

文章编号: 1671-7104(2019)04-0255-04

基于深度学习的神经母细胞瘤计算机 辅助分级系统的研发初探

【作者】 陈龙, 郑焜, 沈云明, 苏畅

浙江大学医学院附属儿童医院, 杭州市, 310003

【摘要】 该文拟以深度学习(Deep Learning)为核心技术, 采用卷积神经网络(Convolutional Neural Network, CNN)算法构建不同的分类器, 实现磁共振图像中神经母细胞瘤的分类和定位, 并将模块进行集成实现计算机辅助诊断软件的开发, 用以弥补目前磁共振检测技术在神经母细胞瘤智能识别和精准定位这一领域的空白, 有效降低医生读片的工作强度, 进一步促进磁共振检测技术在神经母细胞瘤诊断方面的临床应用和技术发展。**【关键词】** 深度学习; 神经母细胞瘤; 卷积神经网络**【中图分类号】** TP751; TP183**【文献标志码】** A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2019.04.006

Development of a Deep Learning Algorithm for Classification of Neuroblastoma

【Writers】 CHEN Long, ZHENG Kun, SHEN Yunming, SU Chang

Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310003

【Abstract】 In this paper, the classification and location of neuroblastoma in NMR images are realized by using Deep Neural Network(CNN) algorithm as the core technology. The module is integrated to realize the development of computer-aided diagnostic software. It is used to make up for the gap in the field of intelligent identification and accurate positioning of neuroblastoma in the current nuclear magnetic resonance detection technology, effectively reduce the work intensity of doctors reading films, and further promote the clinical application and technical development of nuclear magnetic resonance detection technology in the diagnosis of neuroblastoma.**【Key words】** deep learning, neuroblastoma, convolution neural network

0 引言

神经母细胞瘤(Neuroblastoma, NB)是儿童颅脑外最常见的恶性实体肿瘤, 该病具有早期诊断临床症状不明显、发病部位隐匿、肿瘤生长迅速、恶性程度高、早期转移等特点, 非常容易发生漏诊、误诊和延误治疗。磁共振技术目前被认为是最适合进行儿童神经母细胞瘤检测的影像学方法^[1]。2010年, 美国经年龄调整后的发病率是每100万名0~14岁儿童中发生10.7例^[2]。神经母细胞瘤的初发症状不典型, 因此存在早期诊断困难, 临床上容易发生误诊以及漏诊, 一般肿瘤患儿的生存率都较低。神经母细胞瘤与其他实体肿瘤有较大差异, 具有较大的生物异质性, 并且临床表现有从自发消退到对标准治疗无反应的高度侵袭转移。利用总生存率和无病生存率, 联合组织学和生物学标准, 可对神经母细胞瘤患者进行治疗前危险度分类。该分类系统将患者分为低风险、中度风险和高风险类别^[2]。因此, 在临床上, 需要开发相应的无创、特异性及敏感度高的诊断方法来早期诊断以及预

后检测手段来进行神经母细胞瘤的治疗。

肿瘤穿刺活检通过病理学检查虽然可以明确诊断, 但存在穿刺组织样本少难以明确诊断的问题, 并且穿刺属于有创诊断, 一般需要骨髓穿刺活检来确诊, 易合并出血肿瘤破裂等并发症, 并且有可能会致肿瘤细胞发生转移^[3]。为此, 一些非侵入式医学成像手段, 如超声成像^[4]和计算机断层扫描成像^[5]以及磁共振等也会被用于神经母细胞瘤的检测。磁共振技术由于具有无电离辐射, 较高的组织和空间对比度, 在脊髓内部肿瘤以及骨髓转移疾病方面的增强效果明显等特点, 被认为是目前最适合进行儿童神经母细胞瘤检测的影像学方法^[6]。

然而, 由于磁共振会产生海量的图像数据, 每天观察这些磁共振图片对于医生来说将会是一项乏味耗时的的工作, 不仅极大地增加了医生的劳动强度, 也是对于医疗资源的巨大浪费。因此, 研发一套能够快速、准确地对神经母细胞瘤磁共振中的病变肿瘤图像进行筛选的计算机辅助自动检测系统是当前急需解决的关键问题, 具有重要的现实意义和临床价值。

收稿日期: 2018-11-15

作者简介: 陈龙, E-mail: 6201027@zju.edu.cn

1 肿瘤检测目标

越来越多的儿童医院将磁共振技术用于儿童神经母细胞瘤的诊断和分期。例如复旦大学医学院用磁共振弥散成像以及动态对比增强磁共振来区分鼻部的神经母细胞瘤和鳞状细胞癌,提出了相应的区分两种肿瘤的特征,最终使用该特征得到的敏感度为94.1%,特异性为100%,准确性为97.5%,能够很好地应用于神经母细胞瘤和鳞状细胞癌的区分^[7]。ASLAN等^[8]使用弥散加权成像磁共振技术用于区分肾母细胞瘤和神经母细胞瘤。该研究主要采集了17位最终病理切片确诊的患者的弥散加权成像磁共振图像。结果发现,神经母细胞瘤患者表观弥散系数要高于患有肾母细胞瘤患者,因此可以使用表观弥散系数来区分两种肿瘤^[8]。

磁共振的图像受到操作人员的经验等人为因素的影响,因此,计算机辅助磁共振图像病变系统的研发将会具有一定的挑战性,该系统需要具有快速、准确的图像识别能力,能从信息丰富的磁共振图像中检测到病变组织并进行精确定位。从神经母细胞瘤临床诊疗的实际需求出发,对构建神经母细胞瘤磁共振计算机辅助检测系统的关键技术进行研究,这其中存在一些亟待解决的问题:①如何快速、有效地从大量的神经母细胞瘤磁共振图像找到提取组织特征;②如何实现病变图像的精准检测和定位。由于神经母细胞瘤病变情况多样,不同的部位以及肿瘤的类型都会呈现不同的特征,操作人员的经验也会影响诊断结果,因此如何实现从大量图片中准确地检测出病变图像并实现病变的精确定位,从而研制出一套高效、精准的神神经母细胞瘤磁共振计算机辅助检测系统来辅助医生进行诊断,就是本研究的最终目的。

2 深度学习

随着深度学习理论的发展,基于大数据的图像自动识别分类技术水平不断提高,基于人工设计的特征对于设计者的经验以及知识水平都有很高的要求,而事物本身的特征通常具有隐性性,人工设计的特征之间有时会具备有较强的相关性,使得数据特征变得冗余。而基于深度学习理论自动学习的特征具有很好的表示性,层次化的网络结构,可以提取不同等级的特征。深度学习网络可以通过构建多个隐含层并应用海量的训练数据来得到数据本质的特征。我们使用这种特征进行分类能够提升分类的准确率。深度学习的方法具有泛化性而且无需人工干预。在训练好模型的基础之上,我们可以快速地对新的问题进行处理,并大

大节约了处理的时间。因此,面对海量医疗图像时,深度学习的方法具有很大的优势。

在癌症大数据诊断领域,深度学习也被广泛地应用于病理切片的自动识别,主要应用于肿瘤的亚型的确认。确认主要是通过经验丰富的病理科医生在显微镜下进行免疫组化的评估,目前来说,这依然是确诊肿瘤以及确定肿瘤分期的金标准。但是不足之处在于,病理检测的过程往往非常缓慢,而且有的检测结果显示会出现肿瘤亚型识别以及分期确定不准确的情况^[9]。因此,还是需要开发相应自动识别的方法对免疫组化图片进行分类和识别。例如,有些科研人员就开始尝试使用机器学习的方法对免疫组化的图片进行癌症的分类。例如,ESTEVA等^[10]就使用深度神经网络,该网络可以直接使用图片作为输入,数据集有129 450张临床图片,含有2 032种不同的皮肤疾病,取得了较好的分类效果。KHOSRAVI等^[11]使用深度学习的方法对病理切片进行分类,对于癌症组织的分类、亚型的分类、生物标记物的分类的准确性可以达到100%、92%、95%。

从以上分析可知,目前用于神经母细胞瘤相关检测算法主要是基于人工提取图像特征,再通过特征的比较实现分类。但由于神经母细胞瘤病变复杂多变,不同的发病部位其特征也不尽相同,即使对于同一发病器官而言,特征也会随着肿瘤细胞的不同而发生改变,而传统的识别手段,其图像特征的提取往往需要进行人为界定,因此存在缺陷。深度学习技术的出现为大规模图像的识别分类问题提供了一个有效的解决方法,与人工设计的特征提取相比,利用深度学习模型所得到的特征对于大数据丰富的内在信息更加具有代表性。深度学习模型不仅大幅度提高了图像识别的精度,同时,也避免了由此耗费大量的人力和时间来进行特征提取工作,能够大大地提升在线运行效率。深度学习方法拥有众多的模型,而卷积神经网络是最为常用的模型之一,该模型可以将原始图像直接作为输入而不对图像进行预处理,从而避免了传统图像分析分类复杂的手工提取特征和数据重建的工作,同时它还兼具有适用性强、特征提取和分类同时进行、泛化能力强、全局优化训练参数少等优点,与传统的图像分类相比,具有更高的识别率和更为广泛的实用性。因此,将卷积神经网络用于生物医学图像处理等实际任务具有重要的实践价值和理论意义。

3 计算机辅助检测系统研发

该系统具备以下智能识别功能:①磁共振图像中

器官的识别,利用卷积神经网络模型实现肾上腺、腹膜后、胸腔的高精度分类;②神经母细胞瘤病变组织检测,通过改进LeNet神经网络模型实现神经母细胞瘤病变组织的识别和定位。通过研制和开发神经母细胞瘤病变组织的计算机辅助诊断系统,将大幅度降低医生的工作强度并提高相应的确诊率,进一步促进磁共振技术在临床上诊断神经母细胞瘤的实用价值,从而形成更高效、更标准的诊断模式。

3.1 具体研发内容

(1) 建立不同病变样本数据库

建立样本数据库,样本数据是开展神经母细胞瘤特征学习和训练病变识别分类器的基础。联合相关医院科室开展样本的分类,选择明确患有神经母细胞瘤的病理样本和正常组织样本,并对神经母细胞瘤的阳性样本进行分期,建立数据库,为后续研究提供数据样本。

(2) 基于卷积神经网络的病变器官识别算法设计

本部分的研究重点包括:①卷积神经网络结构设计。该结构采用经典的“卷积+降采样”网络结构,首先利用不同的卷积核用于获取不同的图像特征,然后通过反向传播算法自动学习参数,避免了人工提取特征的繁琐过程,多层的卷积操作可以得到由简单到复杂的高级抽象特征。在此过程中,利用图像局部相关性降采样来减少计算量,同时保持了图像的缩放性不变。②利用SVM分类器对肾上腺、腹膜后腔以及胸腔图片进行分类。将卷积得到的二维特征栅格化后作为分类器输入,实现不同部位的磁共振图像进行分类。

(3) 基于改进LeNet-5神经网络模型的磁共振神经母细胞瘤病变图像分期算法

在识别出相应的病变器官的基础上,自动检测识别神经母细胞瘤的位置,并对其进行分期。改进LeNet-5神经网络模型,建立神经母细胞瘤分期分类器,结合实验数据微调网络结构和优化参数,使算法模型能够精确检测出神经母细胞瘤的异常病变,实现神经母细胞瘤分期的智能判断。选择线性修正函数ReLU(Rectified Linear Unit)作为激活函数,提高网络收敛速度和运算速度。同时使用Dropout策略来提高系统泛化能力。选用Softmax分类器实现神经母细胞瘤的分期。

(4) 软件平台性能测试及参数改进

构建神经母细胞瘤计算机辅助检测系统,结合Caffe(Convolutional Architecture for Fast Feature Embedding)平台和Python开发环境将相关模块及算法

进行集成开发,结合实际应用,研究提升系统的准确性、特异性及灵敏度等性能指标的方法,从而提高神经母细胞瘤疾病自动诊断系统的高效性、稳定性及可靠性。将上述原型系统应用在医院磁共振辅助诊断领域,多模块功能进行检验和测试,并根据测试结果对软件平台进行评估和优化。

3.2 技术解决方案

围绕磁共振神经母细胞瘤自动检测系统研发的目标,项目的技术解决方案主要包括神经母细胞瘤样本数据库的建立、磁共振图像预处理方法、主要器官识别算法以及神经母细胞瘤分期算法等几个部分,最后在各个模块研发的基础之上实现神经母细胞瘤病变检测系统的集成与测试。项目的技术路线如图1所示。

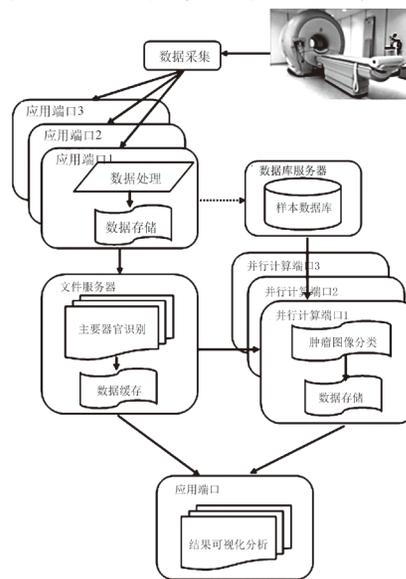


图1 项目技术路线图
Fig.1 Technology roadmap

考虑到卷积神经网络在大规模数据分类中所具有的优势,本项目拟通过构建7层神经网络模型提取图像特征并集合SVM分类器来实现主要部位的识别分类。本研究拟采用卷积核(Convolutional Kernel)大小为 5×5 ,步幅(Stride)为1;最大的池化采样窗口为 3×3 ,使用最大值作为采样特征,对图像进行降采样;同时使用Sigmoid函数用来作为激活函数。

该网络训练是在有监督的情况下完成,在全连接层使用带动量的批随机梯度下降法(Mini-batch Stochastic Gradient Descent Method)来最小化实际输出与期望输出之间的差异。在本研究中,拟采用反向传播法计算梯度系数。在训练过程中,所有的滤波器的系数及相关参数都会被更新,其中动量设置为0.9,权值衰减为0.004,初始学习效率设置为

0.01, 每迭代100次后, 乘以系数0.1。训练时通过不断调整网络间的参数 w , 进一步减小训练误差。更新规律如下:

$$\begin{cases} v_{i+1} = 0.9 \cdot v_i + 0.004 \cdot \partial \cdot w_i - \partial \left\langle \frac{\delta L}{\delta w} \right\rangle_{D_i} \\ w_{i+1} = w_i + v_{i+1} \end{cases} \quad (1)$$

其中 i 是迭代系数, w 是权重, v 是动量, 是学习速率。

本研究拟选用SVM分类器作为分类器。SVM分类器是基于结构风险最小化原理, 在特征空间中构建最优分割超平面, 不仅能够保证分类精度, 还能使超平面两侧的空白区最大化。另外一方面, 考虑到真实场景图像中存在的图像降质等因素, 拟在图像输入网络之前增加图像增强预处理。得到训练好的分类器之后, 需要测试分类器的准确性和可靠性。

神经母细胞瘤病变组织的精确诊断和识别也是研究重点之一。肿瘤细胞的种类及其发展程度都会影响到磁共振图像的特征, 因此可以通过对肿瘤的特征的分类实现疾病的辅助诊断; 另外, 病变的位置确定也是医生临床诊疗的必要信息, 因此结合上述的研究内容, 本研究成果不仅可以实现对于疾病的分类, 同时还能定位疾病的发生位置, 从而大大降低医生读片的工作量, 并辅助医生减少漏诊率和误诊率。

为了客观地评价该病变识别算法的性能和效果, 本研究拟选择广泛应用在医学图像分类算法的评价指标: 灵敏度、特异性、精确度、漏检率和误检率。其中, 精确度是分类系统中的常用的性能评价指标, 是灵敏度和特异性的整体表现, 用来评估分类系统的整体效果。灵敏度和特异性是临床诊断中常用的性能评价指标, 分别表示识别病变图像的能力和识别正常图像的能力, 特异性越高, 误检率越低, 灵敏度越高, 漏检率越小。本研究的目的是筛选出病变图像并进行分类和定位, 供医生进一步确诊, 因此需要保证高精度的条件下, 尽量提高灵敏度和降低漏检率和误检率。

本研究拟从样本库中随机挑选图像用于训练和测试, 最后拟利用精确度、灵敏度、特异性、漏检率和误检率等指标来评价该分类器用于神经母细胞瘤病变检测和分类的准确性和可靠性。

4 结束语

儿童是国家的未来, 儿童的健康关系到整个家庭的幸福, 因此实现儿童神经母细胞瘤的早期诊疗

对于提高儿童医疗水平有着非常大的现实意义, 随着磁共振系统在神经母细胞瘤临床检测中的推广, 如何有效降低其诊断漏检以及误检率, 增强其适用价值成为了临床领域的迫切需求。为此, 本研究从神经母细胞瘤临床诊疗的实际需求出发, 对构建神经母细胞瘤磁共振计算机辅助检测系统的关键技术进行研究, 研发一套能够快速、准确地对神经母细胞瘤磁共振中的病变肿瘤图像进行筛选的计算机辅助自动检测系统是当前急需解决的关键问题, 具有重要的现实意义和临床价值。

参考文献

- [1] SMETS A, DEURLOO E, SLAGER T, et al. Whole-body magnetic resonance imaging for detection of skeletal metastases in children and young people with primary solid tumors-systematic review[J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48: 241-252.
- [2] MONCLAIR T, BRODEUR G M, AMBROS P F, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG task force report[J]. *J Clin Oncol*, 2009(2), 27: 298-303.
- [3] UCCELLA S, OTTINI G, FACCO C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the head and neck and olfactory neuroblastoma. Diagnosis and classification[J]. *Pathologica*, 2017, 109(1): 14-30.
- [4] LEE J, MIN H S, YOU D G, et al. Theranostic gas-generating nanoparticles for targeted ultrasound imaging and treatment of neuroblastoma[J]. *J Control Release*, 2016, 223: 197-206.
- [5] FEDERICO S M, BRADY S L, PAPPO A, et al. The role of chest computed tomography (CT) as a surveillance tool in children with high - risk neuroblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(6): 976-981.
- [6] SMETS A, DEURLOO E, SLAGER T, et al. Whole-body magnetic resonance imaging for detection of skeletal metastases in children and young people with primary solid tumors-systematic review[J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48:241-252.
- [7] XIAO Z, TANG Z, QIANG J, et al. Differentiation of olfactory neuroblastomas from nasal squamous cell carcinomas using MR diffusion kurtosis imaging and dynamic contrast - enhanced MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 47(2):354-361.
- [8] ASLAN M, ASLAN A, HABIBI H A, et al. Diffusion-weighted MRI for differentiating Wilms tumor from neuroblastoma[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2017, 23(5):403-406.
- [9] MOSQUERA-LOPEZ C, AGAIAN S, VELEZ-HOYOS A, et al. Computer-aided prostate cancer diagnosis from digitized histopathology: a review on texture-based systems[J]. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2015, 8: 98-113.
- [10] ESTEVA A, KUPREL B, NOVOA R A, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks[J]. *Nature*, 2017, 542(7639): 115-118.
- [11] KHOSRAVI P, KAZEMI E, IMIELINSKI M, et al. Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 317-328.