

结合多任务学习的半监督病理图像分割方法

曾黎¹, 汤红忠^{1,2}, 王蔚¹, 谢明健¹, 吴勇军³

湘潭大学¹ 自动化与电子信息学院² 智能计算与信息处理教育部重点实验室, 湖南湘潭 411105

³ 湘潭市第一人民医院病理科, 湖南湘潭 411101

通信作者: 汤红忠, E-mail: diandiant@126.com

【摘要】 病理图像自动分割是计算机辅助诊断技术的重要组成部分, 可降低病理科医师工作负担, 提高诊断效率和准确性。本文介绍一种结合多任务学习的半监督病理图像分割方法。该方法基于半监督的方式进行癌症区域图像分割与分类, 即首先基于极少量像素级标注图像对分割网络进行训练, 然后结合图像级标注图像同时完成图像分割及分类。在网络训练过程中, 通过此 2 个任务的交替迭代以优化网络参数, 降低了深度学习模型对图像标注的依赖性。在此基础上, 模型引入了动态加权交叉熵损失函数, 可利用分类预测概率值自动完成每个像素的权重分配, 以提高分割网络对预测概率值较低目标区域的关注度。该策略可有效保持癌症区域的细节信息, 经验证可在像素标注数据量不足的情况下对乳腺癌病理图像获得良好的癌症区域分割结果。

【关键词】 病理图像分割; 多任务学习; 半监督学习; 动态加权交叉熵

【中图分类号】 R36; TP183 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2023)02-0416-10

DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0096

Semi-supervised Histopathological Image Segmentation Method Based on Multi-task Learning

ZENG Li¹, TANG Hongzhong^{1,2}, WANG Wei¹, XIE Mingjian¹, WU Yongjun³

¹College of Automation and Electronic Information, ²Key Laboratory of Intelligent Computing and Information Processing of Ministry of Education, Xiangtan University, Xiangtan, Hunan 411105, China

³Department of Pathology, The First People's Hospital of Xiangtan City, Xiangtan, Hunan 411101, China

Corresponding author: TANG Hongzhong, E-mail: diandiant@126.com

【Abstract】 Automatic segmentation of histopathological image is an important step of computer-aided diagnosis, which can reduce the workload of pathologists and improve the efficiency and diagnosis accuracy. This paper introduces a semi-supervised histopathological image segmentation method combined with multi-task learning. This method could simultaneously segment cancer region and classify image using semi-supervised method. Firstly, we used a limited number of pixel-level labels to train a segmentation network, and then the segmentation network and a classification network were trained using some image-level labels. The network parameters were optimized by alternating iterative method in the process of the network training. This method could reduce the annotation cost compared with the standard supervised method for deep learning model. Furthermore,

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金 (U19A2083); 湖南省自然科学基金 (2020JJ4588, 2020JJ4090); 湘潭大学智能计算与信息处理教育部重点实验室开放课题 (2020ICIP06)

引用本文: 曾黎, 汤红忠, 王蔚, 等. 结合多任务学习的半监督病理图像分割方法 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (2): 416-425. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0096.

we introduced a dynamically weighted cross entropy loss function to train the network, which could automatically allocate the weight of each pixel by using the probability of classification prediction. This strategy could promote the segmentation network to pay attention to some target regions with the low probability of classification prediction. Therefore, the details of the cancer regions could be preserved. Experimental results on the breast cancer histopathological image verified that our method outperformed other state-of-the-arts on the cancer segmentation performance under the condition of insufficient pixel-level label data.

【Key words】 histopathological image segmentation; multi-task learning; semi-supervised learning; dynamically weighted cross entropy

Funding: Joint Fund for Regional Innovation and Development of National Natural Science Foundation in China (U19A2083); Natural Science Foundation of Hunan Province in China (2020JJ4588, 2020JJ4090); Open Project of Key Laboratory of Intelligent Computing and Information Processing of Ministry of Education, Xiangtan University (2020ICIP06)

Med J PUMCH, 2023,14(2):416-425

癌症已成为全球发病率和死亡率最高的疾病之一，早发现、早诊断对提高患者生活质量、改善临床预后至关重要。组织病理图像是癌症确诊的金标准，病理科医师通过对病理图像进行定量、定性分析以完成疾病诊断。在诊断过程中，需人工勾画癌症区域轮廓及其边界，该过程不仅极度耗时费力，且长时间高负荷工作可降低病理科医师工作质量。病理图像自动分割可提高病理诊断的准确性和效率，是临床研究的热点之一。既往研究基于手工特征算子设计了组织分类方法，但该方法泛化能力低、鲁棒性差^[1-2]。近些年来，深度学习技术在自然语言处理中崭露头角，并广泛应用于医学图像各类分析任务如组织分割^[3-5]、癌症区域检测^[6]、癌症分类与识别^[7-8]、细胞检测等^[9]。目前基于深度学习的病理图像分割方法多数采用了全监督学习方式，该方法需大量具有像素级标注的病理图像以实现网络模型训练。对于病理图像，由于不同组织区域形状差异较大、不同区域的边界重叠混杂，以致癌症区域的勾画工作量较大。因此，病理图像的像素级标注获取极为困难。

近年来，许多学者针对自然图像分割任务中标注量不足的问题提出了弱监督学习方法^[10-12]，以减轻人工标注工作负荷。如 Saleh 等^[10]提出一种结合图像级标注数据的弱监督学习方法，以前景或背景像素信息作为先验知识，进行目标分割。Lempitsky 等^[11]与 Zhou 等^[12]分别使用期望最大化（expectation-maximization, EM）法、类激活映射（class activation mapping, CAM）法对模型进行训练，实现了自然图像的像素级分割。与自然图像不同，多数病理图像癌症区域及背景边界不明显，不同癌症区域在大小、形状、颜色等纹理特征上亦存在较大差异，直接使用处理自然图像的模型进行病理图像分割可能达不到预期

效果。为解决该问题，研究者提出了多种优化措施^[13-20]以期实现病理图像癌症区域分割，但仍存在对目标区域标注过度依赖的局限性。基于既往研究结果，本文介绍一种结合多任务学习的半监督病理图像分割方法，以期病理图像标注不足时进行癌症区域分割提供新的途径。

1 模型介绍

1.1 不同级别的图像标注

一般来说，病理图像标注可分为3类，即切片级标注、图像级标注、像素级标注。其中切片级标注与图像级标注易实现，常用于病理图像分类^[7-8]，而像素级标注需病理专家准确勾勒出癌症区域边界，获取较为困难，常用于病理图像分割^[3-5]。不同级别标注的病理图像见图1。

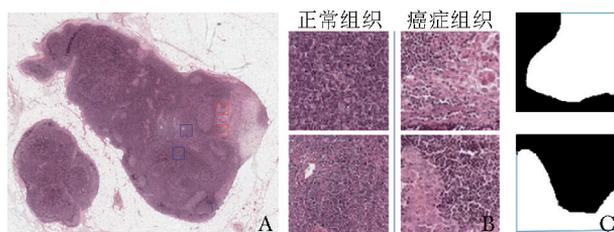


图1 不同级别标注的病理图像

A. 切片级标注，蓝色方框为正常组织区域，红色方框为癌症组织区域；B. 切片级标注中正常组织区域与癌症区域对应的图像级标注；C. 图像级标注中癌症区域对应的像素级标注

1.2 半监督学习

区别于全监督学习，基于半监督学习的图像分割方法在网络模型训练时仅采用少量具有像素级标注的

训练样本，而大部分训练样本不具备像素级标注。在病理图像分割时，病理医师在全切片图像中勾画出少部分癌症组织区域或正常组织区域，并将其分块，则这些图像块具有了图像级标注。如图2所示，笔者基于像素级及图像级标注完成了病理图像的像素级分割任务。在网络训练过程中，首先采用极少量像素级标注图像对分割网络予以训练，然后结合图像级标注图像进行分类网络与分割网络训练。

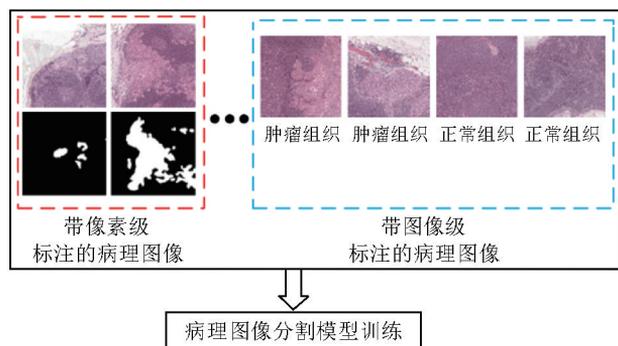


图2 半监督学习方法

1.3 网络总体结构

笔者采用编码-解码架构的 U-Net 网络作为主干网络 (图3)。该网络主要包括2部分：癌症区域分割路径和图像分类路径。具体内容如下：(1) 共享的编码部分：编码层由4个串行连接的空间金字塔卷积 (efficient spatial pyramid, ESP) 模块^[21] 构成。ESP 模块在增加网络深度的同时降低了网络复杂度，其共包含3个编码层，每个编码层均采用了相同的卷积块和池化操作。卷积块包括3×3卷积、批量归一化 (batch normalization, BN)^[22] 和 ReLU 激活函数^[23]。其中3×3卷积用于提取输入图像中的特征信息，BN 可实现网络的快速收敛，激活函数则可提高

网络对非线性映射的学习能力。池化操作用于数据降维、去除冗余信息以及简化网络复杂度。(2) 分割的解码部分：分割的解码块包含了4个并行的金字塔池化 (pyramid spatial pooling, PSP) 模块^[24]。PSP 模块包含不同膨胀率的池化操作，可在降低网络复杂度的同时获取多尺度全局信息，并通过双线性上采样逐步恢复图像尺寸。(3) 分类部分：以编码路径为基础，增加了2个1×1卷积层和归一化操作。特征图经 Softmax 函数处理后作为图像分类结果的输出，其目的是通过图像分类任务提高癌症区域分割任务的性能。

因此，图像分割路径主要包括编码与解码2部分，其中编码层可提取病理图像特征，解码层则采用反卷积方式恢复特征图的原始图像尺寸，获得图像分割结果；分类路径主要基于编码层提取病理图像的特征，通过2层1×1卷积与归一化操作，获得图像分类结果。

1.4 结合半监督的多任务学习

基于图3中的网络结构，笔者采用半监督方式的多任务学习策略实现癌症区域分割与分类任务。该策略将癌症区域分割作为主任务，图像分类作为辅助任务。网络训练过程中，2个任务交替迭代优化。网络训练分为2个步骤 (图4)：(1) 步骤1：采用少量像素级标注图像训练分割网络，此时分类网络不受影响；(2) 步骤2：将图像级标注作为网络输入，基于步骤1训练的分割网络获得粗分割结果和分类预测概率图。笔者将分类预测概率图作为误差信号进行反向传播 (红色虚线箭头)，同时更新了分类网络与分割网络所共有的编码模块权重值，从而获得更为精确的分割结果，即利用图像级标注病理图像引导了分割网络的训练与优化。如图4步骤2所示，输入的图像标注为“正常”时，若分类预测为“癌症”，此时在网

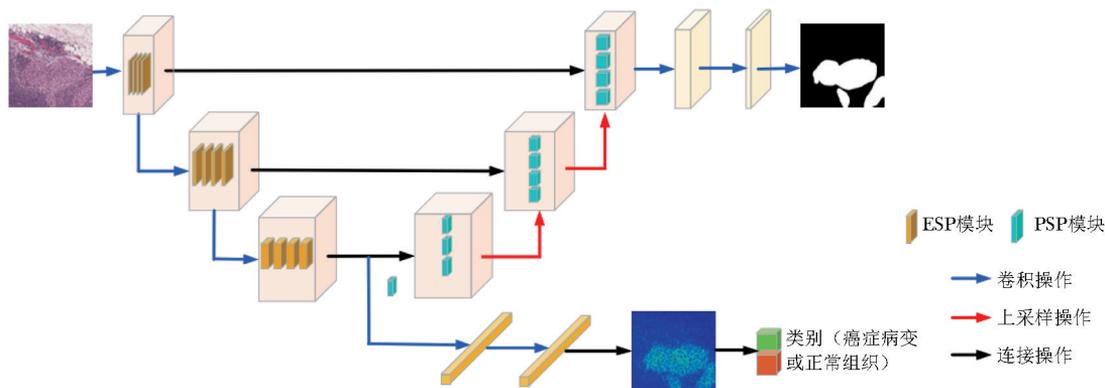


图3 U-Net 网络结构示意图

ESP: 空间金字塔卷积; PSP: 金字塔池化

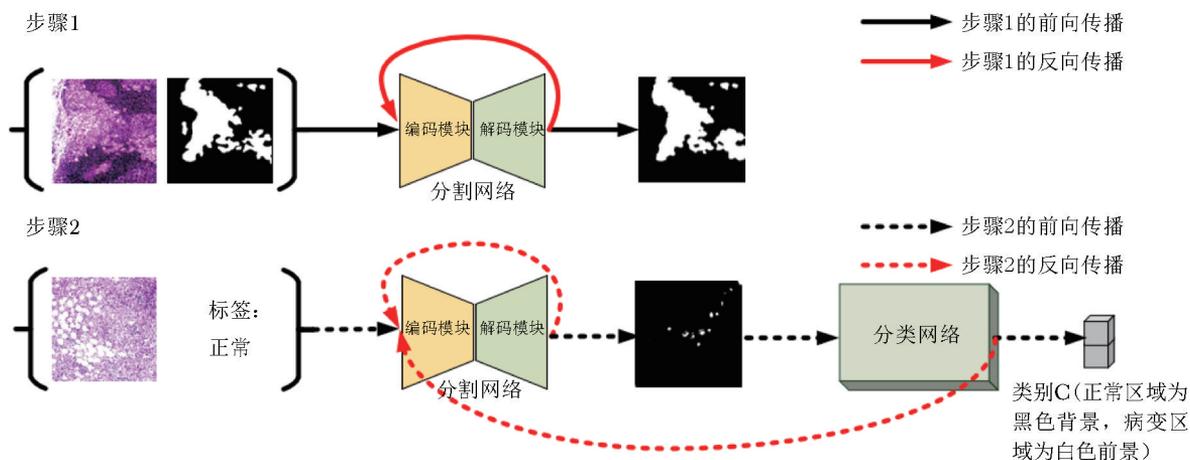


图4 多任务学习策略的操作步骤示意图

过程中,可基于预测结果与实际标注的误差,通过反向传播不断交替迭代完成分割网络与分类网络训练,直至输出的分类结果与标注一致。

1.5 ESP 模块和 PSP 模块

为了实现网络模型更为轻量化,采用 ESP 模块与 PSP 模块分别进行网络编码与解码^[25]。ESP 模块将标准卷积分解为 3 个步骤:逐点卷积、膨胀卷积的空间金字塔、特征融合。即该模块首先进行逐点卷积操作,以实现特征图降维,然后采用 4 个不同膨胀率的空洞卷积核对特征进行卷积,最后对 4 个并行的特征图进行特征融合。其中逐点卷积是 d 个 $1 \times 1 \times M$ 的卷积核,可将 M 维的输入特征图降至 d 维,其通过减少通道数目降低了模型参数量。膨胀卷积的空间金字塔使用 4 个 3×3 不同膨胀率(每个膨胀率分别为 1、2、3、5)的卷积核可同时完成低维特征图的采样,此种结构可增加模型对特征图采样的感受野。特征融合可将上一操作步骤获取的 4 个相同大小的特征图进行拼接,得到最终的输出特征图。4 个 ESP 模块串连构成的编码块不仅可充分利用空间金字塔架构获得多尺度特征信息,还可显著降低网络模型的复杂性和计算量。

网络模型中的解码部分由 4 个并联的 PSP 模块组成。具体内容:(1)该模块将 4 个不同尺寸的池化层(1×1 、 2×2 、 3×3 、 5×5)相并联,并在每个池化层后增加一个 1×1 卷积层,以获得不同尺度的特征图;(2)基于双线性上采样技术将每个特征图恢复至原始尺寸;(3)将 4 个尺度的特征图与原始特征图相串接。无论输入数据大小,PSP 模块均可产生相同的输出,并提取不同尺度图像中的特征。该模块仅需运行 1 次卷积层,即可利用池化层进行特征提取,减少了卷积次数,极大提高了模型收敛速度,使模型更为轻量化。

1.6 损失函数

由于不同病理图像中癌症区域的面积差异较大,且由于癌症区域与背景部分的比值相差较大,易造成类别不平衡问题。为了解决该问题,既往研究尝试引入具有超参数的 Dice 系数作为损失函数^[26-27]。但 Dice 系数损失函数训练时不稳定,易出现震荡不收敛现象。Ronneberger 等^[28]提出了一个用于参数优化的加权交叉熵损失函数 L ,如公式(1):

$$L = \sum_{x \in \Omega} w(x) \log p(x) \quad (1)$$

$p(x)$ 为像素 x 对应的预测概率值, Ω 表示所有图像像素的空间域, $w(x)$ 为像素 x 的权重值。

在公式(1)中,权重在网络训练过程中保持不变,而笔者提出的多任务学习过程中,期望通过分类预测概率值引导与优化分割网络。故引入了一种动态加权交叉熵损失函数,该函数基于分类预测概率值的高低以更新权重值 $w(x)$,其计算方法见公式(2):

$$w(x) = e^{\ln 100 \times p(x)^\beta} \quad (2)$$

$p(x)$ 亦为像素 x 对应的预测概率, β 为权重超参数,其取值范围 ≥ 1 (β 值 < 1 时可导致权重值变化幅度过小)。为确保权重值在更新过程变化范围为 $[0, 1]$,引入了常量 $\ln 100$,以避免预测概率值较高图像区域在训练过程中完全丢失。 $p(x)$ 值越大,表示类别的预测概率值越高。在病理图像中,通常网络对于目标较小的癌症区域、边缘区域的像素预测概率值较低,网络结构可能认为该区域为噪声,在训练过程中直接将其忽略,从而影响网络的判别性能。类别不平衡是病理图像分割任务中的主要问题,可直接影响网络分类能力。通过动态加权交叉熵损失函数在网络训练过程中同时对预测概率值较大与较小癌症区域予以关注,可有效保持目标区域的细节信息,有效

解决病理图像分割中的类别不平衡问题。

基于公式 (1) 与公式 (2), 本文的损失函数定义如下:

$$L_{total} = L_{seg} + \alpha L_{cls} \quad (3)$$

其中, α 为加权系数, L_{seg} 和 L_{cls} 分别为分割任务和分类任务中的损失函数; L_{total} 为总损失函数。

2 测试与验证

2.1 试验配置

处理器为 Intel (R) Core (TM) i7-8700 CPU @ 3.2 GHz; 内存 32.0 GB; GeForce GTX 2080 Titan 11GB 显存; 计算机操作系统为 Windows 7; 开发工具: Python、Pytorch 框架。优化器为 Adam, 学习率为 0.0001, Batch Size 为 8。

2.2 数据集

CAMELYON17 (<https://camelyon17.grand-challenge.org/Data>) 是由奈梅亨大学医学中心和乌得勒支大学医学中心 2 个医疗机构提供的病理组织图像数据集。其包含 210 张乳腺癌前哨淋巴结的病理全切片图像, 其中 100 张正常淋巴结切片和 110 张淋巴结转移癌切片 (包括正常组织区域与癌症区域)。笔者选取 90 张淋巴结转移癌切片病理图像作为训练集, 余 20 张淋巴结转移癌切片图像进行分类结果测试和验证。图像格式为 TIFF, 尺寸约为 12 万×9 万, 单张图像占存储约 2 G, 像素级标注为 XML 文件。

2.3 评价指标

以交并比 (intersection over union, IOU) 和 Dice 相似系数 (Dice similarity coefficient, DSC) 作为图像分割结果的评价指标, 采用准确度评估图像分类任务的性能。IOU 和 DSC 均基于真实标注与预测类别的重叠区域计算而来, 数值越大表示预测结果与真实标注结果越接近。准确度是指被正确分类图像在所有图像中的占比, 其值越高表示网络的分类性能越好。

2.4 结果及分析

2.4.1 β 、 α 参数设置

由公式 (2) 可知, 随超参数 β 值变化, 动态加权交叉熵损失函数具有不同的权重值, 并影响网络的分割性能。因此, 笔者在保持其他参数不变的情况下, 测试了不同 β 值对网络分割能力的影响, 发现当 $\beta=3$ 时网络的分割性能最佳 (表 1)。

在公式 (3) 中, 参数 α 平衡了分割任务与分类任务的性能。表 2 展示了不同 α 值下网络分割结果, 发现 $\alpha=1.0$ 时, 网络分割性能最佳。

表 1 β 值对网络分割性能的影响

β	DSC	IOU
1	0.8431	0.7288
2	0.8437	0.7296
3	0.8479	0.7360
4	0.8450	0.7316
5	0.8423	0.7276
6	0.8419	0.7269

IOU: 交并比; DSC: Dice 相似系数

表 2 α 值对网络分割性能的影响

α	DSC	IOU
0.1	0.8445	0.7309
0.2	0.8473	0.7351
0.5	0.8469	0.7344
0.8	0.8471	0.7347
1.0	0.8479	0.7360

IOU、DSC: 同表 1

2.4.2 消融性试验

为验证动态加权交叉熵损失函数的有效性, 试验中引入了 3 种不同损失函数, 分别为无加权的交叉熵损失函数 (CE)^[28]、固定权重的交叉熵损失函数 (FW)^[29] 以及笔者提出的动态加权的交叉熵损失函数 (DWF), 对比了 5 种不同组合下损失函数输出的图像分割效果, 分别为 CE+CE、CE+FW、FW+FW、FW+DWF 和 DWF+DWF。组合中的前项为分类网络损失函数, 后项为分割网络损失函数。基于表 3 可知, 笔者提出的动态加权交叉熵损失函数的性能最优。

表 3 不同损失函数对分割性能的影响

损失函数	DSC	IOU
CE+CE	0.8411	0.7258
CE+FW	0.8415	0.7263
FW+FW	0.8425	0.7279
FW+DWF	0.8438	0.7298
DWF+DWF	0.8479	0.7360

IOU、DSC: 同表 1; CE: 无加权的交叉熵损失函数; FW: 固定权重的交叉熵损失函数; DWF: 动态加权的交叉熵损失函数

图 5 展示了不同组合损失函数下的图像分割结果。当病理图像中癌症区域较大时 (图 5 中第 1、2 行), 各网络的分割性能相当。若图像区域出现类别不平衡问题时 (图 5 中第 3、4 行红色方框区域), 动态加权交叉熵损失函数可更好地保持目标区域细节, 提高网络分割性能。

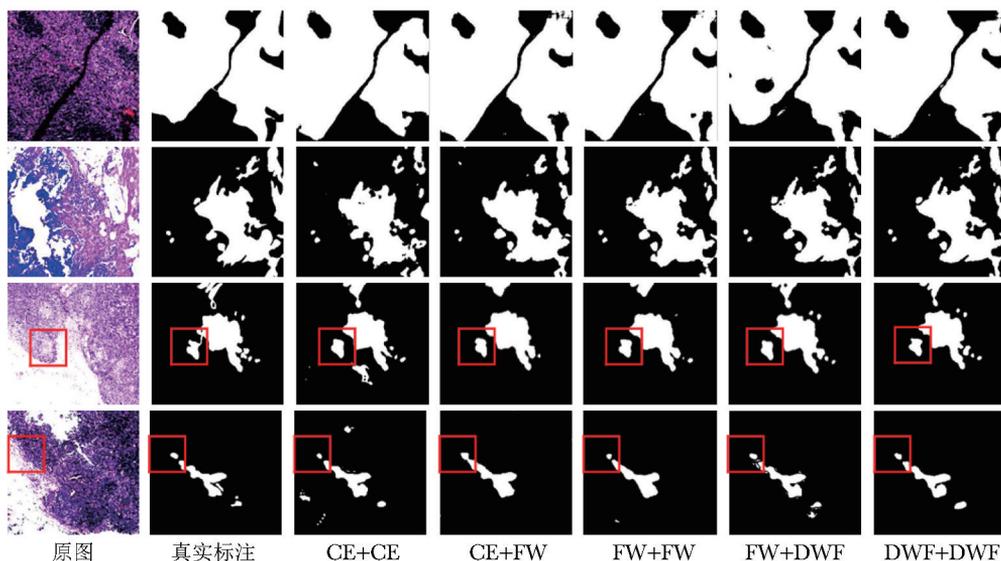


图 5 不同损失函数下的图像分割结果展示
CE、FW、DWF: 同表 3

为评估多任务学习中图像分割任务与图像分类任务之间的关系，笔者测试了不同数量标注数据下分类网络的性能。在分类试验中共设置 3 组，包括 S+C 组、S+C' 组和 S'+C 组。(1) S+C 组：表示网络训练采用了具有像素级标注的 $(100-2N)\%$ 分割数据和具有图像级标注 $N\%$ 的分类数据。N 取值范围为 $[0, 50]$ 。该组试验反映了分类数据和分割数据标注量对分类网络性能的影响。(2) S+C' 组：表示网络训练采用了具有像素级标注的 $(100-2N)\%$ 分割数据和具有图像级标注的 50% 分类数据，其反映了分类标注数据量不变时，分割数据标注量对分类网络性能的影响。(3) S'+C 组：表示网络训练采用了具有像素级标注 100% 的分割数据和具有图像级标注 $N\%$ 的分类数据，其反映了分类数据标注量对分类网络性能的影响。

不同标注数据量下的分类网络性能见图 6。由 S+C 组曲线可知，随分割数据标注量减少和分类数据标注量增加，图像分类结果的准确度逐渐升高。S'+C 组曲线反映了分类网络的性能与分类数据标注量呈正相关，图像级标注图像的样本越多，分类网络的性能越好。基于 S+C' 组曲线发现，固定分类数据标注量时，分割任务的像素级标注数量对图像分类性能影响不大，其原因在于分割数据的像素级标注应用于分类任务时，易产生过拟合现象。

进一步，笔者测试了不同分类标注数据量对分割网络性能的影响。测试中设置了 2 个不同的试验组。(1) S 组：表示网络训练仅采用了具有像素级标注的

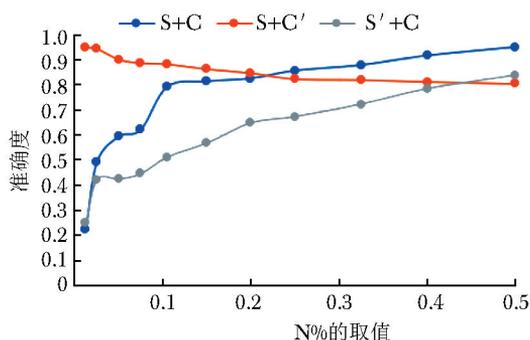


图 6 不同标注数据量对分类网络性能的影响

S% 分割数据，无分类数据。(2) S+C 组：表示网络训练采用了具有图像级标注的 100% 分类数据和具有像素级标注的 S% 分割数据。

表 4 和表 5 展示了不同试验设置下的 DSC 和 IOU 结果，其中 S 组反映了仅训练分割网络时，随分割数据标注量增加，DSC 和 IOU 值不断增加。与 S 组相比，在分割数据标注量较少时，随分割数据标注量增加，S+C 组分类任务对于分割任务的辅助性能趋向稳定。

2.4.3 不同学习方法的对比分析

将笔者提出的方法与多示例学习^[18]、多任务学习^[20]、迁移学习^[30]进行对比，以进一步验证该方法的图像分割性能。基于表 6 和表 7 可知，随分割数据标注量增加，不同方法的分割性能均趋于稳定；在分割数据标注量不足时，结合多任务学习的半监督图像分割方法可获得更好的分割性能。如与多任务学习

表 4 不同像素级标注量对分割任务 DSC 的影响

组别	0	1	5	10	20	25	30	40	50	75	100
S 组	0.596	0.641	0.648	0.728	0.803	0.836	0.841	0.849	0.853	0.859	0.868
S+C 组	0.685	0.722	0.731	0.831	0.835	0.839	0.844	0.854	0.855	0.860	0.871

DSC: 同表 1

表 5 不同像素级标注量对分割任务 IOU 的影响

组别	0	1	5	10	20	25	30	40	50	75	100
S 组	0.425	0.472	0.480	0.573	0.671	0.719	0.727	0.739	0.745	0.753	0.767
S+C 组	0.522	0.566	0.578	0.692	0.718	0.724	0.731	0.746	0.748	0.755	0.773

IOU: 同表 1

表 6 不同像素级标注数据量下 4 种图像分割方法的 DSC

分割方法	0	1%	5%	10%	20%	50%	100%
迁移学习	0.619	0.626	0.674	0.724	0.803	0.839	0.866
多任务学习	0.626	0.634	0.654	0.751	0.812	0.829	0.853
多示例学习	0.583	0.611	0.636	0.712	0.800	0.834	0.857
本文方法	0.685	0.722	0.731	0.831	0.835	0.855	0.871

DSC: 同表 1

表 7 不同像素级标注数据量下 4 种图像分割方法的 IOU

分割方法	0	1%	5%	10%	20%	50%	100%
迁移学习	0.449	0.456	0.509	0.568	0.671	0.723	0.764
多任务学习	0.456	0.464	0.487	0.601	0.683	0.708	0.743
多示例学习	0.412	0.440	0.467	0.553	0.667	0.716	0.751
本文方法	0.522	0.566	0.578	0.692	0.718	0.748	0.773

IOU: 同表 1

相比,采用 10%、20%的像素级标注图像时,结合多任务学习的半监督图像分割方法分别将 DSC 提升了 10.65%、2.83%, IOU 提升了 15.14%、5.12%。

为直观对比不同方法的分割性能,图 7、图 8 对其分割结果进行可视化展示。如图 7 中的红色方框所示,病理图像中癌症区域较小时,本文方法的分割结果与真实标注结果更为接近,说明该方法可较好解决类别不平衡问题。如图 8 中的红色方框所示,病理图像中癌症区域较大时,本文方法可更好地保持区域边界的连续性,在标注数据量不足的情况下可获得更好的癌症区域分割结果。

3 讨论

3.1 结合多任务学习的半监督病理图像分割方法可降低对像素级标注的依赖

病理图像是临床诊断的重要辅助工具,充分挖掘

病理图像的特征以实现癌症分类与分割在疾病诊断、临床决策制订与预后评估中发挥着极其重要的作用。传统的病理图像分析多采用手工设计特征算子,并基于提取的特征训练机器学习模型,从而达到组织分类与识别的目的,但此类方法因过于依赖特征算子设计方法,自适应能力弱且泛化能力差。深度学习作为机器学习的分支,是实现人工智能技术的重要途径。近年来,随着深度学习在图像处理与计算机视觉领域的广泛应用,利用深度学习技术辅助医学图像分析如癌症分类与识别、分割等任务成为医工交叉领域中研究热点。如 Feng 等^[3]与 Mehta 等^[5]利用深度学习技术分别实现结肠病理图像与乳腺病理图像的分割。目前基于深度学习的病理图像分割方法多数采用了全监督学习方法,该方法需大量具有像素级标注的病理图像以实现网络模型训练。由于不同组织区域形状差异较大、不同区域的边界重叠混杂,导致病理图像中癌症区域的勾画工作量巨大,像素级标注获取极为困难。

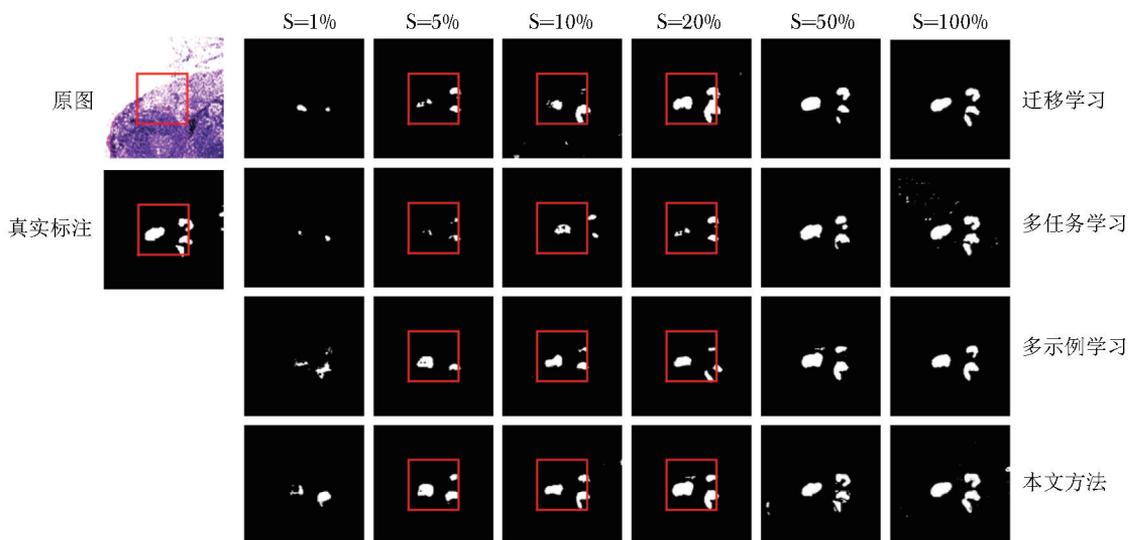


图 7 不同方法对较小癌症区域病理图像的分割结果
S 为具有像素级标注量数据在所有数据中的占比

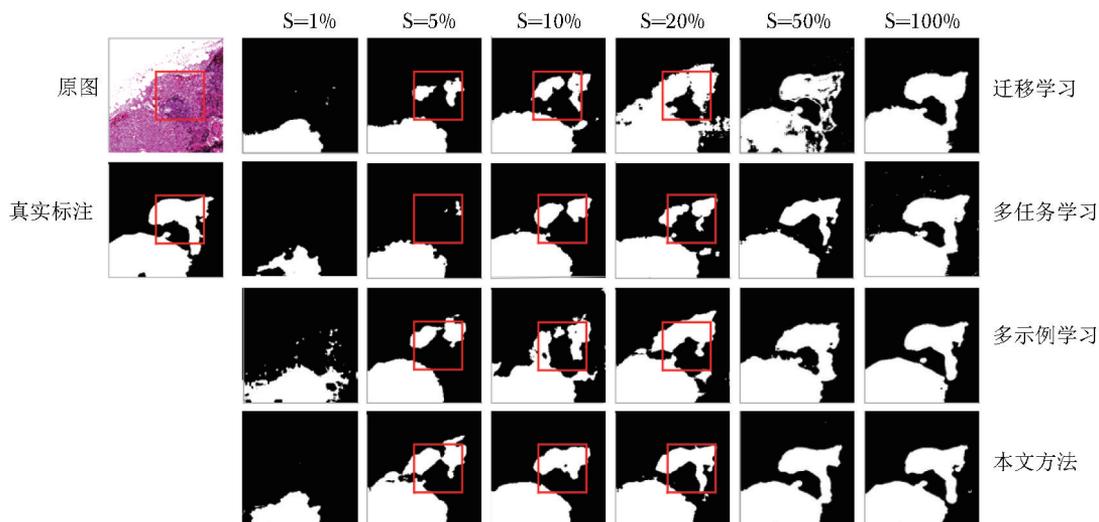


图 8 不同方法对较大癌症区域病理图像的分割结果
S 为具有像素级标注量分割数据在所有数据中的占比

为降低标注成本，研究者提出了诸多解决方案以实现在像素级标注不足条件下进行病理图像分割。Jia 等^[13]提出了一种基于病理图像概率图的弱监督分割算法，该算法在不同尺度的网络层级上对区域面积进行约束，可达到结肠癌病理学图像精细分割的目的。Chen 等^[14]将稀疏点标注法与迁移学习相结合，以获取图像的局部细节和全局信息，实现了肺癌与直肠腺癌病理图像分割。Gildenblat 等^[15]基于病理切片图像内在的空间连续性对孪生深度网络进行训练以生成目标区域特征表示，完成了乳腺癌病理图像分割。Srinidhi 等^[16]将一种自监督学习的模型与少量像素级标注图像相结合实现了网络优化和乳腺癌病理图像分

割性能的提升。但上述模型仍需通过边框、点或感兴趣区域^[13-14]，或图像空间内在关联信息^[15-16]等方式对病理图像中的目标区域进行标注。

本文提出了一种结合多任务学习的半监督病理图像分割方法，该方法在编码-解码网络架构中增加了图像分类分支。首先基于极少量像素级标注病理图像对癌症区域分割网络进行预训练，然后结合图像级标注病理图像同时完成癌症区域分割与图像分类的网络训练，并利用分类预测概率值不断对网络进行迭代优化，同时实现癌症区域的精细分割与分类。本文基于 CAM-ELYON17 公开数据集首先测试了分类任务对该方法进行图像分割性能的影响。结果显示，增加分类任务后，

网络分割结果的 DSC 和 IOU 均有所增加, 特别在分割数据标注量较少, 如仅采用 10% 像素级标注时, 加入图像分类的辅助任务后 DSC 和 IOU 值分别提高了 14.15% 和 20.77% (表 4, 表 5), 提示分类任务可提高分割网络的性能。此外, 随着分割数据标注量增加, 分类任务对于分割任务的辅助性能趋向稳定, 提示在分割数据标注量较少时, 该方法的优势凸显。

3.2 结合多任务学习的半监督病理图像分割方法可保留图像区域分割细节

近期有学者采用多示例学习法实现了弱监督病理图像分割, 虽降低了模型的标注需求, 但该方法需对图像块不断细化, 从而不断对网络模型进行迭代优化, 因此训练时间长, 收敛速度慢^[17-18]。此外, 多任务学习亦是病理图像分割的经典方法, Yang 等^[19]提出了一种结合多任务的弱监督癌症区域的分割方法, 该方法将病理切片图像分割作为主任务, 将癌症区域定位作为辅助任务, 其中主任务采用多边形区域作为标注, 辅助任务基于边缘检测法对癌症区域进行定位, 通过 2 个任务协作校正, 从而实现了癌症区域的分割。Ciga 等^[20]结合图像级标注与少量像素级标注, 提出了一种基于 Resnet-18 网络结构的病理图像分割方法, 该方法利用多任务学习同时实现了图像分割任务, 并被证实性能良好。但上述模型因网络框架缺少解码网络, 导致图像分割结果存在细节信息丢失。

在与多示例学习^[18]、多任务学习^[20]、迁移学习等^[30]分割方法对比后发现, 在分割数据标注量不足的情况下, 本研究提出的结合多任务学习的半监督病理图像分割方法的性能亦优于其他常见方法, 尤其在仅采用 10% 或 20% 像素级标注数据时, 该方法的 DSC 与 IOU 均取得了一定程度的提升 (表 6, 表 7)。对分割结果进行可视化展示后发现, 在像素级标注数据不足时, 本文方法获得的分割结果更接近于真实标注图像 (图 7, 图 8), 提示该方法通过增加分类任务可辅助癌症区域的分割任务, 引入的动态加权交叉熵损失函数利用分类任务产生的类别概率图作为网络交替迭代训练的依据, 可提取与分割任务相关的更为有效的判别性特征, 保持癌症区域边界的连续性, 有效保留癌症区域的细节信息, 并在一定程度上缓解网络训练时的类别不平衡问题, 从而获得更为准确的像素级图像分割结果。

4 小结与展望

本文旨在解决像素级标注数据不足的情况下病

理图像癌症区域分割问题, 以辅助临床快速高效完成癌症区域的勾勒。本文提出的半监督病理图像分割方法可有效降低分割网络模型对像素级图像标注的要求, 相较于常规多示例学习、多任务学习、迁移学习等图像分割方法, 其获得了更好的分割性能, 为在像素级标注数据不足时进行病理图像分割提供了新思路。由于不同来源的病理图像在染色、制片手法、清晰度方面存在较大差异, 仍需加强该图像分割网络的训练, 以进一步增强模型的泛化能力。因此, 如何利用图像预处理技术实现染色归一化, 并结合迁移学习技术提高模型的分割性能, 是本团队下一步研究方向。未来应进一步加强医工交叉、促进医工融合, 深度挖掘该图像分割方法在临床转化中的应用价值。

作者贡献: 曾黎负责试验方案设计及论文撰写; 汤红忠指导论文撰写修订; 王蔚、谢明健负责模型的代码调试及参数优化; 吴勇军负责数据整理。

作者贡献: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 363-385.
- [2] Huang PW, Lee CH. Automatic classification for pathological prostate images based on fractal analysis [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2009, 2: 1037-1050.
- [3] Feng R, Liu X, Chen J, et al. A deep learning approach for colonoscopy pathology WSI analysis: accurate segmentation and classification [J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2020, 25: 3700-3708.
- [4] Xu J, Cai C, Zhou Y, et al. Multi-tissue partitioning for whole slide images of colorectal cancer histopathology images with deeptissue net [C]. European Congress on Digital Pathology. Springer, 2019: 100-108.
- [5] Mehta S, Mercan E, Bartlett J, et al. Y-Net: joint segmentation and classification for diagnosis of breast biopsy images [C]. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, 2018: 893-901.
- [6] Xu J, Zhou C, Lang B, et al. Deep learning for histopathological image analysis: towards computerized diagnosis on cancers [C]. Deep Learning and Convolutional Neural Networks for Medical Image Computing, 2017: 73-95.
- [7] Iizuka O, Kanavati F, Kato K, et al. Deep learning models for histopathological classification of gastric and colonic epi-

- thelial tumours [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 1504.
- [8] Ye J, Luo Y, Zhu C, et al. Breast cancer image classification on WSI with spatial correlations [C]. *ICASSP 2019-2019 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 2019: 1219-1223.
- [9] Xue Y, Ray N. Cell detection in microscopy images with deep convolutional neural network and compressed sensing [J]. *arXiv*, 2017. <https://arxiv.org/abs/1708.03307v3>.
- [10] Saleh F, Aliakbarian MS, Salzmann M, et al. Built-in foreground/background prior for weakly-supervised semantic segmentation [C]. *European Conference on Computer Vision*, 2016: 413-432.
- [11] Lempitsky V, Kohli P, Rother C, et al. Image segmentation with a bounding box prior [C]. *2009 IEEE 12th International Conference on Computer Vision*, 2009: 277-284.
- [12] Zhou B, Khosla A, Lapedriza A, et al. Learning deep features for discriminative localization [C]. *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016: 2921-2929.
- [13] Jia Z, Huang X, Eric I, et al. Constrained deep weak supervision for histopathology image segmentation [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2017, 36: 2376-2388.
- [14] Chen Z, Chen Z, Liu J, et al. Weakly supervised histopathology image segmentation with sparse point annotations [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020, 25: 1673-1685.
- [15] Gildenblat J, Klaiman E. Self-supervised similarity learning for digital pathology [J]. *arXiv*, 2019. <https://arxiv.org/abs/1905.08139v3>.
- [16] Srinidhi CL, Kim SW, Chen FD, et al. Self-supervised driven consistency training for annotation efficient histopathology image analysis [J]. *Med Image Anal*, 2022, 75: 102256.
- [17] Xu G, Song Z, Sun Z, et al. Camel: A weakly supervised learning framework for histopathology image segmentation [C]. *Proceedings of the IEEE/CVF International Conference on Computer Vision*, 2019: 10682-10691.
- [18] Lerousseau M, Vakalopoulou M, Classe M, et al. Weakly supervised multiple instance learning histopathological tumor segmentation [C]. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 2020: 470-479.
- [19] Yang Y, Yang Y, Yuan Y, et al. Detecting helicobacter pylori in whole slide images via weakly supervised multi-task learning [J]. *Multimed Tools Appl*, 2020, 79: 26787-26815.
- [20] Ciga O, Martel AL. Learning to segment images with classification labels [J]. *Med Image Anal*, 2021, 68: 101912.
- [21] Mehta S, Rastegari M, Caspi A, et al. Espnet: Efficient spatial pyramid of dilated convolutions for semantic segmentation [C]. *Proceedings of the European Conference on Computer Vision (ECCV)*, 2018: 552-568.
- [22] Ioffe S, Szegedy C. Batch normalization: accelerating deep network training by reducing internal covariate shift [C]. *International Conference on Machine Learning*, 2015: 448-456.
- [23] Glorot X, Bordes A, Bengio Y. Deep sparse rectifier neural networks [C]. *Proceedings of the 14th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics*, 2011: 315-323.
- [24] Msonda P, Uymaz SA, Karaağaç SS. Spatial pyramid pooling in deep convolutional networks for automatic tuberculosis diagnosis [J]. *Trait Signal*, 2020, 37: 1075-1084.
- [25] 邓仕俊, 汤红忠, 曾黎, 等. 基于多尺度特征感知的胸腔图像危及器官分割 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2021, 40: 701-711.
- [26] Abraham N, Khan NM. A novel focal tvsky loss function with improved attention u-net for lesion segmentation [C]. *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, 2019: 683-687.
- [27] Fidon L, Li W, Garcia-Peraza-Herrera LC, et al. Generalised wasserstein dice score for imbalanced multi-class segmentation using holistic convolutional networks [C]. *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 2017: 64-76.
- [28] 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*, 2015: 234-241.
- [29] Zhang Z, Sabuncu M. Generalized cross entropy loss for training deep neural networks with noisy labels [J]. *Adv Neural Inf Process Syst*, 2018, 31: 8792-8802.
- [30] Celik Y, Talo M, Yildirim O, et al. Automated invasive ductal carcinoma detection based using deep transfer learning with whole-slide images [J]. *Pattern Recogn Lett*, 2020, 133: 232-239.

(收稿: 2022-03-02 录用: 2022-06-20)

(本文编辑: 董哲)