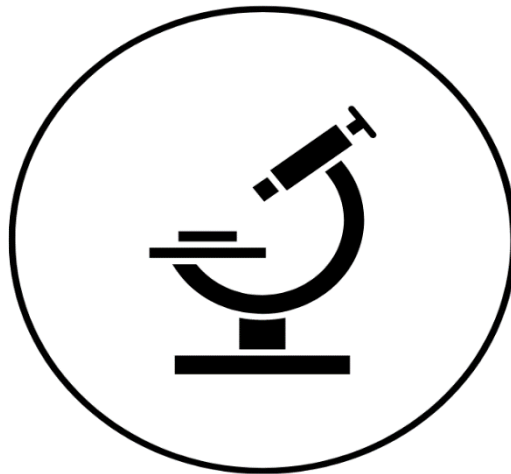




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ
UNIVERSITY OF PIRAEUS

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διαχείριση εικόνων ιστοπαθολογίας από διαφορετικά
εργαστήρια με χρήση GANs για κανονικοποίηση χρώσης**



Ζησιμάτου Έλενα – Παναγιώτα

**Επιβλέπων Καθηγητής:
Ηλίας Μαγκλογιάννης**

Πειραιάς 2022

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Ηλία Μαγκλογιάννη καθώς και τον υποψήφιο διδάκτορα κύριο Αθανάσιο Καλλιπολίτη για τη συνεχή καθοδήγησή τους και για τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχαν προκειμένου να ολοκληρωθεί με επιτυχία η παρούσα διπλωματική εργασία.

Οφείλω επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την υποστήριξή τους και την αμέριστη πίστη τους σε εμένα.

Per aspera ad astra.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 Ανάλυση του προβλήματος	9
1.2 Δομή της Διπλωματικής Εργασίας	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	16
2.1 Βιβλιογραφική Επισκόπηση	16
2.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο	27
2.2.1 Βαθιά Μηχανική Μάθηση	27
2.2.2 Είδη Μηχανικής Μάθησης	28
2.2.3 Επιβλεπόμενη μάθηση (Supervised Learning).....	28
2.2.4 Μη Επιβλεπόμενη μάθηση (Unsupervised Learning).....	29
2.2.5 Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning).....	29
2.3 Νευρωνικά Δίκτυα.....	30
2.4 Συνελκτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Convolutional Neural Networks).....	32
2.5 Αρχιτεκτονικές Συνελκτικών Νευρωνικών Δικτύων	34
2.5.1 ResNet	34
2.5.2 DenseNet	35
2.5.3 VGG – 16	35
2.6 Generative Adversarial Networks (Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα)	36
2.7 Discriminative vs. Generative Modeling	39
2.8 Zero Sum Game (Παιχνίδι Μηδενικού Αθροίσματος)	40
2.9 Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα & Συνελκτικά Νευρωνικά Δίκτυα	42
2.10 Conditional GANs.....	42
2.11 Data Augmentation (Επαύξηση Δεδομένων)	44
2.12 CycleGAN.....	45
2.13 Αρχιτεκτονική του CycleGAN	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Μεθοδολογία	55
3.1 Μεθοδολογία.....	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Πειράματα	58
4.1 Υλοποίηση – Υποδομή.....	58
4.2 1ο Σύνολο Δεδομένων – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database).....	58
4.3 2ο Σύνολο Δεδομένων – IDC (Invasive Ductal Carcinoma)	61
4.4 Προεπεξεργασία Δεδομένων	63

4.5 Διαχωρισμός Δεδομένων σε Υποσύνολα	64
4.6 Επαύξηση Δεδομένων – Data Augmentation	66
4.7 Μετρικές Αξιολόγησης	66
4.8 Επιλογή Αρχιτεκτονικής	68
4.9 Αξιολόγηση του μοντέλου – IDC (Invasive Ductal Carcinoma) - ResNet	70
4.10 Αξιολόγηση του μοντέλου – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) – ResNet	73
4.11 GAN – CycleGAN	75
4.12 Stain Normalization	77
4.13 Αξιολόγηση του μοντέλου – VGG – 16	78
4.14 Αξιολόγηση του μοντέλου – CNN from scratch	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	83
5.1 Συμπεράσματα	83
5.2 Επίλογος – Μελλοντικές Προσεγγίσεις	87
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	88

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

<i>Εικόνα 1: Απεικόνιση που έχει δημιουργηθεί από τον Mikael Häggström και δείχνει την ανατομία ενός υγιή μαστού.....</i>	9
<i>Εικόνα 2: 12 δείγματα εικόνων από το σύνολο δεδομένων για τον καρκίνο του μαστού BreakHis (Breast Cancer Histopathological Dataset).....</i>	10
<i>Εικόνα 3: Run times για την κανονικοποίηση χρώσης εικόνων</i>	20
<i>Εικόνα 4: Μεταφορά «ατμόσφαιρας» από πίνακα σε φωτογραφία.....</i>	21
<i>Εικόνα 5: Παράδειγμα Style Transfer.....</i>	22
<i>Εικόνα 6: Season Image Translation</i>	24
<i>Εικόνα 7: Μεταφορά του οπτικού στυλ μια εικόνας (color distribution) σε μια άλλη εικόνα στα δεδομένα μας</i>	25
<i>Εικόνα 8: Είδη Μηχανικής Μάθησης</i>	28
<i>Εικόνα 9: Διάγραμμα ενός κόμβου</i>	31
<i>Εικόνα 10: Διάγραμμα που παρουσιάζει ένα πολύ απλό Νευρωνικό Δίκτυο</i>	32
<i>Εικόνα 11: Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο – Convolutional Neural Network.....</i>	33
<i>Εικόνα 12: DenseNet με τρία πυκνά block.....</i>	35
<i>Εικόνα 13: Αρχιτεκτονική του VGG - 16 (32).....</i>	36
<i>Εικόνα 14: Το VGG - 16 αποτελείται από 16 convolutional layers</i>	36
<i>Εικόνα 15 & 16: Τρόπος λειτουργίας των GANs.....</i>	38
<i>Εικόνα 17: Μοντελοποίηση Διάκρισης: Classification / Κατηγοριοποίηση</i>	39
<i>Εικόνα 18: Παραγωγικό Μοντέλο: Παράγει παράδειγμα</i>	40
<i>Εικόνα 19: Αρχιτεκτονική GAN.....</i>	41
<i>Εικόνα 20: Generator Model</i>	43
<i>Εικόνα 22: Paired & Unpaired Images (34).....</i>	45
<i>Εικόνα 23: CycleGAN (33)</i>	46
<i>Εικόνα 24: Generator στο CycleGAN</i>	47
<i>Εικόνα 25: Discriminator στο CycleGAN.....</i>	47
<i>Εικόνα 26: Cycle Consistency</i>	49
<i>Εικόνα 27: Summer – Winter & Winter – Summer (34).....</i>	50
<i>Εικόνα 28: PatchGAN discriminator (36)</i>	51
<i>Εικόνα 29: Identity Mapping</i>	53
<i>Εικόνα 30: Ενημέρωση των βαρών του πρώτου generator μέσω του composite_model... ..</i>	53
<i>Εικόνα 31: Επιλογή μη πραγματικής εικόνας από το image pool για να δοθεί σαν είσοδος στον discriminator A</i>	54
<i>Εικόνα 33: Ροή Εργασιών - Pipeline</i>	57

Εικόνα 34: BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) πριν υποστεί crop	59
Εικόνα 35: BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database)	59
Εικόνα 36: BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database): παρουσίαση των δεδομένων με δομημένο τρόπο	60
Εικόνα 37: BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database): Imbalanced Δεδομένα	60
Εικόνα 38: IDC (Invasive Ductal Carcinoma) Dataset (35)	62
Εικόνα 39: IDC (Invasive Ductal Carcinoma) Dataset	63
Εικόνα 40: IDC (Invasive Ductal Carcinoma) Dataset – Imbalanced Δεδομένα	63
Εικόνα 41: Διαχωρισμός train (80%) και test set (20%)	65
Εικόνα 42: Confusion Matrix – Πίνακας Σύγκρισης	67
Εικόνα 43: Network Pipeline	68
Εικόνα 45: Αξιολόγηση μοντέλου για το IDC	71
Εικόνα 46: Classification Report CNN – IDC dataset	72
Εικόνα 47: Plot for Learning rate	72
Εικόνα 48: Αξιολόγηση μοντέλου για το BreakHis	74
Εικόνα 49: Classification Report CNN – BreakHis dataset	74
Εικόνα 50: Αποτελέσματα από την εκπαίδευση του CycleGAN	76
Εικόνα 51: AtoB_generated_plot_009945	76
Εικόνα 52: AtoB_generated_plot_011934	77
Εικόνα 53: Models – For AtoB	77
Εικόνα 54: Classification Report CNN – BreakHis Dataset μετά το Stain Normalization	78
Εικόνα 55: Classification Report CNN VGG - 16 – IDC Dataset	79
Εικόνα 56: Classification Report CNN VGG - 16 – BreakHis Dataset	79
Εικόνα 57: Classification Report CNN VGG -16 – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) Dataset after Stain Normalization	80
Εικόνα 58: Classification Report CNN from scratch – IDC (Invasive Ductal Carcinoma)	81
Εικόνα 59: Classification Report CNN from scratch – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database)	81
Εικόνα 60: Classification Report CNN from scratch – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) after Stain Normalization	82
Εικόνα 61: Οι ακρίβειες (accuracies) για κάθε CNN	85

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Μεγάλα Δεδομένα και Αναλυτική» του Τμήματος Ψηφιακών Συστημάτων του Πανεπιστημίου Πειραιά.

Ως προς το περιεχόμενο της, πραγματεύεται τη δημιουργία μίας ροής για την κανονικοποίηση της χρώσης (stain normalization) εικόνων καρκίνου του μαστού που προέρχονται από διαφορετικά εργαστήρια ψηφιακής παθολογοανατομίας και κατ' επέκταση από τους διαφορετικούς ψηφιακούς εκτυπωτές – σαρωτές των εργαστηρίων αυτών.

Στον τομέα της ψηφιακής παθολογοανατομίας η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση των κακοηθειών που εντοπίζονται σε ιστοπαθολογοανατομικές ιατρικές εικόνες υψηλής ανάλυσης (Whole Slide Images), αποτελεί ζήτημα υψίστης σημασίας για τις ζωές χιλιάδων ασθενών. Όταν αναφερόμαστε στο Whole Slide Imaging εννοούμε τη σάρωση μιας πλήρους αντικειμενοφόρου πλάκας μικροσκοπίου και στη δημιουργία ενός ενιαίου ψηφιακού αρχείου υψηλής ανάλυσης. Αυτό επιτυγχάνεται με τη λήψη πολλαπλών μικρών τμημάτων εικόνας πολύ υψηλής ανάλυσης και τη μετέπειτα συναρμολόγηση τους για τη δημιουργία μιας πλήρους εικόνας ιστολογικής τομής. Εξαιτίας των διαφορετικών συνθηκών αλλά και των διαφορετικών μηχανημάτων που χρησιμοποιούνται για τη συλλογή και την ψηφιοποίηση των εικόνων αυτών (διαφορετικές προδιαγραφές παραγωγής εικόνων Whole Slide Images από εκτυπωτή σε εκτυπωτή), σε συνδυασμό με το μεγάλο όγκο των δεδομένων και το γεγονός πως η ιατρική ομάδα μπορεί να βρίσκεται αρκετά μακριά από τον ασθενή, είναι μεγάλη η ανάγκη αυτοματοποίησης των διαδικασιών ανίχνευσης του καρκίνου με την βοήθεια της τεχνολογίας (Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης).

Επιπλέον οι εικόνες διαθέτουν διαφανή χαρακτηριστικά τα οποία με την κατάλληλη διαδικασία χρώσης αποκτούν χρωματικές διαφορές με σκοπό την αναγνώριση συγκεκριμένων οπτικών προτύπων. Η συγκεκριμένη διαδικασία επίσης διαφοροποιείται από εργαστήριο σε εργαστήριο ανάλογα με τις απεικονιζόμενες κυτταρικές δομές. Αυτές οι χρωματικές διαφορές όμως δυσχεραίνουν το έργο των Αλγορίθμων Μηχανικής Μάθησης.

Στο πλαίσιο αυτό, πέρα του Αλγορίθμου Μηχανικής Μάθησης με σκοπό την κατηγοριοποίηση (classification) των εικόνων σε καλοήθεις και κακοήθεις, που γίνεται με την χρήση Συνελκτικών Νευρωνικών Δικτύων (CNNs), είναι αναγκαία η χρήση ενός συστήματος προεπεξεργασίας για την κανονικοποίηση των ψηφιακών εικόνων που προέκυψαν, από διαφορετικά εργαστήρια και λήφθησαν κάτω από διαφορετικές συνθήκες.

Αρχικά αναπτύσσονται τρία διαφορετικά συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNNs), το πρώτο με τη αξιοποίηση της ResNet αρχιτεκτονικής, το δεύτερο αποτελεί ένα παράδειγμα VGG – 16, προεκπαιδευμένου νευρωνικού και το τρίτο νευρωνικό δίκτυο έχει δημιουργηθεί από την αρχή (from scratch), για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας. Σκοπός είναι να γίνει μια σύγκριση μεταξύ των παραπάνω νευρωνικών και των δυνατοτήτων γενίκευσής τους. Στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής αξιοποιούνται οι δυνατότητες των παραγωγικών αντιπαλικών δικτύων (GANs) για την κανονικοποίηση της χρώσης (stain normalization) εικόνων προερχόμενων από διαφορετικά εργαστήρια, προκειμένου να επιτευχθούν καλύτερα και πιο αξιόπιστα αποτελέσματα στην κατηγοριοποίηση των εικόνων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα πρέπει να δοθεί στο γεγονός πως αν και ο τομέας της Μηχανικής Μάθησης έχει σημειώσει τρομερή ανάπτυξη και εξέλιξη, πολλές φορές η σωστή και αξιόπιστη κατηγοριοποίηση

(classification) των εικόνων, για παράδειγμα, σε καρκινικές και μη καρκινικές, μπορεί να αποδειχτεί εξαιρετικά δύσκολη και χρονοβόρα διαδικασία. Η διαφορετική κατανομή χρώματος (color distribution) δημιουργεί προβλήματα όσον αφορά την γενίκευση (generalization) για το συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο. Όταν θα κληθεί να προχωρήσει σε κατηγοριοποίηση εικόνων που δεν έχει ξαναδεί από διαφορετικό εργαστήριο, τα αποτελέσματα των προβλέψεων θα είναι ανακόλουθα και η ακρίβεια (accuracy) πολύ χαμηλή. Γίνεται κατανοητό, πως είναι επιτακτική ανάγκη η έγκαιρη και έγκυρη διαχείριση των εικόνων παθολογοανατομίας, καθώς είναι σημαντικό το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να μπορεί άμεσα να έχει αξιόπιστα αποτελέσματα. Αυτή η ανάγκη γίνεται κρίσιμη, όταν γίνεται λόγος για εικόνες που αφορούν την ύπαρξη ή όχι καρκινικών κυττάρων, όπου εκεί ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι μεγάλος. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μάλιστα για τον γυναικείο πληθυσμό. Σύμφωνα με το [1], ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως. Σίγουρα υπάρχουν κάποια μέτρα πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόβλεψης που μπορούν να ληφθούν, παρόλα αυτά τίποτα δεν είναι πιο αποτελεσματικό από τη τριτογενή πρόβλεψη, την πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση της ασθένειας και των υποτροπών της, μέσω της συστηματικής παρακολούθησης και των τακτικών ελέγχων (follow-ups). Έχοντας προσωπική εμπειρία, με άτομο της οικογένειάς μου, με τη νόσο, ήθελα από την πρώτη στιγμή να εξετάσω τις δυνατότητες και τη συμβολή της Μηχανικής Μάθησης, της Βαθιάς Μηχανικής Μάθησης καθώς και το κατά πόσο η κανονικοποίηση χρώσης μέσω των Αντιπαλικών Παραγωγικών Δικτύων (GANs) μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη «μάχη» ενάντια στην «ύπουλη» ασθένεια.

Η ερευνητική διαδικασία ξεκίνησε με την επιλογή τριών διαφορετικών συνελκτικών νευρωνικών δικτύων (CNNs).

Τα δύο πρώτα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα είναι προεκπαιδευμένα. Το πρώτο είναι το Residual Neural Network (ResNet) το οποίο αποτελεί το νευρωνικό δίκτυο με τις περισσότερες αναφορές για τον 21^ο αιώνα, είναι από τα πιο σύγχρονα και χρησιμοποιήθηκε για να κερδίσει τον διαγωνισμό ImageNet του 2015. Το δεύτερο είναι το VGG – 16 το οποίο επίσης ξεχώρισε στο διαγωνισμό ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge με πολύ υψηλό ποσοστό ακρίβειας, 92,7% [2], κερδίζοντας την 1^η και 2^η θέση στον διαγωνισμό του 2014, στις κατηγορίες ανίχνευσης αντικειμένων (object detection) και ταξινόμησης εικόνων (image classification) αντίστοιχα. Το τελευταίο μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε δημιουργήθηκε από την αρχή (CNN from scratch) και έγιναν οι κατάλληλες παραμετροποιήσεις προκειμένου να βελτιωθεί η ακρίβεια των αποτελεσμάτων του. Όσον αφορά την κανονικοποίηση χρώσης, αξιοποιήθηκαν τα Αντιπαλικά Παραγωγικά Δίκτυα, και πιο συγκεκριμένα το CycleGAN για την μεταφορά της χρωματικής κατανομής (color distribution) του δευτέρου dataset, στη χρωματική κατανομή του πρώτου.

Οι δοκιμές έδειξαν πως ενώ τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα παρουσιάζουν ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά την κατηγοριοποίηση των εικόνων του συνόλου δεδομένων στο οποίο εκπαιδεύονται, δεν καταφέρνουν να γενικεύσουν σε καινούριες εικόνες ενός συνόλου δεδομένων που το μοντέλο δεν έχει ξαναδεί. Διαπιστώθηκε πως για το καινούριο σύνολο δεδομένων τα αποτελέσματα και στις τρεις περιπτώσεις παρουσίασαν σημαντική χειροτέρευση.

Εδώ, θα αξιοποιηθεί το Παραγωγικό Αντιπαλικό Δίκτυο (GAN) CycleGAN, το οποίο θα επιφορτιστεί με το έργο να μεταμορφώνει τις χρωματικές διαφορές σε μία εικόνα έτσι ώστε

οι απεικονιζόμενες κυτταρικές δομές να έχουν κοινή απόχρωση ανεξαρτήτως της προέλευσης τους.

Τέλος, η παραγόμενη από το CycleGAN εικόνα θα εισάγεται μέσα στη ροή εργασίας και θα βελτιώνει το εξαγόμενο αποτέλεσμα σε σύγκριση με την αρχική είσοδο.

Παρατηρείται πως υπάρχει σημαντική βελτίωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων και στις τρεις κατηγορίες μετά την κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization). Το μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης σημειώθηκε για το CNN from scratch (υπήρξε μία βελτίωση της τάξεως του 20%), ενώ πιο αποδοτικό όσον αφορά το χρόνο εκπαίδευσης καθώς και το τελικό ποσοστό ακρίβειας που επιτεύχθηκε (61%) είναι το VGG – 16.

Διαπιστώνεται πως η κανονικοποίηση χρώσης συμβάλει καθοριστικά στην ικανότητα των μοντέλων να γενικεύουν και να παράγουν έτσι βελτιωμένα αποτελέσματα. Ενώ όσον αφορά τα μοντέλα, παρατηρήθηκε μεγάλη εξοικονόμηση υπολογιστικών πόρων και χρόνου στα προεκπαιδευμένα μοντέλα ResNet και VGG – 16, με το δεύτερο να σημειώνει και καλύτερα ποσοστά ακρίβειας. Το CNN from scratch καταλήγει να είναι η ιδανικότερη επιλογή για την παραγωγή πιο βελτιωμένων αποτελεσμάτων. Παράλληλα, επιδέχεται παραμετροποιήσεις σε αντίθεση με τα δύο πρώτα μοντέλα, γεγονός που επιτρέπει την πλήρη προσαρμογή με βάση το πρόβλημα και τα σύνολα δεδομένων του προβλήματος.

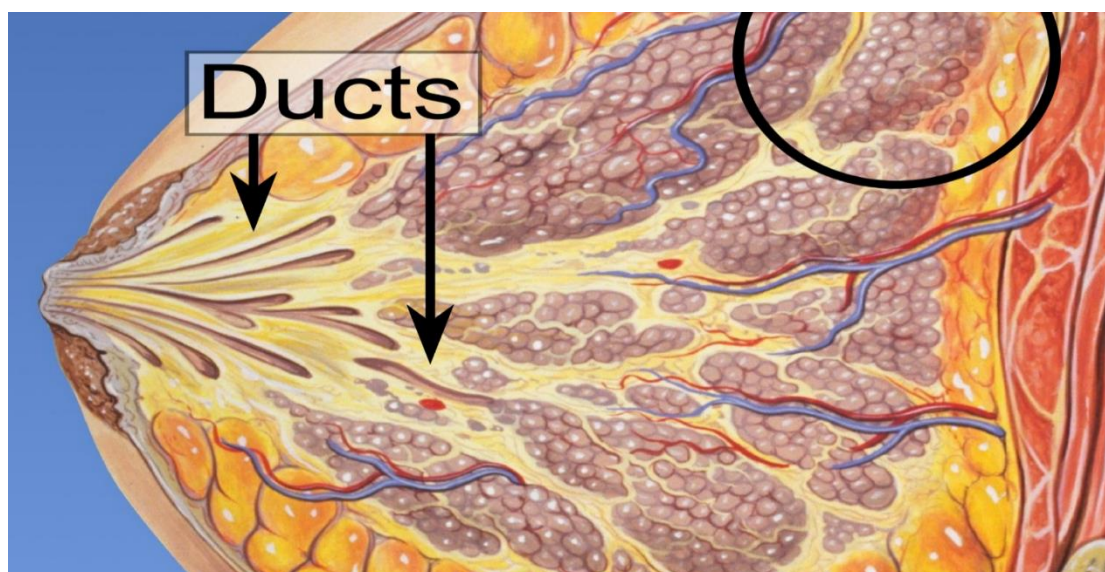
Λέξεις Κλειδιά: Κανονικοποίηση Χρώσης - Stain Normalization, Συνελκτικά Νευρωνικά Δίκτυα - Convolutional Neural Networks, Αντιπαλικά Παραγωγικά Δίκτυα - Generative Adversarial Networks, Προ – εκπαιδευμένα μοντέλα - Pre – trained models, ResNet, VGG - 16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ανάλυση του προβλήματος

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου ανάμεσα στο γυναικείο πληθυσμό στις ανεπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου[1]. Στην Ελλάδα έχουμε περισσότερες από 5.000 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού κάθε χρόνο. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη πρώτη αιτία θανάτου για τις γυναίκες μεταξύ 45 και 60 ετών σε παγκόσμιο επίπεδο. Διαβάζοντας τα παραπάνω μεγέθη, γίνεται ευθύς κατανοητή η επιτακτική ανάγκη λήψης μέτρων για τον περιορισμό της νόσου που τείνει να έχει μετατραπεί σε «μάστιγα».

Όσο νωρίτερα διαγνωστεί ο καρκίνος του μαστού στην ασθενή, τόσο μεγαλύτερη και η θετική έκβαση και αποθεραπεία της ασθένειας, ενώ ιδιαίτερα σημαντική είναι και η μετέπειτα ιατρική παρακολούθηση για την αποτροπή μεταστάσεων και επανεμφάνισων. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται μια απεικόνιση ενός υγιή μαστού. Το βέλος δείχνει τους λοβιακούς αδένες οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή γάλακτος. Ένα από τα είδη καρκίνου του μαστού που εξετάζουμε σαν δείγμα στην παρούσα διπλωματική εργασία είναι το Invasive Ductal Carcinoma (IDC), το οποίο προκαλείται όταν καρκινικά κύτταρα εμφανίζονται στους γαλακτοφόρους πόρους. Το συγκεκριμένο είδος καρκίνου παρουσιάζει υποτροπιώσεις και είναι ικανό για μεταστάσεις.

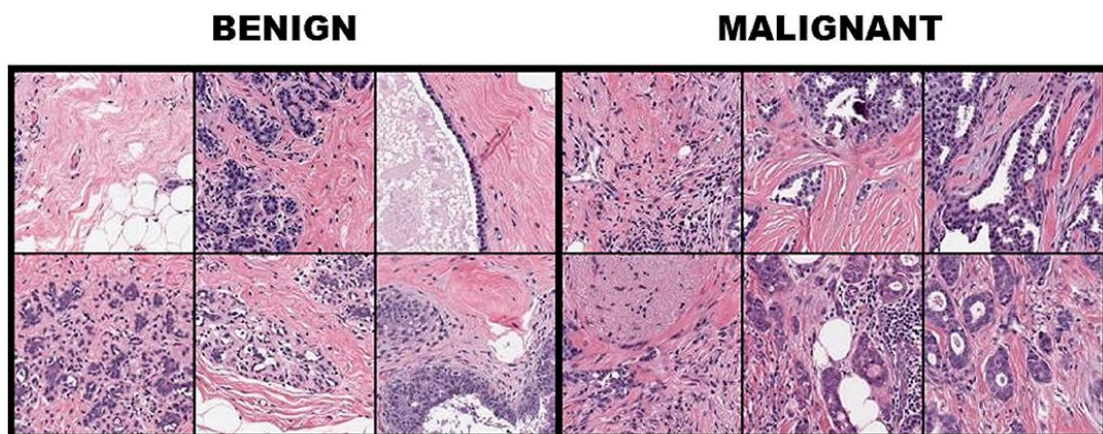


Εικόνα 1: Απεικόνιση που έχει δημιουργηθεί από τον Mikael Häggström και δείχνει την ανατομία ενός υγιή μαστού. Μπορεί να δει κανείς τους λοβιακούς αδένες που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή γάλακτος, μέσω των γαλακτοφόρων πόρων. Το Invasive Ductal Carcinoma (IDC) προκαλείται όταν καρκινικά κύτταρα εμφανίζονται στους γαλακτοφόρους πόρους. Αυτό το είδος καρκίνου είναι ικανό για μεταστάσεις.

Φυσικά η πρόληψη είναι η καλύτερη θεραπεία σε αυτές τις περιπτώσεις, αλλά και η βοήθεια της επιστήμης και των καινοτομιών που έχουν συντελεστεί στον τομέα της σύγχρονης ιατρικής και της παθολογοανατομίας μπορούν να βοηθήσουν καθοριστικά στην σωστή και έγκαιρη διάγνωση.

Η επιστήμη της παθολογοανατομίας βασίζεται στην εξέταση των ιστών και των οργάνων που αφαιρούνται από το σώμα με τη διαδικασία της βιοψίας ή και με μεγαλύτερη χειρουργική επέμβαση (ιστοπαθολογική εξέταση) ή την εξέταση βελόνας, αυτοκαταστροφικών κυττάρων ή σωματικών υγρών (κυτταρολογική εξέταση), τα οποία στη συνέχεια έχοντας υποστεί μια μικρή προεπεξεργασία, μελετούνται προσεκτικά στο μικροσκόπιο για τη διάγνωση των ασθενειών με βάση τις κυτταρικές και κανονικές δομές.

Τα προαναφερθέντα στοιχεία ονομάζονται στην επιστήμη της ιστοπαθολογοανατομίας «δείγματα». Τα δείγματα αυτά, έχουν ληφθεί κάτω από πολύ αυστηρά υγειονομικά πρωτόκολλα, και μέσα από συγκεκριμένες διαδικασίες. Οι τεχνικοί εργαστηρίων παθολογοανατομίας χρησιμοποιούν μικρά τμήματα αυτών των δειγμάτων σε γυάλινα πλακίδια που ονομάζονται διαφάνειες και χρωματίζονται με πρότυπη βαφή ιστών, συνήθως με αιματοξυλίνη και ηωσίνη (H&E). Αφού ολοκληρωθεί η συγκεκριμένη αυτή διαδικασία, προχωράνε σε εξέτάσή τους στο μικροσκόπιο, προκειμένου να εντοπιστούν τυχόν αλλοιώσεις. Η χρώση είναι σημαντική στη διαδικασία αυτή καθώς τα περισσότερα κύτταρα είναι κατά βάση διαφανή, με ελάχιστη έως καθόλου εγγενή χρωστική ουσία [3]. Συνεπώς, αξιοποιείται για να προσδώσει αντίθεση και να αποκαλύψει τα υποκείμενα συστατικά και τις δομές των ιστών. Η αιματοξυλίνη σχετίζεται με τον χρωματισμό των πυρήνων, οι οποίοι μετά την διαδικασία αποκτούν βαθύ μωβ ή μπλε χρώμα και η ιωσίνη είναι συνδεδεμένη με το κυτταρόπλασμα (ροζ χρωματισμός). Στην Εικόνα 2 παρουσιάζονται δείγματα παθολογοανατομικών εικόνων από το σύνολο δεδομένων για τον καρκίνο του μαστού BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), τα οποία έχουν υποστεί χρωματισμό των πυρήνων. Είναι ξεκάθαροι οι μωβ και ροζ χρωματισμοί που σχετίζονται με τη χρήση ιωσίνης και αιματοξυλίνης στο δείγμα.



Εικόνα 2: 12 δείγματα εικόνων από το σύνολο δεδομένων για τον καρκίνο του μαστού BreakHis (Breast Cancer Histopathological Dataset) [31] με τις πρώτες 3 στήλες να απεικονίζουν καλοήθεις περιπτώσεις και τις υπόλοιπες τρεις να απεικονίζουν εικόνες σχετιζόμενες με καρκινώματα.

Πρέπει να ληφθεί υπόψιν πως είναι πολλοί οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν καθοριστικά την τελική εμφάνιση και σύσταση του χρωματισμένου ιστού που είναι προς ανάλυση. Μερικά παραδείγματα μπορεί να είναι ο ρόλος του ανθρώπινου παράγοντα κατά την προετοιμασία του δείγματος, τα διαφορετικά πρωτόκολλα μεταξύ των εργαστηρίων, τη διαδικασία σταθεροποίησης των δειγμάτων με σταθεροποιητικά (π.χ. χημικά – φορμαλίνη) διαλύματα καθώς και τους διαφορετικούς εργαστηριακούς ψηφιακούς σαρωτές.

Επιπρόσθετα, η αξιολόγηση των ιστοπαθολογοανατομικών εικόνων από ειδικούς παθολογοανατόμους δεν αποτελεί εύκολη διαδικασία, η οποία κρύβει πολλούς προβληματισμούς όσον αφορά την αξιοπιστία και την ποιοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων[3].

Καταρχάς, υπάρχει μεγάλη έλλειψη επιστημονικού προσωπικού και συγκεκριμένα παθολογοανατόμων στον κόσμο, ειδικά σε λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές, στις οποίες πολλές φορές δεν υπάρχουν νοσοκομεία και οι σχετικές υποδομές παρουσιάζουν σημαντικότερες ελλείψεις. Δεύτερον, η σωστή και έγκυρη διάγνωση εξαρτάται από τη διαγνωστική εμπειρία και τις γνώσεις του παθολογοανατόμου που κάνει τη διάγνωση. Τρίτον, η αξιολόγηση μεγάλου όγκου και εύρους εικόνων σίγουρα αποτελεί μια χρονοβόρα και κοπιαστική διαδικασία που αυξάνει εκθετικά την πιθανότητα ανθρώπινου λάθους. Συνολικά, η διαδικασία είναι επίπονη και χρονοβόρα, φυσικά και κοστοβόρα, και συχνά εξαρτάται από την ανθρώπινη επιστημονική προσέγγιση και ερμηνεία ενώ παράλληλα δεν είναι εύκολα προσβάσιμη σε όλους τους ασθενείς.

Η Παθολογοανατομία, λοιπόν, αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα μίας πολύπλοκης διαδικασίας, όπου σημαντικά λάθη μπορούν να σημειωθούν κατά τη διάρκεια διαφορετικών φάσεων της διάγνωσης. Η παραπάνω κατάσταση είναι δύσκολο να αποφευχθεί, καθώς δεν υπάρχει κάποιος «χρυσός κανόνας» ή κάποιο «πρότυπο» που να μπορεί να ακολουθείται πάντα και σε κάθε περίπτωση με σκοπό την αποφυγή των σφαλμάτων.

Σύμφωνα με το [37] τα προβλήματα στην παθολογοανατομία είναι πολυδιάστατα και όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται όλα μαζί οδηγούν σε ένα γενικευμένο πρόβλημα που μοιράζεται όλος ο κλάδος της παθολογοανατομίας. Μερικές μόνο από τις αιτίες που έχουν δημιουργήσει το πρόβλημα είναι: τα δείγματα των εικόνων τα οποία καθορίζονται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την επιλογή του παθολογοανατόμου όσον αφορά τη συλλογή τους, τις διαγνωστικές δεξιότητες και την εμπειρία των συμμετεχόντων του εργαστηρίου, το σύστημα ταξινόμησης που χρησιμοποιήθηκε καθώς και την τεχνολογία του εργαστηρίου, η οποία ορίζει τη διαθεσιμότητα ειδικών τεχνικών συλλογής καθώς και πρόσβασης σε κλινικές πληροφορίες. Ο παθολογοανατόμος μπορεί να υποπέσει στο σφάλμα να μη λάβει υπόψιν κάποια δεδομένα, τα οποία μπορούν είτε να υποστηρίξουν κάποια διάγνωση είτε να την αντικρούσουν. Η ποιότητα και η εγκυρότητα των δειγμάτων επηρεάζεται επίσης από το ίδιο τον τρόπο λειτουργίας του συστήματος των νοσοκομείων. Το «ανθρώπινο λάθος» μπορεί να προκληθεί και από αστάθμητους παράγοντες όπως το εργασιακό περιβάλλον και οι συνθήκες εργασίας στο εργαστήριο (π.χ. πίεση και φόρτος εργασίας).

Ακόμη και η προσπάθεια να προσφέρονται ιατρικές υπηρεσίες παθολογοανατομίας σε μεγάλο αριθμό κλινικών σε κάποια μέρη του κόσμου, με σκοπό την εξυπηρέτηση των ασθενών, μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερης ποιότητας ιατρικές υπηρεσίες, δεδομένου πως οι πόροι είναι περιορισμένοι, και τα νοσοκομεία αναζητούν για την κάλυψη των θέσεων «γενικούς παθολόγους», μια θέση εργασίας με πιο διευρυμένα καθήκοντα που είναι λογικό να μην προϋποθέτει την απαραίτητη εξειδίκευση.

Εμβαθύνοντας περισσότερο στον τρόπο με τον οποίο συλλέγονται τα δείγματα και γίνεται η προεπεξεργασία τους στο εργαστήριο, παρατηρείται πως οι διαφορετικές τεχνικές μπορούν να επηρεάσουν τη μορφή των δεδομένων.

Στο [38], το πρώτο βασικό βήμα αποτελεί η προετοιμασία του δείγματος (tissue preparation). Τα δείγματα ιστών που έχουν αφαιρεθεί από τα όργανα τοποθετούνται συνήθως σε φορμόλη, η οποία λειτουργεί ως «σταθεροποιητής» των ιστών. Με τη συγκεκριμένη τεχνική διατηρείται η «κυτταρική αρχιτεκτονική» και βοηθάει στη διατήρηση των χαρακτηριστικών του ιστού από την επεξεργασία που ακολουθεί.

Έπειτα, ο ιστός θα υποβληθεί σε αφυδάτωση και διάλυση του λίπους και θα ενσωματωθεί σε ένα block παραφίνης. Τα blocks παραφίνης τοποθετούνται σε ένα ειδικό μηχάνημα που χρησιμοποιεί ένα εξαιρετικά αιχμηρό μαχαίρι (μικροτόμο), το οποίο «ξυρίζει» πολύ λεπτά κομμάτια ιστού, πάχους 5μm. Τα λεπτά αυτά κομμάτια θα τοποθετηθούν σε ένα γυάλινο πλακίδιο και θα χρωματιστούν με ιωσίνη και αιματοξυλίνη, δίνοντας ροζ και μωβ χρώμα στους ιστούς, μέσω ειδικού αντιδραστήρα.

Σε κάποιο διαφορετικό ψηφιακό εργαστήριο, ειδικά σε περιπτώσεις που ο χρόνος είναι σημαντικός και χρειάζεται πιο άμεση διάγνωση, ο παθολογοανατόμος θα παρακάμψει τα στάδια που αναφέρθηκαν παραπάνω, προχωρώντας σε frozen section. Ο ιστός περιβάλλεται από ένα υγρό που περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλη και τοποθετείται σε ένα ψυχρό μεταλλικό μπλοκ μέσα σε μια ψυχόμενη συσκευή που ονομάζεται κρουσστής. Μόλις το υγρό παγώσει, αφαιρούνται λεπτά κομμάτια ιστού, τα οποία τοποθετούνται σε μία γυάλινη αντικειμενοφόρο πλάκα, η οποία χρωματίζεται και εξετάζεται. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία ελλοχεύει κινδύνους όπως είναι οι παραμορφώσεις των κυττάρων [38].

Ακόμη, οι διαφορετικές τεχνικές χρωματισμού των δειγμάτων επηρεάζουν αρνητικά τη διαδικασία. Δεν ακολουθούν όλα τα εργαστήρια τις ίδιες πρακτικές χρώσης. Σε άλλες τεχνικές μπορεί να χρωματίζονται διαφορετικά άλλες ίνες των ιστών, μικρόβια όπως βακτήρια ή μύκητες ή άλλες βιοχημικές ουσίες.

Δε διαθέτουν όλα, επίσης, τα ψηφιακά εργαστήρια τα ίδια πρωτόκολλα συλλογής των δειγμάτων. Διαφορετικές θερμοκρασίες, διαφορετικοί χρόνοι διαχείρισης και μεταφοράς των δειγμάτων, το pH το οποίο είναι κυμαινόμενο στο δείγμα και θέλει προσοχή από το εργαστηριακό προσωπικό, το πόσο λεπτό είναι το τελικό κομμάτι ιστού, ώστε να διευκολύνεται η απορρόφηση των ουσιών, όλα τα παραπάνω συντελούν καθοριστικά στην ποιότητα του δείγματος.

Τέλος, οι διαφορετικές πρακτικές απόκτησης του δείγματος. Μερικές από αυτές μπορεί να είναι είτε μέσω επιχρίσματος, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με το τεστ Παπανικολάου ή με πολύ μικρά κομμάτια ιστού τα οποία μπορούν να ληφθούν μέσω αναρρόφησης με λεπτή βελόνα (Fine Needle Aspiration - FNA). Σε αυτή την περίπτωση το δείγμα δεν είναι στερεό. Η Fine Needle Aspiration - FNA είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αξιολόγηση της παρουσίας φυσιολογικών ή μη φυσιολογικών τύπων κυττάρων.

Με βάση όλα τα παραπάνω διαπιστώνεται πως τα δείγματα των εικόνων που προέρχονται από διαφορετικά ψηφιακά εργαστήρια παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές. Η διαχείριση των δειγμάτων δεν αποτελεί σε καμιά περίπτωση εύκολη διαδικασία. Το γεγονός πως δεν υπάρχει ένας «χρυσός κανόνας» διευθέτησης που να ακολουθείται ευλαβικά από όλα τα ψηφιακά εργαστήρια και όλους τους παθολογοανατόμους, αποδεικνύει πόσο σημαντική

είναι η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) για την ορθή διαχείριση εικόνων που προέρχονται από διαφορετικά εργαστήρια και την τελική ορθή κατηγοριοποίησή τους.

Η ανάπτυξη κατάλληλων συστημάτων, υποβοηθούμενων από υπολογιστή, (CAD : Computer – Aided Diagnosis), κατηγοριοποίησης των χρωματισμένων ιστολογικών εικόνων δύναται να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο για τους ειδικούς. Τα τελευταία χρόνια, οι μέθοδοι βαθιάς μηχανικής μάθησης έχουν γνωρίσει σπουδαία ανάπτυξη και έχουν αξιοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό στις εργασίες ανάλυσης ιατρικών εικόνων όπως η ταξινόμηση (classification), η ανίχνευση (detection), η τμηματοποίηση (segmentation) κ.α. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της βαθιάς μηχανικής μάθησης είναι πως μπορεί να πετυχαίνει επιδόσεις παρόμοιες ή και καλύτερες από τις ανθρώπινες, μειώνοντας σημαντικά την πιθανότητα του ανθρωπίνου λάθους [3]. Τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (Convolutional Neural Networks) αποτελούν βασική επιλογή στον τομέα της ιατρικής και πιο συγκεκριμένα στον τομέα της ιστοπαθολογοανατομίας, καθώς έχει παρατηρηθεί πως δίνουν βελτιωμένα και πιο ακριβή αποτελέσματα ενώ παράλληλα επιτρέπουν την ταχεία επεξεργασία των εικόνων.

Ακόμη, όμως και με τη χρήση των παραπάνω συστημάτων, υπάρχουν δυσκολίες στη διαχείριση των δειγμάτων. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα των διαφορετικών προσεγγίσεων όσον αφορά το στάδιο της προεπεξεργασίας των εικόνων. Οι διαφορετικές τεχνικές «κοψίματος» και χρώσης της εικόνας, δημιουργούν το πρόβλημα. Πολλές φορές τα δείγματα εικόνων έχουν δημιουργηθεί από διαφορετικούς ψηφιακούς εκτυπωτές. Οι αναλύσεις και τα μεγέθη των εικόνων μπορούν να διαφέρουν από σύνολο δεδομένων σε σύνολο δεδομένων. Τα δείγματα των εικόνων που θα αναλυθούν θα πρέπει να υποστούν μια προεπεξεργασία προκειμένου οι παράμετροι που τα χαρακτηρίζουν να είναι συναφείς και να παρουσιάζουν το ίδιο μέγεθος οι εικόνες οι οποίες προέρχονται από διαφορετικούς εκτυπωτές.

Λαμβάνοντας, λοιπόν, υπόψιν όλα τα παραπάνω γίνεται κατανοητό πως πέρα από την προεπεξεργασία των εικόνων είναι απαραίτητη και η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) για την αξιόπιστη και αποτελεσματική κατηγοριοποίηση των χρωματισμένων ιστολογικών εικόνων. Η κανονικοποίηση της χρώσης γίνεται με τη βοήθεια των GANs[3].

Το ανθρώπινο μάτι μπορεί να αντιληφθεί πολύ καλύτερα την αλλαγή χρώματος σε μια εικόνα, δυσχεραίνει όμως σε μεγάλο βαθμό τα CAD συστήματα (Computer – Aided Diagnosis). Επίσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω υπάρχουν πάρα πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν τη χρωματική απόδοση των εικόνων, με συνηθέστερο το γεγονός πως κάθε εργαστήριο διαθέτει διαφορετικό ψηφιακό σαρωτή – εκτυπωτή. Συνεπώς για να αντιμετωπιστούν τα παραπάνω προβλήματα το πρώτο βασικό βήμα ενός συστήματος CAD (Computer - Aided Diagnosis) αποτελεί η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) για την προετοιμασία και προεπεξεργασία των δεδομένων. Στην επιστημονική βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφορες στρατηγικές κανονικοποίησης χρώσης (stain normalization) για την μείωση της ασυνέπειας και των χρωματικών διαφορών μεταξύ των εικόνων προερχόμενων από διαφορετικά εργαστήρια. Η κανονικοποίηση χρώσης, σε κάθε περίπτωση, πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να μην αλλοιώνονται οι πληροφορίες που εμπεριέχονται στην εικόνα και να διατηρείται η ορθή χρωματική αντίθεση.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία χρησιμοποιείται ένα Παραγωγικό Αντιπαλικό Δίκτυο (Generative Adversarial Network) και πιο συγκεκριμένα το CycleGAN (Cycle Generative Adversarial Network) το οποίο βασίζεται στο image – to – image translation (μετάφραση από εικόνα σε εικόνα), τη δημιουργία δηλαδή μιας νέας συνθετικής εκδοχής της δοθείσας

δεδομένης εικόνας με μια συγκεκριμένη τροποποίηση. Τα Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα (Generative Adversarial Networks – GANs) αξιοποιήθηκαν ιδιαίτερα στο τομέα της κανονικοποίησης χρώσης (stain normalization) τα τελευταία χρόνια.

Ο λόγος επιλογής του CycleGAN είναι ότι σε αντίθεση σε άλλα GANs, δεν απαιτούνται αντιστοιχισμένα παραδείγματα, εν ολίγοις ζευγάρια εικόνων. Η τεχνική είναι ισχυρή, επιτυγχάνοντας εντυπωσιακά αποτελέσματα σε μία σειρά από πεδία εφαρμογών όπως είναι το season translation, το object transfiguration και το style transfer.

Εν κατακλείδι, στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα χρησιμοποιήσουμε τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNNs) για την κατηγοριοποίηση των εικόνων του καρκίνου του μαστού, πετυχαίνοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα, ενώ παράλληλα θα αντιμετωπίσουμε το μεγάλο πρόβλημα της μη γενίκευσης (generalization) των μοντέλων σε δεδομένα καινούρια που δεν έχουν ξαναδεί. Είναι καθοριστικής σημασίας η αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος καθώς στην πραγματικότητα οι εικόνες παθολογοανατομίας, προέρχονται από πολλά διαφορετικά εργαστήρια με διαφορετικούς ψηφιακούς εκτυπωτές – σαρωτές, ενώ ακόμη και οι συνθήκες προετοιμασίας τους διαφέρουν, επηρεάζοντας το τελικό δείγμα. Η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) μέσω των αντιπαλικών παραγωγικών δικτύων επιτυγχάνει, όπως διαπιστώθηκε μέσα από τις πειραματικές διαδικασίες της παρούσας διπλωματικής εργασίας, μεγάλη αποτελεσματικότητα, στην κανονικοποίηση της χρωματικής κατανομής των εικόνων που προέρχονται από διαφορετικό εργαστήριο, ώστε να ταιριάζουν με τη χρωματική κατανομή των εικόνων πάνω στις οποίες έχουν εκπαιδευτεί τα μοντέλα. Με αυτόν τον τρόπο ακόμη και αν οι εικόνες προέρχονται από διαφορετικούς ψηφιακούς εκτυπωτές, παρουσιάζεται μια σημαντική βελτίωση στην ακρίβεια και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, παραδείγματος χάριν, καρκινικών κυττάρων στις εικόνες, βοηθώντας καθοριστικά την επιστημονική κοινότητα και το ιατρικό προσωπικό στην εξαγωγή γρήγορων και ασφαλών συμπερασμάτων.

Κλείνοντας, θα εξεταστούν τρεις διαφορετικές αρχιτεκτονικές συνελκτικών νευρωνικών δικτύων (CNNs), η πρώτη αρχιτεκτονική βασίζεται στο ResNet, η δεύτερη αρχιτεκτονική στο VGG – 16 και η τρίτη αρχιτεκτονική αφορά ένα συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο (CNN), το οποίο δημιουργήθηκε from scratch για τις ανάγκες της εργασίας, σε συνδυασμό με συγκεκριμένη τεχνική κανονικοποίησης χρώσης (stain normalization) μέσω της χρήσης αντιπαλικών παραγωγικών δικτύων (GANs) και πιο συγκεκριμένα του CycleGAN. Επίσης, διαπιστώνεται μέσα από πειραματικές διαδικασίες η αποτελεσματικότητα της κανονικοποίησης χρώσης, καθώς η εφαρμογή της και στις τρεις πειραματικές διαδικασίες οδήγησε σε καθοριστική βελτίωση των αποτελεσμάτων.

1.2 Δομή της Διπλωματικής Εργασίας

Η δομή της παρούσας διπλωματικής εργασίας συνοψίζεται στα εξής κεφάλαια.

Το πρώτο κεφάλαιο της διπλωματικής αποτελεί μια εισαγωγή και συνοπτική ανάλυση του προβλήματος. Κατόπιν, περιγράφονται το αντικείμενο της εργασίας και πολύ συνοπτικά οι ενέργειες που θα ακολουθηθούν για την αντιμετώπιση του παραπάνω προβλήματος.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, γίνεται μια επισκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, όσον αφορά τα νευρωνικά δίκτυα, θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι διάφορες τεχνικές κανονικοποίησης χρώσης (stain normalization), θα παρουσιαστεί αναλυτικά το CycleGAN, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την κανονικοποίηση της χρώσης των εικόνων του καρκίνου του μαστού.

Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, και ειδικότερα η ροή των εργασιών μέχρι και το τελικό αποτέλεσμα που είναι η βελτίωση της απόδοσης του CNN μοντέλου μέσα από την εφαρμογή του stain normalization, ως ένα επιπλέον βήμα προεπεξεργασίας των δεδομένων.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, παρουσιάζονται ο τρόπος διεξαγωγής των πειραμάτων, η υποδομή, τα εργαλεία και οι απαιτούμενοι υπολογιστικοί πόροι στα πλαίσια των πειραμάτων.

Το πέμπτο κεφάλαιο, περιλαμβάνει μια συζήτηση πάνω στα αποτελέσματα των πειραματικών διαδικασιών καθώς και τα σχετικά συμπεράσματα.

Η εργασία κλείνει με προτάσεις για μελλοντικές υλοποιήσεις που θα μπορούσαν να γίνουν ή και βελτιστοποιήσεις όσον αφορά την παρούσα διπλωματική (π.χ. χωρίς τη χρήση κάποιου reference image).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Βιβλιογραφική Επισκόπηση

Στις ιστοπαθολογικές ιατρικές εικόνες καρκίνου του μαστού, τα CNN (Convolutional Neural Networks) αποτελούν ισχυρό σύμμαχο για την κατηγοριοποίηση εικόνων υψηλής ανάλυσης και συνθετότητας και εξαιτίας αυτής της συνθήκης έχουν αποτελέσει και εκτεταμένο αντικείμενο μελέτης. Ενδεικτικά, στο [6] σχεδιάστηκε ένα νέο συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο, για την κατηγοριοποίηση ιστοπαθολογοανατομικών εικόνων που ανήκαν στο σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), το Breast Cancer Histopathology Image Classification Network (BHCNet). Σκοπός είναι η δημιουργία ενός μικρότερου ResNet μοντέλου με λιγότερες παραμέτρους προκειμένου να μειωθούν και οι παράμετροι εκπαίδευσης του μοντέλου και να αποφευχθεί έτσι η πιθανότητα του overfitting. Τα αποτελέσματα της πειραματικής διαδικασίας για το BHCNet - 3 για τη δυαδική ταξινόμηση, επιτυγχάνουν ακρίβεια (accuracy) που ξεπερνά το 98%. Πιο συγκεκριμένα για μεγέθυνση 40x, η ακρίβεια φτάνει το 98.87, για μεγέθυνση 100x η ακρίβεια φτάνει το 99.04, για μεγέθυνση ίση με 200x, η ακρίβεια φτάνει το 99.34 και για μεγέθυνση ίση με 400x, η ακρίβεια φτάνει το 98.99. Στο [8] πάλι το βασικό σύνολο δεδομένων είναι το BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database). Δίνεται μεγάλη σημασία στη μεταφορική μάθηση (transfer learning), ένα ερευνητικό πεδίο της μηχανικής μάθησης. Το Transfer Learning θα αξιοποιηθεί και στην παρούσα εργασία, καθώς χρησιμοποιούνται δύο προεκπαιδευμένα μοντέλα. Αξιοποιείται η πρότερη γνώση που έχει αποκτήσει το μοντέλο κάτω από συνθήκες επιβλεπόμενης μάθησης σε ένα συγκεκριμένο πρόβλημα με μεγάλο όγκο εικόνων, και αυτή η γνώση θα αξιοποιηθεί για την επίτευξη πολύ καλών αποτελεσμάτων σε ένα παρεμφερές πρόβλημα με πολύ μικρότερο όγκο δεδομένων. Μέσω του transfer learning εξοικονομείται χρόνος μέσα από την αξιοποίηση ενός προεκπαιδευμένου νευρωνικού δικτύου. Με άλλα λόγια αξιοποιείται μια ήδη υπάρχουσα αρχιτεκτονική, στην παρούσα διπλωματική αυτές είναι το VGG και το ResNet, των οποίων τα βάρη είναι ήδη προρυθμισμένα σε κάποιο άλλο σύνολο δεδομένων (βάρη από ImageNet).

Η διαίρεση του συνόλου δεδομένων σε train και test υποσύνολα (train – test split) καθώς και η προεπεξεργασία είναι η ίδια είτε με τον ένα τρόπο είτε με τον άλλο. Στο τέλος επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του απαιτούμενου χρόνου εκπαίδευσης και το σημαντικότερο, για να καταφέρει να εκπαιδευτεί επαρκώς το νευρωνικό δεν απαιτείται, όπως αναφέρθηκε, το καινούριο σύνολο δεδομένων να έχει μεγάλο μέγεθος.

Εδώ βλέπουμε και δημοφιλή δίκτυα όπως το AlexNet, DenseNet, το Inception, το ResNet [6]. Παρατηρούμε ότι επιτυγχάνονται ποσοστά ακρίβειας περίπου 90%, που αποδεικνύουν και σε αυτή την περίπτωση την αποτελεσματικότητα των CNN στην ορθή ταξινόμηση των ιστοπαθολογοανατομικών εικόνων του καρκίνου του μαστού. Επίσης, για σχεδόν όλες τις προσεγγίσεις, παρατηρούμε ότι όσο μικρότερη είναι η μεγέθυνση της εικόνας, στο BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), υπάρχουν διαθέσιμες διαφορετικές μετρήσεις μεγεθύνσεων, τόσο υψηλότερη είναι η ακρίβεια (accuracy). Σημαντικό, επίσης, να σημειωθεί πως στις παραπάνω προσεγγίσεις, οι πειραματικές διαδικασίες έχουν γίνει πάνω σε ένα συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων (BreakHis - Breast Cancer Histopathological Database). Τα

πειραματικά δεδομένα, εν ολίγοις, προέρχονται από το ίδιο εργαστήριο και έχουν επεξεργαστεί και προετοιμαστεί υπό παρόμοιες συνθήκες, όπως είναι για παράδειγμα, η λήψη των δειγμάτων ή ο κοινός ψηφιακός σαρωτής. Έχοντας αυτό σαν δεδομένο, γίνεται εύκολα κατανοητό πως προκύπτουν και τα τόσο υψηλά ποσοστά ακρίβειας ταξινόμησης. Η συγκεκριμένη προσέγγιση σε καμία περίπτωση δεν ανταποκρίνεται στις πραγματικές ανάγκες και συνθήκες ενός πραγματικού digital εργαστηρίου. Αντιθέτως, το digital εργαστήριο θα κληθεί να αναλύσει και να εξάγει άμεσα συμπεράσματα για μεγάλο όγκο δεδομένων που προέρχεται όμως από πολλά και διαφορετικά νοσοκομεία και άλλα εργαστήρια όπου όχι μόνο οι εκτυπωτές είναι διαφορετικής τεχνολογίας αλλά και το ιατρικό προσωπικό διαφέρει. Συνεπώς, μια τέτοια προσέγγιση σε καμία περίπτωση δεν εξυπηρετεί το σενάριο ενός πραγματικού ψηφιακού εργαστηρίου.

Συνοψίζοντας, οι ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες που προέρχονται από διαφορετικά ψηφιακά εργαστήρια, παρουσιάζουν αρκετές διαφορές ως προς τη χρωματική τους κατανομή, ως προς τον τρόπο που οι χρώσεις (stains) στις ιατρικές εικόνες υψηλής ανάλυσης (Whole Slide Images) αποτυπώνονται στα διαφορετικής προέλευσης σύνολα δεδομένων. Σκοπός, λοιπόν, είναι να υπάρξει μια κανονικοποίηση, ώστε να υπάρχει μια ομοιομορφία στη χρωματική κατανομή, ή διαφορετικά, μια κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization), με σκοπό να υπάρξει βελτίωση των αποτελεσμάτων της κατηγοριοποίησης, ειδικά σε περιπτώσεις που προστίθενται συνεχώς καινούρια δεδομένα από άλλα εργαστήρια. Η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization), επομένως, προστίθεται ως ένα επιπλέον βήμα στο στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων.

Μέχρι τώρα, οι περισσότερες από τις κλασικές τεχνικές χρησιμοποιούν μόνο μια εικόνα αναφοράς που επιλέγει ο χρήστης, μια τακτική που δεν έδινε βέλτιστα αποτελέσματα. Παραδείγματα τεχνικών που χρησιμοποιούν μια εικόνα αναφοράς (reference image) είναι αυτές που περιγράφονται στα [7] και [10] και αφορούν τις τεχνικές που έχουν προταθεί από Macenko και Reinhard αντίστοιχα. Η τεχνική του Macenko περιγράφει την εύρεση των διανυσμάτων χρώσης (stain vectors) για κάθε εικόνα, χρησιμοποιώντας όμως το χρώμα που επικρατεί στην εικόνα αναφοράς (reference image). Η συγκεκριμένη μέθοδος διαχωρισμού χρώσεων βασίζεται στο γεγονός ότι το χρώμα των εικονοστοιχείων σε μια ιστοπαθολογική εικόνα είναι ένας γραμμικός συνδυασμός δύο διανυσμάτων χρώσεων (Eosin και Hematoxylin), όπου τα βάρη και των δύο είναι μη αρνητικά. Το βασικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι πως στην περίπτωση έντονων διακυμάνσεων της χρώσης, να παρουσιάζει δηλαδή παραλλαγές, η τελική εκτίμηση των διανυσμάτων κηλίδων είναι κακή. Η προσέγγιση του Reinhard βασίζεται στη μεταφορά χρώματος μεταξύ της εικόνας αναφοράς και μιας άλλης εικόνας, χρησιμοποιώντας τη στατιστική μέση τιμή (statistical mean) και τη διακύμανση (variance). Η εικόνα μετασχηματίζεται με τέτοιο τρόπο ώστε η εικόνα αναφοράς και η άλλη εικόνα να έχουν παρόμοια χρωματική αντίθεση. Ο μετασχηματισμός γίνεται στο χρωματικό χώρο CIELAB, ο οποίος περιλαμβάνει όλο το εύρος των χρωμάτων όπως τα αντιλαμβάνεται το ανθρώπινο μάτι. Σε αυτή την περίπτωση το βασικό μειονέκτημα πάλι έχει να κάνει με ακατάλληλες χρωματικές απεικονίσεις (color mapping) κατά τη διαδικασία της κανονικοποίησης χρώσης.

Η χρώση είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της αντίθεσης (contrast) σε δείγματα εικόνων, όπως στην περίπτωση της παρούσας διπλωματικής, είναι οι παθολογοανατομικές εικόνες για τον καρκίνο του μαστού. Οι διάφορες τεχνικές χρώσης αξιοποιούνται αρκετά συχνά στην παθολογοανατομία, την αιματολογία και την κυτταροπαθολογία. Μερικές από τις χρήσεις τους, αφορούν τον καθορισμό των βιολογικών

ιστών (ανάδειξη μυϊκών ινών ή συνδετικού ιστού), κυτταρικών πληθυσμών (διάκριση διαφορετικών κυττάρων του αίματος) κ.α. Η διαδικασία περιλαμβάνει την προσθήκη κάποιας ειδικής χρωστικής ουσίας σε ένα υπόστρωμα για να διαπιστωθεί ή να ποσοτικοποιηθεί η παρουσία κάποια ένωσης. Στη συνέχεια, μικροσκόπια με φωτισμό, χρησιμοποιούνται για την προβολή χρωματισμένων δειγμάτων (stained samples) σε υψηλή μεγέθυνση.

Προηγούμενες εργασίες πάνω στην κανονικοποίηση χρώσης μπορούν να χωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) **Stain – Separation**, δεδομένου ότι οι διαφορετικές χρώσεις στις ιατρικές εικόνες υψηλής ανάλυσης (Whole Slide Images) διαθέτουν και διάφορα χαρακτηριστικά (features) είναι ιδιαίτερα σημαντική η δυνατότητα διαχωρισμού των πληροφοριών που σχετίζονται με αυτές.

Η προετοιμασία ενός δείγματος από το στάδιο συλλογής του υλικού μέχρι τη γυάλινη αντικειμενοφόρο πλάκα που θα εισαχθεί στη συσκευή απεικόνισης γίνεται χειροκίνητα, από τους ίδιους τους παθολογοανατόμους ή το εργαστηριακό προσωπικό. Αυτή η συνθήκη όμως δημιουργεί, όπως έχει ήδη αναλυθεί, μεγάλη μεταβλητότητα στα προς απεικόνιση δείγματα. Για να επιτευχθεί ορατή αντίθεση είναι απαραίτητη η χρώση των δειγμάτων πριν την απεικόνιση. Κατ' επέκταση, διαφορετικές χρωστικές προσκολλώνται σε διαφορετικές ενώσεις ξεχωρίζοντας τις διαφορετικές κυτταρικές δομές. Προς την κατεύθυνση της αυτόματης ανάλυσης και για την οπτική συγκρισιμότητα υπάρχει η ανάγκη της τυποποίησης (κανονικοποίηση της χρώσης) ώστε να επιτυγχάνεται συνεπής εμφάνιση ανεξάρτητα από τις διαφορές, που σίγουρα υπάρχουν, στη συλλογή και προετοιμασία των δειγμάτων. Στη βάση των αλγορίθμων stain separation βρίσκεται η επιλεκτική ανακατανομή της χρωματικής αντίθεσης από το ένα χρωματικό κανάλι στα άλλα δύο, σε μια εικόνα RGB, δηλαδή μια εικόνα τριών καναλιών. Στο [44] η διαδικασία αυτή ονομάζεται «αποχρωματισμός» επειδή συχνά οδηγεί σε μια εικόνα όπου η αντίθεση από μία από τις χρώσεις (stains) που χρησιμοποιούνται σε μια μέθοδο πολλαπλών χρώσεων (stains) φαίνεται να έχει αφαιρεθεί.

Στο [44] για τον διαχωρισμό χρώσεων (stain separation) σε εικόνες με χρώση αιματοξυλίνης και ιωσίνης, επιλέγεται το κόκκινο κανάλι, καθώς περιέχει το μεγαλύτερο μέρος της αντίθεσης (contrast) σε σύγκριση με τα άλλα δύο κανάλια, των δομών που πρέπει να αποχρωματιστούν. Αυτή η αρχή, η οποία ονομάζεται “channel of maximal contrast”, χρησιμοποιείται πολύ συχνά στον αποχρωματισμό χρώσεων. Στην περίπτωση αυτή, η εικόνα «αποχρωματισμού» που θα προκύψει θα είναι μια εικόνα από την οποία θα απουσιάζει η χρώση αιματοξυλίνης.

Η πλειονότητα των χρώσεων απορροφά μόνο το φως και για αυτό το λόγο τα πλακίδια του μικροσκοπίου εξετάζονται με φως να φωτίζει κάτω από το δείγμα. Περιοχές στις οποίες η χρώση έχει προσκολληθεί σε ένα τμήμα του ιστού θα απορροφηθεί μεγαλύτερη ποσότητα φωτός. Συζητώντας για RGB εικόνες κάνουμε λόγο και για τρία μήκη κύματος φωτός. Η ποσότητα που έχει απορροφηθεί για κάθε μήκος κύματος δημιουργεί το διάνυσμα της χρώσης (stain vector).

Ο Διαχωρισμός Χρώσεων (Stain – Separation) σε άλλες εργασίες [10] εμφανίζεται με την μετατροπή εικόνων 3 – καναλιών RGB μιας τομής ιστού διαφορετικών χρωματισμών (κόκκινο – πράσινο – μπλε) σε μια σειρά εικόνων γκρι χρώσης (grayscale images). Μια χρώση σε μια συγκεκριμένη περιοχή της εικόνας (stain image) αντιπροσωπεύει την ένταση της έκφρασης της συγκεκριμένης χρώσης στην τομή αυτή. Η συγκεκριμένη τεχνική μας επιτρέπει την επεξεργασία της έκφρασης μιας χρώσης, που συχνά έχει μεγαλύτερη βιολογική σημασία από

το μείγμα χρωμάτων της αρχικής εικόνας. Έχοντας ως βάση όλα τα παραπάνω γίνεται κατανοητός ο λόγος που ο Διαχωρισμός Χρώσεων (Stain – Separation) αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προεπεξεργασίας για πολλές εφαρμογές στον τομέα της ψηφιακής παθολογοανατομίας [10]. Στην κανονικοποίηση χρώσης, με τη συγκεκριμένη τεχνική η εικόνα προσαρμόζεται με τέτοιο τρόπο ώστε τα χρώματα των χρώσεων να ταιριάζουν καλύτερα με τα χρώματα των χρώσεων μιας άλλης εικόνας που εμφανίζεται διαφορετικά.

Ένα βασικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης διαδικασίας είναι πως χρησιμοποιεί μία μήτρα χρώσεων (stain matrix) που μπορεί να θεωρηθεί ως μία συνένωση του συνόλου των διανυσμάτων χρώσεων του μοντέλου, τα οποία επιχειρούν να περιγράψουν το ιδανικό χρώμα σύνθεσης μιας συγκεκριμένης χρώσης. Εξαιτίας των διαφορετικών συνθηκών προετοιμασίας των δειγμάτων, παραδείγματος χάρη, μπορεί να χρησιμοποιούνται διαφορετικές χημικές χρώσεις ανά ψηφιακό εργαστήριο, από διαφορετικούς κατασκευαστές και σε διαφορετικές ποσότητες, μπορεί εν τέλει μια χρώση να εμφανίζεται με πολλές διαφορετικές εντάσεις και αποχρώσεις του ίδιου χρώματος, δηλαδή η χρώση αυτή να παρουσιάζει παραλλαγές (το κόκκινο χρώμα να έχεις διαφορετικές εντάσεις, από πιο σκούρο κόκκινο σε πιο ανοιχτό). Συνοψίζοντας, ο ανθρώπινος παράγοντας σε συνδυασμό με τους διαφορετικούς ψηφιακούς εκτυπωτές – σαρωτές ανά εργαστήριο, δημιουργούν το πρόβλημα της μεταβλητότητας που δεν επιτρέπει τον επαρκή διαχωρισμό οποιασδήποτε εικόνας μιας δεδομένης ομάδας χρώσεων [6]. Επιπλέον, δεν πρέπει να λησμονείται το γεγονός πως η μετατροπή σε grayscale εικόνα οδηγεί σε απώλεια πληροφορίας.

Στο [43] γίνεται χρήση της μεθόδου Stain Separation, “Color Deconvolution”, η οποία χρησιμοποιείται στο πεδίο του Diagnostic Brightfield Microscopy για τον μετασχηματισμό έγχρωμων εικόνων που προέρχονται από βιολογικά δείγματα ιστών με πολλαπλούς χρωματισμούς σε εικόνες που αντιπροσωπεύουν τις «συγκεντρώσεις» των χρώσεων. Η μέθοδος προϋποθέτει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της «συγκέντρωσης» της χρώσης (stain concentration) και της απορρόφησης, η οποία έχει ισχύ μόνο κάτω από μονοχρωματικές συνθήκες. Σύμφωνα με το [43] οι διαγνωστικές εφαρμογές, εκτελούνται τις περισσότερες φορές κάτω από πολυχρωματικές συνθήκες, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να επιτευχθεί ένα καλό αποτέλεσμα στο Color Deconvolution. Για αυτό το λόγο δημιουργήθηκε ένα μαθηματικό μοντέλο, το οποίο υπολογίζει τις τιμές για τις μη μονοχρωματικές τιμές απορρόφησης (non-monochromatic absorbance values), έχοντας ως βάση τον συνηθισμένο εξοπλισμό που διαθέτουν τα ψηφιακά εργαστήρια. Έπειτα τα δεδομένα που θα προκύψουν, θα χρησιμοποιηθούν ως ground truth (με τον όρο ground truth εννοούμε μια πληροφορία η οποία είναι αληθής ή πραγματική), για την αξιολόγηση της ακρίβειας του Color Deconvolution. Το βασικό μειονέκτημα της παραπάνω μεθόδου είναι, πως σαν προαπαιτούμενο για να λειτουργήσει, θα πρέπει η χρωματική βάση να είναι «καθαρή» από άλλες χρώσεις, που μπορεί να λειτουργήσουν σαν θόρυβος.

Συνεχίζοντας στο ίδιο πλαίσιο, μια ιδιαίτερα διαδεδομένη τεχνική είναι αυτή που προτείνεται από τον (Macenko, 2009) στο [7], όπου μία μη επιβλεπόμενη μέθοδος εκτιμά ευριστικά τους συντελεστές απορρόφησης για την αιματοξυλίνη και την ιωσίνη (H&E) για κάθε εικόνα καθώς και τις συγκεντρώσεις χρώσης για κάθε εικονοστοιχείο pixel. Έπειτα, συντελείται κανονικοποίηση (normalization) με ανασύνθεση των εικόνων RGB από τους χάρτες (maps) συγκέντρωσης χρώσης που έχουν προκύψει χρησιμοποιώντας κοινούς συντελεστές απορρόφησης. Η τεχνική αυτή είναι ιδανική σε περιπτώσεις ανάλυσης πολλαπλών πλακιδίων μικροσκοπίου άμεσα, όντας αυτόματη διαδικασία, καθώς διαθέτει λίγες παραμέτρους και δεν απαιτούνται βελτιστοποιήσεις. Η παραπάνω μέθοδος, βέβαια,

δεν αποδίδει πάντα τα σωστά αποτελέσματα σε περιπτώσεις που υπάρχουν αρκετές διαφοροποιήσεις στη χρώση μεταξύ των ιατρικών εικόνων λόγω διαφορετικού ψηφιακού εργαστηρίου ή των διαφορετικών πρωτοκόλλων προετοιμασίας των δειγμάτων. Μια διαφορετική προσέγγιση είναι αυτή του Khan που περιγράφεται στο [9]. Εδώ, χρησιμοποιείται η μέθοδος Stain Color Descriptor (SCD) που εντοπίζει το συνολικό stain color και στη συνέχεια προκειμένου να εντοπιστούν ορθά τα σημεία στα οποία βρίσκεται κάθε χρώση, εφαρμόστηκε μια επιβλεπόμενη ταξινόμηση χρώματος με την εφαρμογή του Relevance Vector Machine (RVM). Ωστόσο, σε αυτή τη μέθοδο η πολυπλοκότητα υπολογισμού είναι αρκετά υψηλότερη, λαμβάνοντας υπόψιν και την Εικόνα 3 που ακολουθεί, και δείχνει τους χρόνους κάθε μεθόδου για διαφορετικά μεγέθη εικόνων. Η μέθοδος που αναλύεται είναι η proposed, ER είναι η μέθοδος που προτείνει ο Reinhard [11], SK είναι η μέθοδος του color segmentation και MM είναι η μέθοδος που προτείνει ο Macenko στο [7].

RUN TIMES FOR STAIN NORMALIZATION OF IMAGES OF VARIOUS SIZES

Method	256 × 256	512 × 512	1024 × 1024
ER	0.20s	0.27s	0.48s
SK	0.13s	0.15s	0.19s
MM	0.06s	0.27s	1.15s
Proposed	0.21s	0.81s	2.04s

All timings are calculated on a 3.1GHz Windows 7 machine

Εικόνα 3: Run times για την κανονικοποίηση χρώσης εικόνων διαφορετικών μεγεθών με τη χρήση διαφορετικών τεχνικών [9].

Η δεύτερη κατηγορία είναι το β) **Template color – matching**. Οι αλγόριθμοι που βασίζονται στο Template color - matching χρησιμοποιούν το χρωματικό φάσμα RGB της εικόνας και προσπαθούν να αντιστοιχίσουν τα χρωματικά επίπεδα του καναλιού με εκείνα του προτύπου αναφοράς. Με άλλα λόγια γίνεται μια προσπάθεια «ταιριάσματος» της κατανομής των χρωμάτων της εικόνας που πρέπει να αναλυθεί με μια εικόνα αναφοράς. Ο Reinhard στο [11] χρησιμοποιεί μια απλή στατιστική ανάλυση για να «επιβάλλει» τα χρωματικά χαρακτηριστικά μιας εικόνας σε μία άλλη. Επειδή σκοπός αποτελεί το «ταίριασμα» μιας εικόνας με μία άλλη, είναι δυνατόν να επιλεγούν εικόνες που δεν έχουν σχέση μεταξύ τους. Μπορούμε να καταφέρουμε χρωματική διόρθωση, σε αυτή την περίπτωση, επιλέγοντας μια κατάλληλη αρχική εικόνα και να εφαρμόσουμε τα χαρακτηριστικά της σε μια άλλη εικόνα. Όμως η ποιότητα του τελικού αποτελέσματος εξαρτάται άμεσα από την ομοιότητα των εικόνων στη σύνθεσή τους. Για παράδειγμα, αν η πρώτη εικόνα που θα επιλεγεί διαθέτει πολύ περισσότερο κυτταρόπλασμα και η δεύτερη εικόνα, επικεντρώνεται στο χρωματισμό του πυρήνα, τότε σε πολύ μεγάλο ποσοστό η μεταφορά των στατιστικών στοιχείων θα αποτύχει. Για να αποφευχθεί το παραπάνω πρόβλημα, μια λύση είναι η επιλογή ξεχωριστών δειγμάτων του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος και ο υπολογισμός των στατιστικών τους.

Το βασικό μειονέκτημα με αυτή την τεχνική είναι πως υπάρχει η πιθανότητα περιοχές του φόντου, παραδείγματος χάρη των ιατρικών εικόνων, να απεικονίζονται ως έγχρωμες περιοχές. Επίσης, η μέθοδος αυτή αγνοεί εντελώς την εγγενή πολυτροπικότητα (multimodality) των δεδομένων. Δεν υπάρχει κάποιος λόγος για τον οποίο θα έπρεπε το προσκήνιο, το φόντο και οι υπόλοιπες περιοχές που έχουν χρωματιστεί από διαφορετικές χρώσεις να πρέπει να κανονικοποιηθούν με τον ίδιο μετασχηματισμό, με την ίδια κανονικοποίηση, όταν πολλές από τις αιτίες της διακύμανσης είναι μία συνάρτηση της χημικής χρώσης και της διαδικασίας που συντελέστηκε.

Στην Εικόνα 4 παρουσιάζεται η εφαρμογή της μεθόδου σε ένα πίνακα του Vincent Van Gogh και μία φωτογραφία με ένα κάστρο στην Τσεχία. Γίνεται «ταίριασμα» των χρωμάτων του ουρανού, των κίτρινων αποχρώσεων στο κάστρο και στην καφετέρια, των καφέ αποχρώσεων των τραπεζιών της καφετέριας και του πλήθους των περαστικών που βρίσκονται μπροστά από το κάστρο στη δεύτερη εικόνα [11].



Εικόνα 4: Έγινε μεταφορά της ατμόσφαιρας του πίνακα του Vincent van Gogh “Café Terrace on the Place du Forum, Arles, at Night” στη φωτογραφία του κάστρου Lednice κοντά στο Brno της Τσεχικής Δημοκρατίας. Έγινε «ταίριασμα» του μπλε του ουρανού, των κίτρινων αποχρώσεων του κάστρου και της καφετέριας κλπ. [11]

Στο Neural Style Transfer, όπως μαρτυρά και η ονομασία της συγκεκριμένης τεχνικής, έχουμε να κάνουμε με μεταφορά στυλ. Συνίσταται στη δημιουργία μιας εικόνας με το ίδιο «περιεχόμενο» με την εικόνα που έχουμε επιλέξει ως βάση, αλλά με το «στυλ» π.χ. το είδος της τεχνοτροπίας, μιας διαφορετικής εικόνας. Η τεχνική αυτή βασίζεται στη βελτιστοποίηση μιας συνάρτησης απώλειας (loss function) που έχει 3 συνιστώσες: την απώλεια στυλ (style loss), την απώλεια περιεχομένου (content loss) και τέλος τη συνολική απώλεια παραλλαγής (total variation loss) [5]. Στο Neural Style Transfer υπάρχουν δύο σύνολα εικόνων. Η εικόνα περιεχομένου (content image) και η εικόνα στυλ (style image), μέσω της τεχνικής αυτής, γίνεται αναδημιουργία του περιεχομένου της εικόνας στυλ στη δεύτερη εικόνα. Για τη μεταφορά του στυλ από τη μία εικόνα στην άλλη αξιοποιούνται τα νευρωνικά δίκτυα.

Συνεπώς, στο Neural Style Transfer υπάρχουν τρεις είσοδοι.

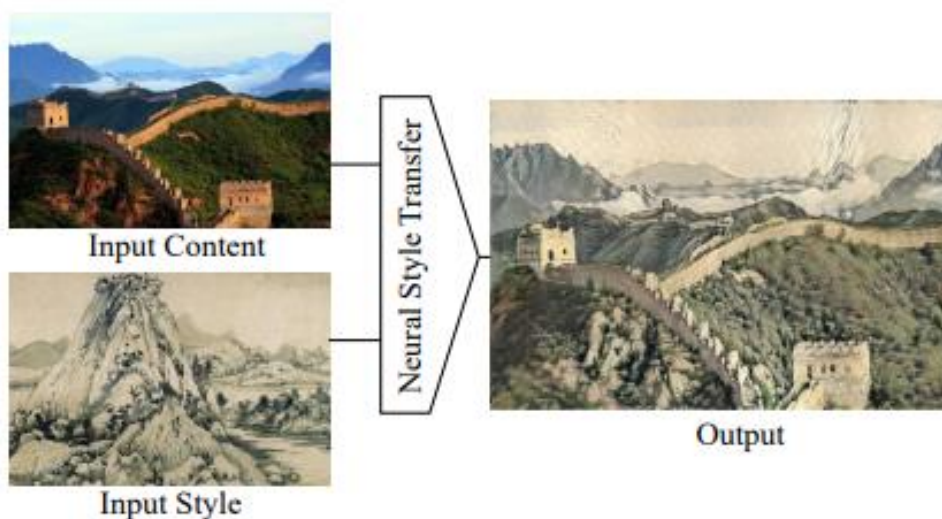
Μια εικόνα περιεχομένου (content image): στην οποία θα μεταφερθεί το στυλ.

Μια εικόνα στυλ (style image): η οποία θέτει το στυλ που θα μεταφερθεί στην εικόνα περιεχομένου.

Μια εικόνα εισόδου (output image): η οποία είναι η τελική εικόνα που θα δημιουργηθεί και αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα της «μείξης» της content image και της style image.

Επιπλέον, ο τρόπος λειτουργίας του Neural Style Transfer περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των νευρώνων με συγκεκριμένο τρόπο, έτσι ώστε η output image και η content image να ταιριάζουν ιδιαίτερα ως προς το περιεχόμενο, ενώ η style image και η output image να ταιριάζουν ως προς τη «υφή», αποτυπώνοντας τα ίδια «χαρακτηριστικά».

Στην Εικόνα 5 παρουσιάζονται δύο διαφορετικά παραδείγματα εικόνων. Η πρώτη εικόνα είναι μια φωτογραφία του Σινικού Τείχους και η δεύτερη εικόνα είναι ένας παραδοσιακός κινέζικος πίνακας. Η style image, που είναι ο πίνακας “Dwelling in the Fuchun Mountains” του ζωγράφου Gongwang Huang, θα ορίσει το στυλ της τελικής εικόνας (output image).



Εικόνα 5: Παράδειγμα Style Transfer, όπου γίνεται μεταφορά του στυλ του πίνακα “Dwelling in the Fuchun Mountains” στη φωτογραφία από το Σινικό Τείχος[41].

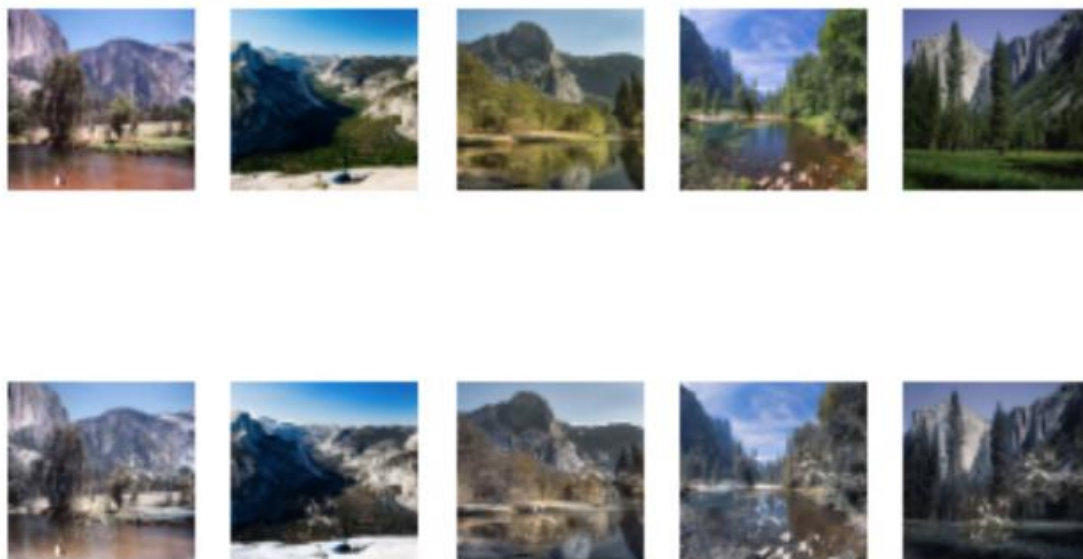
Το Neural Style Transfer έχει εφαρμογές σε πολλά πεδία όπως στα social media, χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εφαρμογή για το Facebook, Prisma, η οποία επιτρέπει την προσθήκη φίλτρων σε live video. Επίσης, μέσω του Neural Style Transfer γίνεται εφικτή η μεταφορά του στυλ μιας εικόνας σε κάποιο πίνακα ζωγραφικής ενός ζωγράφου, εξυπηρετεί τους σχεδιαστές μόδας στη δημιουργία νέων σχεδίων, καθώς και τους αρχιτέκτονες μέσω της διάθεσης διαφορετικών στυλ, τα οποία θα ήταν κοστοβόρα αν δημιουργούνταν με το χέρι [41]

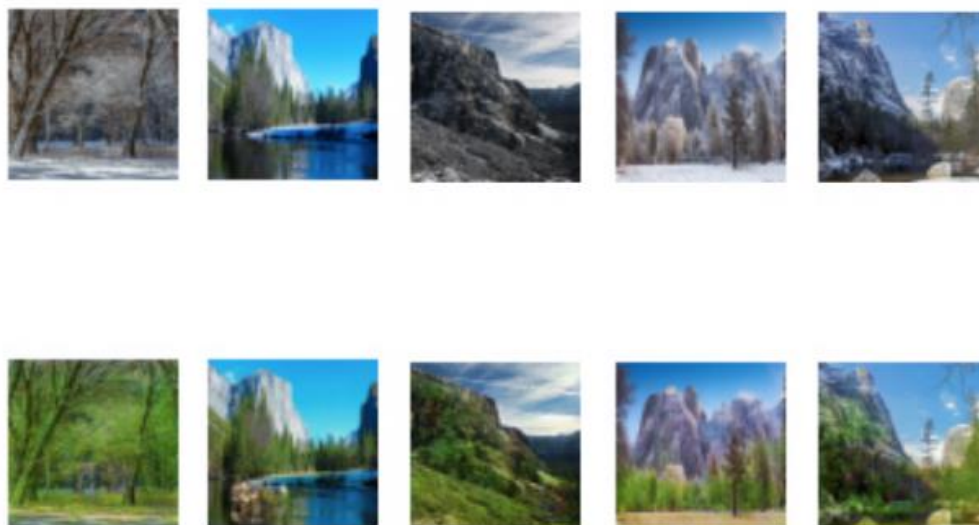
Ακολουθεί το Image Season Transfer, το οποίο έχει ως πιο χαρακτηριστική εφαρμογή τη μετατροπή καλοκαιρινών εικόνων σε χειμωνιάτικες και το αντίστροφο. Σύμφωνα, με το [42]

είναι εξαιρετικά δύσκολη η διαδικασία κατασκευής ενός νευρωνικού δικτύου που να μπορεί να μεταφράσει μία εικόνα από μία εποχή, παραδείγματος χάριν, Άνοιξη, σε μία άλλη εποχή, όπως είναι ο Χειμώνας. Τα τελευταία χρόνια, τα Αντιπαλικά Παραγωγικά Δίκτυα (GANs) έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε προβλήματα μετατροπής εικόνας από μία εποχή σε μία άλλη.

Στο [42] για τη μετατροπή των εικόνων από μία εποχή σε μία άλλη έχει επιλεγεί το CycleGAN. Το CycleGAN είναι από τα πρώτα μοντέλα που επιτρέπει την εκπαίδευση από εικόνα σε εικόνα (image – to – image translation) χωρίς όμως οι εικόνες να είναι σε ζεύγη (unpaired images). Στην περίπτωση του Image Season Transfer, υπάρχουν δύο συλλογές εικόνων και δε διατίθενται σε ζεύγη, δηλαδή δεν υπάρχουν οι ίδιες ακριβώς σκηνές για το χειμώνα όπως δεν υπάρχουν και οι ίδιες ακριβώς σκηνές για το καλοκαίρι. Το CycleGAN χρησιμοποιεί ουσιαστικά τέσσερα επιμέρους νευρωνικά δίκτυα, τα δύο είναι μοντέλα παραγωγής εικόνων (generator models) και τα άλλα δύο μοντέλα επιτελούν διαχωρισμό των εικόνων, σε αληθινές και παραγόμενες από το μοντέλο του generator, μέσω του μοντέλου διαχωριστή (discriminator model).

Το πρώτο GAN παράγει εικόνες του χειμώνα έχοντας ως δεδομένες συγκεκριμένες φωτογραφίες του καλοκαιριού, το δεύτερο GAN παράγει εικόνες του καλοκαιριού δεδομένων συγκεκριμένων φωτογραφιών του χειμώνα. Στην Εικόνα 6 παρουσιάζονται εικόνες που έχουν μετά από 50.000 επαναλήψεις του CycleGAN μετατραπεί από χειμωνιάτικες σε καλοκαιρινές και από καλοκαιρινές σε χειμωνιάτικες εικόνες αντίστοιχα.

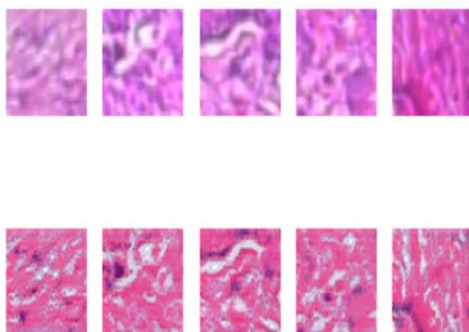




Εικόνα 6: Season Image Translation. Μετατροπή εποχής από καλοκαίρι σε χειμώνα και από χειμώνα σε καλοκαίρι μετά από 50.000 επαναλήψεις [42].

Η τρίτη κατηγορία, και αυτή που θα προτιμηθεί στα πλαίσια της διπλωματικής αυτής εργασίας, γ) **Style transfer with Generative models**. Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή της παρούσας εργασίας, ένα κρίσιμο ζήτημα στον τομέα της ανάλυσης εικόνων ψηφιακής ιστοπαθολογοανατομίας, αποτελούν οι χρωματικές διακυμάνσεις μεταξύ των εικόνων αυτών. Οι διαφοροποιήσεις των χημικών χρώσεων και των διαδικασιών χρώσης, οι διαφορετικές συνθήκες αποθήκευσης, οι διαφορετικές τεχνολογίες απόκτησης των δειγμάτων αλλά και ο ανθρώπινος παράγοντας, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές διαφορές στην οπτική εμφάνιση των εικόνων, επηρεάζοντας εν τέλει την ποιότητα και την ακρίβεια της διάγνωσης. Τα GAN συνετέλεσαν στο πεδίο της παθολογοανατομίας, καθώς εξάλειψαν την ανάγκη για εικόνα αναφοράς και επιτυγχάνουν μεγάλη οπτική ομοιότητα με τον τομέα – στόχο, βελτιώνοντας έτσι τη διαδικασία διάγνωσης τόσο για τον παθολογοανατόμο όσο και για το CAD σύστημα.

Με άλλα λόγια όταν λαμβάνουμε δείγματα ιστοπαθολογοανατομικών εικόνων από διαφορετικούς σαρωτές που βρίσκονται σε διαφορετικά εργαστήρια, ένα σύνηθες φαινόμενο στον τομέα της ιατρικής, σκοπός είναι να μπορέσουμε να κανονικοποιήσουμε τα patches που προέρχονται από τον scanner A, ώστε να μοιάζουν με τα patches που προκύπτουν από τον scanner B, κατόπιν συγκρίνουμε με πραγματικά slides του scanner B (ground truth). Στο τέλος γίνεται αξιολόγηση των αποτελεσμάτων [27].



Εικόνα 7: Μεταφορά του οπτικού στυλ μια εικόνας (color distribution) σε μια άλλη εικόνα στα δεδομένα μας.

Στο [39] διερευνούνται οι δυνατότητες του CycleGAN (Cycle Consistent Generative Adversarial Network) για την κανονικοποίηση των χρωμάτων σε ψηφιακές εικόνες παθολογοανατομίας που έχουν χρωματιστεί με τις ουσίες αιματοξυλίνη και ιωσίνη. Η ποιότητα των παραγόμενων εικόνων αξιολογείται σε συνάρτηση με τις αρχικές εικόνες χρησιμοποιώντας μετρικές όπως τη FID (Fréchet Inception Distance) και τη SSIM (Structural Similarity). Τα ποιοτικά αποτελέσματα των παραγόμενων εικόνων συγκρίνονται με τις αρχικές εικόνες. Η αξιολόγηση δείχνει πως η ομοιότητα των εικόνων βελτιώνεται έως και 96% χωρίς να αλλάζει η δομική ακεραιότητα των αρχικών εικόνων. Επιτυγχάνεται επίσης υψηλό cycle consistency, με τους δείκτες ομοιότητας να ξεπερνούν το 0.9. Συνεπώς, στο [39] αποδεικνύεται πως για διαφορετικά σύνολα δεδομένων προερχόμενα από διαφορετικούς ψηφιακούς εκτυπωτές, από διαφορετικά εργαστήρια με διαφορετικά πρωτόκολλα χρώσης, η κανονικοποίηση χρώσης έχει μεγάλο αντίκτυπο στην εγκυρότητα και βελτίωση των αποτελεσμάτων. Ειδικότερα, το CycleGAN πετυχαίνει πολύ καλά αποτελέσματα αντιμετωπίζοντας αποτελεσματικά όλα τα παραπάνω προβλήματα.

Στο [40] η αλλαγή μοντέλου γεννήτριας (generator model) σε μια μικρότερη αρχιτεκτονική τύπου U – net, η αύξηση του batch size, το οποίο επίσης αναλύεται διεξοδικά παρακάτω, οδηγούν σε βελτιωμένη σταθερότητα και αύξηση της απόδοσης της εκπαίδευσης. Η κανονικοποίηση χρώσης στο συγκεκριμένο παράδειγμα εφαρμόζεται σε δύο σύνολα δεδομένων από τομές νεφρικού ιστού χρωματισμένες με PAS (Periodic Acid -Schiff). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως πριν την κανονικοποίηση χρώσης η μετρική Dice coefficient είχε την τιμή 0.36 ενώ μετά την κανονικοποίηση χρώσης μέσω του CycleGAN έφτασε το 0.85 (για το πρώτο σύνολο δεδομένων). Για το δεύτερο σύνολο δεδομένων η μετρική πριν την κανονικοποίηση χρώσης βρισκόταν στο 0.45 και μετά την κανονικοποίηση χρώσης έφτασε στο 0.73. Το CycleGAN βελτίωσε, όπως διαπιστώνεται παραπάνω, σημαντικά τα αποτελέσματα.

Η τεχνική που περιγράφεται στην παρούσα διπλωματική δεν απαιτεί μια εικόνα αναφοράς, όπως γίνεται με τις προαναφερθείσες μεθόδους. Η εικόνα αναφοράς αναφέρεται στην αρχική πραγματική εικόνα – μη μεταμορφωμένη έκδοση - (original image) από την οποία προέρχεται η μεταμορφωμένη εικόνα. Οι εικόνες αναφοράς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πως δεν είναι πάντα διαθέσιμες, δηλαδή πολλές φορές ο παθολογοανατόμος επιλέγει να

προχωρήσει χωρίς τη χρήση κάποιας. Συνήθως αξιοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας της εικόνας [4].

Ένα παράδειγμα αξιοποίησης της εικόνας αναφοράς (reference image) είναι στην περίπτωση της Full – reference image quality assessment (FR – IQA), η οποία είναι μια ενδεικτική τεχνική αξιολόγησης όπου χρησιμοποιείται μια εικόνα αναφοράς και μια μεταμορφωμένη, δοκιμαστική εικόνα και προβλέπεται η ποιότητα της δοκιμαστικής εικόνας με βάση μια αντικειμενική βαθμολογία [4].

Τα Generative Adversarial Networks (GANs) αποτελούν μια καινούρια και εντελώς διαφορετική προσέγγιση στην κανονικοποίηση χρώσης. Ήταν το 2014 όταν ο Ian Goodfellow δημοσιεύει μια εργασία [13] στην οποία δύο ξεχωριστά νευρωνικά δίκτυα, τα οποία μεταξύ τους είναι σε συνεχή διαδικασία ανταγωνισμού, παράγουν συνθετικά δεδομένα με χαρακτηριστικά όμοια με αυτά των πρωτοτύπων. Στο προτεινόμενο πλαίσιο, υπάρχει ένας διαχωριστής που μαθαίνει να καθορίζει αν ένα δείγμα εικόνας ανήκει στο σύνολο των παραγόμενων εικόνων ή αντιστοιχεί σε πραγματική εικόνα. Το μοντέλο γεννήτριας, από την άλλη, δημιουργεί πλαστές - παραγόμενες εικόνες με σκοπό να ξεγελάσει τον διαχωριστή. Ο ανταγωνισμός σε αυτό το «παιχνίδι» οδηγεί και τις δύο πλευρές να βελτιώνονται συνεχώς μέχρις ότου να είναι πολύ δύσκολος ο διαχωρισμός των πλαστών εικόνων από τις πραγματικές. Στη [14] προτείνεται ένα μοντέλο που βασίζεται σε end – to – end μεθόδους μηχανικής μάθησης για την κανονικοποίηση της χρώσης. Το μοντέλο μπορεί να μάθει τον χρωματικό χώρο των H&E ιατρικών εικόνων και να τις κανονικοποιεί. Η εικόνα που έχει υποστεί κανονικοποίηση διατηρεί τις δομές της αρχικής εικόνας αναλλοίωτες, ενώ, παράλληλα, «αναγκάζεται» να διαθέτει υψηλή αμοιβαία χρωματική πληροφορία με βάση ένα πρότυπο. Μια ακόμη ενδιαφέρουσα λεπτομέρεια για το μοντέλο αυτό είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί αμέσως σε δοθείσες εικόνες χωρίς να έχει προηγηθεί υπολογισμός στατιστικών στοιχείων. Στην Εικόνα 7 παρουσιάζεται ένα σύνολο εικόνων, το οποίο προέκυψε από τις πειραματικές διαδικασίες που διενεργήθηκαν στα πλαίσια της εργασίας και έχει υποστεί κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) με την αξιοποίηση του CycleGAN. Το αρχικό δείγμα εικόνων που βρίσκεται στην πάνω σειρά και προέρχεται από το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), θα δοθεί σαν είσοδος στο GAN, το οποίο μέσα από επαναλήψεις, θα μεταφέρει τη χρωματική κατανομή του συνόλου δεδομένων Invasive Ductal Carcinoma (IDC), στις εικόνες του συνόλου δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), (όπως βλέπουμε στην εικόνα είναι η κάτω σειρά), χωρίς όμως να αλλοιώσει τις δομές των αρχικών εικόνων.

Μερικά από τα πλεονεκτήματα της χρήσης των Αντιπαλικών Παραγωγικών Δικτύων (GANs) έναντι άλλων μεθόδων είναι η παραγωγή εικόνων εξαιρετικής ευκρίνειας σε σύγκριση με άλλες μεθόδους. Τα GANs είναι unsupervised, οπότε δε χρειάζονται δεδομένα με ετικέτες (labels) για την εκπαίδευσή τους. Στα μειονεκτήματά τους, έχοντας ως γνώμονα και τις πειραματικές διαδικασίες της παρούσας εργασίας, είναι το overfitting, προβλήματα με την εύρεση των κατάλληλων υπερπαραμέτρων, κατάρρευση του μοντέλου, όπου σε αυτή την περίπτωση η γεννήτρια καταρρέει και παράγει πολύ περιορισμένο αριθμό δειγμάτων ή ακόμη και ο διαχωριστής να εκτελεί τόσο αποτελεσματικά το έργο του που η κλίση (gradient) της γεννήτριας να εξαφανίζεται και να μη μαθαίνει ουσιαστικά τίποτα.

2.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο

2.2.1 Βαθιά Μηχανική Μάθηση

Η μηχανική μάθηση αποτελεί υποπεδίο της επιστήμης των υπολογιστών και προέκυψε από τη μελέτη της αναγνώρισης προτύπων και της υπολογιστικής θεωρίας μάθησης στην τεχνητή νοημοσύνη. Η μηχανική μάθηση συνδυάζει στοιχεία από διαφορετικές επιστήμες και ερευνητικά πεδία, όπως τα μαθηματικά, η στατιστική, η επιστήμη των υπολογιστών, η νευροεπιστήμη κ.α. Το 1959 ο Άρθουρ Σάμουελ σε σχετικό του άρθρο ορίζει τη μηχανική μάθηση ως «Πεδίο μελέτης που δίνει στους υπολογιστές την ικανότητα να μαθαίνουν, χωρίς να έχουν ρητά προγραμματιστεί» [15]. Η μηχανική μάθηση λοιπόν, είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται για την επινόηση πολύπλοκων μοντέλων και αλγορίθμων που οδηγούν σε κάποια πρόβλεψη[15].

Τα υπολογιστικά προγράμματα έχουν την ικανότητα της μάθησης, όπως ακριβώς και κάποιο νοήμων όν και σκοπός είναι να βελτιώνουν την απόδοσή τους σε κάποιους τομείς μέσω της αξιοποίησης πρότερης γνώσης και εμπειρίας. Με λίγα λόγια, η μηχανική μάθηση ασχολείται με τη δημιουργία και μελέτη αλγορίθμων που μέσα από μια διαδικασία μπορούν και βελτιώνουν τη συμπεριφορά τους μέσω της πρότερης εμπειρίας τους.

Ο τελικός στόχος είναι να μπορεί το υπολογιστικό πρόγραμμα, μέσα από ένα σύνολο δεδομένων και να εντοπίζει τα μοτίβα και να οδηγείται σε προβλέψεις για αθέατα δεδομένα, παίρνοντας αποφάσεις υπό μια ορισμένη αβεβαιότητα.

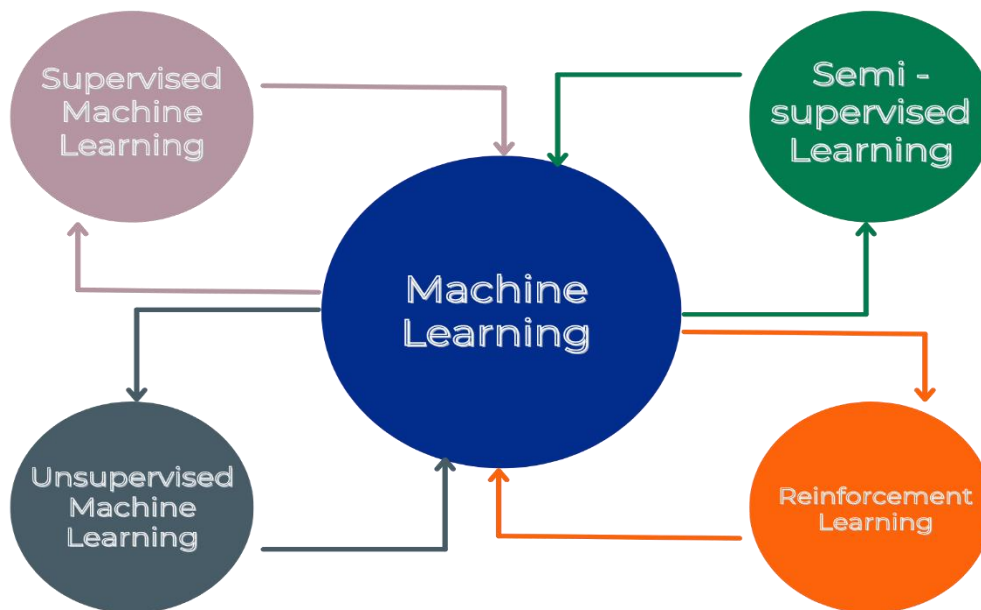
Συνεπώς, αν εφαρμοστεί ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης σε ένα σύνολο δεδομένων, όπως είναι οι ιατρικές εικόνες για τον καρκίνο του μαστού που περιγράφονται στην παρούσα εργασία, και υπάρχει και η γνώση πως οι εικόνες χωρίζονται σε «καλοήθεις» και «κακοήθεις», ανάλογα με την παρουσία ή όχι καρκινικών ενδείξεων, τότε ο αλγόριθμος μπορεί να μάθει από το υποσύνολο δεδομένων της βάσης δεδομένων που ονομάζεται σύνολο εκπαίδευσης και μπορεί να εφαρμόσει αυτή τη γνώση για να κάνει μία πρόβλεψη, (αν η εικόνα απεικονίζει καλοήθη ή κακοήθη όγκο τελικά).

Η μηχανική μάθηση εφαρμόζεται πλέον σε πάρα πολλούς τομείς εκτός της ιατρικής, παίζοντας σπουδαίο ρόλο σε τομείς όπως η αναγνώριση ομιλίας, η αναγνώριση συναισθήματος, η πλοήγηση οχημάτων, η ανίχνευση συμβάντων και η οργάνωση πληροφοριών μέσω της υπολογιστικής όρασης [15].

Η Βαθιά Μάθηση (Deep Learning) είναι μία τεχνική μηχανικής μάθησης στην οποία υπάρχουν αρκετά «επίπεδα» επιμέρους απλούστερων μονάδων επεξεργασίας, τα οποία συνδέονται όλα μαζί σε ένα δίκτυο. Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι εμπνευσμένη από τη λειτουργία των ματιών και την πορεία της πληροφορίας για να φτάσει από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα μέχρι τον εγκέφαλο. Είναι πραγματικά εντυπωσιακό το πως η επιστημονική κοινότητα άντλησε έμπνευση από τον τρόπο λειτουργίας του ανθρώπινου ματιού μέχρι και το οπτικό σήμα να φτάσει, μαζί με την πληροφορία, στον εγκέφαλο και να την αξιοποιήσει προς όφελός της. Το δίκτυο, λοιπόν, πρώτα θα «μάθει» τα χαμηλού επιπέδου χαρακτηριστικά, έπειτα θα μεταβεί στο μεσαίο επίπεδο και τέλος ακόμη βαθύτερα στα υψηλού επιπέδου χαρακτηριστικά.

2.2.2 Είδη Μηχανικής Μάθησης

Οι αυξημένες απαιτήσεις της σύγχρονης εποχής ευνόησαν καθοριστικά την ανάπτυξη διαφόρων τεχνικών μηχανικής μάθησης, οι οποίες ανάλογα με τη φύση της «ανατροφοδότησης» κατατάσσονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες οι οποίες παρουσιάζονται και στην Εικόνα 8.



Εικόνα 8: Είδη Μηχανικής Μάθησης

2.2.3 Επιβλεπόμενη μάθηση (Supervised Learning)

Η **επιβλεπόμενη μάθηση** είναι μία τεχνική μηχανικής μάθησης που σκοπό έχει την απόκτηση πληροφοριών σχετικά με τη σχέση εισόδου – εξόδου ενός συστήματος έχοντας ως βάση ένα δοσμένο σετ «ζευγαρωμένων» δειγμάτων εισόδου – εξόδου ενός συνόλου εκπαίδευσης. Άλλες βιβλιογραφικές ονομασίες είναι «Μάθηση με δάσκαλο» (Hyakin 1998), «Μάθηση από Labelled Data» ή «Επαγωγική Μηχανική Μάθηση» (Kotsiantis 2007) [15]. Στην επιβλεπόμενη μάθηση το πρόγραμμα δέχεται τις παραδειγματικές εισόδους καθώς και τα επιθυμητά αποτελέσματα από έναν «δάσκαλο», ενώ στόχος αποτελεί η εκμάθηση ενός γενικού κανόνα για την αντιστοίχιση των εισόδων με τα αποτελέσματα [16].

2.2.4 Μη Επιβλεπόμενη μάθηση (Unsupervised Learning)

Η **μη επιβλεπόμενη μάθηση** είναι ένας τύπος μηχανικής μάθησης που αναζητά προηγουμένως μη ανιχνευμένα μοτίβα σε ένα σύνολο δεδομένων χωρίς να υπάρχουν προϋπάρχουσες ετικέτες και με την ελάχιστη ανθρώπινη επίβλεψη και παρέμβαση. Σε αντίθεση με την επιβλεπόμενη μάθηση στην οποία συνήθως χρησιμοποιούνται ετικέτες ορισμένες από τον χρήστη. Εν ολίγοις, χωρίς να έχει κάποια πρότερη γνώση και εμπειρία ο αλγόριθμός μάθησης καλείται να ανακαλύψει μοτίβα, μέσω της παρατήρησης και της σύγκρισης πραγμάτων, χωρίς όμως να έχει πρότερη γνώση της απάντησης [17].

2.2.5 Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning)

Στην **ενισχυτική μάθηση** ο αλγόριθμος μάθησης προσπαθεί να μάθει μέσα από την αλληλεπίδραση με το περιβάλλον. Ένας πράκτορας (agent) που μπορεί να είναι ένα ρομπότ ή ένα πρόγραμμα υπολογιστή που βρίσκεται σε ένα περιβάλλον αποσκοπεί στον εντοπισμό μιας βέλτιστης στρατηγικής ενώ λαμβάνει μια περιορισμένη ανατροφοδότηση από το περιβάλλον αυτό. Ο πράκτορας λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την τρέχουσα κατάσταση τους περιβάλλοντος, μπορεί να αναλάβει δράση, η οποία μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του περιβάλλοντος και να λάβει σήματα «ανταμοιβής» ή «τιμωρίας» ανάλογα με τον βαθμό καταλληλότητας της συμπεριφοράς του στο παρελθόν [18].

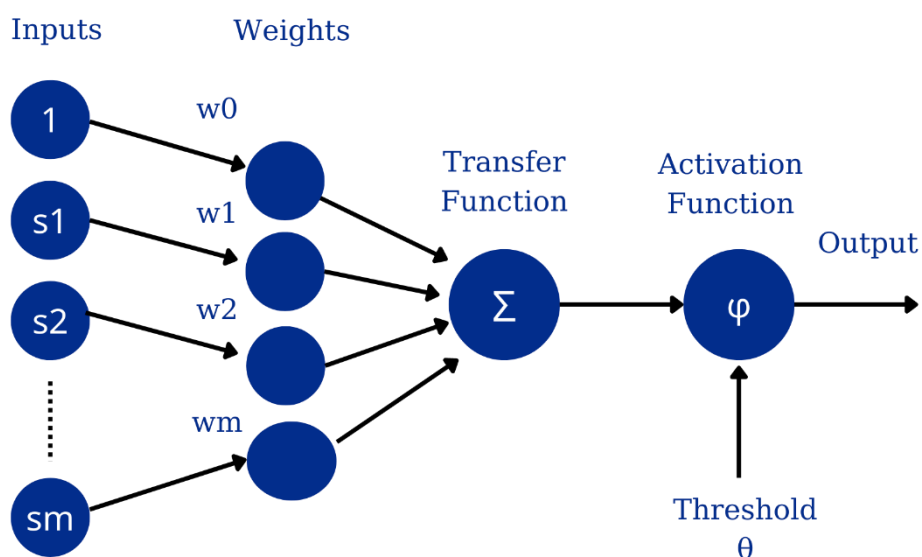
2.3 Νευρωνικά Δίκτυα

Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα είναι εκείνο που ελέγχει τη λειτουργία όλων των οργάνων του ανθρωπίνου σώματος και συντονίζει τη μεταξύ τους αρμονική συνεργασία. Αποτελεί την έδρα των συναισθηματικών και αισθητήριων λειτουργιών και συμβάλει στην αντίληψη, από τον άνθρωπο, του περιβάλλοντος που τον περιβάλλει. Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα αποτελείται από εξειδικευμένα κύτταρα, τους νευρώνες ή νευρώνια (neurons). Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω συναπτικών σχέσεων, «εργάζονται» ακατάπαυστα, επεξεργάζονται συνεχώς καινούριες πληροφορίες, λαμβάνοντας και στέλνοντας συνεχώς ηλεκτρικά σήματα σε άλλους νευρώνες και είναι υπεύθυνοι για τις πιο απλές αλλά και τις πιο περίπλοκες διεργασίες του εγκεφάλου[19].

Η εξέλιξη της επιστήμης γέννησε το ερώτημα, αν μπορούν οι υπολογιστές να πράξουν αντίστοιχα όπως το ανθρώπινο μυαλό. Η απάντηση σε αυτόν τον προβληματισμό, ήρθε με τη γέννηση των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων.

Τα Νευρωνικά Δίκτυα είναι μια τεχνική μηχανικής μάθησης, στην οποία ένας υπολογιστής μαθαίνει να εκτελεί κάποια συγκεκριμένη διεργασία, όπως η αναγνώριση εικόνων, αφού πρώτα εκπαιδευτεί κατάλληλα. Ένα νευρωνικό δίκτυο δέχεται ορισμένες εισόδους σαν input και εξάγει ορισμένες εξόδους σαν output. Για να μπορέσει να εκπαιδευτεί το δίκτυο το τροφοδοτούμε με κάποια πρότυπα, αντιπροσωπευτικά με αυτά που θέλουμε να μάθει το δίκτυο. Για τα συγκεκριμένα πρότυπα γνωρίζουμε ποια είναι και η προβλεπόμενη έξοδος, δηλαδή τι πρέπει να εξάγει σαν απάντηση το δίκτυο στα πρότυπα που του δώσαμε. Με βάση τα πρότυπα και την απάντηση, το δίκτυο παραμετροποιεί την εσωτερική του δομή και έτσι είναι πλέον σε θέση να αντιμετωπίζει και να λύνει προβλήματα ανάλογης φύσεως, χωρίς προηγουμένως να τα έχει δει [19].

Ένα νευρωνικό δίκτυο αποτελείται από χιλιάδες ή και εκατομμύρια κόμβους επεξεργασίας οι οποίοι είναι διασυνδεδεμένοι μεταξύ τους. Τα σημερινά νευρωνικά δίκτυα, τουλάχιστον στην πλειονότητά τους, είναι οργανωμένα σε στρώματα κόμβων (layers) και είναι “feed – forward”, δηλαδή τα δεδομένα κινούνται προς μία μόνο κατεύθυνση. Κάθε μεμονωμένος κόμβος μπορεί να συνδέεται με αρκετούς κόμβους στο ανώτερο από εκείνο στρώμα, οι κόμβοι από τους οποίους λαμβάνει τα δεδομένα, αλλά και με περισσότερους κόμβους στο εκατέρωθεν από αυτόν στρώμα, σε αυτούς που στέλνει τα δεδομένα.



Εικόνα 9: Διάγραμμα ενός κόμβου. Τα layers αποτελούνται από κόμβους.

Σε κάθε εισερχόμενο σήμα s όπως παρουσιάζεται αναλυτικά και στην Εικόνα 9, ο κόμβος θα εκχωρήσει έναν αριθμό, το «βάρος» w , το οποίο ουσιαστικά δείχνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των νευρώνων που το συγκεκριμένο σήμα συνδέει μεταξύ τους. Όταν το δίκτυο είναι ενεργό, ο κόμβος λαμβάνει ένα διαφορετικό αριθμό για κάθε μία από τις συνδέσεις του και το πολλαπλασιάζει με το σχετικό βάρος. Αυτή η τιμή χαρακτηρίζει το εισερχόμενο σήμα στον νευρώνα. Κατόπιν, έχοντας ένα πολυεπίπεδο νευρωνικό δίκτυο με πολλές συνδέσεις, το σύστημα αθροίζει τα παραγόμενα αποτελέσματα από κάθε σύνδεση και έτσι προκύπτει μόνο ένας αριθμός ($s*w$).

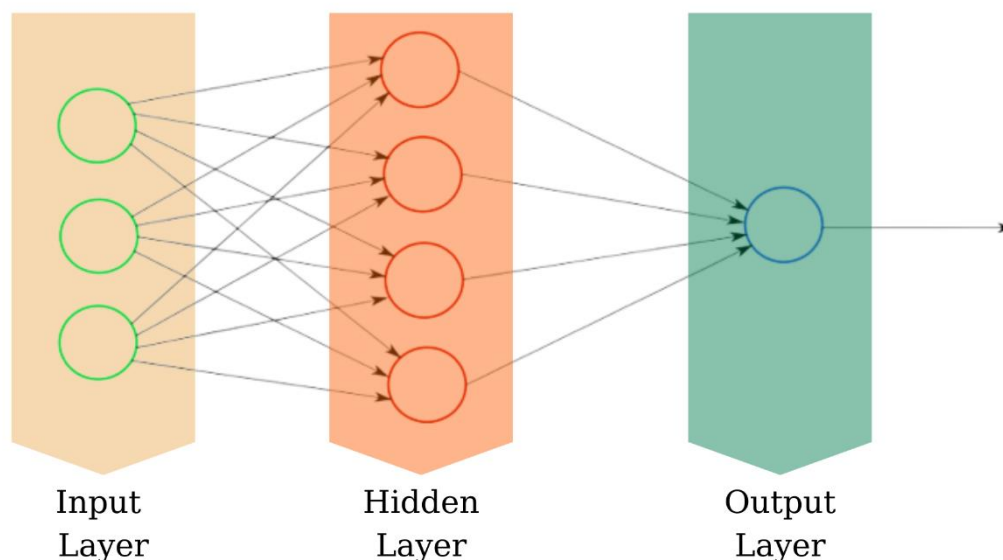
$$S = \sum(s*w) \quad (1)$$

Στη συνέχεια, θεωρούμε ότι υπάρχει μια συγκεκριμένη τιμή κατωφλίου θ . Εάν ο αριθμός υπερβαίνει την τιμή κατωφλίου, δηλαδή $S > \theta$ τότε ο νευρώνας ενεργοποιείται και εκπέμπει το σήμα του σε όλο το υπόλοιπο δίκτυο, διαφορετικά, αν $S < \theta$ ο νευρώνας αδρανοποιείται.

Κατά την αρχική φάση της εκπαίδευσής του, όλα τα βάρη και τα κατώφλια του νευρωνικού δικτύου ρυθμίζονται σε τυχαίες τιμές. Τα δεδομένα εκπαίδευσης (training data) τροφοδοτούνται στο κατώτατο στρώμα, input layer, και περνούν από τα επόμενα στρώματα, πολλαπλασιάζονται και προστίθενται, μέχρι να φτάσουν, ριζικά μετασχηματισμένα, στο στρώμα εξόδου, output layer [20].

Τα τρία βασικά επίπεδα, όπως παρουσιάζονται και στην Εικόνα 10, είναι τα κάτωθι:

- **Input Layer – Επίπεδο Εισόδου:** μόνο ένα για κάθε νευρωνικό.
- **Hidden Layers – Κρυφά επίπεδα:** περισσότερα από ένα για κάθε νευρωνικό.
- **Output Layer – Επίπεδο Εξόδου:** μόνο ένα για κάθε νευρωνικό.



Εικόνα 10: Διάγραμμα που παρουσιάζει ένα πολύ απλό Νευρωνικό Δίκτυο. Ο αριθμός των Hidden Layers μπορεί να είναι παραπάνω από ένας.

Ο αριθμός των κρυφών επιπέδων (Hidden Layers) καθορίζεται από την πολυπλοκότητα του προβλήματος. Συνεπώς, αν το πρόβλημα είναι απλό στην επίλυση του τα κρυφά επίπεδα είναι λιγότερα σε σχέση με ένα πρόβλημα με μεγάλο όγκο δεδομένων και μεγαλύτερη πολυπλοκότητα όπου εκεί απαιτούνται περισσότερα κρυφά επίπεδα.

2.4 Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Convolutional Neural Networks)

Τα Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα (Convolutional Neural Networks) είναι μία συγκεκριμένη κατηγορία βαθιού – νευρωνικού δικτύου, που ειδικά τα τελευταία χρόνια, έχει κερδίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής ερευνητικής κοινότητας και της βιομηχανίας, με τη χρήση του να έχει επεκταθεί όχι μόνο στην αναγνώριση εικόνας (Image Recognition) αλλά και στην αναγνώριση ομιλίας, στην επεξεργασία σήματος, στην αναγνώριση αντικειμένων, στην επεξεργασία φυσικής γλώσσας κ.α.

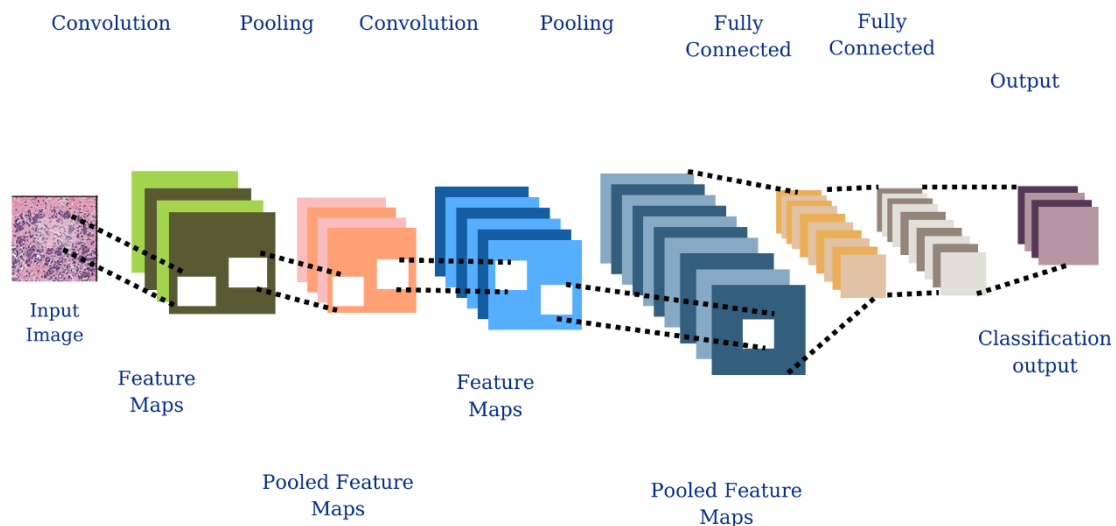
Η λογική της λειτουργίας ενός Συνελικτικού Νευρωνικού Δικτύου, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 11, συνοψίζεται ως εξής: αρχικά δέχεται μια εικόνα σαν είσοδο (input image), την

επεξεργάζεται, αναθέτει βάρη και κατηγοριοποιεί την κάθε εικόνα σε μία από τις κατηγορίες (καλοήθης – κακοήθης, σκύλος - γάτα κ.α.)

Η κατηγοριοποίηση μιας εικόνας (image classification) περιγράφει τη διαδικασία κατά την οποία δίνεται στο δίκτυο μια εικόνα ως είσοδος και στο τέλος εξάγεται ένα συμπέρασμα για την κατηγορία της κλάσης στην οποία ανήκει η συγκεκριμένη εικόνα (π.χ. αν είναι μία καρκινική εικόνα ή μία μη καρκινική εικόνα). Στην περίπτωση του ανθρώπου, το έργο της αναγνώρισης αυτής αποτελεί μία από τις πρώτες δεξιότητες που μαθαίνει και προκύπτει ως μία απολύτως φυσική διαδικασία, στο πλαίσιο της εξελικτικής του πορείας. Αβίαστα, ο άνθρωπος είναι σε θέση να αναγνωρίσει το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται καθώς και τα αντικείμενα που τον περιβάλλουν. Συνεπώς, όταν βλέπει μια εικόνα είναι εις θέση να αναγνωρίσει άμεσα τη σκηνή και να προσδώσει σε ένα αντικείμενο μια ετικέτα (κλάση).

Εν αντιθέσει, όταν ο υπολογιστής δέχεται σαν είσοδο μία εικόνα, θα «βλέπει» ένα πίνακα από pixels. Ανάλογα με την ανάλυση και το μέγεθος της εικόνας θα διακρίνει ένα πίνακα αριθμών, παραδείγματος χάριν, 32x32x3 (όπου το 3 συμβολίζει το RGB πρότυπο χρώματος, κόκκινο – πράσινο και μπλε). Σε κάθε ένα από τους αριθμούς του πίνακα δίνεται μία τιμή από το 0 έως το 255. Οι παραπάνω τιμές μπορεί να μην έχουν κάποιο νόημα για τον ανθρώπινο παρατηρητή, για τον υπολογιστή όμως, αποτελούν τις μόνες εισόδους που διαθέτει. Συνεπώς, όταν δίνεται στον υπολογιστή αυτός ο πίνακας τιμών, ο υπολογιστής θα παράγει κάποιους καινούριους αριθμούς, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν την πιθανότητα η εικόνα να ανήκει σε κάποια συγκεκριμένη κλάση (classification output)[21].

Ο υπολογιστής είναι σε θέση να εκτελέσει ταξινόμηση εικόνων (image classification) αναζητώντας χαρακτηριστικά χαμηλού επιπέδου, όπως ακμές και καμπύλες, και στη συνέχεια να αναπτύσσει πιο αφηρημένες έννοιες μέσω μιας σειράς συνελκτικών επιπέδων (convolutional layers) [22].



Εικόνα 11: Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο – Convolutional Neural Network

2.5 Αρχιτεκτονικές Συνελικτικών Νευρωνικών Δικτύων

2.5.1 ResNet

Το Residual Network (ResNet) αποτελεί μια αρχιτεκτονική Συνελικτικού Νευρωνικού Δικτύου (Convolutional Neural Network) που παρουσιάστηκε το 2015 από τους Kaiming He, Xiangyu Zhang, Shaoqing Ren και Jian Sun στην εργασία τους "Deep Residual Learning for Image Recognition".

Συνήθως για την επίλυση ενός πολύπλοκου προβλήματος συσσωρεύουμε μερικά επιπλέον layers στο Νευρωνικό μας Δίκτυο, τα οποία οδηγούν σε βελτιωμένη ακρίβεια και απόδοση. Η λογική πίσω από την προσθήκη περισσότερων επιπέδων είναι πως όσο προχωράμε βαθύτερα στο νευρωνικό, τα χαρακτηριστικά (features) που μαθαίνονται είναι και πιο σύνθετα. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του image recognition, στο πρώτο επίπεδο μπορεί να μάθει να ανιχνεύει ακμές, στο δεύτερο να αναγνωρίζει υφές και ομοίως το τρίτο επίπεδο να ανιχνεύει αντικείμενα κ.α. Παρόλα αυτά η επιστημονική κοινότητα παρατήρησε πως αντί να βελτιώνεται η ακρίβεια του νευρωνικού μας δικτύου με την προσθήκη περισσότερων επιπέδων, γίνεται χειρότερη.

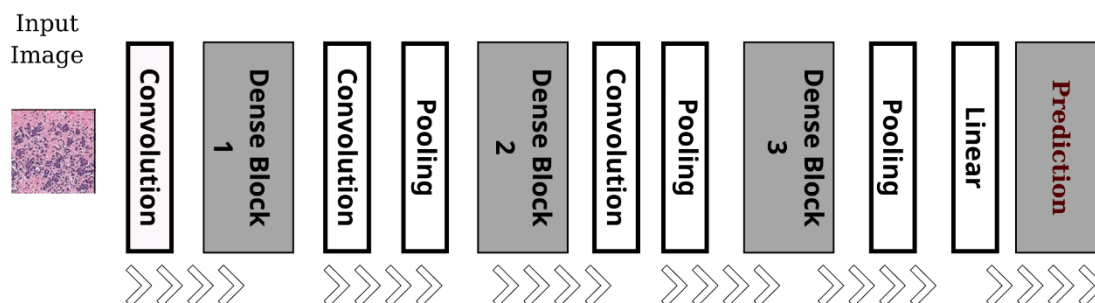
Κατά το στάδιο της οπισθοδιάδοσης (backpropagation), υπολογίζεται το σφάλμα και προσδιορίζονται οι τιμές της κλίσης (gradient).

Οι κλίσεις αποστέλλονται πίσω στα κρυφά επίπεδα του νευρωνικού και τα βάρη ενημερώνονται αναλόγως. Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται μέχρι να φτάσουμε στο επίπεδο εισόδου (input layer). Η κλίση (gradient) γίνεται όλο και μικρότερη καθώς φτάνει στο κάτω μέρος του δικτύου. Ως εκ τούτου, τα βάρη των αρχικών επιπέδων είτε θα ενημερώνονται πολύ αργά είτε θα παραμείνουν ίδια. Συνεπώς, τα αρχικά επίπεδα του νευρωνικού, δε θα μάθουν αποτελεσματικά. Το αποτέλεσμα είναι η υποβάθμιση της ακρίβειας του βαθύτερου δικτύου [23].

Το ResNet αποτέλεσε καινοτόμος λύση στην αντιμετώπιση του φαινομένου της υποβάθμισης της απόδοσης του δικτύου είτε λόγω της συνάρτησης βελτιστοποίησης, είτε εξαιτίας της αρχικοποίησης του δικτύου αλλά κυρίως αντιμετώπισε το πρόβλημα της «εξαφάνισης της κλίσης» (vanishing gradient), που παρατηρήθηκε με την ύπαρξη πολλών επιπέδων σε ένα νευρωνικό. Σε αυτό το είδος νευρωνικού δικτύου, το πλεονέκτημά του έγκειται στη χρήση των «residual blocks», που είναι ένα επιπλέον επίπεδο, ως τρόπο βελτίωσης της ακρίβειας των μοντέλων. Το σημείο στο οποίο θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή είναι η έννοια του «Skip Connection» [24], όπου εδώ συμβαίνει μία χαρτογράφηση ταυτότητας. Αυτή η αντιστοίχιση ταυτότητας δεν έχει παραμέτρους και υπάρχει απλώς για να προσθέσει την έξοδο του προηγούμενου επιπέδου στο επόμενο επίπεδο. Η παράλειψη συνδέσεων, «Skip Connections» συμπιέζει το αρχικό δίκτυο σε λίγα επίπεδα και επιτρέπει την ταχύτερη εκμάθηση, όταν το δίκτυο επανεκπαιδευτεί, τα «υπολειπόμενα» τμήματα του δικτύου εξερευνούν όλο και περισσότερο χώρο των χαρακτηριστικών (features) της εικόνας προέλευσης.

2.5.2 DenseNet

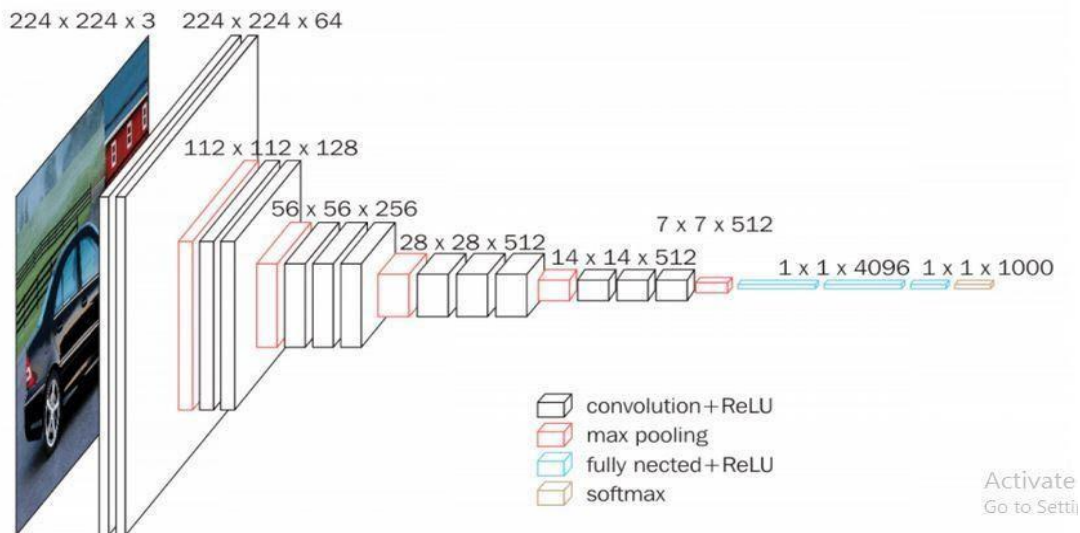
Πολλές πρόσφατες εργασίες έχουν δείξει πως τα Συνελκτικά Δίκτυα (Convolutional Networks) μπορούν να είναι σημαντικά βαθύτερα, ακριβέστερα και αποδοτικότερα στην εκπαίδευση τους εάν περιέχουν μικρότερες συνδέσεις μεταξύ των επιπέδων που βρίσκονται κοντά στην είσοδο και των επιπέδων που βρίσκονται κοντά στην έξοδο του δικτύου. Στην παρούσα διπλωματική, αξιοποιήθηκε η παρατήρηση αυτή και επιλέχθηκε το DenseNet (Πυκνό Συνελκτικό Δίκτυο), το οποίο συνδέει κάθε επίπεδο με κάθε άλλο επίπεδο με τρόπο feed-forward. Ενώ τα παραδοσιακά συνελκτικά δίκτυα με L επίπεδα έχουν L συνδέσεις – μία μεταξύ κάθε στρώματος και του επόμενου στρώματος – το δίκτυο μας έχει $L(L+1)/2$ άμεσες συνδέσεις. Για κάθε επίπεδο, οι χάρτες χαρακτηριστικών (feature maps) όλων των προηγούμενων επιπέδων χρησιμοποιούνται ως είσοδοι σε όλα τα επίπεδα. Τα DenseNets έχουν πολλά συγκριτικά πλεονεκτήματα, για αυτό και επιλέχθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, όπως: ενθαρρύνουν την επαναχρησιμοποίηση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών (features), μειώνουν σημαντικά τον αριθμό των παραμέτρων, είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση τους προβλήματος της «εξαφάνισης της κλίσης», vanishing gradient problem. Στη σχηματική αναπαράσταση της Εικόνας 12 που ακολουθεί και προέρχεται από το [25] παρουσιάζεται ένα βαθύ DenseNet με τρία πυκνά Block. Τα επίπεδα μεταξύ δύο γειτονικών Block αναφέρονται ως μεταβατικά επίπεδα (transition layers) και μεταβάλλουν τα μεγέθη των χαρτών χαρακτηριστικών (feature maps) μέσω της συνέλιξης (convolution) και της συγκέντρωσης (pooling). Συγκεκριμένα το pooling layer μειώνει το μέγεθος του χάρτη χαρακτηριστικών.



Εικόνα 12: DenseNet με τρία πυκνά block

2.5.3 VGG – 16

Αποτελεί από τους πλέον δημοφιλείς αλγόριθμους για την ταξινόμηση εικόνων και είναι εύκολος στη χρήση με την αξιοποίηση του transfer learning. Ο VGG - 16 αποτελείται από 16 convolutional layers. Στις εικόνες 13 και 14 παρουσιάζονται αναλυτικά τα layers, από τα οποία δεκατρία είναι convolutional, πέντε είναι Max Pooling, τρία είναι Dense, τα οποία στο σύνολό τους μας δίνουν 21 layers, όμως μόνο τα 16 layers έχουν βάρη (weights), εξού και η ονομασία του VGG – 16.



Εικόνα 13: Αρχιτεκτονική του VGG - 16 (32)



Εικόνα 14: Το VGG - 16 αποτελείται από 16 convolutional layers

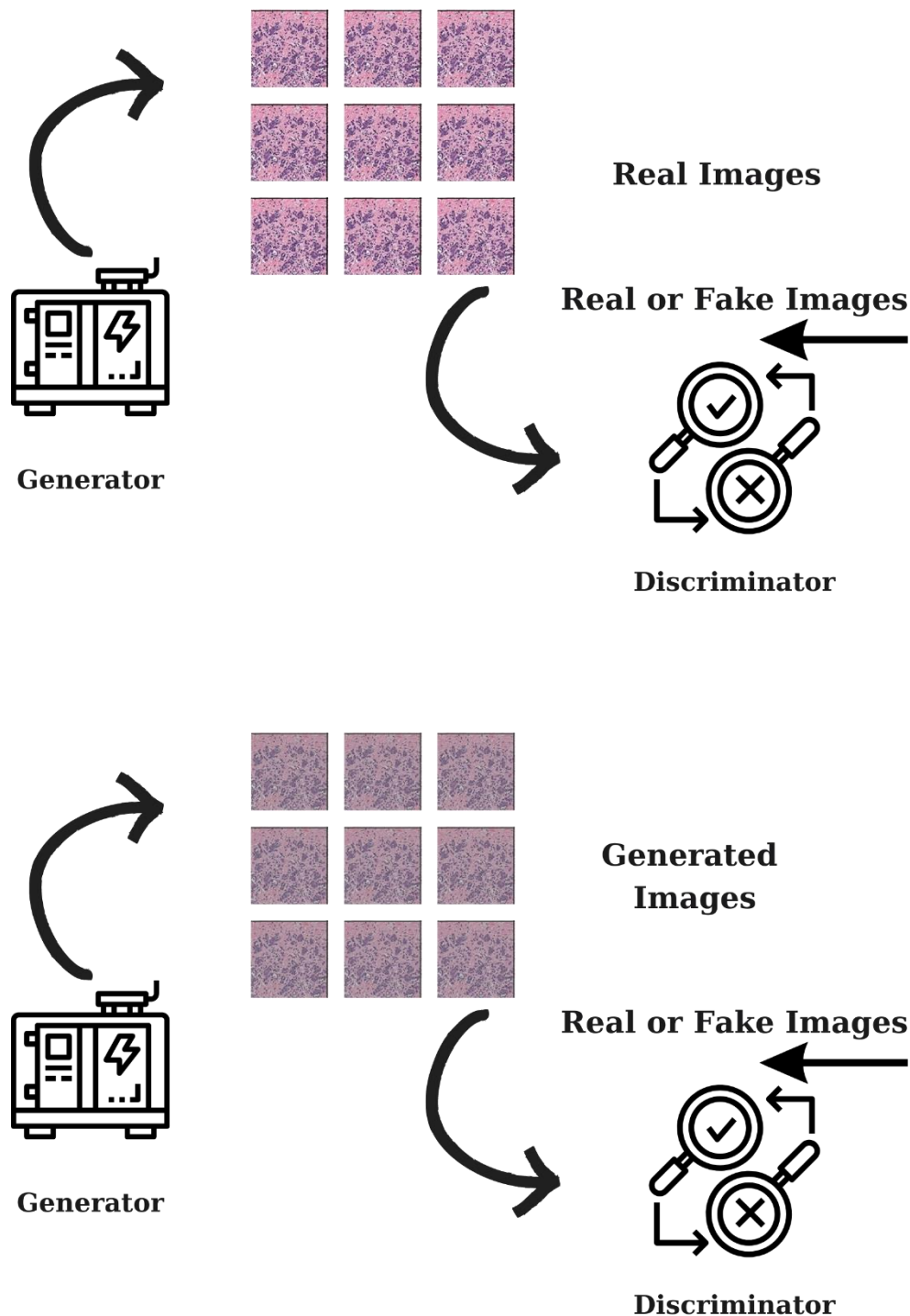
Το βασικότερο χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης αρχιτεκτονικής είναι πως δεν διαθέτει ένα μεγάλο αριθμό υπερπαραμέτρων αλλά αντιθέτως διαθέτει convolutional layers 3x3 filter με stride 1 και χρήση του ίδιου padding και maxpool layer με 2x2 filter με stride 2.

2.6 Generative Adversarial Networks (Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα)

Τα Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα γνωστά επίσης ως Αντιπαλικά Δίκτυα, Παραγωγικά Ανταγωνιστικά Δίκτυα, στη βιβλιογραφία Generative Adversarial Networks – GAN, είναι μια κατηγορία συστημάτων μηχανικής μάθησης που εφευρέθηκε από τον Goodfellow και τους συναδέλφους του το 2014. Το generative μοντέλο στη μηχανική μάθηση περιλαμβάνει την αυτόματη ανακάλυψη και την εκμάθηση των προτύπων στα δεδομένα εισόδου με τέτοιο

τρόπο έτσι ώστε το μοντέλο να μπορεί να παράγει ή να εξάγει νέα παραδείγματα τα οποία θα μπορούσαν να έχουν αντληθεί από το αρχικό σύνολο δεδομένων [13]. Το GAN είναι ένας έξυπνος τρόπος εκπαίδευσης ενός παραγωγικού μοντέλου (generative model), το οποίο διαμορφώνει το πρόβλημα ως επιβλεπόμενο πρόβλημα μάθησης με δύο υπο-μοντέλα. Στις εικόνες 15 και 16 περιγράφεται ο τρόπος λειτουργίας των GANs: το μοντέλο γεννήτριας (generator model) το οποίο εκπαιδεύουμε για να παράγουμε νέα παραδείγματα (generated images) και το μοντέλο διάκρισης (discriminator model) ή ταξινομητή, που προσπαθεί να ταξινομήσει τα παραδείγματα, τα παραγόμενα από το μοντέλο γεννήτριας, είτε ως πραγματικά (real images) είτε ως ψεύτικα (fake images). Τα δύο μοντέλα εκπαιδεύονται ταυτόχρονα, έχοντας ως βάση τη λογική της αντιπαλικής μάθησης που περιγράψαμε και παραπάνω, κατά την οποία ένα παραγωγικό μοντέλο εκπαιδεύεται να παράγει παραδείγματα που εξαπατούν τον ταξινομητή, ο οποίος εκπαιδεύεται συγχρόνως για να ξεχωρίζει τα παραδείγματα που παράγει την ίδια στιγμή το παραγωγικό μοντέλο και τα πραγματικά παραδείγματα μιας κατανομής.

Ο τελικός σκοπός είναι να ξεγελαστεί ο ταξινομητής, σε ένα ποσοστό εικόνων που ξεπερνά το 50%, και να μην είναι σε θέση να διακρίνει τα παραγόμενα από τα πραγματικά παραδείγματα. Αυτή η συνθήκη μας δείχνει πως το μοντέλο γεννήτριας παράγει αληθοφανή παραδείγματα με επιτυχία. Παραδείγματος χάρη, ένα αντιπαλικό δίκτυο, εκπαιδευμένο σε φωτογραφίες μπορεί να δημιουργήσει νέες φωτογραφίες που φαίνονται τουλάχιστον επιφανειακά αυθεντικές στους ανθρώπινους παρατηρητές, έχοντας πολλά ρεαλιστικά χαρακτηριστικά ή να αντιγράψει το ένα μοντέλο το έργο του Πικάσο και ένα άλλο να κρίνει τις προσπάθειές του, κρίνοντας πόσο μοιάζουν οι δημιουργίες με το στυλ των έργων του Πικάσο και τις βαθμολογεί.



Εικόνα 15 & 16: Τρόπος λειτουργίας των GANs

Οι εφαρμογές των GANs είναι πάρα πολλές και η χρησιμότητα τους αδιαμφισβήτητη. Η αξιοποίησή τους επεκτείνεται στους τομείς της μόδας, της τέχνης και της διαφήμισης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία φωτογραφιών φανταστικών μοντέλων μόδας, χωρίς να χρειάζεται η πρόσληψη μοντέλου, φωτογράφου, καλλιτέχνη μακιγιάζ ή περαιτέρω δαπάνες. Μπορούν, επιπλέον να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία πορτρέτων, τοπίων και εξώφυλλων album μουσικής.

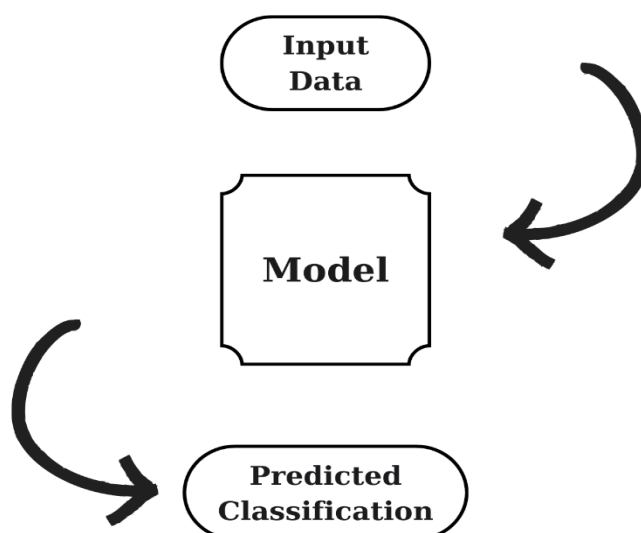
Στην επιστήμη τα GANs έχουν αξιοποιηθεί για τη βελτίωση των αστρονομικών εικόνων, ενώ στα πλαίσια παρόντων και προτεινόμενων πειραμάτων του CERN, τα GANs ξεχώρισαν για τη συμβολή τους στην επιτάχυνση της προσομοίωσης και τη βελτίωση της πιστότητας της προσομοίωσης των πειραμάτων σωματιδιακής φυσικής [13].

Στο τομέα των βιντεοπαιχνιδιών τα GANs βοήθησαν στη βελτίωση της ευκρίνειας, παράγοντας εικόνες σαφώς ανώτερης ποιότητας από το πρωτότυπο, διατηρώντας όλο το εύρος των λεπτομερειών της αρχικής εικόνας. Έτσι, έχουμε εκτεταμένη χρήση των GANs σε παγκοσμίως γνωστούς τίτλους παιχνιδιών όπως το Final Fantasy και το Resident Evil.

2.7 Discriminative vs. Generative Modeling

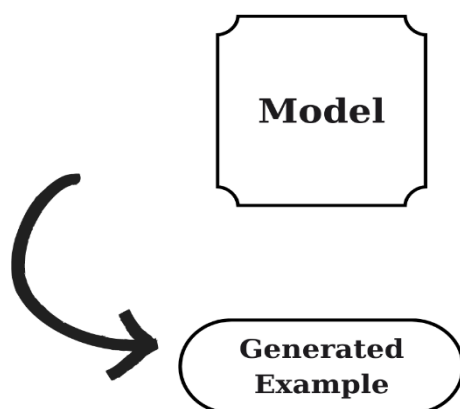
Στην επιβλεπόμενη μάθηση (supervised learning) πολλές φορές θα κληθούμε να αναπτύξουμε ένα μοντέλο που να προβλέπει σε ποια κλάση ανήκει ένα παράδειγμα μιας εισόδου δεδομένων.

Ουσιαστικά καλούμαστε να κάνουμε κατηγοριοποίηση – ταξινόμηση (classification) των δεδομένων ανάλογα με την κλάση στην οποία ανήκουν. Η κατηγοριοποίηση είναι κατεξοχήν παράδειγμα διακριτικής μοντελοποίησης ή μοντελοποίησης διάκρισης (Discriminative Modeling). Σύμφωνα με την Εικόνα 17, στην οποία παρουσιάζεται μια μοντελοποίηση διάκρισης, το μοντέλο (model) πρέπει να διακρίνει παραδείγματα μεταβλητών εισόδου (input data) σε διάφορες κλάσεις, δηλαδή να επιλέξει ή να λάβει μια απόφαση σχετικά με την κλάση (predicted classification) στην οποία ανήκει το δοσμένο παράδειγμα.



Εικόνα 17: Μοντελοποίηση Διάκρισης: Classification / Κατηγοριοποίηση

Στην μη επιβλεπόμενη μάθηση, μια μεταβλητή εισόδου μπορεί να έχει γνωστή κατανομή, όπως για παράδειγμα η κατανομή Gauss (κανονική κατανομή ή γκαουσιανή κατανομή). Ένα παραγωγικό μοντέλο (Generative Modeling), όπως αυτό παρουσιάζεται στην Εικόνα 18, μπορεί να δημιουργήσει καινούρια παραδείγματα (generated example) τα οποία να ταιριάζουν με την κατανομή της μεταβλητής εισόδου[13].

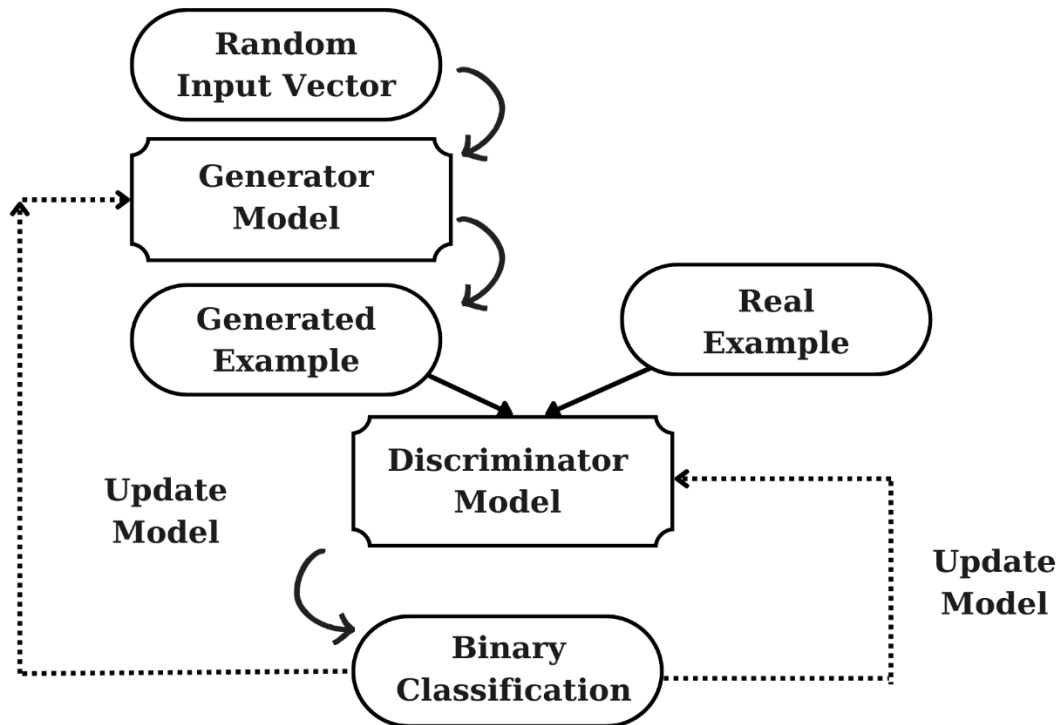
*Εικόνα 18: Παραγωγικό Μοντέλο: Παράγει παράδειγμα*

2.8 Zero Sum Game (Παιχνίδι Μηδενικού Αθροίσματος)

Το παιχνίδι μηδενικού αθροίσματος, είναι μια μαθηματική αναπαράσταση στη θεωρία παιχνιδιών μιας κατάστασης που περιλαμβάνει δύο πλευρές, όπου το αποτέλεσμα - κέρδος της μίας πλευράς σημαίνει απώλεια – ζημιά για την άλλη πλευρά και το αντίστροφο.

Στην περίπτωση των GANs, το μηδενικό άθροισμα σημαίνει πως όταν ο discriminator διαχωρίζει επιτυχώς τα πραγματικά από τα πλασματικά δείγματα και «ανταμείβεται» για αυτό με το να μη μεταβάλλει καμία από τις παραμέτρους του μοντέλου, σε αντίθεση με τον generator που «τιμωρείται» με μεγάλες αλλαγές στις παραμέτρους του μοντέλου. Εναλλακτικά, όταν ο generator καταφέρνει και «ξεγελά» τον discriminator, ο οποίος κάνει λάθη κατά τον διαχωρισμό των παραδειγμάτων, «ανταμείβεται» και δεν απαιτείται καμία αλλαγή στις παραμέτρους του μοντέλου, αλλά ο discriminator θα «τιμωρηθεί» και στην προκειμένη περίπτωση θα γίνει μεταβολή των παραμέτρων του μοντέλου.

Σε μια ιδανική κατάσταση, βάση της βιβλιογραφίας, ο generator παράγει τέλεια αντίγραφα και ο discriminator δεν μπορεί να διακρίνει τη διαφορά και κάνει αβέβαιες προβλέψεις(π.χ. 50% για το πραγματικά και το ψεύτικο) σε κάθε περίπτωση.



Εικόνα 19: Αρχιτεκτονική GAN

Το παραπάνω σχήμα (Εικόνα 19) παρουσιάζει την αρχιτεκτονική ενός GAN. Το μοντέλο παραγωγής γεννήτριας (generator model) δέχεται ως είσοδο ένα τυχαίο διάνυσμα σταθερού μήκους (Random Input Vector) και παράγει σαν έξοδο καινούρια, διαφορετικά παραδείγματα (Generated Example). Το διάνυσμα αντλείται τυχαία από μία γκαουσιανή κατανομή και χρησιμοποιείται ως τροφοδότης της διαδικασίας δημιουργίας. Το μοντέλο διάκρισης (Discriminator Model) λαμβάνει, όπως βλέπουμε και από την παραπάνω σχηματική αναπαράσταση, ένα παράδειγμα από το πεδίο του προβλήματος, το οποίο μπορεί να είναι είτε πραγματικό (Real Example) είτε παραγόμενο (Generated Example) και προβλέπει μία δυαδική ετικέτα κλάσης (Binary Classification), καθορίζοντας αν το δείγμα είναι παραγόμενο ή αληθινό (Binary Classification Real/Fake). Συμβαίνουν οι αντίστοιχες μεταβολές των παραμέτρων (updated model) σε κάθε περίπτωση όπως αυτές περιγράφηκαν και παραπάνω. Τέλος, μετά τη διαδικασία εκπαίδευσης, το μοντέλο του διαχωριστή θα απορριφθεί καθώς μας ενδιαφέρει το μοντέλο γεννήτριας, το οποίο μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί.

2.9 Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα & Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα είναι διαδομένα σε εφαρμογές που πραγματεύονται δεδομένα εικόνας και σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούν κυρίως CNNs, Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα, για τα μοντέλα του διαχωριστή και της γεννήτριας. Ο βασικός λόγος πίσω από τη συγκεκριμένη επιλογή είναι η αξιοσημείωτη πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια με τη χρήση των Συνελικτικών Νευρωνικών Δικτύων στον τομέα της υπολογιστικής όρασης, όπως η ανίχνευση αντικειμένων – object detection – και η αναγνώριση προσώπων – face recognition -.

Πρωτίστως όμως, η σημαντικότερη παράμετρος που ευνόησε την εκτεταμένη χρήση των GANs είναι η ικανότητα που έχουν να προσφέρουν τη δυνατότητα οπτικής αξιολόγησης της ποιότητας του παραγόμενου αποτελέσματος σε σύγκριση με άλλα παραγωγικά μοντέλα, βασισμένα σε βαθιά μάθηση και μη.

2.10 Conditional GANs

Τα conditional GANs αποτελούν μία επέκταση των GAN όπως τα ξέρουμε. Αν ερωτηθούμε ποια είναι η βασική τους διαφορά από τα κλασικά GANs, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 20, αυτή είναι η προσθήκη μιας ετικέτας (label) γ ως πρόσθετη παράμετρο στην είσοδο του μοντέλου γεννήτριας. Αυτή η πρόσθετη παράμετρος μπορεί να είναι μία κλάση όπως άνδρας ή γυναίκα, στην περίπτωση παραγωγής φωτογραφιών ανθρώπων, ή κάποιου ψηφίου, στην περίπτωση παραγωγής ψηφίων που έχουν γραφτεί με το χέρι. Εν ολίγοις, αποτελεί μια μεθοδευμένη προσπάθεια ελέγχου και συντονισμού της παραγωγής των σχετικών εικόνων με την προσθήκη μιας πρόσθετης πληροφορίας (Additional Information).

Ο διαχωριστής (discriminator) είναι επίσης εξαρτημένος, δεδομένου ότι του παρέχονται μια εικόνα εισόδου (input), η οποία μπορεί να είναι είτε πραγματική είτε ψεύτικη, σε συνδυασμό με την πρόσθετη είσοδο (Εικόνα 21). Στην περίπτωση που η πρόσθετη είσοδος είναι μία ετικέτα ταξινόμησης κλάσης (classification label), τότε ο διαχωριστής θα περιμένει η είσοδος να ανήκει σε αυτή την κλάση, με τη γεννήτρια (generator) να παράγει παραδείγματα της κλάσης αυτής προκειμένου να ξεγελάσει τον discriminator. Λαμβάνοντας υπόψιν τα προαναφερθέντα, μπορούμε να χρησιμοποιούμε ένα GAN για να παράγουμε παραδείγματα από ένα συγκεκριμένο τομέα (domain).

Η ικανότητα αυτή των GANs επιτρέπει εφαρμογές όπως text – to – image translation ή image – to – image translation. Η μετάφραση από «εικόνα σε εικόνα» αποσκοπεί στη μεταφορά εικόνων από ένα τομέα προέλευσης (source domain) σε ένα τομέα στόχου (target domain), διατηρώντας όμως παράλληλα τις αναπαραστάσεις του περιεχομένου των αρχικών εικόνων. Για παράδειγμα, στην περίπτωση που έχουμε επιλέξει μία selfie και θέλουμε να τη μετατρέψουμε με τέτοιο τρόπο ώστε να φαίνεται σαν να έχει ζωγραφιστεί από ένα cartoon artist. Αυτή η διαδικασία μπορεί να γίνει εύκολα με τη βοήθεια των GANs, όπου οι εικόνες «selfie» ορίζονται ως το πεδίο προέλευσης και οι εικόνες του συγκεκριμένου καλλιτεχνικού στυλ (cartoon) ορίζονται ως το πεδίο στόχος.

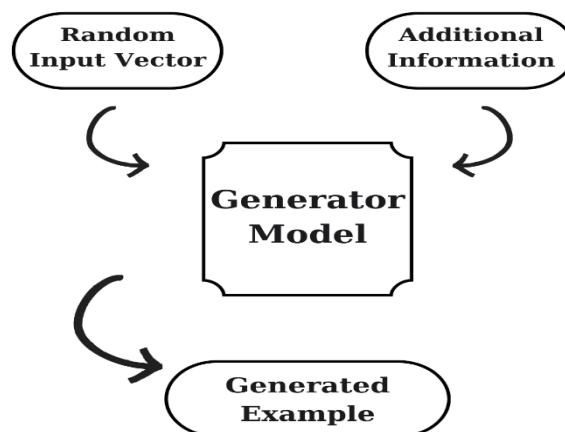
Ο μαθηματικός ορισμός για την παραπάνω διαδικασία «μετάφρασης» είναι:

$$x_{AB} \in B : x_{AB} = G_{A \rightarrow B}(x_A). \quad (2)$$

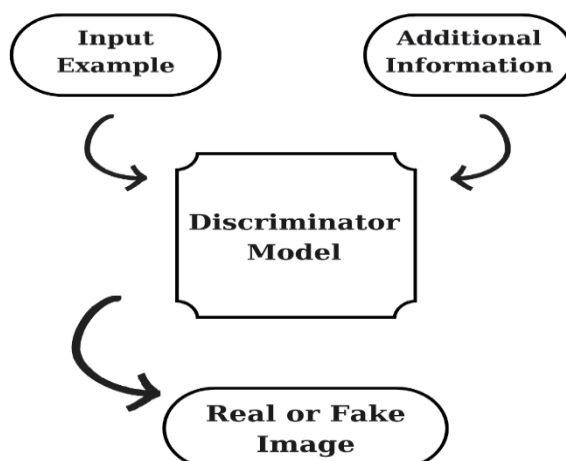
Για αυτό τον σκοπό, χρειάζεται να εκπαιδύσουμε ένα mapping $G_{A \rightarrow B}$ που παράγει την εικόνα $x_{AB} \in B$ που δε διαφέρει καθόλου από την εικόνα του τομέα προορισμού $x_B \in B$ δοθείσας της εικόνας εισόδου $x_A \in A$ [26].

Το πεδίο του text – to – image translation γνωρίζει επίσης μεγάλη ανάπτυξη καθώς ακόμη υπάρχουν πολλές δυνατότητες βελτίωσης της υπάρχουσας τεχνολογίας. Μέσα από τη βιβλιογραφία βλέπουμε πως έχουν εφαρμοστεί πολλές προσεγγίσεις, στο [31] τα Deep Convolutional GANs είναι ικανά να συνθέτουν εικόνες, όπως εσωτερικούς χώρους υπνοδωματίων, από ένα τυχαίο διάνυσμα θορύβου που προέρχεται από μία κανονική κατανομή. Σε κάθε περίπτωση όμως θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν πως η μετάφραση από κείμενο σε εικόνα είναι ιδιαίτερα «πολυτροπική» (multimodal). Ο όρος αυτός αναφέρεται στο γεγονός ότι υπάρχουν, για παράδειγμα, πολλές διαφορετικές εικόνες πουλιών που αντιστοιχούν στην περιγραφή κειμένου «πουλί». Η πολυτροπική μάθηση είναι παραδοσιακά πολύ δύσκολη, αλλά με την εξέλιξη των GANs πολλά εμπόδια έχουν παραγκωνιστεί.

Μερικές από τις χαρακτηριστικότερες εφαρμογές των GANs στο image – to – image translation αφορούν τη μεταφορά στυλ (style transfer), μετατροπή των φωτογραφιών από καλοκαίρι σε χειμώνα ή από ημέρα σε νύχτα και ούτω καθεξής.



Εικόνα 20: Generator Model



Εικόνα 21: Discriminator Model

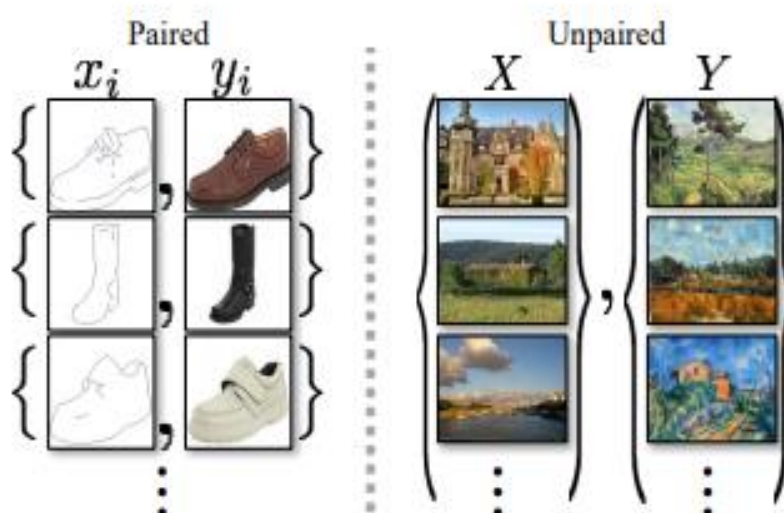
2.11 Data Augmentation (Επαύξηση Δεδομένων)

Η προσθήκη ή αλλιώς επαύξηση δεδομένων αφορά την προσθήκη νέων δεδομένων τα οποία προέρχονται από το αρχικό σύνολο δεδομένων, και μπορούν να βελτιώσουν το αποτέλεσμα των προβλέψεων.

Με την προσθήκη ελαφρώς τροποποιημένων αντιγράφων των εικόνων του αρχικού συνόλου δεδομένων αλλά και ακολουθώντας άλλες διαδικασίες για τη δημιουργία νέων συνθετικών δεδομένων από τα υπάρχοντα δεδομένα. Σε ένα βασικό επίπεδο μέσω περιστροφών, αποκοπής, εστίασης κ.α. μπορούμε να προβούμε σε μετατροπές στις ήδη υπάρχουσες εικόνες του συνόλου δεδομένων μας. Μερικά σχετικά παραδείγματα είναι η καλύτερη προβολή μιας γάτας σε μια σκοτεινή εικόνα εφόσον φωτιστεί ή η ελαφρώς κλίση ή περιστροφή για την καλύτερη αναγνώριση ενός ψηφίου. Μέσω των GANs μπορούν να παραχθούν τεχνητές εικόνες υψηλής ανάλυσης που να βρίσκονται πολύ κοντά σαν οπτικό αποτέλεσμα στις αρχικές μας εικόνες. Η επαύξηση των δεδομένων συμβάλλει στη μείωση της υπερβολικής προσαρμογής (overfitting) κατά την εκπαίδευση του μοντέλου, λειτουργεί ως κανονικοποιητής, οδηγώντας σε καλύτερη απόδοση του μοντέλου και μειώνοντας το σφάλμα γενίκευσης (generalization error).

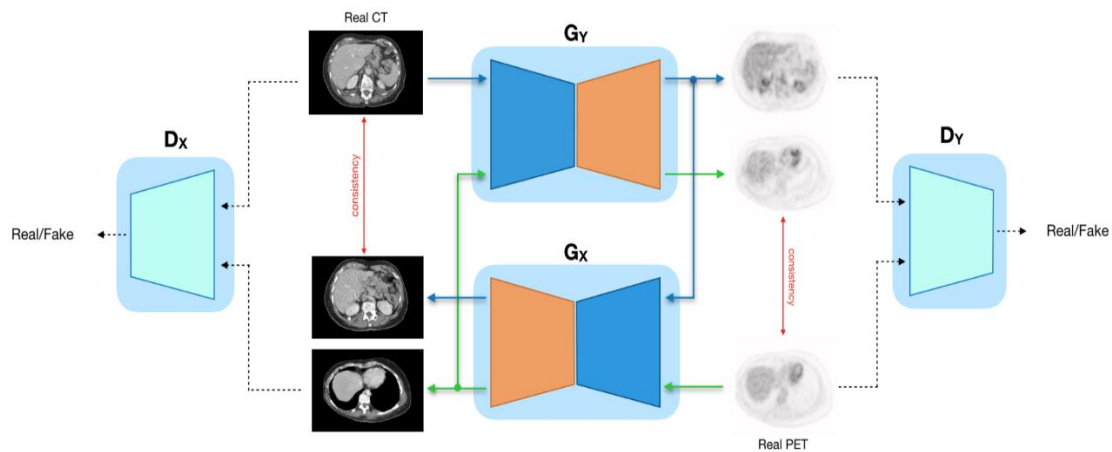
2.12 CycleGAN

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής επιλέχθηκε για να υλοποιηθεί το CycleGAN καθώς δε διαθέτουμε ζεύγη εικόνων σαν δεδομένα και δε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος Pix2Pix του P. Salehi. Στην εικόνα 22 παρουσιάζεται στην πρώτη στήλη παράδειγμα με ζεύγη εικόνων (paired images) και στη δεύτερη στήλη παρουσιάζεται παράδειγμα όπου οι εικόνες δεν είναι σε ζεύγη (unpaired images). Θα προχωρήσουμε με μια θεωρητική ανασκόπηση του CycleGAN το οποίο θα αναλυθεί εκτενώς και παρακάτω. Το CycleGAN είναι μία τεχνική που περιλαμβάνει την αυτόματη εκπαίδευση μοντέλων μετάφρασης από εικόνα σε εικόνα χωρίς όπως τονίστηκε να απαιτούνται ζεύγη παραδειγμάτων. Τα μοντέλα εκπαιδεύονται με μη επιβλεπόμενο τρόπο χρησιμοποιώντας μια συλλογή εικόνων από τον τομέα της πηγής και του στόχου που δε χρειάζεται να σχετίζονται με κανένα τρόπο.



Εικόνα 22: Paired & Unpaired Images (34)

Το CycleGAN, στην Εικόνα 23, αποτελεί μια προέκταση της αρχιτεκτονικής GAN και ουσιαστικά αφορά την ταυτόχρονη εκπαίδευση των δύο μοντέλων γεννήτριας (generator model - G_Y - G_X) και των δύο μοντέλων διαχωριστή (discriminator model - D_X - D_Y). Η μία γεννήτρια λαμβάνει εικόνες από τον πρώτο τομέα σαν είσοδο και εξάγει εικόνες για τον δεύτερο τομέα, και η άλλη γεννήτρια λαμβάνει εικόνες από το δεύτερο τομέα σαν είσοδο και παράγει σαν έξοδο εικόνες από τον πρώτο τομέα. Τα μοντέλα διάκρισης στη συνέχεια, αναλαμβάνουν να καθορίσουν αν οι εικόνες που παράγονται είναι αληθοφανείς ή όχι και να ενημερώσουν ανάλογα τα μοντέλα των γεννητριών. Εντούτοις, αν και η παραπάνω διαδικασία μπορεί να είναι αρκετή για τη δημιουργία αληθοφανών εικόνων που θα μπορούσαν να «ξεγελάσουν» τους διαχωριστές, δεν επαρκεί για τη μετάφραση των εικόνων εισόδου. Για αυτή την περίπτωση το CycleGAN, αξιοποιεί μια πρόσθετη προέκταση της αρχιτεκτονικής του, που είναι γνωστή ως συνοχή κύκλων (cycle consistency)[13].

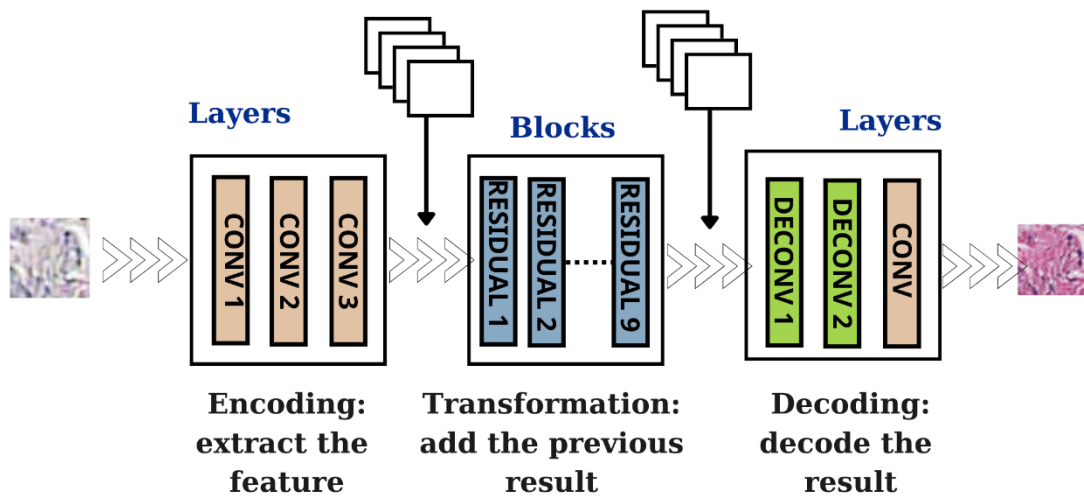


Εικόνα 23: CycleGAN (33)

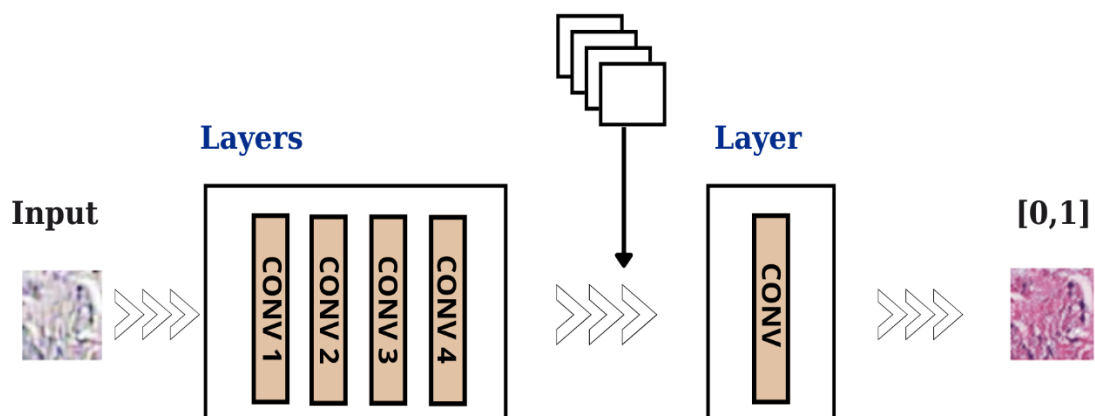
Το cycle consistency loss συγκρίνει την εικόνα εισόδου στο CycleGAN με την παραγόμενη εικόνα και υπολογίζει τη διαφορά μεταξύ των δύο, δηλαδή, με άλλα λόγια συγκρίνει το κατά πόσο πανομοιότυπες είναι οι συγκεκριμένες εικόνες. Για παράδειγμα, μια φράση που μεταφράζεται από τα αγγλικά στα γαλλικά θα πρέπει να μπορεί να μεταφραστεί και αντίστροφα, από τα γαλλικά στα αγγλικά παραμένοντας ίδια με την αρχική φράση. Έτσι, μια εικόνα που εξάγεται από τον πρώτο generator μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως είσοδος στον δεύτερο generator και η έξοδος του δεύτερου generator θα πρέπει να ταιριάζει με την αρχική εικόνα. Η έξοδος από τον δεύτερο generator μπορεί να τροφοδοτηθεί ως είσοδος στον πρώτο generator και το αποτέλεσμα θα πρέπει να ταιριάζει με την είσοδο του δεύτερου generator, όπως φαίνεται στην Εικόνα 26.

Μάλιστα, στο CycleGAN προστίθεται ένα πρόσθετο loss για τη μέτρηση της διαφοράς του παραγόμενου αποτελέσματος μεταξύ της generated και της αρχικής εικόνας καθώς και το αντίστροφο. Το καθεστώς αυτό επιτρέπει την κανονικοποίηση των μοντέλων των γεννητριών δίνοντας τις κατευθυντήριες γραμμές για το image translation [13].

Στις εικόνες που ακολουθούν παρουσιάζεται σχηματικά η αρχιτεκτονική του generator και η αρχιτεκτονική του discriminator. Στην Εικόνα 24 ο generator αποτελείται από τρία μέρη: έναν encoder, έναν transformer και έναν decoder. Στην Εικόνα 25 ο discriminator θα πάρει σαν είσοδο μία εικόνα και θα πρέπει να προβλέψει αν είναι η πραγματική ή η εικόνα που δημιουργήθηκε από τον generator.



Εικόνα 24: Generator στο CycleGAN



Εικόνα 25: Discriminator στο CycleGAN

2.13 Αρχιτεκτονική του CycleGAN

Η αρχιτεκτονική του CycleGAN είναι αρκετά σύνθετη ως προς το θεωρητικό της υπόβαθρο. Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής θα γίνει μια επεξήγησή της χρησιμοποιώντας το κλασικό παράδειγμα της μετάφρασης καλοκαιρινών εικόνων σε χειμωνιάτικες και από χειμωνιάτικες σε καλοκαιρινές. Δεν διατίθενται ζεύγη εικόνων, καθώς οι εικόνες είναι φωτογραφίες από διαφορετικές τοποθεσίες και από διαφορετικές χρονικές στιγμές, δεν διατίθενται οι αντίστοιχες φωτογραφίες για το χειμώνα και το καλοκαίρι.

Συλλογή 1: Φωτογραφίες από καλοκαιρινά τοπία

Συλλογή 2: Φωτογραφίες από χειμωνιάτικα τοπία

Η αρχιτεκτονική αποτελείται από δύο GANs και κάθε επιμέρους GAN αποτελείται από ένα discriminator και ένα generator, που σημαίνει πως στην αρχιτεκτονική υπάρχουν 4 μοντέλα στο σύνολο. Με λίγα λόγια, το σύστημα αποτελείται από 4 νευρωνικά δίκτυα.

Το πρώτο GAN παράγει χειμωνιάτικες εικόνες έχοντας σαν δεδομένα καλοκαιρινές εικόνες, και το δεύτερο GAN παράγει καλοκαιρινές εικόνες έχοντας σαν δεδομένα χειμωνιάτικες εικόνες (Εικόνα 27).

GAN 1: Image – to – image translation καλοκαιρινών εικόνων (συλλογή 1) σε χειμωνιάτικες εικόνες (συλλογή 2)

GAN 2: Image – to – image translation χειμωνιάτικων εικόνων (συλλογή 2) σε καλοκαιρινές εικόνες (συλλογή 1)

GAN 1

Generator Model 1:

-Input: Δέχεται καλοκαιρινές εικόνες από την πρώτη συλλογή

-Output: Παράγει χειμωνιάτικες εικόνες (συλλογή 2)

Discriminator Model 1:

-Input: Δέχεται χειμωνιάτικες εικόνες από την συλλογή 2 και παραγόμενες εικόνες από το Generator Model 1

-Output: Πιθανότητα η εικόνα να προέρχεται από την συλλογή 2

GAN 2

Generator Model 2:

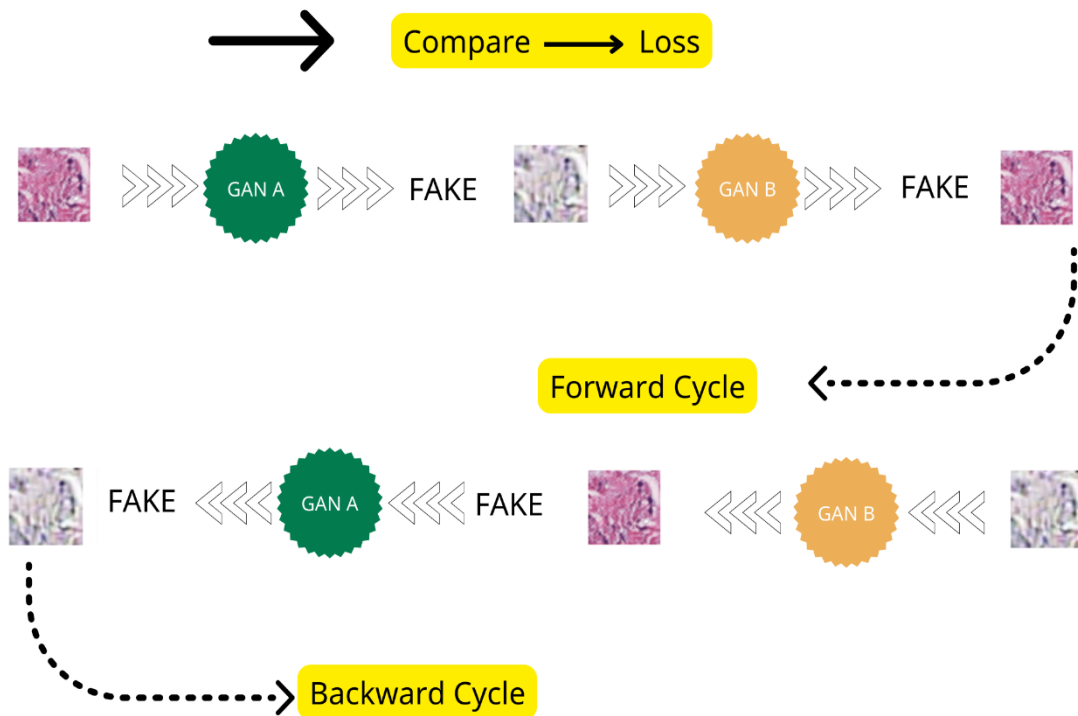
-Input: Δέχεται χειμωνιάτικες εικόνες από τη δεύτερη συλλογή

-Output: Παράγει καλοκαιρινές εικόνες (συλλογή 1)

Discriminator Model 2:

-Input: Δέχεται καλοκαιρινές εικόνες από την συλλογή 1 και παραγόμενες εικόνες από το Generator Model 2

-Output: Πιθανότητα η εικόνα να προέρχεται από την συλλογή 1



Εικόνα 26: Cycle Consistency

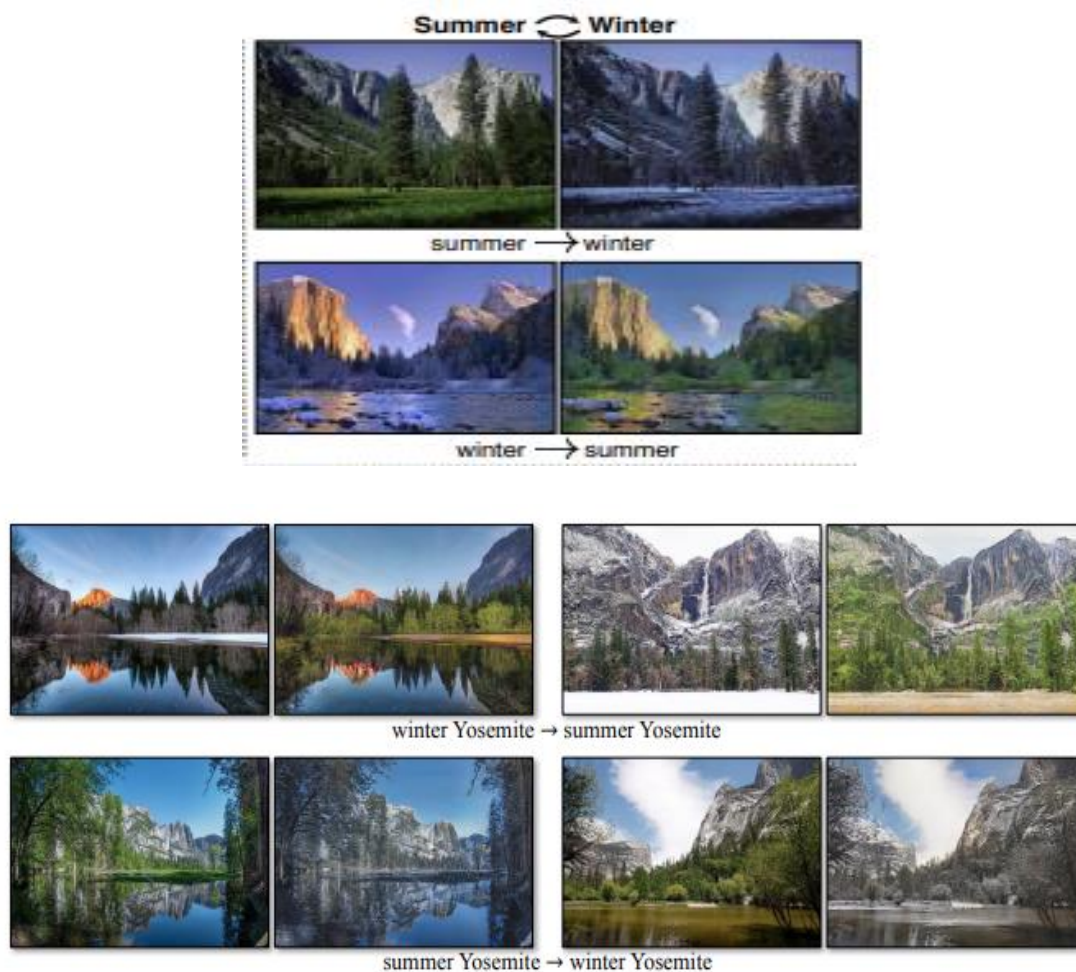
Με προσθήκη του Cycle Consistency

Forward Cycle Consistency Loss:

- Input: Καλοκαιρινή φωτογραφία (συλλογή 1) στο GAN 1
- Output: Χειμερινή φωτογραφία από το GAN 1
- Input Χειμερινή φωτογραφία από το GAN 1 στο GAN 2
- Output: Καλοκαιρινή φωτογραφία από το GAN 2
- Σύγκριση** της καλοκαιρινής φωτογραφίας (συλλογή 1) με τη καλοκαιρινή φωτογραφία που παράχθηκε από το GAN 2

Backward Cycle Consistency Loss:

- Input: Χειμωνιάτικη φωτογραφία (συλλογή 2) στο GAN 2
- Output: Καλοκαιρινή φωτογραφία από το GAN 2
- Input: Καλοκαιρινή φωτογραφία από το GAN 2 στο GAN 1
- Output: Χειμωνιάτικη φωτογραφία από το GAN 1
- Σύγκριση** της χειμωνιάτικης φωτογραφίας (συλλογή 2) με τη χειμωνιάτικη φωτογραφία που παράχθηκε από το GAN 1 [13]



Εικόνα 27: Summer – Winter & Winter – Summer (34)

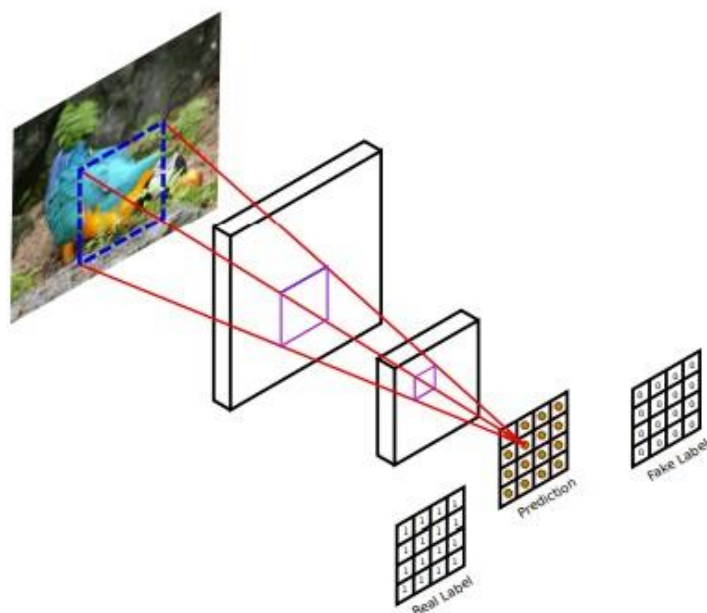
Η αρχιτεκτονική του CycleGAN βασίζεται σε τέσσερα επιμέρους μοντέλα. Δύο μοντέλα διάκρισης (δύο discriminators) και δύο μοντέλα γεννήτριας (δύο generators). Εν ολίγοις, τελικά έχουμε 4 συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα – CNNs τα οποία κάνουν κατηγοριοποίηση των εικόνων (image classification).

2 Discriminators & 2 Generators

Χρησιμοποιούνται δύο μοντέλα διαχωριστών (discriminators) ένα για το Domain A και ακόμη ένα για το Domain B, δηλαδή για τις εικόνες του BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) και του IDC (Invasive Ductal Carcinoma) αντίστοιχα. Το μοντέλο που χρησιμοποιείται είναι το PatchGAN, και έχει σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε κάθε τιμή του πίνακα εξόδου να αντιπροσωπεύει την πιθανότητα του κατά πόσον το αντίστοιχο patch εικόνας είναι πραγματικό ή έχει δημιουργηθεί με τεχνητό τρόπο. Οι άνωθεν τιμές μπορούν να υπολογιστούν κατά μέσο όρο για να προκύψει μια συνολική βαθμολογία πιθανότητας ή ταξινομήσης (likelihood ή classification score). Στην περίπτωση των συνελκτικών μοντέλων διαχωριστών το μοτίβο Convolutional – BatchNorm – LeakyReLU layers χρησιμοποιείται πολύ συχνά και εφαρμόστηκε και στην παρούσα υλοποίηση. Αντιθέτως, στο CycleGAN ο διαχωριστής χρησιμοποιεί το InstanceNormalization αντί του BatchNormalization, το οποίο

πρόκειται για ένα πολύ απλό τύπο κανονικοποίησης (π.χ. scaling σε μια τυπική Γκαουσιανή κατανομή) των τιμών του πίνακα χαρακτηριστικών.

Στην παρούσα διπλωματική υλοποιείται ένα PatchGAN 70x70 discriminator model, όπως αυτό παρουσιάζεται στην Εικόνα 28, το οποίο δέχεται εικόνες μεγέθους 256x256 ως είσοδο και δίνει σαν έξοδο patches με προβλέψεις [13].



Εικόνα 28: PatchGAN discriminator (36)

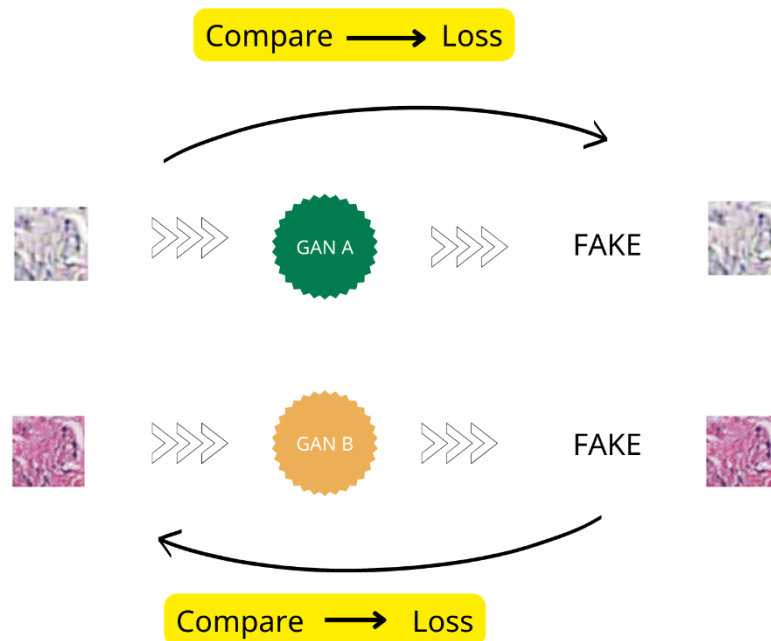
Ακολούθως, υλοποιήθηκε το μοντέλο της γεννήτριας (generator model) το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των εικόνων και σαφώς είναι πιο πολύπλοκο από το μοντέλο του διαχωριστή. Το μοντέλο παίρνει μια εικόνας αναφοράς (source image) και παράγει μια εικόνα – στόχο (target image). Αυτό επιτυγχάνεται πρώτον κάνοντας downsampling (αφαίρεση ορισμένων πληροφοριών από την εικόνα με σκοπό τη μείωση του μεγέθους της εικόνας) ή μέσω ενός bottleneck layer, ενός επιπέδου με πολύ μικρότερο αριθμό nodes συγκριτικά με τα προηγούμενα επίπεδα προκειμένου να αποκτήσουμε μια απεικόνιση της εισόδου αλλά με μικρότερες διαστάσεις. Δημιουργούνται δύο Convolutional – InstanceNorm blocks με φίλτρο 3x3 και stride 1x1, καθώς και μία εκδοχή 9 - resnet block για εικόνες διαστάσεων 256x256. Τα εικονοστοιχεία που παράγει ως έξοδο έχουν το ίδιο μέγεθος με τα στοιχεία εισόδου και βρίσκονται στο range [-1,1], ένα σύνηθες range για generator μοντέλα.

Πολύ σημαντικό να διευκρινιστεί πως τα μοντέλα των discriminators εκπαιδεύονται κατευθείαν στις παραγόμενες και αληθινές εικόνες, εν αντιθέσει, με τα μοντέλα των generators. Τα discriminator μοντέλα, παράγουν ένα loss ανάλογα με το πόσο ικανοποιητικές είναι η εικόνες που κατηγοριοποιούνται ως αληθινές, το οποίο loss ονομάζεται adversarial loss και με βάση αυτό οι generators επιδιώκουν να βελτιώσουν την απόδοσή τους. Μια αντίστοιχη λογική, υπάρχει βέβαια και για τα discriminator μοντέλα, το cycle loss.

Τα βήματα που ακολουθούνται προκειμένου να γίνεται η ενημέρωση των generators και discriminators με βάση τα όσα περιγράφονται παραπάνω είναι τα ακόλουθα:

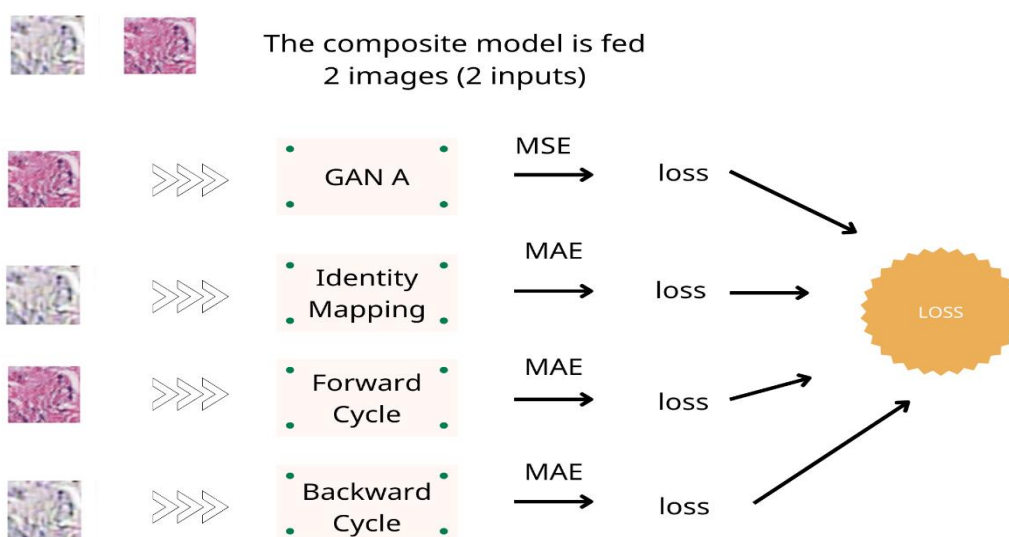
Ορίζοντας μια συνάρτηση `composite_model()`, η οποία δέχεται ως ορίσματα το `g_model_1`, το `d_model`, το `g_model_2` καθώς και το `image_shape`. Τα μοντέλα `g_model_1` και `g_model_2` αφορούν τους generators ενώ το `d_model` αφορά τον discriminator που δέχεται την έξοδο του generator μοντέλου. Καθώς ο βασικός σκοπός είναι η ενημέρωση του πρώτου generator μοντέλου, τα βάση των υπολοίπων μοντέλων χαρακτηρίζονται ως «μη εκπαιδευσιμα».

Ο discriminator δέχεται σαν είσοδο την έξοδο του generator, με σκοπό την ταξινόμηση της εικόνας σε αληθινή ή παραγόμενη. Μία δεύτερη είσοδος ορίζεται για το `composite_model`, μία εικόνα από το target domain (και όχι από το source domain), την οποία ο generator θα παράγει χωρίς κάποια «μετάφραση» (image translation) για το identity mapping. Στη συνέχεια, το cycle loss (forward cycle loss), όπως ήδη αναφέρθηκε, το οποίο συνδέει την έξοδο του ενός generator με τον άλλο generator, θα προχωρήσει σε ανακατασκευή της source image. Τέλος, η εικόνα από το target domain, η οποία χρησιμοποιήθηκε στο identity mapping της Εικόνας 29, μέσω του backward cycle loss, θα περάσει μέσα από τον άλλο generator του οποίου η έξοδος συνδέεται με τον βασικό generator σαν input, δίνοντας εν τέλει μια ανακατασκευασμένη εικόνα από το target domain.



Εικόνα 29: Identity Mapping – Το input του GAN είναι εικόνα παθολογοανατομίας από το σύνολο δεδομένων για το καρκίνο του μαστού, το output θα πρέπει να είναι πανομοιότυπο με την αρχική εικόνα.

Συνοψίζοντας, στο composite_model, το οποίο παρουσιάζεται σχηματικά στην εικόνα 30, δίνονται δύο είσοδοι με πραγματικές εικόνες από το domain A και από το domain B (π.χ. εικόνα από το IDC και εικόνα από το BreakHis – Breast Cancer Histopathological Database) και τέσσερις έξοδοι: μία για τον διαχωριστή, μία για την εικόνα που παράχθηκε από το identity mapping, μία για την εικόνα που παράχθηκε από το forward cycle και μία για το backward cycle. Μόνο τα βάρη του πρώτου μοντέλου γεννήτριας ενημερώνονται και αυτό επιτυγχάνεται μέσα από το σταθμισμένο άθροισμα όλων των loss functions.



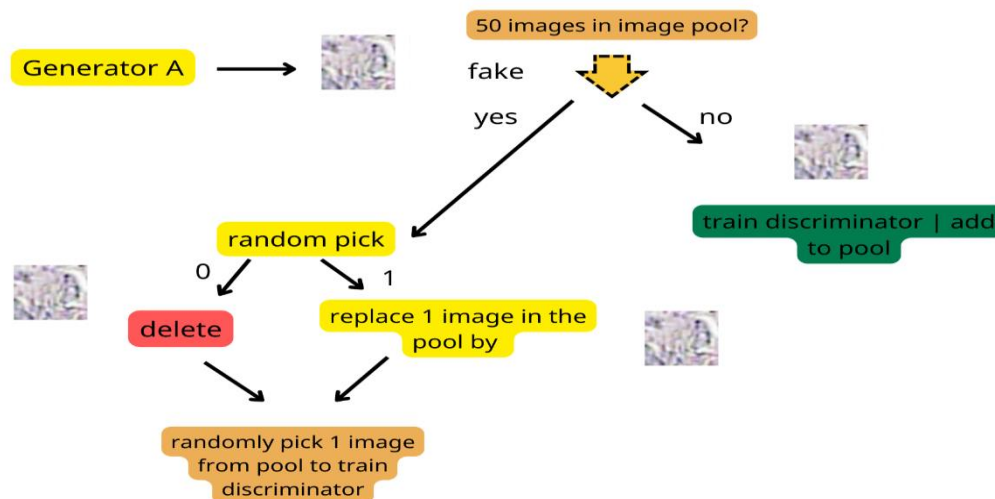
Εικόνα 30: Ενημέρωση των βαρών του πρώτου generator μέσω του composite_model

Για την εκπαίδευση του discriminator, σε κάθε επανάληψη, χρησιμοποιείται μια πραγματική εικόνα και μία παραγόμενη, από την αντίστοιχη γεννήτρια, εικόνα. Η πραγματική εικόνα επιλέγεται εύκολα από το σύνολο δεδομένων, ενώ για την ψεύτικη εικόνα δημιουργείται μία δεξαμενή εικόνων (image pool).

Η δεξαμενή εικόνων είναι ένα σύνολο το πολύ 50 ψεύτικων εικόνων που παράγαγε ο generator στις προηγούμενες επαναλήψεις και χρησιμοποιούνται για την αποφυγή των δραστικών αλλαγών του μοντέλου CycleGAN από iteration σε iteration. Συνεπώς, σε κάθε επανάληψη, επιλέγεται τυχαία μία ψεύτικη εικόνα από τη δεξαμενή για την εκπαίδευση του διαχωριστή αντί με την τροφοδότηση του με εικόνα που παράχθηκε απευθείας από τη γεννήτρια εικόνων (generator) [13]. Στην Εικόνα 31, περιγράφεται πιο αναλυτικά η διαδικασία που περιγράφεται παραπάνω. Ο generator παράγει τις εικόνες, οι οποίες αποθηκεύονται στο image pool, όταν το image pool φτάσει το επιθυμητό μέγεθος των 50 εικόνων, αν η εικόνα είναι ψεύτικη (fake), θα επιλεγεί μία τυχαία εικόνα (random pick) από το image pool για την εκπαίδευση του διαχωριστή (randomly pick 1 image from pool to train discriminator), αν η εικόνα δεν είναι ψεύτικη θα δοθεί απευθείας στον διαχωριστή για την εκπαίδευσή του (train discriminator).

Συνοψίζοντας, ένα batch πραγματικών εικόνων επιλέγεται από κάθε domain και έπειτα ένα batch μη πραγματικών εικόνων (παραγόμενων) παράγεται για κάθε domain.

Οι μη πραγματικές αυτές εικόνες θα χρησιμοποιηθούν για την ενημέρωση (update) του fake image pool του κάθε discriminator. Έπειτα, ο πρώτος generator (generator A) θα ενημερωθεί μέσω του composite μοντέλου, ακολούθως, ο discriminator (discriminator A). Κατόπιν, ο δεύτερος generator (generator B) πάλι μέσω του composite μοντέλου και τέλος ο discriminator B. Με το τέλος κάθε επανάληψης (iteration) το loss για κάθε ένα από τα ενημερωμένα μοντέλα αναφέρεται.



Εικόνα 31: Επιλογή μη πραγματικής εικόνας από το image pool για να δοθεί σαν είσοδος στον discriminator A.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Μεθοδολογία

3.1 Μεθοδολογία

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, επιλέχθηκαν δύο διαφορετικά datasets, από διαφορετικούς ψηφιακούς σαρωτές, τα οποία αφορούν ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες καρκίνου του μαστού. Τα δύο αυτά datasets με την κατάλληλη προεπεξεργασία δεδομένων αποκτούν ίδιες διαστάσεις 50x50 και έχουν την ίδια μεγέθυνση 40x. Στη συνέχεια, με σκοπό να γίνει η σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών προσεγγίσεων αναπτύχθηκαν τρία διαφορετικά Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα (CNNs), δύο pretrained και ένα ακόμη το οποίο δημιουργήθηκε from scratch. Το κάθε δίκτυο δέχεται σαν είσοδο το ένα εκ των δύο dataset και αφού γίνει η εκπαίδευση του νευρωνικού μοντέλου, πάνω στα δεδομένα που του δόθηκαν, στη συνέχεια αξιολογείται η απόδοση με βάση την ακρίβεια. Το CNN αν παρουσιάζει μια ικανοποιητική απόδοση και το μοντέλο που έχει εκπαιδευτεί κατηγοριοποιεί σε καλό βαθμό τα δεδομένα στις αντίστοιχες κλάσεις, γίνεται αποθήκευσή του. Έπειτα, το αποθηκευμένο μοντέλο που έχει ήδη εκπαιδευθεί θα αξιολογηθεί πάνω στο δεύτερο dataset, όσον αφορά το generalization, δηλαδή αν μπορεί να γενικεύσει και να παρουσιάσει ικανοποιητικό accuracy. Σκοπός να διαπιστωθεί αν είναι ικανό το μοντέλο να εξάγει σωστά αποτελέσματα για ένα διαφορετικό σύνολο εικόνων, με δεδομένα πάλι εικόνων ψηφιακής παθολογοανατομίας αλλά από διαφορετικό ψηφιακό εκτυπωτή (BreahHis). Με λίγα λόγια θα ακολουθηθεί μια συγκεκριμένη διαδικασία τρεις φορές, με τις βασικές διαφοροποιήσεις να αφορούν τα αρχικά μοντέλα.

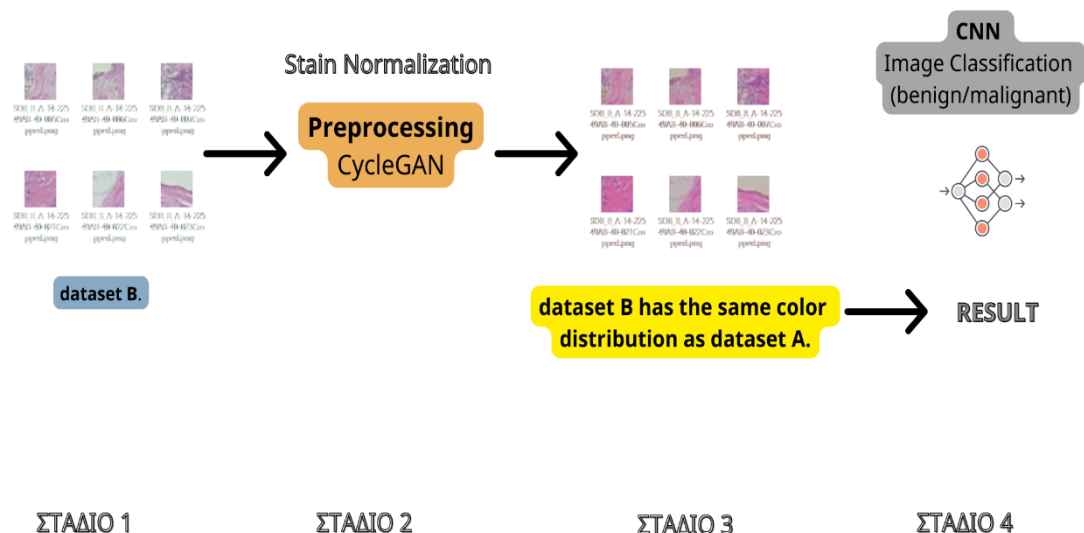
Έπειτα, θα αξιοποιηθεί το CycleGAN, το οποίο επίσης αποτελείται από επιμέρους νευρωνικά δίκτυα, για να γίνει μεταφορά των χρωματικών στοιχείων (color distribution) της εικόνας του πρώτου dataset στις εικόνες του δεύτερου dataset, προκειμένου να επιτευχθεί ομοιομορφία και κανονικοποίηση των εικόνων (stain normalization). Τα δεδομένα εικόνων είναι unpaired, δεν είναι σε ζεύγη και για αυτό το λόγο έχει επιλεγεί το CycleGAN.

Το CycleGAN θα εκπαιδευτεί σε ένα αρκετά μεγάλο αριθμό εικόνων και κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης παράγονται plots και τα αντίστοιχα μοντέλα. Θα επιλεγεί το βέλτιστο μοντέλο, και θα γίνει αξιολόγηση μέσω και των plots για την ποιότητα της κανονικοποίησης στα δείγματα εικόνων.

Έπειτα, θα ακολουθήσει η διαδικασία της κανονικοποίησης χρώσης. Ένα δείγμα εικόνων θα υποστεί stain normalization και ακολουθεί η αποθήκευση των παραγόμενων εικόνων δημιουργώντας ένα stain normalized σύνολο δεδομένων (generated dataset), το οποίο θα περιλαμβάνει εικόνες από το BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), με το color distribution του Invasive Ductal Carcinoma (IDC). Συνεπώς, πλέον έχει δημιουργηθεί ένα καινούριο σύνολο δεδομένων με τη χρωματική κατανομή του αρχικού συνόλου δεδομένων (generated dataset). Στη συνέχεια το παραγόμενο σύνολο δεδομένων που έχει υποστεί κανονικοποίηση θα εξεταστεί εκ νέου αν μπορεί να δοθεί σαν είσοδος και το αποθηκευμένο μοντέλο, εν τέλει, να γενικεύσει.

Ο τελικός σκοπός, συνεπώς, είναι να παρατηρηθεί αν θα υπάρξει βελτίωση στην ακρίβεια του δεύτερου dataset και άρα θα μπορεί το μοντέλο να γενικεύσει, μετά την εφαρμογή του stain normalization αλγορίθμου.

Συνεπώς, έχοντας ως βάση και την Εικόνα 32, η μεθοδολογία αποτελείται από τέσσερα στάδια (ακολουθώντας πορεία από τα αριστερά προς τα δεξιά).



Εικόνα 32: Μεθοδολογία. Αναλύονται τα τέσσερα στάδια της ροής εργασιών.

1^ο στάδιο: Το σύνολο δεδομένων B (dataset B) εισέρχεται στο νευρωνικό δίκτυο, τύπου GAN, και πιο συγκεκριμένα στο CycleGAN (πορτοκαλί πλαίσιο).

2^ο στάδιο: Στο στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων, το CycleGAN θα μεταφέρει το dataset B στις χρωματικές αποχρώσεις (χρωματική κατανομή) του dataset A. Το στάδιο αυτό αφορά την κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization).

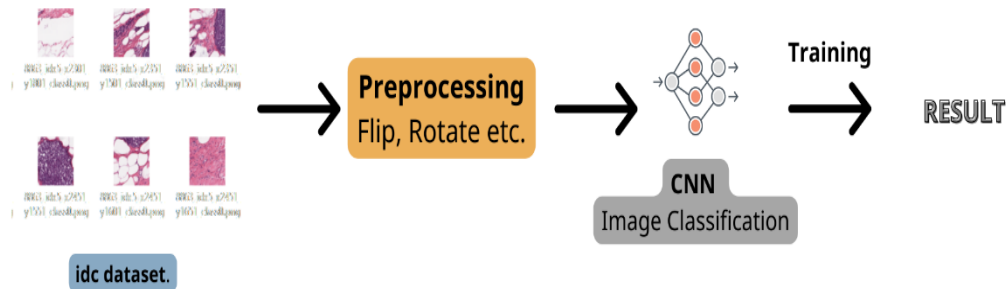
3^ο στάδιο: Το σύνολο δεδομένων (dataset B) που έχει υποστεί κανονικοποίηση χρώσης (generated dataset) έχει πλέον τη χρωματική κατανομή του dataset A και θα δοθεί σαν είσοδος στο συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο που θα κάνει την ταξινόμηση (classification) των εικόνων σε benign και malignant.

4^ο στάδιο: Το τελευταίο στάδιο περιλαμβάνει τα αποτελέσματα του classification καθώς και την ακρίβεια (accuracy) που συνοψίζει την απόδοση του μοντέλου ταξινόμησης ως προς το πηλίκο του αριθμού των σωστών προβλέψεων προς τον συνολικό αριθμό των προβλέψεων.

Το CycleGAN χρησιμοποιείται για την κανονικοποίηση χρώσης, φέρνοντας τα καινούρια δεδομένα στη χρωματική κατανομή του συνόλου δεδομένων στο οποίο εκπαιδεύτηκε αρχικά το μοντέλο. Το καινούριο σύνολο δεδομένων που προκύπτει έχει διατηρήσει την αρχική του δομή αλλά η χρωματική του κατανομή είναι διαφορετική. Αυτό το generated σύνολο δεδομένων θα δοθεί εκ νέου στο μοντέλο με σκοπό να διαπιστωθεί αν υπήρξε βελτίωση των αποτελεσμάτων μετά την κανονικοποίηση χρώσης.

Η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) επιτρέπει να διατηρήσουμε τις δομές της αρχικής εικόνας, ενώ παράλληλα αναγκάζεται να έχει υψηλή αμοιβαία χρωματική πληροφορία με ένα πρότυπο. Η παραπάνω διαδικασία οδηγεί σε ένα γενικό μοντέλο που μπορεί να εφαρμοστεί σε ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες προερχόμενες από διαφορετικά εργαστήρια και διαφορετικούς ψηφιακούς σαρωτές, ενδεχομένως ακόμη και σε άλλες χρώσεις, όπως για παράδειγμα η ανοσοϊστοχημική (immunohistochemistry).

Στην Εικόνα 33 παρουσιάζεται η περίπτωση, στην οποία δεν έχει προστεθεί η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) ως ένα επιπλέον βήμα προεπεξεργασίας των δεδομένων, στην οποία το σύνολο δεδομένων IDC (Invasive Ductal Carcinoma) δίνεται σαν input, οι εικόνες θα υποστούν απλή προεπεξεργασία (flip, rotate κ.α.) και στη συνέχεια το συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο (CNN) θα εκπαιδευτεί σε αυτό το σύνολο δεδομένων, παρουσιάζοντας ένα ποσοστό ακρίβειας (accuracy). Το δεύτερο σύνολο δεδομένων θα υποστεί και αυτό προεπεξεργασία (preprocessing) καθώς και crop των εικόνων προκειμένου να έχουν παρόμοιες διαστάσεις με τις εικόνες του αρχικού dataset (IDC – Invasive Ductal Carcinoma) και έπειτα θα δοθεί ως είσοδος στο CNN που έχει εκπαιδευτεί με τα δεδομένα του IDC (Invasive Ductal Carcinoma). Το αποτέλεσμα θα είναι χειρότερο σε σχέση με την αρχική ακρίβεια (accuracy), επιβεβαιώνοντας πως το μοντέλο δεν μπορεί να γενικεύσει σε καινούρια δεδομένα που δεν έχει ξαναδεί.



Εικόνα 33: Δίνεται σαν είσοδος το σύνολο δεδομένων με ιστοπαθολογικές εικόνες IDC (Invasive Ductal Carcinoma). Ακολουθεί η διαδικασία προεπεξεργασίας των εικόνων (preprocessing) όπου εφαρμόζονται οι κλασικές τεχνικές (flip, rotate). Το CNN εκπαιδεύεται στα νέα δεδομένα και προκύπτει ένα αποτέλεσμα (accuracy).

Συμπερασματικά, η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) ως βασικό βήμα προεπεξεργασίας των δεδομένων που προέρχονται από διαφορετικούς ψηφιακούς εκτυπωτές – σαρωτές, βελτιώνει σημαντικά τα αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης των εικόνων, επιτρέποντας στο μοντέλο να γενικεύσει και σε καινούρια δεδομένα που δεν έχει ξαναδεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Πειράματα

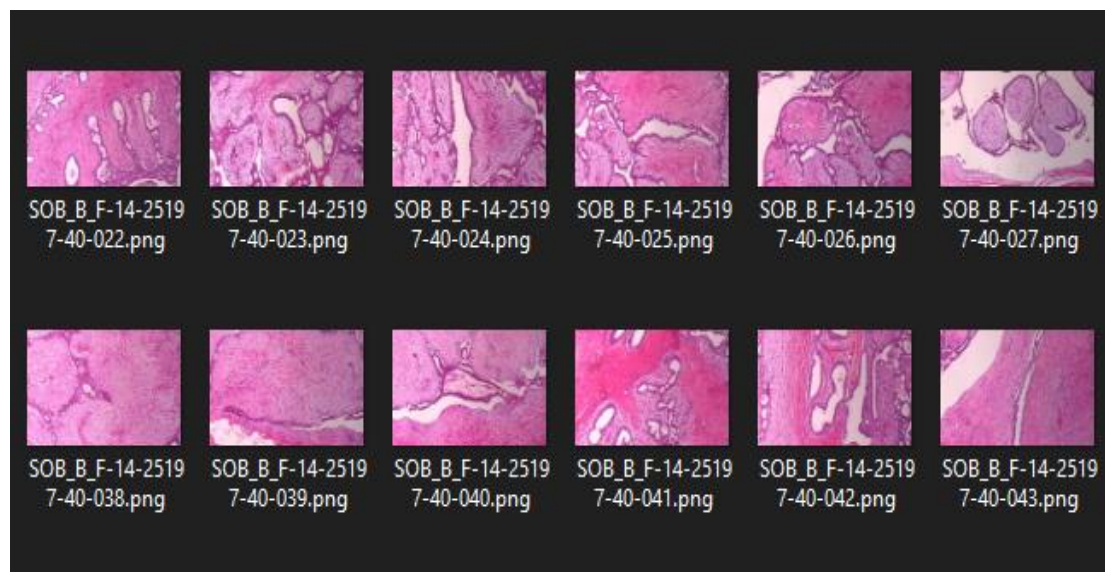
4.1 Υλοποίηση – Υποδομή

Για τις πειραματικές ανάγκες της παρούσας διπλωματικής, οι εκπαιδεύσεις των νευρωνικών δικτύων καθώς και η υλοποίηση στο σύνολό της, πραγματοποιήθηκε σε ένα σταθερό υπολογιστή με επεξεργαστή Intel Core i3 στα 3.90 GHz και με μνήμη RAM 16 GB. Δυστυχώς, λόγω των μειωμένων πόρων οι πειραματικές διαδικασίες απαιτούσαν πολύ χρόνο, καθιστώντας σχεδόν απαγορευτική την προσπάθεια αλλαγής των παραμέτρων. Για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της ακρίβειας του μοντέλου πάνω στα διαφορετικά datasets, δημιουργήθηκε και μια επιπλέον λύση υποδομής με περισσότερους υπολογιστικούς πόρους στο Linode, με dedicated CPU - 32GB για να μειωθεί ο χρόνος εκπαίδευσης του dataset και να επιτύχουμε την προσθήκη περισσότερων εικόνων. Για τη συγγραφή του κώδικα και την εκτέλεση των πειραμάτων επιλέχθηκε το Jupyter Notebook. Το Jupyter Project είναι ένα κοινοτικό έργο, με στόχο την «ανάπτυξη λογισμικού ανοιχτού κώδικα, ανοιχτών προτύπων και υπηρεσιών για διαδραστικό υπολογισμό σε δεκάδες γλώσσες προγραμματισμού». Ξεκίνησε από την IPython το 2014 από τους Fernando Perez και Brian Granger. Το Jupyter Notebook είναι μια εφαρμογή ανοιχτού κώδικα που επιτρέπει τη δημιουργία live code, εξισώσεων, οπτικοποιήσεων και κειμένου [28].

4.2 1ο Σύνολο Δεδομένων – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database)

Το πρώτο σύνολο δεδομένων είναι το BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), το οποίο αποτελείται από 7.909 ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες καρκίνου του μαστού που συλλέχθηκαν από 82 ασθενείς χρησιμοποιώντας διαφορετικές μεγεθύνσεις (40X, 100X, 200X και 400X) [29]. Ένα μικρό δείγμα εικόνων από το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων παρουσιάζεται στην Εικόνα 34. Μέχρι σήμερα, περιέχει 2.480 καλοήθη και 5.429 κακοήθη δείγματα (700x460 pixels, 3 – channel RGB, βάθους 8 – bit σε κάθε κανάλι και μορφής PNG). Το συγκεκριμένο dataset χαρακτηρίζεται από μη ισορροπημένα δεδομένα – imbalanced data (Εικόνα 37). Τα δείγματα του dataset που χαρακτηρίζονται ως καλοήθη δεν εμφανίζουν στοιχεία κακοήθειας π.χ. κυτταρική ατυπία, μίτωση, διαταραχή των βασικών μεμβρανών, μετάσταση κ.λπ., ενώ τα κακοήθη δείγματα αφορούν την ύπαρξη καρκινικών κυττάρων τα οποία μπορούν να εξαπλωθούν (μετάσταση), οδηγώντας εν τέλει στο θάνατο. Υπό κανονικές συνθήκες, οι καλοήθεις όγκοι είναι σχετικά «αθώοι», παρουσιάζουν αργή ανάπτυξη και παραμένουν εντοπισμένοι. Οι κακοήθεις όγκοι είναι συνώνυμο του καρκίνου: η βλάβη

μπορεί να εισβάλλει και να καταστρέψει παρακείμενες δομές (locally invasive) και να εξαπλωθεί σε απομακρυσμένες περιοχές (metastasize) για να προκαλέσει θάνατο.



Εικόνα 34: *BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) πριν υποστεί επεξεργασία για τις ανάγκες της διπλωματικής (crop).*

Τα δείγματα του συνόλου δεδομένων συλλέχθηκαν με τη μέθοδο SOB (Εικόνα 36), που ονομάζεται επίσης μαστεκτομή ή διαφορετικά εκτομή βιοψίας. Αυτός ο τύπος βιοψίας, σε σύγκριση με οποιαδήποτε μέθοδο βιοψίας με βελόνα, αφαιρεί το μεγαλύτερο μέγεθος του δείγματος ιστού και πραγματοποιείται στο νοσοκομείο με γενική αναισθησία[29].

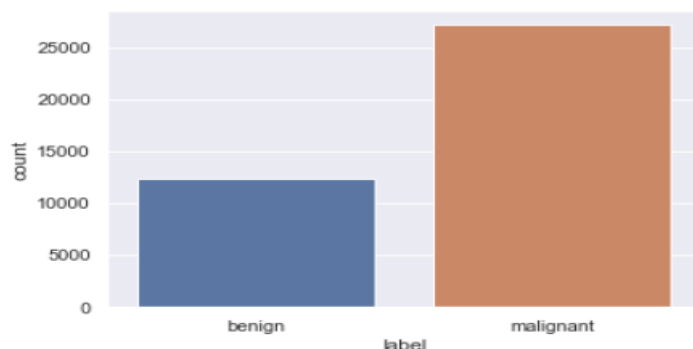
The BreakHis 1.0 is structured as follows:

Magnification	Benign	Malignant	Total
40X	652	1,370	1,995
100X	644	1,437	2,081
200X	623	1,390	2,013
400X	588	1,232	1,820
Total of Images	2,480	5,429	7,909

Εικόνα 35: *BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database)*

fold	mag	grp	path	label	label_int	filename
0	1	100	train	BreakHis_v1/histology_slides/breast/benign/SOB...	benign	1 SOB_B_A-14-22549AB-100-001.png
1	1	100	train	BreakHis_v1/histology_slides/breast/benign/SOB...	benign	1 SOB_B_A-14-22549AB-100-002.png
2	1	100	train	BreakHis_v1/histology_slides/breast/benign/SOB...	benign	1 SOB_B_A-14-22549AB-100-003.png
3	1	100	train	BreakHis_v1/histology_slides/breast/benign/SOB...	benign	1 SOB_B_A-14-22549AB-100-004.png
4	1	100	train	BreakHis_v1/histology_slides/breast/benign/SOB...	benign	1 SOB_B_A-14-22549AB-100-005.png
5	1	100	train	BreakHis_v1/histology_slides/breast/benign/SOB...	benign	1 SOB_B_A-14-22549AB-100-006.png

Εικόνα 36: BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database): παρουσίαση των δεδομένων με δομημένο τρόπο.



Εικόνα 37: BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database): Τα δεδομένα του dataset είναι imbalanced, με τον αριθμό των καρκινικών εικόνων να υπερβαίνει κατά πολύ τον αριθμό των μη καρκινικών.

Τόσο οι καλοήθειες όσο και οι κακοήθειες όγκοι του μαστού μπορούν να ταξινομηθούν σε διαφορετικούς τύπους με βάση τον τρόπο με τον οποίο τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζονται κατά την εξέταση των δειγμάτων στο μικροσκόπιο. Το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων περιέχει τέσσερις ιστολογικά διακριτούς τύπους καλοθών όγκων του μαστού: αδένωση (A), ινοαδένωμα (F), φυλλοειδής όγκος (PT) και σκληροειδές αδένωμα (TA) και τέσσερις κακοήθειες όγκους: καρκίνωμα (DC), λοβιακό καρκίνωμα (LC), βλεννώδες καρκίνωμα (MC) και θηλώδες καρκίνωμα (PC).

Τα δεδομένα του dataset έχουν κατηγοριοποιηθεί κατά είδος όγκου αλλά και κατά μεγέθυνση, όπως 40x, 100x, 200x, 400x (Εικόνα 35).

4.3 2ο Σύνολο Δεδομένων – IDC (Invasive Ductal Carcinoma)

Το Πορογενές Διηθητικό Καρκίνωμα (Invasive Ductal Carcinoma) είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου του μαστού, αποτελώντας το 80% των περιπτώσεων καρκίνου σε παγκόσμιο επίπεδο.

Διηθητικός χαρακτηρίζεται ο καρκίνος που δεν περιορίζεται στα κύτταρα του μαστού, αλλά διασπώντας τη βασική μεμβράνη που περιβάλλει τα κύτταρα καταφέρνει και εξαπλώνεται και στους γειτονικούς ιστούς.

Πορογενές σημαίνει πως τα κακοήθη κύτταρα προέρχονται από τους πόρους του μαστού.

Το διηθητικό καρκίνωμα είναι επιθετικό και έχει την τάση να εξαπλώνεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Η διεισδυτικότητα και η συχνότητα εμφάνισης αυτού του τύπου καρκίνου τον καθιστά εξαιρετικά δύσκολο να διαγνωστεί. Το σύνολο δεδομένων αποτελείται από 277.524 ψηφιακά τμήματα εικόνων RGB, 50x50 και μεγέθυνσης 40x (198.738 δε διαθέτουν καρκινικά χαρακτηριστικά και 78.786 διαθέτουν), τα οποία προέρχονται από 162 ιστοπαθολογικά δείγματα μαστού με χρώση H&E (Εικόνα 38). Ο ιστός του μαστού περιέχει πολλά κύτταρα, αλλά δεν είναι όλα τους καρκινικά. Τα patches που χαρακτηρίζονται με την ετικέτα 1 περιέχουν καρκινικά κύτταρα IDC (Invasive Ductal Carcinoma) ενώ με την ετικέτα 0, δεν παρουσιάζουν κύτταρα που είναι χαρακτηριστικά του IDC [30].

Κάθε path εικόνας χαρακτηρίζεται από ένα συγκεκριμένο όνομα, στην Εικόνα 39 παρατίθενται ένα μικρό δείγμα εικόνων του συνόλου δεδομένων, το οποίο υποδηλώνει τα εξής χαρακτηριστικά:

u_xX_yY_classC.png —> 10253_idx5_x1351_y1101_class0.png

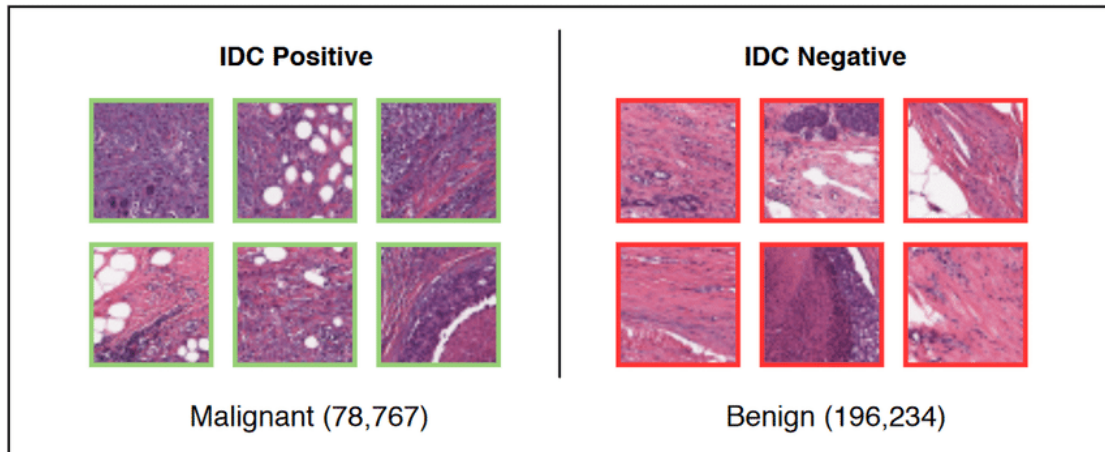
u: είναι το αναγνωριστικό του ασθενούς(10253_idx5)

X: είναι η συντεταγμένη x του σημείου από όπου περικόπηκε το patch

Y: είναι η συντεταγμένη y του σημείου από όπου περικόπηκε το patch

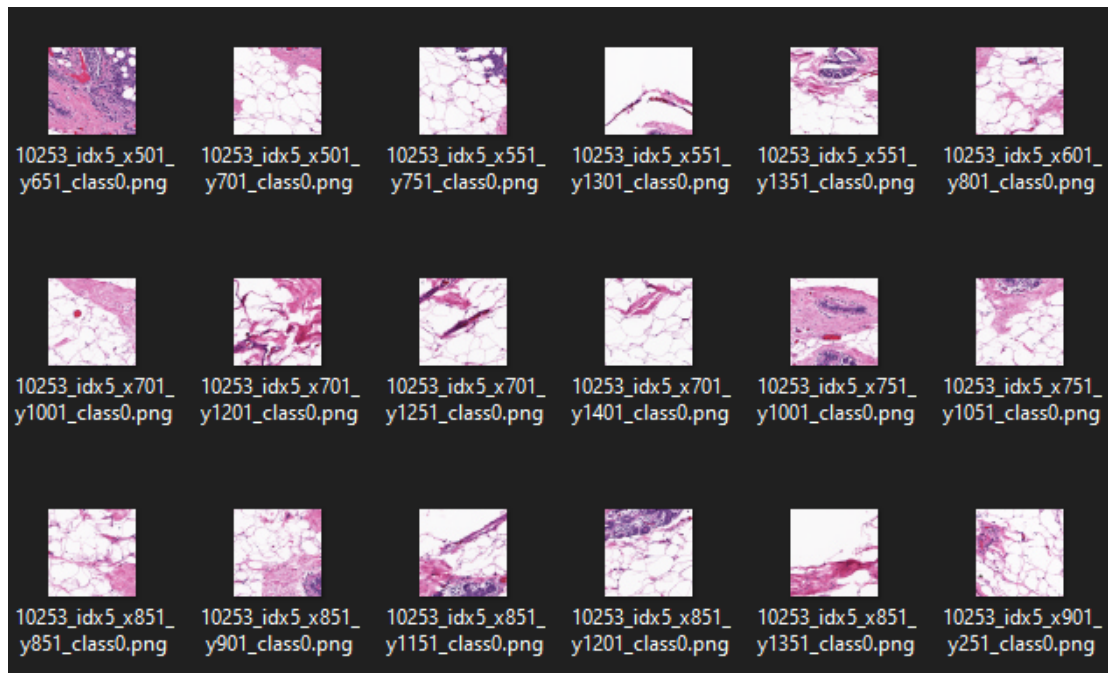
Και τέλος το classC υποδεικνύει την κλάση στην οποία ανήκει όπου 0 είναι μη IDC και 1 είναι IDC.

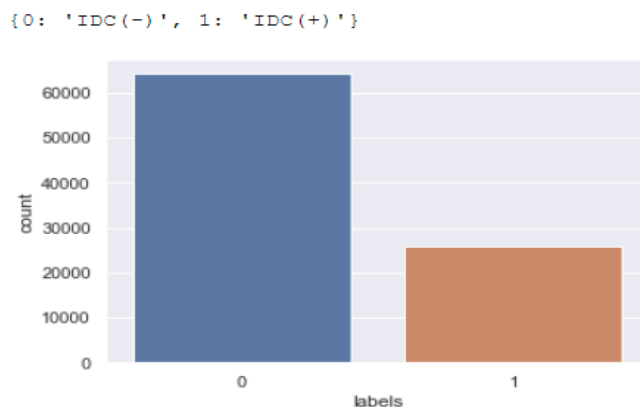
Και σε αυτή την περίπτωση τα δεδομένα είναι imbalanced (Εικόνα 40).



Εικόνα 38: IDC (Invasive Ductal Carcinoma) Dataset (35)

Εικόνα 39: IDC (Invasive Ductal Carcinoma) Dataset





Εικόνα 40: IDC (Invasive Ductal Carcinoma) Dataset – Imbalanced Δεδομένα

4.4 Προεπεξεργασία Δεδομένων

Στόχος σε πρώτη φάση είναι η κατηγοριοποίηση των εικόνων σε δύο κλάσεις malignant και benign.

Το πρώτο βήμα που ακολουθείται αφορά την προεπεξεργασία των εικόνων και των δύο dataset προκειμένου να έχουν κοινές βάσεις όσον αφορά τα χαρακτηριστικά τους, μέγεθος, μεγέθυνση κ.α. με σκοπό να μπορεί να γίνει και ορθή αξιολόγηση με τη σύγκριση των αποτελεσμάτων που θα προκύψουν από το νευρωνικό.

Αρχικά, το IDC (Invasive Ductal Carcinoma) αποτελείται από εικόνες 50x50 και μεγέθυνσης 40x. Τα δεδομένα δεν είναι ισορροπημένα καθώς οι μη καρκινικές εικόνες είναι κατά πολύ περισσότερες σε αριθμό από τις καρκινικές.

Είναι σημαντικό οι εικόνες μας να έχουν μια ομοιόμορφη μορφή ενώ παράλληλα διαθέτουν και τα ορθά χαρακτηριστικά που απαιτούνται από το μοντέλο, ως είσοδοι.

Στην προκειμένη περίπτωση θέλουμε όλες οι εικόνες μας να είναι της μορφής RGB, το εξασφαλίζουμε αυτό χρησιμοποιώντας τον αντίστοιχο κωδικό. Τα νευρωνικά μοντέλα απαιτούν εικόνες συγκεκριμένων διαστάσεων σαν είσοδο, το οριζόμενο μέγεθος της εικόνας διαφέρει από μοντέλο σε μοντέλο. Η αλλαγή μεγέθους εικόνας, image resizing, αναφέρεται στο scaling των εικόνων. Το scaling είναι εξαιρετικά χρήσιμο σε πολλές εφαρμογές επεξεργασίας εικόνων καθώς και σε εφαρμογές μηχανικής μάθησης. Βοηθά στη μείωση του αριθμού των εικονοστοιχείων pixels μιας εικόνας και αυτό προσφέρει πάρα πολλά πλεονεκτήματα όπως η μείωση του χρόνου που απαιτείται για την εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου, καθώς όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των εικονοστοιχείων σε μια εικόνα τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των κόμβων εισόδου που με τη σειρά του αυξάνει την πολυπλοκότητά του μοντέλου. Εξυπηρετεί επίσης στη μεγέθυνση των εικόνων. Πολλές φορές απαιτείται να αλλάξουμε το μέγεθος της εικόνας π.χ. να τη συρρικνώσουμε για να ανταποκριθούμε στις απαιτήσεις μεγέθους. Η βιβλιοθήκη OpenCV που χρησιμοποιήθηκε μας

παρέχει πολλές μεθόδους παρεμβολής για την αλλαγή μεγέθους μιας εικόνας. Άλλη μία τεχνική που χρησιμοποιήθηκε είναι το Image Blurring ή αλλιώς θάμπωμα εικόνας το οποίο καθιστά την εικόνα λιγότερο καθαρή ή ευδιάκριτη.

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής το σύνολο δεδομένων IDC διαθέτει εικόνες διαστάσεων 50x50 ενώ το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), διαθέτει εικόνες μεγαλύτερων διαστάσεων, πιο συγκεκριμένα 700x460 pixels. Οι εικόνες μεγαλύτερων διαστάσεων «κόπηκαν» με τυχαίο τρόπο σε μικρότερες εικόνες διαστάσεων 50x50 pixels προκειμένου να δημιουργηθεί ένα καινούριο σύνολο δεδομένων με εικόνες που δεν έχουν χάσει πληροφορία, όπως θα γινόταν στην περίπτωση της αλλαγής του μεγέθους (resize).

Επίσης, η παραπάνω διαδικασία βοήθησε και στην ισοστάθμιση των δεδομένων. Το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), διαθέτει έναν αριθμό εικόνων κατά πολύ μικρότερο συγκριτικά με το IDC. Η διαδικασία του image crop επαναλαμβάνεται αρκετές φορές δημιουργώντας καινούριες εικόνες και επαυξάνοντας τον όγκο των δεδομένων του dataset BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database).

4.5 Διαχωρισμός Δεδομένων σε Υποσύνολα

Όταν εκπαιδύουμε ένα μοντέλο όπως περιγράφηκε και παραπάνω τροφοδοτούμε το μοντέλο με παραδείγματα εικόνων με σκοπό να «μάθει» από αυτές, να εκπαιδευτεί. Προκειμένου να καθοδηγηθεί το μοντέλο μας στη σύγκλιση, χρησιμοποιείται μια συνάρτηση απώλειας (loss function) για να ενημερώσει πόσο κοντά ή μακριά βρίσκεται το μοντέλο από το να κάνει μια σωστή πρόβλεψη. Η loss function ουσιαστικά ενέχει τον ρόλο του «οδηγού», δείχνει το πόσο καλό ή κακό είναι το μοντέλο. Όσο μικρότερη η τιμή της, όπως είναι το λογικό, τόσο αποδοτικότερο το μοντέλο. Αντιστοιχίζοντας τα pixels, εικονοστοιχεία της εικόνας σε μία έξοδο το μοντέλο διαμορφώνει μια συνάρτηση πρόβλεψης βασισμένη στη συνάρτηση απωλειών. Το πρόβλημα δημιουργείται όταν κατά τη φάση της εκπαίδευσης του μοντέλου, το μοντέλο «προσαρμόζεται», κάνει δηλαδή overfitting, στο σύνολο εκπαίδευσης. Το μοντέλο, μπορεί να μάθει υπερβολικά καλά μια συγκεκριμένη συνάρτηση που να αποδίδει εξαιρετικά στα δεδομένα εκπαίδευσης, αλλά δεν μπορεί να γενικεύσει σε εικόνες που δεν έχει «δει» ποτέ.

Το shuffling, «ανακάτεμα» των δεδομένων, τόσο πριν την εκπαίδευση όσο και μεταξύ των εποχών (epochs), συμβάλει στην αποφυγή του overfitting, βελτιώνει την ποιότητα της απόδοσης του νευρωνικού και την ικανότητα του να κάνει generalize.

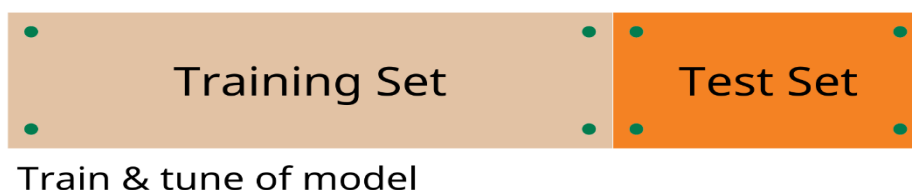
Τα υποσύνολα που δημιουργήθηκαν για τις ανάγκες του συγκεκριμένου προβλήματος είναι τρία.

Train Set – Validation Set – Test Set

Η βασική διαφορά μεταξύ του training set (σύνολο εκπαίδευσης) και του validation set (σύνολο επικύρωσης), είναι πως το train set αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του συνόλου των δεδομένων, το οποίο προορίζεται για την εκπαίδευση του μοντέλου. Στην περίπτωση μας, το train set αποτελείται από το 80% των συνολικών εικόνων, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 41. Το validation set, περιέχει τα δεδομένα επικύρωσης του μοντέλου κατά τη διάρκεια της

εκπαίδευσης, μας δίνεται έτσι μια εικόνα της πορείας της εκπαίδευσης του μοντέλου. Πιο συγκεκριμένα, τα δεδομένα αυτά περνούν μέσα από το νευρωνικό ανά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να δώσουν πληροφορία αν το νευρωνικό εκπαιδεύεται σωστά! Μέσω του γραφήματος του validation set μπορούμε να προβούμε και σε συμπεράσματα αν το μοντέλο κάνει overfit ή underfit. Τέλος, το test set που περιέχει τα δεδομένα επικύρωσης του μοντέλου μετά το τέλος της εκπαίδευσης. Τα δεδομένα αυτά είναι καινούρια για το μοντέλο και δεν έχουν κάνει καμία διέλευση κατά τη διάρκεια της εκμάθησης. Χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της απόδοσης του μοντέλου σε καινούρια δεδομένα. Το μέγεθος του υποσυνόλου αυτού αποτελεί το υπόλοιπο 20% των δεδομένων.

Evaluate model's performance



Εικόνα 41: Διαχωρισμός train (80%) και test set (20%)

Είναι σημαντικό να αναφερθεί η πιθανότητα οι εικόνες που επιλέχθηκαν να μην είναι αντιπροσωπευτικές του συνόλου δεδομένων. Σε αυτές τις περιπτώσεις μια τεχνική που χρησιμοποιείται είναι αυτή του cross – validation. Το cross – validation χαρακτηρίζεται από δύο βασικά βήματα: στο πρώτο βήμα χωρίζονται τα δεδομένα σε υποσύνολα (τα οποία ονομάζονται folds). Έπειτα, γίνεται εναλλαγή της εκπαίδευσης και της επικύρωσης (training και validation) μεταξύ αυτών των υποσυνόλων. Κάθε fold έχει περίπου το ίδιο μέγεθος. Επίσης, τα δεδομένα μπορούν να επιλέγονται τυχαία σε κάθε fold.

Η παραπάνω τεχνική χαρακτηρίζεται από μία μόνο παράμετρο που ονομάζεται k (k -fold) και αναφέρεται στον αριθμό των τμημάτων στα οποία θα χωριστεί το σύνολο των δεδομένων. Το cross validation χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της απόδοσης (ή της ακρίβειας – accuracy) του μοντέλου μηχανικής μάθησης. Αποτελεί μία αποτελεσματική μέθοδο αποφυγής του overfitting, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που ο όγκος των δεδομένων μπορεί να είναι περιορισμένος.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι όπως το data augmentation, τα τυχαία crops κατά την προεπεξεργασία των δεδομένων, το regularization καθώς και η χρήση των Dropout layers στα CNNs, για την αντιμετώπιση του φαινομένου του overfitting.

Επιπρόσθετα, οι περιορισμένοι υπολογιστικοί πόροι δεν επέτρεψαν την εκτέλεση περαιτέρω πειραματικών διαδικασιών και κατ' επέκταση την αξιοποίηση της συγκεκριμένης τεχνικής.

4.6 Επαύξηση Δεδομένων – Data Augmentation

Η επαύξηση δεδομένων, είναι μια πολύ βασική τεχνική στον τομέα της ανάλυσης δεδομένων και χρησιμοποιείται για την αύξηση του όγκου των δεδομένων, με την προσθήκη ελαφρώς τροποποιημένων – μετασχηματισμένων αντιγράφων δεδομένων που ήδη υπάρχουν ή νέων συνθετικών δεδομένων που έχει προκύψει από υπάρχοντα δεδομένα. Η λειτουργία της είναι ρυθμιστική και συντελεί στη μείωση της υπερπροσαρμογής (overfitting) κατά την εκπαίδευση του μοντέλου μηχανικής μάθησης. Η απόδοση των νευρωνικών δικτύων βελτιώνεται αισθητά με την προσθήκη περισσότερων δεδομένων. Κάνοντας, λοιπόν, συγκεκριμένους μετασχηματισμούς όπως flip, rotation, scale, crop, translation, gaussian noise κ.α. δημιουργούνται μετασχηματισμένες εικόνες. Σε κάθε περίπτωση, βέβαια, θα πρέπει να αξιολογηθεί και η δομή και ο τύπος των εικόνων καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην έχει σκοπιμότητα η περιστροφή π.χ. μια αναποδογυρισμένη φωτογραφία σκύλου δεν προσφέρει πολλά σαν πληροφορία.

Στην περίπτωση της παρούσας διπλωματικής, χρησιμοποιήθηκε ο ImageDataGenerator του high – level API της Tensorflow, Keras.

Με τη χρήση του ImageDataGenerator εμπλουτίζονται οι εικόνες σε πραγματικό χρόνο και ενώ το μοντέλο εξακολουθεί να εκπαιδεύεται. Εφαρμόστηκε zoom με range 2, rotation (περιστροφή) της εικόνας στο διάστημα από [-90,90] μοίρες, horizontal_flip και vertical_flip (τυχαία).

Το **batch size** αντιπροσωπεύει το μέγεθος του συνόλου δεδομένων που διέρχονται μέσα από το νευρωνικό δίκτυο σε κάθε προσπέλαση, στην περίπτωση της εργασίας αυτής έχει οριστεί batch size ίσο με 16 και ορίζει ανά πόσα δεδομένα θα γίνεται η ανανέωση των βαρών στο νευρωνικό.

Η επιλογή του σωστού batch size είναι καθοριστικής σημασίας για το νευρωνικό, καθώς ένα πολύ μικρό batch size αυξάνει κατά πολύ τον χρόνο εκπαίδευσης και ένα πολύ μεγάλο batch size μπορεί να τερματίσει απότομα τη διαδικασία εκπαίδευσης καθώς δεν επαρκεί η προσωρινή μνήμη για την αποθήκευση τόσο πολλών δεδομένων.

4.7 Μετρικές Αξιολόγησης

Για την αξιολόγηση της απόδοσης των μοντέλων μας αξιοποιούμε διάφορες μετρικές. Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, στόχος είναι η ορθή ταξινόμηση των εικόνων σε καρκινικές και μη καρκινικές. Για την αξιολόγηση ενός classifier (classification problem) χρησιμοποιούνται οι εξής μετρικές: Accuracy, Recall, Precision και F1 – score.

TP – True Positive: Αληθώς θετική είναι μια πρόβλεψη όταν εκτιμάται πως ανήκει σε μία συγκεκριμένη κλάση και αυτό ισχύει.

FP – False Positive: Ψευδώς θετική είναι μια πρόβλεψη όταν εκτιμάται πως ανήκει σε μία συγκεκριμένη κλάση και αυτό δεν ισχύει.

FN – False Negative: Ψευδώς αρνητική είναι μια πρόβλεψη όταν εκτιμάται πως δεν ανήκει σε μία συγκεκριμένη κλάση και αυτό δεν ισχύει.

TN – True Negative: Αληθώς αρνητική είναι μια πρόβλεψη όταν εκτιμάται πως δεν ανήκει σε καμία κλάση και αυτό όντως ισχύει.

Στην Εικόνα 42 παρουσιάζεται ένα Πίνακας Σύγχυσης ή αλλιώς Confusion Matrix, ο οποίος δείχνει πως προκύπτουν οι επιμέρους μετρικές, και κυρίως η ακρίβεια (accuracy) που θα αξιοποιηθεί στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής.

	ACTUAL VALUE (AS CONFIRMED BY EXPERIMENT)	
PREDICTED VALUE (PREDICTED BY THE TEST)	Positives	Negatives
Positives	TRUE POSITIVE(TP)	FALSE POSITIVE(FP)
Negatives	FALSE NEGATIVE(FN)	TRUE NEGATIVE(TN)

Εικόνα 42: Confusion Matrix – Πίνακας Σύγχυσης

Ορθότητα – Accuracy: Είναι η πιο δημοφιλής μετρική και αφορά την ακρίβεια - ορθότητα του μοντέλου, δηλαδή πόσο ακριβείς είναι οι προβλέψεις του μοντέλου μας σε σχέση με τα πραγματικά δεδομένα.

$$Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+FP+FN+TN} \quad (3)$$

Ακρίβεια – Precision: Όπως υποδηλώνει και το όνομα της, η ακρίβεια δείχνει το πόσο εύστοχες είναι οι προβλέψεις μας, πόσο κοντά είναι η μία στην άλλη. Η ακρίβεια αποτελεί και δείκτης ποιότητας του μοντέλου.

$$Precision = \frac{TP}{TP+FP} \quad (4)$$

Ανάκληση – Recall: Η ανάκληση ή αλλιώς και ευαισθησία – sensitivity αφορά το ποσό των δεδομένων που κατηγοριοποιήθηκαν σωστά σε σχέση με όλες τις προβλέψεις.

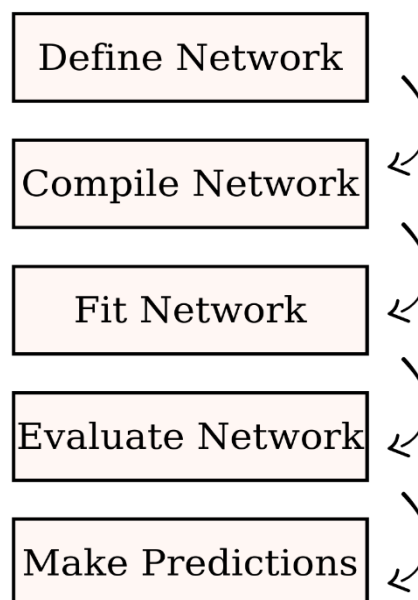
$$Recall = TP/(TP + FN) \quad (5)$$

F1-Score: Η συγκεκριμένη μετρική δείχνει το πόσο καλά ανταποκρίθηκε το μοντέλο σε άγνωστα δεδομένα.

$$F1 - Score = 2 * (Precision * Recall) / (Precision + Recall) \quad (6)$$

4.8 Επιλογή Αρχιτεκτονικής

Καθοριστική είναι η επιλογή της καταλληλότερης αρχιτεκτονικής για το νευρωνικό δίκτυο. Λαμβάνονται υπόψιν παράγοντες όπως το είδος, ο όγκος καθώς και η πολυπλοκότητα των δεδομένων, οι υπολογιστικοί πόροι που έχουμε στη διάθεση μας, καθώς είναι περιορισμένοι, και φυσικά η σχέση απόδοσης και ταχύτητας. Στην Εικόνα 43, φαίνονται τα βήματα που ακολουθούνται για την επιλογή και αξιοποίηση του κατάλληλου, για την επίλυση του επιμέρους προβλήματος, νευρωνικού δικτύου. Αρχικά, ο ορισμός του νευρωνικού δικτύου, σαν δεύτερο βήμα η εκπαίδευση του νευρωνικού αφού έχει «κατασκευαστεί» με τα απαραίτητα hidden layers και την κατάλληλη αρχιτεκτονική. Ακολουθεί η αξιολόγηση του νευρωνικού δικτύου και οι τελικές προβλέψεις (predictions).



Εικόνα 43: Network Pipeline

Στο πρώτο βήμα, όπως διατυπώθηκε και παραπάνω, περιλαμβάνεται ο ορισμός του νευρωνικού δικτύου. Γενικότερα τα νευρωνικά δίκτυα ορίζονται στο Keras ως μία ακολουθία επιπέδων (layers). Ο “container” για αυτά τα στρώματα είναι η κλάση Sequential. Στη συνέχεια, και αφού δημιουργηθεί η κλάση, μπορούμε να ορίσουμε τα υπόλοιπα επίπεδα με τη σειρά που πρέπει να συνδεθούν. Το πρώτο επίπεδο του νευρωνικού πρέπει να ορίζει τον αριθμό των επιπέδων που θα πρέπει να περιμένει.

Στη συνέχεια, επιλέχθηκε ο κατάλληλος τύπος αρχιτεκτονικής. Η αρχιτεκτονική που επιλέχθηκε είναι η ResNet (Residual Networks), που αποτελεί από τις πλέον σύγχρονες και αποδοτικές αρχιτεκτονικές για την αντιμετώπιση σύνθετων προβλημάτων καθώς έχει την ικανότητα εξαγωγής περισσότερων χαρακτηριστικών μέσα από τις εικόνες.

Το ResNet είναι προεκπαιδευμένο στο σύνολο δεδομένων ImageNet και οι συνιστώμενες εικόνες που δέχεται σαν είσοδο είναι διαστάσεων 224x224, για αυτό το λόγο προηγήθηκε και resizing των εικόνων που αρχικά ήταν 50x50. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες τεχνικές για επαύξηση των δεδομένων.

Τα βάρη που χρησιμοποιήθηκαν για το νευρωνικό δίκτυο προέρχονται από το ImageNet για την κλάση DenseNet – 201 (Transfer Learning). Σαν πρώτο βήμα, θέτοντας το trainable property του μοντέλου σε False, αποτρέπεται η ενημέρωση των βαρών στα μη εκπαιδευσιμα επίπεδα. Σε διαφορετική περίπτωση το μοντέλο δε θα διατηρούσε ότι μάθαινε. Ενώ στο επόμενο επίπεδο στόχος είναι η μείωση των υπολογισμών που απαιτούνται, τη μείωση του μεγέθους των activation maps που εισέρχονται μέσα από το νευρωνικό. Χρησιμοποιήθηκε το Average Pooling σε μια προσπάθεια αποφυγής και του overfit.

Μετά το GlobalAveragePooling2D layer, ένα ακόμη βήμα που πάρθηκε για την αντιμετώπιση του overfitting αφορά την προσθήκη Dropout Layer.

Μέσα από πειραματικές διαδικασίες, ορίζεται και η παράμετρος η οποία ορίζει κάθε φορά το εκάστοτε ποσοστό των νευρώνων που απενεργοποιούνται. Στην περίπτωση της παρούσας εργασίας, η τιμή της παραμέτρου ορίστηκε στο 0.2.

Επίσης, έχει προηγηθεί rescaling των δεδομένων. Το Dense Layer είναι το κανονικό βαθιά συνδεδεμένο στρώμα νευρωνικού δικτύου και ουσιαστικά αποτελεί το πιο κοινό και συχνά χρησιμοποιούμενο στρώμα. Το Dense Layer λαμβάνει την έξοδο από κάθε νευρώνα του προηγούμενου επιπέδου, όπου οι νευρώνες του Dense Layer εκτελούν matrix – vector multiplication. Στο Dense Layer έχουν οριστεί δύο κλάσεις εξόδου, καλοήθη και κακοήθη, καθώς εδώ γίνεται η κατηγοριοποίηση και καλούμαστε να κατηγοριοποιήσουμε τις εικόνες σε benign και malignant.

Τέλος, ορίστηκε ως συνάρτηση ενεργοποίησης η sigmoid, θα μπορούσε να επιλεγεί και η softmax. Η επιλογή της συνάρτησης ενεργοποίησης εξαρτάται κυρίως από το είδος του προβλήματος, αν είναι classification ή regression. Συνήθως επιλέγονται η Sigmoid ή η Softmax, οι οποίες και οι δύο είναι σιγμοειδείς. Η συνάρτηση ενεργοποίησης καθορίζει τη συμπεριφορά εξόδου κάθε νευρώνα.

Η Εικόνα 44, προβάλλει βασικά στοιχεία για την αρχιτεκτονική του CNN μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία. Παραδείγματος χάριν, μας δίνει πληροφορίες όπως το rescaling των δεδομένων που προηγήθηκε, το νευρωνικό που επιλέχθηκε είναι DenseNet – 201, πως η αρχιτεκτονική που προτάθηκε περιλαμβάνει global_average_pooling και dropout layers.

```

Model: "base_densenet_model"
-----
Layer (type)                Output Shape                Param #
-----
Rescaling (Rescaling)      (None, 224, 224, 3)        0

densenet201 (Functional)    (None, 7, 7, 1920)        18321984

=====
Total params: 18,321,984
Trainable params: 0
Non-trainable params: 18,321,984
-----
Model: "custom_densenet_model"
-----
Layer (type)                Output Shape                Param #
-----
base_densenet_model (Sequen (None, 7, 7, 1920)        18321984
tial)

global_average_pooling2d_1 (None, 1920)              0
(GlobalAveragePooling2D)

dropout_1 (Dropout)         (None, 1920)              0

dense_1 (Dense)             (None, 2)                 3842

=====
Total params: 18,325,826
Trainable params: 3,842
Non-trainable params: 18,321,984
-----

```

Εικόνα 44: CNN model

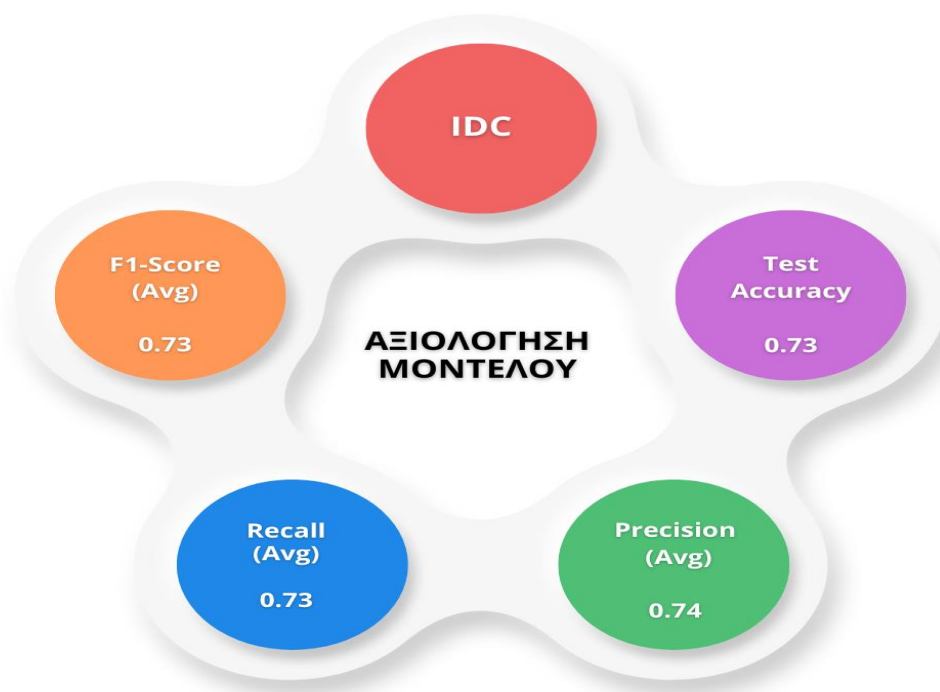
Ο βελτιστοποιητής που επιλέχθηκε είναι ο Adam Optimizer και η loss function έχει οριστεί να είναι η binary – cross entropy. Ο optimizer είναι ο αλγόριθμος που είναι επιφορτισμένος με την ανανέωση των βαρών. Η επιλογή του κατάλληλου optimizer γίνεται πειραματικά, με τον Adam optimizer να είναι σχεδόν πάντα η επιλογή με τα καλύτερα αποτελέσματα.

Κατά την εκπαίδευση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά callbacks για την επίτευξη συγκεκριμένων αποτελεσμάτων. Στην παρούσα διπλωματική αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία εκπαίδευσης του μοντέλου, το πιο αποδοτικό μοντέλο θα αποθηκευθεί μέσω του callback **ModelCheckpoint**, σε ένα αρχείο της μορφής hdf5. Το βέλτιστο αυτό μοντέλο θα χρησιμοποιηθεί στο δεύτερο dataset – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) - προκειμένου να εξεταστεί αν το νευρωνικό μπορεί αποτελεσματικά να κάνει generalize.

4.9 Αξιολόγηση του μοντέλου – IDC (Invasive Ductal Carcinoma) - ResNet

Το νευρωνικό θα αξιολογηθεί με βάση τις μετρικές που περιγράφηκαν στην παρούσα διπλωματική.

Η επιλογή του ιδανικού αριθμού εποχών (epochs) για το μοντέλο καθορίζεται μέσω πειραματικών διαδικασιών προκειμένου να διαπιστωθεί με ποιο συγκεκριμένο αριθμό το μοντέλο έχει την καλύτερη απόδοση.



Εικόνα 45: Αξιολόγηση μοντέλου για το IDC

Με αριθμό epochs ίσο με 10, batch size ίσο με 16 και learning rate ίσο με 0.0001 (το οποίο υποδεκαπλασιάζεται με το ReduceLROnPlateau στη συνέχεια) τα αποτελέσματα που προέκυψαν παρουσιάζονται στην Εικόνα 45.

Έχουν οριστεί 10 epochs, ως ο ιδανικός αριθμός εποχών, καθώς παρατηρήθηκε πως εκπαιδεύεται επαρκώς το μοντέλο και τα αποτελέσματα των μετρικών του, κυρίως του accuracy είναι ικανοποιητικά.

Το batch_size πάλι επιλέχθηκε μέσω πειραματικών διαδικασιών. Για μεγαλύτερες τιμές batch_size παρατηρήθηκαν φαινόμενα overfitting καθιστώντας πολύ δύσκολο το generalization ενώ και στο classification report του generated dataset υπήρχαν περιπτώσεις μη αναγνώρισης όλων των κλάσεων.

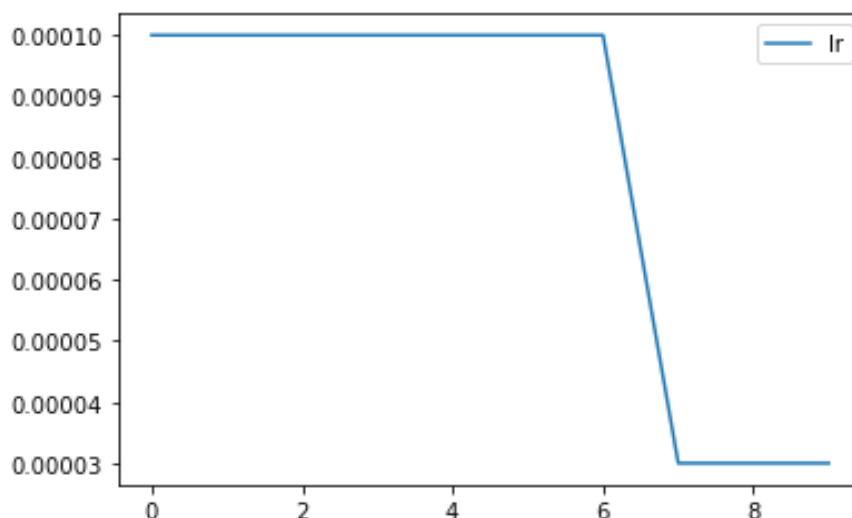
	precision	recall	f1-score	support
0	0.70	0.83	0.76	736
1	0.78	0.63	0.70	712
accuracy			0.73	1448
macro avg	0.74	0.73	0.73	1448
weighted avg	0.74	0.73	0.73	1448

Εικόνα 46: Classification Report CNN – IDC dataset

Έχοντας ως βάση το classification_report της Εικόνας 46, παρατηρείται πως για την πρώτη κλάση (0) το precision, το ποσοστό των προβλέψεων που ήταν σωστό είναι 70% ενώ για τη δεύτερη κλάση (1) το ποσοστό είναι 78%.

Το recall, δηλαδή το ποσοστό των positive cases που όντως προβλέψαμε, για την κλάση 0 είναι 83% και για την κλάση 1 είναι 63%. Το F1 – Score για την κλάση 0 είναι 76% και για την κλάση 1 είναι 70%.

Εικόνα 47: Plot for Learning rate



Στο διάγραμμα του learning rate της Εικόνας 47 φαίνεται η φθίνουσα πορεία λόγω της χρησιμοποίησης του ReduceLROnPlateau. Το learning rate είναι εκείνο που καθορίζει τη μεταβολή των βαρών για κάθε προσπέλαση των δεδομένων κατά τη φάση της εκπαίδευσης. Γενικά το learning rate πρέπει να είναι μικρό, αλλά όχι τόσο μικρό ώστε να αποτρέπει την αναβάθμιση των βαρών. Καλώντας τη ReduceLROnPlateau γίνεται προσαρμογή του learning rate μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις που ο Adam optimizer δεν μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσα από την παρακολούθηση κάποιας μετρικής που έχει οριστεί π.χ. το val_accuracy, το οποίο αν δε βελτιωθεί για μια συγκεκριμένη περίοδο π.χ. Patience=2, που δηλώνει τις εποχές αναμονής, τότε γίνεται μείωση του learning rate κατά μία ορισμένη τιμή.

4.10 Αξιολόγηση του μοντέλου – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) – ResNet

Το δεύτερο dataset που επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας είναι το BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), το οποίο περιγράφηκε και παραπάνω.

Και σε αυτή την περίπτωση τα δεδομένα είναι imbalanced, με τις εικόνες που υποδηλώνουν κακοήθεια να είναι πολύ περισσότερες από τις καλοήθειες, ενώ και στο σύνολο του ο συνολικός αριθμός των δεδομένων είναι κατά πολύ μικρότερος από το συνολικό αριθμό των δεδομένων του IDC.

Συνεπώς, στο στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων, προηγήθηκε επιπλέον μια επαύξηση του αριθμού των εικόνων με την επιλογή και κοπή τμημάτων των υπαρχόντων εικόνων. Τα νέα αρχεία εικόνων ξεχωρίζουν έχοντας την κατάληξη Cropped.

Η βασική διαφορά για τον χειρισμό του δεύτερου dataset αφορά το σκεπτικό του προβλήματος που έχει τεθεί. Μπορεί όντως το μοντέλο που εκπαιδεύτηκε να γενικεύσει;

Αν εκπαιδευτεί το μοντέλο σε ένα σύνολο δεδομένων ιστοπαθολογοανατομικών εικόνων από ένα συγκεκριμένο εργαστήριο και ένα συγκεκριμένο ψηφιακό scanner και στη συνέχεια προβούμε σε προβλέψεις, χρησιμοποιώντας το ίδιο αυτό μοντέλο, πάλι σε δεδομένα που περιλαμβάνουν ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες, οι οποίες όμως προέρχονται από άλλο εργαστήριο και κατά πάσα πιθανότητα και από διαφορετικό ψηφιακό scanner, υπάρχει η βεβαιότητα πως τα αποτελέσματα του μοντέλου θα είναι αξιόπιστα;

Προχωρώντας κατευθείαν στη χρήση του πιο βέλτιστου μοντέλου (load) που έχει εκπαιδευτεί στα δεδομένα του προηγούμενου dataset, παρατηρείται πως η απόδοση του αποθηκευμένου μοντέλου παρουσιάζει σημαντικότερη πτώση στην ακρίβεια των προβλέψεων.



Εικόνα 48: Αξιολόγηση μοντέλου για το BreakHis

Στην Εικόνα 48, παρατηρείται πως το accuracy μειώνεται σε μεγάλο βαθμό, φτάνοντας το 41%. Προκύπτει πως το CNN μοντέλο δεν μπορεί να κάνει generalize στο καινούριο dataset με αποτέλεσμα να μειώνεται η αξιοπιστία του και η ορθότητα των προβλέψεων.

	precision	recall	f1-score
0	0.19	0.05	0.08
1	0.45	0.78	0.57
accuracy			0.41
macro avg	0.32	0.42	0.33
weighted avg	0.32	0.41	0.33

Εικόνα 49: Classification Report CNN – BreakHis dataset

Έχοντας ως βάση το classification_report της Εικόνας 49 παρατηρείται πως για την πρώτη κλάση (0) το precision, το ποσοστό των προβλέψεων που ήταν σωστό είναι 19% ενώ για την δεύτερη κλάση (1) το ποσοστό είναι 45%.

Το recall, δηλαδή το ποσοστό των positive cases που όντως προβλέψαμε, για την κλάση 0 είναι 5% και για την κλάση 1 είναι 78%. Το F1 – Score για την κλάση 0 είναι 8% και για την κλάση 1 είναι 57%.

4.11 GAN – CycleGAN

Διαπιστώθηκε πως το νευρωνικό δεν μπορεί να κάνει generalize καθώς το ποσοστό ακρίβειας (accuracy) καθώς και οι υπόλοιπες μετρικές του δευτέρου συνόλου δεδομένων, BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), δεν ήταν καλές. Η συγκεκριμένη παρατήρηση οδηγεί στο συμπέρασμα πως το νευρωνικό εκπαιδεύτηκε αρκετά καλά στα δεδομένα του πρώτου dataset και του διαφορετικού scanner, αλλά με την εισαγωγή παρόμοιων δεδομένων τα οποία προέρχονται από άλλο εργαστήριο, δεν μπόρεσε να καταλήξει σε εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό, χρησιμοποιούνται τα GANs για stain normalization.

Παρουσιάζεται μία μέθοδος που μπορεί να «συλλάβει» τα ειδικά χαρακτηριστικά της πρώτης συλλογής εικόνων και υπολογίζει πως αυτά τα χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να μεταφραστούν στην άλλη συλλογή εικόνων και όλα αυτά χωρίς να απαιτούνται ζεύγη εικόνων – παραδειγμάτων.

Έχουμε δύο dataset με ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες, με το σύνολο δεδομένων IDC (Invasive Ductal Carcinoma) να αποτελεί στο CycleGAN μας το Dataset B και το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), να αντιπροσωπεύει το Dataset A. Σκοπός μας είναι η μετατροπή των unstained images του dataset A με τέτοιο τρόπο ώστε να μεταφερθεί η κατανομή χρώματος (color distribution) από το dataset B (IDC – Invasive Ductal Carcinoma) στο dataset A (BreakHis – Breast Cancer Histopathological Database).

Το CycleGAN έχει περιγραφεί ήδη στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας οπότε σε αυτό σημείο προστίθενται λεπτομέρειες όσον αφορά την υλοποίηση του καθώς και τα αποτελέσματα που προκύψανε.

Σαν πρώτο βήμα, φορτώνονται όλα τα δεδομένα από τα dataset A και dataset B, τα οποία είναι χωρισμένα σε train και test. Το πρόγραμμα δημιουργεί ένα πίνακα για τις εικόνες της πρώτης κατηγορίας και ένα δεύτερο πίνακα για τις εικόνες της δεύτερης κατηγορίας. Και οι δύο πίνακες αποθηκεύονται σε ένα νέο αρχείο σε μια συμπιεσμένη μορφή με format Numpy array. Πιο συγκεκριμένα το αρχείο που αποθηκεύεται έχει κατάληξη .npy. Ένα βασικό πλεονέκτημα της αποθήκευσης υπό αυτή τη μορφή είναι η φόρτωση οποιoδήποτε αρχείου, χωρίς όμως να φορτώνονται πραγματικά τα δεδομένα. Συνεπώς, αν ζητηθεί μόνο ένας πίνακας, φορτώνονται μόνο τα δεδομένα που αφορούν τον συγκεκριμένο πίνακα.

Αφού φορτωθούν τα δεδομένα, το επόμενο βήμα είναι να γίνει plot των εικόνων του κάθε dataset έτσι ώστε να επιβεβαιωθεί πως τα δεδομένα μας φορτώθηκαν σωστά.

Στη συνέχεια ακολουθεί υλοποίηση του CycleGAN χρησιμοποιώντας τη βιβλιοθήκη λογισμικού ανοιχτού κώδικα για τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, Keras.

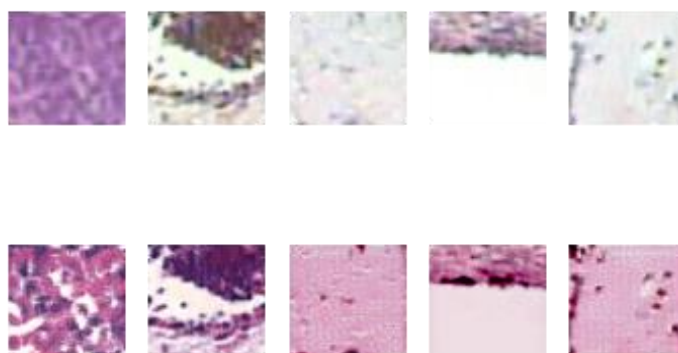
Στην Εικόνα 50 παρουσιάζεται η έξοδος από την εκπαίδευση του CycleGAN. Το dA[] περιγράφει το loss του discriminator A στα πραγματικά αλλά και παραγόμενα παραδείγματα, το dB[] περιγράφει το loss για τον discriminator B, το g αντιπροσωπεύει το σταθμισμένο μέσο του adversarial, identity, forward και backward cycle loss (g).

Στο τέλος κάθε epoch αποθηκεύονται τα plots των εικόνων που έχουν παραχθεί (generated images) ή πολύ πιο απλά μετά από κάποιο αριθμό επαναλήψεων.

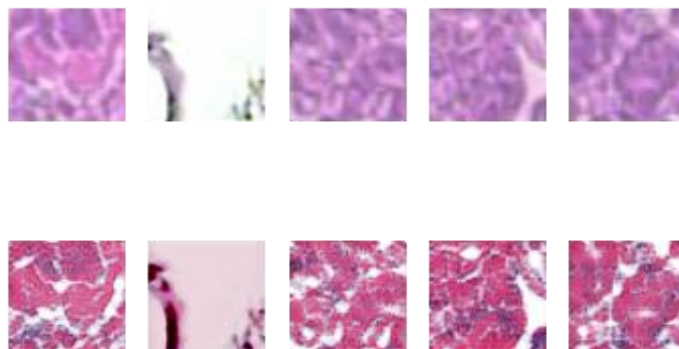
```
>9533, dA[0.002,0.004] dB[0.158,0.002] g[2.919,3.375]
>9534, dA[0.270,0.006] dB[0.010,0.377] g[4.279,4.810]
>9535, dA[0.019,0.104] dB[0.029,0.010] g[3.004,2.494]
>9536, dA[0.008,0.063] dB[0.035,0.024] g[3.947,2.771]
>9537, dA[0.009,0.004] dB[0.076,0.007] g[3.073,2.962]
>9538, dA[0.148,0.004] dB[0.019,0.056] g[2.813,3.303]
>9539, dA[0.008,0.198] dB[0.018,0.019] g[3.013,2.523]
>9540, dA[0.009,0.008] dB[0.016,0.024] g[3.421,3.731]
>9541, dA[0.048,0.013] dB[0.011,0.009] g[4.389,5.596]
>9542, dA[0.010,0.008] dB[0.004,0.011] g[3.202,4.349]
>9543, dA[0.008,0.004] dB[0.008,0.007] g[3.751,4.150]
>9544, dA[0.003,0.005] dB[0.005,0.025] g[3.305,3.985]
>9545, dA[0.002,0.007] dB[0.005,0.011] g[5.237,5.260]
>9546, dA[0.002,0.003] dB[0.143,0.056] g[3.298,3.443]
>9547, dA[0.003,0.005] dB[0.006,0.003] g[5.004,6.053]
>9548, dA[0.001,0.003] dB[0.016,0.008] g[2.873,3.457]
>9549, dA[0.003,0.005] dB[0.025,0.005] g[3.083,3.340]
>9550, dA[0.002,0.015] dB[0.005,0.012] g[2.586,2.946]
>9551, dA[0.001,0.002] dB[0.002,0.065] g[4.127,4.421]
```

Εικόνα 50: Αποτελέσματα από την εκπαίδευση του CycleGAN

Ο αριθμός της επανάληψης αναγράφεται και στην ονομασία του αρχείου εικόνας που έχει αποθηκευτεί.



Εικόνα 51: AtoB_generated_plot_009945



Εικόνα 52: *AtoB_generated_plot_011934*

Τα μοντέλα αποθηκεύονται, ανά 5 εποχές (epochs) και πάλι η κατάληξη της ονομασίας του αρχείου υποδηλώνει τον αριθμό της επανάληψης (iteration number).

g_model_AtoB_000765.h5	29/5/2022 12:14 πμ	H5 File	138.005 KB
g_model_AtoB_001530.h5	29/5/2022 1:06 μμ	H5 File	138.005 KB
g_model_AtoB_002295.h5	30/5/2022 1:18 πμ	H5 File	138.005 KB
g_model_AtoB_003060.h5	30/5/2022 1:50 μμ	H5 File	138.005 KB
g_model_AtoB_003825.h5	31/5/2022 3:01 πμ	H5 File	138.005 KB
g_model_AtoB_004590.h5	31/5/2022 3:19 μμ	H5 File	138.005 KB
g_model_AtoB_005355.h5	1/6/2022 3:58 πμ	H5 File	138.005 KB
g_model_AtoB_006120.h5	1/6/2022 4:19 μμ	H5 File	138.005 KB

Εικόνα 53: *Models – For AtoB*

Η παραπάνω διαδικασία ακολουθείται με σκοπό την εκπαίδευση και επιλογή του μοντέλου εκείνου που έχει τα πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά την κανονικοποίηση χρώσης. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως περισσότερες επαναλήψεις δεν οδηγούν απαραίτητα σε παραγόμενες εικόνες υψηλότερης ποιότητας. Η αξιολόγηση και επιλογή του μοντέλου μπορεί να γίνει και μέσω των παραγόμενων plots. Ενδεικτικά παραδείγματα των παραγόμενων plots παρουσιάζονται στις εικόνες 51 και 52. Η Εικόνα 53 παρουσιάζει τα αρχεία με τύπο αρχείου h5 με τα μοντέλα που αποθηκεύονται μετά από ένα συγκεκριμένο αριθμό επαναλήψεων.

4.12 Stain Normalization

Το generated dataset περιέχει όλες εκείνες τις εικόνες από το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), οι οποίες έχουν υποστεί κανονικοποίηση χρώσης, δηλαδή μεταφορά της χρωματικής κατανομής από το σύνολο δεδομένων IDC στο σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database).

Το παραγόμενο σύνολο δεδομένων που έχει υποστεί την κανονικοποίηση χρώσης θα δοθεί εκ νέου σαν είσοδος στο CNN μοντέλο προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπήρξε βελτίωση στην ακρίβεια (accuracy).

Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται και για άλλες περιπτώσεις νευρωνικών δικτύων. Η μία περίπτωση αφορά το CNN VGG – 16 (Transfer Learning) και η δεύτερη περίπτωση αφορά ένα CNN που δημιουργήθηκε από την αρχή, προκειμένου να διαπιστωθεί αν ο αλγόριθμος για το Stain Normalization, έχει αποτελεσματικότητα και σε άλλες περιπτώσεις CNN.

Generated Dataset BreakHis – ResNet

Δίνεται ως είσοδος στο ResNet το σύνολο των δεδομένων που έχει υποστεί κανονικοποίηση χρώσης. Έχει δοθεί μεγάλη προσοχή, για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, να υπάρχει συνέπεια στην αντιστοιχία των εικόνων. Στο πίνακα που ακολουθεί φαίνονται τα αποτελέσματα του classification report για το generated dataset. Στο classification report της Εικόνας 54 παρατηρείται σημαντική βελτίωση του accuracy κατά 16%, από 41% σε 57%.

	precision	recall	f1-score
0	0.59	0.49	0.54
1	0.56	0.66	0.61
accuracy			0.57
macro avg	0.58	0.57	0.57
weighted avg	0.58	0.57	0.57

Εικόνα 54: Classification Report CNN – BreakHis Dataset μετά το Stain Normalization

4.13 Αξιολόγηση του μοντέλου – VGG – 16

Το μοντέλο VGG - 16 αποτελεί και αυτό ένα προεκπαιδευμένο νευρωνικό δίκτυο που έχει αρχικοποιηθεί με βάρη από το ImageNet. Ακολουθείται η ίδια διαδικασία για την προεπεξεργασία των δεδομένων. Το batch_size ορίστηκε στο 16, μετά από πειραματικές διαδικασίες, ο αριθμός των epochs ορίστηκε σε 50, το learning rate ορίστηκε σε 0.000001. Η συνάρτηση ενεργοποίησης σε αυτό το μοντέλο δεν είναι η sigmoid, έχει επιλεγεί η softmax.

Τα αποτελέσματα για το μοντέλο VGG – 16 φαίνονται στο classification report της Εικόνας 55 που ακολουθεί:

	precision	recall	f1-score	support
0	0.69	0.77	0.72	736
1	0.72	0.64	0.68	712
accuracy			0.70	1448
macro avg	0.71	0.70	0.70	1448
weighted avg	0.70	0.70	0.70	1448

Εικόνα 55: Classification Report CNN VGG - 16 – IDC Dataset

Η ακρίβεια για το δεύτερο νευρωνικό είναι 70%. Στο επόμενο βήμα θα πρέπει να ελεγχθεί αν το συγκεκριμένο μοντέλο είναι εις θέση να κάνει γενίκευση στο καινούριο σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database).

Ακολουθεί στην Εικόνα 56 το classification report για το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database).

	precision	recall	f1-score
0	0.42	0.20	0.27
1	0.47	0.72	0.57
accuracy			0.46
macro avg	0.45	0.46	0.42
weighted avg	0.45	0.46	0.42

Εικόνα 56: Classification Report CNN VGG - 16 – BreakHis Dataset

Παρατηρείται πως το accuracy σημείωσε πτώση στο καινούριο σύνολο δεδομένων, φτάνοντας το 46%. Το μοντέλο δεν κατάφερε αποτελεσματικά να γενικεύσει στα καινούρια δεδομένα που δεν έχει ξαναδεί.

Μετά την εφαρμογή της κανονικοποίησης χρώσης στο σύνολο δεδομένων το classification report που προκύπτει φαίνεται στην Εικόνα 57:

	precision	recall	f1-score
0	0.73	0.36	0.48
1	0.58	0.87	0.69
accuracy			0.61
macro avg	0.66	0.61	0.59
weighted avg	0.66	0.61	0.59

Εικόνα 57: Classification Report CNN VGG-16 – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) Dataset μετά το Stain Normalization.

Η κανονικοποίηση χρώσης επιτέλεσε και στην συγκεκριμένη πειραματική διαδικασία το σκοπό της καθώς παρατηρείται πως η ακρίβεια βελτιώθηκε κατά 15%, από 46% πήγε στο 61%.

Συνεπώς, η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) δείχνει να βελτιώνει σημαντικά την δυνατότητα ενός CNN να μπορεί να γενικεύσει ακόμα και σε καινούρια σύνολα δεδομένων.

4.14 Αξιολόγηση του μοντέλου – CNN from scratch

Οι εικόνες των συνόλων δεδομένων έχουν scale και στις δύο περιπτώσεις 40x. Εξαιτίας της μικρότερης μεγένθυσης, οι ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες περιέχουν μια γενικότερη οπτική. Η αρχιτεκτονική του CNN που δημιουργήθηκε για τις ανάγκες της εργασίας, είναι η ακόλουθη:

- 3 Conv Layers με 16 φίλτρα, μέγεθος 3x3 και strides 2 και 1
- Τα αντίστοιχα BatchNormalization Layers
- 1 Max Pooling Layer με pool size 2x2 και stride 2
- 3 Conv Layers με 32 φίλτρα, μέγεθος 3x3 και stride 1
- Batch Normalization Layers
- 1 Max Pooling Layer με pool size 2x2 και stride 2
- 1 Conv Layer των 64 φίλτρων, με μέγεθος 3x3 και stride 1
- Batch Normalization Layer
- Flatten Layer
- Dense Layer με 256 νευρώνες
- Dropout Layer με value 0.3
- Dense Layer 128 νευρώνων
- Dropout Layer με value 0.3
- Τέλος το output Layer με συνάρτηση ενεργοποίησης softmax

Χρησιμοποιήθηκε πάλι ο Adam Optimizer, καθώς και η συνάρτηση ReduceLROnPlateau που υποδεκαπλασιάζει το learning rate, το batch_size ορίστηκε ίσο με 16 και ο αριθμός των epochs σε 20.

	precision	recall	f1-score
0	0.78	0.87	0.82
1	0.85	0.75	0.79
accuracy			0.81
macro avg	0.81	0.81	0.81
weighted avg	0.81	0.81	0.81

Εικόνα 58: Classification Report CNN from scratch – IDC (Invasive Ductal Carcinoma)

Η ακρίβεια του μοντέλου είναι αρκετά καλή φτάνοντας το 81% (Εικόνα 58). Στη συνέχεια, θα εξεταστεί αν το παραπάνω μοντέλο μπορεί να γενικεύσει και για το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database).

	precision	recall	f1-score
0	0.27	0.23	0.25
1	0.34	0.39	0.36
accuracy			0.31
macro avg	0.31	0.31	0.31
weighted avg	0.31	0.31	0.31

Εικόνα 59: Classification Report CNN from scratch – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database)

Παρατηρείται στο classification report της Εικόνας 59 πως το μοντέλο δεν μπορεί να γενικεύσει στις καινούριες εικόνες με αποτέλεσμα το accuracy του μοντέλου να πέφτει στο 31%.

```

                precision    recall  f1-score
0               0.51         0.99         0.67
1               0.75         0.03         0.06

 accuracy                0.51
 macro avg               0.63         0.51         0.36
 weighted avg           0.63         0.51         0.36

```

Εικόνα 60: Classification Report CNN from scratch – BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) after Stain Normalization

Μετά την εφαρμογή του αλγορίθμου κανονικοποίησης χρώσης η ακρίβεια βελτιώθηκε αισθητά, από 31% στο 51%, σε ένα ποσοστό 20% (Εικόνα 60).

ACCURACIES	RESNET	VGG - 16	FROM SCRATCH
INITIAL CNN MODEL	73	70	81
BEFORE STAIN NOR	41	46	31
AFTER STAIN NORM	57	61	51

Πίνακας 1: Accuracies

Από τις πειραματικές διαδικασίες διαμορφώθηκε ο πίνακας 1 με τα accuracies ανά αρχιτεκτονική (ResNet, VGG -16 και για το μοντέλο που δημιουργήθηκε from scratch) ανά περίπτωση, με την αρχική είσοδο των δεδομένων στον νευρωνικό δίκτυο, πριν την εφαρμογή της κανονικοποίησης χρώσης καθώς και μετά την εφαρμογή της κανονικοποίησης χρώσης. Αρχικά, το μοντέλο που πέτυχε τη μεγαλύτερη ακρίβεια ήταν το Συνελικτικό Νευρωνικό Δίκτυο που δημιουργήθηκε από την αρχή (from scratch), του οποίου η ακρίβεια έφτασε το 81%, ακολουθεί το ResNet με ακρίβεια 73% έπειτα το VGG – 16 με ακρίβεια 70%. Σε ένα βαθμό αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί από τη δυνατότητα που μας δίνει η συγκεκριμένη επιλογή δικτύου όσον αφορά τις παραμετροποιήσεις, κάτι τέτοιο δε συμβαίνει με τα pretrained μοντέλα όπως ήδη έχει αναλυθεί παραπάνω. Σε κάθε περίπτωση τα pretrained μοντέλα είναι σημαντικά πιο γρήγορα στην εκπαίδευση, σημειώνοντας μεγάλη διαφορά όσον αφορά την εξοικονόμηση χρόνου και πόρων. Σημαντική επίσης διαφοροποίηση μεταξύ των μοντέλων είναι πως τα pretrained μοντέλα μπορούν να πετύχουν πολύ ικανοποιητικά accuracies με ένα πολύ μικρότερο σύνολο δεδομένων συγκριτικά με ένα μοντέλο που έχει

δημιουργηθεί *from scratch*, το οποίο απαιτεί μεγαλύτερο όγκο δεδομένων για την εκπαίδευσή του. Πριν τη διαδικασία της κανονικοποίησης χρώσης (*stain normalization*) το VGG -16 μοντέλο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ακρίβεια με 46%, ακολουθεί το ResNet με 41% και έπειτα το μοντέλο *from scratch* με ακρίβεια μόλις 31%. Παρατηρείται πως καλύτερα μπορεί να γενικεύσει, συγκριτικά με τα υπόλοιπα μοντέλα, το VGG – 16 μοντέλο ενώ το CNN *from scratch* δεν μπορεί να γενικεύσει σε ένα καινούριο σύνολο δεδομένων που προέρχεται από διαφορετικό εκτυπωτή – σαρωτή. Μετά την κανονικοποίηση χρώσης σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρείται σημαντική βελτίωση της ακρίβειας, αποδεικνύοντας πόσο σημαντική είναι η εφαρμογή του *stain normalization* ως ένα στάδιο προεπεξεργασίας σε πραγματικά σενάρια κατηγοριοποίησης ιστοπαθολογοανατομικών εικόνων.

Τη μεγαλύτερη βελτίωση, όσον αφορά τον ποσοστό, την εμφανίζει το CNN *from scratch*, με βελτίωση της τάξεως του 20%. Ακολουθεί το ResNet μοντέλο με βελτίωση της τάξεως του 16% και τέλος το VGG – 16 με βελτίωση της τάξεως του 15%.

Από όλα τα παραπάνω προκύπτει πως το CNN *from scratch*, μπορεί με τις κατάλληλες παραμετροποιήσεις μέσα από πολλαπλές δοκιμές να πετύχει εξαιρετικές μετρικές. Στον αντίποδα, δεν μπορεί να γενικεύσει σε καινούρια δεδομένα που δεν έχει ξαναδεί. Με την προσθήκη του βήματος κανονικοποίησης χρώσης η ακρίβεια (*accuracy*) βελτιώνεται σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό. Μπορεί να μην παρουσιάζει το συγκεκριμένο μοντέλο ποσοστιαία τη μεγαλύτερη ακρίβεια, παρόλα αυτά η βελτίωση είναι μεγαλύτερη από ότι στα υπόλοιπα μοντέλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Συμπεράσματα

Ο στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η σύγκριση διαφορετικών Συνελικτικών Νευρωνικών Δικτύων, καθώς και η σύγκριση των αποτελεσμάτων των διαδικασιών μετά την εφαρμογή της κανονικοποίησης χρώσης (*stain normalization*).

Αρχικά, τα δείγματα εικόνων προέρχονται από διαφορετικά εργαστήρια που διαθέτουν διαφορετικούς ψηφιακούς σαρωτές, με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφοροποιήσεις τόσο ως προς την επεξεργασία των δειγμάτων όσο ως και ως προς τα μέσα που χρησιμοποιήθηκαν για την αποτύπωσή τους.

Στον τομέα της ιατρικής όμως, και ειδικά σε ένα τόσο σοβαρό ζήτημα όπως ο καρκίνος του μαστού, όπου η θνησιμότητα, ειδικά αν δεν υπάρχει έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση είναι μεγάλη, δεν υπάρχουν περιθώρια λάθους ή καθυστερήσεων.

Για αυτό το λόγο προστίθεται στη ροή, σαν ένα στάδιο προεπεξεργασίας ένας αλγόριθμος κανονικοποίησης χρώσης (*stain normalization algorithm*), ο οποίος μεταφέρει την κατανομή χρώματος του αρχικού συνόλου δεδομένων και στα επόμενα σύνολα δεδομένων, που ένα εργαστήριο παθολογοανατομίας θα χρειαστεί να αναλύσει και τα οποία μπορεί να προέρχονται από διαφορετικά εργαστήρια και διαφορετικούς ψηφιακούς σαρωτές.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζονται τα αποτελέσματα πριν την αξιοποίηση του CycleGAN, το οποίο χρησιμοποιείται για την κανονικοποίηση των εικόνων του dataset BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database) μεταφέροντας τη χρωματική κατανομή του dataset IDC (Invasive Ductal Carcinoma) στα καινούρια δείγματα εικόνων που πάρθηκαν από το dataset BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database), καθώς και μετά.

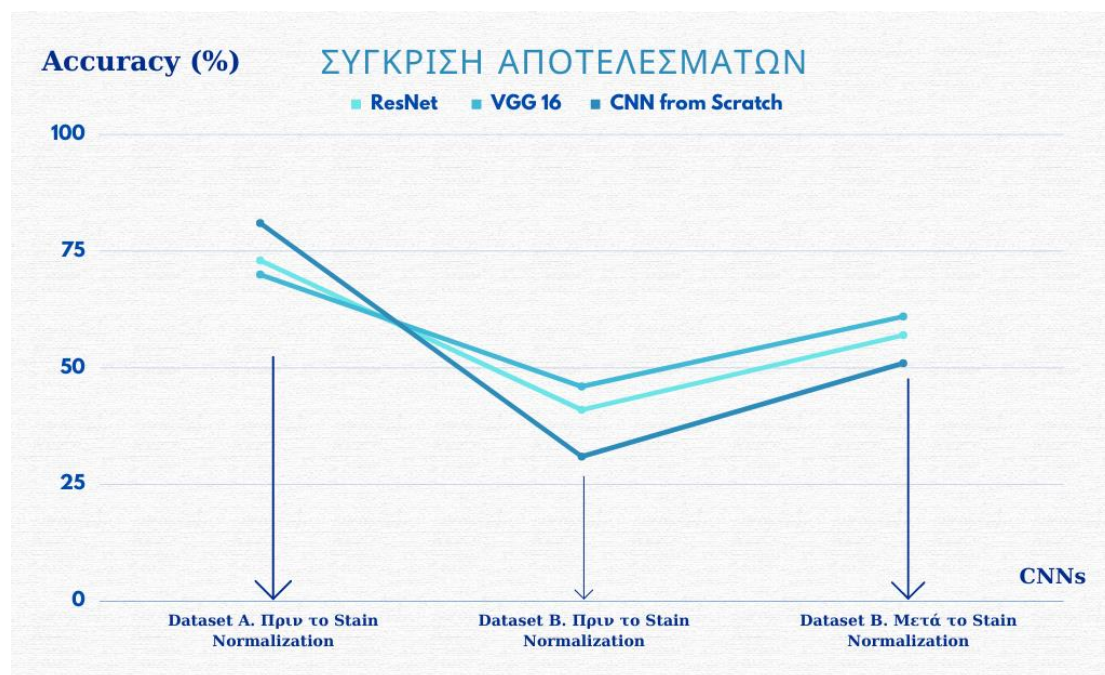
Οι εικόνες των δύο συνόλων δεδομένων αφορούν ιστοπαθολογοανατομικές εικόνες για τον καρκίνο του μαστού, παρόλα αυτά παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές ως προς τη χρωματική κατανομή τους, όσον αφορά τα μεγέθη, τις συνθήκες που πάρθηκαν τα δείγματα, τους σαρωτές, ο ανθρώπινος παράγοντας που επίσης είναι καθοριστικός.

Αναπτύχθηκαν τρεις διαφορετικές εκδοχές συνελκτικών νευρωνικών δικτύων CNNs. Τα δύο πρώτα αφορούσαν pretrained αρχιτεκτονικές ενώ το τρίτο συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο έχει σχεδιαστεί από την αρχή με όλες τις απαραίτητες παραμετροποιήσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις έχουν γίνει ενδιάμεσες πειραματικές δοκιμές για την επιλογή των κατάλληλων υπερπαραμέτρων.

Στη συνέχεια, αναπτύχθηκε, έχοντας πάντα ως βάση το είδος των δεδομένων, τα οποία δεν είναι ανά ζεύγη, ένα παραγωγικό αντιπαλικό δίκτυο CycleGAN το οποίο επιτρέπει τη μεταφορά χαρακτηριστικών μιας εικόνας σε μία άλλη και το αντίστροφο (style transfer), το οποίο βασίζεται στο image – to – image translation (μετάφραση από εικόνα σε εικόνα), τη δημιουργία δηλαδή μιας νέας συνθετικής εκδοχής της δοθείσας δεδομένης εικόνας με μια συγκεκριμένη τροποποίηση. Χρησιμοποιείται η δυναμική αυτή και δημιουργείται ένα καινούριο συνθετικό σύνολο δεδομένων με χαρακτηριστικά της χρωματικής κατανομής του συνόλου δεδομένων IDC (Invasive Ductal Carcinoma) με δείγμα εικόνων όμως που προέρχεται από το σύνολο δεδομένων BreakHis (Breast Cancer Histopathological Database).

Μετά τη δημιουργία του συνθετικού συνόλου δεδομένων, αυτό θα χρησιμοποιηθεί εκ νέου σαν είσοδος στο συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο, με απώτερο σκοπό να εξεταστεί αν όντως υπάρχει διαφορά στην ακρίβεια και αν μπορεί σε αυτή την περίπτωση το νευρωνικό να ανταποκριθεί καλύτερα στα καινούρια δεδομένα και να γενικεύσει.

Στην Εικόνα 61 γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων (accuracies) από τις τρεις φάσεις της διαδικασίας για κάθε αρχιτεκτονική που χρησιμοποιήθηκε.



Εικόνα 61: Οι ακρίβειες (accuracies) για κάθε CNN. Ο οριζόντιος άξονας x περιγράφει τις αρχιτεκτονικές που χρησιμοποιήθηκαν στα πλαίσια της εργασίας (ResNet, VGG - 16, CNN from scratch). Ο κατακόρυφος άξονας y περιγράφει τα accuracies που σημειώθηκαν σε κάθε περίπτωση.

Παρατηρείται πως το συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο που εκπαιδεύεται σε ένα σύνολο δεδομένων αρχικά παρουσιάζει υψηλές ακρίβειες, κάνοντας σωστή κατηγοριοποίηση των εικόνων σε κλάσεις καλοήθειας και κακοήθειας και για τις τρεις περιπτώσεις CNNs. Το καινούριο σύνολο δεδομένων με εικόνες από διαφορετικό ψηφιακό σαρωτή που δεν έχει ξαναδεί το εκπαιδευμένο μοντέλο, δεν επιτυγχάνει καλή ακρίβεια και αποτελεσματική κατηγοριοποίηση των εικόνων. Τα μοντέλα, δεν καταφέρνουν να γενικεύσουν.

Στο διάγραμμα παρατηρείται σημαντική αύξηση της ακρίβειας στο τελευταίο στάδιο μετά την εφαρμογή του stain normalization, φαινόμενο κοινό και για το ResNet και για το VGG - 16 αλλά και για το CNN from scratch. Επιβεβαιώνεται πως ένας αλγόριθμος κανονικοποίησης χρώσης όντως μπορεί να επιφέρει θετική διαφορά στην όλη διαδικασία, επιτρέποντας τη γενίκευση των μοντέλων και οδηγώντας σε βελτιωμένα αποτελέσματα και προβλέψεις.

Μερικές παρατηρήσεις που θα μπορούσαν να προστεθούν στα πλαίσια της διπλωματικής αυτής εργασίας είναι οι εξής: όσον αφορά το ResNet και το VGG - 16 σίγουρα οι δυνατότητες παραμετροποίησης ήταν πολύ πιο περιορισμένες όπως και το να γίνουν κάποιες βελτιωτικές αλλαγές, δεδομένου ότι τα παραπάνω CNNs είναι προεκπαιδευμένα. Παρόλα αυτά είχαν το βασικό πλεονέκτημα της εξοικονόμησης χρόνου και υπολογιστικών πόρων κάτι που δεν ισχύει στην περίπτωση του CNN from scratch. Επίσης, παρατηρήθηκε πως τα pretrained μοντέλα μπορούν να εκπαιδευτούν ικανοποιητικά χρησιμοποιώντας και πολύ μικρότερα σύνολα δεδομένων πετυχαίνοντας εξίσου ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αντίθετα, ένα CNN το οποίο έχει δημιουργηθεί από την αρχή απαιτεί πολλές πειραματικές διαδικασίες για να εντοπιστούν όλες εκείνες οι υπερπαραμέτροι που θα οδηγήσουν σε καλύτερα και

ακριβέστερα αποτελέσματα. Αξίζει να αναφερθεί πως η διαδικασία της εκπαίδευσης χρειάζεται πάρα πολύ χρόνο και απαιτείται μεγάλος όγκος δεδομένων προκειμένου να εκπαιδευτεί σωστά το μοντέλο ώστε να δώσει ορθές προβλέψεις.

Επιπλέον, το CNN from scratch δεν μπορεί να γενικεύσει σε καινούρια δεδομένα από διαφορετικό ψηφιακό εργαστήριο, καθιστώντας το αναποτελεσματικό σε πραγματικά σενάρια χρήσης. Τα pretrained μοντέλα εμφανίζουν πολύ καλύτερα στατιστικά. Στον αντίποδα, στην πρώτη περίπτωση μοντέλου επιτυγχάνονται πολύ μεγαλύτερα ποσοστά ακρίβειας για το αρχικό δείγμα δεδομένων ενώ και μετά την κανονικοποίηση χρώσης η βελτίωση στο αποτέλεσμα είναι πολύ σημαντική.

Τα pretrained μοντέλα εμφανίζουν σχετικά ικανοποιητικά αρχικά αποτελέσματα, δυσκολεύονται να γενικεύσουν και αυτά με τη σειρά τους καταφέρνουν μετά την κανονικοποίηση χρώσης να επιτύχουν βελτίωση των αποτελεσμάτων τους.

Το σημαντικότερο, συνεπώς, συμπέρασμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας αφορά τη χρησιμότητα των τεχνικών, εννοιών και αρχών της βαθιάς μηχανικής μάθησης στη σύγχρονη ιατρική όπως βεβαίως και των CAD systems, της υποβοηθούμενης από υπολογιστή διάγνωσης, η οποία άλλαξε οριστικά προς το καλύτερο τον τομέα της ιατρικής. Η κανονικοποίηση χρώσης (stain normalization) αποτελεί βασική εργασία στην επεξεργασία των εικόνων σε συστήματα CAD στον τομέα της σύγχρονης ψηφιακής παθολογοανατομίας. Διαπιστώθηκε μέσα από σχετικές πειραματικές διαδικασίες πως βελτιώνουν σημαντικά την ακρίβεια και οδηγούν στην εξαγωγή ασφαλών διαγνώσεων. Τα GANs υπερτερούν σημαντικά έναντι των κλασικών μεθόδων κανονικοποίησης χρώσης, ως προς την ακρίβεια, την αποτελεσματικότητα και φυσικά την ποιότητα των παραγόμενων εικόνων. Ως εκ τούτου, αποδεικνύεται η χρησιμότητα της ενσωμάτωσης ενός αλγορίθμου κανονικοποίησης χρώσης σαν ένα ενδιάμεσο βήμα προεπεξεργασίας. Επιπλέον, αν δεν υπάρχει περιορισμός στον χρόνο αλλά και στους υπολογιστικούς πόρους, η αξιοποίηση πλήρως παραμετροποιήσιμων Συνελκτικών Νευρωνικών Δικτύων που δημιουργούνται από την αρχή, προκύπτει ως η ιδανικότερη επιλογή.

5.2 Επίλογος – Μελλοντικές Προσεγγίσεις

Γίνεται κατανοητό πόσο πολύ συνετέλεσε στον τομέα των ιατρικών επιστημών και ειδικότερα στο πεδίο της ιστοπαθολογοανατομίας η είσοδος και καθοριστική εξέλιξη της βαθιάς μηχανικής μάθησης. Τα Συνελικτικά Νευρωνικά Δίκτυα (CNNs) έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην έγκαιρη, έγκυρη και αποτελεσματική διάγνωση ενώ η αξιοποίηση των Αντιπαλικών Παραγωγικών Δικτύων (GANs) όσον αφορά την κανονικοποίηση της χρώσης των εικόνων που προέρχονται από διαφορετικά ψηφιακά εργαστήρια και διαφορετικούς ψηφιακούς σαρωτές, δημιούργησε όλες τις απαραίτητες συνθήκες ώστε να μην υπάρχουν περιορισμοί αλλά ούτε και «εκπτώσεις» στην αξιοπιστία των διαγνωστικών αποτελεσμάτων, ακόμη και όταν έχουν αποκτηθεί κάτω από εντελώς διαφορετικές συνθήκες.

Όσον αφορά μελλοντικές προσθήκες που θα μπορούσαν να γίνουν, αυτές μπορούν να αφορούν την εφαρμογή επιπλέον Συνελικτικών Νευρωνικών Δικτύων (CNNs) όπως το AlexNet και το Inception καθώς και δημιουργία κάποιου εναλλακτικού, με διαφορετικές παραμετροποιήσεις, CNN from scratch. Μέσα από τις επιπλέον πειραματικές διαδικασίες μπορεί να υπάρξει και γενικότερη βελτίωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, θα μπορούσαν να εξεταστούν υλοποιήσεις στις οποίες υπάρχει εικόνα αναφοράς για την εξέταση της ποιότητας των αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, η πιο σημαντική ίσως προσθήκη θα μπορούσε να αφορά την εφαρμογή περαιτέρω τεχνικών για την κανονικοποίηση χρώσης, αρκετές από αυτές αναλύθηκαν και στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, όπως είναι το stain separation και το template – color matching.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Μ. Ζαφράκας, Τ. Τσαλίκης, Φ. Τζεβελέκης, Θ. Αργυρίου, Β. Ταρλατζής, « Πρωτογενής και Δευτερογενής Πρόληψη του Καρκίνου του Μαστού», Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία, Α΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ. Ν. Παπαγεωργίου, 25 Ιανουαρίου 2009.
- [2] Simonyan, Karen & Zisserman, Andrew. (2014). Very Deep Convolutional Networks for Large-Scale Image Recognition. arXiv 1409.1556.
- [3] Salehi, Pegah & Chalechale, Abdollah. (2020). Pix2Pix-based Stain-to-Stain Translation: A Solution for Robust Stain Normalization in Histopathology Images Analysis.
- [4] Kang, Le & Ye, Peng & Li, Yi & Doermann, David. (2014). Convolutional Neural Networks for No-Reference Image Quality Assessment. 1733-1740. 10.1109/CVPR.2014.224.
- [5] “Neural Style Transfer”, keras.io,(2011) (Accessed 10/7/2022).
- [6] Jiang Y, Chen L, Zhang H, Xiao X. Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks with small SE-ResNet module. PLoS One. 2019 Mar 29;14(3):e0214587. doi: 10.1371/journal.pone.0214587.
- [7] M. Macenko et al., "A method for normalizing histology slides for quantitative analysis," 2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009, pp. 1107-1110, doi: 10.1109/ISBI.2009.5193250.
- [8] Mona Sabrine Mayouf, Florence Dupin de Saint Cyr – Bannay, “Curriculum Incremental Deep Learning on BreakHis DataSet” 8th International Conference on Computer Technology Applications (ICCTA 2022), May 2022, Vienna, Austria.
- [9] A. M. Khan, N. Rajpoot, D. Treanor and D. Magee, "A Nonlinear Mapping Approach to Stain Normalization in Digital Histopathology Images Using Image-Specific Color Deconvolution," in *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 61, no. 6, pp. 1729-1738, June 2014, doi: 10.1109/TBME.2014.2303294.
- [10] Trahearn, Nicholas & Snead, David & Cree, Ian & Rajpoot, Nasir. (2015). Multi-class stain separation using independent component analysis. Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. 9420. 10.1117/12.2081933.
- [11] Reinhard, Erik & Ashikhmin, Michael & Gooch, Bruce & Shirley, Peter. (2001). Color Transfer between Images. IEEE Computer Graphics and Applications. 21. 34-41. 10.1109/38.946629.
- [12] Jason Brownlee. (2019), “Generative Adversarial Networks with Python: Deep Learning Generative Models for Image Synthesis and Image Translation”, Machine Learning Mastery.
- [13] Goodfellow, Ian J., Jean Pouget-Abadie, Mehdi Mirza, Bing Xu, David Warde-Farley, Sherjil Ozair, Aaron C. Courville and Yoshua Bengio. “Generative Adversarial Nets.” NIPS (2014).

- [14] Ghazvinian Zanjani, Farhad & Zinger, Sveta & Ehteshami Bejnordi, Babak & van der Laak, Jeroen & With, Peter. (2018). Stain normalization of histopathology images using generative adversarial networks. 573-577. 10.1109/ISBI.2018.8363641.
- [15] Bhavsar, Parth & Safro, Ilya & Bouaynaya, Nidhal & Polikar, Robi & Dera, Dimah. (2017). Machine Learning in Transportation Data Analytics. 10.1016/B978-0-12-809715-1.00012-2.
- [16] Cunningham, P., Cord, M., Delany, S.J. (2008). Supervised Learning. In: Cord, M., Cunningham, P. (eds) Machine Learning Techniques for Multimedia. Cognitive Technologies. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-75171-7_2.
- [17] Peter Dayan, MIT, Unsupervised learning. In Wilson, RA & Keil, F, editors. The MIT Encyclopedia of the Cognitive Sciences. Dayan, P & Zemel, RS (1999).
- [18] Heidrich-Meisner, Verena & Lauer, Martin & Igel, Christian & Riedmiller, Martin. (2007). Reinforcement learning in a Nutshell. 277-288.
- [19] Κεφάλαιο 1 «Εισαγωγή στα Νευρωνικά Δίκτυα», Νευρωνικά Δίκτυα, Computational Physics Group A.U.TH.
- [20] Larry Hardesty, MIT News Office, “Explained:Neural Networks”, April 2017, (Accessed 10/8/2022).
- [21] Adit Deshpande, “A Beginner's Guide To Understanding Convolutional Neural Networks”, (Accessed 10/8/2022).
- [22] Sumit Saha, “A comprehensive Guide to Convolutional Neural Networks – the ELI5 way”, (2018, (Accessed 10/8/2022).
- [23] Ankit Sachan, “Detailed Guide to Understand and Implement ResNets”, (Accessed 10/8/2022).
- [24] Connor Shorten, “Introduction to ResNets”, (2019), (Accessed 15/8/2022).
- [25] Huang, Gao & Liu, Zhuang & van der Maaten, Laurens & Weinberger, Kilian. (2017). Densely Connected Convolutional Networks. 10.1109/CVPR.2017.243.
- [26] Pang, Yingxue & Lin, Jianxin & Qin, Tao & Chen, Zhibo. (2021). Image-to-Image Translation: Methods and Applications.
- [27] Shaban, M & Baur, Christoph & Navab, Nassir & Albarqouni, Shadi. (2018). StainGAN: Stain Style Transfer for Digital Histological Images.
- [28] <https://jupyter.org/>
- [29] Spanhol, F., Oliveira, L. S., Petitjean, C., Heutte, L., A Dataset for Breast Cancer Histopathological Image Classification, IEEE Transactions on Biomedical Engineering (TBME), 63(7):1455-1462, 2016.

- [30] Bolhasani, Hamidreza; Amjadi, Elham; Tabatabaeian, Maryam; Jafarali Jassbi, Somayyeh (2020), "A histopathological image dataset for grading breast invasive ductal carcinomas", Mendeley Data, V1, doi: 10.17632/w7jjcx7g6.1
- [31] Stanitsas, Panagiotis & Cherian, Anoop & Morellas, Vassilios & Tejpaul, Resha & Papanikolopoulos, Nikolaos & Truskinovsky, Alexander. (2020). Image Descriptors for Weakly Annotated Histopathological Breast Cancer Data. *Frontiers in Digital Health*. 2. 10.3389/fdgth.2020.572671.
- [32] Yu, Lichun & Liu, Jinqing. (2020). Face Recognition Based on Deep Learning of Small Data Set. *Journal of Physics: Conference Series*. 1624. 052004. 10.1088/1742-6596/1624/5/052004.
- [33] Gianmarco Santini, Medical Imaging Data Synthesis using Generative Adversarial Networks, (Accessed 14/8/2022)
- [34] Zhu, Jun-Yan & Park, Taesung & Isola, Phillip & Efros, Alexei. (2017). Unpaired Image-to-Image Translation Using Cycle-Consistent Adversarial Networks. 2242-2251. 10.1109/ICCV.2017.244.
- [35] J. L. Wang, A. K. Ibrahim, H. Zhuang, A. Muhamed Ali, A. Y. Li and A. Wu, "A Study on Automatic Detection of IDC Breast Cancer with Convolutional Neural Networks," *2018 International Conference on Computational Science and Computational Intelligence (CSCI)*, 2018, pp. 703-708, doi: 10.1109/CSCI46756.2018.00141.
- [36] Demir, Uğur & Unal, Gozde. (2018). Patch-Based Image Inpainting with Generative Adversarial Networks.
- [37] Foucar, Elliott. (2002). Error in Anatomic Pathology. *American journal of clinical pathology*. 116 Suppl. S34-46. 10.1309/DDKV-E4YP-CJ5Q-3M4V.
- [38] Anatomic Pathology, testing.com (Accessed 9/9/2022)
- [39] Runz, Marlen & Rusche, Daniel & Schmidt, Stefan & Weihrauch, Martin & Hesser, Jürgen & Weis, Cleo-Aron. (2021). Normalization of HE-stained histological images using cycle consistent generative adversarial networks. *Diagnostic Pathology*. 16. 10.1186/s13000-021-01126-y.
- [40] Thomas de Bel, Meyke Hermsen, Jesper Kers, Jeroen van der Laak, Geert Litjens, Stain-Transforming Cycle-Consistent Generative Adversarial Networks for Improved Segmentation of Renal Histopathology, *Proceedings of The 2nd International Conference on Medical Imaging with Deep Learning*, PMLR 102:151-163, 2019.
- [41] Jing, Yongcheng & Yang, Yezhou & Feng, Zunlei & Ye, Jingwen & Yu, Yizhou & Song, Mingli. (2020). Neural Style Transfer: A Review. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*. 26. 3365-3385. 10.1109/TVCG.2019.2921336.
- [42] Bishnu Hari Paudel, Rupesh Kumar Sah. (2021). Landscape Image Season Transfer Using Generative Adversarial Networks, *Proceedings of 10th IOE Graduate Conference*.

[43] Haub, Peter & Meckel, Tobias. (2015). A Model based Survey of Colour Deconvolution in Diagnostic Brightfield Microscopy: Error Estimation and Spectral Consideration. Scientific reports. 5. 12096. 10.1038/srep12096.

[44] Tadrous, P. (2010). Digital stain separation for histological images. Journal of microscopy. 240. 164-72. 10.1111/j.1365-2818.2010.03390.x.