

基于随机森林的宫颈鳞癌放化疗疗效预测*

邓成龙^{1,3}, 关贝^{1,3}, 刘德丰⁴, 刘兰祥⁴, 石清磊⁵, 王浩然^{2,3}, 王永吉^{1,2,3}



¹(中国科学院 软件研究所 协同创新中心, 北京 100190)

²(计算机科学国家重点实验室(中国科学院 软件研究所), 北京 100190)

³(中国科学院大学, 北京 100049)

⁴(秦皇岛市第一医院 核磁科, 河北 秦皇岛 066000)

⁵(山东大学 软件学院, 山东 济南 250101)

通讯作者: 王永吉, E-mail: ywang@itech.s.icas.ac.cn

摘要: 对 IIB~IVA 期的宫颈鳞癌患者来说,放化疗治疗后肿瘤区域可能会出现完全缓解和不完全缓解的情况.根据临床经验可知,如果放化疗后肿瘤区域不能完全缓解,那么患者的生存率很低,而且再采取手术治疗或口服靶向药治疗等其他疗法很难有效.因此,在治疗前筛选出对放化疗不敏感的患者,转而探索个性化治疗方案很有必要.针对上述问题,将放化疗疗效预测问题视为图像分类问题,提出一种基于随机森林算法的宫颈鳞癌放化疗疗效预测模型,筛选出对放化疗不敏感的患者.该模型首先利用小波变换和高斯拉普拉斯算子对 3D 宫颈鳞癌 MRI(magnetic resonance imaging)进行预处理;其次,利用 U-net 分割宫颈鳞癌 MR 图像中肿瘤区域;再次,结合 3D 宫颈鳞癌 MR 图像和相应的肿瘤区域分割结果提取宫颈鳞癌病变区域的纹理及形状特征,并对提取的特征进行筛选,训练随机森林模型.实验数据集由已标记的 85 位宫颈鳞癌 IIB~IVA 期患者治疗前 MR 图像序列组成.实验结果表明,基于随机森林算法的疗效预测模型预测宫颈鳞癌放化疗疗效 AUC 值为 0.921,优于目前最先进的预测方法.

关键词: 宫颈鳞癌;放化疗疗效预测;随机森林;U-net;肿瘤特征提取

中图法分类号: TP391

中文引用格式: 邓成龙,关贝,刘德丰,刘兰祥,石清磊,王浩然,王永吉.基于随机森林的宫颈鳞癌放化疗疗效预测.软件学报, 2021,32(12):3960–3976. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6136.htm>

英文引用格式: Deng CL, Guan B, Liu DF, Liu LX, Shi QL, Wang HR, Wang YJ. Prediction of the efficacy of radiotherapy and chemotherapy for cervical squamous cell carcinoma based on random forests. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2021, 32(12):3960–3976 (in Chinese). <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6136.htm>

Prediction of the Efficacy of Radiotherapy and Chemotherapy for Cervical Squamous Cell Carcinoma Based on Random Forests

DENG Cheng-Long^{1,3}, GUAN Bei^{1,3}, LIU De-Feng⁴, LIU Lan-Xiang⁴, SHI Qing-Lei⁵, WANG Hao-Ran^{2,3}, WANG Yong-Ji^{1,2,3}

¹(Collaborative Innovation Center, Institute of Software, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

²(State Key Laboratory of Computer Science (Institute of Software, Chinese Academy of Sciences), Beijing 100190, China)

³(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

⁴(Department of Magnetic Resonance Imaging, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China)

⁵(School of Software, Shandong University, Jinan 250101, China)

Abstract: For patients with cervical squamous cell carcinoma (SCC) of stage IIB~IVA, complete or incomplete remission may occur in the tumor area after radiotherapy and chemotherapy. According to clinical experience, if the tumor area cannot be completely relieved after receiving chemoradiotherapy, the patient's survival rate is very low, and other treatments such as surgery or oral targeted drug

* 基金项目: 国家重点研发计划(2017YFB1002300, 2017YFB1002301, 2017YFB1002303)

Foundation item: National Key Research and Development Program of China (2017YFB1002300, 2017YFB1002301, 2017YFB1002303)

收稿时间: 2019-10-15; 修改时间: 2020-02-08, 2020-04-28; 采用时间: 2020-05-12

therapy are difficult to be effective. Therefore, it is necessary to screen patients who are not sensitive to radiotherapy and chemotherapy before treatment and then to explore personalized treatment plans. In view of the above problems, this paper regards the prediction of the efficacy of radiotherapy and chemotherapy as the image classification problem, and proposes a model to predict the efficacy of radiotherapy and chemotherapy for SCC based on random forests algorithm, and screens out patients who are not sensitive to radiotherapy and chemotherapy. First, the 3D SCC MRI (magnetic resonance imaging) is preprocessed by wavelet transform and Gaussian Laplacian; Second, U-net is used to segment the tumor area in MR images; Then, combined with 3D SCC MRI and corresponding tumor segmentation results, the texture and shape features of lesions are extracted and the extracted features are screened to train random forests. The experimental data set consisted of pre-treatment MR image slices of 85 patients with SCC stage IIB~IVA. The experimental results shows that the prediction model based on random forests predicts the efficacy of radiotherapy and chemotherapy for SCC with an AUC value of 0.921, which is better than the most advanced prediction method.

Key words: cervical squamous cell carcinoma; prediction of the efficacy of chemoradiotherapy; random forests; U-net; tumor feature extraction

宫颈癌在女性癌症疾病中发病率较高,且致死率较高^[1]。引发女性患宫颈癌的主要因素是感染人乳头瘤病毒(human papilloma virus,简称 HPV)。此外,过早的性生活、免疫抑制以及吸烟都可能引发宫颈癌^[2]。

宫颈癌多发于阴道和子宫之间的宫颈转换区,发展一般较为缓慢^[3]。国际妇产科联合会 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)妇科肿瘤学委员会根据临床上肿瘤大小、周围组织结构受累情况、远处转移以及影像学 and 病理结果将宫颈癌病变为 I 期~IV 期。其中:I 期表现为癌灶局限在宫颈(包括累及宫体); II 期表现为癌灶已超出宫颈,但未到达盆壁,癌灶累及阴道,但未及阴道的下 1/3;III 期表现为癌灶扩散至盆壁,并且累及阴道下 1/3,导致肾盂积水或无功能肾;IV 期表现为癌扩散超出真骨盆或癌浸润膀胱黏膜或直肠黏膜,甚至远处转移^[4-6],详见表 1。

Table 1 Criteria of FIGO in staging for cervical cancer and recommended treatment options

表 1 FIGO 宫颈癌分期标准及推荐疗法

分期	描述	FIGO 推荐疗法
I	病灶局限在宫颈(是否扩散至宫体不予考虑)	手术治疗
IA	仅在显微镜下可见浸润癌,最大浸润深度<5mm ⁽¹⁾	
IA1	间质浸润深度<3mm	
IA2	间质浸润深度≥3mm,<5mm	
IB	浸润癌深度≥5mm(超过 IA 期),病灶仍局限在子宫颈 ⁽²⁾	
IB1	间质浸润深度≥5mm,病灶最大经线<2cm	
IB2	病灶最大经线≥2cm,<4cm	手术治疗或放疗均可
IB3	病灶最大经线≥4cm	首选同步放化疗,放疗缺乏地区可选择新辅助化疗后再行手术治疗
II	病灶超出子宫,但未达阴道下 1/3 或未达盆壁	手术治疗或放疗均可
IIA	侵犯上 2/3 阴道,无宫旁浸润	
IIA1	病灶最大经线<4cm	
IIA2	病灶最大经线≥4cm	
IIB	有宫旁浸润,未达盆壁	
III	病灶累及阴道下 1/3、扩展到盆壁、引起肾盂积水或肾无功能、累及盆腔及主动脉旁淋巴结 ⁽³⁾	
IIIA	病灶累及阴道下 1/3,没有扩展到骨盆壁	
IIIB	病灶扩展到骨盆壁和引起肾盂积水或肾无功能	
IIIC	不论肿瘤大小和扩散程度,累及盆腔和主动脉旁淋巴结 ⁽³⁾	
IIIC1	仅累及盆腔淋巴结	
IIIC2	主动脉旁淋巴结转移	
IV	肿瘤侵犯膀胱黏膜或直肠黏膜(活检证实)、超出真骨盆(泡状水肿不分为 IV 期)	化疗±同步放化疗±靶向治疗
IVA	转移至邻近器官	
IVB	转移至远处器官	

注:根据 FIGO 标准,如果对宫颈癌分期存在争议,应归于更早分期;

(1) 如果可能,可以利用影像学 and 病理学对临床检查的肿瘤大小及扩散程度进行补充;

(2) 淋巴/血管间隙浸润不改变分期,且不再考虑病灶浸润宽度;

(3) 需注明 IIIC 期的影像病理发现,如影像学发现盆腔淋巴结转移,则分期为 IIIC1r(r 表示影像学);如果病理学发现,则分期为 IIIC1p(p 表示病理学)。

不同分期的宫颈癌所对应的治疗方案不同.根据美国国家综合癌症网站 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)制定的宫颈癌治疗方法,手术治疗、放射治疗以及化疗是宫颈癌治疗过程中具有根治效果的方法^[7].其中,

- 早期宫颈癌(\leq IIA 并且肿瘤到内部宫颈口距离 >5 mm)主要选择根治性宫颈切除术.该手术局部切除宫颈,可以保证子宫体的完整性,保存患者的生育能力^[8];
- 中晚期宫颈癌(IIB~IV 并且肿瘤 ≥ 4 cm)除肿瘤较大外,还可能出现宫外扩散以及淋巴结受累.因此,进展至这些时期的病变需要进行腔内放疗和体外照射治疗(早期宫颈癌以腔内放疗为主,体外照射为辅;出现宫旁浸润严重的情况以腔内放疗为辅,体外照射为主;中晚期宫颈癌需腔内放疗、体外照射并重);
- 对于晚期或复发转移的患者,主要的治疗手段为化疗(目前多采用以顺铂为主的多药联合化疗)。

对于 II B~IV A 期的宫颈癌患者来说,放化疗是主要的治疗手段.根据患者接受放化疗后 3 个月内 MR 图像检查,依据 RECIST^[9]标准及肿瘤临床特征^[10]对肿瘤的转归情况进行判断,将放化疗结果分为完全缓解(放化疗敏感)和不完全缓解(放化疗不敏感)两类,如图 1 所示(红色区域为肿瘤区域).如果患者接受放化疗后,肿瘤出现不完全缓解情况,那么该患者不能继续接受放化疗,而需要探索个性化治疗方案,如口服靶向药物治疗等.但即使调整治疗方案,该部分的患者在放化疗后前两年的无病生存率(disease free survival,简称 DFS)仅为 14.3%,而肿瘤完全缓解的患者为 85.7%^[10].因此,在放化疗疗效欠佳的情况下,患者由于丧失了最佳治疗时机,同时化疗对正常组织产生损伤,导致患者很难再进行及时有效的治疗,严重影响患者预后^[11].因此,在宫颈癌患者治疗初期预测该患者对放化疗敏感性,进而选择合适的治疗手段,提高患者的生存率具有重要意义。

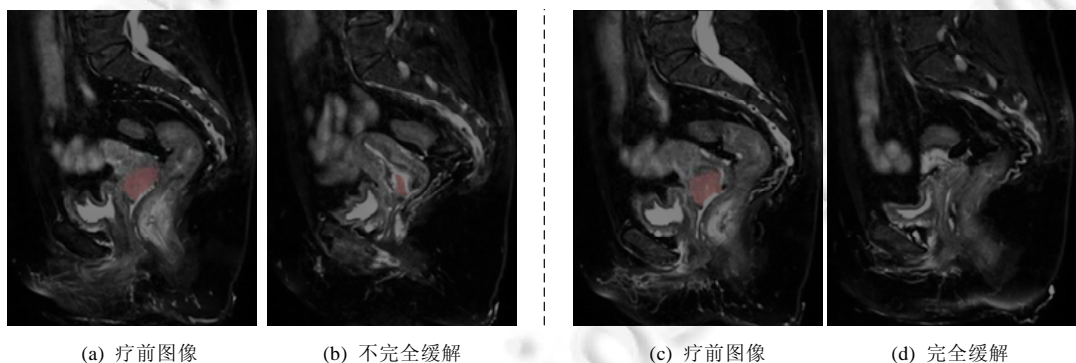


Fig.1 Complete and incomplete remission of the tumor area after radiotherapy and chemotherapy of SCC

图 1 宫颈鳞癌放化疗后肿瘤区域完全缓解与不完全缓解

磁共振成像(magnetic resonance imaging,简称 MRI)不但具有良好的组织分辨率,能够同时对宫颈及周围组织,如盆腔内部器官,进行多方位、多序列地扫描^[12],而且提供形态学、肿瘤功能及生物学特性方面信息^[13],在宫颈癌分期及疗效预测方面具有重要作用.T2WI(T2-weighted imaging)结合脂肪抑制技术可较好显示宫颈管的形态结构与信号,为病变显示、病变范围及周围组织受侵状况评估提供良好参考^[13].因此,本文旨在依据患者放化疗前的宫颈 MR T2WI 预测患者接受放化疗后的治疗疗效,提出一种基于随机森林^[14]的计算机辅助预测模型.该模型首先利用小波变换及高斯拉普拉斯算子对宫颈癌 MR 去噪并增强图像,排除噪声影响;其次,利用在小数据集下能准确分割的 U-net 模型分割肿瘤区域;在 U-net 模型训练阶段,为防止 U-net 模型出现梯度下降甚至消失现象,在该模型中加入深度残差学习;然后,对分割出的肿瘤区域提取多种形状及纹理特征,并且引入特征筛选机制对提取出的冗余及贡献较小特征进行淘汰;最后,优化在小样本下分类优异的随机森林算法对图像进行分类,并评估该模型在预测宫颈癌放化疗疗效中的价值.实验所用 MR 都是放化疗前图像,这些图像根据患者接

受放化疗后的远期治疗效果分为完全缓解组与不完全缓解组。

本文首先介绍宫颈癌相关背景.第 1 节列出已存关于宫颈癌的相关工作.第 2 节列出已存工作不足之处及本文研究重点.第 3 节介绍本文提出的预测模型并详细阐述该模型下各步骤的实现细节.第 4 节列出对比实验结果并分析.第 5 节总结全文。

1 相关工作

基于 MRI 进行宫颈癌放化疗疗效预测相关研究主要分 3 个研究方向。

第一,通过 MRI 的定量参数对宫颈癌放化疗疗效进行预测.如:文献[15]计算并比较动态增强磁共振功能成像(dynamic contrast enhancement magnetic resonance imaging,简称 DCE-MRI)的定量参数 K^{trans} , k_{ep} , v_e 在肿瘤以及正常臀肌的值,论证 DCE-MRI 的定量参数可以对早期放化疗疗效进行评估;文献[16]测量患者放化疗前后 DCE-MRI 的定量参数 K^{trans} , k_{ep} , v_e 的平均值,并与治疗后肿瘤缩小率进行 Spearman 相关性分析,实现对宫颈癌患者放化疗疗效预测;

第二,基于 MR 图像提取宫颈癌的形态学及纹理等特征,并利用传统机器学习算法预测放化疗疗效.如:文献[17]首先通过影像医师手动勾画宫颈癌病灶区域提取纹理特征,然后利用 LASSO-Logistic 回归分析,建立宫颈癌治疗敏感性预测模型;

第三,计算成像方式的参数值,预测宫颈癌放化疗疗效.如:文献[18]基于国内外的大数据库,如 MEDLINE, Science Citation Index database 以及中国生物医学数据库等已发表的研究,利用 STATA 12.0 统计软件进行分析,发现扩散加权磁共振成像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging,简称 DWI)的表面弥散系数(apparent diffusion coefficient,简称 ADC)值可以预测宫颈癌放化疗疗效;文献[19]除了研究 ADC 值在预测宫颈癌患者接受放化疗治疗反应外,还分析了不同 b 值对治疗反应的评估结果;文献[20]证明 DWI 预测及早期评估宫颈癌患者放化疗效果有帮助,但对局部无病生存的判断能力有限;文献[21]研究了 3.0T MRI 及 DWI 在宫颈癌放化疗治疗过程中的监测作用;文献[22–25]在临床上分别获取宫颈癌患者接受放化疗前及放化疗后的 DWI,计算 DWI 的 ADC 值,验证 ADC 值与宫颈癌放化疗后肿瘤反应的关系;文献[26]利用 ADC 值评估放射治疗后宫颈癌细胞是否残存;文献[27]通过 ADC 值预测局部晚期宫颈癌患者放化疗后的生存期;文献[28]通过获取 251 例宫颈癌 IB2~ IVA 期宫颈癌患者在同步放化疗前和疗后 6 周的 18F-FDG PET/CT,计算该图像的参数 SUVmax 和 SUVmean 值,验证 18F-FDG PET/CT 可以预测放化疗疗效;文献[29]研究了 PET 能预测宫颈癌局部晚期患者接受标准放化疗后肿瘤反映和患者存活率,方法是通过获取疗前 PET 图像和每周 6 次的顺铂化疗和大规模放疗后 PET 图像,计算标准摄取值(SUV)和治疗前后 SUVmax 的比值;文献[30]在宫颈癌患者 MR 图像的冠状面、矢状面及水平面分别分割肿瘤区域,提取其形状及纹理特征并输入分类器,得到宫颈癌放化疗疗效预测结果。

2 先前工作不足之处及本文研究重点

MRI 技术在评估放化疗后肿瘤大小方面敏感性较高,但大量文献通过计算弥散加权 MR 图像(DWI)中肿瘤区域的 ADC 来预测宫颈癌放化疗疗效.此外,还有利用 DCE-MRI 的定量参数以及 PET 图像的 SUV 值预测疗效.这两种方法除需大量人力,如计算肿瘤面积、肿瘤消退率等,还可能出现计算误差,如计算 ADC 值等。

对于文献[17]提出利用机器学习方法预测放化疗疗效,该方法可以有效地减少人力投入.但宫颈癌数据集相对其他数据集是极小的.而该方法只提取肿瘤纹理特征,并用较为传统的方法进行分析,可能造成预测准确率低下.文献[30]提取的肿瘤区域特征数量较少,精度不够,并且提取特征后没有对特征进行筛选,可能最终影响分类性能。

因此,本文根据上述问题提出基于随机森林算法预测放化疗疗效.为得到准确预测结果,本文利用 U-net 模型准确分割 MR 图像肿瘤区域,并提取肿瘤区域的形状、大小及纹理等特征,采用小数据集下分类性能优异的随机森林算法预测放化疗疗效。

3 实验方法

依据 RECIST^[9]标准和肿瘤临床特征^[10],宫颈癌患者接受放化疗后 3 个月内 MR 图像检查,对肿瘤的转归情况进行判断,将放化疗结果分为完全缓解(放化疗敏感)和不完全缓解(放化疗不敏感)两类.现有文献对放化疗敏感性预测大多依靠局限性较大的方法或者依靠统计学方法,这些方法不仅耗时而且准确率较低.本文根据 MR 图像对肿瘤大小及放化疗后肿瘤转归情况是最敏感的特性,提出利用宫颈 MR 图像进行疗效预测.框架如图 2 所示.

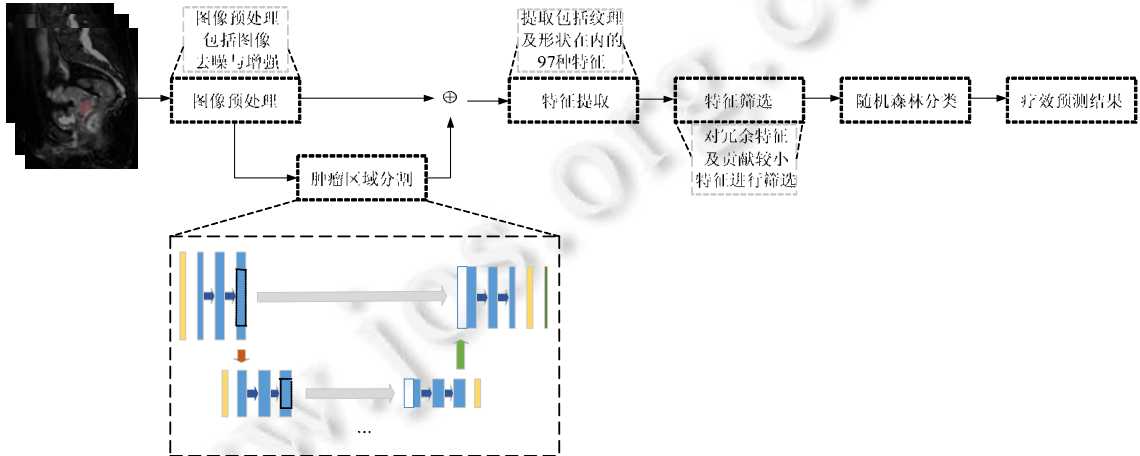


Fig.2 Prediction model of radiotherapy and chemotherapy for SCC based on random forests

图 2 基于随机森林的宫颈鳞癌放化疗疗效预测模型

3.1 图像预处理

在宫颈 MRI 成像过程中,因成像对象与硬件电路两方面的原因,导致 MR 图像存在生理学噪声和热噪声^[31].此外,由于成像机制的限制,MR 图像的时间分辨率使得图像的信噪比和空间分辨率降低^[32],导致图像组织边界模糊.因此,为消除图像中噪声并增强图像中组织边缘细节,使得图像中肿瘤区域的特征更加容易提取,本文利用小波变换(wavelet transform)和高斯拉普拉斯算子(Laplacian of Gaussian,简称 LOG)对宫颈 MR 图像进行预处理,其流程如图 3 所示(包括多尺度小波变换去噪和 LOG 增强).

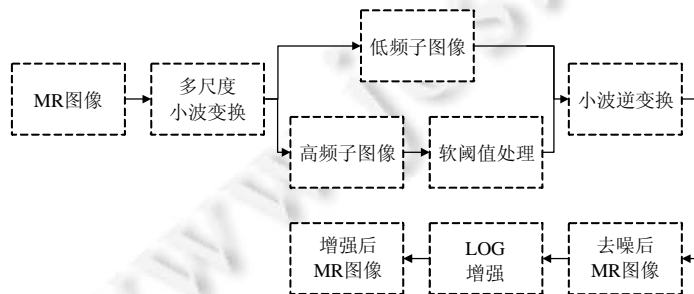


Fig.3 Process of MR image preprocessing

图 3 MR 图像预处理流程

3.1.1 小波变换

MR 图像中的噪声属于加性噪声且对比度较高^[33],可直接利用多尺度小波变换将 MR 图像分解为高频部分和低频部分.其中:噪声主要对应图像分解后的高频部分,该部分小波系数幅值较小、数目众多;图像中有效信息主要对应图像分解后的低频部分,该部分小波系数幅值较大、数目较少^[34].通过对图像的高频部分设置合理阈

值,就可消除 MR 图像中的噪声.

本文分别采用 7 种不同的小波基函数对 MR 图像进行二维小波变换,分别为 Haar 小波、Coiflet 小波、Daubechies 小波、Symlet 小波、Biorthogonal 小波、ReverseBior 小波及 Dmeyer 小波.每一种小波基函数都经过两级小波变换,每次小波变换都产生 4 组系数图像,共产生 56 组系数图像用于特征提取.

3.1.2 高斯拉普拉斯算子

为强化 MR 图像中组织边界细节,增强 MR 图像的纹理信息,提高肿瘤区域特征提取的准确度,本文利用 LOG 算法对 MR 图像进行增强操作.LOG 是高斯滤波和拉普拉斯算子结合生成(其中,高斯滤波对 MR 图像进行平滑处理,拉普拉斯算子提取 MR 图像中边缘,详细如文献[35]所述).根据 LOG 公式定义,通过调整取值,可达到对 MR 图像的纹理特征强化目的.

3.2 MR图像分割

宫颈鳞癌图像数据相对于自然图像数据较少,且预测宫颈鳞癌放化疗疗效需要精确提取 MR 图像中鳞癌区域的纹理及形状等特征.因此,本文利用在小样本下能准确分割的 U-net^[36]模型(如图 4 所示:红色虚线框内所示跳跃连接操作,绿色虚线框内所示残差块结构)来分割 MR 图像中肿瘤区域.同时,为提取肿瘤区域更多特征信息,如空间信息,本文将宫颈鳞癌 3D MR 图像作为网络输入.

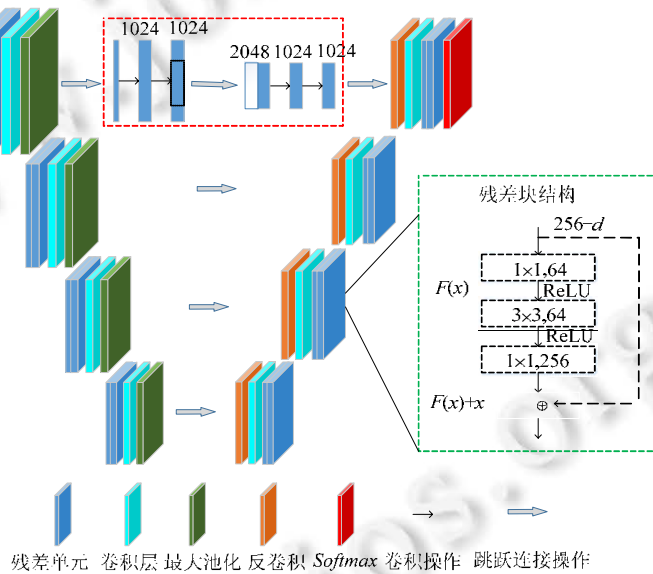


Fig.4 MR image segmentation network model

图 4 MR 图像分割网络模型

图 4 所示网络结构中,卷积层(conv)都包含 2 次卷积操作,卷积核大小为(n=1,2,3,4).网络激活函数为修正线性单元(rectified linear unit,简称 ReLU).下采样采用 2x2x2 大小,步长为 2 的最大池化(max-pooling)操作.在下采样后,将提取的特征通道数变为原来 2 倍.反卷积层中反卷积核大小为 2x2x2,且反卷积后将特征通道数减半.跳跃连接操作是将编码器结构中的卷积操作获取的特征与解码器结构相对应的特征进行连接(如图 4 中红色虚线框所示).

在网络前向传播过程中,随着网络层的递增,隐藏层的输入数据分布逐渐向激活函数取值区间的两端产生偏移和变动,导致网络收敛速度下降甚至梯度消失.因此,本文在 U-net 中加入残差学习^[37](图 4 中绿色虚线框所示)来避免学习过程中产生此类问题.

残差学习通过在神经网络添加恒等映射方式构建残差块结构,将网络映射问题转换为多个尺度的残差问题,降低模型学习难度.同时,恒等映射也能在网络训练过程中将梯度通过反向传播向浅层传递,提升模型训练

效果.图 4 中的残差单元首先通过 1×1 的卷积操作对输入数据进行降维处理,在输出之前,再通过 1×1 的卷积进行还原.这样,在保证精度的前提下有效地降低网络计算量.

3.3 图像特征提取

分割得到图像病灶区域后,本文对病灶区域提取 6 种包括形状及纹理特征,分别为一阶统计量(first order features)、形状(shape)、灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix,简称 GLCM)、灰度区域大小矩阵(gray level size zone matrix,简称 GLSZM)、灰度游程矩阵(gray level run length matrix,简称 GLRLM)以及局部灰度差分矩阵(neighbouring gray tone difference matrix,简称 NGTDM),共 97 个特征,详见附录 A.

First Order Features 通过获取熵、灰度最小值以及灰度值方差等特征统计生成 MR 图像中肿瘤区域像素点的灰度值分布;Shape 描述 MR 图像中肿瘤区域的体积、面积以及最大直径;GLCM,GLSZM,GLRLM 以及 NGTDM 根据图像灰度在空间上的特性及相互之间的关系,描述 MR 图像中肿瘤区域的纹理特征.

3.4 特征筛选

据第 3.3 节描述提取的图像特征中,存在贡献较小及冗余特征,这些特征会加大模型训练及特征分析时间,增加模型的学习难度.因此,需对提取的肿瘤区域特征进行筛选,以减少特征个数,降低模型过拟合风险,提高模型的精确度,并减少模型训练时间.

特征筛选主要包括特征子集的搜索和评价过程.该方法的思想为:先产生一个特征子集,然后对其进行评价,根据评价结果选择下一个特征子集并评价.重复上述过程,直到无法找到下一个特征子集为止.详细如下.

(1) 特征子集搜索

特征子集搜索分为前向(forward)搜索、后向(backward)搜索和双向(bidirectional)搜索.本文采用双向搜索方法选择特征子集.该方法分别从完整特征集的开始和结尾处进行遍历,每一次迭代增加选定的相关特征,同时去掉无关特征,直到第 N 次迭代增加的特征构成的特征子集评价不如第 $N-1$ 次迭代形成的特征子集评价,或者每次迭代去掉一个无关特征形成的特征子集评价明显下降为止.

(2) 特征子集评价

本文利用信息增益(information gain,简称 IG)作为评价特征子集的方法.信息增益公式如公式(1)所示:

$$IG(A) = H(D) - \sum_{v=1}^V \frac{|D^v|}{|D|} H(D^v) \quad (1)$$

其中,假设根据特征子集 A 将特征集 D 分为 V 个子集 $\{D^1, D^2, \dots, D^V\}$, $H(\cdot)$ 表示信息熵函数(information entropy),公式如公式(2)所示:

$$H(D) = - \sum_{i=1}^m P_i \log_2 P_i \quad (2)$$

信息增益 $IG(A)$ 越大,表示该特征子集包含的有用特征越多,训练随机森林分类器效果越好.

4 实验结果与分析

4.1 实验设置

• 实验数据集

根据宫颈癌细胞病理类型,可将宫颈癌分为宫颈鳞癌、宫颈腺癌、宫颈鳞腺癌、腺样囊性癌、小细胞癌和淋巴瘤^[38].其中,宫颈鳞癌病例数约占宫颈癌病例数的 85%^[2].根据肿瘤的恶性程度,不同类型的宫颈癌又可以细分为高分化、中分化以及低分化^[39].实验数据由 85 位鳞癌 IIB~IVA 期患者(其中,高分化 3 例,中分化 75 例,低分化 7 例,共 1 785 幅原始 MR 图像及对应标签数据)的三维 T2 权重 MR 图像(详见表 2)组成.

根据患者在临床上接受化疗治疗的远期效果,将 85 例病例分为不完全缓解组和完全缓解组.其中,不完全缓解组 40 例(共 840 幅图像,672 幅图像用于训练,168 幅图像用于测试),完全缓解组 45 例(共 945 幅图像,756 幅图像用于训练,189 幅图像用于测试).本文的所有实验(包括各对比算法)均在上述实验数据集中进行.

Table 2 Function of T2-weighted sequences

表 2 T2 权重图像各序列作用

扫描平面	作用
冠状面	评估肾盂积水,下腹和骨盆概况
水平面	评估淋巴结和卵巢,观察骨盆,判断子宫旁浸润程度
矢状面	测量主要肿瘤大小,评估肿瘤范围,判断浸润子宫、阴道、膀胱、直肠情况

所有病例的 MR 图像均为 512×512×21,空间分辨率分别为 0.50mm,0.50mm 以及 5.2mm.MR 图像中,宫颈鳞癌肿瘤区域由资深影像科医生通过手动勾画方式对 85 位患者的 MR 图像序列逐一识别并标注(如图 5 所示:第 1 行和第 2 行分别是两个患者的部分 MR 图像,红色区域为医生手动勾画的宫颈鳞癌区域,每一行最右侧图像为宫颈癌区域分割后三维重建图像).

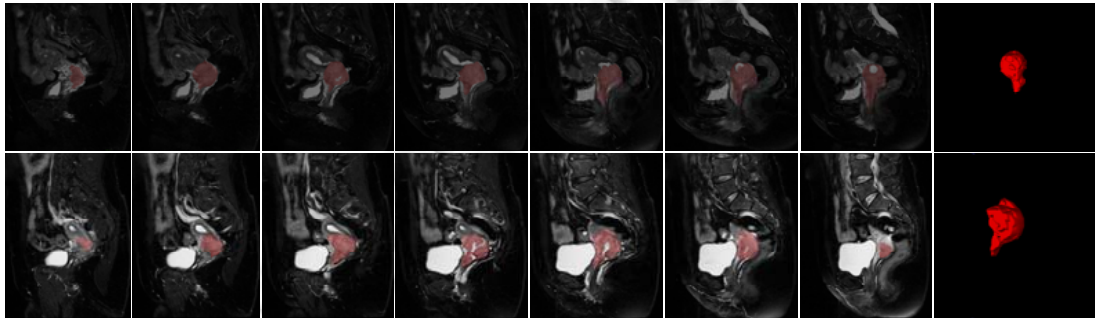


Fig.5 SCC MR images with manual labeling

图 5 手动标记宫颈鳞癌 MR 图像示例

- 模型训练

融合残差结构的 U-Net 网络训练时设定初始学习率、衰减率及动量分别为 1e-4、1e-4 和 0.3,最大迭代次数为 1 000.对随机森林算法的超参数设置,如决策树数量,是根据随机森林在训练集上针对不同超参数进行实验确定(详见第 4.4 节).

在放化疗疗效对比实验中,Inception-ResNet-v2 及 Inception-v4^[40]网络设置及训练策略如下.

- (1) 上述两种网络的层数及结构等超参数设置均采用 TF-slim(<https://github.com/tensorflow/models/tree/master/research/slim>)代码库默认值;
- (2) 由于宫颈鳞癌训练集数据有限,无法充分训练上述两种网络,本文采用数据扩增(Tensorflow 框架)策略,将完全缓解组与不完全缓解组训练数据中的每幅图像分别进行水平方向的翻转与旋转(角度为 4, 8,12,16,20 度);
- (3) 上述两种网络设定初始学习率 1e-4,1 000 轮迭代后学习率设置为 1e-5,共训练 2 000 轮;衰减率及动量分别设置为 1e-4,0.3.

- 实验环境

本文实验环境基于 Ubuntu 18.04 操作系统中的 Tensorflow 框架,配置 NVIDIA 显卡及深度学习库,编程 IDE 为 PyCharm,编程语言为 Python 3.5;硬件配置:Intel(R) Core(TM) i7-8700K CPU@3.70GHz,NVIDIA GeForce GTX 1080 Ti,32GB 内存.

- 分割算法评估

为定量评估分割算法性能,本文采用 3 种常见的评价标准来评估图像分割算法准确率,分别为 Dice 相关系数、PPV(positive predicted value)以及敏感度(sensitivity).PPV 衡量预测的准确率,Sensitivity 衡量预测的召回率,Dice 系数综合 PPV 和 Sensitivity 的评价指标.计算公式如公式(3)~公式(5)所示:

$$Dice = \frac{2|P \cap T|}{|P| + |T|} \quad (3)$$

$$PPV = \frac{|P \cap T|}{|P|} \quad (4)$$

$$Sensitivity = \frac{|P \cap T|}{|T|} \quad (5)$$

其中, P 表示预测结果, T 表示肿瘤区域标记, $|P \cap T|$ 表示肿瘤区域预测结果与标记之间重叠部分.

• 疗效预测算法评估

本文将放化疗疗效问题归结为二分类问题(完全缓解与不完全缓解),而 ROC(receiver operating characteristic)曲线在二分类问题上能有效地反映分类性能.对 ROC 曲线下各部分面积积和得到 AUC(area under curve),AUC 是判断模型分类性能重要标准,本文利用 AUC 反映不同放化疗疗效预测算法准确度.

4.2 肿瘤区域分割算法对比

4.2.1 不同损失函数对比

本文基于 U-net 分割宫颈 MR 图像中肿瘤区域.在网络训练过程,分别使用交叉熵(cross entropy)损失函数、Dice 损失函数以及 Softmax 损失函数作实验对比.表 3 和图 6 分别列出基于不同的损失函数训练得到的 U-net 模型分割肿瘤区域的精度和结果图.

Table 3 Segmentation accuracy of U-net on test set with different loss functions

表 3 基于不同损失函数的 U-net 模型在测试集上分割准确率

损失函数	Dice 相关系数	PPV	Sensitivity
Cross entropy	0.638	0.762	0.575
Dice	0.749	0.726	0.801
Softmax	0.763	0.771	0.815



(a) 原图像,红色区域为标签区域 (b) 基于交叉熵损失函数的分割结果
(c) 基于 Dice 系数损失函数的分割结果 (d) 基于 Softmax 损失函数的分割结果

Fig.6 Segmentation results of U-net on test set based on different loss functions

图 6 基于不同损失函数的 U-net 模型在测试集上分割结果图

由表 3 及图 6 可知,基于 Softmax 损失函数的 U-net 网络分割肿瘤区域准确率高于基于交叉熵和 Dice 损失函数的分割模型.基于交叉熵损失函数的分割模型在模型训练阶段对宫颈 MR 图像中所有像素同等考虑,但在三维宫颈 MR 图像中,肿瘤区域只占整幅 MR 图像很小部分,这使得交叉熵损失函数大量计算肿瘤区域以外的像素点,无法对肿瘤区域的特征进行有效地提取,导致分割肿瘤区域准确率较低.Dice 损失函数本质上是衡量两个样本的重叠部分,在样本极度不均匀的情况下效果较好.而本实验使用的数据都是同一类别,使用 Dice 损失函数可能会使得 U-net 网络训练变得不稳定,造成分割准确率低.

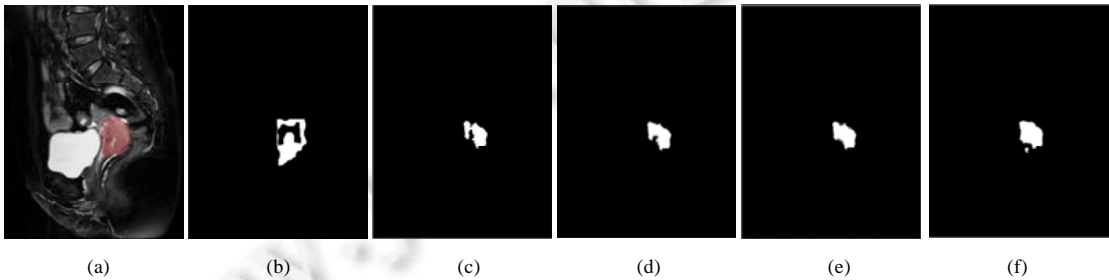
4.2.2 不同分割算法对比

为验证加入深度残差学习的 U-net 模型能提升分割精度,本文通过与未加入深度残差学习的 U-net 模型、阈值分割、全卷积网络(FCN)以及 DeepMedic+CFR^[41]模型进行实验对比.各模型分割肿瘤区域的平均分割精度见表 4,分割结果如图 7 所示.

Table 4 Segmentation accuracy of different algorithms on test set

表 4 不同分割算法在测试集上分割准确率

分割算法	Dice 相关系数	PPV	Sensitivity
基于阈值	0.168	0.182	0.217
U-net	0.722	0.714	0.759
FCN	0.755	0.739	0.776
DeepMedic+CRF	0.779	0.773	0.795
U-net+Resblock	0.783	0.771	0.801



(a) 原图像,红色区域为标签区域 (b) 基于阈值分割结果 (c) U-net 分割结果
(d) FCN 分割结果 (e) DeepMedic+CRF 分割结果 (f) U-net+Resblock 分割结果

Fig. 7 Segmentation results obtained by different algorithms on test set

图 7 不同算法在测试集上分割结果图

从表 4 可知:深度残差学习能降低 U-net 网络的拟合难度,使得 U-net 模型在 Dice 系数、PPV 及 Sensitivity 标准上比原始 U-net 模型分割准确率分别高 0.061、0.057 及 0.042 个百分点.基于阈值分割模型首先需要确定肿瘤区域的大致位置,然后才能进行分割.但肿瘤的形状及位置复杂多变,确定某一例宫颈鳞癌肿瘤区域位置不能推广到其他患者的肿瘤区域,所以分割精度较低.FCN 模型虽然在分割上提升了效率与准确率,但没有充分考虑像素与像素之间的关系;且在训练阶段没有进行充分地训练,导致分割准确率低于本文方法.DeepMedic+CRF 模型在分割脑肿瘤上取得了不错的成绩,但在本实验中分割准确率低于 U-Net+Resblock.可能因为宫颈鳞癌数据少,导致网络模型在训练阶段没有使参数最优化,使得分割的准确率低.

4.3 肿瘤区域特征筛选

本文利用 U-net 模型分割肿瘤区域后,对肿瘤区域提取 6 种 97 个特征,包括纹理及形状等特征.宫颈鳞癌实验数据集包含 1 785 幅图像,共提取 173 145 个特征.但提取的特征存在贡献较小及冗余特征,因此,本文利用双向特征搜索及信息增益对特征集进行筛选,筛选结果见表 5.

Table 5 Types of tumor area features and number before and after screening

表 5 肿瘤区域特征种类及筛选前后数量

特征种类	筛选前特征数量	筛选后特征数量
First Order Features	33 915	29 775
Shape(3D)	30 345	21 586
GLCM	42 840	42 175
GLSZM	28 560	25 243
GLRLM	28 560	26 417
NGTDM	8 925	8 876
总计	173 145	154 072

4.4 放疗疗效预测实验对比

本文基于随机森林算法预测放疗不敏感的宫颈鳞癌患者.实验将疗效预测问题归结为分类问题(完全缓解或不完全缓解两类).因此,为了验证本文方法的有效性,加入 Inception-ResNet-v2 算法以及 Inception-v4^[40] 算法作为预测疗效效果对比模型.通过多种实验验证算法的有效性,实验包括决策树数量实验、决策树剪枝策略实验以及不同预测算法对比实验.实验所用 AUC 取值范围是 0.5~1.0,5 对应随机猜想模型,1 对应理想模型.

4.4.1 决策树数量实验

随机森林通过集成大量决策树达到较好的泛化性能,但随机森林中决策树数量对模型有重要影响.为了使疗效预测算法性能达到最优,本实验在保持最优划分属性选择标准与最大特征数等参数不变的前提下,对包含不同数量决策树的随机森林算法在训练集上预测放疗疗效,实验结果如图 8 所示.

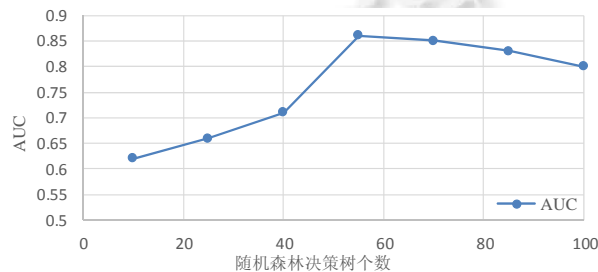


Fig.8 Prediction results on training set based on the number of different decision trees

图 8 训练集上基于不同决策树数量预测结果

实验结果表明:随着决策树数量的增加,随机森林的预测性能也在提升.当决策树数量为 55 时,预测性能达到最优.之后,随着决策树数量的增加,预测性能出现下降趋势.可能因为随着决策树数量增多,随机森林模型的复杂度增大,模型的泛化能力下降,出现过拟合现象.因此,本文将随机森林中决策树数量设置为 55 进行以后的预测实验.

4.4.2 决策树剪枝策略实验

对随机森林中的决策树进行剪枝可以最大限度地平衡模型复杂度与模型泛化性能.本实验在与剪枝参数有关的最大特征数量上对随机森林预测放疗疗效进行实验.

最大特征数量不但能影响决策树的复杂度,而且还影响随机森林模型中不同决策树之间的关联程度.假设共有 N 个特征用于决策树的构造,本实验分别设置 N , $\log_2 N$ 以及 \sqrt{N} 为决策树生成过程中使用到的最大特征数量.图 9 展示了在训练集上基于不同最大特征数下放疗疗效预测结果.

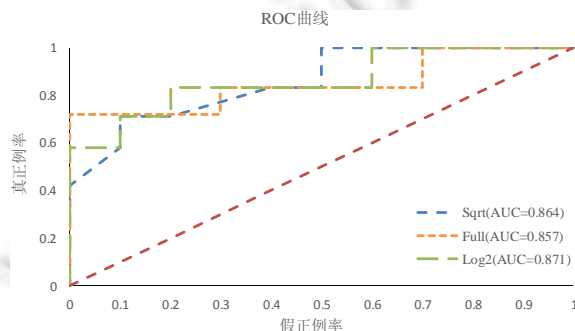


Fig.9 Prediction results on training set based on different maximum feature quantity

图 9 训练集上基于不同最大特征数量预测结果

根据图 9 可知:将最大特征数量设置为 $\log_2 N$ 时,疗效预测结果达到最优;而使用全部特征来生成决策树的

预测结果最低.

4.4.3 不同预测算法对比

由于目前宫颈癌疗效预测方法较少,因此,为验证本文提出的放化疗疗效预测算法优于其他算法,选取目前图像分类准确率较高的两种算法(Inception-ResNet-v2 和 Inception-v4)、文献[17]方法与本文算法在训练数据集及测试数据集上进行实验对比.图 10、图 11 分别展示了 4 种算法在训练集及测试集上预测放化疗疗效准确率.

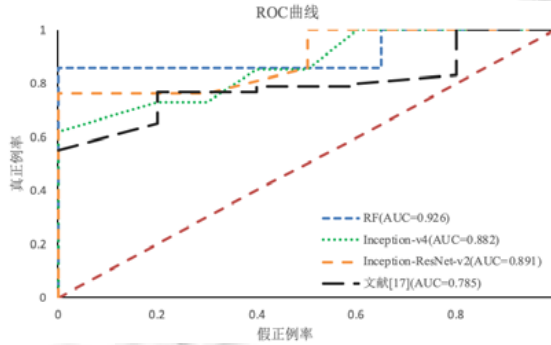


Fig.10 Prediction results obtained by different classification algorithms on training set

图 10 不同分类算法在训练集上预测结果

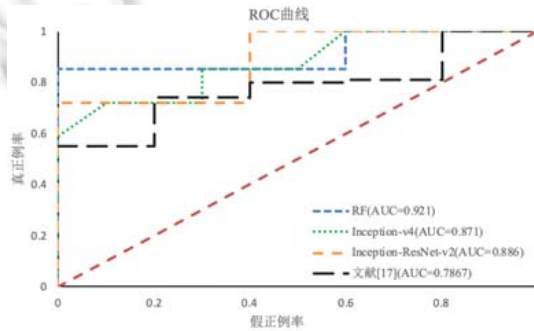


Fig.11 Prediction results obtained by different classification algorithms on test set

图 11 不同分类算法在测试集上预测结果

根据图 11 可知:本文利用随机森林算法预测宫颈鳞癌放化疗疗效的 AUC 值达到 0.921,分别高于其他两种神经网络分类算法.Inception-ResNet-v2 和 Inception-v4 模型虽然分类性能优越,但在数据量较少的情况下分类效果欠佳.文献[17]只提取了纹理特征,导致描述肿瘤的特征数量及种类不足,使得 LASSO-Logistic 建立的宫颈癌治疗敏感性模型预测疗效结果的 AUC 值仅为 0.7867,远低于本文采用的预测模型.

5 总 结

本文针对部分宫颈鳞癌患者对放化疗不敏感的问题,提出了基于随机森林算法的疗效预测模型.在该模型中,为提高 MR 图像肿瘤区域的分割精度,采用了在小样本下分割性能较好的 U-net 模型.同时,为防止 U-net 模型训练阶段出现梯度消失情况,在 U-net 模型中加入了残差学习.此外,为训练泛化能力较强的随机森林模型,实验对提取的图像特征进行筛选,并调整了随机森林中决策树的数量以及训练最大特征数量.实验结果表明:本文提出的预测模型在分割肿瘤区域敏感性达到 0.801,预测放化疗疗效的准确度达到 0.921.

本文未来工作包括:第一,开发基于不同权重类型图像的预测模型,包括 T1W1,DWI 等 MR 图像,综合运用多种权重类型的图像可以得到更全面的诊断信息,进一步提高宫颈鳞癌放化疗疗效预测性能;第二,未来将收集更多病例数,尤其是部分少见病理类型,进一步丰富实验数据集来训练预测模型,提升模型预测能力.

致谢 在此,我们向对本文工作提供帮助和支持的同行以及对本文提出宝贵意见的各位审稿专家表示衷心的感谢.

References:

- [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. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018,68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] National Cancer Institute. HPV and cancer. <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-fact-sheet>
- [3] Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, *et al.* Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*, 2006,24(Suppl.):S3.S42–S51.
- [4] Cheng X, Cai S, Li Z, *et al.* The prognosis of women with stage IB1~IIB node-positive cervical carcinoma after radical surgery. *World Journal of Surgical Oncology*, 2004,2(1):1–8.
- [5] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 2010,17(6):1471–1474.
- [6] Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, *et al.* Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int'l Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2019, 145(1):129–135.
- [7] Coit DG, Thompson JA, Algazi A, *et al.* Melanoma, version 2.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2016,14(4):450–473.
- [8] Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 2010,117(2):350–357.
- [9] Bogaerts J, Ford R, Sargent D, *et al.* Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *European Journal of Cancer*, 2009,45(2):248–260.
- [10] Patankar SS, Tergas AI, Deutsch I, *et al.* High versus low-dose rate brachytherapy for cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 2015,136(3):534–541.
- [11] Li X, Duan JJ, Kong WM. Advances in research on chemosensitivity and cross-tolerance of cervical cancer. *Journal of Chinese Oncology*, 2019,25(1):67–70 (in Chinese with English abstract).
- [12] Bhosale PR, Iyer RB, Ramalingam P, *et al.* Is MRI helpful in assessing the distance of the tumour from the internal os in patients with cervical cancer below FIGO Stage IB2? *Clinical Radiology*, 2016, 71(6):515–522.
- [13] Devine CE, Viswanathan C, Faria SD, *et al.* Imaging and staging of cervical cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 2019,40(4):280–286.
- [14] Breiman L. Random forests. *Machine Learning*, 2001,45(1):5–32.
- [15] Kim JH, Kim CK, Park BK, *et al.* Dynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging in cervical cancer before and after concurrent chemoradiotherapy. *European Radiology*, 2012,22(11):2533–2539.
- [16] Liu WF, Xu F, Wu M. Predictive value of DCE-MRI 4D-tissue technical quantitative parameters in evaluating the efficacy of radiotherapy and chemotherapy for cervical cancer. *Practical Oncology Journal*, 2016,30(3):225–228 (in Chinese with English abstract).
- [17] Dong LX, Li X, Yang S, *et al.* Model study of texture analysis based on DW-MRI to predict the chemoradiosensitivity in cervical cancer. *Medical Recapitulate*, 2018,24(11):2270–2274 (in Chinese with English abstract).
- [18] Fu ZZ, Peng Y, Cao LY, *et al.* Value of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessing radiotherapy and chemotherapy success in cervical cancer. *Magnetic Resonance Imaging*, 2015,33(5):516–524.
- [19] Kuang F, Yan Z, Wang J, *et al.* The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. *Magnetic Resonance Imaging*, 2014,32(4):342–349.
- [20] Makino H, Kato H, Furui T, *et al.* Predictive value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging during chemoradiotherapy for uterine cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014,40(4):1098–1104.
- [21] Ma WL, Huan Y, Wei WC, *et al.* The applied research of 3.0 T MRI and DWI in monitoring therapeutic effect of uterine cervix cancer with radiotherapy. *Journal of Clinical Radiology*, 2009,28(12):67–70 (in Chinese with English abstract).

- [22] Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 2008,111(2):213–220.
- [23] Kim HS, Kim CK, Park BK, *et al.* Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2013,37(1):187–193.
- [24] McVeigh PZ, Syed AM, Milosevic M, *et al.* Diffusion-weighted MRI in cervical cancer. *European Radiology*, 2008,18(5):1058–1064.
- [25] Zhang Y, Chen JY, Xie CM, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction of response of advanced cervical cancer to chemoradiation. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2011,35(1):102–107.
- [26] Levy A, Caramella C, Chargari C, *et al.* Accuracy of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the evaluation of residual cervical carcinoma after radiation therapy. *Gynecologic Oncology*, 2011,123(1):110–115.
- [27] Somoye G, Harry V, Semple S, *et al.* Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation. *European Radiology*, 2012,22(11):2319–2327.
- [28] Yoon JW, Lee YJ, Lee I, *et al.* 18F-FDG PET/CT in the assessment of metabolic response to chemoradiation therapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 2016,141:198–199.
- [29] Mayadev J, Enserro D, Brady W, *et al.* Positron emission tomography as an imaging biomarker after chemoradiation and immunotherapy for cervical cancer patients treated on GOG 9929. *Gynecologic Oncology*, 2019,154(1):e8.
- [30] Zhang XH. Research of tumor segmentation and curative effect prediction for cervical cancer based on MRI image [Master's Thesis]. Beijing: Institute of Software, Chinese Academy of Sciences, 2019 (in Chinese with English abstract).
- [31] Wang H, Kang XD, Liu LL, *et al.* Progress of magnetic resonance image on denoising. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012,3(3):231–236 (in Chinese with English abstract).
- [32] Gerig G, Kübler O, Kikinis R, *et al.* Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 1992,11(2):221–232.
- [33] Gao JJ, Li CM, Feng CL, *et al.* Non-locally regularized segmentation of multiple sclerosis lesion from multi-channel MRI data. *Magnetic Resonance Imaging*, 2014,32(8):1058–1066.
- [34] Guo M, Ma YL, Zhu T. A method of medical ultrasonic image denoising and enhancement based on wavelet transform. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2006,22(9):1435–1437 (in Chinese with English abstract).
- [35] Joshi RL, Fischer TR. Comparison of generalized Gaussian and Laplacian modeling in DCT image coding. *IEEE Signal Processing Letters*, 1995,2(5):81–82.
- [36] Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: Navab N, Hornegger J, Wells WM, *et al.*, eds. *Proc. of the 18th Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI 2015)*. 2015. 234–241.
- [37] He K, Zhang X, Ren S, *et al.* Deep residual learning for image recognition. In: *Proc. of the IEEE Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition*. 2016. 770–778.
- [38] National Cancer Institute. Cervical cancer (PDQ®): Treatment. Bethesda, MD. 2006. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/healthprofessional>
- [39] Yan B, Zhao TT, Liang XF, *et al.* DWI quantitative measurement in diagnosis of uterine cervix cancer. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2016,32(2):284–287 (in Chinese with English abstract).
- [40] Szegedy C, Ioffe S, Vanhoucke V, *et al.* Inception-v4, inception-resnet and the impact of residual connections on learning. In: *Proc. of the 31st AAAI Conf. on Artificial Intelligence*. 2017.
- [41] Kamnitsas K, Ledig C, Newcombe VF, *et al.* Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation. *Medical Image Analysis*, 2017,36:61–78.

附中文参考文献:

- [11] 李霞,段晶晶,孔为民.宫颈鳞癌放化疗敏感性及交叉耐受性研究进展. *肿瘤学杂志*, 2019,25(1):67–70.
- [16] 刘伟锋,徐凡,吴梅. DCE-MRI 4D-Tissue 技术定量参数评估宫颈癌放化疗疗效的预测价值. *实用肿瘤学杂志*, 2016,30(3):225–228.

- [17] 董立新,李新,杨森,等.基于 DW-MRI 纹理分析建立预测宫颈鳞状细胞癌化疗敏感性模型的研究.医学综述,2018,24(11): 2270-2274.
- [21] 马婉玲,宦怡,魏丽春,等.3.0T MR 及 DWI 在宫颈癌放射治疗中的应用研究.临床放射学杂志,2009,28(12):67-70.
- [30] 张晓航.基于宫颈癌 MRI 图像的肿瘤分割与疗效预测技术研究[硕士学位论文].北京:中国科学院软件研究所,2019.
- [31] 王昊,康晓东,刘玲玲,等.MR 图像去噪算法研究进展.磁共振成像,2012,3(3):231-236.
- [34] 郭敏,马远良,朱霆.基于小波变换的医学超声图像去噪及增强方法.中国医学影像技术,2006,22(9):1435-1437.
- [39] 闫斌,赵婷婷,梁秀芬,等.DWI 定量测量诊断宫颈癌.中国医学影像技术,2016,32(2):284-287.

附录 A. 特征种类及数量

Table A.1 Type and quantity of features

表 A.1 特征种类和数量

特征种类名称	包含特征	特征数量
First Order Features	(1) Energy:度量图像中体素值大小 (2) Total Energy:以体素体积(立方毫米为单位)测量的 Energy 特征值 (3) Entropy:图像中像素值的不确定性或随机性 (4) Minimum:感兴趣区域内最小灰度强度 (5) 10th percentile:感兴趣区域内灰度强度的十分之一 (6) 90th percentile:感兴趣区域内灰度强度的十分之九 (7) Maximum:感兴趣区域内最大灰度强度 (8) Mean:感兴趣区域内灰度强度平均值 (9) Median:感兴趣区域内灰度强度中位数 (10) Interquartile Range:图像像素矩阵四分位范围 (11) Range:感兴趣区域内灰度值范围 (12) Mean Absolute Deviation:图像所有强度值与平均值之间的平均距离 (13) Robust Mean Absolute Deviation:图像在 10% 到 90% 之间的强度值与平均值之间的平均距离 (14) Root Mean Squared:所有强度平方值的平均值的平方根 (15) Standard Deviation:与平均值之间的差异或离散程度 (16) Skewness:平均值分布的不对称性 (17) Kurtosis:感兴趣区域中峰值度量 (18) Variance:每个强度值与平均值之间的平方距离的平均值 (19) Uniformity:每个强度值的平方和量度	19
Shape (3D)	(1) Mesh Volume:计算感兴趣区域的体积 (2) Voxel Volume:计算感兴趣区域中体素体积 (3) Surface Area:计算感兴趣区域表面积 (4) Surface Area to Volume ratio:感兴趣区域形状 (5) Sphericity:度量肿瘤形状的球形程度 (6) Compactness1:衡量肿瘤形状相对于球体(最致密)的致密程度 (7) Compactness2:衡量肿瘤形状相对于球体(最致密)的致密程度 它是一种无量纲的测量,与尺度和方向无关 (8) Spherical Disproportion:肿瘤区域的表面积与具有与肿瘤区域相同体积的球体表面积之比 (9) Maximum 3D diameter:肿瘤表面网格顶点之间最大的成对欧几里德距离 (10) Maximum 2D diameter(Slice):行列(通常是轴向)平面中肿瘤表面网格顶点之间最大的成对欧几里德距离 (11) Maximum 2D diameter (Column):行切片(通常是冠状)平面中肿瘤表面网格顶点之间最大的成对欧几里德距离 (12) Maximum 2D diameter (Row):列切片(通常是矢状)平面中肿瘤表面网格顶点之间最大的成对欧几里德距离 (13) Major Axis Length:包围感兴趣区域的椭球的最大轴长 (14) Minor Axis Length:包围感兴趣区域的椭球的第二大轴长 (15) Least Axis Length:包围感兴趣区域的椭球的最小轴长 (16) Elongation:感兴趣区域形状中两个最大主成分之间关系 (17) Flatness:感兴趣区域形状中最大和最小主成分之间关系	17

Table A.1 Type and quantity of features (Continued 1)

表 A.1 特征种类和数量(续 1)

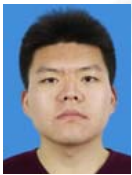
特征种类名称	包含特征	特征数量
GLCM	(1) Autocorrelation:纹理细度和粗糙度的量度 (2) Joint Average:像素 i 分布的平均灰度强度 (3) Cluster Prominence:GLCM 的偏度和不对称性的量度 (4) Cluster Shade:GLCM 的偏度和均匀性的量度 (5) Cluster Tendency:对具有相似灰度值的体素进行分组的一种度量 (6) Contrast:局部强度变化的量度 (7) Correlation:GLCM 中灰度值对其各自体素的线性依赖性 (8) Difference Average:相似强度值成对出现与不同强度值成对出现之间的关系 (9) Difference Entropy:邻域强度值差异中随机性/可变性的量度 (10) Difference Variance:异质性的一种度量 (11) Joint Energy:图像中均匀图像的量度 (12) Joint Entropy:邻域强度值的随机性/可变性的量度 (13) Informational Measure of Correlation (IMC) 1: 使用互信息 $I(x,y)$ 评估 i 和 j 的概率分布之间的相关性 (14) Informational Measure of Correlation (IMC) 2: 评估 i 和 j 的概率分布之间的相关性 (15) Inverse Difference Moment (IDM):图像局部同质性的量度 (16) Maximal Correlation Coefficient (MCC):测量纹理复杂度 (17) Inverse Difference Moment Normalized (IDMN):测量图像局部同质性 (18) Inverse Difference (ID):另一种测量局部同质性 (19) Inverse Difference Normalized (IDN):另一种测量局部同质性 (20) Inverse Variance:逆方差 (21) Maximum Probability:相邻强度值中最重要的一对出现的概率 (22) Sum Average:较低强度值对的出现概率与较高强度值对的出现概率之间的关系 (23) Sum Entropy:邻域强度值差的总和 (24) Sum of Squares:平均强度水平分布中度量相邻强度值	24
GLSZM	(1) Small Area Emphasis (SAE):小尺寸区域分布的量度 (2) Large Area Emphasis (LAE):大面积的区域分布的量度 (3) Gray Level Non-Uniformity (GLN):图像中灰度强度值的变化 (4) Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN): 图像中灰度强度值的变化,GLN 公式的规范化 (5) Size-Zone Non-Uniformity (SZN):图像中大小区域体积的可变性 (6) Size-Zone Non-Uniformity Normalized (SZNN): 图像中大小区域体积的可变性,SZN 公式的规范化 (7) Zone Percentage (ZP):获取 ROI 中的区域数与体素数之比来测量纹理的粗糙度 (8) Gray Level Variance (GLV):区域的灰度强度变化 (9) Zone Variance (ZV):区域大小变化 (10) Zone Entropy (ZE):区域大小和灰度分布中的不确定性/随机性 (11) Low Gray Level Zone Emphasis (LGLZE):较低灰度区域的分布 (12) High Gray Level Zone Emphasis (HGLZE):较高灰度区域的分布 (13) Small Area Low Gray Level Emphasis (SALGLE): 度量灰度值较低与较小尺寸区域的联合分布在图像中的占比 (14) Small Area High Gray Level Emphasis (SAHGLE): 度量灰度值较高与较小尺寸区域的联合分布在图像中的占比 (15) Large Area Low Gray Level Emphasis (LALGLE): 度量灰度值较低与较大尺寸区域的联合分布在图像中的占比 (16) Large Area High Gray Level Emphasis (LAHGLE): 度量灰度值较高与较大尺寸区域的联合分布在图像中的占比	16

Table A.1 Type and quantity of features (Continued 2)

表 A.1 特征种类和数量(续 2)

特征种类名称	包含特征	特征数量
GLRLM	(1) Short Run Emphasis (SRE):短游程分布 (2) Long Run Emphasis (LRE):长游程分布 (3) Gray Level Non-Uniformity (GLN):图像中灰度强度值的相似度 (4) Gray Level Non-Uniformity Normalized (GLNN):GLN 公式的规范化 (5) Run Length Non-Uniformity (RLN):图像中游程长度的相似性 (6) Run Length Non-Uniformity Normalized (RLNN):RLN 公式的规范化 (7) Run Percentage (RP):获取感兴趣区域中游程数与体素数之比来测量纹理的粗糙度 (8) Gray Level Variance (GLV):度量游程的灰度强度变化 (9) Run Variance (RV):度量游程长度中游程变化 (10) Run Entropy (RE):游程长度和灰度等级分布的不确定性/随机性 (11) Low Gray Level Run Emphasis (LGLRE):度量低灰度值的分布 (12) High Gray Level Run Emphasis (HGLRE):度量高灰度值的分布 (13) Short Run Low Gray Level Emphasis (SRLGLE):较低灰度值与较短游程的联合分布 (14) Short Run High Gray Level Emphasis (SRHGLE):较高灰度值与较短游程的联合分布 (15) Long Run Low Gray Level Emphasis (LRLGLE):较低灰度值与较长游程的联合分布 (16) Long Run High Gray Level Emphasis (LRHGLE):较高灰度值与较长游程的联合分布	16
NGTDM	(1) Coarseness:度量中心体素与其附近区域之间平均差异 (2) Contrast:度量空间强度变化 (3) Busyness:度量一个像素到相邻像素变化 (4) Complexity:度量图像中包含原始成分 (5) Strength:度量图像中基元	5

注:上述特征提取代码可从 <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html> 获取



邓成龙(1993—),男,硕士,主要研究领域为人工智能,计算机辅助诊断.



石清磊(1982—),男,高级工程师,主要研究领域为医学图像处理.



关贝(1986—),男,博士,高级工程师,主要研究领域为人工智能和大数据,网络安全技术,虚拟化技术,操作系统技术,云计算.



王浩然(1993—),男,硕士,CCF 学生会员,主要研究领域为组合优化.



刘德丰(1979—),男,副主任医师,主要研究领域为神经及腹部影像诊断.



王永吉(1962—),男,博士,研究员,博士生导师,主要研究领域为人工智能,大数据分析,智能制造,云计算,知识工程,虚拟化技术,隐蔽信道,高可信网络技术,系统仿真,实时系统,传感器网络,数据挖掘,软件工程,图像处理.



刘兰祥(1963—),男,主任医师,主要研究领域为脑科学研究,磁共振技术与影像诊断.