

基于3D卷积网络和多模态MRI的脑胶质瘤自动分割

王瑞¹, 齐崇¹, 孟蓝熙¹, 刘志强², 李少武¹

1. 北京市神经外科研究所/首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070; 2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科, 北京 100021

【摘要】目的:基于三维(3D)卷积神经网络和多模态MRI实现脑胶质瘤的自动分割。**方法:**首先对来自BraTS2020公共数据集的369例脑胶质瘤的4个模态MRI数据进行3D剪裁、重采样、去伪影、归一化的预处理。其次将MRI数据和脑胶质瘤标注信息输入到基于U-net的3D卷积神经网络模型进行训练和测试。利用相似性系数、召回率和精确率评价整体肿瘤区域、核心肿瘤区和增强肿瘤区的分割结果。**结果:**在74例测试数据集上,整体肿瘤区域、核心肿瘤区域和增强肿瘤区域的相似系数平均值分别为0.88、0.77和0.73,中位值分别为0.90、0.84和0.81,召回率平均值分别为0.88、0.78和0.78,中位值分别为0.90、0.84和0.84,精确率平均值分别为0.89、0.83和0.75,中位值分别为0.91、0.89和0.79。**结论:**基于U-net的3D卷积神经网络在多模态MRI数据集上获得了较好的分割结果,显示其在脑胶质瘤自动分割方面的潜力,可为临床诊断分级和治疗策略选择提供参考。

【关键词】胶质瘤;自动分割;3D卷积网络;多模态MRI

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)03-0300-05

Auto-segmentation of glioma based on 3D convolutional network and multimodal MRI

WANG Rui¹, QI Chong¹, MENG Lanxi¹, LIU Zhiqiang², LI Shaowu¹

1. Beijing Neurosurgical Institute, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Department of radiotherapy, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract: Objective To realize the automatic segmentation of glioma based on 3D convolutional neural network and multimodal magnetic resonance imaging (MRI). **Methods** The 4-modal MRI data of 369 cases of gliomas from the BRATS2020 public dataset were preprocessed by 3D clipping, resampling, artifacts removal and normalization. The preprocessed MRI data and label information of glioma were input into 3D convolutional neural network based on U-net for training and testing. The segmentation results of the whole tumor region, the core tumor region and the enhanced tumor region were evaluated using Dice similarity coefficient (DSC), recall rate and precision rate. **Results** For the 74 cases in testing dataset, the mean DSC of the whole tumor region, the core tumor region and the enhanced tumor region were 0.88, 0.77 and 0.73, respectively, and the median values were 0.90, 0.84 and 0.81, respectively. The mean recall rates were 0.88, 0.78 and 0.78, respectively, and the median values were 0.90, 0.84 and 0.84, respectively. The mean precision rates were 0.89, 0.83 and 0.75, respectively, and the median values were 0.91, 0.89 and 0.79, respectively. **Conclusion** The 3D convolutional neural network based on U-net achieves good segmentation results on multimodal MRI dataset, showing its potential for automatic segmentation of glioma, and it would be beneficial for clinical use in diagnosis and treatment planning.

Keywords: glioma; automatic segmentation; 3D convolutional network; multimodal MRI

【收稿日期】2021-10-15

【基金项目】国家自然科学基金(11905295, 81901115);中国癌症基金会“北京希望马拉松”专项基金(LC2021B01)

【作者简介】王瑞,博士,讲师,主要研究方向:多模态磁共振影像, E-mail: ruiwang0903@sina.com

【通信作者】刘志强,博士,副研究员,主要研究方向:人工智能在肿瘤放射治疗中的应用, E-mail: zhiqiang.liu@cicams.ac.cn;李少武,博士,主任医师,主要研究方向:功能磁共振影像, E-mail: lys5@sina.com

前言

脑胶质瘤是最常见的由大脑和脊髓胶质细胞癌变所产生的原发性脑肿瘤,本质上是浸润性的,大多数在白质纤维附近增长,但是可以扩散到大脑的任何部分,使它们很难被发现^[1]。世界卫生组织通常将脑胶质瘤分为4级,其中I和II级被称为低级脑胶质瘤(LGG),III和IV级被称为高级脑胶质瘤(HGG),其中,IV级脑胶质瘤(GBM)进展尤其迅速、生存率很低。

磁共振成像技术(MRI)是脑胶质瘤诊断和分析的重要成像方式,具有软组织对比度好、参数多、无电离辐射等优势。相比于单模态MRI成像,多模态MRI可以为脑胶质瘤提供更多的肿瘤形态信息,为肿瘤精确分割提供基础。这些模态包括 T_1 加权像、 T_1 对比增强加权像、 T_2 加权像、 T_2 液体衰减反转恢复像和弥散张量像等。

在多模态MRI图像中准确分割脑肿瘤、病变组织的准确定位和量化计算对脑胶质瘤的诊断分级、治疗策略选择、监测肿瘤生长和预后评估等十分重要^[2]。目前,脑胶质瘤分割的金标准是通过放射科医生的手动分割,但是存在耗时、耗力、不同医生间存在差异等问题,发展脑胶质瘤的自动分割技术尤为重要。然而,由于不同脑胶质瘤患者的肿瘤位置、形状和结构是高度变化的,因此,如何利用好多模态MRI获取的丰富的脑胶质瘤形态信息,实现精确自动分割技术是具有挑战并非常有必要的。

利用多模态MRI数据的脑胶质瘤自动分割算法主要包括生成模型和分类模型^[3]。生成模型需要先验的MRI解剖结构知识,通过图像配准使用后验概率对解剖图像上每个像素进行分类,如基于atlas方法等^[4]。分类模型不需要先验的解剖结构知识,通过提取MRI图像特征而不是直接利用原始MRI图像,对解剖图像上每个像素进行分类,如基于机器学习的支持向量机^[5]、随机森林^[6]等方法。这类方法在训练分类模型前需要进行降维和图像特征提取,这个过程耗时、耗力、依赖经验,并且会因提取的特征不全面而影响分割精度。基于卷积神经网络的深度学习方法可以在训练模型的过程中实现特征的自动提取,因此在肿瘤自动分割方面应用非常有潜力^[7-8]。

U-net卷积神经网络在生物医学图像分割方面有很好的效果,它是由同样数量的下采样层和上采样层组成的网络框架,融合不同尺度特征,经过多次下采样后的低分辨率信息可以提供分割目标在整个图像中的上下文信息,而高分辨率信息能够为分割提供更加精细的特征,为精准分割提供定位依据^[9]。医学图像的相邻层具有序列信息,使用二维(2D)网络进行分割会丢弃掉部分信息,而3D卷积神经网络可以更好地捕获序列信息和空间维度特征。本研究提出了一种基于U-net结构的3D卷积神经网络模型,从脑胶质瘤患者多模态MRI图像中自动提取特征,实现脑胶质瘤的自动分割。

1 资料与方法

脑胶质瘤自动分割工作流程(图1)主要包括:(1)多模态MRI进行预处理;(2)预处理后的多模态

MRI和肿瘤分割标注输入3D卷积网络模型进行训练和验证;(3)新患者的多模态MRI进行预处理;(4)预处理后的多模态MRI输入到已经训练好的3D卷积网络模型得到分割输出结果。

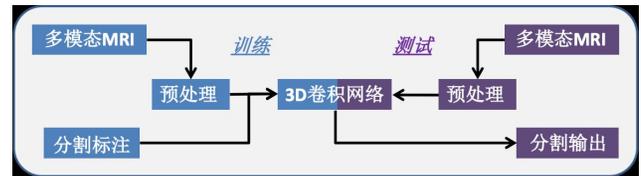


图1 基于3D卷积网络和多模态MRI的脑胶质瘤自动分割流程图

Figure 1 Flowchart of automatic segmentation of glioma based on 3D convolutional network and multimodal MRI

1.1 数据

本研究选取BraTS2020公共训练数据集^[3,10-11]对模型进行训练和测试,数据集包括369例脑胶质瘤,其中76例LGG和293例HGG。这些数据是术前MRI图像,包括 T_1 加权(T_1)、 T_1 对比增强加权(T_1C)、 T_2 加权(T_2)和 T_2 液体衰减反转恢复(FLAIR)4个模态图像(图2)。这些多模态MRI数据来自于多家单位的不同临床方案和扫描设备,所有图像数据由1~4名医生手动分割,并按照相同标注模板进行标注,这些标注结果进一步由经验丰富的神经放射科医生确认。标注区域(图2)包括增强肿瘤区域(ET-红色标注4)、瘤周水肿区域(ED-绿色标注2)、坏死和非增强肿瘤核心区域(NCR/NET-蓝色标注1)、其他非肿瘤区域(NT-标注0),这些标注被作为金标准(Ground Truth, GT)用于模型训练和测试。这些MRI数据已经与标准空间的参考图像进行配准,将颅骨剥离分离出大脑区域,并将大脑图像重新采样至 $1\text{ mm}\times 1\text{ mm}\times 1\text{ mm}$ 体素分辨率。

1.2 数据预处理

为了充分利用多模态MRI数据的3D空间维度,按照3D脑组织的边界轮廓对MRI和标注图像(mask)进行3D裁剪,并重新取样为 $128\times 128\times 128$ 的体像素。

由于运动和磁场不均匀性,会产生多模态MRI伪影,主要包括背景强度不均性和非标准MRI强度值两种伪影。应用磁场偏差修正技术修正MRI图像的背景强度不均性伪影,利用N4ITK方法^[12]进行修正。对于非标准MRI强度值伪影,采用归一化的方法如式(1)所示进行修正:

$$x_{\text{norm}} = \frac{x - \mu}{\sigma} \quad (1)$$

其中, x 表示每个模态MRI的强度值, μ 和 σ 表示MRI中整个大脑区域强度值的平均值和标准差。归一化后的强度值截断在 $[-5, 5]$ 的区间,并最终归一到 $[0, 1]$ 之间。

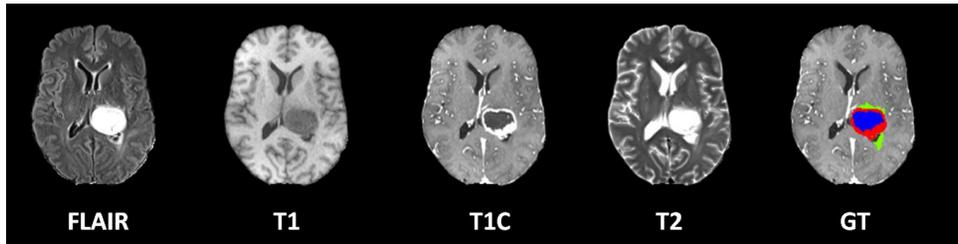


图2 脑胶质瘤多模态MRI和肿瘤标注区域

Figure 2 Multimodal MRI of glioma and labeled tumor regions

蓝色:ET;红色:NCR/NET;绿色:ED

1.3 3D卷积网络模型

本研究采用基于U-net的3D卷积网络结构^[13],如图3所示。相比于U-net网络,本研究采用的网络在不同维度上结合了多个分割特征,应用元素求和将分割特征从网络结构的一个阶段传递到另一个阶段,在下采样过程中采用残差卷积网络的形式,经过

多次下采样后的低分辨率信息,可以提供分割目标在整个图像中的上下文信息,这个特征有助于物体的类别判断,上采样过程中结合不同尺度的特征为分割提供了更加精细的定位依据,整合不同尺度的分割层连接网络输出实现深度监督。

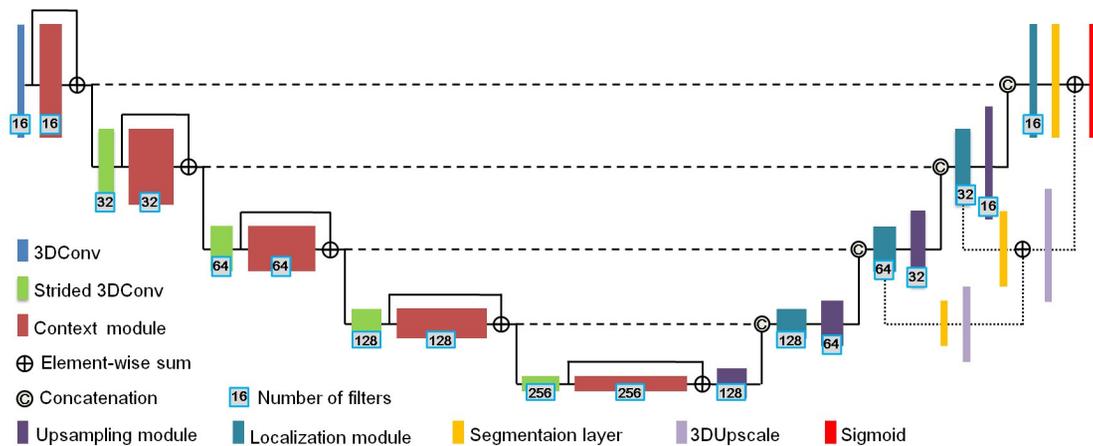


图3 基于3D卷积网络的脑胶质瘤自动分割网络模型

Figure 3 Automatic segmentation network model of glioma based on 3D convolution network

网络模型结构解释如下:3DConv包括3D卷积+归一化 InstanceNormalization+激活函数 LeakyReLU,其中卷积核是3×3×3。Strided 3DConv表示步长是(2, 2, 2)的3DConv。Context module包括3DConv+随机关闭部分训练节点 SpatialDropout3D+3DConv。Upsampling module包括3D上采用 UpSampling3D+3DConv。Localization module包括3DConv+卷积核是1×1×1的3DConv。Segmentation layer包括卷积核是1×1×1的3DConv。3DUpscale包括3D上采用 UpSampling3D。Sigmoid是分类器函数。

1.4 训练和测试

随机选取64%的训练样本(training)、16%的验证样本(validation)和20%的测试样本(testing)训练模型。考虑4个MRI模态的整个脑部区域,网络模型

的输入数据维度是4×128×128×128,模型训练参数batchsize设置为2,选择adam优化器沿着梯度下降的方向优化模型,每迭代2个训练样本更新一次优化权重,最大迭代次数epochs设置为200,初始学习率(learning rate, lr)设置为5e-4。

本研究采用多类相似系数Dice作为损失函数,如公式(2)所示,此损失函数具有可微分性,可以整合到模型的训练框架里。

$$\text{Loss}_{\text{Dice}} = -\frac{1}{|C|} \sum_{c \in C} \frac{2 \sum_i x_i^c y_i^c}{\sum_i x_i^c + \sum_i y_i^c} \quad (2)$$

其中,x是经过网络分类器输出的肿瘤分割,y是编码的金标准GT肿瘤分割标记,i是x和y包括的像素数量,c∈C是分类的种类,C是分类数量。

训练过程中随着迭代次数增加,自动调整学习

率 lr ,即训练迭代10次以后,验证数据集上的损失函数不再减小,学习率 lr 减小为原来的一半。考虑有限的数据样本可能出现过拟合现象,训练过程中应用数据扩增和Early-Stopping技术。数据扩增是训练过程中将数据进行随机3D翻转增加训练数据的多样性,Early-Stopping是训练迭代20次后,验证数据集上的损失函数不再减小,停止继续迭代,保留在验证数据集上损失函数最小的模型作为最终的模型。

对于新测试例,将患者的多模态MRI经过1.2中的预处理后输入已经训练好的3D卷积网络模型,便可以得到肿瘤的自动分割结果。

1.5 评价指标

分割结果的评价基于3个指标,即相似性系数(Dice Similarity Coefficient, DSC)、召回率(Recall)和精确率(Precision)。对整体肿瘤区域(包括ET、ED和NCR/NET)、核心肿瘤区(包括NCR/NET和ET)和增强肿瘤区(ET)分别计算3个评价指标。

DSC表示对象间的相似程度,主要用于评价分割出的肿瘤区域 O 与专家标记的金标准实际肿瘤区域 G 的空间重叠情况,如公式(3)所示:

$$DSC = \frac{2 \times |G \cap O|}{|G| + |O|} \quad (3)$$

召回率是指分割正确的肿瘤区域占实际肿瘤区域的比例,评价的是分割算法分割出脑胶质瘤的能力,如公式(4)所示:

$$Recall = \frac{|G \cap O|}{|G|} \quad (4)$$

精确率是指分割正确的肿瘤区域占分割肿瘤区域的比例,评价的是分割算法正确分割出脑胶质瘤的能力,如公式(5)所示:

$$Precision = \frac{|G \cap O|}{|O|} \quad (5)$$

2 结果

本研究的测试数据集包括随机选出的74例脑胶质瘤样本,其中HGG为57例,LGG为17例。图4是3D卷积网络模型分割出的HGG与LGG的定性结

果,整个分割区域中绿色区域为瘤周水肿区(ED),红色区域为增强肿瘤区域(ET),蓝色区域为坏死和非增强肿瘤核心区域(NCR/NET),可以看出网络模型的自动分割能力很强,自动分割的结果与专家分割的GT一致性很好。

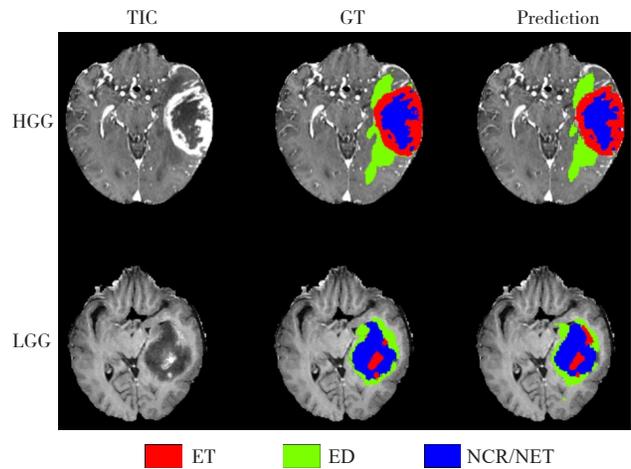


图4 基于3D卷积网络的脑胶质瘤自动分割结果实例
Figure 4 Examples of automatic segmentation results of glioma based on 3D convolutional network

图5是在测试数据集上脑胶质瘤不同区域的分割结果的箱式图。整体而言,测试数据集上整体肿瘤区域、核心肿瘤区域和增强肿瘤区域的DSC平均值分别为0.88、0.77和0.73,Recall平均值分别为0.88、0.78和0.78,Precision平均值分别为0.89、0.83和0.75;测试数据集上整体肿瘤区域、核心肿瘤区域和增强肿瘤区域的DSC中位值分别为0.90、0.84和0.81,Recall中位值分别为0.90、0.84和0.84,Precision中位值分别为0.91、0.89和0.79。

3 讨论

脑胶质瘤的分割为诊断分级和治疗策略选择提供重要信息,自动分割技术的发展可以解决脑胶质瘤分割耗时耗力和依赖医生经验的问题。相比于传统的生成模型和分类模型自动分割技术,基于卷积神经网络的深

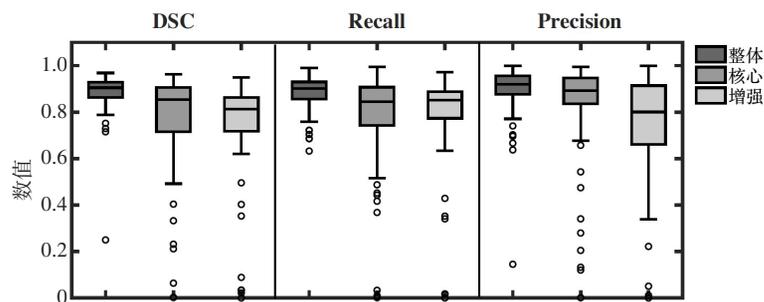


图5 脑胶质瘤不同区域分割结果箱式图
Figure 5 Box plots of the segmentation results of different regions of glioma

度学习方法是近几年的研究热点,非常具有潜力。本研究将基于U-net的3D卷积神经网络应用在多模态MRI数据上实现了脑胶质瘤的自动分割,具有对HGG、LGG同时进行自动分割的能力。本研究利用的BraTS2020数据集是目前公开可以利用的最新的多模态MRI数据样本,包括的数据最多,是测试自动分割算法的优质数据库。本研究应用的网络模型在形式上看类似于U-net网络结构,但从细微结构上看使用了大量的残差网络微结构ResNet,即在下采样过程中使用了残差网络结构,可以更好地保留肿瘤区域空间结构特征,并且应用3D网络模型不但融合了不同尺度的多模态MRI特征,而且捕获了更多空间维度特征,模型优化迭代过程中利用多类相似系数Dice作为损失函数,其直接与最后的评价指标相关。

不同研究者利用深度学习网络在脑胶质瘤自动分割方面进行了不同的探索。Naser等^[14]利用2D的U-net网络,在110例5折交叉验证数据集上,考虑FLAIR模态作为输入,实现对整体肿瘤区域的分割结果DSC平均值为0.84。Buda等^[15]同样利用2D的U-net网络,在110例22折交叉验证数据集上,考虑3个模态MRI图像数据作为输入,实现对整体肿瘤区域的分割结果DSC平均值为0.82。Hussain等^[16]利用2D深度卷积网络,在BraTS2013和BraTS2015数据集上,考虑4个模态MRI数据作为输入,实现对整体肿瘤区域的最好分割结果DSC平均值为0.87。Pereira等^[17]利用2D卷积网络,在BraTS2013和BraTS2015数据集上,考虑4个模态MRI数据作为输入,实现对整体肿瘤区域的分割结果DSC平均值分别为0.84和0.78。与前述研究相比,本研究在BraTS2020数据集上,考虑4个模态MRI数据作为模型输入,实现对整体肿瘤区域的分割结果DSC平均值为0.88。本研究用的数据是目前公开可以利用的最新数据,虽然与其他研究者用的数据不同,但存在部分重叠,初步结果表明与其他研究者的结果相近甚至更好。

本研究利用最新的BraTS2020公开数据集,应用基于U-net的3D卷积神经网络在多模态MRI上实现了对HGG、LGG的自动分割。网络模型不局限于对脑胶质瘤的自动分割,如果有可以利用的训练数据,同样可以实现对其他不同肿瘤的自动分割,同时可以应用在更多的医学图像处理领域,如应用在肿瘤放射治疗中基于多模态MRI的肿瘤靶区、危及器官的自动分割等^[18]。

【参考文献】

- [1] INDA M M, BONAVIA R, SEOANE J. Glioblastoma multiforme: a look inside its heterogeneous nature[J]. *Cancers*, 2014, 6(1): 226-239.
- [2] MAHAJAN A, MOIYADI A V, JALALI R, et al. Radiogenomics of glioblastoma: a window into its imaging and molecular variability[J]. *Cancer Imaging*, 2015. DOI:10.1186/1470-7330-15-s1-p14.
- [3] MENZE B H, JAKAB A, BAUER S, et al. The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (BRATS) [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2015, 34(10): 1993-2024.
- [4] PRASTAWA M. A brain tumor segmentation framework based on outlier detection*1[J]. *Med Image Anal*, 2004, 8(3): 275-283.
- [5] BAUER S, NOLTE L P, REYES M. Fully automatic segmentation of brain tumor images using support vector machine classification in combination with hierarchical conditional random field regularization [EB/OL]//Lecture notes in computer science (including subseries lecture notes in artificial intelligence and lecture notes in bioinformatics). http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-23626-6_44.
- [6] TUSTISON N J, SHRINIDHI K L, WINTERMARK M, et al. Optimal symmetric multimodal templates and concatenated random forests for supervised brain tumor segmentation (simplified) with ANTSR [J]. *Neuroinformatics*, 2015, 13(2): 209-225.
- [7] HAVAEI M, DAVY A, WARDE-FARLEY D, et al. Brain tumor segmentation with deep neural networks[J]. *Med Image Anal*, 2017, 35: 18-31.
- [8] CHEN H, QIN Z, DING Y, et al. Brain tumor segmentation with deep convolutional symmetric neural network[J]. *Neurocomputing*, 2020, 392: 305-313.
- [9] RONNEBERGER O, FISCHER P, BROX T. U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation [EB/OL]//Lecture notes in computer science (including subseries lecture notes in artificial intelligence and lecture notes in bioinformatics). http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4_28.
- [10] BAKAS S, AKBARI H, SOTIRAS A, et al. Advancing the cancer genome atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features[J]. *Sci Data*, 2017, 4(1): 170117.
- [11] BAKAS S, REYES M, JAKAB A, et al. Identifying the best machine learning algorithms for brain tumor segmentation, progression assessment, and overall survival prediction in the BRATS challenge [J]. *ArXiv*, 2018. <http://arxiv.org/abs/1811.02629>.
- [12] TUSTISON N J, AVANTS B B, COOK P A, et al. N4ITK: improved N3 bias correction[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2010, 29(6): 1310-1320.
- [13] KAYALIBAY B, JENSEN G, VAN DER SMAGT P. CNN-based segmentation of medical imaging data[J]. *ArXiv*, 2017. <http://arxiv.org/abs/1701.03056>.
- [14] NASER M A, DEEN M J. Brain tumor segmentation and grading of lower-grade glioma using deep learning in MRI images[J]. *Comput Biol Med*, 2020, 121: 103758.
- [15] BUDA M, SAHA A, MAZUROWSKI M A. Association of genomic subtypes of lower-grade gliomas with shape features automatically extracted by a deep learning algorithm[J]. *Comput Biol Med*, 2019, 109: 218-225.
- [16] HUSSAIN S, ANWAR S M, MAJID M. Segmentation of glioma tumors in brain using deep convolutional neural network [J]. *Neurocomputing*, 2018, 282: 248-261.
- [17] PEREIRA S, PINTO A, ALVES V, et al. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2016, 35(5): 1240-1251.
- [18] Anonymous. TCGA-LGG - the cancer imaging archive (TCIA) public access-cancer imaging archive wiki [EB/OL]. <https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/TCGA-LGG>.

(编辑:黄开颜)