

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2021.02.024

医学人工智能

基于FC_DenseNet深度学习网络自动分割肺癌放疗中的危及器官

张富利¹, 杨安宁², 路娜¹, 蒋华勇¹, 陈点点¹, 郁艳军¹, 王雅棣¹

1. 解放军总医院第七医学中心放疗科, 北京 100700; 2. 北京航空航天大学自动化科学与电气工程学院, 北京 100191

【摘要】目的: 建立一种基于密集连接深度学习的端到端胸部CT图像危及器官自动分割方法, 提供一个高精度的自动分割模型, 减轻医师临床勾画的工作强度。**方法:** 收集36例肺癌患者CT图像, 27例作为训练集, 随机取6例作为验证集进行交叉验证, 测试集为9例, 训练时间约为5 h, 完成了左肺、右肺、脊髓、心脏4个危及器官的自动分割, 并使用Dice系数、HD95距离与平均表面距离(ASD)3个指标对测试集进行测试。**结果:** 测试集的分割结果显示, 与U-Net与ResNet50相比, FC_DenseNet网络在Dice值、HD95、ASD指标上表现较好, 但是不同网络之间的分割结果并没有显著差异($P>0.05$), FC_DenseNet网络Dice值最高是左肺为0.98, 最低为心脏0.84。**结论:** 本研究的结果表明, 密集连接结构的深度学习模型能够较为准确地分割左右肺、脊髓、心脏4个危及器官, 这种特征图复用的思想为基于深度学习的医学图像分割提供了新思路。

【关键词】 肺癌; 危及器官; 医学图像分割; 密集连接; 深度学习

【中图分类号】 R318; R811.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1005-202X(2021)02-0259-06

FC_Densenet-based autosegmentation of organs-at-risk in lung cancer radiotherapy

ZHANG Fuli¹, YANG Anning², LU Na¹, JIANG Huayong¹, CHEN Diandian¹, YU Yanjun¹, WANG Yadi¹

1. Department of Radiation Oncology, the Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China; 2. School of Automation Science and Electrical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China

Abstract: Objective To introduce a method for the end-to-end autosegmentation of organs-at-risk in chest CT images based on dense connection deep learning, and to provide a high-precision autosegmentation model for reducing doctors' workload. **Methods** The CT images of 36 lung cancer patients were analyzed in this study. Twenty-seven cases out of 36 cases were randomly selected as training set, 6 cases as validation set for cross validation, and 9 cases as testing set. The training time was about 5 hours, and the segmentations of 4 organs-at-risk including the left and right lungs, spinal cord and heart were completed. The testing set was evaluated by Dice coefficient, HD95 distance and average surface distance. **Results** Compared with U-Net ResNet50, DenseNet was better in Dice coefficient, HD95 and average surface distance. However, there was no significant difference in segmentation results among 3 networks. The highest Dice coefficient of DenseNet was 0.98 for the left lung, while the lowest was 0.84 for the heart. **Conclusion** The left and right lungs, spinal cord and heart can be accurately segmented by dense connection deep learning model. The idea of feature map reuse provides a new idea for medical image segmentation based on deep learning.

Keywords: lung cancer; organs-at-risk; medical image segmentation; DenseNet; deep learning

前言

在放射治疗中, 医师基于CT、MRI、PET/CT图像提供的信息进行靶区和危及器官(Organs at Risk,

OAR)的勾画, 该过程较为费时费力, 且勾画质量很大程度上取决于医师的经验^[1-2]。由于在CT图像上比较容易区分有骨质支撑的器官, 而对于肿瘤组织与正常组织相粘连的边界则较难以区分, 这增加了医师手动勾画轮廓的难度^[3]。即使是同一医师不同时间对于同一序列CT图像的勾画结果也会存在一定的不一致性^[4], 这些因素都会影响放疗精度和疗效^[5]。增加勾画的精度和一致性, 提高医师工作效率是目前医学图像分割中亟待解决的问题^[6]。

近年来, 基于深度学习的图像自动分割已成为

【收稿日期】 2020-12-10

【基金项目】 北京市科技计划首都临床特色应用研究专项课题(Z1811-00001718011)

【作者简介】 张富利, 副主任技师/副教授, 主要从事多模态影像引导精确放疗、辐射防护与保健物理等临床科研工作, E-mail: ra-diozfli@163.com

放疗领域的研究热点之一。2015年Ronneberger等^[7]针对医学图像分割提出了结构上完全对称的U-Net网络,整体结构包括了提取图片特征的编码阶段,以及从压缩后的特征图中恢复原图片尺寸的解码阶段,并且通过长连接将编码阶段和解码阶段相同尺寸的特征图连接,补充解码阶段的图像信息。U-Net编码-解码对称的结构成为图像分割的经典分割框架。同一年,He等^[8]提出了ResNet残差网络,通过将一些层的学习目标转化为学习残差函数,从而使得映射凸显输入变化的微小量,缓解了深度增加带来的梯度消失问题。2017年Huang等^[9]提出了DenseNet网络,使用特征图复用的思想以应对监督学习中小样本的训练数据,DenseNet网络以过渡层连接多个Dense Block,将各个Dense Block特征图的通道进行串联拼接,以增加特征图的数量,提高特征图的利用率。

本研究建立起一种基于DenseNet与全卷积神经网络(Fully Convolutional Networks, FCN)的深度学习模型FC_DenseNet,通过密集连接的Dense Block模块学习CT影像中OARs平面分布特征,实现端到端的OARs精准勾画任务。

1 资料与方法

1.1 数据集的构建

本研究数据集来自解放军总医院第七医学中心放疗科的36例肺癌患者的CT图像,通过解析DICOM文件,将原图像CT的灰度值映射到0~255范围内,调整窗宽400和窗位40,改变图像对比度和亮度^[10]。将放疗医师手工勾画的OARs轮廓映射到分辨率为512×512的原图像上,并根据OARs键值不同,填充不同灰度值,生成掩码图作为训练的标签,如图1所示^[11]。

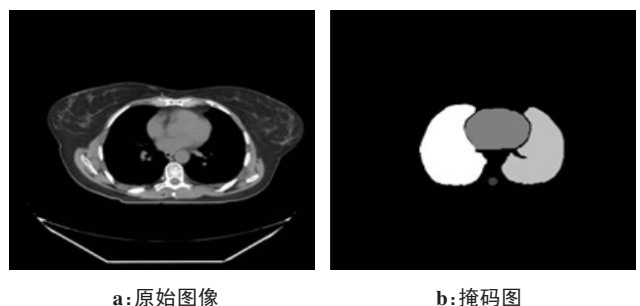


图1 原始图像和掩码图(标签)

Fig.1 Original image and mask map (labeled)

训练集包括27例患者的3 803张CT图像,从训练集随机抽取大约20%的病例做交叉验证集,共包

括6例患者650张图像,测试集包括9例患者的567张图像。经过数据清洗和增强后送入构建好的FC_DenseNet进行训练。

1.2 FC_DenseNet的网络设计

本文使用DenseNet56作为轻量化模型实现肺部4个危及器官的自动分割,DenseNet56的具体结构如图2所示。分割过程主要分为两部分,左半边称为分析路径,由Dense Block模块和Transition down模块相互串联组成,使用Short cut跃层连接,用以提取图像特征;右半边称为合成路径,通过Transition up转置卷积模块上采样,逐层恢复特征图的尺寸。且将分析路径中相同尺寸的特征图相互串联作为下一层的Dense Block输入,以提高重构后的图像精度,加速网络参数的收敛过程。

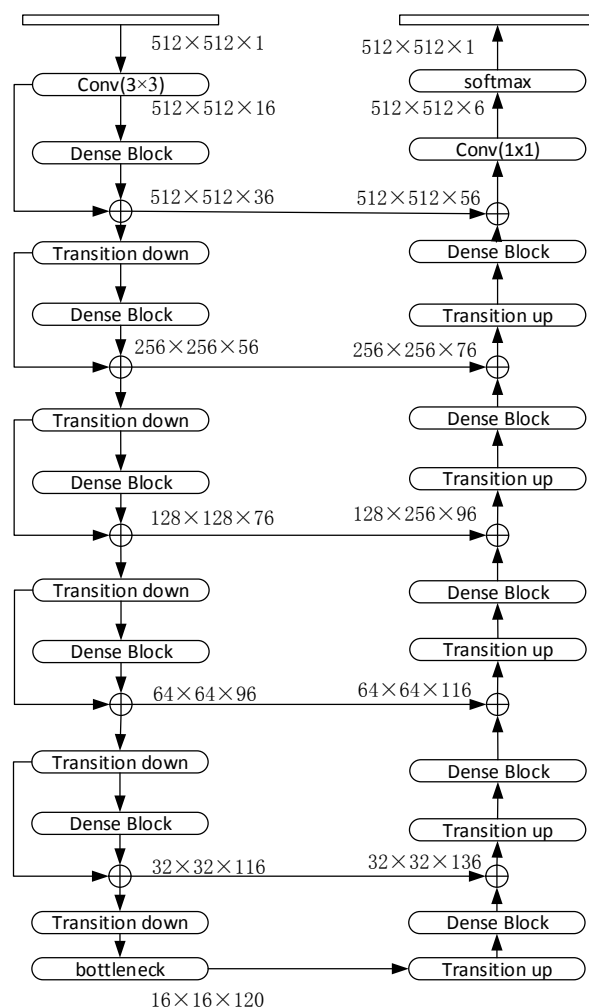


图2 FC_DenseNet结构图

Fig.2 FC_DenseNet framework

Dense Block每一层的输入由其前面层的所有输出经过密集连接后组成(图3)。每一层的输入和其他前面层的输出有以下对应函数关系:

$$X_{i+1} = H(X_1, X_2, \dots, X_i) \quad (1)$$

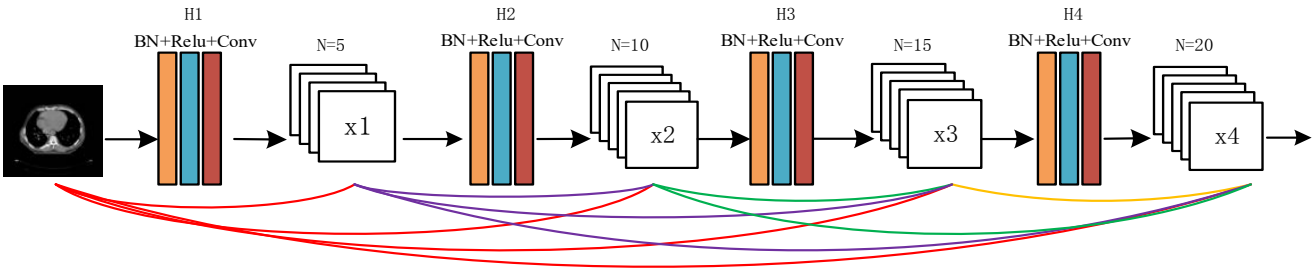


图3 Dense Block 结构图
Fig.3 Dense Block framework

其中, $H(*)$ 表示非线性转化函数,它代表一个组合操作,包括一系列的批标准化(Batch_Normalization, BN)、ReLU(Rectified Linear Units)激活、池化、卷积等操作^[12],用来调整特征图的尺寸大小,减少通道维度。考虑到密集连接的操作会带来通道数量激增、训练难度增加的问题^[13],在每个网络中设置 Bottleneck 结构,Bottleneck 使用 1×1 的卷积核实现跨通道的特征融合,增强网络的特征提取能力。

Transition Block 连接两个相邻的 Dense Block,用来调整特征图大小,通过压缩因子 $\theta(\theta\in[0, 1])$ 压缩特征图,包含 m 个特征映射的 Dense Block 通过 Transition Block 后输出 $\theta*m$ 个特征映射。上采样 Transition up 模块与下采样 Transition down 模块不同,Transition up 对特征图进行反卷积操作后需要与跃层连接的特征图进行连接,因此还需要调整跃层拼接的特征图尺寸。最后将特征图送入 Softmax 函数,网络 Softmax 输出通道数为 5 的特征图,像素点所对应的 5 个通道数分别代表经过网络输出背景和左肺、右肺、心脏、脊髓 4 个 OAR 的后验概率。

将 4 个概率中最大的概率类别所对应的灰度值作为该像素点的灰度编码,形成与训练真值一致的单通道灰度掩码图。将图像的通道数映射为 $[0, 1]$ 之间的概率值,选取类别中概率最大的类别作为该像素的类别,填充对应的灰度值,实现逐像素语义勾画^[14]。

1.3 网络的训练以及图像处理

本研究的深度学习框架为 PyTorch, Python 版本 3.5,处理器为 intel corei7 8700,显卡型号 GTX1070ti,内存 32 G,考虑到数据集样本有限,借鉴迁移学习的思想对网络参数初始化^[15],采用 He 等^[8]提供的卷积初始参数,引入网络对自然图像分割的先验知识,以应对小样本对于模型训练效果的限制问题。经过初始权重输出模型如图 4 所示。

每次读入小批量的样本 mini_batch 作为网络的输入,经过数据清洗和增强后送入构建好的

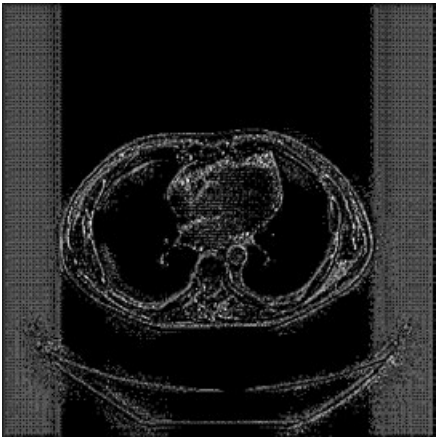


图4 模型初始化
Fig.4 Model initialization

FC_DenseNet 进行训练,使用交叉熵损失函数对网络权重和偏置量进行更新。交叉熵损失函数(Softmax Cross-Entropy Loss),数学表达式如下:

$$L_s = -\sum_{i=1}^k \left(y \log \hat{y} + (1 - y) \log (1 - \hat{y}) \right) \tag{2}$$

$$\hat{y} = (1 + e^{-w^T x + b})^{-1} \tag{3}$$

其中, x 表示系统的输入量, \hat{y} 表示经过网络回归后的后验概率输出, k 表示类别数量。网络的训练器选取 Adam 优化器。Adam 优化器使用动量法(Momentum)的梯度累计思想,计算梯度更新的加权平均对网络进行平滑处理,之后使用 RMSProp 阻力法计算梯度累积动量的微分加权平均数更新,使其权重和偏重更新幅度更小,网络更平稳收敛到全局最优点。有效解决了稀疏梯度和噪声的问题。

训练集的平均分割时间为 12.576 min/epoch,单幅 512×512 CT 图像的平均分割时间为 0.168 s,对一位患者全部 CT 图像进行勾画的时间约为 13.4 s,本研究通过检测迭代次数增加过程中的网络准确率和损失函数值,加入了早停(Early Stop)模块,选取 DenseNet56 在第 30 代(epoch)左右时的网络结构,另外网络训练过程中设置初始学习率为 $1e-3$,随着训练代数(epoch)的增加不断递减,一方面保证了网络在

训练初期能快速收敛,另一方面避免学习率过大导致网络从训练集中提取的特征泛化性较差和继续训练时带来的网络过拟合问题。

逐像素语义分割的图像边缘容易产生毛刺、非连通区域、噪声;分割的交接区域容易出现像素点交叠的情况。为了使分割图像的输出结果更加平滑精确,本文使用形态学去噪的二值形态学进行运算。二值形态学包括收缩图像边界的腐蚀操作和填充图像内部空洞点的膨胀操作,先膨胀后侵蚀构成了闭运算方法以侵蚀孤立点,填补空洞。

本文使用 OpenCV 实现形态学去噪,去噪前网络预测图如图 5a 所示,去噪后的图像如图 5b 所示,可以看到图像噪声明显减少,图像更平滑。

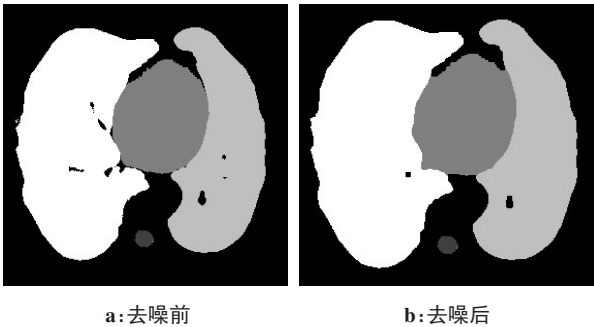


图5 形态学去噪效果前后对比
Fig.5 Images before and after morphological denoising

1.4 分割精确性评价

本文采用 Dice 系数、95% 豪斯多夫距离 (95% Hausdorff Distance, HD95)、平均表面距离 (Average Surface Distance, ASD) 3 个指标评价自动分割结果。并将基于 DenseNet56 网络的肺部 OAR 分割结果与基于 ResNet50 网络和 U-Net 网络的自动分割结果进行比较。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计学软件行 ANOVA 单因素方差分析,显著性水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

基于 DenseNet56 网络的肺部 OAR 分割结果与基于 ResNet50 网络和 U-Net 网络的自动分割结果的评价指标 Dice、HD95、ASD 分别如表 1~表 3 所示。3 种网络的平均分割时间分别为 (13.63±2.9) s、(12.86±2.7) s、(12.24±2.6) s, $P=0.57$ 。某例患者基于 DenseNet 网络 OAR 自动分割和手动分割结果对比如图 6 所示。

3 讨论

根据结果可以看到 3 种网络左肺与右肺的分割

表 1 3 种网络的 Dice 指标比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Comparison of Dice parameter among 3 networks
(Mean±SD)

网络	脊髓	心脏	右肺	左肺
DenseNet56	0.89±0.01	0.84±0.10	0.93±0.06	0.97±0.01
ResNet50	0.87±0.03	0.79±0.15	0.92±0.09	0.97±0.01
U-Net	0.86±0.05	0.82±0.12	0.92±0.07	0.96±0.02
P 值	0.255	0.752	0.904	0.141

表 2 3 种网络的 HD95 指标比较(mm, $\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of HD95 among 3 networks (mm, Mean±SD)

网络	脊髓	心脏	右肺	左肺
DenseNet56	1.85±0.36	15.95±16.0	9.48±5.50	6.97±3.41
ResNet50	2.03±0.61	20.31±12.1	12.8±12.1	7.16±2.39
U-Net	2.42±0.66	18.65±15.2	13.2±8.99	9.56±4.62
P 值	0.109	0.930	0.642	0.255

表 3 3 种网络的 ASD 指标比较(mm, $\bar{x} \pm s$)
Tab.3 Comparison of average surface distance among 3 networks (mm, Mean±SD)

网络	脊髓	心脏	右肺	左肺
DenseNet56	0.69±0.13	6.98±5.55	1.81±1.61	1.11±0.51
ResNet50	0.85±0.33	8.16±6.10	2.59±3.38	1.19±0.49
U-Net	0.86±0.26	7.52±4.65	2.55±2.82	1.72±0.60
P 值	0.304	0.900	0.789	0.053



图 6 基于 DenseNet 网络自动分割 OAR 示意图
Fig.6 DenseNet-based autosegmentation of organs-at-risk
绿色线条为手动分割轮廓,红色线条为自动分割轮廓

效果均好于脊髓与心脏,观察 CT 图像可以看出,左肺与右肺在原始图像上有明显的边界,深度学习网络比较容易提取边缘特征。而脊髓与左右肺相比,虽然有骨质结构作为支持,也有明显的纹理与边缘区分,但在影像中占的区域面积较少,影像的背景作为负样本数量远远大于脊髓正样本,正负样本不均衡导致了脊髓的勾画精度相对较低。心脏在切片的

位置处于中心,其周围有喉管食管等其他器官,影像中心脏的特征表达能力不强,因此较左肺与右肺分割结果稍差。

在9例患者OAR自动分割测试集中,FC_DenseNet网络的Dice指标与ResNet和U-Net相比平均值略微提高,方差较小,表明FC_DenseNet自动分割效果较为稳定,模型的泛化性能较好。HD95是衡量分割结果最大畸变程度的指标,其大小受到离群点数量的影响,通过观察分析,9例测试集患者中FC_DenseNet分割出的图像连续性更强,产生的离群点较少,HD95与ASD两个距离指标均优于ResNet与U-Net。由于每例患者的CT层数并不相同,其分割时间差异性较大,FC_DenseNet构建的网络提升了对每一层特征图的利用率,与ResNet和U-Net网络相比,DenseNet每例患者的分割时间平均增加1s左右。根据2017年美国医学物理家协会(American Association of Medical Physicists, AAPM)年会组织的胸部器官自动分割挑战赛报告提供的评估基准^[16],Dice值最高的器官是肺部,平均值为0.95~0.98,本研究结果与之较为一致。周正东等^[17]提出的带孔卷积块U-Net神经网络使用了54个放疗病例进行训练,完成了对肺部OAR的分割,心脏的平均Dice系数为0.92,肺部的平均Dice系数为0.97。由于选用的训练数据集不同,无法比较该方法与本文方法的优劣。但本文采用的训练病例数明显较少,FC_DenseNet在小样本的训练中特征提取能力较强,分割结果与大数据集训练模型的结果相近。Zhang等^[18]开发了基于ResNet101卷积神经网络的自动分割(Automatic Segmentation based on Convolutional Neural Network, AS-CNN)系统,左肺分割平均Dice系数为0.94,心脏平均Dice系数为0.89,右肺分割平均Dice系数为0.94,脊髓分割平均Dice系数为0.82,与该方法相比,本研究使用的模型获得的脊髓Dice系数为0.89,分割性能上明显优于AS-CNN,并且本研究使用的是FC_DenseNet网络的轻量级模型,模型结构更精简。

Zhu等^[19]提出了一种基于深度卷积的自动分割模型,对肺癌患者的CT图像进行分割,模型中使用了带有3D卷积核的U形网络,HD95为7.96~8.74 mm,ASD为1.81~2.92 mm,分割性能明显优于本研究中的DenseNet网络,原因可能是本研究中采用的DenseNet为2D模型,所提取的特征序列在空间上的连续性较差所致。

目前深度学习网络在医学图像分割主要有3个发展方向。第一个方向是不断加深网络层级与深

度,提取更深层的语义特征以获得更强的网络表达能力,或是将网络展宽增加通道数量,在同一层保证获得更多的信息例如不同频率的纹理特征、不同方向上的边界特征等。第二个方向是通过学习一个病例多个CT层面的序列关联性质,以获得更有效的空间特征提取能力,以3D U-Net为代表,以及其他的诸多衍生网络。而以DenseNet为代表的第三个方向则是通过将逐层的特征图共享,提高了特征图的利用率,以增强图像的特征表达能力,提高网络的泛化性能^[20]。

本研究结果表明,在OAR分割任务上,与ResNet50和U-Net分割效果相比,即使训练集图像数据较少,FC_DenseNet仍能有效地防止过拟合的发生,同时将不同层级的特征图反复叠加利用,在训练过程中能有效缓解训练过程中梯度消失的问题,为医学图像分割提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] VINOD S K, JAMESON M G, MIN M, et al. Uncertainties in volume delineation in radiation oncology: a systematic review and recommendations for future studies[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 121(2): 169-179.
- [2] 陈明杰. 基于深度学习的肝脏肿瘤CT图像分割方法研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2019.
CHEN M J. Research on CT image segmentation method of liver tumor based on deep learning [D]. Harbin: Harbin Engineering University, 2019.
- [3] ZHAO D, HU Q, QI L, et al. Magnetic resonance (MR) imaging for tumor staging and definition of tumor volumes on radiation treatment planning in nonsmall cell lung cancer: a prospective radiographic cohort study of single center clinical outcome [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(8): e5943.
- [4] 亢寒, 张荣国, 陈宽. 基于深度学习的医学图像分割技术[J]. *人工智能*, 2018(4): 30-37.
KANG H, ZHANG R G, CHEN K. Medical image segmentation technology based on deep learning[J]. *Artificial Intelligence*, 2018(4): 30-37.
- [5] 代成. 基于深度学习的医疗图像分割算法研究[D]. 北京: 北京邮电大学, 2019.
DAI C. Research on medical image segmentation algorithm based on deep learning [D]. Beijing: Beijing University of Posts and Telecommunications, 2019.
- [6] MAKROPOULOS A, ALJABAR P, WRIGHT R, et al. Regional growth and atlasing of the 41 developing human brain [J]. *Neuro Image*, 2016, 125: 456-478.
- [7] RONNEBERGER O, FISCHER P, BROX T. U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation [C]. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention*, 2015: 234-241.
- [8] HE K, ZHANG X, REN S, et al. Deep residual learning for image recognition [C]. *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. IEEE, 2016: 770-778.
- [9] HUANG G, LIU Z, LAURENS V D, et al. Densely connected

- convolutional networks[C]. IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. IEEE, 2017: 2261-2269.
- [10] 刘华华. 基于U-Net网络模型的医学影像分割技术[D]. 北京: 北京航空航天大学, 2019.
- LIU H H. Medical image segmentation technology based on U-Net network model[D]. Beijing: Beijing University of Aeronautics and Astronautics, 2019.
- [11] 李海鹏. 基于深度学习的边界模糊目标分割方法研究[D]. 北京: 北京航空航天大学, 2019.
- LI H P. Research on boundary fuzzy target segmentation method based on deep learning[D]. Beijing: Beijing University of Aeronautics and Astronautics, 2019.
- [12] JIAN J, XIONG F, XIA W, et al. Fully convolutional networks (FCNs)-based segmentation method for colorectal tumors on T₂-weighted magnetic resonance images[J]. Australas Phys Eng Sci Med, 2018, 41(2): 393-401.
- [13] CHEN L C, PAPANDREOU G, KOKKINOS I, et al. DeepLab: semantic image segmentation with deep convolutional nets, atrous convolution, and fully connected CRFs[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2018, 40(4): 834-848.
- [14] HAVAEI M, DAVY A, WARDE-FARLEY D, et al. Brain tumor segmentation with deep neural networks[J]. Med Image Anal, 2015, 35: 18-31.
- [15] BI L, KIM J, KUMAR A, et al. Stacked fully convolutional networks with multi-channel learning: application to medical image segmentation[J]. Vis Comput, 2017, 33(6-8): 1061-1071.
- [16] YANG J Z, VEERARAGHAVAN H, ARMATO S G 3rd, et al. Auto-segmentation for thoracic radiation treatment planning: a grand challenge at AAPM 2017[J]. Med Phys, 2018, 45(10): 4568-4581.
- [17] 周正东, 李剑波, 辛润超, 等. 基于带孔U-Net神经网络的肺癌危及器官并行分割方法[J]. 东南大学学报(自然科学版), 2019, 49(2): 231-236.
- ZHOU Z D, LI J B, XIN R C, et al. Parallel segmentation of lung cancer organs at risk based on perforated U-Net neural network[J]. Journal of Southeast University (Natural Science Edition), 2019, 49(2): 231-236.
- [18] ZHANG T, YANG Y, WANG J B, et al. Comparison between atlas and convolutional neural network based automatic segmentation of multiple organs at risk in non-small cell lung cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(34): e21800.
- [19] ZHU J H, ZHANG J, QIU B, et al. Comparison of the automatic segmentation of multiple organs at risk in CT images of lung cancer between deep convolutional neural network-based and atlas-based techniques[J]. Acta Oncol, 2019, 58(2): 257-264.
- [20] KE L R, DENG Y S, XIA W X, et al. Development of a self-constrained 3D DenseNet model in automatic detection and segmentation of nasopharyngeal carcinoma using magnetic resonance images[J]. Oral Oncol, 2020, 110: 104862.

(编辑: 薛泽玲)