

任务引导的径向基网络对乳腺病理图像 有丝分裂检测

刘子仪^{1,2}, 唐奇伶¹, 蔡 玉¹

(1. 中南民族大学生物医学工程学院, 湖北武汉 430074; 2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院医学工程处, 山东烟台 264001)

摘 要: 有丝分裂数目是判别乳腺癌恶性程度的重要指标, 在诊断、治疗及预后中具有重要的意义。然而, 在临床实践上乳腺癌切片中有丝分裂细胞的检测主要是通过病理学医生进行人工计数, 这个过程繁琐耗时且具有很强主观性。本文提出了一种乳腺病理图像有丝分裂自动检测的两阶段方法。在第一个阶段, 利用卷积神经网络作为主干融合深监督与注意力机制进行有丝分裂细胞候选块的定位。在第二个阶段, 将获取的候选块输入融合了径向基函数网络的验证模型, 进一步提高有丝细胞识别准确率。针对有丝细胞类内存在较大差异的问题, 本文通过任务来引导径向基函数中心的确定, 利用径向基函数的“局部响应”特性来表达有丝分裂细胞的形态多样性。通过在弱标签数据集 ICPR 2014 和 AMIDA 2013 上进行评估, 本文所提出的网络模型取得了最优的 F -score, 与竞争方法相比, 分别提高了 5.4% 和 3.0%, 从而证明了该方法对于有丝分裂检测的有效性。

关键词: 有丝分裂检测; 径向基函数; K -means 聚类; 深监督; 弱标签

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(No.CZY22014)

中图分类号: TP391

文献标识码: A

文章编号: 0372-2112(2023)11-3146-09

电子学报 URL: <http://www.ejournal.org.cn>

DOI: 10.12263/DZXB.20230014

Task-Guided Radial Basis Function Network for Mitosis Detection in Breast Histopathology Images

LIU Zi-yi^{1,2}, TANG Qi-ling¹, CAI Yu¹

(1. School of Biomedical Engineering, South-Central Minzu University, Wuhan, Hubei 430074, China;

2. Department of Medical Engineering, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai, Shandong 264001, China)

Abstract: The number of mitosis is an important index to judge the malignancy of breast cancer, and it is of great significance in diagnosis, treatment and prognosis. However, in clinical practice, the detection of mitotic cells in breast cancer histopathology slices is mainly performed by manual counting by pathologists. This process is tedious, time-consuming and highly subjective. In this paper, we propose a two-stage method for automatic detection of mitosis in breast histopathology images. In the first stage, the localization of mitotic cell candidate patches is performed using a convolutional neural network as the backbone with deep supervision and attention mechanisms. In the second stage, the generated candidate patches are input into the verification model of radial basis function network to further improve the accuracy of mitotic cell identification. Aiming at the problem of large differences within mitotic cell types, this paper uses tasks to guide the definition of the radial basis function centers and uses the “local response” property of radial basis function to express the morphological diversity of mitotic cells. By evaluating on the weak label datasets ICPR 2014 and AMIDA 2013, the proposed network model has achieved the best F -score, which is 5.4% and 3.0% higher than the existing methods, thus proving that the validity of the method for mitosis detection.

Key words: mitosis detection; radial basis function; K -means clustering; deep supervision; weak label

Foundation Item(s): Special Fund for Basic Scientific Research Business Expenses of Central Universities (No.CZY22014)

1 引言

根据 2022 年美国癌症协会对女性乳腺癌的最新统计数据显示,自 1982 年至今乳腺癌的发病率一直处于上升状态,而在最近的数据年份里,发病率每年约增加 0.5%^[1]. 乳腺癌的早期诊断预示着良好的预后,因此尽早发现并及时干预对治疗方案非常关键. 对于乳腺癌的分级评估,目前国际上通用的是 Nottingham 组织学分级系统^[2],该系统主要包括三个形态学特征:核异型性(nuclear atypia)、有丝分裂计数(mitotic count)和小管形成(tubule formation). 其中,有丝分裂计数是判别乳腺癌恶性程度的重要指标,在诊断、治疗及预后中具有重要的意义.

早期的有丝分裂计数的检测方法主要是基于传统的机器学习算法^[3,4],这类算法的性能依赖于图像的手工特征提取,包括形态特征,纹理特征和统计特征,这就需要病理学家运用专业领域的知识去定义和描述.

随着深度学习发展,计算机视觉领域取得了长足的进步. 使用卷积神经网络(Convolutional Neural Networks, CNN)的优势在于能够自动捕获有丝分裂细胞的外观特征,模型 IDSIA^[5]使用深度卷积网络作为分类器来区分有丝分裂细胞和正常细胞. 在检测阶段,采用滑动窗口的方式将训练好的分类器应用于乳腺组织病理图像. 但因为其计算量较大使得效率低下妨碍了在临床实践中的应用. 模型 HC+CNN^[6]利用手工特征和卷积特征设计了一个级联分类器,与 IDSIA 相比他们的计算量大幅度减少,但因为选取候选块时仍然是基于传统的细胞分割方法,所以容易造成有丝分裂细胞的遗漏.

目前二阶段深度检测模型在有丝检测中广泛使用,第一阶段是定位有丝分裂细胞候选块的粗略检索网络,第二阶段则是对候选块进行分类的分类网络. 例如模型 CasNN^[7]采用两个卷积神经网络组成深度级联检测系统:第一个网络是定位有丝分裂细胞候选块的粗略检索网络,第二个网络则是一个对候选块进行分类的分类网络. 这种办法的缺点是它的两个网络是分开训练的,这可能会妨碍整个检测系统的集成. 模型 DRN^[8]的训练是建立在 FCN 上用于有丝分裂检测的深度回归网络,在检测阶段,则是将有丝分裂质心的位置推断为局部最大值. 尽管该方法在像素完全注释的 ICPR 2012 有丝分裂数据集上取得了有益的性能结果,但是它不能应用于没有像素级注释的数据集. 模型 DeepMitosis^[9]提出了一种基于通用物体检测网络的框架来检测 H&E 染色切片中的有丝分裂细胞. 同 DRN 有着类似的缺点:对于像 ICPR 2014 等这类只给了质心注释的有丝分裂数据集来说,因监督能力较弱导致整个工作效率的降低.

然而,现有的有丝分裂检测方法仍不能有效解决有丝细胞类内形态变化大的问题,由于有丝分裂细胞在分裂的四个阶段(前期、中期、后期和末期)中染色体的形态变化多样,如图 1 所示,这将导致检测结果存在较高的假阴性(False Negative, FN)和假阳性(False Positive, FP),从而影响整个模型的检测性能和泛化性.

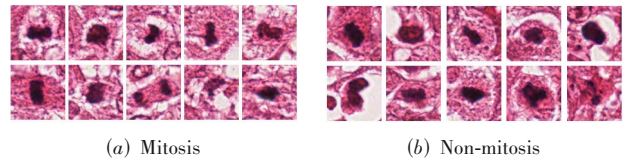


图 1 有丝分裂细胞和非有丝分裂细胞示例

因此,针对上述问题本文提出了一种任务引导的径向基网络对乳腺病理图像进行有丝分裂检测的方法,运用两个阶段检测有丝分裂细胞的同时结合有丝细胞鉴别任务定义径向基函数(Radical Basis Function, RBF)中心. 确定 RBF 中心这一重要参数,是分类问题的关键. 传统方法通常根据数据分布采用无监督聚类算法定义 RBF 中心,但特征空间上聚类分析的总体目标与构建 RBF 网络处理对象分类的主要要求并不完全一致. 因此,通过简单聚类技术获得的 RBF 中心对于分类任务可能并不一定是最优的. 本文首先对从有丝分裂样本中提取的特征运行标准的 K -means 聚类算法来初始化 RBF 中心,随后基于分类任务采用迭代更新确定最优径向基中心,从而利用不同的 RBF 函数中心更好地处理有丝分裂细胞形态结构的多变性,进一步提高有丝细胞检测准确率. 通过实验,在基于质心标注的 ICPR 2014 和 AMIDA 2013 有丝分裂细胞公开数据集上验证了我们的方法具有先进性和优越性.

2 网络模型

任务引导的径向基网络对乳腺病理图像有丝分裂检测模型的总体解决方案如图 2 所示,共分为三个步骤.

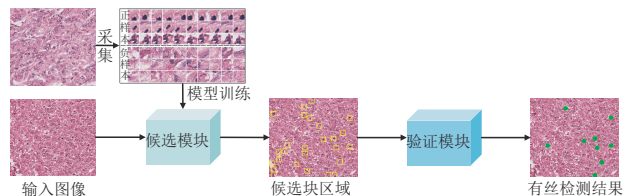


图 2 整体框架结构

(1) 对训练数据集图像进行采集,采集包含图像类别信息及中心位置信息的正样本和仅包含类别信息的负样本用于第一阶段网络的训练;

(2) 基于深监督机制网络模型对有丝分裂细胞进

行定位并提取候选对象;

(3)将提取到的候选块输入到任务引导的径向基网络中实现乳腺病理图像有丝分裂细胞的最终检测.

2.1 数据集选择

ICPR 2014 数据集^[10]:模式识别国际会议(International Conference on Pattern Recognition, ICPR)在 2014 年举办的有关于 MITOSIS & ATYPIA 乳腺癌组织学图像中有丝分裂检测和核异型性评分评估竞赛中公开的数据集.载玻片用标准 H&E 染料染色,并已通过两个载玻片扫描仪进行了扫描:Aperio Scanscope XT 和 Hamamatsu Nanozoomer 2.0-HT,包含了放大倍数×20 帧和×40 帧,而在有丝分裂细胞检测中,我们通常使用×40 的放大倍数.该数据集由 1 696 张病理图像组成,每张病理图像的大小为 1 539×1 376 像素,其中训练数据来自 16 个不同的活检中获得的 1 200 张图像,496 张测试图像则是从 5 个不同的乳腺活检中得到的.在我们的实验中,由于 ICPR 2014 竞赛的组织者仅提供了训练集的有丝分裂标签,没有提供测试集的标签,因此我们通过使用^[9,11]中所提到的数据集划分方法来将训练集按 4:1 的划分比例随机分为训练数据和验证数据以获取公平的实验对比.

AMIDA 2013 数据集^[12]:是 MICCAI 在 2013 年开展的一项公开竞赛,目的在于评价有丝分裂检测算法的性能.该数据集图像来自于 23 例浸润性乳腺癌患者的 H&E 染色病理切片图,其中训练集中有 12 例患者的 311 个高倍视野图像(High Power Field, HPF),包含了 550 个标注的有丝分裂细胞.测试集中有 11 例患者的 295 个 HPF 图像,包含 533 个标注的有丝分裂细胞.每个 HPF 图像的大小为 2 000×2 000 像素,多个病理学家对数据集中的有丝分裂细胞进行了标注,格式是同 ICPR 2014 类似的细胞质心像素标注.

2.2 用于分类和回归定位的图像块

不同于自然图像中对检测目标使用包含大小和位置信息的边界框,在医学病理图像上由病理学家手工标注的点集是不包含细胞位置大小信息的.通过一些关于乳腺组织病理图像检测的研究我们发现大多数研究者选择采用大小固定不变的图像块作为训练数据集例如栈式稀疏自编码器 SSAE^[13]、分离通道卷积神经网络 SC-CNN^[14]和半监督对抗神经网络 SGAN^[15]等.这些方法根据图像的标注信息进行训练块的采集,从而获得大量的正负样本,但采集数据并不包含定位的估计信息.

传统的基于图像块的网络模型中,采样得到的图像块只能为网络模型学习提供类别标签而无法提供位置回归信息.进而在本文中提出通过训练一种新的图像块学习方法来获取高质量的有丝分裂细胞候选块,

该方法除了将有丝分裂细胞和非有丝分裂细胞与背景区分开,还把块的中心位置表达也添加到了图像块信息中,以便可以同时处理有丝分裂细胞的分类任务以及对有丝细胞进行定位分析.

为了增强网络基于图像块的学习和定位能力,将采样得到的图像块大小设置为 60×60 像素,正负样本比为 1:2.正样本采样是以数据库中所提供的人工标注的位置为参照点,进行小范围的随机偏移(本文偏移量选取 0~10 像素),之后以偏移后的位置为中心采集图像块,并保存该偏移量用于位置回归任务.而负样本则由随机采样产生,须确保其中心距离最近的人工标签(正样本)大于 60 像素,负样本仅包含了图像块的类别信息,不参与位置回归.图 3 展示了一些用来训练的示例图像块,其中绿色“+”是采样图像块的中心,黄色“+”是手动标注的核中心(ground truth).

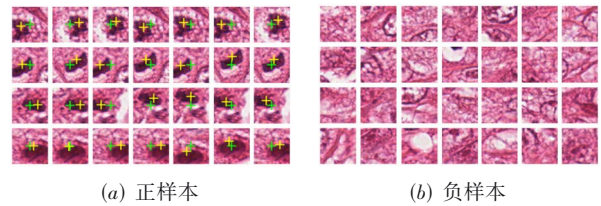


图 3 用于网络训练的图像块示例

2.3 候选块筛选网络

为获取有丝分裂细胞候选块,本文在第一阶段构建了一种融合深度监督^[16]与注意力机制的全卷积网络模型进行有丝候选块的筛选,充分利用不同尺度层的预测能力,从而综合特征信息提高检测性能以获得高质量的有丝候选.具体网络结构如图 4 所示.

该网络架构以卷积神经网络作为特征提取部分的主干网络,其中以 3×3 卷积核为主,通过多次的卷

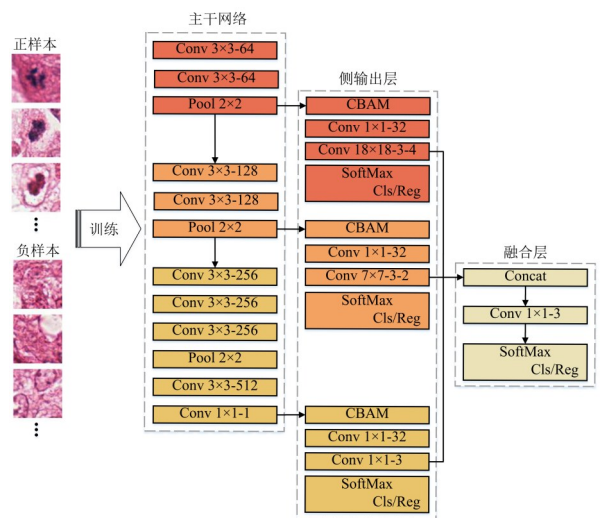


图 4 候选块网络结构图

积运算学习更多非线性信息. 而为使更深层次的网络架构不使用全连接隐藏层, 在网络每一层后均采用批量归一化层(batch normalization)和 ReLu 激活函数, 在卷积层间插入最大池化层对提取的特征进行聚合. 侧输出层连接到每个池化层和最后一个卷积层, 对每个侧输出层实施监督学习. 在每条侧输出层路径中, 首先插入一个注意力模块(Convolutional Block Attention Module, CBAM)^[17]来重新校准通道和空间特征, 使用 1×1 的卷积核来组合不同通道的特征并进行特征降维, 其次使用全卷积层替代全连接层作为分类器, 连接 softmax 层来预测每个训练图像块的类别和中心偏移量. 最后, 通过加权融合层对来自不同尺度的侧输出进行融合. 候选块筛选网络将上述采样好的图像块作为输入来进行模型训练, 并输出每个样本块的类别标签和正样本的中心偏移量.

在测试阶段, 将训练好的候选块网络应用于整幅乳腺癌组织病理学图像上进行全卷积操作, 生成锚点阵列, 并对每个锚点进行判断, 从整图像中筛选出有丝候选成分. 由于这一检测结果存在大量的冗余估计, 采用软非最大值抑制(Soft-Non Maximum Suppression, Soft-NMS)^[18]为去除冗余. 区别于以往非最大值抑制中粗暴地将阈值比最高得分检测框 IOU 值大的检测框得分至零的操作, Soft-NMS 的提出有效的缓和了传统 NMS 的这一设计缺陷, 通过线性加权和高斯加权的方式进行权重变量值的更新不需要对原有的模型进行重新训练, 程序实现相对容易, 计算量也不会有所增加, 并且可以方便地与目标检测算法相结合, 对密集目标的检测有一定的提升作用. 具体地, 将检测到的所有细胞的坐标输入, 计算每个细胞到其他所有细胞的距离, 在遍历过所有的细胞后会给定一个距离阈值, 这里的阈值设置的是 60 个像素, 将所有与该细胞距离小于阈值的细胞索引保存, 当索引的个数大于 2 时, 则取出索引中得分最大的点的坐标, 由此就达到了去除冗余的目的. 最后以检测到的位置为中心提取尺寸大小为 60×60 的候选块, 并计算每个预测到的细胞位置坐标到数据库中手工标注的位置坐标之间的距离, 如果存在距离在 60 个像素范围之内的那就认定检测到的此候选点为有丝分裂细胞, 并给予标签“1”; 反之若距离均超过 60 个像素范围则是非有丝分裂细胞, 给予标签“0”; 随后, 将每幅病理学图像检测提取到的候选块和判断完成的标签保存以便于第二个网络的训练.

2.4 验证模块-任务引导的径向基网络

传统的径向基网络(Radial Basis Function Network, RBF Network)^[19]只是一种简单的三层前馈结构, 包含输入层、非线性隐藏层和线性输出层, 一般使用从原始图像中手工提取的特征作为网络输入, 这就导致

特征提取和数据拟合是两个独立的过程. 由于卷积神经网络具有从原始数据中学习分层空间特征的强大能力, 可以为 RBF 网络提供更好的特征表示. 所以本文创新性地将特征提取和径向基函数表达整合为统一框架, 既能以数据驱动的方式学习高层特征表达, 又能充分发挥了径向基网络良好的逼近能力和泛化能力的优势, 同时将径向基函数中心定义结合了有丝细胞鉴别任务. 首先利用典型的卷积网络(无 RBF)对样本进行分类预训练, 得到网络的初始权值, 作为特征提取器对有丝分裂样本进行特征表达, 据此运行标准的 K -means 聚类算法来初始化 RBF 中心, 然后使用嵌入了 RBF 的卷积网络再进行分类, 采用迭代聚类更新确定最优径向基中心, 这种深度的 K -means 聚类思想受益于卡隆等人工作的启发^[20], 通过迭代校正的 RBF 函数中心能更准确地表达具有多样性的有丝细胞的形态结构, 具体的验证模块网络结构图如图 5 所示.

具体地, 对于特征提取模块, 将第一阶段候选块网络中提取到的有丝或非有丝候选块输入到特征提取网络中进行预训练, 在经过 Resnet18 中前四层卷积模块特征提取后, 再连接最大池化层得到大小为 1×1 的特征, 最后构建两个全连接层进行特征的重组与降维, 以及在预训练阶段进行分类学习. 利用所有的训练集中有丝样本, 根据预训练好的特征提取器得到一系列有丝样本特征, 选择 K -means 算法对有丝样本块进行聚类, 如式(1)所示. 计算每个样本特征到聚类中心的距离, 把每个样本特征点分到离其最近的聚类中心所代表的类簇中, 待所有点分配完毕之后, 根据一个类簇内的所有点取平均值的方式重新计算该类簇的中心点, 最后迭代的进行分配点和更新类簇中心点的步骤, 直至类簇中心点的变化很小, 或者达到指定的迭代次数时聚类收敛, 并得到聚类中心.

$$\min_{C \in \mathbb{R}^{d \times m}} \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \min_{y_n \in \{0,1\}^m} \|f_{\theta}(x_n) - Cy_n\|_2^2, \text{ s.t. } y_n^T \mathbf{1}_m = 1 \quad (1)$$

其中, $f_{\theta}(x_n)$ 代表卷积神经网络的输出特征, 每个输入 x_n 关联一个介于 $\{0,1\}^m$ 的标签 y_n , d 代表特征的维度, C 代表径向基中心, m 代表聚类中心的个数.

其次是任务引导的径向基网络, 为了更好地描述乳腺病理图像有丝分裂细胞的多样性, 本文在 Resnet18 网络后加入了径向基网络层, 通过不同的径向基来表达某一特定外形的有丝细胞, 当 RBF 经过 K -means 聚类得到的中心确定后, 这种映射关系也就随之确定了; 而隐含层空间到输出空间的映射是线性的, 即网络的输出是隐单元输出的线性加权和. 区别于多层感知机中隐节点的基函数采用线性函数, 激活函数为 Sigmoid 函数等, RBF 网络中隐节点的基函数采用距离函数, 节点

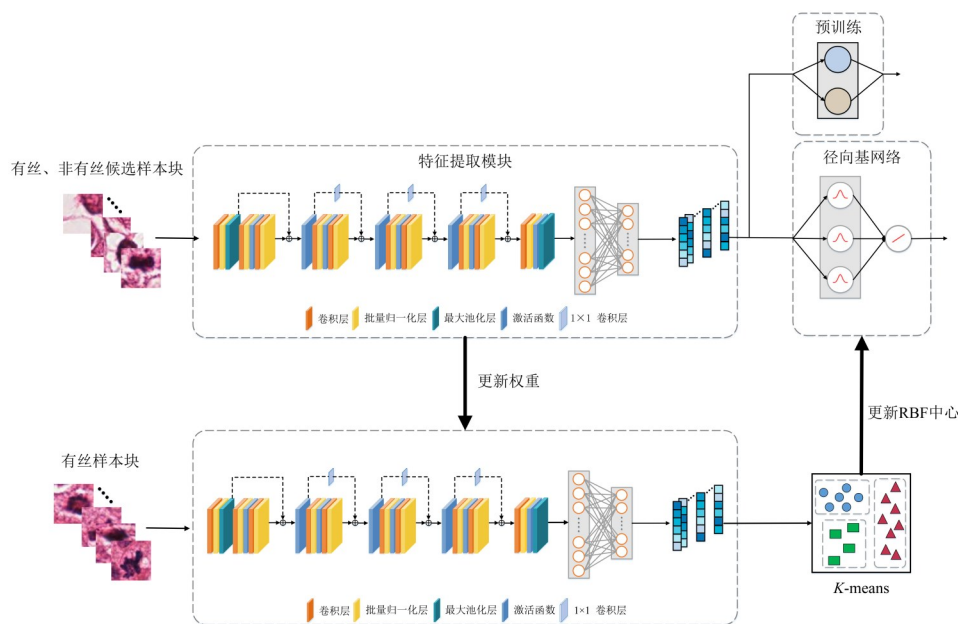


图5 验证模块,任务引导的径向基网络结构图

激活函数则使用径向基函数即高斯函数如式(2)所示,度量输入与中心之间的距离,越相似,则距离越大,输出越趋近于1;反之,距离越小,输出则越趋近于0.利用径向基的“局部响应”特性有效的描述不同的有丝样本形态特征,将不同的RBF的响应进行线性加权组合得到最终的有丝分裂细胞预测概率,如式(3).

$$R(I_p - C_k) = \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \|I_p - C_k\|^2\right), k=1, 2, \dots, m \quad (2)$$

其中, I_p 代表输入向量,即卷积神经网络的输出特征, C_k 代表聚类中心即第 k 个高斯函数的中心, σ 是高斯函数的方差,可用于调整影响半径,由经验公式得到 $\sigma = \frac{C_{\max}}{\sqrt{2m}}$ 其中, C_{\max} 是指聚类中心之间的最大距离, m 代表的是聚类中心的个数.

最后是中心更新模块,在候选块输入特征提取模块对网络进行预训练后,将得到的预训练权重赋予聚类模块,通过对数据库中有丝分裂细胞样本块聚类产生不同簇的聚类中心,接着利用此聚类中心对径向基网络中心进行初始化.然后利用添加了RBF层的卷积神经网络重新对候选块进行分类,并将更新的网络权值重新赋予聚类模块进行有丝聚类得到新的聚类中心,利用这一组新的聚类中心来更新下一轮迭代中径向基网络的基函数中心,以便对有丝分裂细胞进行类别判断学习.网络模型通过不断地迭代修正逐步减小误差,进一步优化,提升检测性能.网络的最终输出由不同RBF的加权组合得到,如式(3)所示.其中, Y 代表网络的最终输出.

$$Y = \sum_{k=1}^m \omega_k R(I_p - C_k) \quad (3)$$

与第一个网络测试阶段同理,本文的最终检测是通过连接第一个网络和第二个网络的权重,将训练好的整个算法框架作用于整幅乳腺病理组织图像上进行有丝分裂细胞的检测.

2.5 损失函数

在第一阶段的候选块网络中,对于采样图像块进行类别训练,本文在交叉熵损失函数的基础上添加了权重系数,从而通过加权处理正负样本不均衡,如式(4)所示:

$$L_{\text{cls}}(\hat{l}; l) = - \sum_i \left[\frac{N^-}{N^+ + N^-} l_i \log \hat{l}_i \right] - \sum_i \left[\frac{N^+}{N^+ + N^-} (1 - l_i) \log (1 - \hat{l}_i) \right] \quad (4)$$

其中, N^+ 表示正样本图像块的数量; N^- 表示负样本图像块的数量; l 表示使用二进制标签的输入块的 groundtruth,即负样本图像块用0标识,正样本用1标识; \hat{l}_i 为用Softmax分类器得到的 $[0, 1]$ 范围内的预测为核的概率.

对于候选块网络中位置回归损失仅根据有丝正样本进行计算,使用欧几里得 L_2 范数来定义,表示如式(5)所示:

$$L_{\text{reg}}(\hat{x}, \hat{y}; x, y) = - \sum_i 1(l_i = 1) \left[(x_i - \hat{x}_i)^2 + (y_i - \hat{y}_i)^2 \right] \quad (5)$$

其中, $1(\cdot)$ 为指示函数,在回归计算中只表示正候选

块 (x, y) 为图像块采样过程中所记录的细胞核中心偏移量的 groundtruth , (\hat{x}, \hat{y}) 为候选块筛选网络预测的中心偏移量估计值. 最后, 结合侧输出层和加权融合层来计算整体损失函数的表达式如式(6)所示:

$$L(W) = \sum_s L_{\text{cls}}^s(\hat{l}; l) + L_{\text{cls}}^{\text{fuse}}(\hat{l}; l) + \gamma \left(\sum_s L_{\text{reg}}^s(\hat{x}, \hat{y}; x, y) + L_{\text{reg}}^{\text{fuse}}(\hat{x}, \hat{y}; x, y) \right) \quad (6)$$

其中, W 表示在候选块网络中要学习的所有参数; s 表示不同网络层的侧输出; γ 是一个平衡分类和回归任务之间成本的超参数, 在本文的实验设计中被设置为 2; L_{cls}^s 表示第 k 个侧输出层的类别损失函数; L_{reg}^s 表示第 s 个侧输出层的位置损失函数; $L_{\text{cls}}^{\text{fuse}}$ 表示加权融合层的类别损失函数; $L_{\text{reg}}^{\text{fuse}}$ 表示加权融合层的位置损失函数.

在第二阶段任务引导的径向基网络中, 为了平衡候选块网络产生的候选块中正负样本不均衡问题, 本文在预训练部分仍然设计使用式(4)作为损失函数, 而在任务引导的径向基网络中, 训练使用二元交叉熵损失函数对候选块进行类别判断学习, 如式(7)所示:

$$L(\hat{l}; l) = -\frac{1}{N} \sum_i \left[l_i \ln \hat{l}_i + (1 - l_i) \ln (1 - \hat{l}_i) \right] \quad (7)$$

其中, N 表示样本的个数; l 表示使用二进制标签的输入块的 groundtruth , 即非有丝分裂细胞用 0 标识, 有丝分裂细胞用 1 标识; \hat{l} 为不同 RBF 的加权组合得到的最后预测概率, 即由公式(3)经过归一化的结果.

3 实验结果与分析

3.1 实验环境

本文涉及的训练和测试过程的实验环境信息如下. 硬件配置: CPU 为 Intel(R) Xeon(R) Gold 5118; GPU 为 NVIDIA TITAN RTX; 内存为 24 GB; 软件配置: 操作系统为 64 位 Windows 10; Python 3.7; PyTorch 1.7. 候选块网络使用 Adam 优化器进行算法的优化训练, 而在任务引导的径向基网络中则选择采用 SGD 优化器, 两阶段网络模型的训练时, 设置 epoch 为 200, 初始学习率为 0.001, 利用 StepLR 学习率调整策略机制, 每过 8 个 epoch 进行一次更新, 衰减因子为 0.2, 动量设置为 0.9, 第二阶段网络迭代更新次数设置为 100, 并随机抽取 50 个小批量图像块使得模型网络训练达到最佳性能.

3.2 性能评价指标

在有丝分裂检测任务中, 其性能是根据在乳腺癌病理图像中可以准确检测到的有丝分裂细胞的数量数来衡量的. 根据 ICPR 2014 和 AMIDA 2013 的竞赛标准, 有丝分裂检测的准确性是指如果检测到的位置到标记的中心标签的距离在 $8 \mu\text{m}$ (32 pixel) 以内则将其视

为真阳性. 竞赛提出可以使用召回率 (Recall), 准确率 (Precision) 和 F 值 (F -score) 来评估有丝分裂检测的准确性. 其中, 召回率是指检测模型检测到的真正有丝分裂细胞的比率, 衡量的是模型的查全率, 而准确率是指检测模型检测到有丝分裂细胞数量与检测出的所有细胞数量之间的比率, 衡量的是模型的查准率, 一个检测模型的好坏取决于召回率和精度是否在一个适当的平衡范围内. F 值是准确率和召回率的调和平均值, 当召回率和精度的数值比较接近时, F 值则近似召回率和精度的平均值.

3.3 图像块尺寸对模型性能的影响

为了验证用于分类和回归定位的图像块尺寸对于模型性能的影响, 本文在候选块网络中设定输入正负样本图像块尺寸分别为 40×40 、 50×50 、 60×60 和 70×70 , 通过统计候选块网络在 ICPR 2014 验证数据集上所检测到 TP、FN 以及 FP 的数量, 得到不同尺寸图像块的检测性能如表 1 所示.

表 1 不同尺寸的图像块在验证集上 TP、FN 和 FP 的数量

	40 × 40	50 × 50	60 × 60	70 × 70
TP	88	107	121	119
FN	64	45	31	33
FP	166	146	152	179

实验结果表明, 采集尺寸大小为 60×60 像素的图像块时模型的性能最佳. 40×40 像素的图像块由于尺寸过小因此无法囊括有丝分裂细胞的全部特征, 致使区分有丝和非有丝的关键位置信息丢失, 造成候选块网络检测结果存在大量的漏检, 不利于后续第二阶段验证模块的网络训练和检测性能; 70×70 像素的图像块由于尺寸过大所以正样本图像块中包含了过多无用信息, 这就会导致产生数量很多的假阴性, 进而影响任务引导的径向基网络对于有丝分裂细胞的最终检测; 50×50 像素和 60×60 像素的图像块在测试集上的所检测到 TP、FN 和 FP 的数量接近, 但通过计算发现输入 60×60 像素的图像块时模型的性能高于输入尺寸为 50×50 的图像块, 因此本文最终选择采集 60×60 像素大小的图像块作为输入, 用于候选块网络的训练.

3.4 深监督及注意力机制对模型性能的影响

为了验证深度监督及注意力机制对模型性能的影响, 本文在 ICPR 2014 划分出的验证集上, 进行了 CBAM 注意力模块, 深监督机制的消融实验, 四种方案的对比结果如表 2 所示. 与传统没有采用深度监督的卷积神经网络相比, 本文网络模型中应用深度监督考虑了网络不同尺度水平的预测能力, 可以改进网络隐藏层在学习过程中出现的直接性和透明性, 同时, 在每条侧输出层路径中插入一个 CBAM 注意力模块, 从通道和空间两个维度上产生注意力特征图信息, 之后将

两种特征图信息与原输入特征图进行相乘以自适应特征修正,达到重新校准通道特征的目的.因此本文的网络架构能够找到更多有丝细胞的候选块,获得比传统深度神经网络更好的检测性能.

表2 深监督机制与CBAM注意力模块对有丝分裂图像块分类的消融实验结果

深监督机制	CBAM 注意模块	F -score
—	—	0.586
√	—	0.617
√	√	0.632

3.5 聚类中心的个数对模型性能的影响

径向基函数中心与RBF网络的分类性能密切相关,而找到最佳聚类中心个数是确定RBF中心的关键所在, K -means聚类算法是以最小化样本与质点平方误差作为目标函数,将每个簇的质点与簇内样本点的平方距离误差和称为畸变程度,当聚类中心的个数 m 小于最佳的聚类中心数目时, m 的增加会大幅增加每个簇的聚合效果,畸变程度显著下降,而当 m 值到达最佳聚类中心数目时, m 增加所得到的聚合程度回报会迅速变小,畸变程度的下降幅度也会骤减,然后随着 m 值的继续增加而趋于平缓.基于这一指标,在 K -means聚类模型中设定聚类中心的个数分别为1、2、3、4、5、6、7、8、9进行重复训练和十折交叉验证,得到结果如图6所示.实验表明,当聚类中心为3时,畸变程度得到大幅改善,聚类性能较好,因此本文选取 $m=3$ 作为聚类中心数目.

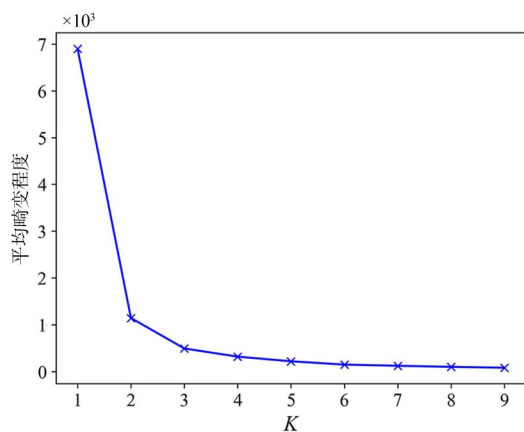


图6 利用肘部法则确定最佳 K 值

3.6 ICPR 2014数据集上的实验

将数据库中的样本按照4:1的比例随机划分成训练样本、验证样本^[9,11].在第一阶段候选块网络的训练中,首先采集数量比例1:2的正负样本图像块,本文共从训练数据集获得了9350个含有有丝分裂细胞或非有丝分裂细胞的正样本块和18700个不含有丝分裂细胞以及非有丝分裂细胞的负样本块,图像块的尺寸大小均为 60×60 .将

训练好的候选块网络在整张图像进行卷积操作,统计提取到约17136个,尺寸大小均为 60×60 的有丝分裂细胞候选块.然后输入到验证模块中进行任务引导径向基网络的训练,利用预训练赋予的权重将从训练集中提取大小为 60×60 像素约495个有丝样本块通过 K -means聚类算法产生初始化的RBF中心,最后迭代训练使得网络权重及中心不断更新以找到最优的径向基中心,从而实现有丝分裂细胞的最终检测.

为验证模型性能的有效性,本文对比了目前在ICPR 2014数据集上相关于乳腺病理图像有丝分裂检测的相关算法,具体如表3所示.

表3 不同方法在ICPR 2014验证集上的结果

方法	Precision	Recall	F -score
DeepMitosis ^[9]	—	—	0.572
MSSN ^[21]	0.379	0.617	0.470
SegMitosis ^[22]	0.541	0.682	0.602
RCNN based ^[11]	0.530	0.660	0.585
Resnet-101 ^[23]	0.556	0.704	0.621
DIA+PMS ^[24]	0.581	0.691	0.631
OurNet	0.610	0.782	0.685

表3列举出了精确度、召回率和 F -score三种定量性能评价指标,通过实验表明,本文所提方法在有丝分裂检测任务上取得了更好的结果.其中,准确率为0.610,召回率为0.782, F -score为0.685均优于其余方法性能,这表明了任务引导的径向基网络针对乳腺癌有丝分裂细胞检测的优越性和有效性.图7给出了模型在ICPR 2014验证集上的检测结果示例,其中TP使用绿色方框表示,FP使用黄色方框表示,FN使用蓝色方框表示.

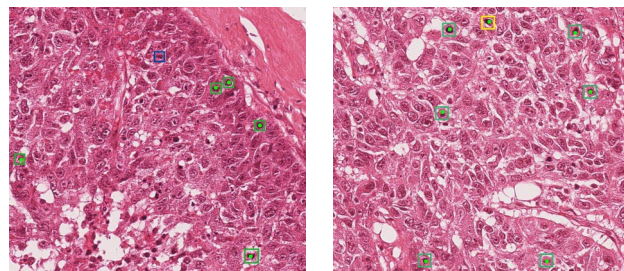


图7 在ICPR 2014两幅验证图像的检测结果

3.7 AMIDA 2013数据集上的实验

将本文所提出的模型在AMIDA 2013数据集上进行评估验证,先采集用于分类和回归定位的图像块进行第一阶段的候选块网络学习,再提取候选块输入到第二阶段任务引导的径向基网络中实现有丝分裂细胞的检测.表4包含本文所提出的方法和其他方法在AMIDA 2013测试集上的性能比较,实验结果表明,所

提出的算法在 AMIDA 2013 数据集上获得了最高的 F 分数 0.728, 召回率 0.707 和精确度 0.751. 图 8 给出了模型在 AMIDA 2013 测试集上的检测结果示例, 其中 TP 使用绿色方框表示, FP 使用黄色方框表示, FN 使用蓝色方框表示.

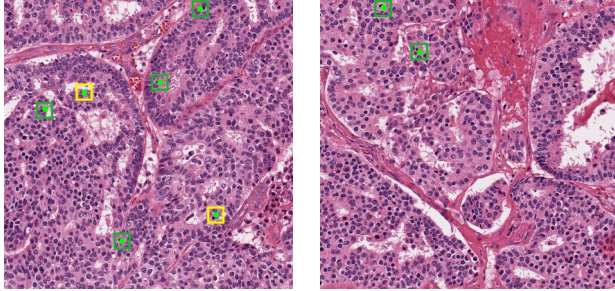


图 8 在 AMIDA 2013 两幅验证图像的检测结果

表 4 不同方法在 AMIDA 2013 验证集上的结果

方法	Precision	Recall	F -score
LightweightDNN ^[25]	0.470	0.780	0.556
DeepResNet+HoughVoting ^[26]	0.547	0.686	0.609
SegMitosis-random ^[22]	0.669	0.677	0.673
PartMitosis ^[27]	0.743	0.658	0.698
OurNet	0.751	0.707	0.728

4 结论

本文针对有丝分裂细胞形态多样性的问题, 提出了一种新颖的乳腺组织病理图像有丝分裂自动检测模型. 总体方案主要由三部分构成: 基于块学习的图像块采集模型, 用于候选块网络的训练; 融合深监督机制的检测模型, 用于有丝分裂细胞候选块的筛选; 嵌入径向基函数的深度卷积网络模型, 实现有丝细胞的最终验证. 该方法提高了仅仅使用弱标签数据集对有丝分裂细胞进行检测的性能, 能够为后续的医学分析和诊断提供有效的证据, 并且通过实验结果表明, 本文构建的模型在 ICPR 2014 和 AMIDA 2013 两个质心标注数据集上均可以达到良好的召回率, 产生较少的漏诊, 这对于实际的临床应用具有重要意义.

参考文献

- [1] GIAQUINTO A N, SUNG H, MILLER K D, et al. Breast cancer statistics, 2022[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(6): 524-541.
- [2] FRIERSON H F, WOLBER R A, BEREAN K W, et al. Interobserver reproducibility of the Nottingham modification of the bloom and Richardson histologic grading scheme for infiltrating ductal carcinoma[J]. American Journal of Clinical Pathology, 1995, 103(2): 195-198.
- [3] HUANG C H, LEE H K. Automated mitosis detection based on exclusive independent component analysis[C]// Proceedings of the 21st International Conference on Pattern Recognition (ICPR2012). Piscataway: IEEE, 2013: 1856-1859.
- [4] SOMMER C, FIASCHI L, HAMPRECHT F A, et al. Learning-based mitotic cell detection in histopathological images[C]// Proceedings of the 21st International Conference on Pattern Recognition (ICPR2012). Piscataway: IEEE, 2013: 2306-2309.
- [5] CIREŞAN D C, GIUSTI A, GAMBARDELLA L M, et al. Mitosis detection in breast cancer histology images with deep neural networks[C]// Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2013. Berlin: Springer, 2013: 411-418.
- [6] WANG H B, CRUZ-ROA A, BASAVANHALLY A, et al. Cascaded ensemble of convolutional neural networks and handcrafted features for mitosis detection[C]// Medical Imaging 2014: Digital Pathology. San Diego: SPIE, 2014: 66-75.
- [7] CHEN H, DOU Q, WANG X, et al. Mitosis detection in breast cancer histology images via deep cascaded networks[J]. Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence, 2016, 30(1): 1160-1166.
- [8] CHEN H, WANG X, HENG P A. Automated mitosis detection with deep regression networks[C]// 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI2016). Piscataway: IEEE, 2016: 1204-1207.
- [9] LI C, WANG X G, LIU W Y, et al. DeepMitosis: Mitosis detection via deep detection, verification and segmentation networks[J]. Medical Image Analysis, 2018, 45: 121-133.
- [10] Mitos & Atypia. ICPR 2014 mitosis detection dataset[DS/OL]. (2014-07-01) [2022-08-31]. <https://mitos-atypia-14.grand-challenge.org>.
- [11] CAI D, SUN X H, ZHOU N Y, et al. Efficient mitosis detection in breast cancer histology images by RCNN[C]// 2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI2019). Piscataway: IEEE, 2019: 919-922.
- [12] VETA M, HENG Y J, STATHONIKOS N, et al. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: The TUPAC16 challenge[J]. Medical Image Analysis, 2019, 54: 111-121.
- [13] XU J, XIANG L, HANG R L, et al. Stacked sparse auto-encoder (SSAE) based framework for nuclei patch classification on breast cancer histopathology[C]// 2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging

- (ISBI2014). Piscataway: IEEE, 2014: 999-1002.
- [14] SIRINUKUNWATTANA K, RAZA S E A, TSANG Y W, et al. Locality sensitive deep learning for detection and classification of nuclei in routine colon cancer histology images[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2016, 35(5): 1196-1206.
- [15] WANG L, YAN X, YOU Z H, et al. SGANRDA: Semi-supervised generative adversarial networks for predicting circRNA-disease associations[J]. Briefings in Bioinformatics, 2021, 22(5): bbab028.
- [16] LIU Y, CHENG M M, HU X W, et al. Richer convolutional features for edge detection[C]//2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR2017). Piscataway: IEEE, 2017: 5872-5881.
- [17] WOO S, PARK J, LEE J Y, et al. CBAM: Convolutional block attention module[C]//Computer Vision—ECCV 2018. Cham: Springer International Publishing, 2018: 3-19.
- [18] BODLA N, SINGH B, CHELLAPPA R, et al. Soft-NMS—Improving object detection with one line of code[C]//2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV2017). Piscataway: IEEE, 2017: 5562-5570.
- [19] CHENG P, WANG Y L, YAO B Y, et al. Cyber security situational awareness jointly utilizing ball K -means and RBF neural networks[C]//2020 17th International Computer Conference on Wavelet Active Media Technology and Information Processing (ICCWAMTIP2020). Piscataway: IEEE, 2021: 261-265.
- [20] CARON M, BOJANOWSKI P, JOULIN A, et al. Deep clustering for unsupervised learning of visual features[C]//Computer Vision—ECCV 2018. Cham: Springer International Publishing, 2018: 139-156.
- [21] MA M L, SHI Y H, LI W B, et al. A novel two-stage deep method for mitosis detection in breast cancer histology images[C]//2018 24th International Conference on Pattern Recognition (ICPR2018). Piscataway: IEEE, 2018: 3892-3897.
- [22] LI C, WANG X G, LIU W Y, et al. Weakly supervised mitosis detection in breast histopathology images using concentric loss[J]. Medical Image Analysis, 2019, 53: 165-178.
- [23] WU Z H, SHEN R B, HUANG J Z, et al. Strongly supervised mitosis detection in breast histopathology images using weak labels[C]//2021 IEEE 18th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI2021). Piscataway: IEEE, 2021: 358-361.
- [24] LI Y H, XUE Y, LI L F, et al. Domain adaptive box-supervised instance segmentation network for mitosis detection[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2022, 41(9): 2469-2485.
- [25] ROMO-BUCHELI D, JANOWCZYK A, GILMORE H, et al. A deep learning based strategy for identifying and associating mitotic activity with gene expression derived risk categories in estrogen receptor positive breast cancers[J]. Cytometry Part A, 2017, 91(6): 566-573.
- [26] WOLLMANN T, ROHR K. Deep residual Hough voting for mitotic cell detection in histopathology images[C]//2017 IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI2017). Piscataway: IEEE, 2017: 341-344.
- [27] SEBAI M, WANG T J, AL-FADHLI S ALI. PartMitosis: A partially supervised deep learning framework for mitosis detection in breast cancer histopathology images[J]. IEEE Access, 2020, 8: 45133-45147.

作者简介



刘子仪 女, 1997年1月出生于山东省烟台市. 2023年毕业于中南民族大学生物医学工程学院, 获工程硕士学位. 现工作于青岛大学附属烟台毓璜顶医院医学工程处. 主要研究方向为医学人工智能, 计算机视觉.

E-mail: 2020120605@mail.scuec.edu.cn



唐奇伶(通讯作者) 男, 1973年2月出生于湖北省公安县, 毕业于华中科技大学模式识别与智能系统专业, 获工学博士学位. 中南民族大学副教授, 硕士生导师. 主要研究方向为医学影像分析、计算机视觉、人工智能.

E-mail: qltang@mail.scuec.edu.cn



蔡玉 女, 1998年12月出生于山东省青岛市. 2021年毕业于济宁医学院生物医学工程专业, 获工学学士学位, 现为中南民族大学生物医学工程学院硕士研究生. 主要研究方向为医学人工智能, 计算机视觉.

E-mail: 2021120703@mail.scuec.edu.cn