

Análise da influência do emprego de imagens geradas por redes adversárias no desempenho de um classificador automático de glóbulos brancos

Silvan F. da S. Júnior*, Jusciaane C. Vieira*, Victor C. de A. Pimentel*, Adrião Duarte D. Neto*, Allan de M. Martins*, Ivanise Marina M. Rebecchi†

*Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e de Computação - PPGEEC,

†Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas - DACT,
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil

Email: sjrmiranda@gmail.com; jusciaanechacon@gmail.com; victor.costandrdep@gmail.com; adriao@dca.ufrn.br; allan@dee.ufrn.br; ivaniserebecchi@gmail.com

Resumo—A análise da presença de glóbulos brancos em amostras sanguíneas se configura numa importante medida para identificação de doenças que acometem o organismo humano. O emprego de técnicas de *deep learning* no processo automático de identificação e contagem dessas células vem cada vez mais ganhando espaço e motivação, uma vez que as redes profundas, a exemplo das redes convolucionais, propiciam intrinsecamente ao processo de classificação a extração de variadas características das imagens de lâminas com amostras de sangue. Um gargalo, entretanto, está na pouca disponibilidade de imagens para a realização do treinamento da rede. Uma solução para tanto, pode ser a aplicação de redes adversárias generativas para gerar imagens artificiais dos glóbulos brancos, enriquecendo o conjunto de dados de treinamento. Propõe-se, nesse contexto, uma metodologia de classificação de glóbulos brancos do sangue associada ao aumento do conjunto de dados de entrada através de redes adversárias.

Palavras-chave—*Deep learning*, Redes convolucionais, Redes adversárias generativas, Hematologia, Glóbulos brancos.

I. INTRODUÇÃO

Dentre os componentes visualizados nas complexas imagens microscópicas de lâminas com amostras de sangue, pode-se diferenciar as hemáceas (*red blood cells* - RBCs), os glóbulos brancos (*white blood cells* - WBCs) e as plaquetas, bem como o fundo da imagem [1]. Consideradas as principais células imunes, os glóbulos brancos desempenham um papel vital no organismo humano no que diz respeito ao combate a infecções [2].

A identificação e contagem dos glóbulos brancos, também conhecidos como leucócitos, no sangue, carrega valiosas informações sobre o estado de saúde ou doença do organismo humano, constituindo-se num modo de se detectar até mesmo diferentes tipos de doenças que possam vir infectá-lo [3]. Cinco diferentes tipos de glóbulos brancos podem ser encontrados nas amostras sanguíneas, sendo que cada um tem sua forma característica de núcleo celular e citoplasma, e a presença do núcleo as diferencia de outros tipos de células

sanguíneas [4]. A Figura 1 apresenta os tipos de glóbulos brancos encontrados no sangue.

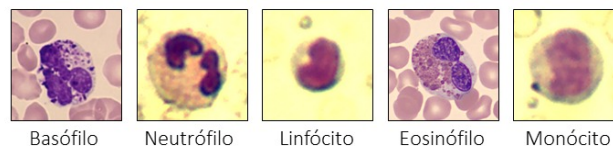


Fig. 1. Tipos de glóbulos brancos [1] (disponibilizado sob licença GNU General Public License v3.0).

Atualmente existem variadas técnicas automáticas de análise (identificação e contagem) de células sanguíneas, geralmente aplicadas em quatro ou cinco etapas, dentre as quais estão: a aquisição da imagem e pré-processamento, segmentação de células, extração de características, opcionalmente também a seleção de características otimizadas e, por fim, a classificação. A segmentação incorpora um importante papel nesse processo, uma vez que os resultados gerados por essa etapa influenciam de forma significativa as etapas subsequentes, impactando na acurácia da análise [1], [2], [5].

A segmentação rápida e precisa de glóbulos brancos no sangue permanece uma tarefa desafiante, uma vez que os diferentes tipos desses glóbulos apresentam significativas variações de coloração e forma. Além disso, a variação entre diferentes técnicas de coloração e das condições de iluminação das imagens de lâminas com sangue, bem como a adesão entre glóbulos brancos e vermelhos também contribuem para tornar essa tarefa um tanto mais complexa [1].

Em seu estudo, [2] observou que nos sistemas tradicionais de identificação de glóbulos brancos, os algoritmos de pré-processamento não são especializados ao ponto de levar em consideração certas características da natureza das imagens de lâminas com sangue, como, por exemplo, as aparentes diferenças entre seus componentes, a distribuição da iluminação na lâmina, ou ainda a variação nas intensidades de coloração aplicadas. Desse modo, é difícil de se conseguir implementar um algoritmo geral para a segmentação de todos

os tipos de glóbulos brancos. O referido autor destaca ainda que a aplicação de uma etapa de seleção de características ao longo do processo de identificação contribui para diminuição dos tempos de treinamento e teste, podendo, entretanto, influenciar de modo a reduzir a acurácia, enquanto que a aplicação de metodologias de classificação tradicionais, de múltiplos estágios, aumentam a complexidade geral do sistema e requerem muito tempo de processamento.

Tendo isso em vista, a aplicação de técnicas de *deep learning* no processo de identificação e contagem de células brancas do sangue tem encontrado motivação na área de pesquisa. A aplicação de redes convolucionais no processamento de imagens, por exemplo, têm se mostrado ser uma poderosa ferramenta para o reconhecimento, segmentação, detecção e recuperação de imagens [2].

A aplicação de técnicas de deep learning no processamento de imagens, entretanto, necessita de um grande conjunto de dados de entrada, o que, no campo das ciências médicas, é muito difícil de se ter disponível para os procedimentos de treinamento e teste da rede [2]. Nesse sentido, técnicas de *deep learning* podem também ser aplicadas na geração de imagens artificiais dos glóbulos brancos, com o intuito de aumentar o tamanho do conjunto de dados de entrada visando se obter maior acurácia no processo de treinamento da rede classificadora.

Existem diversas formas de se gerar um aumento do conjunto de dados, dentre as quais, são executadas modificações simples em amostras do conjunto original, como: rotacionar ou distorcer a imagem, acrescentar ruído, transladar a imagem, dentre outras formas de gerar novos dados de imagem [6]. Por outro lado, novas imagens artificiais distintas podem ser geradas a partir de modelos generativos profundos (*deep generative models*), como é o caso da rede adversária generativa (*Generative Adversarial Network - GAN*) [7].

II. REDES ADVERSÁRIAS GENERATIVAS

As redes adversárias generativas são constituídas de uma estrutura para a estimação de modelos generativos através de um processo adversário, que treina simultaneamente dois modelos: um modelo generativo “G”, que captura a distribuição dos dados, e um modelo discriminativo “D”, que estima a probabilidade de que uma amostra provenha do conjunto de treinamento ao invés de “G”. No processo de treinamento para “G” busca-se maximizar a probabilidade de que “D” cometa um erro [7].

O objetivo dessa estrutura consiste em gerar dados muito similares aos que compõe o conjunto de treinamento [8]. Para tanto, o modelo generativo é colocado contra o modelo discriminativo, de modo que competem entre si no sentido de que o modelo generativo cria imagens artificiais inicialmente a partir de valores aleatórios. Essas imagens geradas são apresentadas ao modelo discriminativo, que deve fazer a distinção de que a imagem é falsa, ou seja, de que ela não provém do conjunto de dados de entrada real. Esse procedimento é repetido até que o gerador seja capaz de criar imagens

que sejam indistinguíveis com relação aos dados reais de treinamento [7].

A Figura 2 apresenta o diagrama de blocos da estrutura de uma rede adversária generativa.

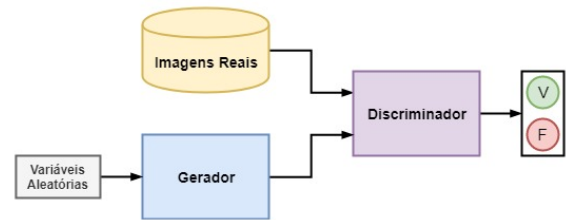


Fig. 2. Diagrama de blocos da estrutura de uma rede GAN. Adaptado de [8].

III. REDES NEURAS CONVOLUCIONAIS

As redes neurais convolucionais (*Convolutional Neural Networks - CNNs*) são uma classe de rede *perceptron* de múltiplas camadas (*Multi-Layer Perceptron - MLP*) projetadas especificamente para reconhecer formas bidimensionais com alto grau de invariância à translação, escalonamento, inclinação e outras formas de distorção [9]. A principal vantagem dessa abordagem é a de que a extração de características insere-se no classificador, sendo produzida pelo processo de aprendizado [10].

A Figura 3 apresenta uma arquitetura típica de rede convolucional aplicada por [10] ao reconhecimento de caracteres.

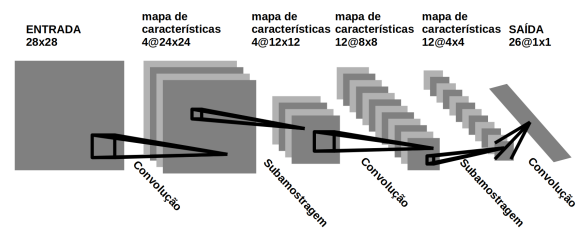


Fig. 3. Rede neural convolucional para o processamento de imagem. Adaptado de [10].

IV. GERAÇÃO DE IMAGENS ARTIFICIAIS

Foi realizado o treinamento de uma rede adversária generativa com imagens de diferentes tipos de glóbulos brancos. A partir disso foi possível gerar centenas de novas imagens artificiais para seus distintos tipos.

A Figura 4 ilustra as imagens de glóbulos brancos correspondentes a amostras do conjunto de treinamento. Enquanto que a Figura 5 apresenta imagens artificiais geradas de glóbulos brancos pela rede adversária, tendo sido estas últimas posteriormente aplicadas para o treinamento do classificador.

V. PROCESSO DE CLASSIFICAÇÃO

Com o intuito de enriquecer a análise quanto ao processo de classificação dos glóbulos brancos, foram aplicadas duas arquiteturas distintas de redes convolucionais, modificando-se a forma como os dados de entrada são agrupados para cada

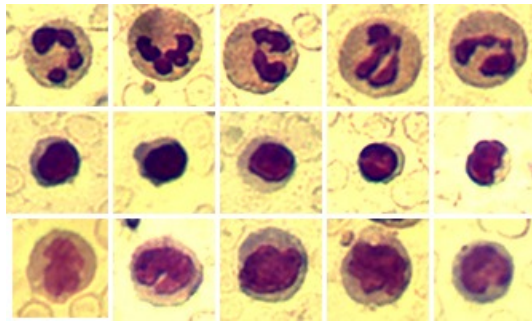


Fig. 4. Imagens originais dos glóbulos brancos (conjunto de treinamento).

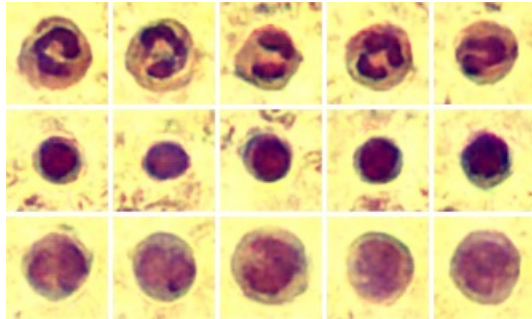


Fig. 5. Imagens artificiais de glóbulos brancos geradas pela rede adversária.

um dos modelos de classificação estruturados e observando-se as métricas de acurácia de validação e teste, bem como as matrizes de confusão para cada configuração de rede. O emprego de redes convolucionais se justifica por suas características de desempenho otimizado ao tratar com imagens, conforme discutido na seção III.

A primeira arquitetura de rede definida, detalhada na Tabela I, objetivou a realização de uma análise preliminar objetivando-se identificar quais tipos de células possuíam imagens mais representativas com relação a geração de modelos para classificação das células. Dessa forma, foram fornecidas ao processo de treinamento imagens de todos os tipos de glóbulos brancos, ainda que dispondo somente em pequenas quantidades ou alta variabilidade ou baixa qualidade.

Assim, os conjuntos de dados de entrada aplicados a essa rede se constituíram de imagens obtidas das três bases de dados disponíveis, cujos exemplos podem ser observados na Figura 6, dentre as quais apresentavam-se diferenças principalmente relacionadas principalmente a coloração das células, sendo elas:

Base 1. *WBC Image Dataset* [1] (disponibilizada sob licença *GNU General Public License v3.0*).

Base 2. Dados gerados a partir de [1].

Base 3. Dados coletados na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) em 2018 (autoria própria).

A Tabela II discrimina a quantidade de imagens de células de cada uma das bases usadas no treinamento da rede. Para a

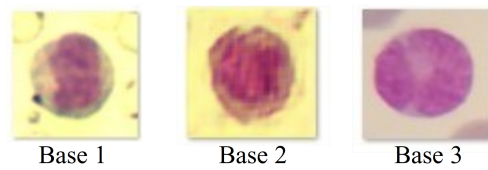


Fig. 6. Exemplos de imagem das bases de dados.

TABELA I
ARQUITETURA DA PRIMEIRA REDE CONVOLUCIONAL.

	Tipo	Descrição		Tipo	Descrição
1	Entrada	66x66x3	9	ReLU	
2	Conv	112	10	Dropout	30%
3	ReLU		11	Conv	112
4	MaxPooling	3x3	12	ReLU	
5	Conv	180	13	Fully Conn.	5
6	ReLU		14	Softmax	
7	MaxPooling	3x3	15	Saída	
8	Conv	180			

validação, foram utilizados 30% dos dados escolhidos aleatoriamente.

TABELA II
QUANTIDADE DE IMAGENS DE CÉLULAS APLICADAS AO TREINAMENTO DA PRIMEIRA REDE.

	Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Eosinófilo	Basófilo
Base 1	209	90	63	34	4
Base 2	0	100	100	100	0
Base 3	0	30	30	30	0

A fim de observar a influência dos dados gerados pela rede adversária, bem como a capacidade de predição da rede frente às imagens com características de qualidade e coloração diferentes das utilizadas no treinamento, foram realizados experimentos treinando-se 3 modelos. Para tanto, os dados das bases foram combinados, sem normalização, conforme descrito na Tabela III e cada uma das combinações foi aplicada à entrada da rede.

TABELA III
COMBINAÇÕES DE DADOS PARA FORMAR CONJUNTOS DE TREINAMENTO PARA A PRIMEIRA REDE.

	Base 1.	Base 2.	Base 3.
Conjunto 1	Sim	Não	Não
Conjunto 2	Sim	Sim	Não
Conjunto 3	Sim	Sim	Sim

Para a realização do teste foram aplicados somente os dados da base de autoria própria: imagens de lâminas utilizadas para o ensino acadêmico na Faculdade de Farmácia/UFRN, conforme quantidades apresentadas na Tabela IV.

Os resultados apresentados pela primeira análise, conforme discutido na seção VI, orientaram ajustes relacionados ao

TABELA IV

QUANTIDADE DE IMAGENS DAS CÉLULAS APRESENTADAS PARA O TESTE DA PRIMEIRA REDE.

	Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Eosinófilo	Basófilo
Base 3	10	10	10	10	10

balanceamento dos dados. As imagens de células reais disponibilizadas em [1] e as imagens de células artificiais geradas pela rede adversária foram organizados em listas separadas, consistindo de três tipos de glóbulos brancos (eosinófilos, linfócitos e monócitos).

Como forma de testar a influência dos dados aumentados com imagens geradas pela rede adversária no processo de classificação, as imagens agora utilizadas apresentam um mesmo padrão técnico de análise morfológica, conforme é possível observar nas Figuras 4 e 5. Além disso, restringir as bases de dados e tipos de células das imagens proporcionou um melhor balanceamento entre as classes de células envolvidas para o conjunto de dados.

A segunda arquitetura de rede convolucional estruturada para o processo de classificação dos glóbulos brancos foi organizada conforme ilustra a Tabela V.

TABELA V

ARQUITETURA DA SEGUNDA REDE CONVOLUCIONAL.

	Tipo	Descrição		Tipo	Descrição
1	Entrada	66x66x3	12	ReLU	
2	Conv	32	13	MaxPooling	2x2
3	ReLU		14	Dropout	25%
4	Conv	32	15	Aplaina	Flatten
5	ReLU		16	Fully Conn.	512
6	MaxPooling	2x2	17	ReLU	
7	Dropout	25%	18	Dropout	50%
9	Conv	64	19	Fully Conn.	3
10	ReLU		20	Softmax	
11	Conv	64	21	Saída	

A rede foi treinada com 100 épocas, tendo sido apresentadas ao treinamento somente a lista contendo as imagens artificiais. Desse conjunto, foram posteriormente aplicados 30% dos dados na fase de validação da rede.

O conjunto de imagens geradas consistiu de 300 imagens, enquanto que o conjunto de imagens reais continha 200 imagens.

A fase de teste e validação da rede foi executada aplicando-se à sua entrada somente o conjunto de dados com as imagens reais.

VI. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O primeiro caso apresentado na seção anterior utilizou a primeira arquitetura de rede convolutiva, que foi treinada para três diferentes conjuntos de dados de entrada, conforme discutido na referida seção e apresentado na Tabela III. Os valores finais de acurácia alcançados para as fases de validação e teste da rede são apresentados na Tabela VI, respectivamente.

TABELA VI

ACURÁCIA ALCANÇADA PARA AS FASES DE VALIDAÇÃO E TESTE DA PRIMEIRA REDE.

	Validação	Teste
Conjunto 1	75%	30%
Conjunto 2	79%	28%
Conjunto 3	78%	42%

Os resultados obtidos na validação são semelhantes a alguns trabalhos realizados com esses tipos de células. Porém, todas as redes sofreram sobreajuste (*overfitting*), visto que os resultados dos testes se apresentaram bastante inferiores ao da validação.

As células brancas possuem morfologia bastante semelhante, além disso há fatores que influenciam na qualidade e padrão da imagem, como: coloração da lâmina, desgaste da lâmina e tempo de vida. Esses fatores alteram características da imagem da célula.

Assim, era esperado que o modelo da Base 3 aplicado a essa primeira arquitetura atingisse uma maior precisão na classificação, visto que foram apresentados ao classificador imagens de células do mesmo banco do teste.

As matrizes de confusão para cada uma das redes treinadas com os respectivos Conjuntos 1, 2, e 3, utilizando-se a primeira arquitetura estruturada, são apresentadas nas Figuras 7, 8 e 9, respectivamente. Elas indicam recorrentes confusões em classificar distintamente alguns tipos de células, indicando que o desbalanceamento das classes de dados, observado na Tabela II, influencia negativamente nos resultados do classificador.

Neutrófilo	1	0	0	9	0
Linfócito	0	0	0	10	0
Monócito	3	0	6	1	0
Eosinófilo	0	0	2	8	0
Basófilo	0	1	0	9	0
	Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Eosinófilo	Basófilo

Saída

Fig. 7. Matriz de confusão gerada para a rede treinada com o Conjunto 1.

Neutrófilo	4	0	0	6	0
Linfócito	1	3	0	6	0
Monócito	9	0	0	1	0
Eosinófilo	1	1	1	7	0
Basófilo	1	1	2	6	0
	Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Eosinófilo	Basófilo

Saída

Fig. 8. Matriz de confusão gerada para a rede treinada com o Conjunto 2.

A Figura 10 exibe as curvas de treinamento, dessa segunda análise. É notável a convergência mais rápida e estável no segundo caso, quando o treinamento é feito com dados reais e

Verdadeiro	Neutrófilo	3	4	1	2	0
	Linfócito	0	10	0	0	0
	Monócito	0	2	8	0	0
	Eosinófilo	1	6	3	0	0
	Basófilo	0	9	1	0	0
		Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Eosinófilo	Basófilo
		Saída				

Fig. 9. Matriz de confusão gerada para a rede treinada com o Conjunto 3.

artificiais. O primeiro caso convergiu em 40 épocas, enquanto segundo convergiu em apenas 15.

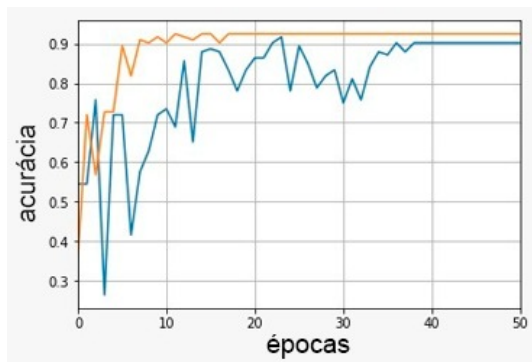


Fig. 10. Curvas de treinamento da segunda rede. (Azul: Rede treinada com imagens reais. Laranja: Rede treinada com imagens reais e artificiais.

Com relação aos testes realizados pela segunda rede nos dois casos, quando utilizou-se apenas imagens reais foi obtido uma acurácia de 95% no conjunto de validação, enquanto quando foram adicionadas imagens artificiais no treinamento, foi obtido uma acurácia de 98%.

A matriz de confusão para a rede treinada utilizando-se a segunda arquitetura estruturada para a classificação das células é apresentada na Figura 11.

Verdadeiro	Eosinófilo	203	2	4
	Linfócito	0	145	4
	Monócito	0	0	131
		Eosinófilo	Linfócito	Monócito
		Saída		

Fig. 11. Matriz de confusão gerada para a segunda arquitetura de rede treinada.

VII. CONCLUSÃO

O uso de imagens geradas por uma rede adversária para aumento do conjunto de treinamento proporcionou uma melhor generalização do modelo, aumentando significativamente a estabilidade e velocidade no processo de treinamento. Porém, houve apenas um pequeno aumento na acurácia da rede após o treinamento com acréscimo das imagens artificiais. Assim,

essa proposta apresentou uma maior influência no processo de treinamento que na acurácia do classificador.

O desbalanceamento dos dados de treinamento se mostrou ser um fator de causa de maior espalhamento na matriz de confusão, influenciando negativamente os resultados de classificação. Além disso, também a utilização de imagens obtidas de lâminas preparadas com técnicas de análise morfológica diversas apresentou-se como um fator de variabilidade que demanda maior atenção, exigindo uma maior investigação sobre possíveis arquiteturas e tipos de redes *deep learning* que permitam lidar melhor com essa questão.

A grande variância morfológica entre as células mostra a necessidade de uma rede de aprendizado profundo para contornar o problema do *overfitting*. Ademais, a persistência do uso de *deep learning* em trabalhos futuros se dará pela necessidade de utilizar uma grande quantidade de imagens que representem as diversas variações dessas células.

AGRADECIMENTOS

À Jiangxi Tecom Science Corporation, China, por fornecer as imagens que compõe a base de dados 1, e foram empregadas para gerar a base de dados 2, disponibilizado por [1] sob licença GNU *General Public License* v3.0.

Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas DACT/UFRN pelas lâminas cedidas para obtenção das imagens que compõe a base de dados 3.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] X. Zheng, Y. Wang, G. Wang, and J. Liu, "Fast and robust segmentation of white blood cell images by self-supervised learning," *Micron*, vol. 107, pp. 55 – 71, 2018. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968432817303037>
- [2] A. Shahin, Y. Guo, K. Amin, and A. A. Sharawi, "White blood cells identification system based on convolutional deep neural learning networks," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 168, pp. 69 – 80, 2019. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016926071730411X>
- [3] P. Deshmukh, C. R. Jadhav, and N. Usha Rani, "Automatic white blood cell segmentation for detecting leukemia," in *Information and Communication Technology for Sustainable Development*, D. K. Mishra, M. K. Nayak, and A. Joshi, Eds. Singapore: Springer Singapore, 2018, pp. 385–392.
- [4] N. Thomas and V. Sreejith, "A review on white blood cells segmentation," *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, vol. 396, p. 012038, aug 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1088%2F1757-899x%2F396%2F1%2F012038>
- [5] J. Wu, P. Zeng, Y. Zhou, and C. Olivier, "A novel color image segmentation method and its application to white blood cell image analysis," in *2006 8th international Conference on Signal Processing*, vol. 2, Nov 2006.
- [6] K. Documentation, "Image preprocessing - ImageDataGenerator class." [Online]. Available: <https://keras.io/preprocessing/image/>
- [7] I. Goodfellow, J. Pouget-Abadie, M. Mirza, B. Xu, D. Warde-Farley, S. Ozair, A. Courville, and Y. Bengio, "Generative adversarial nets," in *Advances in Neural Information Processing Systems 27*, Z. Ghahramani, M. Welling, C. Cortes, N. D. Lawrence, and K. Q. Weinberger, Eds. Curran Associates, Inc., 2014, pp. 2672–2680. [Online]. Available: <http://papers.nips.cc/paper/5423-generative-adversarial-nets.pdf>
- [8] Hackernoon, "How do gans intuitively work?" [Online]. Available: <https://hackernoon.com/how-do-gans-intuitively-work-2dda07f247a1>
- [9] S. HAYKIN, *Redes Neurais - 2ed*. Bookman, 2001. [Online]. Available: <https://books.google.com.br/books?id=IBp0X5qfyjUC>
- [10] Y. LeCun and Y. Bengio, "Convolutional networks for images, speech, and time-series," in *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*, M. A. Arbib, Ed. MIT Press, 1995.