

基于nnU-Net的宫颈癌近距离治疗中高危临床靶区及危及器官的自动勾画

张丹凤¹, 蒋俊¹, 吴昊天², 裴曦², 汪志¹

1. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤放疗科, 安徽 合肥 230022; 2. 安徽慧软科技有限公司, 安徽 合肥 230088

【摘要】目的:基于一种深度学习卷积神经网络模型(nnU-Net)实现CT引导的宫颈癌近距离治疗中高危临床靶区(HR-CTV)及危及器官(OARs)的自动勾画,探讨其临床应用价值。**方法:**纳入医院已完成图像引导近距离治疗的63例未手术的局部晚期宫颈癌患者的CT图像作为研究数据,由1名高年资医师对所有HR-CTV及OARs(膀胱、直肠及乙状结肠)进行统一勾画,将手动勾画的HR-CTV及OARs作为金标准,模型自动勾画结果与作为金标准的手动勾画图像进行比较。采用Dice相似性系数(DSC)对勾画的HR-CTV及OARs的精准度进行评价。**结果:**HR-CTV、膀胱、直肠和乙状结肠的DSC值分别为 0.903 ± 0.015 、 0.948 ± 0.011 、 0.903 ± 0.008 及 0.803 ± 0.024 。**结论:**本模型可准确勾画HR-CTV、膀胱、直肠及乙状结肠,但放疗医生仍应该仔细检查勾画结果。

【关键词】宫颈癌;深度学习;肿瘤靶区;自动勾画;近距离治疗

【中图分类号】R318;R815

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)12-1463-05

Auto-segmentation of high-risk clinical target volume and organs-at-risk for brachytherapy of cervical cancer based on nnUNet

ZHANG Danfeng¹, JIANG Jun¹, WU Haotian², PEI Xi², WANG Zhi¹

1. Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Anhui Wisdom Technology Co., Ltd, Hefei 230088, China

Abstract: Objective To develop an auto-segmentation model based on no new U-net for delineating high-risk clinical target volume (HR-CTV) and organs-at-risk (OAR) in CT-guided brachytherapy of cervical cancer, and to explore its clinical value. **Methods** The CT images of 63 patients with locally advanced cervical cancer who had completed image-guided brachytherapy were collected. The HR-CTV and OAR including bladder, rectum and sigmoid colon were delineated manually by a senior oncologist, and the results were taken as the gold standard. The automatic and manual segmentation results were compared, and Dice similarity coefficient was used to evaluate HR-CTV and OAR auto-segmentation accuracies. **Results** The Dice similarity coefficients of HR-CTV, bladder, rectum, and sigmoid colon were 0.903 ± 0.015 , 0.948 ± 0.011 , 0.903 ± 0.008 , and 0.803 ± 0.024 , respectively. **Conclusion** The established model can realize the accurate segmentations of HR-CTV, bladder, rectum and sigmoid colon, but the oncologist still needs to scrupulously check the results. **Keywords:** cervical cancer; deep learning; tumor target volume; automatic segmentation; brachytherapy

前言

据估计,2020年全球宫颈癌新发及死亡例数约为604 127例和341 381例,其中超过58%的宫颈癌发

病例数及半数以上的死亡例数在亚洲^[1]。虽然外照射治疗技术发展迅速,但近距离治疗仍为局部晚期宫颈癌患者的主要治疗手段之一。传统二维近距离治疗危及器官(Organs at Risk, OARs)3级以上副作用发生概率较高,严重影响患者的生存质量^[2]。图像引导的近距离治疗(Image Guide Brachytherapy, IGBT)是在CT或MRI上获取植入施源器后的盆腔图像,再通过计划系统勾画高危临床靶区(HR-CTV)及OARs并进行计划设计,在保证靶区剂量要求的同时可以及时评估并降低危及器官剂量。各指南均将

【收稿日期】2023-07-13

【基金项目】安徽省自然科学基金(1908085MA27)

【作者简介】张丹凤,硕士,研究方向:妇科近距离放射治疗,E-mail: 996399655@qq.com

【通信作者】汪志,高级工程师,研究方向:医学物理,E-mail: wang_zhi81@163.com

基于MRI引导的IGBT作为金标准,但临床工作中由于MRI扫描时间较长、过程复杂,而CT使用广泛、扫描快速,故图像更容易获得^[3-4]。CT引导的IGBT图像密度分辨率低,靶区及OARs勾画费时费力,占用医务人员大量时间与精力;不同勾画者之间因认知、经验不同,勾画标准个体差异较大,同时因勾画时间过长,从而造成植入施源器后的患者要在治疗床长时间等待,增加患者的不适感,以及因等待时间过长,体位不自觉改变而带来治疗的不确定性。近年来,人工智能在放疗的图像配准、靶区勾画、计划评估及预测预后等各项流程中发挥着重要作用。不少人将人工智能中基于深度学习的神经网络用于靶区及OARs自动勾画,各种深度学习网络例如U-Net、VB-Net以及DpnUNet被用来解决宫颈癌外照射图像勾画问题,但目前深度学习应用在宫颈癌近距离治疗中研究较少^[5-8]。nnU-Net由2D U-Net、3D U-Net和U-Net Cascade 3种基础的U-Net网络组成,它是一种端对端深度学习卷积网络,解决U-Net中手动选择模型的问题^[9],可兼容CT、MRI,被用于处理大血管分割、肋骨骨折及龋齿的检出等各种问题^[10-12]。由于强大的自适应能力,也被用于肺癌、鼻咽癌及腮腺癌等器官靶区及OARs的分割^[13-15]。本研究尝试使用nnU-Net模型对宫颈癌后装治疗中HR-CTV及OARs自动勾画,并比较与手动勾画的差别。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集2022年7月~2023年2月在安徽医科大学第一附属医院收治的IB-IVA期的63例宫颈癌患者的CT图像。使用美国GE公司Optima 540大孔径螺旋CT机进行定位扫描,患者双下肢伸直仰卧位,扫描范围为髂脊至坐骨结节,分辨率512×512,层厚2.5 mm,通过网络传输到瓦里安公司Eclipse13.6计划系统。

HR-CTV及OARs勾画参考IGBT中国专家共识^[4],由1名高年资医师统一勾画。

1.2 网络结构

nnU-Net模型是一种用于医学图像分割的深度学习框架,其网络结构包含多个阶段,它采用的是encoder-decoder结构,其中encoder用于提取输入图像的特征,decoder用于将这些特征映射回原始图像分辨率,并输出分割结果。整个nnU-Net网络结构包括输入模块、编码器、上下文模块、解码器和输出模块。在实际设计过程中指定输入数据的形状、基础过滤器数量以及分类数量等参数。其中还定义了最大过滤器数量、网络深度以及过滤器数量的列表等属性。创建模型的过程中,首先将输入层传入一个上下文模块中,接着将输出传入一个3D卷积块中,将这个过程不断迭代,直至到达网络的底层。在底层的卷积层之后,通过上采样和拼接等方式将特征图恢复到原始大小,并在每一层输出一个分类概率图,将所有分类概率图叠加在一起得到整张图像的分割结果,如图1所示。内照射实际待分割层数较短,其待分割器官一般都围绕在施源器周围,经统计每例平均待分割层数只有约40层。为了充分利用内照射影像特征,本文在nnU-Net的基础上增加不同尺度的输出,模型实际得出的输出有4个,分别是output1、output2、output3、output4,其输出的尺度关系如式(1)所示:

output1.shape = input.shape

$$output2.shape = \frac{1}{2} output1.shape$$

$$output3.shape = \frac{1}{4} output1.shape$$

$$output4.shape = \frac{1}{8} output1.shape$$

(1)

不同尺度的输出会参与到损失函数的计算中,但是以output1为最终的输出结果。针对单一的输出设计的Loss_{CD}函数如式(2)所示:

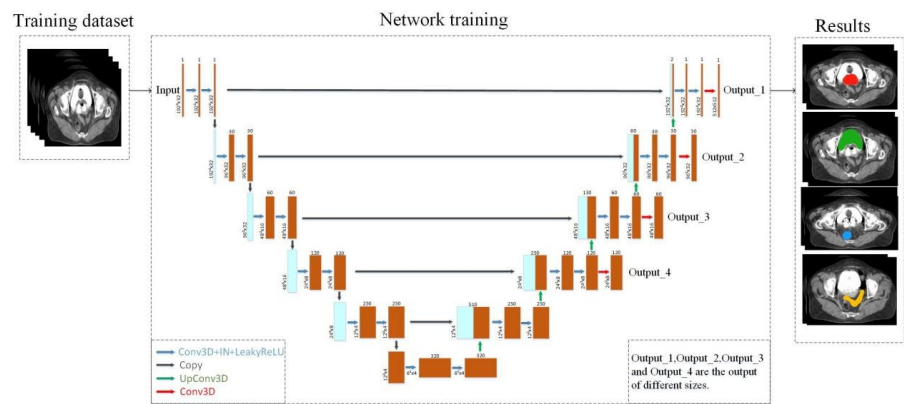


图1 nnU-Net网络模型图
Figure 1 nnU-Net structure

$$\text{Loss}_{\text{CD}} = \frac{1}{2} \text{CrossEntropyLoss} + \frac{1}{2} \text{DiceLoss}$$
$$\text{CrossEntropyLoss} = - \sum_{i=1}^c y_i \log(\hat{y}_i) \tag{2}$$
$$\text{DiceLoss} = 1 - \frac{1}{c} \sum_{i=1}^c \frac{2|y_i \cap \hat{y}_i|}{|y_i| + |\hat{y}_i|}$$

其中, c 指分割类别数, CrossEntropyLoss 为交叉熵损失函数, 最终针对单一输出 Loss_{CD} 函数为交叉熵与 Dice 的加权损失函数。通过将多个尺度的输出参与到损失计算中, 可以有效促使模型在不同尺度进行特征融合, 能够更好地捕捉影像中上下文信息及特征。在本文分割目标中, 不同器官基于不同尺度的大小, 通过多尺度结合的损失函数能够使模型在不同尺度器官的边界感知更加精准。本文综合多个尺度的输出, 最终 Loss 如式(3)所示。Loss 的收敛曲线如图 2 所示。

$$\text{Loss} = \frac{8}{15} \text{Loss}_{\text{output1}} + \frac{4}{15} \text{Loss}_{\text{output2}} + \frac{2}{15} \text{Loss}_{\text{output3}} + \frac{1}{15} \text{Loss}_{\text{output4}} \tag{3}$$

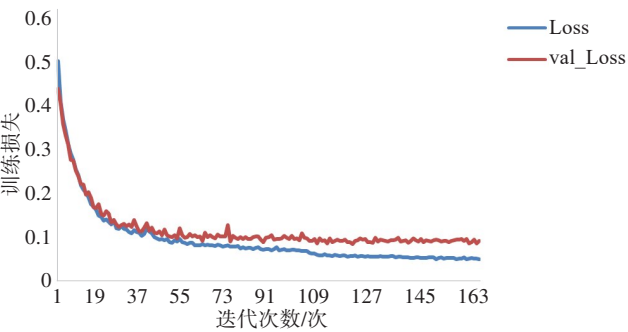


图2 Loss 收敛曲线图
Figure 2 Loss convergence curves

1.3 模型训练

HR-CTV 及 OARs 分割模型的训练基于 Keras 框架。根据内照射的影像特征, 施源器的 CT 值在 3 000 HU 以上, 而正常人体的骨头 CT 值为 1 000~2 000 HU, 因此可以通过阈值分割方法将施源器分割出来。在本

文中, 待分割的器官基本围绕在施源器的周围, 因此通过定位施源器的坐标, 可以求出其几何中心点位置, 然后以此做为整个图像裁剪的中心位置。通过设计一个数据生成器并对单批次数据做归一化处理。归一化处理后为确保模型泛化性, 仍然需要对数据做随机化的数据增广, 包括翻转、镜像、旋转及 Gamma 变化等。训练过程采用 Adam 优化函数, Adam 是一种结合 Momentum 和 AdaGrad 的优化算法, 它在计算梯度的时候, 不仅考虑当前梯度, 还考虑之前梯度的加权平均值, 从而具有较好的收敛速度和鲁棒性。为了保证模型的泛化性, 采用 K 折交叉验证方法来评估分割模型的具体性能。将数据集随机划分为 K=4 个互斥的子集, 使用其中 K-1 个子集为训练集, 剩下的子集为测试集, 重复 K 次训练和验证过程并汇总验证以上性能指标。

1.4 评估方法

利用 Dice 相似性系数 (DSC) 将经深度学习后自动勾画的 HR-CTV 及 OARs 轮廓与医生手动勾画进行对比, 如式(4)所示:

$$\text{DSC}(A, B) = \frac{2|A \cap \hat{B}|}{|A| + |\hat{B}|} \tag{4}$$

其中, A 表示手动勾画的轮廓, B 表示自动勾画的轮廓, DSC 值越接近于 1 表示两样本之间形状相似度越高。

2 结果

K 折分割共得到 4 个分割模型, 分别命名为 Kmodel1、Kmodel2、Kmodel3、Kmodel4, 结果如图 3 所示。在 K 折交叉验证中, HR-CTV、膀胱、直肠及乙状结肠平均 DSC 值为 0.903 ± 0.015 、 0.948 ± 0.011 、 0.903 ± 0.008 和 0.803 ± 0.024 , 如表 1 所示。图 4 显示基于 CT 图像的 HR-CTV 及 OARs 自动勾画、手动勾画以及两者对比的结果, 其中 HR-CTV、膀胱及直肠自动勾画轮廓与手动勾画轮廓的一致程度较好, 表明经训练后 nnU-Net 模型能够准确地勾画出上述靶区及 OARs。



图3 数据集 K 折分割示例
Figure 3 Example of K-fold segmentation of the datasets

表1 K折交叉验证
Table 1 K cross-validation

靶区和OARs	Kmodel1	Kmodel2	Kmodel3	Kmodel4	均数±标准差
HR-CTV	0.92	0.88	0.91	0.90	0.903±0.015
膀胱	0.96	0.95	0.95	0.93	0.948±0.011
直肠	0.90	0.91	0.91	0.89	0.903±0.008
乙状结肠	0.82	0.79	0.83	0.77	0.803±0.024

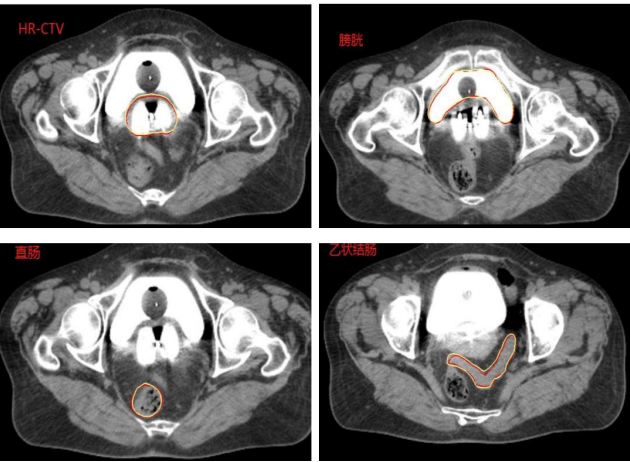


图4 选取1例自动勾画与手动勾画对比图(其中红线代表手动勾画,黄线代表自动勾画)

Figure 4 Automatic and manual segmentation results of a case (red contours: manual segmentation; yellow contours: auto-segmentation)

3 讨论与结论

随着影像设备的进步,放疗过程中患者图像采集的空间分辨率可达到毫米级别,但是在CT引导的IGBT图像上施源器带有金属伪影且密度分辨率较低,这给快速准确勾画靶区及OARs带来困难。Saarnak等^[16]让3名医生分别在10例IGBT宫颈癌患者横断位CT图像上勾画膀胱及直肠,结果显示由于勾画边界不同膀胱和直肠的D_{2cc}吸收剂量相差约10%。虽然MRI有较好的密度分辨率,但Wu等^[17]研究观察10名不同身份医生勾画的20例宫颈癌IGBT治疗患者的T₂WI矢状位图像,发现不同医生间靶区勾画差异最大可达33.5 cm³。准确、快速勾画靶区及OARs,提高治疗精度和降低OARs副作用是IGBT治疗中亟待解决的问题。目前医学影像自动分割方法包括基于图谱以及基于深度学习的自动分割方法。头颈部器官多但位置固定,基于图谱库的靶区及OARs的勾画在头颈部肿瘤中取得较好的结果^[18]。但盆腔内器官活动范围大,图谱库未显示良好的勾画结果^[19]。既往报道的基于各种深度学习模型的宫颈癌IGBT得到了不同的结果^[20-25]。本文利用nnU-Net模

型对宫颈癌患者IGBT图像中HR-CTV及OARs进行勾画,在K折交叉验证中HR-CTV、膀胱、直肠、乙状结肠的平均DSC值为0.903±0.015、0.948±0.011、0.903±0.008及0.803±0.024,这表明本模型在数据集中具有良好的分割性能,模型鲁棒性强,能够有效提取器官的特征信息。本研究中基于nnU-Net的模型可以较好地在CT引导的IGBT图像上勾画宫颈癌HR-CTV、膀胱、直肠及乙状结肠,与手动勾画相比,有利于自适应IGBT技术的开展。因为内照射中,剂量梯度较大,较小的勾画误差也有可能导致剂量学的差异,后续准备就勾画误差对剂量学的影响作进一步深入研究。

【参考文献】

[1] Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative[J]. Lancet Glob Health, 2023, 11(2): e197-e206.

[2] Lee TH, Kim KS, Kim HJ, et al. Image-guided versus conventional brachytherapy for locally advanced cervical cancer: experience of single institution with the same practitioner and time period[J]. Cancer Res Treat, 2023, 55(1): 258-269.

[3] ICRU. Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix[R]. ICRU Report 89, 2013.

[4] 张福泉. 宫颈癌图像引导三维近距离后装治疗中国专家共识[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2020, 29(9): 712-717. Zhang FQ. Chinese experts concepts in 3D image-guided treatment for cervical cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2020, 29(9): 712-717.

[5] Wang Z, Chang YK, Peng Z, et al. Evaluation of deep learning-based auto-segmentation algorithms for delineating clinical target volume and organs at risk involving data for 125 cervical cancer patients[J]. J Appl Clin Med Phys, 2020, 21(12): 272-279.

[6] Lin YC, Lin CH, Lu HY, et al. Deep learning for fully automated tumor segmentation and extraction of magnetic resonance radiomics features in cervical cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(3): 1297-1305.

[7] Ma CY, Zhou JY, Xu XT, et al. Deep learning-based auto-segmentation of clinical target volumes for radiotherapy treatment of cervical cancer[J]. J Appl Clin Med Phys, 2022, 23(2): e13470.

[8] Liu ZK, Chen WQ, Guan H, et al. An adversarial deep-learning-based model for cervical cancer CTV segmentation with multicenter blinded randomized controlled validation[J]. Front Oncol, 2021, 11(8): 702270.

[9] Isensee F, Jaeger PF, Kohl SA, et al. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation[J]. Nat Methods, 2021, 18(2): 203-211.

[10] Li F, Sun LZ, Lam KY, et al. Segmentation of human aorta using 3D nnU-Net-oriented deep learning[J]. Rev Sci Instrum, 2022, 93(11): 114103.

[11] Zhang JZ, Li ZW, Yan SX, et al. An algorithm for automatic rib fracture recognition combined with nnU-Net and DenseNet[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 5841451.

[12] Lian LY, Zhu TE, Zhu FD, et al. Deep learning for caries detection and classification[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(9): 1672.

[13] Zhang GB, Yang ZY, Huo B, et al. Automatic segmentation of organs at risk and tumors in CT images of lung cancer from partially labelled datasets with a semi-supervised conditional nnU-Net[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2021, 211: 106419.

[14] He YS, Zhang SY, Luo Y, et al. Quantitative comparisons of deep-learning-based and atlas-based auto-segmentation of the intermediate risk clinical target volume for nasopharyngeal carcinoma[J]. Curr Med Imaging, 2022, 18(3): 335-345.

[15] Li ZY, Yue JH, Wang W, et al. Deep learning-based two-step organs at risk auto-segmentation model for brachytherapy planning in parotid

- gland carcinoma[J]. J Contemp Brachyther, 2022, 14(6): 527-535.
- [16] Saarnak AE, Boersma M, Van Bunningen BN, et al. Inter-observer variation in delineation of bladder and rectum contours for brachytherapy of cervical cancer[J]. Radiother Oncol, 2000, 56(1): 37-42.
- [17] Wu DH, Mayr NA, Karatas Y, et al. Interobserver variation in cervical cancer tumor delineation for image-based radiotherapy planning among and within different specialties[J]. J Appl Clin Med Phys, 2005, 6(4): 106-110.
- [18] Costea M, Zlate A, Durand M, et al. Comparison of atlas-based and deep learning methods for organs at risk delineation on head-and-neck CT images using an automated treatment planning system [J]. Radiother Oncol, 2022, 177(9): 61-70.
- [19] 全科润, 柏朋刚, 陈文娟, 等. 基于深度学习的宫颈癌放疗靶区及危及器官自动勾画研究[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(20): 3759-3762.
- Quan KR, Bai PG, Chen WJ, et al. Automatic delineation of target and organs at risk for radiotherapy of cervical cancer based on deep learning[J]. Modern Oncology Medicine, 2022, 30(20): 3759-3762.
- [20] Mohammadi R, Shokatian I, Salehi M, et al. Deep learning-based auto-segmentation of organs at risk in high-dose rate brachytherapy of cervical cancer[J]. Radiother Oncol, 2021, 159: 231-240.
- [21] Zhang DG, Yang ZY, Jiang S, et al. Automatic segmentation and applicator reconstruction for CT-based brachytherapy of cervical cancer using 3D convolutional neural networks[J]. J Appl Clin Med Phys, 2020, 21(10): 158-169.
- [22] 朱佳伟. 基于卷积神经网络的宫颈癌近距离治疗高危临床靶区及危及器官自动勾画[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- Zhu JW. Automatic delineation of high-risk clinical target and organs at risk for brachytherapy of cervical cancer based on convolutional neural network[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2021.
- [23] Jiang X, Wang F, Chen Y, et al. RefineNet-based automatic delineation of the clinical target volume and organs at risk for three-dimensional brachytherapy for cervical cancer[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(23): 1721.
- [24] Li Z, Zhu QY, Zhang LH, et al. A deep learning-based self-adapting ensemble method for segmentation in gynecological brachytherapy[J]. Radiat Oncol, 2022, 17(1): 152.
- [25] Wang JH, Chen YY, Tu YQ, et al. Evaluation of auto-segmentation for brachytherapy of postoperative cervical cancer using deep learning-based workflow[J]. Phys Med Biol, 2023, 68(5): 10.1088.

(编辑:陈丽霞)