

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2023.03.002

医学放射物理

构建混合多尺度神经网络自动分割 Graves 眼病的放疗临床靶区

张盛元^{1,2}, 何奕松³, 罗勇³, 勾成俊², 傅玉川³, 吴章文²

1. 陕西省肿瘤医院放疗科, 陕西 西安 710061; 2. 辐射物理及技术教育部重点实验室/四川大学原子核科学技术研究所, 四川 成都 610064; 3. 四川大学华西医院放疗科, 四川 成都 610041

【摘要】目的:构建混合多尺度神经网络(HMnet)实现放疗临床靶区的自动勾画,提供一个高精度的CT影像自动分割模型。**方法:**HMnet是一种端到端的卷积神经网络,使用深度残差网络提取特征,由4个不同内核的卷积层组成的多尺度特征融合模块进行处理,以适应不同尺度大小的临床靶区;再引入注意力残差模块对多尺度特征融合模块输出的有效特征进行强化。共采用117例Graves眼病病例的CT影像数据和临床靶区轮廓训练和评估HMnet,选择骰子相似系数(DSC)、95%豪斯多夫距离(95HD)作为评估指标。**结果:**采用HMnet进行Graves眼病放疗临床靶区自动勾画的DSC为0.8749, 95HD为2.5254 mm,均优于Unet、Vnet、ResAttUnet3D网络,也优于同一位医生两次勾画结果的平均DSC。**结论:**HMnet能准确实现Graves眼病放疗临床靶区的自动勾画,可提高放疗医生的工作效率及勾画的一致性。

【关键词】Graves眼病;混合多尺度神经网络;图像分割;深度学习

【中图分类号】R319;R811.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)03-0267-05

Construction of a hybrid multi-scale neural network for auto-segmentation of the clinical target areas in Graves' ophthalmopathy

ZHANG Shengyuan^{1,2}, HE Yisong³, LUO Yong³, GOU Chengjun², FU Yuchuan³, WU Zhangwen²

1. Department of Radiation Oncology, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710061, China; 2. Key Laboratory of Radiation Physics and Technology of Ministry of Education/Institute of Nuclear Science and Technology, Sichuan University, Chengdu 610064, China; 3. Department of Radiation Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To construct a hybrid multi-scale neural network (HMnet) to automatically delineate the clinical target volumes (CTV) for providing a high-precision model for the auto-segmentation in CT images. **Methods** HMnet which was an end-to-end convolutional neural network used the deep residual network to extract features, carried out feature processing with multi-scale feature fusion module composed of 4 convolution layers of different cores to adapt to the clinical target volumes of different scales, and introduced the attention residual module to enhance the effective features output by the multi-scale feature fusion module. HMnet was trained and tested using the CT data and CTV contours from 117 cases of Graves' ophthalmopathy. The Dice similarity coefficient (DSC) and 95% Hausdorff distance (95HD) were selected as evaluation metrics. **Results** HMnet (DSC=0.8749, 95HD=2.5254 mm) outperformed Unet, Vnet and ResAttUnet3D, and the DSC of HMnet was also higher than the average DSC of two delineation results from the same oncologists. **Conclusion** HMnet can accurately achieve the automated CTV segmentation in Graves' ophthalmopathy, and its clinical application can improve the efficiency of oncologists and the consistency of delineation.

Keywords: Graves' ophthalmopathy; hybrid multi-scale neural network; image segmentation; deep learning

前言

在放疗中,临床靶区和危及器官的勾画是一项费

时费力的工作,且勾画结果在观察者之间和观察者内部均有较大的差异^[1]。人工智能技术的发展为减少勾画的主观误差提供了可能,目前开发了大量基于深度学习的神经网络系统来帮助放疗医生分割临床靶区^[2],其中具有代表性的FCN^[3]和Unet^[4]卷积神经网络在医学图像分割中表现突出。蒋家良等^[5]提出一种基于FCN8s的堆叠式网络,借助重要危及器官的影像信息对临床靶区进行自动分割,得到很好的结果。Chen等^[6]在U型网络的基础上,引入级联思想,提出2D网络和3D网络

【收稿日期】2022-10-20

【基金项目】国家重点研发计划(2016YFC0105103)

【作者简介】张盛元,硕士,研究方向:辐射物理与医学物理, E-mail: zsy109@stu.scu.edu.cn

【通信作者】吴章文,研究员,研究方向:辐射物理与医学物理, E-mail: wuzhangwen@scu.edu.cn

相结合的方法,在胰腺分割中取得出色的成绩。尽管以上结果表明FCN和Unet及其衍生网络在放疗靶区勾画中有较好的结果,但是在网络结构中提取特征的模块相对较浅,这可能会限制网络性能。为了对放疗临床靶区进行精准分割,受注意力模型^[7]和残差网络^[8]的启发,本研究在Unet的基础上设计一种由注意力残差模块(Attention Residual Module, ATT)和多尺度特征融合模块(Multi-Scale Feature Fusion Module, MS)组成的混合多尺度神经网络(Hybrid Multiscale Neural Network, HMnet),其中,ATT的引入是为了更好地学习MS输出的特征,强化局部有效特征;而MS由4个不同内核的卷积层组成,可获取CT图像不同维度的特征,适应不同比例临床靶区。

本研究基于HMnet深度学习方法构建靶区自动勾画模型,选取Graves眼病(Graves' Ophthalmopathy, GO)作为研究对象^[9],通过MS和ATT学习CT图像中的GO临床靶区多维度特征,实现端到端的精准分割,并将网络预测轮廓与手动勾画轮廓间的差异与两位医生两次勾画轮廓间的差异进行对比,检验HMnet的稳定性和可靠性。

1 材料与方法

HMnet深度学习方法建立的自动勾画模型是一种2D卷积神经网络。HMnet由编码器和解码器组成,在编码器部分,引入残差结构^[8](Resblock, RES),使用InstanceNormalization^[10]、归一化方法、Relu激活函数,通过调节卷积步长来完成图像降维的操作;在解码器部分,引入一种ATT来提高网络对目标区域的定位分割能力,借助转置卷积完成网络对图像的解码。然后通过MS连接编码器和解码器,同时提高对图像的特征提取,结构见图1。

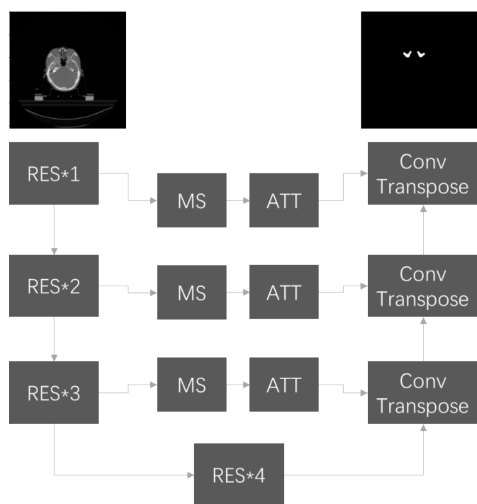


图1 HMnet结构图

Figure 1 Framework of HMnet

1.1 MS

MS的设计思路来源于Inception^[11]结构,该模块使用不同内核大小卷积运算来处理特征。在卷积神经网络中,目标特征的提取是通过逐层抽象的方法完成的,其中一个很重要的概念就是感受野,多尺度模型可为网络提供更大的感受野,适当的感受野可提高网络收敛速度和分割性能,PSPNet^[12]和CENet^[13]网络中均通过增加模型的感受野来提高网络性能。

MS如图2a所示,包括4个并行的分支结构,分别为1×1、3×3、5×5、7×7卷积,步长为1的卷积核,不同卷积核大小的卷积捕捉不同尺度的特征,最后为识别不同比例的对象,更好地重用特征信息,借助串联组合的方法对4个通道进行组合。为了保证串联组合中保持特征维度不变,利用1×1卷积运算减少每个卷积操作中输出的通道数。

1.2 ATT

ATT可更好地学习MS输出的特征,将局部有效特征进行强化。具体结构见图2b,ATT借鉴了注意力方法^[7],每个注意力模块都分为两个支路:主干支路和门控支路,主干支路由两个残差层构成,门控支路使用U型结构来学习,输出是主干分支输出特征 $R(x)$ 相同的 $M(x)$,门控支路输出的结果作为主干分支的控制门,过滤无效的信息,强化重要信息,最后形成ATT的输出,公式如下:

$$ATT_i(x) = (1 + R_i(x)) \times M_i(x) \quad (1)$$

1.3 数据集

GO是一种眼眶自身免疫性疾病。在中、重度GO患者治疗中,低累计照射量(10 Gy)的眼眶放疗(Orbital Radiotherapy, OR)被证实治疗效果显著,能极大地缓解患者的病症,提高患者的生活质量^[14-16]。在OR中,临床靶区主要包括眼外肌和眼眶后脂肪^[9]。虽然GO的临床靶区较小,但由于其位置靠近晶状体、视神经等危及器官,因此准确地勾画临床靶区和危及器官对于提高放疗效果、降低对正常组织的毒性具有重要意义^[17]。

本研究采用2017~2019年在四川大学华西医院接受放疗的117例中、重度GO患者CT图像数据。均由CT模拟定位机(SOMATOM Definition AS 128排SIEMENS,德国)扫描,图像分辨率为512×512,CT层厚均为3 mm,体素间距为0.91~0.97。在该数据集中随机抽选80例作为训练集,20例作为验证集,其余17例作为测试集。均由一位放疗医生手动勾画GO靶区,且勾画区域得到两位放疗医生的确认,以此作为临床靶区勾画标准,记为GT(Ground Truth)。为了研究医师间的勾画差异,另外两位医生分别对测试

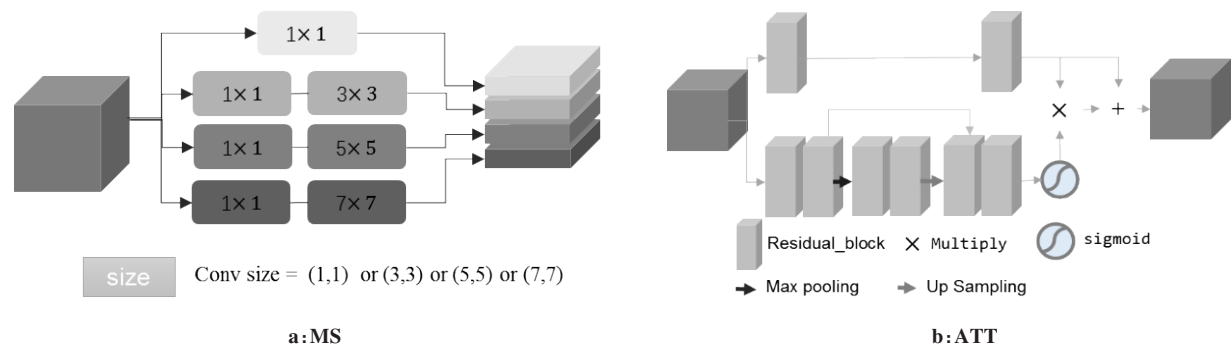


图2 HMnet中使用的MS和ATT结构图

Figure 2 Structure diagrams of MS and ATT modules used in HMnet

集病例展开两次重复性手动勾画,分别记为B1、B2、C1、C2。

1.4 图像预处理方法

基于深度学习的图像分割任务,最终的输出结果和输入图像的质量是密切相关的。对于卷积神经网络而言,区分CT图像中具有相似灰度值、形状和纹理的组织也较为困难,另外医学图像本身会由于设备或成像参数不同而导致图像之间存在较大的差异^[18]。

本研究使用图像重采样和直方图增强的方法,对图像进行更好的归一化和增强。在对数据样本进行分析的基础上,选取固定区域大小为399 mm×250 mm×250 mm的体元,采用最近邻插值的方法进行图像重采样, HMnet输入为(None, 128, 128)。本研究使用直方图增强中的对比自适应直方图均衡化算法,对比其他图像增强方法,此方法可以提高原始CT的图像质量,大大改善边界信息^[19]。

1.5 训练过程

首先利用大津算法^[20]得到人体外轮廓,平移图像,使外轮廓中心和图像中心重合,然后将预处理后的体积图像输入到深度学习网络中,以获得初始结果,设定阈值为0.5进行二值化处理,最后以其最大连通区域作为最终结果。

本研究中的所有网络均在 Tensorflow2.3 搭建,优化器使用 Adam,使用 DSC 损失函数,迭代次数为150,学习率预设值均为0.001,若20次迭代 Loss 不更新,则将学习率修正为原来的0.1倍,在 NVIDIA Geforce RTX 2080Ti 上训练并完成测试。

1.6 评价指标

为衡量不同分割方法的轮廓一致性,必须引入定量的评价参数。本研究采用骰子相似系数(Dice Similarity Coefficient, DSC)和95%豪斯多夫距离(95% Hausdorff Distance, 95HD)来评估模型对测试集分割的精准度^[21]。

DSC 表示两个结构之间的空间重叠率,公式如下:

$$DSC = \frac{2|Pr \cap GT|}{|Pr| + |GT|}$$
 (2)

其中,Pr为预测结果,GT为真实标签。

HD表示两个边界之间的距离。95HD是一个稳健的变量,即第95百分位的边界距离,可以减少异常值引起的误差,公式如下:

$$h(Pr, GT) = \max(\min(|c - g|)), c \in Pr, g \in GT$$
 (3)

$$95HD(C, GT) = 95\% \max(h(Pr, GT), h(GT, Pr))$$
 (4)

2 结果

2.1 不同网络分割结果的比较

基于 HMnet 的 GO 临床靶区分割结果与基于 Unet^[4]、Vnet^[22]和 ResAttUnet3D^[7]自动分割结果的比较见表1。其中, HMnet 的 DSC 和 95HD 均优于其他网络。图3为各网络对测试集中一例患者临床靶区的分割结果,随机选取了其中两层横断面作为展示,记为图A和图B。

表1 不同分割方法结果的比较

Table 1 Comparison of segmentation results with different methods

网络名称	DSC	95HD/mm
Unet	0.810 5±0.024 1	3.280 9±1.099 9
Vnet	0.837 2±0.023 8	2.764 3±0.964 3
ResAttUnet3D	0.855 0±0.018 8	2.969 0±1.661 1
HMnet	0.874 9±0.020 5	2.525 4±0.676 7

2.2 消融研究结果

表2列出了针对 HMnet 中的 MS 和 ATT 所进行的消融研究结果。实验中 without MS 网络是用跳跃连接代替 MS 模块,而 without ATT 网络则是用 1×1 卷积代替 ATT 模块。使用与 HMnet 训练相同的损失函

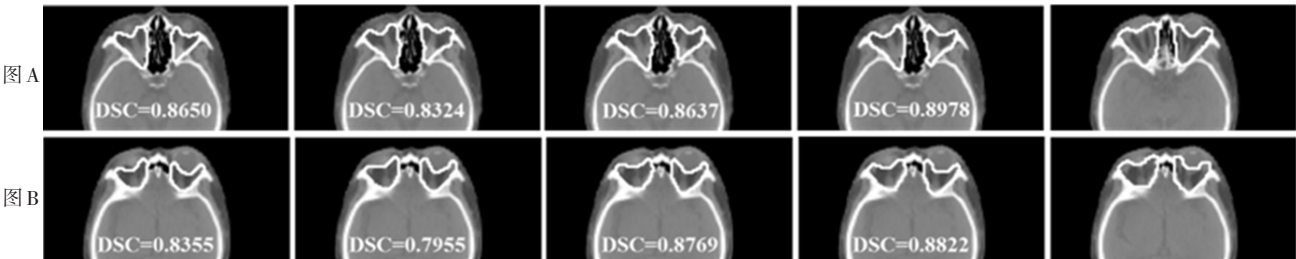


图3 不同分割方法的轮廓比较

Figure 3 Comparisons of contours obtained by different methods

数、优化器和批次大小等参数训练 without MS 网络，可以看出深度学习网络中加了 MS 模块后，DSC 增加 2.68%，95HD 减小 3.24%，网络性能均显著提高，网络分割性能显著增强。对于 HMnet 中 ATT 对网络的影响，使用相同的训练方法，增加 ATT 的 HMnet 网络结果的 DSC 值为 0.874 9，95HD 为 2.525 4，相较于 without ATT 网络结果，增加 ATT 的网络结构获得了更高的 DSC 值和更低的 95HD。

表 2 HMnet 中各模块的贡献

Table 2 Contribution of each modules in HMnet

模块	DSC	95HD/mm
without MS	0.852 1±0.015 5	2.610 0±0.542 7
without ATT	0.864 6±0.027 1	2.548 8±0.671 5
HMnet	0.874 9±0.020 5	2.525 4±0.676 7

2.3 观察者间的勾画差异

表 3 列出了两位放疗医生 (B、C 医生) 对测试集病例展开两次重复性手动勾画的结果，其中，皮尔逊相关系数 (Pearson Correlation Coefficient, PPMCC) 由医生两次勾画轮廓的 DSC 结果计算得出。两位医生在 GO 临床靶区的勾画结果相较于 GT 的平均 DSC 为 0.837 8，平均 95HD 为 3.088 7。其中 C 医生勾画最稳定，相较于 GT，两次勾画的平均 DSC 分别为 0.842 3 和 0.842 1，平均 95HD 分别为 2.986 4 和 2.929 7，经过统计学分析，C 医生勾画两次轮廓 DSC 结果的皮尔逊相关系数为 0.952，为极度相关程度。B 医生勾画相较于 GT 差异较大，最小平均 DSC 系数为 0.830 0，最大平均 95HD 为 3.303 1，皮尔逊相关系数为 0.550，为中等程度相关。医生之间对 GO 临床靶区的勾画有一定的差异性，而且就单一医生而言，勾画轮廓的误差也较大。图 4 展示了 HMnet 与医生多组勾画结果 DSC 系数的比较，可以直观地判断各组结果的离散分布，其中 HMnet 相较于医生呈现出了更高的一致性。

表 3 两位放疗医生勾画结果

Table 3 Segmentation results obtained by two oncologists

放疗医生	DSC	95HD/mm
B1	0.830 0±0.030 1	3.303 1±0.769 7
B2	0.837 1±0.027 7	3.135 4±0.784 1
C1	0.842 3±0.030 1	2.986 4±0.260 7
C2	0.842 1±0.030 7	2.929 7±0.355 5
平均值	0.837 8	3.088 7

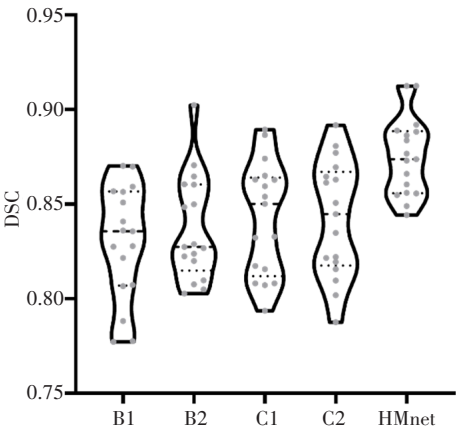


图 4 HMnet 和两位放疗医生勾画结果的小提琴图

Figure 4 Violin plots of HMnet and two oncologists

灰点表示测试集中每个病例勾画的 DSC 结果

3 讨论和结论

随着放疗技术的发展，精准放疗对靶区及危及器官勾画的准确性要求越来越高，但是放疗医生手动勾画耗时长，且不同医生勾画水平也存在一定的差异，借助自动勾画软件不仅能精准勾画靶区及危及器官，还可以减少放疗医生手动勾画不确定性的影响。

目前实际的临床工作中常用的自动勾画工具是基于图谱的自动勾画 (Atlas-Based Automatic Segmentation, ABAS) 方法。吴昕等^[23]使用 ABAS 方法自动勾画了鼻咽癌靶区，并与放疗医生手动勾画

进行比较,得到前者更准确、更高效的结论。虽然ABAS的使用已取得不错的进展,但由于其单一的勾画模式和模板的局限性,不同患者之间解剖结构难以得到很好的匹配,但在实际操作中通过修改ABAS的方式仍可以节省大量的时间。

近年来,基于深度学习的自动分割方式已得到迅速发展,在准确性和时效性上都有了不小的提高。如康盛伟等^[24]对头颈部小体积危及器官的自动勾画;Qiu等^[25]通过多任务边缘感知学习提高海马体分割的准确性;Xu等^[26]提出了端到端的神经网络实现了胃癌临床靶区精准分割;值得一提的是,Nikolov等^[27]使用3DU-Net完成了对头颈部危及器官的勾画,在庞大的数据集支撑下,使得他们的网络模型的预测能力可以与专家的手动勾画结果媲美。

本研究在Unet的基础上,提出一种结合多尺度和注意力方法的深度学习分割模型。这种结合的模式使网络在获取特征维度多样性的同时,最大限度保留重要特征信息。实验结果表明,该网络可以高效、准确地完成GO放疗临床靶区自动勾画,相较于Unet、Vnet、ResAttUnet3D在DSC上均有大幅提高。与两位医生的勾画结果相比,网络勾画结果更加稳定、准确。未来的研究将进一步考虑将其应用于日常临床中,方便放疗医生对GO放疗临床靶区进行勾画。此外,除了GO的放疗临床靶区,未来也将对其他疾病的放疗临床靶区及危及器官展开研究。

【参考文献】

- [1] Hong T, Tome W, Chappell R, et al. Variations in target delineation for head and neck IMRT: a international multi-institutional study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60: S157-S158.
- [2] 傅玉川, 余行. 医学影像自动分割技术在放射治疗中的应用及发展趋势[J]. 中国医疗器械杂志, 2020, 44(5): 420-424.
- [3] Fu YC, Yu H. Application and development trend of medical image automatic segmentation technology in radiation therapy[J]. Chinese Journal of Medical Instrumentation, 2020, 44(5): 420-424.
- [4] Shelhamer E, Long J, Darrell T. Fully convolutional networks for semantic segmentation[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2017, 39(4): 640-651.
- [5] 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. Berlin: Springer, 2015: 234-241.
- [6] 蒋家良, 周莉, 何奕松, 等. 利用堆叠式神经网络提高格蕾丝眼病放疗靶区的自动勾画精度[J]. 生物医学工程学杂志, 2020, 37(4): 670-675.
- [7] Jiang JL, Zhou L, He YS, et al. Using stacked neural network to improve the auto-segmentation accuracy of Graves' ophthalmopathy target volumes for radiotherapy [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2020, 37(4): 670-675.
- [8] Chen H, Wang X, Huang Y, et al. Harnessing 2D networks and 3D features for automated pancreas segmentation from volumetric CT images [C]//Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention-MICCAI 2019, Lecture Notes in Computer Science. Cham: Springer, 2019.
- [9] Fei W, Jiang M, Chen Q, et al. Residual attention network for image classification[C]//2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Hawaii: IEEE, 2017.
- [10] He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition [C]//2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Las Vegas: IEEE, 2016.
- [11] Zeng L, Xie XQ, Li CH, et al. Clinical study of the radiotherapy with EDGE accelerator in the treatment of the moderate and severe thyroid associated ophthalmopathy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(8): 3471-3477.
- [12] Ulyanov D, Vedaldi A, Lempitsky V. Instance normalization: the missing ingredient for fast stylization[J]. arXiv: 1607.08022v3, 2017.
- [13] Szegedy C, Wei L, Jia Y, et al. Going deeper with convolutions[C]//2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Boston: IEEE, 2015.
- [14] Zhao H, Shi J, Qi X, et al. Pyramid scene parsing network[J]. arXiv: 1612.01105, 2016.
- [15] Gu Z, Cheng J, Fu H, et al. CE-Net: context encoder network for 2D medical image segmentation[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2019, 38(10): 2281-2292.
- [16] Zygulska A. Radiotherapy in the treatment of Graves ophthalmopathy-to do it or not?[J]. J Ocul Biol Dis Infor, 2009, 3(1): 1-11.
- [17] Weissmann T, Lettmaier S, Donaubaue AJ, et al. Low- vs. high-dose radiotherapy in Graves' ophthalmopathy: aretrospective comparison of long-term results[J]. Strahlenther Onkol, 2021, 197(10): 885-894.
- [18] Anagnostis P, Adamidou F, Poulasouchidou M, et al. Severe eyelid oedema in Graves' ophthalmopathy[J]. BMJ J, 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-010305corr1.
- [19] Brouwer CL, Steenbakkers R, van den Heuvel E, et al. 3D variation in delineation of head and neck organs at risk[J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 9.
- [20] Kim YJ, Lee HJ, Kim KG, et al. The effect of CT scan parameters on the measurement of CT radiomic features: a lung nodule phantom study [J]. Comput Math Method Med, 2019, 2019: 1-12.
- [21] Men K, Chen X, Zhang Y, et al. Deep deconvolutional neural network for target segmentation of nasopharyngeal cancer in planning computed tomography images[J]. Front Oncol, 2017, 7: 315.
- [22] Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms[J]. IEEE Trans Syst Man Cybernetics, 2007, 9(1): 62-66.
- [23] 何奕松, 蒋家良, 余行, 等. 影像分割中Dice系数和Hausdorff距离的比较[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(11): 1307-1311.
- [24] He YS, Jiang JL, Yu H, et al. Comparison of Dice coefficient and Hausdorff distance in image segmentation [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2019, 36(11): 1307-1311.
- [25] Milletari F, Navab N, Ahmadi SA. V-Net: fully convolutional neural networks for volumetric medical image segmentation[C]//2016 Fourth International Conference on 3D Vision. Stanford: IEEE, 2016.
- [26] 吴昕, 刘磊, 肖江洪, 等. 鼻咽癌靶区的自动勾画评价[J]. 四川医学, 2015, 36(6): 762-766.
- [27] Wu X, Liu L, Xiao JH, et al. Automatic target delineation evaluation of nasopharyngeal carcinoma[J]. Sichuan Medical Journal, 2015, 36(6): 762-766.
- [28] 康盛伟, 吴骏翔, 唐斌, 等. 深度卷积神经网络在头颈部肿瘤小体积危及器官自动勾画中的应用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(8): 571-577.
- [29] Kang SW, Wu JX, Tang B, et al. Application of automatic small volume organ at risk segmentation based on deep convolution neural network in 250 cases of head and neck tumors[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2022, 29(8): 571-577.
- [30] Qiu Q, Yang Z, Wu S, et al. Automatic segmentation of hippocampus in hippocampal sparing whole brain radiotherapy: a multimilask edge-aware learning[J]. Med Phys, 2021, 48(4): 1771-1780.
- [31] Xu L, Hu J, Song Y, et al. Clinical target volume segmentation for stomach cancer by stochastic width deep neural network[J]. Med Phys, 2021, 48(4): 1720-1730.
- [32] Nikolov S, Blackwell S, Mendes R, et al. Deep learning to achieve clinically applicable segmentation of head and neck anatomy for radiotherapy[J]. arXiv: 1809.04430v3, 2018.

(编辑:谭斯允)