ELECO 2018, Elektrik-Elektronik ve Biyomedikal Mühendisliği Konferansı
30 Kasım-1 Aralık 2018

# Etiketsiz Verilerde Hücre Bölütleme
# Cell Segmentation On Unlabeled Data

Onur Can Koyun
Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği
Yıldız Teknik Üniversitesi
İstanbul, Türkiye
onurck@yildiz.edu.tr

Tülay Yıldırım
Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği
Yıldız Teknik Üniversitesi
İstanbul, Türkiye
tulay@yildiz.edu.tr

***Özetçe* —Derin öğrenme son yıllardaki başarısıyla birlikte, medikal görüntü işleme uygulamaları dahil bir çok alanda kullanılmıştır. Ancak, derin öğrenme yapılarının iyi çalışabilmesi için genelde çok miktarda etiketli veri gerekir. Hücre bölütleme probleminde de verinin etiketlenmesi zaman alıcı ve maliyetli bir süreçtir. Bu çalışmada, farklı dağılıma sahip iki hücre bölütleme veri setinden, döngüsel çekişmeli üretici ağlar (CycleGAN) kullanılarak yapay veri seti üretilmiştir ve gerçek veri üzerinde hücre bölütleme yapılmıştır.**

***Anahtar Kelimeler—Yapay veri, GAN, hücre, bölütleme, çekişmeli üretici ağlar, veri arttırma***

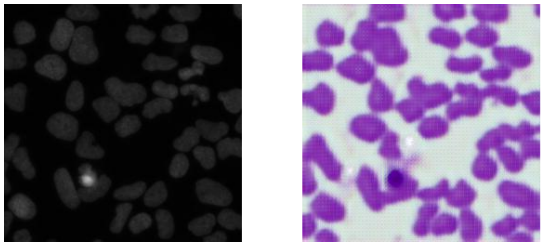
***Abstract*—Nowadays, latest deep learning architectures are considered as the state of art in the area of computer vision. Including medical image processing problems, various problems have been solved using deep learning schemes. However, large amount of labeled data are required for generalization. Labeling data for segmentation is a time consuming process and because of complexity of histopathology images, skilled pathologs are needed. In this work, Cycle-consistant generative adversarial network (CycleGAN) based architecture is used to generate a cell segmentation dataset from another dataset which has a different distribution. Using artificially generated data as training data, a segmentation network is trained and tested on real data.**

***Keywords—Artificial data, data augmentation, GAN, segmentation, nuclei, Cyclegan***

## I. GİRİŞ

Patolojik inceleme sonuçları, özellikle kanser gibi hastalıkların teşhisinde önemli bir rol oynar. Yapılan biopsi ile elde edilen örnekler histopatolojik görüntüler haline getirilip incelenir. İncelemede hücrelerdeki fizyolojik değişikliklere bakılarak bir teşhis konulabilir. Ancak alınan örnekte milyonlarca hücre bulunabilir. Bu hücrelerin insan gücüyle incelenmesi zaman ve insan gücü kaybına neden olmaktadır. Ayrıca farklı gözlemciler farklı sonuçlara varabilir. Bu nedenlerle hücre bölütleme, sınıflandırma gibi problemler için bilgisayar destekli çözümler üzerinde akademik ve klinik çalışmalar sıkça yapılmaktadır.

Derin öğrenme, özellikle görüntü işleme alanında sınıflandırma, bölütleme gibi kompleks problemlerin çözümünde iyi sonuçlar vermiştir. Histopatolojik görüntüler ve manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (CT) gibi görüntüleme yöntemleri ile elde edilen görüntüler üzerinde yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. [1]–[5]. Yapılan çalışmalarda, Sirinukuwattana v.d. [2] hücre çekirdek merkezlerini bulmak için yerele duyarlı derin öğrenme yöntemini önermiştir. Ronneberger v.d. [3] hücre bölütlemek için tam-bağlı evrişimsel sinir ağlarından [6] esinlenerek 'U' şeklindeki ağ mimarisini (U-net) önermiştir. Bu mimaride altörnekleme katmanları, yukarı örnekleme katmalarına bağlanarak hücreleri temsil eden düşük ve yüksek seviyeli öznitelikler birlikte kullanılmıştır. Diğer bir çalışmada Çiçek v.d. U-net mimarisini üç boyutlu evrişim katmanlarıyla kullanarak hacimsel bölütleme yapmıştır [7].



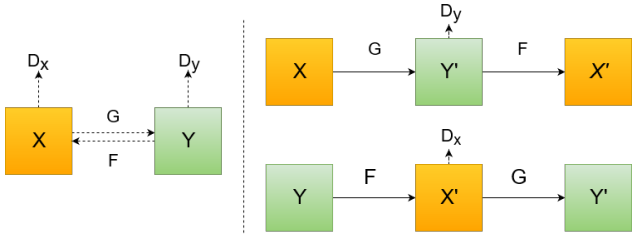
Şekil 1: Solda yapay veri üretmek için kullanılan veri setinden bir örnek, sağda üretilen yapay veri örneği.

Derin öğrenme yapıları, çok iyi sonuçlar vermesine rağmen yeterli veri ile eğitilmediğinde genelleme yeteneği kazanamazlar. Özellikle güdümlü öğrenme sistemleri, büyük miktarda etiketli veri gerektirir. Verinin etiketlenmesi, özellikle histopatolojik görüntüler için zaman alıcı bir işlemdir. Ayrıca teşhis için bilgilendirici belirteçleri tanımlamak ve etiketlemek, derin biyolojik bilgi gerektirir. Hücre tiplerini incelemek için doku kullanımı gerekmeside maliyeti arttıran bir etkendir.

Literatürde klasik veri arttırma yöntemlerinin dışında çekişmeli üretici ağlar kullanılarak veri arttırma yapılan çalışmalar mevcuttur. Antoniou v.d. [8] verisetindeki örneklerin farklı interpolasyonlarını üreterek veriyi arttırmış, Marian v.d. [9] verinin dağılımının dengesiz olduğu durumlarda yapar veri üreterek veriyi arttıran bir yöntem önermiştir.

Bu çalışmada, Döngüsel-GAN (CycleGAN) [10] kullanılarak halihazırda etiketi olan bir verisetinden, başka bir veri seti için yapay veri üretilmiş ve eğitim için yalnızca üretilen yapay veri seti kullanılarak orjinal veri seti üzerinde hücre bölütleme yapılmıştır.

978-605-01-1240-5/sk 2018 722




Şekil 2: Döngüsel-Gan Yapısı, G ve F dönüşümü gerçekleştiren üretici ağlar, $D_x$ ve $D_y$ ise ayrıcı ağlardır.

## II. DÖNGÜSEL-GAN

Goodfellow v.d. [11] tarafından önerilen çekişmeli üretici ağlar(GAN), belirli bir veri dağılımını öğrenerek aynı veri dağılımından gerçekçi örnekler üretir. Bu mimaride, üretici ve ayırıcı (sınıflandırıcı) ağ bir minimax oyunu oynayarak denge konumuna gelmeye çalışır.

Çekişmeli üretici ağlarda üretici model ayırıcı model olarak adlandırılan bir rakiple karşı karşıya getirilir. Ayırıcı model veri dağılımını öğrenir ve herhangi bir örneğin gerçek veri setinden mi geldiğine yoksa üretici model tarafından mı üretildiğine karar verir. Üretici modelse ayırıcı modeli kandırmaya çalışır. Her iterasyonda üretici model gerçek veri dağılımındaki örneklere daha benzer örnekler üretmeye başlar, ayırıcı model ise yapay veriyi ve gerçek veriyi daha iyi ayırmaya başlar. Sonuç olarak iki ağın bir dengeye gelmesi beklenir.

Bir örnekle açıklamak gerekirse sahte para basan bir kalpazanla, paranın gerçek mi sahte mi olduğuna karar veren polis arasındaki ilişki, çekişmeli üretici ağlardaki yapıya benzer. Kalpazan her seferinde daha gerçekçi bir sahte para basar ve polisi kandırmaya çalışır. Polis ise tecrübe kazandıkça sahte para ile gerçek parayı ayırmayı daha iyi öğrenir.

$$G : z \longrightarrow X', \quad X' \sim P_x \tag{1}$$

Denklem 1'de görüldüğü üzere, üretici ağ (G), üniform dağılımlı gürültü z'yi $P_x$ dağılımlı $X'$'ne dönüştüren en uygun parametreleri arar. $P_x$ veri dağılımını ifade eder. Bu şekilde yapılan dönüşümler ile örneklerdeki yapısal özellikler korunmayabilir, hücre bölütleme promlemi için örneklerin yapısal özelliklerinin korunması gerekir.

$$\begin{aligned} G : X \longrightarrow Y', \quad Y' \sim P_y \\ F : Y \longrightarrow X', \quad X' \sim P_x \end{aligned} \tag{2}$$

Döngüsel-GAN'da [10] ise 2'de belirtildiği gibi iki farklı veri dağılımından iki adımlı bir dönüşüm gerçekleşir. İlk dönüşüm $X \xrightarrow{G} Y'$, $X$ örneğinin $P_y$ dağılımlı bir örneğe dönüştürülmesi ve yapısal özelliklerinin aynı kalması için gerekli parametreleri, ikinci dönüşüm ise $Y' \xrightarrow{F} X'$, $Y'$ örneğinin $P_x$ dağılımlı bir örneğe dönüştürülmesi ve örneğin yapısal özelliklerinin $X$ ile aynı olması için gerekli olan optimum parametreleri arar. Dönüşüm için kullanılan hedef fonksiyonu, sınıflandırıcı bir ağ ve üretici bir ağ arasındaki minmax oyunudur. Yapısal özelliklerini korunması için ise $F(G(X))$ üzerinde L1 hata fonksiyonu uygulanır.

Burada G ve F fonksiyonları üretici ağlardır. $D_x$ ve $D_y$ ağları verinin sırasıyla $P_x$ ve $P_y$ dağılımlarından gelip gelmediğine karar verir.

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{GAN}(G, D_y, X, Y) = E_{y \sim p_{data}(y)}[log D_y(y)] \\ + \mathrm{E}_{x \sim p_{data}(x)}[log(1 - D_y(G(x)))] \end{aligned} \tag{3}$$

Çekişmeli üretici ağlarda kullanılan hedef fonksiyonu(3) G ve F ağları için de kullanılmıştır. F dönüşmünü sağlayan ağ için hedef fonksiyonu $\mathcal{L}_{GAN}(F, D_x, Y, X)$ şeklinde ifade edilir. Ayrıca $F(G(X))$ ve $G(F(Y))$ üzerinde döngüsel tutarlılığın sağlanması için L1 hata fonksiyonu (4) da uygulanır.

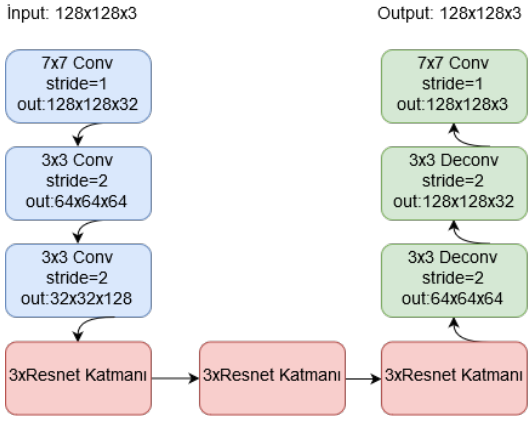
$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{cyc}(G, F) = & E_{x \sim p_{data}(x)}[\|F(G(x)) - x\|] \\ & + E_{y \sim p_{data}(y)}[\|G(F(y)) - y\|] \end{aligned} \tag{4}$$

Sonuç olarak toplam hedef fonksiyonu 5'te gösterilmiştir. Katsayı $\lambda = 10$ olarak seçilmiştir.

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(G, F, D_x, D_y) = & \mathcal{L}_{GAN}(F, D_x, Y, X) \\ & + \mathcal{L}_{GAN}(G, D_y, X, Y) \\ & + \lambda \mathcal{L}_{cyc}(G, F) \end{aligned} \tag{5}$$

### A. Üretici Ağların Yapısı

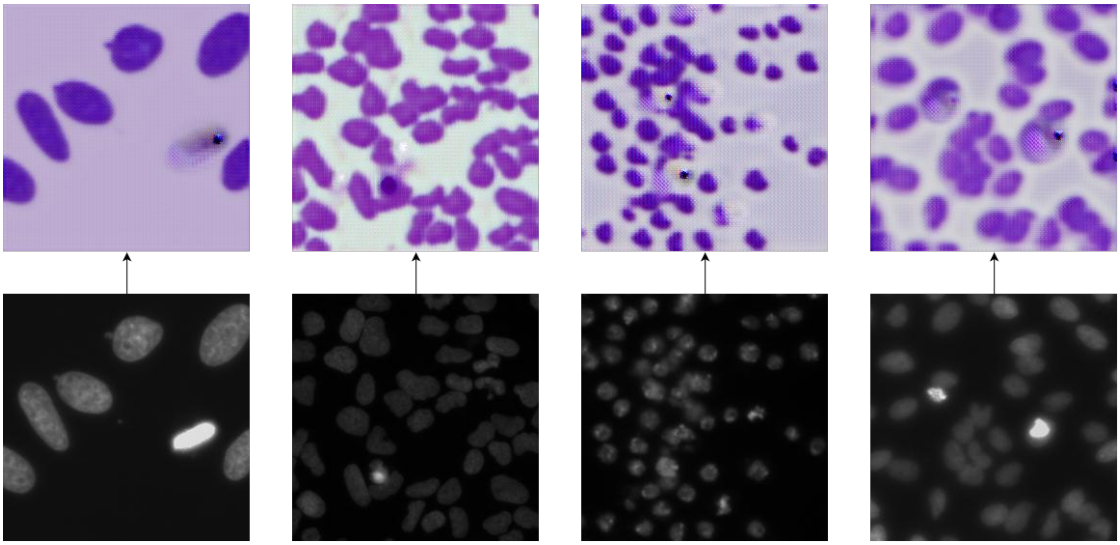
Bu çalışmada G ve F üretici ağlarında otokodlayıcı mimarisine benzer bir mimari kullanılmıştır. Tek fark kodlayıcı ve çözücü arasında dokuz adet ResNet [12] katmanı kullanılmıştır. Katmanlarda sızdıran Relu aktivasyonu ve Batch normalizasyonu [13] kullanılmıştır. Sızdırma katsayısı 0.2 olarak seçilmiştir.




Şekil 3: Dönüşüm için kullanılan G ve F ağlarının yapısı

### B. Ayırıcı (Sınıflandırıcı) Ağların yapısı

$D_x$ ve $D_y$ ağları için görüntülerden rastgele kesilen 70x70 parçaların gerçek veri setinden gelip gelmediğini sınıflandıran [14] bir mimari kullanılmıştır. Bu sayede sınıflandırıcı ağlarda parametre sayısının daha az olması sağlanmıştır. Mimaride 4 evrişim katmanı ve filtre boyutu 4x4 olan sırasıyla 32,64,128,256 adet filtre kullanılmıştır. Filtreler ikili aralıklarla kaydırılmıştır. Aktivasyon fonksiyonu olarak sızdıran Relu seçilmiştir.



Şekil 4: Gri seviye veriden üretilen yapay veri

## III. YAPAY VERİ İLE HÜCRE BÖLÜTLEME

Hücre bölütleme probleminde eğitim veri setinin etiketleri olmadığı durumda, bu veri setinin dağılımına sahip yapay bir veri setinin üretilmesi ve bu veri seti kullanılarak bir ağın eğitilmesi GAN tabanlı üretici ağlar sayesinde mümkün hale gelmiştir.

GAN tabanlı mimariler kullanılarak yapılan çalışmalarda imgeden imgeye geçiş problemlerinde iyi sonuçlar elde edilmiştir [10], [14]. İmgeden imgeye geçiş, bir bilgisayarla görü problemidir. İmgelerin yapısal özellikleri korunarak başka bir uzaya taşınması amaçlanır. Örnek olarak kışın karlı bir ortamda çekilmiş bir resimin yazın çekilmiş bir resime dönüştürülmesi veya bir fotoğrafın ünlü bir ressamın çizdiği bir resime dönüştürülmesi gösterilebilir [10].

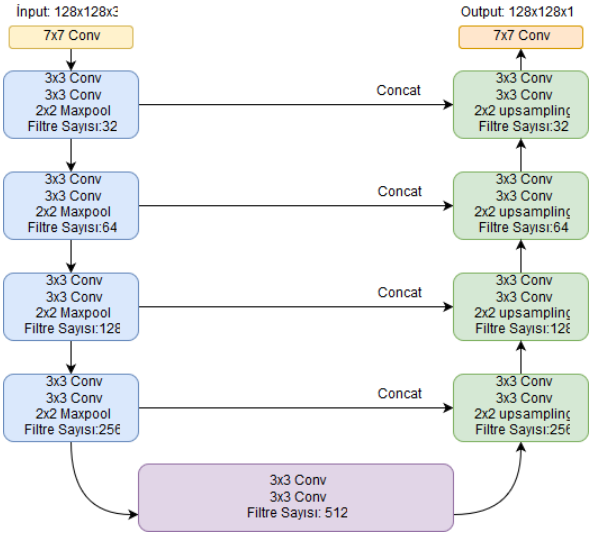
Hücre bölütleme için üretilen yapay veri seti de, imgeden imgeye geçiş problemi gibi düşünülerek hali hazırda etiketi olan ancak dağılımı bölütleme yapılmak istenen veriden çok farklı olan bir veri setinden üretilmiştir. Şekil 6'te gri seviye bir bölütleme veri seti kullanılarak üretilen yapay veri örnekleri gösterilmiştir.

Üretilen yapay veri örnekleri, bölütleme işlemi yapılmak istenen veri setindeki örneklere benzemesine karşın temel farklılıkları da bulunmaktadır. Farklılıkların dışında dönüşüm sırasında bazı bozunmalar gerçekleşir. Üretilen veri ile bölütleme etiketleri tam olarak oturmayabilir. Bu gibi problemler performansta azalmaya sebeb olur.

### A. Ağ Yapısı ve Eğitim Parametreleri

Bölütleme için U-net [3] mimarisi kullanılmıştır. U-net mimarisi, U şeklinde boyutu azaltıp tekrar arttırarak çalışan otokodlayıcı benzeri bir mimaridir. Boyut aşağı örnekleme ve yukarı örnekleme katmanları arasında bulunan bağlantılar sayesinde düşük ve yüksek seviyeli öznitelikler birlikte kullanılır.

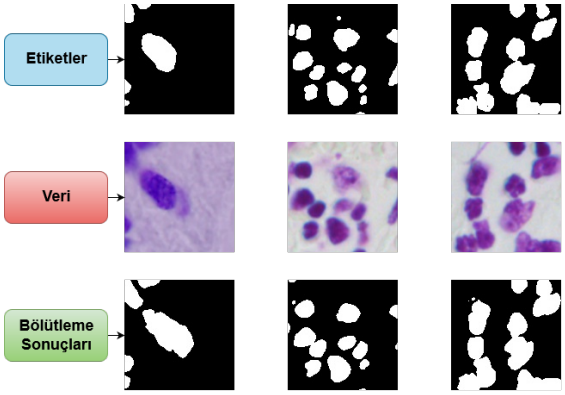
Bölütleme için kullanılan ağda, 1 kaydırmalı 3x3'lük evrişim katmanları kullanılmıştır. Şekilde görüldüğü gibi 'U' şeklindeki ağda her aşağı örnekleme katmanı kendiyle aynı boyuta sahip yukarı örnekleme katmanıyla birleşir. Bu birleşme aktivasyon haritalarının arka arkaya eklenmesi şeklinde olur. Katmanlarda Relu aktivasyonu, son katmanda sigmoid aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Hata fonksiyonu olarak çapraz entropi kullanılmıştır. Eğitim 100 çevirim boyunca yapılmış, öğrenme katsayısı 1e-3'ten başlayıp her çevirimde eksponansiyel olarak azaltılmıştır. Ağ, her adımda bir örnek kullanılarak eğitilmiştir. Ağ eğitilirken orjinal veri setinden örnekler kullanılmamıştır.



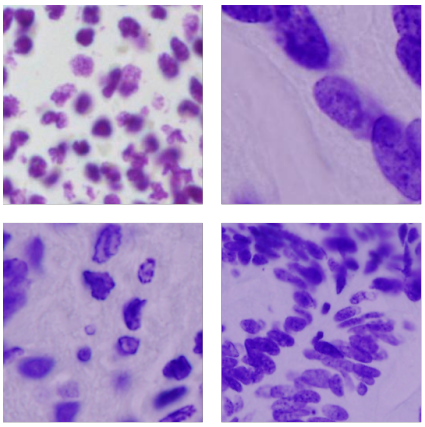

Şekil 5: U-net Mimarisi

### B. Veri Seti

Veri seti olarak Kaggle'da düzenlenen 2018 Data Science Bowl yarışmasındaki veri seti kullanılmıştır. Veri setinde farklı çözünürlüklerde gri seviye ve RGB hücre bölütleme verisi bulunmaktadır. Görüntüler çeşitli koşullar altında elde




Şekil 6: Yapay veri ile eğitilen ağ ile yapılan bölütlemenin sonuçları



Şekil 7: Bölütleme yapılacak gerçek veri setinden örnekler

edilmiş ve veri setinde hücre tipi, yakınlaştırma oranı ve görüntüleme modalitesi (parlak alan vs. floresan) değişiklik gösterir. Veri seti, kullanılan algoritmanın bu varyasyonlar arasında genelleme yeteneğinin ne kadar iyi olduğunu göstermesi amacıyla tasarlanmıştır. Veri setinde 670 adet görüntü bulunmaktadır.

Veri setinde farklı çözünürlüklerde görüntüler olması nedeniyle, 0.5 oranla üstüste örtüşen, 256x256 boyutlu kesitler alınarak veri seti yeniden boyutlandırılmıştır. Bu yolla 108 adet RGB ve 1901 adet gri seviye görüntü elde edilmmiştir. Yapay verinin üretilmesi için 100 adet RGB ve 100 adet gri seviye görüntü kullanılarak ağ eğitilmiş, kalan gri seviye görüntüler kullanılarak 1801 adet yapay veri elde edilmiştir. Bölütleme yapay veri ile yapılmıştır. Algoritmalar, Tensorflow ile grafik işlemci (GTX1060) üzerinde koşturulmuştur.

### C. Doğrulama Yöntemi

Doğrulama yöntemi olarak ortalama kesişim-birleşim oranı (Jaccard İndex,mean Intersection Over Union, mIOU) kullanılmıştır. Ortalama kesişim-birleşim oranı, bölütleme yapılan örnekle etiketin nekadar benzeştiğini ölçer. Eşitlik 6'te IOU hesaplanışı gösterilmiştir.

$$IOU(A,B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} = \frac{|A \cup B| - |A \cap B|}{|A| + |B| - |A \cap B|} \qquad (6)$$

## IV. SONUÇLAR

Derin öğrenme problemlerinde tek bir veri seti ile bulunan sonuçlar, aynı problem için her durumda aynı performansın elde edileceği anlamına gelmez. Veri setinin dağılımının her durumu kapsaması gerekir ve bu neredeyse imkansızdır. Bölütleme probleminde de eldeki veri seti ile eğitilen ağ başka bir veri setinde aynı perfomansı göstermeyebilir ve her veri setinin ayrıca etiketlenmesi zaman açısından maliyetlidir.

Hücre bölütleme probleminde, farklı veri setlerinde hücrelerin yapısal özellikleri benzerlik gösterir. Bu benzerlik korunarak etiketli bir veri seti, etiketi olmayan bir veri setinin dağılımına yaklaştırılarak yapay bir veri seti elde edilmiştir. Yapay veri ile eğitilen ağ, bölütleme problemi için %72.6 mIOU skoru elde etmiştir. Ağ gerçek veri seti ile eğitildiğinde 100 çevirim sonucunda %82.3 mIOU skoru elde etmektedir. Gerçek veri seti ile elde edilen başarım geçilemesede bölütleme veri setinin etiketi olmadığı durumda, önerilen yöntem kullanılabilir bir başarıya sahiptir.

Başarının düşük kalmasındaki nedenlerden en önemlisi üretici ve ayırıcı ağların belirli bir yapısal düzene sahip hücre şekillerine yakınsayıp diğerlerini üretememesidir. Gelecekteki çalışmalarda üretici ve sınıflandırı ağın girişlerine gürültü enjekte edilerek sürecin stokastik bir hale getirilmesi ve üretilen yapay verinin çeşitliliğinin arttırılması sağlanacakır.

Tablo I: Sonuç Tablosu

| Veri | mIOU |
|---|---|
| Orjinal veri | 0.823 |
| Yapay veri | 0.726 |

## KAYNAKÇA

[1] Yousef Al-Kofahi, Wiem Lassoued, William Lee, and Badrinath Roysam. Improved automatic detection and segmentation of cell nuclei in histopathology images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(4):841–852, 2010.

[2] Korsuk Sirinukunwattana, Shan E Ahmed Raza, Yee-Wah Tsang, David RJ Snead, Ian A Cree, and Nasir M Rajpoot. Locality sensitive deep learning for detection and classification of nuclei in routine colon cancer histology images. *IEEE transactions on medical imaging*, 35(5):1196–1206, 2016.

[3] 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.

[4] Shu Liao, Yaozong Gao, Aytekin Oto, and Dinggang Shen. Representation learning: a unified deep learning framework for automatic prostate mr segmentation. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 254–261. Springer, 2013.

[5] Marios Anthimopoulos, Stergios Christodoulidis, Lukas Ebner, Andreas Christe, and Stavroula Mougiakakou. Lung pattern classification for interstitial lung diseases using a deep convolutional neural network. *IEEE transactions on medical imaging*, 35(5):1207–1216, 2016.

[6] Jonathan Long, Evan Shelhamer, and Trevor Darrell. Fully convolutional networks for semantic segmentation. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 3431–3440, 2015.

[7] Özgün Çiçek, Ahmed Abdulkadir, Soeren S Lienkamp, Thomas Brox, and Olaf Ronneberger. 3d u-net: learning dense volumetric segmentation from sparse annotation. In *International Conference on Medical*

*Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 424–432. Springer, 2016.

[8] Antreas Antoniou, Amos Storkey, and Harrison Edwards. Data augmentation generative adversarial networks. *arXiv preprint arXiv:1711.04340*, 2017.

[9] Giovanni Mariani, Florian Scheidegger, Roxana Istrate, Costas Bekas, and Cristiano Malossi. Bagan: Data augmentation with balancing gan. *arXiv preprint arXiv:1803.09655*, 2018.

[10] Jun-Yan Zhu, Taesung Park, Phillip Isola, and Alexei A Efros. Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks. *arXiv preprint*, 2017.

[11] Ian Goodfellow, Jean Pouget-Abadie, Mehdi Mirza, Bing Xu, David Warde-Farley, Sherjil Ozair, Aaron Courville, and Yoshua Bengio. Generative adversarial nets. In *Advances in neural information processing systems*, pages 2672–2680, 2014.

[12] 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.

[13] Sergey Ioffe and Christian Szegedy. Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift. *arXiv preprint arXiv:1502.03167*, 2015.

[14] Phillip Isola, Jun-Yan Zhu, Tinghui Zhou, and Alexei A Efros. Image-to-image translation with conditional adversarial networks. *arXiv preprint*, 2017.