

СЕКЦИЯ «СИСТЕМЫ МАШИННОГО И ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ»

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НОРМАЛИЗАЦИИ ДАННЫХ НА КАЧЕСТВО СЕГМЕНТАЦИИ ЯДЕР КЛЕТОК НА ИММУНОГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ РАКОВЫХ КЛЕТОК

С. Сюй, В.В. Скакун

*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь;
E-mail: xusilun@hotmail.com*

Сегментация ядер клеток на гистологических изображениях срезов раковых тканей позволяет оценить степень развития заболевания. Основным инструментом для выполнения сегментации являются нейронные сети глубокого обучения. В данной работе произведено исследование применения нормализации данных на качество сегментации. Наилучший результат был получен при использовании нормализации FRN и случайного выбора патчей при формировании пакетов.

Ключевые слова: глубокое обучение; изображения раковых клеток; сегментация изображений; нормализация.

ВВЕДЕНИЕ

В медицинской диагностике раковых заболеваний важное место занимает анализ иммуногистологических изображений раковых клеток. Сегментация ядер раковых клеток позволяет произвести подсчет количества пораженных клеток и таким образом оценить степень заболевания. В настоящее время основным инструментом сегментации изображений, в том числе иммуногистологических, являются сверточные нейронные сети (англ. Convolutional Neural Network, CNN).

Процесс обучения практически любой нейронной сети критически зависит от качества входных данных. Особенно это заметно, когда объем обучающей выборки невелик. Увеличить объем выборки можно путем разделения исходного иммуногистологического изображения на несколько частей (патчей) с перекрытием и применения аугментации [1]. Вследствие большой гетерогенности изображений раковых клеток разброс значений пикселей в каждом из патчей может существенно меняться. Для нормализации входных данных применяются разные подходы. Традиционными являются преобразование значений пикселей к диапазону [0; 1] или просто путем деления значений пикселей на их максимально возможное значение (255 для 8-битного изображения) и стандартизация изображений путем деления значений пикселей на их среднеквадратическое

отклонение с последующим вычитанием среднего. Дополнительно, патчи небольшого размера могут существенно отличаться друг от друга, будучи выбранными из области со здоровыми или больными клетками.

Процесс обучения нейронной сети по своей сути заключается в изучении распределения данных. Сеть состоит из множества слоев. После каждого слоя разброс значений пикселей неизбежно меняется. Если данные не нормализованы, распределение каждой партии обучающих данных будет другим. Нейронной сети приходится находить точку баланса между этими многочисленными распределениями. Таким образом, нейронной сети сложно сходиться. Если мы просто нормализуем входные данные, мы сможем гарантировать только то, что распределение данных на входе будет одинаковым, но не на всех уровнях сети. Поэтому нормализацию данных желательно производить после выполнения каждой свертки. Нормализация может также действовать как форма регуляризации данных, снижая риск переобучения и повышая способность модели к обобщению.

В настоящее время существует несколько методов нормализации, применяемых в CNN: пакетная нормализация (Batch Normalization, BN) [2], нормализация отклика фильтра (Filter Response Normalization, FRN) [3]. Существуют и другие виды нормализации, применяемые в рекуррентных и генеративных сетях. Пакетная нормализация плохо работает при малом размере пакета (Batch Size). Нормализация отклика фильтра специально разрабатывалась для устранения влияния размера пакета на нормализацию [3]. Выбор вида нормализации в каждом конкретном случае не очевиден. Соответственно, целью работы является исследование влияния нормализации данных на качество сегментации ядер клеток на иммуногистологических изображениях раковых клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходными данными в данной работе являются 9 флуоресцентных изображений срезов ткани опухоли молочной железы в формате RGB, полученные при 10-кратном увеличении с использованием эпифлуоресцентного инвертированного микроскопа Nikon TE200, оснащенного ПЗС-камерой Photometrics серии 300 [4]. Изображения 3-х каналные, 2048x2048 пикселей. Синий краситель 4,6-диамидино-2-фенилиндола дигидрохлорид (DAPI) использовался для маркировки всех ядер. Красный цианиновый краситель Cy5 использовался для маркировки эстрогена рецептора, содержащегося в основном в ядрах раковых клеток. Белок цитокератин, накапливающийся в цитоплазме раковых клеток, был помечен зеленым цианиновым красителем Cy3. Размеченные экспертами изображения, на кото-

рых выделены только маски ядер раковых клеток (ground truth, GT), представляют собой бинарные изображения, в которых пикселям ядер клеток присвоено значение 1 [4].

В процессе предварительной подготовки данных, заключающейся в выделении областей размером 256×256 пикселей с перекрытием наполовину как по вертикале, так и по горизонтали с последующим выделением из каждой полученной области по 8 патчей размером 128×128 пикселей со случайным смещением, получено 12064 патча размером 128×128 [1]. Изображение одного патча представлено на рис. 1.

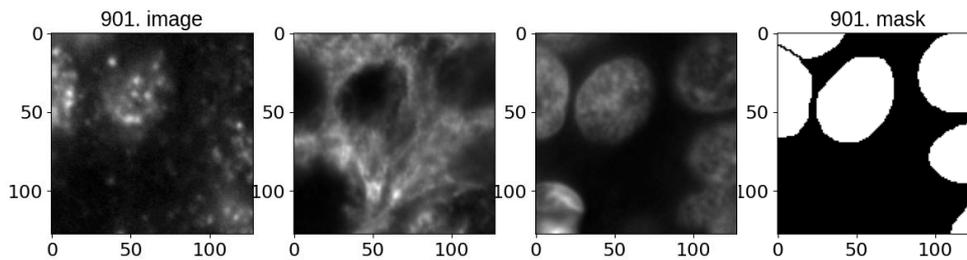


Рис. 1. Фрагмент иммуногистологического флуоресцентного изображения раковых клеток размером 128×128 пикселей. Слева направо: красный канал, зеленый канал, синий канал, размеченные маски ядер.

Для исследования влияния нормализации на качество сегментации ядер использовалась модель U-Net. Архитектура сети и ее параметры подробно описаны в работе [1]. Все тесты проводились в среде Google Colab, где аппаратная среда – графический процессор V100 (16 ГБ) и оперативная память 51 ГБ. Нейронная сеть реализована на основе фреймворка TensorFlow2. Параметры исследования следующие: BatchSize равен 32, количество итераций 30, оптимизатор Adam. Для оценки качества сегментации выполнялся расчет двух метрик: бинарное пересечение над объединением на уровне 0,5 (BIoU) и функция бинарной энтропии в качестве функции потерь. Исходные данные были разбиты на обучающую, валидационную и тестовую выборки в следующих количествах: 9384, 1340, 1340.

Исследовалось влияние нормализации как входных данных, так и данных в процессе обучения. Вследствие большой гетерогенности изображений раковых клеток на вход могут подаваться вначале серии патчей больных, потом здоровых, по своему виду сильно отличающихся клеток. Для исключения влияния вида клеток логичным является формирование пакетов данных для обучения путем случайной выборки патчей. Соответственно, исследовались следующие варианты: 1) стандартная сеть U-Net без применения нормализации; 2) добавление слоев BN после каждого слоя свертки в энкодере и декодере; 3) добавление слоев FRN после каждого слоя свертки в энкодере и декодере; 4) вариант 2) со случайным выбором патчей; 5) вариант 3) со случайным выбором патчей. Наилучший

результат был получен для варианта 5), наихудший – для варианта 1). Как видно из диаграммы, разброс значений метрики ВIoU для тестовой и валидационной выборок существенно меньше для случаев 4) и 5).

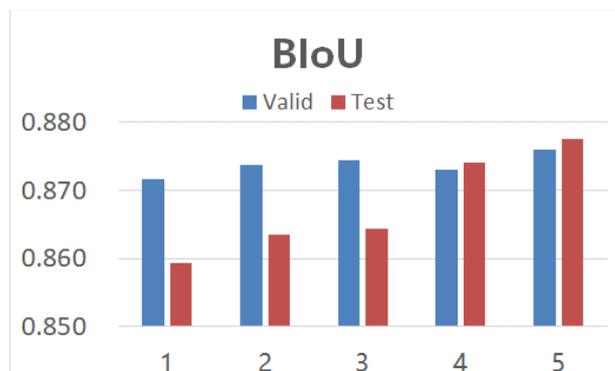


Рис. 2. Значения метрики ВIoU при исследовании влияния нормализации данных на качество сегментации. Синим цветом отображен показатель ВIoU, полученный на валидационном наборе; красным – на тестовом наборе.

ВЫВОДЫ

В этом исследовании мы сравнили влияние нормализации данных на качество сегментации ядер на иммуногистологических флуоресцентных изображениях раковых клеток молочной железы. Добавления слоев нормализации улучшает качество сегментации и стабилизирует процесс обучения. Применение нормализации функции отклика FRN показало наилучший результат при сегментации ядер раковых клеток на флуоресцентных изображениях. Формирование обучающей выборки (пакетов) путем случайного выбора патчей из всего набора данных позволило дополнительно улучшить качество сегментации и выровнять показатели метрик, вычисляемые на основе валидационной и тестовой выборок, что свидетельствует об улучшении способности модели к обобщению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Xu Silun, Skakun V.* Comparison of Deep Learning Preprocessing Algorithms of Nuclei Segmentation on Fluorescence Immunohistology Images of Cancer Cells // *PRIP*. 2022. P. 166-177. DOI:10.1007/978-3-030-98883-8_12.
2. *Ioffe S., Szegedy C.* Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift // arXiv:1502.03167. 2015.
3. *Singh S., Krishnan S.* Filter Response Normalization Layer: Eliminating Batch Dependence in the Training of Deep Neural Networks // arXiv:1911.09737v2. 2019.
4. *Lisitsa Y.V., Yatskou M.M., Apanasovich V.V., Apanasovich T.V.* Algorithm for automatic segmentation of nuclear boundaries in cancer cells in three-channel luminescent images // *Journal of Applied Spectroscopy* 82(4). 2015. P. 598-607