

تشخیص سرطان پستان از روی تصاویر هیستوپاتولوژی با استفاده از یادگیری عمیق

سیما سادات لاجوردی^۱، عبدالله الهوردی^{۱*}، سیده سمانه شجاعی لنگری^{۲*}

۱- گروه بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

۲- گروه مهندسی پزشکی، پژوهشکده برق و فناوری اطلاعات، سازمان پژوهش های علمی و صنعتی ایران، تهران

* صندوق پستی ۱۵۴-۱۴۱۱۵، تهران، ایران

a-allahverdi@modares.ac.ir, s.shojaie@irost.ir

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۲۸

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۲۸

چکیده

سرطان یکی از شایع ترین علل مرگ و میر در جهان است. سرطان پستان فراوان ترین سرطان در بین زنان است و سالیانه باعث میزان بالایی از مرگ و میر می شود. معتبرترین و مطمئن ترین روش برای مدیریت موفق سرطان، تشخیص دقیق و زودهنگام است. در مقابل عدم تشخیص به موقع منجر به گسترش سرطان در بدن می شود، در نتیجه درمان و کنترل آن را دشوار می کند. روش استاندارد طلایی برای تشخیص سرطان پستان، بیوپسی است. به طور معمول از روش های دستی و بصری برای تشخیص سرطان استفاده می شود و پاتولوژیست اسلایدهای هیستوپاتولوژی را زیر میکروسکوپ بررسی می کند که این نوع تشخیص به زمان زیاد و تخصص بالایی احتیاج دارد و بسیار مستعد خطا است، به همین دلیل استفاده از سیستم تشخیص رایانه ای (CAD) برای کمک به پزشکان در جهت بهبود کارایی تفسیر تصاویر پزشکی ضروری است. در این مطالعه ما از مدل های یادگیری عمیق، خصوصاً شبکه های عصبی کانولوشنی (CNNs) برای تشخیص سرطانی بودن یا نبودن تصاویر هیستوپاتولوژیک استفاده می کنیم. میزان AUC، صحت و امتیاز F1 به دست آمده با استفاده از شبکه ی عصبی عمیق از پیش آموزش داده شده Incetion-V3 به ترتیب برابر ۹۸/۳۶، ۹۵/۲۸ و ۹۷/۲۵ درصد است و همین پارامترها برای شبکه ی عصبی عمیق از پیش آموزش داده شده ی ResNet-18 برابر با ۹۷/۹۰، ۹۷/۴۶ و ۹۸/۲۲ درصد می باشد. مدل ارائه شده می تواند برای مورفولوژی های متفاوت بافت پستان، پاسخ قابل توجهی ارائه کند.

کلید واژگان: سرطان پستان، تصاویر هیستوپاتولوژی، یادگیری عمیق، شبکه های عصبی کانولوشنی (CNNs)

۱-مقدمه

تشخیص به کمک رایانه (CAD)^۱ به روش‌هایی اشاره دارد که به پزشکان در تفسیر تصاویر پزشکی کمک می‌کند. در واقع CAD فناوری است که هدف آن کمک به پزشکان در تشخیص سرطان و کاهش مرگ‌ومیر با پردازش خودکار داده‌های تصویربرداری پزشکی است. از CAD برای تجزیه و تحلیل تصاویر پزشکی، طبقه‌بندی و درجه‌بندی تصاویر پستان به کلاس‌ها یا مراحل خوش‌خیم و بدخیم استفاده می‌شود [۱].

براساس آمار سازمان بهداشت جهانی^۲، سرطان در حال حاضر دومین بیماری منجر به مرگ در جهان است. میزان ابتلا و مرگ‌ومیر بر اثر سرطان به سرعت در سراسر جهان در حال افزایش است [۲]. طبق آمار این سازمان، سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در جهان است و علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان (مرگ ناشی از هر نوع سرطان) در بین زنان ۲۰ تا ۳۹ ساله می‌باشد [۳]. تشخیص دقیق و زودهنگام، معتبرترین و مطمئن‌ترین روش برای مدیریت موفق سرطان است. درمقابل به تعویق انداختن تشخیص، ممکن است منجر به گسترش سرطان در بدن شود و درمان و کنترل آن را دشوار کند. اولین مرحله تشخیص سرطان پستان، بال‌مس ناحیه است و سپس، براساس نقاط حساس تشخیص داده شده ماموگرافی^۳ انجام می‌شود. بررسی میکرو سکویی نمونه‌های بیوپسی استخراج شده از پستان برای تأیید تشخیص انجام می‌شود. درواقع این روش، استاندارد طلایی تشخیص سرطان پستان می‌باشد. تصویربرداری از اسلاید کامل^۴ به یک روش استاندارد در بررسی میکروسکوپی آسیب‌های بافتی (از جمله سرطان سینه) تبدیل شده است. این فرایند با جمع‌آوری نمونه‌های بیوپسی خارج شده از یک توده مشکوک از بافت شروع شده، سپس مراحل تثبیت، برش، قرار دادن بافت روی یک اسلاید و رنگ‌آمیزی شیمیایی

برای افزایش تفاوت و مشاهده‌ی هسته سلولی، سیتوپلاسم و ماتریس بین سلولی انجام می‌شود. تصویربرداری میکروسکوپی با وضوح بالا به تجسم ساختارهای مختلف بافتی و ویژگی‌های سلولی کمک می‌کند و آسیب‌شناسان را قادر می‌سازد تا بین بافت‌های خوش‌خیم و بدخیم یا زیر انواع آنها تمایز قائل شوند؛ اما از آنجایی که مشاهده کل اسلاید توسط انسان زمان‌بر است و احتمال تشخیص اشتباه در آن قابل توجه می‌باشد، محققان سعی در ابداع روش‌هایی به منظور تشخیص و درجه‌بندی اتوماتیک سرطان داشته‌اند [۴]. در مقایسه با روش‌های تصویربرداری معمول، هیستوپاتولوژی یک منبع تصویر با تراکم اطلاعات قابل توجه است که می‌تواند از کارهای معمول بالینی به دست آید. تصاویر اسلایدهای هیستوپاتولوژی از نظر پیکسل بسیار بزرگتر از تصاویر رادیولوژیکی هستند و اطلاعات بسیار بیشتری را شامل می‌شوند. میلیون‌ها سلول مختلف در یک اسلاید هیستوپاتولوژی دیده می‌شود و می‌توان از مورفولوژی و آرایش فضایی آنها اطلاعات بیشتری را نسبت به سایر تصاویر پزشکی به دست آورد [۵ و ۶].

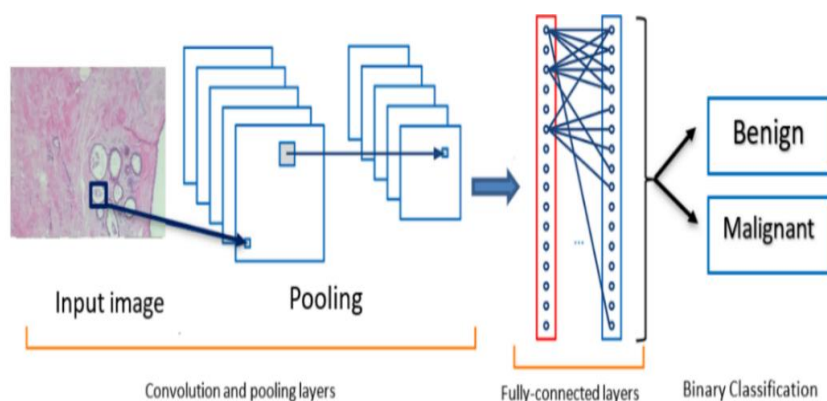
تصویربرداری از کل اسلاید فرایند دیجیتالی شدن اسلایدهای شیشه‌ای است که منجر به ایجاد تصاویر کل اسلاید می‌شود. تصاویر اسلاید کامل، گیگا پیکسلی هستند که عموماً در ساختار هر می چند حلقه ذخیره می‌شوند. این فایل‌ها دارای چندین نسخه نمونه کوچک از تصویر اصلی هستند. هر تصویر در هرم به صورت یک سری قطعات ذخیره می‌شود تا بازایی سریع مناطق فرعی تصویر را تسهیل کند [۷]. اندازه یک تصویر اسلاید کامل تقریباً 40000×40000 پیکسل است (می‌تواند تا 100000×100000 پیکسل برسد) که شبکه‌های عصبی پیچشی^۵ استاندارد، نمی‌توانند این تصاویر بزرگ را مدیریت کنند.

^۴ Whole Slide Imaging (WSI)^۵ Convolutional Neural Network (CNN)^۱ Computer-aided diagnosis^۲ <https://www.who.int>^۳ Mammography

ویژگی، شناسایی ویژگی‌هایی است که می‌تواند تصویر را به بهترین نحو نشان دهند و دارای پارامترهای کمتری باشند. با حذف پارامترهای بی‌اهمیت می‌توان طبقه‌بندی سریع‌تر و موفق‌تری را با بار محاسباتی کمتر ایجاد کرد [۱۰]. برای یک تصویر با استفاده از الگوریتم‌های مختلف استخراج ویژگی، نتایج طبقه‌بندی متفاوتی را می‌توان به دست آورد؛ بنابراین انتخاب ویژگی، یکی از مهم‌ترین مراحل طبقه‌بندی به روش سنتی است. در روش‌های یادگیری عمیق، امید به جایگزینی استخراج این ویژگی‌ها به صورت کاملاً خودکار می‌باشد. در حقیقت یادگیری عمیق، رده‌ای از الگوریتم‌های یادگیری ماشین است که از چندین لایه پردازش اطلاعات برای استخراج ویژگی‌های سطح بالا از ورودی خام استفاده می‌کنند. یکی از چشمگیرترین موفقیت‌های یادگیری عمیق توسط شبکه عصبی کانولوشنال به دست آمد که قادر به استخراج خودکار ویژگی‌ها از تصاویر و طبقه‌بندی آنها با دقت خیره‌کننده است. در شکل ۱، معماری یک شبکه عصبی کانولوشنال نمایش داده شده است. شبکه‌های عصبی کانولوشنال در کارهای تشخیص تصویر بسیار موفق عمل کرده‌اند [۱۱ و ۱۲].

مجموعه فعالیت‌های آنالیز تصاویر دیجیتال هیستوپاتولوژی شامل شناسایی و شمارش (به عنوان مثال رویدادهای میتوزی)، تقسیم‌بندی^۱ (به عنوان مثال هسته‌ها) و تمایز بافت (به عنوان مثال سرطانی در مقابل غیر سرطانی) می‌باشد. تقسیم‌بندی به تشخیص و جداسازی سلول‌های تومور از سلول‌های طبیعی کمک می‌کند. تقسیم‌بندی تصاویر اسلاید کامل معمولاً پیش‌زمینه‌ای برای انجام آنالیزهای مختلف مانند طبقه‌بندی و برآورد بار تومور است [۸ و ۹].

در سال‌های اخیر شاهد رشد انفجاری هوش مصنوعی^۲ و کاربردهای آن هستیم. یکی از موفق‌ترین زمینه‌های هوش مصنوعی، یادگیری عمیق^۳ بوده که زیرمجموعه‌ی یادگیری ماشین^۴ می‌باشد. روش‌های سنتی طبقه‌بندی تصاویر پزشکی معمولاً با استخراج ویژگی از تصاویر، به طبقه‌بندی آنها پرداخته و از الگوریتم‌های کامپیوتری به منظور تشخیص استفاده می‌شود. به عنوان مثال، ماشین‌های بردار پشتیبان^۵ و درخت تصمیم^۶ از جمله طبقه‌بندی‌کننده‌های سنتی در حوزه یادگیری ماشین محسوب می‌شوند [۱]. مهم‌ترین نکته در اینجا تعیین ویژگی‌های صحیح و انتخاب الگوریتم طبقه‌بندی مناسب برای این ویژگی‌ها است. هدف از الگوریتم‌های استخراج



شکل ۱ نمایش معماری یک شبکه عصبی کانولوشنال

^۵ Machine Learning
^۵ Support Vector Machine
^۶ Decision Tree

^۱ Segmentation
^۲ Artificial Intelligence
^۳ Deep Learning

این شبکه‌ها از نظر پارامترها بسیار کارآمد و تغییرناپذیر می‌باشند که این نکته در دستیابی به تعمیم بهتر در مسائل بینایی ماشین بسیار حائز اهمیت است [۷]. شبکه عصبی کانولوشنال متشکل از لایه‌های کانولوشن و لایه‌های ادغام^۱ است. لایه ادغام، اندازه فضایی لایه کانولوشن را کاهش می‌دهد. پس از یادگیری ویژگی‌ها از لایه‌ها، شبکه عصبی کانولوشنال طبقه‌بندی را با استفاده از لایه خروجی کاملاً متصل انجام می‌دهد. بسیاری از شبکه‌های عصبی عمیق از پیش آموزش دیده در زبان برنامه‌های مختلف وجود دارند مانند GoogLeNet، AlexNet، Inception- V3Net، ResNet50، VGGNet19 و ShuffleNet که می‌توان از آنها برای استخراج ویژگی‌ها به صورت خودکار از تصاویر طبیعی استفاده کرد [۱].

در زمینه تشخیص سرطان پستان با استفاده از روش‌های یادگیری ماشین کارهای موفق بسیاری انجام شده که در ادامه به چند مورد از آنها اشاره شده است.

اسپانول و همکاران، مجموعه‌ای از ۷۹۰۹ تصویر هیستوپاتولوژی سرطان پستان به نام BreakHis را که از ۸۲ بیمار به دست آمده معرفی کرده‌اند که اکنون در دسترس عموم قرار دارد^۲. این مجموعه داده شامل تصاویر خوش‌خیم و بدخیم بوده و هدف این پژوهش، طبقه‌بندی خودکار این تصاویر در دو کلاس است که می‌تواند یک ابزار تشخیصی با کمک رایانه برای پزشک باشد. در این مطالعه، محققان از روش‌های معمول پردازش تصویر از جمله روش‌های استخراج ویژگی CLBP، GLCM، LBP، LPQ، ORB، PFTAS، NN، QDA، SVM، Random Forests of Decision Trees استفاده کرده و در نهایت به دقت ۸۵-۸۰ درصد رسیدند [۱۳].

پس از آن بایرام اوغلو و همکاران، یک روش مستقل از بزرگ‌نمایی^۳ برای مجموعه داده BreakHis پیشنهاد کردند. نویسندگان چارچوب‌های single task CNN و multi

task CNN را ارائه دادند که بدخیمی و همچنین سطح بزرگ‌نمایی در تصاویر خوش‌خیم و بدخیم را پیش‌بینی می‌کند. برای بزرگ‌نمایی ۲۰۰×، به ترتیب دقت ۸۴٫۶۳ و (۲٫۷۲±) و (۳٫۴۹±) برای single task CNN و multi task CNN گزارش شده است. این دو روش، عملکرد طبقه‌بندی بهتری را نسبت به روش‌های سنتی یادگیری ماشینی دستی ایجاد کرده‌اند [۱۴].

هان و همکاران یک مدل یادگیری عمیق ساختارمند به نام ساختار کلاس مبتنی بر CNN عمیق (CSDCNN) را برای طبقه‌بندی تصاویر هیستوپاتولوژی خوش‌خیم و بدخیم سرطان پستان پیشنهاد کردند و دقت ۹۶٫۷ درصد (۲٫۰±) را در مجموعه داده BreakHis برای بزرگ‌نمایی ۲۰۰× گزارش کردند [۱۵].

دیز و همکاران از مدل‌های fine tuned AlexNet و fine tuned VGG16 برای طبقه‌بندی تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان پستان استفاده کرد. نویسندگان از روش اعتبارسنجی 5-fold cross validation پیروی کردند و هنگام استفاده از AlexNet تنظیم دقیق در مجموعه داده BreakHis برای بزرگ‌نمایی ۲۰۰× حداکثر دقت ۹۱٫۳۷ (۱٫۷۲±) را گزارش کردند [۱۶].

حمید و همکاران، یک رویکرد یادگیری عمیق گروهی برای طبقه‌بندی قطعی تصاویر هیستوپاتولوژی غیر سرطان و سرطان پستان با استفاده از مجموعه داده‌های جمع‌آوری شده خودشان ارائه دادند. آنها چهار مدل مختلف را بر اساس معماری VGG16 و VGG19 اعمال کردند. در ابتدا، عملیات اعتبارسنجی 5-fold cross validation را روی همه مدل‌های به‌طور جداگانه دنبال کردند، یعنی مدل‌های fully trained VGG16، fine tuned VGG16، fully trained VGG19 و fine tuned VGG19. سپس، با در نظر گرفتن میانگین احتمالات پیش‌بینی‌شده، یک استراتژی گروهی را دنبال کردند و متوجه شدند که

³ Magnification-independent

¹ Pooling

² <http://web.inf.ufpr.br/vri/breast>

چالش، شامل ۴۰۰ تصویر اسلاید کامل از غدد لنفاوی نگهبان است که از دو مجموعه داده مستقل در مرکز پزشکی دانشگاه رادبود (نایمگن، هلند) و مرکز پزشکی دانشگاه اوترخت (اوترخت، هلند) جمع‌آوری شده است. این پایگاه داده شامل دو مجموعه داده آموزشی^۳ و مجموعه داده آزمایشی^۴ است. مجموعه داده آموزشی شامل ۲۷۰ تصویر اسلاید کامل غدد لنفاوی است که حاوی ۱۶۰ تصویر نرمال و ۱۱۰ تصویر متاستازی است. مختصات الگوی مبنای برای نواحی مرزی بدخیمی با تصاویر توموری همراه می‌باشد. داده‌های الگوی مبنای برای اسلایدهای حاوی متاستاز در دو قالب ارائه شده است:

- فایل‌های xml. حاوی مختصات نواحی برچسب‌گذاری شده^۶

- ماسک‌های باینری از تصویر اسلاید کامل مجموعه داده آزمون شامل ۱۳۰ تصویر اسلاید کامل است که از هر دو دانشگاه جمع‌آوری شده است [۷].

تصاویر WSI به‌طور کلی در ساختارهای هرمی چندگانه ذخیره می‌شوند که این نحوه ذخیره‌سازی باعث تسهیل در نمایش، هدایت و پردازش می‌شود. این تصاویر دارای وضوح بالا هستند و اندازه هر تصویر حدود ۱۰۰۰۰×۲۰۰۰۰ پیکسل است. خواندن این تصاویر با استفاده از ابزارها یا کتابخانه‌های تصویری استاندارد چالش‌برانگیز است؛ زیرا این ابزارها معمولاً برای تصاویری طراحی شده‌اند که به راحتی می‌توان آنها را در حافظه رم یا فایل swap غیر فشرده کرد. OpenSlide یک کتابخانه C مبتنی بر برنامه‌نویسی به زبان C است که یک رابط ساده برای خواندن WSI با فرمت‌های مختلف فراهم می‌کند. Automated Slide Analysis Platform (ASAP) یک پلتفرم منبع باز برای تجسم، حاشیه‌نویسی و تجزیه و تحلیل خودکار تصاویر هیستوپاتولوژی کل اسلاید

مجموعه fine tuned VGG16 و fine tuned VGG19 عملکرد طبقه‌بندی رقابتی را به‌ویژه در کلاس سرطان انجام می‌دهد. مجموعه مدل‌های fine tuned VGG16 و fine tuned VGG19 حساسیت^۱ ۹۷٫۷۳ درصد را برای کلاس سرطان و دقت کلی ۹۵٫۲۹ درصد را ارائه دادند. بانک داده استفاده شده در این مقاله شامل ۵۴۴ تصویر WSI است که ۸۴۵ ناحیه از آن استخراج شده و البته این بانک داده در دسترس عموم نیست [۱۵].

در مطالعه‌ی کان فان و همکاران روش کار استفاده شده شامل ۵ مرحله است: ۱- تشخیص منطقه موردعلاقه (ROI) با پردازش تصویر ۲- بخش‌بندی ROI ها ۳- استفاده از شبکه عصبی عمیق پیچشی برای طبقه‌بندی مبتنی بر بخش‌ها ۴- ساختن نقشه‌های حرارتی احتمال تومور ۵- پس پردازش نقشه‌های حرارتی برای طبقه‌بندی بر اساس اسلاید [۱۷]. در این پژوهش از بانک داده Camelyon16 استفاده کردند و در نهایت به AUC ۹۰/۲۳ درصد رسیدند. برخلاف اکثر روش‌های رایج که تمرکز کار بیشتر بر روی مراحل آموزش شبکه است، در این تحقیق بر روی پیش‌پردازش داده‌ها و بهبود کیفیت آنها تمرکز شده است.

در مطالعه‌ی هاشم‌زاده و همکاران لاین‌های شایع سرطان ریه، به همراه گروه کنترل بر روی یک تراشه میکروفلوئیدیک کشت داده شد و در مرحله بعد تصویربرداری انجام شد [۱۸]. سپس، با استفاده از شبکه عصبی کانولوشن ResNet18 تصاویر را طبقه‌بندی کردند و به دقت ۹۷-۱۰۰ درصد رسیدند.

۲- روش‌ها

۲-۱ معرفی بانک داده هیستوپاتولوژی

در این پژوهش، مطالعات بر روی تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان پستان انجام شده است و از تصاویر موجود در پایگاه داده Camelyon16^۲ استفاده شده است. داده‌های این

^۴ Test Dataset

^۵ Ground Truth

^۶ Vertices Of The Annotated Contours

^۱ Sensitivity

^۲ Camelyon16.Grand-Challeng.Org

^۳ Training Dataset

است. ASAP بر روی چندین بسته منبع باز توسعه یافته مانند OpenSlide، Qt، OpenCV ساخته شده است. ما برای پردازش تصاویر این پایگاه داده از این دو ابزار استفاده می‌کنیم.

۲-۲ مدل‌های یادگیری عمیق

برای تشخیص سرطانی بودن یا نبودن تصاویر مربوط به سرطان پستان از طبقه‌بندی‌کننده‌ی شبکه‌ی عصبی عمیق استفاده شده است. در این مقاله از دو شبکه‌ی عصبی عمیق Inception-V3 و ResNet-18 استفاده شد که ویژگی‌های این دو شبکه در جدول ۱ ذکر شده است. یکی از موانع اصلی توسعه و پیاده‌سازی الگوریتم‌های یادگیری عمیق در حوزه پزشکی، نیاز به وجود داده‌های آموزشی کافی و برچسب‌گذاری شده توسط متخصصان آن حوزه است که فرآیندی پرهزینه و وقت‌گیر می‌باشد. از طرف دیگر اکثر گروه‌های تحقیقاتی بالینی، دسترسی به داده‌ها را محدود کرده‌اند. داده‌ها اغلب بر اساس نمونه‌های کوچک با تنوع جغرافیایی محدود در دسترس هستند. در نتیجه الگوریتم‌هایی با کاربرد محدود و قدرت تعمیم ضعیف ایجاد شده است. برای غلبه بر این مشکل، ما از روش یادگیری انتقالی^۱ استفاده می‌کنیم. یادگیری انتقالی به این معنی است که وزن تعدادی از لایه‌های ابتدایی شبکه بدون آموزش مجدد، دست‌نخورده باقی‌مانده و تنها تعدادی از لایه‌های انتهایی دوباره متناسب با داده‌های جدید آموزش می‌بینند. این روش برای مطالعات با تعداد نمونه‌های ناکافی برای آموزش شبکه‌های عصبی عمیق مناسب می‌باشد.

Inception-V3 یک شبکه عصبی کانولوشن است که ۴۸ لایه عمق دارد. از این شبکه در ابتدا برای تجزیه و تحلیل تصویر و تشخیص اشیا استفاده می‌شد و به عنوان یک ماژول برای GoogLeNet شروع به کار کرد. شبکه از پیش آموزش دیده‌ی Inception-V3 می‌تواند تصاویر را به ۱۰۰۰ دسته شی، مانند صفحه کلید، ماوس، مداد و بسیاری از حیوانات طبقه‌بندی کند. در نتیجه، این شبکه ویژگی‌های زیادی برای طیف وسیعی از تصاویر را آموخته است. این شبکه دارای اندازه ورودی تصویر ۲۹۹ در ۲۹۹ است. معماری Inception-V3 در بسیاری از حوزه‌های کاربردی از جمله علوم زیستی مورد استفاده مجدد قرار گرفته و بسیار موفق عمل کرده است [۱۹].

ResNet-18 دیگر شبکه عصبی کانولوشنال مورد استفاده در این تحقیق است که ۱۸ لایه عمق دارد. این شبکه از پیش آموزش دیده نیز می‌تواند تصاویر را به ۱۰۰۰ دسته شی طبقه‌بندی کرده و در نتیجه ویژگی‌های غنی برای طیف وسیعی از تصاویر را آموخته است. این شبکه دارای اندازه ورودی تصویر ۲۲۴ در ۲۲۴ بوده و می‌توان از آن برای طبقه‌بندی تصاویر بانک داده مورد نظر استفاده کرد [۲۰].

۲-۳ مراحل پردازشی

مرحله اول کار، پیش پردازش تصاویر WSI چند سطحی^۲ است به نحوی که بتوان از آنها به عنوان ورودی شبکه عصبی عمیق برای آموزش شبکه استفاده کرد.

جدول ۱ مشخصات شبکه‌های عصبی عمیق استفاده شده

اندازه ورودی	تعداد پارامترها (میلیون)	عمق	مدل شبکه
۲۹۹ × ۲۹۹	~۲۳	۴۸	Inception-V3
۲۲۴ × ۲۲۴	~۱۱	۱۸	ResNet 18

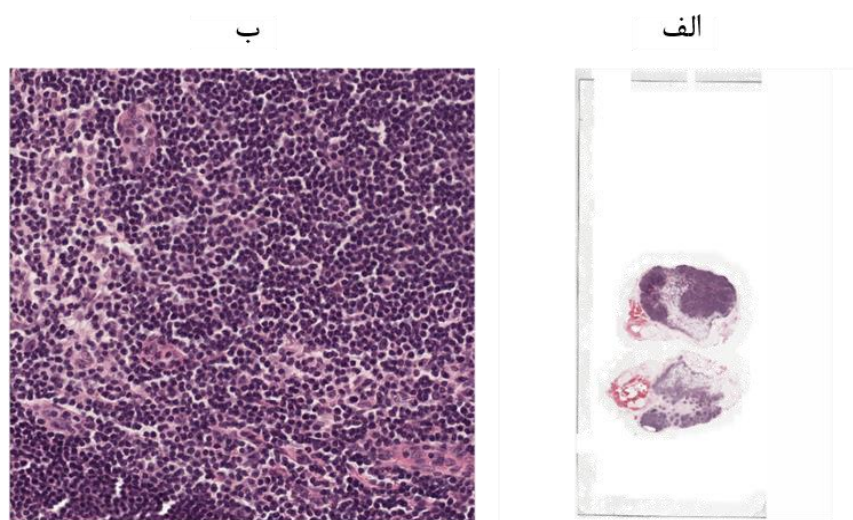
^۲ Multi Resolution

^۱ Transfer learning

تشخیص سرطان پستان از روی ... لاجوردی و همکاران

درواقع خواندن و پردازش WSI ها با استفاده از تبدیل آنها به بلاک‌های تصویری انجام می‌شود زیرا به‌طور طبیعی این تصاویر حجم زیادی دارند که باعث می‌شود نتوان آنها را در حافظه‌ی کامپیوتر بارگذاری کرد. برای ایجاد درک بهتری از داده‌های آموزشی، بلاک‌های

تصویری در شکل ۲-الف نمایش داده شده‌اند. تصویر حاوی مقدار زیادی فضای خالی است که بارنگ سفید مشخص شده درواقع بافت فقط مقدار کمی از فضای تصویر را اشغال کرده است که این جز ویژگی‌های معمول WSI ها است.



شکل ۲ نمایش تصویر WSI الف: نمایش یک تصویر اسلاید کامل، همان‌طور که مشخص است بخش عمده‌ای از یک تصویر WSI حاوی فضای خالی است. ب: برای مشاهده‌ی جزئیات بیشتر بر روی یک ناحیه خاص از تصویر بزرگنمایی انجام شده است.

جدول ۲ سطوح فضایی مختلف WSI

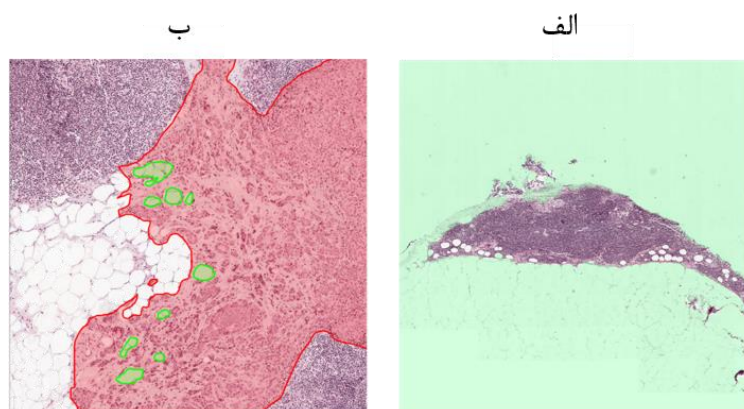
نسبت ابعاد	ارتفاع تصویر	عرض تصویر	سطح وضوح
۲,۲۰۴۲	۹۷۷۹۲	۲,۱۵۵۵ e+ ۰,۵	۱
۲,۱۹۷۹	۴۹۱۵۲	۱,۰۸۰۳ e+ ۰,۵	۲
۲,۲۰۸۳	۲۴۵۷۶	۵۴۲۷۲	۳
۲,۲۰۸۳	۱۲۲۸۸	۲۷۱۳۶	۴
۲,۲۵	۶۱۴۴	۱۳۸۲۴	۵
۲,۳۳۳۳	۳۰۷۲	۷۱۶۸	۶
۰,۴۳۴۵۵	۳۶۲۹	۱۵۷۷	۷
۲,۳۳۳۳	۱۵۳۶	۳۵۸۴	۸
۲	۱۰۲۴	۲۰۴۸	۹
۲	۵۱۲	۱۰۲۴	۱۰
۱	۵۱۲	۵۱۲	۱۱

گام بعدی تراز کردن ابعاد فضایی^۱ است. هنگامی که با تصاویر دارای چندین سطح و وضوح کار می‌کنیم، وسعت فضایی سطوح مختلف باید باهم مطابقت داشته باشد. اگر گستره‌های فضایی هم‌تراز باشند، اطلاعاتی مانند ماسک‌ها را می‌توان در سطوح وضوح کم استخراج کرد و به‌درستی در مکان‌های منطبق در سطوح وضوح بالا اعمال کرد. سطح ۱ دارای بیشترین تعداد پیکسل است و بهترین سطح وضوح را دارد و سطح ۱۰ کمترین تعداد پیکسل را دارا است و کمترین سطح وضوح را دارد، نتایج مربوط به این مرحله در جدول ۲ آورده شده است. مقادیر نسبت ابعاد^۲ برای سطوح وضوح مختلف تقریباً برابر می‌باشد. در برخی موارد نسبت ابعاد سازگار نیست که نشان‌دهنده ی این امر می‌باشد که سطوح وضوح مختلف یک ناحیه واحد را شامل نمی‌شود.

مرحله بعدی انتخاب مناطق موردعلاقه^۳ و ایجاد ماسک از روی آنها می‌باشد که این کار برای تصاویر نرمال و توموری انجام شد. همان‌طور که قبلاً گفته شد اکثر حجم یک WSI از پیکسل‌های پس‌زمینه تشکیل شده است. برای پردازش کارآمد یک WSI می‌توان یک ماسک از مناطق موردعلاقه در سطح وضوح درشت ایجاد کرد و سپس

محاسبات را در سطح وضوح دقیق‌تر به درون مناطق ROI محدود کرد. چون پس‌زمینه به‌طور یکنواخت روشن است، می‌توان با استفاده از یک عملیات آستانه‌گذاری ساده در تصاویر نرمال ناحیه بافت را از پس‌زمینه جدا کرد. در شکل ۳-الف ماسک به‌عنوان یک پوشش بر روی یک تصویر نرمال نشان داده شده است که برای پیکسل‌های درون ROI برچسب‌ها کاملاً شفاف هستند و برای پیکسل‌های خارج از ROI برچسب‌ها تا حدی شفاف‌اند و بارنگ سبز مشخص می‌شوند.

در تصاویر توموری، ROI شامل بافت توموری است. رنگ بافت توموری مشابه با بافت سالم هست. بنابراین، برای ایجاد ROI نمی‌توان از تکنیک‌های بخش‌بندی^۴ بر اساس رنگ استفاده کرد و برای ایجاد ROI تصاویر توموری از مختصات مرزی داده مرجع^۵ استفاده می‌شود. در شکل ۳-ب ماسک به‌عنوان یک پوشش بر روی یک تصویر توموری نشان داده شده است که در این ماسک بافت طبیعی بدون رنگ می‌باشد و مناطق توموری بارنگ قرمز مشخص می‌شوند و اگر نواحی نرمال در داخل بافت توموری باشد بارنگ سبز نمایش داده می‌شود.



شکل ۳ نمایش ماسک بر روی تصاویر نرمال و توموری. الف: ماسک ایجادشده بر روی تصویر نرمال ب: ماسک ایجادشده بر روی تصویر دارای نواحی توموری

^۴ Segmentation

^۵ Boundary coordinates of Ground Truth Data

^۱ Alignment of Spatial Extents

^۲ Aspect Ratio

^۳ Region Of Interest

تشخیص سرطان پستان از روی ... لاجوردی و همکاران

دولایه حاوی اطلاعاتی در مورد نحوه ترکیب ویژگی‌ها در احتمالات کلاس^۳، مقدار ضرر^۴ و برچسب‌های پیش‌بینی شده^۵ است. برای آموزش مجدد یک شبکه از پیش‌آموزش دیده برای طبقه‌بندی تصاویر جدید، باید این دولایه را با لایه‌های جدید سازگار با مجموعه داده‌های جدید جایگزین کرد.

مرحله سوم، تنظیم پارامترهای لازم برای آموزش شبکه‌ها است که پارامترهای استفاده‌شده در جدول ۳ آورده شده است. مرحله چهارم، آموزش شبکه‌ها است. به‌علاوه که شبکه‌های Inception-V3 و ResNet18 آموزش داده شدند، نوبت به بررسی و کار با داده‌های آزمون می‌رسد که ابتدا باید پیش‌پردازش این داده‌ها انجام شود و مراحل بعدی مربوط به نتایج کار است که در بخش بعدی گزارش شده است.

در گام بعدی تنظیم و انتخاب بلاک‌های مناسب برای آموزش شبکه‌ی عصبی عمیق باید انجام شود که این بلاک‌ها از بالاترین سطح وضوح و با اندازه‌ی $3 \times 224 \times 224$ برای شبکه‌ی Inception-V3 و $3 \times 224 \times 224$ برای شبکه‌ی ResNet18 انتخاب شده‌اند. بعد سوم مربوط به کانال‌های رنگ‌های پایه قرمز، سبز و آبی است.

و گام آخر ایجاد دیتاستورها از blocked image های انتخاب‌شده برای آموزش و اعتبارسنجی^۱ است. بعد از پیش‌پردازش، مرحله دوم شامل تنظیم لایه‌های شبکه‌ی عصبی Inception-V3 و ResNet18 برای انجام انتقال یادگیری اجرا می‌شود. لایه‌های کانولوشنال شبکه، ویژگی‌های تصویر را استخراج می‌کند. آخرین لایه قابل یادگیری^۲ و لایه طبقه‌بندی نهایی، یک تصویر ورودی را با استفاده از ویژگی‌های تصویر طبقه‌بندی می‌کند. این

جدول ۳ تنظیم پارامترهای شبکه‌های عصبی عمیق استفاده‌شده

پارامتر	مقدار برای ResNet 18	مقدار برای Inception-V3
MiniBatchSize	۲۵۶	۲۵۶
MaxEpochs	۱	۱
InitialLearnRate	$1e-4$	$1e-4$
Iteration	۱۰۶۸۲	۵۷۵۸
ValidationFrequency	۲۵۰	۲۵۰
Optimizer	Root mean square propagation	Root mean square propagation

مسئله طبقه‌بندی است که شامل پارامترهای مثبت-صحیح^۷، منفی-صحیح^۸، مثبت-کاذب^۹ و منفی-کاذب^{۱۰} است. دقت^{۱۱} متداول‌ترین معیار برای بررسی کارایی

۲-۴ روش‌های ارزیابی و تنظیم پارامترها

زمانی که خروجی شامل دو کلاس یا بیشتر باشد ماتریس درهم‌ریختگی^۶ ساده‌ترین راه برای اندازه‌گیری کارایی یک

⁷ True Positive(TP)

⁸ True Negative (TN)

⁹ False Positive (FP)

¹⁰ False Negative(FN)

¹¹ classification accuracy

¹ Validation

² learnable layer

³ class probabilities

⁴ loss value

⁶ predicted labels

⁶ confusion matrix

ارزیابی که ما برای گزارش نتایج استفاده کردیم در معادله‌های ۱-۴ آورده شده است.

$$\text{Accuracy} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (۱)$$

$$\text{Precision} = \frac{TP}{TP+FP} \quad (۲)$$

$$\text{Recall} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (۳)$$

$$\text{F1 - score} = \frac{2 \times \text{Precision} \times \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}} \quad (۴)$$

محاسبات ما بر روی کامپیوتری مجهز به پردازنده مرکزی Intel(R) Core(TM) i7-4790، همراه با ۱۶ گیگا بایت حافظه رم با استفاده از نسخه‌ی 2022b نرم‌افزار MATLAB اجرا شد.

۳- نتایج

در این پروژه، شبکه‌های Inception-V3 و ResNet 18 با استفاده از پارامترهای ذکر شده در جدول ۳ آموزش داده شد که نتایج حاصل از آموزش این شبکه‌ها به ترتیب در شکل‌های ۴ و ۵ گزارش شده است.

برای Inception-V3 و ResNet 18 به ترتیب، صحت اعتبارسنجی^۴ برابر ۹۸/۵ درصد در زمان ۱،۵۰۷،۳۵۲ ثانیه و ۹۸/۱۸ درصد در زمان ۶۷۶،۷۸۱ ثانیه است و میزان خطای اعتبارسنجی^۵ برای این دو شبکه به ترتیب برابر با ۰/۰۳ و ۰/۰۵ می‌باشد.

الگوریتم‌های طبقه‌بندی است که می‌توان آن را در قالب تعداد پیش‌بینی‌های صحیح انجام شده به نسبت همه‌ی پیش‌بینی‌های انجام شده تعریف کرد. در کارهای طبقه‌بندی برای پایگاه‌های داده‌ای نامتعادل بررسی میزان دقت به تنهایی معیار ناکافی است و برای ارائه یک ارزیابی منصفانه از عملکرد طبقه‌بندی کننده از معیارهای اضافی دیگری مثل صحت^۱، یادآوری^۲، امتیاز F1^۳ و AUC استفاده می‌شود [۲۱]. دقت به صورت مجموع مثبت‌های صحیح تقسیم بر مجموع مثبت‌های صحیح و مثبت‌های کاذب محاسبه می‌شود. یادآوری به صورت مجموع مثبت‌های صحیح تقسیم بر مجموع مثبت‌ها صحیح و منفی‌های کاذب محاسبه می‌شود. به حداکثر رساندن دقت تعداد مثبت‌های کاذب را به حداقل می‌رساند، درحالی‌که به حداکثر رساندن یادآوری تعداد منفی‌های کاذب را به حداقل می‌رساند. معیار F1، یک معیار مناسب برای ارزیابی دقت یک طبقه‌بندی کننده است. این معیار Precision و Recall را باهم در نظر می‌گیرد. معیار F1 در بهترین حالت، برابر یک و در بدترین حالت صفر است. منحنی AUC-ROC یکی دیگر از معیارهای کارایی است که بر اساس مقادیر آستانه متغیر، برای مسائل طبقه‌بندی استفاده می‌شود. همان‌طور که از نام آن برمی‌آید، ROC یک منحنی احتمالی است و AUC تفکیک پذیری را اندازه‌گیری می‌کند.

به بیان ساده‌تر، معیار AUC-ROC درباره قابلیت مدل در زمینه‌ی تشخیص کلاس‌ها به ما اطلاعات می‌دهد. هرچه AUC بالاتر باشد، مدل بهتر است [۱۸]. معیارهای

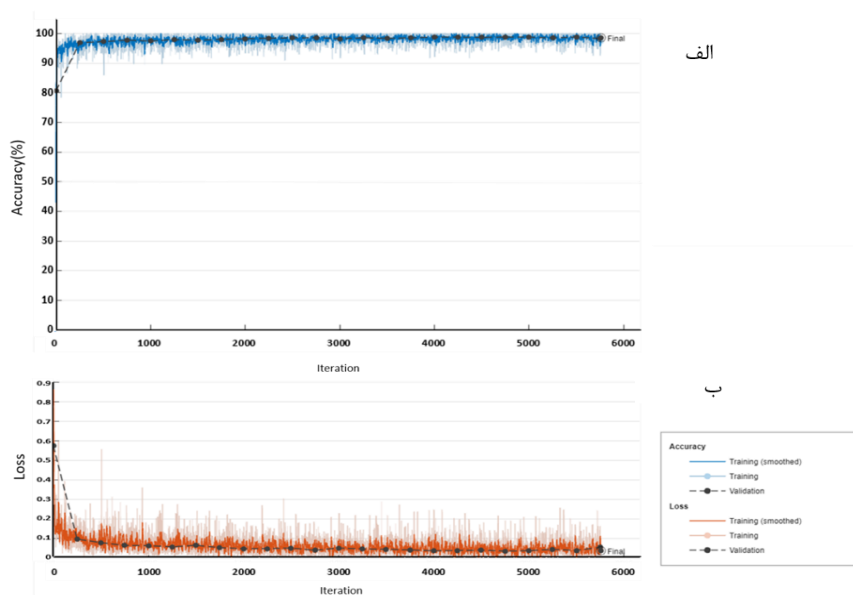
^۴ Validation Accuracy

^۵ Validation Loss

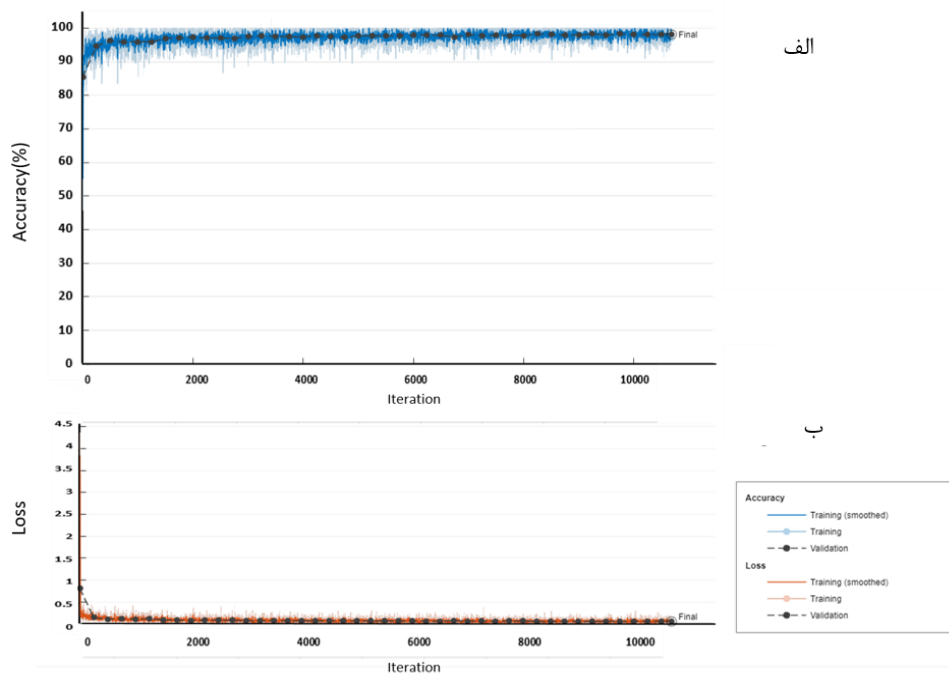
^۱ Precisions

^۲ Re-call

^۳ F1- score



شکل ۴ منحنی‌های صحت و زیان در فرایند آموزش مدل inception-v3 الف: صحت در برابر تعداد تکرارهای آموزش برای داده‌های آموزشی و اعتبارسنجی رسم شده است. ب: ضرر در برابر تعداد تکرارهای آموزش برای داده‌های آموزشی و اعتبارسنجی

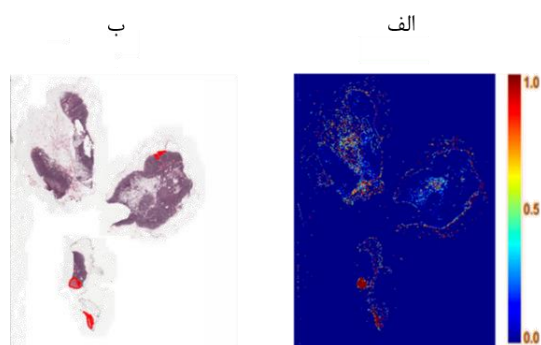


شکل ۵ منحنی‌های صحت و زیان در فرایند آموزش مدل ResNet18. الف: صحت در برابر تعداد تکرارهای آموزش برای داده‌های آموزشی و اعتبارسنجی رسم شده است. ب: ضرر در برابر تعداد تکرارهای آموزش برای داده‌های آموزشی و اعتبارسنجی

در مرحله بعد پیش‌بینی نقشه حرارتی احتمال تومور برای تصاویر آزمون انجام شد، برای این کار از شبکه‌های عصبی عمیق آموزش‌دیده استفاده شد. در نقشه حرارتی، هر پیکسل دارای مقداری بین ۰ تا ۱ است که نشان‌دهنده ی احتمال وجود تومور در آن پیکسل است. خروجی نهایی که پس از پردازش همه بلوک‌ها از ROI ها انتخاب می‌شود، یک نقشه حرارتی است که احتمال یافتن تومورها را در کل WSI نشان می‌دهد، هر چه رنگ پیکسل به قرمز نزدیک‌تر باشد، احتمال توموری بودن آن بیشتر است. نقشه حرارتی رسم شده برای یکی از تصاویر آزمون در شکل ۶ آورده شده است.

در مرحله بعد پس پردازش نقشه‌های حرارتی احتمال تومور انجام شد. برای طبقه‌بندی بلوک‌ها به‌عنوان نرمال یا تومور بر اساس مقادیر احتمالی نقشه حرارتی، یک مقدار آستانه مشخص می‌شود. این مقدار آستانه را می‌توان با استفاده از Receiver Operating Characteristic (ROC) یا Precision-Recall Curves در مجموعه داده

اعتبارسنجی محاسبه کرد. احتمال آستانه‌ای باید به نحوی انتخاب شود که بلوک‌ها با مقادیر بالاتر از آن به‌عنوان تومور طبقه‌بندی شوند. با استفاده از این مقدار آستانه، بلوک‌ها در هر تصویر آزمایشی طبقه‌بندی می‌شوند و سپس برحسب این طبقه‌بندی، ماتریس درهم‌ریختگی برای همه بلوک‌ها در بهترین سطح وضوح محاسبه می‌شود. ماتریس درهم‌ریختگی تعداد پیش‌بینی‌های طبقه‌بندی مثبت واقعی، مثبت کاذب، منفی واقعی و منفی کاذب را نشان می‌دهد. ماتریس درهم‌ریختگی ایجادشده توسط شبکه‌های Inception-V3 و ResNet 18 به ترتیب در شکل‌های ۷ و ۸ آورده شده است. اکثر بلوک‌ها در تصاویر WSI از بافت طبیعی هستند که منجر به درصد بالایی از پیش‌بینی‌های منفی واقعی می‌شود. همان‌طور که قابل‌مشاهده است نتایج حاصل از استفاده دو شبکه Inception-V3 و ResNet 18 بسیار شبیه به هم است. در نهایت داده‌های حاصل از ارزیابی‌های انجام شده در جدول ۴ آورده شده است.



شکل ۶ در شکل الف مختصات ROI ها بر روی یک تصویر WSI نمایش داده‌شده است و در شکل ب نقشه حرارتی پیش‌بینی‌شده بر روی همان تصویر نشان داده‌شده است.

جدول ۴ مقایسه‌ی مقادیر Accuracy, Precision, Re-call, F1-score و AUC به‌دست‌آمده از دو شبکه‌ی ResNet18 و Inception-V3

	Accuracy	Precision	Re-call	F1-score	AUC
Inception-V3	95.20%	95.28%	99.42%	97.25%	98.36%
ResNet-18	96.80%	97.46%	98.99%	98.22%	97.90%

تشخیص سرطان پستان از روی ... لاجوردی و همکاران

True Class	Normal	86.9%	0.5%
	Tumor	4.3%	8.3%
		Normal	Tumor
		Predicted Class	

شکل ۷ ماتریس درهم‌ریختگی ایجادشده برای تشخیص سرطان پستان که با استفاده از شبکه‌ی Inception-V3 حاصل شده است.

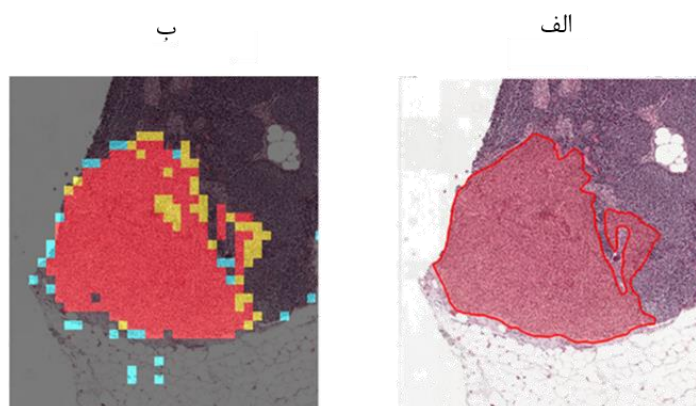
True Class	Normal	88.4%	0.9%
	Tumor	2.3%	8.4%
		Normal	Tumor
		Predicted Class	

شکل ۸ ماتریس درهم‌ریختگی ایجادشده برای تشخیص سرطان پستان که با استفاده از شبکه ResNet-18 حاصل شده است.

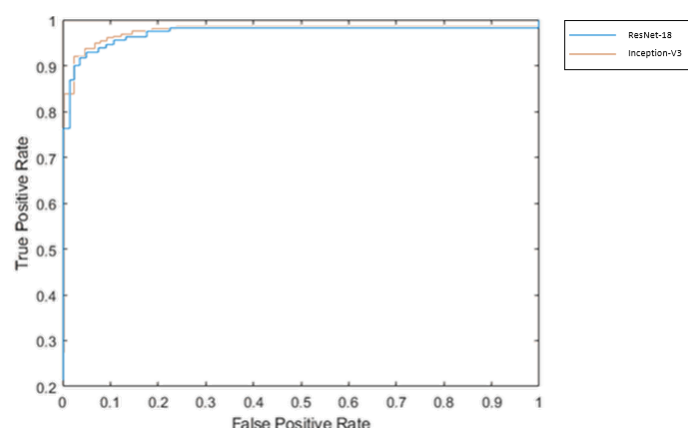
در نهایت برای کمی کردن پیش‌بینی شبکه از منحنی AUC-ROC استفاده شد. مقادیر منحنی ROC در آستانه‌های مختلف محاسبه شدند. در مرحله بعد مساحت زیر منحنی یا AUC^۱ محاسبه شد. AUC مقداری را در محدوده [۰، ۱] برمی‌گرداند، ۱ عملکرد کامل مدل را نشان می‌دهد. AUC برای این مجموعه داده نزدیک به ۱ است نمودار رسم شده برای شبکه‌های Inception-V3 و ResNet 18 به ترتیب برابر ۹۸/۳۶ و ۹۷/۹۰ درصد است و در شکل ۱۰ آورده شده است.

در گام بعدی مختصات مرزی الگوی مبنا با نتایج طبقه‌بندی برحسب آستانه مقایسه شد. در شکل ۹ الف مختصات ROI ها بر روی یک تصویر WSI نمایش داده شده است و در شکل ۹ ب همان تصویر را داریم که بلوک‌های آن بر اساس نتایج ماتریس درهم‌ریختگی رنگ‌آمیزی شده است. مثبت صحیح بارنگ قرمز، مثبت بارنگ آبی فیروزه‌ای، منفی کاذب بارنگ زرد و منفی صحیح بدون رنگ نمایش داده شده‌اند. منفی و مثبت کاذب در اطراف لبه‌های ناحیه‌ی تومور ظاهر می‌شوند که نشان‌دهنده‌ی این است که شبکه در طبقه‌بندی بلوک‌های دارای هر دو بافت توموری و نرمال مشکل دارد.

^۱ Area Under the Curve



شکل ۹: مقایسه مختصات مرزی الگوی مبنا با نتایج طبقه‌بندی برحسب آستانه الف: مختصات ROI ها بر روی یک تصویر WSI نمایش داده شده است. ب: بلوک‌های همان تصویر بر اساس نتایج ماتریس درهم‌ریختگی رنگ‌آمیزی شده است.



شکل ۱۰: منحنی AUC-ROC، نمودار نارنجی برای شبکه‌ی Inception-V3 است و نمودار آبی برای شبکه‌ی ResNet18 همان‌طور که قابل مشاهده است میزان AUC به‌دست آمده با شبکه‌ی Inception-V3 اندکی بیشتر می‌باشد.

۴- بحث

همان‌طور که پیش‌ازین گفته شد تجزیه و تحلیل تصاویر هیستوپاتولوژیک به کمک رایانه نقش مهمی در تشخیص سرطان پستان و پیش‌آگاهی از آن دارد؛ اما روند توسعه این ابزار با چالش‌هایی مواجه است که برخی از آنها در ادامه ذکر شده است. اول، تصاویر هیستوپاتولوژیک سرطان پستان تصاویری با وضوح بالا هستند که دارای ساختارهای غنی و با وضوح بالا می‌باشند. تنوع موجود در یک کلاس و از طرف دیگر همخوانی و شباهت بین کلاس‌های مختلف می‌تواند طبقه‌بندی را دشوار کند، به‌ویژه زمانی که با کلاس‌های متعدد سروکار داریم. چالش

دوم محدودیت روش‌های استخراج ویژگی برای تصاویر هیستوپاتولوژیک سرطان پستان است. روش‌های استخراج ویژگی سنتی، مانند scale-invariant feature transform [۲۲] و gray-level co-occurrence matrix [۲۳] بر اساس اطلاعات نظارت شده هستند و به همین دلیل می‌توانند در طول طبقه‌بندی تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان پستان مستعد نتایج مغرضانه باشند. در واقع، روش‌های موجود برای انتخاب ویژگی در بسیاری از موارد به ویژگی‌هایی که به صورت دستی تعریف می‌شوند، وابسته هستند. این نیاز به دانش پیشین از داده‌ها برای انتخاب ویژگی‌های موثر باعث می‌شود که فرآیند استخراج ویژگی کند و بار

محاسباتی سنگینی را به همراه داشته باشد. این موضوع می‌تواند منجر به تولید مدل نهایی با عملکرد ضعیف در طبقه‌بندی شود [۲۴]. در مقایسه با روش‌های سنتی یادگیری ماشین، یادگیری عمیق به طرز مؤثری عمل می‌کند و نیاز به مداخلات انسانی کمتری دارد. این ویژگی باعث می‌شود که یادگیری عمیق به‌طور مؤثر برای حل مسائل پیچیده در زمینه‌های مختلف مانند آنالیز تصویر، تشخیص الگو و پردازش زبان طبیعی قابل استفاده باشد [۲۵].

روش پیشنهادی ما با استفاده از یادگیری انتقالی، اثربخشی یک مدل CNN مناسب را برای استخراج ویژگی‌های سطح بالا از داده‌های تصویر ورودی بررسی می‌کند. به کارگیری یادگیری انتقالی باعث کاهش احتمال بیش‌برازش^۱ می‌شود. درواقع شبکه‌های Inception-V3 و ResNet18 آموزش دیدند تا بلوک‌های منفرد را به دودسته تومور و نرمال طبقه‌بندی کنند.

مطالعه ما ثابت می‌کند که برخی از مدل‌های CNN مانند ResNet 18 و Inception-V3 می‌توانند برای کمک به تمایز بافت توموری سرطان پستان از بافت نرمال مورد استفاده قرار گیرند. نتایج ما نشان داد که معماری ResNet18 بافت توموری را با دقت ۹۶/۸۰ درصد و امتیاز F1، ۹۸/۲۲ درصد تشخیص داده و معماری Inception-V3 نیز این کار را با دقت ۹۵/۲۰ درصد و امتیاز F1، ۹۷/۲۵ درصد انجام می‌دهد. همان‌طور که مشخص است شبکه‌ی ResNet18 توانسته است نتایج بهتری کسب کند و در کل برای طبقه‌بندی تصاویر هیستوپاتولوژی سرطان پستان کاربردی‌تر است. با توجه به اینکه اکثر بلاک‌ها در یک تصویر WSI مربوط به بافت نرمال است، درصد بالایی از پیش‌بینی منفی واقعی در نتایج مشاهده می‌شود. همان‌طور که در شکل ۹ مشخص است موارد منفی کاذب و مثبت کاذب در اطراف مرزهای ناحیه توموری ظاهر می‌شوند که نشان می‌دهد شبکه ما در

طبقه‌بندی بلوک‌هایی که دارای هر دو ناحیه‌ی توموری و نرمال است مشکل دارد، درواقع این بلوک‌ها شامل هر دو بافت تومور و نرمال هستند و شبکه باید یکی از این دو حالت را انتخاب کند که این امر موجب بروز خطا می‌شود. برای کاهش خطای طبقه‌بندی در این نواحی مرزی می‌توان شبکه را با بلوک‌های سبک‌تر آموزش داد که بار محاسباتی بالاتری خواهد داشت. در حقیقت دو عامل در حین فرایند آموزش برای ما اهمیت دارند:

۱- مقدار داده‌های آموزشی

۲- سخت‌افزار و زمان در دسترس برای آموزش

در هنگام انتخاب بلوک‌ها برای آموزش می‌توان مجموعه‌ای از بلوک‌های توموری و نرمال را ایجاد کرد که این بلوک‌ها از نواحی داخل ماسک انتخاب می‌شوند. می‌توان اندازه و تعداد بلوک‌های انتخابی را اصلاح کرد و باعث کاهش همپوشانی^۲ بلاک‌ها شد. استفاده از بیشترین تعداد داده‌های آموزشی تا حد امکان به تعمیم^۳ شبکه در طول آموزش کمک می‌کند؛ اما استفاده از بلوک‌های بیشتر مستلزم زمان بیشتر برای آموزش یا سخت‌افزار قدرتمندتر است. در این پروژه به دلیل محدودیت‌های سخت‌افزاری و زمانی که داشتیم از تعداد بلوک‌های انتخابی نسبتاً کمی استفاده کردیم که مسلماً با افزایش تعداد این بلوک‌ها می‌توان نتایج بهتری به دست آورد.

هدف کار یادگیری ویژگی‌های سطح بالا با استفاده از شبکه عصبی کانولوشنال برای طبقه‌بندی دقیق تصاویر توموری و نرمال می‌باشد. یافته‌های ما نشان می‌دهد که مدل‌های یادگیری عمیق می‌توانند به آسیب‌شناسان در تشخیص بافت توموری کمک کنند و درواقع می‌توان آنها را در شیوه‌های معمول پاتولوژیک به کار گرفت. این روش‌ها به‌طور بالقوه به کاهش بارکاری آسیب‌شناسان کمک می‌کنند. با توجه به نتایج این کار پژوهش آینده ما

³ Generalize

¹ Overfitting

² Overlap

پستانان با استفاده از شبکه های عصبی عمیق از پیش آموزش دیده ی Inception-V3 و ResNet-18 با برخی از نتایج تحقیقات پیشین روی بانک داده یکسان مقایسه شده است. مقایسه این نتایج نشان از کارایی روش های بکار رفته در این پژوهش جهت کمک به کادر پزشکی در کاهش زمان و ابهامات تصمیم گیری و بالا بردن دقت تشخیص سرطان بر مبنای تصاویر هیستوپاتولوژی می باشد.

گسترش چارچوبی برای پیش بینی رده های مختلف سرطان پستان خواهد بود.

چالش Camelyon16 تا حد زیادی باعث پیشرفت در حوزه تشخیص به کمک رایانه با استفاده از تصاویر هیستوپاتولوژیک شد. در این چالش عملکرد ۳۲ الگوریتم ارائه شد و توسط ۱۱ آسیب شناس ارزیابی شد. در جدول ۵ نتایج حاصل از روش پیشنهادی استفاده شده در این پژوهش یعنی طبقه بندی تصاویر اسلاید کامل سرطان

جدول ۵ مقایسه نتایج به دست آمده از روش ارائه شده با تحقیقات پیشین با استفاده از بانک داده Camelyon16

منبع	مدل	معیار ارزیابی
وانگ و همکاران [۷]	GoogLeNet + Random Forest classifier	AUC 92.5% Re-call 75%
کانفان و همکاران [۱۷]	Inception-V3+SVM Classifier	AUC 90.23%
گو و همکاران [۲۶]	Inception-V3 + DCNN	AUC 96.30%
یایونگلو و همکاران [۲۷]	Yolo-V4 + GCPANet	Precision 96.3% F1-score 78.7%
روش پیشنهادی ما	Inception-v3	AUC 98.36%
روش پیشنهادی ما	Resnet-18	AUC 97.90%

[3] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2020," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 70, no. 1, 2020, doi: 10.3322/caac.21590.

[4] K. Das, S. Conjeti, J. Chatterjee, and D. Sheet, "Detection of Breast Cancer from Whole Slide Histopathological Images Using Deep Multiple Instance CNN," *IEEE Access*, vol. 8, 2020, doi: 10.1109/ACCESS.2020.3040106.

[5] Z. Hameed, S. Zahia, B. Garcia-Zapirain, J. J. Aguirre, and A. M. Vanegas, "Breast cancer histopathology image classification using an ensemble of deep learning models," *Sensors (Switzerland)*, vol. 20, no. 16, 2020, doi: 10.3390/s20164373.

[6] A. Echle, N. T. Rindtorff, T. J. Brinker, T. Luedde, A. T. Pearson, and J. N. Kather, "Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers," *British Journal of Cancer*, vol. 124, no. 4, 2021, doi: 10.1038/s41416-020-01122-x.

[7] B. E. Bejnordi et al., "Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 318, no. 22, 2017, doi: 10.1001/jama.2017.14585.

تشکر و تقدیر

این اثر تحت حمایت مادی صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور (INSF) برگرفته از طرح شماره ۴۰۰۲۳۸۹ انجام شده است.

۵- منابع

[1] A. Aloyayri and A. Krzyżak, "Breast Cancer Classification from Histopathological Images Using Transfer Learning and Deep Neural Networks," in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-61401-0_45.

[2] M. H. Forouzanfar et al., "Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," *Lancet*, vol. 386, no. 10010, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2.

- Allahverdi, M. Rothbauer, P. Ertl, and H. Naderi-Manesh, "A combined microfluidic deep learning approach for lung cancer cell high throughput screening toward automatic cancer screening applications," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-89352-8.
- [19] C. Szegedy, V. Vanhoucke, S. Ioffe, J. Shlens, and Z. Wojna, "Rethinking the Inception Architecture for Computer Vision," in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016. doi: 10.1109/CVPR.2016.308.
- [20] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, "Deep residual learning for image recognition," in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016. doi: 10.1109/CVPR.2016.90.
- [21] M. Sokolova and G. Lapalme, "A systematic analysis of performance measures for classification tasks," *Inf. Process. Manag.*, vol. 45, no. 4, 2009, doi: 10.1016/j.ipm.2009.03.002.
- [22] D. G. Lowe, "Object recognition from local scale-invariant features," in *Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision*, 1999. doi: 10.1109/iccv.1999.790410.
- [23] R. M. Haralick, I. Dinstein, and K. Shanmugam, "Textural Features for Image Classification," *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, vol. SMC-3, no. 6, 1973, doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314.
- [24] T. Ojala, M. Pietikäinen, and T. Mäenpää, "Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns," *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, vol. 24, no. 7, 2002, doi: 10.1109/TPAMI.2002.1017623.
- [25] S. Zahia, M. B. Garcia Zapirain, X. Sevillano, A. González, P. J. Kim, and A. Elmaghraby, "Pressure injury image analysis with machine learning techniques: A systematic review on previous and possible future methods," *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 102. 2020. doi: 10.1016/j.artmed.2019.101742.
- [26] Z. Guo *et al.*, "A Fast and Refined Cancer Regions Segmentation Framework in Whole-slide Breast Pathological Images," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, 2019, doi: 10.1038/s41598-018-37492-9.
- [27] Y. Lu *et al.*, "Prediction of breast cancer metastasis by deep learning pathology," *IET Image Process.*, vol. 17, no. 2, 2023, doi: 10.1049/ipr2.12652.
- [8] J. Xu, X. Luo, G. Wang, H. Gilmore, and A. Madabhushi, "A Deep Convolutional Neural Network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images," *Neurocomputing*, vol. 191, 2016, doi: 10.1016/j.neucom.2016.01.034.
- [9] A. Janowczyk and A. Madabhushi, "Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases," *J. Pathol. Inform.*, vol. 7, no. 1, 2016, doi: 10.4103/2153-3539.186902.
- [10] G. Nagarajan, R. I. Minu, B. Muthukumar, V. Vedanarayanan, and S. D. Sundarsingh, "Hybrid Genetic Algorithm for Medical Image Feature Extraction and Selection," in *Procedia Computer Science*, 2016. doi: 10.1016/j.procs.2016.05.192.
- [11] N. Nabizadeh and M. Kubat, "Brain tumors detection and segmentation in MR images: Gabor wavelet vs. statistical features," *Comput. Electr. Eng.*, vol. 45, 2015, doi: 10.1016/j.compeleceng.2015.02.007.
- [12] S. M. McKinney *et al.*, "International evaluation of an AI system for breast cancer screening," *Nature*, vol. 577, no. 7788, 2020, doi: 10.1038/s41586-019-1799-6.
- [13] F. A. Spanhol, L. S. Oliveira, C. Petitjean, and L. Heutte, "A Dataset for Breast Cancer Histopathological Image Classification," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 63, no. 7, 2016, doi: 10.1109/TBME.2015.2496264.
- [14] N. Bayramoglu, J. Kannala, and J. Heikkilä, "Deep learning for magnification independent breast cancer histopathology image classification," in *Proceedings - International Conference on Pattern Recognition*, 2016. doi: 10.1109/ICPR.2016.7900002.
- [15] Z. Han, B. Wei, Y. Zheng, Y. Yin, K. Li, and S. Li, "Breast Cancer Multi-classification from Histopathological Images with Structured Deep Learning Model," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-04075-z.
- [16] E. Deniz, A. Şengür, Z. Kadiroğlu, Y. Guo, V. Bajaj, and Ü. Budak, "Transfer learning based histopathologic image classification for breast cancer detection," *Heal. Inf. Sci. Syst.*, vol. 6, no. 1, 2018, doi: 10.1007/s13755-018-0057-x.
- [17] K. Fan, S. Wen, and Z. Deng, "Deep Learning for Detecting Breast Cancer Metastases on WSI," in *Smart Innovation, Systems and Technologies*, 2019. doi: 10.1007/978-981-13-8566-7_13.
- [18] H. Hashemzadeh, S. Shojaeilangari, A.

Breast Cancer Diagnosis through Histopathological Images using deep learning

Sima Sadat Lajevardi¹, Abdollah Allahverdi^{*1}, Seyedehsamaneh Shojaeilnagari^{2*}

1: Department of Biophysics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, 14115-111 Tehran, Iran

2: Biomedical Engineering Group, Department of Electrical and Information Technology, Iranian Research Organization for Science and Technology (IROST), 33535111 Tehran, Iran

a-allahverdi@modares.ac.ir, s.shojaie@irost.ir

Receipt: 2023/08/19

Accepted: 2024/04/16

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Breast cancer is the most common cancer among women and causes a high number of annual deaths. The most reliable method for successful cancer management is accurate and early diagnosis. On the other hand, the lack of timely diagnosis leads to the spread of cancer in the body, making it difficult to treat and control. The gold standard method for breast cancer diagnosis is biopsy. Usually, visual inspection and manual assesement are used to diagnose cancer, where the pathologist examines the histopathology slides under a microscope which is error-prone and time- consuming procedure and requires years of expertise. Therefore, computer-aided diagnosis is essential to help physicians improve the efficiency of interpreting medical images. In this study, we use deep learning models, especially convolutional neural networks (CNNs) to detect whether or not histopathological images are cancerous. The AUC, Precision and F1-score obtained using the pre-trained Incetion-V3 deep neural network are 98.36%, 95.28%, and 97.25% respectively, and the same parameters for the pre-trained ResNet-18 deep neural network are equal to 97.90%, 97.46%, and 98.22%. The presented models are able to provide reliable diagnosis results for different morphologies of breast tissues.

keywords: Breast cancer, histopathology images, deep learning, convolutional neural networks (CNNs).