

多分类 CNN 的胶质母细胞瘤多模态 MR 图像分割

赖小波¹, 许茂盛², 徐小媚¹

(1. 浙江中医药大学医学技术学院, 浙江杭州 310053; 2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江杭州 310053)

摘要: 为提高胶质母细胞瘤 (GBM) 多模态磁共振 (MR) 图像中各肿瘤子区域分割的准确性, 提出一种多分类卷积神经网络 (CNN) 的 GBM 多模态 MR 图像自动分割算法. 首先在 98% 缩尾处理和配准 GBM 多模态 MR 图像后, 利用 N4ITK 法校正偏移场; 其次构建一个主要由 4 个卷积层、2 个池化层和 2 个全连接层组成的多分类 CNN 模型, 训练后预分割 GBM 多模态 MR 图像, 将体素分为 5 类不同的标签; 最后移除所有小于 200 体素的假阳性区域, 中值滤波后获得最终分割结果. 以 Dice 相似性系数 DSC、阳性预测值 PPV 和平均 Hausdorff 距离 AHD 为评价指标, 利用所提出的算法对 F-C-GBM 数据集中整个肿瘤组织进行分割, 获得的 DSC、PPV、AHD 分别为 0.889 ± 0.087 、 0.859 ± 0.127 和 1.923. 结果表明, 该算法能有效提高 GBM 多模态 MR 图像分割的性能, 可望有临床应用前景.

关键词: 胶质母细胞瘤; 多模态磁共振图像; 自动分割; 多分类卷积神经网络; 图像块

中图分类号: TP391.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 0372-2112 (2019)08-1738-10

电子学报 URL: <http://www.ejournal.org.cn> **DOI:** 10.3969/j.issn.0372-2112.2019.08.018

Glioblastoma Multiforme Multi-modal MR Images Segmentation Using Multi-class CNN

LAI Xiao-bo¹, XU Mao-sheng², XU Xiao-mei¹

(1. Medical Technology College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China;

2. First Clinical Medicine College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China)

Abstract: To improve the accuracy of segmenting the tumor sub-regions in glioblastoma multiforme (GBM) multi-modal magnetic resonance (MR) images, a GBM multi-modal MR images automatic segmentation algorithm is proposed by using multi-class convolution neural network (CNN). Firstly, after 98% winsorization and registration for the GBM multi-modal MR images, the bias field was corrected by using the N4ITK method. Secondly, a multi-class CNN model mainly consisting of four convolutional layers, two pooling layers and two fully connected layers was constructed; the GBM multi-modal MR images were pre-segmented after training, and voxels were classified into five different labels. Finally, all false positive regions smaller than 200 voxels were removed, and the final segmentation results were obtained by median filtering. The Dice similarity coefficient DSC, positive predictive value PPV and average Hausdorff distance AHD were adopted as the evaluation index, and the DSC, PPV as well as AHD were 0.889 ± 0.087 , 0.859 ± 0.127 and 1.923 for segmenting the entire tumor tissues in F-C-GBM dataset by the proposed algorithm, respectively. Results indicate that the proposed method can effectively improve the performance in the segmentation of the GBM multi-modal MR images and may be expected to have clinical application prospects.

Key words: glioblastoma multiforme; multi-modal magnetic resonance image; automatic segmentation; multi-class convolutional neural network; image patch

1 引言

胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 为成人最常见的颅内原发性恶性脑肿瘤, 占脑部原发性

肿瘤的 45% 左右^[1]. 其高死亡率、高复发率和低生存率给患者及其家属带来了巨大伤害, 迫切需要找寻更优的 GBM 治疗方案. 多模态 MR 图像含有丰富的组织结构信息, 是 GBM 诊断、治疗和手术引导的重要辅助手

段. 为了给 GBM 治疗方案的制定和预后的预测提供量化和直观的参考, 需准确定位和量化计算多模态 MR 图像中的 GBM 病变组织. 目前临床上主要依赖于影像科医生的手动分割, 工作十分耗时且可重复性差. 若计算机能自动分割多模态 MR 图像中的 GBM 肿瘤, 则不仅能将临床医生从中解放出来, 而且能有效避免因过度疲劳而产生的错误. 因此, 多模态 MR 图像中的 GBM 自动分割技术对 GBM 的辅助诊疗和预后预测具有极其重要的意义.

多模态 MR 图像的 GBM 肿瘤自动分割是一项极具挑战性的任务, 因为 GBM 肿瘤形状和位置多变, 结构复杂以及强度不均匀. 尽管实现 GBM 肿瘤的精确自动分割存在很大困难, 但因其具有巨大的辅助医疗意义, 近年来许多专家与学者尝试了多种方法试图精确分割出脑肿瘤区域. 现有的 GBM 多模态 MR 图像分割方法大致可分为阈值法、区域法、像素分类法以及模型法四类^[2]. 阈值法通过像素或体素灰度值描述特征, 利用阈值分割分离脑组织背景和肿瘤目标. Gibbs 等提出一种利用形态边缘检测和区域生长的非监督方法实现了对包含肿瘤的 T1c 模态 MR 图像的分割^[3]; Kaur 等^[4]提出了一种结合直觉模糊集和 tsallis 熵的混合多级阈值技术, 能从模糊边界和差对比度的 MR 图像中自动描绘肿瘤区域. 区域法利用预定义相似性准则, 通过在相交区域合并邻域像素或体素的方式, 将相应 MR 图像脑组织图像分割为不同目标区域. Vishnuvarthanan 等^[5]利用粒子群优化算法和模糊 C 均值算法进行初始分割, 并基于种子区域生长法实现了 MR 图像中肿瘤和水肿区域的精分割; Kavitha 和 Chellamuthu^[6]为了提高肿瘤检测的准确率和分割的执行速度, 提出一种结合模糊初始化遗传算法和改进种子区域生长神经网络的 MR 图像分割方法. 像素分类法利用图像特征, 采用机器学习的方法将脑组织图像中相关像素进行分类. Sasikanth 和 Kumar^[7]利用基于图割的自适应神经模糊推理分类器, 实现了脑胶质瘤的计算机辅助检测和分割; Varuna 和 Kumar^[8]基于 DWT 降低脑肿瘤分割的复杂度, 利用形态学滤波器消除噪声后通过概率神经网络分类器检测和定位 MR 图像中的脑肿瘤. 模型法面向三维 MR 图像数据, 主要有生成模型和判别模型两个方向. Essadike 等^[9]提出一种基于活动轮廓 Vander Lugt 相关器的脑肿瘤分割算法, 可自动检测异常组织区域; Lok 等^[10]基于多图像信息的水平集方法, 能够分割除弥漫性肿瘤外的所有类型肿瘤; Karuppathal 和 Palanisamy^[11]利用高斯分布和水平集方法, 提出一种基于区域的分割 MR 图像脑肿瘤的活动轮廓模型. 通过分析上述 GBM 多模态 MR 图像分割方法, 发现这些研究尽管取得了不少研究成果, 但大部分算法聚焦在搜索和分割整个脑肿瘤区

域, 并未进一步将其细分为各肿瘤子区域. 分离出各肿瘤子区域意义重大, 因为临床医生可通过各肿瘤子区域计算出肿瘤坏死组织区的比例、活跃肿瘤组织区边界厚度和活跃肿瘤组织区比例等, 这些高层次图像特征对 GBM 患者的预后具有预测作用^[12]. 此外, 近年来深度学习因其在各领域的客观成就, 越来越受到关注, 尤其是卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 已成为目前语音分析和图像识别研究领域的热点^[13].

基于此, 本文提出了一种基于多分类 CNN 的 GBM 多模态 MR 图像自动分割算法. 首先 98% 缩尾处理体素强度后配准 GBM 多模态 MR 图像, 利用 N4ITK 法校正偏移场; 然后构建一个主要由 4 个卷积层、2 个池化层和 2 个全连接层组成的多分类 CNN 模型, 利用提取的图像块建立训练集训练 CNN 模型后预分割 GBM 多模态 MR 图像, 初步将每个体素分为五类不同的标签; 最后移除小区域和中值滤波平滑各子区域边界, 获得 GBM 多模态 MR 图像的最终分割结果. 实验结果表明了该算法不仅能获得较高的分割准确率, 而且能将整个 GBM 肿瘤细分为肿瘤不同子区域.

2 本文算法

从多模态 MR 图像中将肿瘤区域分割出来是建立 GBM 患者预后预测模型的关键步骤, 因为通过将整个 GBM 肿瘤细分为各肿瘤子区域, 临床医生能够计算出活跃肿瘤组织区边界厚度、活跃肿瘤组织区比例和肿瘤坏死组织区比例等对 GBM 患者的预后具有重要预测作用的高层次图像特征. 此外, 考虑到 GBM 肿瘤组织区在这些模态图像中能够呈现不同的特征: 活跃肿瘤组织区在 T1 加权像 (T1w) 注射对比剂之后的模态图像 (T1w-Post) 中呈高信号, 肿瘤坏死组织区在 T1w-Post 模态图像中呈低信号, 而非活跃肿瘤组织区在 T1w 注射对比剂之前的模态图像 (T1w-Pre) 中呈低信号, 肿瘤组织区在 FLAIR 模态图像中呈高信号. 因此, 本文提出的基于多分类 CNN 的 GBM 多模态 MR 图像自动分割算法利用了 GBM 三种模态 MR 图像, 分别为 T1w-Pre、T1w-Post 以及 FLAIR.

本文算法框架如图 1 所示, 包含以下 4 个步骤: 1) 图像预处理: 包括 98% 缩尾处理体素强度、配准 GBM 多模态 MR 图像和利用 N4ITK 法进行不均匀偏移场校正; 2) 提取图像块: 提取形状为 $33 \times 33 \times 3$ 的三维图像块, 并进行数据扩增和归一化处理; 3) 预分割: 构建主要包含 4 个卷积层、2 个池化层和 2 个全连接层的 CNN 模型, 训练后将 GBM 多模态 MR 图像初步分割为正常脑组织区 (label-0)、活跃肿瘤组织区 (label-1)、肿瘤坏死组织区 (label-2)、不包括活跃肿瘤组织区和肿瘤坏死

组织区的 T1 异常区 (label-3) 以及不包括 T1 异常区的 FLAIR 异常区 (label-4); 4) 精分割: 考虑 GBM 肿瘤的解剖结构先验知识, 移除小区域并中值滤波平滑边界, 得到各肿瘤子区域的最终分割结果. 图 1 中灰色区域表示 label-0, 黄色区域表示 label-1, 红色区域表示 label-2, 蓝色区域表示 label-3, 绿色区域表示 label-4.

2.1 图像预处理

本文处理对象为多模态 MR 图像, 包括 T1w-Pre、T1w-Post 和 FLAIR 三种模态. 首先, 为限制 MR 切片图像中体素强度的极值, 降低边界效应的影响, 对 GBM 多模态 MR 图像的体素强度进行 98% 缩尾处理^[2]. 其次, 为保证 GBM 多模态 MR 图像中同一位置的体素对应同

一脑组织, 本文通过使用 FSL 软件库中的 FLIRT 配准工具 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FLIRT>), 配准 T1w-Pre、T1w-Post 和 FLAIR 三种模态 MR 图像. 对于每位 GBM 患者的三种模态 MR 图像, 配准时选择切片数最少的序列作为配准参考图像, 并根据大脑及其反射计算对称平面^[14], 将头部区域方位调整至近似未旋转的位置. 最后, 由于 MR 扫描仪磁场的多向性, 不同 MR 切片图像中相同组织的强度有差异, 使得自动分割算法难于识别出它是同一组织. 因此, 本文在配准 GBM 三种模态 MR 图像后通过 ANTS 软件 (<http://stnava.github.io/ANTs>), 采用 N4ITK 法^[15]校正 GBM 三种模态 MR 图像的不均匀场偏移.

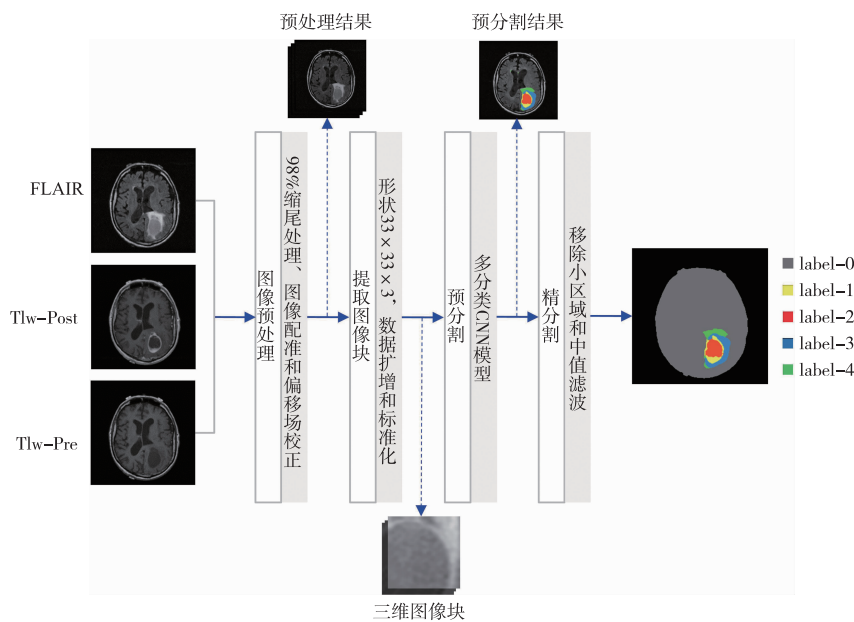


图1 本文算法框图

图 2 为采用 N4ITK 法对 FLAIR 模态 MR 图像其中一个切片进行不均匀偏移场校正的结果, 从图中可以看出, 不均匀偏移场校正前后脑组织区域强度分布的不均匀性得到缓解. 其中, (a) 为不均匀偏移场校正前图像, (b) 为不均匀偏移场校正后图像.

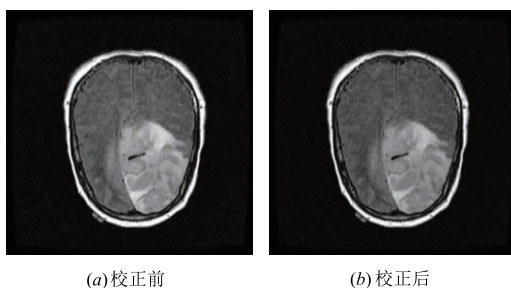


图2 偏移场校正结果

2.2 提取图像块

图像块是图像的一部分, 类别与其中心像素的类别一致. 对于每种模态的 MR 切片图像, 以每个体素为中心, 可提取大小为 $n \times n$ 像素的二维区域作为该体素对应的图像块. 本文分别从 GBM 三种模态 MR 图像 T1w-Pre、T1w-Post 和 FLAIR 中分别提取大小为 33×33 像素的二维阵列, 即为一个三维图像块, 形状为 $33 \times 33 \times 3$. 图 3 为分别提取 FLAIR、T1w-Post 和 T1w-Pre 三种模态 MR 图像中表征肿瘤的图像块.

考虑到 GBM 多模态 MR 图像中绝大部分体素都是组织区域分类标签为 label-0 的体素. 因此, 为了提高数据集中低表征度组织区域的体素比例, 保持数据的平衡, 增强分割模型的泛化能力, 本文在提取图像块时采取如下措施: ①若提取的图像块的中心体素过于靠近 MR 切片图像的边缘, 则忽略该图像块, 从而使每种类

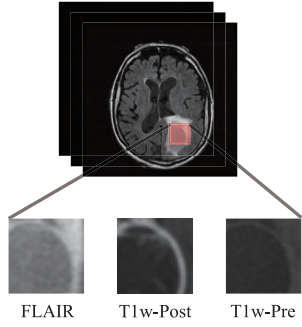


图3 表征肿瘤的三维图像块

别的组织区域体素的周围均有足够表征该组织区域类别的体素。②筛选组织区域分类标签为 label-0 的图像块,使其一半图像块是中心体素靠近肿瘤组织区的二维区域,这有助于分割模型学习区分正常脑组织区和肿瘤组织区的边界区域;而其另一半图像块则是中心体素距离 x 、 y 和 z 方向至少 3 个体素的二维区域,确保其图像块能够遍布整个模态图像。

此外,由于基于监督学习的分割模型需学习的权重参数数量巨大,因此需要大量的训练样本尽可能覆盖所有的参数。一般来说,训练样本越多,训练后的分割模型的泛化能力也越强。本文为了增大图像块的数据量,扩大数据集,降低分割模型训练时产生过拟合的可能性,将提取的每个图像块分别旋转 90° 、 180° 和 270° ,完成对 GBM 三种模态 MR 图像的数据扩增。此外,本文对提取的图像块的体素强度的均值和方差进行标准化,方法如下:将每个 MR 切片图像中每个体素强度减去各自 MR 切片图像所有体素强度的平均值并除以标准差,如式(1)所示。

$$x'_i = \frac{x_i - \mu}{\rho} \quad (1)$$

式中: x'_i 为标准化后的第 i 个体素的强度, x_i 为标准化前的第 i 个体素的强度, μ 为每个 MR 切片图像所有像素强度的均值, ρ 为每个 MR 切片图像所有像素强度的标准差。以 FLAIR 模态某个切片图像为例,对于第 17952 个体素, $x_{17952} = 564$, $\mu = 140.7048$, $\rho = 129.3408$,故标准化后的体素强度 $x'_{17952} = 3.2727$ 。

2.3 预分割

2.3.1 构建多分类 CNN 模型

典型的 CNN 基本结构一般由不同的层组合构成,通常包含若干个卷积层、池化层和全连接层;卷积层和池化层交替出现并可多层,全连接层亦可多层。卷积层包括具有可学习权重的线性滤波器和紧随其后的非线性激活函数;滤波器输出的特征图与卷积核卷积,加上偏置值后输出至激活函数。第 i 层卷积特征图 F_{map}^i 可通过式(2)计算获得:

$$F_{\text{map}}^i = f_{\text{act}} \left(\sum_{j=1}^l \sum_{k=1}^h w_{jk} * F_{\text{map}}^{i-1}(j,k) + b^i \right) \quad (2)$$

式中: l 和 h 分别为卷积滤波器的长和宽, w_{jk} 为卷积核的学习权重, F_{map}^{i-1} 为卷积层 i 的输入, b^i 为第 i 层滤波器的偏置项, $f_{\text{act}}(\cdot)$ 为激活函数。在网络的其他层之间使用池化层进行下采样运算,从而降低特征图的空间尺寸,以提高计算效率和控制网络的过拟合程度。池化层的计算如式(3)所示:

$$x^i = f_{\text{act}}(\kappa(x^{i-1}) + \hat{b}^i) \quad (3)$$

式中: $\kappa(\cdot)$ 表示池化方式,主要有最大池化法、平均池化法和随机池化法; x^{i-1} 为池化层 i 的输入, x^i 为池化层 i 的输出, \hat{b}^i 是池化层 i 的偏置项, $f_{\text{act}}(\cdot)$ 为激活函数。全连接层连接最后的分类器,将二维分布特征映射至特征向量,以更好的分类。若第 i 层全连接层的输出向量为 v^i ,则 v^i 可定义为如式(4)所示。

$$v^i = f_{\text{act}}(W^i v^{i-1} + B^i) \quad (4)$$

式中: v^{i-1} 为第 i 层全连接层的输入, W^i 为网络的权重值, B^i 为网络的偏置项, $f_{\text{act}}(\cdot)$ 为激活函数。

本文设计的 CNN 模型结构如图 4 所示,主要由 4 个卷积层、2 个池化层和 2 个全连接层共 8 层组成,详细参数如表 1 所示。CNN 模型的输入为一个形状为 $33 \times 33 \times 3$ 的三维图像块。4 个卷积层与卷积核的学习权重进行卷积从而提取图像块的特征,生成特征图;以 FLAIR 模态某个切片图像为例,4 个卷积层获得的特征图如图 5 所示。为了避免非线性以及饱和问题,本文卷积层采用泄露线性整流函数(leaky rectified linear unit, LReLU)作为激活函数,其数学表达式如式(5)所示。2 个池化层采用最大池化的方式,用于保留分割的重要细节,其感受域互有部分重叠;图 6 所示为以 3×3 滤波器和 2×2 步长进行最大池化的示例。CNN 模型的最后层次为 2 个全连接层,采用 dropout 方法^[16]从网络中删除节点,减少网络的过拟合。全连接层连接所有的特征并将输出值送给 SoftMax 分类器,其 5 个输出表示组织区域分类标签 label-0、label-1、label-2、label-3 和 label-4。

$$f(t) = \begin{cases} \alpha t, & t < 0 \\ 0, & \text{其他} \end{cases} \quad (5)$$

式中: t 为激活转换前每个神经元的输出值, α 为泄露参数,取值范围为(0,1)。

2.3.2 初步分割

完成图像块的提取和多分类 CNN 结构的设计后,本文利用图像块数据集训练 CNN 模型,实现 GBM 多模态 MR 图像的预分割,初步将体素分为 label-0、label-1、label-2、label-3 和 label-4 五类不同的标签。为了监测 CNN 模型的训练过程,本文在全连接层中采用多类交叉熵(categorical cross-entropy)损失函数,如式(6)所示。

$$f_{\text{cro}} = - \sum_c y_c \log(\hat{y}_c) \quad (6)$$

式中: c 是类别个数, y_c 为实际值, \hat{y}_c 表示模式输出的预测值. 同时, 本文应用自适应矩估计 (adaptive moment estimation, ADAM) 法^[2] 加速收敛 CNN 模型, 使损失函数 f_{cro} 的值达到最小; 此外, 本文还采用批规范 (batch normalisation, BN) 算法^[16] 正则化网络, 并在损失函数中

加入一个 L2 正则化惩罚项^[17], 进一步降低 CNN 模型训练时出现过拟合的可能性; 卷积层的卷积核的权重利用 Xavier 法^[16] 进行初始化. 图 7 为本文利用训练的 CNN 模型对 GBM 多模态 MR 图像进行预分割结果; 其中, (a) 为 FLAIR 模态 MR 切片原图像, (b) 为预分割结果叠加至 (a) 上的图像.

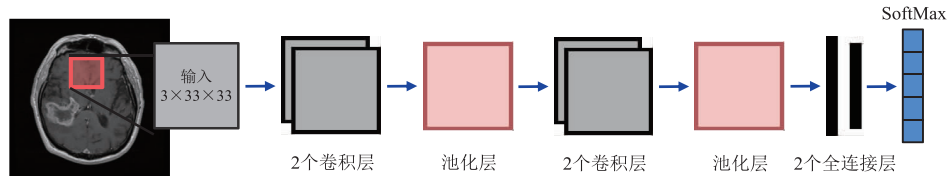


图4 本文CNN结构

表1 本文 CNN 结构的详细参数

| 层类别 | 卷积核尺寸 | 步长 | 滤波器数 | 全连接单元数 |
|--------|-------|-------|------|--------|
| 卷积层 1 | 3 × 3 | 1 × 1 | 64 | / |
| 卷积层 2 | 3 × 3 | 1 × 1 | 64 | / |
| 池化层 1 | 3 × 3 | 2 × 2 | / | / |
| 卷积层 3 | 3 × 3 | 1 × 1 | 128 | / |
| 卷积层 4 | 3 × 3 | 1 × 1 | 128 | / |
| 池化层 2 | 3 × 3 | 2 × 2 | / | / |
| 全连接层 1 | / | / | / | 256 |
| 全连接层 2 | / | / | / | 5 |

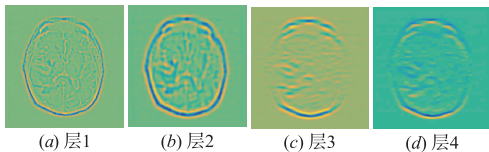


图5 卷积层生成的特征图

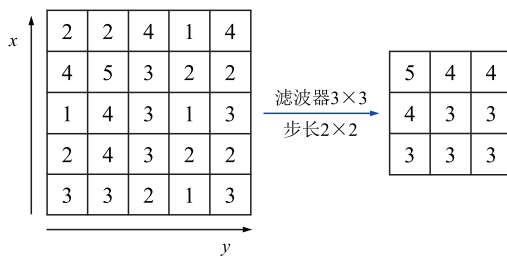


图6 最大池化示例

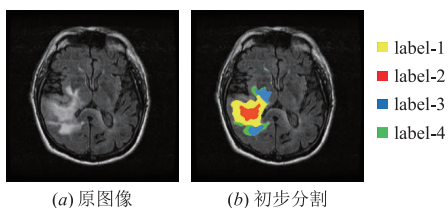


图7 预分割结果

2.4 精分割

为了进一步改善 CNN 模型分割 GBM 三种模态 MR 图像 T1w-Pre、T1w-Post 和 FLAIR 的效果, 本文基于 GBM 肿瘤解剖结构的先验知识, 对 CNN 模型的预分割结果进行精分割. 首先, 考虑到通常情况下 GBM 肿瘤区域总是大于 200 体素, 因此若肿瘤区域小于 200 体素将被视为假阳性予以移除. 其次, 利用大小为 3 × 3 像素的中值滤波器平滑各肿瘤子区域的边界. 最后, 本文只针对未切除后腔的 GBM 三种模态 MR 图像, 因此由活跃肿瘤组织区 (label-1) 包围的体素会重新归类为肿瘤坏死组织区 (label-2), 因为这是 GBM 肿瘤的典型结构. 通过精分割所得结果为最终的 GBM 多模态 MR 图像分割结果, 如图 8 所示. 其中, 图 8 (a) 为图 7 (a) 对应的最终分割结果, 图 8 (b) 为将图 8 (a) 叠加至图 7 (a) 上的结果. 对比图 7 (b) 和图 8 (b) 可以看出, 精分割后图 7 (b) 中误分割的绿色小区域被移除; 经过中值滤波后, 各肿瘤子区域边界处的孤立体素被融合, 边界得到平滑.

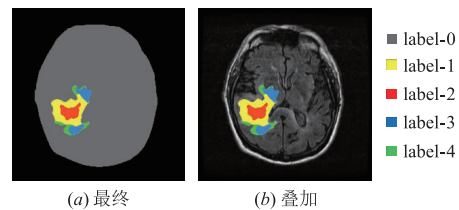


图8 精分割结果

3 实验与分析

3.1 实验数据和平台配置

为验证算法的有效性和正确性, 本文利用国际上一个公开的 GBM 多模态 MR 图像数据集——肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据库 (<https://cancergenome.nih.gov/>), 建立国外人群 GBM 实验数据集 (F-GBM) 进行 GBM 多模态 MR 图像分割实验, 总共

使用了其中 48 位 GBM 患者的三种模态 MR 图像数据. TCGA 计划由美国国家肿瘤研究院 (national cancer institute, NCI) 和美国国家人类基因组研究院 (national human genome research institute, NHGRI) 于 2006 年联合启动, 全部数据免费对公众开放. 同时, 为了检验本文 CNN 模型分割中国人群 GBM 患者多模态 MR 图像的效果, 通过本课题组具有丰富 GBM 影像诊断经验的成员整理和收集的 52 位 GBM 患者的三种模态 MR 图像数据, 建立中国人群 GBM 实验数据集 (C-GBM). 实验

数据集的详细信息如表 2 所示, 由于噪声的影响, MR 图像数据的品质会有所差别. 此外, 为了获得 F-GBM 和 C-GBM 实验数据集的真值图, 本文利用课题组前期研究基于 Matlab 平台开发了 GBM 多模态 MR 图像标注软件, 操作界面如 9 所示, 由课题组具有丰富 GBM 临床影像诊断经验的成员对每位 GBM 患者的三种模态 MR 图像 T1w-Pre、T1w-Post 和 FLAIR 分别手动标注各组织区域.

表 2 本文实验数据集的详细信息

| 参数 | 数值 |
|---------|---|
| 切片大小/像素 | 512 × 512 |
| 切片间距/mm | T1 WI-Pre: 3 ~ 6.5, T1 WI-Post: 2.5 ~ 6.5, FLAIR: 2.5 ~ 6.5 |
| 像素间距/mm | T1 WI-Pre: 0.4297 ~ 0.9380, T1 WI-Post: 0.4297 ~ 0.9400, FLAIR: 0.4297 ~ 0.9380 |
| 重复时间/ms | T1 WI-Pre: 416.6640 ~ 3379.6, T1 WI-Post: 4.944 ~ 3285.6, FLAIR: 8002 ~ 11000 |
| 回波/ms | T1 WI-Pre: 6.3560 ~ 15, T1 WI-Post: 2.1 ~ 15, FLAIR: 120.3 ~ 155 |
| 层面厚度/mm | T1 WI-Pre: 3 ~ 5, T1 WI-Post: 1.4 ~ 5, FLAIR: 2.5 ~ 5 |



图9 操作界面

本文实验运行的硬件和软件环境如下: 运行平台的处理器为 Intel (R) Xeon (R) Bronze 3106 CPU @ 1.70GHz, 实验使用的图形处理器型号为 GeForce GTX 980 TI, 内存为 32GB; 软件系统包括 Windows Server 2008 R2 企业版操作系统, Matlab R2015a 以及 MatConvNet 工具箱.

3.2 训练多分类 CNN 模型

本文利用基于图像块的方法训练构建的多分类 CNN 模型. 为了选择图像块对多分类 CNN 模型进行训练, 本文构建的训练集包含的图像块分为六类, 分别为: 分类标签为 label-1 的肿瘤组织区的图像块 (黄色)、分类标签为 label-2 的肿瘤组织区的图像块 (红色)、分类标签为 label-3 的肿瘤组织区的图像块、分类标签为

label-4 的肿瘤组织区的图像块、分类标签为 label-0 的正常脑组织区的图像块以及肿瘤组织区与正常脑组织区边界处的图像块 (紫色), 如图 10 所示. 在每个训练迭代回合, 本文总共选取 500000 个图像块; 对于每位 GBM 患者的三种模态 MR 图像数据, 选取所有肿瘤组织区以及肿瘤组织区与正常脑组织区边界处的图像块, 而其余图像块则从正常脑组织区的图像块中随机选取.

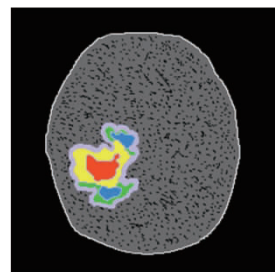


图10 图像块分布示意图

为了有效避免过学习和欠学习, 并考虑到计算成本的问题, 本文采用 10-折交叉验证法验证本文多分类 CNN 模型的性能, 即将所有 GBM 患者的多模态 MR 图像原始数据分为 10 组, 将每组数据分别做一次测试集, 其余的 9 组数据作为训练集, 这样会得到 10 个模型, 用这 10 个模型最终的测试集的分类准确率的平均数作为本文多分类 CNN 模型的性能评估. 需要注意的是, 同一组中用于训练 CNN 模型的 GBM 患者多模态 MR 图像不能作为测试数据用该 CNN 模型进行分割. 对于测试集中的每位 GBM 患者的多模态 MR 图像, 可用同一组训练的 CNN 模型将其所有体素分割为 label-0、label-

1、label-2、label-3 和 label-4 五类不同的标签。

本文多分类 CNN 模型训练 25 个迭代周期,采用 ADAM 算法加速收敛 CNN 网络时,其三个参数 β_1 、 β_2 和 ε 分别取值为 0.9、0.995 和 10^{-6} ;学习率 e 从 3×10^{-5} 线性降至 3×10^{-7} ;损失函数 f_{cnn} 值为 4.5×10^{-3} ,其 L2 正则化惩罚项的参数 λ 设置为 0.03;利用 dropout 方法从网络中删除节点的概率 p 设定为 0.5;卷积层的权重利用 Xavier 法进行初始化时偏置项初始化为 0.1;LReLU 激活函数的参数 $\alpha = 0.333$ 。

3.3 评价指标

本文为定量分析和检验不同算法的分割效果,将本文算法的分割结果与本课题组具有丰富 GBM 临床影像诊断经验的成员手动标注获得的真值图进行比较,分析 GBM 三种模态 MR 图像中体素的分类情况。本文采用常用的 Dice 相似性系数 (dice similarity coefficient, DSC) DSC、阳性预测值 (positive predictive value, PPV) PPV 和平均 Hausdorff 距离 (average Hausdorff distance, AHD) AHD 三个指标客观评价 GBM 多模态 MR 图像分割算法的性能,其计算分别如式 (7) ~ (9) 所示。

$$\text{DSC} = \frac{2\text{TP}}{\text{FP} + 2\text{TP} + \text{FN}} \quad (7)$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FP}} \quad (8)$$

$$\text{AHD} = \max(d_{\text{AHD}}(\mathbf{A}, \mathbf{B}), d_{\text{AHD}}(\mathbf{B}, \mathbf{A})) \quad (9)$$

式中:TP 表示真阳性个数,FP 表示假阳性个数, FN 表示假阴性个数; \mathbf{A} 为自动分割结果所得区域包围的点集, \mathbf{B} 表示手动分割结果所得区域包围的点集。其中, $d_{\text{AHD}}(\mathbf{A}, \mathbf{B})$ 可通过式 (10) 计算获得。DSC 的值域为 $[0, 1]$,其越大,表明算法的分割结果与手动分割结果越接近,分割效果越好;PPV 为分割正确的肿瘤体素占分割结果中肿瘤体素的比例;AHD 反映自动分割结果和手动分割结果间的最大差异,其值越小,表明自动分割的准确率越高。

$$d_{\text{AHD}}(\mathbf{A}, \mathbf{B}) = \frac{1}{N} \sum_{a_i \in \mathbf{A}} \min_{b_j \in \mathbf{B}} \|a_i - b_j\| \quad (10)$$

3.4 实验结果分析

图 11 和图 12 为本文算法分别对实验数据集 F-GBM 和 C-GBM 中三个示例 GBM 多模态 MR 图像进行自动分割所得结果,从图中可看出,本文算法分割 GBM 多模态 MR 图像的结果与专家手动标注的真值图非常接近。其中,第 1 列为 T1w-Pre 模态 MR 切片的原图像,第 2 列为 T1w-Post 模态 MR 切片的原图像,第 3 列为 FLAIR 模态 MR 切片的原图像,第 4 列为本文算法对 GBM 三种模态 T1w-Pre、T1w-Post 和 FLAIR 的 MR 图像进行分割所得结果,第 5 列本文算法分割结果叠加到 FLAIR 模态 MR 切片上的效果图,第 6 列为专家手动标注的真值图叠加到 FLAIR 模态 MR 切片图像上的效果图。

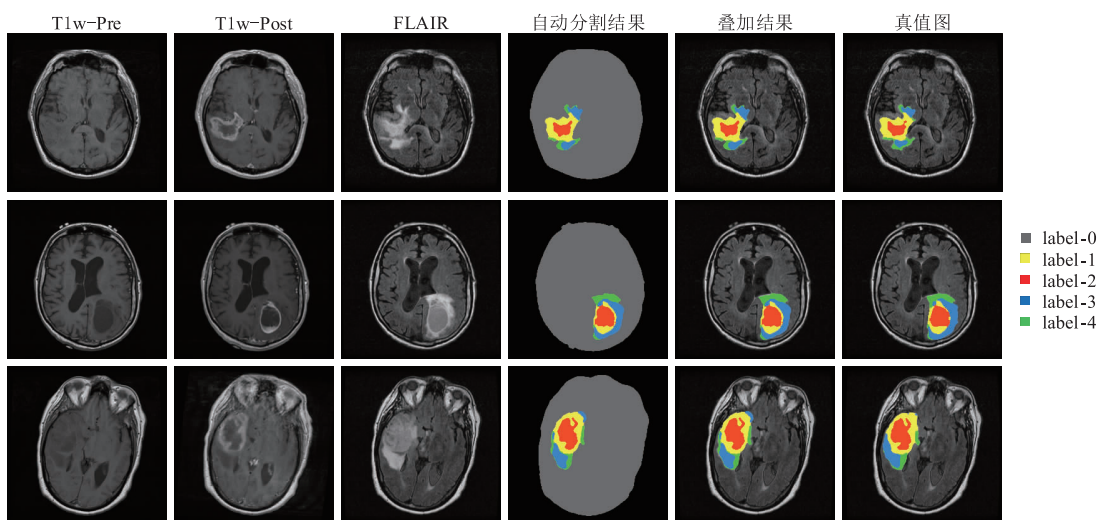


图11 F-GBM实验数据集分割结果

表 3 为本文算法分别对实验数据集 F-GBM 和 C-GBM 中的 GBM 多模态 MR 图像进行分割所得 label-1、label-2、label-3、label-4 和 label-5 组织区域结果的 Dice 相似性系数 DSC,表 4 为本文算法分别对实验数据集 F-GBM 和 C-GBM 中的多模态 MR 图像进行分割所得 label-1、label-2、label-3、label-4 和 label-5 组织区域结果的阳性预测值 PPV,表 5 为本文算法分别对实验数据集

F-GBM 和 C-GBM 中的多模态 MR 图像进行分割所得 label-1、label-2、label-3、label-4 和 label-5 组织区域结果的平均 hausdorff 距离 AHD。其中:label-5 表示整个 GBM 肿瘤区域。从表 3 ~ 表 5 可以看出,本文算法分割 C-GBM 实验数据集的结果要略好于分割 F-GBM 实验数据集的结果,其主要原因是 C-GBM 实验数据集要比 F-GBM 实验数据集稍大,能够提取数量更多的各肿瘤子

区域及其与正常脑组织区边界处的图像块,从而使多分类 CNN 模型泛化能力更强.同时,表 3 ~ 表 5 还列出

了本文算法分割实验数据集 F-GBM 和 C-GBM 合并成的实验测试数据集 F-C-GBM 的定量评价结果.

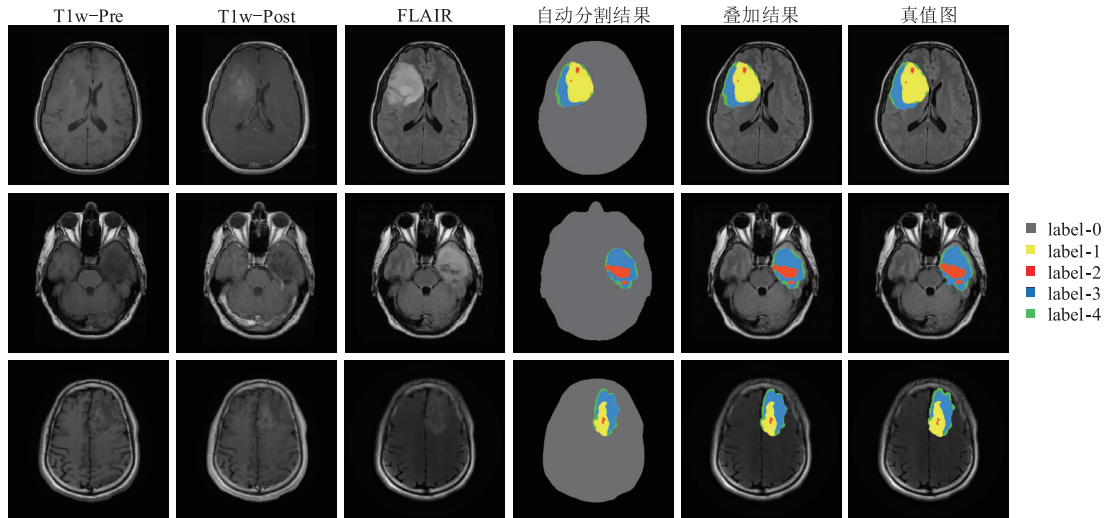


图 12 C-GBM 实验数据集分割结果

表 3 本文算法的 Dice 相似性系数 DSC

| 数据集 | label-1 | label-2 | label-3 | label-4 | label-5 |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| F-GBM | 0.767 ± 0.125 | 0.816 ± 0.161 | 0.782 ± 0.087 | 0.709 ± 0.217 | 0.887 ± 0.106 |
| C-GBM | 0.781 ± 0.197 | 0.829 ± 0.153 | 0.788 ± 0.124 | 0.721 ± 0.189 | 0.893 ± 0.091 |
| F-C-GBM | 0.773 ± 0.136 | 0.821 ± 0.132 | 0.785 ± 0.091 | 0.717 ± 0.192 | 0.889 ± 0.087 |

表 4 本文算法的阳性预测值 PPV

| 数据集 | label-1 | label-2 | label-3 | label-4 | label-5 |
|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| F-GBM | 0.885 ± 0.104 | 0.831 ± 0.156 | 0.773 ± 0.215 | 0.697 ± 0.197 | 0.824 ± 0.158 |
| C-GBM | 0.916 ± 0.079 | 0.858 ± 0.133 | 0.789 ± 0.183 | 0.726 ± 0.125 | 0.875 ± 0.116 |
| F-C-GBM | 0.897 ± 0.098 | 0.842 ± 0.145 | 0.781 ± 0.171 | 0.719 ± 0.117 | 0.859 ± 0.127 |

表 5 本文算法的平均 Hausdorff 距离 AHD

| 数据集 | label-1 | label-2 | label-3 | label-4 | label-5 |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| F-GBM | 5.159 | 4.772 | 3.683 | 3.856 | 2.406 |
| C-GBM | 3.973 | 3.927 | 2.671 | 2.115 | 1.392 |
| F-C-GBM | 4.518 | 4.485 | 3.257 | 3.348 | 1.923 |

由于 GBM 多模态 MR 图像的特殊性,以及 GBM 肿瘤的位置、大小和结构分布等在不同患者 MR 图像的显影会有所不同,给 GBM 多模态 MR 图像的自动带来巨大挑战.因分割出 GBM 肿瘤不同子区域可计算出一些对 GBM 患者生存期具有重要预测作用的高层次影像特征(例如,肿瘤质心的位置、增强区边界厚度等),近年来一些研究人员提出的方法在试图将 GBM 肿瘤分割成不同子区域时使用了不同模态数量的 MR 图像数据集,故难于将本文算法与这些方法进行直接比较. Pereira 算法^[16]和 Havaei 算法^[17]除了需使用 T1w-Pre、

T1w-Post 和 FLAIR 三种模态 MR 图像外,还需使用 T2 模态 MR 图像,即利用四种模态的 MR 图像将脑肿瘤分割为肿瘤水肿组织区、活跃肿瘤组织区、肿瘤坏死组织区和非活跃肿瘤组织区;虽然 Pereira 算法、Havaei 算法和本文算法分割整个 GBM 肿瘤组织区域(分类标签为 label-5)的平均 Dice 相似性系数 DSC 均高于 0.8,但是本文算法的 DSC 要稍大于 Pereira 算法和 Havaei 算法的 DSC. Zikic 等^[18]除了要使用 T1w-Pre、T1w-Post 和 FLAIR 三种模态 MR 图像外,还需利用 T2-TSE、DTI-p 和 DTI-q 三种模态 MR 图像,即借助六种模态的 MR 图像将脑肿瘤分割为肿瘤水肿组织区、活跃肿瘤组织区、肿瘤坏死组织区,所得平均 Dice 相似性系数 DSC 分别为 0.80、0.85、0.75. 表 6 为本文算法和一些典型算法采用数据集的情况以及分割肿瘤不同子区域的性能评估.

表 6 不同方法的性能评估

| 方法 | DSC | | | 数据集 |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| | label-5 | label-1 | label-2 | |
| Havaei | 0.88 | 0.79 | 0.73 | BRATS-2013 |
| Pereira | 0.88 | 0.76 | 0.73 | BRATS-2015 |
| Meier ^[19] | 0.82 | 0.73 | 0.69 | BRATS-2013 |
| Reza ^[20] | 0.83 | 0.72 | 0.72 | BRATS-2013 |
| Subbanna ^[21] | 0.75 | 0.70 | 0.59 | BRATS-2012 |
| Tustison ^[22] | 0.75 | 0.55 | 0.52 | BRATS-2012 |
| Kwon ^[23] | 0.86 | 0.79 | 0.59 | BRATS-2013 |
| 本文算法 | 0.887 ± 0.106 | 0.767 ± 0.125 | 0.816 ± 0.161 | F-GBM |
| | 0.893 ± 0.091 | 0.781 ± 0.197 | 0.829 ± 0.153 | C-GBM |

4 结束语

为了将整个 GBM 肿瘤细分为肿瘤不同子区域,并提高 GBM 各肿瘤子区域分割的准确性,本文提出了一种基于多分类 CNN 的 GBM 多模态 MR 图像自动分割算法,能够在适应临床实践需求的前提下将整个肿瘤分为正常脑组织区、活跃肿瘤组织区、肿瘤坏死组织区、不包括活跃肿瘤组织区和肿瘤坏死组织区的 T1 异常区以及不包括 T1 异常区的 FLAIR 异常区. 以 Dice 相似性系数、阳性预测值和平均 Hausdorff 距离为评价指标,本文算法分割实验数据集 F-C-GBM 的整个肿瘤及其不同子区域的 Dice 相似性系数分别为 0.889 ± 0.087 、 0.773 ± 0.136 、 0.821 ± 0.132 、 0.785 ± 0.091 和 0.717 ± 0.192 , 阳性预测值分别为 0.859 ± 0.127 、 0.897 ± 0.098 、 0.842 ± 0.145 、 0.781 ± 0.171 和 0.719 ± 0.117 , 平均 Hausdorff 距离分别为 1.923、4.518、4.485、3.257 和 3.348,能以较高的准确率对 GBM 多模态 MR 图像进行分割,优于部分经典算法,可望有临床应用前景.

如何进一步提高 GBM 多模态 MR 图像中各肿瘤子区域边界处的分割性能是本课题今后的主要研究方向.

参考文献

[1] 刘瑞. 基于多模态 MRI 图像的脑肿瘤分割方法[D]. 成都:电子科技大学,2017.
LIU Rui. Brain tumor segmentation methods based on multi-modal MRI images[D]. Chengdu: University of Electronic Science and Technology, 2017. (in Chinese)

[2] AKKUS Z, GALIMZIANOVA A, HOOGI A, et al. Deep learning for brain MRI segmentation: state of the art and future directions[J]. Journal of Digital Imaging, 2017, 30(4):449-459.

[3] STIJN B, INGEBOG G, ROEL V H. Machine learning based brain tumour segmentation on limited data using local texture and abnormality[J]. Computers in Biology and Medicine, 2018, 98(1):39-47.

[4] KAUR T, SAINI B S, GUPTA S. A novel fully automatic multilevel thresholding technique based on optimized intuitionistic fuzzy sets and tsallis entropy for MR brain tumor image segmentation[J]. Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine, 2018, 41(1):41-58.

[5] VISHNUVARTHANAN G, RAJASEKARAN M P, VISHNUVARTHANAN N A, et al. Tumor detection in T1, T2, FLAIR and MPR brain images using a combination of optimization and fuzzy clustering improved by seed-based region growing algorithm[J]. International Journal of Imaging Systems and Technology, 2017, 27(1):33-45.

[6] KAVITHA A R, CHELLAMUTHU C. Brain tumour segmentation from MRI image using genetic algorithm with fuzzy initialisation and seeded modified region growing (GFSMRG) method[J]. Imaging Science Journal, 2016, 64(5):285-297.

[7] SASIKANTH S, KUMAR S S. Glioma tumor detection in brain MRI image using ANFIS-based normalized graph cut approach[J]. International Journal of Imaging Systems and Technology, 2018, 28(1):64-71.

[8] VARUNA S N, KUMAR T N R. Identification and classification of brain tumor MRI images with feature extraction using DWT and probabilistic neural network[J]. Brain Informatics, 2018, 5(1):23-30.

[9] ESSADIKE A, OUABIDA E, BOUZID A. Brain tumor segmentation with Vander Lugt correlator based active contour[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2018, 160(9):103-117.

[10] LOK K H, SHI L, ZHU X L, et al. Fast and robust brain tumor segmentation using level set method with multiple image information[J]. Journal of X-Ray Science and

- Technology, 2017, 25(2): 301 – 312.
- [11] KARUPPATHAL R, PALANISAMY V. An automotive approach for brain tumor segmentation based on Gaussian distribution and level set method[J]. Current Medical Imaging Reviews, 2014, 10(4): 290 – 296.
- [12] POPE W B, SAYRE J, PERLINA A, et al. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas [J]. American Journal of Neuroradiology, 2005, 26(10): 2466 – 2474.
- [13] 柯圣财, 赵永威, 李弼程, 等. 基于卷积神经网络和监督核哈希的图像检索方法[J]. 电子学报, 2017, 45(1): 158 – 163.
KE Sheng-cai, ZHAO Yong-wei, LI Bi-cheng, et al. Image retrieval based on convolutional neural network and kernel-based supervised hashing[J]. Acta Electronica Sinica, 2017, 45(1): 158 – 163. (in Chinese)
- [14] JAYASURIYA S A, LIEW A W C, LAW N F. Symmetry plane detection in brain image analysis: a survey[J]. Current Medical Imaging Reviews, 2013, 9(3): 230 – 247.
- [15] TUSTISON N J, AVANTS B B, COOK P A, et al. N4ITK: improved N3 bias correction[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2010, 29(6): 1310 – 1320.
- [16] PEREIRA S, PINTO A, ALVES V, et al. Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2016, 30(5): 1240 – 1251.
- [17] HAVAEI M, DAVY A, WARDE-FARLEY D, et al. Brain tumor segmentation with deep neural networks[J]. Medical Image Analysis, 2017, 35: 18 – 31.
- [18] ZIKIC D, GLOCKER B, KONUKOGLU E, et al. Decision forests for tissue-specific segmentation of high-grade gliomas in multi-channel MR [A]. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention [C]. Heidelberg, Berlin: Springer, 2012. 369 – 376.
- [19] MEIER R, BAUER S, SLOTBOOM J, et al. Appearance- and context-sensitive features for brain tumor segmentation [A]. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention [C]. Heidelberg, Berlin: Springer, 2015. 48 – 51.
- [20] REZA S, IFTEKHARUDDIN K. Multi-fractal texture features for brain tumor and edema segmentation [A]. International Society for Optics and Photonics [C]. Bellingham, Washington: SPIE, 2014. 903503 – 903503.
- [21] SUBBANNA N, PRECUP D, COLLINS L, et al. Hierarchical probabilistic gabor and MRF segmentation of brain tumours in MRI volumes [A]. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention [C]. Heidelberg, Berlin: Springer, 2013. 751 – 758.
- [22] 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.
- [23] KWON D, SHINOHARA R T, AKBARI H, et al. Combining generative models for multifocal glioma segmentation and registration [A]. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention [C]. Heidelberg, Berlin: Springer, 2014. 763 – 770.

作者简介



赖小波 男, 1981 年生于江西赣州, 博士, 浙江中医药大学医学技术学院副教授, 主要研究方向为数字医学影像处理与分析。
E-mail: dmia_lab@zemu.edu.cn



许茂盛 男, 1966 年生于浙江杭州, 博士, 浙江中医药大学第一临床医学院主任医师, 主要研究方向为医学影像诊断学。
E-mail: xms@sina.com