

文章编号 1004-924X(2022)09-1080-11

改进BYOL的非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变预测

杨嘉楠^{1,2}, 王忠昊^{1,2}, 王昊霖^{1,2}, 耿国华^{1,2}, 曹欣^{1,2*}

(1. 西北大学信息科学与技术学院, 陕西西安710127;

2. 西北大学文化遗产数字化国家地方联合工程研究中心, 陕西西安710127)

摘要:通过表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)突变情况可以对患者是否患有非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)进行检测。提出了一种基于对比学习的自监督EGFR基因突变预测方法,在不需要大量专家手工标注患者数据集的情况下,对输入网络的患者病灶区图像进行阴性、阳性预测。对自监督BYOL网络进行修改,增加了网络投影层非线性多层感知器(Multilayer Perceptron, MLP)的层数,并将患者CT和PET两个模态的图像数据融合作为网络的输入,在不需要大量标注患者数据集的情况下,对阴性、阳性病例进行预测。在非小细胞肺癌EGFR基因突变数据集上,与传统的影像组学、有监督VGG-16网络、有监督ResNet-50、有监督Inception v3和无监督迁移学习CAE进行对比。实验结果表明,使用对比学习从患者的CT和PET图像学习到的患者病灶区图像的实例特征可以对阴性、阳性病例进行区分,并取得了77%的曲线下面积(Area Under the Curve, AUC);相对于传统的影像组学方法分类结果AUC提高了7%,相对于有监督VGG-16网络的分类结果AUC提高了5%;在不需要大量专家手工标注数据集及大量患者临床数据的情况下仅比有监督ResNet-50 AUC低9%。改进BYOL网络仅需要少量标注的患者数据集便可得到比部分传统有监督方法更准确的检测结果,展示了其辅助临床决策的潜力。

关键词:医学图像处理;深度学习;对比学习;PET/CT;肺非小细胞肺癌基因突变预测

中图分类号:TP394.1;TH691.9 **文献标识码:**A **doi:**10.37188/OPE.20223009.1080

Improved BYOL method for predicting epidermal growth factor receptor gene mutations in non-small cell lung cancer

YANG Jianan^{1,2}, WANG Zhonghao^{1,2}, WANG Haolin^{1,2}, GENG Guohua^{1,2}, CAO Xin^{1,2*}

(1. College of Information Science and Technology, Northwest University, Xi'an 710127, China;

2. National and Local Joint Engineering Research Center for Cultural Heritage Digitization, Northwest University, Xi'an 710127, China)

* Corresponding author, E-mail: xin_cao@163.com

Abstract: The epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status can predict whether a patient has non-small cell lung cancer (NSCLC). A self-supervised EGFR gene mutation prediction method based on contrastive learning is proposed, which can distinguish between negative and positive images of the patient's lesion area input to the network, without requiring a large number of expert hand-labeled pa-

收稿日期:2022-01-25;修订日期:2022-02-17.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 61701403);中国博士后科学研究基金资助项目(No. 2018M643719);陕西省科协青年人才托举计划资助项目(No. 20190107)

tient datasets. The self-supervised BYOL network was modified to increase the number of layers of the non-linear multilayer perceptron (MLP) of the network projection layer, and image data of the patient's CT and PET modalities were merged as the input of the network. Negative and positive medical records can be predicted without the need to annotate a large number of patient datasets. Using the non-small cell lung cancer EGFR gene mutation datasets, it is compared with traditional radiomics, supervised VGG-16 network, supervised ResNet-50 network, supervised Inception v3 network, and unsupervised transfer learning CAE. The experimental results show that the instance features of patient lesion area images learned from CT and PET images of patients using contrastive learning can be used to distinguish negative and positive cases, with an area under the curve (AUC) of 77%. The classification results improved by AUC of 7% compared to the traditional radiomics method, and by AUC of 5% compared to the classification results of the supervised VGG-16 network. The AUC is only 9% lower than that of supervised ResNet-50, without requiring a large number of expert hand-annotated datasets and large patient clinical datasets. The improved BYOL network proposed in this paper requires only a small number of labeled patient datasets to obtain more accurate prediction results than some traditional supervised methods, demonstrating its potential to help clinical decision-making.

Key words: medical image processing; deep learning; contrastive learning; PET/CT; prediction of gene mutations in lung non-small cell lung cancer

1 引言

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,我国的肺癌发病率和死亡率都居于第一^[1-2]。根据病理类型肺癌可分为非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC),其中非小细胞肺癌约占肺癌总发病率的80%~85%^[3]。近年来,基于非小细胞肺癌驱动基因的靶向药物不断出现,其疗效可靠、副作用轻微,已成为最受关注的治疗方法之一。在驱动基因中,表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)是目前突变率最高的靶基因,也是非小细胞肺癌患者应用最广泛的靶基因之一^[4-5]。大量研究表明,只有对EGFR突变敏感的人才能受益于靶向药物EGFR酪氨酸激酶抑制剂(Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, EGFR-TKI)^[6]。因此,EGFR基因检测的突变状态已成为临床应用靶向药物的先决条件^[7],突变检测的结果尤其重要。

¹⁸F-氟-2-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose, ¹⁸F-FDG)^[8] PET/CT显像是目前在医院临床上最常用的分子成像方式,它是一种结合细胞糖代谢和组织形态学的双模态影像学检查方法,

广泛应用于恶性肿瘤、心血管和神经系统等领域^[9]。中国原发性肺癌诊疗规范明确指出,¹⁸F-FDG PET/CT是肺癌诊断,临床分期与再分期、疗效判定和预后预测的最优手段^[10]。¹⁸F-FDG PET/CT显像技术,可以更为精准地诊断临床患者EGFR基因是否发生突变,辅助指导临床靶向药物的应用^[11]。

对于非小细胞肺癌EGFR基因突变预测,近年来的研究主要围绕着影像组学和机器学习展开。影像组学是近年来医学中的热点领域,它将癌症成像特征与基因表达相关联。影像组学具有反映病变生物学行为的多个定量特征,可对病变的基因表型和突变情况进行预测^[12]。Zhang等^[13]利用定量影像组学标志物和临床变量预测非小细胞肺癌EGFR的突变状态,对180例非小细胞肺癌患者提取反映肿瘤异质性和表型的485个定量特征,利用基于多变量Logistic模型预测EGFR的突变状态。结果发现,影像组学特征具有预测非小细胞肺癌EGFR突变状态的潜能,且影像特征预测非小细胞肺癌是否存在EGFR突变的价值显著优于单独使用临床变量模型。

机器学习算法能够在没有明确指令的情况下执行特定任务,它依赖于模式和推理。这些算

法被馈送数据并且能够创建复杂的数学模型。虽然线性回归等基本学习模型能够对线性关系进行建模,但更高级的机器学习模型,例如逻辑回归、支持向量机(Support Vector Machine, SVM)和随机森林具有更高的模型容量,以及非线性建模的潜力^[14-16]。深度学习是机器学习的一个子集,它使用多个表示层从原始输入中逐步提取更高级别的特征^[17]。对于非小细胞肺癌的预测,机器学习和深度学习可以结合使用:深度学习用于提取CT/PET扫描特征^[18],而机器学习用于建立各种特征之间的关系。Wang等^[19]使用卷积神经网络VGG-16模型,以96例肺癌患者的CT图像作为网络输入,预测非小细胞肺癌EGFR的突变状态,取得了不错的效果。然而,这种方法需要依赖大量专家手工标注的患者图像数据,耗费大量的资源。在专家手工标注的患者图像数据数量不充足的情况下,网络训练出的模型会因样本重复率太高而过拟合。

为了解决专家手工标注的患者图像数据不足的问题,人们将视线转向了无监督神经网络。无监督神经网络不需要大量专家手工标注的患者图像数据,就能区分患者病历的阴性、阳性。Francisco等^[20]提出了一种无监督迁移学习方法,先在一个胸部CT图像数据集进行卷积自编码器的预训练,然后为训练出的卷积自编码器增加分类器,在另一个包含EGFR突变状态信息的肺癌患者CT图像数据集进行任务训练。这种方法的优点在于不需要大量专家手工标注的患者图像数据,然而其预测结果准确率却不如监督训练方法。

随着深度学习领域的高速发展,PIRL^[21], CPC^[22], SimCLR^[23], MoCo^[24], SwAV^[25]、SimSiam^[26]和BYOL^[27]等自监督对比学习方法脱颖而出。与传统的分类方法不同,对比学习并不去学习一张图片归属于哪个类别,取而代之的是去学习各个图片实例之间的相似点与不相似点,通过缩小相似图像间的距离,增加不相似图像间的距离,在向量空间上完成图像样本的聚类,构建成向量字典。通过对比学习训练出的模型不需要大量已标注数据,就能有效地提取图像特征^[28],得到接近有监督方法的预测准确度。

本文提出了一种基于改进BYOL的非小细

胞肺癌EGFR基因突变预测方法。对患者肺部病灶区CT和PET双模态图像进行优化处理,在通道维度上将它们连接并作为网络模型的输入。同时,修改了BYOL网络投影层中非线性多层感知器(Multilayer Perceptron, MLP)的层数,提升了网络预测准确率。通过调整任务阶段顶层分类器,使模型的预测准确率进一步提升。

2 基本原理

2.1 材料

从医院处获得了近几年来非小细胞肺癌EGFR基因突变检测的患者CT图像与PET图像。为了制作非小细胞肺癌EGFR基因突变数据集,需要对原始图像进行预处理。使用专家勾画MASK文件对CT原图与PET原图进行勾画操作,只保存患者病灶区部分的CT,PET图像。然后,计算出PET数据对应的SUV值作为新的PET数据。

在计算时本文使用基于DICOM标签的计算规则^[29]:

$$Y_{SUV} = \frac{(I_R + S_R X_{PET}) \exp\left(\frac{\ln 2(T_A - T_{RS})}{L_{RH}}\right)}{D_{RT} \div W_P}, \quad (1)$$

其中: X_{PET} 为PET数据读取的一个三维矩阵, Y_{SUV} 为SUV计算后新PET数据的三维矩阵,变量 D_{RT} 为放射性核素总剂量, W_P 为患者体重, I_R 为重定标截距, S_R 为重标斜率, T_A 为采集时间, T_{RS} 为放射性药物起始时间, L_{RH} 为放射性核元素的半衰期(秒)。

对CT图像数据使用中值滤波法去除噪声,以优化CT图像数据。将处理后的CT-PET图像按4:1划分为训练集和测试,用于网络的训练与测试。

2.2 方法

2.2.1 网络结构

网络的整体流程如图1所示。从非小细胞肺癌EGFR基因突变数据集中读取患者病灶区的CT-PET图像对作为网络的输入 $x \sim D$,其中 D 表示非小细胞肺癌EGFR基因突变数据集, x 是从 D 中均匀采样得到的CT-PET图像对。通过 t 和 t' 两种不同的图像增强操作组得到 x 的两个不同

的视图 v 和 v' 。 f_θ 和 f_φ 表示两个网络结构相同但是网络权重参数不同的卷积自编码器。将 x 的两个不同的视图 v 和 v' 分别经过 f_θ 和 f_φ 两个卷积自编码器正向传播得到 y_θ 和 y'_φ 。 g_θ 和 g_φ 表示两组网络结构相同但是网络权重参数不同的投影层非线性多层感知器。然后, y_θ 和 y'_φ 分别经过 g_θ 和 g_φ 两组非线性多层感知器得到 z_θ 和 z'_φ 。对 z'_φ 进行停止梯度传播得到 $sg(z'_\varphi)$, 而 z_θ 则经过预测层 q_θ 传播得到 $q_\theta(z_\theta)$ 。最后, 使用 $sg(z'_\varphi)$ 和 $q_\theta(z_\theta)$ 进行损失计算, 反向传播更新 online 网络权重参数并依照 online 网络权重参数调整 target 网络权重参数。

网络中卷积自编码器采用 ResNet-50 网络框架^[30], 去除了网络顶端的全连接层分类器。投影层使用 3 层非线性多层感知器, 通过 3 个以 ReLU 激活函数和批量归一化操作隔开的全连接层, 将卷积自编码器提取的特征降维, 对网络输出的特征向量做 L2 正则化操作, 将投影特征向量的长度进行归一化后投影在投影空间, 即投影在一个长度为 1 的单位超球面上。预测层和投影层结构类似, 将提取的特征向量映射到单位超球面上, 同时使 online 网络和 target 网络不一致, 此时任何图片经过网络投影后, 在投影空间里面所有图像的映射都不会坍塌到同一个点, 避免产生模型坍塌现象, 学习不到有用的信息。损失函数使用均方差 (Mean Squared Error, MSE) 损失函数, 即:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2, \quad (2)$$

其中: x 和 y 表示两个特征矩阵, i 为其下标, n 为矩阵元素总数。通过最小化 online 网络和 target 网络映射在单位超球面上的距离来优化 online 网络权重参数。

通过损失函数计算梯度并反向传播, 更新

$$L = L_1 + L_2 = 4 - \frac{2 \cdot \langle \text{online}(v_1), \text{target}(v_2) \rangle}{\|\text{online}(v_1)\|_2 \cdot \|\text{target}(v_2)\|_2} + \frac{2 \cdot \langle \text{online}(v_2), \text{target}(v_1) \rangle}{\|\text{online}(v_2)\|_2 \cdot \|\text{target}(v_1)\|_2}, \quad (6)$$

其中: $\text{online}(v_1)$, $\text{online}(v_2)$ 分别为视图 1、视图 2 在 online 网络的输出特征向量, $\text{target}(v_1)$, $\text{target}(v_2)$ 分别为视图 1、视图 2 在 target 网络的输出特征向量。

online 网络的各层权重参数, 见式(3):

$$\theta \leftarrow \text{optimizer}(\theta, \nabla L_{\theta, \varphi}, \delta), \quad (3)$$

其中: θ 是 online 网络权重参数, δ 是学习率, optimizer 是梯度优化器, ∇L 是损失值的梯度。target 网络由于梯度停止操作, 无法通过梯度反向传播更新网络权重参数。取而代之, target 网络的权重参数会随着 online 网络的权重参数改变, 见式(4):

$$\varphi \leftarrow \tau\varphi + (1 - \tau)\theta, \quad (4)$$

其中: φ 是 target 网络的权重参数, τ 是超参数, 介于 0~1 之间, 这里取 $\tau=0.99$ 。

2.2.2 损失函数原理

BYOL 网络通过对输入图像使用两种不同的随机图像增强操作, 产生 2 张不同的视图, 将两张视图输入网络两个不同的分支, 最终将特征向量映射在单位超球面上。BYOL 网络认为同一张图片的两种不同的视图应该互为正例, 它们的特征向量映射在单位超球面上时应该尽量地靠近对方。因此, BYOL 网络的损失函数目标是 minimized 同一张图片两个不同视图特征向量映射在单位超球面上的距离。BYOL 的损失函数如下:

$$L_1 = \left\| \overline{q_\theta(z_\theta)} - \overline{z'_\varphi} \right\|_2^2 = 2 - \frac{2 \cdot \langle q_\theta(z_\theta), z'_\varphi \rangle}{\|q_\theta(z_\theta)\|_2 \cdot \|z'_\varphi\|_2}, \quad (5)$$

其中: $\overline{q_\theta(z_\theta)} = \frac{q_\theta(z_\theta)}{\|q_\theta(z_\theta)\|_2}$, $\overline{z'_\varphi} = \frac{z'_\varphi}{\|z'_\varphi\|_2}$, $\|\cdot\|_2$ 表示

L2 正则化, $\langle \cdot \rangle$ 表示向量点乘运算。

L_1 是余弦相似度的变形, 它的最小值相当于两个特征向量余弦相似度的最大值, 也就是说随着损失函数的缩小, 两个视图的特征向量在单位超球面上的映射之间的距离会越来越远。由于 online 和 target 两个网络分支不对称, 所以 BYOL 网络会交换两个图像增强后的视图, 使其沿另一个分支路进行前向传播, 计算损失值 L_2 。

所以 BYOL 网络的最终损失函数如下:

2.2.3 双模态通道维度连接

Liu^[31-32]、Zeng^[33]、Wang^[34] 和 Yin 等^[35] 的研究结果表明, CT 和 PET 图像对患者 EGFR 等相关基因突变、生物靶向治疗疗效的预测及动态评估

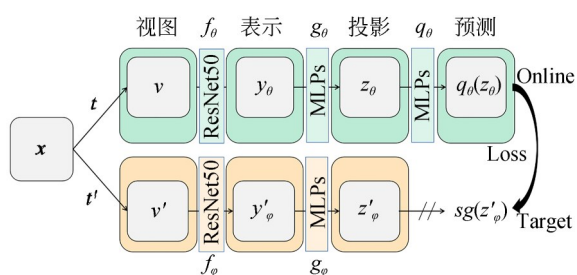


图1 网络结构框架

Fig. 1 Network structure frame

具有一定价值。从CT和PET图像中提取出来的图像纹理特征可以用来预测非小细胞肺癌患者EGFR的突变情况。这里将非小细胞肺癌患者肺部病灶区的CT和PET图像在通道维度上连接叠加作为网络的输入,将 $112 \times 112 \times 1$ 尺寸的图像矩阵在通道维度上连接,得到一个 $112 \times 112 \times 2$ 尺寸的新图像矩阵,作为网络的输入,见图2。

2.2.4 图像增强

BYOL网络通过对同一张图片采用两种不同的图像增强,产生两种视图,然后将两种视图分别输入网络的两个不同分支得到输出计算的损失值。由于这两个视图是由同一张图片变换而成,因此它们应该属于同一个实例,经过网络提取的特征向量映射在单位超球面上时,视图之间的距离应尽可能地小。然而,如果两个视图过

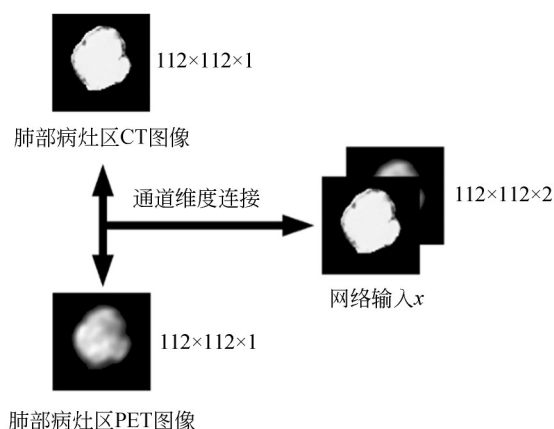


图2 CT, PET图像的通道连接

Fig. 2 Channel connection of CT and PET images

于相似,会出现模型坍塌现象,影响网络训练结果。因此,对比学习需要采用一种图像增强方式,使得同一张图片经过图像增强变换出来的两个视图在保持原实例特征的前提下尽量不相似。

本文从基础图像增强方法库中挑选出几种适合单通道灰度图像的图像增强方法(高斯模糊、水平翻转、垂直翻转、锐化和缩放后随机裁剪),如图3所示。从这几种随机增强库中每次随机选出不定数量且参数随机的图像进行组合。通过随机挑选得到的两个增强操作组会产生两个在保持原图像实例特征的前提下,尽可能不相似的视图。

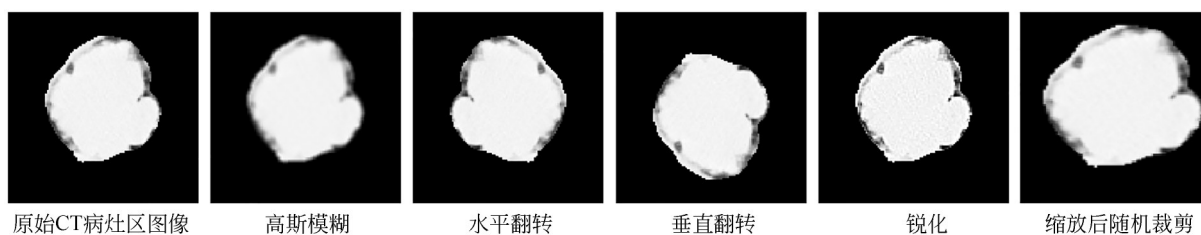


图3 图像增强结果

Fig. 3 Image augmentation results

2.2.5 网络实现

本文提出的方法分为预训练和任务网络训练两部分。在预训练阶段,将无标签数据集输入网络,经过200个Epochs的迭代不断优化网络权重参数,使网络学会将输入的样本进行分类,对比学习网络会缩小相似样本间的距离,扩大不相似样本间的距离,最终所有输入的数据样本被聚为两类:阴性和阳性。在任务网络训练阶段,将

少量含标签的数据集(仅使用20%标注数据)输入网络,并在网络顶部增加分类器,经过100个Epochs的迭代优化,得到最终训练好的模型。任务网络训练阶段因为有专家标注的阴性、阳性标签,可以为预训练阶段的模型分出来的两个类型确定阴性、阳性。具体实验参数如表1所示,预训练网络和训练任务网络都使用Adam梯度优化器,经过调试将学习率设置为0.0003,训练时的

Batch Size 设置为 35。预训练网络和训练任务网络的 Epoch 分别为 200 和 100。在训练阶段与测试阶段将 $112 \times 112 \times 1$ 大小的 PET 与 CT 图像融合,形成双通道 $112 \times 112 \times 2$ 的矩阵并输入网络进行训练及测试,详细参数见表 1。如图 4 所示, Loss 曲线经过多个 Epochs 的迭代最终达到收敛。

表 1 网络训练超参数

Tab. 1 Network training hyper-parameters

Hyper-parameter	Pre-train network	Task network
Learning-rate	0.000 3	0.000 3
Optimizer	Adam	Adam
Batch-size	35	35
Epoch	200	100
Decay-rate	0.9	0.9

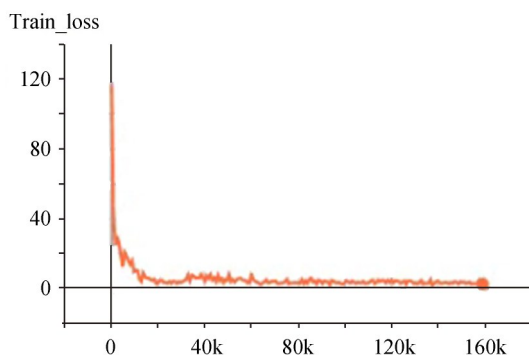


图 4 训练 Loss 曲线

Fig. 4 Training loss curve

2.2.6 评价指标

使用专家的手动标注作为基本事实,本文使用 ROC 曲线 (Receiver Operating Characteristic Curve) 以及曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC) 对网络进行定量评估^[36-37]。

ROC 曲线是基于混淆矩阵得出的。一个二分类模型的阈值可能设定为高或低,每种阈值的设定会得出不同的真正例率 (TPR) 和假正例率 (FPR),将同一模型每个阈值的 (FPR, TPR) 坐标都绘制在 ROC 空间里,就成为特定模型的 ROC 曲线。ROC 曲线横坐标为假正例率,纵坐标为真正例率。使用 ROC 曲线作为模型分类性能的评判标准有两个优点:(1)ROC 曲线简单、直

观,通过图示可观察分析学习器的准确性,并可用肉眼做出判断;ROC 曲线将真正例率和假正例率以图示方法结合在一起,可准确反映某种模型真正例率和假正例率的关系,是检测准确性的综合代表;(2)ROC 曲线不固定阈值,允许中间状态的存在,利于使用者结合专业知识权衡漏诊与误诊的影响,选择一个更加合适的阈值作为诊断参考值。

AUC 就是 ROC 曲线的下面积。在比较不同的分类模型时,AUC 值越大的分类器,分类准确率越高。

3 实验和结果分析

3.1 对比实验

实验使用由医院提供的 180 余名患者肺部 CT 和 PET 成像,对每个患者的 CT 和 PET 图像进行勾画操作,只保存患者肺部病灶区。将 CT 和 PET 图像成对保存,制成肺部非小细胞肺癌 EGFR 数据集。实验环境统一使用 NVIDIA GeForce TITAN V 显卡,Python 版本为 3.7,CUDA 版本为 10.2,所用框架为 Pytorch 1.10.1 版本。使用本文提出的网络获得基于非小细胞肺癌 EGFR 基因突变数据集上的预测结果,并与目前广泛应用的医学图像影学以及主流有监督卷积神经网络 VGG-16,ResNet-50,Inception v3 及无监督迁移学习 CAE 方法进行对比。实验结果如表 2 所示。

本文通过使用改进的 BYOL 网络进行自监督训练,使用无标签图像,即未通过专家标注的图像数据,迭代 200 个 Epochs 训练出一个 ResNet-50 预训练模型,再使用少量有标签图像 (20% 的已标注数据) 迭代 100 个 Epochs 微调预训练的网络模型,得到任务网络模型。图 4 为网络训练时的损失下降曲线。在不需要大量标记数据的情况下获得了 77% AUC,比传统的影像组学 (67% AUC) 的预测效果更好,还高于使用普通卷积神经网络的有监督方法,和目前比较主流的无监督迁移学习方法 (68% AUC)。虽然本文提出的方法 AUC 低于融入患者临床信息的 ResNet-50 网络,但是该方法是自监督训练,不需要大量的人工标注数据集,也不需要患者的大量临床信息特征,具有更大的发展

表 2 不同方法非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的预测 AUC

Tab. 2 Predicting AUC for EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer by different methods

Method	AUC
VGG-16+逻辑回归分类器+100% 标注数据集	0.66
影像组学+100% 标注数据集	0.67
CAE(无监督迁移学习)+20% 标注数据集	0.68
VGG-16+支持向量机分类器+100% 标注数据集	0.69
影像组学+临床数据+100% 标注数据集	0.70
VGG-16+全连接分类器+100% 标注数据集	0.72
临床信息+ResNet-50+随机森林分类器+100% 标注数据集	0.76
Inception v3+100% 标注数据集	0.82
临床信息+ResNet-50+支持向量机分类器+100% 标注数据集	0.84
临床信息+ResNet-50+逻辑回归分类器+100% 标注数据集	0.86
双模态 BYOL 对比学习+20% 标注数据集	0.77

潜力。其优势总结如下:(1)该方法预测得到的 AUC 高于传统影像组学及卷积神经网络的 AUC;(2)使用自监督学习,不需要大量人工标记数据,不需要患者的临床信息,更加便捷、节省成本;(3)使用对比学习方法,让相似的病灶区样本间距离缩短,不相似的病灶区样本间距离增大,学习到样本间的相似性,更好地进行分类预测。

3.2 消融实验

为了进一步探究网络结构对本文提出的基于双模态的改进 BYOL 对比学习网络的影响,本文通过一系列消融实验,分别探究了顶层分类器、投影层非线性 MLP 层数和双模态数据集的影响。

3.2.1 顶层分类器对性能的影响

本文在任务模型的输出部分分别使用了全连接层、支持向量机和随机森林 3 种分类器,实验结果见图 5。其中,全连接分类器的分类预测由全连接神经网络实现,以 ReLU 函数为激活函数,最后使用交叉熵损失函数进行损失计算;支持向量机分类器基于 1 024 维输入向量的线性核函数的 SVM 模型进行分类;随机森林分类器基于输入 1 024 维特征向量,使用随机森林和 L1 正则化进行分类。3 种分类器分别得到了 77% AUC,75% AUC,74% AUC。从表 3 可以看出,使用全连接分类器取得的实验结果略优于其他两种方法。

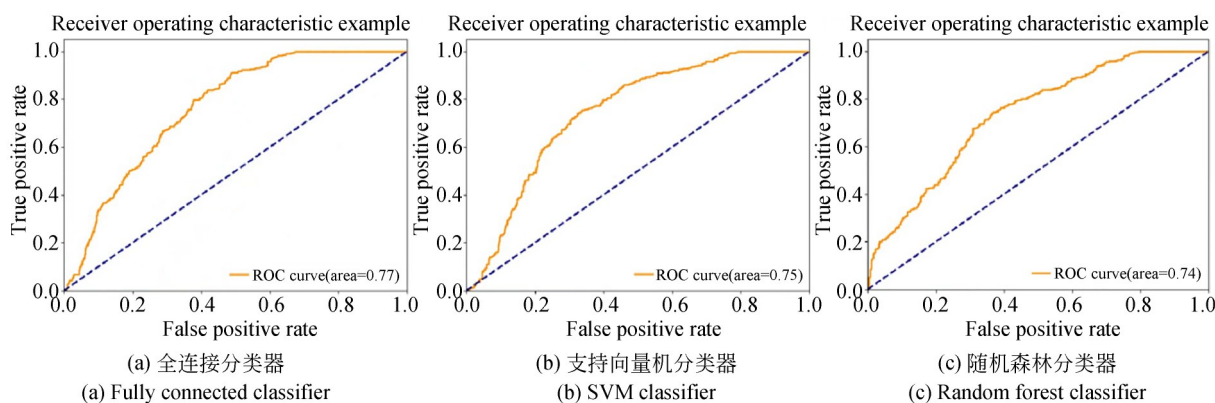


图 5 三种分类器预测 AUC

Fig. 5 AUC of three classifiers

表3 消融实验结果

Tab. 3 Ablation experiment results

模块	选择的模块											
双模态	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
2层投影层	✓	✓	✓				✓	✓	✓			
3层投影层				✓	✓	✓				✓	✓	✓
随机森林	✓			✓			✓			✓		
支持向量机		✓			✓			✓			✓	
全连接			✓			✓			✓			✓
AUC	0.72	0.73	0.74	0.74	0.75	0.77	0.68	0.68	0.70	0.70	0.71	0.75

注:加粗字体为最优值。

3.2.2 投影层非线性MLP层数对性能的影响

Chen T等^[23]和Chen X L等^[26]发现,通过增加投影层非线性MLP的层数可以有效提高对比学习网络模型分类准确率。而原始BYOL网络的投影层只有2层非线性MLP,因此实验投影层分别使用2层非线性MLP和3层非线性MLP训练出的模型进行分类。结果显示,3层非线性MLP训练出的模型得到了77% AUC,高于2层非线性MLP训练出的模型(74% AUC)。由此表明,通过增加投影层非线性MLP的层数可以有效地提高对比学习网络模型分类准确率。

3.2.3 双模态对性能的影响

已有研究表明^[31-37],CT和PET图像在预测非小细胞肺癌EGFR突变中具有一定的参考价值。本文将患者病灶区的CT图像和PET图像信息融合起来作为网络的输入。实验分别使用患者病灶区CT图像和PET图像的融合信息与只使用CT图像信息作为网络输入训练网络,最终分别得到了77% AUC和75% AUC。从实验结果可以看出,同时使用患者病灶区的CT图像和PET图像两个模态时可以得到更好的效果。

4 结论

本文基于改进BYOL的自监督非小细胞肺癌EGFR基因突变预测方法,以BYOL自监督对比网络为基础对其网络结构进行改进,加深了非线性MLP的层数,同时融合了CT和PET两个模态的图像数据,指导网络提取更有效的图像特征,提高预测准确度。本文所提的网络结构与方法最终得到了77% AUC,相对于传统的影像组学方法的分类结果提高了7% AUC,相对于有监督VGG-16网络的分类结果提高了5% AUC。在不需要大量专家手工标注数据集及大量患者临床数据的情况下(仅使用20%标注数据),该方法仅比融合了患者大量临床信息等数据的有监督网络低9% AUC,能够有效地指导医师无创且自动地根据患者的CT,PET图像判断是否发生非小细胞肺癌EGFR基因突变,从而帮助患者进行EGFR靶向治疗,展示了其辅助临床决策的潜力。

医学图像并不像普通图像那样包含大量场景,所以高级语义特征(如病灶区的形状、轮廓)以及低级语义特征(如病灶区的边缘、纹理)都很重要。后续的研究中,会继续关注跟随对比学习图像分类方面的最新进展,探究AUC更高的医学图像分类方法。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.

- ZHENG R SH, SUN K X, ZHANG S W, *et al.* Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(1): 19-28. (in Chinese)
- [4] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [5] BARR KUMARAKULASINGHE N, ZANWIJK NVAN, SOO R A. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Respirology*, 2015, 20(3): 370-378.
- [6] SHI Y K, WANG L, HAN B H, *et al.* First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study [J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28(10): 2443-2450.
- [7] 郑军, 谢贵元, 李姣, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的临床意义研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(14): 904-907.
- ZHENG J, XIE G Y, LI J, *et al.* Clinical significance of EGFR mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2014, 41(14): 904-907. (in Chinese)
- [8] BOELLAARD R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis [J]. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication*, Society of Nuclear Medicine, 2009, 50(Suppl 1): 11S-20S.
- [9] KUMAR R, XIU Y, YU J Q, *et al.* 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer [J]. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication*, Society of Nuclear Medicine, 2004, 45(12): 2058-2062.
- [10] KONINGS R, GOOL M HVAN, 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.
- [11] SHI X R, MENG X, SUN X D, *et al.* PET/CT imaging-guided dose painting in radiation therapy [J]. *Cancer Letters*, 2014, 355(2): 169-175.
- [12] 李嘉威, 李夏东, 陈雪琴, 等. CT 影像组学在肺癌诊治中应用的研究进展和问题探索[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(10): 904-908.
- LI J W, LI X D, CHEN X Q, *et al.* Research advances and obstacles of CT-based radiomics in diagnosis and treatment of lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2020, 23(10): 904-908. (in Chinese)
- [13] ZHANG L W, CHEN B J, LIU X, *et al.* Quantitative biomarkers for prediction of epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer [J]. *Translational Oncology*, 2018, 11(1): 94-101.
- [14] HU N, WANG G, WU Y H, *et al.* LDA-SVM-based EGFR mutation model for NSCLC brain metastases [J]. *Medicine*, 2015, 94(5): e375.
- [15] 胡丽霞, 江长思, 罗燕, 等. 基于机器学习的放射组学预测非小细胞肺癌 EGFR 基因突变 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(7): 1128-1131.
- HU L X, JIANG CH S, LUO Y, *et al.* Machine learning-based radiomics predicts EGFR Gene Mutation in non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Medical Imaging*, 2019, 29(7): 1128-1131. (in Chinese)
- [16] SHIRI I, MALEKI H, HAJIANFAR G, *et al.* PET/CT radiomic sequencer for prediction of EGFR and KRAS mutation status in NSCLC patients [C]. 2018 *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings*. November 10-17, 2018, Sydney, NSW, Australia. IEEE, 2018: 1-4.
- [17] 肖术明, 王绍举, 常琳, 等. 面向手写数字图像的压缩感知快速分类 [J]. *光学精密工程*, 2021, 29(7): 1709-1719.
- XIAO SH M, WANG SH J, CHANG L, *et al.* Compressive sensing fast classification for handwritten digital images [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2021, 29(7): 1709-1719. (in Chinese)
- [18] 吕晓琪, 吴凉, 谷宇, 等. 基于三维卷积神经网络的低剂量 CT 肺结节检测 [J]. *光学精密工程*, 2018, 26(5): 1211-1218.
- LÜ X Q, WU L, GU Y, *et al.* Detection of low dose CT pulmonary nodules based on 3D convolution neural network [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2018, 26(5): 1211-1218. (in Chinese)
- [19] WANG Y J, HUA X Y, WANG Y, *et al.* Mut-Detector: an EGFR activating mutation type classification method with a deep convolutional neural network [C]. 2020 *IEEE International Conference*

- on *Bioinformatics and Biomedicine*. December 16-19, 2020, Seoul, Korea (South). IEEE, 2020: 2386-2389.
- [20] SILVA F, PEREIRA T, MORGADO J, *et al.* EGFR assessment in lung cancer CT images: analysis of local and holistic regions of interest using deep unsupervised transfer learning[J]. *IEEE Access*, 2021, 9: 58667-58676.
- [21] MISRA I, MAATEN LVAN DER. Self-supervised learning of pretext-invariant representations [C]. 2020 *IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. June 13-19, 2020, Seattle, WA, USA. IEEE, 2020: 6706-6716.
- [22] OORD A V D, LI Y Z, VINYALS O. Representation learning with contrastive predictive coding [EB/OL]. 2018: *arXiv*: 1807.03748 [cs. LG]. <https://arxiv.org/abs/1807.03748>
- [23] CHEN T, KORNBLITH S, NOROUZI M, *et al.* A simple framework for contrastive learning of visual representations [EB/OL]. 2020: *arXiv*: 2002.05709 [cs. LG]. <https://arxiv.org/abs/2002.05709>
- [24] HE K M, FAN H Q, WU Y X, *et al.* Momentum contrast for unsupervised visual representation learning [C]. 2020 *IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. June 13-19, 2020, Seattle, WA, USA. IEEE, 2020: 9726-9735.
- [25] CARON M, MISRA I, MAIRAL J, *et al.* Unsupervised learning of visual features by contrasting cluster assignments [EB/OL]. 2020: *arXiv*: 2006.09882 [cs. CV]. <https://arxiv.org/abs/2006.09882>
- [26] CHEN X L, HE K M. Exploring simple Siamese representation learning [C]. 2021 *IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. June 20-25, 2021, Nashville, TN, USA. IEEE, 2021: 15745-15753.
- [27] GRILL J B, STRUB F, ALTCHÉ F, *et al.* Bootstrap your own latent: a new approach to self-supervised learning [EB/OL]. 2020: *arXiv*: 2006.07733 [cs. LG]. <https://arxiv.org/abs/2006.07733>
- [28] 慕晓冬,白坤,尤轩昂,等.基于对比学习方法的遥感影像特征提取与分类[J].*光学精密工程*, 2021, 29(9): 2222-2234.
- MU X D, BAI K, YOU X A, *et al.* Remote sensing image feature extraction and classification based on contrastive learning method[J]. *Opt. Precision Eng.*, 2021, 29(9): 2222-2234. (in Chinese)
- [29] SHIN H B, SHEEN H, LEE H Y, *et al.* Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) information conversion procedure for SUV calculation of PET scanners with different DICOM header information [J]. *Physica Medica*, 2017, 44: 243-248.
- [30] HE K M, ZHANG X Y, REN S Q, *et al.* Deep residual learning for image recognition [C]. 2016 *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. June 27-30, 2016, Las Vegas, NV, USA. IEEE, 2016: 770-778.
- [31] 刘佳珺,李彪. PET-CT在非小细胞肺癌EGFR分子靶向治疗疗效预测的应用价值[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(2): 189-192.
- LIU J J, LI B. Value of PET-CT in EGFR molecular targeting treatment in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2019, 39(2): 189-192. (in Chinese)
- [32] 刘寒冰,赵杰,胡春峰,等. PET/CT纹理分析在预测非小细胞肺癌EGFR基因突变中的应用[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(9): 1759-1763.
- LIU H B, ZHAO J, HU CH F, *et al.* The application of PET/CT combined texture analysis in predicting EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer [J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2020, 39(9): 1759-1763. (in Chinese)
- [33] 曾樊顺,于丽娟,马敬全,等. ¹⁸F-FDG PET/CT在预测非小细胞肺癌EGFR突变中的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(5): 787-790.
- ZENG F SH, YU L J, MA J Q, *et al.* Value of ¹⁸F-FDG PET/CT in predicting EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2019, 27(5): 787-790. (in Chinese)
- [34] 王云华,姜阳. ¹⁸F-FDG PET/CT显像评估非小细胞肺癌EGFR基因突变的研究现状[J]. *医学临床研究*, 2020, 37(7): 961-964.
- WANG Y H, JIANG Y. Assessment of EGFR gene mutations in non-small cell lung cancer by ¹⁸F-FDG PET/CT imaging [J]. *Journal of Clinical Research*, 2020(7):961-964. (in Chinese)
- [35] 尹国涛,徐文贵,李小凤. ¹⁸F-FDG PET/CT在非小细胞肺癌EGFR突变状态预测中的应用价值

[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(10): 623-626.

YIN G T, XU W G, LI X F. Application value of ^{18}F -FDG PET/CT in predicting EGFR mutation status in non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019, 39(10): 623-626. (in Chinese)

[36] PINSKY P. Re: Is the area under an ROC curve a

valid measure of the performance of a screening or diagnostic test? [J]. *Journal of Medical Screening*, 2014, 21(4): 219.

[37] WALD N J, BESTWICK J P. Is the area under an ROC curve a valid measure of the performance of a screening or diagnostic test? [J]. *Journal of Medical Screening*, 2014, 21(1): 51-56.

作者简介:



杨嘉楠(1996—),男,陕西西安人,硕士研究生,2018年于西北大学获得学士学位,主要从事计算机视觉及医学影像方面的研究。E-mail: 1050099318@qq.com

通讯作者:



曹欣(1989—),男,湖南常德人,副教授,2011年、2016年于西安电子科技大学分别获得学士、博士学位,研究领域包括医学图像分析和光学分子影像。E-mail: xin_cao@163.com

导师简介:



耿国华(1955—),女,山东莱西人,教授,博士生导师,2002年于西北大学获得博士学位,主要研究领域为智能信息处理,数据库与知识库,图像处理等。E-mail: ghgeng@nwu.edu.cn