Residual Convolutional Neural Networks for breast density assessment

Francesca Lizzi

PhD student in "Data Science" Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Pisa (INFN) Scuola Normale Superiore

Artificial Intelligence in Medicine





Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

(本間) (本語) (本語)

Francesca Lizzi

CNN-based classifier for breast density

Deep Learning e Reti Neurali Convoluzionali profonde

- Nel 2012, AlexNet ha vinto l'ImageNet Large Scale Visual Recognition Competition (ILSVRC) classificando correttamente l'83.6% delle immagini naturali presenti nel dataset ImageNet (circa 1.3 ·10⁶ immagini divise in 1000 classi).
- A partire da questo risultato, dal 2012 in poi sono state sviluppate e implementate reti sempre più precise e più profonde.



Questo approccio ha quindi scatenato una "rivoluzione" anche per quanto riguarda l'analisi di immagini mediche.

Convolutional Neural Network (CNN)

Una rete neurale convoluzionale è una rete neurale in cui vengono inseriti degli strati che effettuano una convoluzione:

A matrice $M \cdot N$, H matrice $k \cdot k$ con k numero naturale dispari

$$C_{AH} = A \otimes H = \sum_{p=0}^{k-1} \sum_{q=0}^{k-1} A(i-p,j-q)H(p,q)$$
(1)

Rispetto ad una rete neurale di tipo multilayer perceptrons, ci sono due differenze fondamentali:

- $\triangleright \mbox{ Viene definito un campo recettivo: ogni neurone è connesso ad una parte dell'input di dimensione k \rightarrow i neuroni sono i filtri stessi, i cui parametri vengono appresi durante il training e hanno dimensione k.$
- Vengono inseriti dei layer di pooling: layer che effettua un'operazione invariante per permutazione (es. massimo), producendo un'immagine sottocampionata. In questo modo, il classificatore risulta invariante per piccole traslazioni.

Per problemi di classificazione viene utilizzato solitamente un approccio di tipo supervisionato: vengono forniti alla rete una serie di esempi associati a delle etichette (classi) e la rete viene allenata allo scopo di associare le etichette a delle immagini diverse dagli esempi.

Dataset: training set, validation set e test set. Due obiettivi:

- ▷ Minimizzare l'errore sul training set → Underfitting
- Rendere il gap tra gli errori calcolati sul training set e il test set il più piccolo possibile *Overfitting*



Generalizzazione: capacità di un classificatore di produrre la giusta classificazione su dati diversi dal training set.

La densità mammografica rappresenta l'indice di tessuto fibroghiandolare rispetto al tessuto grasso, valutato su un esame mammografico.

- ▷ A parità di prestazioni di imaging, ad una donna con alto indice di densità, viene fornita una dose maggiore. → progetto RADIOMA
- Corretta per il BMI, un indice di densità alto rappresenta un fattore di rischio intrinseco di tumore.
- ▷ Il tessuto denso può nascondere una massa. (*Masking effect*)

Lo standard di densità scelto è:

- ▷ 2013: quinta edizione dell'Atlante BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems).
- Vengono definite quattro classi di densità (A,B,C,D) tramite descrizioni testuali ed esempi.

BIRADS: descrizione delle classi di densità



Classe A: Seno prevalentemente composto di grasso

Classe B: Seno che presenta aree sparpagliate di tessuto denso



Classe C: Seno eterogeneamente denso



Classe D: Seno estremamente denso

Francesca Lizzi

CNN-based classifier for breast density

6 / 21

э

・ロト ・四ト ・ヨト ・ヨト

Dataset e apprendimento profondo

- I metodi basati sul deep learning richiedono un elevato numero di dati refertati.
- > Mancanza di dataset pubblici di mammografie digitali.

È stata effettuata una raccolta di mammografie dalla Senologia dell'AOUP da un medico senologo e un tecnico di radiologia.



AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA

I criteri scelti per la selezione sono i seguenti:

- > Esami negativi, su giudizio del medico senologo.
- Non sono inclusi gli esami male esposti, su giudizio del tecnico di radiologia.
- > Esami con tutte le quattro proiezioni mammografiche.

Dataset e statistica

	Α	В	С	D
N. of exams	264	611	888	199
Average age	68	64	58	53
St. deviation (age)	11	11	9	7
Median age	68	62	56	52

Sono stati raccolti 1962 esami mammografici.



BI-RADS density classes distribution of 3865070 screening mammography examinations over 13 years (1996-2008).

Francesca Lizzi

Macchine INFN usate

Per l'allenamento delle reti avevo a disposizione:

- ▷ CPUs: 2x 10 cores Intel Xeon E5-2640v4 @2.40 GHz;
- ▷ RAM: 64 GB;
- GPUs: 4x nVidia Tesla K80, con 2x GPUs Tesla GK210, 24 GB RAM e 2496 CUDA ciascuna;





- Test preliminare: al fine di capire la fattibilità di questo metodo, ho costruito un classificatore con le classi A (minima densità) e D (massima densità).
- ▷ Classificatore denso/non-denso: clinicamente, è importante riuscire a discriminare tra seni non densi e densi per suggerire il miglior percorso di screening personalizzato → classi A e B / classi C e D.
- Classificatore BIRADS: l'obiettivo finale di questo lavoro è costruire un classificatore per le quattro classi di densità BIRADS(A,B,C,D).

Per trovare il migliore assetto di iperparametri, per ogni classificatore:

- È stato valutato l'andamento dell'accuracy in funzione della dimensione delle immagini fino al massimo possibile.
 - Test preliminare: da immagini 250x250 pixels fino a 1050x1050 con passo di 100 pixel.
 - Classificatore denso/non-denso e BIRADS: da 250x250 pixels fino a 850x850 con passo di 100 pixel.
- Sono state allenate quattro reti con la stessa architettura per ogni proiezione mammografica.
- È stato prodotto un output valutando i risultati su tutte le quattro proiezioni mammografiche.
- ▷ Le prestazioni sono state valutate con l'accuracy, i.e. la percentuale di etichette corrette per tutte le classi sul totale del dataset.

Classificatore per classi "A" e "D":

Dataset: training set (150 esami), validation set (20 esami) e test set (20 esami).

Pre-processing: immagini centrate e normalizzate più data augmentation con rotazione delle immagini di massimo 20 gradi.

Architettura: tipo VGG19.

- $\triangleright~$ Layers convoluzionali sovrapposti $\rightarrow~$ Grande numero di mappe di attivazione con un basso numero di parametri.
- > Layers di pooling che effettuano un massimo.
- ▷ Gli ultimi tre layers sono "fully connected" e l'ultimo ha un numero di neuroni pari al numero di classi, i.e. 2.



Input size	350x350	750x750
Best Val epoch	52	35
Val accuracy	97.5%	97.5%
Test accuracy	97.5%	95.0%

Input size	350x350	750x750
R-breast	95%	95%
L-breast	95%	95%
All proj.	95%	95%

L'accuracy di test è calcolata all'epoca della migliore accuracy in validazione. Nella tabella a sinistra, sono riportati i risultati per la proiezione cranio-caudale destra.

Nella tabella a sinistra sono riportati i valori dell'accuracy in test, calcolati mediando gli scores di classificazione delle quattro proiezioni mammografiche standard relativi ad una singola donna.

Architettura ResNet:

In questa configurazione la rete impara principalmente le differenze tra i layers in ingresso e in uscita dal blocco:





Dati e iperparametri per classificatore denso/non-denso:

Dataset:

- ▷ 1356 soggetti nel training set (5424 immagini).
- ▷ 120 soggetti nel validation set (480 immagini).
- ▷ 120 soggetti nel test set(480 immagini).

Iperparametri scelti:

- ▷ In totale 41 layers convoluzionali in 12 blocchi simili.
- ▷ Allenamento in batch da 8 immagini per 100 epoche.
- $\triangleright~$ Loss function e ottimizzatore \rightarrow Categorical Cross-Entropy e SGD.
- \triangleright Regolarizzazione \rightarrow Batch Normalization.
- \triangleright Metrica \rightarrow Accuracy.
- ▷ Tempo di allenamento → da 3 ore per immagini (singola proiezione) piccole fino a 20 per immagini grandi.
- \triangleright Learning rate = 0.1, decadimento = 0.1, patience = 15, monitor = validation loss.

-

・ 同 ト ・ ヨ ト ・ ヨ ト

Input size	650×650	750x750	850x850
Right breast	88.8%	85.6%	86.3%
Left breast	85.0%	85.0%	86.9%
All proj	89.4%	87.5%	86.3%

Visti i buoni risultati ottenuti da questo classificatore, abbiamo utilizzato la stessa architettura e gli stessi iperparametri per provare a costruire il classificatore nelle 4 classi BIRADS.

Dataset:

- ▷ 1170 soggetti nel training set (4680 immagini).
- ▷ 150 soggetti nel validation set (600 immagini).
- ▷ 150 soggetti nel test set (600 immagini).

Regola di classificazione aggiuntiva: medie effettuate separatamente su seno destro e sinistro \rightarrow classe a densità maggiore.

Input size	650×650	750x750	850×850
Right breast	77.3%	76.0%	72.7%
Left breast	74.7%	72.7%	72.0%
All proj	78.0%	75.3%	72.0%

▷ Classificatore denso/non-denso: accuracy ottenuta pari a 89.4%.

Autori	Accuracy	Campioni nel dataset
Nan Wu et al.	86.5%	200000 esami mammografici
Nan Wu et al.	84.9%	2000 esami mammografici

▷ Classificatore BIRADS: accuracy ottenuta pari a 78.0%.

Autori	Accuracy	Campioni nel dataset
Nan Wu et al.	76.7%	200000 esami mammografici
Nan Wu et al.	72.9%	2000 esami mammografici
Pablo Fonseca et al.	76.0%	1060 esami mammografici

Pablo Fonseca et al. Breast density classification with convolutional neural networks. Springer International Publishing, 2017.

Nan Wu et al. Breast density classification with deep convolutional neural networks. arXiv:1711.03674 2017

Francesca Lizzi

CNN-based classifier for breast density

900

GPU: aumento della potenza di calcolo e della memoria per poter costruire modelli più complessi. Recentemente è stata montata una GPU V100 che ha prestazioni migliori rispetto alle k80.

Ground truth: a causa di una variabilità intra e inter-observer non trascurabile della classificazione effettuata dai radiologi, si può migliorare il ground truth usando la massima concordanza tra più medici. Stiamo valutando se studiare algoritmi di segmentazione e localizzazione del tessuto denso per migliorare il ground truth. Dataset: raccolta di ulteriori esami mammografici e raccolta (a breve) anche di esami da screening. In particolare,stiamo raccogliendo esami mammografici e tomosintesi dalla Hologic. Inoltre, stiamo valutando se è possibile addestrare una rete di tipo Generative Adversarial Network (GAN) per fare data augmentation sul dataset.

▷ Validazione: cross-validation? Nell'ambito del deep learning, solitamente non viene fatta, per motivi di costo computazionale. Alternative: lavorare sull'explainability → studio delle saliency maps.

Grazie per l'attenzione!

э

< ∃⇒

▷ E(W) viene propagato indietro, algoritmo di Backpropagation



э

< ∃⇒



Francesca Lizzi

CNN-based classifier for breast density

< ≣ > 23 / 21 2

• = • •

- The second sec

Dropout: una frazione dell'input viene randomicamente settata a 0 durante l'allenamento per prevenire l'overfitting.



Batch normalization: le immagini vengono normalizzate calcolando la media sull'intero batch di dati \rightarrow internal covariate shift

→ Ξ →

Metodi di valutazione della densità mammografica operatore-dipendenti

Metodo Cumulus: a volte utilizzato per stabilire il ground truth (alta riproducibilità).

Problema: variabilità nei parametri di acquisizione.

- Compressione del seno
- Posizionamento del seno
- Parametri del tubo radiogeno (mAs e kVp)
- Diversi sistemi di imaging

Possibili soluzioni: Volpara, Quantra software volumetrici accurati con riproducibilità migliore di Cumulus (problema immagini raw) con misure indipendenti dai parametri sopraindicati.

Funzioni di attivazione:

Input e funzione di attivazione producono l'output del singolo neurone.



Leaky ReLU $\max(0.1x, x)$



 $\begin{array}{l} \textbf{Maxout} \\ \max(w_1^T x + b_1, w_2^T x + b_2) \end{array}$



SGD è una semplificazione dell'algoritmo GD:

$$w_{t+1} = w_t - \gamma \frac{1}{n} \sum_{i=1}^N \nabla_w E(z_i, w_t)$$
(3)

Invece di calcolare esattamente il gradiente, il gradiente è stimato da un singolo esempio z_t random:

$$w_{t+1} = w_t - \gamma_t \nabla_w E(z_t, w_t) \tag{4}$$

 γ in ambito di machine learning, si chiama Learning Rate.

L'algoritmo di backpropagation è l'applicazione ricorsiva a un intero grafo computazionale della "chain rule". Dati: $x \in \mathbb{R}^m, y \in \mathbb{R}^n, g : \mathbb{R}^m \to \mathbb{R}^n, f : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$. If y = g(x) and z = f(y) then:

$$\frac{\partial z}{\partial x_i} = \sum_j \frac{\partial z}{\partial y_j} \frac{\partial y_j}{\partial x_i}$$
(5)

-

- $\triangleright\,$ GIOTTO Image SDL: matrice 2816 x 3584 pixel, dimensione del pixel 85 μm , risoluzione spaziale 6 lp/mm
- \triangleright Selenia Dimensions: matrice 3328 x 4096 pixel, dimensione del pixel 70 μ m, risoluzione spaziale 2D) 7.1 lp/mm, 3D 3.5 lp/mm
- GE Senograph DS: matrice 2294 x 1914 pixel, dimensione del pixel 100 μm, risoluzione spaziale 5 lp/mm

Image size	250x250	350x350	450×450	550×550	650x650
	200//200		100/100	000/000	000,000
Best validation epoch	10	/1	36	32	32
Validation accuracy	95.0%	97.5%	90%	97.5%	90.0%
Test accuracy	92.5%	95.0%	82.5%	92.5%	87.5%

Table: Accuracy for different image size with the thinner CNN for the A and D classes classifier. BV = best validation.

Image size	750x750	850×850	950×950	1050×1050
Best validation epoch	7	22	100	12
Validation accuracy	90.0%	95.0%	90.0%	90.0%
Test accuracy	90.0%	95.0%	92.5%	92.5%

Table: Loss and accuracy for different image size with the thinner CNN. $\mathsf{BV} = \mathsf{best}$ validation.

э

• = • •

Image dimension	250x250	350x350	450×450	550×550	650x650
Best validation epoch	66	52	96	96	53
Validation accuracy	93.0%	97.5%	97.5%	90.0%	90.0%
Test accuracy	90.0%	97.5%	95.0%	90%	90%

Table: Loss and accuracy for different image size with the larger CNN. BV = best validation.

Image dimension	750x750	850×850	950×950	1050×1050
Best validation epoch	35	16	2	8
Validation accuracy	97.5%	88.0%	88.0%	82.0%
Test accuracy	95.0%	95.0%	95.0%	95.0%

Table: Loss and accuracy for different image size with the larger CNN. BV = best validation.

A = > 4

э

Classificatore denso/non-denso: proiezione cranio-caudale destra

Image dimension	250x250	350x350	450x450	550x550
Best validation epoch	39	27	37	39
Validation accuracy	88.5%	87.5%	89.2%	91.7%
Test accuracy	84.4%	88.1%	85.0%	88.8%

Table: Accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

Image dimension	650×650	750x750	850x850
Best validation epoch	36	74	63
Validation accuracy	91.7%	90.8%	91.7%
Test accuracy	86.9%	84.4%	83.4%

Table: Accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

Classificatore denso/non-denso: proiezione cranio-caudale sinistra

Image dimension	250x250	350x350	450x450	550x550
Best validation epoch	10	51	55	20
Validation accuracy	91.7%	95.2%	95.2%	96.1%
Test accuracy	83.1%	85.0%	83.8%	83.1%

Table: Accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

Image dimension	650×650	750x750	850×850
Best validation epoch	57	71	61
Validation accuracy	96.0%	93.1%	94.0%
Test accuracy	85.0%	82.5%	81.9%

Table: Accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

うくで

Classificatore denso/non-denso: proiezione medio-laterale obliqua destra

Image dimension	250x250	350x350	450x450	550x550
Best validation epoch	21	10	19	57
Validation accuracy	91.7%	91.2%	91.2%	92.1%
Test accuracy	86.9%	83.1%	85.6%	85.6%

Table: Accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

Image dimension	650×650	750x750	850×850
Best validation epoch	53	80	53
Validation accuracy	92.1%	96.2%	92.0%
Test accuracy	87.5%	87.5%	86.3%

Table: Accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

500

Classificatore denso/non-denso: proiezione medio-laterale obliqua sinistra

Image dimension	250x250	350x350	450x450	550×550
Best validation epoch	56	58	34	23
Validation accuracy	91.7%	93.2%	93.1%	93.1%
Test accuracy	83.4%	84.4%	85.0%	82.5%

Table: Loss and accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

Image dimension	650×650	750x750	850×850
Best validation epoch	45	65	94
Validation accuracy	94.8%	91.2%	94.0%
Test accuracy	85.0%	86.3%	85.0%

Table: Loss and accuracy for different image size of the CNN trained to solve the dense/non-dense problem. BV = best validation.

Classificatore BIRADS: proiezione cranio-caudale destra

Image dimension	250x250	350x350	450x450	550×550
Best validation epoch	57	54	42	73
Best validation accuracy	78.2%	77.0%	76.1%	79.1%
Test accuracy	67.3%	68.9%	73.3%	70.7%

Table: Accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Image dimension	650×650	750x750	850×850
Best validation epoch	89	95	62
Validation accuracy	80.8%	81.2%	80.0%
Test accuracy	74.7%	72.7%	72.3%

Table: Accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Classificatore BIRADS: proiezione cranio-caudale sinistra

Image dimension	250x250	350x350	450×450	550x550
Best validation epoch	33	39	35	92
Validation accuracy	78.2%	83.0%	83.1%	83.4%
Test accuracy	64.7%	70.0%	69.3%	62.7%

Table: Loss and accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Image dimension	650×650	750x750	850×850
Best validation epoch	96	53	47
Validation accuracy	79.2%	84.2%	80.0%
Test accuracy	68.7%	66.7%	71.3%

Table: Loss and accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Classificatore BIRADS: proiezione medio-laterale obliqua destra

Image dimension	250x250	350x350	450x450	550x550
Best validation epoch	78	79	29	41
Validation accuracy	85.2%	78.6%	77.1%	80.4%
Test accuracy	70.7%	72.0%	72.7%	72.7%

Table: Loss and accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Image dimension	650x650	750x750	850x850
Best validation epoch	57	45	39
Validation accuracy	79.2%	81.6%	82.4%
Test accuracy	71.3%	74.0%	75.3%

Table: Loss and accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Classificatore BIRADS: proiezione medio-laterale obliqua sinistra

Image dimension	250x250	350x350	450x450	550x550
Best validation epoch	40	50	54	30
Validation accuracy	76.5%	80.6%	76.1%	81.8%
Test accuracy	69.3%	73.3%	68.7%	68.0%

Table: Loss and accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Image dimension	650x650	750x750	850×850
Best validation epoch	56	87	37
Validation accuracy	82.1%	81.3%	80.2%
Test accuracy	71.3%	68.7%	67.3%

Table: Loss and accuracy for different image dimension of the CNN trained to solve the BIRADS classification problem. BV = best validation.

Classificatore BIRADS: accuracy mediata sulle quattro proiezioni mammografiche

Input size	250x250	350x350	450×450	550x550
Right breast	74.7%	76.7%	74.7%	72.7%
Left breast	72.7%	70.7%	72.0%	68.7%
All proj	76.0%	76.7%	74.0%	73.3%

Table: Accuracy mean over different projections. BV = mean calculated using weights at the best validation accuracy.

Input size	650×650	750x750	850×850
Right breast	77.3%	76.0%	72.7%
Left breast	74.7%	72.7%	72.0%
All proj	78.0%	75.3%	72.0%

Table: Accuracy mean over different projections. BV = mean calculated using weights at the best validation accuracy.

I programmi di screening sottopongono a radiazioni ionizzanti un grande numero di donne sane. Problemi:

- ▷ Controllo della dose.
- Indice dosimetrico affidabile e personalizzato (Direttiva 2013/59/EURATOM).
- > Alta sensibilità e alta specificità.

Progetto RADIOMA: indice dosimetrico mammografico personalizzato.

Segni di carcinoma maligno al seno



Francesca Lizzi

CNN-based classifier for breast density

Outliers

Sono stati esclusi i 50 esami acquisiti con Selenia Dimension.



Francesca Lizzi

CNN-based classifier for breast density

43 / 21

• = • •

э

La mammografia digitale è la tecnica di imaging con raggi X di elezione per l'esplorazione del seno.



P. C. Johns et al. X-ray characterisation of normal and neoplastic breast tissues. Physics in Medicine and Biology, 32(6):675–695, 1987.

< ∃⇒

Mammografo e mammografia





D. R. Dance et al. Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students. 2014.

45 / 21

э

< 口 > < 四 > < 臣 > < 臣 > 、

Il "problema del cavallo":

dataset CIFAR10, 50000 immagini di training + 10000 immagini di test.



Francesca Lizzi

< ≣ → 46 / 21

- The second sec

→ Ξ →

э

Paradigma di apprendimento supervisionato:

Vengono forniti moltissimi esempi associati a delle etichette e viene chiesto alla rete di associare l'etichetta corretta a nuovi dati.

L'architettura e i parametri non modificabili durante l'apprendimento si chiamano "iperparametri".

Durante l'apprendimento la rete "impara" modificando i pesi che connettono i diversi strati:

- Funzione di costo: Categorical Cross-Entropy.
- Ottimizzatore: Stochastic Gradient Descent.



l dati vengono propagati lungo l'orientazione del grafo \rightarrow E(w) E(w) viene propagato indietro \rightarrow algoritmo di Backpropagation.

Caratteristiche dell'allenamento

- Le funzioni di attivazione sono LeakyReLu.
- La funzione di attivazione dell'ultimo layer è un softmax. Produce degli scores di classificazione normalizzati a 1.



- Sono state studiate due reti con diversa larghezza (8,8,16,16) e (16,16,32,32), allenate per 100 epoche.
- Gli allenamenti sulle quattro proiezioni sono stati effettuati in parallelo, ognuno su 2 nVidia Tesla K80.
- Il tempo di allenamento varia da circa 2 ore a circa 10 per le immagini più grandi.



Andamento della loss function per proiezione cranio-caudale destra di dimensione 650×650 pixels



Francesca Lizzi