

УДК 004.032.26

РАЗРАБОТКА АРХИТЕКТУРЫ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ ПОИСКА АТИПИЧНЫХ МИТОЗОВ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ

Кочан М.Г. Санкт-Петербургский университет технологий управления и экономики,
Машошин Д.В. ООО «МЕДИТ»

Научные руководители – д.м.н. проф. Берченко Г.Н., ООО «МЕДИТ»
Федосова Н.В. ООО «МЕДИТ»

Аннотация Развитие цифровых технологий открыло новые возможности в области медицины. Использование цифровой диагностики при исследовании гистологических изображений позволяет улучшить её качество, тем самым, существенно повышая шансы на успешность лечения пациента. В рамках проекта наша команда разрабатывает ПАК с использованием модели нейронной сети для задач патоморфологической диагностики. Одной из основных задач данного проекта был анализ существующих архитектур нейронных сетей, а также изучение и проверка материалов опубликованных исследований в данной области. Успешная реализация проекта напрямую зависела от выбора архитектуры нейронной сети. В настоящее время модель нейронной сети, созданная на базе разработанной архитектуры способна обнаруживать в потоковом режиме атипичные митозы с точностью более 85%.

Введение. В современном мире нейронные сети широко используются в задачах распознавания изображений. Однако на сегодняшний день нет ни одного промышленного решения для распознавания гистологических изображений. Проблематика связана с целым рядом сложностей:

Во-первых, отсутствует методология выбора и доработки архитектуры нейронной сети для анализа гистологических изображений и, как следствие, нет предобученных моделей созданных на датасетах из гистологических изображений, что замедляет исследования.

Во-вторых, нет качественных подготовленных наборов данных (датасетов) из гистологических изображений в открытом доступе.

В-третьих, нет достаточного количества научных публикаций в данной предметной области, как с медицинской, так и технической точек зрения.

Кроме того, размер атипичных митозов очень мал, а формы разнообразны. Все это усугубляется разногласиями среди экспертов в распознавании атипичных митозов.

Большинство научных работ в области патогистологической диагностики используют нейронные сети не для обнаружения специфических гистологических паттернов, а для классификации гистологических изображений, что значительно снижает точность работы и, как следствие, достоверность исследования.

В настоящей работе авторы демонстрируют новый подход и методологию разработки математической модели нейронной сети для обнаружения специфических объектов на гистологических изображениях – атипичных митозов.

Целью данного исследования является анализ архитектуры нейронной сети и разработка методологии создания датасета на базе данных, предоставленной нашим экспертом-патологоанатомом для построения модели нейронной сети, выявляющей атипичные митозы на гистологических изображениях.

Основная часть. Первой достаточно серьезной проблемой, с которой столкнулись авторы данной работы, стал выбор архитектуры нейронной сети.

Теоретически, чем больше слоев имеет нейронная сеть, тем лучше результат она может показать. Однако по мере увеличения слоев нейронной сети, ее точность резко падает, что вызывается исчезновением градиента (*backpropagations*). Происходит это потому, что процесс обратного распространения находит производные всей сети, продвигаясь от последнего слоя к первому. Используя цепное правило вычисления производных, производные каждого слоя умножаются друг на друга, для вычисления производных входных слоев. Повторяющийся процесс умножения делает производные и, следовательно,

веса бесконечно малы. Поэтому пороги входных слоев не обновляются в процессе обучения. Поскольку эти входные слои критически важны для распознавания ключевых элементов входных данных, это приводит к неточности всей сети и низкой скорости обучения.

Поэтому в нашей работе мы проанализировали архитектуру нейронной ResNet, в которой используются остаточные блоки (residual blocks), обходящие один или несколько слоев. Остаточный блок обучает остаточную функцию. Добавление остаточных блоков позволило сохранить большие градиенты до исходных слоев, смягчая проблему исчезающего градиента.

Для создания модели нейронной сети нами был использован фреймворк с открытым исходным кодом Detectron2, выпущенный Facebook AI Research (FAIR). Detectron2 позволяет работать как с Model Zoo – множеством предобученных моделей, так и с CNN-Zoo – наиболее известными архитектурами нейронных сетей. Кроме того, Detectron2 позволяет использовать различные форматы датасетов, что позволяет легко дообучать модели используя функцию автоматической разметки.

Зная специфику решаемой задачи - поиск объектов размером 30x40 пикселей на изображении размером 4K пикселей, необходимо было учитывать эти особенности при выборе реализации архитектуры.

Мы сравнили архитектуры сети ResNet с глубиной 50 слоев. ResNet извлекает признаки из последнего сверточного слоя четвертого этапа, который называется C4. В Detectron2 архитектура этой сети представлена как ResNet-50-C4.

Авторы протестировали еще один вариант архитектуры с использованием технологии Feature Pyramid Network (FPN), который использует нисходящую архитектуру с боковыми соединениями для построения пирамиды функций в сети из одномасштабных входных данных.

Датасет для модели создавался на парных изображениях атипичных митозов, сделанных на увеличении 1000x и 400x фотоприставкой к микроскопу Olympus BX51 размером 4K пикселей. Размер датасета составлял более 5000 снимков.

Обучение проводилось на 4000 итерациях. Модели созданные на базе архитектуры ResNet-50-C4 и ResNet R50-FPN не имели существенных различий в метриках. Однако тестирование на независимом наборе данных показало лучшие характеристики для архитектуры ResNet R50-FPN.

Метрики и характеристики созданной модели:

Получив гистологическое изображение, модель может дать два ответа:

1. Ответ о наличии объекта «атипичный митоз» на изображении (Positive);
2. Ответ об отсутствии объекта «атипичный митоз» на изображении (Negative).

При этом, в процессе обучения выполняется промежуточное контрольное тестирование обучаемой математической модели нейронной сети, с вычислением следующих параметров:

- True Positive (TP) – количество правильных ответов о наличии «атипичного митоза»,
- False Positive (FP) – количество ложных ответов о наличии «атипичного митоза»,
- True Negative (TN) – количество правильных ответов об отсутствии «атипичного митоза»,
- False Negative (FN) – количество ложных ответов об отсутствии «атипичного митоза».

Основной метрикой модели является параметр «ассигасу» — аккуратность. Она показывает долю правильных ответов алгоритма. Данный параметр измеряет процент правильно классифицированных изображений и рассчитывается по формуле $(TP+TN)/(TP+TN+FP+FN)$. Для дополнительной оценки качества работы алгоритма введены метрики **precision (точность)** и **recall (полнота)**:

- Точность (precision) - насколько можно доверять модели. Точность показывает процент изображений, которые правильно идентифицированы. Другими словами, когда модель выполняет поиск объекта, как часто это выполняется правильно. Рассчитывается как $TP/(TP+FP)$.

- Полнота (recall) - как много нарушений находит модель. Полнота показывает, какую долю объектов класса из всех объектов данного класса нашел алгоритм. То есть, когда изображение отнесено к данной категории, как часто оно идентифицируется. Полнота рассчитывается как $TP/(TP+FN)$.

Причем точность и полнота характеризуют разные стороны качества обучаемой математической модели: чем выше точность, тем меньше ложных срабатываний, чем выше полнота, тем меньше ложных пропусков. Precision и Recall не зависят, в отличие от Accuracy, от соотношения классов и потому применимы в условиях несбалансированных выборок.

В качестве итоговой меры оценки качества было использовано гармоническое среднее (или F-мера): $F = 2 * precision * recall / (precision + recall)$

F-мера является стандартом в машинном обучении для усреднения точности. F-мера достигает максимума при полноте и точности, равными единице, и близка к нулю, если один из аргументов близок к нулю.

Характеристики модели:

- Precision=0,99834
- Recall=1
- Accuracy = 0,958

Авторы сравнили свои результаты с имеющимися научными публикациями. (Accuracy and efficiency of an artificial intelligence tool when counting breast mitoses, Liron Pantanowitz, Douglas Hartman, Yan Qi3, et al). Аналогично авторам упомянутой работы, мы протестировали модель на фрагментах изображений, двух наборов данных, находящихся в открытом доступе: MITOS2012 и AMIDA2013. С точки зрения нашего эксперта патологоанатома, данные наборы данных имеют низкое качество и крайне сомнительно, что модель, обученная на этих наборах данных, могла показать хорошие результаты.

Однако согласно информации, указанной в статье, несмотря на то что внутренние метрики нашей модели были лучше, чем у авторов вышеупомянутой статьи, обученная нами модель показала результаты только чуть лучше по количеству ложных срабатываний, и значительно хуже по количеству выявленных атипичных митозов.

Авторы упомянутой работы использовали архитектуру ResNet-101, имеющую 101 слой, не рассматриваемую нами ранее из-за слишком большого количества слоев и высокой вероятности большого количества ложных срабатываний. Используя предобученную модель из model-zoo Detectron2, мы переобучили нашу модель. Однако результаты тестирования были для нас ожидаемыми. Метрики модели стали хуже, а функциональное тестирование показало нулевые результаты. Поскольку авторы других аналогичных работ так же утверждают, что обучали модели на наборах данных открытого доступа: MITOS2012 и AMIDA2013 у нас есть большие сомнения в правдоподобности изложенных результатов.

Выводы. Результаты анализа различных архитектур и научных исследований по выявлению атипичных митозов на гистологических изображениях, выполненные с помощью модели нейронной сети показали, что архитектура ResNet R50-FPN может быть использована как основа для разработки модели нейронной сети, используемой в патоморфологической диагностике для повышения качества работы патологоанатома при выявлении онкологических заболеваний. Кроме того, как показало данное исследование, для повышения точности работы модели, а также сведения к минимуму ложных срабатываний, для обучения необходимо использование качественных изображений с высоким разрешением.

ООО «Медит» выполняет исследования на средства грантовой поддержки «Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» в рамках федерального проекта «Искусственный интеллект» национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации».

Кочан М.Г. (автор)

Машошин Д.В. (автор).

Федосова Н.В. (научный руководитель)

Берченко Г.Н. (научный руководитель)

Подпись

Подпись

Подпись

Подпись