

# ALTÇİZGE MODELLEMESİ KULLANARAK KOLON BEZ TESPİTİ DETECTION OF COLON GLANDS USING SUBGRAPH MODELING

Etkin Barış Özgül<sup>1</sup>, Cenk Sökmensüer<sup>2</sup>, Çiğdem Gündüz-Demir<sup>1</sup>

1. Bilgisayar Mühendisliği Bölümü  
Bilkent Üniversitesi  
ebozgul@gmail.com, gunduz@cs.bilkent.edu.tr

2. Patoloji Anabilim Dalı  
Hacettepe Üniversitesi  
csokmens@hacettepe.edu.tr

## ÖZETÇE

Kolon adenokarsinomu, kolon bez yapılarında değişimlere yol açar. Patologlar bezlerdeki bu değişimleri değerlendirerek kolon adenokarsinom tanı ve derecelendirme yaparlar. Ancak değişimlerin değerlendirme süreci kaydadeğer öznel olarak taşıyabilir. Bezlerin matematiksel özelliklerle karakterize edilmesiyle bu özneliği azaltılabilmek olasıdır. Bunun içinse ilk aşama, bezlerin yerlerinin otomatik olarak tespit edilmesidir. Literatürdeki bez tespit etme yöntemleri çoğunlukla piksel tabanlıdır. Ancak doku görüntüleri, doğal gereği ve biyopsi hazırlama ve görüntü alma işlemlerindeki değişkenlik nedeni ile piksel bazında değişkenlik gösterebilir. Öte yandan, bu değişkenliğe rağmen, bezleri oluşturan doku bileşenlerinin uzaysal dağılımı benzer özellik gösterir. Bu dağılımı gözönüne alarak tasarlanan yöntemler, bölütleme başarısını artırma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada önerdiğimiz yöntem, ilk olarak, doku bileşenlerinin dağılımını, bu bileşenler üzerinde oluşturduğu bir çizge ile modeller. Daha sonra, oluşturduğu bu çizgeyi altçizgelere ayırır ve bu altçizgelerin özellikleri yardımıyla bezleri tespit eder. Kolon doku görüntüleri üzerinde yaptığımız çalışmalar, önerilen bu yöntemin bezlerin yüksek doğrulukta tespit edilmesinde umut verici sonuçlar verdiğini göstermiştir.

## ABSTRACT

The colon adenocarcinoma causes changes in glandular structures of colon tissues. Pathologists assess these changes to diagnose and grade the colon adenocarcinoma. However, this assessment may consist of a considerable amount of subjectivity. It is possible to reduce this subjectivity by characterizing the glands with mathematical features. For that, the first step is to detect gland locations. In literature, most of the gland detection methods are pixel-based. However, tissue images may show pixel-level variances due to their nature and differences in biopsy preparation and image acquisition procedures. On the other hand, in spite of these variances, the distribution of tissue components forming glands show similar properties. The methods that consider this distribution has the potential of improving the performance. The method proposed in this study first models the distribution of the components by constructing a graph on them. Then, it breaks the constructed graph down into subgraphs and detects the glands using the features of these subgraphs. The experiments conducted on colon tissue images show that the proposed method leads to promising results for detecting the glands.

## 1. GİRİŞ

Kolon bezlerinde görülen kolon adenokarsinomu, en sık görülen kolon kanseri çeşitidir. Kolon adenokarsinomunun teşhisinde altın standart, doku kesitlerinin mikroskop altında incelenmesidir. Bu inceleme, görsel yorumlamaya dayandığı için konulan teşhisler öznel olarak taşıyabilir [1]. Ayrıca günde onlarca vakayla ilgilenmek zorunda kalabilen bir patolog için, her bir doku kesitini dikkatlice inceleyip teşhis koymak hayli zaman alıcı bir işlemdir. Kolon adenokarsinomu teşhisi için geliştirilecek nesnel ölçütlere dayanan otomatik bir sistem, patoloğlara yardımcı olarak, teşhis doğruluğunu artırma ve teşhis koyma süresini azaltma potansiyeline sahiptir. Kolon adenokarsinomu epitel hücrelerden kaynaklanır, ve bundan dolayı, bu hücrelerde ve bu hücrelerden oluşan bez yapılarında bozulmalara yol açar. Patologlar, bu bozulmaların varlığını ve bozulma derecesini, bu kanser tipinin teşhisinde kullanır. Bu yüzden, kolon bezlerinin matematiksel karakterize edilerek bezler için nesnel ölçütlerin tanımlanması önemlidir. Bunun ilk aşaması ise, bezlerin yerlerinin kolon doku görüntüleri içinde tespit edilmesidir.

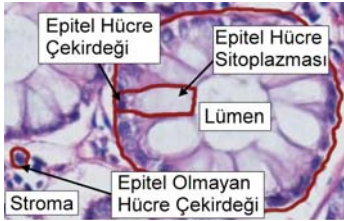
Literatürde bez yerlerinin tespit edilmesi için önerilmiş farklı yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler, çoğunlukla, bezleri oluşturan epitel hücre çekirdeklerine ve bezlerin ortasında yer alan lümen boşluklarına ait piksellerin bulunmasına ve bu pikseller üzerinde morfolojik operatörler ve bölge büyüme algoritmaları kullanılarak bezlerin tespit edilmesine dayanır [2], [3], [4], [5]. Bu piksellerin tespit edilmesinde eşikleme, filtreleme, sınıflandırma algoritmaları kullanma gibi yöntemler kullanılmıştır. Ancak epitel hücre çekirdeği ve lümen boşluğuna ait pikselleri tespit etmek her zaman kolay değildir. Buna neden, epitel hücre çekirdeğine karşılık gelen morumsu renkli piksellerin aynı zamanda epitel olmayan hücre çekirdeği ve dokuda kalan boya artefaktlarına; lümen boşluğuna karşılık gelen beyazımsı piksellerin ise aynı zamanda epitel hücre sitoplazmaları ve daha da önemlisi bezlerin dışında kalan ve biyopsi hazırlama prosedürlerinden kaynaklanabilen yapay boşluklara da karşılık gelmesidir. Dolayısıyla, piksel tabanlı bu algoritmalar, özellikle de piksel seviyesindeki gürültü ve yoğunluk değişimlerine karşı duyarlı olup, bu durumlarda düşük başarıların elde edilmesine yol açabilmektedir. Halbuki piksel seviyesindeki bilginin yanısıra doku içinde bulunan biyolojik bilgiden de faydalanan algoritmalarla, bu gibi durumlarda daha yüksek başarı elde edilme olasılığı vardır.

Bu motivasyonla, bu çalışmada, bez yapılarının yerlerini tespit etmek için doku bileşenlerinin (hücre çekirdeği, lümen ve bağ doku bileşenlerinin) dizilimini ve birbirleriyle olan ilişkilerini kullanan yeni bir yöntem önerilmektedir. Önerilen bu yöntem, verilen dokuyu bir altçizge kümesi olarak modeller ve bu altçizgeleri tanımladığı özellikler yardımıyla sınıflayıp

bezlerin yerlerini tespit eder. Bu altçizgelerin tanımlanması, yerleri yaklaşık olarak tespit edilen doku bileşenlerinin birbiri arasındaki uzaysal ilişkinin modellenmesi ile gerçekleşir. Bez yapılarının tespit edilmesi için, piksel seviyesindeki bilginin yanısıra biyolojik bilginin de kullanıldığı bir başka algoritma grubumuz tarafından daha önce geliştirilmiştir [6]. Geliştirilen bu algoritma, önce lümen ve hücre çekirdeği bileşenlerine karşılık gelen bir dizi nesne tanımlar. Daha sonra lümen nesnelerini, bu nesnelerin komşu nesneleriyle olan ilişkilerini kullanarak çıkardığı yerel öznitelikler yardımıyla bez ve bez-olmayan olarak ikiye bökerler. En sonra, çekirdek nesnelerinin yardımıyla genişletilen bez öbekleri üzerinde bu bölgeleri niceleyen özellikler çıkarır ve bunlar üzerinde tanımlanan bir karar ağacını yanlış bez bölgelerini elemekte kullanır. Daha önce önerdiğimiz bu yöntemden farklı olarak, bu bildiriye sunulan yöntem, bez yapılarının tespitinde, her bir nesnenin yerel öznitelikleri yerine birden çok nesneden oluşan altçizgeler için tanımlı öznitelikleri kullanmayı önermektedir. Tek nesne yerine birden fazla nesnenin kullanılmasının ise algoritmayı daha gürbüz hale getirme potansiyeli vardır. Kolon doku görüntülerinde yaptığımız deneysel çalışmalar, birden fazla nesneden oluşan altçizgelerin bez tespiti için kullanılmasının umut verici sonuçlar verdiğini göstermektedir.

## 2. YÖNTEM

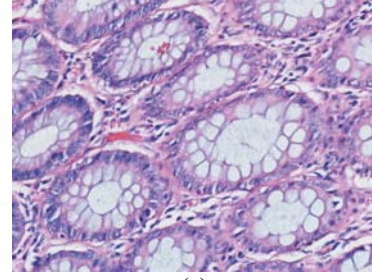
Kolon doku görüntülerinde bulunan bezler, doku bileşenlerinin belirli bir yapıdaki dizilimi sayesinde insan gözüyle kolayca ayırt edilebilmektedir. Bu yapı, dışta dizili epitel hücre çekirdekleri, içte doğru epitel hücre sitoplazmaları ve en ortada lümen boşluğundan oluşur (Şekil 1). Önerdiğimiz yöntemde, dokuda bulunan biyolojik bilgiden daha fazla faydalanmak için, hücre ve lümen bileşenlerinin yanı sıra bezler arasında yer alan bağ doku bileşeni de kullanılmıştır. Bu amaçla, bu doku bileşenlerine karşılık gelen nesnelere üzerinde bir çizge tanımlanmış ve daha sonra, bu çizgeden, her biri bir bez adayına karşılık gelecek altçizgeler oluşturulmuştur. Bu yöntemde, hem daha fazla bileşenin dizilim yapısının hem de nesne yerel özellikleri yerine altçizge genel özelliklerinin kullanılmasının bezleri daha akılcı ve doğru bölütlebileceği öngörülmüştür. Yöntemin basamakları sonraki bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.



Şekil 1: Kolon doku bileşenleri.

### 2.1. Altçizge Gösterimi

Verilen bir doku görüntüsünden altçizge elde edilmesinde ilk adım, bu görüntüden bir  $G = \{V, E\}$  çizgesi elde etmektir. Bu çizgenin  $V$  düğümleri, önceki çalışmalarımızda geliştirdiğimiz nesne-yerleştirme algoritması [7] ile nesnelere tanımlanarak bulunur; bu nesnelere çekirdek ( $C$ ), bağ doku ( $B$ ) ve lümen ( $L$ ) bileşenlerinin yaklaşık yerlerine karşılık gelir. Tanımlanan bu nesnelere üzerinde bir Delaunay üçgenlemesi oluşturulur ve bu üçgenlemede bulunan  $LL$ ,  $LB$ ,  $ÇÇ$  ve  $ÇB$  üçgen kenarları çizgenin  $E$  kenarları olarak tanımlanır (başka bir deyişle



(a)



(b)

Şekil 2: (a) Örnek bir doku görüntüsü ve (b) bu görüntü için tanımlanan çizge kenarları.

çizgeden  $LÇ$  ve  $BB$  üçgen kenarları çıkarılır). Şekil 2(a)'da verilen örnek bir doku görüntüsü için bu şekilde elde edilen çizge Şekil 2(b)'de verilmiştir; gösterilen çizgede her bir kenar tipi farklı renkte gösterilmiştir.

$G$  çizgesi bulunduğundan sonra, çizgenin bağlı bileşenlerine karşılık gelen altçizgeler, dokuyu modellemek için kullanılır. Bu altçizgeler iki tipe ayrılır: içinde çekirdek düğümleri içerenler ve içinde lümen düğümleri içerenler (bunlardan daha sonra sırasıyla "çekirdek-altçizgeleri" ve "lümen-altçizgeleri" olarak bahsedilecektir). Her bir altçizge,  $LÇ$  kenarına izin verilmediğinden dolayı, her iki gruptan sadece birine ait olabilir; bağ doku düğümleri ise her iki tip altçizgede de bulunabilir.

Bir sonraki aşamada, bulunan lümen-altçizgeleri için öznitelikler tanımlanacak ve bu öznitelikler üzerinde kural tabanlı bir bez tespit algoritması geliştirilecektir. Ancak bu aşamadan önce, lümen-altçizgelerinin iyileştirilmesi, bez tespit etme başarısını artırır. Bunun içinse çekirdek-altçizgelerinden faydalanılır. Bunlar bezlerin sınırlarına da karşılık geldikleri için, bu tipteki altçizgelerde yer alan ve birbirlerine belirlenen uzaklıktan daha yakın olan düğümler arasında sanal kenarlar oluşturulur ve bu sanal kenarların kestiği  $LL$  ve  $LB$  kenarları çizgeden çıkarılarak yeni lümen-altçizgeleri elde edilir. Sanal kenarların bulunmasında  $d_1 < d_2$  olmak üzere iki farklı uzaklık kullanılır. İki düğüm aynı çekirdek-altçizgesine aitse  $d_1$ , ayrı çekirdek-altçizgelerine aitse  $d_2$  uzaklığı kullanılır. Önerilen yöntemle ilk amacımız, bezlerin sınırlarını bulmak olmayıp bezlerin yerlerini yaklaşık tespit etmektir. Bundan dolayı, sonraki aşamalarda çekirdek-altçizgeleri kullanılmamaktadır. Çalışmamızın sonraki adımı olan bez sınırlarının bulunmasında, bu altçizgelerden faydalanılması planlanmaktadır.

### 2.2. Kural Tabanlı Bez Tespiti

Bir sonraki aşama, bulunan lümen-altçizgeleri üzerinde kural tabanlı bir bez tespit etme sistemi geliştirmektir. Bu sistemde iki kural kullanılmaktadır. Bu kurallar aşağıda verilmiştir.

Tablo 1: Altçizgeler kullanılarak bulunmuş deneysel sonuçlar ve diğer yöntemle karşılaştırılması.

	Altçizge modeli	[2] – filtreleme	[3] – bölge büyütme	[6] – karar ağaçlı	[6] – karar ağaçsız
<i>Birebir eşleşmiş bez oranı</i>	76.70	26.21	48.54	87.86	87.38
<i>Birden fazla altçizge halinde bulunmuş bez oranı</i>	5.83	21.36	0.49	4.37	7.77
<i>Yanlış bulunmuş bez oranı</i>	5.67	33.46	0.97	3.38	37.97
<i>Bulunmamış ya da birden fazla bezin tek bir altçizge halinde bulunduğu bez oranı</i>	17.48	52.43	50.97	7.77	4.85

- **Kural 1:** Bu kural büyük alanlı bez bölgelerini tespit etmeyi amaçlar. Dokuda bezler dışında kalan alanlara karşılık gelen lümen-altçizgeleri de büyük olabileceğinden bunların lümen-altçizgelerinin küçültülmesi için  $d_1$  ve  $d_2$  uzaklıkları nispeten büyük seçilmiştir (deneylerimizde bu değerler  $d_1 = 35$  ve  $d_2 = 80$  olarak seçilmiştir). Bu kural çerçevesinde, bulunan lümen-altçizgelerinden  $T_1$ 'den fazla düğüm sayısı içerenler bez olarak tespit edilir (deneylerde  $T_1 = 10$  olarak kullanılmıştır). Bez olarak tespit edilen altçizgeler ve bunlara karşılık gelen düğümler daha sonraki kurallarda kullanılmaz.
- **Kural 2:** Bu kural daha çok, küçük alanlı bez bölgelerini bulmayı hedefler. Bundan dolayı, lümen-altçizgelerinin iyileştirilmesi için nispeten küçük  $d_1$  ve  $d_2$  uzaklıkları seçilmiştir ( $d_1 = 15$  ve  $d_2 = 20$ ). Bu kural, lümen-altçizgelerinde bulunan  $LB$  kenarlarının altçizgenin toplam kenar sayısına oranını ve altçizgedeki bulunan kenarların oluşturduğu üçgen sayısını kullanır.  $LB$  kenar sayısı oranı  $T_2$ 'den büyük ve üçgen sayısı  $T_3$ 'den fazla olan altçizgeleri bez olarak tespit eder (deneylerde  $T_2 = 0.4$  ve  $T_3 = 8$  olarak kullanılmıştır).

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada, deneysel çalışmalar 22 normal kolon doku görüntüsü üzerinde yapılmıştır. Dokular hematoksin-eosin tekniği ile boyanmış ve görüntüler 20x objektif ile Nikon Coolscope Dijital Mikroskop kullanılarak alınmıştır. Nicel başarı oranlarının belirlenmesi için, doku görüntülerinde yer alan bezler manuel olarak belirlenmiştir. Bu işlemde, büyük çoğunluğu görüntü kenarında kalan kolon bezleri dikkate alınmamıştır. Bunun için her bir bezin görüntü içinde kalan piksellerinin ağırlık merkezi bulunmuş ve eğer bu ağırlık merkezi görüntü kenarlarına 25 pikselden daha yakın ise bu bez yanlış olarak dikkate alınmamıştır.

Nicel karşılaştırmalar için dört ölçüt kullanılmıştır (1) manuel belirlemeye birebir karşılık gelen ve doğru tespit edilmiş bezlerin manuel belirlenmiş bezlere oranı, (2) doğru tespit edilmiş ancak birden fazla altçizge halinde bulunmuş bezlerin manuel belirlenmiş bezlere oranı, (3) manuel belirlemede yer almayan yanlış tespit edilmiş bezlerin toplam bulunan bezlere oranı, (4) manuel belirlemede olan ancak tespit edilmemiş ya da manuel belirlemede olan ancak birden fazla bezin tek bir altçizge halinde bulunduğu bezlerin manuel belirlenmiş bezlere oranı.

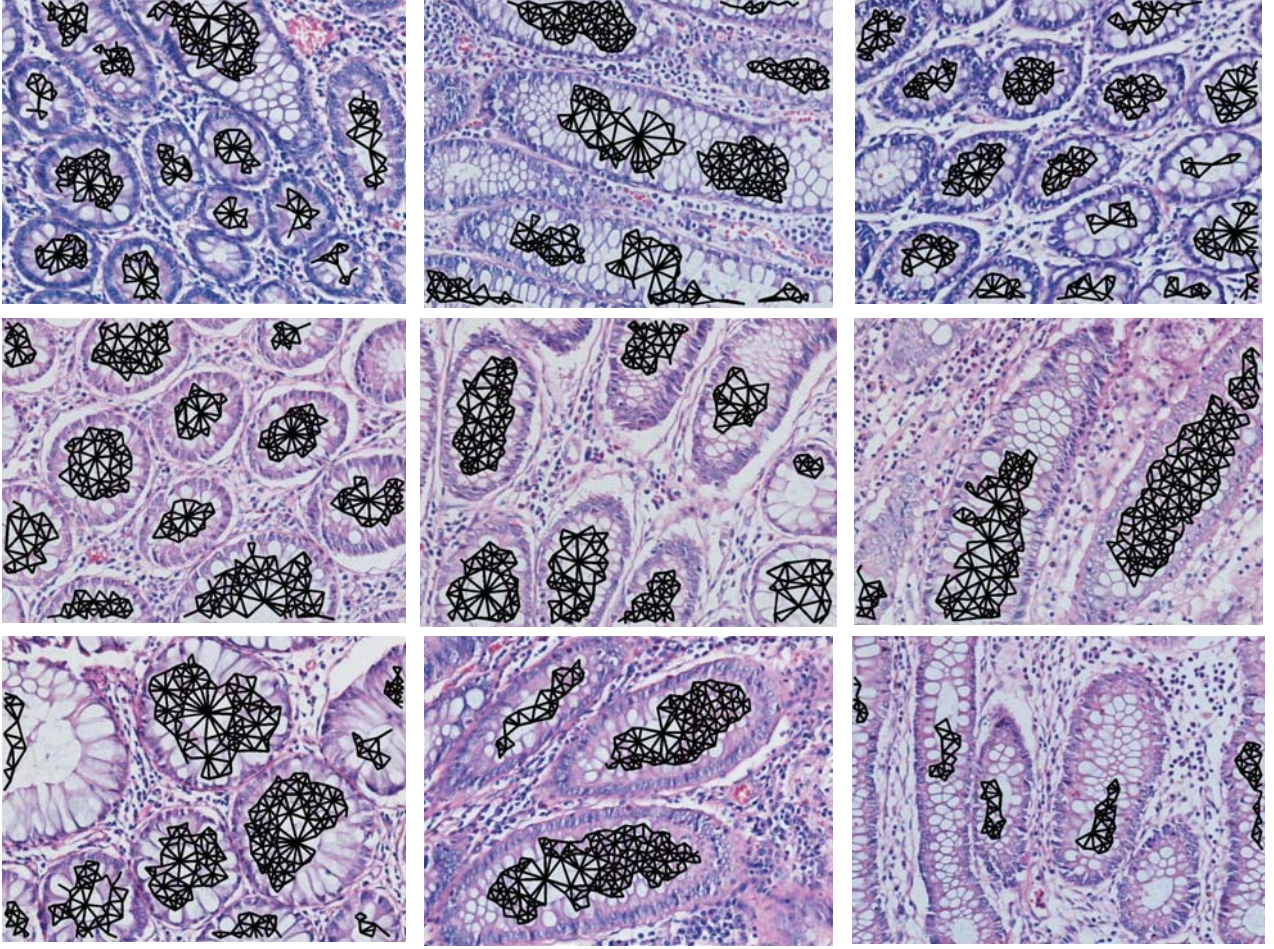
Altçizge modellemesine dayalı önerdiğimiz yöntemimizle bulduğumuz sonuçlar Tablo 1'de ikinci sütunda sunulmuştur. Bu sonuçlar, altçizge modellemesi kullanarak yüzde 75'den fazla bezin birebir tespit edilebildiğini göstermiştir. Bu oran, birden fazla altçizge halinde bulunmuş bezler gözönüne

alındığında yüzde 82'ye kadar çıkmaktadır; aynı bez için bulunan altçizgelerin komşuluk ilişkisine göre birleştirilmesi, ilerleyen aşamalarda planlanmaktadır. Tablo 1'de verilen sonuçlara karşılık gelen görsel sonuçlar örnek doku görüntüleri için Şekil 3'de verilmiştir. Şekilde, bulunan bezler, bu bezlere karşılık gelen altçizgelerle gösterilmiştir. Şekil 3'de gösterilen bu görsellerden, yöntemimizin genelde bez kesitinde nispeten normal ve daha fazla sayıda hücre görünen bezler için iyi sonuç verdiği görülmektedir. Buna karşın, önerdiğimiz yöntem, nispeten küçük bezleri tespit etmede daha başarısız kalmaktadır. Bu tip bezlerin tespiti için, farklı öznitelikler çıkararak özellikle küçük bezlere yönelik yeni kurallar tanımlanabilir.

Bulduğumuz sonuçlar, [6] numaralı referansta verdiğimiz önceki çalışmamızdaki yöntemin sonuçları ve ayrıca [2] ve [3] numaralı referanslarda verilen yöntemlerin sonuçlarıyla da karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar ve kullanılan parametreler [6] numaralı referansta açıklanmıştır. Bu önceki çalışmamızda, farklı başarı ölçütü kullanılmıştır. Bu ölçüt bölütlenen bezler üzerinde alınan piksel tabanlı doğruluk oranlarıdır. Bu bildiride asıl amacımız bezlerin tam sınırını bulmak olmayıp yerlerini tespit etmek olduğu için piksel tabanlı doğruluklar yerine üstte açıkladığımız dört başarı ölçütü kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, piksel tabanlı doğruluk oranı kullanmanın şöyle bir dezavantajı olabilir. Piksel tabanlı doğruluk oranları bulunan bezlerin alanlarının büyüklük farklarından olumsuz etkilenir; örneğin, küçük bir bezin doğruluk oranının toplam orana etkisi büyük bezlerin doğruluk oranlarının etkisine göre daha azdır. Halbuki, bu çalışmada kullanılan dört ölçütün böyle bir etkisi bulunmamaktadır.

Tablo 1'in üçüncü ve dördüncü sütunlarında, [2] ve [3] numaralı çalışmalar için sonuçlar verilmiştir. Bu tablodan, bu yöntemlerle düşük birebir eşleşme sonucu alındığı görülebilir. Bu yöntemler için görsel sonuçlara bakıldığında, çoğu bezin ya bulunamadığı ya da bulunanların birden fazla beze karşılık geldiği gözlemlenmiştir; bu gözlem alınan nicel sonuçlarda da görülmektedir. Bütün bu sonuçlar, önerilen yöntemin bez tespitinde piksel tabanlı algoritmalara göre daha umut verici olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, Tablo 1'de önceki çalışmamız için iki farklı durumun doğruluk oranları da rapor edilmiştir. Bunlardan ilki, bezlerin, önerilen yöntemle bulunup ardından tüm bez bölgesinin öznitelikleri üzerinde tanımlı bir karar ağacı ile yanlış bezlerin elendiği durumdur. Bu durum için nicel sonuçlar Tablo 1'de beşinci sütunda verilmiştir. İkincisi ise karar ağacı ile yanlış bezlerin elenmesinin gözardı edildiği durumdur ve nicel sonuçları Tablo 1'de son sütunda gösterilmiştir. Yeni çalışmamızda önerdiğimiz yöntem, daha çok ikinci duruma karşılık gelmektedir ve bu duruma göre daha başarılı sonuçlar vermektedir. Tüm bez bölgesinin bulunması çalışmalarının tamamlanmasından sonra ilk



Şekil 3: Örnek görüntüler için tespit edilen bezler; tespit edilen bezler bunlara karşılık gelen altçizgeler ile gösterilmiştir.

durumda bahsedilen şekilde bir karar ağacının yeni yöntem için de tanımlanması ve bu şekilde başarı oranlarının artırılması mümkündür.

#### 4. SONUÇLAR

Bu çalışmada, dokularda yer alan bezleri otomatik tespit eden yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntem, doku görüntüsünü, bileşenleri arasında altçizgeler tanımlayarak modellemeye ve bu altçizgelerden öznitelik çıkararak kural tabanlı bir sistem geliştirmeye dayanır. Kolon dokularından alınmış mikroskopik görüntüler üzerinde yaptığımız deneysel çalışmalar, geliştirdiğimiz bu yöntemin umut verici sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir. Bu çalışmada sunulan yöntem henüz geliştirme aşamasındadır. İleriki çalışmalarda, farklı altçizge tanımlama ve öznitelik kullanımının araştırılması, bezlerin sınırlarının bulunarak bölütlenmesi, bölütlenen bezlerin nicel özelliklerle karakterize edilmesi ve bezlerin bu özellikler yardımıyla sınıflandırılması planlanmaktadır.

#### 5. KAYNAKÇA

- [1] Thomas, G.D., Dixon, M.F., Smeeton, N.C., Williams N.S., "Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma," *J Clin Pathol*, 36:385-391, 1983.
- [2] Wu, H.-S., Xu, R., Harpaz, N., Burstein, D., Gil, J., "Segmentation of microscopic images of small intestinal

glands with directional 2-D filters," *Anal Quant Cytol*, 27(5):291-300, 2005.

- [3] Wu, H.-S., Xu, R., Harpaz, N., Burstein, D., Gil, J., "Segmentation of intestinal gland images with iterative region growing," *J Microscopy*, 220(3):190-204, 2005.
- [4] Naik, S., Doyle, S., Feldman, M., Tomaszewski, J., Madabhushi, A., "Gland segmentation and Gleason grading of prostate histology by integrating low-, high-level and domain specific information," *Proceedings of 2nd Workshop on MIAAB*, Piscataway, NJ, 2007.
- [5] Farjam, R., Soltanian-Zadeh, H., Jafari-Khouzani, K., Zoroofi, R.A., "An image analysis approach for automatic malignancy determination of prostate pathological images," *Clinical Cytometry*, 72B(4):227-240, 2007.
- [6] Gunduz-Demir, C., Kandemir, M., Tosun, A.B., Sokmensuer, C., "Automatic segmentation of colon glands using object-graphs," *Med Image Anal*, 14(1):1-12, 2010.
- [7] Tosun, A.B., Kandemir, M., Sokmensuer, C., Gunduz-Demir, C., "Object-oriented texture analysis for the unsupervised segmentation of biopsy images for cancer detection," *Pattern Recogn*, 42(6):1104-1112, 2009.