

# Meme Kanserinde CerbB2 Tümör Hücrelerinin Sınıflandırılması için Derin Öğrenme Tabanlı Bir Yaklaşım

## A Deep Learning Based Approach for Classification of CerbB2 Tumor Cells in Breast Cancer

Gözde A. Tataroğlu<sup>1</sup>, Anıl Genç<sup>2</sup>, Kaan A. Kabakçı<sup>1</sup>, Abdulkemim Çapar<sup>1</sup>, B. Uğur Töreyn<sup>1</sup>, Hazım K. Ekenel<sup>2</sup>, İlknur Türkmen<sup>3</sup>, Aslı Çakır<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bilişim Enstitüsü, İstanbul Teknik Üniversitesi {tataroglu15, kabakci, capar, toreyin}@itu.edu.tr

<sup>2</sup>Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul Teknik Üniversitesi {genca16, ekenel}@itu.edu.tr

<sup>3</sup>Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi {iturkmen, acakir}@medipol.edu.tr

İstanbul, TÜRKİYE

**Özetçe**— Bu çalışmada, meme kanserinde CerbB2 tümör hücre skorlarının derin öğrenme modellerine dayalı olarak sınıflandırılmasına yönelik, özgün bir yaklaşım önerilmektedir. Bildirinin bir diğer katkısı da, özgün meme kanseri dokusundan veri kümesinin oluşturulmasıdır. Derin öğrenme modellerinin eğitilmesi, doğrulanması ve sınaması amacıyla, doku örnek görüntüleri üzerinden hücre parçaları oluşturulmuştur. Oluşturulan hücre parçalarına ilişkin CerbB2 tümör skorları, evrimsel sinir ağları (ESA) yardımıyla yüksek başarımda sınıflandırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler** — CerbB2 tümör işaretleyici; tümör; Evrimsel Sinir Ağları (ESA); skor; sınıflandırma.

**Abstract**— This study proposes a unique approach to classify CerbB2 tumor cell scores in breast cancer based on deep learning models. Another contribution of the study is the creation of a dataset from original breast cancer tissues. On the purpose of training, validating and testing with deep learning models cell fragments were generated from sample tissue images. CerbB2 tumor scores were generated for the cell fragments were classified with high performance by the aid of convolutional neural networks (CNN).

**Keywords** — CerbB2 marker; tumor; Convolutional Neural Networks (CNN); score; classification.

### I. GİRİŞ

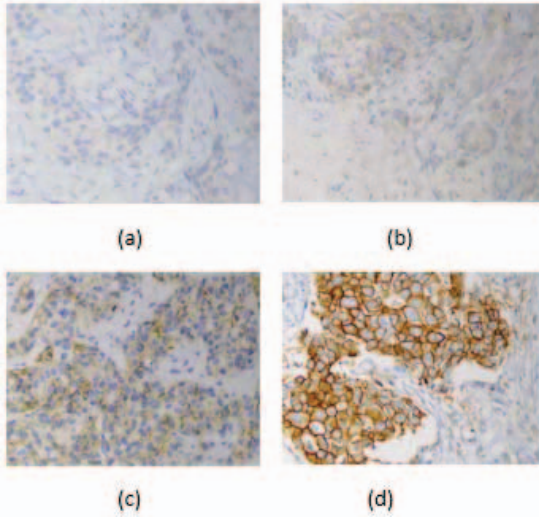
Günümüzde, meme kanseri, yaygınlaşan bir hastalık olarak incelenip, bilimsel çalışmalara sıklıkla konu olmaktadır. Yaygınlaşan bu kanser türünde, özellikle tedavi sürecinde başarıyı arttırmaya yönelik olarak disiplinler arası birçok çalışma ortaya çıkmaktadır. Bu amaç doğrultusunda da, hedefe yönelik tedavi (targeted therapy/treatment) yaklaşımları son yıllarda yaygınlaşmaktadır. Hedefe yönelik tedavi amacıyla epidermal büyüme reseptörü (EGFR) ailesine ait bir protein olan

CerbB2 tümör işaretleyicisi kullanılmaktadır [1, 2]. Meme dokularında, mutasyona uğramış CerbB2 tümörlü hücreler, hücre çeperinde bulunan CerbB2 proteininin artışıyla tespit edilmektedir [3]. Protein artışının görünür kılınıp patoloğlar tarafından değerlendirilebilmesi için, FISH (Fluorescent in Situ Hybridization) ve İmmuno Histo Kimya (İHK) tabanlı olmak üzere iki farklı boyama tekniği kullanılmaktadır [4, 5]. Bu tekniklerden, zaman ve maliyet açısından daha uygun olan ve ASCO / CAP 2013 önerilerine göre dört dereceli bir skor ölçeği içeren İHK yaklaşımı, meme kanseri tedavi sürecinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [6] (bkz. Şekil 1).

Doku örneklerine skor değerlerinin atanması sürecinde, patoloğlara yardımcı olmak amacıyla görüntü işleme yöntemleri kullanılmaktadır [7, 8]. Bu yöntemlerden birçok kanser türünde olduğu gibi, meme kanseri teşhisinde de yararlanılmaktadır [9, 10]. Bu bağlamda, son yıllarda geliştirilen yaklaşımlardan biri olan derin öğrenmeye dayalı tekniklerle, kanserli doku çözümlemesine yönelik çalışmaların arttığı gözlenmektedir [11, 12].

Patoloğlardan ve makine öğrenmesi araştırmacılarından oluşan bir ekip tarafından yürütülen bu çalışmada, literatürdeki diğer yöntemlerden farklı olarak, meme kanserinin tedavi sürecinin belirlenmesinde ihtiyaç duyulan CerbB2 tümörlü hücre skorları, derin öğrenme modellerine dayalı bir yaklaşımla sınıflandırılmıştır. Bu amaçla, öncelikle, patolojik doku örnekleri üzerinden kesitler alınarak özgün bir veri kümesi elde edilmiştir. Bu veri kümesinden de hücre kesitleri oluşturulmuş, derin öğrenme modelleriyle eğitilmiş ve CerbB2 tümörleri sınıflandırılmıştır.

Bu çalışmanın ikinci bölümünde, oluşturulan veri kümesi hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş olup, üçüncü bölümünde ise Evrimsel Sinir Ağları (ESA) ile skorlama anlatılmış ve bildiri, deneysel sonuçların tartışılmasıyla sonlandırılmıştır.



**Şekil 1.** Kanserli meme doku örnekleri (a) Skor 0, (b) Skor 1, (c) Skor 2 ve (d) Skor 3. Skorlar arttıkça, boya yoğunluğu artmaktadır. Yoğun ve düzgün çevresel boyaya sahip Skor 3 tümörleri, patologlar tarafından, cerbB2 proteinine yönelik tedavi (targeted treatment) için uygun kabul edilir.

## II. HÜCRE PARÇALARININ OLUŞTURULMASI

Öncelikle, bilgisayar ortamında incelenecek olan İHK doku örnekleri, dijital mikroskop sistemi ile (1,4 megapiksel sensör çözünürlüğü ile) sayısallaştırılmıştır. Mikroskobun, mozaik görüntü alma aracı da, görüntü alanından daha büyük doku bölgelerinin panoramik görüntülerini yakalamak için kullanılmış ve veri kümesi elde edilmiştir

Elde edilen doku görüntüleri, hücre bölgelerinin tespiti için, renk ayrıştırma yöntemiyle, hücre çekirdeklerini boyayan hematoksilen (H-Mavi) ve hücre çeperlerini boyayan diaminobenzidin (DAB-Kahverengi) olarak renk kanallarına ayrıştırılmıştır [13]. H-mavi kanal görüntüsüne çok seviyeli eşikleme uygulanarak hücre merkez koordinatları tespit edilmiştir [14]. Ayrıca ilgili çalışmalarda FISH görüntülerine uygulanan çok seviyeli eşikleme yöntemi, mevcut çalışmada da İHK görüntülerine uygulanmıştır.

Tespit edilen koordinatları merkez kabul eden, 84x84 piksel çözünürlüğündeki hücre parçaları, skoru önceden patologlar tarafından belirlenmiş 208 adet mikroskobik doku görüntüsünden kesilerek oluşturulmuştur. Böylece, derin öğrenme modellerinin eğitilmesi, doğrulanması ve sınanması amacıyla toplam 50990 hücre parçası elde edilmiştir. Bu parçalardan, 12700'ü Skor 0 tipi, 14790'ı Skor 1 tipi, 12600'ü Skor 2 tipi ve 10900'ü ise Skor 3 tipi hücre parçasından meydana gelmiştir. Oluşturulan hücre parçalarına ait bazı örnekler Tablo 1'de verilmiştir.

## III. ESA İLE SKORLAMA

Hücreler kesilip veri kümesi hazırlandıktan sonra, veriler, evrimsel sinir ağı (ESA) kullanılarak, Şekil 2'deki gibi dört farklı skor tipine ait sınıfta yüksek başarımlarında eğitilmiş ve CerbB2 tümör hücre parçalarının skor sınıflandırılması yapılmıştır [15]. Derin öğrenme modellerinin eğitilmesi, doğrulanması ve sınanması, derin öğrenme modelleri için bir geliştirme ortamı olan Caffe platformunda, AlexNet ve VGG-16 mimarileri kullanılarak yapılmıştır [16-18].

**Tablo 1.** Veri kümesindeki her bir skor türü için kesilen bazı hücre parçaları [6].

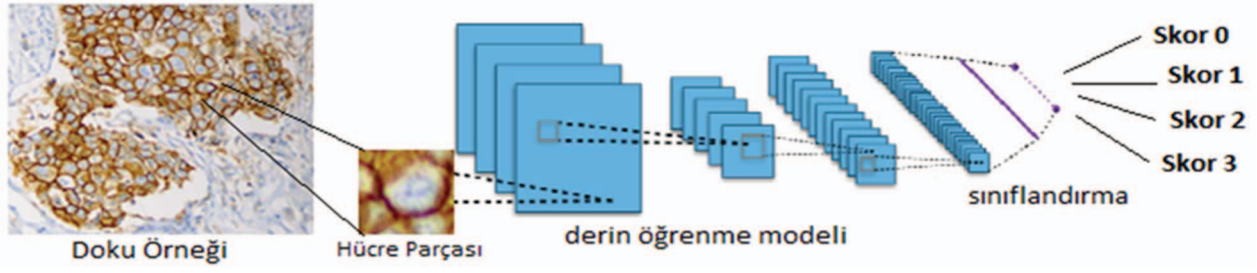
|                          |  |  |  |
|--------------------------|--|--|--|
| <b>skor 0 (negatif)</b>  |  |  |  |
| <b>skor 1 (negatif)</b>  |  |  |  |
| <b>skor 2 (belirsiz)</b> |  |  |  |
| <b>skor 3 (pozitif)</b>  |  |  |  |

Sınıflandırma aşamasında kullanılan evrimsel sinir ağıyla kayıp (loss) fonksiyon katmanı kullanılmıştır. Çünkü kayıp fonksiyonları, etiketlenmek istenen veri üzerindeki yanlış tahminler kullanarak, sinir ağını, doğru bir şekilde yönlendirmeye çalışmaktadır [19]. Bu sebeple, kayıp katmanının kararlarını oluşturmak için kullanılan denklemin tüm sonuç üzerinde etkisi olmaktadır. Çalışmadaki sınıf sayısının da az olması sebebiyle, kullanılan mimarilerin başarısı artırılmaya çalışılmış ve model oluşturulurken, evrimsel sinir ağlarının son katmanında kullanılan "Softmax" kayıp fonksiyonunun yanı sıra "Hinge" kayıp fonksiyonundan da yararlanılmıştır [20,21].

## IV. DENEYSEL SONUÇLAR

Bu bölümde, derin öğrenme mimarileri kullanılarak yapılmış çalışmaların eğitim, doğrulama, sınama sonuçlarının başarımlar tablosu ve her mimari türüne ait karışıklık matrisleri, skor tipleri üzerinden paylaşılmaktadır.

Tablo 2, AlexNet, VGG-16 mimarilerinde Softmax, Hinge kayıp fonksiyonları ve Destek Vektör Makineleri (DVM) [22] kullanılarak yapılan deneylerin sonuçlarını göstermektedir. Bu sonuçlara göre, eğitim verisinin ortalama %99 oranında öğrenilmiş olduğu gözlemlenirken, sınama sonuçlarının %90'ın üzerinde kaldığı görülmektedir. Sınama başarımının en yüksek olduğu mimari, Hinge loss kullanımıyla VGG-16 olup yaklaşık %96 sınıflandırma başarısı göstermiştir. AlexNet'te Hinge loss kullanımının ise test sonuçlarını %2 oranında düşürdüğü görülmüştür. Ayrıca eğitim ve doğrulama başarısı arasındaki farktan yola çıkarak klasik AlexNet mimarisinin eğitim verisi üzerinde aşırı uyum sağlarken, klasik VGG-16 mimarisinde böyle bir durum yaşanmadığı görülmektedir. Bu durum, kayıp fonksiyonlarının (Softmax, Hinge) derin öğrenme modelleri üzerinde etkisi olduğunu göstererek, VGG-16 mimarisinin başarımlarını Softmax kullanımına göre yaklaşık %1 oranında arttırmıştır. Derin öğrenme mimarileri dışında, DVM eğitimlerinin sonuçları da Tablo 2'de gözlemlenmiştir. Testler, kayıp fonksiyonlarının öğrenme modelleri üzerindeki etkisini gözlemlemek adına



Şekil 2. Doku örneğinden hüresel parçanın alınıp derin öğrenme modelleriyle eğitilmesi sonucu yapılan sınıflandırmanın genel gösterimi.

Tablo 2. Kullanılan derin öğrenme mimarilerine ait başarımları.

|                   | Eğitim | Doğrulama | Sınama |
|-------------------|--------|-----------|--------|
| AlexNet (Softmax) | 0.9825 | 0.9154    | 0.9320 |
| AlexNet (Hinge)   | 0.9954 | 0.9089    | 0.9107 |
| VGG-16 (Softmax)  | 0.9973 | 0.9605    | 0.9499 |
| VGG-16 (Hinge)    | 0.9980 | 0.9670    | 0.9602 |
| SVM (Softmax)     | 1      | 0.9597    | 0.9457 |
| SVM(Hinge)        | 1      | 0.9565    | 0.9451 |

VGG-16 mimarisinden iki farklı öznetelik çıkarımıyla yapılmıştır. Burada dikkat edilmesi gereken bir yaklaşım da şudur: DVM’de kullanılan öznetelikler, en yüksek sınıflandırma başarısına sahip olması nedeniyle sadece VGG-16 mimarisinden elde edilmiştir. Bu öznetelikler yüksek boyutlu olduğundan, DVM modelini eğitirken bu boyut sorununu önlemek amacıyla basitçe lineer çekirdek düzenlemesi kullanılmıştır. Tablo 2’de verilen sınama başarımlarını her sınıf için daha ayrıntılı bir şekilde göstermek amacıyla, 4 ayrı mimari üzerinden elde edilen karışıklık matrisleri Şekil 3’te sunulmaktadır.

Karışıklık matrislerinde, sınıfların etiketleri, daha önceden anlatılan hücre skorları ile aynıdır. Matrisler üzerinde koyu renkle gösterilen alanlar, ilgili satır ve sütundaki skor tipine ait doğru tahmin oranlarını gösterirken, açık koyuluktaki alanlar diğer skor tipleriyle yapılan düşük oranlardaki karışıklık oranlarını göstermektedir. Karışıklık matrislerine bakıldığında dikkat çeken diğer bir nokta da, daha çok komşu hücre skorlarının birbirini ile karıştırıldığıdır. Bu da, hücre skorları arasındaki fark arttıkça, ilgili iki sınıfın birbirine karıştırılma olasılığının tümör bölgelerinin dağılım değişimiyle düştüğünü göstermektedir.

## V. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, meme kanserinde CerbB2 tümörlerinin skor sınıflandırılması, derin öğrenme modelleri ile uygulanmış ve özellikle VGG-16 mimarisiyle iyi derecede test ve eğitim başarısı gözlemlenmiştir. Hinge kayıp fonksiyonunun kullanımı da çalışmayı çeşitlendirmiş ve bu başarıyı arttırmıştır. Böylelikle, kayıp fonksiyonlarının etkisinin, sadece veri kümesine bağlı değil, ayrıca kullanılan derin öğrenme mimarisine de büyük ölçüde bağlı olduğu gözlenmiştir. Elde edilen karışıklık matrisleri incelendiğinde, Skor 0 ile Skor 2’nin diğerlerine göre daha yüksek oranda karıştırıldığı gözlenmiştir. Oluşturulan veri kümesi incelendiğinde, bu karıştırmanın nedeninin Skor 0 bölgelerinde Skor 2 tipine benzeyen tümör kısımlarının da bulunduğu gözlemlenmiştir. Fakat bu

karışıklık, hücre kesitinin nihai skor türünü değiştirmeyecek oranda düşük bir yüzdeliğe sahiptir.

|   |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|
| 0 | 0.9394 | 0.0041 | 0.0563 | 0      |
| 1 | 0.0414 | 0.8478 | 0.1076 | 0.0031 |
| 2 | 0.0052 | 0.0021 | 0.9715 | 0.021  |
| 3 | 0      | 0      | 0.0085 | 0.9914 |
|   | 0      | 1      | 2      | 3      |

(a)

|   |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|
| 0 | 0.7026 | 0.0938 | 0.2034 | 0      |
| 1 | 0.0081 | 0.9684 | 0.0229 | 0.0004 |
| 2 | 0.0005 | 0.0042 | 0.981  | 0.0142 |
| 3 | 0      | 0.0006 | 0.0048 | 0.9945 |
|   | 0      | 1      | 2      | 3      |

(b)

|   |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|
| 0 | 0.8403 | 0.0412 | 0.1173 | 0.001  |
| 1 | 0.0094 | 0.9774 | 0.0121 | 0.0009 |
| 2 | 0.0015 | 0.0015 | 0.9883 | 0.0084 |
| 3 | 0      | 0      | 0.0036 | 0.9963 |
|   | 0      | 1      | 2      | 3      |

(c)

|   |        |        |        |        |
|---|--------|--------|--------|--------|
| 0 | 0.8794 | 0.0459 | 0.074  | 0.0005 |
| 1 | 0.0085 | 0.9779 | 0.0126 | 0.0009 |
| 2 | 0.0005 | 0.001  | 0.9894 | 0.0089 |
| 3 | 0      | 0      | 0.003  | 0.9969 |
|   | 0      | 1      | 2      | 3      |

(d)

Şekil 3. Karışıklık matrisleri sırasıyla: (a) Softmax kayıp fonksiyonu ile AlexNet, (b) Hinge kayıp fonksiyonu ile AlexNet (c) Softmax kayıp fonksiyonu ile VGG-16 (d) Hinge kayıp fonksiyonu ile VGG-16 mimarilerinin her skor tipi için test sonuçlarını göstermektedir.

Mevcut derin öğrenme modelleriyle elde edilen sınıflandırma çalışmasındaki başarının, tüm bir patolojik slayt görüntüsü üzerinden de elde edilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaç doğrultusunda, çalışmanın devamı niteliğinde, slayt görüntüleri üzerinden ilgili tümör bölgelerinin, evrimsel sınır ağları yardımıyla otomatik olarak saptanmasına yönelik hüresel ve bölgesel çalışmaların yürütülmesi öngörülmektedir.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma, 113E067 numaralı TÜBİTAK projesi ve AB 7. Çerçeve Programı Marie Curie FP7 entegrasyon projesi tarafından desteklenmiştir. Ayrıca çalışmada kullanılan doku örneklerini sağlayan Medipol Hastanesi’ne ve hastane bünyesinde görev alan patoloğlarımıza teşekkürlerimizi sunarız. Son olarak, patolojik verilerin görüntülenmesi konusunda geliştirdikleri teknolojileri kullanımımıza sunan Argenit Firmasına da teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- [1] L. Garrison and D. Veenstra, "The Economic Value of Innovative Treatments over the Product Life Cycle: The Case of Targeted

- Trastuzumab Therapy for Breast Cancer", *Value in Health*, cilt 12, sayı. 8, pp. 1118-1123, 2009.
- [2] R. Bhargava, W. Gerald, A. Li, Q. Pan, P. Lal, M. Ladanyi and B. Chen, "EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations", *Modern Pathology*, cilt. 18, sayı. 8, pp. 1027-1033, 2005.
- [3] Cobleigh, Melody A., et al. "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-CERBB2 monoclonal antibody in women who have CERBB2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease." *Journal of Clinical Oncology* 17.9, 2639-2639, 1999.
- [4] Ramos-Vara, J. A., and M. A. Miller. "When Tissue Antigens and Antibodies Get Along Revisiting the Technical Aspects of Immunohistochemistry—The Red, Brown, and Blue Technique." *Veterinary Pathology Online* 51.1, 42-87, 2014.
- [5] Johnson, Kirby L., Dong-Kai Zhen, and Diana W. Bianchi. "The use of fluorescence in situ hybridization (FISH) on paraffin-embedded tissue sections for the study of microchimerism." *Biotechniques* 29.6, 1220-1224, 2000.
- [6] Wolff, Antonio C., et al. "Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update." *Journal of clinical oncology* 31.31, 3997-4013, 2013.
- [7] Helin, Henrik O., et al. "Free digital image analysis software helps to resolve equivocal scores in CERBB2 immunohistochemistry." *Virchows Archiv* 468.2, 191-198, 2016.
- [8] Pezoa, Raquel, et al. "Segmentation of HER2 protein overexpression in immunohistochemically stained breast cancer images using Support Vector Machines." *Journal of Physics: Conference Series*. Cilt. 762. Sayı. 1. IOP Publishing, 2016.
- [9] Tang, Jinshan, et al. "Computer-aided detection and diagnosis of breast cancer with mammography: recent advances." *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* 13.2, 236-251, 2009.
- [10] Cireşan, Dan C., et al. "Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks." *International Conference on Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention*. Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [11] Wang, Dayong, et al. "Deep learning for identifying metastatic breast cancer." *arXiv preprint arXiv:1606.05718*, 2016.
- [12] Geçer, Barış. *Detection and classification of breast cancer in whole slide histopathology images using deep convolutional networks*. Diss. Bilkent University, 2016.
- [13] Ruirok, Arnout C., and Dennis A. Johnston. "Quantification of histochemical staining by color deconvolution." *Analytical and quantitative cytology and histology* 23.4, 291-299, 2001.
- [14] Kabakçı, K. A., Çapar, A., Töreyin, B. U., Akkoç, M., Borazan, O., Türkmen, İ ., Durak Ata, L., "Mikroskopik Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Görüntülerde Çoklu Seviye Eşikleme Tabanlı Bölütleme Yöntemi", 24. IEEE Sinyal İşleme ve İletişim Uygulamaları Kurultayı, 2016.
- [15] Schmidhuber, Jürgen. "Deep learning in neural networks: An overview." *Neural networks* 61, 85-117, 2015.
- [16] Jia, Yangqing, et al. "Caffe: Convolutional architecture for fast feature embedding." *Proceedings of the 22nd ACM international conference on Multimedia*. ACM, 2014.
- [17] Yue-Hei Ng, Joe, et al. "Beyond short snippets: Deep networks for video classification." *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, 2015.
- [18] Chen, Liang-Chieh, et al. "Semantic image segmentation with deep convolutional nets and fully connected crfs." *arXiv preprint arXiv:1412.7062*, 2014.
- [19] Fan, Rong-En, et al. "LIBLINEAR: A library for large linear classification." *Journal of machine learning research*, 1871-1874, 2008.
- [20] Gong, Yunchao, et al. "Deep convolutional ranking for multilabel image annotation." *arXiv preprint arXiv:1312.4894*, 2013.
- [21] Wu, Yichao, and Yufeng Liu. "Robust truncated hinge loss support vector machines." *Journal of the American Statistical Association* 102.479, 974-983, 2007.
- [22] Joachims, Thorsten. *Making large-scale SVM learning practical*. Sayı. 1998, 28. Technical Report, SFB 475: Komplexitätsreduktion in Multivariaten Datenstrukturen, Universität Dortmund, 1998.