

分类号 TP391.1
UDC

密级
编号 10741

兰州财经大学

LANZHOU UNIVERSITY OF FINANCE AND ECONOMICS

硕士学位论文

论文题目 基于 PET/CT 影像的非小细胞肺癌
EGFR 基因突变的预测

研究生姓名: 郝晨蕾

指导教师姓名、职称: 何江萍 教授

学科、专业名称: 管理科学与工程

研究方向: 信息管理与信息系统

提交日期: 2023 年 6 月 6 日

独创性声明

本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

学位论文作者签名：郑晨蕾 签字日期：2023.5.20

导师签名：何江萍 签字日期：2023.5.20

关于论文使用授权的说明

本人完全了解学校关于保留、使用学位论文的各项规定，同意（选择“同意”/“不同意”）以下事项：

1. 学校有权保留本论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文；

2. 学校有权将本人的学位论文提交至清华大学“中国学术期刊（光盘版）电子杂志社”用于出版和编入CNKI《中国知识资源总库》或其他同类数据库，传播本学位论文的全部或部分內容。

学位论文作者签名：郑晨蕾 签字日期：2023.5.20

导师签名：何江萍 签字日期：2023.5.20

Prediction of EGFR mutations in PET/CT based non-small cell lung Cancer

Candidate: Chenlei Xi

Supervisor: Jiangping He

摘 要

肺癌是世界各地导致癌症相关死亡的主要原因之一。肺癌中,非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)占肺癌病例总数的 80%-85%。近年来,由于分子生物学的发展,在 NSCLC 的治疗方法中,靶向治疗引起了广泛关注,特别是靶向酪氨酸的表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂(TKIs)已广泛应用于 NSCLC 的治疗。与传统的治疗方法,如放疗、化疗等相比,EGFR-TKI 不仅副作用较少,且已被证明能更显著地改善发生了 EGFR 基因突变的 NSCLC 患者的预后,这说明了 EGFR 基因突变检测的重要性。

目前,EGFR 基因突变状态的识别主要是基于肿瘤标本活检的基因检测。然而,在临床实践中,肿瘤的异质性和活检所得肿瘤组织的不足是造成无法准确检测 EGFR 基因突变类型的主要原因。此外,活检检测还增加了患者癌症转移的潜在风险,且不适合晚期肺癌患者和身体素质较差的患者。因此,开发一种基于 PET/CT 图像和临床特征的非侵入性且易于使用的方法来预测 EGFR 基因突变状态在临床上具有较高的研究价值和应用前景。

本文拟采用深度学习的方法,利用患者的 18F-氟脱氧葡萄糖(FDG)正电子发射断层扫描(Positron Emission Computed Tomography)/计算机断层扫描(Computer Tomography) (18F-FDGPET/CT)无创的预测患者的 EGFR 基因突变的状态。本文所做的研究主要围绕以下两个部分展开:

第一,由于现阶段针对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变状态预测的研究大多是基于 CT 的单模态图像数据,而研究表明多模态数据能够提升深度学习模型的预测能力。因此本研究首先使用了深度学习的预测方法,以 ResNet 网络作为主干,采用创新的方法融合了 PET/CT 图像的深度学习特征和患者的临床特征,同时与影像组学特征进行融合,来帮助网络提升预测性能。随后,本文进行了与传统方法的对比实验,即基于临床模型、影像组学模型和综合模型预测 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况的预测。其中临床模型使用患者的临床特征,影像组学模型使用 PET/CT 图像的双模态的影像组学特征,综合模型同时使用临床和影像组学特征,最后利用传统的 AdaBoost、LogistRegression、SVM 等机器学习分类方法对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况进行预测。其中,影像组学模型首先需要对 PET/CT 图像数据进行影像组学特征的提取,并利用 RandomForest 方法

对提取到的特征进行特征选择, 以实现特征降维, 缓解模型过拟合, 提升模型预测精度; 最后, 将筛选后的特征输入到分类器中, 得到最终的模型预测结果。实验结果表明, 深度学习模型的预测结果相比传统的分析方法有较大的提升。

第二, 常用的深度学习预测方法的弊端之一是需要大量的具有病灶区域标注的数据, 但医生手动标注的过程需要消耗大量时间、精力, 并且不同医生之间难以保持绝对的一致性。因此, 有病灶区域标注的医学影像数据极难获取。基于此问题, 本研究提出了一种无需医生标注病灶区域进行 NSCLC 患者 EGFR 基因突变预测的深度学习方法, 利用轻量级网络 (MobileNet), 将最大密度投影和均值密度投影作为模型的输入, 无需医生标注便可得到与传统影像组学模型和临床模型相媲美的实验结果。

关键词: 深度学习 PET/CT 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变

Prediction of EGFR mutations in PET/CT based non-small cell lung Cancer

Lung Cancer is one of the leading causes of Cancer-related deaths worldwide. In China, it is likewise one of the malignancies with the highest incidence and mortality rates. Among lung cancers, non-small cell lung Cancer (NSCLC) accounts for 80%-85% of all lung Cancer cases, and lung adenocarcinoma is the most common histological subtype of lung cancer, accounting for more than 40% of lung Cancer incidence.

In recent years, targeted therapies have attracted widespread attention in NSCLC due to the development of molecular biology, especially epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase inhibitors (TKIs) targeting tyrosine have been widely used in the treatment of NSCLC. Compared with conventional therapies, such as radiotherapy and chemotherapy, EGFR-TKI has fewer side effects and has been shown to improve the prognosis of patients with EGFR-mutated NSCLC. Meanwhile, in patients without EGFR mutations, however, EGFR-TKI is relatively and may have a worse prognosis than platinum-based chemotherapy. This illustrates the importance of EGFR mutation detection.

Currently, the identification of EGFR mutation status is mainly based on genetic testing of biopsies of tumor specimens. However, in clinical practice, tumor heterogeneity and insufficient tissue obtained

from biopsies are obstacles to accurately detecting EGFR mutation types. In addition, biopsy testing increases the potential risk of Cancer metastasis and is unsuitable for patients with advanced lung Cancer and those in poor health. Analysis of circulating cell-free tumor DNA (ctDNA) is another method to assess EGFR mutation status. Unfortunately, studies have shown that ctDNA testing has a relatively high false negative rate and is very expensive. Therefore, it is essential to develop a non-invasive and easy-to-use method to predict EGFR mutation status based on image and clinical features is essential. In this paper, we propose to use 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission computed tomography (Positron Emission Computed Tomography)/ computer tomography (18F-FDGPET/CT) to predict the status of EGFR gene mutation in patients in a non-invasive way by using a deep learning approach.

The research done in this paper is centered on the following two components:

Since most of the current studies on EGFR mutation status prediction for NSCLC patients are based on unimodal image data from CT, it has been suggested that multimodal data may enhance the predictive power of deep learning models. In addition, it has also been shown that deep learning models can obtain better experimental results than imaging histology models in many studies targeting medical images. Therefore, this study first used a deep learning prediction method with

ResNet network as the backbone and used an innovative approach to fuse deep learning features of PET/CT images and clinical features of patients, as well as a fusion of imaging histology features to help the network improve prediction performance. Subsequently, this paper conducted a comparison experiment with traditional methods, i.e., predicting EGFR gene mutations in NSCLC patients based on clinical, radiomics, and integrated models. The clinical model uses clinical features, the radiomics model uses radiomics features of PET/CT images, the integrated model uses both clinical and radiomics features, and finally, the EGFR gene mutations in NSCLC patients are predicted using traditional machine learning classification methods such as AdaBoost, Logist Regression, and SVM. Among them, the radiomics method firstly requires the extraction of imaging radiomics features from PET/CT image data and the feature selection of the extracted features using the Random Forest method to achieve feature dimensionality reduction, alleviate model overfitting and improve model prediction accuracy; finally, the filtered features are input to the classifier to obtain the final model prediction results. First, however, due to the difficulty of traditional clinical and radiomics methods to extract the deep features of PET/CT image data, the experimental results of deep learning significantly improve the results obtained compared with traditional analysis methods.

Second, one of the drawbacks of commonly used deep learning prediction methods is that they require a large amount of data with lesion region annotation. Still, the manual annotation process by physicians consumes a lot of time and effort, and it isn't easy to maintain absolute consistency among different physicians. Based on this problem, this study proposes a deep learning prediction method for EGFR mutations in NSCLC patients without physician labeling of lesion regions. Using a lightweight network, the maximum density projection and the mean density projection are used as inputs to the model to obtain experimental results comparable to traditional radiomics models and clinical models without physician labeling.

Keywords: Deep Learning; PET/CT; Non-small Cell Lung Cancer; EGFR Mutation

目 录

1 引言	1
1.1 研究背景及意义	1
1.2 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变预测的研究现状	2
1.2.1 基于影像组学方法的研究现状	2
1.2.2 基于深度学习方法的研究现状	3
1.3 主要研究内容	5
1.4 论文组织结构	5
1.5 创新点	7
2 相关背景知识介绍	8
2.1 影像组学特征	8
2.2 卷积神经网络	8
2.2.1 输入层	10
2.2.2 卷积层	10
2.2.3 池化层	11
2.2.4 全连接层	12
2.2.5 输出层	12
2.3 ResNet 网络	13
2.4 注意力机制	14
3 实验数据介绍	16
3.1 患者的 PET/CT 图像	16
3.2 患者的临床信息	16
3.2.1 临床信息介绍	16
3.2.2 临床特征分析	19
3.3 本章小结	20
4 基于深度学习的非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变的预测	21
4.1 实验方法介绍	21

4.2 数据预处理	21
4.3 影像组学特征提取与特征选择	22
4.3.1 影像组学特征提取	22
4.3.2 影像组学特征选择	23
4.4 深度学习模型	25
4.4.1 深度学习网络结构	25
4.4.2 Fusion 模块	25
4.5 损失函数及参数设置	28
4.5.1 损失函数	28
4.5.2 网络参数设置	28
4.6 训练策略	29
4.7 实验结果分析	30
4.7.1 实验环境	30
4.7.2 评价指标	30
4.7.3 传统方法的实验结果分析	31
4.7.4 深度学习消融实验	34
4.7.5 深度学习对比实验	37
4.8 本章小结	40
5 基于患者 PET/CT 全身投影的非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的预测	41
5.1 实验方法介绍	41
5.2 数据预处理	42
5.3 MobileNet 网络	43
5.4 损失函数与网络参数设置	45
5.4.1 损失函数及训练策略	45
5.4.2 网络参数设置	45
5.5 实验结果分析	45
5.5.1 实验环境与评价指标	45
5.5.2 消融实验	45

5.5.3 对比实验.....	47
5.6 本章小结.....	48
6 总结与展望.....	49
6.1 总结.....	49
6.2 展望.....	51

1 引言

1.1 研究背景及意义

癌症是恶性肿瘤的统称，是全世界人类重要的致死原因之一。根据世界卫生组织国际癌症研究机构 (IARC) 发布的 2020 年全球最新癌症数据，肺癌在全球癌症新发病例中位列第二，高达 220 万，占全部恶性肿瘤的 11.4%；死亡病例约 179 万，占癌症死亡病例的 18%，居世界第一。在我国，有关肺癌的数据也得到了类似的结论，根据 2022 年初，中国国家癌症中心主任、中国医学科学院肿瘤医院院长赫捷院士团队于国家癌症中心杂志《癌症科学进展》(JNCC) 发布的数据显示^[10]，2016 年，我国肺癌的发病率和死亡率都位列第一，新发病例几乎是位列第二的胃癌的一倍，更有约 30% 的男性癌症患者死于肺癌。通过对肺癌的病例特征进行区分，肺癌可分为小细胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) 两种。其中，NSCLC 的发病率远超 SCLC，约占肺癌发病率的 80% 以上。

近年来，为了定向治疗 NSCLC 的驱动基因，相继出现了许多靶向药物，由于其疗效显著且副作用较小，已成为当今最流行的治疗方法之一。当 EGFR 基因上第 18、19、20、21 号外显子中的某一个产生基因突变，特别是当第 19 号和 21 号外显子产生突变时，就会导致癌细胞的无限增殖，以往的研究中将这种情况称之为驱动基因活化突变，近两年则将其称之为基因敏感突变。Iressa、Terceva、conmana 等属于第一代 EGFR 基因靶向药，第一代靶向药专门用于治疗基因敏感突变。第二代 NSCLC 驱动靶向药有 Afatinib 和 Dacomitinib 两种，它们都作用于 EGFR 基因。研究结果发现，EGFR 的突变位点中，G719X、L861Q 和 S768I 对 Afatinib 有良好的反应速度，但其余位点对 Afatinib 的反应速度则不尽人意。此外，Afatinib 对耐药性突变和 20 号外显子突变的治疗效果也十分有限，因此在对 NSCLC 临床治疗时，第二代靶向药的疗效大多数情况下不如第一代靶向药，同时有研究表明，第二代靶向药还可能有更大的副作用。此外，在第一代靶向药出现耐药问题后^[11]，第二代靶向药依旧未能缓解突变位点产生耐药性的情况^[12]。因此，第二代靶向药很少被用于临床治疗。Osimertinib 是一种口服的小分子第三代靶向药物，是第一个能治疗耐药性突变的癌症药物，能够治疗 EGFR 基因 18、19、21 号外显子突变^[13]。Ostimertinib 的出现，使众多 NSCLC 患者拥有了新的

康复机会。此后, 还有 Abivertinib 等更多靶向药正在陆续投入临床的使用。

目前, EGFR 基因突变状态的识别主要是基于肿瘤标本活检的基因检测。然而, 在临床实践中, 活检给患者造成巨大的痛苦并且可能造成肿瘤的转移。除此之外, 肿瘤的异质性和活检所得肿瘤组织不足也是造成无法准确检测 EGFR 基因突变类型的重要原因^{[14][15]}。分析循环细胞游离肿瘤 DNA(ctDNA)也是一种评估 EGFR 基因突变状态的方法, 但同时也有研究表明 ctDNA 的检测假阴性率较高, 且价格高昂^{[16][17]}。因此, 急需开发一种无创的 EGFR 基因突变亚型的检测方法进行临床的辅助诊断。

18F-FDG PET/CT 是一种无创的 NSCLC 诊断和分期工具, 与传统的 CT 成像相比, 18F-FDG PET/CT 反映了肿瘤的葡萄糖代谢。更重要的是, 肿瘤 18F-FDG 摄取的减少证明了 EGFR 抑制剂在临床环境中的有效性, 这意味着葡萄糖代谢和 EGFR 通路之间存在关系^{[18][19][20]}。因此, PET/CT 成像在恶性肿瘤、心血管系统、神经系统等领域都得到了广泛的应用^[21]。我国原发性肺癌诊疗规范中特别声明, 18F-FDG PET/CT 成像方法是一种适合帮助肺癌检测、临床分期与再分期、疗效评价及预后预测的方法^[22]。本文将利用 PET/CT 影像数据, 通过深度学习的方法提取影像特征, 并利用患者的临床及 PET/CT 图像的影像组学信息, 无创的进行 EGFR 基因突变亚型检测, 为帮助临床决策提供了可能性。

1.2 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变预测的研究现状

1.2.1 基于影像组学方法的研究现状

2012 年荷兰学者 Lambin 等^[23]第一次提出了影像组学的概念, 影像组学是一种通过提取高维定量语义和通过计算过程提取的用于感兴趣区域 (Region of Interest, ROI) 异质性评估的特征, 是将传统图像转换为可挖掘数据的过程^[24]。近年来, 影像组学已逐渐应用于临床中, 并通过与机器学习算法等人工智能技术的结合为肿瘤的辅助诊断和个性化治疗提供更多的信息, 并显示出其特有优势。在影像组学预测 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的研究中, 早期的研究使用传统的统计分析工具或基于机器学习的方法来证明 EGFR 基因突变状态与成像相关。

Hong 等人^[25]使用 CT 图像的影像组学特征来预测晚期肺癌患者的 EGFR 基因突变情况。该研究采用 Lasso 算法进行特征选择后采用 6 种机器学习方法构建

影像组学模型，并利用临床特征和影像组学特征建立列线图，最后针对鉴别能力和校准进行分析，并采用决策曲线分析（DCA）方法来评估其临床效用。

Morgado 等人^[26]从 CT 图像中截取包含肿瘤区域的整个肺部组织提取影像组学特征，采用 PCA、Pairwise correlation 等多种方法进行特征选择，并使用 XGBoost、SVM 等多种不同的机器学习分类器进行 EGFR 基因突变的预测实验，得到了不错的实验结果（AUC=0.737），该结果由参数设定为 70% 的 PCA 方法进行特征选择，并以 SVM 作为模型的分分类器所得。

Mei 等人^[27]在 CT 图像上提取了灰度非均匀归一化（Grey Level Nonuniformity Normalized）影像组学特征，在仅采用该影像组学特征的模型中，所得 AUC 的值为 0.58；结合临床特征后，AUC 值升至 0.66。该研究体现了临床特征对模型的影响，证明了影像组学特征结合临床特征后能够提高模型的预测能力。

Liu 等人^[28]在提取 CT 图像的影像组学特征后采用多元逻辑回归分析方法进行特征选择，并采用逆向消除法建立模型实现 EGFR 基因突变的预测。实验结果证明，在临床模型中添加影像组学特征可以显著提高模型的预测能力，使得 AUC 值从 0.67 增加到 0.71；Liu 等人另有研究表明^[29]，相比单独使用临床特征（AUC=0.69），单独使用影像组学特征的预测结果更好（AUC=0.78）。

Koyasu 等人^[30]利用公开数据集中肺癌患者的 PET/CT 影像，建立了 EGFR 基因突变状态的分类模型。该研究从图像中提取了 7 种类型的影像组学特征，并使用 RandomForest 和梯度树提升（XGB）算法进行患者 EGFR 基因突变情况的预测。并针对其中不同类型的特征做了单一成像特征实验和复合成像特征实验，其中复合成像特征实验使用贝叶斯优化方法得到七种成像特征的最优组合。最终在单一实验中，RF 方法的 AUC 值为 0.625，XGB 方法 AUC 值为 0.617；复合实验中，RF 方法的 AUC 值为 0.577，XGB 方法的 AUC 值为 0.659，上述实验证明了结合 XGB 和贝叶斯优化，有助于 EGFR 基因突变状态的预测。

1.2.2 基于深度学习方法的研究现状

随着计算机技术的不断发展，深度学习算法之一的卷积神经网络(CNN)在病变检测、分割、分类等领域都有良好的表现。CNN 能够对特征进行自动学习。目前，也有一些利用深度学习模型对 EGFR 基因突变的状态进行预测的研究。

Zhao 等人^[31]将 mixup 方法首次用于医学图像的数据增强, 在 CT 图像上构建了一个 DenseNet 网络来预测 EGFR 的基因突变状态, 该模型在内部数据集中的测试结果的 AUC 值达到 0.758, 外部测试集中的 AUC 值达到 0.75。

Wang 等人^[32]收集了来自两家医院共 844 例肺腺癌患者的术前 CT 图像、EGFR 基因突变情况和患者的临床资料, 建立了一个端到端的深度学习模型, 通过对 14926 张 CT 图像进行训练, 在内部测试集中得到的 AUC 值为 0.85, 在跨中心的独立测试集中得了 0.81 的 AUC 值, 远超仅使用影像组学特征 (AUC=0.64)、临床特征 (AUC=0.61) 和语义特征 (AUC=0.64) 所建立模型的预测结果。

如上所述, 目前较多有关 EGFR 基因突变预测的研究, 主要是针对单模态的医学图像, 但也有一些研究证明了, 多模态的融合能够显著提升模型的预测能力。

Mu 等人^[33]通过在图像水平上对患者的 PET/CT 图像进行配准和融合, 建立了一个能够预测 EGFR 基因突变状态的深度学习模型。结果表明, 用融合图像训练的模型得到的 AUC 值与单独使用 PET (AUC=0.76) 或 CT (AUC=0.80) 图像进行训练的结果相比, 有显著提高, 达到了 0.85。

Yin 等人^[34]的研究也得到了类似的结论。该研究分别在 PET 图像和 CT 图像上建立了深度学习模型, 然后使用 SVM 分类器来综合两个深度学习网络的预测结果, 最终取得 0.86 的 AUC 值, 明显高于单独使用 PET 图像 (AUC=0.75) 或 CT 图像 (AUC=0.74) 的预测结果。

Wang 等人^[35]基于全肺的方法进行患者 EGFR 基因突变情况的分析。首先在胸部 CT 图像上进行肺区域的分割, 得到三维的肺部 ROI, 随后使用肺部区域进行 EGFR 基因突变情况的预测, 其中, 肺部的掩模在深度学习模型中, 起注意力机制的作用。该研究纳入了来自中国和美国共 1.8 万例肺癌患者, CT 分为薄层 CT 和厚层 CT。在 6 个测试队列中, 该研究所述模型的 AUC 值范围为 0.748 到 0.813, 优于常用的基于肿瘤的深度学习模型。

上述研究说明了整合多模态信息可以在一定程度上提高模型的预测精度。但目前, 这些多模态方法使用的共同缺点是仅仅进行了不同模态图像之间的融合, 大多并未用到更多的已知信息, 如临床信息, 并且无法利用到多模态之间的相互依赖性和相关性。因此, 本文使用创新的融合方法对多模态特征进行融合, 旨在挖掘更多不同模态之间的潜在信息。

1.3 主要研究内容

本文首先进行了基于深度学习的 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的预测。本文提出了一个端到端的深度学习模型，通过整合和利用多模态信息来预测患者 EGFR 基因的突变状态。该模型通过引入注意力机制结合动态仿射变换更好的利用了患者 PET/CT 图像的深度学习信息和临床信息，自动学习与 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变相关的特征，并预测患者发生 EGFR 基因突变的概率。本文还进行了深度学习方法与传统方法（临床模型、影像组学模型和综合模型）的对比实验。临床模型使用患者的全部临床信息；影像组学模型使用 12 个影像组学特征，特征来源是经过 Pyradiomics 数据包分别对 PET/CT 图像的影像组学特征进行提取后使用 RandomForest 方法进行特征选择后得到；综合模型同时使用 26 个临床特征和 12 个影像组学特征。传统方法所建立的模型皆使用 AdaBoost、LogistRegression、Gussian、SVM、GradientBoosting、K neighbors、XGB、RandomForest 八种分类器对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变状态进行预测。上述实验过程均只需由医生手动勾画患者 PET/CT 图像中的原发瘤区域即可。

由于医生手动勾画病灶区域的过程耗时耗力，且存在一定程度的不一致性，因此本文进一步提出了基于患者全身 PET/CT 投影的 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测方法。只使用患者的原始 PET/CT 图像对 NSCLC 的 EGFR 基因突变的状态进行预测。该方法同样建立了深度学习模型，并引入患者 PET/CT 图像的最大密度投影和均值密度投影作为模型的输入，并使用轻量级网络 (MoblieNet) 来缓解小规模数据集在大规模深度学习网络中预测效果不佳的现象，达到了与传统影像组学方法相近的预测效果。

1.4 论文组织结构

第一章，绪论。本章分为两个部分，第一部分介绍了文章的研究背景与意义，说明预测 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的重要性；第二部分针对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变预测的研究现状进行了概述，主要分为基于影像组学方法的研究现状和基于深度学习方法的研究现状两个部分。

第二章，相关背景知识介绍。本章主要针对研究中所涉及的理论知识进行了简要介绍，主要有影像组学、卷积神经网络，其中包括其输入、卷积、池化、全连接和输出五个部分、注意力机制等。

第三章，实验数据介绍。本章对本文所使用的研究数据进行了介绍，共包括

117 名 NSCLC 患者的 PET/CT 图像及 26 个临床信息，并对临床信息进行了单因素、多因素分析，发现了 5 个特征与 EGFR 基因突变显著相关。

第四章，基于深度学习的 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测。本章主要分为四个部分，第一部分，对实验环境和实验所使用的评价标准进行了简单的介绍；第二部分，影像组学特征的提取及选择。大致可分为如下步骤：第一，对患者的 PET/CT 图像进行数据的预处理，将 PET/CT 图像标准化；第二，利用处理好的数据，进行影像组学特征的提取；第三，对提取到的影像组学特征使用 RandomForest 的方法进行特征选择。第三部分，深度学习模型的设计和搭建。具体可分为如下步骤：第一，通过医生勾画的病灶区域对比原图来截取肿瘤区域，并通过线性插值的方法将肿瘤区域标准化到 $64 \times 64 \times 64$ 大小；第二，以 ResNet 网络为基础建立深度学习模型，考虑到多模态信息的利用可能提升 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测效果，本章并采用注意力机制与仿射变换相结合的方法将患者 PET/CT 图像的深度学习特征与临床特征融合。第四部分，实验结果的验证和对比，主要分为两个实验部分：第一，与临床模型、影像组学模型和综合模型等传统方法进行对比实验。主要过程是分别使用 26 个临床特征、筛选后的 12 个影像组学特征及临床和影像组学的结合特征作为模型的输入数据，利用机器学习分类器建立分类模型，进行实验结果的分析 and 对比；第二，进行深度学习模型的消融实验和对比实验，证明多模态特征及本章所提出融合方法的有效性；同时也通过与现有模型的对比，证明本章所提出模型的优越性。

第五章，基于 PET/CT 全身投影的 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的预测。由于第四章提出的深度学习方法首先需要由医生勾画出肿瘤区域，虽然实验中仅使用原发瘤，但也极大的增加了医生的工作量，且不同医生所勾画的肿瘤区域很难达到完全的一致性，因此有标注的数据集极难获取。基于此，本章尝试探索在无需医生标注病灶区域的情况下实现患者 EGFR 基因突变的预测。本章的实验环境与评价标准与上一章节一致。实验主要分为两个步骤，第一，数据的预处理，对患者的 PET/CT 图像进行最大密度投影和均值密度投影，本章模型在输入端引入最大密度投影和均值密度投影，目的是利用到患者肿瘤区域之外的全身上下文特征；第二，建立深度学习模型，本章使用了轻量级网络 MobileNet 来进行深度学习特征的提取，目的是缓解小规模数据集在大规模深度学习网络模型中预测效果

不佳的问题；第三部分，进行对比实验和消融实验，证明最大密度投影和均值密度投影的有效性，轻量级网络对模型的预测能力具有提升作用。

第六章，总结。本章主要对全文的实验重点进行总结。

1.5 创新点

(1) 本文提出了一个端到端的深度学习模型，通过对 PET/CT 图像的深度学习特征、影像组学特征和患者临床特征的融合，仅需由医生勾画患者的原发瘤区域，便可实现对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况的预测，预测结果达到 0.865 的 AUC 值。

(2) 本文提出的注意力机制结合动态仿射变换的融合方法，实现了 NSCLC 患者 PET/CT 图像的深度学习特征和临床特征的有效融合，使得模型的 AUC 值从 0.784 提升到了 0.851。

(3) 本文提出了无需医生提供病灶区域标注的深度学习方法，结合患者 PET/CT 图像的最大密度投影和均值密度投影，使得模型在不需要医生勾画原发瘤区域的情况下，也能够实现对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况的预测，实验的 AUC 值达到了 0.730。

2 相关背景知识介绍

2.1 影像组学特征

影像组学是指从数字医学图像中系统地提取和分析特征，目的是创建可挖掘的数据库，以帮助诊断和治疗。进行影像组学特征提取的图像既可以使用患者的原始影像，也可以是经过滤波器处理后的派生图像。提取过程中可使用的派生图像类型主要有 9 种，分别是：

(1) Wavelet (小波滤波)；

(2) LoG (高斯滤波器的拉普拉斯算子)，是一种边缘增强滤波器，强调的是灰度变化的区域，sigma 参数定义要强调的纹理粗糙度，该值较低则强调较细的纹理，该值较高则强调较粗糙的纹理；

(3) Square (平方)，即获取图像强度值的平方；

(4) SquareRoot (平方根)，即获取图像强度值的平方根；

(5) Logarithm (对数)，获取图像绝对强度+1 的对数；

(6) Exponential (指数)，获取图像强度值的指数；

(7) Gradient: (梯度)，获取图像局部梯度的大小；

(8) LocalBinaryPattern2D (本地二进制模型 (2D))；

(9) LocalBinaryPattern3D (本地三进制模型 (3D))。

目前可提取的影像组学特征类型主要有 8 种，分别是：

(1) First Order Statistics (一阶统计量)；

(2) Shape-based (3D) (基于 3D 形状)；

(3) Shape-based (2D) (基于 2D 形状)；

(4) GLCM (Gray Level Cooccurrence Matrix, 灰度共生矩阵)；

(5) GRLM (Gray Level Run Length Matrix, 灰度级运行长度矩阵)；

(6) GISZM (Gray Level Size Zone Matrix, 灰度区域大小矩阵)；

(7) GIDM (Gray Level Dependence Matrix, 灰度依赖性矩阵)；

(8) NGTDM (Neighbouring Gray Tone Difference Matrix, 邻域灰度差矩阵)。

2.2 卷积神经网络

最早的神经网络是心理学家 MuCulloch 和数理逻辑学家 Pitts 在 1943 年建立

的 MP 模型^[36]，如图 2.1 所示。该网络虽然不能进行学习，但开创了人工神经网络研究的时代。相关研究者们普遍认为，深度学习正式发端于 2006 年，以 Hinton 及其合作者发表的两篇重要论文为主要标志^{[37][38]}，自此之后，深度学习受到广泛关注，包括受限玻尔兹曼机^[38]、深层自编码器^[39]、深层堆叠网络^[40]、卷积神经网络^[41]、循环神经网络^[42]、生成对抗网络^[43]等在内的深度学习模型，如雨后春笋般发展起来。有理论研究表明，深度为 k 的网络能够表达的函数，相比深度为 $k-1$ 的网络而言，某些情况下需要的计算单元会呈指数级增长^[44]。这说明，深度神经网络具有非常广阔的发展前景。

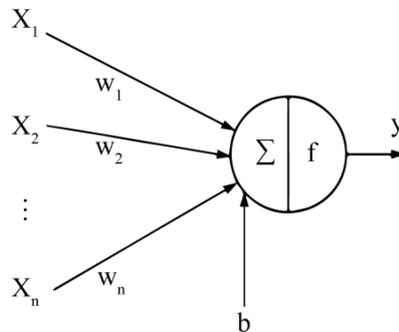


图 2.1 神经网络

卷积神经网络最初是受到视觉系统的神经机制启发设计而成。日本学者 Fukushima 在感受野概念的基础上提出了神经认知模型^{[45][46][47]}，该模型被认为是世界上第一个卷积神经网络。随后，LeCun 等人先后提出了权值共享技术^[48]，并将卷积层与下采样层相结合，得到了 LeNet 网络^[49]，成为当今卷积神经网络的雏形。2012 年，Krizhevsky 等^[50]人开始采用线性修正单元作为激活函数，基于此提出了 AlexNet，作为当年 ImageNet 竞赛的冠军获得者，AlexNet 成为首次在大规模图像数据集实现了深层卷积的神经网络结构，也成为了深度学习发展史上重要的转折点。随后，VGGNet^[51]、GoogLeNet^[52]、ResNet^[53]、DenseNet^[54]等网络在 AlexNet 网络的基础上先后被提出，卷积神经网络得到了空前的发展。如图 2.2 所示，卷积神经网络一般由输入层、卷积层、池化层、全连接层以及输出层五部分构成。

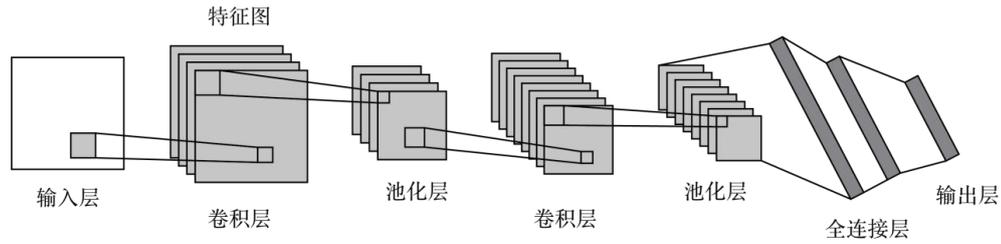


图 2.2 卷积神经网络

2.2.1 输入层

卷积神经网络的输入层可直接接收二维视觉模式，如二维图像，省去了传统机器学习方法的人工特征提取的过程，大大减轻了工作量。卷积神经网络的输入要求图像是标准大小，且图幅不宜过大。标准大小是为了处理的规范化，控制篇幅的原因是，图幅的增加可能会给计算量带来平方倍数的增加。

2.2.2 卷积层

卷积层是卷积神经网络的核心层，卷积层在接收到输入图片之后，首先将图片按像素转换成一个矩阵，随后用一个尺寸小于图片的小方阵，即卷积核，按照从上到下、从左到右的方式“滑过”，以提取各个小块所包含的特征。如图 2.3 所示，其中的卷积操作，是将输入矩阵与卷积核进行内积计算。同时，在滑动的过程中，卷积核的移动步长可以任意调整，所谓的步长，即滤波器在输入图片上每次移动的单位。

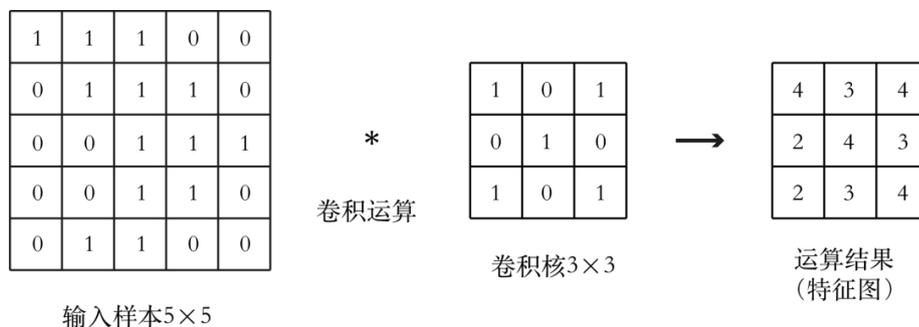


图 2.3 卷积计算方法

2.2.3 池化层

池化层是当前卷积神经网络中的常用组件之一，池化层的处理方法最早出现在 LeNet 网络，在这个网络中被称为子采样，在随后诞生的 AlexNet 网络中开始使用到池化 (Pooling) 这个名称。

池化层是对输入的特征图进行二次压缩，这样做的主要用途有两个：一是使得特征图变小，以达到简化网络计算复杂度，一定程度上缓解过拟合现象的目的；二是着重于提取特征图中的主要特征。池化操作是对一个小区域内数个像素抽取其统计特征，方法有最大值池化、均值池化等，具体计算方法见图 2.4、图 2.5。目前，均值池化为最常用的池化方法。

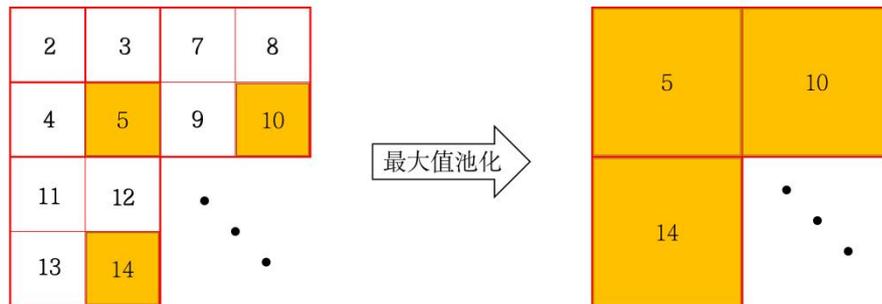


图 2.4 最大值池化

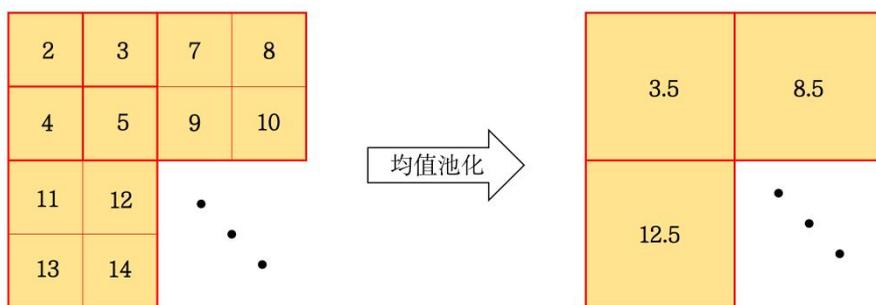


图 2.5 均值池化

2.2.4 全连接层

全连接层在卷积神经网络中所承担的，主要是分类的作用。如图 2.6 所示，全连接层在接收到特征图后，首先将二维特征图矩阵按照从左到右，自上而下的顺序转换为一维向量，乘上向量中每个元素的连接权重矩阵后加上阈值，得到全连接层每个神经元的激活值。全连接层的神经元采用的激活函数一般为 ReLU 激活函数，全连接层最后输出一组由激活函数生成的数值，这组数将传递给最后的输出层。

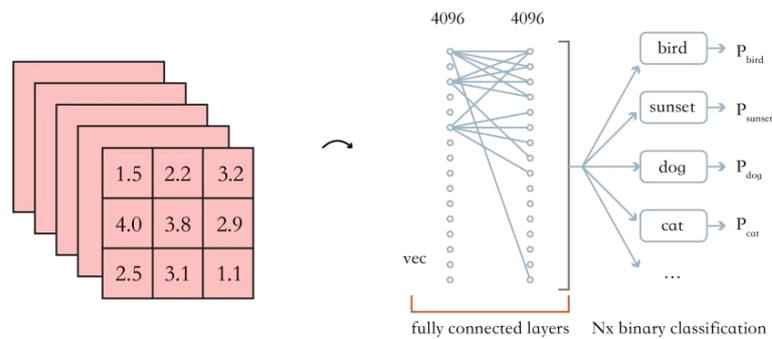


图 2.6 全连接层和输出层

2.2.5 输出层

如图 2.6 所示，输出层的输出结果有多个，因此还需要在输出层中选出最终的输出值。机器学习的问题大致可分为分类问题和回归问题，输出层针对这两个问题所采取的处理方式是不同的。

对于分类问题，和多层感知器一样，输出层也是使用似然函数，多为 Softmax 函数来计算各类别的似然概率，然后选择似然概率最大的作为输出，计算方法如公式 (2.1) 所示：

$$\text{softmax} = \frac{e^{x_i}}{\sum_{j=1}^k e^{x_j}} \quad (2.1)$$

在回归问题中，一般使用线性函数计算各单元的输出值，计算方法如公式(2.2)所示：

$$p(x_i) = \sum_{j=1}^k w_{pi} x_j \tag{2.2}$$

2.3 ResNet 网络

随着 VGG 网络模型的成功，更深、更宽、更复杂的网络成为卷积神经网络搭建的流行趋势。但随着卷积神经网络量级的增加，单纯通过增加网络的深度来提升网络性能也并非长久之策，随着网络深度的加深可能造成的梯度消失等问题也越发的棘手。此前也有许多解决梯度消失的方案被提出，但都无法从根本上解决该问题，直到 2015 年 ResNet 网络被提出（如图 2.7 所示）。

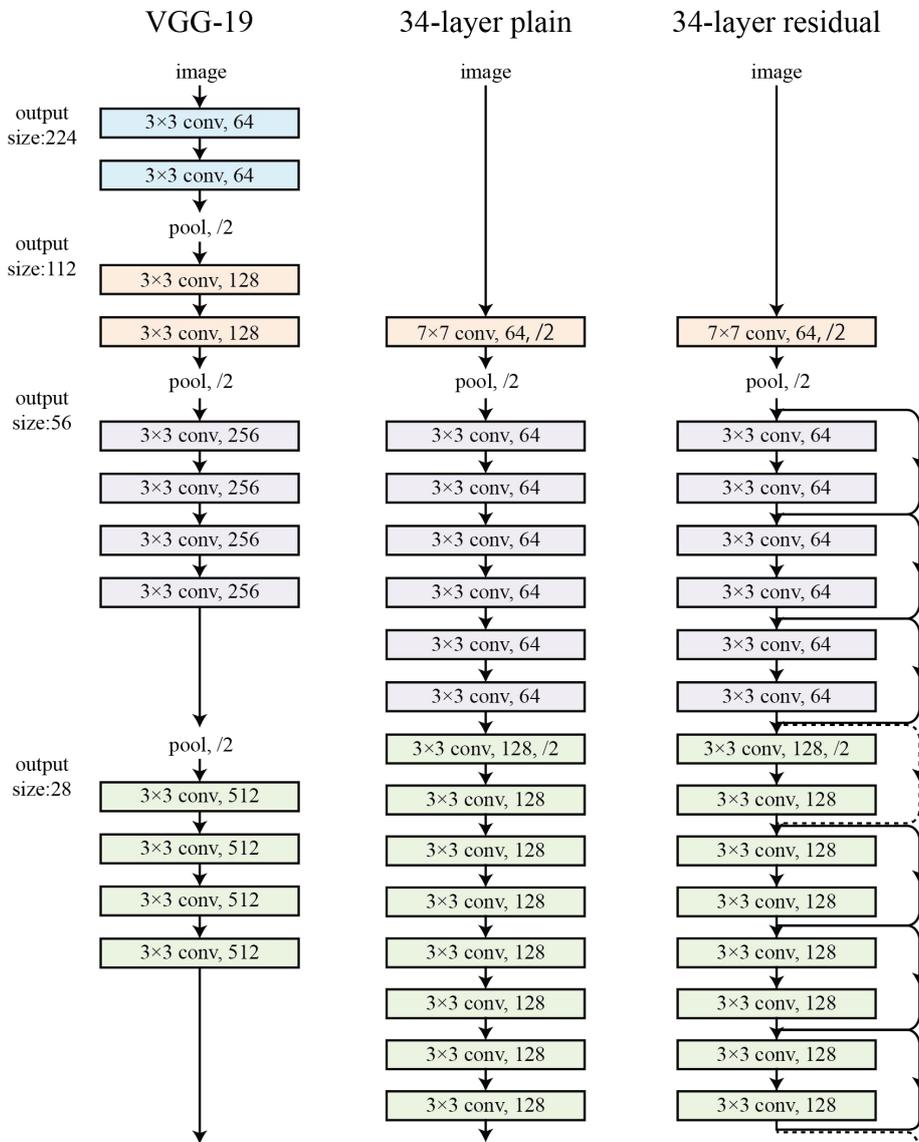


图 2.7 左、中、右分别为：VGG19、34 层的普通深度学习网络、34 层的 ResNet 网络

如图 2.7 所示, 从左到右分别为 VGG19、一个 34 层的普通深度学习网络和一个 34 层 ResNet 网络。从图中可以发现, ResNet 网络与其他网络最大的不同是残差块的存在, 而 ResNet 之所以叫做残差网络 (Residual Network), 主要也是因为 ResNet 由很多残差块组成。图 2.8 展示了一个残差块, 正是残差块的出现, 解决了上文所说的权重衰减、梯度衰减或消失等问题, 开启了深度学习的新篇章。公式(2.3)为残差映射的计算公式, 由公式(2.3)可以看出, 残差映射和传统的卷积网络相比, 最大的变化是加入了一个恒等的映射层 $y=x$ 层, 其主要作用是使得网络随着深度的增加而不会产生严重的权重衰减、梯度消失等问题。

$$f'(x) = \begin{cases} x \\ f(x) + x \end{cases} \quad (2.3)$$

ResNet 网络后续也进行了更进一步的改进, 即 ResNet V2^[55], 其主要改动在于卷积层和批量归一化层 (Batch Normalization, BN) 顺序的调整。

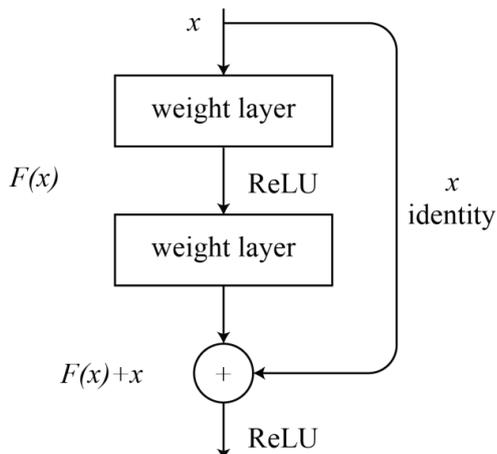


图 2.8 残差块

2.4 注意力机制

注意力与人类的认知系统有着一种自然的联系, 根据认知科学领域的研究, 人类视神经所能接收到的巨量数据可能远远超出它所能处理的范围。因此, 人类的大脑会自动权衡输入信息, 并只关注最关键的部分。研究人员在许多领域也采

用了类似人脑注意力概念来提高深度神经网络的性能,使得机器学习和深度学习的能力获得了极大的提升,并使得模型能够处理更多、更大的数据流,如机器翻译^{[56][57]}、视觉认知^[58]、生成模型^[59]等。

图 2.9 是位置注意力模型的主要框架,位置注意力模型用于捕获特征图的任意两个位置之间的空间依赖,对于某个特定的特征,可对所有位置上的特征加权 and 更新,其权重为相应的两个位置之间的特征相似性。因此,任何两个现有相似特征的位置可以相互贡献权重,而不受它们之间的距离的影响。本文尝试将位置注意力机制引入到不同模态的融合中,试图挖掘不同模态之间的相互信息并结合空间上下文,以达到提升模型预测效果的目的。

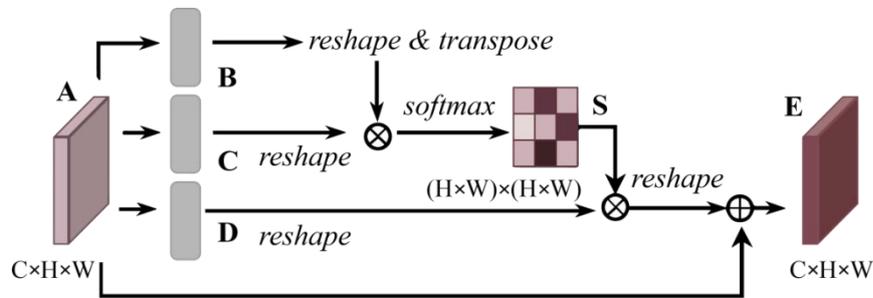


图 2.9 位置注意力

3 实验数据介绍

3.1 患者的 PET/CT 图像

本研究所使用数据来自兰州大学第二医院, 经兰州大学第二医院(中国兰州)机构审查委员会批准, 并放弃了患者的知情同意。本研究共收集了 183 名于 2016 年 3 月至 2021 年 3 月期间同时拍摄了 PET/CT 并进行了 EGFR 基因突变检测的患者。最终用于实验的数据集患者纳入标准为:

- (1) 组织学检查确诊为肺腺癌;
- (2) EGFR 基因检测结果完整, 并具有 18F-FDGPET/CT 全身图像;
- (3) 既往无恶性肿瘤史;
- (4) 在 HIS 系统可以检测到完整的临床资料。

用于实验的数据集中共排除了 66 例患者, 主要原因如下:

- (1) 9 例经组织学确诊为鳞状癌患者;
- (2) 7 例从进行 PET/CT 扫描至 EGFR 基因检查时间大于 1 个月的患者;
- (3) 26 例为肿瘤复发的患者;
- (4) 18 例进行 PET/CT 扫描前进行过抗肿瘤治疗(如化疗、放疗等)的患者;
- (5) 2 例 NSCLC 患者 PET/CT 图像质量较差;
- (6) 4 例无法精确分割 PET 或 CT 图像的患者。

因此, 本文所使用的数据集共纳入了 117 例 NSCLC 患者。具体的患者招募途径及患者纳入和排除标准如图 3.1 所示。

本文所使用的数据集中包含两种不同层厚的 CT, 采集的患者原始 CT 数据为 3.75mm 层厚(下文简称为“厚层 CT”), 将厚层 CT 通过 GE Retro Recon 重建, 得到层厚为 1.25mm 的 CT(下文简称为“薄层 CT”), 重建参数为: 层厚 1.25mm、间隔 1.25mm、显示野 70cm, 重建类型为“标准”。相比厚层 CT, 薄层 CT 切片对患者的器官及病灶区域都有更清晰的展示。

3.2 患者的临床信息

3.2.1 临床信息介绍

本研究共纳入 117 例 NSCLC 患者, 其中 58 例 (49%) EGFR 基因突变检测

呈阳性 (EGFR+), 59 例 (51%) EGFR基因突变检测呈阴性 (EGFR-).

本数据共包含NSCLC患者的 26 个临床特征, 其中, 包括患者的病理及临床特征 4 个, 分别为性别 (Sex)、年龄 (Age)、吸烟史 (Smoking history)、甲状腺转录因子-1 (TTF-1);

CT影像特征 17 个, 分别为肿瘤的分布 (Distribution)、肿瘤的位置 (Lobe location)、形状 (Shape)、边缘 (Margin)、大小 (最大长径mm: Longest diameter、短径mm: Short axis diameter)、毛刺征 (Spiculation)、分叶征 (Lobulation)、胸膜牵拉征 (Pleural retraction)、空泡征 (Bubble-like lucency)、空气支气管征 (Air bronchogram)、血管集束征 (Vascular convergence)、质地 (Texture)、空洞 (Cavitation)、坏死 (Necrosis)、钙化 (Calcification)、胸腔积液 (Pleural effusion)、淋巴结肿大 (Lymphadenopathy);

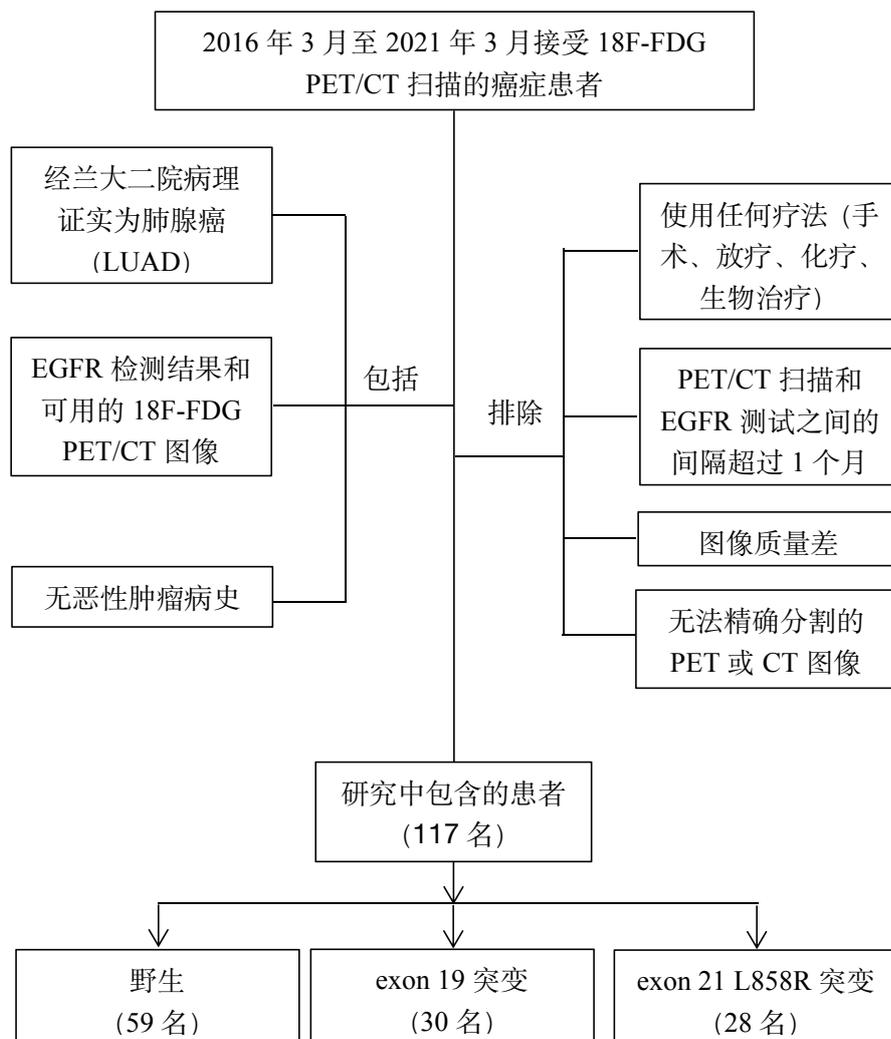


图 3.1 患者筛选流程图

PET代谢参数4个,分别为 SUV_{max} (Maximum standard update value)、 SUV_{mean} (Mean standard update value)、MTV (Metabolic tumor volume)、TLG (Total lesion glycolysis)。

表3.1 为患者的临床信息表, 表中的SD表示标准差 (standard deviation) 。

表 3.1 患者的临床信息

Characteristics	Total (Mutation/Wild)	Characteristics	Total (Mutation/Wild)
Sex		Cavitation	
female	54 (37/17)	No	108 (53/55)
male	63 (21/42)	Yes	9 (5/4)
Age (SD)	57.6 (9.4) (56.4 (9.7)/58.8 (9.1))	Lobulation	
Smoking history		No	19 (7/11)
No	89 (51/38)	Yes	99 (51/48)
Yes	28 (7/21)	Necrosis	
TTF-1		No	94 (47/47)
Negative	12 (2/10)	Yes	23 (11/12)
Positive	105 (56/49)	TLG (SD)	170.4 (370.9) (120.0 (279.7)/220.0 (439.5))
Short axis diameter (SD)	26.9 (14.3) (34.9 (19.7)/38.9(20.9))	MTV (SD)	21.8 (34.1) (14.2 (19.8)/29.4 (42.7))
Longest diameter (SD)	36.9 (20.3) (26.4 (14.7)/27.4 (13.9))	Spiculation	
SUVmax (SD)	12.1 (6.7) (10.5 (7.6)/13.6 (5.4))	No	43 (18/25)
SUVmean (SD)	7.6 (4.8) (6.3 (4.9)/8.8 (4.4))	Yes	74 (40/34)
Calcification		Pleural retraction	
No	86 (39/47)	No	74 (30/34)
Yes	31 (19/12)	Yes	45 (28/15)
Distribution		Bubble-like lucency	
Central	8 (6/2)	No	77 (35/42)
Peripheral	109 (52/57)	Yes	40 (23/17)
Lymphadenopathy		Air bronchoogram	
No	63 (31/32)	No	75 (27/48)
Yes	54 (27/27)	Yes	42 (31/11)
Pleural effusion		Shape	
No	95 (43/52)	Round or oval	77 (37/40)
Yes	22 (15/7)	Irregular	40 (21/19)

续表 3.1

Characteristics	Total (Mutation/Wild)	Characteristics	Total (Mutation/Wild)
Margin		Lobe location	
Well-defined	96 (48/48)	Right upper	34 (17/17)
Poor-defined	21 (10/11)	Right middle	6 (5/1)
Texture		Right lower	22 (10/12)
Solid	103 (47/56)	Left upper	29 (15/14)
Non-solid	14 (11/3)	Left lower	26 (11/15)
Vascular convergence			
No	50 (23/27)		
Yes	67 (35/32)		

3.2.2 临床特征分析

本节对上节中所提到的 26 个临床特征与 NSCLC 患者 EGFR 基因突变进行相关性分析。首先对临床特征进行单因素实验分析，单因素分析可以初步探索预测变量与响应变量之间的关系，并且当样本量在一定范围内可以通过单因素分析排除部分无关的预测变量。表 3.2 展示了单因素分析 P 值小于 0.05 (具有显著性) 部分的特征，其中，Gender、Smoking、Texture 等十个特征对是否发生 EGFR 基因突变具有显著性影响 ($P_value < 0.05$)。

表 3.2 单因素分析

Variable	P_value
Pleural effusion	0.042393
MTV	0.020100
TTF-1(Negative;Postive)	0.018853
Texture	0.016829
SUV _{max}	0.015357
Pleural retraction	0.006284
SUV _{mean}	0.005462
Smoking	0.003656
Gender	0.000217
Air bronchogram	0.000140

对以上经过单因素分析后与 EGFR 基因突变具有显著相关性的十个特征进行多因素分析，多因素分析方法可以进一步排出其它混杂因素的影响，从而确定预测变量与响应变量之间的相关性。实验结果如表 3.3 所示。实验表明，Gender、MTV、Pleural retraction、Air bronchogram 和 Pleural effusion 共五个临床特征在该研究中对 EGFR 基因是否发生突变的影响较大 ($P_value < 0.05$)。上述因素分析皆使用方差分析法 (ANOVA) 进行。

表 3.3 多因素分析

variable	P_value
MTV	0.020100
Pleural retraction	0.017020
Pleural effusion	0.001799
Air bronchogram	0.000272
Gender	0.000025

3.3 本章小结

本章针对本文所使用的数据集进行了介绍。数据来自兰州大学第二医院，经过纳入和排除标准，共留下了 117 例患者的 PET/CT 图像及包括患者的病理和临床特征、CT 影像特征和 PET 代谢参数在内的共 26 个临床特征。通过单因素、多因素分析法得到的结果发现，共有 Gender、MTV、Pleural retraction、Air bronchogram 和 Pleural effusion 五个临床特征与 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变状态显著相关。

4 基于深度学习的非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变的预测

随着人工智能技术的快速发展,深度学习已经在有关医学图像的诸多领域大显神通。已经有研究证明,在 NSCLC 患者 EGFR 基因突变预测的问题研究中,深度学习能够取得优于传统的统计学方法或影像组学方法的实验效果。因此,本章采用深度学习的方法,对 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况进行预测。

4.1 实验方法介绍

如图 4.1 是本章实验的整体流程。主要流程是:

第一,由医生勾画原发瘤病灶区域,并对 PET/CT 原始图像进行数据预处理;第二,对预处理好的图像进行影像组学特征提取,并对提取的 2036 维特征进行特征选择;第三,从患者原始 PET/CT 图像中截取医生勾画的肿瘤区域所对应的位置,并将截取出的图像进行线性插值,生成 $64 \times 64 \times 64$ 的肿瘤块;第四,将肿瘤块作为深度学习模型的输入,并将 PET/CT 图像的深度特征及影像组学特征和临床特征进行融合,通过 Softmax 激活函数,得到模型最终的预测结果。

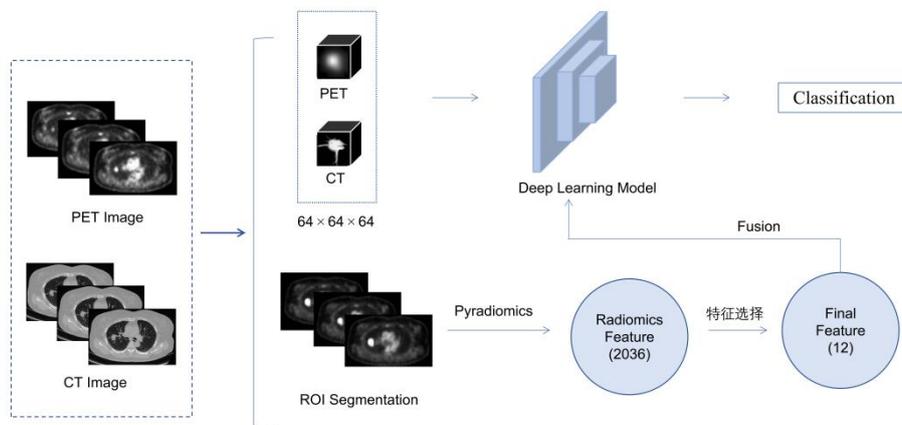


图 4.1 整体实验流程

4.2 数据预处理

图 4.2 展示的是基于深度学习模型的数据预处理过程,主要有六个步骤。具体是: (1) 由两名经验丰富的医生分别勾画出 PET/CT 图像的原发瘤区域,并通过 Kappa 进行一致性评估; (2) 将原始图像的 DICOM 格式转换为 nii 格式; (3) 由于 PET 影像灰度值受到显像剂剂量影像较大,需要通过给药剂剂量校正,

因此，需要对原始 PET 图像像素值进行矫正，降低其影响，即基于患者体重归一化为 PET 代谢影像的标准摄取值。实验通过 3D-Slicer 软件，将 PET 图像转换为标准摄取值 (Standard Uptake Value, SUV) 图像；(4) 由于医生对于病灶区域标注的二值图不包含患者病灶处的信息，无法作为模型的输入。因此，实验以病灶标签作为模版，从患者原始图像中截取医生勾画的原发瘤区域所对应的位置，即整个肿瘤立方的感兴趣区域 (Region of Interest, ROI)，其中 ROI 包括整个肿瘤区域及肿瘤的边缘；(5) 对每位患者的 PET/CT 肿瘤部分切片进行线性插值处理，将包含 ROI 的肿瘤块统一调整为 $64 \times 64 \times 64$ 像素的大小；(6) 对调整后的肿瘤块进行最小最大值归一化 (Min-Max Normalization) 处理之后输入深度学习模型。

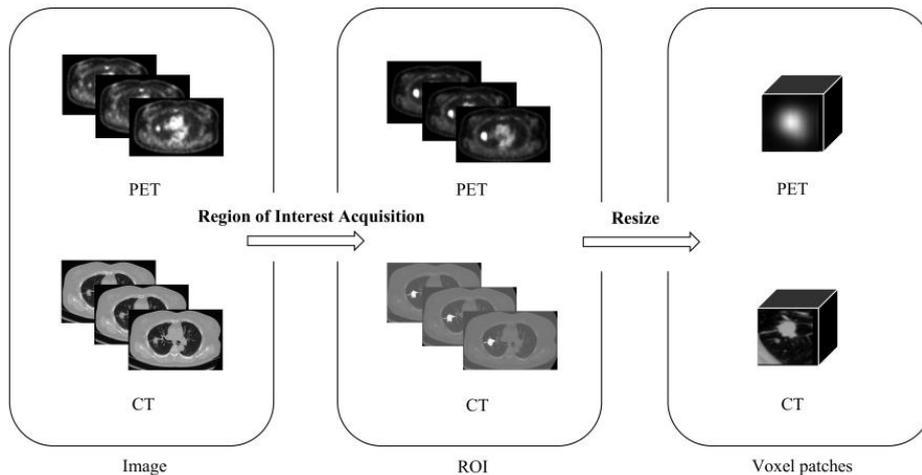


图 4.2 数据预处理

4.3 影像组学特征提取与特征选择

4.3.1 影像组学特征提取

(1) 数据预处理

为了进行影像组学的特征提取，首先需要对原始 PET/CT 图像进行预处理，以符合 Pyradiomics 数据包^[60]提取标准的同时保证提取到的特征质量。其中，步骤 (1) - (3) 与上文 4.2 节中提到的深度学习模型数据的预处理过程一致。在进

行前三步处理后, 使用 Min-Max Normalization 的方法对 PET/CT 图像进行归一化, 消除数据特征之间的量纲影响。

(2) 影像组学特征提取

影像组学特征提取过程如图 4.3 所示。在对 PET/CT 图像进行预处理后, 将处理之后的 PET/CT 原始图像及由医生勾画出的肿瘤区域图像共同输入 Pyradiomics 数据包中, 自动根据患者的 PET/CT 图像中的 ROI 计算影像组学特征, 实验共提取到 PET/CT 分别 2036 个影像组学特征。整个影像组学特征提取过程皆在 Python3.8.8 中完成, 提取到的特征类型包括:

- (1) 形状特征 (shape features) ;
- (2) 一阶特征 (First Order Features) ;
- (3) 灰度共生矩阵特征 (Gray Level Co-occurrence Matrix Features, GLCM) ;
- (4) 灰度区域大小矩阵特征 (Gray Level Size Zone Matrix Features, GLSZM) ;
- (5) 灰度游程矩阵特征 (Gray Level Run Length Matrix Features, GLRLM) ;
- (6) 灰度相关矩阵特征 (Gray Level Dependence Matrix Features, GLDM) 。

在特征提取的过程中, 对原始图像和原始图像的衍生图像, 即经过小波 (Wavelet)、高斯拉普拉斯 (Laplacian of Gaussian filter, LoG)、平方 (Square)、平方根 (SquareRoot)、对数 (Logarithm)、指数 (Exponential)、梯度 (Gradient)、LBP3D (Local Binary Pattern3D, 本地三进制模型) 八种滤波器处理后的图像, 进行影像组学特征的计算。对于 LoG 滤波器, 实验应用了 5 个不同的 sigma 值, 即 sigma 等于 1.0 mm、2.0 mm、3.0 mm、4.0 mm 和 5.0 mm。

4.3.2 影像组学特征选择

为了防止过拟合, 提高学习精度, 减少计算时间^[61], 需要对提取到的影像组学特征进行特征选择。实验分别对 PET/CT 图像采用 RandomForest 的方法进行特征选择, 特征选择后分别留下 12 个特征。

其中 PET 相关的特征包含: 4 个 First Order、5 个 GLCM、1 个 GLDM、1 个 NGTDM、1 个 GLRLM;

CT 相关特征包含: 3 个 First Order、4 个 GLDM、4 个 GLSZM、1 个 GLRLM。

表 4.1 是经过特征选择后留下的影像组学特征。其中, PET 特征有 11 个经过小波滤波器处理, 1 个经过梯度滤波器处理; CT 特征有 6 个经过小波滤波器处理, 6 个经过指数滤波器处理。由此可见, 小波滤波器处理后的 PET 图像和

CT 图像所提取到的影像组学特征及指数滤波器处理后的 CT 图像所提取到的影像组学特征与 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况更相关。后续文章中提到的所有影像组学特征的相关实验，都使用表 4.1 所示的 12 个影像组学特征进行。

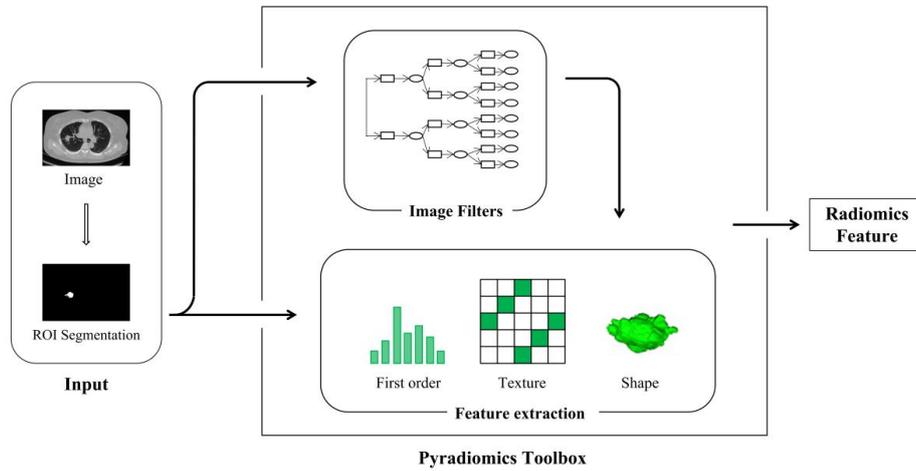


图 4.3 影像组学特征提取

表 4.1 特征选择后的影像组学特征

	PET	CT
1	gradient_firstorder_TotalEnergy	exponential_glszm_SmallAreaHighGrayLevel Emphasis
2	wavelet-HHL_firstorder_90Percentile	exponential_firstorder_Kurtosis
3	wavelet-LLH_firstorder_RootMean Squared	exponential_firstorder_Energy
4	wavelet-HLL_firstorder_Uniformity	exponential_glszm_SmallAreaLowGrayLevel Emphasis
5	wavelet-HHL_glcm_ClusterTendency	exponential_gldm_DependenceVariance
6	wavelet-HLL_glcm_Imc1	exponential_gldm_LowGrayLevelEmphasis
7	wavelet-HLL_glcm_MCC	wavelet-HHL_firstorder_TotalEnergy
8	wavelet-HLL_glcm_Cluster Prominence	wavelet-HHL_gldm_SmallDependenceLowGray LevelEmphasis

续表 4.1

9	wavelet-HLL_glcm_ClusterTendency	wavelet-HLL_glszm_GrayLevelNonUniformity Normalized
10	wavelet-HLL_gldm_Dependence Variance	wavelet-HLH_glszm_LowGrayLevelZone Emphasis
11	wavelet-HLL_ngtdm_Contrast	wavelet-HLL_glrlm_LongRunLowGrayLevel Emphasis
12	wavelet-HLL_glrlm_RunVariance	wavelet-HLL_gldm_DependenceNonUniformity Normalized

4.4 深度学习模型

4.4.1 深度学习网络结构

图 4.4 是深度学习模型的主要框架。实验建立了三维卷积神经网络 (3D CNN) 模型, 结合了患者 PET/CT 图像的深度学习信息, 并在提取高维图像信息的同时, 嵌入表格信息以弥补其低维信息的缺失。模型的主干网络 (backbone) 使用 ResNet 网络, 为了更好的融合低维的表格信息, 实验引入了注意力机制结合动态仿射机制。注意力机制的主要目的是将表格信息编码并利用, 从而增强了它们的表示能力。动态仿射机制实现了高维图像信息和低维表格信息之间的信息交换。同时, 本章也结合了患者 PET/CT 图像的影像组学特征来补充 PET/CT 图像深度学习特征中缺失的部分。

4.4.2 Fusion 模块

接下来, 本节将详细阐述通过注意力机制结合动态仿射变换的方法融合不同模态信息及空间上下文信息的过程。

如图 4.5 所示, 融合模块的输入是由深度学习模型前一层输出的局部特征 $A \in \mathbb{R}^{C \times H \times W}$, 模块首先对输入特征进行全局平均池化 (Global averagepooling, GAP) 处理, 然后将其与临床表格数据特征进行特征堆叠 (Concat), 之后将其输入一个卷积层, 分别生成两个新的特征图 B 和 C, 其中 $\{B, C\} \in \mathbb{R}^{C \times H \times W}$, 随后将矩阵重新调整 (Reshape) 为 $\mathbb{R}^{C \times N}$ 大小, 其中 $N=H \times W$, 本步骤的目的是为了后

期的计算方便。最后，我们对 C 和 B 的转置进行矩阵乘法，并应用一个 Softmax 函数对注意力进行计算，Softmax 函数的计算方法如公式(4.1)所示

$$S_{ji} = \frac{\exp(B_i \times C_j)}{\sum_{i=1}^N \exp(B_i \times C_j)} \quad (4.1)$$

这里的 S_{ji} 是为了测量第 i 个位置对第 j 个位置的影响。两个位置之间更相似的特征表示它们之间具有更大的相关性。

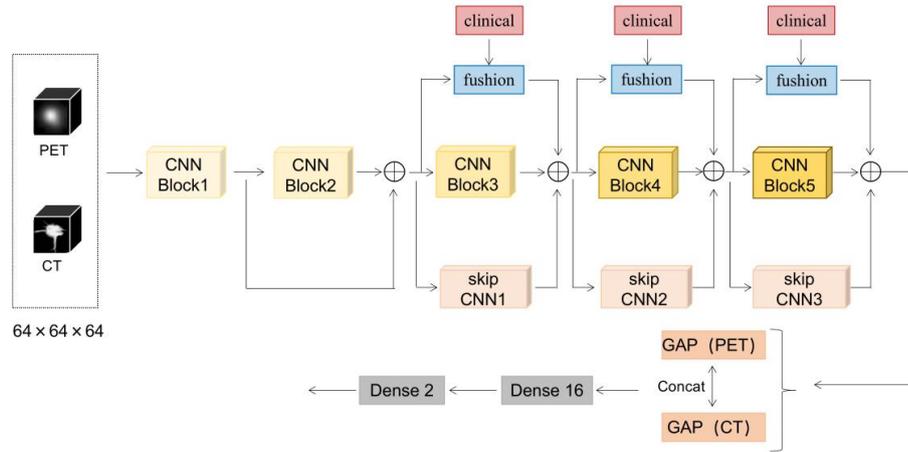


图 4.4 深度学习模型

随后，将 Softmax 所得特征矩阵 A 输入到卷积层中，生成一个新的特征图 $D \in \mathbb{R}^{C \times H \times W}$ ，并将其 Reshape 为 $\mathbb{R}^{C \times N}$ 。然后，我们对 D 和 S 的转置进行矩阵乘法，并将结果 Reshape 为 $\mathbb{R}^{C \times H \times W}$ ，以上 Reshape 操作皆为了方便后续的计算。最后，我们将其与特征 A 进行求和操作，最终得到 $E \in \mathbb{R}^{C \times H \times W}$ ，具体计算方法如公式(4.2)所示：

$$E_j = \sum_{i=1}^N (S_{ji} D_i) + A_j \quad (4.2)$$

从公式 (4.2) 可以看出，每个融合后的特征 E 是所有表格特征、图像特征及原始特征的加权和。因此，它具有一个全局的融合视图，并根据空间注意力图选择性地聚合上下文。相似的语义特征实现了相互的收益，从而引入了类内的一

致性和语义一致性。

接下来，实验以图像和表格数据来激发或抑制从图像中学习到的高级概念。为此，实验继续进行了动态仿射特征图变换，尺度为 $\alpha_{i,c}$ ，偏移量为 $\beta_{i,c}$ 。将两个向量连接并输入到一个输出向量 α_i 和 β_i 的多层感知机 (MLP)，计算方法如公式(4.3)所示：

$$F'_{i,c} = \alpha_{i,c}F_{i,c} + \beta_{i,c} \tag{4.3}$$

通过以上步骤，就完成了一层的跳层融合部分，本章提出的深度学习模型中，共进行三次这样的与临床特征的融合，目的是良好的上下文融合，模型的层数是针对本文数据和研究通过实验确定的能够得到最优模型预测能力的层数。同时，上文中所提到的融合 (fusion) 方法不仅仅局限于本实验的 CNN 中，也可以通用于各种 CNN 进行表格特征与深度特征的融合。

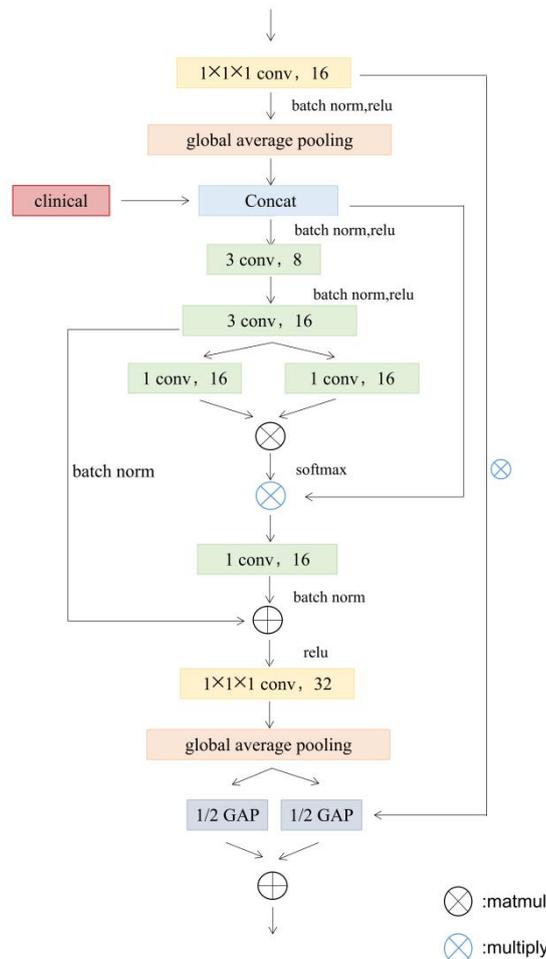


图 4.5 注意力结合动态仿射变换融合机制

4.5 损失函数及参数设置

4.5.1 损失函数

本章所提出的网络模型是有监督的深度学习网络，因此对网络进行训练时，需要使用到由医生给出的 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的检测结果作为真实标签，起到指导网络训练的作用，因此需要使用损失函数来监督和纠正网络的训练过程。由于本文是二分类预测，本章选用二值交叉熵损失 (Binary Cross Entropy Loss) 作为损失函数。

本章所提出的网络模型通过正向传播计算出每一组输入的 NSCLC 患者的 PET/CT 图像数据得到的突变情况预测值。由于在网络的最后一层经过了 Softmax 激活函数处理，最终得到的数值将是一个包含两个总和为 1 元素的一维向量，它代表着这个 NSCLC 患者 EGFR 基因突变阴性与阳性的预测可能性概率。然后通过 NSCLC 患者肺部病灶区域 EGFR 基因真实突变情况阴性 (标签值为 0) 和阳性 (标签值为 1) 标签进行交叉熵损失函数计算，计算出损失值。二值交叉熵损失函数计算见公式(4.4):

$$Loss = - \sum_{i=1}^n y_i \log p_i \quad (4.4)$$

其中， y 表示经过神经网络正向传播计算出的 NSCLC 患者肺部病灶区域 PET/CT 图像数据的预测结果， i 表示经过 Softmax 激活函数处理后的一维向量中第 i 个元素的序号， p 表示一维向量中第 i 个元素的预测可能性概率。

4.5.2 网络参数设置

本章所提出的方法将 PET/CT 图像分别输入深度学习网络中，并分别与临床特征相融合，最后将分别进行全局平均池化 (Global Average Pooling, GAP) 后的输出进行特征堆叠 (Concat)，随后以矩阵乘法的方式与影像组学特征相融合，在经过 Softmax 激活函数处理后，得到一组代表 NSCLC 患者 EGFR 基因突变阴性与阳性的预测可能性概率的一维向量。将患者的基因突变情况 (野生标签为 0, 突变标签为 1) 与基因突变的预测结果，使用交叉熵损失 (Cross Entropy Loss) 计算损失 (loss) 值，并根据 loss 值反向传播，依次更新网络各层卷积核参数，逐渐降低 loss 值大小，直至收敛。网络总共训练 100 轮 (Epochs)，保存验证集

loss 值最小一轮的参数作为测试集的参数。训练输入数据的批次大小 (Batch size) 为 16, 优化方法选用 SGD 梯度优化器 (动量值为 0.5, 学习率大小为 10^{-4})。具体网络参数见表 4.2。

表 4.2 网络超参数

优化器 (Optimizer)	SGD
学习率 (Learning-Rate)	0.0001
动量 (Momentum)	0.5
批量大小 (Batch-Size)	16
轮数 (Epoch)	100

4.6 训练策略

本章实验采用十折交叉验证的方法对网络进行训练。首先随机地将数据集平均划分为 10 个互不相交且大小相同的子集, 将 9 个子集当成训练集训练模型 (8 个子集训练, 1 个子集验证), 剩下的一个子集当测试集进行模型测试。依照上述方法, 对可能的十种选择重复进行(每次挑一个不同的子集做测试集), 得到模型的十个测试结果, 之后将得到的十个测试结果平均, 便是十折交叉验证后的最终实验结果。具体训练方法如图 4.6 所示, 图中红框画出部分为测试集, 黑框画出部分为验证集, 其余为训练集。

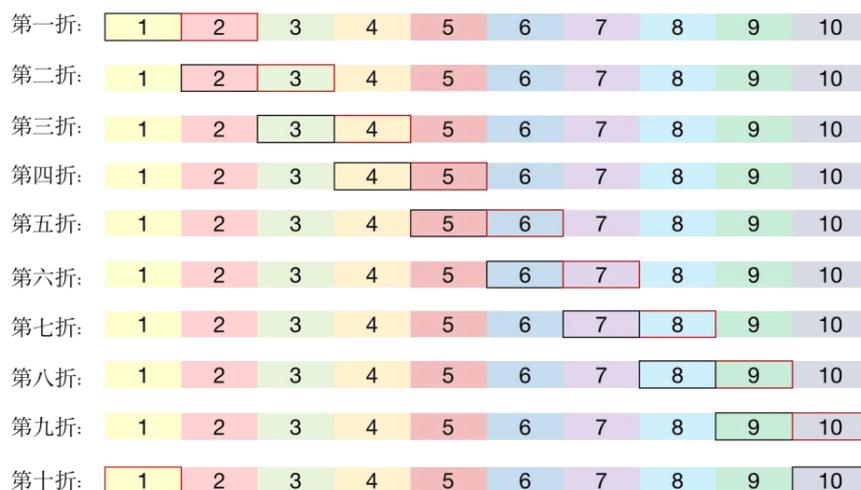


图 4.6 十折交叉验证

4.7 实验结果分析

4.7.1 实验环境

本文实验所使用的硬件环境为：NVIDIA GeForce GTX 3080Ti 显卡，软件环境为：Linux18.04 操作系统，Python 版本为 3.8.8，CUDA 版本为 11.4，所用深度学习框架为：Tensorflow 2.4.1 版本，具体实验环境如表 4.3 所示。

表 4.3 实验环境

硬件环境	GPU: NVIDIA GeForce GTX 3080Ti
	CPU: Inter Core i9-10900K CPU@3.7GHz × 20
	内存: 32GB
软件环境	操作系统: Linux18.04
	CUDA: 11.4
	Python: 3.8.8
	深度学习框架: tensorflow 2.4.1

4.7.2 评价指标

本文中所用到的模型评价指标主要有 ROC 曲线下面积 (AUC)、准确率 (Accuracy)、召回率 (Recall)、精确率 (Precision)、F1 值 (F1_score) 五种，本节将对此进行详细介绍。

(1) ROC 曲线下面积 (AUC)

AUC 值主要用于评价分类器对于正、负样本的辨别能力，它被定义为 ROC 曲线下与坐标轴围成的面积。ROC 曲线的横轴为负正类率 (false positive rate, FPR) 特异度，代表分类器预测的正例中实际负实例所占负实例的比例，计算方法如公式 (4.5) 所示；纵轴为真正类率 (true positive rate, TPR) 灵敏度，代表分类器预测的正例中实际正例所占正例的比例，计算方法如公式 (4.6) 所示。

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} \quad (4.5)$$

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.6)$$

(2) 准确率 (Accuracy)、召回率 (Recall)、精确率 (Precision)、F1 值 (F1_score)

准确率主要用于预测正确的样本数量占总量的百分比, 计算方法如公式 (4.7) 所示; 召回率主要用于覆盖面的度量, 即度量有多个正例被分为正例, 计算方法如公式 (4.8) 所示; 精确率主要用于表示被分为正例的示例中实际为正例的比例, 计算方法如公式 (4.9) 所示; F1 值为模型精确率和召回率的一种调和平均。具体计算方法如公式 (4.10) 所示。

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (4.7)$$

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.8)$$

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (4.9)$$

$$F1-score = 2 \times \frac{Precision \times Recall}{Precision + Recall} \quad (4.10)$$

以上公式中 TP 表示将正样本正确分类的个数; TN 表示将负样本正确分类的个数; FP 表示将正样本分类错误的个数; FN 表示将负样本分类错误的个数。

4.7.3 传统方法的实验结果分析

(1) 临床模型

表 4.4 为临床模型所得到的实验结果, 临床模型采用性别、年龄、是否吸烟等全部 26 个临床特征建立, 并针对全部特征分别使用 AdaBoost、Gussian、LogistRegression 等 8 种分类器进行实验。AUC 值为 0.738 是最优预测结果, 是由 RandomForest 方法进行分类所得; AUC 为 0.727 是次优结果, 是由 XGB 方法作为分类器所得。同时, 除精确率 (Precision) 最优结果 (0.672) 为 GradientBoosting 作为分类器所得之外, 其余评价指标的最优结果皆为

RandomForest 分类器所得 (Recall=0.735, Accuracy=0.714, F1_score=0.667) 。

表 4.4 临床模型的实验结果

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
AdaBoost	0.539	0.610	0.591	0.598	0.573
LogistRegression	0.519	0.549	0.521	0.649	0.534
Gussian	0.511	0.534	0.5	0.652	0.522
SVM	0.592	0.503	0.629	0.679	0.548
GradientBoosting	0.672	0.521	0.598	0.690	0.587
K Neighbors	0.527	0.573	0.690	0.693	0.549
XGB	0.596	<u>0.700</u>	<u>0.707</u>	<u>0.727</u>	<u>0.644</u>
RandomForest	<u>0.610</u>	0.735	0.714	0.738	0.667

(2) 影像组学模型

表 4.5 为影像组学模型所得到的实验结果。影像组学模型首先利用 Pyradiomics 数据包提取影像组学特征, 并使用 RandomForest 方法进行特征选择, 最终留下 12 个影像组学特征作为模型的输入, 并利用 8 种不同的分类器进行效果测试。其中, 由 RandomForest 作为分类器, 所得实验结果最优 (AUC=0.747)。其余评价指标, 显示出与临床模型相似的现象, 除 Precision 的最优结果为 GradientBoosting 分类器所得 (0.687), 其余皆为 RandomForest 分类器所得。AUC 值的次优结果为 XGB 方法作为分类器得到, 为 0.733。同时, 通过与表 4.4 所展示的临床模型的实验结果对比可以发现, 影像组学模型相比临床模型, 除 AdaBoost 和 SVM 作为分类器的 AUC 值、LogistRegression 和 SVM 作为分类器的 Precision 值和 K Neighbors 作为分类器的 Accuracy 值略有下降之外, 其余各分类方法得到的各评价指标值都有上升。由此可以得出, 针对本文所作研究, 相比较临床特征, 影像组学特征在大多数情况能够拥有更好的预测性能。

表 4.5 影像组学模型的实验结果

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
AdaBoost	0.541	0.635	0.674	0.587 ↓	0.584
LogistRegression	0.507 ↓	0.600	0.556	0.661	0.549
Gussian	0.524	0.558	0.528	0.667	0.541
SVM	0.563 ↓	0.607	0.579	0.675 ↓	0.584
GradientBoosting	0.687	0.634	0.636	0.704	0.659
K Neighbors	0.556	0.694	0.678 ↓	0.710	0.618
XGB	0.622	<u>0.725</u>	<u>0.712</u>	<u>0.733</u>	<u>0.670</u>
RandomForest	<u>0.638</u>	0.741	0.729	0.747	0.686

(3) 复合模型

表 4.6 为复合模型所得实验结果，即同时利用 26 个临床特征和筛选后的 12 个影像组学特征建立的模型，同样使用八种不同的分类器进行分类，最终得到 AUC 的最优值为 0.759，同样是使用 RandomForest 分类器得到的；其次是 SVM 分类器得的 0.741 的 AUC 值。同时，由 RandomForest 分类器得到的 Accuracy、Recall 和 F1_score 的结果，也高于其他分类器，但最优的 Precision 结果由 Gradient Boosting 分类器所得，结果为 0.693，其次是 RandomForest 所得，结果为 0.679，略低于最优的实验结果。

对比表 4.4 所展示的临床模型和表 4.5 所展示的影像组学模型的实验结果，结合了临床特征和影像组学特征之后的综合模型的各项评价指标数值在各个分类器上都有提升。其中所得最优的 AUC 值达到 0.759，高于最优临床模型 (AUC=0.738) 和最优影像组学模型 (AUC=0.747)。由此可以得到，临床特征和影像组学特征的结合，能够提高模型对于 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测性能。

表 4.6 综合模型实验结果

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
AdaBoost	0.543	0.644	0.683	0.627	0.589

续表 4.6

LogistRegression	0.545	0.629	0.559	0.673	0.584
Gussian	0.590	0.678	0.700	0.682	0.631
SVM	0.624	<u>0.737</u>	0.719	<u>0.741</u>	0.676
GradientBoosting	0.693	0.640	0.682	0.711	0.665
K Neighbors	0.575	0.719	0.696	0.723	0.639
XGB	0.649	0.732	<u>0.721</u>	0.736	<u>0.688</u>
RandomForest	<u>0.679</u>	0.751	0.733	0.759	0.713

4.7.4 深度学习消融实验

(1) 实验设置

为验证本文所提出的深度学习模型中深度学习特征与临床特征的融合模块及临床特征和影像组学特征使用的有效性,本章针对深度学习模型进行了消融实验。

1) 深度学习特征与临床特征的融合

针对本章所提出的深度学习模型,本文使用创新的融合方法,针对患者 PET/CT 图像的深度学习特征和临床特征进行了融合。为了证明该融合方法的有效性,本节进行了针对融合方法的消融实验,实验去掉本章提出的注意力机制结合动态仿射机制的融合方法,替换为传统的融合方法。传统的多模态融合方法,大多数是基于通道维度的特征堆叠 (Concat)。如图 4.7 所示,在网络的全连接部分将患者的临床特征与 PET/CT 图像的深度学习特征 Concat 处理,最后经过 Softmax 激活函数,得到 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变状态的预测结果。

2) 临床特征的有效性

为验证临床特征的加入对于模型预测能力的影响,本节进行了临床特征的消融实验,模型仅去除了深度学习特征与临床特征的结合模块,其余组成部分保持不变,具体实验流程如图 4.8 所示。

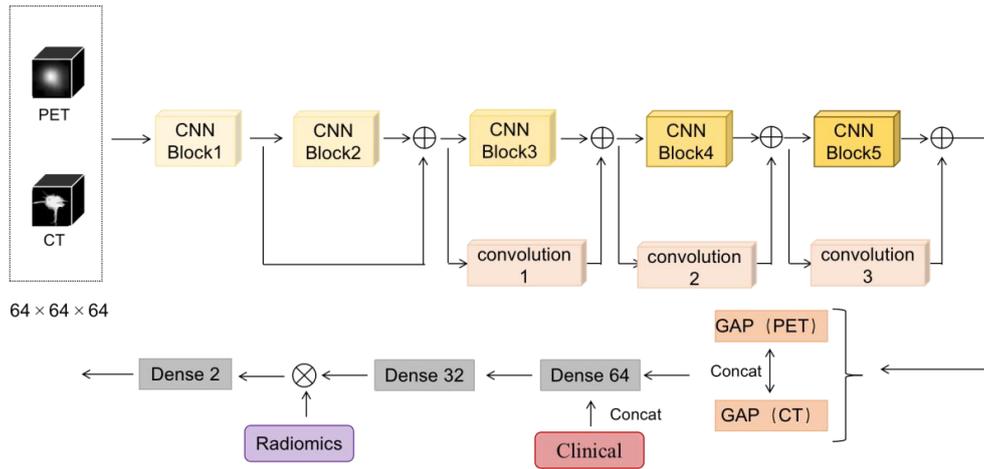


图 4.7 通道维度连接

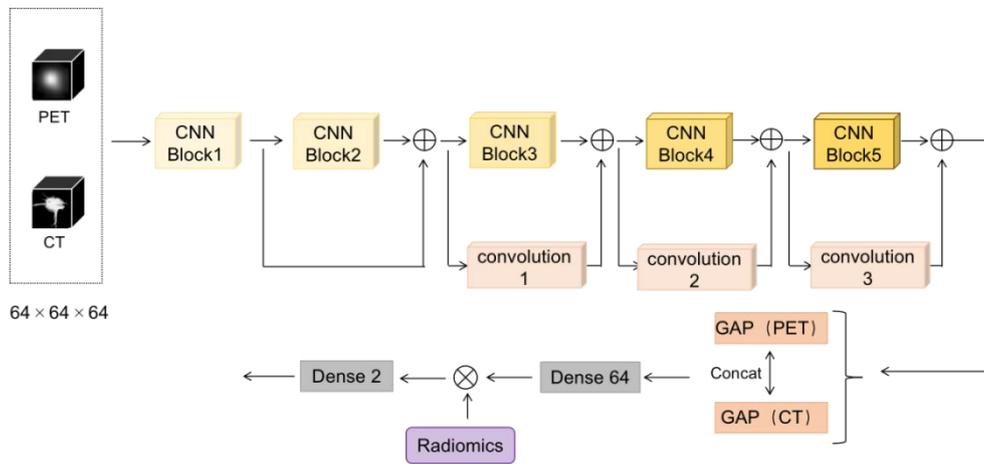


图 4.8 缺少临床特征

3) 影像组学特征的有效性

为了证明PET/CT图像的深度学习特征中加入影像组学特征的对模型预测能力的作用，本节进行了影像组学特征的消融实验，在原模型中去掉影像组学特征的融合部分，其余部分保留，具体实验过程如图 4.9 所示。

(2) 结果分析

表 4.7 展示了深度学习模型及其消融实验所的结果。实验以 8:1:1 将数据集分为训练集、验证集和测试集，通过 10 折交叉验证的方法进行训练，最终结果显示本文提出的模型具有良好的针对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测性能(AUC=0.865)。

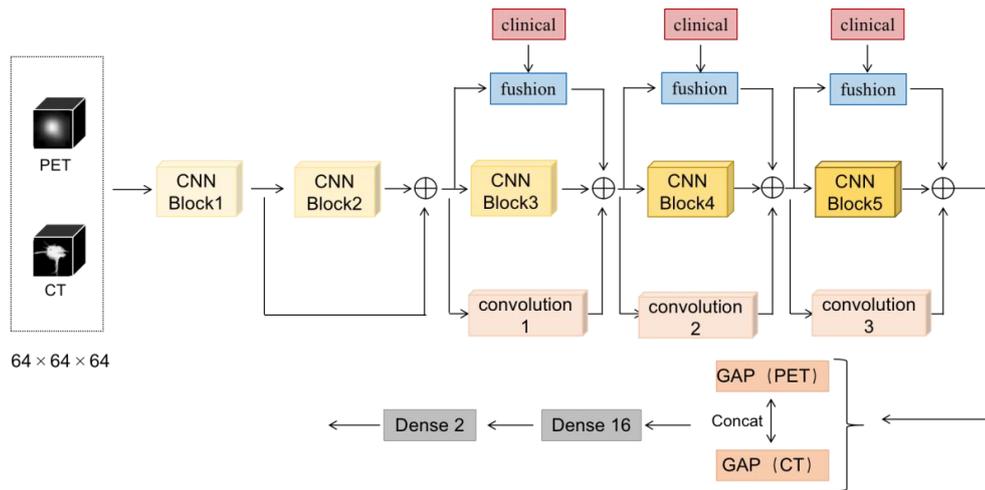


图 4.9 缺少影像组学特征

通过对实验结果的分析可以得出以下三点结论：第一，本文所提出的融合方法得到的预测结果(AUC=0.851)明显高于使用传统的特征堆叠 (Concat) 方法所得到的结果 (AUC=0.784) ;第二，临床特征的使用对模型的预测性能起到了一定的提升效果，去掉临床特征后，AUC 值降至 0.848；第三，影像组学特征也在一定程度上提升了模型的预测性能，加入影像组学特征后，模型的 AUC 值由 0.851 提升到 0.865。通过消融实验的结果分析可以发现，对模型预测能力提升最大的部分是 PET/CT 图像的深度学习特征与临床特征的融合模块，证明了本文提出的注意力机制结合动态仿射变换的融合方法，能够更好的利用不同模态的特征以达到提升模型预测能力的作用。也可以由此看出，不同模态包含着大量与 NSCLC 患者 EGFR 基因突变相关的信息，因此对不同模态信息的挖掘和利用尤其重要，且潜力巨大。

表 4.7 消融实验结果

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
PET + CT + clinical (Concat)	0.652	0.714	0.688	0.784	0.682
PET + CT + clinical (Fusion)	0.700	0.725	0.738	0.851	0.712
PET + CT + Radiomics	0.692	0.713	0.742	0.848	0.694

续表 4.7

PET + CT + clinical + Radiomics (Ours)	0.748	0.700	0.797	0.865	0.723
---	--------------	-------	--------------	--------------	--------------

4.7.5 深度学习对比实验

(1) 实验过程

为证明本文提出的深度学习模型具有对 NSCLC 患者 EGFR 基因突变预测研究的良好性能，本节进行了对比实验。对比实验分为两个部分：第一部分，将本文所使用的薄层 CT 与厚层 CT 作为模型的输入进行实验结果的对比，试图证明 CT 重建得到薄层 CT 操作的有效性；第二部分，将本文所提出的模型与已发表的相关研究的模型进行对比，证明本文所提出模型具有良好的针对本研究的预测性能。

1) 不同层厚 CT 的对比实验

本文所使用的数据包含两种不同厚度的 CT，分别为薄层 CT (1.25mm) 和厚层 CT (3.75mm)，其中薄层 CT 为厚层 CT 重建而成。为了证明重建 CT 操作的有效性，本文针对不同厚度的 CT 作为模型的输入进行了对比实验，仅改变模型的输入端，其余实验因素及过程均不发生改变。

2) SE-ResNet 模型

本节选择了与已有的，使用深度学习模型预测 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的典型研究方法进行对比实验。

SE-ResNet^[34]是已发表的利用深度学习模型预测 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况的典型方法，该方法的主体实验流程如图 4.10 所示。该研究建立了两个除输入之外都相同的深度学习模型 (SE-ResNet)，分别是 SECT 和 SEPET 模块，具体模块结构见图 4.11。两个模块分别利用 PET 图像和 CT 图像作为输入进行 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的预测，最后将 SECT 和 SEPET 的输出特征相结合，并用 SVM 方法作为分类器，得到最终预测结果。

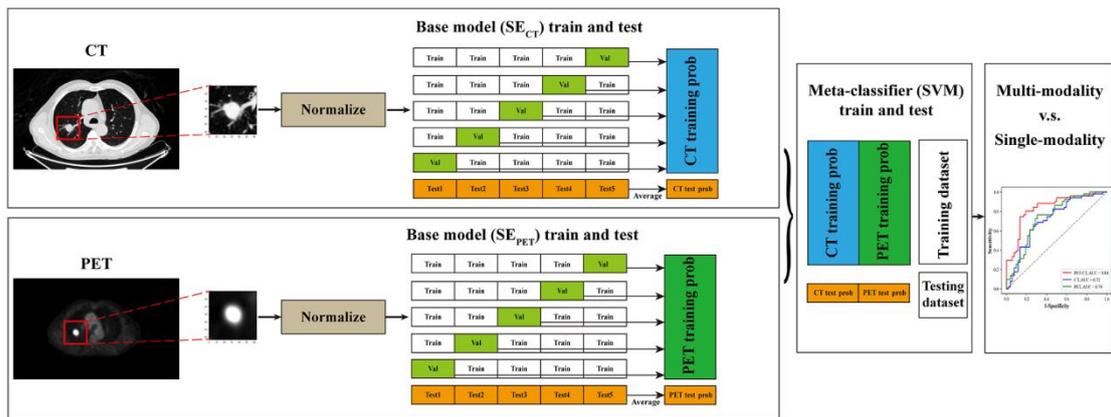


图 4.10 具体实验流程

(2) 实验结果分析

1) 薄层 CT 与厚层 CT 对比实验结果分析

表 4.8 是薄层 CT 与厚层 CT 的对比实验结果。由表 4.8 可以看出，使用薄层 CT 作为输入得到的 AUC 值为 0.865，使用厚层 CT 作为输入得到的 AUC 值为 0.800，同时使用薄层 CT 和厚层 CT 作为输入得到的 AUC 值为 0.733。实验结果说明，相比厚层 CT 而言，薄层 CT 在 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测任务中取得了相对更好的预测效果，其原因可能是由于薄层 CT 不仅包含了厚层 CT 所拥有的肿瘤信息，还拥有深度学习模型无法从厚层 CT 中提取到的更多信息。由此说明重建 CT 操作的有效性和重要性。同时，结合薄层 CT 和厚层 CT，不仅未能起到相互辅助的作用，甚至实验结果低于分别使用薄层 CT 和厚层 CT 的实验结果。产生上述现象可能的原因是 CT 之间的差异性，导致网络无法学习到其中有用的信息。

2) SE-ResNet 网络实验结果分析

表 4.9 展示了与 SE-ResNet 模型比较的结果。实验结果显示，本文所提出的模型达到了 0.865 的 AUC 值，明显高于 SE-ResNet 在本文数据中所能达到的实验结果 (AUC=0.793)。同时，本文所提出的模型也在 Precision、Recall、Accuracy、F1_score 等其他评价指标上取得了更优的实验结果，证明了相比 SE-ResNet 模型，本文所提出模型在 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的预测任务中更具有效性。

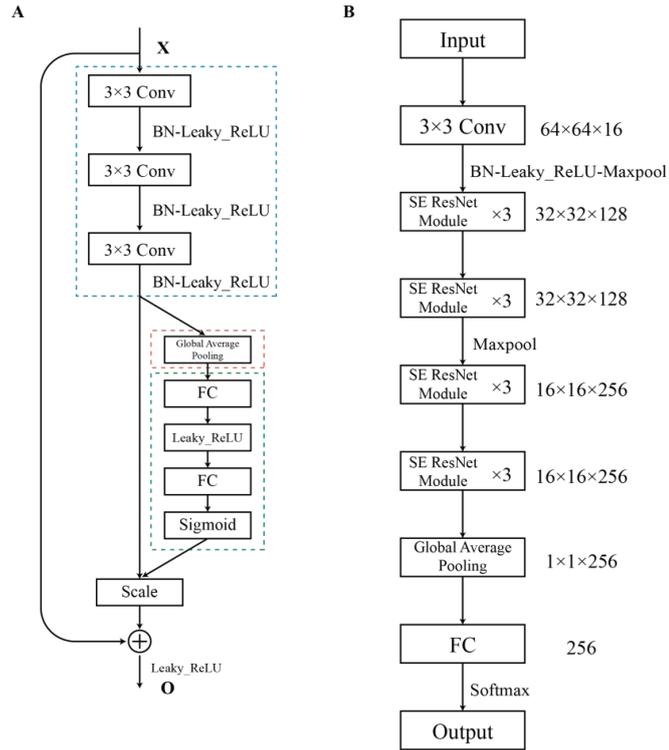


图 4.11 SE-ResNet 模型

表 4.8 薄层 CT 和厚层 CT 对比实验结果

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
厚层 CT	0.742	0.651	0.667	0.800	0.693
薄层 CT	0.748	0.700	0.797	0.865	0.723
薄层 CT+厚层 CT	0.721	0.614	0.642	0.733	0.663

表 4.9 SE-ResNet 对比实验结果

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
SE-ResNet	0.712	0.629	0.651	0.793	0.668
Ours	0.748	0.700	0.797	0.865	0.723

4.8 本章小结

本章旨在使用深度学习方法预测 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变状态。实验建立了以 ResNet 网络作为模型主干，以注意力机制结合动态仿射变化进行 PET/CT 图像的深度学习特征与临床特征的融合，并使用矩阵乘法融合了影像组学特征的深度学习模型，最终实验结果的 AUC 值达到 0.865。

本章对所提出的模型进行了消融实验，证明了影像组学特征、临床特征和本章所提出的融合方法皆有利于提升模型的预测能力。同时也进行了对比实验，将不同层厚的 CT 作为模型的输入进行了对比，并与已有的针对相关研究的模型进行了对比。最终得到的实验结果说明，第一，薄层 CT (1.25mm) 的使用相比厚层 CT (3.75mm) 更有利于模型得到更好的预测结果；第二，本章所提出的深度学习模型，相比较已有的模型，能够更好的对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变亚型进行预测。

本章也进行了深度学习方法与传统方法的对比实验。传统方法是基于临床模型、影像组学模型和综合模型的 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变状态的预测。临床模型主要运用患者的 26 个临床特征，影像组学模型应用的是经过 Pyradiomics 数据包提取并由 RandomForest 方法筛选后的 12 个影像组学特征，综合模型同时利用筛选后的 12 个影像组学特征和 26 个临床特征。针对三个模型同时使用了包括 SVM、XGB、RandomForest 等在内的 8 种分类器进行实验，最终证明了影像组学模型的预测效果略高于临床模型，但综合模型能够取得相比单独使用临床模型或影像组学模型更好的预测结果。对实验结果进行进一步的分析可以发现，深度学习模型预测得到的实验结果 (AUC=0.865) 远超过临床模型 (AUC=0.738)、影像组学模型 (AUC=0.747) 和综合模型 (AUC=0.759)。

5 基于患者 PET/CT 全身投影的非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的预测

本文第四章所提出的深度学习网络,虽然针对 NSCLC 的 EGFR 基因突变的预测研究取得了超出传统模型的实验结果,但无论是传统模型还是第四章提出的深度学习网络模型都依赖于大量有标注的数据集,需要由临床医生等相关专业人士手动标注患者的病灶区域,而在 EGFR 基因突变的预测及众多医学领域的相关研究中,大多数情况下难以获得具有大量人工手动标注病灶区域的数据。因此本章采用了一种无需标注病灶区域的自动预测 NSCLC 的 EGFR 基因突变情况的方法。利用 PET/CT 图像的最大密度投影和均值密度投影作为深度学习网络的输入,使用 MobileNet 网络作为深度学习模型主干网络,训练出自动对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变状态进行预测的网络模型,尝试探索如何在缺乏病灶区域标注的情况下解决 EGFR 基因突变预测的问题。

5.1 实验方法介绍

实验的整体流程如图 5.1 所示,为了更好的提取到患者病灶区域之外的全身特征,本章选用患者的最大密度投影和均值密度投影作为深度学习模型的输入。实验基于 MobileNet 网络构建了分类模型,为了使网络更好的适应研究数据,实验根据训练情况对模型的参数稍作调整。模型构建的主要步骤如图 5.1 所示:

第一,构建具有四个独立分支的 MobileNet 深度学习网络,并将经过预处理后的 PET/CT 图像最大密度投影和均值密度投影分别作为深度学习模型四个网络分支的输入,每个分支使用相同的网络结构;第二,分别将四个分支经过深度学习网络处理后输出的向量经过全局平均池化层(Global Average Pooling, GAP)生成四个一维向量;并将生成的一维向量特征进行特征堆叠 (Concat);第三,将特征堆叠后的输出结果输入全连接网络 (FC) 进行降维后,经过 Softmax 激活函数,得到一组代表 NSCLC 患者 EGFR 基因突变阴性与阳性预测概率的一维向量;第四,将所得到的分类概率使用特定的阈值(本节使用 0.5 作为阈值)进行划分,即大于该阈值的视为发生了突变,小于该阈值的视为未发生突变,得到每位患者最终 EGFR 基因突变状态的预测结果。

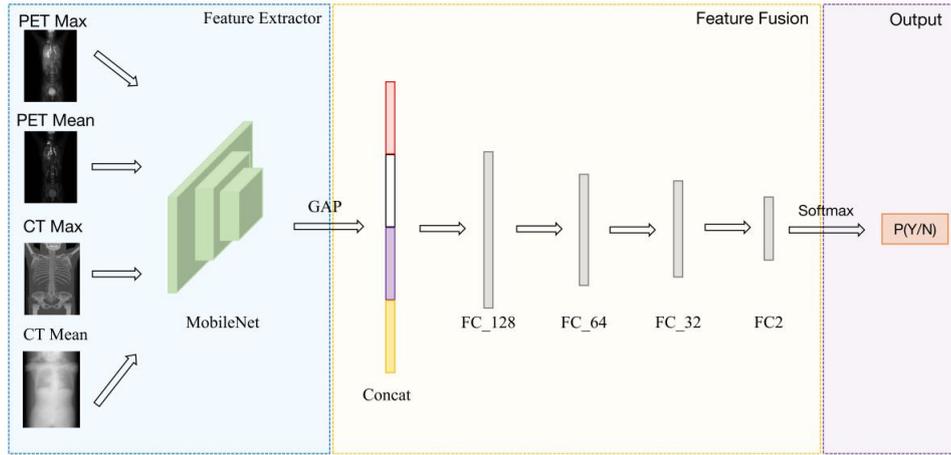


图 5.1 总体实验流程

5.2 数据预处理

为了方便与第四章所述实验进行对比,本章所使用的数据集和患者 EGFR 基因突变情况的标签皆与第四章所使用的相同,即本文第三章所介绍的内容。本章所使用的预测方法虽无需医生勾画病灶区域,但建立了以最大密度投影和均值密度投影作为输入的深度学习模型。因此,实验首先需要对原始的 PET/CT 图像数据进行预处理,以生成符合深度学习模型输入条件的 PET/CT 图像的最大密度投影和均值密度投影。主要处理步骤为: (1) 为了后续的输出操作,首先需要将患者的原始 PET/CT 图像进行归一化处理。先将 PET 图像转化为 SUV 图像,随后使用 Min-Max Normalization 的方法对 PET/CT 图像进行归一化,目的是消除特征之间的量纲影响; (2) 根据第四章层厚对比实验所得结论,层厚为 1.25mm 的薄层 CT 相比层厚为 3.75mm 的厚层 CT 作为模型的输入,能够取得更好的预测结果。因此,本章使用薄层 CT 作为输入,并将归一化后的 PET/CT 图像线性插值,使得每位患者的全身 PET/CT 图像尺寸统一到 CT 为 $343 \times 512 \times 512$, PET 为 $263 \times 192 \times 192$ 大小; (3) 将线性差值后所得到的标准数据,进行最大值强度投影和均值强度投影处理。上述实验步骤见图 5.2。

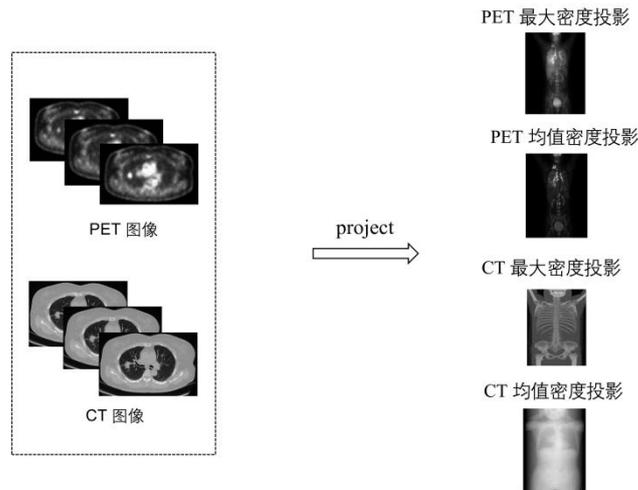


图 5.2 数据预处理过程

5.3 MobileNet 网络

自 Alex 模型出现后，卷积神经网络在图像分类、图像分割、目标检测等方面得到了广泛应用。但卷积神经网络在许多实际应用场景中所取得的高性能通常是依靠越来越复杂的网络和计算。虽然模型的精度与数据量息息相关，但随着深度学习网络参数数量的增加，模型的运行速度也会大幅降低。因此，为解决卷积神经网络的精度和效率相悖的问题，研究者们设计了更为高效的轻量级卷积神经网络模型。轻量级网络在特定情况下拥有更为优异的性能表现，且相比于大规模的深度学习网络，更少的参数和计算量对硬件要求也更为友好，目前所流行的轻量级卷积神经网络模型主要有 SqueezeNet、MobileNet、ShuffleNet 等。

本章所使用的轻量级卷积神经网络模型是 MobileNet 网络。MobileNet^{[62][63][64]} 的原始模型 MobileNet V1 及其改进模型 MobileNet V2 和 MobileNet V3 皆是由 Google 公司分别于 2017、2018 和 2019 年提出。MobileNet 网络的主要创新点在于使用深度可分卷积层 (depthwise separable convolution) 代替传统的卷积层实现模型的加速和压缩。图 5.3 展示了深度可分离卷积的网络块，主要由深度卷积 (depthwise separable convolution) 和点卷积 (pointwise convolution) 组成，并含有一个跳层连接。

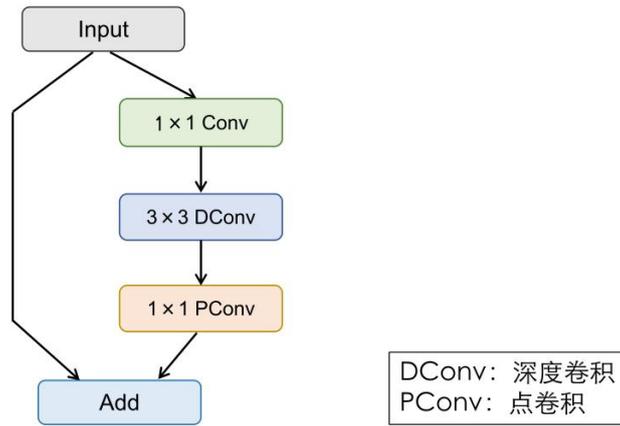


图 5.3 MobileNet 网络组成块

图 5.4 展示了深度可分离卷积和传统卷积的区别。图 5.4 (a)、(b)、(c) 分别展示了传统卷积、深度卷积和点卷积，深度卷积和点卷积的结合被称为深度可分离卷积。深度卷积首先在每一个输入通道上应用一个单独的卷积核，同时点卷积利用 1×1 的卷积将深度卷积的输出通道融合起来。其中，深度卷积的参数量为 $D_k \times D_k \times M$ ，点卷积的参数量为 $M \times N$ ，因此深度可分离卷积的参数量为 $D_k \times D_k \times M + M \times N$ ；相比较传统卷积的参数量 $D_k \times D_k \times M \times N$ ，深度可分离卷积能够有效地减少模型计算量和模型大小。

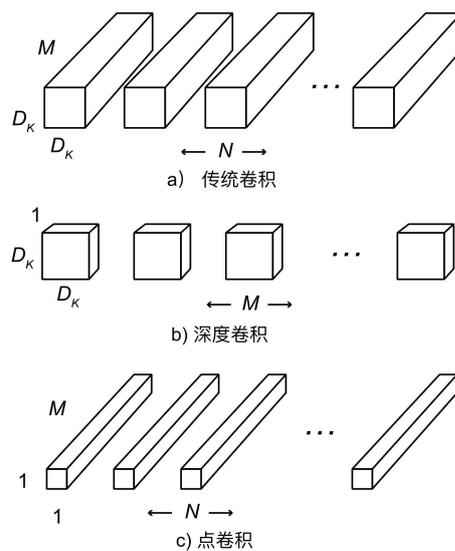


图 5.4 传统卷积与深度可分离卷积的区别

5.4 损失函数与网络参数设置

5.4.1 损失函数及训练策略

本章与第四章相同，使用二值交叉熵损失 (Binary Cross Entropy Loss) 作为损失函数。并采取十折交叉验证的训练方法，以 8:1:1 的比例将数据集划分为训练集、验证集和测试集三部分。

5.4.2 网络参数设置

本章的网络模型总共训练 100 轮 (Epochs)，保存验证集损失值最低的一轮参数用于测试集。训练输入数据的批次大小为 32，优化方法同样选用 SGD 梯度优化器 (动量值为 0.5，学习率大小为 10^{-4})。具体网络参数见表 5.1。

表 5.1 无标注实验网络参数设置

优化器 (Optimizer)	SGD
学习率 (Learning-Rate)	0.0001
动量 (Momentum)	0.5
批量大小 (Batch-Size)	32
轮数 (Epoch)	100

5.5 实验结果分析

5.5.1 实验环境与评价指标

本章为了保持与第四章实验的一致性，方便进行结果对比，使用与第四章相同的实验环境，详细实验环境介绍见 4.7.1 节和 4.7.2 节。

由于本章任务与第四章相同，都是为了进行 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测，因此使用与第四章相同的评价指标，主要有 ROC 曲线下面积 (AUC)、准确率 (Accuracy)、召回率 (Recall)、精确率 (Precision) 和 F1 值 (F1_score)。

5.5.2 消融实验

(1) 实验设置

为了进一步研究无病灶区域标注的深度学习网络预测 NSCLC 患者的 EGFR

基因突变的效果，本章对所提出的深度学习模型进行了消融实验，具体探究最大密度投影和均值密度投影的输入方法对实验结果的影响。本节对此进行了三个消融实验，分别是：

1) 验证 PET/CT 投影的输入方式对模型预测性能的影响。本章首先将最大密度投影与均值密度投影替换为患者的全身 PET/CT 的 3D 图像进行了对比实验，以验证投影方法对模型预测能力的影响，模型其余部分都不发生改变。

2) 验证最大密度投影对模型预测性能的影响。第二个消融实验去掉了 PET/CT 图像的最大密度投影部分，仅使用均值密度投影作为深度学习模型的输入进行预测实验，其余部分不发生改变，以验证最大密度投影对模型预测能力的影响；

3) 验证均值密度投影对实验结果的影响。第三个消融实验去掉了 PET/CT 图像的均值密度投影，仅使用最大密度投影作为深度学习模型的输入，模型的其余部分不发生改变，以证明均值密度投影对模型预测能力的影响。

以上三个消融实验，具体实验结果如表 5.2 所示。

(2) 结果分析

根据表 5.2 可以看出，相较于患者的全身 PET/CT 图像的 3D 输入所得到的 0.613 的 AUC 值，本章所提出的最大密度投影和均值密度投影结合的输入方法，针对本文所研究的问题，能够得到更好的预测结果，AUC 值达到 0.730。同时，最大密度投影和均值密度投影均对模型的预测能力有积极的影响，仅使用最大密度投影得到的 AUC 值为 0.698，仅使用均值密度投影得到 AUC 值为 0.686，同时使用最大密度投影和均值密度投影，模型的 AUC 值达到 0.730，该结果基本能够与利用了医生勾画病灶区域的传统预测方法所得结果持平。

表 5.2 输入方式的消融实验

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
全身 3D	0.562	0.554	0.567	0.613	0.558
最大密度投影	0.669	0.627	0.669	0.698	0.647
均值密度投影	0.631	0.586	0.592	0.686	0.608

续表 5.2

最大密度投影+均值密度投影	0.684	0.742	0.700	0.730	0.712
---------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

5.5.3 对比实验

为了测试不同深度学习网络对模型预测能力的影响,本节使用三种常用的大规模深度学习网络,分别是 VGG、ResNet 和 DenseNet 网络,及一种轻量级深度学习网络,即 ShuffleNet 网络,与本章所提出的模型进行了对比实验。本节实验只替换深度学习网络框架,其余部分皆不发生变化,对比实验所得实验结果如表 5.3 所示。

表 5.3 不同深度学习网络对比实验

model	Precision	Recall	Accuracy	AUC	F1_score
ResNet	0.572	0.529	0.556	0.589	0.550
DenseNet	0.591	0.613	0.588	0.594	0.602
VGG	0.603	0.598	0.591	0.644	0.600
ShuffleNet	<u>0.667</u>	<u>0.634</u>	<u>0.674</u>	<u>0.717</u>	<u>0.650</u>
MobileNet	0.684	0.742	0.700	0.730	0.712

根据表 5.3 所示的实验结果可以看出,轻量级网络对于小规模数据集的预测具有一定的有效性。实验中所使用的大规模深度学习网络框架 ResNet、DenseNet 和 VGG 网络,在本节的实验中,分别取得了 0.589、0.594 和 0.644 的 AUC 值,而轻量级网络框架 ShuffleNet 和 MobileNet 的 AUC 值分别达到了 0.717 和 0.730。由此可以看出,在小规模数据集的前提下,相比大规模的深度学习网络框架,在针对本文的任务,轻量级网络的预测效果有较大的提升。同样,其余评价指标也显示了轻量级网络的预测性能相比较常用的大规模深度学习网络有更为良好的表现。

5.6 本章小结

本章旨在无需医生提供病灶区域标注的情况下实现 NSCLC 的 EGFR 基因突变的预测。首先,对数据集进行了预处理,将 PET/CT 图像进行归一化,并生成本章实验所需的最大密度投影和均值密度投影;第二,利用本章所提出的深度学习模型进行实验,主要使用预处理后的最大密度投影和均值密度投影作为网络的输入,深度学习框架选用轻量级网络 MobileNet,激活函数使用 Softmax 激活函数,损失函数使用二值交叉熵损失(Binary Cross Entropy Loss);第三,进行消融实验。本章通过消融实验,验证了作为网络输入的最大密度投影和均值密度投影的有效性,这种输入方法的实验结果明显高于使用患者的全身 PET/CT 的 3D 图像作为网络输入的实验结果,并且两种投影的结合,使得实验结果有了明显的提升;第四,进行对比实验。本章通过与其他深度学习网络的对比,证明了轻量级网络在本文的任务背景下针对小规模数据集的有效性。常用的大规模深度网络所得到的最好的预测效果,是由 VGG 网络得到的 AUC 值,为 0.644。而轻量级网络 ShuffleNet 和 MobileNet,分别在该任务中得到了 0.717 和 0.730 的 AUC 值,明显高于常用的大规模深度学习网络,且基本与利用了医生勾画的病灶区域的影像组学模型所得到的实验结果持平。根据本章所提出的模型及其实验结果,说明了无需专业人士标注病灶区域的自动预测 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况的网络模型具有较好的能力和巨大的潜力。

6 总结与展望

6.1 总结

本文研究的主要内容是基于 NSCLC 患者 PET/CT 图像的 EGFR 基因突变的预测，研究主要分为两个阶段，第一阶段是利用医生所勾画的病灶区域进行 NSCLC 患者 EGFR 基因突变预测的方法，病灶区域为 NSCLC 患者的原发瘤，突变的标签来自医生所提供的患者检测结果。主要使用深度学习模型，融合 NSCLC 患者 PET/CT 图像的深度学习特征、影像组学特征和临床特征，对 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况进行预测。第二阶段是无需医生提供病灶区域标注的自动的深度学习预测方法，由于医生勾画病灶区域费时耗力，且对医生的经验水平要求较高，导致需要病灶区域的预测方法成本巨大。因此，本文又提出了无需医生提供病灶区域的自动预测方法进行 NSCLC 的 EGFR 基因突变情况的预测。本文具体分为以下三个部分。

第一，基于深度学习的 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的预测。本部分首先进行数据预处理，由于深度学习模型以标准化的肿瘤块作为输入，因此首先需要根据医生所勾画的病灶区域提取出 PET/CT 原图中的肿瘤所在区域，并为了数据标准化，将每一个肿瘤块重采样为 $64 \times 64 \times 64$ 像素，随后将重采样后的肿瘤块进行归一化，得到像素阈值区间为 0-1 的图像；最后将预处理后的图像输入深度学习网络。深度学习网络主干为 ResNet 网络，在深度网络中进行多元素的融合，其中利用注意力机制与动态仿射变化将患者 PET/CT 肿瘤区域的深度学习所特征与临床特征进行融合，并利用矩阵乘法将深度学习特征与影像组学特征进行融合。最后得到了 AUC 值为 0.865 的实验结果。随后，本文针对深度学习模型进行了消融实验和对比实验，其中消融实验证明了本文所提出的融合方法的有效性及其临床特征和影像组学特征的有效性，对比实验证明了薄层 CT 作为模型输入所得到的实验结果优于厚层 CT。在现有模型的对比实验中，本文所提出的深度学习模型在 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测任务中表现更优。

第二，本文进行了基于临床模型、影像组学模型和综合模型的对比实验。针对临床模型，本文使用患者的 26 个临床特征，将其全部输入到机器学习分类器中，进行 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况的预测，其中最好的实验结果由 RandomForest 作为分类器所得 (AUC=0.738)。针对影像组学模型，本文首先对

原始 PET/CT 数据进行预处理, 对数据进行归一化, 得到特征提取所需要的标准数据集; 随后将 PET/CT 原图及其所对应的由医生勾画的肿瘤区域图像同时输入 Pyradiomics 数据包中, 进行影像组学特征的提取; 在此过程中, PET 图像和 CT 图像分别提取到 2036 个影像组学特征, 之后利用 RandomForest 的方法进行特征选择, PET 图像和 CT 图像经过特征选择后分别留下了 12 个特征; 最后将筛选出的 12 个影像组学特征输入机器学习分类器中, 得到 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况的预测结果, 其中最好的结果同样是由 RandomForest 分类器得到的 (AUC=0.747)。针对综合模型, 本文使用患者全部的 26 个临床特征和经过特征选择后的 12 个影像组学特征作为模型的输入, 使用机器学习分类器对 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况进行预测, 最优的实验结果为 RandomForest 作为分类器所得 (AUC=0.759)。由上述实验结果可以看出, 综合模型针对 NSCLC 患者 EGFR 基因突变情况的预测效果高于临床模型和影像组学模型。

第三, 基于无标注病灶区域的自动预测方法进行 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测。由于医生画取肿瘤区域非常困难, 极大的消耗了人力、物力和财力, 因此有标注病灶区域的数据集极难获得。因而本章考虑在无需医生标注病灶区域的情况下, 使用深度学习的方法对 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况进行预测。本章同样首先对 PET/CT 的原始图像进行归一化处理, 为了接下来能够适配于深度学习模型的输入, 将归一化后的 PET/CT 图像使用线性插值方法进行处理。同时, 考虑到前一部分的对比实验证明了薄层 CT 作为输入能够取得更好的预测结果, 本部分使用薄层 CT 作为深度学习网络的输入。具体将 PET/CT 图像的尺寸归一到 CT 为 $343 \times 512 \times 512$, PET 为 $263 \times 192 \times 192$ 的大小, 随后对处理后的 PET/CT 图像进行最大密度投影和均值密度投影, 此操作旨在获取患者不同层级的全身信息。最后, 由于 ResNet、DenseNet 等大规模的深度学习网络并未在本文任务中的无病灶区域标注的情况下取得较好的预测结果, 考虑到可能数据量较少的原因, 本实验尝试使用可能更适用于小规模数据集的轻量级网络 MobileNet, 最终取得了几乎媲美影像组学模型的实验结果 (AUC=0.730)。通过对实验结果的分析也可以看出, 最大密度投影和均值密度投影的输入方法, 相比较患者全身 PET/CT 图像 3D 的输入, 实验结果有较大的提升。本实验为今后继续类似的研究提供了新的思路, 如何只利用患者的原始 PET/CT 图像而不需要医生勾画病灶

区域就能准确预测 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变情况，真正做到能够辅助医生做出决策，任重而道远。

6.2 展望

尽管本文在基于 NSCLC 患者的 PET/CT 图像 EGFR 基因突变的预测中取得了不错的实验效果，但依旧有很多的不足，有待进一步改进和探讨。

第一，本文针对临床特征与深度学习特征的融合方法进行了思考和创新，也使得模型的预测结果有了相应的提升，但对于影像组学特征的融合依旧是通过传统的矩阵乘法来实现的。本文暂时未能实现深度学习特征、影像组学特征和临床特征三个不同特征之间的相互信息融合，如何通过进一步的融合挖掘更多的影像组学特征信息，更好的利用三个不同特征之间的相关信息，还有待进一步的挖掘和实验。

第二，本文初步尝试了在无标注患者病灶区域的情况下进行 NSCLC 患者的 EGFR 基因突变的预测，但并未对深度学习网络的关注范围进行进一步的分析，且并未针对如何让网络更好的定位并学习到肿瘤区域的信息进行处理。后续的工作尝试探索深度学习网络的关注范围，并采取更进一步的方法使得网络的关注范围集中在肿瘤相关区域，以达到更好的模型预测效果。

第三，针对 NSCLC 患者 EGFR 基因突变的预测，大规模的深度学习网络未能在本文实验所使用的小规模数据集中取得较好的实验结果，针对此问题，本文尝试使用了轻量级深度学习网络。但仅针对网络的改变也只能起到缓解的作用，且模型预测性能提升有限，无法从根本上解决问题。后续工作尝试针对数据解决问题，利用如数据扩充、迁移学习等方法更深入的探索并解决小规模数据集的问题。

参考文献

- [1] Rongshou Zheng, Siwei Zhang, Hongmei Zeng, Shaoming Wang, Kexin Sun, Ru Chen, Li Li, Wenqiang Wei, Jie He, Cancer incidence and mortality in China, 2016[J], Journal of the National Cancer Center, Volume 2, Issue 1, 2022, Pages 1-9, ISSN 2667-0054.
- [2] 马名扬, 刘怡文, 吕星星, 等. 第一代 EGFR-TKI 治疗非小细胞肺癌的耐药机制[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2020,41(4): 313-318.
- [3] 赵呈龙, 何勇. 奥希替尼获得性耐药机制及治疗策略进展[J] 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2020.13(6): 836-839.
- [4] 胡晨,何勇.第三代 EGFR-TKI 的耐药机制及应对策略[J]. 临床肺科杂志, 2018,23(08): 1534-1537.
- [5] Zhang Y , Yang Y , Fang W , et al. P101 Intratumor Heterogeneity Comparison Among Different Subtypes of NSCLC Through Multi-region Tissue And ctDNA Sequencing[J]. Journal of Thoracic Oncology, 13(12).
- [6] Devarakonda S , Morgensztern D , Govindan R . Genomic alterations in lung adenocarcinoma[J]. Lancet Oncology, 2015, 16(7):e342-e351.
- [7] Hur J Y , Lee J S , Kim I A , et al. Extracellular vesicle-based EGFR genotyping in bronchoalveolar lavage fluid from treatment-naive non-small cell lung cancer patients[J]. Translational Lung Cancer Research, 2019, 8(6):1051-1060.
- [8] Moding E J, Diehn M, Wakelee H A. Circulating Tumor DNA Testing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Lung Cancer, 2018, 119:42-47.
- [9] Benz M R, Herrmann K, Walter F, et al. F-18-FDG PET/CT for Monitoring Treatment Responses to the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Erlotinib[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2011, 52(11):1684-1689.
- [10] Cook GJ, O'Brien ME, Siddique M, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib: Heterogeneity of (18)F-FDG Uptake at PET-Association with Treatment Response and Prognosis. Radiology 2015;276:883-93.
- [11] De Rosa V, Iommelli F, Monti M, et al. Early 18F-FDG uptake as a reliable imaging biomarker of T790M-mediated resistance but not MET amplification in

non-small cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *EJNMMI Research*, 2016, 6.

[12] Kumar R, Xiu Y, Yu J Q. et al. 18F-FDG PET in Evaluation of Adrenal Lesions in Patients with Lung Cancer[J]. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2004,45(12): 2058-2062.

[13] Konings R, Van G M, Bard M P L, et al. Prognostic value of pre-operative glucose-corrected maximum standardized uptake value in patients with non-small cell lung Cancer after complete surgical resection and 5-year follow-up[J]. *Annals of Nuclear Medicine*, 2016,30(5): 362-368.

[14] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 43(4):441-446.

[15] Manafi-Farid R, Askari E, Shiri I, et al. [18F] FDG-PET/CT radiomics and artificial intelligence in lung cancer: Technical aspects and potential clinical applications[C]//*Seminars in nuclear medicine*. WB Saunders, 2022.

[16] Hong D, Xu K, Zhang L , et al. Radiomics Signature as a Predictive Factor for EGFR Mutations in Advanced Lung Adenocarcinoma[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10:28.

[17] Digumarthy S R , Padole A M , Gullo R L , et al. Can CT radiomic analysis in NSCLC predict histology and EGFR mutation status? [J]. *Medicine*, 2019, 98(1).

[18] Dongdong, Mei, Yan, et al. CT texture analysis of lung adenocarcinoma: can Radiomic features be surrogate biomarkers for EGFR mutation statuses.[J]. *Cancer Imaging the Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 2018.

[19] Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, et al. Radiomic Features Are Associated With EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinomas[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2016, 17(5).

[20] Liu Y, Kim J, Qu F, et al. CT Features Associated with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Patients with Lung Adenocarcinoma[J]. *Radiology*, 2016:151455.

- [21] Koyasu Y . Usefulness of gradient tree boosting for predicting histological subtype and EGFR mutation status of non-small cell lung cancer on F-18 FDG-PET/CT[J]. *Annals of nuclear medicine*, 2020, 34(1).
- [22] Zhao W, Yang J, Ni B, et al. Toward automatic prediction of EGFR mutation status in pulmonary adenocarcinoma with 3D deep learning[J]. *Cancer Medicine*, 2019, 8(6).
- [23] Shuo, Wang, Jingyun, et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning[J]. *The European respiratory journal*, 2019, 53(3).
- [24] Mu W, Jiang L,Zhang J, et al. Non-invasive decision support for NSCLC treatment using PET/CT radiomics[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5228.DOI: 10.1038/s41467-020-19116-x.
- [25] Yin G, Wang Z, Song Y, et al. Corrigendum: Prediction of EGFR Mutation Status Based on 18F-FDG PET/CT Imaging Using Deep Learning-Based Model in Lung Adenocarcinoma[J]. *Frontiers in oncology*, 2021, 11:747316.
- [26] Shuo W , He Y , Yg E , et al. Mining whole-lung information by artificial intelligence for predicting EGFR genotype and targeted therapy response in lung cancer: a multicohort study - ScienceDirect[J]. *The Lancet Digital Health*, 2022.
- [27] W S McCulloch, W Pitts. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity [J]. *The bulletin of Mathematical Biophysics*, 1943, 5(4): 115-133.
- [28] G E Hinton, S Osindero, Y Teh. A fast learning algorithm for deep belief nets[J]. *Neural Computation*, 2006, 18(7): 1527-1554.
- [29] G E Hinton, R R Salakhutdinov. Reducing the dimensionality of data with neural networks[J]. *Science*, 2006, 313(9): 504-507.
- [30] A Fisher, C Igel. Training restricted Boltzmann machines: an introduction[J]. *Pattern Recognition*, 2014, 47(1): 25-39.
- [31] L Deng, X He, J Gao. Deep stacking networks for information retrieval[C]. *Proc. ICASSP*, 2013:3153-3157.
- [32] Y LeCun, L Bottou, Y Bengio, et al. Gradient-based learning applied to document recognition[J]. *Proceedings of IEEE*, 1998, 86(11): 2278-2324.

- [33] S Hochreiter, Y Bengio, P Frasconi, J Schmidhuber. Gradient flow in recurrent nets: the difficulty of learning long-term dependencies[M]. New York: Wiley, 2001.
- [34] I Goodfellow, J Abadie, M Mirza, et al. Generative Adversarial Nets[C]. Proc. 28th NIPS, 2014:2672-2680.
- [35] J Hastad, M Goldmann. On the power of small-depth threshold circuits[J]. Computational Complexity, 1991, 1(2): 113-129.
- [36] K Fukushima. Neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position—Neocognitron[J]. IEICE Technical Report, 1989, 62(10): 658-665.
- [37] K Fukushima. Neocognitron: A self-organizing neural network for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position [J] . Biological Cybernetics, 1980, 36(4): 193-202.
- [38] K Fukushima. Artificial vision by multi-layered neural networks: neocognitron and its advances[J]. Neural Networks, 2013, 37: 103-119.
- [39] Y LeCun, B Boser, J S Denker, et al. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition[J]. Neural Computation, 1989, 1(4): 541-551.
- [40] Y LeCun, L Bottou, Y Bengio, et al. Gradient-based learning applied to document recognition[J]. Proceedings of IEEE, 1998, 86(11): 2278-2324.
- [41] A Krizhevsky, I Sutshever, G E Hinton. ImageNet classification with deep convolutional neural networks[C]. Proc. NIPS, 2012: 4-13.
- [42] K Simonyan, A Zisserman. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition[J]. arXiv: 1409. 1556, 2014.
- [43] C Szegedy, W Liu, Y Jia, et al. Going deeper with convolutions[C]. Proc. CVPR, 2015: 1-9.
- [44] K He, X Zhang, S Ren, et al. Deep residual learning for image recognition[C]. Proc. CVPR, 2016:770-778.
- [45] G Huang, Z Liu, K Q Weinberger, et al. Densely connected convolutional networks[C]. Proc. CVPR, 2017: 4700-4708.

- [46] He K, Zhang X, Ren S, et al. Identity Mappings in Deep Residual Networks[J]. Springer, Cham, 2016.
- [47] Gehring J, Auli M, Grangier D, et al. Convolutional Sequence to Sequence Learning[J]. 2017.
- [48] Vaswani A , Shazeer N , Parmar N , et al. Attention Is All You Need[J]. arXiv, 2017.
- [49] Kaiming H E, Ross G, Xiaolong W. Machine-learning models based on non-local neural networks: IEEE, 10.1109/ CVPR.2018.00813[P]. 2020.
- [50] Zhang H, Goodfellow I, Metaxas D, et al. Self-Attention Generative Adversarial Networks[J]. 2018.
- [51] Griethuysen J, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype[J]. Cancer Research, 2017, 77(21):e104-e107.
- [52] Cai J , Luo J , Wang S , et al. Feature selection in machine learning: A new perspective[J]. NEUROCOMPUTING, 2018, 300(jul.26):70-79.
- [53] Howard A G, Zhu M, Chen B, et al. Mobilenets: Efficient convolutional neural networks for mobile vision applications[J]. arXiv preprint arXiv:1704.04861, 2017.
- [54] Sandler M, Howard A, Zhu M, et al. Inverted residuals and linear bottlenecks: Mobile networks for classification, detection and segmentation[J]. arXiv preprint arXiv:1801.04381, 2018.
- [55] Howard A, Sandler M, Chu G, et al. Searching for mobilenetv3[C]//Proceedings of the IEEE/CVF international conference on computer vision. 2019: 1314-1324.

致谢

写到这里，收尾的不只是文章，还有一段浓墨重彩的经历，一抹潺潺涓涓的回忆。光阴荏苒、时间如白驹过隙轻轻擦过的时候，那个一度因为贪恋校园想继续深造的大学生真的长大了，她将要真正的告别饕餮了 20 年的校园、开启人生的后半程。在此之际，有太多想说的感谢要一一道来。

感恩我的恩师何江萍老师。初识何江萍老师，只是个浅浅的印象，别人嘴里严厉认真的老师。之后有幸成为老师的学生，发现老师有的不只是严厉，还有逆境时的鼓励和宽慰，困难时的帮助和教导，一点点成果后分享和祝福。跨专业学习，每一个知识点都无比陌生，每一行代码也都很难，但您总能以认真严谨的科研态度，努力积极的生活态度以身作则的带给我力量，陪伴我成长。同时也感恩丁晓阳老师、李兵老师、韩金仓老师，李子荣老师及其他实验室的老师为实验室提供了良好的硬件设备和知识氛围，各位老师丰富的专业知识和生活经历，都给予了我诸多指导，使得我能够顺利开展科研学习，积极的面对生活。

感恩我的朋友们。一直以来都在我身边的小付同学，总能在我迷茫的时候给我很多建议，焦虑的时候不厌其烦的安慰那个不知所向的我，可以说没有你的小郗同学，也不会是现在的样子；还有小 CC、琨琨、倩倩和大家，即使凌晨还能在电话的另一头，听我说说最近的生活的大家。我们有的，不只是一起长大的过去，还有携手并肩，继续前行的未来。

感恩实验室的同门、学长学姐和学弟学妹们。硕士期间最多的时间给了实验室，最多的相处给了实验室的大家。有你们的实验室，不再只是计算机、显卡、系统这些专业的名词，还是个温暖的大家庭。平时一起讨论学术，周末一起团建，但无论多少年后也许都不会忘掉，大家一起担心下周组会的日子。

最后，感恩我的父母，印象中的爸妈总是强势的，喜欢定很多规矩，对我有很大的期待。不懂事的时候，爸妈是压力，是对立面，是叛逆的一部分。蓦然回首，是谁在我熬夜的时候告诫我要平衡学业和生活，是谁在我累的时候替我买好了旅行的机票，又是谁不断的否定但最后好像支持了我的每一个决定.....谢谢爸妈无微不至的关照，压力最大的时候，家就是漆黑深夜中为我亮着灯的小屋，最最温暖。

未来的日子，可能有更多的压力和挫折，过去的三年，每个陪在我身边的人，

都给予了我诸多成长，都是我面对未来的底气和力量，让我饱含着勇气和信心迎接之后的挑战。我也会继续努力，永远都不会停下前进的脚步，成为更好的自己，不负时光、亦不负成长。