

# Softver za primenu multifraktalne analize pri klasifikaciji metastatskih tumora kostiju

Aleksandar Stančić, *Računarski fakultet*, Marija Prokopijević,  
*Računarski fakultet* i Jelena Vasiljević, *Institut Mihajlo Pupin*

**Sadržaj** — Multifraktalna analiza se pokazala kao precizno sredstvo za klasifikaciju karcinoma, s tim što sam proces još uvek nije dovoljno automatizovan za primenu u medicinskoj dijagnostici. Po izvršenoj multifraktalnoj analizi, potrebno je obraditi rezultate i pravilno ih klasifikovati. U ovom radu je prikazana automatizacija procesa dijagnostike. Cilj je uspešno primeniti multifraktalnu analizu kao pomoćno dijagnostičko sredstvo.

**Ključne reči** — dijagnostičko sredstvo, metastatski tumor, multifraktalna analiza

## I. UVOD

**S**VETSKA zdravstvena organizacija upozorava da će se u narednih 50 godina broj obolelih od karcinoma uvećati za 50% u odnosu na 2000. godinu. Odnosno, broj obolelih od raka na godišnjem nivou će biti 15 miliona ljudi. Zbog stalnog rasta broja obolelih, potrebno je uvesti nova dijagnostička sredstva za bolju i bržu dijagnostiku. U ovom radu je uvedeno pomoćno dijagnostičko sredstvo za klasifikaciju metastatskih tumora kostiju po primarnom karcinomu. Naime, utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike između mikroskopskih medicinskih slika s ciljem njihove

Aleksandar Stančić, Računarski fakultet, Univerzitet Union, Knez Mihailova 6/VI, 11120 Beograd, Srbija (telefon: 381-64-6100100, e-mail: [astancic08@raf.edu.rs](mailto:astancic08@raf.edu.rs))

Marija Prokopijević, Računarski fakultet, Univerzitet Union, Knez Mihailova 6/VI, 11120 Beograd, Srbija; (e-mail: [mprokopijevic08@raf.edu.rs](mailto:mprokopijevic08@raf.edu.rs)),

Jelena Vasiljević, Institut Mihajlo Pupin, Volgina 15, 11050 Beograd, Srbija (telefon 381-11-1234567, e-mail: [jvasiljevic@raf.edu.rs](mailto:jvasiljevic@raf.edu.rs)).

klasifikacije, u smislu utvrđivanja primarnog karcinoma u slučajevima intraosealnih metastatskih karcinoma [1]. Da bi se dobijeni rezultati primenili u dijagnostici, potrebno je automatizovati process dobijanja rezultata od mikroskopske slike do klasifikovanog uzorka.

## II. MULTIFRAKTALNA ANALIZA

Multifraktalna analiza je nastavak fraktalne analize, uvedene od strane matematičara Benotita Mandelbrota, drugom polovinom dvadesetog veka. Fraktali se odnose na prirodne oblike, poput planina, obala i rečnih slivova, struktura biljaka, krvnih sudova, pluća, koji se ne mogu opisati euklidskom geometrijom.

Prirodni objekti i pojave ne iskazuju stroga fraktalna svojstva, čak i kada jesu samo-slični, ali mogu imati statističku samo-sličnost. Na primer, struktura morske obale, izgled reljefa ili oblaka, struktura nekih bioloških sistema ili signala, iskazuju samo-slična svojstva, ali u raznim skalama oblik nije sasvim isti [1].

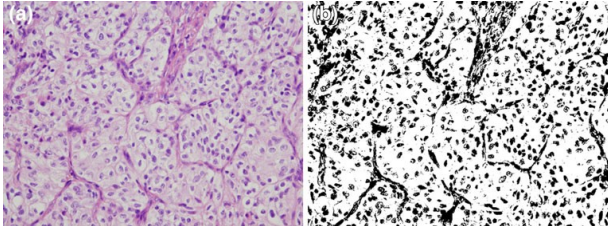
Dok fraktalna analiza opisuje oblike karakterisane strogim matematičkim svojstvima, multifraktalna analiza definiše fraktalna svojstva kod prirodnih objekata i pojava. Njihova primena u medicinskoj dijagnostici prikazana je u [2].

Ćelija karcinoma je jedan od prirodnih oblika koji se mogu izraziti preko fraktala. Nju karakteriše haotičan, slabo regulisan rast ćelija [1], što nije osobina zdravih organizama. Zdrave ćelije definiše oblik koji pomaže pri njihovom funkcionisanju, dok je izgled ćelija kancera obično abnormalan. Abnormalnost se iskazuje veličinom koja je ili manja ili veća od zdrave ćelije, jer ćelije raka nemaju određenu funkciju. Nepravilan rast se ispoljava i kod jezgra i citoplazme ćelije. Naime, jezgro malignih ćelija je veće nego kod zdravih ćelije, dok je citoplazma oskudna, a njena boja je intenzivno obojena ili jako bleđa [3].

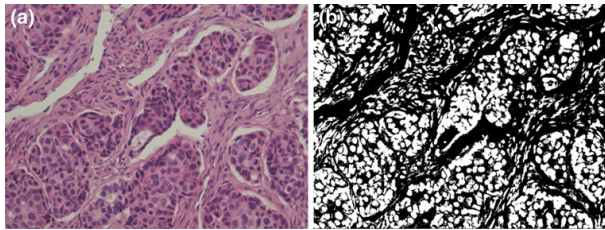
Za multifraktalnu analizu dobijenih digitalnih medicinskih slika u [1], kao i dobijanje parametara multifraktalne analize korišćeni su programi: ImageJ, za analizu slika [4] i dodatak za ImageJ, FracLac [5], program za multifraktalnu analizu.

Posmatrane su digitalne slike tri grupe metastaza intraosealnog kancera:

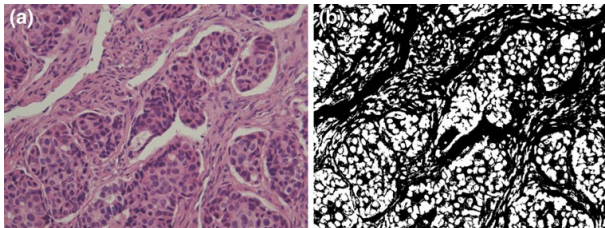
- metastatski karcinom renalnih ćelija, prikazan na Sl. 1,
- metastatski karcinom dojki, prikazan na Sl. 2,
- metastatski karcinom pluća, prikazan na Sl. 3.



Sl. 1. Metastatski karcinom renalnih ćelija: (a) Mikroskopska slika; (b) Binarna forma, dobijena korišćenjem FracLac programa



Sl. 2. Metastatski karcinom dojke: (a) Mikroskopska; (b) Binarna forma, dobijena korišćenjem FracLac programa



Sl. 3. Metastatski karcinom pluća: (a) Mikroskopska slika; (b) Binarna forma, dobijena korišćenjem FracLac programa

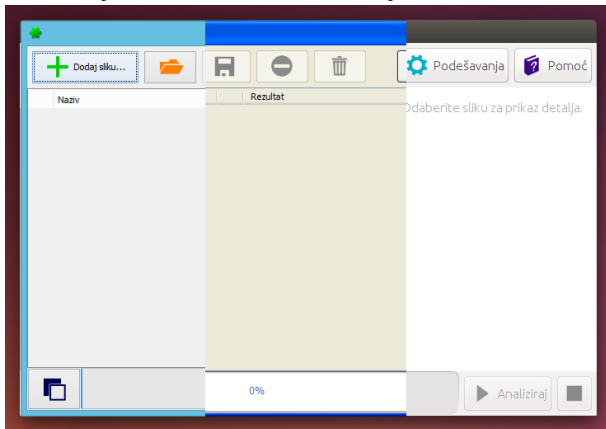
Posle primene FracLac softvera na slike metastaza, dobijaju se sledeći multifraktalni parametri za klasifikaciju podataka:

- $D_{max}$  – fraktalna dimenzija
- $Q$  – eksponent fraktalne dimenzije
- $\alpha_{min}$  – minimalna vrednost Hölder-ovog eksponenta u rezultatima
- $f(\alpha)_{min}$  – vrednost kontinualne funkcije za  $\alpha_{min}$
- $\alpha_{max}$  – maksimalna vrednost Hölder-ovog eksponenta u rezultatima
- $f(\alpha)_{max}$  – vrednost kontinualne funkcije za  $\alpha_{min}$

### III. AUTOMATIZACIJA

Ideja ovog projekta je da se napravi platforma koja će omogućiti lako i jednostavno radno okruženje za krajnjeg korisnika, kao i osnovu za dalje istraživanje i unapređivanje opisanih tehnika. Krajnji korisnik će dobiti jedinstavan interfejs kroz koji može i bez detaljnog poznavanja multifraktalne analize i neuralnih mreža (ili čak i softverskih paketa koji su poslužili kao osnova, ImageJ i FracLac) da dobije rezultate u svega par klikova.

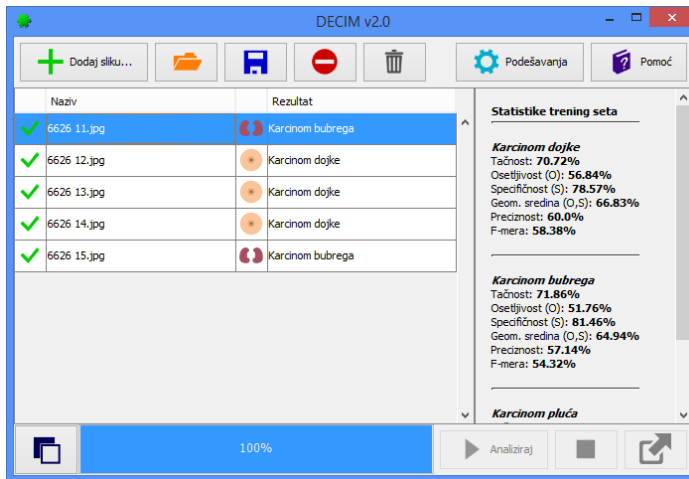
Projekat je nazvan „DECIM“ prema tehnikama koje su u osnovi procesiranja koje vrši. Velika prepreka u praktičnoj primeni ovih tehnika analize je složenost i heterogenost softvera koji je potrebno upotrebiti da se dođe do rezultata. Klasifikacija trenutno zahteva više složenih koraka u više softverskih paketa, sa ručnim među-koracima poput kopiranja i konvertovanja datoteka. Cilj DECIM-a je da bude jedinstveno rešenje, robusan softver koji na sebe preuzima složenost postupka i omogućava korisniku da doslovice u desetak sekundi stigne od mikroskopske slike do rezultata klasifikacije, uz minimalnu interakciju.



Sl. 4. Početni prozor DECIM programa na operativnim sistemima Windows 8, XP i Ubuntu 14.04

U početnom prozoru (Sl. 4) se mogu dodati mikroskopske slike u standardnim digitalnim formatima (BMP, JPEG, PNG) bilo kroz uobičajni “Open” dijalog, bilo prevlačenjem slika na DECIM prozor. Tokom tipičnog rada, ovo je sve što je potrebno za pripremu, preostaje samo da se analiza pokrene pomoću “Analiziraj” dugmeta i rezultati će biti prikazani u prozoru

čim budu gotovi (Sl. 5). Odabirom pojedinačnih slika se mogu videti detaljniji podaci o svakoj klasifikaciji.



Sl. 5. Završena klasifikacija 5 slika, sa detaljima u desnom okviru

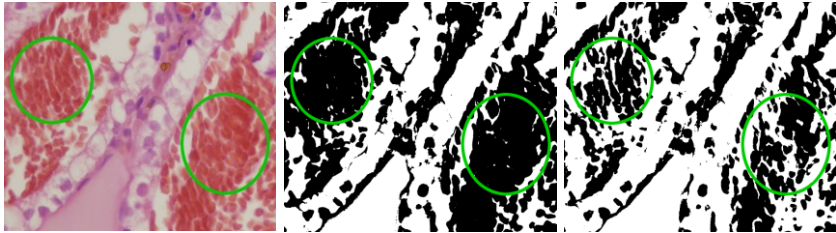
Sa krajnjim ciljem jednostavnosti na umu, posebna pažnja je obraćena i na proces instalacije ovog programa, koja je sastavljena tako da automatski prover i podesi okruženje potrebno za rad DECIM-a, kao što su prisustvo Java JRE okruženja (koje može doći i spakovano uz program), prisustvo Octave softvera [6] (takođe može doći u paketu, ako već nije prisutan) i instalacija VC 2010 runtime komponente, potrebne za Octave na Windows platformama. I u sam program su ugrađene mnoge provere grešaka i auto-detekcije, kako bi korisnik što manje morao da se zamara tehničkim detaljima. Celi projekat je osmišljen tako da za većinu prosečnih korisnika, bez posebnog tehničkog znanja i bez potrebe za ručnim intervencijama, ovaj softver “jednostavno radi”.

#### IV. PLATFORMA

Softver je izrađen u Java programskom jeziku, što mu omogućava portabilnost i rad na više platformi (Sl. 4). Baziran je na slobodnom i besplatnom softveru (Octave, ImageJ, FracLac), te može da radi i na slobodnoj Java implementaciji (OpenJDK), na slobodnom operativnom sistemu (Ubuntu i druge GNU/Linux distribucije), što znači da je analizu kroz njega moguće vršiti bez ikakvih dodatnih troškova za softver. Naravno,

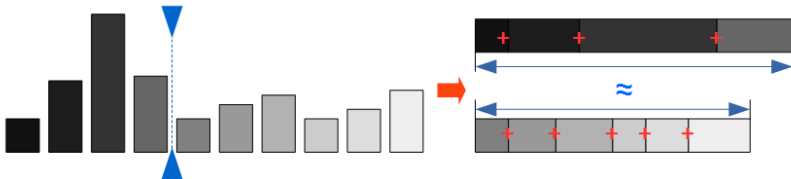
podržane su i česte komercijalne platforme kao što su Oracle Java JRE i sve savremene verzije Windows i MacOS operativnih sistema.

Pored jednostavnosti upotrebe početne verzije ovog programa, ambicija ovog projekta je i da on ujedno bude i platforma za dalja poboljšanja procesa analize i klasifikacije. Zbog prirode ovog posla, za očekivati je da će s vremenom analiza postati bolja, ili da će se razviti posebne varijante za neke specifične slučajeve.



Sl. 6. Različite tehnike procesiranja slike za fraktalnu analizu: (a) Original; (b) Tehnika koju ImageJ koristi; (c) Posebna tehnika u DECIM-u koja naglašava lokalni kontrast i time otkriva više detalja

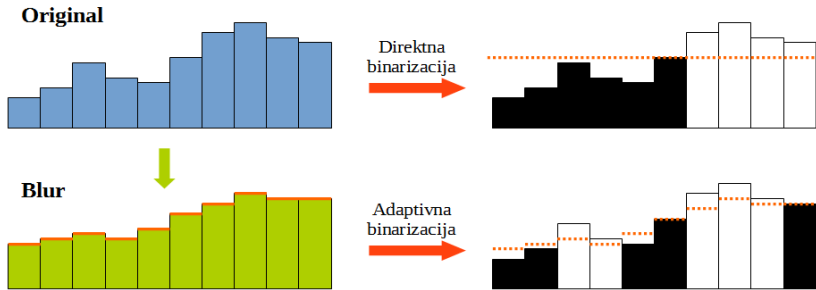
Jedan od modula u početnoj verziji je poboljšan metod konverzije mikroskopske fotografije u boji u binarnu (crno-belo) formu u odnosu na metod koji ImageJ koristi (Sl. 6). Konverzija u binarnu formu je nužna, jer metod multifraktalne analize radi sa binarnim slikama. Pri konverziji slike u boji u binarnu sliku, ključ je u odabiru praga svetline koji ćemo smatrati granicom između crnog i belog. ImageJ izračunava globalni prag konstruišući histogram i birajući prag koji će približno jednaku površinu slike pretvoriti u crnu i belu boju (Sl. 7).



Sl. 7. Princip odabira praga za binarizaciju kako je ImageJ implemetira

Ovo neće uvek dati najverniju reprezentaciju slike, posebno ako su joj pojedini delovi svetliji ili tamniji u odnosu na global. Više detalja u binarnoj slici se može dobiti računajući lokalni prag na osnovu okruženja, određenog radijusa, svakog piksela, umesto upotrebe jedne globalne vrednosti za celu

sliku (Sl. 8). Ovakva binarizacija se postiže konstruisanjem zamućene verzije slike (Gaussian blur) u kojoj će onda svaki piksel zapravo biti težinska suma njegove okoline. Tada, izračunavajući delta sliku, svaki rezultujući piksel će da opisuje razliku piksela originalne slike u odnosu na njegovu neposrednu okolinu, promovišući lokalni kontrast.



Sl 8. Princip rada adaptivne binarizacije

Iako je program podešen tako da “jednostavno radi” odmah po instalaciji i da se odmah može koristiti za klasifikaciju, on omogućava i modularnost i proširivost. Bilo da su u pitanju novi trening podaci za neuralnu mrežu ili nove softverske komponente za preprocesiranje i analizu slike, DECIM će omogućiti laku upotrebu novih komponenti kroz već poznat interfejs. Ponovo, ovo mora biti jednostavno za korisnike i u skladu s tim, kada god je moguće, upotreba novih komponenti će se svesti na ubacivanje jedne, lake za distribuciju, datoteke u program, slično kako se i same slike uzoraka koriste u programu. Ideja je da DECIM bude platforma i da predatavlja jedan jednostavan interfejs sa kojim će korisnici biti upoznati i koji se neće značajno menjati, bez obzira na eventualne nove napretke u fraktalnoj analizi ili klasifikaciji neuralnom mrežom, ili neke potpuno nove tehnike.

## V. MODULARNOST

DECIM svoju modularnost realizuje kroz sistem dodataka (eng. plugin), od kojih su neki već ugrađeni u početnu verziju programa, dok se ostali lako mogu dodati od strane korisnika nakon instalacije. U skladu sa svrhom i načinom rada programa, izrađen je sistem koji podržava pet vrsta modula: image loader (učitanje slika), image preprocessor (pred-procesiranje slike), image analyzer (analiza slike), classifier (klasifikacija rezultata) i data exporter (izvoz rezultata klasifikacije). Sistem je proširiv kroz posebne „plugin“ fajlove koji se mogu automatski učitati iz određenog foldera, ako ih

korisnik postavi tamo, ili tokom rada, prevlačenjem novog fajla u prozor programa, slično kao i za slike i liste. Korisnik može imati i više modula iste vrste, birajući koje želi koristiti u okviru za podešavanja. Spoj između modula čini poseban „Wiring“ objekat (analogija na ožičavanje, serijski spoj modula) koji u svakom trenutku ima jednu uređenu petorku modula (po jedan od svake vrste) koji čine lanac procesiranja slika. Wiring omogućava i međusobnu komunikaciju između modula kroz predviđene interfejse, kako bi se modulima omogućilo da provere svoje okruženje i zahteve (moduli mogu da zavise od drugih modula), te da drugim modulima jave željene parametre. Ovo je važno jer se za korektne rezultate kompletan lanac mora podesiti tačno onako kako je bio podešen kada je neuralna mreža trenirana, inače se gubi ispravna korelacija između parametara analize i rezultata klasifikacije. Moduli se mogu veoma jednostavno kreirati u obliku novih Java projekata koji uključuju priloženu JAR biblioteku i implementiraju jedan od predviđenih interfejsa (vrsta modula). Ovakav projekat se onda može izvesti kao novi JAR fajl, staviti u plugin folder i biće automatski učitani, bez ikakvih dodatnih koraka. Uloga i funkcionalnost modula su sledeći:

#### *A. Image loader*

Prvi modul u lancu je onaj koji učitava mikroskopsku fotografiju iz fajla. Uz sam program je uključen jednostavan modul ovog tipa koji koristi ugrađene mogućnosti učitavanja slika u Java implementacijama (JPEG, BMP, GIF, PNG i WBMP su garantovano prisutni). Ipak, zbog primene u medicini, treba ostaviti mogućnost i za dalja proširenja za učitavanje nešto manje popularnih, specijalizovanih formata slika.

#### *B. Image preprocessor*

Druga faza je pred-procesiranje slike, namenjeno za upotrebu sa multifraktalnom analizom ili nekom drugom metodom analize koja zahteva konverziju boja ili neku drugu vrstu prethodne obrade. Ugrađena su dva modula za binarizaciju, opisana u prethodnom poglavlju, kao i poseban „pass-through“ modul, koji samo prosleđuje sliku, za slučaj da posebna obrada nije potrebna (bez narušavanja lanca procesiranja).

#### *C. Image analyzer*

Prvi od dva glavna modula je modul za analizu slike, u obliku dobijenom nakon faze pred-procesiranja. Trenutno je za ovaj modul implementirana



prethodno opisana tehnika fraktalne analize. Modul je realizovan kao omotač kompatibilnosti za FracLac dodatak ImageJ softveru, omogućavajući mu da radi u okviru DECIM modula. Izlaz iz ovog modula može biti u obliku fajla, sekvence celih ili realnih brojeva ili blok binarnih podataka, kako bi se podržale i eventualne buduće metode analize koje imaju drugačiji koncept i format izlaznih podataka.

#### *D. Classifier*

Drugi od dva najvažnija modula je onaj koji na osnovu podataka dobijenih iz analize vrši konačnu klasifikaciju i daje odgovor za svaku pojedinačnu sliku. Ovde je implementirana opisana neuralna mreža koja za ulaze uzima parametre multifraktalne analize i na izlazu daje jedan od tri organa, za koji smatra da ima najbolju korelaciju. Ovaj modul je takođe odgovoran i za određivanje broja klasa i njihovih naziva – ostatak sistema poštuje informacije dobijene odavde. Tako da je sa novim klasifikatorom moguće vršiti klasifikaciju sa drugačijim setom organa, i znatno više od tri organa, ili klasifikovati neku sasvim drugu vrstu objekata i osobina.

#### *E. Result exporter*

Iako su rezultati vidljivi unutar prozora samog programa, predviđa se i potreba za izvozom i daljom obradom rezultata, omogućavajući i da kompletan DECIM bude deo većeg lanca obrade. Modul ove vrste može da čuva fajlove (HTML izveštaj, recimo, ili Excel tabela, itd.) ili da prikaže proizvoljan GUI prozor koji implementira sam modul, imajući sve rezultate i izvorne slike na raspolaganju.

## VI. ZAKLJUČAK

Fraktalna analiza i klasifikacija kroz neuralnu mrežu su interesantne nove tehnike sa mnogo potencijala i mogu biti korisno dijagnostičko sredstvo. Svrha ovog projekta je da premosti tipičnu udaljenost između naučno-istraživačkih radova, novih eksperimentalnih metoda i alata koji su stvarno primenjivi u praksi. Praksa zahteva robusne, stabilne i pouzdane alate i to je upravo ono čemu ovaj projekat teži – da bude alat, primenjiv u praksi, koji će doneti sa sobom pogodnosti opisanih tehnika klasifikacije, kao i potencijal za jednostavna buduća proširenja i unapređenja.

LITERATURA

- [1] J. Vasiljevic, „Primena multifraktalne analize mikroskopskih slika u klasifikaciji intraosealnih metastatskih karcinoma“, doktorska disertacija, Elektrotehnički fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija, 2012.
- [2] Lopes, Renaud, and Nacim Betrouni. "Fractal and multifractal analysis: a review." *Medical image analysis* 13.4, 2009, strane 634-649.
- [3] A. I. Baba, C. Cătoi. “*Comparative oncology*”, The Publishing House of the Romanian Academy, 2007, Deo prvi: Poglavlje 3.
- [4] W. Rasband, ImageJ, Dostupno na: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
- [5] A. Karperien, Fraclac for ImageJ, Dostupno na: <http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/fraclac/fraclac.html>
- [6] James B. Rawlings, John G. Ekerdt, GNU Octave, Dostupno na: <https://www.gnu.org/software/octave/>

ABSTRACT

Multifractal analysis emerged as an accurate tool for cancer classification, although the process needs complete automation in order to be applied in medical diagnostics. Once multifractal analysis of metastatic carcinoma is done, results are processed and a neural network classification, based on primary carcinoma, is performed. Goal of this research is to successfully apply multifractal analysis as an auxiliary diagnostic method.

**NEURAL NETWORK BASED CLASSIFICATION OF BONE  
METASTASIS BY PRIMARY CARCINOMA**

A. Stančić, M. Prokopijević, J. Vasiljević