvodná snímka transparentne prekrytá predikovanými maskami nervov a perineurálnych invázií a následne vizualizovaná.

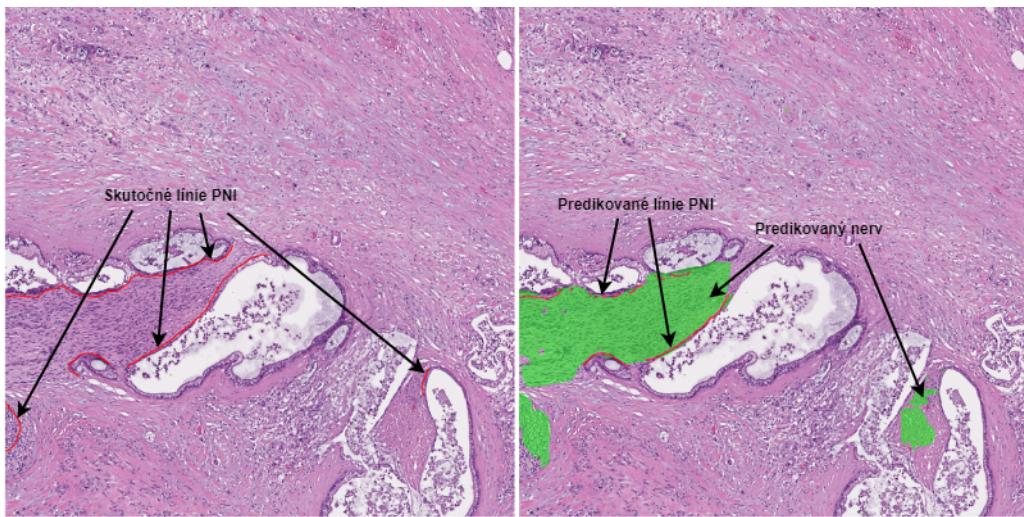


Obr. 5.1: Zobrazenie architektúry vysokej úrovne kompletného modelu určeného na segmentáciu nervov a perineurálnej invázie.

V porovnaní s prácou [29], v ktorej priamo segmentovali línie perineurálnej invázie v prvom kroku a následne overili tieto predikcie prostredníctvom klasifikácie nádorov a segmentácie nervov v druhom kroku, pričom pri negatívnom výsledku overenia odstránili predikované línie perineurálnej invázie, sme sa snažili navrhnúť sofistikovanejšieho prístup.

Namiesto úplnej závislosti od predikcií modelov segmentácie nervov a klasifikácie nádorov sme ich výstupy použili ako ďalšie informácie pre samotný model segmentácie perineurálnej invázie.

Vstupným údajom do nášho kompletného modelu mohla byť celá histopatologická snímka alebo aj jej menšia časť s rozmermi minimálne 1024x1024 px. Zobrazenie predikcií modelu pre menšiu časť snímky s veľkosťou 4096x4096 px môžeme pozorovať na obrázku 5.2. Model preukázal pomerne dobrú úspešnosť pri identifikácii oblastí nervov a perineurálnej invázie v ľavej časti snímky, avšak v pravej dolnej časti sú jeho predikcie oblastí nervov menej presné, čo ovplyvnilo aj samotnú predikciu perineurálnej invázie, ktorú v danej časti nedodhalil. Tento nedostatok v predikcii nervových tkanív mohol byť zapríčinený absenciou trénovacích dát, ktoré by zahŕňali prípady nervov obklopených nádorovými bunkami. Ďalším dôvodom mohla byť nedostatočne reprezentatívna vzorka dát s oblastami nervov, na ktorej bol náš model natrénovaný, ako sme ďalej popísali v podkapitole 5.5.



Obr. 5.2: Vizualizácia predikcií oblastí nervových tkániv a línií perineurálnych invázií v histopatologickej snímke s veľkosťou  $4096 \times 4096$  px vykonaných našim modelom. Na obrázku vľavo sú červenou farbou označené skutočné línie perineurálnej invázie. Skutočné masky oblastí nervov neboli pre snímky s perineurálnou inváziou poskytnuté. Obrázok vpravo predstavuje výstup náslovo modelu, pričom zelenou farbou sú zvýraznené oblasti nervov a červenou línie perineurálnej invázie.

## 5.2 Dataset

Dataset [1], ktorý sme v tejto práci použili je vytvorený z originálnych snímok celých histologických preparátov (angl. whole slide images) vo formáte *SVS* naskenovaných zariadením *Aperio AT2* pri 20-násobnom priblížení. Všetky tieto preparáty boli zafarbené hematoxylínom a eozínom. Vzorky boli odobraté pacientom, u ktorých bola histologicky diagnostikovaná prítomnosť duktálneho adenokarcinómu alebo adenokarcinómu kolorekta, prostaty alebo pankreasu.

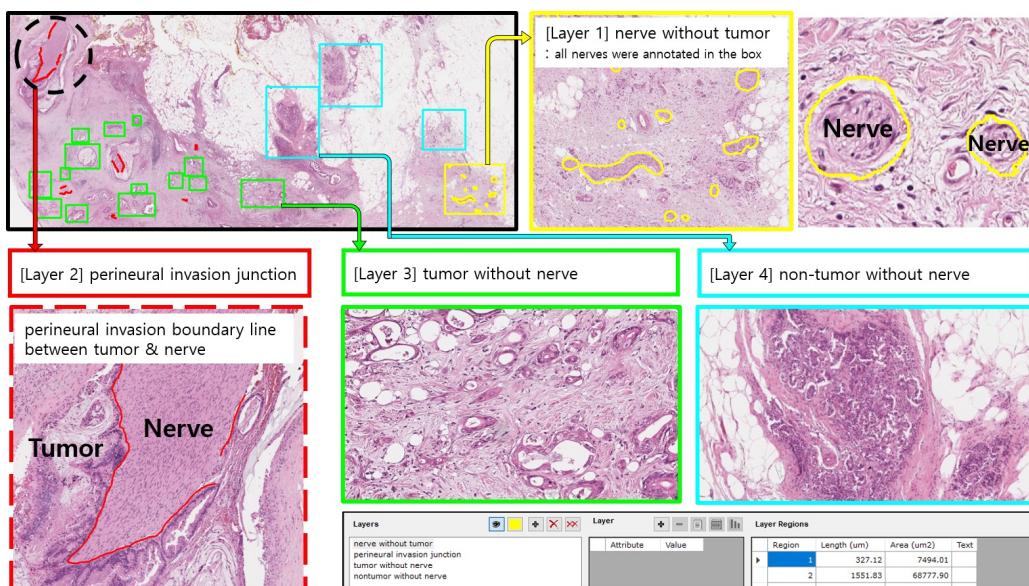
Celkový počet snímok (whole slide images) vo formáte *SVS* pre jednotlivé datasety bol nasledovný (Hrubé črevo/Prostata/Pankreas):

- Trénovací dataset: 150 WSI snímok (50/50/50)
- Validačný dataset: 30 WSI snímok (10/10/10)
- Testovací dataset: 60 WSI snímok (20/20/20)

Pre trénovací dataset boli poskytnuté anotácie vo formáte *XML*. Vizualizácia týchto anotovaných snímok je zobrazená na obrázku 5.3. Anotácie obsahovali 4 vrstvy a boli manuálne vytvárané štyrmi odbornými patológmi:

- **1. vrstva:** nerv bez nádoru (presne vysegmentované oblasti nervov)
- **2. vrstva:** línie perineurálnej invázie
- **3. vrstva:** oblasť s nádorom bez nervu
- **4. vrstva:** oblasť bez nádoru a bez nervu

Oblasti nervov a línií perineurálnych invázií boli poskytnuté ako detailné segmentačné masky, ktoré presne vymedzovali tieto histopatologické nálezy. Pre oblasti, v ktorých sa nachádzali nádorové bunky bez prítomnosti nervov, neboli v datasete poskytnuté presné segmentácie takýchto nádorových tkanív. Namiesto toho sme mali k dispozícii iba celkové oblasti, v ktorých boli zistené nádorové štruktúry, čo môžeme pozorovať aj na obrázku s vizualizáciou anotovaných snímok 5.3.



Obr. 5.3: Zobrazenie anotácií v trénovacom datasete [1]. Dataset obsahoval 4 vrstvy označení: prvú vrstvu tvorili presne vysegmentované nervy, v druhej vrstve sa nachádzali označenia hraničnej línie perineurálnej invázie medzi nádorovým tkanivom a nervom, v tretej vrstve bola označená oblasť, v ktorej sa nachádzal tumor bez nervových tkanív a v štvrtnej vrstve oblasť bez nádorov a nervov.

V rámci našej práce sme sa rozhodli zameriavať výlučne na analýzu histopatologických snímok pankreasu. S ohľadom na dostupnosť anotácií sme sa rozhodli využiť trénovací dataset, ktorý obsahoval anotácie pre 50 takýchto snímok. Tieto anotácie sa stali základom pri našom ďalšom postupe, predovšetkým na trénovanie a evaluáciu výsledkov použitých modelov neurónových sietí. V rámci tohto procesu sme z trénovacieho datasetu extrahovali aj validačný a testovací súbor dát. Originálne validačné a testovacie dátá, ktoré neobsahovali anotácie, sme pri nášej práci nezahrnuli.

## 5.3 Predspracovanie datasetu

Predspracovanie dát je jednou z najdôležitejších častí hlbokého učenia a predstavuje kľúčovú úlohu počas nasledovného riešenia problémov prostredníctvom modelov neurónových sietí.

Prvým krokom v našej práci bola transformácia anotácií dostupných v trénovacom datasete na vhodnú reprezentáciu, napokoľko boli poskytnuté vo formáte XML. S využitím skriptu poskytnutého organizáciou počas súťaže *PAIP 2021* sme z týchto anotácií vytvorili segmentačné masky vo formáte TIF (z angl. Tagged Image File).

Snímky celých histologických preparátov majú často obrovské rozlíšenie a dosahujú rozmery niekoľko desaťtisícov pixelov, čo kvôli vysokým pamätovým a výpočtovým nárokom predstavuje výzvu pre trénovanie neurónových sietí. Celé gigapixelové WSI snímky sú príliš veľké na to, aby sa mohli spracovať v pamäti grafickej karty naraz. Preto je zvyčajne nevyhnutné, aby tieto snímky boli pred trénovaním hlbokých neurónových sietí podrobene predspracovaniu.

Jednou z bežných stratégií, ktorá umožňuje spracovanie WSI na grafickej karte, je rozdelenie snímky na menšie obrazové dátá (angl. patches). Snímka je v tomto prípade prechádzaná posuvným oknom s menšími rozmermi a postupne sú z nej extrahované menšie obrazové dátá.

Alternatívou k tomuto procesu je použitie celej WSI snímky, avšak v jej komprimovanej reprezentácii. Na zakódovanie obrazových dát do menšej reprezentácie sa rovnako používa viacero postupov a jedným z nich je napríklad využitie konvolučnej neurónovej siete na kódovanie obrazových dát natrénovanej na odlišnom súbore údajov.

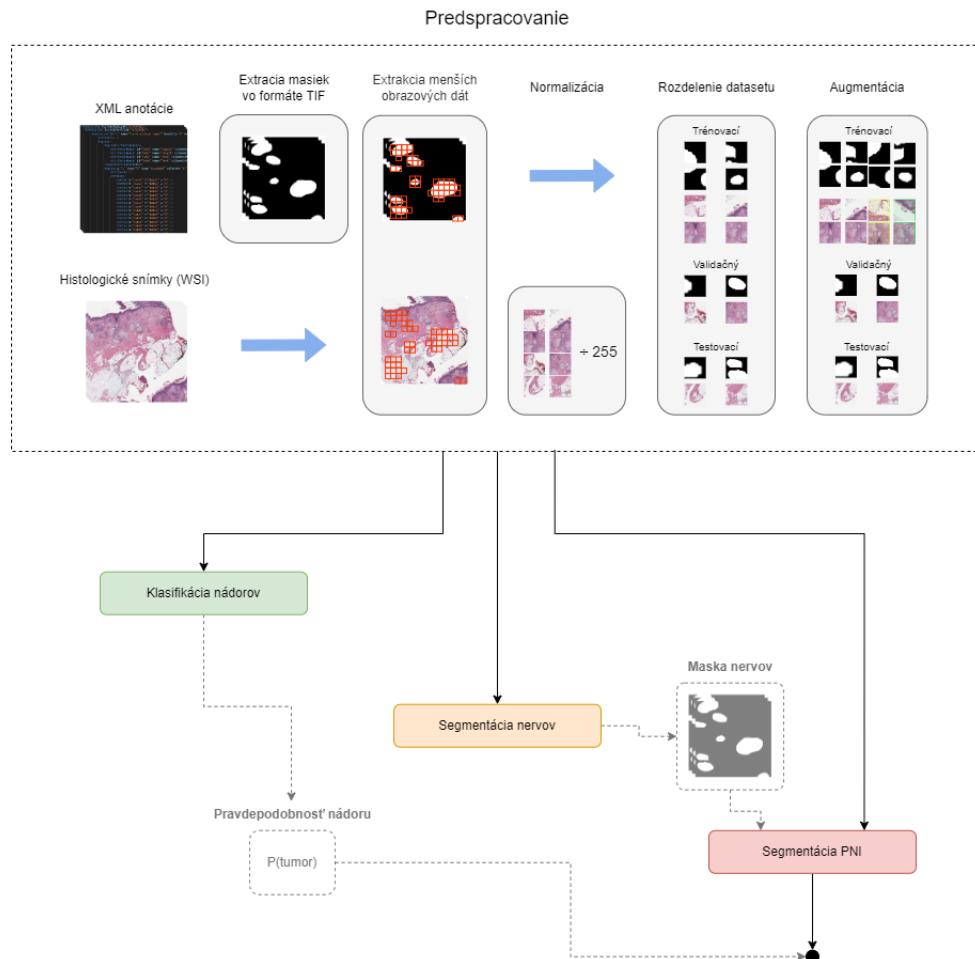
My sme zvolili prvú z týchto možností, a teda sme snímky postupne prechádzali a rozdeľovali na menšie obrazové dátá.

Hodnoty pixelov v extrahovaných snímkach boli kladné celé čísla v rozsahu  $[0, 255]$ . Hoci tieto hodnoty pixelov môžu byť priamo prezentované modelom neurónových sietí v ich surovom formáte, môžu mať za následok narušenie alebo spomalenie procesu učenia. Je preto dobrú praxou normalizovať hodnoty pixelov tak, aby každá hodnota pixela bola racionálne číslo v rozsahu

$[0, 1]$ . To sme dosiahli vydelením hodnôt všetkých pixelov najväčšou prípustnou hodnotou, a to 255. Tento proces sme vykonávali vo všetkých kanáloch bez ohľadu na skutočný rozsah hodnôt pixelov, ktoré boli v danej snímke prítomné.

Extrahované menšie snímky sme dalej počas tréningu spolu s ich príslušnými maskami rozdelili na trénovací, validačný a testovací dataset. Trénovací dataset bol následne ešte augmentovaný metódami ako horizontálne preklopenie, vertikálne preklopenie, náhodné zmeny mierky, náhodné otáčanie a náhodné zmeny odtieňa a sýtosti farieb s cieľom vytvoriť model invariantný voči geometrickým a farebným odchýlkam.

Proces predspracovania obrazových dát a vytvorenia trénovacích, validačných a testovacích datasetov je zobrazený na obrázku [5.4](#).



Obr. 5.4: Zobrazenie postupu predspracovania obrazových dát a ich anotácií a vytvorenia datasetov na trénovanie modelov neurónových sietí.

### 5.3.1 Extraktcia masiek

Anotácie histopatologických snímok vytvorené štyrmi odborníkmi boli poskytnuté vo formáte XML. Kedže model neurónovej siete určenej na segmentáciu vyžaduje pri svojom trénovaní segmentačné masky, museli sme XML súbory transformovať na TIF súbory. Sú to v podstate 1-kanálové obrazové dátá s hodnotami pixelov rovným hodnotám anotácií na danej konkrétnej pozícii vo WSI snímke.

Extrakciu týchto masiek sme vykonávali pomocou skriptu poskytnutého

organizáciou v rámci súťaže *PAIP 2021*. Skript postupne načítaval SVS snímky a ich príslušné XML anotácie, zistil rozmery snímky a podľa toho vytvoril segmentačné masky vo formáte TIF. Extrahované masky boli rozmermi 4-krát menšie ako reálna WSI snímka z dôvodu urýchlenia procesu a zmenšenia pamäťových nárokov. Počas extrakcie menších obrazových dát sme ďalej túto kompresiu kompenzovali prepočítavaním pomeru rozlíšenia masky k rozlíšeniu snímky.

Výsledné 1-kanálové TIF súbory obsahovali kontúry nervov s hodnotou pixelov 1, línie perineurálnej invázie 2, oblasti s nádorom bez nervov 13 a oblasti bez nervov a nádorov s hodnotou pixelov 14.

### 5.3.2 Extrakcia menších obrazových dát

Kedže WSI snímky sú príliš veľké na to, aby sa zmestili do pamäte grafickej karty, rozhodli sme sa ich rozdeliť na menšie obrazové dátá.

Kvôli vysokým pamäťovým nárokom sme implementovali generátor, ktorý pri vytváraní datasetu postupne načítał WSI snímku vo formáte SVS a jej príslušnú masku vo formáte TIF extrahovanú v predošej fáze a postupne z nich generoval menšie obrazové dátá s veľkosťou **1024x1024 px**. Generátor vždy spracovával iba aktuálnu časť snímky, čo nám pomohlo optimalizovať pamäťové požiadavky.

Masku sme postupne prechádzali oknom s veľkosťou 256x256 px (kedže je maska rozmermi 4-krát menšia ako WSI snímka, reálna veľkosť okna bola 1024x1024 px) s prekryvom 0.5 (každý posun sa vykonal len o 128 px) najprv v horizontálnom smere, a po prejdení celej šírky masky sme okno znova zarovnali na začiatok a posunuli vo vertikálnom smere. Pri každom vertikálnom posune sme však dopredu preskúmali celú aktuálnu šírku masky, pričom sme overovali, či sa v nej nachádzajú oblasti záujmu (označenia nervov, nádorov, perineurálnych invázií a označenia oblastí bez nádorov a nervov). Ak sa v nej žiadne takéto oblasti nenachádzali, okno sme posunuli priamo vo vertikálnom smere, čo nám umožnilo tento proces výrazne optimalizovať a urýchliť.

Samotnú extrakciu sme vykonali iba vtedy, ak sa v maske aktuálneho

výrezu okna nachádzala pre nás relevantná oblast. To, či bola aktuálna časť snímky relevantná, sme pre nervy, nádory a oblasti bez nervov a nádorov určovali tak, že sme spočítali množstvo pixelov s označením a vypočítali, aké percentuálne pokrytie mali v celkovom rozlíšení aktuálnej časti výseku. Ak táto časť relevantnej oblasti spĺňala nastavený minimálny prah, ktorý sme pre nervy zvolili **0,05** (čiže ak aspoň 5 % aktuálnej časti snímky predstavovala nerv) a pre nádory a oblasti bez nádorov a nervov **0,8** (80 %), časť snímky sa spracovala. Pre oblasti s perineurálnou inváziou sme iba spočítali počet pixelov označujúcich línie perineurálnej invázie a snímku sme spracovali iba vtedy, ak obsahovala aspoň **1500 pixelov** s daným označením.

Pri pozitívnej detekcii relevantnej oblasti sa extrahovaná časť z masky naškalovala na veľkosť 1024x1024 px pomocou algoritmu *Nearest Neighbors*, aby sa zabránilo interpolácií pixelov. Následne sa extrahovala časť z WSI snímky, ktorá sa po prepočítaní nachádzala na rovnejšej pozícii a mala rovnakú veľkosť. Pre nervy a perineurálne invázie sa následne časť masky spolu s časťou snímky uložili. Pre nádory a oblasti bez nádorov a nervov sme uložili len extrahované časti snímky s označením ako nádorové, resp. nenádorové, keďže pre ne boli poskytnuté iba oblasti ich výskytu.

Takto sme dokázali extrahovať spolu **1048** snímok s nádormi a **863** bez nádorov a nervov s rozlíšením 1024x1024 px a **1415** snímok s nervami a **2018** s perineurálnou inváziou s rozlíšením 1024x1024 px spolu s ich príslušnými maskami.

## 5.4 Klasifikácia nádorov

Jednou z hlavných predispozícií výskytu perineurálnej invázie je prítomnosť nádorového tkaniva. Rozhodli sme sa preto vytvoriť model neurónovej siete navrhnutý na identifikáciu prítomnosti nádorových buniek v histopatologických snímkach. V poskytnutých anotáciach sa však nenachádzali presne vysegmentované oblasti nádorových štruktúr, ale iba ohraničujúce rámce označujúce miesta ich výskytu. Toto obmedzenie nás viedlo k použitiu binárnej klasifikácie s úlohou identifikovať prítomnosť, resp. neprítomnosť nádorových formácií na základe celkového kontextu daných snímok.

## Architektúra

Na binárnu klasifikáciu histopatologických snímok na nádorové a nenádorové sme sa rozhodli použiť model konvolučných neurónových sietí *ResNet-50*, predtrénovaný na datasete *ImageNet*. Dataset *ImageNet* síce neobsahuje histopatologické snímky a snímky v tomto datasete sa výrazne odlišujú od histopatologických údajov, no takto predtrénované siete možu dosahovať dobré výsledky aj na histopatologických dátach. Za poslednú vrstvu modelu sme pridali plne prepojenú vrstvu s rozmermi 16x16x128 a aktiváciou *ReLU*, nasledovanú združovacou vrstvou a klasifikačnou vrstvou s aktiváciou sigmoid. Architektúra tejto neurónovej siete je zobrazená na obrázku 5.5. Predtrénovaný model *ResNet-50* slúžil ako enkóder na extrakciu dôležitých príznakov zo vstupných snímok a vrstvy pridané na koniec modelu vykonávali samotnú klasifikáciu.

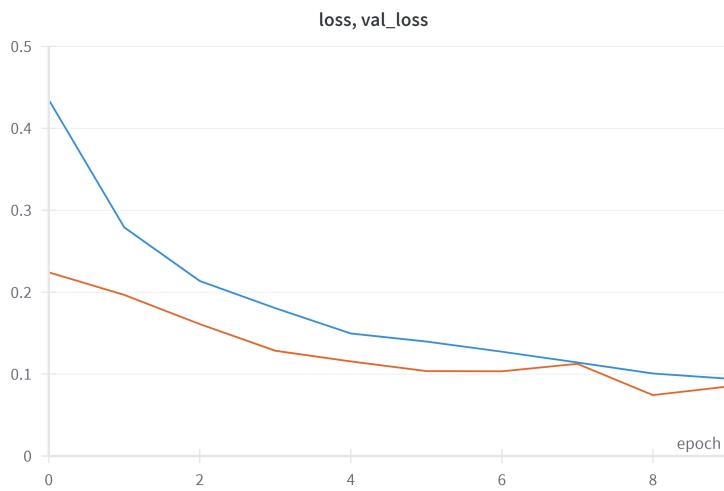


Obr. 5.5: Zobrazenie architektúry neurónovej siete na binárnu klasifikáciu histopatologických snímok na nádorové a nenádorové. Model sa skladá zo siete *ResNet-50*, ktorá slúži ako enkóder na extrakciu významných črt zo vstupných dát, nasledovanej klasifikátorom pozostávajúcim z plne prepojenej, združovacej a klasifikačnej vrstvy. Aktivačné vrstvy *ReLU* sú vo vizualizácii na zlepšenie prehľadnosti zámerne vyniechané.

## Trénovanie

Počas trénovania sme celú časť enkódera „zamrazili“ a trénovali tak iba klasifikačnú časť siete. Použili sme všetky snímky s rozlíšením **1024x1024 px** extrahované počas procesu predspracovania [5.3](#). Snímky bez nádorov a nervov a snímky s nervami bez nádorov sme označili ako negatívne vzorky, a snímky s nádormi a s perineurálnymi inváziami ako pozitívne. Kompletný dataset spolu obsahoval **5344** snímok, pričom **2278** malo negatívne a **3066** pozitívne označenie. Následne bol dataset náhodne rozdelený na trénovací, validačný a testovací v pomere **8:1:1**. Sieť bola trénovaná po dobu **10** epoch s veľkosťou dávky **16** a optimalizátorom *Adam*, s rýchlosťou učenia definovanou na **0.0001**.

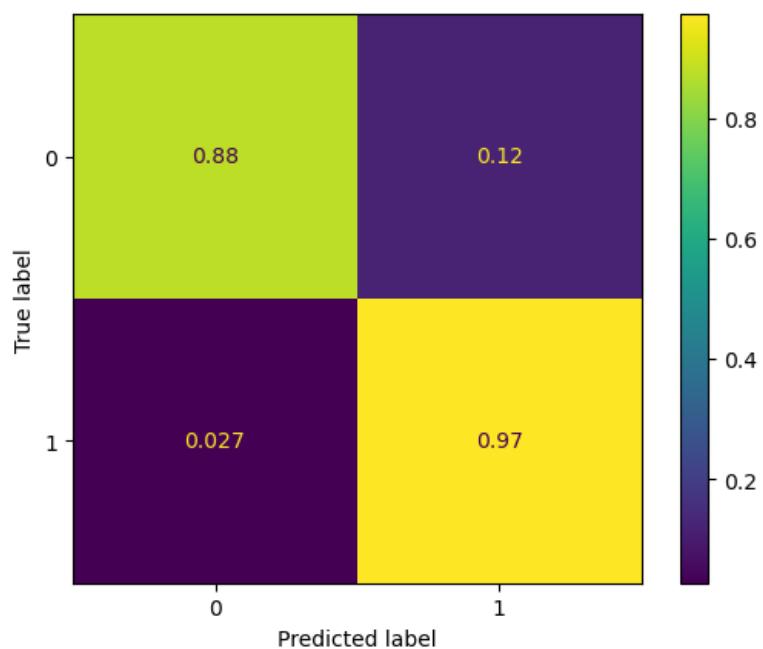
Trénovaciu (modrá krivka) a validačnú (oranžová krivka) chybu presnosti binárnej klasifikácie počas procesu trénovania môžeme pozorovať na diagrame [5.6](#). Po zhodnotení je zrejmé, že predtrénovaná neurónová sieť *ResNet-50* bola schopná efektívne extrahovať zo snímok relevantné príznaky, ktoré boli následne využité poslednými vrstvami modelu na dosiahnutie relatívne presnej klasifikácie. Sieť postupne konvergovala k minimalizácii chyby bez výrazných oscilácií aj vdaka nižšie nastavenej hodnote rýchlosťi učenia klasifikačných vrstiev.



Obr. 5.6: Diagram trénovacej (modrá krikva) a validačnej (oranžová krikva) chyby presnosti binárnej klasifikácie počas trénovania neurónovej siete na klasifikáciu histopatologických snímok na nádorové a nenádorové.

## Evaluácia

Natrénovaný model preukázal pri klasifikácii snímok v testovacom datasete vysokú úroveň presnosti s hodnotou **92,6 %** pri senzitivite **97,3 %**. Výsledky modelu, vizualizované prostredníctvom matice zámen vytvorenej počas evaluácie modelu na testovacom datasete, sú zobrazené na obrázku 5.7. Táto matica poskytuje komplexný pohľad na schopnosť modelu rozpoznávať nádorové a nenádorové snímky a demonštruje jeho schopnosť v týchto snímkach efektívne identifikovať relevantné vzory.



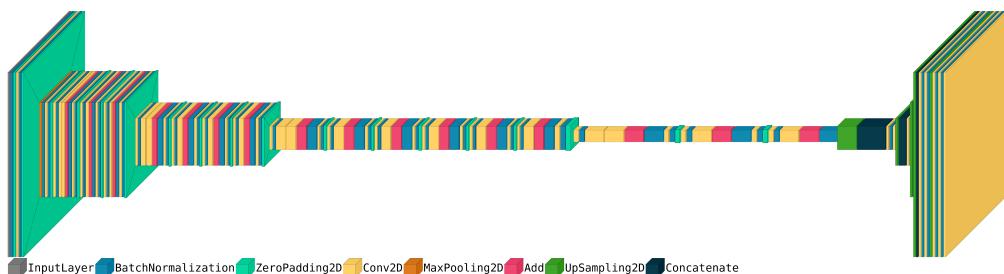
Obr. 5.7: Vizualizácia matice zámen, vytvorennej počas evaluácie natrénovanej neurónovej siete určenej na binárnu klasifikáciu nádorov na trénovacom datasete.

## 5.5 Segmentácia nervov

Perineurálna invázia je patologický proces, pri ktorom sa nádorové bunky šíria do okolia nervových štruktúr. Identifikácia oblastí nervových tkanív teda pri tomto procese predstavuje dôležitý faktor.

### Architektúra

S cieľom adresovať úlohu segmentácie nervov sme použili model neurónovej siete populárnej architektúry *U-Net*, ktorý obsahoval kostru *ResNet-50* a bol trénovaný na segmentáciu nervových tkanív v histopatologických snímkach. Architektúra tohto modelu je zobrazená na obrázku 5.8.



Obr. 5.8: Zobrazenie architektúry neurónovej siete na segmentáciu nervov v histopatologických snímkach. Model je sieť *U-Net* s kostrou *ResNet-50*, pričom vstupná vrstva má rozmer  $512 \times 512 \times 3$ . Rovnaká architektúra bola použitá aj pri segmentácii línií perineurálnej invázie, no s tým rozdielom, že vstupná vrstva obsahovala 4 kanály, pričom v 4-tom kanáli boli sieti poskytnuté segmentačné masky nervov. Aktivačné vrstvy *ReLU* sú vo vizualizácii na zlepšenie prehľadnosti zámerne vynechané.

### Trénovanie

Sieti boli počas procesu trénovalia poskytnuté všetky extrahované snímky oblastí s nervovým tkanivom a aj časť snímkov s nádormi (bez nervov) a snímky bez nádorov a nervov. Celkový počet týchto snímkov bol **2240** a boli rozdelené do trénovacieho, validačného a testovacieho datasetu v pomere **8:1:1**. Model sme trénovali po dobu **40** epoch s použitím optimalizátora *Adam* s rýchlosťou učenia nastavenou na **0.0003** pri veľkosti dávok **16**. Počas trénovalia sme monitorovali chybu siete segmentačnou metrikou **Dice koeficient**. Trénovacia (modrá krivka) a validačná (oranžová krivka) chyba je zobrazená na

diagrame 5.9. Sieť konvergovala k minimalizácii chyby relatívne rýchlo, avšak zo začiatku bola validačná chyba pomerne väčšia ako trénovacia, čo mohlo byť zapríčinené nedostatočne reprezentatívnou vzorkou poskytnutých dát v trénovacom datasete a nižšou veľkosťou dávok. V záverečnej fáze validačná chyba mierne oscilovala, čo môže byť dôsledkom tých istých faktorov, ale aj vysokou rýchlosťou učenia, ktorú sme v už tejto fáze mohli prispôsobiť.

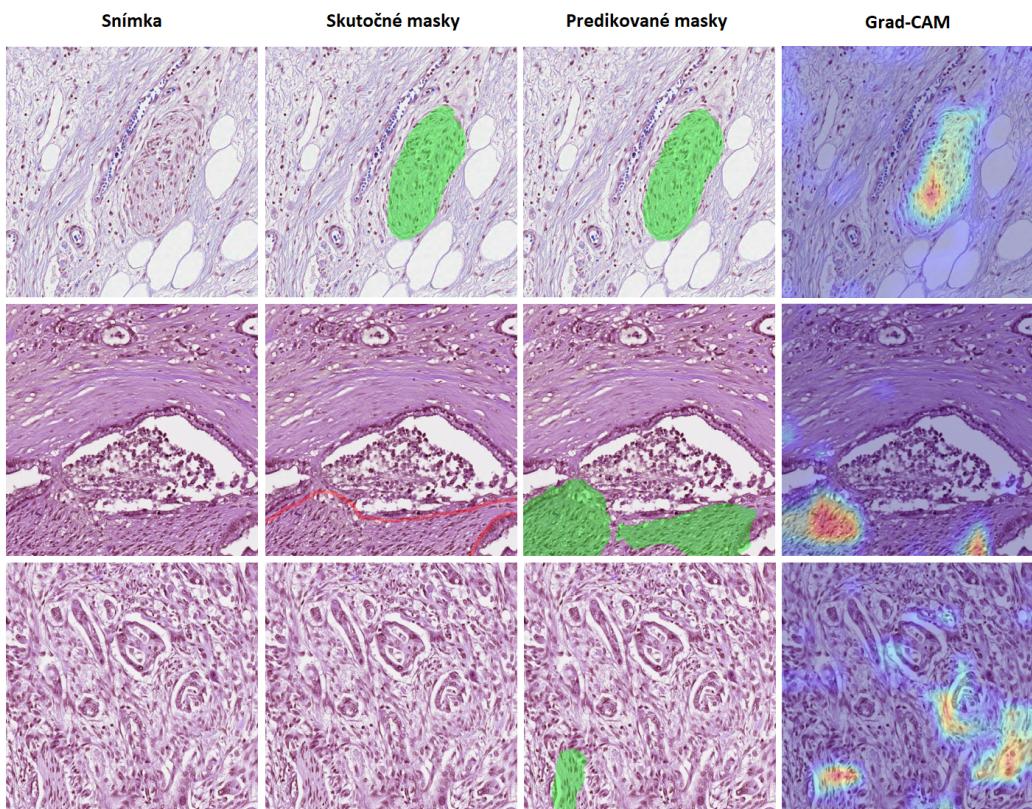


Obr. 5.9: Diagram trénovalej (modrá krvka) a validačnej (oranžová krikva) chyby segmentačnej metriky Dice koeficient počas trénovalia neurónovej siete na segmentáciu nervov v histopatologických snímkach.

## Evaluácia

Natrénovanú sieť sme následne evaluovali na testovacom datasete, pričom dosiahla F1-skóre (Dice koeficient) **87,5 %**. Príklady predikcií segmentačných masiek nervov spolu s teplotnými mapami získanými aplikovaním techniky *Grad-CAM* s cieľom pochopiť, ktoré časti snímkov boli dôležité počas rozhodovania siete, sú zobrazené na obrázku 5.10. Z analýzy vizualizácií vyplýva, že sieť dosahovala relatívne vysokú úspešnosť pri segmentácii oblastí nervov v snímkach bez prítomnosti nádorových buniek, no pri snímkach, v ktorých sa vyskytovala perineurálna invázia boli predikované masky fragmentovanejšie a menej presné. Tento jav mohol byť zapríčinený tým, že sieť počas trénovalia nemala k dispozícii histopatologické snímky, v ktorých sa nachádzalo nervové

tkanivo obklopené nádorovými bunkami, kdežde anotácie v takýchto snímkach boli poskytnuté len pre línie perineurálnej invázie. Pri snímkach bez nervov sieť niekedy predikovala falošne pozitívne výsledky, čo mohlo byť zapríčinené vysokou senzitivitou kvôli príliš malému počtu snímkov bez oblastí nervov.



Obr. 5.10: Vizualizácia predikcií segmentačných masiek nervov. V prvom stĺpci sa nachádza pôvodná histologická snímka, v druhom stĺpci je zelenou farbou označená skutočná maska nervových tkanív a červenou farbou maska perineurálnej invázie, v treťom stĺpci sú zobrazené predikované segmentačné masky nervov a v štvrtom stĺpci teplotné mapy, získané aplikovaním techniky Grad-CAM na poslednú konvolučnú vrstvu v enkóderi.

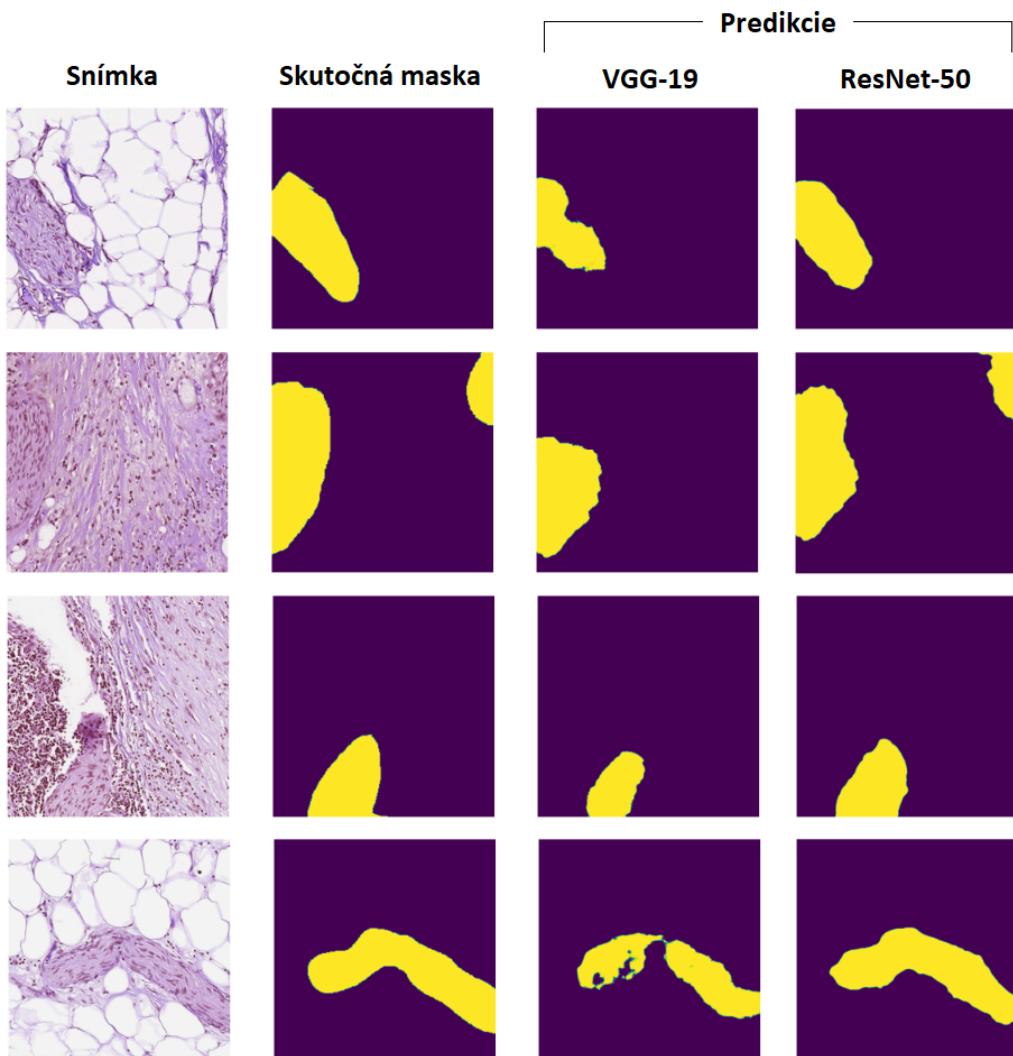
## Porovnanie architektúr ResNet-50 a VGG-19

V segmentačnom modeli *U-Net* sme experimentovali s nahradením jeho kostry architektúrou *VGG-19* pri zachovaní rovnakej konfigurácie trénovacieho procesu. Aj keď dosahovala relatívne uspokojivé výsledky, v porovnaní s architektúrou ResNet-50 vykazovala nižšiu efektivitu, čo je zrejmé aj z porovnania metrík po evaluácii na testovacom datasete v tabuľke 5.11.

Architecture	IoU	Dice coef	Recall	Precision
VGG-19	0.702	0.822	0.844	0.842
ResNet-50	0.778	0.875	0.884	0.893

Obr. 5.11: Porovnanie výsledkov modelov neurónových sietí založených na architektúre *U-Net* s kostrou *VGG-19* a *ResNet-50* pri segmentácii nervov v histologických snímkach v testovacom datasete.

Na základe porovnania výsledkov môžeme vidieť, že model *U-Net* založený na architektúre *ResNet-50* dosahoval lepšie výsledky. Táto sieť bola schopná lepšie extrahovať dôležité príznaky zo vstupných histologických snímkov a následne ich využiť pri segmentácii nervov, čo môžeme pozorovať aj pri porovnaní segmentačných masiek vygenerovaných oboma modelmi na obrázku 5.12.



Obr. 5.12: Porovnanie predikcií sietí VGG-19 a ResNet-50 s architektúrou U-Net pri segmentácii nervov v histologických snímkach. Prvý stĺpec predstavuje pôvodný obrázok, v druhom stĺpci sa nachádza skutočná maska, v treťom stĺpci predikcia siete VGG-19 a v štvrtom stĺpci je zobrazená predikcia siete ResNet-50.

## 5.6 Segmentácia perineurálnej invázie

### Architektúra

Pri riešení problému segmentácie perineurálnej invázie sme sa rozhodli využiť rovnakú architektúru, ktorá preukázala svoju účinnosť pri segmentácii nervov (obrázok 5.8). Oproti predchádzajúcemu prípadu sme však modifikovali vstupnú vrstvu, ktorá tentokrát obsahovala 4 kanály. Z týchto kanálov 3 reprezentovali samotnú histologickú snímku, zatiaľ čo 1 kanál reprezentoval segmentačnú masku nervov, ktorá bola vygenerovaná modelom na segmentáciu nervov. Týmto krokom, ktorý zahŕňal pridanie kanálu s kontextom nervu, sme sa snažili sieti poskytnúť dodatočné hodnotné príznaky, konkrétnie informácie o polohe a veľkosti nervových tkanív.

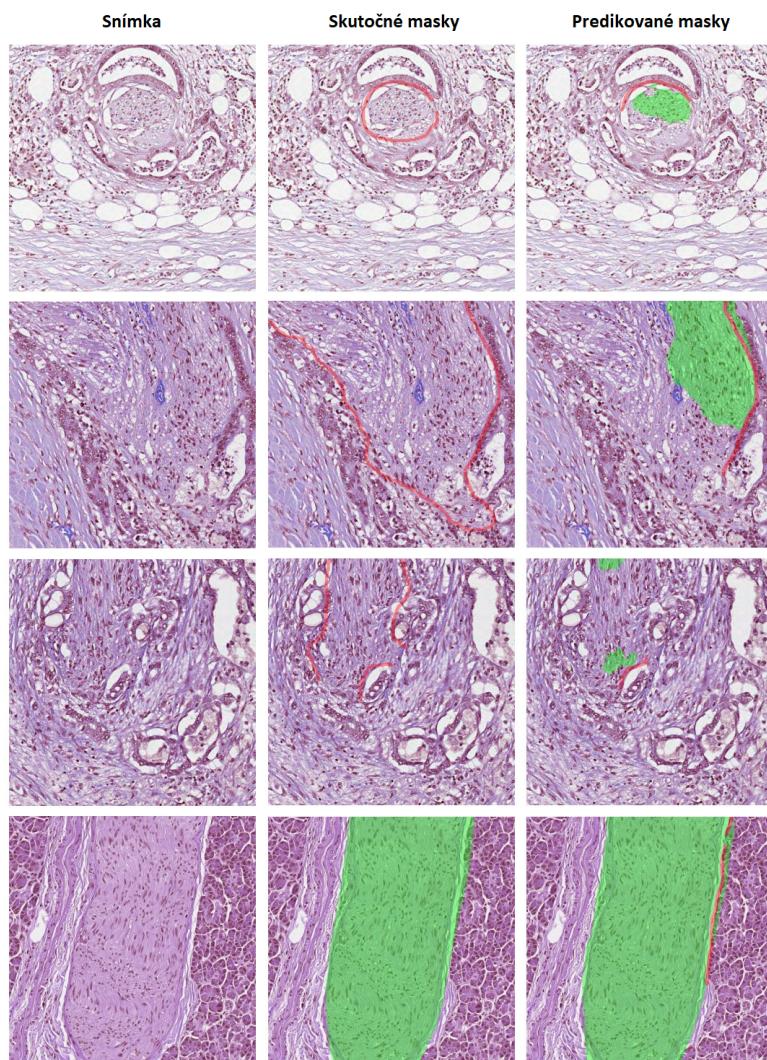
### Trénovanie

Počas trénovania sme sieti poskytli všetky extrahované snímky, ktoré obsahovali perineurálne invázie, ako aj časť snímok, ktoré tieto línie neobsahovali. Siet bola trénovaná spolu na **3040** snímkach, ktorým sme najprv vygenerovali predikované 1-kanálové masky nervov pomocou modelu segmentácie nervov. Tieto segmentačné masky sme následne integrovali do snímok ako 4-tý kanál. Na zvýšenie efektivity trénovania siete sme na skutočné masky línií perineurálnych invázií aplikovali proces morfologickej dilatácie. Následne boli dátá rozdelené do trénovacieho, validačného a testovacieho datasetu v pomere **8:1:1**. Pri trénovaní sme použili optimalizátor *Adam* s rýchlosťou učenia **0.0002** a ako stratovú funkciu sme použili kombináciu stratových funkcií **Dice koeficient** a **Focal loss**. Veľkosť dávok bola nastavená na **16** a siet bola trénovaná po dobu **40** epoch. Progres siete počas trénovania je zobrazený na diagrame 5.16, vľavo.

### Evaluácia

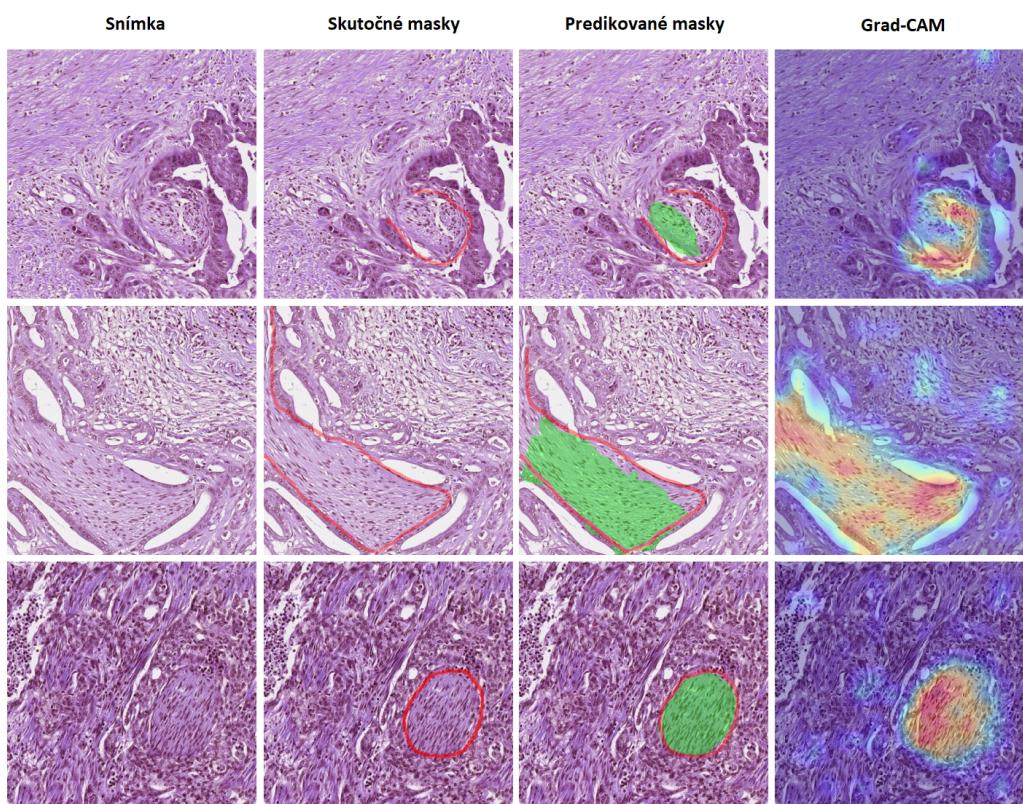
Na obrázku 5.13 je možné pozorovať príkladné snímky, v ktorých siet nedokázala úplne presne identifikovať línie perineurálnej invázie. Tento nedostatok mohol byť zapríčinený aj nepresnosťou predikcií masiek nervov poskytnutých v 4-tom kanáli. Masky nervov boli veľakrát iba čiastkové a niekedy tak-

mer úplne absentovali. Siet preto často neodhalila línie, ktoré sa nachádzali vo väčšej vzdialosti od oblastí, v ktorých boli nervy úspešne segmentované. Opačným prípadom je posledná snímka, v ktorej sa nachádzalo len nervové tkanivo bez nádorových buniek. Siet na základe poskytnutej masky nervov a jej okolia chybne vygenerovala falošne pozitívnu líniu perineurálnej invázie.



Obr. 5.13: Vizualizácia nepresných predikcií línií perineurálnej invázie. V prvom stĺpci sa nachádzajú pôvodné histologické snímky, v druhom stĺpci sú tieto snímky prekryté skutočnou maskou nervových tkanív (zelenou) a perineurálnych invázií (červenou) a v treťom stĺpci sú vyznačené predikované oblasti nervov (zelenou) a perineurálnych invázií (červenou).

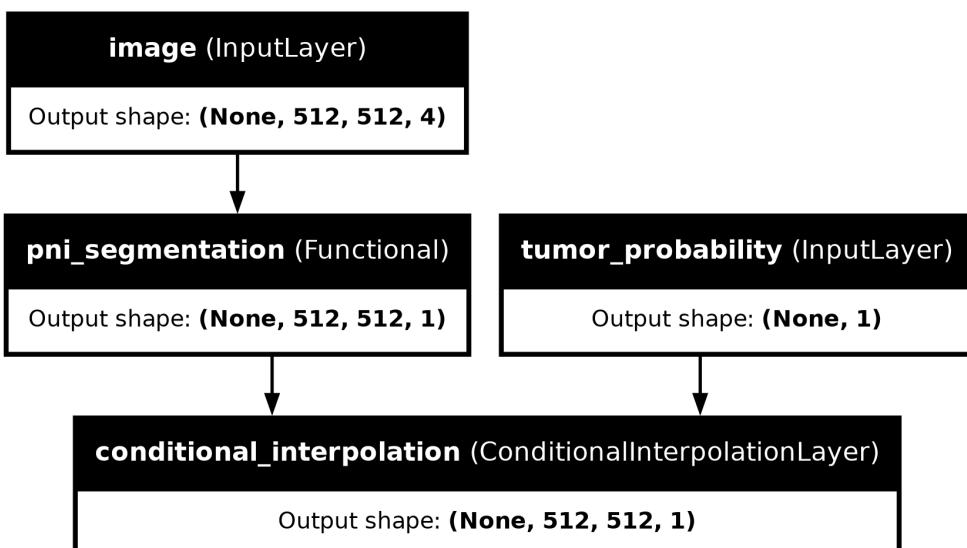
Z našich pozorovaní vyplýva, že účinnosť siete pri segmentácii perineurálnej invázie bola značne ovplyvnená presnosťou siete na segmentáciu oblastí s nervami. Tento vplyv presnosti segmentácie nervov môžeme pozorovať aj na vizualizácii presnejších predikcií siete na obrázku 5.14. Teplotné mapy v štvrtom stĺpci, získané aplikovaním techniky *Grad-CAM* na poslednú konvolučnú vrstvu časti enkódera naznačujú, že sieť pri svojom rozhodovacom procese zohľadňuje aj predikované oblasti nervov. Tieto mapy reflektujú, ktoré časti vstupnej snímky s kanálom masky nervov boli dôležité pre konečnú predikciu a akým spôsobom tieto časti ovplyvňovali rozhodovanie siete.



Obr. 5.14: Vizualizácia relatívne presných predikcií segmentačných masiek línií perineurálnej invázie. V prvom stĺpci sú zobrazené pôvodné snímky, v druhom stĺpci sa nachádzajú skutočné oblasti perineurálnych invázií (červenou), v treťom predikované oblasti nervov (zelenou) a perineurálnych invázií (červenou) a v poslednom stĺpci teplotné mapy, získané aplikovaním techniky *Grad-CAM*.

## Využitie predikcií z klasifikácie nádorov

Predikcie z klasifikácie nádorov sme sa pokúsili využiť vytvorením **vrstvy podmienenej interpolácie**. Vrstvu sme navrhli tak, že ako vstup dostala predikovanú segmentačnú masku perineurálnej invázie a hodnotu pravdepodobnosti výskytu nádorových štruktúr v snímke, poskytnutú predikciou siete na klasifikáciu nádorov. Počas spracúvania segmentačnej masky a hodnoty predikcie nádoru touto vrstvou sa pre každý pixel masky s hodnotou väčšou ako pravdepodobnosť nádoru interpolovala jeho hodnota na priemer pôvodnej hodnoty a hodnoty predikcie nádoru. Vrstvu sme integrovali na koniec modelu, ktorému sme zároveň pridali ďalšiu jednodimenzionálnu vstupnú vrstvu napojenú priamo na vrstvu podmienenej interpolácie. Štruktúra takto modifikovaného modelu je zobrazená na obrázku 5.15.



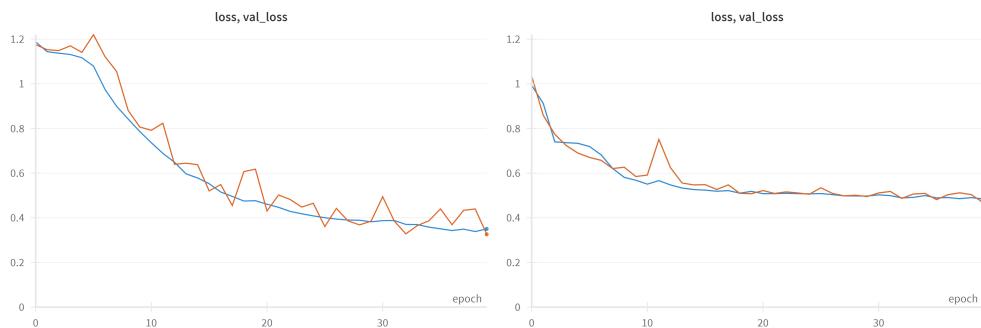
Obr. 5.15: Vizualizácia modelu neurónovej siete určenej na segmentáciu perineurálnej invázie, rozšíreného o vrstvu podmienenej interpolácie predikovaných segmentačných masiek a pravdepodobnosti nádoru. Model obsahuje 2 vstupné vrstvy: 3-kanálovú histopatologickú snímku rozšírenú o 1-kanálovú masku nervov a jednodimenzionálnu hodnotu pravdepodobnosti nádoru.

Vrstva podmienenej interpolácie bola navrhnutá s cieľom minimalizovať počet falošne pozitívnych predikcií a zlepšiť tak celkovú presnosť modelu pri identifikácii perineurálnej invázie. Veľkou nevýhodou vrstvy bolo, že

pri nesprávnej predikcii výskytu nádorových štruktúr a označení pozitívnej vzorky ako negatívnej, znižovala aj skutočne pozitívne predikcie línií perineurálnej invázie. Keďže model segmentácie perineurálnej invázie relatívne často predikoval falošne pozitívne predpovede, najmä pri snímkach s výskytmi nervového tkaniva (obrázok 5.13), integráciou tejto vrstvy sa nám napriek zmienenej nevýhode podarilo zvýšiť presnosť siete, no mierne sme znížili jej senzitivitu, teda schopnosť odhaliť skutočne pozitívne predikcie perineurálnej invázie 5.17.

## Porovnanie

Model rozšírený o kanál predikovanej masky oblastí s nervami sme porovnali so sieťou, v ktorej sa toto rozšírenie nenachádzalo. Architektúru sme ponechali rovnakú, s tým rozdielom, že vstupná vrstva siete mala rozmer 512x512x3. Konfiguráciu počas procesu trénovania sme takisto zachovali rovnakú. Sieť bez kanálu s nervami konvergovala k minimalizovaniu chyby sice s pomerne menšími osciláciami, avšak dosiahnuté minimum bolo väčšie ako pri sieti s kanálom nervov. Oscilácie počas trénovania siete s kanálom nervov mohli byť zo značnej časti zapríčinené nie vždy dobre predikovanými segmentačnými maskami poskytnutými sieti, čo pridávalo výrazný šum. Predikované masky nervov aj napriek tomuto šumu prispeli k schopnosti siete presnejšie lokalizovať línie perineurálnej invázie, ako môžeme pozorovať pri porovnaní trénovacej a validačnej chyby oboch sietí na diagrame 5.16.



Obr. 5.16: Porovnanie trénovacích (modrou) a validačných (oranžovou) chýb použitím kombinácie stratových funkcií Dice a Focal loss. Vľavo: siet s poskytnutou maskou nervov. Vpravo: siet bez kanálu oblastí nervov.

V porovnaní s prácou [29] sme dosiahli mierne zlepšenie výsledkov, kedy pri segmentácii perineurálnej invázie siet dosiahla F1-skóre (Dice koeficient) s hodnotou **62,3 %**, čím prekonala spomínanú prácu o 2,6 %. Práca [29] však bola evaluovaná na oveľa väčšom datasete pre 3 rôzne orgány, čo robí toto porovnanie v značnej miere skreslené.

Porovnanie jednotlivých výsledkov nami vykonalých experimentov pri segmentácii perineurálnej invázie možno pozorovať v tabuľke 5.17.

	<b>IoU</b>	<b>Dice coef</b>	<b>Recall</b>	<b>Precision</b>
Bez masky nervov	0.352	0.518	0.516	0.533
S maskou nervov	0.441	0.612	0.582	0.646
S maskou nervov a pravdep. nádoru	0.459	0.623	0.574	0.697

Obr. 5.17: Porovnanie výsledkov jednotlivých experimentov pri segmentácii linií perineurálnej invázie.

# Kapitola 6

## Zhodnotenie

V našej práci sme dekomponovali komplexnú úlohu segmentácie perineurálnej invázie na špecifickejšie problémy, pričom sme každý z týchto problémov adresovali samostatne implementovanými modulmi.

Navrhli sme proces predspracovania, ktorý zahŕňal transformáciu poskytnutých anotácií na obrazové reprezentácie, extrakciu a normalizáciu menších obrazových dát zo snímok s vysokým rozlíšením a ich rozdelenie do trénovacieho (následne augmentovaného) datasetu, validačného datasetu a testovacieho datasetu.

Počas práce sme sa zaoberali problematikou binárnej klasifikácie histopatologických snímok s cieľom identifikovať prítomnosť, resp. neprítomnosť nádorových formácií. Na túto úlohu sme použili predtrénovaný model neurónovej siete *ResNet-50* a dosiahli presnosť **92,6 %** pri senzitivite **97,3 %**.

Následne sme pri úlohe segmentácie nervových tkanív použili populárnu architektúru neurónovej siete *U-Net*, pričom sme porovnali kostry *ResNet-50* a *VGG-19*, kedy lepšia *ResNet-50* dosiahla o 5,3 % vyššie F1-skóre s celkovou hodnotou **87,5 %**.

Na záver sme implementovali model neurónovej siete určený na segmentáciu línií perineurálnych invázií, ktorý pri svojej predikcii využíval výstupy zo segmentácie nervov a klasifikácie nádorov. Porovnaním výsledkov, v ktorých model s využitím týchto informácií dosahoval najlepšie F1-skóre s hodnotou **62,3 %** sme ukázali, že tieto informácie môžu prispieť k presnosti jeho

predikcií.

Úspešnosť modelu segmentácie perineurálnej invázie by bolo možné zvýšiť poskytnutím presnejších predikcií segmentačných masiek nervov, pričom by bolo možné časť snímok s uzavretými líniami perineurálnych invázií použiť pri trénovaní modelu segmentácie nervov, alebo vyskúšať iné architektúry a siete predtrénované na histologických dátach.

# Literatúra

- [1] De-identified pathology images and annotations used in this research were prepared and provided by the Seoul National University Hospital by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI18C0316).
- [2] Saad Albawi, Tareq Abed Mohammed, and Saad Al-Zawi. Understanding of a convolutional neural network. In *2017 international conference on engineering and technology (ICET)*, pages 1–6. Ieee, 2017.
- [3] Derek Bradley and Gerhard Roth. Adaptive thresholding using the integral image. *Journal of graphics tools*, 12(2):13–21, 2007.
- [4] Arturo A Bravo, Sunil G Sheth, and Sanjiv Chopra. Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*, 344(7):495–500, 2001.
- [5] Getao Du, Xu Cao, Jimin Liang, Xueli Chen, and Yonghua Zhan. Medical image segmentation based on u-net: A review. *Journal of Imaging Science and Technology*, 64(2):20508–1, 2020.
- [6] Joann G Elmore, Gary M Longton, Patricia A Carney, Berta M Geller, Tracy Onega, Anna NA Tosteson, Heidi D Nelson, Margaret S Pepe, Kimberly H Allison, Stuart J Schnitt, et al. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. *Jama*, 313(11):1122–1132, 2015.
- [7] Foreground Extraction using GrabCut Algorithm. [https://docs.opencv.org/4.x/dd/dfc/tutorial\\_js\\_grabcut.html](https://docs.opencv.org/4.x/dd/dfc/tutorial_js_grabcut.html).

- [8] Metin N Gurcan, Laura E Boucheron, Ali Can, Anant Madabhushi, Nasir M Rajpoot, and Bulent Yener. Histopathological image analysis: A review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 2:147–171, 2009.
- [9] Ghassan Hamarneh and Xiaoxing Li. Watershed segmentation using prior shape and appearance knowledge. *Image and Vision Computing*, 27(1-2):59–68, 2009.
- [10] Kaiming He, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren, and Jian Sun. Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 770–778, 2016.
- [11] Momna Hejmadi. *Introduction to cancer biology*. Bookboon, 2014.
- [12] ST Khandare and Akshay D Isalkar. A survey paper on image segmentation with thresholding. *International Journal of Computer Science and Mobile Computing*, 3(1):441–446, 2014.
- [13] Moez Krichen. Convolutional neural networks: A survey. *Computers*, 12(8):151, 2023.
- [14] Ilya Levner and Hong Zhang. Classification-driven watershed segmentation. *IEEE Transactions on Image Processing*, 16(5):1437–1445, 2007.
- [15] Catherine Liebig, Gustavo Ayala, Jonathan A Wilks, David H Berger, and Daniel Albo. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 115(15):3379–3391, 2009.
- [16] Pooya Mobadersany, Safoora Yousefi, Mohamed Amgad, David A Gutman, Jill S Barnholtz-Sloan, José E Velázquez Vega, Daniel J Brat, and Lee AD Cooper. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(13):E2970–E2979, 2018.
- [17] Chanaleä Munien and Serestina Viriri. Classification of hematoxylin and eosin-stained breast cancer histology microscopy images using transfer

learning with efficientnets. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2021, 2021.

- [18] Keiron O’Shea and Ryan Nash. An introduction to convolutional neural networks. *arXiv preprint arXiv:1511.08458*, 2015.
- [19] Hady Ahmady Phoulady, Dmitry B Goldgof, Lawrence O Hall, and Peter R Mouton. Nucleus segmentation in histology images with hierarchical multilevel thresholding. In *Medical Imaging 2016: Digital Pathology*, volume 9791, pages 280–285. SPIE, 2016.
- [20] P Daniel Ratna Raju and G Neelima. Image segmentation by using histogram thresholding. *International Journal of Computer Science Engineering and Technology*, 2(1):776–779, 2012.
- [21] Saleem Z Ramadan. Methods used in computer-aided diagnosis for breast cancer detection using mammograms: a review. *Journal of healthcare engineering*, 2020, 2020.
- [22] C Rambabu, TS Rathore, and I Chakrabarti. A new watershed algorithm based on hillclimbing technique for image segmentation. In *TENCON 2003. Conference on Convergent Technologies for Asia-Pacific Region*, volume 4, pages 1404–1408. IEEE, 2003.
- [23] Afia Rasool, Muhammad Moazam Fraz, and Sajid Javed. Multiscale unified network for simultaneous segmentation of nerves and micro-vessels in histology images. In *2021 International Conference on Digital Futures and Transformative Technologies (ICoDT2)*, pages 1–6. IEEE, 2021.
- [24] Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*, pages 234–241. Springer, 2015.
- [25] Raphael Rubin and David S Strayer. Rubin’s pathology: clinicopathologic foundations of medicine. 2008.

- [26] Nahian Siddique, Sidike Paheding, Colin P Elkin, and Vijay Devabhaktuni. U-net and its variants for medical image segmentation: A review of theory and applications. *IEEE Access*, 2021.
- [27] The Cancer Genome Atlas (TCGA). <http://cancergenome.nih.gov>.
- [28] Sara Vicente, Vladimir Kolmogorov, and Carsten Rother. Graph cut based image segmentation with connectivity priors. In *2008 IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 1–8. IEEE, 2008.
- [29] Xiyue Wang and Sen Yang. Automatic detection of perineural invasion in multiple organ cancer based on a two-stage deep learning method. Grand challenge: PAIP 2021 Challenge: Perineural Invasion in Multiple Organ Cancer, 2021.
- [30] Rikiya Yamashita, Mizuho Nishio, Richard Kinh Gian Do, and Kaori Togashi. Convolutional neural networks: an overview and application in radiology. *Insights into imaging*, 9(4):611–629, 2018.
- [31] Faliu Yi and Inkyu Moon. Image segmentation: A survey of graph-cut methods. In *2012 international conference on systems and informatics (ICSAI2012)*, pages 1936–1941. IEEE, 2012.
- [32] Zitao Zeng, Weihao Xie, Yunzhe Zhang, and Yao Lu. Ric-unet: An improved neural network based on unet for nuclei segmentation in histology images. *Ieee Access*, 7:21420–21428, 2019.
- [33] Zongwei Zhou, Md Mahfuzur Rahman Siddiquee, Nima Tajbakhsh, and Jianming Liang. Unet++: A nested u-net architecture for medical image segmentation. In *Deep learning in medical image analysis and multimodal learning for clinical decision support*, pages 3–11. Springer, 2018.