



Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ & ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΕ
ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ**



Μαγδαλινή Κούτα

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Τζάλλας

Άρτα, Ιούλιος, 2020

**RECOGNITION OF FINDINGS FROM MEDICAL MICROSCOPIC IMAGE
USING MACHINE LEARNING TECHNIQUES**

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή

Άρτα, Τρίτη 14 Ιουλίου 2020

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Αλέξανδρος Τζάλλας

Επίκουρος Καθηγητής

2. Νικόλαος Γιαννακέας

Επίκουρος Καθηγητής

3. Ευριπίδης Γλαβάς

Καθηγητής

Ο Πρόεδρος του Τμήματος

Ευριπίδης Γλαβάς

Καθηγητής

@Μαγδαλινή Κούτα 2020

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

Υπογραφή: Μαγδαλινή Κούτα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία με θέμα «Αναγνώριση Ευρημάτων Ιατρικής Μικροσκοπικής Εικόνας με Χρήση Τεχνικών Μηχανικής Μάθησης» πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο πτυχιακής εργασίας του τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων στην πόλη της Άρτας το έτος 2020.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί προϊόν προσωπικής προσπάθειας αλλά και μιας σειράς αλληλεπιδράσεων με άτομα τα οποία, με τον τρόπο του ο καθένας, συνέβαλλε σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της. Αξίζει, λοιπόν, να αφιερώσω την παρούσα σελίδα για να ευχαριστήσω τα άτομα αυτά.

Καταρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου κ. Αλέξανδρο Τζάλλα, επίκουρο καθηγητή στο τμήμα Πληροφορικής & Τηλεπικοινωνιών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος με ανέλαβε και με κατεύθυνε και με ενθάρρυνε για την εκπόνηση αυτής της εργασίας.

Κατά δεύτερον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Νικόλαο Γιαννακέα, επίκουρο καθηγητή στο τμήμα Πληροφορικής & Τηλεπικοινωνιών στην Άρτα για την στήριξη της παρούσας διπλωματικής εργασίας καθώς επίσης και τον κ. Αλέξανδρο Αρτζμάντ, ο οποίος παρείχε συνεχή συμβουλευτική παρουσία καθόλη τη διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Επίσης, ένα θερμό ευχαριστώ σε όλους του φίλους που με στήριξαν σε αυτή τη περίοδο της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στα αγαπημένα μου πρόσωπα, τους γονείς μου, που ήταν πάντα δίπλα μου και που μου παρείχαν στήριξη όλο αυτό το διάστημα, χωρίς την οποία δεν θα είχα καταφέρει όσα έχω καταφέρει μέχρι σήμερα.

Κούτα Μαγδαλινή

Άρτα, 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι νεφροί αποτελούν ζωτικά όργανα τα οποία εκτελούν μια ποικιλία μεταβολικών λειτουργιών, με κύριο χαρακτηριστικό την απομάκρυνση της περίσσειας υγρού και απορριμμάτων μέσω της έκκρισης ούρων. Ο καρκίνος του νεφρού ή αλλιώς το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα είναι μία από τις συχνότερες κακοήθειες του ουροποιητικού συστήματος, με παράγοντες κινδύνου να αποτελούν την παχυσαρκία, την υψηλή αρτηριακή πίεση, το οικογενειακό ιστορικό κ.α. Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί πολλά συστήματα βαθμολόγησης, εστιάζοντας περισσότερο στην πυρηνική μορφολογία μέσω δειγμάτων βελόνας βιοψίας. Παρόλο που η συγκεκριμένη μέθοδος είναι επεμβατική προς τον ασθενή, έχει καθιερωθεί ως το χρυσό πρότυπο στις σύγχρονες κλινικές διαγνώσεις. Επιπλέον, σε συνδυασμό με σύγχρονα υπολογιστικά συστήματα ανίχνευσης, καθίσταται δυνατή η ακριβής σταδιοποίηση ιστολογικών ανωμαλιών μέσω των εικόνων μικροσκοπίας. Η παρούσα πτυχιακή εργασία στοχεύει στην υλοποίηση ενός σταδίου beta μεθοδολογίας για τον εντοπισμό κυτταρικών ανωμαλιών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου. Αρχικά, αλγόριθμος βαθιάς μάθησης εκπαιδεύεται από υπάρχον επισημειωμένο σύνολο εικόνων, λαμβάνοντας υπόψιν τυπικά χαρακτηριστικά που σηματοδοτούν την ανάπτυξη κύτταρων καρκίνου σε δείγματα βιοψίας. Στη συνέχεια αναλύονται πειραματικά ποιοτικά αποτελέσματα, εξαγόμενα από ασθενείς που πάσχουν από διαφορετικά στάδια εξάπλωση καρκίνου σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης κατά Fuhrman.

Λέξεις Κλειδιά: Βιοψία Νεφρού, Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα, Ψηφιακή Επεξεργασία Εικόνas, Μηχανική Μάθηση, Υπολογιστική όραση

ABSTRACT

The kidneys are vital organs that perform a variety of metabolic functions, with the main feature being the removal of excess fluid and waste products through urine. Kidney cancer, or renal cell carcinoma, is one of the most common malignancies of the urinary system-tract, with risk factors including obesity, high blood pressure, family health history and more. In recent years, many grading systems have been proposed, focusing more on nuclear morphology through biopsy needle samples. Although this method is an invasive for the patient procedure, it is regarded as the gold standard in modern clinical diagnoses. In addition, in combination with modern computer detection systems, it is possible to accurately stage histological abnormalities through microscopic images. The present thesis aims to implement a beta methodology stage for the identification of cellular abnormalities that contribute to the development of kidney cancer. Initially, a deep learning algorithm is trained by an existing set of annotated images, taking into account typical features that signal the growth of cancer cells in biopsy samples. Then, experimental qualitative results are analyzed, extracted from patients suffering from different stages of cancer metastasis according to the Fuhrman scoring system.

Keywords: Kidney Biopsy, Kidney Cancer - Renal Cell Cancer, Digital Image Processing, Machine Learning, Computer Vision

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
Κεφάλαιο 1 - Ιατρικό Υπόβαθρο	14
1.1 Τι είναι ο Νεφρός	14
1.1.1 Γενική περιγραφή	14
1.1.2 Ανατομία οργάνου	15
1.1.3 Οι λειτουργίες του νεφρού	16
1.2 Νεφρικές Παθήσεις	17
1.2.1 Λιθίαση του Ουροποιητικού	17
1.2.2 Υδρονέφρωση	19
1.2.3 Φλεγμονώδεις Παθήσεις	20
1.2.4 Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα	20
1.3 Διάγνωση του Νεφρικού Καρκίνου	21
Κεφάλαιο 2 - Τεχνικές Επεξεργασίας Ιατρικών Εικόνων	23
2.1 Ορισμός Ψηφιακής Επεξεργασίας Εικόνας	23
2.2 Δημιουργία Εικόνας	23
2.3 Βελτίωση Εικόνων	25
2.3.1 Χειρισμός αντίθεσης	26
2.3.2 Αφαίρεση θορύβου	29
2.4 Κατάτμηση Εικόνων	32
2.4.1 Κατωφλίωση ιστογράμματος	33

2.4.2	<i>Εντοπισμός Ακμών.....</i>	34
2.4.3	<i>Μορφολογικοί Τελεστές</i>	35
2.4.4	<i>Ενεργά Περιγράμματα.....</i>	36
2.5	<i>Αξιολόγηση Εικόνων Βιοψίας</i>	39
Κεφάλαιο 3 - Ανασκόπηση Επεξεργασίας Βιοψίας Νεφρού		42
3.1	<i>Μέθοδοι με Εφαρμογή Τεχνικών Επεξεργασίας Εικόνας.....</i>	42
3.1.1	<i>Μέθοδος Waheed.....</i>	43
	<i>Εφαρμογή της Μεθόδου</i>	43
	<i>Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων.....</i>	43
	<i>Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση.....</i>	44
	<i>Αποτελέσματα Μεθόδου</i>	45
3.1.2	<i>Μέθοδος Chaudry.....</i>	45
	<i>Εφαρμογή της Μεθόδου</i>	45
	<i>Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων.....</i>	45
	<i>Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση.....</i>	47
	<i>Αποτελέσματα Μεθόδου</i>	47
	<i>Εξέλιξη Υπάρχουσας Μεθοδολογίας</i>	48
	<i>Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων.....</i>	48
	<i>Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση.....</i>	50
	<i>Αποτελέσματα Μεθόδου</i>	50
3.1.3	<i>Μέθοδος Tian</i>	51
	<i>Εφαρμογή της Μεθόδου</i>	51
	<i>Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων.....</i>	52
	<i>Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση.....</i>	53
	<i>Αποτελέσματα Μεθόδου</i>	54
3.2	<i>Επεξεργασία με Πλήρη Αυτοματοποιημένη Ανάλυση</i>	54
3.2.1	<i>Μέθοδος Tabibu</i>	54

<i>Εφαρμογή της Μεθόδου</i>	54
<i>Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση</i>	55
<i>Αποτελέσματα Μεθόδου</i>	55
Κεφάλαιο 4 - Η Μεθοδολογία	57
4.1 Εισαγωγή	57
4.2 Σύνολο Δεδομένων Εκπαίδευσης	61
4.2.1 <i>Επισημείωση ιστολογικών δομών ενδιαφέροντος</i>	61
4.3 Φάση 1: Εκπαίδευση με Επισημειωμένες Περιοχές	64
4.3.1 <i>Μηχανική Μάθηση και Βαθιά Μάθηση</i>	64
4.3.2 <i>Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks - CNNs)</i>	64
<i>Λειτουργία ενός βαθύου CNN</i>	65
<i>CNN και RCC</i>	65
<i>Τεχνικές CNN</i>	65
4.3.3 <i>Προ-εκπαιδευμένες CNN αρχιτεκτονικές</i>	67
4.3.4 <i>CNN Αλγόριθμοι για τον εντοπισμό αντικειμένων</i>	69
<i>Αλγόριθμος R-CNN</i>	69
<i>Αλγόριθμος Fast R-CNN</i>	70
<i>Αλγόριθμος Faster R-CNN</i>	70
<i>Αλγόριθμος Mask R-CNN</i>	71
4.4 Φάση 2: Αξιολόγηση Εικόνων από το Εκπαιδευμένο Σύστημα	72
Κεφάλαιο 5 - Αποτελέσματα	73
Κεφάλαιο 6 - Συμπεράσματα	76
Βιβλιογραφία	77

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1: Ο νεφρός	14
Εικόνα 1.2: Δομή του νεφρού	15
Εικόνα 1.3: Ουρητηροσκόπηση	18
Εικόνα 1.4: Διαδερμική νεφρολιθοτριψία.....	19
Εικόνα 1.5: Υδρονέφρωση.....	20
Εικόνα 2.1: Ο οφθαλμικός βολβός.....	24
Εικόνα 2.2: Μαθηματική απεικόνιση αντίληψης φωτεινότητας του ανθρώπινου οφθαλμού	25
Εικόνα 2.3: Αντίθεση σε ψηφιακή εικόνα επιπέδων του γκρι εφαρμόζοντας τον μετασχηματισμό δύναμης	28
Εικόνα 2.4: Αντίθεση σε ψηφιακή εικόνα επιπέδων του γκρι εφαρμόζοντας τον λογαριθμικό μετασχηματισμό	28
Εικόνα 2.5: Μέθοδοι αφαίρεσης θορύβου	31
Εικόνα 2.6: Εικόνα μετά την εφαρμογή των χωρικών φίλτρων [12].....	32
Εικόνα 2.7:Εφαρμογή του μορφολογικού τελεστή συστολής	35
<i>Εικόνα 2.8: Βήματα εφαρμογής ενεργών περιγραμμάτων α) εύρεση περιγραμμάτων, β) ελαχιστοποίηση ενέργειας,</i>	<i>37</i>
Εικόνα 2.9: Βήματα για την κατάτμηση της ψηφιακής ιατρικής εικόνας	38
Εικόνα 2.10: Αναπαράσταση ανωμαλιών σε εικόνες μαστού	40
Εικόνα 2.11: Απεικόνιση βαθμών κακοήθειας στο θυρεοειδή	41
Εικόνα 4.2: Στάδιο 2 κατά Fuhrman	59
Εικόνα 4.3: Στάδιο 3 κατά Fuhrman	60
Εικόνα 4.4: Στάδιο 4 κατά Fuhrman	60
Εικόνα 5.1: Κατάτμηση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 1 κατά Fuhrman	72
Εικόνα 5.2: Ανίχνευση και ταξινόμηση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 2 κατά Fuhrman	73
Εικόνα 5.3: Ανίχνευση και ταξινόμηση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 3 κατά Fuhrman	74

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (Renal Cell Carcinoma – RCC) έχει αποδώσει το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε άτομα με παθήσεις του ουροποιητικού συστήματος, με τη συχνότητα εμφάνισής του να αυξάνεται σταθερά. Λόγω του ότι το RCC είναι ετερογενές και περιλαμβάνει διάφορους γενετικούς μηχανισμούς κατά την ανάπτυξή του, η πλειονότητα των γονιδίων που οδηγούν σε αυτό παραμένει ασαφής. Ως εκ τούτου, η έγκυρη διάγνωσή του μπορεί να οδηγεί σε ίαση του ασθενούς, είτε μέσω της χειρουργικής αφαίρεσης τοπικών καρκινογόνων τμημάτων, ή μέσω μεταμόσχευσης ολόκληρου του νεφρού, ώστε να διακοπεί έγκαιρα η μετάστασή του σε άλλα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Η ταυτοποίηση ατόμων που μπορούν να προχωρήσουν σε RCC, αλλά και η παρακολούθησή του σε ασθενείς που ήδη πάσχουν από αυτό, αποτελεί μια καθημερινή κλινική πρόκληση για τους παθολόγους ιατρούς. Σε συνεργασία με ερευνητικές ομάδες παγκοσμίως, έχουν επικεντρωθεί στην ανάπτυξη μεθοδολογιών για την σταδιοποίηση του RCC, με τους ψηφιακούς μικροσκοπικούς σαρωτές και τις εικόνες ψηφιακής βιοψίας να αποτελούν το χρυσό πρότυπο για την ακριβή ανάλυση της ανατομικής δομής του.

Το πρώτο κεφάλαιο της εργασίας αναφέρεται κυρίως: α) στην ανάλυση της λειτουργίας των νεφρών καθώς και σε χρόνιες αλλά και κρίσιμες παθήσεις τους, με ιδιαίτερη έμφαση στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, καθώς και στις εξετάσεις που είναι απαραίτητες προκειμένου να γίνει η διάγνωσή του. Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφονται κλασσικές τεχνικές που εφαρμόζονται στην επεξεργασία και την κατάτμηση των ιατρικών εικόνων. Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται η καταγραφή σύγχρονων υπολογιστικών μεθόδων, οι οποίες αποσκοπούν στον διαχωρισμό και στην σταδιοποίηση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος. Στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται επεξήγηση της μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε, ώστε να μπορεί να επιτευχθεί η σταδιοποίηση καρκινικών κυττάρων στην ιστολογική εικόνα. Στα τελευταία δύο κεφάλαια (πέμπτο και έκτο) γίνεται μια σύνοψη των συμπερασμάτων από τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε.

Κεφάλαιο 1 - Ιατρικό Υπόβαθρο

Σε αυτήν την εργασία θα γίνει μια καταγραφή μεθόδων ανάλυσης εικόνων που προέρχονται από τους νεφρούς. Πριν γίνει αυτή η καταγραφή, θα αναλυθεί το όργανο νεφρός καθώς και οι παθήσεις που είναι συνδεδεμένες με τη κακή λειτουργία του.

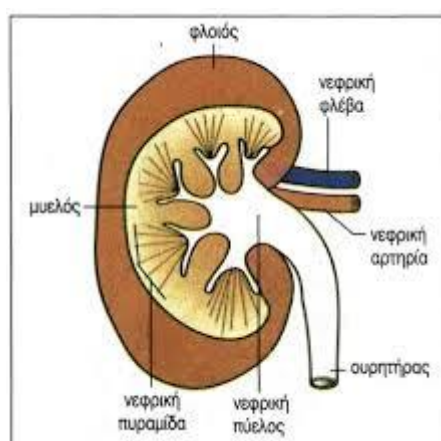
1.1 Τι είναι ο Νεφρός

Πρόκειται για ένα ζεύγος καστανέρυθρων οργάνων που βρίσκονται οπισθοπεριτοναϊκά, εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης, σε ύψος που αντιστοιχεί στο 12^ο θωρακικό σπόνδυλο μέχρι τον 3^ο οσφυϊκό. Ο δεξιός νεφρός βρίσκεται ελάχιστα πιο χαμηλά λόγω της συνύπαρξης του με το ήπαρ [1].

1.1.1 Γενική περιγραφή

Τα νεφρά όπως προαναφέρθηκε βρίσκονται εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Αποτελούνται από πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια, έσω και έξω χείλος, άνω και κάτω πόλο. Στη μέση του έσω χείλους υπάρχει μια εσοχή, που ονομάζεται νεφρική πύλη. Εκεί προβάλλονται και ο ουρητήρας και νεφρικά αγγεία [1].

Στους νεφρούς σχηματίζονται τα ούρα, από τη διήθηση του πλάσματος του αίματος. Αποτελούν τους βασικούς ρυθμιστές του ύδατος, των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας του σώματος [2].



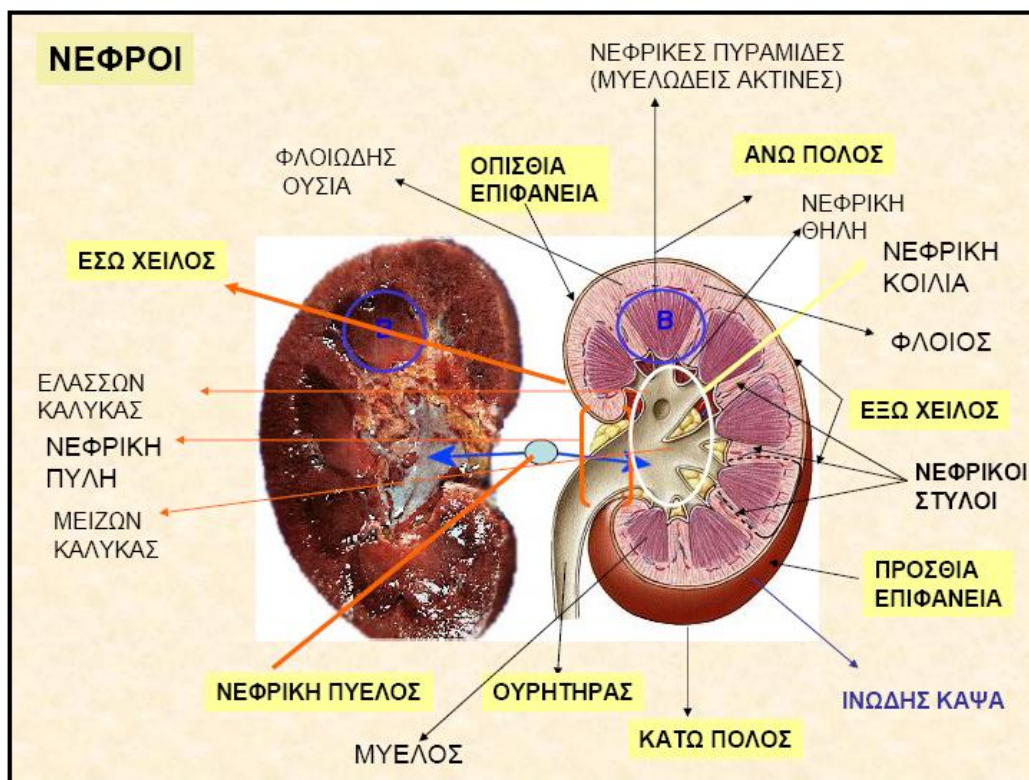
Εικόνα 1.1: Ο νεφρός

1.1.2 Ανατομία οργάνου

Όπως προαναφέρθηκε, ο νεφρός είναι από τα καστανέρυθρα όργανα του σώματος και έχει το σχήμα του φασολιού. Κάθε νεφρός έχει βάρος από 120 έως 300 gr, μήκος 10-12 εκατοστά, πλάτος 5-6 εκατοστά και πάχος περίπου στα 4 εκατοστά [3].

Ο νεφρός αποτελείται εξωτερικά από ένα φυσιολογικό λίπος, με τη μορφή μιας ινώδους κάψας που συνδέεται με αυτόν μέσω ενός χαλαρού συνδετικού ιστού.

Παρόλα αυτά, ο νεφρός αποτελείται και από άλλες μονάδες που συνδυάζονται για τη σωστή λειτουργία του.



Εικόνα 1.2: Δομή του νεφρού

Στην παραπάνω εικόνα, λοιπόν, αναφέρονται όλες οι δομικές μονάδες ενός νεφρού, όπως:

- Μυελός (πυραμίδα): Ο μυελός διαιρείται σε 8 με 10 κωνικές λωρίδες που ονομάζονται πυραμίδες. Η κορυφή του πυέλου εισέρχεται προς την πύελο σχηματίζοντας νεφρικές θηλές (θηλή της πυραμίδας).
- Νεφρική Θηλή: Κάθε θηλή αποτελείται από κορυφές που αυτές με τις σειρές τους διαθέτουν μικρές οπές οι οποίες σχηματίζουν το άνω μέρος των ουροφόρων σωληνάρων.

- Φλοιός: Ο φλοιός επεκτείνεται μεταξύ των πυραμίδων με αποτέλεσμα να δημιουργούνται οι νεφρικές στήλες ή στήλες του Bertini. Οι νεφρικές στήλες παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του νεφρού, αφού αυτές είναι που αποτελούν την είσοδο για τα αιμοφόρα αγγεία για την θρέψη και την αιμάτωση του νεφρού [4].
- Νεφρώνας: Ο νεφρώνας αποτελεί την πιο μικροσκοπική αλλά ταυτόχρονα την πιο αυτόνομη λειτουργική μονάδα ενός νεφρού. Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από νεφρικό σωμάτιο ή όπως αλλιώς είναι γνωστό στην ιατρική κοινότητα, σωμάτιο του Bowman.

Το νεφρικό σωμάτιο, το οποίο έχει μήκος περίπου στα 5 εκατοστά, αποτελείται από άλλα μέρη όπως:

- Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο: έχει πάχος περίπου στα 60 χιλιοστά και επενδύεται από πυκνά, επιθήλια κύτταρα.
- Άπω εσπειραμένο σωληνάριο: έχει πάχος 40 χιλιοστά και επενδύεται με υψηλά, διαυγή επιθήλια κύτταρα [3].

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα προαναφερόμενα σωληνάρια είναι μέρος του “ουροφόρου σωληναρίου”. Μέρος του επίσης είναι και το αθροιστικό σωληνάριο, τα οποία όταν συνδυάζονται εκβάλλουν στη νεφρική θηλή.

1.1.3 Οι λειτουργίες του νεφρού

Ο νεφρός, ή καλύτερα τα νεφρά αφού, όπως προαναφέρθηκε είναι δύο και εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης, είναι μέρος του ουροποιητικού συστήματος και η βασική τους λειτουργία επικεντρώνεται στην αποβολή της περίσσειας των υγρών και των περιττών ουσιών από το αίμα.

Επίσης, διατηρούν το χημικό ισοζύγιο του σώματος σε ισορροπία. Η ισορροπία αυτή βασίζεται στη ποσότητα των μετάλλων που υπάρχουν στο αίμα όπως του νατρίου, καλίου, ασβεστίου και φωσφόρου. Τα μέταλλα αυτά συμβάλλουν με τη σειρά τους σε μια συγκεκριμένη λειτουργία, για αυτό και οποιαδήποτε διαταραχή των τιμών τους σημαίνει και την διαταραχή της υγείας του ατόμου. Παραδείγματος χάριν, το νάτριο είναι υπεύθυνο για τη διατήρηση του pH και της αρτηριακής πίεσης, ενώ το κάλιο είναι απαραίτητο για τους μύες και τα νεύρα.

Η λειτουργία των νεφρών, παρόλα αυτά, δεν περιορίζεται στα προαναφερόμενα.

Τα νεφρά, επίσης, συμβάλουν στην παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ιδιαίτερος σημαντικά για τον εκάστοτε οργανισμό, διότι μεταφέρουν το οξυγόνο από τους πνεύμονες σε όλα τα περιφερειακά όργανα. Για την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι απαραίτητα μια ορμόνη που είναι γνωστή ως ερυθροποιητίνη. Η ορμόνη αυτή παράγεται στους νεφρούς και μεταφέρεται στο μυελό των ιστών, όπου και παράγονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Τέλος, τα νεφρά είναι υπεύθυνα και για τη παραγωγή κάποιων συγκεκριμένων ορμονών όπως της βιταμίνης D [5].

1.2 Νεφρικές Παθήσεις

Όπως προαναφέρθηκε, τα νεφρά είναι πολύ-λειτουργικά και συμβάλλουν ιδιαίτερα στη σωστή λειτουργία του εκάστοτε οργανισμού, παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις που η λειτουργία αυτή παρεμποδίζεται και δημιουργούνται διάφορες παθήσεις. Κάποιες από αυτές είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες για την υγεία του ατόμου και παρουσιάζονται στις παρακάτω παραγράφους.

1.2.1 Λιθίαση του Ουροποιητικού

Μία από τις πιο συχνές παθήσεις του ουροποιητικού, που προσβάλλει το 10% του πληθυσμού, με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται συνεχώς, είναι η λιθίαση του ουροποιητικού. Λιθίαση ονομάζεται η συκέντρωση λίθων σε οποιοδήποτε σημείο του ουροποιητικού συστήματος. Ανάλογα το σημείο συκέντρωσης των λίθων γίνεται λόγος για :

- Νεφρολιθίαση: όταν οι λίθοι συγκεντρώνονται στους νεφρούς
- Λιθίαση των ουρητήρων: όταν συγκεντρώνονται οι λίθοι στα σωληνάκια που μεταφέρουν τα ούρα από τους νεφρούς στην ουροδόχο κύστη
- Λιθίαση της ουροδόχου κύστεως
- Λιθίαση της ουρήθρας.

Όπως προαναφέρθηκε, η λιθίαση του ουροποιητικού είναι ιδιαίτερος συχνή και ακόμα πιο συχνή είναι η συκέντρωση των λίθων στα νεφρά (νεφρολιθίαση).

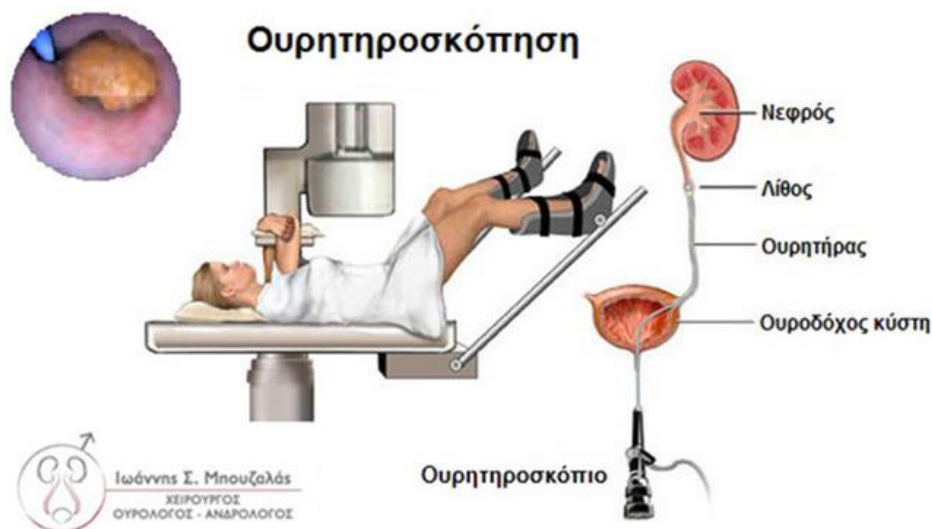
Η συχνότητα αυτής της πάθησης αγγίζει το 10% στο γενικό πληθυσμό με συχνότητα περισσότερη στους άντρες.

Η συμπτωματολογία της συγκεκριμένης πάθησης περιλαμβάνει τα εξής:

- Αίσθηση πόνου κυρίως στη περιοχή των πλευρών ή χαμηλά στην κοιλιακή χώρα. Η συγκεκριμένη αίσθηση μπορεί να είναι από ήπια έως και ιδιαίτερα οξεία.
- Αιματουρία, η οποία οφείλεται κυρίως σε τραυματισμό λόγω της μετακίνησης του λίθου στη πύελο ή στον ουρητήρα. Μπορεί να συνδυάζεται και με οξύ πόνο που τότε γίνεται λόγος για επώδυνη αιματουρία.
- Ναυτία και εμετοί συνδυαζόμενοι με πόνο κατά την ούρηση.

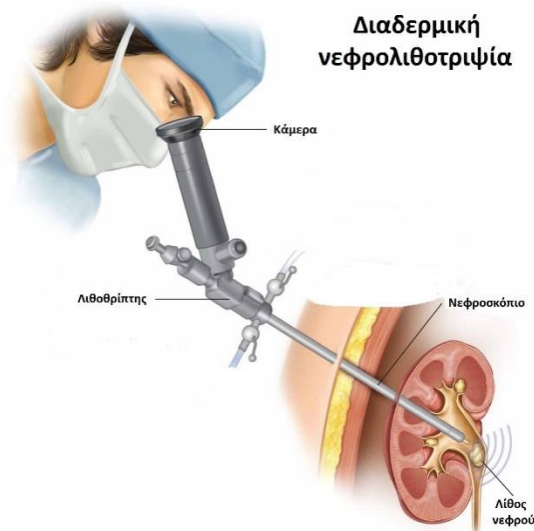
Αντιμετώπιση και θεραπεία: Υπάρχουν πολλοί τρόποι για την αποβολή των λίθων αυτών, κάποιοι από τους οποίους είναι οι παρακάτω:

- Ουρητηροσκόπηση: Στη συγκεκριμένη διαδικασία χρησιμοποιείται το ουρητηροσκόπιο. Πρόκειται για ένα εύκαμπτο σωληνάριο το οποίο εισέρχεται της ουρήθρας και της ουροδόχου κύστεως για την άμεση επαφή με τον λίθο. Εάν ο λίθος είναι μικρός σε μέγεθος τότε αφαιρείται, ενώ σε άλλη περίπτωση θα πρέπει να θρυμματιστεί για να μπορέσει να βγει χωρίς τον τραυματισμό της ουρήθρας.



Εικόνα 1.3: Ουρητηροσκόπηση

- Διαδερμική Νεφρολιθοτριψία: Σε αυτή τη διαδικασία, γίνεται μια μικρή τομή στη νεφρική χώρα και στο σημείο που βρίσκεται ο λίθος. Στη συνέχεια, εισέρχεται το νεφροσκόπιο συνοδευόμενο από τον υπέρηχο λιθοτρίπτη, ο οποίος με την βοήθεια των παλμών (ήχων) θρυμματίζει τον λίθο μετατρέποντας τον σε άμμο. Η διαδικασία αυτή ακολουθείται κυρίως σε μεγάλους και πολύπλοκους λίθους



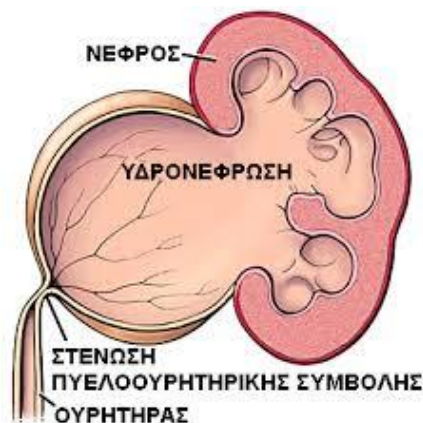
Εικόνα 1.4: Διαδερμική νεφρολιθοτριψία

- **Εύκαμπτη Νεφρολιθοτριψία:** Η διαδικασία αυτή ακολουθείται όταν πρόκειται για πολλαπλούς λίθους ή σε λίθους που τοποθετούνται στον κάτω πόλο του νεφρού. Χρησιμοποιείται εύκαμπτο ουρητηροσκόπιο και ίνες laser λιθοτρίπτη πολύ μικρής διαμέτρου [6].

1.2.2 Υδρονέφρωση

Υδρονέφρωση αποκαλείται η διάταση της νεφρικής πυέλου εξαιτίας της απόφραξης της εκροής των ούρων. Αυτό σημαίνει, ότι οτιδήποτε αποφράσσει την εκροή των ούρων μπορεί να προκαλέσει την εν λόγω πάθηση. Λίθοι, ουρολοιμώξεις, εγκυμοσύνη, προστάτης ακόμα και βακτήρια είναι κάποιες από τις αιτίες εκδήλωσης της υδρονέφρωσης.

Επειδή δεν υπάρχουν συμπτώματα και εάν υπάρχουν, αυτά συχνά συγχέονται με τους νεφρικούς λίθους. Επομένως, ο καλύτερος τρόπος ανίχνευσης αυτών είναι η υπερηχογραφία του ουροποιητικού συστήματος.



Εικόνα 1.5: Υδρονέφρωση

Αντιμετώπιση και Θεραπεία: Ανάλογα με την αιτία που προκάλεσε την υδρονέφρωση, η αντιμετώπισή της είναι και διαφορετική. Εάν, π.χ., προκλήθηκε από νεφρικό λίθο τότε η αφαίρεση του θα αποκαταστήσει το τυχόν πρόβλημα. Εάν προκλήθηκε από προστάτη τότε τοποθετείται καθετήρας προς ανακούφιση της αποφραγμένης ουρήθρας. Σε κάθε άλλη περίπτωση, η δίοδος που ακολουθείται είναι το χειρουργείο.

1.2.3 Φλεγμονώδεις Παθήσεις

Στις καλοήθειες καταστάσεις των νεφρών, συμπεριλαμβάνονται και κάποιες φλεγμονώδεις παθήσεις. Σε αυτές συγκαταλέγονται κάποιες λοιμώξεις όπου μπορούν να είναι σχετικά ακίνδυνες αλλά μπορούν να προσβάλλουν και άλλα όργανα εάν δεν αντιμετωπιστούν. Μία εξ αυτών είναι και η πυελονεφρίτιδα η οποία προκύπτει από κυστίτιδα που έχει επεκταθεί και στους νεφρούς.

Στις φλεγμονώδεις παθήσεις συγκαταλέγονται και οι σπειραματικές νόσοι. Αυτές όμως είναι επικίνδυνες διότι μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνιες νεφρικές ανεπάρκειες. Οι συγκεκριμένοι νόσοι προσβάλουν κυρίως τις μονάδες φιλτραρίσματος του αίματος στους νεφρούς. Σπειραματική νόσος, όμως, μπορεί να προκληθεί και από αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) ή αλλιώς σύνδρομο “Goodpasture” [7].

1.2.4 Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα πρόκειται για το τρίτο πιο σύνηθες είδος καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος. Εμφανίζεται πιο συχνά στους άντρες και συνήθως μετά τα 60 έτη. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση αυτού του είδους καρκινώματος κάποιες από τις οποίες είναι:

- Κάπνισμα

- Παχυσαρκία
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Διατροφή
- Οικογενειακό ιστορικό σε καρκίνο των νεφρών
- Αιμοκάθαρση.

Εδώ να τονιστεί, ότι αυτά είναι βασισμένα σε πιθανότητες και δεν αποτελεί νόρμα για την εμφάνιση του συγκεκριμένου καρκινώματος [8].

Όσον αφορά τα συμπτώματα, στο αρχικό του στάδιο, δεν υπάρχουν κάποια εμφανή αίτια. Καθώς όμως ο όγκος διαστέλλεται, αυξάνονται και οι εμφανίσεις των παρακάτω συμπτωμάτων:

- Αιματουρία
- Ο πόνος στη περιοχή των νεφρών χωρίς όμως να επιδέχεται τρόπο υποχώρησης των πόνων
- Μάζα στη κοιλιά που εύκολα ψηλαφίζεται
- Ανεξήγητη απώλεια βάρους
- Αδυναμία και πυρετός χωρίς κάποια άλλα εμφανή αιτία.

1.3 Διάγνωση του Νεφρικού Καρκίνου

Όπως προαναφέρθηκε, στο αρχικό του στάδιο το συγκεκριμένο είδος καρκίνου δεν έχει εμφανή συμπτώματα. Ίσως να ανακαλυφθεί μέσω κάποιας ψηλάφησης τυχαίας είτε ακόμα και μέσω τυχαίων εξετάσεων.

Παρόλα αυτά, εάν υποπτευθεί η παρουσίαση καρκινώματος, να ζητηθεί στον ασθενή να κάνει μια σειρά εξετάσεων έτσι ώστε α) να επιβεβαιωθεί ή όχι η διάγνωση του και β) σε περίπτωση επιβεβαίωσης ύπαρξής του, να εξεταστεί το στάδιο του.

Οι εξετάσεις που συνηθίζεται να ζητούνται είναι οι ακόλουθες:

- Απεικονιστικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν ακτινογραφία, υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία ή εξέταση οστών για τυχόν μεταστάσεις.
- Ενδοφλέβια πυελογραφία: Πρόκειται για ενδοφλέβια έγχυση μιας χρωστικής ουσίας που διατρέχει το νεφρό και είναι ανιχνεύσιμη από την ακτινογραφία.

- Τελική εξέταση, κυρίως για το προσδιορισμό του σταδίου του καρκινώματος είναι και η βιοψία [9].



Εικόνα 1.6. Στάδια καρκινώματος και περιοχές εντοπισμού

Κεφάλαιο 2 - Τεχνικές Επεξεργασίας Ιατρικών Εικόνων

2.1 Ορισμός Ψηφιακής Επεξεργασίας Εικόνας

Διανύουμε τον αιώνα της ψηφιακής εποχής. Όλα ψηφιακά και άλλα ψηφιοποιημένα έτσι ώστε η επεξεργασία τους, η αποθήκευση αλλά και η μετέπειτα επανεξέταση τους να είναι δυνατή.

Σε αυτή τη κατηγορία ανήκει και η φωτογραφία που ποια είναι ψηφιακή και χρησιμοποιείται επί καθημερινής βάσεως. Η ψηφιακή φωτογραφία χρησιμοποιείται και σε διάφορους επιστημονικούς συμπεριλαμβανομένου τους εξής:

- Γεωπληροφορική: Γεωφωτογραφίες χαρτογράφησης του περιβάλλοντος και της γεωγραφίας του χώρου
- Βιολογία: Παρακολούθηση και σύγκριση μέσω αεροφωτογραφιών της εξέλιξης της χλωρίδας ή των συνεπειών της ανθρώπινης δραστηριότητας πχ λιώσιμο των πάγων
- Επιχειρηματικότητα: Ρομπότ και ρομποτικοί βραχίονες μέσω φωτογραφιών συγκρίνουν και αναγνωρίζουν αντικείμενα για να συναρμολογήσουν με άλλα κ.ο.κ.
- Ιατρική: Δεν θα μπορούσε ο τομέας της ιατρικής να μείνει ανεπηρέαστος. Εικόνες που προέρχονται από ραδιολογικές πηγές ή υπέρηχες με απώτερο σκοπό τον εντοπισμό σε εικόνες οργάνων ή ιστών βλαβών.

Και αυτά είναι κάποια παραδείγματα χρήση των ψηφιακών εικόνων. Εύλογα διαπιστώνεται ότι επέρχεται η ανάγκη για τη Ψηφιακή Επεξεργασία Εικόνων. Με τον όρο επεξεργασία των εικόνων εννοείται η προσπάθεια βελτίωσης ή αποκατάσταση των εικόνων, στον προσδιορισμό τμημάτων που αντιστοιχούν σε αντικείμενα, σε μετρήσεις φωτομετρικών ή γεωμετρικών χαρακτηριστικών και στη συμπίεση [10].

2.2 Δημιουργία Εικόνας

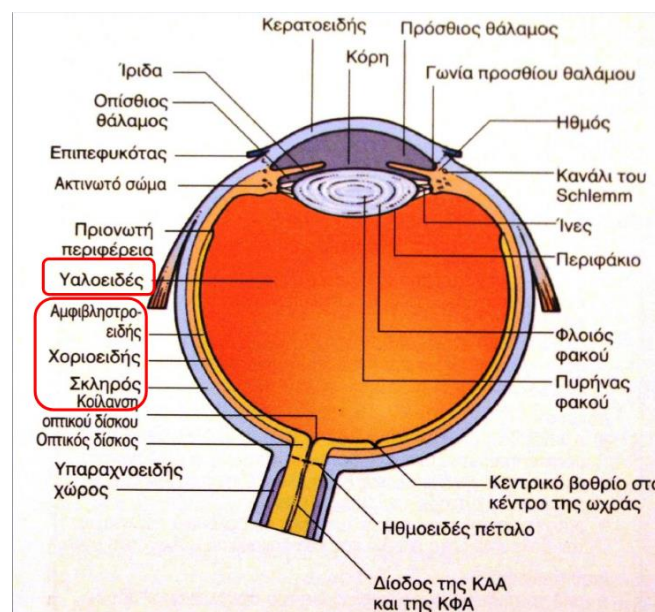
Πριν γίνει η αναφορά στις μεθόδους βελτίωσης των εικόνων, κρίνεται σκόπιμο να γίνει μια αναφορά στο τρόπο λειτουργίας του ματιού, που οδηγεί με τη σειρά του στην ανάγκη για βελτίωση των εικόνων.

Ανατομία Οφθαλμικού Βολβού: Ο Οφθαλμικός βολβός αποτελείται από τρεις ομόκεντρους χιτώνες:

- Τον έξω χιτώνα που αποτελείται από τον σκληρό χιτώνα (sclera) και τον κερατοειδή χιτώνα (cornea). Ο σκληρός χιτώνας είναι ένας πυκνός συνδετικός ιστός με κολλαγόνα

ινίδια. Η ύπαρξη του είναι η διατήρηση του σχήματος του βολβού καθώς επίσης και η πρόσφυση των βολβοκινητικών μυών. Ο κερατοειδής χιτώνας είναι ένας ινώδης διάφανος ιστός που η διαφάνεια του οφείλεται στην ειδική διάταξη των κυττάρων και των κολλαγόνων ινών μέσα σε μια ουσία από βλενοπολυσακχαρίτες.

- Τον αγγειώδη Χιτώνα ή αλλιώς χοριοειδής χιτώνας (choroid).
- Τον αμφιβληστροειδή χιτώνα (retina): Πρόκειται για έναν αισθητηριακό χιτώνα, το οποίο σημαίνει ότι παρέχει την αίσθηση της όρασης [11].



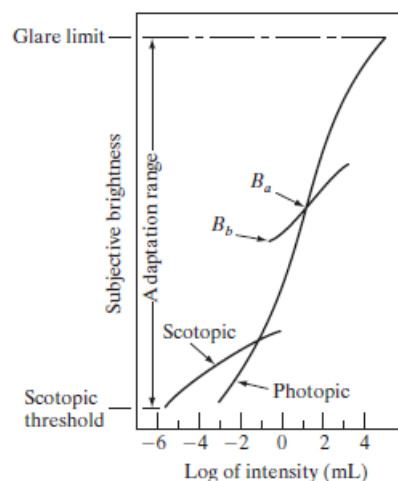
Εικόνα 2.1: Ο οφθαλμικός βολβός

Η δημιουργία της εικόνας στο ανθρώπινο μάτι γίνεται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα που αποτελείται από δυο είδη υποδοχών φωτός. Το ένα είδος είναι γνωστό ως ραβδίο και ενεργοποιείται με το χαμηλό φωτισμό. Στον οφθαλμό αυτά είναι πολυπληθή περίπου στα 100 εκατομμύρια. Βασικό τους χαρακτηριστικό είναι ότι πρόκειται για μονοχρωματικούς φωτοϋποδοχείς. Το άλλο είδος είναι τα κωνία. Τα κωνία είναι λιγότερα ευαίσθητα στο φως και ενεργοποιούνται όταν η φωτεινή ένταση ξεπεράσει κάποια ανώτατη τιμή. Το πλήθος τους είναι περίπου στα 6,5 εκατομμύρια και είναι ευαίσθητα στο χρώμα διακρίνοντας τα τρία βασικά χρώματα: κόκκινο, πράσινο και μπλε (Red, Green, Blue – RGB) [11].

Βέβαια, για να γίνει αντιληπτό ένα φωτεινό σήμα, θα πρέπει να ικανοποιούνται κάποια όρια όσον αφορά την ένταση (brightness), το μέγεθος στο χώρο(της τάξης της 1'στερεάς γωνίας) και τη διάρκεια (της τάξης των 40 msec) [11].

Οι παραπάνω έννοιες είναι στενά συνδεδεμένες και με την ψηφιακή εικόνα. Η ψηφιακή εικόνα είναι, ουσιαστικά, συνονθύλευμα από διακριτές τιμές από φωτεινές εντάσεις βασιζόμενες ότι ο ανθρώπινος οφθαλμός έχει τη δυνατότητα να διακρίνει διάφορα επίπεδα φωτεινών εντάσεων, περίπου 10^{10} διακριτά επίπεδα.

Για την ταύτιση αυτών των δύο τιμών, αυτών που παράγεται από τον ψηφιακό αισθητήρα και από το ανθρώπινο οφθαλμό, υπάρχει μια λογαριθμική συνάρτηση, η οποία και παρουσιάζεται γραφικά στην παρακάτω εικόνα [12]:



Εικόνα 2.2: Μαθηματική απεικόνιση αντίληψης φωτεινότητας του ανθρώπινου οφθαλμού

Η ικανότητα, λοιπόν, του οφθαλμού να ανταποκρίνεται διαφορές των φωτεινών εντάσεων, περιγράφεται με μαθηματική παράσταση. Θεωρείται ΔI η διαφορά φωτεινότητας, η οποία είναι συνάρτηση του C , που ονομάζεται σταθερά του Weber και μιας ευρείας ζώνης τιμών φωτεινότητας L [11]:

$$\frac{\Delta L}{L} \geq C \approx 0.02 \quad \text{Εξ. 1}$$

Προσπαθώντας, λοιπόν, να προσομοιωθεί η λειτουργία του ματιού, οι ψηφιακές εικόνες τίθενται σε κατάλληλη επεξεργασία για τη βελτίωση τους.

2.3 Βελτίωση Εικόνων

Η έξοδος οποιασδήποτε ψηφιακής συσκευής που συνδέεται με την παραγωγή ψηφιακών εικόνων δεν είναι η βέλτιστη. Αντιθέτως, θα πρέπει να υποστεί ειδική επεξεργασία προκειμένου η αναπαράσταση των αντικειμένων να είναι η βέλτιστη δυνατή, ενισχύοντας ταυτόχρονα τη διαφορά φωτεινότητας μεταξύ αντικειμένων και υπόβαθρου.

Πριν γίνει αναφορά σε τεχνικές βελτίωσης των εικόνων αυτών, είναι απαραίτητο να τονισθεί ότι οι ψηφιακές εικόνες απαρτίζονται από τα λεγόμενα εικονοστοιχεία ή όπως είναι ευρέως γνωστά, pixels. Κάθε εικονοστοιχείο αποτελείται από συντεταγμένες, όπως ακριβώς και στα μαθηματικά, ώστε να καθίσταται δυνατή η επεξεργασία, ο ορισμός της κ.ο.κ.

2.3.1 Χειρισμός αντίθεσης

Από τις τεχνικές που εφαρμόζονται για την ενίσχυση της αντίθεσης, θα αναφερθούν οι εξής:

- Σημειακή επεξεργασία
- Επεξεργασία ιστογράμματος.

Σημειακή Επεξεργασία

Εστιάζοντας στα pixels, η αντίθεση μιας εικόνας διάστασης $N \times M$, φωτεινότητας B και έντασης I , δίνεται από τον τύπο:

$$C = \sqrt{\frac{1}{NM} \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^M [I(n, m) - B]^2} \quad \text{Εξ. 2}$$

Υπάρχει, βέβαια και δεύτερος τύπος που εκφράζει την αντίθεση σε μια ψηφιακή εικόνα όπως:

$$C = \frac{\max\{I\} - \min\{I\}}{\max\{I\} + \min\{I\}} \quad \text{Εξ. 3}$$

όπου για $C = 0$, τότε γίνεται λόγος για μηδενική αντίθεση.

Οι παραπάνω τύποι εκφράζουν την αντίθεση σε όλα τα σημεία(pixel) μιας εικόνας. Βέβαιά, υπάρχουν περιπτώσεις, που η εικόνα απαιτεί βελτίωση σε μια συγκεκριμένη περιοχή pixel ή ακόμα και σε συγκεκριμένο Pixel. Τότε, ο τύπος που δίνει την αντίθεση σε ένα συγκεκριμένο εικονοστοιχείο είναι ο εξής:

$$C(n, m) = \frac{I(n, m) - B}{255} \quad \text{Εξ. 4}$$

Ενώ, για μια περιοχή pixel A και B , ο τύπος υπολογισμού της αντίθεσης είναι:

$$C_{AB} = \frac{\bar{I}_A - \bar{I}_B}{\bar{I}_A + \bar{I}_B} \quad \text{Εξ. 5}$$

όπου αντίστοιχα ισχύει:

$$C(n, m) = \frac{I(n, m) - I_N}{I(n, m) + I_N} \quad \text{Εξ. 6}$$

Εκτιμώντας το επίπεδο αντίθεσης σε μια εικόνα ή σε μια περιοχή pixel εικόνας, εφαρμόζεται στη συνέχεια αύξηση της αντίθεσης. Η αύξηση της αντίθεσης βασίζεται και σε ένα όριο κατωφλίου (threshold), δηλαδή μια παράμετρος T σε μια συνάρτηση.

Συγκεκριμένα, για μια εικόνα με φωτεινότητα B σε μια συγκεκριμένη περιοχή Pixel με κατώφλι που ορίζεται από T_1 και T_2 , η αντίθεση αλλάζει με βάση το εξής:

$$I(m, n) = \begin{cases} T(I(m, n)), & \text{για } T_1 \leq C(m, n) \leq T_2 \\ I(m, n), & \text{διαφορετικά} \end{cases} \quad \text{Εξ. 7}$$

Κατηγορίες Συναρτήσεως T

A) Μετασχηματισμός δύναμης: Η συνάρτηση παίρνει τη μορφή $T(g) = 255 * g^p$, όπου $0 \leq g \leq 1$ με την αντίθεση να καθορίζεται ως εξής:

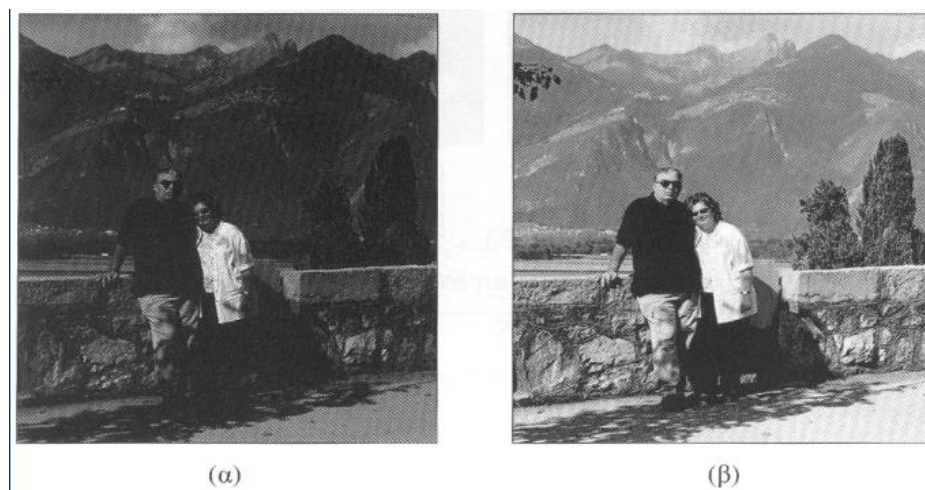
$$I(i, j) = \text{int}\left((255 \cdot g(i, j)^p), g(i, j)\right) = \frac{I(i, j)}{255} \quad \text{Εξ. 8}$$

Στην [Εικόνα 2.3](#) παρουσιάζεται ένα παράδειγμα αύξησης της αντίθεσης με διάφορες τιμές του p .



Εικόνα 2.3: Αντίθεση σε ψηφιακή εικόνα επιπέδων του γκρι εφαρμόζοντας τον μετασχηματισμό δύναμης

B) Λογαριθμικός μετασχηματισμός: Η συνάρτηση T έχει την εξής μορφή: $T(g) = b \ln(1 + ag)$ [13]. Ο μετασχηματισμός αυτός κυρίως εφαρμόζεται σε ιδιαίτερα σκοτεινές εικόνες, όπως φαίνεται στις [Εικόνες 2.4](#):



Εικόνα 2.4: Αντίθεση σε ψηφιακή εικόνα επιπέδων του γκρι εφαρμόζοντας τον λογαριθμικό μετασχηματισμό

Επεξεργασία Ιστογράμματος

Μια από τις συνηθέστερες μεθόδους επεξεργασίας και διόρθωσης της αντίθεσης των ψηφιακών εικόνων είναι και αυτή του ιστογράμματος. Στη μέθοδο αυτή, το ιστόγραμμα παράγεται από τις τιμές του γκρι επιπέδου που εμφανίζονται στην εικόνα. Συγκεκριμένα, το ιστόγραμμα είναι η αποτύπωση του ποσοστού του πλήθους εμφανίσεων κάθε τιμή του επιπέδου του γκρι ως προς το συνολικό αριθμό pixel της εικόνας [14].

Έτσι, λοιπόν, η συνάρτηση που περιγράφει το ιστόγραμμα για μια δεδομένη εικόνα είναι η εξής:

$$p(r_k) = \frac{n_k}{n} \quad \text{Εξ. 9}$$

όπου n_k είναι ο αριθμός των τιμών του εκάστοτε επιπέδου του γκρι, ενώ το n ο συνολικός αριθμός των pixel της εικόνας.

2.3.2 Αφαίρεση θορύβου

Μια από τις συνήθεις διαδικασίες βελτίωσης της ψηφιακής εικόνας είναι και η αφαίρεση του θορύβου που εμφανίζεται σε αυτή. Ο θόρυβος μπορεί να προκύψει κατά την απόκτηση της εικόνας είτε κατά τη μετάδοση των εικόνων.

Επομένως, ο θόρυβος σε μια ψηφιακή φωτογραφία μπορεί να αποδοθεί με τον παρακάτω μαθηματικό τύπο:

$$g(x, y) = f(x, y) + n(x, y) \quad \text{Εξ. 10}$$

όπου το $g(x, y)$ είναι η εικόνα του θορύβου, το $f(x, y)$ η αρχική εικόνα καθώς μέσω του $n(x, y)$ εκφράζεται το επίπεδο του θορύβου.

Υπάρχουν διάφορα μοντέλα θορύβου, τα οποία κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την πυκνότητα του θορύβου, όπως:

- **Gaussian:** Είναι το πιο σύνθετο μοντέλο θορύβου που χρησιμοποιείται και αυτό διότι αποδίδεται σε μαθηματικό μοντέλο. Ο Γκαουσιανός θόρυβος χαρακτηρίζεται από τη συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας που εκφράζεται ως εξής:

$$f_n(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right) \quad \text{Εξ. 11}$$

όπου σ είναι η τυπική απόκλιση.

- **Rayleigh:** Εκφράζεται από την παρακάτω μαθηματική σχέση:

$$p(z) = \begin{cases} \frac{2}{b}(z-a)e^{-(z-a)^2/b}, & \text{για } z \geq a \\ 0, & \text{για } z < a \end{cases}$$

$$\mu = a + \sqrt{\frac{\pi b}{4}}$$

$$\sigma = \frac{b(4-\pi)}{4}$$

Εξ. 12

- **Uniform (Ομοιόμορφος):** Ο μαθηματικός τύπος που τον εκφράζει είναι:

$$p(z) = \begin{cases} \frac{1}{b-a}, & \text{για } a \leq z \leq b \\ 0, & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

$$\mu = \frac{a+b}{2}$$

$$\sigma^2 = \frac{(b-a)^2}{12}$$

Εξ. 13

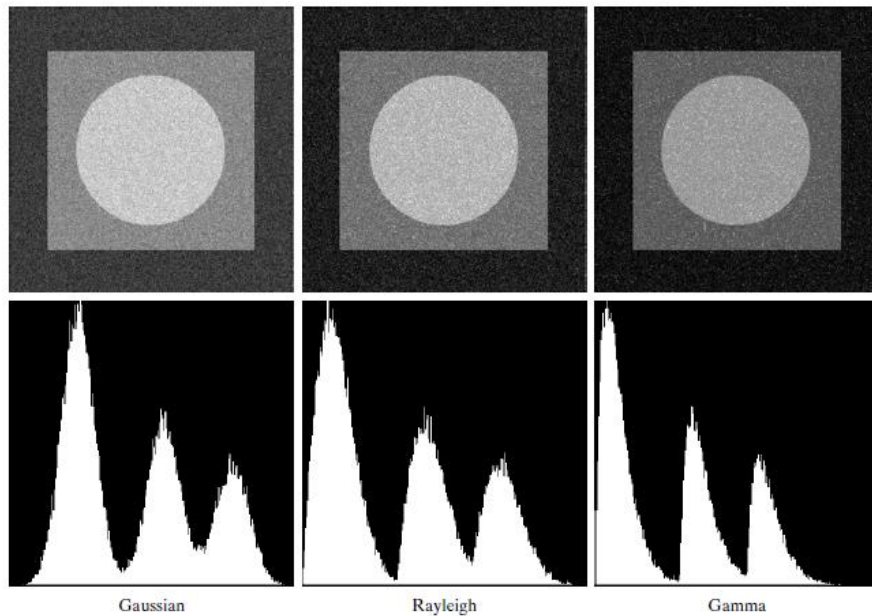
- **Exponential (Εκθετικός):** Δίνεται από την εξής μαθηματική σχέση [15]:

$$p(z) = \begin{cases} ae^{-az}, & \text{για } z \geq 0 \\ 0, & \text{για } z < 0 \end{cases}$$

$$\mu = \frac{1}{a}$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{a^2}$$

Εξ. 14



Εικόνα 2.5: Μέθοδοι αφαίρεσης θορύβου

Για την αφαίρεση του θορύβου, χρησιμοποιούνται διάφορα φίλτρα. Τα πιο συνήθη φίλτρα είναι τα χωρικά, τα οποία αναφέρονται παρακάτω.

Χωρικά Φίλτρα

Υπάρχουν διάφοροι μαθηματικοί τύποι που έγκεινται στα χωρικά φίλτρα. Κάποια από αυτά είναι τα εξής:

- Αριθμητικός Μέσος Όρος:

$$\hat{f}(x, y) = \frac{1}{mn} \sum_{(s,t) \in S_{x,y}} g(s, t) \quad \text{Εξ. 15}$$

- Γεωμετρικός Μέσος Όρος (Geometric Mean):

$$\hat{f}(x, y) = \left[\prod_{(s,t) \in S_{x,y}} g(s, t) \right] \quad \text{Εξ. 16}$$

- Αρμονικός Μέσος Όρος (Harmonic Mean):

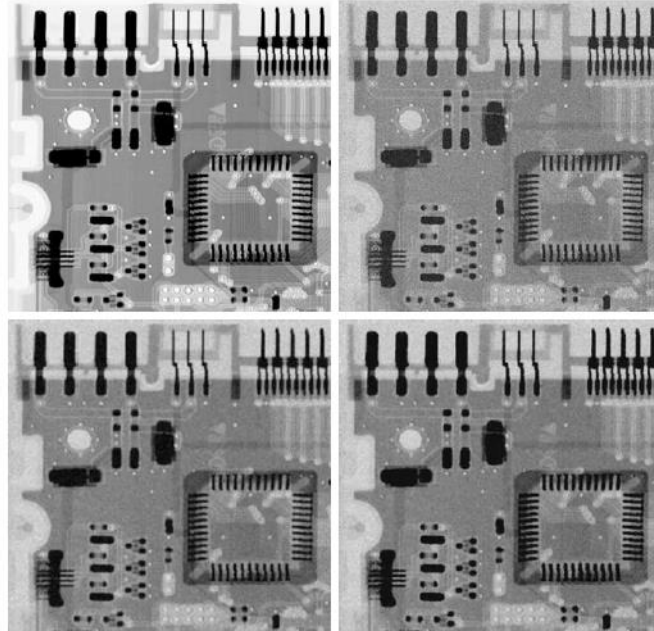
$$\hat{f}(x, y) = \frac{mn}{\sum_{(s,t) \in S_{x,y}} g(s, t)} \quad \text{Εξ. 17}$$

- Contra Harmonic Αριθμητικός Μέσος:

$$\hat{f}(x,y) = \frac{\sum_{(s,t) \in S_{x,y}} g(s,t)^{Q+1}}{\sum_{(s,t) \in S_{x,y}} g(s,t)^Q}$$

Εξ. 18

όπου το Q υποδηλώνει την τάξη του φίλτρου [16].



Εικόνα 2.6: Εικόνα μετά την εφαρμογή των χωρικών φίλτρων [12]

2.4 Κατάτμηση Εικόνων

Σε αυτό το εδάφιο, θα παρουσιαστούν κάποιοι βασικοί αντιπρόσωποι αλγορίθμων που ανήκουν στη διαδικασία της κατάτμησης της ψηφιακής εικόνας.

Κατάτμηση είναι η διαδικασία διαίρεσης της εικόνας σε ομοιόμορφες περιοχές. Η επιτυχημένη κατάτμηση οδηγεί σε αποτελεσματική ανάλυση εικόνων. Η κατάτμηση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με αναγνώριση των σημείων ασυνέχειας της εικόνας π.χ. απότομη μεταβολή της φωτεινότητας είτε της ομοιομορφίας μεταξύ των τιμών των pixel της εικόνας.

Έτσι, λοιπόν, υπάρχουν οι εξής κατηγορίες αλγορίθμων :

- Αλγόριθμοι εντοπισμού ορίου περιοχών στους οποίους ανήκει η “ανίχνευση ακμών” που θα παρουσιαστεί στις επόμενες σελίδες.
- Αλγόριθμοι βασισμένοι σε περιοχές όπως η κατωφλίωση (thresholding) κ.α. [17].

2.4.1 Κατωφλίωση ιστογράμματος

Στην αρχή αυτού του κεφαλαίου, έγινε αναφορά στη μέθοδο ενίσχυσης αντίθεσης ψηφιακών εικόνων που είναι το ιστόγραμμα. Αποτελείται από σημεία τα οποία αναπαριστούν το πλήθος των εκάστοτε τιμών του γκρι ως προς το συνολικό πλήθος των pixel της εικόνας.

Η δημιουργία ιστογράμματος ξεκινά από την αρχικοποίηση ολόκληρου του διανύσματος και στη συνέχεια σαρώνεται διαδοχικά κάθε εικονοστοιχείο. Επομένως, η κατάτμηση του ιστογράμματος είναι μια ιδιαίτερος σημαντική τεχνική.

Έχουν εκπονηθεί αρκετές μέθοδοι για την κατωφλίωση του ιστογράμματος και η πλειοψηφία του βασίζεται στην εξαγωγή συμπερασμάτων για τα επίπεδα του γκρι κυρίως από το φόντο τους. Μια χαρακτηριστική μέθοδος είναι και η μέθοδος Otsu που θα αναλυθεί αμέσως παρακάτω.

Μέθοδος Otsu

Η μέθοδος του Otsu επιλέγει το βέλτιστο όριο κατωφλίου L , μεγιστοποιώντας τη διακύμανση μεταξύ των κλάσεων. Συγκεκριμένα, εάν υποθέσουμε ότι τα εικονοστοιχεία μιας εικόνας αναπαρίστανται σε L επίπεδα του γκρι με $[0, 1, \dots, L-1]$, επίσης, ο αριθμός των εικονοστοιχείων σε ένα επίπεδο i υποδηλώνεται με το n_i και ο συνολικός αριθμός τους συμβολίζεται με N . Άρα, η πιθανότητα i ενός επιπέδου του γκρι υποδηλώνεται από το τύπο:

$$p_i = \frac{n_i}{N}, p_i \geq 0, \sum_{i=0}^{L-1} p_i = 1 \quad \text{Εξ. 19}$$

Στη συνέχεια της μεθόδου αυτής, τα εικονοστοιχεία διαχωρίζονται σε δύο κλάσεις C_1 και C_2 που η μια αντιστοιχεί στο φόντο και η άλλη στα αντικείμενα. Έτσι, λοιπόν, η πιθανότητας κατανομής ενός επιπέδου γκρι είναι η εξής:

$$w_1 = \Pr(C_1) = \sum_{i=0}^t p_i \quad \text{Εξ. 20}$$

και:

$$w_2 = \Pr(C_2) = \sum_{i=t+1}^{L-1} p_i \quad \text{Εξ. 21}$$

Οι διακυμάνσεις της εκάστοτε κλάσης αντίστοιχα είναι οι εξής:

$$\sigma_1^2 = \sum_{i=0}^t (i - u_1)^2 p_i / w_1 \quad \text{Εξ. 22}$$

και:

$$\sigma_2^2 = \sum_{i=t+1}^{L-1} (i - u_2)^2 p_i / w_2 \quad \text{Εξ. 23}$$

με την συνολική διακύμανση των επιπέδων γκρι δίνεται από τον τύπο:

$$\sigma_T^2 = \sigma_W^2 + \sigma_B^2 \quad \text{Εξ. 24}$$

όπου το σ_B ισοδυναμεί με [18]:

$$\sigma_B^2 = w_1 (u_1 - u_r)^2 + w_2 (u_2 - u_r)^2 \quad \text{Εξ. 25}$$

2.4.2 Εντοπισμός Ακμών

Ακμή ονομάζεται ένα σύνολο από σημεία ασυνέχειας τα οποία και καθορίζουν το όριο ανάμεσα σε δύο ομοιόμορφες περιοχές. Οι τεχνικές για την ανίχνευση (εντοπισμό των ακμών) είναι δύο κυρίως που χρησιμοποιούνται:

A) Να βρεθεί η δεύτερη παράγωγος της εικόνας στην οποία αλλάζει πρόσημο. Η μέθοδος αυτή θα καταδείξει τα πιθανόν σημεία ασυνέχειας που μπορεί να υπάρχουν στην εικόνα. Δυστυχώς, όμως, αυτή η μέθοδος είναι επιρρεπής σε θόρυβο.

B) Η άλλη μέθοδος που ευρεία ακολουθείται είναι η εξής:

- Υπολογίζεται η κλίση της εικόνας δηλαδή της πρώτης παραγώγου με τον παρακάτω τύπο:

$$\nabla f(x, y) = \begin{bmatrix} G_x(x, y) \\ G_y(x, y) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x, y)}{\partial x} \\ \frac{\partial f(x, y)}{\partial y} \end{bmatrix} \quad \text{Εξ. 26}$$

- Στη συνέχεια, χρησιμοποιείται κατωφλίωση για επιλογή των μέγιστων της κλίσης.

Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι πριν εφαρμοστεί αυτή η τεχνική, θα ήταν φρόνιμο να προηγηθεί αφαίρεση θορύβου. Ο συνδυασμός των δύο τεχνικών μπορεί να εφαρμοστεί κα με τη λεγόμενη μέθοδο Laplacian of Gaussian [17].

2.4.3 Μορφολογικοί Τελεστές

Ο όρος “μορφολογία” συναντάται συχνά στην βιολογία. Εδώ, όμως, στις ψηφιακές εικόνες και την επεξεργασία τους, χρησιμοποιείται η μορφολογία με βάση τους μαθηματικούς τύπους.

Στις ψηφιακές εικόνες, η μορφολογία έρχεται να προσδιορίσει χαρακτηριστικά για την αναπαράσταση των ψηφιακών εικόνων όπως π.χ. περιγράμματα, σκελετός κ.ο.κ., καθώς επίσης εφαρμόζεται και σε δυαδικές αλλά και σε γκρι εικόνες.

Πριν γίνει αναφορά στους μορφολογικούς τελεστές που χρησιμοποιούνται, θα ήταν φρόνιμο να αναδειχθούν κάποιες βασικές έννοιες στη μαθηματική μορφολογία, όπως:

- 4- οριζόντιοι και 4 κάθετοι άξονες ονομάζονται συχνά 4-γείτονες του εικονοστοιχείου p
- M-γειτονία: Δύο εικονοστοιχεία p και q έχουν m-γειτονία αν το q ανήκει στους 4-γείτονες του p , $N4(p)$ ή το q ανήκει στους $ND(p)$ και το σύνολο της τομής των δύο συνόλων $N4(p)$ και $N4(q)$ είναι κενό.

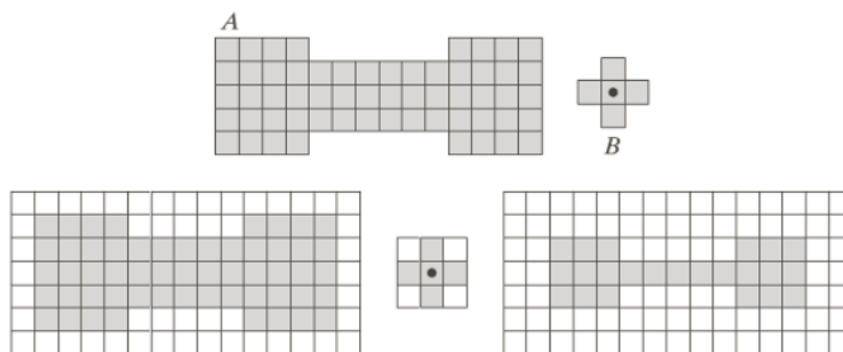
Οι μορφολογικοί τελεστές που εφαρμόζονται σε ψηφιακές εικόνες είναι οι εξής:

- Συστολή: Ορίζεται το σύνολο A από ένα σύνολο B ως εξής:

$$A(-)B = \{Z | (B)_z \subseteq A\}$$

Εξ. 27

Ουσιαστικά, πρόκειται για όλα αυτά τα σημεία z που προκύπτουν από την μετατόπιση του συνόλου B έτσι ώστε να εμπεριέχεται στο σύνολο A . Η συστολή συνήθως χρησιμοποιείται για να διαχωρίσει αντικείμενα είτε να αφαιρέσει μικρές προεξοχές.



Εικόνα 2.7: Εφαρμογή του μορφολογικού τελεστή συστολής

- Διαστολή: Ενός συνόλου A με ένα σύνολο B

$$A \oplus B = \{Z \parallel (\hat{B})_z \cap A\} = \emptyset \quad \text{Εξ. 28}$$

Η διαστολή ουσιαστικά χρησιμοποιείται για την τροποποίηση των αντικειμένων σε μεγαλύτερο μέγεθος.

- Άνοιγμα: Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιείται κυρίως για την εξομάλυνση του περιγράμματος ενός αντικειμένου. Συγκεκριμένα, εξαλείφει τις προεξοχές.

$$(A \circ -)B \oplus B \quad \text{Εξ. 29}$$

- Κλείσιμο: Και αυτός ο τελεστής είναι για την εξομάλυνση του περιγράμματος με την διαφορά ότι συμπληρώνει τυχόν οπές [19].

$$(A \cdot B) = (A \oplus B)(-)B \quad \text{Εξ. 30}$$

2.4.4 Ενεργά Περιγράμματα

Μια επιπλέον μέθοδος που χρησιμοποιείται στην ανάλυση και βελτίωση της ψηφιακής εικόνας είναι η μέθοδος ανίχνευσης περιγραμμάτων κα συγκεκριμένα η μέθοδος “ενεργά περιγράμματα”. Όπως προσδίδει και το όνομα της μεθόδου αυτής, επικεντρώνεται στη διερεύνηση κα εύρεση ενός προσεγγιστικού περιγράμματος στο αντικείμενο που απεικονίζεται στην εικόνα.

Και εδώ εφαρμόζονται μαθηματικοί τύποι για την εφαρμογή του αλγορίθμου που βρίσκεται πίσω από αυτή τη μέθοδο. Αρχικά, υπάρχει ο εξής τύπος:

$$\sum_{j=1}^n d(p(j), p(j+1)) * [g(p(j) + \lambda f(p(j-1), p(j)))] \quad \text{Εξ. 31}$$

όπου $d(i, j)$ είναι η χωρική απόσταση μεταξύ των σημείων (i, j) , $d(p)$ η μέτρηση βάθμωσης και $f(p)$ η μέτρηση καμπυλότητας. Με αυτή τη μαθηματική φόρμουλα, η μέθοδος προσπαθεί να προσεγγίσει με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια τις πραγματικές ακμές και των αντιστοίχων περιγραμμάτων του αντικειμένου στην εικόνα.

Στη συνέχεια, η μέθοδος εφαρμόζει μια “συνάρτηση ενέργειας” για να αρχίσει να παράγεται η τελική μορφή του περιγράμματος του αντικειμένου που απεικονίζεται. Η συνάρτηση ενέργειας δίνεται από τον τύπο:

$$\int_0^1 \{E_{\text{int}}[v(s)] + E_{\text{ext}}[v(s)]\} ds \quad \text{Εξ. 32}$$

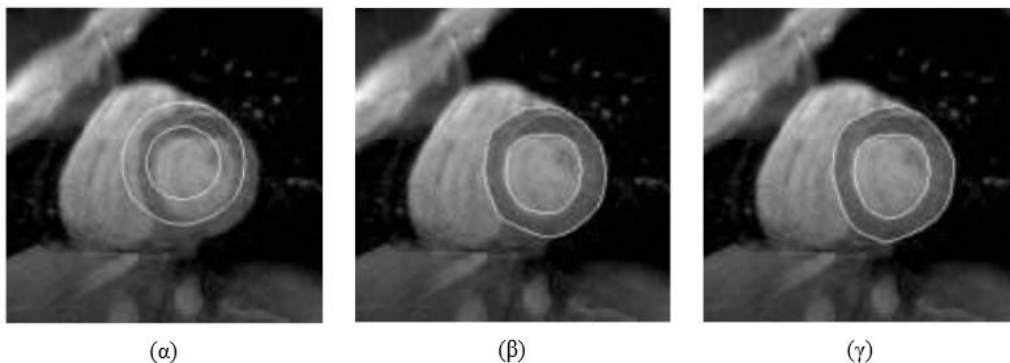
όπου E_{int} και E_{ext} είναι συνιστώσες εσωτερικής και εξωτερικής ενέργειας όπως είναι γνωστές. Επίσης το διάνυσμα $v(s)$ που εμφανίζεται στον παραπάνω τύπο, δέχεται το μήκος του τόξου της παραμετρικής καμπύλης του περιγράμματος.

Στο τελικό βήμα της μεθόδου αυτής, η συνάρτησης ενέργειας που διατυπώθηκε παραπάνω ελαχιστοποιείται για να προσεγγίσει, όπως προαναφέρθηκε, όσο είναι το δυνατόν, στις πραγματικές τιμές και περιγράμματα της εικόνας.

Η εσωτερική ενέργεια δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

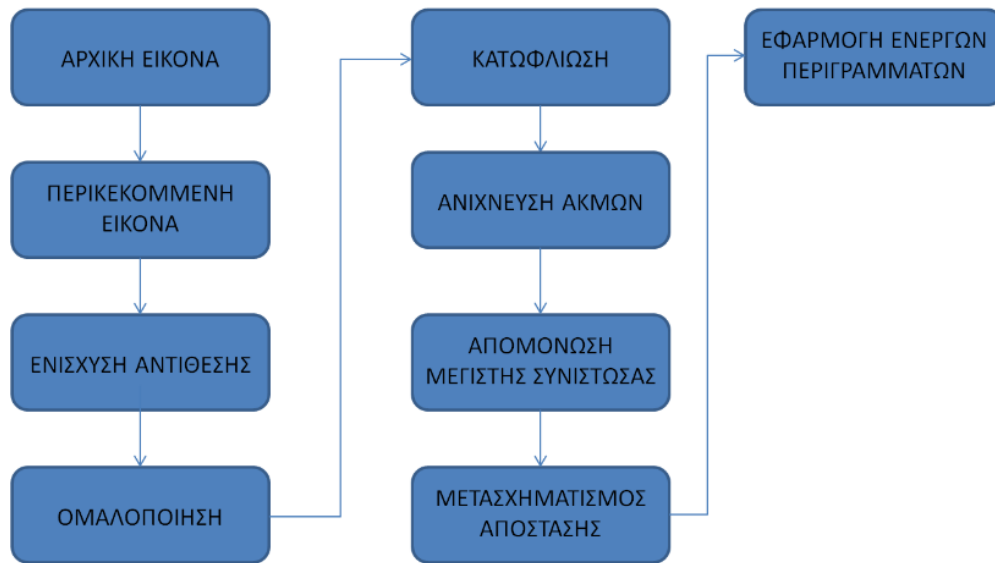
$$E_{\text{internal}} = \frac{(a(s)|v(s)|^2 + \beta(s)|v_{ss}(s)|^2)}{2} = \left(a(s) \left\| \frac{d\bar{u}}{ds}(s) \right\|^2 + \beta(s) \left\| \frac{d^2\bar{u}}{ds^2}(s) \right\|^2 \right) \quad \text{Εξ. 33}$$

Εδώ να τονιστεί ότι ο όρος πρώτης τάξης στο παραπάνω τύπο εκφράζει ότι το περίγραμμα λειτουργεί ως μεμβράνη ενώ ο όρος δεύτερης τάξης ως μια λεπτή πλάκα.



Εικόνα 2.8: Βήματα εφαρμογής ενεργών περιγραμμάτων α) εύρεση περιγραμμάτων, β) ελαχιστοποίηση ενέργειας, γ) βελτιστοποίηση περιγράμματος

Σε όλες τις παραπάνω μεθόδους που αναφέρθηκαν, βασικός σκοπός τους είναι να αναδείξουν τη διαδικασία που ακολουθείται για τη βελτιστοποίηση των εικόνων και κατ' επέκταση των ιατρικών εικόνων. Για να γίνει κατανοητό δίνεται το παρακάτω γράφημα:



Εικόνα 2.9: Βήματα για την κατάτμηση της ψηφιακής ιατρικής εικόνας

2.5 Αξιολόγηση Εικόνων Βιοψίας

Καταρχάς, όσον αφορά τις ιατρικές ψηφιακές εικόνες, σε γενική αναφορά, σημαντικό ρόλο παίζει η περιοχή ενδιαφέροντος, για κάθε έναν τομέα της ιατρικής, η οποία συνοδεύεται με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και παραμέτρους. Με βάση αυτές τις παραμέτρους, επέρχεται η εξαγωγή των συμπερασμάτων σχετικά με την απεικονιζόμενη περιοχή.

Τώρα, όσον αφορά τις εικόνες που προέρχονται από βιοψία, οι ιατροί χρησιμοποιούν ειδικούς όρους για την αξιολόγηση των συγκεκριμένων παραμέτρων για διάφορες ανατομικές δομές που εξετάζουν. Οι παράμετροι αυτοί έχουν να κάνουν κυρίως με μια ιστολογική χρώση, η οποία με τη σειρά μπορεί να αναδείξει χαρακτηριστικά υφής, σχήματος κ.α. κατά τη συγκέντρωση πυρήνων. Αυτοί οι παράμετροι υπολογίζονται μέσω από χειροκίνητες επισημειώσεις σε συνδυασμό με μαθηματικούς υπολογισμούς όπως π.χ. η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση εικονοστοιχείων, όπου αποσκοπούν στην τελική βαθμονόμηση μιας πάθησης (π.χ. βαθμός κακοήθειας I, II κ.ο.κ.).

Συγκεκριμένα, οι ιατροί παρατηρώντας μια ιστοπαθολογική ψηφιακή εικόνα πρέπει να είναι σε θέση να εξάγουν συμπεράσματα, όπως προαναφέρθηκε, για την υφή, το σχήμα και τη συγκέντρωση των πυρήνων. Παράλληλα, όμως, θα πρέπει να είναι σε θέση να εξάγουν συμπεράσματα για πιο ειδικά χαρακτηριστικά εμφανιζόμενων ανώμαλων πυρήνων, όπως π.χ. ο βαθμός πρόσληψης χρωματίνης, ο πολυμορφισμός, η ατυπία, η απόπτωση και η μίτωση. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν να οδηγήσουν στον καθορισμό του βαθμού κακοήθειας.

Έτσι, λοιπόν, για την εξαγωγή των συμπερασμάτων για την ποσοτικοποίηση των υφών των πυρήνων χρησιμοποιούνται διάφορα στατιστικά στοιχεία. Και διαχωρίζονται στα εξής:

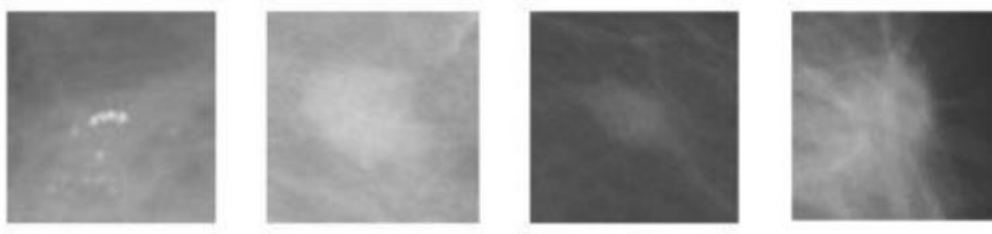
- α) 1^{ης} τάξης χαρακτηριστικά που υπολογίζονται από το ιστόγραμμα της εικόνας.
- β) 2^{ης} τάξης χαρακτηριστικά που υπολογίζονται από τους πίνακες συνεμφάνισης και μηκών-διαδρομής της εικόνας.
- γ) Άλλα χαρακτηριστικά που υπολογίζονται από διάφορους μετασχηματισμούς της εικόνας όπως είναι ο μετασχηματισμός κυματιδίων (wavelet).

Από την άλλη πλευρά, για την ποσοτικοποίηση του σχήματος των πυρήνων υπολογίζονται τα μορφολογικά χαρακτηριστικά (μορφολογικοί τελεστές) και για τη συγκέντρωση των πυρήνων τα χαρακτηριστικά δέντρου ελάχιστης διασποράς [20].

Για να γίνουν κατανοητά τα παραπάνω, θα δοθούν ως παραδείγματα κάποιες ιατρικές εικόνες.

Μαστογραφίες

Η κακοήθεια που προσπαθούν να εξερευνήσουν και να εντοπίσουν οι ιατροί είναι ο καρκίνος του μαστού που εντοπίζεται στο λοβιακό τμήμα και στους πόρους (λοβιακός καρκίνος - πορογενής καρκίνος). Γενικά, στον μαστό μπορεί να παρουσιαστούν διάφορες ανωμαλίες στα τμήματα που προαναφέρθηκαν και αναλόγως το σχήμα, μέγεθος κ.τ.λ. διαχωρίζονται σε μικροκαλλιέργειες, καλοσχηματισμένες μάζες, εικαζόμενες μάζες, κακοήθες μάζες.



Εικόνα 2.10: Αναπαράσταση ανωμαλιών σε εικόνες μαστού

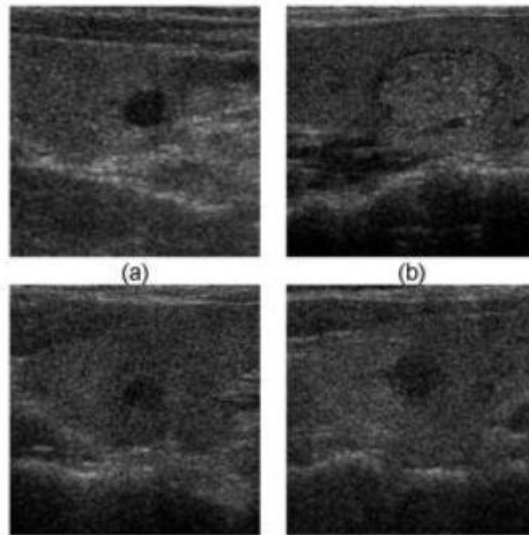
Να τονιστεί ότι η ψηφιακή απεικόνιση των μαστών, έρχεται μέσω της ακτινογραφίας.

Υπέρηχος Θυροειδούς

Συχνά παρατηρούνται ανωμαλίες στον θυροειδή. Συγκεκριμένα, παρατηρούνται οζίδια τα οποία είναι υπερμεγέθη κύτταρα θυροειδούς. Και συνήθως συγκαταλέγονται σε τέσσερις κατηγορίες αναλόγως το μέγεθος τους που προκύπτει από τη διαδικασία του υπερήχου.

- 1^{ος} Βαθμός
- 2^{ος} Βαθμός
- 3^{ος} Βαθμός
- 4^{ος} Βαθμός

Οι παραπάνω βαθμοί διαφοροποιούνται αναλόγως την αντανάκλαση του ήχου στο όργανο του θυροειδή και την απεικόνιση των μαζών και των περιγραμμάτων τους στην εικόνα [21].



Εικόνα 2.11: Απεικόνιση βαθμών κακοήθειας στο θυρεοειδή

Βέβαια οι παραπάνω εικόνες είναι ενδεικτικές και παρουσιάζουν την ανάγκη της επεξεργασίας των ψηφιακών εικόνων, με τεχνικές που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια του παρόντος κεφαλαίου, για την διευκόλυνση των ιατρών στην ανάγνωση τους και τη διάγνωση τυχόν καρκινικών κυττάρων.

Κεφάλαιο 3 - Ανασκόπηση Επεξεργασίας Βιοψίας Νεφρού

Μέχρι στιγμής έγινε αναφορά στη διαδικασία επεξεργασία των ψηφιακών εικόνων και πως μπορούν να εφαρμοστούν και στις ψηφιακές ιατρικές εικόνες. Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται, κυρίως, στις μεθόδους κατά τις οποίες μπορεί να εντοπιστεί και να διαγνωστούν τυχόν κακοήθειες στο νεφρό.

Στο παρόν κεφάλαιο, θα γίνει αναφορά στις μεθόδους που εφαρμόστηκαν και εφαρμόζονται προκειμένου, να διαγνωστεί εγκαίρως μια τέτοια κακοήθεια. Συγκεκριμένα, θα γίνει αναφορά στις διάφορες μεθόδους που ακολουθήθηκαν για το διαχωρισμό των καρκινικών κυττάρων σε πρώιμο στάδιο εξέλιξης τους.

Η αγωνιώδης αυτή προσπάθεια, δηλαδή η αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων σε πρώιμο στάδιο, δεν είναι τυχαία και χωρίς λόγο. Ο καρκίνος κατατάσσεται ως δεύτερος σε αιτία θανάτου μετά τις καρδιακές ασθένειες όπως π.χ. η καρδιακή ανακοπή κ.τ.λ. Και ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια μείωση στα ποσοστά θνησιμότητας, παρόλα αυτά, η μείωση αυτή εξαρτάται άμεσα από την έγκυρη διάγνωση του και κατ' επέκταση στη θεραπεία του. Επίσης, σημαντική είναι και η διάγνωση του τύπου του καρκίνου καθώς επίσης και σε ποιο στάδιο έγινε η διάγνωση.

Στον αγώνα αυτό, έλαβε μέρος και η επιστήμη των υπολογιστών. Συγκεκριμένα, η βασική ιδέα είναι τα υπολογιστικά συστήματα να αντιληφθούν τα τυχόν καρκινώματα βασιζόμενα στην προσομοίωση της λειτουργίας του ανθρώπινου ματιού. Το ανθρώπινο μάτι είναι σε θέση, δηλαδή, να διακρίνει τα δομικά και τα χαρακτηριστικά υφής, γιατί όχι και ένα υπολογιστικό σύστημα να μην μπορεί να κάνει το ίδιο, αλλά με αντικειμενικές και υψηλής απόδοσης αξιολογήσεις.

3.1 Μέθοδοι με Εφαρμογή Τεχνικών Επεξεργασίας Εικόνας

Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες, λοιπόν, όπως και προαναφέρθηκαν, για την αναγνώριση, ταυτοποίηση και την ταξινόμηση των καρκινικών κυττάρων στη πρώιμη μορφή τους, πριν εξελιχθούν σε όγκους. Η παρούσα εργασία, βέβαια, επικεντρώνεται στις κακοήθειες που εμφανίζονται στο νεφρό ενός ατόμου. Για αυτό το λόγο και θα παρουσιαστούν κάποιοι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν σε νεφρικά κύτταρα.

3.1.1 Μέθοδος Waheed

Εφαρμογή της Μεθόδου

Η μέθοδος που θα καταγραφεί σε αυτό το εδάφιο, όπου παρουσιάστηκε από τον Waheed και τους συνάδελφους του [22], επικεντρώνεται σε κύτταρα τα οποία προέρχονται από τους νεφρούς. Εστιάζει στη διάγνωση καρκινικών κυττάρων που οφείλονται στο Νεφρικό Κυτταρικό Καρκίνωμα ή όπως είναι γνωστό στην ιατρική κοινότητα, RCC (Renal Cell Carcinoma) και στην ταξινόμησή τους σε τέσσερις κατηγορίες - κλάσεις. Το καρκίνωμα αυτό είναι αρκετά σύνηθες σε ενήλικες και ταξινομείται περαιτέρω σε τέσσερις υποκατηγορίες:

- Καθαρό κυτταρικό καρκίνωμα (Clear Cell Carcinoma – ccRCC) που συναντάται στο 75% των περιπτώσεων εμφάνισης RCC
- Θυλοειδής καρκίνωμα (Papillary RCC – PAP-RCC) το οποίο συναντάται στο 15% περίπου των περιπτώσεων RCC
- Χρωμοφοβικό καρκίνωμα (Chromophobe Carcinoma – CHR-RCC) που συναντάται σε κάτι λιγότερο του 5% των περιπτώσεων
- Και το ογκοκύτωμα (Oncocytoma – ONC) που συναντάται σε 5% των περιπτώσεων.

Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων

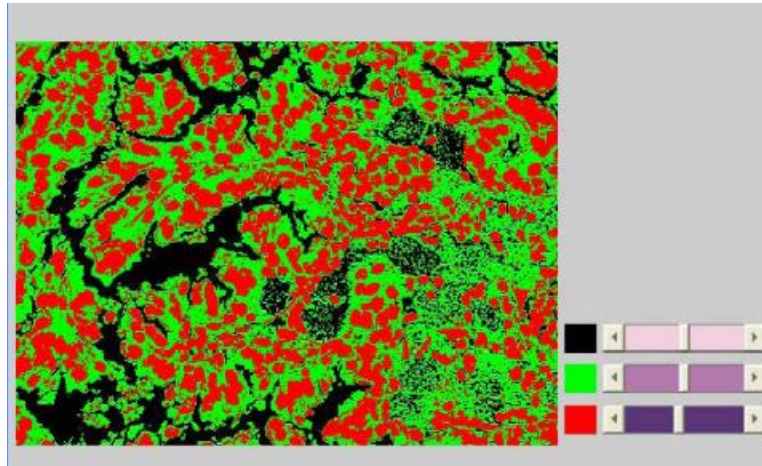
Στηριζόμενος, λοιπόν, στην ψηφιακή ανάλυση εικόνων, ο Waheed, έπραξε τα εξής:

- Αρχικά, εφάρμοσε φίλτρα στις εικόνες που ελήφθησαν έτσι ώστε να διακριθούν τα όρια του καθενός κυττάρου. Το φίλτρο που εφάρμοσε είναι το Γκαουσιανό (Gaussian) φίλτρο έχοντας ως στόχο τη θόλωση των περισσότερων αντικειμένων, ώστε η διαδικασία κατάτμησης να επικεντρωθεί αποκλειστικά στα όρια των κυτταρικών δομών.
- Η κατάτμηση έγινε με κριτήριο τα χαρακτηριστικά των πυρήνων και των κυτταροπλασμάτων. Εδώ, επίσης, να σημειωθεί ότι οι εικόνες που λήφθηκαν ήταν έγχρωμες. Συγκεκριμένα, η κατάτμηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο K-μέσων (K-means). Εφαρμόζοντας αυτόν τον μη-εποπτευόμενο (unsupervised) αλγόριθμο ήταν δυνατός ο διαχωρισμός των κυττάρων σύμφωνα με το χρώμα που παρουσίαζαν. Ο παρών αλγόριθμος βασίζεται στον εξής μαθηματικό τύπο:

$$J = \sum_{i=1}^k \sum_{j \in S_i} (x_j - C_i)^2$$

Εξ. 34

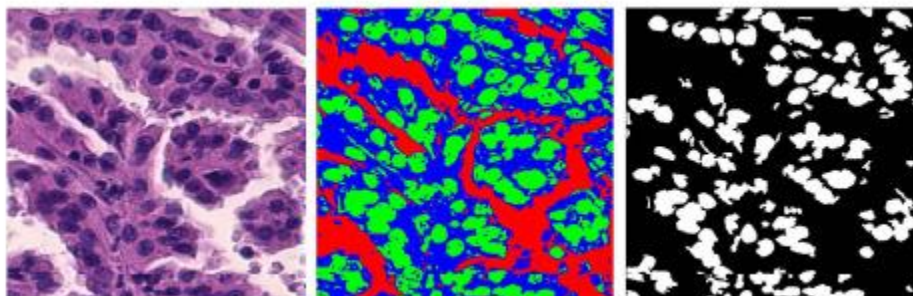
Το αποτέλεσμα της εφαρμογής του K-means, είναι ότι κάθε εικονοστοιχείο της εικόνας κατηγοριοποιείται ως μέρος μιας συστάδας (cluster). Η μέθοδος αυτή παρέχει αρκετά πλεονεκτήματα συμπεριλαμβανομένου και της αφαίρεσης τυχόν θορύβου, όπως μικρές κηλίδες ή κενά. Το αποτέλεσμα της μεθόδου αυτής παρουσιάζεται στην [Εικόνα 3.1](#).



Εικόνα 3.1: Κατάτμηση καρκινικών κυττάρων με τον αλγόριθμο K-means

Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση

Επόμενο βήμα αποτέλεσε η εξαγωγή συγκεκριμένων χαρακτηριστικών από την κατατμημένη εικόνα ανάλογα με το περιστατικό που εξετάστηκε. Σε αυτό το βήμα, λήφθηκαν υπόψη οι γνώσεις παθολογίας του ατόμου που εξέτασε την εικόνα μικροσκοπίας. Η παρουσία αυξημένου πλήθους ερυθρών κυττάρων και η παρουσία ινωδών ιστών είναι κάποια γνωστικά χαρακτηριστικά με τα οποία και έγινε η επεξεργασία της εικόνας.



Εικόνα 3.2: Εξαγωγή χαρακτηριστικών από κυτταρικές δομές ύστερα από την κατάτμηση τους

Αποτελέσματα Μεθόδου

Ο συνδυασμός των παραπάνω, δηλαδή του μαθηματικού μοντέλου που βρίσκεται πίσω από την κατάτμηση καθώς και των ιατρικών γνώσεων και δεξιοτήτων του παρατηρητή, οδήγησαν σε αποτελέσματα που αγγίζουν το 98.4% ακρίβειας ταξινόμησης. Το μεγάλο αυτό ποσοστό ακρίβειας δίνει την ελπίδα για την εφαρμογή αυτής της μεθόδου και σε ευρύτερα πλήθη δειγμάτων, καθώς επίσης και σε ένα ευρύτερο πλήθος ασθενικών δειγμάτων προερχόμενων από βιοψίες άλλων οργάνων.

3.1.2 Μέθοδος Chaudry

Εφαρμογή της Μεθόδου

Το 2008 παρουσιάζεται μια άλλη μέθοδος πιο αυτοματοποιημένη από τον Chaudry και τους συνεργάτες του [23]. Η μέθοδος που παρουσιάστηκε εστίασε στο συνδυασμό διαφόρων χαρακτηριστικών των κυττάρων και στην απόδοση αποτελεσμάτων ακόμα και με ανομοιότητες στα δεδομένα. Για να επιτευχθεί αυτό, εφαρμόστηκαν συνδυαστικές στην εικόνα αναλύσεις με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά καθώς και με βάση τα χαρακτηριστικά υφής.

Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων

Αρχικά να αναφερθεί ότι η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε σε καρκινικά κύτταρα νεφρών και ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα:

- Στις έγχρωμες παραγόμενες εικόνες εφαρμόστηκε κατάτμηση (segmentation) έτσι ώστε να μειωθούν οι διαφορές μεταξύ των πυρήνων και να διευκολυνθεί η διαδικασία της ανάλυσης. Η κατάτμηση και εδώ έγινε με την εφαρμογή του αλγορίθμου K-μέσων, όπου χρησιμοποιήθηκε και στην παραπάνω μέθοδο.
- Στη συνέχεια, οι παραγόμενες εικόνες, μετά την κατάτμηση, μετατράπηκαν σε εικόνες της κλίμακας του γκρι (grayscale). Η μετατροπή αυτή, αυτομάτως, μείωσε την επεξεργαστική ισχύ και τους υπολογιστικούς πόρους σε μεγάλο βαθμό.
- Στη συνέχεια, αυτές οι εικόνες διαχωρίστηκαν σε ζώνες ανάλογα με την κλάση των πυρήνων. Μεταξύ των προαναφερθέντων μορφολογικών χαρακτηριστικών και χαρακτηριστικών υφής, οι ζώνες αυτές βασίστηκαν και στο μέγεθος των διαφόρων κυτταρικών πυρήνων για τους διάφορους τύπους καρκινώματος του RCC, συμπεριλαμβανομένου: α) του καθαρού κυτταρικού καρκινώματος (ccRCC), β) του θυλοειδούς καρκινώματος (PAP), γ) του χρωμοφοβικού καρκινώματος (CHR) και δ)

του ογκοκυτώματος (ONC), τα οποία είχαν επίσης ληφθεί υπόψη και στην προηγούμενη μέθοδο του Waheed [22].

Επειδή, όμως, η ταξινόμηση με βάση το μέγεθος των πυρήνων δε φέρει πάντα αξιόπιστα αποτελέσματα, η ομάδα του Chaudry πήγε ένα βήμα παρακάτω. Εφάρμοσε δηλαδή μεθόδους οι οποίες θα μπορούσαν να εξάγουν επιπλέον χαρακτηριστικά από τις τέσσερις προαναφερθείσες κυτταρικές δομές.

Η πρώτη από αυτές αναφέρεται στη μέθοδο χωρικών πινάκων εξάρτησης επιπέδου του γκρι (Gray-Level Spatial Dependence Matrix – GLCM). Πρόκειται για μια μέθοδο που χρησιμοποιείται σε ψηφιακές εικόνες με αποχρώσεις του γκρι επιπέδου. Πιο τεχνικά, η μέθοδος αυτή βασίστηκε σε έναν πίνακα (matrix), ο οποίος όμως περιείχε στατιστικά στοιχεία που αφορούν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά υφής των καρκινικών κυττάρων. Ο πίνακας αυτός ήταν, στην περίπτωση που αναλύεται, του μεγέθους 4×4 . Κάθε στοιχείο του δημιουργήθηκε από την τιμή ενός συγκεκριμένου pixel σε επίπεδα του γκρι, ως προς τις τιμές του επιπέδου γκρι σε ένα γειτονικό pixel.

Η μέθοδος αυτή, χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό και για άλλων στατιστικών στοιχείων σε εικονοστοιχεία που αφορούν μια ιστολογική περιοχή ενδιαφέροντος, όπως:

- Αντίθεση (contrast): Μετρά τοπικές παραλλαγές στον πίνακα συνεμφάνισης της γκρι κλίμακας

$$\sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j}(i-j)^2 \quad \text{Εξ. 35}$$

- Ενέργεια (energy): Ή αλλιώς ομοιομορφία, η οποία υπολογίζει το τετραγωνικό άθροισμα μεταξύ συνδεδεμένων στοιχείων στον πίνακα GLCM

$$\sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j}^2 \quad \text{Εξ. 36}$$

- Ομογένεια (homogeneity): Μετρά την εγγύτητα της κατανομής των GLCM στοιχείων σε σχέση με τα διαγώνια GLCM στοιχεία

$$\sum_{i,j=0}^{N-1} \frac{P_{i,j}}{1 + (i - j)^2} \quad \text{Εξ. 37}$$

- Εντροπία (entropy): Μετρά τον βαθμό τυχειότητας μεταξύ των στοιχείων του πίνακα GLCM

$$\sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} (-\ln P_{i,j}) \quad \text{Εξ. 38}$$

Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση

Λόγω του ότι το παραπάνω πλήθος εξαγόμενων χαρακτηριστικών δεν είναι ευδιάκριτο στις περισσότερες περιπτώσεις, για την κατάταξη των RCC ιστολογικών παραλλαγών σε μια συγκεκριμένη κατηγορία, εφαρμόστηκαν οι εξής τεχνικές μηχανικής μάθησης:

- Συγκέντρωση τιμών χαρακτηριστικών σε μια πολυμεταβλητή Γκαουσιανή κατανομή (multivariate Gaussian distribution), με μέση (mean) τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (standard deviation).
- Διασταυρούμενη επικύρωση με εξαίρεση ενός δεδομένου εκπαίδευσης (leave-one-out cross validation) κατά την εκπαίδευση ενός Μπευζιανού (Bayesian) μοντέλου.
- Αναγνώριση των τεσσάρων καρκινικών δομών μέσω του εκπαιδευμένου Μπευζιανού ταξινομητή.

Αποτελέσματα Μεθόδου

Η παραπάνω μέθοδος απέδωσε μια μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης της τάξης του 87.5%, χάρη στην εξαγόμενη λίστα χαρακτηριστικών για τα χαρακτηριστικά-καρκινικούς τύπους CC, CHR, ONC και PAP, όπου παρουσιάζεται αναλυτικά στην ακόλουθη [Εικόνα 3.3](#).

	CC	CHR	ONC	PAP
GLCM(1,1) (level 1-approx)	0.107 $\pm$ 0.0297	0.058 $\pm$ 0.0109	0.091 $\pm$ 0.0265	0.160 $\pm$ 0.0404
GLCM(2,2) (level 1-diagonal)	0.067 $\pm$ 0.0031	0.054 $\pm$ 0.0060	0.058 $\pm$ 0.0200	0.057 $\pm$ 0.0083
GLCM(1,1)	0.109 $\pm$ 0.0323	0.060 $\pm$ 0.0105	0.091 $\pm$ 0.0289	0.157 $\pm$ 0.0347
GLCM(2,2)	0.398 $\pm$ 0.0478	0.550 $\pm$ 0.0628	0.468 $\pm$ 0.1124	0.361 $\pm$ 0.0587
Homo-geneity	0.881 $\pm$ 0.0069	0.904 $\pm$ 0.0091	0.888 $\pm$ 0.0313	0.894 $\pm$ 0.0148
Energy	0.264 $\pm$ 0.0283	0.375 $\pm$ 0.0366	0.314 $\pm$ 0.0778	0.259 $\pm$ 0.0193

Εικόνα 3.3: Τιμές χαρακτηριστικών (επίπεδα GLCM, ομοιογένεια, ενέργεια) για κάθε τύπο καρκινώματος

Εξέλιξη Υπάρχουσας Μεθοδολογίας

Υπενθυμίζεται ότι η παραπάνω μεθοδολογία αποτέλεσε μια προσπάθεια για την κατάτμηση των ψηφιακών εικόνων βιοψίας με απώτερο σκοπό την ταξινόμηση των καρκινικών κυττάρων. Ο Chaudry και η ομάδα του όμως δε σταμάτησαν εκεί. Έκαναν μια προσπάθεια βελτίωσης της αυτοματοποιημένης ανάλυσης κυττάρων.

Καταρχάς, στην επέκταση της μεθόδου [24], χρησιμοποιήθηκαν χαρακτηριστικά εξαγόμενα από τέσσερις ιστολογικές μεταβολές, έτσι ώστε να προκύψει μεγαλύτερη ακρίβεια ταξινόμησης των καρκινικών κυττάρων. Ο αλγόριθμος ταξινόμησης Bayes επιλέχθηκε ξανά ως το βασικό μοντέλο διαφοροποίησης ιστολογικών δομών, συμπεριλαμβανομένων των αδένων (glands), του κυτταροπλάσματος (cytoplasm), των ερυθρών αιμοσφαιρίων (red blood cells) και των πυρήνων (nuclei), σε δείγματα βιοψίας της H&E (Αιματοξυλίνη και Ηωσίνη – Hematoxylin and Eosin) ιστολογικής χρώσης.

Τα βήματα που ακολουθήθηκαν είναι παρόμοια με αυτά της προηγούμενης [23] μεθόδου:

- Αρχικά, χρησιμοποιήθηκαν 48 εικόνες του $\times 200$ συντελεστή μεγέθυνσης με 1200×1600 ανάλυση pixel, προερχόμενες ξανά από τους τέσσερις τύπους καρκινωμάτων ccRCC, PAP, CHR και ONC.
- Στη συνέχεια, στις εικόνες αυτές έγινε κατάτμηση με τον αλγόριθμο K-means για τον διαχωρισμό των αναφερθέντων ιστολογικών μεταβολών σε 4 συστάδες με βασικό κριτήριο το χρώμα τους.
- Έπειτα, αυτές μετατράπηκαν σε 4-επιπέδων του γκρι εικόνες.
- Εφαρμόστηκε μια σειρά μορφολογικών τελεστών ώστε να φιλτραριστούν αποκλειστικά οι περιοχές υψηλής πυρηνικής πυκνότητας.
- Εφαρμόστηκε, στη συνέχεια, ο αλγόριθμος ταξινόμησης Bayes για την τελική ταξινόμηση των εντοπιζόμενων περιοχών ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROIs).

Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων

Όπως προαναφέρθηκε, για τη καλύτερη επεξεργασία των εικόνων, οι έγχρωμες αυτές εικόνες (RGB color model) μετατράπηκαν σε 4-επιπέδων του γκρι μέσω της κατάτμησης. Για την επίτευξη αυτής της κατάτμησης εφαρμόστηκε αλγόριθμος των K-μέσων, ο οποίος εφαρμόζεται σε έγχρωμες εικόνες βασιζόμενος στην μαθηματική συνάρτηση της Εξ. 34,

όπου x_j είναι το εικονοστοιχείο που ανήκει σε μια συστάδα S_i με μέσο τιμή pixel C_i και αριθμό $k = 4$ συστάδων.

Στη συνέχεια, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα ροής στην [Εικόνα 3.4](#), η διαδικασία για την εξαγωγή των περιοχών ενδιαφέροντος ήταν:

- Καθορισμός μιας μάσκας N για την ανίχνευση πυρήνων στις εικόνες της γκρι κλίμακας
- Εφαρμογή του μορφολογικού ανοίγματος (opening) σε συνδυασμό με το μορφολογικό κλείσιμο (closing) με ένα δομικό στοιχείο S του ενός εικονοστοιχείου, για την εξομάλυνση των ακμών στους εντοπιζόμενους πυρήνες, εφαρμόζοντας τους παρακάτω τύπους:

$$N = N \circ S_{(\text{opening operation})}$$

$$N = N \cdot S_{(\text{closing operation})} \quad \text{Εξ. 39}$$

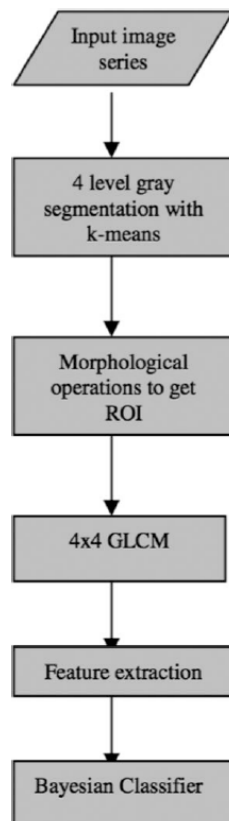
- Υπολογισμός του μέσου όρου R_{avg} των διαμέτρων των πυρήνων
- Υπολογισμός της μέσης ενδοπυρηνικής απόστασης X εντός κάθε καρκινογενούς περιοχής ενδιαφέροντος, με σκοπό τον καθορισμό του μεγέθους δίσκου σε ένα νέο δομικό στοιχείο $D(r)$ ως εξής:

$$D(r) = R_{\text{avg}} \times X \quad \text{Εξ. 40}$$

- Εκ νέου εφαρμογή των μορφολογικών τελεστών ανοίγματος και κλεισίματος με το νέο δομικό στοιχείο $D(r)$ για την τελική εξαγωγή των ROIs, με:

$$N = N \circ D(r)$$

$$N = N \cdot D(r) \quad \text{Εξ. 41}$$



Εικόνα 3.4: Διάγραμμα ροής για τη βελτίωση της μεθοδολογίας Chaudry

Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση

Για την ακριβή ταξινόμηση των τεσσάρων δομών, χρησιμοποιήθηκε ξανά η μέθοδος GLCM, μέσω της οποίας εξήχθησαν ξανά τα χαρακτηριστικά αντίθεσης, ενέργειας, ομοιογένειας και εντροπίας, ενώ για τον υπολογισμό της συσχέτισης μεταξύ γειτονικών εικονοστοιχείων χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω μαθηματικός τύπος:

$$\sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \frac{(i - \mu_i)(j - \mu_j)}{\sqrt{\sigma_i^2 \sigma_j^2}} \quad \text{Εξ. 42}$$

όπου το μ υποδηλώνει τη μέση τιμή και το σ την διακύμανση, ενώ το $P_{i,j}$ τη πιθανότητα της i -οστής τιμής της γκρι κλίμακας να εμφανίζεται δίπλα στην αντίστοιχη j -οστή τιμή για μία από τις τέσσερις συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών μορφολογικών χαρακτηριστικών εντός του πίνακα GLCM.

Αποτελέσματα Μεθόδου

Ενώ η αρχική μέθοδος του Chaudry έφτανε περίπου στο 87% της ακρίβειας ταξινόμησης, στη νέα τους προσπάθεια η ακρίβεια άγγιξε το ποσοστό του 95%.

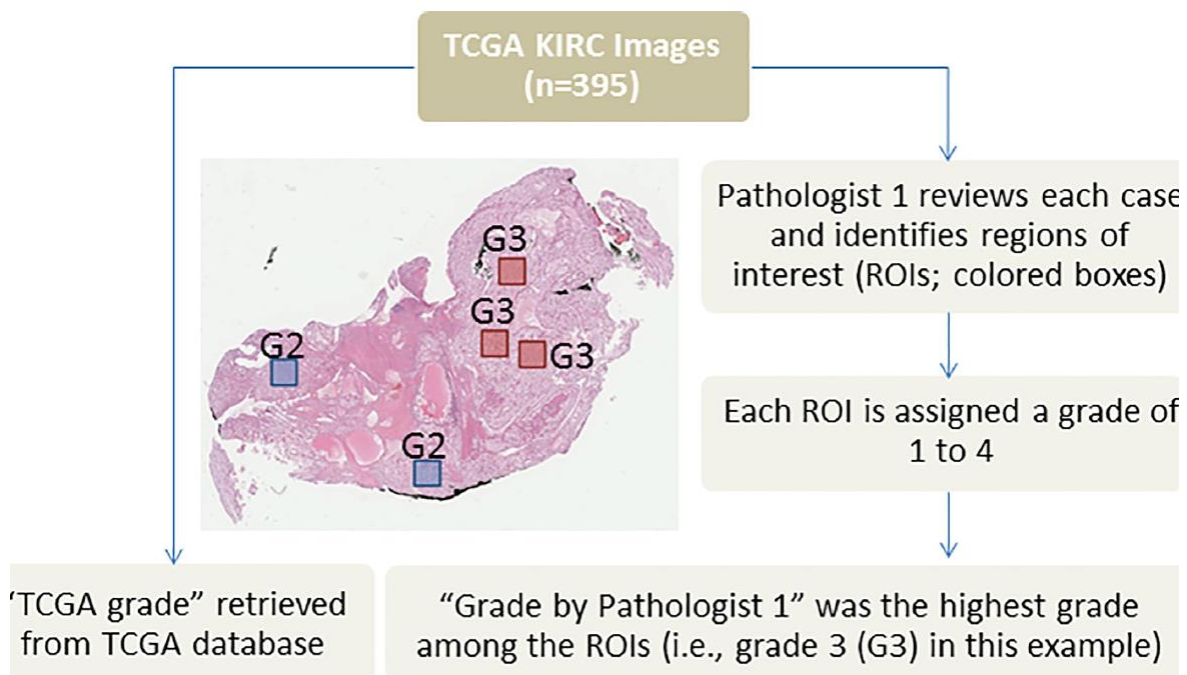
3.1.3 Μέθοδος Tian

Μια άλλη μέθοδος, που θα αναλυθεί στις παρακάτω σελίδες, επικεντρώθηκε στην ταξινόμηση των καρκινικών κυττάρων για μια από τις πιο σύνηθες υπομορφές νεφρικού καρκινώματος, που είναι το clear cell RCC (ccRCC) [25]. Για πάνω από 30 χρόνια, για την ταξινόμηση αυτών των ειδών κυττάρων χρησιμοποιείται η μέθοδος των 4 επιπέδων κατά Fuhrman [26], η οποία ενσωματώνει χαρακτηριστικά όπως το μέγεθος των πυρήνων και η ανωμαλία κάποιων μεμβρανών των πυρήνων. Δυστυχώς, όμως, αυτή η μέθοδος ελλοχεύει κινδύνους μη σωστής ταξινόμησης, ειδικά όταν συνυπάρχουν πολλαπλές μορφές καρκινώματος. Να αναφερθεί ότι η μέθοδος θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο για να γίνει κατανοητή και η εφαρμογή της μεθόδους στο πρακτικό μέρος της παρούσας εργασίας.

Εφαρμογή της Μεθόδου

Οι ερευνητές εφάρμοσαν μια μέθοδο που κατάφερε να ταξινομήσει τα κύτταρα χρησιμοποιώντας μόλις 2 καρκινικά επίπεδα κατά Fuhrman. Συγκεκριμένα:

- Εξετάστηκαν 395 εικόνες που έχουν να κάνουν με το συγκεκριμένο είδος (ccRCC) καρκινώματος.
- Για το στάδιο ταξινόμησης, συνεργάστηκαν και 2 παθολόγοι από διαφορετικά ιατρικά κέντρα
- Οι παθολόγοι, με βάση τις εικόνες αυτές, βαθμολόγησαν το στάδιο του καρκινώματος και ο μεγαλύτερος από τους δύο βαθμούς ήταν αυτός που επιλέχθηκε ώστε να χαρακτηρίζει το συμπεριλαμβανόμενο καρκινικό κύτταρο.

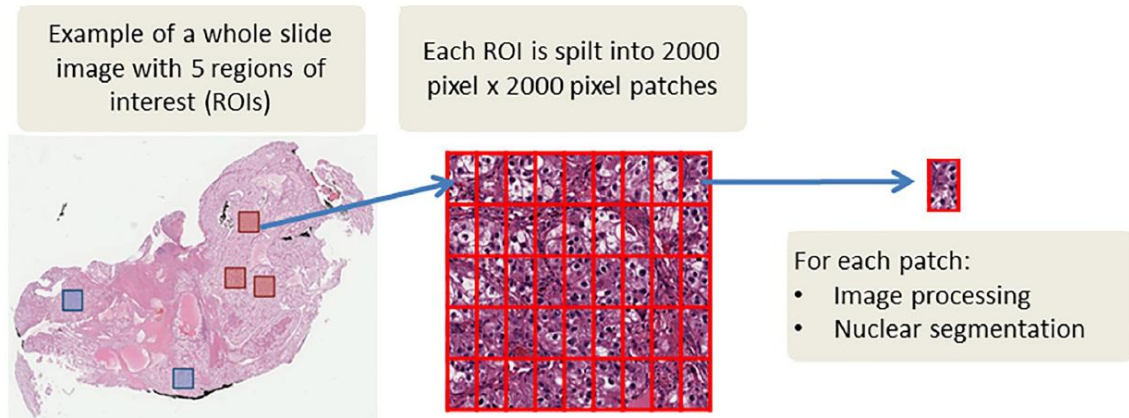


Εικόνα 3.5: Στάδια μεθόδου Tian

Τεχνικές Επεξεργασίας Εικόνων

Στη συνέχεια αυτή της μεθόδου, εφαρμόστηκαν τα παρακάτω βήματα, που έχουν να κάνουν με τον τρόπο που αναλύθηκαν οι ψηφιοποιημένες ιστολογικές εικόνες. Συγκεκριμένα, τα βήματα ήταν τα εξής:

- Από τις 395 εικόνες επιλέχθηκαν 1855 περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROIs)
- Στη συνέχεια, αυτές οι ROI περιοχές διαιρέθηκαν σε υποπαράθυρα (patches) μιας πλήρους εικόνας με ανάλυση 2000×2000 pixel.
- Τα συγκεκριμένα υποπαράθυρα της H&E ιστολογικής χρώσης, μετατράπηκαν στη συνέχεια από τον χρωματικό RGB χώρο στον αντίστοιχο HSV (Υφή, Κορεσμός, Αξία – Hue, Saturation, Value).
- Έπειτα, εφαρμόστηκε η μέθοδος προσαρμοζόμενης κατωφλίωσης (adapting thresholding) για την κατάτμηση των HSV δειγμάτων και με απώτερο σκοπό να διαχωριστούν οι πυρήνες από το υπόβαθρο. Επιπλέον προτιμήθηκε η εφαρμογή του μετασχηματισμού απορροής (watershed) για τον εντοπισμό των ορίων και εν τέλει τον διαχωρισμό αλληλεπικαλυπτόμενων (overlapping) πυρήνων.
- Επετεύχθη περαιτέρω βελτιστοποίηση του εντοπισμού ακμών στους κατατμημένους πυρήνες με την εφαρμογή των μορφολογικών τελεστών.



Εικόνα 3.6: Κατάτμηση εικόνας στη μέθοδο Tian

Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση

Αναφέρθηκε παραπάνω, ότι στην συγκεκριμένη μέθοδο τα δείγματα εικόνων με καρκινώματα χωρίστηκαν σε υποπαράθυρα εικόνας. Από αυτά τα υποπαράθυρα και με βάση την επεξεργασία που έγινε, εξήχθησαν 75 χαρακτηριστικά που εμπίπτουν στα εξής:

- 9 μορφολογικά χαρακτηριστικά: Τα χαρακτηριστικά αυτά αναφέρονται στο σχήμα και στο μέγεθος των πυρήνων των υπό εξέταση κυττάρων και αναφέρονται: 1) στο εμβαδόν (area), 2) στη στρογγυλότητα (roundness), 3) στην επιμήκυνση (elongation), 4) στην επιπεδότητα (flatness), 5) στην περίμετρο (perimeter), 6) στην ισοδύναμη σφαιρική περίμετρος (equivalent spherical perimeter), 7) στην ισοδύναμη σφαιρική ακτίνα (equivalent spherical radius), 8) στον δευτερεύων άξονα της ελλειπτικής διατομής (minor axis of the ellipse fit) και 9) στον πυρήνα του κύριου άξονα της ελλειπτικής διατομής (nuclei major axis of the ellipse fit).
- 15 χαρακτηριστικά αντίθεσης/φωτεινότητας: Τα χαρακτηριστικά αυτά αναφέρονται στη διαφορετικότητα των χρωμάτων που τα διάφορα κύτταρα παρουσίασαν μεταξύ τους. Για να διακριθούν τα χρώματα που αφορούν τα κύτταρα αφαιρέθηκαν τα κανάλια χρωμάτων που αφορούσαν τον HSV χώρο. Για τον διαχωρισμό αυτόν εφαρμόστηκαν στατιστικοί μέθοδοι όπως ο μέσος όρος, η διακύμανση, η τυπική απόκλιση κ.α.
- 48 χαρακτηριστικά υφής (texture): Αυτά τα χαρακτηριστικά αναφέρονται στα διάφορα σχήματα και τύπους των πυρήνων που εμφανίζονται στις εικόνες.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά τροφοδοτήθηκαν σε επτά αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, οι οποίοι αξιολογήθηκαν κατά την ταξινόμηση των ccRCC σταδίων. Ορισμένοι από τους αλγόριθμους περιλάμβαναν μια μηχανή διανυσματικής υποστήριξης (Support Vector

Machine – SVM), ένα νευρωνικό δίκτυο (Neural Network), τον ταξινομητή τυχαίου δάσους (Random Forest) και την μέθοδο παλινδρόμησης Lasso (Lasso regression).

Αποτελέσματα Μεθόδου

Από τα εξαγόμενα διαγνωστικά αποτελέσματα, η μέθοδος παλινδρόμησης Lasso απέδωσε τη μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης και ίση με 83.3%, η οποία ήταν κοντά στα επίπεδα της ημι-ποσοτικής αξιολόγησης των 2 παθολόγων ιατρών. Η συγκεκριμένη βέλτιστη απόδοση προέκυψε από το γεγονός ότι το Lasso μοντέλο εκτέλεσε ένα φιλτράρισμα των 18 πιο πληροφοριακών χαρακτηριστικών (από τα 26 συνολικά), κάτι που μείωσε σημαντικά το φαινόμενο της υπερμοντελοποίησης (overfitting) στα δεδομένα εκπαίδευσης.

3.2 Επεξεργασία με Πλήρη Αυτοματοποιημένη Ανάλυση

Στις παραπάνω παραγράφους αναφέρθηκαν μέθοδοι και προσπάθειες που έγιναν έτσι ώστε να γίνεται αυτόματη η επεξεργασία των εικόνων και ταυτόχρονα η ταξινόμηση των καρκινικών κυττάρων. Σύγχρονες μέθοδοι περιλαμβάνουν προσπάθειες ώστε να χρησιμοποιηθεί η δυνατότητα των υπολογιστικών συστημάτων με τη χρήση της υπολογιστικής νοημοσύνης και των βαθέων νευρωνικών δικτύων (deep neural networks), ώστε να ταυτοποιούν και να ταξινομούν άμεσα, γρήγορα και με μεγάλη ακρίβεια καρκινικά κύτταρα που προέρχονται στη προκειμένη περίπτωση από τους νεφρούς.

3.2.1 Μέθοδος Tabibu

Η μέθοδος Tabibu αποτελεί μια ερευνητική προσπάθεια ταξινόμησης καρκινικών κυττάρων σε νεφρικά δείγματα βιοψίας, βασιζόμενη στην πλήρη αυτοματοποιημένη ανάλυση εικόνων μέσω των συνελκτικών νευρωνικών δικτύων (Convolutional Neural Networks – CNNs) [27]. Η συγκεκριμένη διαδικασία βαθιάς μάθησης (deep learning) επικεντρώθηκε στην ταξινόμηση εφαρμόστηκε σε εικόνες από το έργο “The Cancer Genome Atlas” (TCGA). Το TCGA αναφέρεται ουσιαστικά σε ένα μεγάλο αποθετήριο όπου παρέχει καρκινικά δείγματα πολλαπλών οργάνων, μεταξύ των οποίων και ένα RCC σύνολο δεδομένων της H&E ιστολογικής χρώσης, το οποίο και αναλύθηκε από την παρούσα ερευνητική ομάδα.

Εφαρμογή της Μεθόδου

Όπως προαναφέρθηκε, η διαδικασία της μεθόδου επικεντρώθηκε στην εκπαίδευση των CNN για την αναγνώριση συγκεκριμένων τύπων καρκινικών κυττάρων (ccRCC, PAP και CHR), αλλά και τον διαχωρισμό τους από υγιείς ιστολογικές περιοχές. Συγκεκριμένα,

επιλέχθηκαν: α) 1027 εικόνες για το ccRCC, β) 303 εικόνες για το PAP και γ) 254 για το CHR. Επιλέχθηκαν περαιτέρω 379, 47 και 83 εικόνες από μη-καρκινικές περιοχές για κάθε μία από τις τρεις αναφερθείσες υποκατηγορίες. Για την ταξινόμηση των υποκατηγοριών, οι περιοχές ενδιαφέροντος εξήχθησαν με τη μορφή υποπαραθύρων (patches). Οι εικόνες αυτές υπέστησαν συμπίεση με δυνατότητες μεγέθυνσης κατά $\times 20$ και $\times 40$. Υποπαραθύρα τα οποία παρουσίασαν μέση τιμή pixel μεγαλύτερη από ένα καθορισμένο όριο κατωφλίου αφαιρέθηκαν, ενώ στα υπόλοιπα οι τιμές τους κανονικοποιήθηκαν προτού αυτά τροφοδοτηθούν στο επίπεδο εισόδου (input) των βαθέων CNN.

Εξαγωγή Χαρακτηριστικών και Ταξινόμηση

Για το στάδιο ταξινόμησης, προτιμήθηκε η εκπαίδευση δύο αρχιτεκτονικών CNN, οι οποίες αναφέρονται στα ResNet-18 και ResNet-34 μοντέλα, έχοντας ως στόχο την αναγνώριση δύο από τους τρεις συνολικά τύπους καρκινώματος (ccRCC και CHR), λόγω της έλλειψης επαρκών φυσιολογικών δειγμάτων για το PAP ($n = 47$). Στα αρχικά στάδια, το βέλτιστο ResNet-18 μοντέλο επέδωσε μη-ικανοποιητική ακρίβεια ταξινόμησης ίση με 87.69%, η οποία σύμφωνα με τους ερευνητές προέκυψε λόγω του σημαντικά μη-ισορροπημένου (unbalanced) συνόλου δεδομένων.

Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, χωρίς να χρειαστεί να ορίσουν εξ ολόκληρου από την αρχή μια νέα CNN αρχιτεκτονική, εφάρμοσαν μια υβριδική μέθοδο ονομαζόμενη ως “DAG-SVM”. Συγκεκριμένα, το N-κλάσεων πρόβλημα ταξινόμησης διαιρέθηκε σε $N(N-1)/2$ δυαδικές ταξινομήσεις, με την αντικατάσταση της συνάρτησης ταξινόμησης “softmax” με δυαδικούς SVM ταξινομητές εντός ενός κατευθυνόμενου ακυκλικού γραφήματος (Directed Acyclic Graph – DAG). Ως αποτέλεσμα, τα CNN δίκτυα ήταν πιο εύκολο να γενικεύσουν στα δεδομένα δοκιμής αφού αυτά διασπάστηκαν σε επιμέρους δυαδικά μέρη δεδομένων προς επεξεργασία. Ως αποτέλεσμα, χρησιμοποιώντας πλέον την νέα τεχνική παραμετροποίησης των CNN, η μεθοδολογία ήταν πια σε θέση να διαχωρίσει κανονικά ιστολογικά τμήματα από αντίστοιχα καρκινογενή, καθώς επίσης να εξάγει περιοχές που πρόκειται να επηρεαστούν από τα ήδη καρκινογενή κύτταρα.

Αποτελέσματα Μεθόδου

Χρησιμοποιώντας, λοιπόν, την αυτοματοποιημένη ανάλυση εικόνων βασισμένη στη βαθιά μάθηση, η υβριδική CNN μέθοδος απέδωσε υψηλότερα επίπεδα ακρίβειας ταξινόμησης. Συγκεκριμένα, όσο αφορά την ακρίβεια διαχωρισμού των υγιών από τα καρκινογενή

κύτταρα, που ανήκουν στους τύπους ccRCC και CHR, έφτασε στο 93.39% (με το ResNet-18) και 87.34% (με το ResNet-34), αντίστοιχα.

Επίσης, χάρη στην εκπαίδευση των CNN, η μεθοδολογία παρήγαγε μια συνολική ακρίβεια ταξινόμησης της τάξης του 94.07% στον διαχωρισμό καρκινικών κυττάρων που ανήκουν σε όλες τις τρεις υποκατηγορίες (ccRCC, CHR και PAP). Τέλος, η μέθοδος ήταν σε θέση να δώσει πρόβλεψη ανάκαμψης του ασθενούς βασισόμενη αποκλειστικά στις εικόνες βιοψίας. Και αυτό αποδεικνύει περίτρανα, πόσο χρήσιμη αλλά και αναγκαία είναι η μηχανική μάθηση και συγκεκριμένα οι πλήρως αυτοματοποιημένοι μέθοδοι βαθιάς μάθησης στον εντοπισμό και ανάλυση πάσης φύσεως καρκινώματος.

Κεφάλαιο 4 - Η Μεθοδολογία

4.1 Εισαγωγή

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναδείξει τους τρόπους με τους οποίους γίνεται η διάγνωση καρκινικών μέσω υπολογιστικού συστήματος. Η κατηγοριοποίηση-σταδιοποίηση των καρκινικών κυττάρων γίνεται με μια διαδικασία που είναι γνωστή ως κατά Fuhrman. Αυτή η διαδικασία θα αναλυθεί, έτσι ώστε, να συνδεθεί με τις μεθόδους οπτικής αναγνώρισης τους από τα υπολογιστικά συστήματα.

Η έρευνα της ομάδας της Sarah Fuhrman, έλαβε χώρα τη δεκαετία του '70 με '80. Στη έρευνα συμμετείχαν 103 ασθενείς από το νοσοκομείο βετεράνων της Μινεάπολης (Mineapolis Veteran Administration Hospital) [28]. Από τους ασθενείς αυτούς απομονώθηκαν οι ιστοί με όγκους. Τα δείγματα αυτά τέθηκαν υπό επεξεργασία με βάση μορφολογικούς παράγοντες όπως στάδιο, μέγεθος, μέγεθος πυρήνα κ.ο.κ.

Για να είναι σε θέση η επιστημονική ομάδα να διαχωρίσει τους ιστούς και τους κατατάξει με βάση τις παραπάνω μορφολογικούς παραμέτρους, έπρεπε να βασιστεί και στην κατηγοριοποίηση των όγκων. Βασίστηκαν στο σύστημα του Robson, το οποίο αναφέρει τα εξής:

- Stage I: Καρκίνος σταδίου 1 όταν έχει προσβληθεί το νεφρό αλλά όχι το περινεφρικό λίπος
- Stage II: Είναι ο καρκίνος που έχει διεισδύσει στο περινεφρικό λίπος αλλά περιορίζεται στο περιτοναϊκό μέρος Gelota
- Stage III: Ο καρκίνος σε αυτό το στάδιο έχει επηρεάσει και τους περιφερειακούς λεμφαδένες του νεφρού
- Stage IV: Σε αυτό το στάδιο, ο καρκίνος έχει διεισδύσει σε γειτονικά σπλαχνικά μέρη ή ακόμα έχει κάνει και μεταστάσεις.

Βασιζόμενη η ομάδα της Fuhrman, σε αυτά τα στάδια, προσπάθησαν να φτάσουν σε μια μέθοδο κατά την οποία η οπτική ανάλυση να γίνεται αυτόματα και να μπορεί να κατηγοριοποιήσει τα κύτταρα στα διάφορα στάδια του καρκίνου. Για να γίνει αυτό, βασίστηκαν, όπως έχει ήδη προαναφερθεί σε κάποια μορφολογικά χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα, βασίστηκαν στις εξής παρατηρήσεις για τους όγκους στα κύτταρα. Αρχικά, λοιπόν, χώρισαν τους όγκους σε 4 κατηγορίες ανάλογα με διάφορα κοινά χαρακτηριστικά

που παρουσιάζουν τα κύτταρα μεταξύ τους. Παρακάτω αναφέρονται τα χαρακτηριστικά των κυττάρων ανά κατηγορία όγκου:

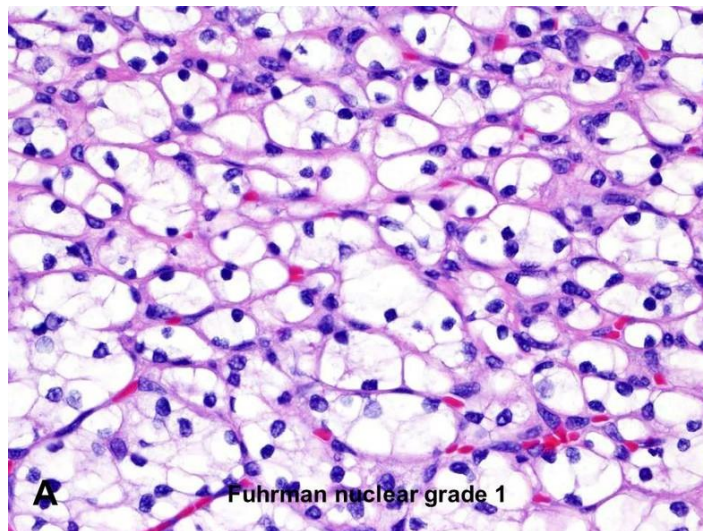
- Οι συμπαγείς όγκοι χαρακτηρίζονται από συστοιχίες κυττάρων μονότονα.
- Οι λεγόμενοι σωληνοειδής όγκοι χαρακτηρίζονται από κύτταρα που μεταξύ τους δημιουργούνται κενά κυψελοειδή.
- Οι θηλώδης όγκοι από κύτταρα που συγκεντρώνονται σε ενδοαγγειακούς χώρους.
- Τέλος, οι spindled όγκοι με σαρκοματοειδή κύτταρα ή σε μορφή ατρακτοειδούς.

Στη συνέχεια, και αφού έχουν παρατηρήσει το σχήμα και την συνέχεια των κυττάρων στις διάφορες μορφές καρκίνου, κατέληξαν σε συγκεκριμένους τύπους κυττάρων από τους οποίους δύναται να απαρτίζεται ένας καρκινικός όγκος. Οι τύποι είναι οι εξής:

- Όγκος που αποτελείται από ποσοστό διανγών κυττάρων της τάξης του 75%
- Όγκος που αποτελείται από κοκκώδη σκουρόχρωμα κύτταρα περιεκτικότητας 75%
- Όγκος που αποτελείται από συνδυασμό διανγών και σκουρόχρωμων κυττάρων με ποσοστό άνω του 25%.

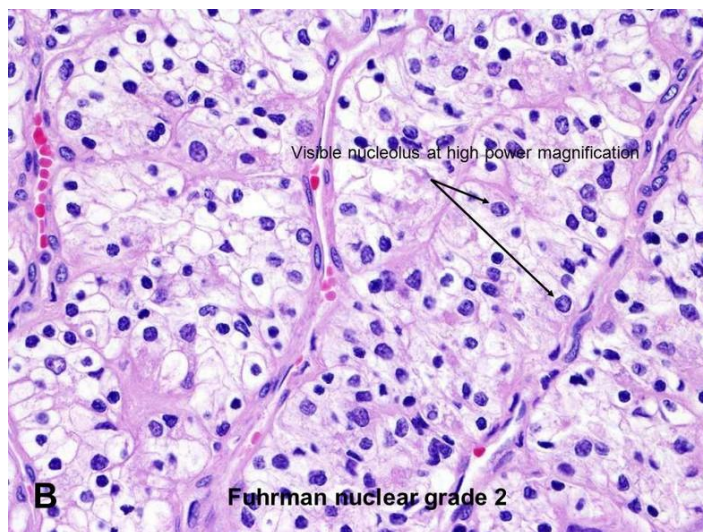
Τέλος, βασιζόμενοι στις παραπάνω παρατηρήσεις, κατέληξαν σε συγκεκριμένη κατηγοριοποίηση των κυττάρων με βάση το μέγεθος των πυρήνων. Η ταξινόμηση αυτή, ακολουθείται ακόμα και σήμερα και συνεισφέρει αρκετά και στην οπτική αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων μέσω των τεχνητών νευρωνικών δικτύων και των αλγορίθμων που εφαρμόζουν στην αρχιτεκτονική τους. Η ταξινόμηση αυτή είναι η εξής:

- Στάδιο 1: Πρόκειται για όγκους που αποτελούνται από κύτταρα σχετικά μικρά σε μέγεθος, περίπου των 10μm, με στρογγυλούς ομοιόμορφους πυρήνες ή ακόμα και απουσία πυρήνων.



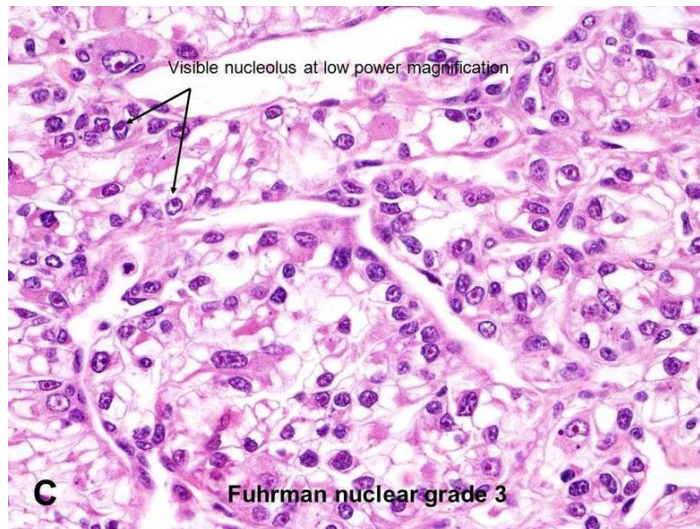
Εικόνα 4.1: Στάδιο 1 κατά Fuhrman

- Στάδιο 2: Οι όγκοι σε αυτή την κατηγορία περιέχουν μεγαλύτερους πυρήνες, συνήθως κοντά στα 15μm και ανιχνεύσιμα με μεγέθυνση στα $\times 400$, με ακανόνιστο σχήμα στο εξωτερικό τους αλλά και στο εσωτερικό τους.



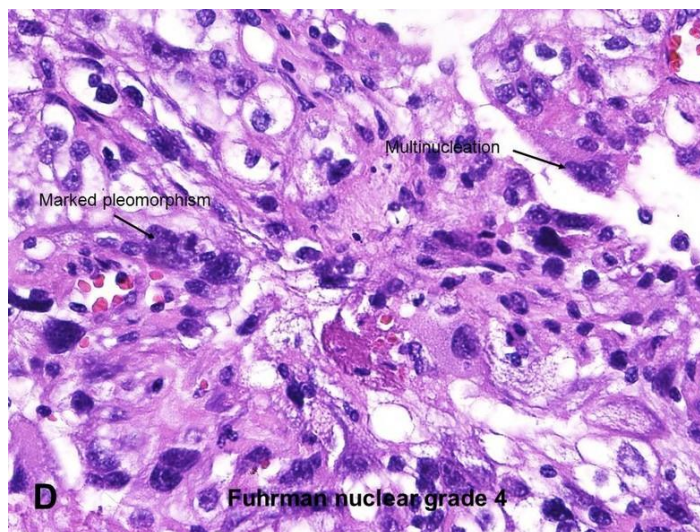
Εικόνα 4.1: Στάδιο 2 κατά Fuhrman

- Στάδιο 3: Σε αυτό το στάδιο, συναντώνται πυρήνες αρκετά μεγαλύτεροι από τα δύο προηγούμενα στάδια, συνήθως φτάνουν στα 20μm και είναι ανιχνεύσιμα με ελάχιστη μεγέθυνση περίπου στο $\times 100$, με αρκετές εμφανείς ανωμαλίες τόσο στο εσωτερικό τους όσο και στο περίβλημά τους, ακόμα και χωρίς ιδιαίτερη μεγέθυνση.



Εικόνα 4.2: Στάδιο 3 κατά Fuhrman

- Στάδιο 4: Σε αυτού του σταδίου καρκινικούς όγκους, παρατηρούνται κύτταρα με παρόμοιες ανωμαλίες εσωτερικά και εξωτερικά, με αυτά του Σταδίου 3, αλλά με επιπλέον χαρακτηριστικά τους πολλαπλούς μικροπυρήνες στο εσωτερικό του καθενός κυττάρου με ακανόνιστο σχήμα και έντονη χρωματική αντίθεση με τα υγιή κύτταρα.



Εικόνα 4.3: Στάδιο 4 κατά Fuhrman

Αυτό που παρατηρείται από την παραπάνω σταδιοποίηση των καρκινικών όγκων στα κύτταρα κατά Fuhrman, είναι ότι ανάλογα το στάδιο απαιτείται και ένα διαφορετικό επίπεδο μεγέθυνσης (magnification). Με τον όρο μεγέθυνση, εννοούμε την ικανότητα, κυρίως των μικροσκοπίων, να μεγεθύνουν την υπό διερεύνηση περιοχή κυττάρων, μεγιστοποιώντας την ικανότητα του ανθρώπινου ματιού.

Στα παραπάνω στάδια, αναφέρθηκαν επίπεδα μεγέθυνσης $\times 100$ καθώς και $\times 400$. Πιο αναλυτικά, εάν παρατηρηθεί κυτταρική ανωμαλία στο επίπεδο $\times 100$, αυτή αναφέρεται σε καρκινικά κύτταρα Σταδίου 3 κατά Fuhrman. Αντιθέτως, σε καρκινικά δείγματα του τελευταίου σταδίου (Στάδιο 4) κατά Fuhrman, το επίπεδο μεγέθυνσης δεν αναφέρεται, αφού οι πυρήνες τους είναι ευδιάκριτοι λόγω του αυξημένου μεγέθους τους. Η μεγέθυνση, λοιπόν, είναι ένα από τα βασικά κριτήρια για την σταδιοποίηση του όγκου και εν τέλει της διάγνωσης του καρκίνου.

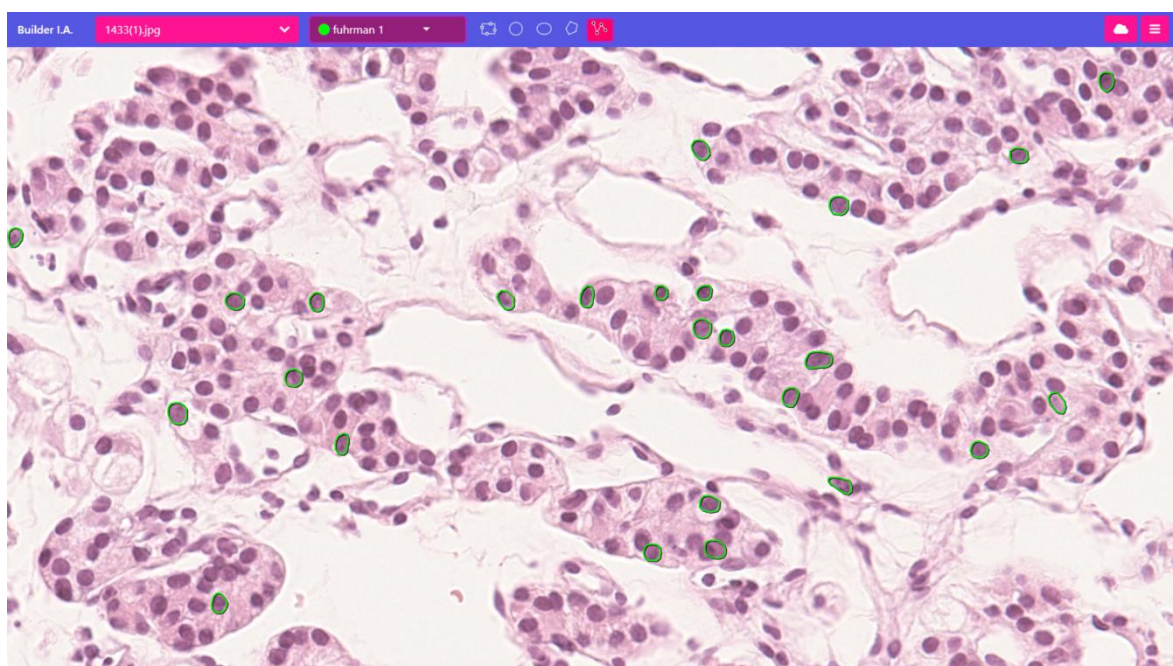
4.2 Σύνολο Δεδομένων Εκπαίδευσης

4.2.1 Επισημείωση ιστολογικών δομών ενδιαφέροντος

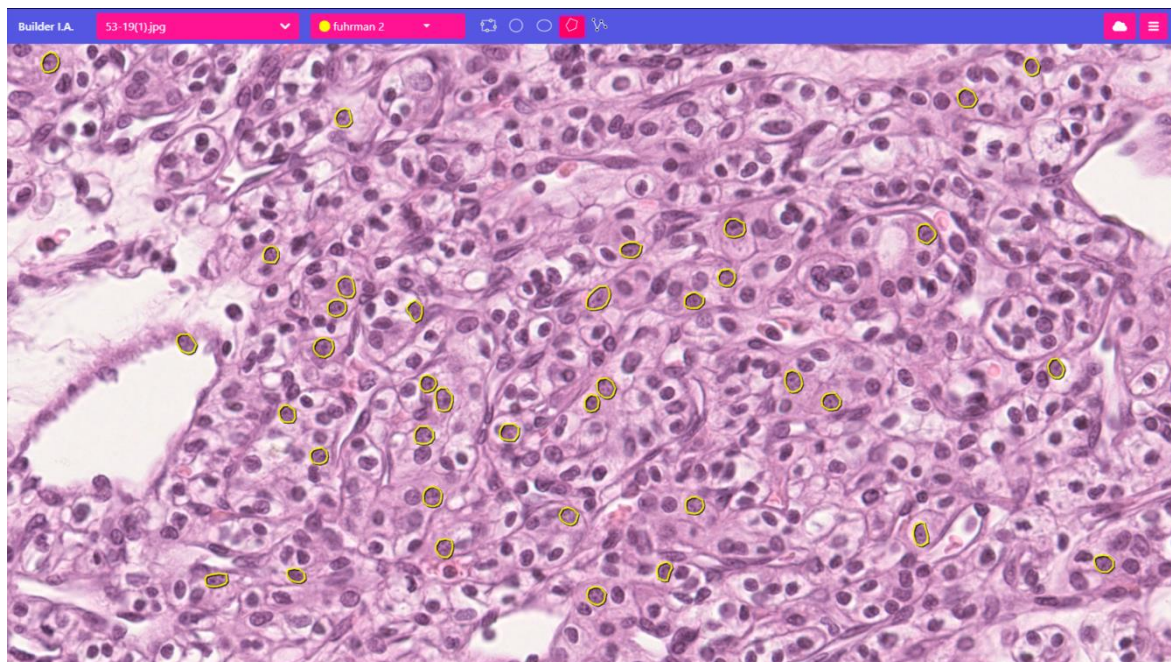
Για την επικύρωση της προτεινόμενης μεθοδολογίας, χρησιμοποιήθηκε ένα σύνολο 37 εικόνων χρώσης H&E, οι οποίες αποτελούνται από νεφρικά ιστολογικά δείγματα ασθενών. Το πλήθος των διαφανειών λήφθηκε από το εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής (ουρολογική κλινική) του θυγατρικού νοσοκομείου Γ. Χατζηκώστα της Ιατρικής σχολής Ιωαννίνων. Έπειτα τα πλακίδια βιοψίας ψηφιοποιήθηκαν με ένα μικροσκόπιο NanoZoomer S210 της εταιρείας Hamamatsu και με δυνατότητα μεγέθυνσης $\times 40$. Ο παρών μικροσκοπικός σαρωτής αποτελεί εξοπλισμό του εργαστηρίου Βιοιατρικής Τεχνολογίας του τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ένα μέρος των δειγμάτων ($n = 7$) παρουσιάζει πυρηνικό βαθμό κακοήθειας Σταδίου 1 κατά Fuhrman, ενώ το υπόλοιπο βαθμό κακοήθειας Σταδίου 2 ($n = 8$) και Σταδίου 3 ($n = 1$) κατά Fuhrman, αντίστοιχα. Εδώ είναι απαραίτητο να τονιστεί ότι οι ληφθείσες εικόνες αποτελούνταν αρχικά από μεγέθη που ξεπερνούσαν τα 10.000×10.000 εικονοστοιχεία. Επομένως, σημαντικό βήμα για την επίτευξη των πειραμάτων της παρούσας beta μεθοδολογίας αποτέλεσε η συμπίεση των εικόνων διατηρώντας την αρχική δυνατότητα μεγέθυνσης $\times 40$, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη κατανομή των πόρων υπολογιστικής ισχύος και μνήμης.

Αφού επετεύχθη συμπίεση των ιστολογικών εικόνων, αυτές μεταμορφώθηκαν σε μια βασιζόμενη στο cloud διαγνωστική πλατφόρμα, μέσω της οποίας έγινε επισημείωση των καρκινικών κυττάρων ενδιαφέροντος. Ο αριθμός διαφορετικών κλάσεων ($n = 3$) που εισήχθη σε κάθε ένα από τα επισημειωμένα καρκινικά δείγματα, αναφέρεται στα διαγνωσμένα, από τους ιατρούς του Γ. Χατζηκώστα, στάδια εξάπλωσης καρκίνου κατά Fuhrman. Η επισημείωση των νεφρικών δειγμάτων έγινε με το δωρεάν προς εγκατάσταση ιστοπαθολογικό εργαλείο “NDP.View 2” της εταιρείας Hamamatsu το οποίο αποτελεί μέρος της νέας νέφους πλατφόρμας.

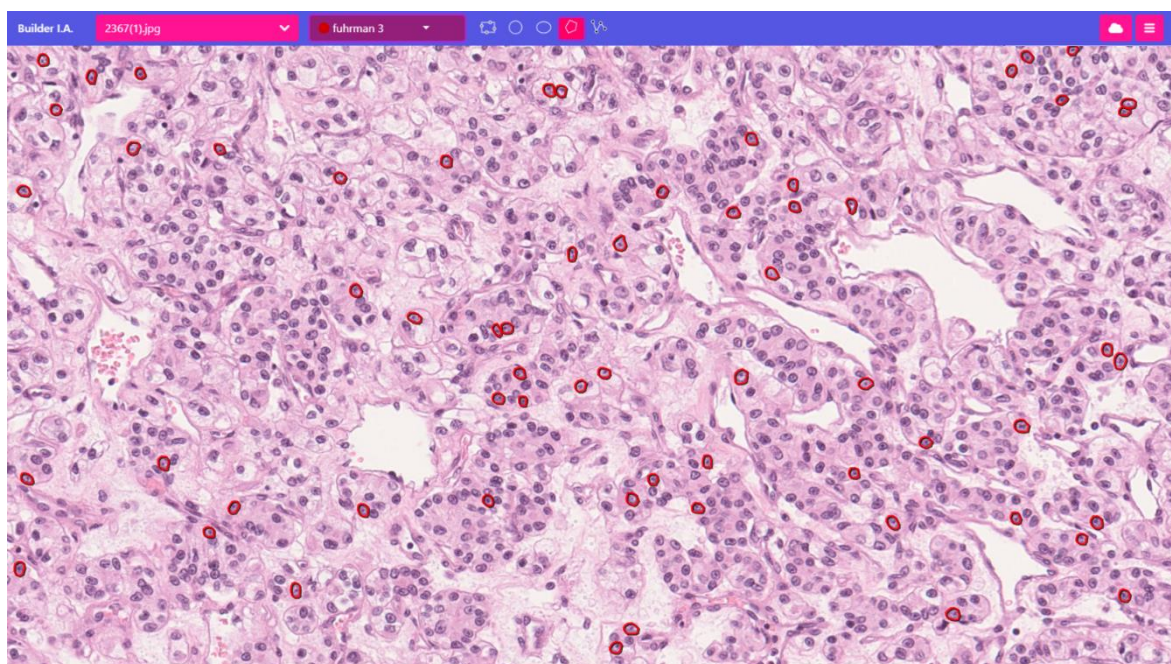
Στις ακόλουθες εικόνες, με τη χειροκίνητη “freehand” τεχνική επιλογής προτύπων, που παρέχεται από το λογισμικό NDP.View 2, εξήχθη ένας κώδικας XML με αυτοματοποιημένο τρόπο, ο οποίος απέδωσε ένα μοναδικό id και τα (x, y) σημεία σχηματισμού του περιγράμματος επισημείωσης για κάθε καρκινική δομή ενδιαφέροντος στην αρχική εικόνα βιοψίας. Επίσης, αποφασίστηκε να προσδοθεί ένα διαφορετικό χρώμα περιγράμματος στις δομές αυτές, ώστε να καταστεί πιο φανερή η διαφοροποίηση των τριών σταδίων νεφρικού καρκίνου κατά Fuhrman. Αναλυτικότερα για τα καρκινικά δείγματα Σταδίου 1 επιλέχθηκε το πράσινο χρώμα περιγράμματος (Εικόνα 4.5), κίτρινο για τα αντίστοιχου Σταδίου 2 δείγματα (Εικόνα 4.6) και κόκκινο για τα Σταδίου 3 (Εικόνα 4.7).



Εικόνα 4.5: Επισημείωση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 1 κατά Fuhrman. Ο διαχωρισμός τους έγινε με την $\times 40$ μεγέθυνση στην ιστολογική εικόνας βιοψίας, με βασικό κριτήριο τον πρώιμο σχηματισμό κυκλικών πυρήνων, ως θολές κουκίδες, εντός των νεφρικών κυττάρων.



Εικόνα 4.6: Επισημείωση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 2 κατά Fuhrman. Ο διαχωρισμός τους έγινε με την $\times 40$ μεγέθυνση στην ιστολογική εικόνας βιοψίας, με βασικό κριτήριο τον πιο εμφανή σχηματισμό κυκλικών πυρήνων εντός των νεφρικών κυττάρων.



Εικόνα 4.7: Επισημείωση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 3 κατά Fuhrman. Ο διαχωρισμός τους έγινε με την $\times 20$ μεγέθυνση στην ιστολογική εικόνας βιοψίας, με βασικό κριτήριο τον έντονο και ακριβή σχηματισμό κυκλικών πυρήνων εντός των νεφρικών κυττάρων.

4.3 Φάση 1: Εκπαίδευση με Επισημειωμένες Περιοχές

4.3.1 Μηχανική Μάθηση και Βαθιά Μάθηση

Σε αυτό το εδάφιο, θα γίνει μια μικρή επεξήγηση της μηχανικής μάθησης (machine learning) και πώς αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανεύρεση καρκινικών νεφρικών κυττάρων στο παραπάνω σύνολο εικόνων βιοψίας. Καταρχάς με τον όρο μηχανική μάθηση εννοείται η μέθοδος κατά την οποία ένα υπολογιστικό σύστημα βασισμένο σε μαθηματικά μοντέλα μπορεί να εξάγει συμπεράσματα χωρίς καθοδήγηση, βασιζόμενο σε αναγνώριση συγκεκριμένων και παρόμοιων προτύπων που ακολουθούν τα δεδομένα.

Η αναγνώριση αυτών των προτύπων ξεπερνάει τις ανθρώπινες ικανότητες για αυτό και η μηχανική μάθηση, ολοένα και πιο συχνά χρησιμοποιείται σε διάφορους κλάδους επιστημών με ιδιαίτερη έμφαση στον τομέα της υγείας. Συγκεκριμένα, η μηχανική μάθηση έχει συνεισφέρει αρκετά στην αναγνώριση χρόνιων αλλά και κρίσιμων παθήσεων μέσω των ψηφιακών εικόνων, προερχόμενες από διαδεδομένες μεθόδους ιατρικής απεικόνισης όπως η υπερηχοτομογραφία (ultrasonography – US) και η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging – MRI), αλλά και μέσω της ανάλυσης μικροσκοπικών εικόνων βιοψίας, οι οποίες αποτελούν το χρυσό πρότυπο τα τελευταία χρόνια στις σύγχρονες κλινικές έρευνες.

Τα τελευταία χρόνια, η βαθιά μάθηση (deep learning), ως μία υποκατηγορία της μηχανικής μάθησης, έχει φέρει μια ραγδαία εξέλιξη στην αυτοματοποιημένη ανάλυση των δεδομένων εισόδου, με την εκπαίδευση νευρωνικών δικτύων μεγαλύτερου βάθους, σε σύγκριση με το συμβατικό πολυεπίπεδο (multilayer) perceptron. Επιπλέον, η εξέλιξη των μοντέρνων αρχιτεκτονικών καρτών γραφικών με τα ενσωματωμένα CUDA cores της NVIDIA, έχει προσδώσει παραλληλισμό στους πολυδιάστατους υπολογισμούς, κάτι που χαρακτηρίζει έντονα τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα της επιβλεπόμενης (supervised) και μη-επιβλεπόμενης (unsupervised) μάθησης. Παρακάτω γίνεται λόγος για τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα τα οποία έχουν δώσει πλήρως αυτοματοποιημένες λύσεις στο πεδίο της υπολογιστικής όρασης.

4.3.2 Συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks - CNNs)

Τα CNN αναφέρονται σε τεχνητά νευρωνικά δίκτυα τα οποία σχεδιάστηκαν να προσαρμόζονται και να λειτουργούν όπως ο οπτικός φλοιός αρκετών ζώων. Με αυτό τον τρόπο, δύναται να εφαρμοστούν στην ανάλυση και ταξινόμηση εικόνων, αλλά και στην ανίχνευση αντικειμένων και σημείων στην εικόνα με συγκεκριμένο ενδιαφέρον κ.ο.κ.

Λειτουργία ενός βαθύου CNN

Ένα τυπικό CNN δίκτυο αποτελείται από μονάδες (νευρώνες) δομημένες σε διαδοχικά (sequential) αλλά και υπολειμματικά (residual) επίπεδα τα όποια συνδέονται μεταξύ τους. Το δίκτυο μαθαίνει με ποιον τρόπο αναπαρίστανται τα δεδομένα εικόνας, παρέχοντας του ένα σύνολο δεδομένων προς εκπαίδευση (training) [29]. Στη συνέχεια, για την εξακρίβωση της επιτυχούς μάθησής του, αυτό εφαρμόζεται σε ένα σύνολο δεδομένου δοκιμής (testing). Αυτά τα δεδομένα εικόνας είναι εκ των προτέρων γνωστά σε κάθε επιστημονική ομάδα που εφαρμόζει ένα βαθύ συνελικτικό μοντέλο και εν τέλει εξετάζει την πιστότητα των αποτελεσμάτων αυτού σε προβλήματα αναγνώρισης περιοχών ενδιαφέροντος σε μια σκηνή.

Η διαδικασία που ακολουθεί το CNN δίκτυο στην ανάλυση μιας εικόνας είναι η εξής:

- Κάθε εικόνα χωρίζεται σε μέρη που κάθε μέρος έχει το δικό του βάρος (weight).
- Στη συνέχεια, η εικόνα σαρώνεται και τα μέρη αυτά συνδυάζονται με βάση τα βάρη τους.
- Εν τέλει, η έξοδος (output) περιλαμβάνει τον συνδυασμό φιλτραρισμένων χαρακτηριστικών που συνθέτουν διάφορα αντικείμενα ενδιαφέροντος.

Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για όλες τις εικόνες εισόδου. Μόλις τα αποτελέσματα δοκιμής είναι ικανοποιητικά, τότε και το CNN είναι σε θέση να εφαρμοστεί και σε πραγματικού κόσμου δεδομένα.

CNN και RCC

Τα CNN, όπως προαναφέρθηκε, εφαρμόζονται με ιδιαίτερη θέρμη στον τομέα της υγείας. Έτσι, λοιπόν, εφαρμόστηκαν και στην ανάλυση εικόνων βιοψίας κυττάρων προερχόμενων από νεφρούς για την πρόγνωση RCC κακοηθειών. Το CNN που χρησιμοποιήθηκε από μια επιστημονική ομάδα είναι το Inception 3. Πρόκειται, για ένα CNN δίκτυο, το οποίο είχε εκπαιδευτεί για την αναγνώριση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών των κυττάρων όπως το σχήμα τους, η ύπαρξη πυρήνων εντός τους, κτλ.

Τεχνικές CNN

Παρακάτω, παρουσιάζονται κάποιες κοινές λειτουργίες και διαδικασίες που εφαρμόζονται στα CNN. Κάποιες από αυτές συνδυάζονται και επαναλαμβάνονται με τη σειρά, ανάλογα την εκάστοτε περίπτωση εφαρμογής.

- Συνέλιξη (Convolution): Αποτελεί μια μαθηματική πράξη η οποία πραγματοποιεί πράξεις εσωτερικού γινομένου στην αρχική εικόνα εισόδου, χάρη στην εφαρμογή πυρήνων εκμάθησης μέσω των οποίων παράγονται οι γνωσιακοί χάρτες χαρακτηριστικών (feature maps) για κάθε σχετιζόμενη περιοχή ενδιαφέροντος.
- Max-pooling: Μια άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται στα CNN, είναι το pooling. Η διαδικασία αυτή εστιάζει στη μείωση του μεγέθους της αναπαράστασης, μειώνοντας ταυτόχρονα τις παραμέτρους και τις υπολογιστικές διαδικασίες στο δίκτυο. Η πιο συνηθισμένη στη συγκεκριμένη διαδικασία είναι το max-pooling [30].
- ReLU (Rectified Linear Unit): Μια μη-γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης όπου αποτελεί συμπληρωματικό πεδίο της συνελκτικής διαδικασίας, κρατώντας όλες τις θετικές τιμές ενεργοποίησης νευρώνων σε ένα βαθύ δίκτυο [31].
- Batch normalization: Η τεχνική αυτή αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα δομικά στοιχεία ενός CNN. Αναφέρεται στην κανονικοποίηση των τιμών ενεργοποίησης η οποία προσδίδει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα, όπως η μείωση το χρόνου εκπαίδευσης και των απαιτήσεων πόρων μνήμης, τα οποία έχουν επιφέρει μια επαυξημένη ακρίβεια ταξινόμησης μέχρι και 25,7% [32].
- Dropout: Μια τεχνική για την εξάλειψη ενός αριθμού τυχαίων νευρωνικών ενεργοποιήσεων κατά την μαθησιακή διαδικασία, έχοντας ως στόχο τη μείωση του βαθμού υπερμοντελοποίησης (overfitting) στα δεδομένα εκπαίδευσης [33].
- Πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο (fully-connected layer): Το οποίο απαρτίζεται από ένα ή περισσότερα πυκνά (dense) επίπεδα με σκοπό την αναγνώριση και ταξινόμηση των περιοχών ενδιαφέροντος [34, 35].

Από την άλλη μεριά, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει ο ταξινομητής, ο οποίος και αυτός αναφέρεται σε συνάρτηση. Σε προβλήματα όπως της παρούσας εργασίας, που το δίκτυο πρέπει να κάνει εντοπισμό και αναγνώριση αντικειμένων από εικόνες, γίνεται λόγος για τη συνάρτηση Softmax. Η συγκεκριμένη συνάρτηση εφαρμόζεται για την εξαγωγή πιθανοτήτων κατά την ταξινόμηση ενός αντικειμένου σε μια κλάση, αλλά και για την εκτίμηση της πιθανότητας σφάλματος η οποία προκύπτει από λανθασμένες αποφάσεις του ταξινομητή και κατ' επέκταση του βαθέου CNN. Η συνάρτηση αυτή έχει τον παρακάτω τύπο:

$$f_j(z) = \frac{e^{z_j}}{\sum_{k \neq j} e^{z_k}} = P(y = j|x) \quad \text{Εξ. 43}$$

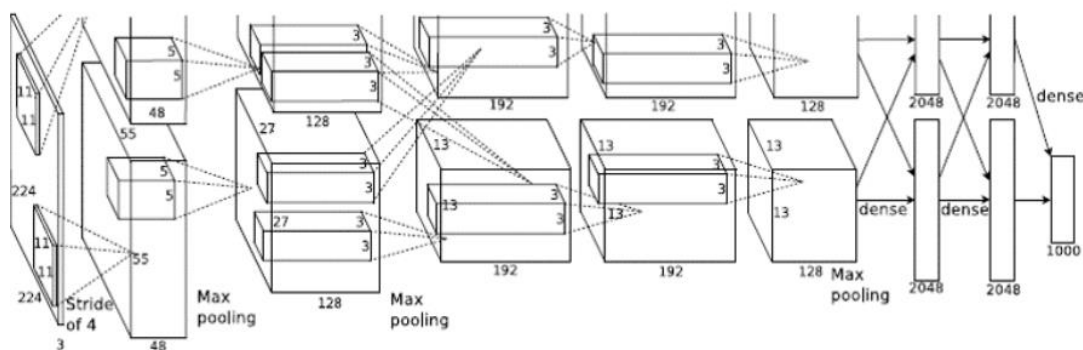
Στη περίπτωση της softmax, η συνάρτηση σφάλματος, γνωστή και ως διασταυρωμένη εντροπία (cross-entropy) δίνεται από τον τύπο [36]:

$$L_i = -\log\left(\frac{e^{f_{y_i}}}{\sum_j f_j}\right) \quad \text{Εξ. 44}$$

4.3.3 Προ-εκπαιδευμένες CNN αρχιτεκτονικές

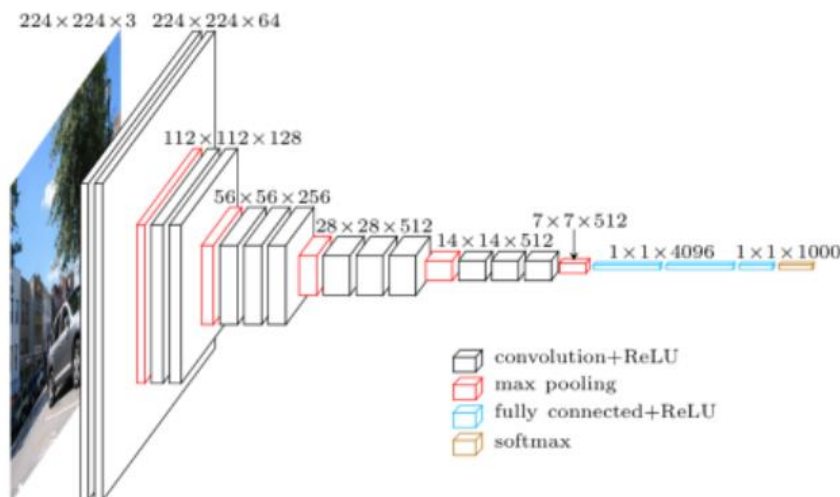
Στις προηγούμενες παραγράφους έγινε αναφορά για τα CNN και τις τεχνικές που ακολουθούνται. Στο πλαίσιο γνωριμίας και αναφοράς της παρούσας εργασίας στα CNN, θα γίνει και μια σύντομη αναφορά σε ευρέως γνωστά και διαδεδομένα μοντέλα CNN [36].

- AlexNet: Το μοντέλο αυτό είναι η πρώτη προσπάθεια εισαγωγής της βαθιάς μηχανικής μάθησης (deep machine learning) στην υπολογιστική όραση, όπου προτάθηκε το 2012. Αποτελείται από ένα σύνολο 5 επιπέδων συνέλιξης και 3 πλήρως συνδεδεμένων.



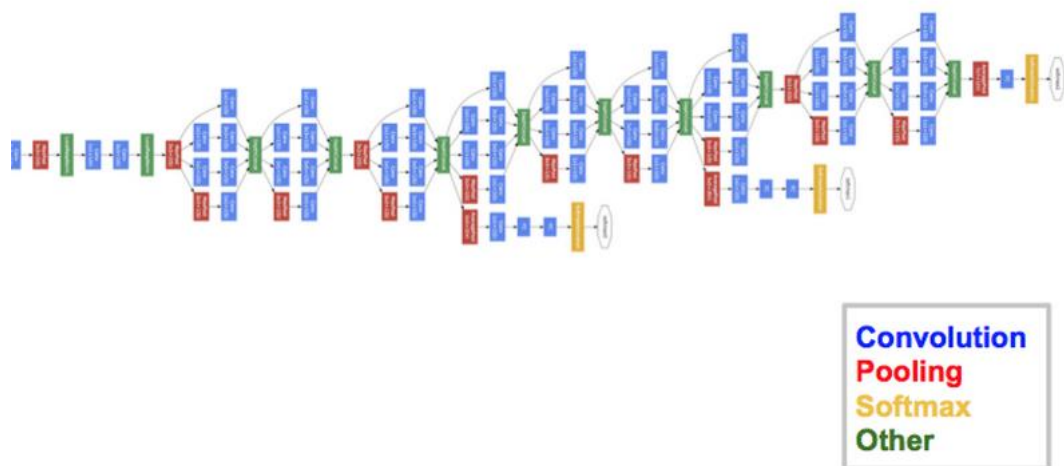
Εικόνα 4.8: Αρχιτεκτονική μοντέλου AlexNet

- VGG-16: Προτάθηκε το 2014 και κέρδισε στον διαγωνισμό υπολογιστικής όρασης ImageNet ILSVRC-2014. Αποτελείται από 16 επίπεδα, εκ των οποίων τα 13 είναι επίπεδα συνέλιξης και τα 3 πλήρως συνδεδεμένα.



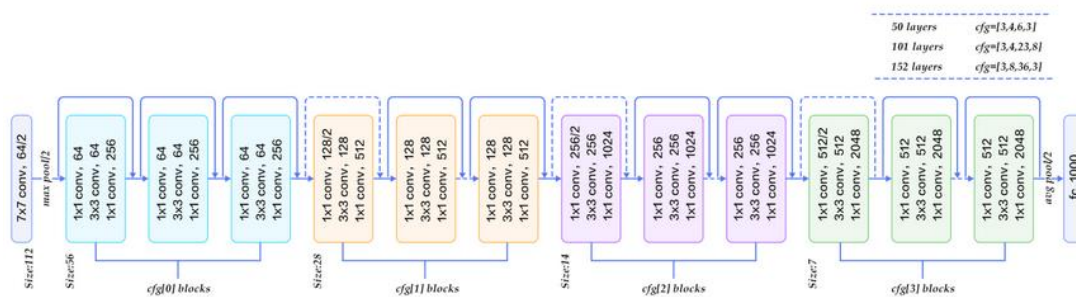
Εικόνα 4.9: Αρχιτεκτονική μοντέλου VGG-16

- GoogleNet: Νευρωνικό δίκτυο που όπως υποδηλώνει το όνομα του προτάθηκε από την Google (2014). Αποτελείται από 22 βαθιά επίπεδα και ένα από τα σημαντικά του πλεονεκτήματα είναι ότι η υπολειμματική (residual) του αρχιτεκτονική η οποία μείωσε τις υπολογιστικές παραμέτρους από τα 60 εκατομμύρια, που χρησιμοποιούνταν στο AlexNet, στα 4 εκατομμύρια [37].



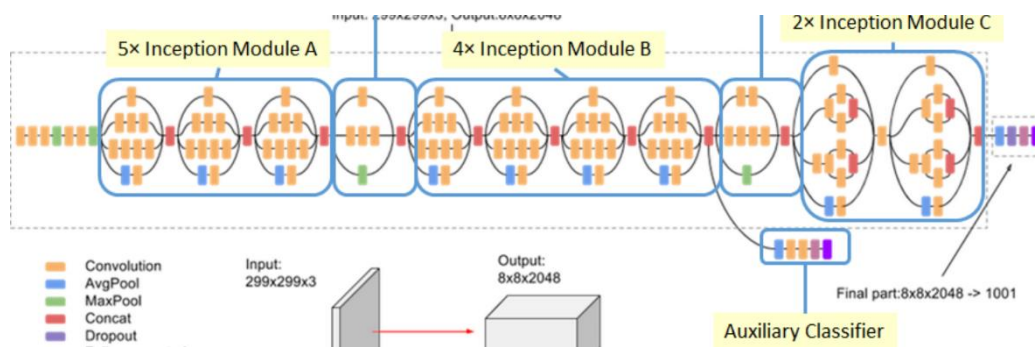
Εικόνα 4.10: Αρχιτεκτονική μοντέλου GoogleNet

- ResNet-50: Προτάθηκε το 2015 και ήδη έχει πάρει θετικές κριτικές. Με χαμηλό ποσοστό λάθους που αγγίζει μόλις το 3,57% στο σύνολο δεδομένων του ImageNet, αποτελεί μια αξιόπιστη επιλογή για τα διάφορα προβλήματα υπολογιστικής όρασης.



Εικόνα 4.11: Αρχιτεκτονική μοντέλου ResNet-50

- Inception-v3: Πρόκειται για μια βελτιωμένη έκδοση του αρχικού GoogleNet (Inception-v1) δικτύου, μειώνοντας τις παραμέτρους σε 42 βαθιά επίπεδα.



Εικόνα 4.12: Αρχιτεκτονική μοντέλου Inception-v3

4.3.4 CNN Αλγόριθμοι για τον εντοπισμό αντικειμένων

Αλγόριθμος R-CNN

Στόχος του αλγορίθμου αυτού είναι ο εντοπισμός συγκεκριμένων αντικειμένων από εικόνες με παράθυρα οριοθέτησης (bounding boxes) και περιλαμβάνει τρία σκέλη. Στο πρώτο σκέλος, ο αλγόριθμος παράγει υποψήφιες περιοχές ανεξάρτητες μεταξύ τους, προσπαθώντας να εντοπίσει την ύπαρξη αντικειμένων ενδιαφέροντος σε αυτές, ώστε να τεθούν υπό επεξεργασία από ένα backbone CNN δίκτυο υποστήριξης. Στο δεύτερο σκέλος, το CNN αναλαμβάνει το φιλτράρισμα ενός διανύσματος χαρακτηριστικών βασισμένο στις παραπάνω περιοχές ενδιαφέροντος (Regions of Interest – ROIs). Τέλος, για την ταξινόμηση αυτών χρησιμοποιείται ο γραμμικός ταξινομητής SVM [38].

Εδώ αξίζει να αναφερθεί, ότι ο αλγόριθμος αυτός δεν σταματάει στην εύρεση της κλάσης του αντικειμένου. Αντιθέτως, στη προσπάθεια του να αποδώσει το βέλτιστο αποτέλεσμα,

θεωρεί το πρόβλημα προς επίλυση ως ένα πρόβλημα απλής παλινδρόμησης και έτσι επαναλαμβάνει τη διαδικασία επιλέγοντας στενότερες περιοχές οριοθέτησης [39].

Αλγόριθμος Fast R-CNN

Στόχος και αυτού του αλγορίθμου είναι η ανίχνευση αντικειμένων από εικόνες. Ο αλγόριθμος αυτός, προτάθηκε έτσι ώστε να αποδώσει στον προηγούμενο, δηλαδή τον R-CNN, βελτιστοποίηση απόδοσης όσο αφορά την ταχύτητα. Ο R-CNN είναι σχετικά αργός και αυτό για δύο λόγους:

- Χρησιμοποιεί ένα εμπρόσθιο πέρασμα (forward pass) για καθεμία από τις συνολικά 2000 πιθανές ROI περιοχές .
- Εκπαιδεύει τρία ξεχωριστά μοντέλα: Το CNN για την εύρεση των χαρακτηριστικών, το SVN και το μοντέλο της απλής παλινδρόμησης για την οριοθέτηση των ROI [39].

Αυτά, λοιπόν, τα δύο προβλήματα ήρθε να λύσει ο αλγόριθμος Fast R-CNN με τη χρήση των SPPnets (Spatial Pyramid Pooling networks). Με τη χρήση των SPPnets, υπολογίζεται ένας συσσωρευτικός χάρτης χαρακτηριστικών βασιζόμενος, όμως, σε ολόκληρη την εικόνα που δέχεται ως είσοδο, και όχι σε συγκεκριμένες περιοχές όπως συμβαίνει στον R-CNN. Στη συνέχεια, από κάθε προτεινόμενο αντικείμενο της εικόνας, παράγεται ένα διάνυσμα χαρακτηριστικών.

Εδώ η εξαγωγή των χαρακτηριστικών γίνεται πρώτα με την αξιοποίηση της διαδικασίας συνέλιξης σε συνδυασμό με την τεχνική max-pooling, με το τελικό αποτέλεσμα να περιλαμβάνει την παραγωγή υποψήφίων περιοχών αντικειμένων συγκεκριμένου μεγέθους [40]. Με την εφαρμογή των παραπάνω η εκπαίδευση του δικτύου γίνεται έως και 2.7 φορές ταχύτερη και οι χρόνοι εντοπισμού αντικειμένων σε μια εικόνα ξεκινούν από 0.10sec [39].

Αλγόριθμος Faster R-CNN

Η εξέλιξη των αλγορίθμων για τον εντοπισμό αντικειμένων σε εικόνες με CNN, οδήγησε, όπως προαναφέρθηκε, σε αλγορίθμους όπως ο R-CNN και την βελτιστοποίηση του σε Fast R-CNN. Παρότι λοιπόν ο τελευταίος αλγόριθμος, τα αποτελέσματα του οποίου παράγονται σε ικανοποιητικό χρόνο, παρουσιάζει μια καθυστέρηση που οφείλεται κυρίως στη μέθοδο Selective Search [41].

Ο Faster R-CNN είναι ένας αλγόριθμος, του οποίου η κεντρική ιδέα είναι να αντικαταστήσει τη διαδικασία του Selective Search με τη χρήση ενός νευρωνικού δικτύου RPN (Region

Proposal Network). Βασική ιδέα είναι η ύπαρξη ενός ολικά συνδεδεμένου επιπέδου που προτείνει τις περιοχές ενδιαφέροντος και τον Fast R-CNN για την επεξεργασία των προτεινόμενων αυτών περιοχών. Ουσιαστικά, ο αλγόριθμος δρα επικουρικά, συμπληρώνοντας με επιπλέον συνελκτικά επίπεδα τα οποία μειώνουν τον αριθμό των περιοχών που πρέπει να συλλέγονται αναδρομικά [39].

Τα RPNs, λοιπόν, δέχονται ως είσοδο μια εικόνα (χωρίς συγκεκριμένο μέγεθος) και παράγει ένα σύνολο από προτεινόμενες ορθογώνιες περιοχές. Οι περιοχές αυτές παράγονται από την διάσπαση του αρχικού δικτύου σε αντίστοιχα μικρότερα. Κάθε ένα από αυτά δέχεται μια περιοχή $n \times n$ από τις παραχθείσες μέσω των συνελκτικών χαρτών τιμές χαρακτηριστικών (convolutional feature map) [41].

Αλγόριθμος Mask R-CNN

Ο αλγόριθμος Mask R-CNN, αποτελεί προέκταση του προηγούμενου αλγορίθμου (Faster R-CNN). Η προέκταση αυτή βασίζεται στη χρήση ενός επιπλέον επιπέδου στη διαδικασία πρόγνωσης περιοχών, ενώ παράλληλα βρίσκεται σε εξέλιξη η αναγνώριση αντικειμένων με παράθυρα οριοθέτησης. Ο αλγόριθμος αυτός στοχεύει κυρίως στην εκπαίδευση του CNN ενώ μπορεί να επεκταθεί και σε οποιοδήποτε άλλη διαδικασία που απαιτεί την αναγνώριση αντικειμένων σε μια εικόνα.

Ο αλγόριθμος αυτός έχει τρία στάδια λειτουργίας. Τα δύο πρώτα είναι αυτά τα οποία υιοθετούνται και από τον αλγόριθμο Faster R-CNN, με το πρώτο στάδιο να συμπεριλαμβάνει τα RPN που προαναφέρθηκαν. Στο δεύτερο στάδιο, παράλληλα γίνεται η πρόγνωση των κλάσεων καθώς επίσης και η εφαρμογή μιας δυαδικής μάσκας μεγέθους $m \times m$ με τιμές 1 ή 0, σε περίπτωση που αυτή περιλαμβάνει ένα αντικείμενο ενδιαφέροντος ή όχι, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης του νευρωνικού δικτύου με τη χρήση του αλγορίθμου Mask R-CNN, υπολογίζεται και η απώλεια σε κάθε RoI. Ο τύπος της απώλειας δίνεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$L = L_{cls} + L_{box} + L_{mask} \quad \text{Εξ. 45}$$

όπου L_{cls} είναι η απώλεια πληροφορίας κατά την ταξινόμηση, L_{box} είναι η απώλεια από την εφαρμογή της τεχνικής του παραθύρου οριοθέτησης (bounding box). Το L_{mask} από την άλλη είναι αυτό που επιτρέπει στο δίκτυο να παράγει μάσκες για κάθε κλάση χωρίς όμως να συσχετίζονται ή να αλληλοκαλύπτονται μεταξύ τους [42].

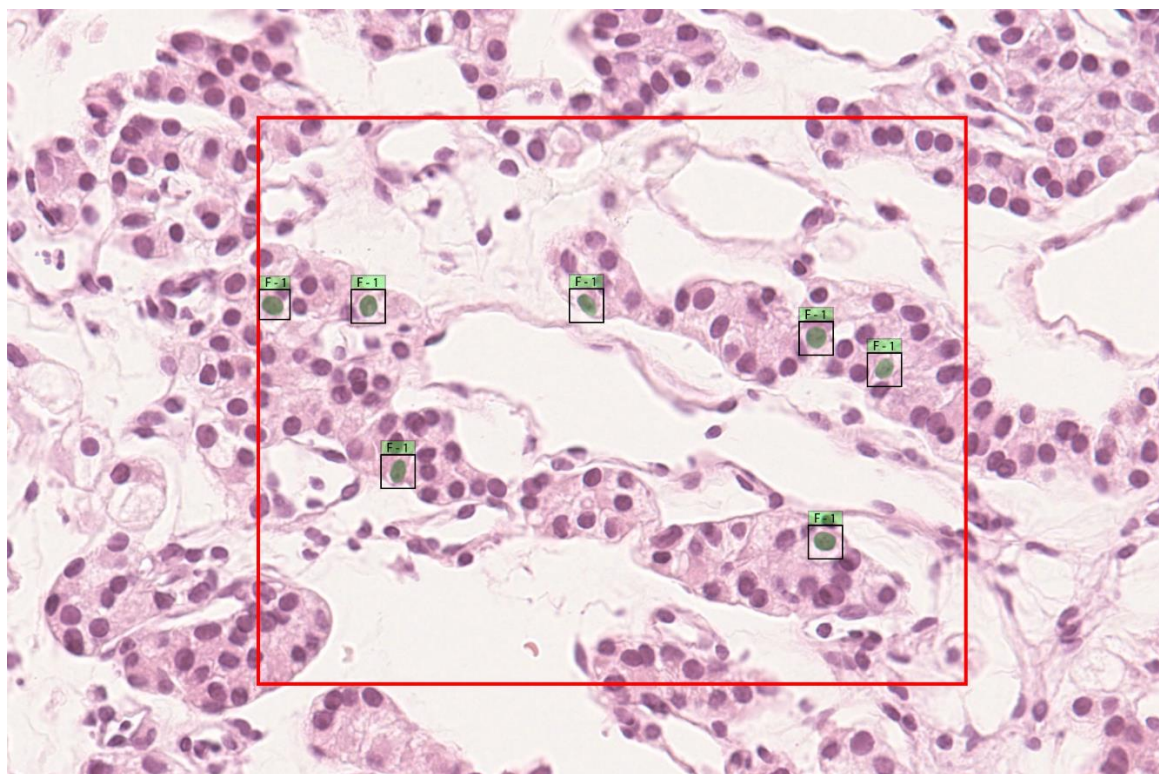
4.4 Φάση 2: Αξιολόγηση Εικόνων από το Εκπαιδευμένο Σύστημα

Στη δεύτερη φάση της μεθόδου τα επισημειωμένα ιστολογικά δείγματα εισήχθησαν στο προ-εκπαιδευμένο ResNet-50 μοντέλο, ως το backbone βαθύ δίκτυο υποστήριξης, μέσω του οποίου ο αλγόριθμος Mask R-CNN προέβη σε κατάτμηση των καρκινικών δειγμάτων και ανίχνευσή τους μέσω των παράθυρων οριοθέτησης (bounding boxes). Μια βασική προτεινόμενη παράμετρος περιλαμβάνει τον αριθμό των εποχών (epochs), με κάθε εποχή να αναφέρεται σε ένα πλήρες πέρασμα του συνόλου εκπαίδευσης, ο οποίος τέθηκε ίσος με 10. Επίσης ο ρυθμός εκμάθησης (learning rate) ίσος με 0.0001 (ή αλλιώς 1×10^{-4}), όπου κυρίως σε συνδυασμό με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης SGDM (Stochastic Gradient Descent with Momentum) σχημάτισαν τη μέθοδο οπισθοδιάδοσης σφάλματος (backpropagation).

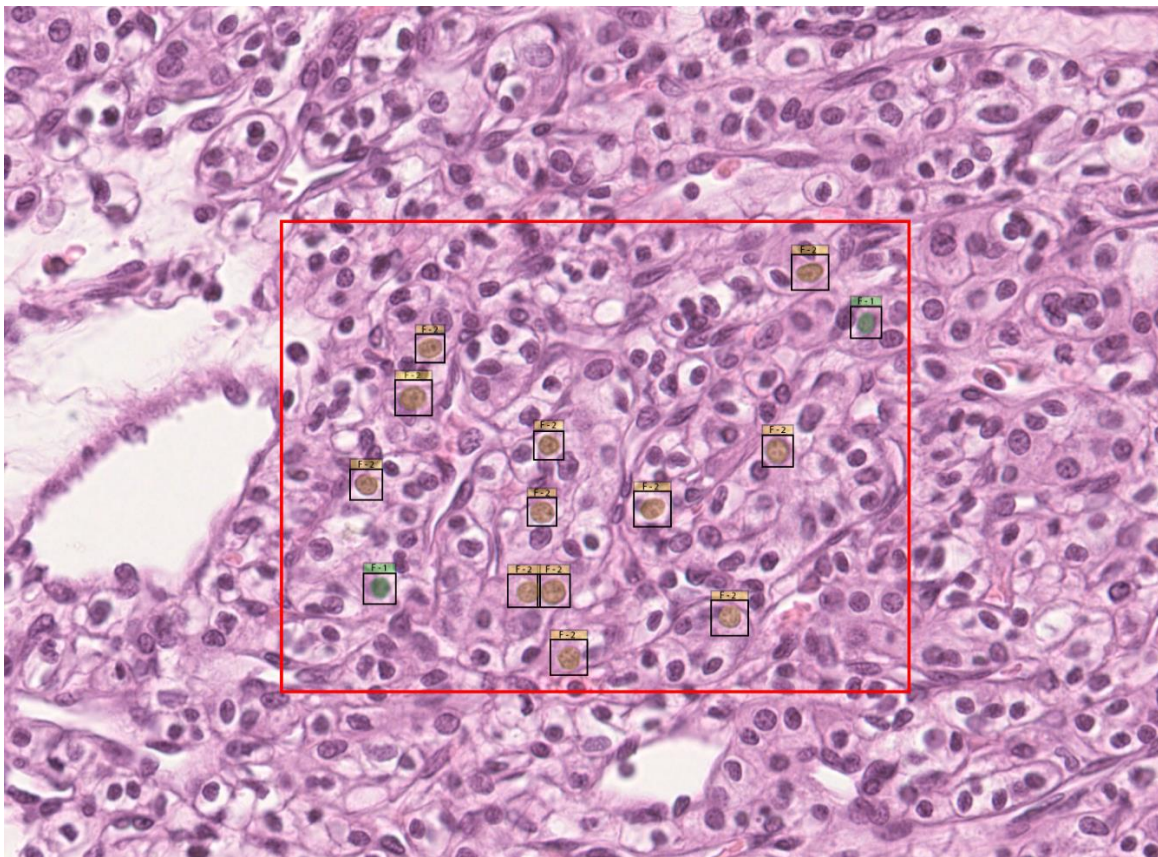
Κεφάλαιο 5 - Αποτελέσματα

Στην παρούσα εργασία όπως έχει επισημανθεί, έχει χρησιμοποιηθεί ένα σύνολο δεδομένων από 37 εικόνες βιοψίας νεφρού χορηγούμενες από το νοσοκομείο Γ. Χατζηκόστα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Βασικό χαρακτηριστικό των πλακιδίων, αποτελεί η συμπερίληψη ενός μόνο ή παραπάνω ιστολογικών δειγμάτων, αποκτώμενων με την επεμβατική μέθοδο λήψης της βελόνας βιοψίας. Η συγκεκριμένη επεμβατική μέθοδος δειγματοληψίας θεωρείται ως το χρυσό πρότυπο από τους κλινικούς, για τον κύριο λόγο ότι μπορεί να οδηγήσει νέες αυτοματοποιημένες μεθόδους στην ακριβή ανίχνευση ανατομικών και κυτταρικών δομών.

Έχοντας εφαρμοστεί η μεθοδολογική προσέγγιση του προηγούμενου κεφαλαίου, στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται ποιοτικά πειραματικά αποτελέσματα. Αυτά βασίζονται σε ενδεικτικά αποτελέσματα μεμονωμένων εικόνων, με σκοπό την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων ανίχνευσης και ταξινόμησης κυτταρικών δομών σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης κατά Fuhrman. Η οπτικοποίηση βασίστηκε σε φιλτραρισμένες εξόδους με πιθανότητες ταξινόμησης καρκινικών κυττάρων άνω του 75%, εντός υποπαραθύρων εικόνας μεγέθους 800×600 pixels και με προκαθορισμένες (x, y) συντεταγμένες.



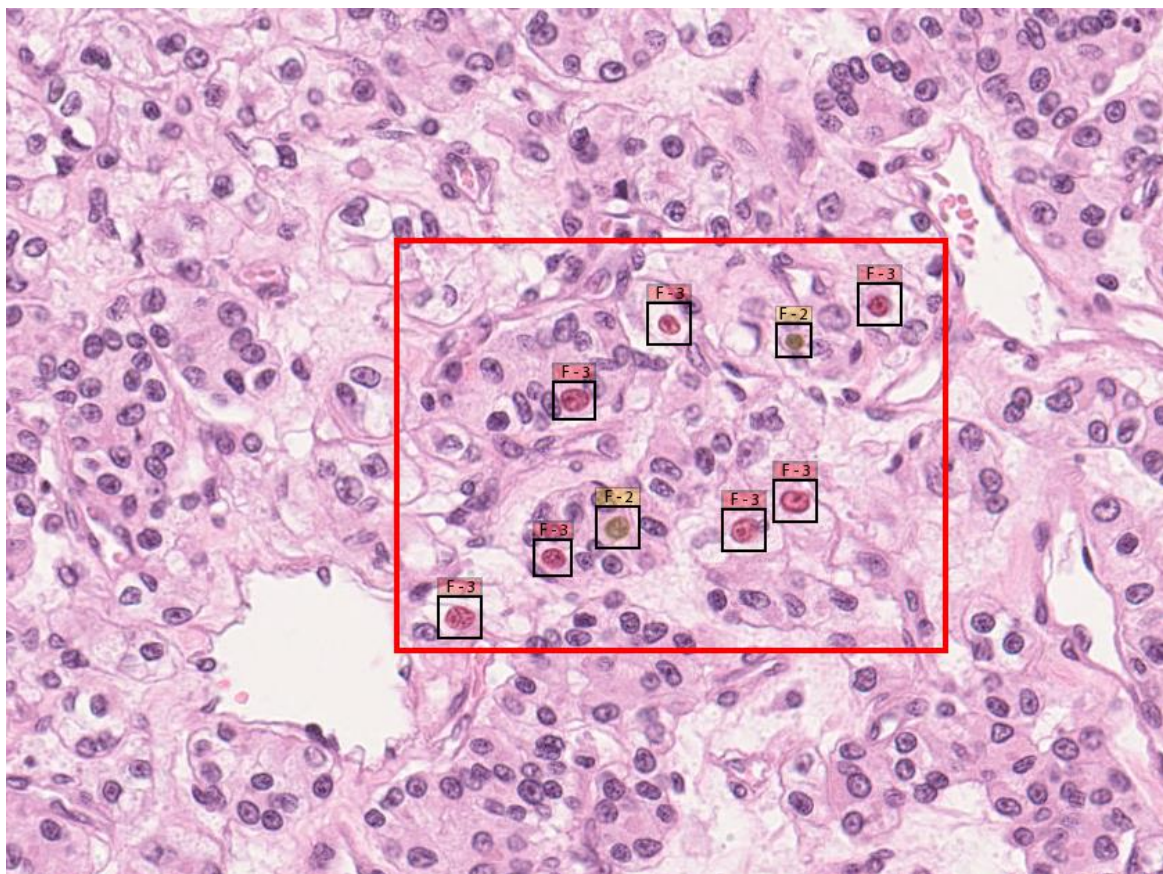
Εικόνα 5.1: Κατάτμηση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 1 κατά Fuhrman και ανίχνευση των δομών ενδιαφέροντος με παράθυρα οριοθέτησης με τον αλγόριθμο Mask R-CNN εντός του ResNet-50 βαθύου backbone μοντέλου.



*Εικόνα 5.2: Ανίχνευση και ταξινόμηση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 2 κατά Fuhrman
σε H&E ιστολογικό δείγμα βιοψίας νεφρού.*

Το H&E ιστολογικό δείγμα της [Εικόνας 5.1](#), απεικονίζει την αποτελεσματικότητα της αναπτυσσόμενης αυτοματοποιημένης μεθόδου ανίχνευσης καρκινικών κυττάρων. Όπως σε αυτή διακρίνεται, χάρη στο φιλτράρισμα των πιθανοτήτων ταξινόμησης έχουν αποκλειστεί επιτυχώς περιπτώσεις ψευδώς θετικής ανίχνευσης, με τον αλγόριθμο Mask R-CNN να οδηγεί στον ακριβή διαχωρισμό δομών με ενδοκυτταρικούς πυρήνες Σταδίου 1 κατά Fuhrman.

Παρομοίως στην [Εικόνα 5.2](#) η ύπαρξη μεγαλύτερων ενδοκυτταρικών πυρήνων οδήγησε τον Mask R-CNN εντός της αρχιτεκτονικής ResNet-50 στην ανίχνευση νεφροκυτταρικών δομών πυρηνικού βαθμού κακοήθειας κατά Fuhrman 2, αλλά και 2 περιπτώσεων κατά Fuhrman 1, αντίστοιχα.



*Εικόνα 5.3: Ανίχνευση και ταξινόμηση καρκινικών κυττάρων Σταδίου 3 κατά Fuhrman
σε H&E ιστολογικό δείγμα βιοψίας νεφρού.*

Ως τελευταίο, το πλήρως αυτοματοποιημένο μοντέλο ανίχνευσης έχει προβεί στον χαρακτηρισμό νεφροκυτταρικών καρκινωμάτων τύπου Fuhrman 3 (Εικόνα 5.3).

Συμπερασματικά, η παραπάνω τεχνική οπτικοποίησης των τριών ιστολογικών εικόνων αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τους παθολόγους ιατρούς, χάρη στην οποία καθίσταται δυνατός ο οπτικός διαχωρισμός μεταξύ των καρκινικών κυττάρων, όπου σε μελλοντικό στάδιο θα οδηγεί επίσης στον υπολογισμό της αναλογίας επικράτησης ιστολογικής κακοήθειας βάσει του διαχωριζόμενου από το φόντο μήκος δείγματος βιοψίας.

Κεφάλαιο 6 - Συμπεράσματα

Η υγεία και η διασφάλιση του καλύτερου τρόπου ζωής είναι πια στόχος της σύγχρονης ιατρικής. Βέβαια, καλείται να ξεπεράσει κάποια εμπόδια όπως ασθένειες που ακόμα δεν έχουν εξαλειφθεί όπως ο καρκίνος και δει ο καρκίνος του νεφρού, ο οποίος είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος που εμφανίζεται σε ασθενείς. Η έγκαιρη διάγνωσή του απαιτεί από τον θεράποντα ιατρό και την αντίστοιχη εμπειρία. Αλλά επειδή ουσιαστικά γίνεται λόγος για κύτταρα, το ανθρώπινο μάτι δεν είναι σε θέση να ξεχωρίσει τα καρκινικά κύτταρα από τα υγιή, ιδίως στο αρχικό τους στάδιο. Σε αυτή τη φάση, εισάγονται μέθοδοι επεξεργασίας και ανάλυσης ιατρικών εικόνων, για την εξάλειψη διαγνωστικών εμποδίων που προκύπτουν από τις υποκειμενικές ερμηνείες των παθολόγων ιατρών.

Στην παρούσα εργασία, λοιπόν, έγινε μια προσπάθεια παρουσίασης μεθόδων ψηφιακής επεξεργασίας εικόνας, μηχανικής και βαθιάς μάθησης που στοχεύουν στην αναγνώριση κυττάρων του νεφρικού καρκινώματος. Στη συνέχεια της εργασίας, επετεύχθη η εκπαίδευση της ResNet-50 αρχιτεκτονικής βαθέου συνελκτικού δικτύου, η οποία οδήγησε τον αλγόριθμο κατάτμησης και εντοπισμού Mask R-CNN στην σταδιοποίηση δομών πυρηνικού βαθμού κακοήθειας κατά Fuhrman. Η μέθοδος Fuhrman βασίζεται σε διάφορες παραμέτρους όπως είναι το μέγεθος των πυρήνων εντός των κυττάρων, το χρώμα τους κ.ο.κ. Η σταδιοποίηση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί και σε άλλες ερευνητικές προσπάθειες, οι οποίες επικεντρώνονται στην βέλτιστη απόδοση των νεφρικών εικόνων βιοψίας.

Επισημαίνεται ότι η παρούσα αναπτυσσόμενη μεθοδολογία αποτελεί ένα beta στάδιο υλοποίησης μιας βασιζόμενης στο cloud διαγνωστικής πλατφόρμας στην ψηφιακή ιστοπαθολογία. Μελλοντικές επεκτάσεις της θα επικεντρωθούν στην ανάδειξη των βέλτιστων παραμέτρων εκπαίδευσης του Mask R-CNN δικτύου, αλλά και στην δοκιμή τους σε ολόκληρες ιστολογικές εικόνες βιοψίας.

Όλες οι παραπάνω προσπάθειες αναφοράς και ανάλυσης αυτοματοποιημένων διαγνωστικών μεθόδων, έγιναν με απώτερο σκοπό να αναδειχθούν οι τεχνικές υπολογιστικής όρασης, με τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα να παίζουν πλέον καθοριστικό ρόλο στην βελτίωση των μεθόδων αξιολόγησης των ψηφιακών εικόνων. Κλείνοντας, το μέλλον είναι ιδιαίτερα υποσχόμενο καθώς χάρη στην εφαρμογή των συνελκτικών νευρωνικών δικτύων, επενδύονται περισσότερες έρευνες για την βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων στο πεδίο της ψηφιακής επεξεργασίας στην ιατρική απεικόνιση.

Βιβλιογραφία

- [1] Γ. Δαΐκος, “Λήψη Ιστορικού και Κλινική Εξέταση στην Παθολογία”, Εκδόσεις Καλλίπος, 2015
- [2] “Ιατρική Ορολογία – Νεφρός”, ιatronet ([link](#))
- [3] Η. Ιωαννίδης, “Ανατομία του Νεφρού” ([link](#))
- [4] “Ανατομία και ιστολογία του ανθρώπου – Ουροποιητικό σύστημα” ([link](#))
- [5] Ποιες είναι οι λειτουργίες των νεφρών”, Θεσσαλική Νοσηλευτική, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης ([link](#))
- [6] Α. Μπέκος, Α. Ανδρέου, “Λιθίαση του Ουροποιητικού: Σύγχρονη Χειρουργική Αντιμετώπιση”, Πανεπιστήμιο Α.Π.Θ ([link](#))
- [7] Νεφροί και Λειτουργία Ουροποιητικού Συστήματος: Διαταραχές και Ασθένειες”, Lab Tests Online ([link](#))
- [8] Θ. Καραγκούνης, “Καρκίνος του Νεφρού - Νεφροκυτταρικό Καρκίνωμα” ([link](#))
- [9] Ν. Μπαϊμπάς, “Τι είναι ο Καρκίνος του Νεφρού;” ([link](#))
- [10] Γ. Τζιρίτας, “Ψηφιακή Επεξεργασία Εικόνων”, Πανεπιστήμιο Κρήτης ([link](#))
- [11] “Οφθαλμός”, ΤΕΙ Θεσσαλίας ([link](#))
- [12] R. C. Gonzalez, R. E. Woods, “Digital Image Processing, 3rd Edition”, Prentice Hall, ISBN: 978-0131687288, 2008
- [13] “Σημειακή Επεξεργασία”, ΤΕΙ Κρήτης ([link](#))
- [14] Α. Κυριαζής, “Ανάλυση και Επεξεργασία Εικόνων: Τεχνικές για τη Βελτίωση Αντίθεσης Ιατρικών Εικόνων”, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2014 ([link](#))
- [15] “Αποκατάσταση Εικόνας” ([link](#))
- [16] Π. Καρβέλης, “Digital Image Processing, Αποκατάσταση εικόνας - Αφαίρεση θορύβου” ([link](#))
- [17] Ν. Τσαπατσούλης, “Κατάτμηση Εικόνων: Ανίχνευση Ακμών και Κατάτμηση με Κατωφλίωση”, ([link](#))

- [18] Ν. Γιαννακέας, “Επεξεργασία Εικόνας και Βίντεο” ([link](#))
- [19] Π. Καρβέλης, “Digital Image Processing: Μορφολογική Επεξεργασία Εικόνας” ([link](#))
- [20] Κ. Νίνος, “Ανάπτυξη Μεθόδων Ανάλυσης Ψηφιακού Σήματος και Εικόνας και Αναγνώριση Προτύπων σε Ιατρικές Εφαρμογές”, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2015 ([link](#))
- [21] Ε. Α. Μυλωνά, “Image Analysis and Processing with Applications in Proteomics and Medicine”, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2014 ([link](#))
- [22] S. Waheed, R. A. Moffitt, Q. Chaudry, A. N. Young, M. D. Wang, "Computer Aided Histopathological Classification of Cancer Subtypes", IEEE 7th International Symposium on BioInformatics and BioEngineering, Cambridge - Boston, Massachusetts, USA, October 15-17, doi: 10.1109/BIBE.2007.4375608, 2007
- [23] Q. Chaudry, S. H. Raza, A. N. Young, M. D. Wang, "Automated Renal Cell Carcinoma Subtype Classification Using Morphological, Textural and Wavelets Based Features", Journal of Signal Processing Systems, vol. 55, is. 1, pp. 15-23, doi: 10.1007/s11265-008-0214-6, 2009
- [24] K. Tian, C. A. Rubadue, D. I. Lin, M. Veta, M. E. Pyle, H. Irshad, Y. J. Heng, "Automated Clear Cell Renal Carcinoma Grade Classification with Prognostic Significance", PLoS one, vol. 14, is. 10, pp. e0222641, doi: 10.1371/journal.pone.0222641, 2019
- [25] N. P. Pavinkurve, K. Natarajan, A. J. Perotte, "Deep Vision: Learning to Identify Renal Disease with Neural Networks", Kidney International Reports, vol. 7, is. 4, doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.023, 2019
- [26] Q. Chaudry, S. H. Raza, Y. Sharma, A. N. Young, "Improving Renal Cell Carcinoma Classification by Automatic Region of Interest Selection", Proceedings of the 8th IEEE International Conference on Bioinformatics and Bioengineering, Athens, Greece, October 8-10, doi: 10.1109/BIBE.2008.4696796, 2008
- [27] S. Tabibu, P. K. Vinod, C. V. Jawahar, "Pan-Renal Cell Carcinoma Classification and Survival Prediction from Histopathology Images using Deep Learning", Scientific Reports, vol. 9, is. 1, doi: 10.1038/s41598-019-46718-3, 2019
- [28] S. A. Fuhrman, L. C. Lasky, C. Limas, "Prognostic Significance of Morphologic Parameters in Renal Cell Carcinoma", The American Journal of Surgical Pathology, vol. 6, is. 7, pp. 655-663, doi: 10.1097/00000478-198210000-00007, 1982

- [29] R. Prabhu, “Understanding of Convolutional Neural Network (CNN) - Deep Learning”, 2018 ([link](#))
- [30] H. Pokharna, “The Best Explanation of Convolutional Neural Networks on the Internet!”, 2016 ([link](#))
- [31] SuperDataScience Team, “Convolutional Neural Networks (CNN): Step 1(b) - ReLU Layer”, 2018 ([link](#))
- [32] W. Jung, D. Jung, B. Kim, Sunjung Lee, W. Rhee, J. H. Ahn, "Restructuring Batch Normalization to Accelerate CNN Training", arXiv, Computer Science - Computer Vision and Pattern Recognition, arXiv:1807.01702v2, 2018
- [33] J. Brownlei , “A Gentle Introduction to Dropout for Regularizing Deep Neural Networks”, 2018 ([link](#))
- [34] missinglink.ai, “Convolutional Neural Networks - Fully Connected Layers in Convolutional Neural Networks: The Complete Guide”, ([link](#))
- [35] tutorialspoint, “Keras - Dense Layer” ([link](#))
- [36] Κ. Παναγιώτου, “Εφαρμογή των CNN για Αναγνώριση και Εντοπισμό Αντικειμένων & Υλοποίηση στο Ενσωματωμένο Σύστημα Jetson-TK1”, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2016 ([link](#))
- [37] S. Das, “CNN Architectures: LeNet, AlexNet, VGG, GoogLeNet, ResNet and more...”, 2017 ([link](#))
- [38] R. Girshick, J. Donahue, T. Darrell and J. Malik, "Rich Feature Hierarchies for Accurate Object Detection and Semantic Segmentation", Computer Vision and Pattern Recognition, arXiv: 1311.2524, 2014
- [39] Ι. Σ. Αθανασιάδη, “Μετάδοση Γνώσης Βαθιών Συνελκτικών Νευρωνικών Δικτύων για Εντοπισμό Αντικειμένων σε Ενσωματωμένα Συστήματα Πραγματικού Χρόνου”, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, 2018 ([link](#))
- [40] R. Girshick, "Fast R-CNN", arXiv, Computer Science - Computer Vision and Pattern Recognition, arXiv: 1504.08083, 2015
- [41] S. Ren, K. He, R. Girshick and J. Sun, "Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks", arXiv, Computer Science - Computer Vision and Pattern Recognition, arXiv:1506.01497, 2016

- [42] K. He, G. Gkioxari, P. Dollar and R. Girshick, "Mask R-CNN", arXiv, Computer Science - Computer Vision and Pattern Recognition, arXiv:1703.06870, 2018