

نرمال سازی رنگ تصاویر بافت آسیب شناسی با استفاده از شبکه های مولد تخصصی شرطی

پگاه صالحی^۱ و عبدالله چاله چاله^۲

چکیده

تشخیص سرطان عمدتاً توسط تجزیه و تحلیل بصری آسیب شناس، با بررسی مورفولوژی برش های بافت تحت میکروسکوپ انجام می شود. اگر تصویر میکروسکوپی یک نمونه رنگ آمیزی نشود بدون رنگ و بافت به نظر می رسد، بنابراین برای ایجاد کنتراست و شناسایی اجزای خاص بافت، نمونه ها به رنگ آمیزی شیمیایی نیاز دارند. در حین آماده سازی بافت، با توجه به ترکیبات شیمیایی گوناگون، اسکنرهای متنوع و تنوع در انواع بیمارها، بافت های مشابه معمولاً در ظاهر متفاوت هستند. این تنوع بالا در رنگ آمیزی علاوه بر اختلاف تفسیری در بین آسیب شناسان، یکی از چالش های اصلی در طراحی سیستم های قدرتمند و انعطاف پذیر برای تجزیه و تحلیل خودکار است. استراتژی های مختلفی از نرمال سازی رنگ به عنوان یک مرحله پیش پردازش در خط لوله سیستم های خودکار پیشنهاد شده است. روش Pix2Pix که برگرفته شده از شبکه های مولد تخصصی شرطی (cGAN) می باشد، یکی از روش های قدرتمند و با توانمندی بالا برای حل مسائل انتقال تصویر به تصویر است. نوآوری اصلی این مقاله ارائه ی یک روش جدید و قدرتمند برای نرمال سازی رنگ تصاویر بافت آسیب شناسی با استفاده از روش Pix2Pix است که با استفاده از مجموعه داده Mitos-Atypia14 پیاده سازی و ارزیابی شده است. در روش پیشنهادی تصاویر در مقیاس خاکستری به عنوان ورودی به شبکه داده می شود و سپس شبکه یاد می گیرد که با حفظ ساختار و الگوی هیستوپاتولوژی بافت تصویر ورودی را به یک سبک رنگ آمیزی خاص مجدداً رنگ آمیزی می کند. این روش در مقایسه با روش های پیشین که به یک تصویر مرجع درستی وابسته بودند، از توزیع تمامی تصاویر مجموعه آموزش برای یادگیری استفاده می کند. روش پیشنهادی در مقایسه با برخی از بهترین روش هایی که تاکنون ارائه شده اند، در هر دو ارزیابی کمی و کیفی نتایج بهتری را به دست آورده است. همچنین به عنوان نوآوری دیگر، روش پیشنهادی در کاربرد بالینی طبقه بندی بافت سینه بر روی مجموعه داده PatchCamelyon اعمال و مورد آزمایش قرار گرفته است، که نتایج حاصل، بهبود ۵ درصدی AUC را نشان می دهد.

کلیدواژه ها

یادگیری عمیق، شبکه های مولد تخصصی شرطی، انتقال تصویر به تصویر، تصاویر هیستوپاتولوژی، نرمال سازی رنگ

۱ مقدمه

از گذشته تا به حال، هیستوپاتولوژی و سیتوپاتولوژی ابزار اصلی مورد استفاده در تشخیص سرطان بوده است. در واقع به استثنای

این مقاله در خردادماه سال ۹۹ دریافت، در شهریورماه همان سال بازنگری و پذیرفته شد.

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی فناوری اطلاعات- گرایش سیستم های چندرسانه، دانشگاه رازی کرمانشاه

رایانامه: pghsalehi@gmail.com

^۲ دانشکده فنی مهندسی، گروه مهندسی کامپیوتر، دانشگاه رازی کرمانشاه

رایانامه: chalechale@razi.ac.ir

نویسنده مسئول: عبدالله چاله چاله

DOR: 20.1001.1.23831197.1400.8.2.2.8

موارد نادر، تشخیص سرطان عمدتاً توسط تجزیه و تحلیل بصری آسیب شناس، از طریق بررسی ریخت شناسی (یا مورفولوژی) برش های بافت و نظم فضایی سلول ها انجام می شود، که مستعد تلاش و فعالیت انسانی بالایی است [۱]. اغلب نمونه های بافتی فاقد رنگ هستند و نور تقریباً به میزان یکسان از بخش های گوناگون آن ها عبور می کند، در نتیجه اجزای سلول قابل تشخیص نیستند و تباین یا کنتراست مطلوبی در تصاویر حاصل نمی شود، بافت هایی هم که دارای رنگ هستند (نظیر عضله اسکلتی) معمولاً همه اجزای آن ها هم رنگ است، و زیر میکروسکوپ بخش های مختلف آن را نمی توان تشخیص داد. بنابراین در یکی از مراحل

همچنین در اکثر روش های کلاسیک برای نرمال سازی کلیه تصاویر، به جای اینکه از توزیع تمامی تصاویر مجموعه داده آموزش برای یادگیری استفاده شود تنها از یک تصویر مرجع انتخاب شده توسط کاربر استفاده می شود.

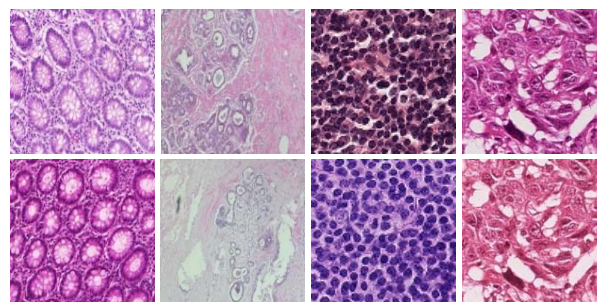
روش پیشنهادی ارائه شده در این مقاله از کارایی «شبکه های مولد تخصصی شرطی»^۳ (cGANs) [۸]، برای حل مسئله انتقال تصویر به تصویر استفاده کرده است، و ثابت می کند روشی کارآمد برای نرمال سازی رنگ تصاویر بافت شناسی است. همانطور که ترجمه زبان به طور خودکار یک مسئله اساسی در یادگیری ماشین است، مسئله «انتقال تصویر به تصویر»^۴ نیز به طور مشابه مطرح می شود. «انتقال تصویر به تصویر» یک روش کنترل شده بدون نظارت برای تبدیل تصویر از یک نمایش به نمایش دیگر است. به عبارتی نگاشت از تصویر هدف (تصویر ورودی) به تصویر تولید شده (تصویر خروجی)، براساس یک تصویر مرجع را یاد می گیرد. انتقال تصویر از یک حوزه به حوزه دیگر، یک مشکل چالش برانگیز است و اغلب به یک مدل و توابع اتلاف خاص برای مجموعه داده مورد نظر، نیاز دارد. روش های کلاسیک از طبقه بندی یا رگرسیون در هر پیکسل استفاده می کنند. در این روش ها هر پیکسل خروجی با توجه به تصویر ورودی مستقل از پیکسل های پیش از آن پیش بینی می شود که سبب از دست رفتن بخش وسیعی از محتوای معنایی تصویر می شود. با این حال در حالت ایده آل، یک رویکرد کلی که بتواند از یک مدل و تابع اتلاف برای چندین مسئله انتقال تصویر به تصویر استفاده کند مورد نیاز است. روش «پیکسل به پیکسل» (Pix2Pix) [۹] با الهام گرفتن از معماری cGAN برای حل این مسأله در سال ۲۰۱۷ معرفی شده است. که قادر به تولید تصاویر واقعی و با شفافیت بالا در انواع کاربردهای «انتقال تصویر به تصویر» است.

از آنجا که روش پیشنهادی از مفهوم «انتقال تصویر به تصویر» استفاده می کند، با عنوان «انتقال از یک رنگ آمیزی به رنگ آمیزی دیگر»^۵ که به اختصار STST گفته می شود، نامگذاری شده است. روش پیشنهادی STST با استفاده از روش Pix2Pix تصاویر در مقیاس خاکستری را به عنوان ورودی می گیرد و سپس با یک سبک رنگ آمیزی خاص مجدداً رنگ آمیزی می کند. این روش با برخورداری از پتانسیل بالا علاوه بر حفظ ساختار بافت، الگوی هیستوپاتولوژی مربوطه را نیز حفظ می کند.

به عبارت دیگر، در این تحقیق با استفاده از Pix2Pix و ساخت دیتاست زوج (تطبیق پیکسل به پیکسل تصویر هدف و تصویر مرجع درستی) اقدامی نوآوانه صورت گرفته است. برای تولید دیتاست تصاویر اسکنر هاماماتسو را یکبار در حالت خاکستری و بار دیگر در حالت اولیه در نظر گرفته ایم که دیتاست زوج ساخته شود. دقت این روش بسیار بالا است و می تواند در

آماده سازی بافت اسلایدهای هیستوپاتولوژی رنگ آمیزی می شود و از این طریق ساختارها و اجزای بافت زیرین آشکار می شوند. رایج ترین روش رنگ آمیزی در مطالعات بافت شناسی رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین^۱ (که به اختصار با H&E نمایش داده می شود) است. در این نوع رنگ آمیزی هسته سلول که خاصیت اسیدی دارد با هماتوکسیلین رنگ می شود و به رنگ آبی یا بنفش تیره در می آید، و سیتوپلاسم سلول و بافت های متصل کننده که خاصیت بازی دارد رنگ اسیدی را به خود می گیرد و به رنگ صورتی تبدیل می شود [۲].

عوامل مختلفی می تواند در ظاهر نهایی بافت رنگی تأثیر بگذارد و منجر به تغییر رنگ و شدت در تصاویر بافت شناسی شود. برخی از این منابع تغییر ممکن است به دلیل مهارت های انسانی در تهیه نمونه، پروتکل های بین آزمایشگاهی، غلظت، PH محلول ها و اسکنرهای تصویربرداری باشد. در شکل ۱ مجموعه ای از اسلایدهای رنگ آمیزی شده از سه مجموعه داده مختلف نشان داده شده است، در هر مورد از آن ها به وضوح می توان ناهمگونی رنگ آمیزی در یک بافت مشابه را مشاهده کرد.



شکل ۱ ناسازگاری رنگ آمیزی در اسلایدهای هیستوپاتولوژی، الف) مجموعه داده Mitos-Atypia-14 [۳]، ب) مجموعه داده Camelyon16 [۴]، پ) مجموعه داده BreakHis [۵]، ج) مجموعه داده MICCAI'16 GlaS [۶].

از آنجا که ادراک رنگ انسان به راحتی می تواند تغییرات رنگ در تصاویر را درک کند، آسیب شناسان به طور مؤثرتری می توانند با تنوع رنگ آمیزی مقابله کنند، اما عملکرد سیستم های تشخیص به کمک رایانه^۲ (CAD) با تغییر رنگ و شدت به طور چشمگیری کاهش می یابد [۷]. در نتیجه، طراحی یک سیستم CAD معتبر با کارایی و درک آسیب شناسان یک کار چالش برانگیز است. از این رو، یک مرحله پیش پردازش بسیار مهم در یک سیستم CAD نرمال سازی رنگ اسلایدهای هیستوپاتولوژی است.

نرمال سازی رنگ باید به گونه ای انجام شود که با حفظ تمام اطلاعات تصویر مرجع در تصویر پردازش شده، تضاد خوبی داشته باشد. از این رو یک اشکال بالقوه روش های متداول این است که ساختارهای بافت و الگوی هیستوپاتولوژی موجود در تصویر اصلی می توانند پس از نرمال سازی رنگ تحریف شوند.

³ conditional Generative Adversarial Networks

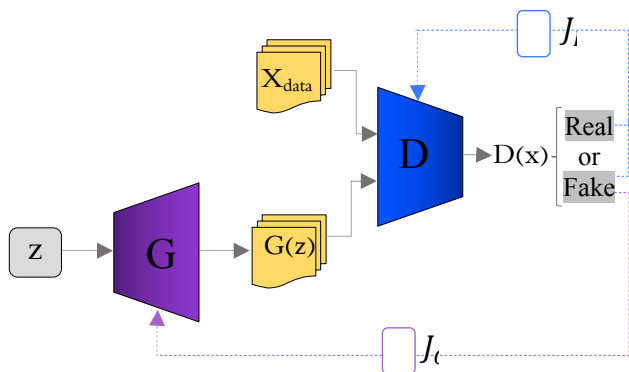
⁴ image-to-image translation

⁵ Stain-to-Stain Translation

¹ Hematoxylin and eosin

² Computer-aided detection

معماری کلی GAN در شکل ۲ نشان داده شده است. G شبکه مولد، D شبکه ممیز و X_{data} و $G(z)$ به ترتیب داده‌های واقعی و داده‌های جعلی ساخته شده توسط شبکه مولد هستند، $D(x)$ خروجی اسکالر شبکه ممیز است که احتمال واقعی بودن X_{data} را برمی‌گرداند و z بردار نویزی با اعداد تصادفی است [۱۱].



شکل ۲ معماری GAN

بردار نویز z (یک بردار تصادفی با توزیع یکنواخت یا توزیع گاوسی) با طول ثابت به عنوان ورودی به شبکه مولد داده می‌شود و شبکه مولد از این بردار نویز، داده $G(z)$ را تولید می‌کند که به توزیع داده‌های واقعی X_{data} نزدیک باشد. شبکه ممیز نیز به عنوان یک طبقه‌بندی دودویی عمل می‌کند و نمونه‌های جعلی $G(z)$ را از نمونه‌های واقعی X_{data} تمایز می‌دهد. ممیز با هدف بیشینه کردن احتمال انتساب برچسب صحیح به داده‌های واقعی و جعلی آموزش داده می‌شود.

شبکه مولد و شبکه ممیز هر کدام از یک شبکه عصبی عمیق مجزا تشکیل شده‌اند. از این رو برای بهنگام کردن شبکه‌ها دو تابع اتلاف، J_D برای ممیز و J_G برای مولد مورد نیاز است. مولد تنها از طریق پس انتشار^۵ از خروجی $fake$ ، پارامترهای خود را به‌روز می‌کند. از طرف دیگر شبکه ممیز اطلاعات بیشتری را دریافت می‌کند و با استفاده از اطلاعات به دست آمده از $fake$ و $real$ ، وزن‌های خود را به روزرسانی می‌کند.

۲-۲ کارهای پیشین در حوزه نرمال‌سازی رنگ

تنوع رنگ در تصاویر هیستوپاتولوژی علاوه بر اینکه موجب اختلاف نظر در پاتولوژیست‌ها [۱۲] می‌شود، مانع عملکرد سیستم‌های تشخیص به کمک رایانه (CAD) است [۱۳]. یک الگوریتم یادگیری عمیق که با گرفتن تصاویر بافت قادر به تشخیص سرطان است، با هر تغییر جدید در رنگ‌آمیزی تصاویر باید دوباره تنظیم شود، این کار علاوه بر این‌که زمان آموزش را افزایش می‌دهد، عملکرد سیستم را نیز کاهش می‌دهد. برای به حداقل رساندن تأثیر تنوع رنگ در تجزیه و تحلیل اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده می‌توان الگوریتم‌های نرمال‌سازی رنگ را معرفی کرد. نرمال‌سازی رنگ به عنوان یک مرحله پیش‌پردازش در خط لوله

زمان آموزش به خوبی این رنگ‌آمیزی را یاد بگیرد، به طوری که در زمان آزمایش می‌تواند سلول‌های خونی را هم به درستی رنگ‌آمیزی کند. همچنین این روش در مقایسه با روش‌های پیشین که به یک تصویر مرجع درستی وابسته بودند، از توزیع تمامی تصاویر مجموعه آموزش برای یادگیری استفاده می‌کند. به علاوه روش پیشنهادی در یک کاربرد بالینی مرتبط با طبقه‌بندی بافت سینه اجرا شده و بر روی مجموعه داده PatchCamelyon مورد آزمایش قرار گرفته است.

سازمان‌دهی مقاله حاضر، بدین قرار است: ابتدا در بخش دوم مباحث اولیه مورد نیاز شامل توضیح جامعی از شبکه‌های مولد تخصصی و مبانی ریاضی آن و سپس کارهای پیشین در حوزه نرمال‌سازی رنگ در تصاویر هیستوپاتولوژی بیان می‌شود. در بخش سوم به ارائه روش پیشنهادی STST برای نرمال‌سازی رنگ تصاویر هیستوپاتولوژی رنگ‌آمیزی شده با H&E و جزئیات آن می‌پردازیم. در بخش چهارم نیز نتایج تجربی به دست آمده از روش پیشنهادی با برخی از بهترین روش‌ها مقایسه و ارزیابی می‌شود. در نهایت، در بخش پنجم نتیجه‌گیری و جمع‌بندی کلی را آورده و به پیشنهادهایی برای کارهای آینده اشاره می‌شود.

۲ پیش‌زمینه

در این بخش ابتدا مقدمه‌ای از مفهوم شبکه‌های مولد تخصصی معرفی می‌شود، سپس الگوریتم‌های نرمال‌سازی رنگ به سه دسته اصلی تقسیم و هر کدام به طور کامل تشریح می‌شود.

۲-۱ شبکه‌های مولد تخصصی (GAN)

در سال ۲۰۱۴ «شبکه مولد تخصصی»^۱ (GAN) به عنوان یک ایده برای یادگیری نیمه نظارتی و بدون نظارت توسط یان گودفلو^۲ و همکاران مطرح شد [۱۰]. ایده اصلی GAN از بازی دو نفره مجموع-صفر الهام گرفته شده است که در آن سود (یا زیان) یک شرکت‌کننده، دقیقاً معادل با زیان‌های (یا سودهای) شرکت‌کننده دیگر است. اگر مجموع سودهای شرکت‌کننده‌ها با هم جمع شود و مجموع زیان‌ها از آن کم شود، حاصل برابر صفر خواهد بود. معماری GAN شامل دو شبکه مولد^۳ و ممیز^۴ است. هدف شبکه مولد یادگیری توزیع آماری داده‌های واقعی است به گونه‌ای که از این طریق بتواند داده‌هایی را مشابه داده‌های دنیای واقعی تولید کند و شبکه ممیز را فریب دهد. در حالی که هدف شبکه ممیز تشخیص نمونه‌های واقعی از نمونه‌های جعلی تولید شده است. به منظور پیروزی در بازی، دو شرکت‌کننده باید به طور مداوم خود را بهینه کنند.

^۱ Generative Adversarial Network

^۲ Ian Goodfellow

^۳ Generative

^۴ Discriminator

^۵ Back propagation

روش «فاکتورگیری ماتریس غیر منفی اسپارس»^۵ (SNMF) معرفی شد. اگرچه فضای محلول NMF توسط SNMF کاهش می یابد، اما پیچیدگی محاسبات آن بطور قابل توجهی بالاتر است. این ساختار فقط با اطلاعات شدت روشنایی تصاویر بافت شناسی ارتباط دارد، زیرا تنها ماتریس عمق رنگ با این روش حفظ می شود. بنابراین، تغییرات رنگ دقیقاً با روش SPCN حفظ نمی شود. روش های دیگر مانند مدل آمیزه های گوسی احتمالی (GMM) [۲۰] و استفاده از برآورد ماتریس رنگ پیشین [۲۱] نیز به منظور تخمین رنگ ارائه شده اند.

اگرچه این راه حل ها منجر به تخمین بهتر رنگ می شود، اما صرفاً به اطلاعات رنگ موجود در تصویر محدود می باشد، و وابستگی فضایی بین ساختار بافت نادیده گرفته شده است [۱۷]. آسیب شناسان در شناسایی اجزای رنگ علاوه بر اطلاعات رنگی به وابستگی فضایی بین ساختار بافت (به عنوان مثال هسته های سلولی نزدیک به شکل بیضی با هماتوکسلین و ساختارهای بافت با اتوزین رنگ آمیزی می شوند) نیز نیاز دارند. بنابراین این رویکرد سبب کاستی هایی در روش های تجزیه رنگ به خصوص هنگامی که تغییرات رنگ آمیزی شدید در داده ها رخ می دهد، می شود.

● تطبیق رنگ الگو: یکی از اولین روش ها برای نرمال سازی رنگ با استفاده از یک تصویر الگو توسط راینهارد و همکاران [۲۲] ارائه شده است که با حفظ تمام اطلاعات شدت رنگ، فقط رنگ پس زمینه را از تصویر مرجع به تصویر هدف منتقل می کند. در این روش ابتدا برای اختصاص توزیع تک مدی^۶ به هر کانال مدل رنگ Lab، از مجموعه ای از تبدیلات خطی استفاده می شود، سپس مشخصه های آماری رنگ (به عنوان مثال میانگین و انحراف استاندارد) هر کدام از کانال های رنگی مدل رنگ Lab را با کانال های متناظر از یک تصویر الگو از پیش تعریف شده هم تراز می کند. از معایب این روش این است که در فضای رنگ Lab رنگ ها به درستی از هم جدا نیستند که سبب تاثیر بر ظاهر نهایی رنگ می شود. همچنین در این الگوریتم تصویر هدف و تصویر مرجع باید دقیقاً از یک نوع مشخصه آماری برخوردار باشند که به دلیل خاصیت بافت منحصر به فرد تصاویر هیستوپاتولوژی این شرط در مورد تصاویر هیستوپاتولوژی یکسان نیست.

● انتقال سبک از طریق مدل های مولد: در بینایی رایانه ای، انتقال سبک^۷ به عنوان انتقال روشنایی و بافت بیان می شود و هدف هدف آن انتقال سبک یک تصویر مرجع به یک تصویر هدف است طوری که محتوای تصویر هدف محفوظ بماند. ایده انتقال سبک که به طور نسبی با تولید بافت مرتبط است، تاریخچه طولانی در جامعه پردازش تصویر دارد. اما پیاده سازی آن براساس روش های یادگیری عمیق در مقایسه با آنچه که قبلاً با روش های کلاسیک بینایی رایانه ای حاصل شده است، نتایج بهتری را تولید می کند.

سیستم های خودکار تعریف می شود که تأثیر قابل توجهی بر نتایج نهایی آن می گذارد [۱۴]. روش های نرمال سازی رنگ را می توان به طور کلی به سه دسته تقسیم بندی کرد: جداسازی رنگ، تطبیق رنگ الگو و انتقال سبک از طریق مدل های مولد. در ادامه هر سه دسته به طور کامل شرح داده شده است.

● جداسازی رنگ: بسیاری از الگوریتم های نرمال سازی رنگ براساس روش های تجزیه رنگ عمل می کنند، تجزیه رنگ یک روش برای به دست آوردن مقدار غلظت رنگ است، زمانی که ماتریس ظاهر رنگ چگونگی تحت تاثیر قرار گرفتن رنگ توسط غلظت رنگ، را توصیف می کند. تجزیه رنگ به طور گسترده ای در تحلیل تصاویر هیستوپاتولوژی مورد استفاده قرار می گیرد. در این روش برای هر کدام از رنگ های موجود در تصویر، با در نظر گرفتن دانش پیشین بردار رنگی مرجع، تصویر RGB ورودی را به سه کانال رنگی تقسیم می کند که هر کانال رنگ های واقعی استفاده شده را نشان می دهد. اولین تلاش برای جداسازی رنگ ها در یک تصویر بافت شناسی توسط رویفروک و همکارانش [۱۵] ارائه شد، که دانش پیشین بردار رنگی را با انتخاب دستی پیکسل هایی که یک کلاس رنگ آمیزی خاص را نشان می دهند، تخمین می زدند، سپس بردار تجزیه رنگ را محاسبه کردند. از معایب تخمین دستی، محدود شدن اجرای آن در مطالعات حجیم است. بنابراین روش هایی برای استخراج خودکار رنگ ها ارائه شده است. در روش پیشنهادی توسط مکینکو و همکاران [۱۶] فرض می شود که رنگ آمیزی H&E به طور خطی در فضای رنگ چگالی نوری^۱ (OD) از هم جدا هستند. از این رو، با استفاده از تجزیه مقادیر منفرد^۲ (SVD) حاشیه توزیع پیکسل ها در فضای چگالی نوری را پیدا می کند و سپس استخراج اتوماتیک بردارهای رنگی مرجع را امکان پذیر می کند. با این وجود، اگر تغییرات رنگ آمیزی شدید در اسلایدهای هیستوپاتولوژی وجود داشته باشد، این روش نمی تواند بردارهای مناسب را تخمین بزند [۱۷]. محدودیت دیگر این روش این است که اگر ضرایب منفی در تخمین ها به دست آید، یک حالت بیولوژیکی نامعتبر است [۱۸].

روش ارائه شده توسط خان و همکاران [۱۹] با استفاده از روش «توصیف رنگ رنگ آمیزی»^۳ (SCD) ابتدا رنگ کلی را به دست می آورد. سپس، برای شناسایی مکان هایی که هر کدام از رنگ ها در آن وجود دارد، از طبقه بندی رنگ نظارت شده با استفاده از «ماشین بردار تحت نظارت»^۴ (RVM) استفاده می کند. با این حال، این یک روش با نظارت است که در آن پیچیدگی محاسباتی بسیار بالا است. در روش «حفظ ساختار نرمال سازی رنگ» (SPCN) [۱۸] که توسط وحدانه و همکاران پیشنهاد شد، برای حفظ اطلاعات ساختاری تصویر مرجع، رویکردی براساس

^۱ Optical Density

^۲ Singular value decomposition

^۳ Stain Color Descriptor

^۴ Relevance Vector Machine

^۵ sparse non-negative matrix factorization

^۶ Unimodal Distribution

^۷ Style Transfer

کند. این روش از شبکه مولد تخصصی استفاده می‌کند، به گونه‌ای که شبکه مولد ویژگی رنگ‌آمیزی خاص مجموعه داده‌ها و تغییرات رنگ خاص تصویر را یاد می‌گیرد و شبکه ممیز نیز علاوه بر شناسایی تصویر تولید شده به عنوان واقعی یا جعلی، یک وظیفه خاص مانند طبقه‌بندی یا بخش‌بندی را نیز انجام می‌دهد. مدل مولد که وظیفه انتقال رنگ را بر عهده دارد از معماری رمزگذار-رمزگشا و مدل ممیز از معماری AlexNet استفاده می‌کند. این مدل انتها به انتها^۱ با استفاده از یک تابع هزینه چند هدفه آموزش داده می‌شود. این رویکرد برای یادگیری نگاشت رنگ به یک تصویر مرجع وابسته نیست زیرا این استراتژی نمی‌تواند توزیع کل مجموعه آموزشی را نشان دهد. در مقایسه با کارهای قبلی در نرمال‌سازی رنگ، تطابق در سطح پیکسل استفاده نمی‌شود، بلکه به جای آن از بازنمایی ویژگی استفاده شده است. با این حال این روش نرمال‌سازی رنگ نتیجه مورد انتظار را به همراه نمی‌آورد و تصویر نرمال شده از تصویر هدف منحرف می‌شود. همچنین در حین فرایند نرمال‌سازی برخی اطلاعات رنگ از بین می‌رود [۲۸]. کار با تصاویر در مقیاس خاکستری، به جای تصاویر رنگی، به طور کلی از ویژگی‌های مبتنی بر بافت پشتیبانی می‌کند و نشان از نتایج خوبی در حفظ مورفولوژی بافت دارد. در [۲۹]، روش «انتقال سبک رنگ»^۲ (SST) معرفی شده است که ابتدا تصاویر به فضای خاکستری نرمال‌سازی می‌شوند، سپس برای انتقال یک سبک خاص به عنوان ورودی به شبکه GAN داده می‌شوند. که هم توزیع رنگ خاص و هم الگوی هیستوپاتولوژی متناظر را یاد می‌گیرد، و همچنین مانع از تخریب کلاس‌های تومور در تصاویر می‌شود. شبکه مولد از معماری FusionNet [۳۰] که مزایای U-Net [۳۱] و ResNet را توأم دارا است، استفاده می‌کند. همچنین تابع اتلاف «حفظ ویژگی»^۳ که تفاوت بین ویژگی‌های پنهان شده تصویر ورودی و تصویر هدف را به حداقل می‌رساند، در این روش ارائه شده است.

فرمول استاندارد GAN هیچ‌گونه محدودیتی در سهم متغیرهای نویز برای تولید نمونه‌ها ندارد، بنابراین فضای پنهان به ویژگی‌های معنایی داده‌ها نمی‌پردازد «شبکه مولد تخصصی حداکثر اطلاعات» (InfoGAN) [۳۲] توسعه‌ای از معماری cGAN است که فرایند تولید را با کنترل بیشتری انجام می‌دهد و تلاش می‌کند تا مجموعه‌ای از متغیرهای پنهان ساختار معنایی را پیدا کند که همراه متغیر نویز Z به مدل مولد داده می‌شود. در [۳۳] تصویر RGB را به فضای رنگ CIELAB تبدیل می‌کند. بنابراین در این روش به جای نویز، کانال روشنایی CIELAB مختصات رنگی تصاویر منبع را به شبکه مولد ارسال می‌کند. فضای CIELAB به دلیل عملکرد بالای آن برای بازسازی تصاویر هیستوپاتولوژی انتخاب

اولین کار انجام شده در زمینه انتقال سبک با روش‌های یادگیری عمیق ایده گاتیس و همکاران [۲۳] بود، که در مقایسه با کارهای قبلی نشان دادند که تطبیق بافت در فضای ویژگی بیشتر از تطبیق در سطح پیکسل است. به این صورت که با تطبیق بازنمایی ویژگی در تصاویر هدف و تصاویر مرجع، تصویر نهایی تولید می‌شود. در [۲۴] از این ایده برای رنگ‌آمیزی مجازی تصاویر هیستوپاتولوژی استفاده شده است، با این وجود کارهای انتقال سبک به طور مستقیم در مورد هیستوپاتولوژی قابل اجرا نیستند، زیرا این رویکرد به تطبیق بافت بین تصاویر تکیه می‌کند و منجر به تغییر در ساختار بافت می‌شوند. ضعف دیگر روش‌های تطبیق سبک برای تصاویر هیستوپاتولوژی این است که تنها از یک تصویر مرجع استفاده می‌کنند.

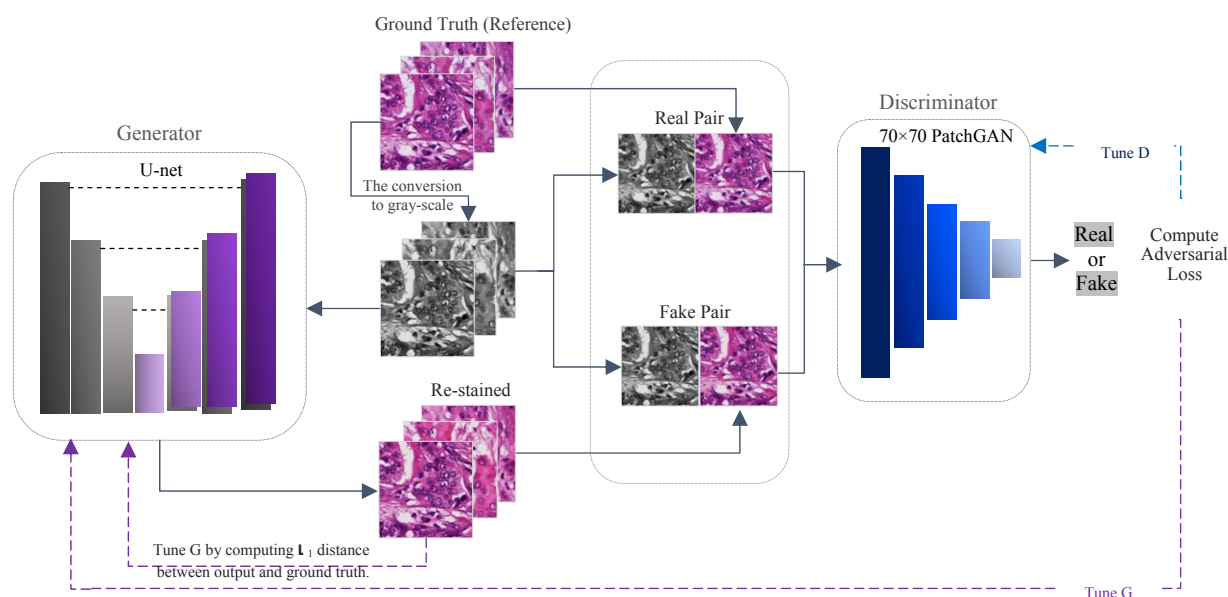
در چند سال اخیر، استفاده از مدل‌های مولد عمیق برای نرمال‌سازی رنگ‌ها مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. این روش شامل استفاده از شبکه‌های مولد در چارچوب یادگیری انتقال سبک است، که به مسئله نرمال‌سازی رنگ به عنوان یک مسئله انتقال سبک می‌پردازد و هدف انتقال یک سبک رنگ‌آمیزی خاص به دیگر تصاویر هیستوپاتولوژی در مجموعه داده‌های مختلف است.

در رویکردهای اخیر برای نرمال‌سازی رنگ از شبکه‌های مولد تخصصی، به ویژه شبکه‌های مولد تخصصی شرطی (cGANs) [۸] استفاده شده است. کارهای اخیر تأثیر چشمگیری بر عملکرد سیستم‌های طبقه‌بندی و بخش‌بندی داشته است. در شبکه‌های مولد تخصصی شبکه مولد وظیفه یادگیری نگاشت از یک سبک به سبک دیگر (انتقال سبک) را دارد و از این طریق تصاویری در سبک جدید تولید می‌کند که بسیار واقعی به نظر می‌رسد، و شبکه ممیز تصویر تولید شده را به عنوان تصویر جعلی یا واقعی طبقه‌بندی می‌کند.

روش StainGAN [۲۵] برای انتقال سبک رنگ در تصاویر هیستوپاتولوژی پیشنهاد شده است. این روش از معماری «شبکه مولد تخصصی ثبات چرخه‌ای» (CycleGAN) [۲۶] مبتنی بر شبکه‌های مولد تخصصی شرطی الهام گرفته است. CycleGAN یکی از متداول‌ترین تکنیک‌های انتقال سبک بین دو حوزه تصویر، تحت یک شرایط بدون نظارت است که نه تنها نیاز به تصویر مرجع را حذف می‌کند، بلکه شباهت بصری بالا به دامنه هدف را نیز به دست می‌آورد. عملکرد این روش در یک مورد استفاده بالینی، یعنی طبقه‌بندی تومور سرطان پستان ارزیابی شده است و نشان داده است که باعث بهبود روند تشخیص در CAD می‌شود.

در [۲۷] یک رویکرد متفاوت برای نرمال‌سازی رنگ پیشنهاد شده است، به صورتی که مدل تجزیه و تحلیل تصاویر هیستوپاتولوژی مجهز به مولفه نرمال‌سازی رنگ است و رنگ‌ها را در میان مجموعه داده‌ها انتقال می‌دهد. چنین مدلی باید بتواند تصاویر با خواص آماری متفاوت (به عنوان مثال، ظاهر رنگ‌آمیزی متفاوت) را بدون نیاز به پیش پردازش یا آموزش اضافی، کنترل

¹ end-to-end² Stain-Style Transfer³ Feature-Preserving



شکل ۳ روش پیشنهادی STST. ابتدا تصویر اسکنر هاماماتسو به رنگ خاکستری نرمال سازی می شود و به عنوان ورودی به شبکه مولد داده می شود، سپس مولد تصویر خاکستری را دوباره رنگ آمیزی می کند. از طرف دیگر شبکه ممیز تصاویری که توسط مولد رنگ آمیزی شده و تصاویری که مرجع درستی هستند و در آزمایشگاه رنگ آمیزی شده اند را از هم متمایز می کند.

داده می شود و شبکه مولد اسلاید را به سبک اسکنر هاماماتسو دوباره رنگ آمیزی می کند و در خروجی نمایش می دهد. از یک طرف تصویر رنگ آمیزی شده توسط شبکه مولد با تصویر خاکستری متناظر آن و از طرف دیگر تصویر واقعی رنگ آمیزی شده که به عنوان مرجع درستی شناخته می شود با تصویر خاکستری متناظر آن به شبکه ممیز وارد می شود، و شبکه ممیز تصویر تولید شده و واقعی را از هم تفکیک می کند. وزن های شبکه ممیز مستقیماً به روز می شود درحالی که وزن های شبکه مولد با بازخورد گرفتن از جانب شبکه ممیز به روز می شود.

مسائل مربوط به «انتقال تصویر به تصویر» به جای اینکه لایه پنهان z را به عنوان ورودی بگیرند، تصویر مورد هدف را به عنوان ورودی می گیرند. «شبکه های مولد تخصصی شرطی» (cGAN) [۸] با فرستادن اطلاعات اضافی y به عنوان ورودی برای هر دو شبکه مولد و ممیز می تواند برای این منظور مورد استفاده قرار گیرد. تابع اتلاف cGAN به صورت رابطه ۱ محاسبه می شود:

$$L_{cGAN}(G, D) = E_{x \sim p_{data}(x)} [\log(D(x, y))] + E_{z \sim p_z(z)} [\log(1 - D(G(z, y), y))] \quad (1)$$

cGAN نگاهیست از تصویر ورودی به تصویر خروجی را تنها با استفاده از یک تابع اتلاف انجام می دهد. در Pix2Pix تابع اتلاف $L1$ که در رابطه ۲ آمده است، با میانگین قدرمطلق اختلاف هر پیکسل از تصویر آموزش x و تصویر تولید شده $G(z, y)$ محاسبه می شود. تابع اتلاف $L1$ مولد را ترغیب می کند که تصاویری با شباهت بالا به تصاویر شرطی x تولید کند.

شده است. این روش شدت رنگ و روشنایی تصویر مرجع را حفظ می کند. از محدودیت های این روش می توان به این موارد اشاره کرد [۲۸]: ۱. در فضای رنگی CIELAB، رنگ ها به درستی از هم جدا نیستند. ۲. به طور کامل به رنگ تصویر هدف وابسته است.

۳ روش پیشنهادی

«انتقال تصویر به تصویر» یک روش کنترل شده بدون نظارت برای تبدیل تصویر از یک نمایش به نمایش دیگر است، که در روش پیشنهادی این پژوهش از این مفهوم برای «انتقال از یک رنگ آمیزی به رنگ آمیزی دیگر» در تصاویر هیستوپاتولوژی استفاده شده است.

روش Pix2Pix [۹] با الهام گرفتن از معماری cGAN برای حل مسائل «انتقال تصویر به تصویر» معرفی شده است که قادر به تولید تصاویر واقعی و با شفافیت بالا در انواع کاربردهای آن می باشد. در اینجا هدف انتقال تصاویر در مقیاس خاکستری به یک سبک رنگ آمیزی خاص با استفاده از روش Pix2Pix است.

یکی از محدودیت های Pix2Pix نیاز به مجموعه داده زوج برای آموزش مدل است. به این معنی که باید مجموعه داده ای از زوج های مرتبط معنی دار از تصاویر ورودی قبل از انتقال و تصاویر خروجی همان تصاویر پس از انتقال ساخته شود. در این پژوهش برای تولید تصاویر زوج، هر تکه از اسلاید اسکنر هاماماتسو را با مقیاس خاکستری همان اسلاید در نظر می گیریم. شکل ۳ روش پیشنهادی STST را در یک نگاه نشان می دهد، همانطور که مشاهده می شود اسلاید خاکستری به عنوان ورودی به شبکه مولد

مقادیر آماری (میانگین و واریانس) برای هر دسته محاسبه می‌شود و در پایان روال آموزش ثابت باقی نمی‌ماند. به ویژه در معماری Pix2Pix که اندازه دسته‌ها مقدار ثابت یک است، سبب بهبود عملکرد و پایداری شبکه می‌شود.

در انتقال تصویر به تصویر اطلاعات سطح پائین بسیاری وجود دارد که بین لایه‌ی ورودی و خروجی مشترک هستند، یک ایده مطلوب این است که اطلاعات به طور مستقیم در سراسر شبکه به اشتراک قرار داده شوند. برای این منظور در معماری U-Net بین لایه‌هایی با نگاشت ویژگی^۵ یکسان در رمزنگار و رمزگشا از «اتصالات پرش»^۶ استفاده می‌شود. معماری U-Net مورد استفاده برای شبکه مولد، مشابه یک شبکه خودرمزنگار^۷ عمل می‌کند، تنها تفاوت عمده آن‌ها این است که معماری U-Net از اتصالات پرش استفاده می‌کند، در حالی که شبکه خودرمزنگار فاقد اتصالات پرش است. دلیل نامگذاری این شبکه این است که بعد از اضافه کردن اتصالات پرش لایه گلوگاه در بین این اتصالات گیر می‌افتد و نمای کلی شبکه به حرف U انگلیسی شبیه می‌شود (شکل ۳). معماری از دو شبکه رمزنگار و رمزگشا تشکیل شده است، بخش رمزگذار با استفاده از لایه‌های کانولوشن و یک گام 2×2 عمل کم کردن ابعاد تصویر^۸ را روی تصویر ورودی انجام می‌دهد، تا زمانی که به لایه گلوگاه^۹ برسد. بخش رمزگشا نیز روند معکوس را در پیش می‌گیرد و تا زمانی که اندازه تصویر خروجی به ابعاد دلخواه برسد، عمل افزایش ابعاد تصویر^{۱۰} را از طریق لایه‌های کانولوشن انجام می‌دهد.

همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، خروجی لایه اول با لایه آخر، خروجی لایه دوم با لایه یکی مانده به آخر و به همین روال، مستقیماً ادغام شده است. اگر تعداد تمام لایه‌ها را n در نظر بگیریم، «اتصالات پرش» بین i امین لایه از رمزنگار و $(n-i)$ امین لایه از رمزگشا وجود دارد، لایه i ام می‌تواند هر کدام از این لایه‌ها باشد.

۲-۳ معرفی شبکه PatchGAN

مدل ممیز تصویر تولید شده از شبکه مولد و تصویر مرجع (حالت ایده‌آل انتقال تصویر) را به عنوان ورودی می‌گیرد، و احتمال اینکه تصویر تولید شده یک انتقال واقعی از تصویر منبع ورودی باشد را پیش‌بینی می‌کند. مدل ممیز براساس PatchGAN که یک شبکه عصبی کانولوشن عمیق برای طبقه‌بندی است عمل می‌کند، در این مدل به جای اینکه طبقه‌بندی به صورت یک‌جا برای تمام تصویر انجام گیرد، ابتدا هر تصویر به تکه‌های $n \times n$ تقسیم می‌شود، سپس برای هر بخش یا تکه به صورت جداگانه واقعی یا جعلی بودن را

$$L_{L1}(G) = E_{x,y,z}[\|x - G(z,y)\|_1] \quad (2)$$

در نهایت رابطه ۲ به عنوان یک تنظیم کننده $L1$ با رابطه ۱ به عنوان اتلاف متخاصم جمع می‌شود و تابع اتلاف نهایی حاصل می‌شود (رابطه ۳). وزن مولد از طریق تابع اتلاف متخاصم با خروجی ممیز و تابع اتلاف $L1$ مستقیماً از طریق تصویر خروجی به هنگام می‌شود. تابع اتلاف متخاصم به این سوال می‌پردازد، که آیا مدل مولد می‌تواند تصاویری که در دامنه هدف قابل قبول هستند را تولید کند، در حالی که تابع اتلاف $L1$ مدل مولد را به طور منظم برای خروجی تصاویر که انتقال قابل قبول از تصویر منبع هستند، تنظیم می‌کند.

$$\mathcal{L}(G, D) = \mathcal{L}_{cGAN}(G, D) + \lambda \mathcal{L}_{L1}(G) \quad (3)$$

ترکیب تابع اتلاف $L1$ با تابع اتلاف متخاصم توسط یک فرآیند جدید به نام لامبدا^۱ (λ) کنترل می‌شود، که مقدار آن برابر اهمیت تابع اتلاف $L1$ نسبت به تابع اتلاف متخاصم در طول آموزش است. در این مسئله لامبدا برابر با ۱۰۰ تعیین می‌شود [۹]. شبکه مولد با استفاده از تابع اتلاف مرکب آموزش داده می‌شود و وزن‌های خود را به روز رسانی می‌کند. وظیفه شبکه ممیز این است که احتمال تشخیص نادرست در شناسایی تصاویر واقعی و جعلی را به حداقل برساند، اما شبکه مولد وظیفه دارد نه تنها ممیز را فریب دهد، بلکه باید از طریق $L1$ به تصویری که برای مرجع درستی در نظر گرفته شده است نزدیک شود. بنابراین به دلیل اینکه آموزش مدل ممیز در مقایسه با شبکه مولد بسیار سریع‌تر انجام می‌شود، برای کاهش سرعت یادگیری، تابع اتلاف شبکه ممیز نصف تابع اتلاف شبکه مولد در نظر گرفته می‌شود.

در معماری Pix2Pix شبکه مولد از U-Net [۳۱] و شبکه ممیز از «شبکه مولد تخصصی تکه‌ای» (PatchGAN) [۳۴] الهام گرفته است. هر دو شبکه استفاده شده در این معماری شبکه‌های عصبی کانولوشن عمیق هستند که در ادامه به طور کامل تشریح می‌شوند. در ضمن برنامه نرم افزاری ایجاد شده در این مقاله نیز در دسترس عموم قرار گرفته است.^۲

۱-۳ معرفی شبکه U-Net

مدل مولد برخلاف GANهای متعارف که یک فضای پنهان تصادفی را به عنوان ورودی می‌گرفتند، یک تصویر را به عنوان ورودی می‌گیرد. در مقابل در طول آموزش و زمان پیش‌بینی به جای استفاده از بردار تصادفی از لایه‌های حذف تصادفی^۳ که ماهیت تصادفی دارند، استفاده می‌کند. همچنین، از نرمال‌سازی دسته‌ای^۴ در طول آموزش و استنتاج استفاده می‌شود، به این صورت که

^۵ Feature Map

^۶ Skip Connections

^۷ Autoencoder

^۸ Downsampling

^۹ Bottleneck Layer

^{۱۰} Upsampling

^۱ Lambda

^۲ <https://github.com/pegahsalehi/Stain-to-Stain-Translation>

^۳ Dropout

^۴ Batch-Normalization

۰,۰۰۰۲ و پارامترهای تکانه نسبتاً کم ($\beta_2 = 0.999$, $\beta_1 = 0.5$) به کار برده می شود. این نسخه در حین فرآیند آموزش نرخ یادگیری را تنظیم می کند.

سیستمی با مشخصات GPU NVIDIA Tesla P100-PCIe-16GB برای آموزش و آزمایش مدل مورد استفاده قرار گرفت. مدل در ۳۰ دوره آموزش داده می شود و در هر دوره ۶ بار بار وزن های مدل ذخیره می شوند که در مجموع ۱۸۰ مدل ذخیره شده خواهیم داشت. با بررسی نمودار اتلاف شبکه مولد و ممیز یکی از مدل های ذخیره شده انتخاب شده است [۳۵]، سعی بر این بوده که مدل انتخاب شده با اتلاف بسیار کم در شبکه مولد و اتلاف بیشتر در شبکه ممیز باشد. یعنی مدل مولد به گونه ای رنگ آمیزی را انجام داده است که شبکه ممیز را به اشتباه انداخته است. در نهایت دو مدل model_11_2400 و model_17_2200 انتخاب شد که برای آزمایش مدل در این مقاله از model_11_2400 استفاده شد، مدل model_17_2200 سلول های خونی را واضح تر نمایش می دهد و در جایگاه خود می تواند موثر واقع شود.

پژوهشگران می توانند به عنوان یک مرحله پیش پردازش در سیستم های خودکار از این مدل های آماده استفاده کنند و تمامی اسلایدها را به سبک اسکنر هاماماتسو نرمال سازی کنند، دو مدل ذخیره شده مذکور در گوگل درایو برای دانلود قرار داده شده است.^۲

۴ نتایج تجربی و مقایسه با روش های دیگر

در این بخش نتایج به دست آمده از روش پیشنهادی STST از طریق پنج نوع ارزیابی مختلف و مقایسه با چهار روش پیشرفته نرمال سازی رنگ راینهارد [۲۲]، مکینکو [۱۶]، خان [۱۹] و وحاذنه [۱۸] مورد بررسی قرار می گیرد. ارزیابی ها شامل: مقایسه شباهت تصاویر نرمال سازی شده با مرجع درستی، ارزیابی بصری، ثبات شدت رنگ در تصاویر نرمال سازی شده، جداسازی رنگ های هماتوکسیلین و اتوزین، زمان پردازش و بکارگیری آن به عنوان یک مرحله پیش پردازش در طبقه بندی تصاویر بافت سینه است.

۴-۱ شباهت تصاویر

معیارهای «ارزیابی کیفیت تصویر»^۳ (IQA) متعارف برای تصاویر تصاویر هیستوپاتولوژی مناسب نیستند، زیرا معمولاً مرجع درستی تصاویر هیستوپاتولوژی در دسترس نیست. در واقع، مرجع درستی پس از فرایند نرمال سازی تغییر می یابد. با این حال، از آنجا که ما آزمایش STST را با استفاده از تکه های زوج ایجاد شده توسط تصاویر اسکنر هاماماتسو و مقیاس خاکستری همان تصاویر

پیش بینی می کند. در نهایت با میانگین گرفتن از تمام پاسخ ها طبقه بندی نهایی صورت می گیرد. به عبارتی PatchGAN ساختار را در مقیاس تکه جریمه می کند.

این مدل تصویر تولید شده و تصویر مرجع را به عنوان ورودی می گیرد و در سطح کانال با هم جمع می کند، به عنوان مثال سه کانال رنگی هر تصویر به شش کانال ورودی تبدیل می شود و از تابع فعال سازی sigmoid در لایه خروجی استفاده می شود. وزن دهی اولیه از توزیع گاوسی با میانگین ۰ و انحراف معیار ۰,۰۲ آغاز می شود. دو تصویر ورودی با اندازه 256×256 با هم الحاق می شوند تا یک ورودی $256 \times 256 \times 6$ برای اولین لایه کانولوشن پنهان ایجاد شود. خروجی نهایی مدل یک نگاشت فعال ساز با اندازه 16×16 پیکسل و یک کانال واحد خواهد بود که هر مقدار در نگاشت مطابق با یک تکه 70×70 پیکسل از تصویر ورودی 256×256 است. PatchGAN یک نوع مدل طبقه بندی باینری است، به این معنی که در نهایت یک احتمال در دامنه [۰,۱] را پیش بینی می کند. عدد به دست آمده در خروجی PatchGAN نشان می دهد آیا تصویر ورودی واقعی است یا یک تصویر تولید شده از طریق شبکه مولد می باشد، به عبارتی هر چه احتمال به عدد یک نزدیکتر باشد تصویر واقعی است و برعکس.

۳-۳ مجموعه داده Mitosis-Atypia

مجموعه داده Mitosis-Atypia شامل تصاویر بافت سینه رنگ آمیزی شده با روش H&E است، و به عنوان چالش MITOS-ATYPIA ICPR'14 [۳] منتشر شده است. این مجموعه داده شامل ۱۶ اسلاید بافت شناسی است که هر اسلاید در سه فریم مختلف ($10 \times 20 \times 40$) توسط یک اسکنر اپریو و یک اسکنر هاماماتسو اسکن شده است. در مجموع شامل ۲۲۲۶ اسلاید با اسکنر هاماماتسو با ابعاد 1485×1663 و ۲۲۲۶ اسلاید با اسکنر اپریو با ابعاد 1376×1539 است.

در این مقاله از اسلایدها در بزرگنمایی ۲۰ برابر استفاده می شود، که در مجموع ۴۲۴ اسلاید در این بزرگنمایی موجود است. هرکدام از ۴۲۴ اسلاید به ۳۰ تکه با اندازه 256×256 تقسیم و در نهایت ۱۲۷۲۰ اسلاید بدون همپوشانی حاصل می شود. ۳۰۰۰ اسلاید که به طور تصادفی انتخاب شده است برای مجموعه آموزش در نظر گرفته می شود، و از ۹۷۲۰ تکه باقی مانده ۵۰۰ تکه برای مجموعه آزمایش مورد استفاده قرار می گیرد.

۳-۴ جزئیات پیاده سازی

مجموعه داده های آموزشی به دسته های کوچک (batch = 1) شکسته می شود یعنی هر بار یک تصویر به عنوان ورودی به مدل داده می شود، گرادیان آن محاسبه می گردد و پارامترها به روز می شوند. استفاده از دسته کوچک بسیار سریع تر و بهینه تر است و گرادیان پایدارتری را به دست می آورد. «گرادیان کاهشی تصادفی در دسته کوچک» و الگوریتم بهینه ساز Adam با نرخ یادگیری

¹ Epoch

² <https://drive.google.com/drive/u/1/folders/1-ZIFlba3oz5fas1tqp6Cbm7VWL3jeXm>

³ Image Quality Assessment

۴-۱-۱ اختلاف ناچیز تصویر نرمال‌سازی شده با مرجع درستی

مرجع درستی تصاویر هیستوپاتولوژی پس از فرایند نرمال‌سازی تغییر می‌یابد. بنابراین برای مقایسه‌ای عادلانه و جامع کارایی روش STST با روش‌های دیگر، تصاویر اسکنر اپریو به عنوان تصویر هدف در نظر گرفته می‌شود تا به سبک رنگ‌آمیزی اسکنر هاماماتسو نرمال‌سازی شود. سپس اسلاید نرمال شده با اسلایدهای متناظر آن در اسکنر هاماماتسو مقایسه می‌شود (تصویر مرجع درستی). از آنجا که در این حالت تصویر نرمال شده و مرجع درستی به دلیل تفاوت در نوع اسکنرها دقیقاً بر هم منطبق نیستند، مقداری از افت ارزش در ارزیابی شباهت به این دلیل خواهد بود. اما به طور عادلانه این افت ارزش برای همه‌ی روش‌ها می‌باشد.

۴-۱-۲ تطبیق کامل تصویر نرمال‌سازی شده با مرجع درستی

همانطور که گفته شد در مجموعه داده Mitosis-Atypia بافت‌های یکسان با هر دو اسکنر هاماماتسو و اپریو اسکن شده‌اند، اما به دلیل تفاوت در نوع اسکنرها دقیقاً با یکدیگر مطابقت ندارند. بنابراین، در اینجا هدف ایجاد حالتی است که تصویر نرمال‌سازی شده با مرجع درستی مطابقت کامل داشته باشد و افت مقادیر به دلیل عدم انطباق نباشد. از آنجا که روش STST با استفاده از تکه‌های زوج ایجاد شده توسط تصاویر اسکنر هاماماتسو و مقیاس خاکستری همان تصاویر آموزش داده شده است. در این مورد خاص، می‌توان از تصاویر اسکنر هاماماتسو به عنوان مرجع درستی استفاده کرد و یک حالت با تطبیق کامل تصویر نرمال شده و مرجع درستی را ایجاد کرد. این کار تنها برای روش پیشنهادی قابل اجرا است.

در شکل ۵ معیارهای شباهت معرفی شده برای تمامی روش‌ها محاسبه شده است. ستون آبی رنگ اول که با عنوان STST_PM مشخص شده است برای حالت روش پیشنهادی با تطبیق کامل است، ما بقی ستون‌ها در حالت اختلاف ناچیز با مرجع درستی هستند. پس از بررسی دقیق هر یک از نمودارها به وضوح می‌توان فهمید که روش پیشنهادی در هر دو حالت STST_PM و STST_PM نسبت به سایر روش‌ها در کلیه معیارهای ارزیابی به نتایج برتر رسیده است. STST_PM به طور قابل توجهی به تصاویر مرجع درستی شباهت دارد.

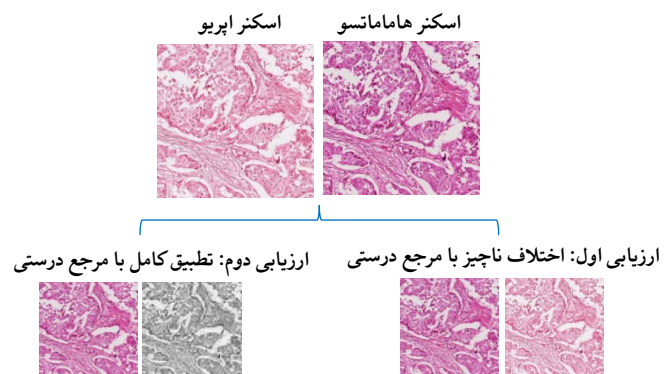
۴-۲ ارزیابی بصری

برای ارزیابی اثربخشی الگوریتم‌های نرمال‌سازی رنگ، معیارهای مختلفی براساس شباهت ادراکی و ارزیابی رنگ در بخش قبل بررسی شد. با این حال، هنوز هم یک شکاف عظیم بین ارزیابی کمی و درک انسان از شباهت بصری وجود دارد. از این رو، علاوه بر ارزیابی‌های کمی، ارزیابی کیفی هم انجام شده است.

آموزش می‌دهیم. در این مورد خاص، می‌توانیم از تصاویر اسکنر هاماماتسو به عنوان مرجع درستی استفاده کنیم. اما برای مقایسه‌ای عادلانه و جامع با روش‌های دیگر، تصاویر اسکنر اپریو به عنوان تصویر هدف در نظر گرفته می‌شود تا به سبک رنگ‌آمیزی اسکنر هاماماتسو نرمال‌سازی شود. سپس اسلاید نرمال شده با اسلایدهای متناظر آن در اسکنر هاماماتسو مقایسه می‌شود (تصویر مرجع).

اگرچه در مجموعه داده Mitosis-Atypia بافت‌های یکسان با هر دو اسکنر اسکن شده‌اند، اما به دلیل تفاوت در نوع اسکنرها در ابعاد اسلایدها اختلاف کمی وجود دارد که باعث می‌شود دقیقاً با یکدیگر مطابقت نباشند. بنابراین، بخشی از افت مقادیر در ارزیابی شباهت به دلیل اختلافات ناچیز بین دو تکه خواهد بود. در نتیجه، برای نشان دادن نتیجه بسیار خوب روش STST، در ادامه معیارهای ارزیابی شباهت مختلف را در هر دو حالت اختلاف ناچیز با مرجع درستی و تطبیق کامل با مرجع درستی بررسی می‌کنیم. برای درک کامل این نوع ارزیابی شکل ۴ را مشاهده کنید.

معیارهایی که برای مقایسه شباهت تصاویر مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از: نسبت اوج سیگنال به نویز^۱ (PSNR) [۳۶]، شاخص تشابه ساختاری چند مقیاس^۲ (MS-SSIM)، ضریب همبستگی مکانی^۳ (SCC) [۳۷]، خطای میانگین مربعات ریشه^۴ (RMSE) [۳۸]، معیار ارزیابی خطای^۵ ERGAS [۳۹]، خطای طیفی میانگین نسبی^۶ (RASE) [۴۰].



شکل ۴ در ارزیابی اول: اسکنر اپریو تصویر هدف و اسکنر هاماماتسو مرجع درستی در نظر گرفته می‌شود. در ارزیابی دوم: تنها از اسکنر هاماماتسو استفاده شده، مقایس خاکستری آن به عنوان تصویر هدف و مقایس رنگی آن به عنوان مرجع درستی در نظر گرفته می‌شود.

¹ Peak Signal to Noise Ratio

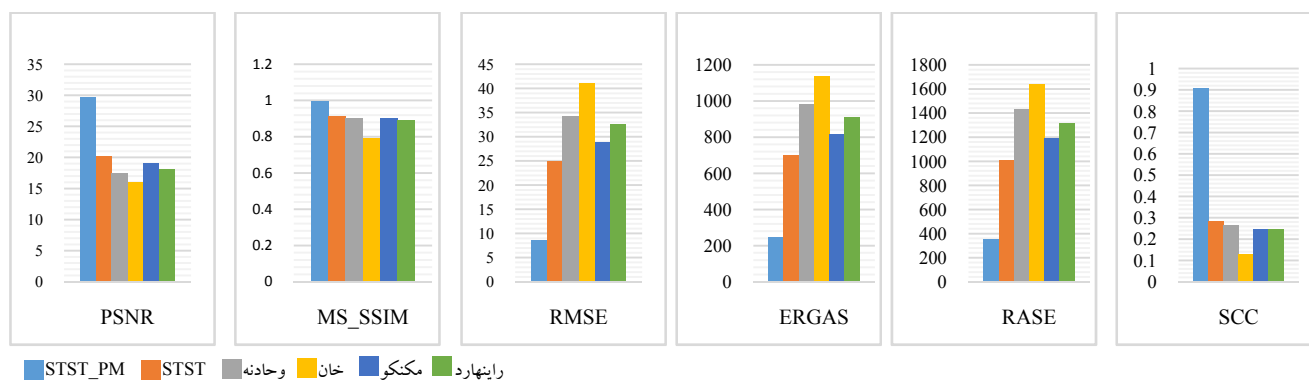
² Multiscale SSIM

³ Spatial Correlation Coefficient

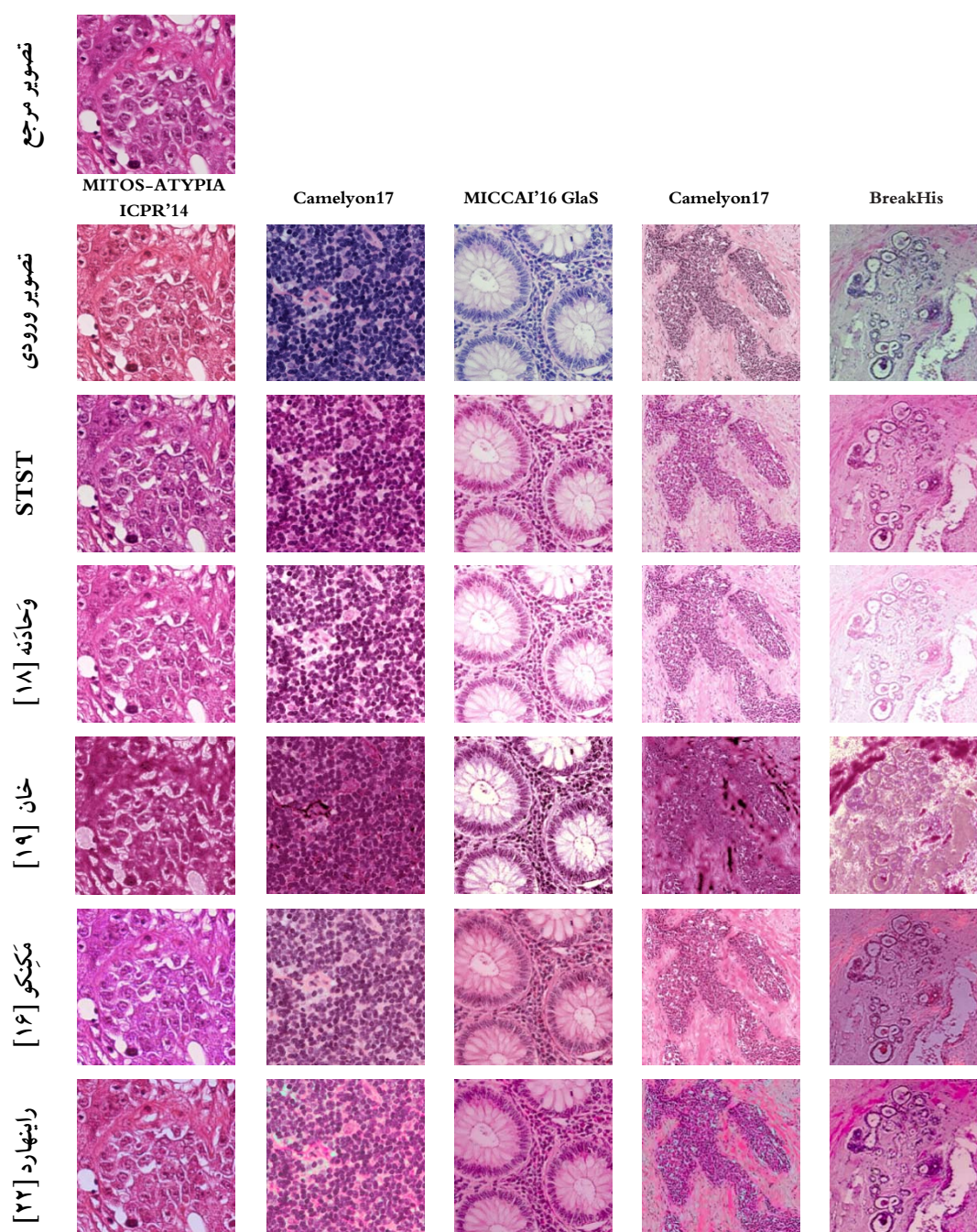
⁴ Root Mean Square Error

⁵ Erreur Relative Globale Adimensionnelle de Synthèse

⁶ Relative Average Spectral Error

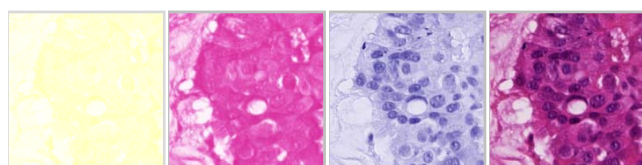


شکل ۵ معیارهای ارزیابی شباهت برای مقایسه ۵۰۰ اسلاید نرمال سازی شده از طریق روش های مختلف با مرجع درستی



شکل ۶ مقایسه بصری روش پیشنهادی (STST)، با برخی از بهترین روش های نرمال سازی رنگ از چهار مجموعه داده مختلف [۳۵].

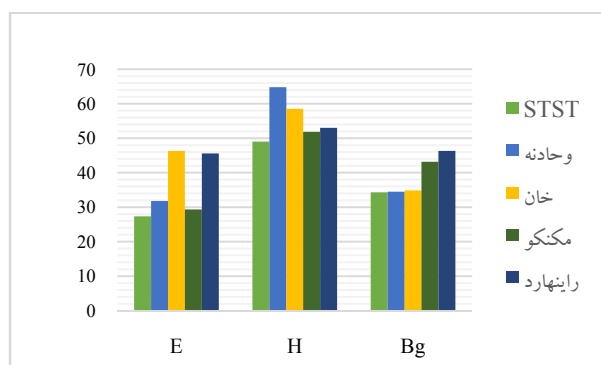
هماتوکسیلین، اتوزین و پس زمینه تجزیه^۴ می‌کند (شکل ۸). در این اینجا پس از اعمال الگوریتم جداسازی فوق بر روی ۵۰۰ اسلاید نرمال‌سازی شده و تصاویر مرجع درستی متناظر با آن، با استفاده از معیار ارزیابی ضریب همبستگی پیرسون^۵ (PCC) [۴۱] میزان شباهت بین تصاویر مرجع درستی و تصاویر نرمال‌سازی شده برای هر یک از رنگ‌های هماتوکسیلین، اتوزین و پس زمینه محاسبه شده است و نتیجه در شکل ۹ به صورت نمودار نشان داده شده است.



تصویر ورودی هماتوکسیلین اتوزین پس زمینه

شکل ۸ یک نمونه مثال از تجزیه رنگ تصاویر هیستوپاتولوژی به سه رنگ هماتوکسیلین، اتوزین و پس زمینه

همانطور که در شکل ۹ نمایان است، پس از انجام عمل جداسازی رنگ، هر سه اسلاید هماتوکسیلین، اتوزین و پس زمینه در روش STST نسبت به سایر روش‌ها شباهت بیشتری به اسلایدهای جداسازی شده مرجع درستی دارند به عبارتی میانگین PCC روش پیشنهادی STST از سایر روش‌ها کمتر است.



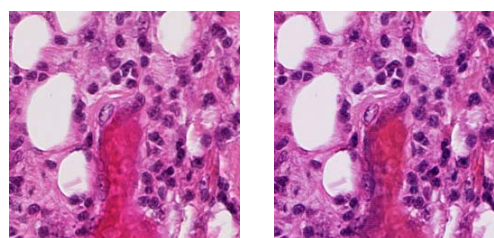
شکل ۹ جداسازی رنگ‌های اتوزین (E)، هماتوکسیلین (H) و پس زمینه (Bg) و سپس مقایسه میانگین PCC برای ۵۰۰ اسلاید در روش‌های مختلف

۴-۴ ثبات شدت رنگ

معیار «شدت میانه نرمال‌سازی شده»^۶ (NMI) برای ارزیابی ثبات رنگ هسته‌ها انتخاب شده است. این معیار قادر است شدت ارقام تعدادی از تصاویر را با هم مقایسه کند [۱۷]. معیار NMI به صورت زیر تعریف می‌شود:

از شکل ۶ به وضوح نمایان است که روش STST نسبت به سایر روش‌ها تصاویر را به صورت معقول‌تری و با شباهت بالا به تصویر مرجع نرمال‌سازی کرده است.

تفاوت معناداری در رنگ‌آمیزی سلول‌های خونی در مقایسه با رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی/ استروما وجود دارد. یکی از چالش‌های مهم در نرمال‌سازی رنگ حفظ این اختلافات است، به گونه‌ای که رنگ سلول‌های خونی با سایر قسمت‌های بافت یکدست نباشد. همانطور که در شکل ۷ مشاهده می‌شود، روش STST قادر به تشخیص این اختلافات بوده و رنگ‌آمیزی مناسبی را انجام داده است.



مرجع درستی STST

شکل ۷ کارایی مناسب روش STST در رنگ‌آمیزی سلول‌های خونی [۳۵].

۴-۳ تجزیه رنگ‌های هماتوکسیلین و اتوزین

مطابق قانون بیر-لامبرت^۱ در رابطه ۴، غلظت رنگ به صورت غیر خطی به فضای RGB وابسته است [۱۵]. بنابراین، باید تصویر را از فضای RGB به فضای چگالی^۲ (OD) تبدیل کرد به گونه‌ای که رنگ‌های چندگانه به صورت خطی عمل کنند. I_C شدت نور منتقل شده از طریق اسلایدهای هیستوپاتولوژی، I_O شدت نور وارد شده به اسلایدهای هیستوپاتولوژی و OD_C مقدار شدت تصویر در فضای OD را نشان می‌دهد.

$$I_C = I_O \exp(-OD_C) \quad (۴)$$

$$OD_C = \log\left(\frac{I_O}{I_C}\right) = SD \quad (۵)$$

هدف از جداسازی رنگ‌ها، تعیین مقدار شدت فضای OD به دو ماتریس متعامد است. S و D در رابطه ۵ داده شده است، که در آن D ماتریس ظاهر رنگ است که ردیف‌های آن نشان دهنده بردارهای پایه رنگ برای هر رنگ است و S ماتریس عمق رنگ است که ستون‌ها نشان دهنده غلظت یا ضریب جذب هر رنگ هستند.

در جعبه ابزار نرمال‌سازی رنگ متلب^۳، کد تجزیه رنگ رویفروک و همکاران ارائه شده است. که در ابتدا تصویر هیستوپاتولوژی نرمال‌سازی شده که یک تصویر RGB است را به عنوان ورودی می‌گیرد، سپس تصویر را به سه تصویر

^۴ Deconvolve

^۵ Pearson Correlation Coefficient

^۶ Normalized Median Intensity

^۱ Beer-Lambert law

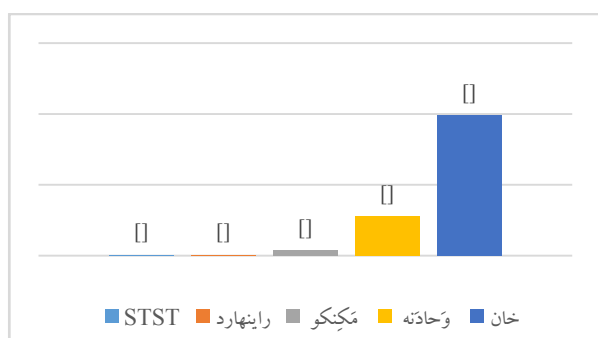
^۲ Optical Density

^۳ stain_normalisation_toolbox

۴-۵ زمان پردازش

مدت زمان پردازش روش های مختلف بررسی شده در این مقاله، در یک شرایط یکسان برای نرمال سازی ۵۰۰ اسلاید بافت مورد بررسی قرار گرفت، نتایج به دست آمده در شکل ۱۱ نشان داده شده است.

زمان پردازش در روش پیشنهادی با اختلاف بسیار زیادی از روش های ارائه شده توسط خان و وحّادنه کمتر است، همچنین با روش مکنکو اختلاف قابل توجهی دارد. علاوه بر این، زمان پردازش در روش STST از روش ارائه شده توسط راینهارد که جزء کم هزینه ترین روش ها در زمان پردازش است، حدود ۴۰٪ کمتر است.



شکل ۱۱ مقایسه زمان پردازش روش پیشنهادی با سایر روش های آزمایش شده برای نرمال سازی رنگ ۵۰۰ اسلاید بافت.

۴-۶ طبقه بندی تصاویر بافت سینه

نرمال سازی تصاویر هیستوپاتولوژی به عنوان یک مرحله پیش پردازش در خط لوله سیستم های خودکار در نظر گرفته می شود، و به اثبات رسیده است که باعث افزایش عملکرد سیستم های CAD می شود [۱۳]. از آنجا که هدف این مقاله نیز افزایش کارایی سیستم های CAD است، ارزیابی نتایج تنها به بررسی کیفیت تصاویر تولید شده متمرکز نمی شود. و بنابراین کارایی نرمال سازی رنگ در یک مسئله طبقه بندی دودویی در دو حالت بدون نرمال سازی رنگ و با نرمال سازی رنگ محاسبه می شود. طبقه بندی دودویی شامل طبقه بندی داده ها به دو کلاس (مثبت و منفی) است که بیانگر نتیجه احتمالی یک الگوریتم است. در طبقه بندی هدف دستیابی به بالاترین دقت ممکن در تشخیص کلاس ها است.

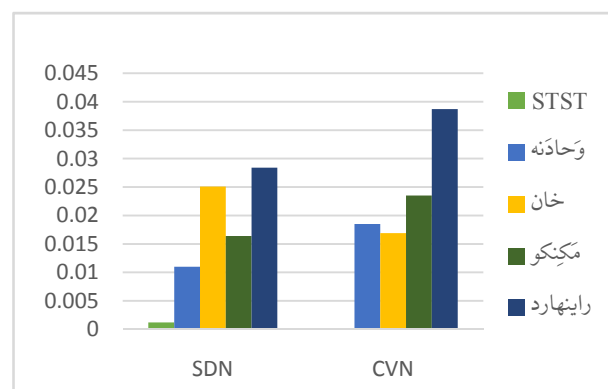
۴-۶-۱ مجموعه داده Camelyon16

چالش Camelyon16 [۴] متشکل از ۴۰۰ تصویر تمام اسلاید است که در دو آزمایشگاه مختلف در مرکز پزشکی دانشگاه رادبود (آزمایشگاه I) و مرکز پزشکی دانشگاه اوترخت (آزمایشگاه II) جمع آوری و سپس دیجیتالی شده است (با وضوح پیکسل ۰,۲۴۳ میکرون). مجموعه داده حدود ۵۰۰ گیگا بایت حجم دارد و

$$NMI(I) = \frac{\text{Median}\{U(i)\}}{P_{95}\{U(i)\}} \quad (6)$$

که $U(i)$ میانگین مقادیر B, G, R پیکسل i در تصویر I را نشان می دهد. و P_{95} ، ۹۵ امین صدک^۱ را نشان می دهد. در آمار صدک به مقداری گفته می شود که درصد خاصی از نمونه های یک متغیر تصادفی کمتر از آن هستند. به عنوان مثال بیستمین صدک یک متغیر تصادفی، مقداری است که ۲۰ درصد از مشاهدات این متغیر کمتر از آن هستند. بیست و پنجمین و هفتاد و پنجمین صدک یک متغیر، نام های خاص چارک اول و چارک سوم را دارند. در واقع صدک مقداری است که قبل از آن به همان مقدار، جمعیت بر حسب درصد وجود دارد. معیار NMI در مقابل پیکسل های نویزی در تصویر مقاوم است، زیرا بجای تقسیم میانه^۲ بر ماکسیمم مقادیر پیکسل ها، میانه بر ۹۵ امین صدک تقسیم می شود. «انحراف معیار مقادیر NMI »^۳ (SDN) و «ضرب تغییرات مقادیر NMI »^۴ (CVN) قبل و بعد از نرمال سازی با روش های مختلف برای تصویر محاسبه می شود. مقادیر کوچک SDN و CVN نشان می دهد که پس از نرمال سازی رنگ، هسته ها در تصاویر توزیع رنگ مشابهی دارند (یعنی از نظر کیفی یکسان به نظر می رسند) [۱۷].

معیار NMI برای ارزیابی ثبات رنگ تصاویر نرمال سازی شده استفاده می شود، زیرا با بهبود پردازش های بعدی، در یک سیستم CAD همبستگی بالایی نشان می دهد [۱۷]. نتایج در شکل ۱۰ نمایش داده شده است که روش پیشنهادی STST کوچکترین مقادیر SDN و CVN را به دست آورده است.



شکل ۱۰ انحراف معیار مقادیر NMI (SDN) و ضرب تغییرات مقادیر NMI (CVN) برای تمام تصاویر در روش های آزمایش شده.

¹ Percentile

² Median

³ Standard Deviation NMI

⁴ Coefficient of Variation NMI

از سال ۲۰۱۲ به بعد مدل‌های مختلفی برای کار بر روی مجموعه داده ImageNet ارائه شده‌اند، که در میان آن‌ها مدل EfficientNet [۴۳] برای اولین بار در سال ۲۰۱۹ بر روی تصاویر ImageNet و با ۶۶ میلیون پارامتر به دقت ۸۴٫۴ درصد رسید، که تا به امروز بالاترین درصد به دست آمده روی این مجموعه داده است. این مدل را می‌توان به‌عنوان گروهی از مدل‌های شبکه عصبی کانولوشنی در نظر گرفت که با توجه به برخی از برتری‌ها نسبت به مدل‌های گذشته بسیار کارآمدتر است. مدل پیش‌آموزش داده شده EfficientNet دارای ۸ نمونه از B0 تا B7 است که هرکدام از این مدل‌ها در تعداد پارامتر و درصد به دست آمده متفاوت می‌باشند. این مدل هزینه محاسبات، مصرف باتری را کاهش داده و در زمان آموزش سرعت را افزایش می‌دهد.

در این مدل از نمونه B0 که تعداد پارامتر بسیار کمتری مورد نیاز است استفاده می‌شود. مجموعه داده‌های آموزشی به دسته‌های ۳۲ تایی شکسته می‌شود یعنی هر بار ۳۲ تصویر به عنوان ورودی به مدل داده می‌شود، گرادین آن محاسبه می‌گردد و پارامترها بروز می‌شوند. همچنین مدل در ۱۰ گام آموزش می‌بیند و از الگوریتم بهینه‌ساز Adam با نرخ یادگیری ۰٫۰۰۰۰۱ استفاده می‌شود.

۴-۶-۳ نتایج طبقه‌بندی

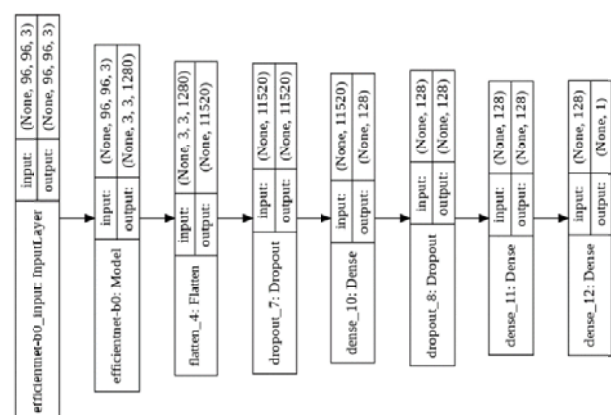
روش‌های زیادی برای اندازه‌گیری عملکرد طبقه‌بندی وجود دارد، برای این کار ابتدا محاسبه معیاری به نام ماتریس درهم‌ریختگی لازم است. در حوزه‌ی هوش مصنوعی، ماتریس در هم‌ریختگی به ماتریسی گفته می‌شود که در آن عملکرد الگوریتم‌های مربوطه را نشان می‌دهند. معمولاً چنین نمایشی برای الگوریتم‌های یادگیری با نظارت استفاده می‌شود، هر ستون از ماتریس، نمونه‌ای از مقدار پیش‌بینی شده را نشان می‌دهد. در صورتی که هر سطر نمونه‌ای واقعی (درست) را در بر دارد. این ماتریس کلاس‌های پیش‌بینی شده را با کلاس‌های واقعی مقایسه می‌کند، که نشان می‌دهد چند نمونه به طور صحیح طبقه‌بندی شده‌اند، مثبت صحیح (TP) و منفی صحیح (TN)، و چه تعداد طبقه‌بندی نادرست، مثبت غلط (FP) و منفی غلط (FN) هستند. یک ماتریس درهم‌ریختگی پایه‌ای برای محاسبه اندازه‌گیری دیگر عملکردها است. ماتریس درهم‌ریختگی، با وجود منطق و ساختار ساده‌ای که دارد، مفهومی قدرتمند است که می‌تواند به تنهایی اطلاعاتی جامع از نحوه عملکرد طبقه‌بندی ارائه کند. در شکل ۱۳ ماتریس درهم‌ریختگی برای دو نوع آزمایش: یکبار بدون نرمال‌سازی اسلایدهای هیستوپاتولوژی و یک بار دیگر با نرمال‌سازی اسلایدهای هیستوپاتولوژی از طریق روش پیشنهادی STST نشان داده شده است، همانطور که مشاهده می‌شود از ۱۰۰۰۰ اسلاید مجموعه آزمایش. ۸۴۵۳ اسلاید به طور صحیح و ۱۵۴۷ اسلاید به طور نادرست طبقه‌بندی شده است.

جمع‌آوری و استفاده از آن برای ارزیابی طبقه‌بندی به زمان و حافظه زیادی نیاز دارد. از این رو از PCam که اسلایدهای بزرگ مجموعه داده Camelyon16 را به صورت تکه‌های ۹۶×۹۶ در دسترس عموم قرار داده است استفاده می‌کنیم. PCam در ادامه به طور کامل تشریح شده است.

PatchCamelyon^۱ (PCam) [۴۲] از Camelyon16 مشتق شده است که از نظر بالینی مربوط به تشخیص متاستاز در یک کار طبقه‌بندی تصویر باینری مستقیم به جلو، شبیه به مجموعه داده‌های پرکاربرد CIFAR-10 و MNIST است. PCam برای افزایش میدان دید تصاویر WSI را با بزرگنمایی ده برابر به صورت تکه‌های ۹۶×۹۶ استخراج کرده است و برای جلوگیری از انتخاب تکه‌های پس زمینه که شامل یک سطح بدون بافت است، اسلایدها به HSV تبدیل می‌شوند، سپس تار می‌شوند و تکه‌هایی که ماکسیمم پیکسل آن در زیر ۰٫۰۷ اشباع شود، فیلتر می‌شوند. مجموعه داده مبتنی بر تکه^۲ با انتخاب مکرر WSI و انتخاب تکه مثبت یا منفی با احتمال p نمونه‌گیری می‌شود. تکه‌ها به دنبال یک طرح استخراج منفی- سخت^۳ تصادفی در یک CNN کوچک رد می‌شوند و p تنظیم می‌شود تا تعادل نزدیک به ۵۰/۵۰ حفظ شود. برای این مسئله مجموع تصاویر آموزش PCam ۱۰۰۰۰ تکه ۹۶×۹۶ برای مجموعه تصاویر آزمایش، و ۵۰۰۰۰ تکه ۹۶×۹۶ برای مجموعه تصاویر آموزش در نظر گرفته شد.

۴-۶-۲ جزئیات پیاده‌سازی شبکه طبقه‌بندی

برای ارزیابی روش پیشنهادی یک مدل طبقه‌بندی ساده با استفاده از مدل از پیش آموزش داده شده EfficientNet طراحی شده است. در شکل ۱۲ جزئیات لایه‌های مدل طبقه‌بندی نشان داده شده است.

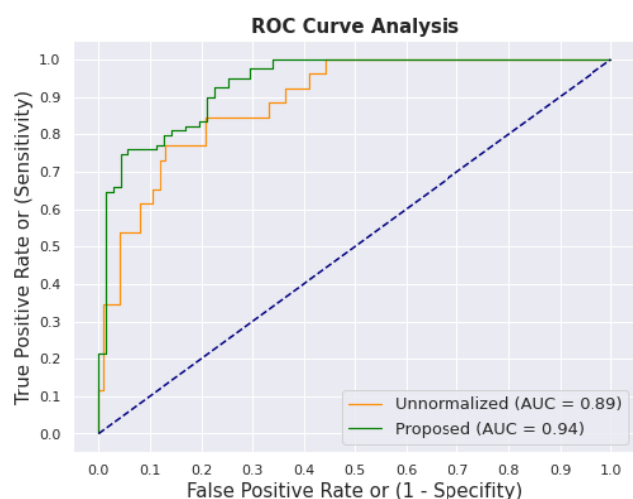


شکل ۱۲ جزئیات مدل طبقه‌بندی باینری

¹ <https://github.com/basveeling/pcam>

² patch-based dataset

³ hard-negative mining



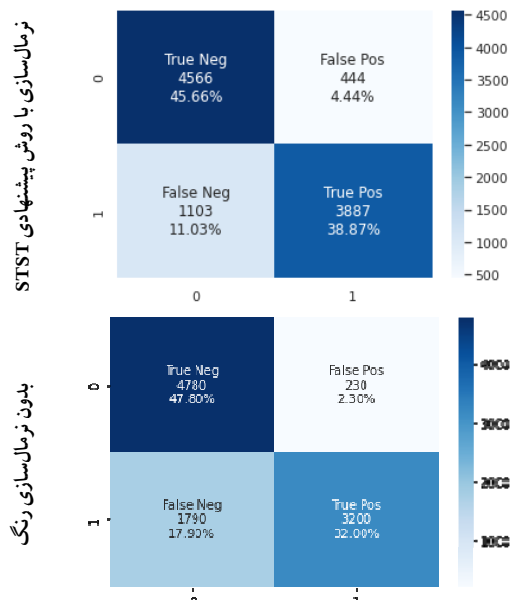
شکل ۱۴ معیار AUC با توجه به منحنی ROC برای هر دو حالت بدون نرمال سازی و نرمال سازی با روش پیشنهادی

۵ نتیجه گیری و کارهای آینده

در این مقاله با الهام گرفتن از کارایی «شبکه های مولد تخصصی شرطی» (cGANs)، که اخیراً به عنوان روشی کارآمد در نرمال سازی رنگ تصاویر بافت شناسی مورد استفاده قرار گرفته اند، از معماری Pix2Pix که یکی از روش های حل مسائل انتقال تصویر به تصویر است، استفاده شده است. مدل ارائه شده یاد می گیرد که تصاویر در مقیاس خاکستری را با حفظ ساختار و الگوی هیستوگرام در آن با یک سبک رنگ آمیزی خاص مجدداً رنگ آمیزی کند. برای مقایسه جامع و عادلانه بین روش پیشنهاد شده STST و برخی از بهترین روش های نرمال سازی رنگ در گذشته، معیارهای مختلف شباهت تصویر ارائه شده است. روش STST با هر دو ارزیابی کمی و کیفی در مقایسه با برخی از بهترین روش های پیشین نتایج قابل توجهی را به دست آورده است. همچنین در یک کاربرد بالینی یعنی طبقه بندی تصاویر بافت سینه مورد آزمایش قرار گرفته است، که نتایج حاصل شده بهبود ۵ درصدی AUC را به همراه داشته است.

با توجه به نتایج حاصل شده در این تحقیق می توان ادعا کرد که استفاده از روش های تخصصی نتایجی بسیار بهتر و دقیق تری نسبت به روش های کلاسیک برای حل مسئله نرمال سازی رنگ را به دست می آورد. از این رو روش پیشنهادی STST به طور بالقوه می تواند به عنوان یک مرحله پیش پردازش در خط لوله سیستم های تجزیه و تحلیل خودکار تصاویر بافت شناسی مورد استفاده قرار گیرد.

به عنوان یک تحقیق جدید در آینده می توان با در دسترس بودن تصاویر تمام اسلاید^۵ (WSI) با اسکنرهای مختلف، روش StarGAN [۴۴] را که با استفاده از «شبکه مولد تخصصی متحد» برای انتقال تصویر به چند حوزه کاربرد دارد را بررسی و ارزیابی کرد. این روش تنها از طریق آموزش یک مدل واحد قادر به



شکل ۱۳ ماتریس در هم ریختگی برای دو نوع آزمایش: بدون نرمال سازی رنگ و نرمال سازی رنگ از طریق روش پیشنهادی STST

منحنی مشخصه عملیاتی گیرنده^۱ (ROC) منحنی است که ارتباط بین دو پارامتر حساسیت^۲ و خاصیت^۳ را بیان می کند. مساحت زیر این نمودار^۴ (AUC)، به عنوان یک معیار دیگر برای ارزیابی عملکرد طبقه بندی مورد استفاده قرار می گیرد. در حالت ایده آل، مساحت زیر منحنی برابر با بیشترین مقدار خود، یعنی یک است. بنابراین، هر چه مساحت زیر نمودار به عدد یک نزدیکتر باشد، به معنای بهتر بودن عملکرد طبقه بندی است. در شکل ۱۴ منحنی ROC برای هر دو حالت، در یک بازه ۲۰۰ تایی از مجموعه داده های آزمایش رسم شده است که بنابر نتایج به دست آمده نرمال سازی اسلایدها با روش STST افزایش ۵ درصدی AUC را به همراه دارد.

جدول ۱ نتایج حاصل از پارامترهای به دست آمده از ماتریس درهم ریختگی برای دو نوع آزمایش: بدون نرمال سازی رنگ و نرمال سازی با روش پیشنهادی

صحت	بازخوانی	امتیاز اف	تعداد پشتیبانی	بدون نرمال سازی رنگ	نرمال سازی با روش STST
۰,۷۳	۰,۹۵	۰,۸۳	۵۰۱۰		
۰,۹۳	۰,۶۴	۰,۷۶	۴۹۹۰		
		۰,۸۰	۱۰۰۰۰		
۰,۸۳	۰,۸۰	۰,۷۹	۱۰۰۰۰		
۰,۸۳	۰,۸۰	۰,۷۹	۱۰۰۰۰	بدون نرمال سازی رنگ	نرمال سازی با روش STST
۰,۸۱	۰,۹۱	۰,۸۶	۵۰۱۰		
۰,۹۰	۰,۷۸	۰,۸۳	۴۹۹۰		
		۰,۸۵	۱۰۰۰۰		
۰,۸۵	۰,۸۵	۰,۸۴	۱۰۰۰۰		
۰,۸۵	۰,۸۵	۰,۸۴	۱۰۰۰۰	بدون نرمال سازی رنگ	نرمال سازی با روش STST
		۰,۸۰	۱۰۰۰۰		
۰,۸۳	۰,۸۰	۰,۷۹	۱۰۰۰۰		
۰,۸۳	۰,۸۰	۰,۷۹	۱۰۰۰۰		
۰,۸۳	۰,۸۰	۰,۷۹	۱۰۰۰۰		

^۱ Receiver Operating Characteristic

^۲ Sensitivity

^۳ Specificity

^۴ Area Under Curve

^۵ Whole-Slide Imaging

- P.-A. Heng, Y. B. Guo, L. Y. Wang, B. J. Matuszewski, E. Bruni, and U. Sanchez, 'Gland segmentation in colon histology images: The glas challenge contest', *Med. Image Anal.*, vol. 35, pp. 489–502, 2017.
- [7] X. Li and K. N. Plataniotis, 'A complete color normalization approach to histopathology images using color cues computed from saturation-weighted statistics', *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 62, no. 7, pp. 1862–1873, 2015.
- [8] M. Mirza and S. Osindero, 'Conditional generative adversarial nets', *arXiv Prepr. arXiv1411.1784*, 2014.
- [9] P. Isola, J.-Y. Zhu, T. Zhou, and A. A. Efros, 'Image-to-image translation with conditional adversarial networks', in *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pp. 1125–1134, 2017.
- [10] I. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza, B. Xu, D. Warde-Farley, S. Ozair, A. Courville, and Y. Bengio, 'Generative adversarial nets', in *Advances in neural information processing systems*, pp. 2672–2680, 2014.
- [11] P. Salehi, A. Chalechale, and M. Taghizadeh, 'Generative Adversarial Networks (GANs): An Overview of Theoretical Model, Evaluation Metrics, and Recent Developments', *arXiv Prepr. arXiv2005.13178*, 2020.
- [12] S. M. Ismail, A. B. Colclough, J. S. Dinnen, D. Eakins, D. M. D. Evans, E. Gradwell, J. P. O'Sullivan, J. M. Summerell, and R. G. Newcombe, 'Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia', *Br. Med. J.*, vol. 298, no. 6675, pp. 707–710, 1989.
- [13] F. Ciompi, O. Geessink, B. E. Bejnordi, G. S. De Souza, A. Baidoshvili, G. Litjens, B. Van Ginneken, I. Nagtegaal, and J. Van Der Laak, 'The importance of stain normalization in colorectal tissue classification with convolutional networks', *Proc. - Int. Symp. Biomed. Imaging*, pp. 160–163, 2017.
- [14] M. V. Beena, 'A Survey on Color Normalization Approach to Histopathology Images', *Int. J. Adv. Eng. Res. Sci.*
- [15] A. C. Ruifrok and D. A. Johnston, 'Quantification of histochemical staining by color deconvolution', *Anal. Quant. Cytol. Histol. Int. Acad. Cytol. Am. Soc. Cytol.*, vol. 23, no. 4, pp. 291–299, 2001.
- [16] M. Macenko, M. Niethammer, J. S. Marron, D. Borland, J. T. Woosley, X. Guan, C. Schmitt, and N. E. Thomas, 'A method for normalizing histology slides for quantitative analysis', *2009 IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging From Nano to Macro*, pp. 1107–1110, 2009.
- [17] B. E. Bejnordi, G. Litjens, N. Timofeeva, I. Otte-Höller, A. Homeyer, N. Karssemeijer, and J. A. W. M. Van Der Laak, 'Stain specific standardization of whole-slide histopathological images', *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 35, no. 2, pp. 404–415, 2015.

نگاشت تصویر هیستوپاتولوژی به چند سبک رنگ‌آمیزی مختلف است.

همچنین انتقال تصاویر رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) به تصاویر ایمونوهیستوشیمی^۱ (IHC) یا بافت‌شیمی‌ایمی با استفاده از روش‌های انتقال تصویر به تصویر یکی دیگر از مسیرهای تحقیق در آینده است. با این روش می‌توان از مزایایی که تصاویر ایمونوهیستوشیمی در اختیار دارند برای سیتوکراتین‌ها^۲ نیز استفاده کرد، و با احتمال زیاد نیاز به آزمایش بافت مبتنی بر IHC را کاهش داد.

علاوه بر این، با ارزیابی نتایج بصری، به وضوح نمایان است که شباهت تصاویر رنگ‌آمیزی شده به مرجع درستی، در روش STST بسیار بیشتر از روش‌های پیشین است اما در نتایج کمی این اختلاف خیلی زیاد نیست. در این نوع مسائل ارزیابی تصاویر نرمال شده در مقایسه میدانی با تشخیص آسیب‌شناسان می‌تواند مورد ارزیابی و تحلیل آماری قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از سرکار خانم مریم تقی‌زاده، دانشجوی دکتری کامپیوتر دانشگاه رازی، به سبب کمک ایشان در انجام این تحقیق کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌داریم.

مراجع

- [1] C. Demir and B. Yener, 'Automated cancer diagnosis based on histopathological images: a systematic survey', *Rensselaer Polytech. Institute, Tech. Rep*, 2005.
- [2] R. Celis and E. Romero, 'Unsupervised color normalisation for H and E stained histopathology image analysis', in *11th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*, vol. 9681, p. 968104, 2015.
- [3] L. Roux, D. Racocanu, F. Capron, J. Calvo, E. Attieh, G. Le Naour, and A. Gloaguen, 'Mitosis & atypia', *Image Pervasive Access Lab*, 2014.
- [4] B. E. Bejnordi, M. Veta, P. J. Van Diest, B. Van Ginneken, N. Karssemeijer, G. Litjens, J. A. W. M. Van Der Laak, M. Hermesen, Q. F. Manson, and M. Balkenhol, 'Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer', *Jama*, vol. 318, no. 22, pp. 2199–2210, 2017.
- [5] 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, pp. 1455–1462, 2015.
- [6] K. Sirinukunwattana, J. P. W. Pluim, H. Chen, X. Qi,

¹ Immunohistochemistry

² Cytokeratins

- [31] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, 'U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation', in *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*, pp. 234–241, 2015.
- [32] X. Chen, Y. Duan, R. Houthoofd, J. Schulman, I. Sutskever, and P. Abbeel, 'Infogan: Interpretable representation learning by information maximizing generative adversarial nets', in *Advances in neural information processing systems*, pp. 2172–2180, 2016.
- [33] F. G. Zanjani, S. Zinger, B. E. Bejnordi, J. A. W. M. van der Laak, and P. H. N. de With, 'Stain normalization of histopathology images using generative adversarial networks', in *2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*, pp. 573–577, 2018.
- [34] C. Li and M. Wand, 'Precomputed real-time texture synthesis with markovian generative adversarial networks', in *European conference on computer vision*, pp. 702–716, 2016.
- [35] P. Salehi and A. Chalechale, 'Pix2Pix-based Stain-to-Stain Translation: A Solution for Robust Stain Normalization in Histopathology Images Analysis', in *2020 International Conference on Machine Vision and Image Processing (MVIP)*, pp. 1–7, 2020.
- [36] Z. Wang, A. C. Bovik, H. R. Sheikh, and E. P. Simoncelli, 'Image quality assessment: from error visibility to structural similarity', *IEEE Trans. image Process.*, vol. 13, no. 4, pp. 600–612, 2004.
- [37] J. Zhou, D. L. Civco, and J. A. Silander, 'A wavelet transform method to merge Landsat TM and SPOT panchromatic data', *Int. J. Remote Sens.*, vol. 19, no. 4, pp. 743–757, 1998.
- [38] C. J. Willmott and K. Matsuura, 'Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance', *Clim. Res.*, vol. 30, no. 1, pp. 79–82, 2005.
- [39] L. Wald, 'Quality of high resolution synthesised images: Is there a simple criterion?', in *Proceedings of the Fusion of Earth Data: Merging Point Measurements, Raster Maps, and Remotely Sensed image*, 2000.
- [40] M. González-Audicana, J. L. Saleta, R. G. Catalán, and R. García, 'Fusion of multispectral and panchromatic images using improved IHS and PCA mergers based on wavelet decomposition', *IEEE Trans. Geosci. Remote Sens.*, vol. 42, no. 6, pp. 1291–1299, 2004.
- [41] P. Ahlgren, B. Jarneving, and R. Rousseau, 'Requirements for a cocitation similarity measure, with special reference to Pearson's correlation coefficient', *J. Am. Soc. Inf. Sci. Technol.*, vol. 54, no. 6, pp. 550–560, 2003.
- [42] B. S. Veeling, J. Linmans, J. Winkens, T. Cohen, and M. Welling, 'Rotation equivariant CNNs for digital pathology', in *International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention*, pp. 210–218, 2018.
- [18] A. Vahadane, T. Peng, A. Sethi, S. Albarqouni, L. Wang, M. Baust, K. Steiger, A. M. Schlitter, I. Esposito, and N. Navab, 'Structure-Preserving Color Normalization and Sparse Stain Separation for Histological Images', *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 35, no. 8, pp. 1962–1971, 2016.
- [19] A. M. Khan, N. Rajpoot, D. Treanor, and D. Magee, 'A nonlinear mapping approach to stain normalization in digital histopathology images using image-specific color deconvolution', *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, no. 6, pp. 1729–1738, 2014.
- [20] D. Magee, D. Treanor, D. Crellin, M. Shires, K. Smith, K. Mohee, and P. Quirke, 'Colour normalisation in digital histopathology images', in *Proc Optical Tissue Image analysis in Microscopy, Histopathology and Endoscopy (MICCAI Workshop)*, vol. 100, pp. 100–111, 2009.
- [21] M. Niethammer, D. Borland, J. S. Marron, J. Woosley, and N. E. Thomas, 'Appearance normalization of histology slides', in *International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging*, pp. 58–66, 2010.
- [22] E. Reinhard, M. Ashikhmin, B. Gooch, and P. Shirley, 'Color transfer between images', *IEEE Comput. Graph. Appl.*, vol. 21, no. 5, pp. 34–41, 2001.
- [23] L. A. Gatys, A. S. Ecker, and M. Bethge, 'Image Style Transfer Using Convolutional Neural Networks', *Proc. IEEE Comput. Soc. Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, vol. 2016, pp. 2414–2423, 2016.
- [24] A. Ganesh, N. R. Vasanth, and K. George, 'Staining of Histopathology Slides Using Image Style Transfer Algorithm', *Proc. 2018 IEEE Symp. Ser. Comput. Intell. SSCI 2018*, pp. 1254–1260, 2019.
- [25] M. T. Shaban, C. Baur, N. Navab, and S. Albarqouni, 'Staingan: Stain style transfer for digital histological images', *IEEE 16th Int. Symp. Biomed. Imaging*, no. ISBI, pp. 953–956, 2019.
- [26] J.-Y. Zhu, T. Park, P. Isola, and A. A. Efros, 'Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks', in *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, pp. 2223–2232, 2017.
- [27] A. BenTaieb and G. Hamarneh, 'Adversarial Stain Transfer for Histopathology Image Analysis', *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 37, no. 3, pp. 792–802, 2018.
- [28] S. Roy, A. kumar Jain, S. Lal, and J. Kini, 'A study about color normalization methods for histopathology images', *Micron*, vol. 114, pp. 42–61, 2018.
- [29] H. Cho, S. Lim, G. Choi, and H. Min, 'Neural Stain-Style Transfer Learning using GAN for Histopathological Images', *arXiv Prepr. arXiv1710.08543*, 2017.
- [30] T. M. Quan, D. G. C. Hildebrand, and W.-K. Jeong, 'Fusionnet: A deep fully residual convolutional neural network for image segmentation in connectomics', *arXiv Prepr. arXiv1612.05360*, 2016.

- [43] M. Tan and Q. V Le, 'Efficientnet: Rethinking model scaling for convolutional neural networks', *arXiv Prepr. arXiv1905.11946*, 2019.
- [44] Y. Choi, M. Choi, M. Kim, J. W. Ha, S. Kim, and J. Choo, 'StarGAN: Unified Generative Adversarial Networks for Multi-domain Image-to-Image Translation', *Proc. IEEE Comput. Soc. Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit.*, pp. 8789–8797, 2018.



پگاه صالحی مدرک کارشناسی را در سال ۱۳۹۵ (مهندسی کامپیوتر-نرم‌افزار) از دانشگاه ملایر و کارشناسی ارشد خود را در سال ۱۳۹۹ (مهندسی فناوری اطلاعات-سیستم‌های چند رسانه‌ای) از دانشگاه رازی کرمانشاه اخذ نموده‌اند. زمینه‌های تحقیقاتی وی بینایی رایانه‌ای، یادگیری عمیق و تحلیل تصاویر پزشکی است.



عبدالله چاله‌چاله مدرک کارشناسی (مهندسی برق سخت‌افزار) و کارشناسی ارشد (مهندسی کامپیوتر-نرم‌افزار) خود را از دانشگاه صنعتی شریف ایران و دکتری مهندسی کامپیوتر خود را از دانشگاه ولونگونگ استرالیا دریافت نمود. ایشان هم‌اکنون به عنوان عضو هیأت علمی در دانشگاه رازی کرمانشاه مشغول به کار است. زمینه‌های علمی مورد علاقه ایشان پردازش تصویر و ویدئو و نیز روش‌های جدید تعامل انسان و کامپیوتر می‌باشد.