

基於二階方法的前列腺病理影像分類

戴紹國
朝陽科技大學資管系
sgdai@cyut.edu.tw

李政誼
朝陽科技大學資管系
s9814606@cyut.edu.tw

李新澤
朝陽科技大學資管系
s9914627@cyut.edu.tw

林淑娟
台中榮民總醫院病理部
sara@vghtc.gov.tw

摘要

前列腺癌在臨床上的診斷方式，主要是利用組織的病理切片來進行癌症的分類。由於人類視覺的判斷會過於主觀，並不能清楚的分辨組織切片的微小差異，所以無法達到一個高度準確的分類結果。因此利用電腦來提供精確的、量化的數據，對於輔助醫師的診斷是很有幫助的。前列腺癌的等級分類是依據格里森分級系統(Gleason grading system)，本研究提出了二階段的方法，將實驗的分類結果對應格里森分級。第一階段將病理切片影像使用骨架集(Skeleton-set, SK-set)分群，相同群聚裡的影像會有相似的骨架特徵。第二階段，我們對每一個子頻帶(sub-band)做碎形維度分析。使用支援向量機(Support Vector Machines, SVM)當作分類器，正確率測試方法為 Leaving-one-out。實驗內容包括 50 位病例，共 1000 張前列腺病理切片影像。初步實驗結果可以達到 92% 以上的正確率，來提供臨床醫師在前列腺癌診斷之輔助。

關鍵詞： 格里森分級系統、骨架集、碎形維度、前列腺癌。

Abstract

Prostatic biopsies provide the information for the determined diagnosis of prostatic cancer. Computer-aid investigation of biopsies can reduce the loading of pathologists and also inter- and intra-observer variability as well. In this paper, we proposed a two stages approach for prostatic cancer grading according to Gleason grading system. The first stage classifies biopsy images into clusters based on their Skeleton-set (SK-set), so that images

in the same cluster consist of the similar two-tone texture. In the second stage, we analyzed the fractal dimension of sub-bands derived from the images of prostatic biopsies. We adopted the Support Vector Machines as the classifier and using the leaving-one-out approach to estimate error rate. The present experimental results demonstrated that 92.1% of accuracy for a set of 1000 pathological prostatic biopsy images.

Keywords: Gleason grading system, Skeleton-set, Fractal dimension, Prostatic cancer.

1. 前言

前列腺癌是好發於中老年男性的惡性腫瘤，而其死亡率在最近幾年有上升的趨勢。根據衛生署2009年癌症統計顯示，前列腺癌為台灣癌症死亡原因第七位，其死亡人數在1986年為每十萬人口中126人；至2009年更爬升至935人[1]。由此可以看出台灣前列腺癌死亡率呈持續增加之趨勢。到目前為止，導致前列腺癌的原因，還未有明確直接的因素。但近年來發生率及死亡率都還有逐漸升高的趨勢，所以這可能和基因體質、環境變化、飲食高油高脂等方面有關聯。前列腺的篩檢，常見的檢查有血清特異抗原(prostate-specific antigen, PSA)[2]，及傳統的肛門指檢(digital rectal examination, DRE)，但是確認前列腺癌之癌化程度的關鍵步驟是必須做病理切片的檢查，正確擬定以後的治療計畫。

在前列腺癌的組織分級上大都以其分化的程度和腺體成形能力為依據，目前在國際常用的為格里森分級(Gleason grading system) [3]，分為五級，並依前列腺組織取出最多的兩種型態分級做評分，評分有 2-10分[3]，且其評分與疾病預後有高度相

關。在前列腺癌的分期上，主要依據腫瘤侵犯程度來分，有相當高比例的前列腺癌患者求診時都已有轉移的發生。根據台中榮民總醫院的說明，要觀察病例的前列腺切片，首先要先將手術取得的前列腺組織封在蠟塊中，然後切下薄薄的一片放在玻片中，用高倍數電子顯微鏡拍攝切片的影像存在電腦中，再由醫師判斷研究。但是，醫師在觀察切片時都是以肉眼判斷，很多時候都會因為經驗不足或人為的主觀意識而把病人前列腺癌的等級判斷錯誤，以致於延誤治療，導致癌症可能侵犯或轉移到身體的其他器官。

為了可以減低這種人為因素而誤判的情形，開始有人研究前列腺癌病理切片影像的分級系統來輔助醫師診斷。Stotzka et al. [4]提出了類神經網路及統計的分類方法來區分前列腺癌的病變程度。Tabesh et al. [5]的方法是統計上皮細胞(epithelial nuclei)在影像中的分佈情形，可是無法精細的切割出上皮細胞病變的特徵。Wetzel et al. [6]使用影像內容檢索(content based image retrieval)來辨識前列腺癌。他們引用格里森分級來當作分類前列腺癌的標準。Smith et al. [7]的研究是基於傅立葉轉換(Fourier transform)及主要成份分析(principle component analysis, PCA)的相似性測量方法。Jafari-Khouzani et al. [8]提出了一種量化前列腺癌病理切片影像的方法，它使用了多小波(multiwavelet)來計算影像的Energy和Entropy，並使用k-NN(k-nearest neighbor)分類器及leave-one-out方法來計算實驗的正確率。實驗的影像包括了前列腺癌分級之Grade 2 - 5，共100張病理圖片。實驗結果顯示，依照此方法只能將有病變的切片影像歸類為一類，並不能詳細針對前列腺癌做分級的動作。Huang et al. 則使用二種基於碎形維度的分析方法：DBC、EBFDE。實驗影像共205張，正確率可達94% [9]。

本文的主要目的是提供一個自動化辨識前列腺癌的電腦輔助系統，並將分類結果對應格里森分級。為了更準確的分級，將針對前列腺癌提出一個更適合的辨識方

法，提高電腦辨識的正確率。以提供醫師在臨床診斷上的參考。格里森分級是基於腺體(gland)及腔體(lumen)之間的結構不同，來區分前列腺是否有異常增生癌化。其中腺體中的白色腔體區域，是最主要的差異部份。除了白色腔體區域之外，上皮細胞的分佈情況也是非常重要的。例如：細胞的分佈非常混亂，分級可能為Grade 5。在本文裡，我們提出二階段的分類方法：第一，使用骨架集特徵，分析影像中的白色腔體區域，進行分群。屬於同一群聚的影像，可能會有相似的腔體圖形。這個部份，會考慮到上皮細胞的分佈，而去除掉影像裡的紋理特徵。第二，從上一階段產生的群聚，對其影像做紋理分析，我們提出的方法稱作SDEBC。利用碎形維度來分析小波(wavelet)的子頻帶。再對各群聚做訓練。這裡並不會與上一階段互相干擾，所以我們可以達到更準確的前列腺癌分類。最後則用SVM分類器及leaving-one-out方法來進行相似度的比對。

本文各章節安排如下：第一節是前言；第二節是骨架集的特徵擷取及影像群聚；碎形維度結合子頻帶的影像分析過程在第三節詳述；接下來是實驗結果和討論；最後是結論。

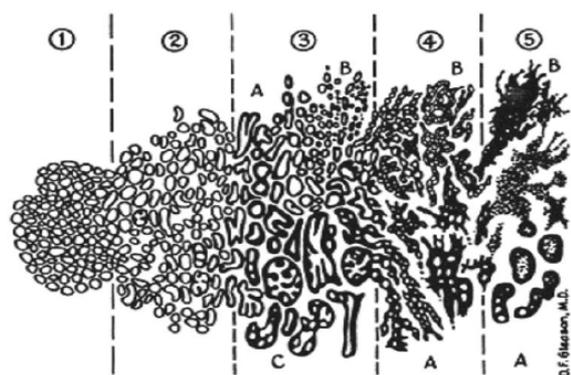


圖 1 The Gleason grading diagram.

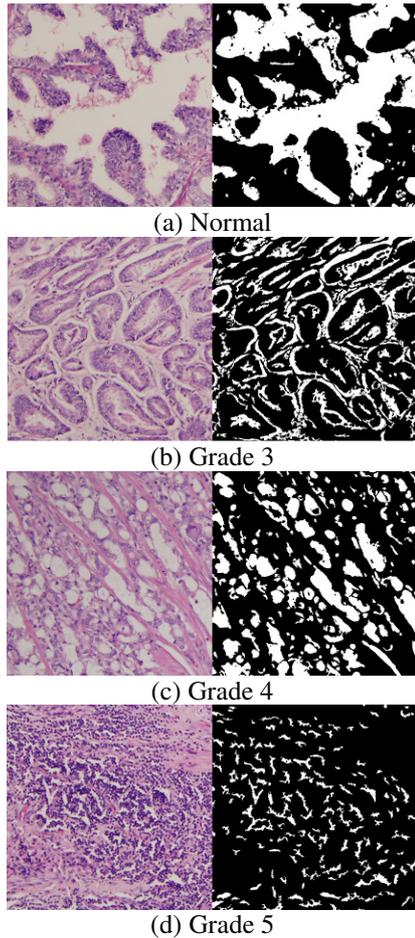


圖 2 前列腺切片及白色區域之影像

2. 基於骨架集之影像群聚

前列腺癌主要根據腔體(lumen)及上皮細胞(epithelial cell)來分級。正確的影像紋理特徵有利於影像分析，可以區分其前列腺癌等級，但是腔體的影響佔了大部份。為了增加紋理的差異性，減少腔體的干擾，依據形態學(morphological)把相似之腔體的影像群聚，再進行分類，使影像辨識更容易。

前列腺癌影像中主要的顏色有：白色、紅色及藍色，而腺體內的腔體是白色的。將影像從 RGB 色彩模式轉換為黑白二色的影像。如圖 2：(a)是 Normal、(b)是 Grade 3、(c)是 Grade 4、(d)是 Grade 5。白色區域代表腺體的類型。不同的大小、形狀和密度都代表不同的腺體。因此，我們使用骨架集來分析這三項標準。

產生骨架集的步驟如下：先將影像轉為

黑白二階顏色，保留影像中所有的白色區域，剩下的部份轉換為黑色，此處理後的影像定義為 A_0 。使 B 為一個結構元素(structure element)， $A_k = A_{k-1} \ominus B$ ， $S_k = A_k - (A_k \circ B)$ ， \ominus 是型態學裡的侵蝕(erosion)， \circ 是斷開(opening)。然後，即可得到骨架集(SK-set)： $\{S_k; k=1 \text{ to } N\}$ 。依照此步驟反覆的操作，便可得每一個骨架 S_k 。圖 3 是圖 2 經過骨架集處理後的影像。 N 為 6，每張圖從左上至右下分別為 S_1 到 S_6 。從圖 3(a)可以發現，在 S_1 像素較少，在 S_6 的形狀是最大的，這表示在圖 2(a)有較大的白色區域。圖 3(b)的 S_3 的像素比 S_4 的像素還多，表示圖 3(b)可能含有帶狀或半月形的白色區域。而圖 3(c)表示圖 2(c)包括一些大小不一的白色區域。圖 3(d)表示圖 2(d)含有大量細小且密集的白色區域。得到影像的骨架集後，再利用自我組織映射網路(self-organizing map, SOM)將前列腺病理切片影像分群。

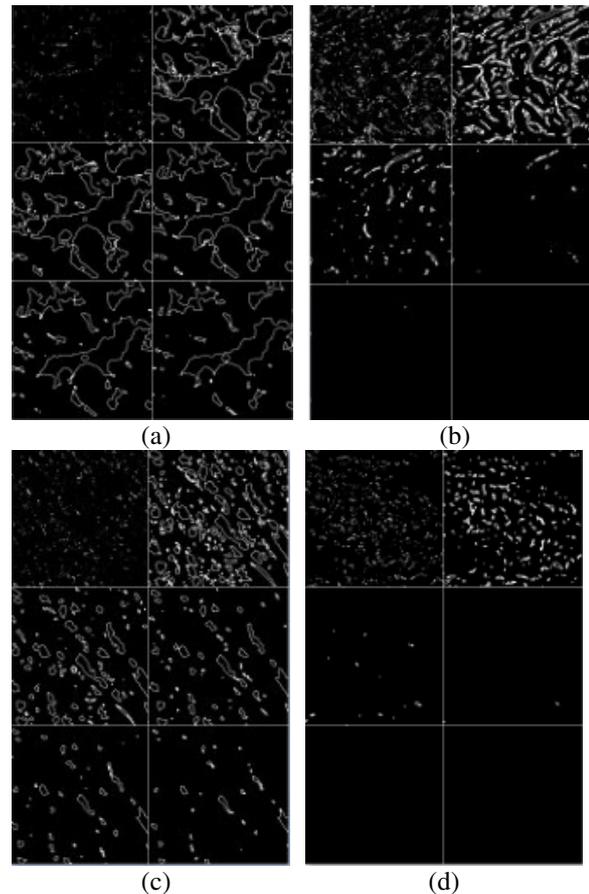


圖 3 圖 2 經過骨架集處理之影像

3. 碎形結合子頻帶的特徵抽取

碎形的特性主要為自我相似性 (Self-similarity)、複雜性 (Complexity)、特徵尺度 (Characteristic Scale) 以及尺度不變性 (Scale Invariance) 等特徵[11][12]，一般來說碎形幾何的圖形看似雜亂不規則，事實上以不同尺度分析，可以發現圖形存在著一定的對稱性。表現這些參數特徵的特性稱為碎形維度 (fractal dimension)，以 D 來定義[13]。它主要是描述一些不規則的物件，透過盒計數法 (box-counting method) 去計算碎形面積。此方法是將圖形以比例 r 縮小的格子做切割，並計算共有多少方格，此數定義為 Nr 。將所有 r 與 Nr 之對數作回歸，其斜率的值即為碎形維度的值，這樣的方法可以顯示出空間分佈的情形。

$$D = \frac{\log(N_r)}{\log(1/r)} \quad (1)$$

• DBC(Differential Box-Counting)特徵值

有許多方法可以用來計算碎形維度。DBC 方法是一種能夠偵測影像表面的強度 [14][15]。一般來說，對於低等級與高等級的前列腺癌影像中，被惡性細胞侵入的部份，像素值會產生強度上的變化，因此使用 DBC 來測量。

假設影像大小是 $M \times M$ ，並且自我相似到大小 $s \times s$ ，其中 s 是整數並且 $1 < s \leq M/2$ 。則其 scale ratio $r = s/M$ 。把影像視為三維的座標，除了原先的 x 和 y 座標之外，第三維 z 軸是每一個像素的灰階度，將 x, y 軸切割成 $s \times s$ 大小的格狀，而第三軸切割成 h 大小，其中 $\lfloor G/h \rfloor = \lfloor M/s \rfloor$ 而 G 是影像的最高灰階度。令 $(i, j)_{th}$ 方格中最高和最低灰階度的點落在 k 和 l ，則

$$n_r(i, j) = k - l + 1 \quad (2)$$

N_r 為全部的總和，

$$N_r = \sum_{i,j} n_r(i, j) \quad (3)$$

在不同的 scale ratio r 來計算 Nr ，並且計

算 $\log(Nr) / \log(1/r)$ ，然後使用 least-squares linear fitting 來求得碎形維度 fd 。

• EBC(Entropy Box-Counting)特徵值

雖然 DBC 可以描述灰階大部份的自我相似度，可是它只針對最高和最低灰階度的差異來評估，並不能對方格內的紋理差異做更進一步表達，因此接下來的特徵則評估方格內的 entropy [16] (稱為 Entropy Box-Counting, EBC)，如前述方式取得 $s \times s$ 大小的方格，則 $(i, j)_{th}$ 方格的 e_r 為：

$$e_r(i, j) = -\sum_{k=0}^{G-1} p(z_k) \log_2 p(z_k) \quad (4)$$

Z_k 是在 $(i, j)_{th}$ 方格中灰階度為 k 的像素總量， $p(Z_k)$ 是灰階度為 k 的像素在 $(i, j)_{th}$ 方格中發生的機率，在不同的 scale ratio r 來計算 E_r ，並且計算 $\log(E_r) / \log(1/r)$ ，然後使用 least-squares linear fitting 來求得碎形維度 f_e 。

• SEBC 特徵值

(Standard-Deviation Entropy Box-Counting)

最後我們加入 SEBC 特徵來表達方格內的平滑度，以 E_r 表示：

$$E_r = STD(e_r(i, j)) \quad (5)$$

同樣的在不同的 scale ratio r 來計算 S_r ，並且計算 $\log(S_r) / \log(1/r)$ ，然後使用 least-squares linear fitting 來求得碎形維度 f_s 。

雖然自然界的現象或物體中具有自我相似性的特性 [14]，可是癌症病變的紋理並不是在所有的 scale 都具有自我的相似特性 [17]，所以我們分別使用不同的 scale range 來適應其紋理特性，當 $i = 1$ ， s 分別為 8、16 和 32； $i = 2$ ， $s = 64, 128$ 和 256； $i = 3$ ，則 $s = 8, 16, 32, 64, 128$ 和 256。由此 MF 為我們所使用的特徵，如下：

$$MF = (f_D^i, f_E^i, f_s^i), \quad i = 1, 2, 3 \quad (6)$$

然而，由於格里森分級系統主要基於腺體和腔體形成的紋理，其中白色區域的腺體及腔體的結構對於評定癌症分級是非

常重要的因素。除了腔體，上皮細胞核的分佈和強度也有很大的影響。例如：如果上皮細胞核的分佈非常混亂，那麼它很可能被歸類為 Grade 5。但是，影像中也存在一些不必要的紋理，如組織裡的間質。這些部份是應該被忽略的，因為會影響分級結果。因此，我們必須排除這部份的特徵，以提高分級的正確性。上述的白色區域腔體是屬於低頻的。因此，對原始影像使用濾波器來得到低頻的子頻帶。從子頻帶擷取的特徵較原始影像的效果更佳。在研究中，我們利用 db6[18]作為濾波器，從垂直和水平方向得到子頻帶，定義為：Sb_a、SB_b、SB_c、SB_d。Sb_a與 SB_d是雙向的低頻及高頻。SB_b是垂直方向的低頻及水平方向的高頻。SB_c是水平方向的低頻及垂直方向的高頻。最後，在每個子頻帶擷取碎形特徵，定義為 SDEBC。

$$SDEBC = (MF_a, MF_b, MF_c, MF_d) \quad (7)$$

4. 實驗與討論

在實驗的過程中，所有使用的影像都是在台中榮民總醫院病理部經由以下的過程取得：外科手術後取得的前列腺組織，經過福馬林固定和化學藥水處理後，以蠟塊包埋，再切成非常薄的薄片並固定在玻片上，以 Hematoxylin & Eosin (H&E)染色後，置於 400 倍的顯微鏡下以 4080x3072 的高解析度取像。所取得影像都經過醫師及病歷證實其前列腺癌分類。我們實驗影像共 1000 張，而 Normal、Grade 3、Grade 4、Grade 5 的張數分別是 118、251、524、107。在實際的病例上，很少出現 Grade 1 和 Grade 2，所以實驗中未包括其類別。我們使用支援向量機[19]為基礎，首先利用訓練集建立各個分級的分類模型，並分別以 Leaving-one-out 方法測試其對個分級的分類正確率。

首先，我們先實驗小波四個子頻帶的辨識效果，如表 1。Sb_a是四個單獨子頻帶裡辨識正確率最高的。這表示在分級辨識的有效資訊中，大部份的資訊是集中在低頻。結合了 SB_d後，正確率只上升了 0.1%，

所以其資訊是無用的。SB_b和 SB_c的特徵是紋理資訊，包括了方向性，其正確率是所有測試中最低的。這表示影像的方向性會影響 SB_b和 SB_c的性能，但在實際的病理分級上，影像的方向性並不會影響辨識的結果。結合 SB_b和 SB_c後，正確率還是無法提升。為了減少影像方向性的干擾，我們將其他的子頻帶特徵加入。SB_b與 SB_c及 SB_a三者結合得到最高的辨識正確率 86.3%。再次加入 SB_d，卻無法得到更佳的正確率，所以 SB_d對於辨識上是沒有幫助的，它應該被省略。

表 1 SDEBC 在不同子頻帶的辨識正確率

子頻帶	正確率
SB _a	85.2%
SB _b	57.4%
SB _c	56.7%
SB _d	66.4%
SB _a +SB _d	85.3%
SB _b +SB _c	57.4%
SB _a +SB _b SB _c	86.3%
SB _a +SB _b SB _c +SB _d	86.3%

在本研究中，使用自我組織映射網路 (self-organizing map, SOM)，它是一種非監督式的學習 (unsupervised learning)，用來分群病理影像。全部共 1000 張影像，被分為 12 群，如表 2。

表 2 各分群的影像分級及數量統計

cluster	Normal	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
1	15	40	142	22	219
2	1	0	44	4	49
3	13	17	0	0	30
4	0	0	69	18	87
5	0	0	41	13	54
6	3	20	7	0	30
7	26	31	7	0	64
8	1	0	28	15	44
9	0	31	142	35	208
10	19	21	2	0	42
11	0	48	34	0	82
12	40	43	8	0	91

每一個影像群聚裡的前列腺腔體結構是相似的，這將會在取得 SDEBC 特徵時，減少因腔體構造之差異所產生的干擾。而某些群聚包括的分級類型較少，也能夠提升分類時的正確率。我們與 Huang [9]的方

法做比較，結果如表 3。

表 3 SDEBC 與 Huang 的分類比較結果

	Huang's method	SDEBC	SDEBC with cluster
正確率	81.1%	86.3%	87.4%

表 3 顯示我們的方法比 Huang 的方法高出了約 6% 的正確率。但從子頻帶擷取的特徵中，可能含有一些無用的資訊，所以利用循序前進浮動搜尋(Sequential Forward Floating Search, SFFS)演算法[20]，它可以去除多餘的資訊，使特徵向量減少，且提升辨識效能，結果如表 4。

表 4 使用 SFFS 後的分類比較結果

	Huang's method	SDEBC	SDEBC with cluster
正確率	81.3%	89.9%	92.1%
原始向量 長度	6	18	18
SFFS 後的 向量長度	5	11	11

如表 4，SDEBC 之特徵向量的長度由 18 減少到 11，正確率從 87.4% 提升至 92.1%。這顯示本研究提出的方法，能有效的分類前列腺癌的病理切片影像。

5. 結論

本論文提供了二階段的方法來分類前列腺癌，並對應格里森分級系統。第一階段是使用 Skeleton-set 來群聚影像。第二階段則是用碎形維度結合子頻帶的影像分析方法，我們稱為 SDEBC。這種二階段方式可以減少前列腺病理影像中，各種紋理間的相互干擾，提高電腦辨識的正確率。我們的實驗影像共有 1000 張，結果最高可以到達 92.1% 的正確率，能提供臨床醫師在前列腺癌診斷之有效的輔助。

致謝

這項研究是由行政院國家科學委員會之專案研究計畫 NSC 98-2221-E-324-032 所支持。

參考文獻

- [1] 台灣地區歷年癌症死亡統計，九十八年行政院衛生署癌症統計資料。
- [2] Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. "Biology of prostate-specific antigen". *L. Clin. Oncol.* 21 (2);383-91 (2003).
- [3] G. J. O'Dowd, R. W. Veltri, M. C. Miller, and S. B. Strum, "The Gleason Score: A Significant Biologic Manifestation of Prostatic cancer Aggressiveness on Biopsy," *Prostatic cancer Research Institute: PCRI Insights*, vol. 4, no.1, pp. 1-5, (2001).
- [4] R. Stotzka, R. Männer, P. H. Bartels, and D. Thompson, "A hybrid neural and statistical classifier system for histopathologic grading of prostate lesions," *Analytical Quantitative Cytol. Histol.*, vol. 17, no. 3, pp. 204-218, (1995).
- [5] A. Tabesh, V. Kumar, H. Pang, D. Verbel, A. Kotsianti, M. Teverovskiy, and O. Saidi, "Automated prostatic cancer diagnosis and gleason grading of tissue microarrays," *Proceedings of the SPIE on Medical Imaging*, vol. 5747, pp. 58-70, April (2005).
- [6] A. W. Wetzel, R. Crowley, S. J. Kim, R. Dawson, L. Zheng, Y. M. Joo, Y. Yagi, J. Gilbertson, C. Gadd, D. W. Deerfield, and M. J. Becich, "Evaluation of prostate tumor grades by content-based image retrieval," *Proceedings of the SPIE on AIPR Workshop Advances in Computer-Assisted Recognition*, vol. 3584, pp. 244-252, Washington, DC, (1999).
- [7] Y. Smith, G. Zajicek, M. Werman, G. Pizov, and Y. Sherman, "Similarity measurement method for the classification of architecturally differentiated images," *Computers and Biomedical Research*, vol. 32, no. 1, pp. 1-12, (1999).
- [8] K. Jafari-Khouzani and H. Soltanian-Zadeh, "Multiwavelet grading of pathological images of prostate,"

- IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 50, no. 6, pp. 697-704, June (2003).
- [9] W. Huang and Cheng-Hsiung Lee, "Automatic Classification for Pathological Prostate Images Based on Fractal Analysis," IEEE Trans. Medical Imaging, vol. 28, no. 7, July (2009).
- [10] Haykin, Simon. "9. Self-organizing maps". Neural networks - A comprehensive foundation (2nd ed.). Prentice-Hall. ISBN 0-13-908385-5 (1999).
- [11] B. B. Mandelbrot, Fractal Geometry of Nature. San Francisco, CA: Freeman, 1982.
- [12] N. Sarkar and B. B. Chaudhuri, "An efficient differential box-counting approach to compute fractal dimension of image," IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, vol. 24, no. 1, pp. 115-120, Jan (1994).
- [13] B.B. Chaudhuri, N. Sarkar, "Texture segmentation using fractal dimension," IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 17, no. 1, (1995).
- [14] R. F. Voss, "Random fractals: Characterization and measurement." In: R. Pynn and A. Skjeltorp, Ed., Scaling Phenomena in Disorderd Systems, Plenum, New York, (1986).
- [15] J. W. Baish and P. K. Jain, "Fractals and cancer," Cancer Research, vol. 60, pp. 3683-3688, (2000).
- [16] R. C. Gonzalez, R. E. Woods, Digital Image Processing, 2nd New Jersey: Prentice-Hall, (2002).
- [17] E. Gose, R. Johnsonbaugh, and S. Jost, Pattern Recognition and Image Analysis. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, (1996).
- [18] C. K. Chui and J. A. Lian, "A study of orthonormal multiwavelets," Appl. Numer. Math., vol. 20, pp. 273-298, (1995).
- [19] David Meyer, Friedrich Leisch, and Kurt Hornik. The support vector machine under test. Neurocomputing 55(1-2): 169-186, (2003).
- [20] Pudil P., Ferri F.J., Novovičová J., Kittler J., "Floating Search Methods for Feature Selection with Nonmonotonic Criterion Functions", Pattern Recognition, Vol. 2 - Conference B: Computer Vision & Image Processing, Proceedings of the 12th IAPR International Conference (1994).