

深度多尺度不变特征网络预测胶质瘤 1p/19q 缺失状态*

陈祈剑^{1,2}, 王黎^{1,2}, 郭顺超^{1,2,3}, 邓泽宇^{1,2}, 张健^{1,2}, 王丽会^{1,2}



¹(贵州省智能医学影像分析与精准诊断重点实验室(贵州大学 计算机科学与技术学院), 贵州 贵阳 550025)

²(贵州大学 计算机科学与技术学院, 贵州 贵阳 550025)

³(黔南民族师范学院 计算机与信息学院, 贵州 都匀 558000)

通信作者: 王丽会, E-mail: lhwang2@gzu.edu.cn

摘要: 准确预测胶质瘤染色体 1p/19q 的缺失状态对于制定合适的治疗方案和评估胶质瘤的预后有着重要的意义. 虽然已有研究能够基于磁共振图像和机器学习方法实现胶质瘤 1p/19q 状态的准确预测, 但大多数方法需要事先准确勾画肿瘤边界, 无法满足计算机辅助诊断的实际需求. 因此, 提出一种深度多尺度不变特征网络 (deep multi-scale invariant features-based network, DMIF-Net) 预测 1p/19q 的缺失状态. 首先利用小波散射网络提取多尺度、多方向不变特征, 同时基于深度分离转聚合网络提取高级语义特征, 然后通过多尺度池化模块对特征进行降维并融合, 最后在仅输入肿瘤区域定界框图像的情况下, 实现胶质瘤 1p/19q 状态的准确预测. 实验结果表明, 在不需要准确勾画肿瘤边界的前提下, DMIF-Net 预测胶质瘤 1p/19q 缺失状态的 AUC (area under curve) 可达 0.92 (95%CI=[0.91, 0.94]), 相比于最优的主流深度学习模型其 AUC 增加了 4.1%, 灵敏度和特异性分别增加了 4.6% 和 3.4%, 相比于最好的胶质瘤分类前沿模型, 其 AUC 与精度分别增加了 4.9% 和 5.5%. 此外, 消融实验证明了本文所提出的多尺度不变特征提取网络可以有效地提高模型的预测性能, 说明结合深度高级语义特征和多尺度不变特征可以在不勾画肿瘤边界的情况下, 显著增加对胶质瘤 1p/19q 缺失状态的预测能力, 进而为低级别胶质瘤的个性化治疗方案制定提供一种辅助手段.

关键词: 胶质瘤; 1p/19q; 深度学习; 小波散射; 多尺度不变特征

中图法分类号: TP181

中文引用格式: 陈祈剑, 王黎, 郭顺超, 邓泽宇, 张健, 王丽会. 深度多尺度不变特征网络预测胶质瘤 1p/19q 缺失状态. 软件学报, 2022, 33(12): 4559-4573. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6499.htm>

英文引用格式: Chen QJ, Wang L, Guo SC, Deng ZY, Zhang J, Wang LH. Deep Multi-scale Invariant Features-based Network for Predicting Status of 1p/19q in Glioma. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2022, 33(12): 4559-4573 (in Chinese). <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6499.htm>

Deep Multi-scale Invariant Features-based Network for Predicting Status of 1p/19q in Glioma

CHEN Qi-Jian^{1,2}, WANG Li^{1,2}, GUO Shun-Chao^{1,2,3}, DENG Ze-Yu^{1,2}, ZHANG Jian^{1,2}, WANG Li-Hui^{1,2}

¹(Key Laboratory of Intelligent Medical Image Analysis and Precise Diagnosis of Guizhou Province (College of Computer Science and Technology, Guizhou University), Guiyang 550025, China)

²(College of Computer Science and Technology, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

³(School of Computer and Information, Qiannan Normal University for Nationalities, Duyun 558000, China)

Abstract: Accurately predicting the status of 1p/19q is of great significance for formulating treatment plans and evaluating the prognosis of gliomas. Although there are some works which can predict the status of 1p/19q accurately based on magnetic resonance images and machine learning methods, they require to delineate the tumor contour preliminarily, which cannot satisfy the needs of computer-aided

* 基金项目: 国家自然科学基金 (62161004); 贵州省科学技术基金重点项目 (黔科合基础-ZK[2021] 重点 002); 中法“蔡元培”交流合作项目 (2018(No.41400TC)); 贵州省科学计划 (黔科合基础 [2020]1Y255); 贵州省教育厅青年项目 (黔教合 KY 字 [2016]321)

收稿时间: 2021-01-19; 修改时间: 2021-03-10, 2021-05-10; 采用时间: 2021-09-27; jos 在线出版时间: 2021-10-20

diagnosis. To deal with this issue, this work proposes a novel deep multi-scale invariant features-based network (DMIF-Net) for predicting 1p/19q status in glioma. Firstly, it uses the wavelet-scattering network to extract multi-scale and multi-orientation invariant features, and deep split and aggregation network to extract semantic features. Then, it reduces the feature dimensions using a multi-scale pooling module and fuses these features with concatenation. Finally, with inputting the bounding box of the tumor region it can predict the 1p/19q status accurately. The experimental results illustrate that, without requiring to delineate the tumor region accurately, the AUC predicted by DMIF-Net can reach 0.92 (95%CI=[0.91, 0.94]). Compared with the best deep learning model, the AUC, sensitivity, and specificity increased by 4.1%, 4.6%, and 3.4%, respectively. Compared with the state-of-the-art models on glioma, AUC and accuracy have increased by 4.9% and 5.5%, respectively. Moreover, the ablation experiments demonstrate that the proposed multi-scale invariant feature extraction module can promote effectively the 1p/19q prediction performance, which verify that combining the semantic and multi-scale invariant features can significantly increase the prediction accuracy for 1p/19q status without knowing the boundaries of tumor region, providing therefore an auxiliary means for formulating personalized treatment plan for low-grade glioma.

Key words: Glioma; 1p/19q; deep learning; wavelet scattering; multi-scale invariant feature

神经胶质瘤 WHO II 级以及 III 级 (世界卫生组织, world health organization, WHO) 是常见的成人中枢神经系统肿瘤, 根据组织学诊断可划分为弥漫浸润性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤与少突星形细胞瘤^[1]. 研究发现, 针对同一类别的低胶质瘤, 分子类型不同会导致其预后有很大差异^[2-5]. 因此, WHO 提出了结合肿瘤基因型和组织学检测的胶质瘤分类新标准, 通过检测异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 基因突变和染色体 1p/19q 缺失状态, 来确定合适的治疗方案, 进而提高胶质瘤的预后效果. 目前确定 1p/19q 状态的金标准是通过手术进行取样活检, 然后进行荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)^[6]来识别染色体缺失. 但因胶质瘤位置的特殊性, 取样活检的难度和风险较大. 因此, 若能通过其他无侵入方式在治疗前实现胶质瘤的 1p/19q 状态的准确预测, 将为胶质瘤治疗方案的制定提供一种辅助手段. 一些研究表明, 磁共振图像或正电子发射断层扫描图像可以用于 1p/19q 状态预测^[7-10], 为非侵入式 1p/19q 检测提供了一种辅助手段, 然而其准确率和速度取决于医生的临床经验, 如何使用影像分析技术, 克服对临床经验的依赖, 提高影像检测 1p/19q 缺失状态的精度和速度是待解决的关键问题.

2012 荷兰学者 Lambin 提出影像组学概念^[11], 认为医学影像中提取出来的高通量特征可以定量的表达肿瘤的性质. 在此基础上, Han 等人^[12]用影像组学方法从胶质瘤 T2 加权图像 (T2-weighted images, T2W) 中提取 64 个影像特征进行胶质瘤 1p/19q 缺失状态预测, 在测试集上 AUC 可达 0.76, 证实了基于影像特征预测胶质瘤分子性质的可行性. 由于不同模态数据能反映不同的信息, Shofty 等人^[13]同时从流体衰减反演恢复图像 (fluid-attenuated inversion recovery images, FLAIR)、T2 和 T1 加权图像中提取包括大小、位置和纹理在内的 152 个影像特征来进行胶质瘤的分子分型预测, 在测试集上得到了 0.87 的 AUC. Lu 等人^[14]同样应用影像组学方法提取多模态图像特征, 基于统计学方法进行特征筛选后, 预测胶质瘤 1p/19q 共缺失状态, 在测试集上精度为 0.8. 上述研究证明了多模态影像预测胶质瘤分子分型的优越性.

尽管影像组学已经取得了一定的成果, 但影像组学特征受限于人工定义, 缺乏一些高级语义特征导致其精度很难再进一步提升. 由于卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 学习的特征能够在一定程度上克服人工定义特征的局限性, 研究人员尝试将 CNN 应用到 1p/19q 缺失状态的预测中. Akkus 等人^[15]将多模态数据集中包含肿瘤的所有切片混合在一起进行数据集划分, 并基于多尺度输入的卷积神经网络预测 1p/19q 状态, 在测试集上精度可达 0.87. González 等人^[16]提出了一个基于 InceptionV3 架构的卷积神经网络用于胶质瘤分子分型预测, 使用同样的数据集划分方法, 在测试集上将 AUC 提高到 0.94. 这些结果证实了卷积神经网络在胶质瘤分子分型预测上的有效性. 但考虑到混合切片划分数据的不合理性, 研究学者提出按病人划分数据集. 如 Ge 等人^[17]提出一种新的多流深度卷积神经网络架构, 提取和融合单个病人的多模态特征, 同时预测胶质瘤分级以及分子分型, 其 1p/19q 缺失状态的预测精度可达 0.894. 可以看出, 无论是按切片还是病人级别进行数据集划分, 与传统影像组学方法对比, 深度学习均能进一步提升 1p/19q 缺失状态的预测能力.

虽然上述方法已经在胶质瘤 1p/19q 缺失状态预测中取得了较高的精度, 但大多是在已知肿瘤病灶区域的前提下获得的. 肿瘤区域勾画的准确度取决于临床医生的经验, 并且耗时耗力. 如何在不勾画 ROI 的情况下, 仍能够

从输入图像中有效的提取特征, 实现胶质瘤分子分型的准确预测是目前研究的难点^[18-21]. 为了解决这一问题, 本文提出一种基于多尺度不变特征的胶质瘤分子分型预测网络, 采用包含最大肿瘤的最小区域图像块作为输入, 融合小波散射网络和深度残差网络, 同时提取多尺度、多方向不变特征和高级语义特征, 以提高胶质瘤 1p/19q 的预测性能.

本文首先介绍本文所用的数据集、网络模型结构、网络实验参数以及训练过程, 并给出性能评价指标. 然后, 展示实验结果, 并对结果展开讨论. 最后, 对全文进行总结, 阐述本文工作中遇到的问题及未来可做的改进.

1 材料与方方法

1.1 数据描述及预处理

本文所用数据集来自于肿瘤影像档案 (the cancer imaging archive, TCIA) 公开数据集^[22], 共包括 358 个 WHO II 级以及 III 级病人的多模态磁共振图像数据. 本文按以下标准进行数据筛选: 有可用的 1p/19q 状态信息; 没有显著的头部运动或伪影; 同时具有 T1 对比度增强 (T1-contrast enhanced, T1C) 和 T2W 图像. 最终共纳入 267 名受试者进行后续模型训练和分析.

由于该数据集来自多家医院, 为减少成像设备和成像参数对预测结果的影响, 在模型训练前对数据集进行如下预处理: 首先使用 Matlab 2018a 将同一患者的 T2W 模态图像配准到对应的 T1C 模态图像上, 接着使用 N4 偏差校正消除低频强度不均匀性^[23,24]. 然后应用 FSL^[25]中的 BET 方法分割大脑区域以减少头骨区域对图像的影响. 同时采用 Z-score 对每个病人图像进行标准化, 即将单张切片强度减去整个病人图像强度的平均值, 然后除以整个病人图像强度的标准差来处理每张切片. 随后, 由经验丰富的医生选择包含肿瘤切片并绘制肿瘤区域的定界框, 如图 1 所示. 这相对于详细勾画肿瘤边界节省很多时间, 更符合计算机辅助诊断的实际需求. 最后按病人随机在正例 (1p/19q 共缺失, 126 人) 和负例 (1p/19q 非共缺失, 141 人) 数据集中分别选择 1/4, 形成测试集, 其余的组合在一起作为训练集. 最终本文选择 201 例为训练集 (共缺失: 非共缺失=95:106), 66 例为测试集 (共缺失: 非共缺失=31:35). 其具体的临床信息由表 1 给出.

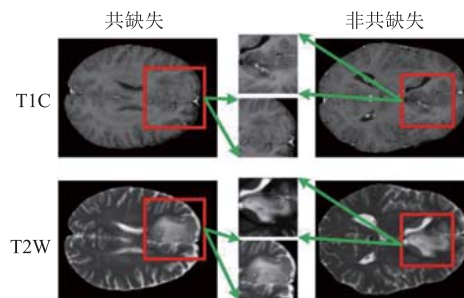


图 1 肿瘤区域定界框示意图

1.2 1p/19q 染色体状态预测模型

使用包含正常组织区域的图像块做输入时, 要求网络提取的特征能够克服正常组织区域的干扰, 有效地区分具有不同 1p/19q 状态的肿瘤区域图像的异质性. 鉴于多尺度不变特征在表达图像异质性上的优势^[26], 本文设计了一种新的基于深度多尺度不变特征的分类神经网络模型 (DMIF-Net), 利用多模态影像数据, 结合深度卷积网络提取的高级语义特征和小波散射网络提取的多尺度、多方向不变特征来提高 1p/19q 状态的预测能力. 其总体框架如图 2 所示. 将多模态影像数据 X_{T1C} , X_{T2W} 输入到两个具有相同结构但具有不同网络参数的 DMIF-Net 中, 利用各自的损失进行训练, 以保证不同模态图像提取特征的多样性.

DMIF-Net 由 DF-Net (deep feature extraction net) 和 MI-Net (multi-scale invariant feature extraction net) 组成, 其中 MI-Net 主要负责提取多尺度、多方向不变特征, 首先经过小波散射网络提取多尺度、多方向不变特征, 然后经

过多尺度融合和多尺度池化模块提取多尺度不变语义特征,最后输入至分类器,利用交叉熵损失单独训练 MI-Net,直到达到最优. DF-Net 用来提取高级语义特征,利用卷积块和深度残差分组卷积块提取高级语义特征,经过融合降维模块和多尺度特征池化块对分组卷积得到的高级语义特征进行融合和降维,最后利用交叉熵损失单独训练 DF-Net,以使参数达到最优.

表 1 受试者的临床特征

分类	训练集 (病例数=201, 切片数=2767)		测试集 (病例数=66, 切片数=937)		P	
	共缺失 (病例数=95)	非共缺失 (病例数=106)	共缺失 (病例数=31)	非共缺失 (病例数=35)		
组织学	星形细胞瘤	3 (3.2%)	28 (26.4%)	2 (6.5%)	17 (48.6%)	0.169 2
	少突胶质细胞瘤	48 (50.5%)	25 (23.6%)	18 (58.0%)	4 (11.4%)	
	少突星形细胞瘤	44 (46.3%)	51 (48.1%)	11 (35.5%)	14 (40.0%)	
	缺失	0	2 (1.9%)	0	0	
WHO 分级	II 级	62 (62.3%)	64 (60.4%)	14 (45.2%)	14 (40.0%)	0.298 3
	III 级	33 (34.7%)	40 (37.7%)	17 (54.8%)	21 (60.0%)	
	缺失	0	2 (1.9%)	0	0	

注: P 代表不同临床特征在训练集以及测试集之间的统计差异

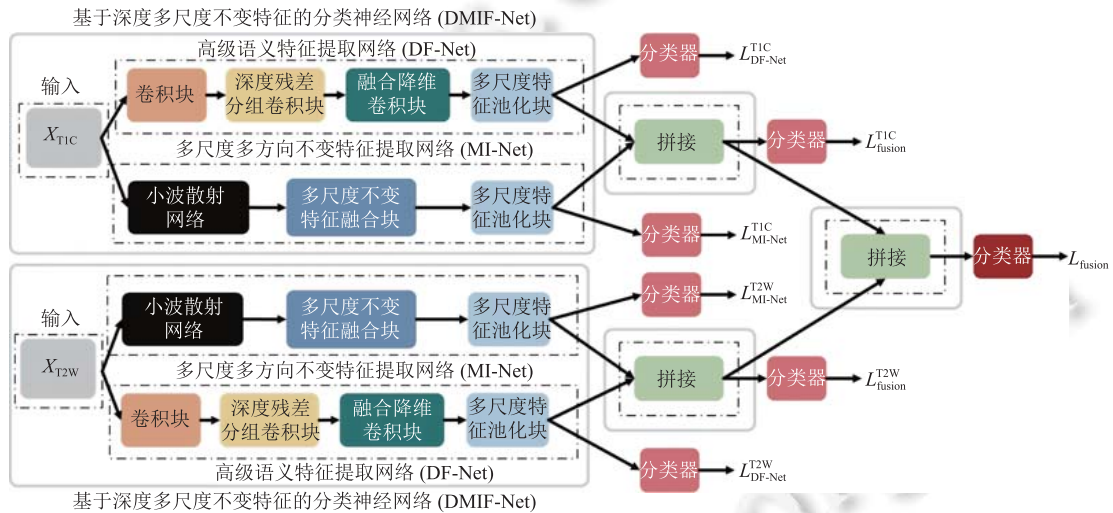


图 2 DMIF-Net 的总体框架图

为了进一步优化分类结果,利用训练好的 MI-Net 以及 DF-Net 提取特征,并对特征进行拼接,输入至分类器,微调 MI-Net 和 DF-Net,以达到最优的分类结果.同时,为了充分利用多模态图像信息,利用训练好的 DMIF-Net 分别提取 T1C 和 T2W 图像特征,通过拼接融合不同模态的特征,输入至分类器,微调模型参数,改进分类精度.下面分别对每个模块具体的网络结构进行详细的阐述.

1.2.1 深度高级语义特征提取网络 DF-Net

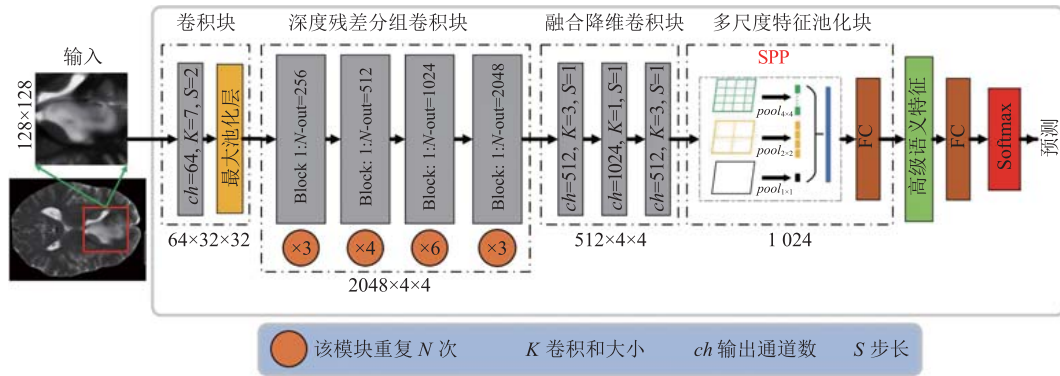
深度高级语义特征提取网络 (DF-Net) 以 ResNeXt^[27] 的网络结构为基本框架,其网络结构如图 3(a) 所示,主要由卷积块,深度残差分组卷积块,融合降维卷积块以及多尺度池化卷积块组成.其中卷积块用来提取图像的基本特征.为了增加高级语义特征的提取能力,在深度残差分组卷积块中堆叠了多个分离转聚合模块 Block1,具体结构如图 3(b) 所示.其思想是将输入数据分组,每组经过不同的网络进行变换,最后再将变换的结果进行融合.令输入图像为 x ,其通道数为 n_{ch} ,首先经过 1×1 的卷积得到 n_{ch1} 个特征图,记为 $f_i, i = 1, 2, \dots, n_{ch1}$,然后采用分组卷积的思想,将 n_{ch1} 个特征图分为 32 组,记为 $f_{gk}, k = 1, 2, \dots, 32$,每组各 $n_{ch1}/32$ 个通道,分别对其进行 3×3 的卷积操作,最后将

32 组特征级联, 并通过 1×1 卷积对分组卷积结果进行聚合得到输出特征 f_{out} :

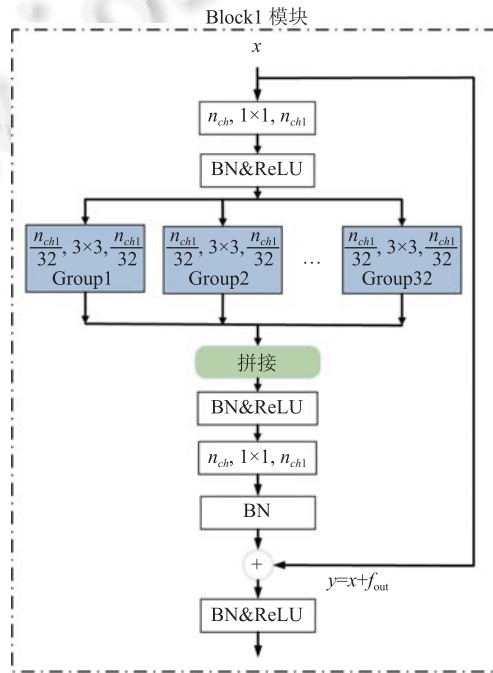
$$f_{out} = \text{conv}_{1 \times 1}^{ch=n_{ch}} [(\text{conv}_{3 \times 3}^{ch=n_{ch1}}(f_{g1}), \text{conv}_{3 \times 3}^{ch=n_{ch1}/32}(f_{g2}), \dots, \text{conv}_{3 \times 3}^{ch=n_{ch1}/32}(f_{g32})] \quad (1)$$

其中, $[\cdot]$ 代表拼接操作, conv 代表卷积操作. 为了防止梯度消失, 在输入特征与输出特征之间引入残差连接, 最终分离转聚合模块的输出 y 为:

$$y = x + f_{out} \quad (2)$$



(a) 深度高级语义特征提取网络结构



(b) Block1 模块的网络结构

图 3 DF-Net 的网络结构

这种多组学习的特征可以相互补充, 增加了特征的表达能力. 为了更好地融合不同分组卷积得到的高级语义特征, 采用具有 3 个卷积堆叠的融合降维模块对特征进行融合, 并降低特征通道数目.

融合的高级语义特征图需要转换为特征向量来进行类别预测, 常采用全局平均池化来实现这一目的, 但全局平均池化仅关注特征图的全局信息, 弱化了特征图中相邻图像块对模型预测性能的贡献. 故本文提出多尺度特征

池化模块, 利用空间金字塔池化 (spatial pyramid pooling, SPP)^[28]代替全局平均池化, 通过扁平化和拼接操作, 形成同时具有全局和局部特征信息的特征向量. 令多尺度池化模块输入的特征图为 f_{in} , 其图像大小为 $a \times a$, 则输出特征向量 f_{vect} 为:

$$f_{vect} = [\underbrace{flatten(pool_{1 \times 1}(f_{in}))}_{k=[a/1], s=[a/1]}, \underbrace{flatten(pool_{2 \times 2}(f_{in}))}_{k=[a/2], s=[a/2]}, \underbrace{flatten(pool_{4 \times 4}(f_{in}))}_{k=[a/4], s=[a/4]}] \quad (3)$$

其中, $pool_{n \times n}$, $n = 1, 2, 4$ 代表池化操作, 且池化后图像大小为 $n \times n$, 池化滑窗大小 $k = \lceil a/n \rceil$, 步长 $s = \lfloor a/n \rfloor$, 其中 $\lceil \cdot \rceil$ 和 $\lfloor \cdot \rfloor$ 分别表示向上取整和向下取整操作. 最后池化特征通过全连接层和 Softmax 激活层实现分类预测.

1.2.2 多尺度多方向不变特征提取网络 MI-Net

多尺度多方向不变特征提取网络 MI-Net 主要学习图像中的多尺度多方向不变信息. 主要由小波散射网络^[29,30]、多尺度不变特征融合块以及多尺度特征池化块组成, 其具体结构如图 4(a) 所示.

小波散射网络通过散射传播算子可以提取多尺度多方向不变特征. 假设输入图像为 x , 则散射传播算子 U 可以表示为:

$$U = \begin{bmatrix} U_0 = |x * \psi_{j_0, r}| \\ U_1 = |U_0 * \psi_{j_1, r}| \\ \vdots \\ U_m = |U_{m-1} * \psi_{j_m, r}| \end{bmatrix} \quad (4)$$

其中, $\psi_{j_m, r}(u) = 2^{-2j} \psi(2^{-j} r^{-1} u)$ 表示第 m 阶小波散射中小波函数的平移, 缩放和旋转. 缩放因子 j 满足 $0 \leq j \leq J$, J 代表最大缩放尺度; $r = 2\pi l/L$ 表示小波函数的旋转角度, L 代表最大旋转数, $l = 0, 1, \dots, L$; m 是小波散射阶数, 代表对图像高频分解的次数; $*$ 表示卷积运算. 从散射传播算子中提取的局部平移和形变不变特征可以表示为:

$$S = \begin{bmatrix} S_0 = x * \phi_J \\ S_1 = U_0 * \phi_J \\ \vdots \\ S_m = U_{m-1} * \phi_J \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_0 = x * \phi_J \\ S_1 = |x * \psi_{j_0, r}| * \phi_J \\ \vdots \\ S_m = |\dots |x * \psi_{j_0, r}| * \psi_{j_1, r}| \dots * \psi_{j_{m-1}, r}| * \phi_J \end{bmatrix} \quad (5)$$

其中, $\phi_J(u) = 2^{-2J} \phi(2^{-J} u)$ 表示尺度函数, 其中, $\phi(u) = e^{-u^2/2\sigma^2}$ 为高斯函数, 用于提取原始图像以及散射传播因子的平均信息.

定义 $P_{j,r}$ 为尺度为 j , 方向为 r 的小波散射路径. 当最大小波分解尺度 $J = 2$, 最大散射阶数 $M = 2$, 最大散射方向数 $L = 8$, 即方向 $r = \left[0, \frac{\pi}{4}, \frac{2\pi}{4}, \frac{3\pi}{4}, \frac{5\pi}{4}, \frac{5\pi}{4}, \frac{6\pi}{4}, \frac{7\pi}{4}\right]$ 时, 一个图像块对应的小波散射分解如图 4(b) 所示. 其中蓝色、红色和绿色实线分别表示第 0 阶、第 1 阶和第 2 阶散射传播路径, 其对应的散射传播算子分别为:

$$\begin{cases} U_0 = \sum_r U_0(P_{0,r}) + \sum_r U_0(P_{1,r}) \\ U_1 = \sum_{r_0} \sum_{r_1} U_1(P_{0,r_0}, P_{1,r_1}) \\ U_2 = \sum_{r_0} \sum_{r_1} \sum_{r_2} U_2(P_{0,r_0}, P_{1,r_1}, P_{2,r_2}) \end{cases} \quad (6)$$

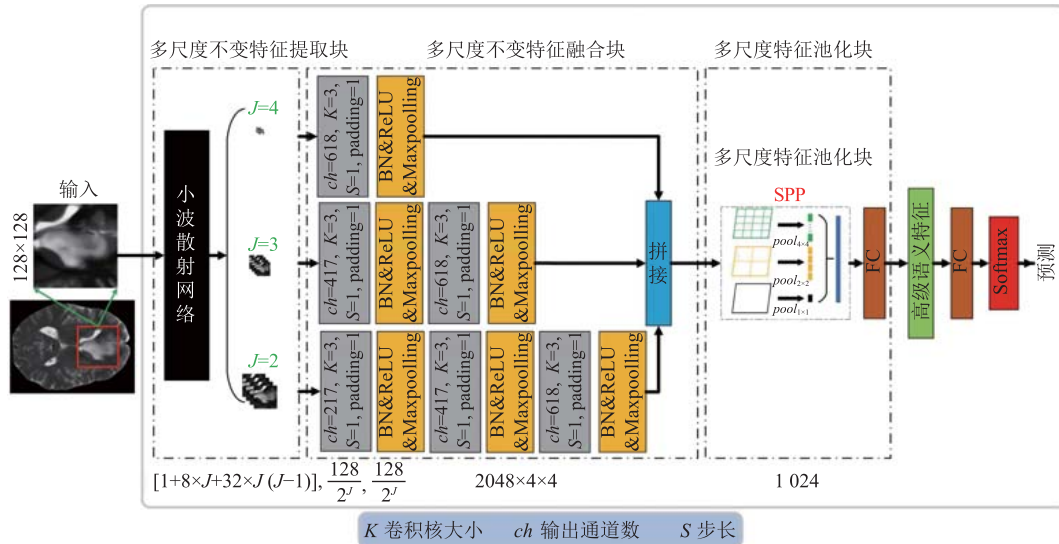
其中, $r_0 = r_1 = r_2 = r$,

$$\begin{cases} U_0(P_{0,r}) = |x * \psi_{0,r}| \\ U_0(P_{1,r}) = |x * \psi_{1,r}| \\ U_1(P_{0,r_0}, P_{1,r_1}) = ||x * \psi_{0,r_0}| * \psi_{1,r_1}| \\ U_2(P_{0,r_0}, P_{1,r_1}, P_{2,r_2}) = |||x * \psi_{0,r_0}| * \psi_{1,r_1}| * \psi_{2,r_2}| \end{cases} \quad (7)$$

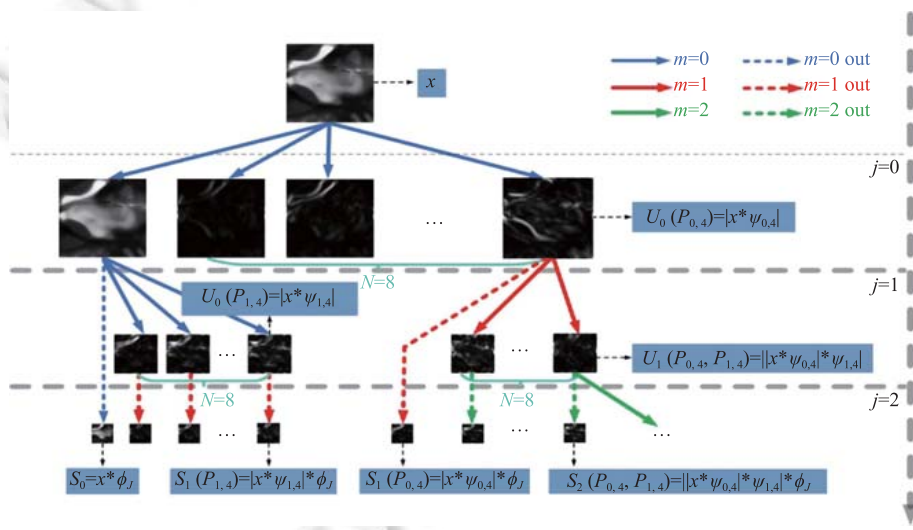
根据公式 (5), 第 0 阶, 第 1 阶和第 2 阶散射输出如图 4(b) 中的蓝色、红色、绿色虚线所示, 表达式为:

$$\begin{cases} S_0 = x * \phi_J \\ S_1 = \sum_r U_0(P_{0,r}) * \phi_J + \sum_r U_0(P_{1,r}) * \phi_J \\ S_2 = \sum_{r_0} \sum_{r_1} U_1(P_{0,r_0}, P_{1,r_1}) * \phi_J \end{cases} \quad (8)$$

目前基于小波散射的研究均是基于单一尺度的, 为了提高分类精度, 本文引入多尺度小波散射网络来提取多尺度、多方向的不变特征. 即利用 $J=2, J=3, J=4$ 提取不同大小的特征^[31], 如图 4(a) 所示.



(a) MI-Net 网络结构图



(b) 二阶小波散射网示意图

图 4 MI-Net 的总体框架图

为了有效融合不同尺度的不变特征, 并保证融合过程中不同尺度不变特征权重的一致性, 即使得融合特征不偏向于某一个尺度, 在多尺度特征融合模块中 (图 4(a)), 分别采用不同感受野的卷积对不同尺度的小波散射特征图进行操作, 得到相同通道、相同大小的特征图, 通过拼接进行融合. 最后使用多尺度特征池化模块对特征图进行

向量化,即利用空间金字塔层代替全局平均池以同时保留全局和局部特征信息.同 DF-Net 一样,为了使得 MI-Net 能够提取有利于分类的多尺度不变特征,利用全连接层加 Softmax 激活函数单独训练 MI-Net 进行分类预测,从训练好的 MI-Net 中提取多尺度不变信息.

1.3 实验参数及训练策略

本文实验使用 PyTorch 框架,在 NVIDIA Tesla V100 GPU 上进行训练和测试.所有实验均采用相同的训练集和测试集,输入网络的图像块大小被调整为 128×128 .为了防止过拟合,在训练过程中,引入随机旋转、平移、剪切、缩放、翻转、高斯噪声、瑞利噪声以及修改亮度、对比度和饱和度等数据增强操作.模型中卷积层和全连接层均采用均匀分布进行初始化.训练统一使用 Adam 优化器^[32],其 $\text{betas} = (0.99, 0.999)$,初始学习率 $lr = 0.001$, $\text{BatchSize} = 64$, $\text{Epoch} = 150$.DF-Net 和 MI-Net 单独训练以及联合训练时的损失函数均为二值交叉熵.学习率的优化策略采用了 ReduceLROnPlateau 思想,即当网络的评价指标超过最大容忍次数 Patience 次不再提升时,自适应降低网络的学习率,本文中所有实验的 $\text{Patience} = 5$.具体的训练策略如算法 1 所示.

算法 1. 模型训练策略.

输入:

初始化模型

$\text{Data}_{\text{all}} = [\text{Data}_{\text{T1C}}, \text{Data}_{\text{T2W}}]$

超参数: $lr=0.001, lr2=0.0001, lr3=0.00001,$

$\text{BatchSize}=64, \text{Epoch}=150$

训练单模态:

For Data in Data_{all}

For $i=1: \text{Epoch}$

For $j=1: \text{len}(\text{Data})$

训练 DF-Net: $w_{\text{DF-Net}}^{\text{T1C or T2W}} = w_{\text{DF-Net}}^{\text{T1C or T2W}} - lr \partial(L_{\text{DF-Net}}^{\text{T1C or T2W}} / \partial w_{\text{DF-Net}}^{\text{T1C or T2W}})$

训练 MI-Net: $w_{\text{MI-Net}}^{\text{T1C or T2W}} = w_{\text{MI-Net}}^{\text{T1C or T2W}} - lr(\partial L_{\text{MI-Net}}^{\text{T1C or T2W}} / \partial w_{\text{MI-Net}}^{\text{T1C or T2W}})$

加载不同模态下训练好的 DF-Net 以及 MI-Net 模型:

For Data in Data_{all}

For $i=1: \text{Epoch}$

For $j=1: \text{len}(\text{Data})$

训练 DMIF-Net: $w_{\text{fusion}}^{\text{T1C or T2W}} = w_{\text{fusion}}^{\text{T1C or T2W}} - lr2(\partial L_{\text{fusion}}^{\text{T1C or T2W}} / \partial w_{\text{fusion}}^{\text{T1C or T2W}})$

训练多模态:

加载不同模态下训练好的 DMIF-Net:

$\text{Data} = \text{Data}_{\text{T1C}} \& \text{Data}_{\text{T2W}}$

For $i=1: \text{Epoch}$

打乱数据集

For $j=1: \text{len}(\text{Data})$

训练多模态 DMIF-Net: $w_{\text{fusion}} = w_{\text{fusion}} - lr3(\partial L_{\text{fusion}} / \partial w_{\text{fusion}})$

输出:

分类结果, 单模态特征, 多模态特征

1.4 评价指标

本文采用精度、灵敏度、特异度、阴性预测率、阳性预测率以及曲线下面积 (area under curve, AUC) 来评估模型对 1p/19q 状态的预测性能. AUC 需要根据受试者曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 进行计算,

是分类模型常用的度量指标. 其主要度量的是模型在不同阈值下能否有效区分正例和负例, 较大的 AUC 表示模型受阈值的影响较小, 从而反映模型在高精度的情况下, 也较为稳定. 在模型预测中, 对于真实值是正例且模型预测同样为正例的情况称为 TP (true positive); 真实值是正例, 而模型预测为负例时称为 FN (false negative); 真实值是负例, 模型预测为正例时称为 FP (false positive); 真实值是负例且模型预测为负例时称为 TN (true negative). 统计 TP , TN , FN 和 FP 情况下的样本数量, 可以计算上述定量指标, 即精度 = $(TP + TN)/(TP + FN + FP + TN)$, 特异度 = $TN/(FP + TN)$, 灵敏度 = $TP/(TP + FN)$, 阴性预测率 = $TN/(FN + TN)$, 阳性预测率 = $TP/(TP + FP)$. 其中, 精度主要衡量的是模型能在总样本中正确预测出多少样本; 灵敏度和特异度分别代表在所有被预测为正或负的样本中实际为正或负的样本的概率; 阴性预测率和阳性预测率则衡量模型预测的类别中, 有多少是确实属于这一类的. 以上 6 个量化评价指标越高代表模型的预测性能越好.

2 实验结果及分析

2.1 对比实验结果及分析

为了验证本文所提模型在不勾画肿瘤边界区域, 仅输入肿瘤区域界定框图像时对 1p/19q 共缺失状态的预测性能, 分别与主流的深度学习模型 VGG19^[33], ResNet^[34], InceptionV4^[35], DenseNet^[36], NASNet^[37] 以及一些前沿的胶质瘤分级预测模型^[17,38,39] 进行对比. 其中, 对于前沿的胶质瘤分级预测模型, 其参数设置与原论文保持一致; 对于主流的深度学习模型, VGG 的参数设置与 VGG19 相同, ResNet 采用了 ResNet34 的参数设置, DenseNet 的参数设置与 DenseNet121 模型相同, NASNet 的参数设置参见 NASNet-A (6 @ 4032). 所有的对比方法均使用了同样的训练策略.

图 5 为不同模型在测试集上预测 1p/19q 的 ROC 曲线 (黑色虚线除外, 代表本文模型在训练集上的 ROC 曲线), 表 2 给出了对应的量化结果. 对比 DMIF-Net 在训练集和测试集上的 ROC 曲线以及定量参数评价结果, 可以看出, DMIF-Net 在训练集以及测试集上的预测精度分别为 0.9093 以及 0.8858, 没有出现拟合的现象, 可以保证后续对比量化结果的可靠性. 与其他模型对比发现, 在使用仅具有单尺度输入的 CNN 模型中, NASNet 的灵敏度和 AUC 最高, 但仍不及本文所提出的多尺度不变特征输入模型 DMIF-Net, 其精度和 AUC 可达 0.8858 和 0.9249, 相比于 VGG、ResNet、InceptionV4、DenseNet、NASNet、Anaraki 等人^[38]、Chang 等人^[39] 以及 Ge 等人^[17] 的方法, 其 AUC 分别提高了 7.1%、5.8%、7.1%、4.6%、4.1%、4.5%、4.9% 和 4.4%, 使用 DeLong 检验计算其对应的 P 值, 同时使用了 Bonferroni 进行矫正, 结果表明本文模型与上述模型在统计学上均具有显著差异 ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P < 0.0001$, $P = 0.0089$). 证实了本文模型在 1p/19q 缺失状态预测方面的优越性.

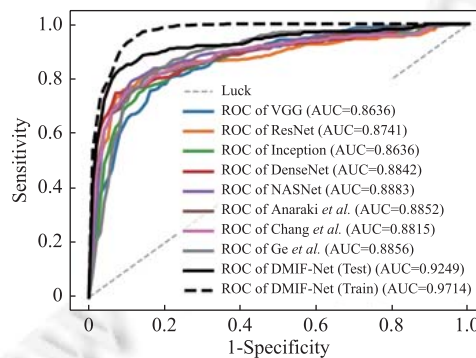


图 5 不同模型 ROC 曲线对比

此外, 从表 2 中可以发现, DMIF-Net 由于增加了多尺度不变特征以及多尺度池化能更好地关注到图像细节, 在正负例样本上的表现较为稳定, 其灵敏度和特异性比第 2 好的模型 NASNet 分别增加了 4.6% 和 3.4%. 虽然

DenseNet 在特异度上略高于 DMIF-Net, 但其特异度与灵敏度的差异较大, 对胶质瘤分子类型的预测较不均衡. 对于临床预测任务来说, 特异度高代表着误检的数量低, 灵敏度高代表着漏检的数量低.

实验结果表明, 所提出的网络在进一步减少漏检病例数量的同时也减少了误检病例的数量, 说明结合深度高级语义特征以及多尺度多方向不变特征可以显著提升网络预测胶质瘤 1p/19q 缺失状态的能力. 从精度上来看, 相比于胶质瘤研究中的前沿网络模型, DMIF-Net 的精度至少同比提升了 5.5%. 由于这些用于胶质瘤预测的网络模型, 均是针对肿瘤病灶区域设计的, 当输入包含正常组织的图像块时, 不能有效地描述不同病人图像之间的多样性和异质性, 因此预测性能有所下降.

表 2 不同模型在胶质瘤分子预测上的评价参数对比

模型	精度	灵敏度	特异度	阳性预测率	阴性预测率	AUC	Cut-off	95%CI
VGG	0.8058	0.7438	0.8449	0.7520	0.8391	0.8636	0.49	[0.84, 0.89]
ResNet	0.8527	0.7548	0.9146	0.8482	0.8550	0.8741	0.51	[0.85, 0.89]
InceptionV4	0.8207	0.7493	0.8658	0.7793	0.8452	0.8636	0.42	[0.84, 0.89]
DenseNet	0.8591	0.7465	0.9303	0.8713	0.8530	0.8842	0.50	[0.86, 0.90]
NASNet	0.8527	0.7823	0.8972	0.8279	0.8670	0.8883	0.51	[0.87, 0.91]
Anaraki等人 ^[38]	0.8314	0.7658	0.8728	0.7920	0.8549	0.8852	0.51	[0.86, 0.90]
Chang等人 ^[39]	0.8399	0.7603	0.8902	0.8141	0.8545	0.8815	0.54	[0.86, 0.90]
Ge等人 ^[17]	0.8249	0.6887	0.9111	0.8305	0.8223	0.8856	0.37	[0.86, 0.91]
DMIF-Net (Train)	0.9093	0.9406	0.8888	0.8469	0.9581	0.9714	0.49	[0.96, 0.98]
DMIF-Net (Test)	0.8858	0.8182	0.9285	0.8787	0.8898	0.9249	0.45	[0.91, 0.94]

2.2 消融实验结果及分析

为了分析本文模型 DFMI-Net 中所提出的不同模块, 即多尺度特征池化模块, 多尺度特征提取模块, 对胶质瘤 1p/19q 状态预测性能的贡献, 本节进行如下消融实验: 即分别使用 DF-Net、无多尺度特征池化模块的 DF-Net、尺度 $J=2, J=2, 3$ 和 $J=2, 3, 4$ 的 MI-Net, 以及 DMIF-Net 预测 1p/19q 缺失状态. 在同一测试集下, 采用 T1C 和 T2W 图像的预测结果如表 3 所示, 其对应的 ROC 曲线见图 6.

表 3 不同消融模型在胶质瘤 1p/19q 缺失状态预测上的定量评价参数对比

模态	模型	精度	灵敏度	特异度	阳性预测率	阴性预测率	AUC	Cut-off	95%CI
T1C	DF-Net (无SPP)	0.7962	0.6804	0.8693	0.7670	0.8113	0.8599	0.32	[0.83, 0.88]
	DF-Net	0.8143	0.7851	0.8327	0.7480	0.8597	0.8721	0.53	[0.84, 0.89]
	MI-Net ($J=2$)	0.8143	0.7713	0.8414	0.7547	0.8533	0.8734	0.48	[0.85, 0.89]
	MI-Net ($J=2+3$)	0.8282	0.8044	0.8432	0.7644	0.8721	0.8883	0.44	[0.86, 0.90]
	MI-Net ($J=2+3+4$)	0.8431	0.8044	0.8675	0.7934	0.8752	0.8865	0.35	[0.86, 0.91]
	DMIF-Net	0.8548	0.8099	0.8832	0.8144	0.8802	0.8895	0.43	[0.87, 0.91]
T2W	DF-Net (无SPP)	0.7503	0.7052	0.7787	0.6684	0.8068	0.7991	0.39	[0.77, 0.82]
	DF-Net	0.7748	0.7355	0.7996	0.6990	0.8270	0.8276	0.56	[0.80, 0.85]
	MI-Net ($J=2$)	0.7673	0.7162	0.7996	0.6933	0.8167	0.8364	0.21	[0.81, 0.86]
	MI-Net ($J=2+3$)	0.7780	0.7521	0.7944	0.6982	0.8351	0.8378	0.52	[0.81, 0.86]
	MI-Net ($J=2+3+4$)	0.7822	0.7328	0.8136	0.7131	0.8280	0.8493	0.36	[0.83, 0.87]
	DMIF-Net	0.8154	0.7548	0.8536	0.7654	0.8463	0.8598	0.48	[0.84, 0.88]

由表 3 和图 6 可以看出, 对比没有 SPP 模块的 DF-Net 和 DF-Net, 引入多尺度池化模块后, 其精度和 AUC 在 T1C 以及 T2W 模态下分别提升了 2.3%, 1.4% ($P=0.0202$) 以及 3.3%, 3.6% ($P=0.0100$). 这表明使用多尺度池化层替代全局平均池化能显著提升网络的预测性能. 全局平均池化只关注了特征图的全局信息, 弱化了特征图中相邻位置特征块对模型性能的贡献, 而使用多尺度池化块后, 相比于全局平均池化每一张特征图多出 20 个局部池化特

征, 这些特征一定程度上弥补了仅使用全局平均池化的缺陷. 同时, 对比 MI-Net 的实验结果可以发现, 随着不同尺度小波散射特征的加入, MI-Net 的预测性能逐步提升. 在 T1C 及 T2W 模态下, 相对于 $J=2$ 的尺度来说, $J=2, 3$ 以及 $J=2, 3, 4$ 尺度下精度分别提升了 1.7%, 3.5% ($P=0.0035$) 和 1.4%, 1.9% ($P=0.0324$). 不同尺度的不变特征反映的信息不同, 对于分类预测的影响也不一, 通过融合多尺度不变特征, 可以丰富特征的表达能力, 进而提高特征的鲁棒性. 此外, 对比 DMIF-Net 和单独使用 DF-Net 以及 MI-Net 的结果, 可以看出, 加入多尺度不变特征能很大程度上提高模型的预测能力, 其精度相比于 DF-Net 在 T1C 和 T2W 模态下分别提高了 5.6% ($P<0.0001$) 和 2.5% ($P<0.0001$).

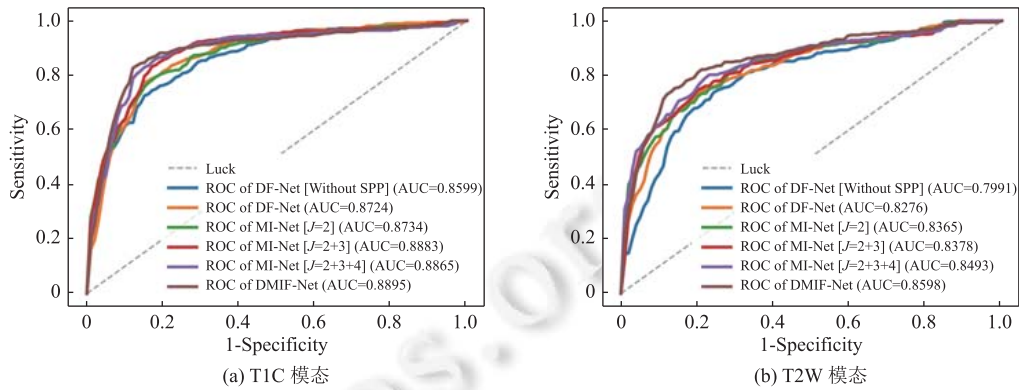


图 6 不同消融模型预测 1p/19q 状态的 ROC 曲线

2.3 可视化结果及分析

为了进一步验证本文模型在胶质瘤 1p/19q 状态预测上的优越性, 采用 t-SNE 方法^[40]可视化不同网络模型从 1p/19q 共缺失和非共缺失图像中提取的特征. 图 7 中绿色和紫色的点分别表示 1p/19q 共缺失和非共缺失图像的高维特征在低维空间中的可视化结果. 可以观察到, VGG, ResNet, DenseNet, Anaraki 等人^[38]以及 Ge 等人^[17]提出的网络模型, 较难区分 1p/19q 共缺失和非共缺失图像的特征, 而 InceptionV4, NASNet, Chang 等人^[39]提出的模型以及本文的 DMIF-Net 模型, 则相对容易区分不同类别特征. 该结果表明 DMIF-Net 得到的特征相对于大部分网络的特征来说更具有可分离性, 因此分类性能最优.

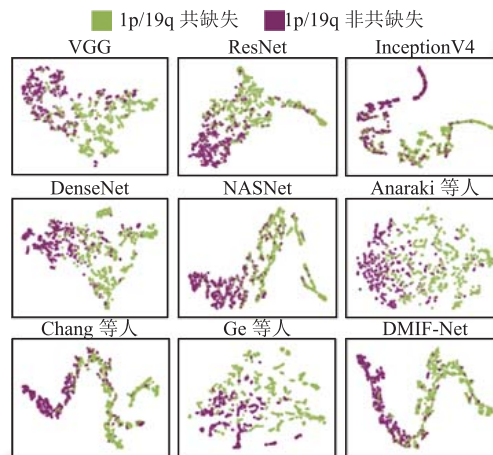


图 7 t-SNE 可视化不同模型提取的不同类特征

为了量化不同模型提取的不同类别特征的可分离性, 本文分别计算了不同类别特征的最大均值差异 (maximum mean discrepancy, MMD)^[41]以及余弦相似度距离 (cosine similarity)^[42]. 给定两组不同类别的特征 A 和 B ,

其对应的 MMD 定义为:

$$MMD_{A:B} = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \left\| \frac{1}{n^2} \sum_i^n \sum_{i'}^n k(A_i, A_{i'}) - \frac{2}{n^2} \sum_i^n \sum_j^n k(A_i, B_j) + \frac{1}{n^2} \sum_j^n \sum_{j'}^n k(B_j, B_{j'}) \right\| \quad (9)$$

余弦相似度距离 $Cosine_{A:B}$ 定义为:

$$Cosine_{A:B} = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \left(\frac{1}{n^2} \sum_i^n \sum_j^n \cos(A_i, B_j) \right) \quad (10)$$

其中, A_i , $A_{i'}$ 和 B_j , $B_{j'}$ 分别代表两类特征集中的两个随机样本, 公式 (9) 中 $k(\cdot, \cdot)$ 代表核函数, 用来计算变换空间中两个特征向量的点乘, 公式 (10) 中 \cos 代表余弦函数, 来计算两个特征向量的距离, 随机抽取 $n=100$ 次计算其相应的距离. 重复该操作 $m=100$ 次, 并取平均值, 即得到 A 和 B 的最大均值差异或余弦相似度距离. 为了克服类内特征差异的影响, 本文引入 $Dist$ 来衡量不同类别特征间的区别.

$$Dist(f) = \frac{f_{A:B}}{f_{A:A}} + \frac{f_{A:B}}{f_{B:B}} \quad (11)$$

其中, f 代表 MMD 或 $Cosine$ 距离, 由公式 (11) 可知, $Dist$ 越大则代表网络学习的类间特征距离远大于类内特征距离, 即对图像异质性的学习能力更好.

图 8 分别利用最大均值差异和余弦相似度, 计算了不同网络模型提取的 1p/19q 共缺失和非共缺失图像特征的距离. 可以看出, 不管利用最大均值差异还是余弦相似度, 两类图像特征之间的 $Dist$ 在所有的模型上都表现出了相同的趋势, DMIF-Net 的 $Dist$ 最大, 相对于第 2 大的 NASNet, $Dist(MMD)$ 与 $Dist(Cosine)$ 同比增加了 15.3% 以及 3.7%, 进一步表明 DMIF-Net 学习的特征更有利于分类.

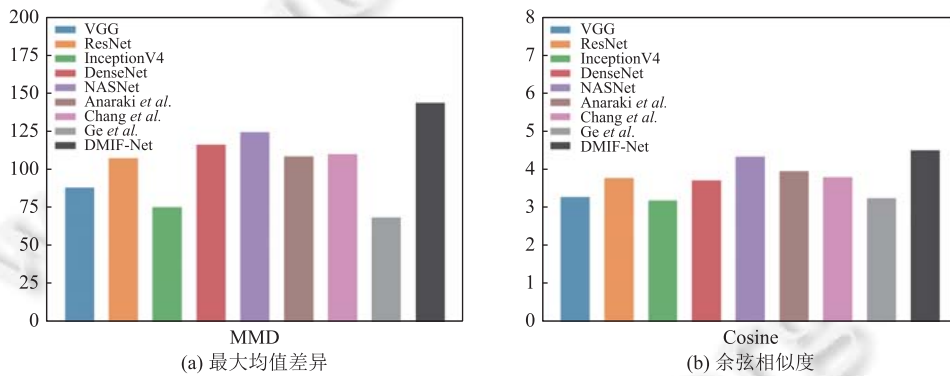


图 8 不同模型的 t-SNE 降维特征距离

3 总结与展望

本文提出了一种新的基于深度多尺度不变特征的胶质瘤 1p/19q 状态预测网络模型 DMIF-Net. 通过同时考虑图像中的多模态信息, 多尺度、多方向不变信息以及高级语义信息, 在无需勾画肿瘤边界的情况下即可实现胶质瘤 1p/19q 状态的准确预测, 其 AUC 可达 0.925 (95%CI=[0.91, 0.94]), 比现有的主流深度学习分类模型和胶质瘤分类的前沿方法至少提高 4.1% 和 4.4%. 通过消融实验, 证明多尺度不变特征的引入能显著提升网络的预测性能, 同时, 使用多尺度池化能在一定程度上弥补全局平均池化无法学习局部特征的缺陷.

DMIF-Net 可以在不需要勾画肿瘤边界的情况下准确的预测胶质瘤 1p/19q 的缺失状态, 但本文工作仍存在一些局限性. 首先, 虽然此项工作使用的数据集规模相对于目前胶质瘤的研究来说较充足, 但仍然需要更多的多中心数据来验证模型的泛化能力. 此外, T2W 模态图像配准到 T1C 模态图像后, 会导致 T2W 模态图像质量下降, 因此, 相同条件下 T2W 模态图像预测结果均低于 T1C 模态图像, 这就导致融合多模态图像特征对网络的提升效果不明显, 如何在不配准的情况下合理利用多模态数据也是未来值得探讨的一个方向.

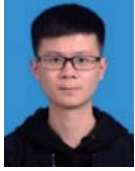
References:

- [1] Jansen NL, Schwartz C, Graute V, Eigenbrod S, Lutz J, Egensperger R, Pöppel G, Kretschmar HA, Cumming P, Bartenstein P, Tonn JC, Kreth FW, La Fougère C, Thon N. Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [¹⁸F] FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro-Oncology*, 2012, 14(12): 1473–1480. [doi: 10.1093/neuonc/nos259]
- [2] Mamelak AN, Jacoby DB. Targeted delivery of antitumoral therapy to glioma and other malignancies with synthetic chlorotoxin (TM-601). *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2007, 4(2): 175–186. [doi: 10.1517/17425247.4.2.175]
- [3] Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet*, 2012, 205(12): 613–621. [doi: 10.1016/j.cancergen.2012.10.009]
- [4] Wesseling P, Capper D. WHO 2016 classification of gliomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2018, 44(2): 139–150. [doi: 10.1111/nan.12432]
- [5] Fellah S, Caudal D, De Paula AM, Dory-Lautrec P, Figarella-Branger D, Chinot O, Metellus P, Cozzone PJ, Confort-Gouny S, Ghattas B, Callot V, Girard N. Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): Is it possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? *American Journal of Neuroradiology*, 2013, 34(7): 1326–1333. [doi: 10.3174/ajnr.a3352]
- [6] Scheie D, Andresen PA, Cvancarova M, Bø AS, Helseth E, Skullerud K, Beiske K. Fluorescence in situ hybridization (FISH) on touch preparations: A reliable method for detecting loss of heterozygosity at 1p and 19q in oligodendroglial tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2006, 30(7): 828–837. [doi: 10.1097/01.pas.0000213250.44822.2e]
- [7] Ou YH, Liu GY, Bai YP, Han N, Zhang J. Clinical application progress of MRI-based radiomics in gliomas. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2020, 11(1): 74–76 (in Chinese with English abstract). [doi: 10.12015/issn.1674-8034.2020.01.017]
- [8] Xu H, Ren J. The imaging research progress of IDH mutation and 1p/19q combined deletion glioma. *Radiology Practice*, 2020, 35(9): 1199–1202 (in Chinese with English abstract). [doi: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.09.025]
- [9] Iwadate Y, Shinozaki N, Matsutani T, Uchino Y, Saeki N. Molecular imaging of 1p/19q deletion in oligodendroglial tumours with ¹¹C-methionine positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2016, 87(9): 1016–1021. [doi: 10.1136/jnnp-2015-311516]
- [10] Bourdillon P, Hlailhel C, Guyotat J, Guillotton L, Honnorat J, Ducray F, Cotton F. Prediction of anaplastic transformation in low-grade oligodendrogliomas based on magnetic resonance spectroscopy and 1p/19q codeletion status. *Journal of Neuro-oncology*, 2015, 122(3): 529–537. [doi: 10.1007/s11060-015-1737-x]
- [11] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RGPM, Granton P, Zegers CML, Gillies R, Boellard R, Dekker A, Aerts HJWL. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(4): 441–446. [doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036]
- [12] Han YQ, Xie Z, Zang YL, Zhang ST, Gu DS, Zhou M, Gevaert O, Wei JW, Li C, Chen HY, Du J, Liu ZY, Dong D, Tian J, Zhou DB. Non-invasive genotype prediction of chromosome 1p/19q co-deletion by development and validation of an MRI-based radiomics signature in lower-grade gliomas. *Journal of Neuro-oncology*, 2018, 140(2): 297–306. [doi: 10.1007/s11060-018-2953-y]
- [13] Shofty B, Artzi M, Ben Bashat D, Liberman G, Haim O, Kashanian A, Bokstein F, Blumenthal DT, Ram Z, Shahar T. MRI radiomics analysis of molecular alterations in low-grade gliomas. *Int'l Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2018, 13(4): 563–571. [doi: 10.1007/s11548-017-1691-5]
- [14] Lu CF, Hsu FT, Hsieh KLC, Kao YCJ, Cheng CJ, Hsu JBK, Tsai PH, Chen RJ, Huang CC, Yen Y, Chen CY. Machine learning-based radiomics for molecular subtyping of gliomas. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(18): 4429–4436. [doi: 10.1158/1078-0432]
- [15] Akkus Z, Ali I, Sedlář J, Agrawal JP, Parney IF, Giannini C, Erickson BJ. Predicting deletion of chromosomal arms 1p/19q in low-grade gliomas from MR images using machine intelligence. *Journal of Digital Imaging*, 2017, 30(4): 469–476. [doi: 10.1007/s10278-017-9984-3]
- [16] González SR, Zemmoura I, Tauber C. Deep convolutional neural network to predict 1p/19q co-deletion and IDH1 mutation status from MRI in low grade gliomas. In: *Proc. of the 10th Int'l Conf. on Pattern Recognition Systems*. Tours: IET, 2019. 7–11. [doi: 10.1049/cp.2019.0240]
- [17] Ge CJ, Gu IYH, Jakola AS, Yang JL. Deep learning and multi-sensor fusion for glioma classification using multistream 2D convolutional networks. In: *Proc. of the 40th Annual Int'l Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. Honolulu: IEEE, 2018. 5894–5897. [doi: 10.1109/EMBC.2018.8513556]
- [18] Shaver MM, Kohanteb PA, Chiou C, Bardis MD, Chantaduly C, Bota D, Filippi CG, Weinberg B, Grinband J, Chow DS, Chang PD. Optimizing neuro-oncology imaging: A review of deep learning approaches for glioma imaging. *Cancers*, 2019, 11(6): 829. [doi: 10.3390/cancers11060829]
- [19] Qiu QT, Duan JH, Yin Y. Radiomics in radiotherapy: Applications and future challenges. *Precision Radiation Oncology*, 2020, 4(1):

- 29–33. [doi: 10.1002/pro6.1087]
- [20] Liu ZY, Wang S, Dong D, Wei JW, Fang C, Zhou XZ, Sun K, Li LF, Li B, Wang MY, Tian J. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: Opportunities and challenges. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1303–1322. [doi: 10.7150/thno.30309]
- [21] Afshar P, Mohammadi A, Plataniotis KN, Oikonomou A, Benali H. From handcrafted to deep-learning-based cancer radiomics: Challenges and opportunities. *IEEE Signal Processing Magazine*, 2019, 36(4): 132–160. [doi: 10.1109/MSP.2019.2900993]
- [22] Clark K, Vendt B, Smith K, Freymann J, Kirby J, Koppel P, Moore S, Phillips S, Maffitt D, Pringle M, Tarbox L, Prior F. The cancer imaging archive (TCIA): Maintaining and operating a public information repository. *Journal of Digital Imaging*, 2013, 26(6): 1045–1057. [doi: 10.1007/s10278-013-9622-7]
- [23] Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, Zheng YJ, Egan A, Yushkevich PA, Gee JC. N4ITK: Improved N3 bias correction. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 2010, 29(6): 1310–1320. [doi: 10.1109/TMI.2010.2046908]
- [24] Gorgolewski K, Burns CD, Madison C, Clark D, Halchenko YO, Waskom ML, Ghosh SS. Nipype: A flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2011, 5: 13. [doi: 10.3389/fninf.2011.00013]
- [25] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*, 2012, 62(2): 782–790. [doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015]
- [26] Wang QC, Zheng YJ, Yang GP, Jin WD, Chen XJ, Yin YL. Multiscale rotation-invariant convolutional neural networks for lung texture classification. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 2017, 22(1): 184–195. [doi: 10.1109/JBHI.2017.2685586]
- [27] Xie SN, Girshick R, Dollár P, Tu ZW, He KM. Aggregated residual transformations for deep neural networks. In: *Proc. of the 2017 IEEE Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. Honolulu: IEEE, 2017. 1492–1500. [doi: 10.1109/CVPR.2017.634]
- [28] He KM, Zhang XY, Ren SQ, Sun J. Spatial pyramid pooling in deep convolutional networks for visual recognition. *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2015, 37(9): 1904–1916. [doi: 10.1109/TPAMI.2015.2389824]
- [29] Bruna J, Mallat S. Invariant scattering convolution networks. *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2013, 35(8): 1872–1886. [doi: 10.1109/TPAMI.2012.230]
- [30] Mallat S. Group invariant scattering. *Communications on Pure and Applied Mathematics*, 2012, 65(10): 1331–1398. [doi: 10.1002/cpa.21413]
- [31] Andreux M, Angles T, Exarchakis G, Leonarduzzi R, Rochette G, Thiry L, Zarka J, Mallat S, Andén J, Belilovsky E, Bruna B, Lostanlen V, Chaudhary M, Hirn MJ, Oyallon E, Zhang SX, Cella C, Eickenberg M. Kymatio: Scattering transforms in python. *The Journal of Machine Learning Research*, 2020, 21(60): 1–6.
- [32] Kingma D, Ba J. Adam: A method for stochastic optimization. arXiv:1412.6980, 2015.
- [33] Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. arXiv:1409.1556, 2015.
- [34] He KM, Zhang XY, Ren SQ, Sun J. Deep residual learning for image recognition. In: *Proc. of the 2016 IEEE Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. Las Vegas: IEEE, 2016. 770–778. [doi: 10.1109/CVPR.2016.90]
- [35] Szegedy C, Ioffe S, Vanhoucke V, Alemi AA. Inception-v4, inception-ResNet and the impact of residual connections on learning. In: *Proc. of the 31st AAAI Conf. on Artificial Intelligence*. San Francisco: AAAI, 2017. 4278–4284.
- [36] Huang G, Liu Z, Van Der Maaten L, Weinberger KQ. Densely connected convolutional networks. In: *Proc. of the 2017 IEEE Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. Honolulu: IEEE, 2017. 4700–4708. [doi: 10.1109/CVPR.2017.243]
- [37] Zoph B, Vasudevan V, Shlens J, Le QV. Learning transferable architectures for scalable image recognition. In: *Proc. of the 2018 IEEE/CVF Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition*. Salt Lake City: IEEE, 2018. 8697–8710. [doi: 10.1109/CVPR.2018.00907]
- [38] Anaraki AK, Ayati M, Kazemi F. Magnetic resonance imaging-based brain tumor grades classification and grading via convolutional neural networks and genetic algorithms. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 2019, 39(1): 63–74. [doi: 10.1016/j.bbe.2018.10.004]
- [39] Chang K, Bai HX, Zhou H, *et al.* Residual convolutional neural network for the determination of IDH status in low- and high-grade gliomas from MR imaging. *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(5): 1073–1081. [doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2236]
- [40] Van Der Maaten L, Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *The Journal of Machine Learning Research*, 2008, 9(86): 2579–2605.
- [41] Gretton A, Borgwardt KM, Rasch MJ, Schölkopf B, Smola A. A kernel two-sample test. *The Journal of Machine Learning Research*, 2012, 13(25): 723–773.
- [42] Nguyen HV, Bai L. Cosine similarity metric learning for face verification. In: *Proc. of the 10th Asian Conf. on Computer Vision*. Queenstown: Springer, 2010. 709–720.

附中文参考文献:

- [7] 欧阳红, 刘光耀, 白玉萍, 韩娜, 张静. MRI影像组学在脑胶质瘤中的临床应用进展. 磁共振成像, 2020, 11(1): 74–76. [doi: 10.12015/issn.1674-8034.2020.01.017]
- [8] 胥豪, 任静. IDH突变和1p/19q联合缺失型脑胶质瘤的影像学研究进展. 放射学实践, 2020, 35(9): 1199–1202. [doi: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.09.025]



陈祈剑(1993—), 男, 博士生, 主要研究领域为医学图像处理, 影像组学, 深度学习.



邓泽宇(1996—), 女, 博士生, 主要研究领域为DMRI 图像复原, 深度学习.



王黎(1995—), 男, 博士生, 主要研究领域为医学图像分割, 深度学习.



张健(1977—), 男, 博士, 讲师, 主要研究领域为机器学习, 计算机视觉, 软件工程.



郭顺超(1986—), 男, 讲师, 主要研究领域为计算机视觉, 医学影像处理.



王丽会(1982—), 女, 博士, 副教授, 主要研究领域为医学成像, 机器学习与深度学习, 医学图像处理, 计算机视觉.