

基于条件对抗时空编码器的肺部肿瘤纵向预测方法*

肖宁¹, 肖小娇¹, 强彦¹, 李克勤^{2,3}, 李硕⁴, 廉建红⁵



¹(太原理工大学 信息与计算机学院, 山西 太原 030600)

²(湖南大学 信息科学与工程学院, 湖南 长沙 410082)

³(Department of Computer Science, State University of New York, New York 10041 NY 212, USA)

⁴(Department of Medical Imaging and Medical Biophysics, Western University, London N6A 3K7, Canada)

⁵(山西省肿瘤医院 胸外科, 山西 太原 030013)

通信作者: 强彦, Email: qiangyan@tyut.edu.cn

摘要: 肿瘤位置以及生长变化的观测是肿瘤治疗方案的制定中的重要环节. 基于医学图像的干预手段以一种非侵入方式, 能够直观地观察到患者体内肿瘤状态, 来预测肿瘤的生长情况, 从而帮助医师建立适应于患者特定的治疗方案. 提出了一种全新的深度网络模型——条件对抗时空编码器模型来预测肿瘤生长情况. 该模型主要分为3个部分, 肿瘤预测生成器, 相似度得分鉴别器以及由患者个人情况组成的条件. 肿瘤预测生成器会根据两个时期的肿瘤图像预测出下一个时期的肿瘤, 相似度得分鉴别器用来计算预测出的肿瘤与真实肿瘤之间的相似性, 另外, 使用了患者的个人情况作为条件加入到肿瘤生长预测过程中. 该模型在收集到的两个医学数据集上进行实验验证, 实验结果的召回率达到了 76.10%, 精准率达到了 91.70%, Dice 系数达到了 82.4%, 表明该模型可以精准地预测出下一个时期的肿瘤影像.

关键词: 生成对抗网络; 自动编码器; 肿瘤生长预测; 医学图像; 纵向研究

中图法分类号: TP391

中文引用格式: 肖宁, 肖小娇, 强彦, 李克勤, 李硕, 廉建红. 基于条件对抗时空编码器的肺部肿瘤纵向预测方法. 软件学报, 2023, 34(9): 4392-4406. <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6656.htm>

英文引用格式: Xiao N, Xiao XJ, Qiang Y, Li KQ, Li S, Lian JH. Longitudinal Prediction of Lung Tumor Based on Conditional Adversarial Spatiotemporal Encoder. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2023, 34(9): 4392-4406 (in Chinese). <http://www.jos.org.cn/1000-9825/6656.htm>

Longitudinal Prediction of Lung Tumor Based on Conditional Adversarial Spatiotemporal Encoder

XIAO Ning¹, XIAO Xiao-Jiao¹, QIANG Yan¹, LI Ke-Qin^{2,3}, LI Shuo⁴, LIAN Jian-Hong⁵

¹(College of Information and Computer, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030600, China)

²(College of Computer Science and Electronic Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China)

³(Department of Computer Science, State University of New York, New York 10041 NY 212, USA)

⁴(Department of Medical Imaging and Medical Biophysics, Western University, London N6A 3K7, Canada)

⁵(Thoracic Surgery, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Taiyuan 030013, China)

Abstract: The observation of tumor location and growth is an important link in the formulation of tumor treatment plans. Intervention methods based on medical images can be employed to visually observe the status of the tumor in the patient in a non-invasive way, predict the growth of the tumor, and ultimately help physicians develop a treatment plan specific to the patient. This study proposes a new

* 基金项目: 国家自然科学基金 (61872261); 山西省自然科学基金 (201901D111319)

收稿时间: 2021-08-31; 修改时间: 2021-11-03, 2021-12-30; 采用时间: 2022-02-22; jos 在线出版时间: 2022-12-08

CNKI 网络首发时间: 2022-12-10

deep network model, namely the conditional adversarial spatiotemporal encoder model, to predict tumor growth. This model mainly consists of three parts: the tumor prediction generator, the similarity score discriminator, and conditions composed of the patient's personal situations. The tumor prediction generator predicts the tumor in the next period according to the tumor images of two periods. The similarity score discriminator is used to calculate the similarity between the predicted tumor and the real one. In addition, this study adds the patient's personal situations as conditions to the tumor growth prediction process. The proposed model is experimentally verified on two collected medical datasets. The experimental results achieve a recall rate of 76.10%, an accuracy rate of 91.70%, and a Dice coefficient of 82.4%, indicating that the proposed model can accurately predict the tumor images of the next period.

Key words: generative adversarial network (GAN); auto-encoder; tumor growth prediction; medical image; longitudinal research

1 引言

肺部肿瘤具有无限制、无止境增生的特点, 而且肿瘤细胞的生长会大量消耗患者体内的营养物质, 同时, 还会局部浸入周围正常组织甚至经由体内循环系统或淋巴系统转移到身体其他部分^[1]. 肿瘤生长预测是肺部肿瘤纵向研究的一种方式, 是对患者不同时期的肿瘤进行预测, 如图 1. 准确的肿瘤生长预测将为确定适当的治疗方式提供重要帮助, 也有助于确定每位患者体内肿瘤的侵袭性水平. 通过对患者进行 CT (computed tomography) 筛查可以有效地发现肿瘤的存在, 同时, 多个时期的纵向 CT 也常常包含着大量肿瘤生长演变的信息, 因此纵向 CT 可以作为肿瘤生长预测的研究手段之一^[2].

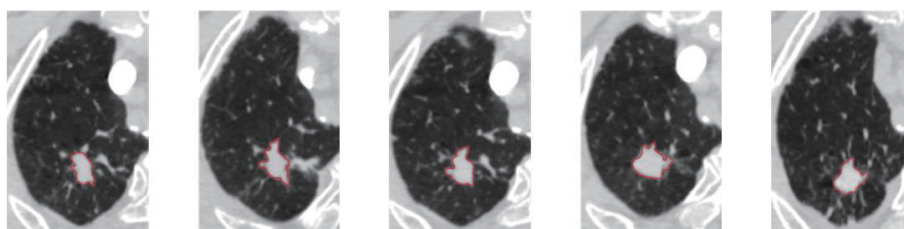


图 1 2015–2018 年 5 个时间点的患者肺肿瘤不同的筛查结果

近几年来, 研究学者对于肿瘤生长预测提出了不少方法, 其中包括数学模型^[3], 有限元分析法^[4], 元胞自动机^[5], 扩散反应方程^[6], 神经网络^[7]等方法. 对于以膨胀性方式生长的胶质母细胞瘤, Pei 等人^[8]首先利用图像强度, 超像素梯度和灰度直方图等特征来提取肿瘤特征, 之后使用联合标签融合数学算法对胶质母细胞瘤进行生长预测; 肾脏肿瘤的预测对于早期制定合适的治疗手段是非常重要的, Luján 等人^[9]针对于此, 提出了一种反应扩散耦合系统, 该系统首先利用配准分割好的图像, 来对系统耦合肿瘤生长模型中的参数进行训练, 并利用训练好的参数对肾脏肿瘤进行预测; Zhang 等人^[10]从患者的纵向数据中, 利用卷积侵袭和扩张网络融合模型对胰腺肿瘤进行生长预测, 该网络可以有效地表示并学习肿瘤生长预测中发生的细胞侵袭和质量效应. 除了上述的方法之外, 还有就是通过计算相邻时间点的图像中肿瘤的像素之间的光流变化, 并通过自回归模型来预测下一时期肿瘤的生长情况. 在肺部肿瘤的生长预测研究中, Vaghi 等人^[11]利用指数模型、逻辑模型以及 Gompertz 模型来同时模拟肿瘤动力学模型, 利用有限的的数据, 建立了肺癌的生长预测模型, 个性化地预测出肺癌生长曲线; Ghita 等人^[12]提出了一种分数参数修正的 Gompertz 肿瘤体积生长预测模型, 并结合线性二次模型来预测肿瘤的变化, 并准确地区分了肿瘤的高风险和低风险影响因素的差异; Yonn 等人^[13]通过提取 CT 中肿瘤的边缘相关的放射组学特征来确定胰腺癌的肿瘤倍增时间. 然而, 这些方法过于简化肿瘤的生长模式, 以简单的线性方式来模拟肿瘤的生长, 而大多肿瘤都是以非线性方式进行生长.

数据驱动的深度学习是一种潜在的解决方法, 对大规模肿瘤数据进行特征提取, 将可能影响肿瘤生长的因素作为条件, 纳入到个性化肿瘤生长建模当中, 通过使用梯度反向传播优化模型参数, 可以学习原始数据非线性结构, 自动地提取相应的肿瘤表征进行表示. 然而, 对于肿瘤的纵向研究来讲, 无法收集到足够多的肿瘤纵向数据并且提取非线性的表征, 是目前深度学习无法有效地应用到肿瘤的生长预测的一个亟待解决的问题.

针对上述问题, 本文从机器学习中生成模型角度研究了肺部肿瘤生长预测问题. 生成对抗网络的快速发展在图像生成以及弱监督学习上取得令人瞩目的结果, 借鉴于此, 本文提出了一种条件对抗时空自动编码器模型, 该模型主要分为肿瘤预测生成器以及相似度得分鉴别器. 其中时空编码器是由时序编码器 TE , 空间编码器 SE 以及解码器 De 组合而成, 在肿瘤预测过程中加入患者的个人病历作为条件, 以保持原始肿瘤的个性. 并且本文在收集到的两组数据集上共同进行了验证, 所预测的结果证明了本文方法的有效性. 所提的条件对抗时空自动编码器的创新可以总结为以下 3 点.

(1) 本文提出了一种新的具有条件约束的对抗性自编码器, 其中自编码器分别可以分别对多个时间点的序列影像进行编码, 并且结合了患者信息实现肿瘤生长预测.

(2) 为了充分利用肿瘤在不同时间和不同切片间上的信息, 本文设计了两种编码器, 时序编码器和空间编码器, 来充分表达肿瘤的在连续时间内的特征与空间特征.

(3) 本文在原始的目标函数中加入了全变分正则化项, 能够有效地降低生成图像中出现的伪影.

本文第 1 节介绍肿瘤纵向预测的研究现状及相关方法. 第 2 节介绍本文研究的研究基础以及所用的方法基础. 第 3 节介绍本文所使用的方法——条件对抗时空编码器. 第 4 节介绍通过实验验证了所提模型的有效性. 第 5 节对实验结果进行讨论. 第 6 节总结全文.

2 相关工作

2.1 肿瘤的纵向研究

疾病的纵向研究 (longitudinal research) 是指通过分析一段时间内或某几个时间点对被试的重复测量, 来跟踪疾病的平均发展趋势和研究不同个体之间的差异. 相比于传统的疾病横向研究, 纵向研究最大的优点是可以合理地依据各个时间点之间因素, 来推出疾病的存在的因果关系. 通过对影响疾病的因素分析, 可以为医生提供疾病发展的完整过程, 为患者呈现疾病未来的发展状态.

近年来, 国内外研究学者在疾病的纵向研究上提出了不少的解决方案. Liu 等人^[14]提出了一种基于纵向多模态成像数据的患者特异性肿瘤生长模型——反应-平流-扩散模型, 该模型能够将多模态成像数据整合起来, 对肿瘤进行预测评估. Elazab 等人^[15]通过堆叠的生成对抗网络, 提出一种全新的 GP-GAN 用以神经胶质瘤的生长预测, GP-GAN 中的生成器是基于改进的 3DUNET 架构, 并使用跳跃连接来组合分层特征, 并且还使用分段特征图来指导生成器生成更好的图像. Xiao 等人^[16]提出了一种基于条件循环变分自编码器的肿瘤生长模型, 所提出的模型使用变分自编码器来重建肿瘤图像不同的时间. 同时, 提出了循环单元根据时间顺序推断肿瘤图像之间的关系. Zhang 等人^[17]提出了一种统计分组学习方法来预测肿瘤生长模式, 该方法结合了人口趋势和个性化数据, 将深层特征与时间间隔和临床因素相结合, 来模拟肿瘤在时空中的生长进展.

纵观上述研究, 尽管目前对于疾病的纵向预测已有不少的研究, 但对于肺部肿瘤的纵向预测还缺少明确的研究方案, 如何考虑肿瘤图像对时间的依赖关系, 又要考虑不同时期肿瘤之间的表观差异, 从而精准地实现肿瘤的生长预测是肿瘤纵向研究的关键.

2.2 生成对抗网络

生成对抗网络 (generative adversarial network, GAN) 是由蒙特利尔大学 Goodfellow 等人在 2014 年提出的无监督学习架构^[18]. GAN 主要包括两个模块, 生成器和鉴别器, 其中生成器的主要作用是来依据隐空间的数据生成样本数据, 而鉴别器的作用是来判断生成器生成的样本数据是否满足真实样本分布. 在训练过程中, 生成网络的目标就是尽量生成真实的图片去欺骗判别网络 D . 而网络 D 的目标就是尽量把网络 G 生成的图片和真实的图片分别开来. 网络模型的训练过程分为鉴别阶段与生成阶段, 两阶段为动态的博弈过程, 相互对抗, 不断迭代, 直至模型收敛, 如图 2. GAN 模型的目标数如下:

$$\min_G \max_D V(G, D) = E_{x \sim p_{\text{data}}(x)} [\log D(x)] + E_{z \sim p_z(z)} [\log(1 - D(G(z)))] \quad (1)$$

生成对抗网络的主要应用是图像生成, 图像转化以及数据增强. 为了解决原始 GAN 中结构不稳定的稳定,

Radford 等人提出了一种深度卷积对抗生成网络^[19], 在该网络模型中, 生成器和鉴别器都是由深度卷积网络结构, 模型可以通过上采样或是下采样来提取图像中的层次特征, 深度卷积对抗生成网络中使用的批正则化和 Leaky-ReLU 也可以增强原始 GAN 的稳定性. Antipov 等人^[20]首次将条件对抗生成网络应用到图像生成中, 输出不仅要近似于真实的图片, 而且还能够满足一定的条件. 条件对抗生成网络同样由生成器与鉴别器组成, 生成器与原始的对抗生成网络中的生成器相同, 而在鉴别器中, 条件对抗生成网络加入了与生成器输入同样的条件, 用来辅助生成目标图像.

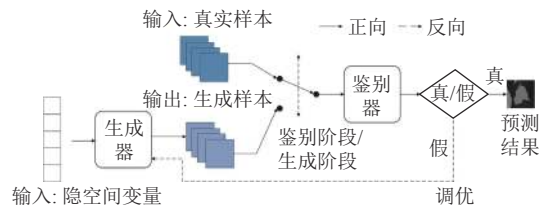


图2 生成对抗网络模型图

3 基于条件对抗时空编码器肿瘤生长预测

3.1 方法综述

本文设计的条件对抗时空编码器主要是受条件自动编码器结构启发得到, 如图3. 该结构主要包括肿瘤预测生成器 G , 相似度得分鉴别器 D 以及由患者个人情况组成的条件 C . 其中肿瘤预测生成器是由时序编码器 TE , 空间编码器 SE 以及解码器 De 组合而成. 时序编码器主要是由卷积 LSTM 单元组成, 用以提取多个时间点的随访肿瘤数据影像特征, 空间编码器是由光流网络 (flow network, FlowNet) 构成, 作用是提取肿瘤在 CT 影像中的位置特征, 并通过解码器 De 对融合后的特征进行解码, 解码器是由单层卷积层和反卷积层组成. 相似度得分鉴别器是由多层全卷积网络组成, 通过计算预测出的未来肿瘤与真实结果之间的相似度得分, 来评判两者之间的相似度. 考虑到肿瘤因人而异, 本文使用了吸烟史, 饮酒史, 工作史以及家族患癌史作为生成器的条件, 来约束肿瘤生长预测的结果.

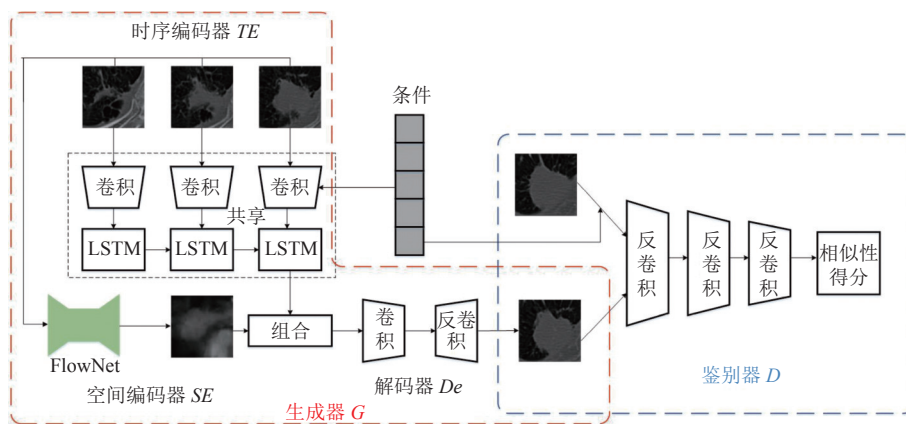


图3 条件对抗时空编码器模型图

3.2 配准及 ROI 提取

由于患者的随访 CT 数据 $Im = \{im_1, im_2, \dots, im_n\}$ 是在不同时间内采集到的, 因此, 在 CT 序列中肿瘤的具体位置不完全相同. 本文首先使用配准方法^[21]对原始 CT 图像进行配准, 并使用不同时间点中单张包含肿瘤的 CT 图像 Im 作为研究对象. 在使用条件对抗时空编码器对肿瘤进行预测时, 为了减少原始 CT 图像中的肺实质等背景对病灶区域的干扰, 并降低计算复杂度, 本文根据医师的标注信息, 在 CT 图像中标注的肿瘤区域进行了提取, 作为

模型的输入数据 $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$, 大小为 56×56 .

3.3 肿瘤生长预测生成器

肿瘤预测生成器主要是由时序编码器与空间编码器组合而成. 其中时序编码器采用不同时间点的随访数据 X 作为输入, 其结构主要是由卷积长短期记忆单元 (convolutional long short-term memory) 组成用以提取不同时间点的随访数据中的肿瘤时序特征. 对于空间位置编码器的输入, 本文根据不同时间点的图像数据, 利用光流网络^[22,23]提取肿瘤对应的光流图 F 作为肿瘤空间特征. 之后, 利用组合层将肿瘤的时序特征与空间特征进行融合, 解码得到预测后的肿瘤.

3.3.1 时序编码器

对于时序数据, 循环神经网络 (recurrent neural network, RNN) 可以利用具有循环隐藏功能的单元, 来模拟数据的动态时间行为, 这种单元被称为循环单元. 循环单元每个时间步的激活状态取决于向前状态的激活, 长短期记忆网络是一种可以捕获长期依赖的更加有效的 RNN 结构. 对于图像数据, 已有大量工作证明了卷积神经网络强大的特征提取能力, 卷积神经网络具有通过使用滤波器 (内核) 对输入进行卷积运算从多维输入数据中提取特征的能力.

因此, 本文结合了卷积神经网络与长短期记忆网络的优点, 充分利用两个模型的优势, 从不同时间点的影像数据中学习随访肿瘤的关系. 首先利用卷积神经网络提取随访肿瘤数据的特征, 用以提取影像特征的卷积网络是由 3 层卷积网络组成的, 且每个时间点对应的网络参数共享; 之后提取到的影像特征输入到卷积长短期记忆单元^[24]中, 每个卷积长短期记忆单元包含一层卷积层和一层长短期记忆单元, 如图 4.

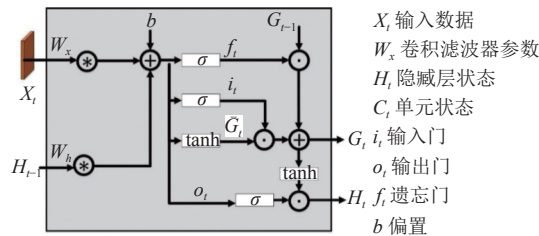


图 4 卷积长短期记忆单元

卷积层会计算当前时期肿瘤与上一个时期肿瘤的特征差; 长短期记忆单元通过 3 种门结构来实现时间信息的传递, 分别为输入门 i 、遗忘门 f 和输出门 o . 卷积长短期记忆单元就可以同时提取时间特征和空间特征 (时空特征), 并且状态与状态之间的切换也换成了卷积运算, 卷积长短期记忆单元的计算公式如下:

$$f_t = \sigma(W_{xf} \times X_t + W_{hf} \times H_{t-1} + b_f) \quad (2)$$

$$i_t = \sigma(W_{xi} \times X_t + W_{hi} \times H_{t-1} + b_i) \quad (3)$$

$$\tilde{C}_t = \tanh(W_{x\tilde{c}} \times X_t + W_{h\tilde{c}} \times H_{t-1} + b_{\tilde{c}}) \quad (4)$$

$$o_t = \sigma(W_{xo} \times X_t + W_{ho} \times H_{t-1} + b_o) \quad (5)$$

$$C_t = f_t \odot C_{t-1} + i_t \odot \tilde{C}_t \quad (6)$$

$$H_t = o_t \odot \tanh(C_t) \quad (7)$$

其中, X_t 表示不同时间点的肿瘤数据, W 分别对应于特征提取卷积滤波器矩阵, b 为对应的偏置, C 表示状态, H 表示隐藏层状态. 肿瘤影像在经过卷积网络与卷积长短期记忆单元后, 得到最后对应的时序特征映射 f_t .

3.3.2 空间编码器

不同时间点的肿瘤在肺实质中的位置往往是相对固定的, 因此, 肿瘤的空间特征可以作为表征随访影像中肿瘤特征之一. 光流法是描述空间中物体在成像平面中的像素运动, 利用图像序列中像素在时间域中的变化以及相邻时间点图像之间的相关性, 来找到上一时期图像跟当前图像之间存在的对应关系, 从而得到肿瘤的光流图来确定物体的位置信息.

对于连续时期中不同时间点的肿瘤图像 x_t 与 x_{t-1} , 本文使用肿瘤对应光流场来估计肿瘤所处的位置, 并对其进行编码, 得到其空间特征表示. 具体来讲, 本文使用了一种预训练好的网络模型光流网络以及对应的权重, 并根

据不同时期的肿瘤生成对应的光流图作为空间编码器的输入. 光流网络主要包括降维, 互相关以及升维这 3 个模块, 光流网络则先对两张图像分别进行卷积, 获得较为高层的特征后, 再进行相关运算 (引入人为定义的规则), 将信息相关合并, 即对应位置像素相乘求和, 得到的值越大, 代表越相关, 即图像越接近, 位置特征信息更加聚集. 另外, 本文使用的是预训练好网络中的权重, 为了使原始的光流网络可以得到肿瘤的更加精准位置特征编码, 本文调整了原始的光流网络中每一层卷积层, 卷积方式使用了“SAME”, 并在网络结构中使用跳跃连接, 得到更加精准的肿瘤空间特征映射 f_s .

3.3.3 组合层与解码器

经研究^[25,26]表明, 患者的吸烟史, 饮酒史, 家庭疾病史以及工作史同样会影响肿瘤的生长状况, 本文将患者的 4 种个人情况进行独热编码, 得到 $1 \times 1 \times 196$ 维特征映射, 并加入到时序编码器中作为肿瘤生长预测时的条件 c , 这样预测出的影像仍然可以保留肿瘤个性化的特征.

在肿瘤影像经过时序编码器 TE 和空间编码器 SE 之后, 本文将得到的肿瘤的时序特征映射, 空间特征映射以及肿瘤所对应的条件进行融合操作 $f_{\text{comb}}, f_{\text{comb}}$ 主要是通过联结操作实现, 融合操作计算公式如下:

$$F_t = f_{\text{comb}}([f_t|c, f_s]) \quad (8)$$

得到肿瘤的时序特征映射 $f_t|c$ 与空间特征映射 f_s 之后, 本文使用由 4 层反卷积组成的网络对融合后的特征进行图像重构, 得到预测后的肿瘤图像. 需要注意的是, 本文中的编码器和解码器采用的是非对称结构. 这是由于编码结构需要同时考虑肿瘤的时序特征与空间特征, 而解码阶段则仅需对原始特征进行重构, 得到肿瘤影像.

3.4 相似性得分鉴别器

与原始对抗网络一样, 在肿瘤影像上的鉴别器 D 迫使生成器得到更加真实的肿瘤影像. 通过最小化输入图像与输出图像之间的相似度距离, 详细地说, 给定两张肿瘤影像 x_1 和 x_2 , 本文通过鉴别器提取两者对应的 z_1 和 z_2 , 来得到两者之间的相似度距离. 鉴别器学习真实肿瘤影像和生成的肿瘤影像中的特征, 并给出两者之间的相似性得分, 当鉴别器无法确定数据来自真实数据集还是生成器时, 便会达到 GAN 模型的最佳状态.

在训练鉴别器时, 首先会固定生成器, 将真实数据和虚假数据的样本传递到模型中, 并评估鉴别器是否可以正确预测它们. 当鉴别器训练结束后, 会训练生成器, 通过优化生成器来创建逼真的样本来完成, 两者在训练时, 相互对抗, 不断迭代. 结合生成模型和鉴别模型, 再加上多次对抗性训练后, 整体模型经过优化, 得以生成足够逼真的肿瘤预测影像, 进而实现肿瘤的生长预测.

3.5 目标函数

时序编码器 TE 和空间编码器 SE 将肿瘤影像 x 映射到特征向量 $f_{\text{comb}}(TE(x)|c, SE(x)) = z \in R_n$, n 为特征向量的维度, c 为肿瘤影像的特定条件标签, 解码器的目标为 $\hat{x} = D(z)$. 由编码器与解码器组成的生成器生成的肿瘤影像的目标 $\hat{x} = G(x|c) = f_{\text{comb}}(TE(x)|c, SE(x))$, 生成器的目标是输出肿瘤在保留个性的同时, 还能够保证与输入肿瘤之间差异最小, 如公式所示 $\min_G L(x, G(x|c))$, 而鉴别器 D 则是用来根据真实肿瘤样本和生成样本之间的差异来鉴别生成器的好坏, 从而使得生成网络的性能会越来越强, 最终达到两者之间动态的平衡.

$$\max_D L(G(x)) \quad (9)$$

通过整合鉴别器和编码器的目标函数可以得到整体的目标函数为:

$$\min_G \max_D E[\log D(x|c)] + E[\log(1 - D(G(x|c)))] + TV(G(x|c)) \quad (10)$$

其中, $TV()$ 表示全变分正则化项 (total variance)^[27], 能够使图像在边界信息不丢失的情况下, 进一步保留图像的分辨率并且不会产生明显的阶梯效应, 达到去除生成图像中伪影的效果.

4 实验与结果

本文在两组数据集上训练测试了本文的方法, 包括美国肺癌筛查试验 (the national lung screening trial, NLST)^[28,29]与合作医院数据. 我们首先介绍了一下用以验证实验结果的评价标准. 之后, 为了验证所提方法的双编码器与对抗机制的有效性, 我们在数据集上进行了消融实验. 最后我们又列出了与几种肿瘤生长方法的定量比较

与定性展示.

4.1 数据集

本文的实验数据一部分来自 NLST, 另一部分来自合作医院山西省人民医院, 共包含影像数据 2 800 张.

NLST: NLST 数据集是由美国放射成像网络学院和肺癌筛查研究小组进行收集的, 该行动共招募了 53 454 名 55–77 岁的吸烟者进行影像筛查. 其中 2 058 名志愿者进行了为期 3 年的随访跟踪筛查, 这些志愿者会以每年至少一次的频率进行胸部影像筛查, 本文选择这些随访志愿者的随访影像进行研究.

合作医院: 来自于合作医院的数据范围在 2015 年 1 月–2018 年 12 月之间, 该医院在 4 年中共收集了 582 例疑似肺癌患者, 160 名肺癌患者. 患者被检出疑似肿瘤后, 通常 3–6 个月会进行复查, 因此, 本文以患者最初检查的时间为基线, 将肺部筛查影像按 3 个月为单位划分为不同的组别.

本文将这些肺癌患者影像按照不同时期最多分为 5 组, 因此, 本文使用一个由五元素组成的独热向量来表示训练期间每张肺癌影像的时期. 最终的数据集由 2 800 例患者组成, 8 400 张图像, 本文使用癌症检测算法裁剪并校准癌症区域, 使训练更加有效, 在统计数据集中肿瘤的大小后, 本文将肿瘤裁剪区域设定为 64×64 . 本文使用十折交叉验证方法进行训练, 具体来说, 将图像分为 10 份, 每份 840 张, 轮流将其中 8 份做训练, 一份做验证, 另外一份作为测试.

4.2 实施细节

由于肺部医学 CT 影像记录的是人体对 X 射线的吸收值, 因此我们首先需要将输入图像的范围标准化到区间 $(0, 255)$, 正则化的目的不仅只是将输入范围限定在特殊区域内, 正则化输入后, 会使训练过程收敛得更加迅速. 整体网络, 本文采用的是 Adam 优化器^[30], Adam 优化器是一种能够基于训练数据动态调整网络的权重的方法, 利用权重更新时的一阶矩估计值和二阶估计值动态调整网络的学习率, 具体流程见算法 1.

算法 1. Adam 优化算法.

Input: 步长 $\varepsilon = 0.001$, 矩估计指数衰减率 $\rho_1=0.9$, $\rho_2=0.999$; 参数 θ , 常量 $\delta = 10^{-8}$, 迭代次数 i ; 初始化一阶矩和二阶矩 $s=0$, $r=0$.

1. for i do

2. 从肺结节数据集中提取 m 个样本的 $\{x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(m)}\}$ 的训练批次

3. 计算梯度:

$$g = \frac{1}{m} \nabla_{\theta} \sum_i \frac{1 - Y^i}{1 + e^{-|x_i^t - x_i^t|}} \quad (11)$$

4. 更新一阶矩估计:

$$s = \rho_1 s + (1 - \rho_1) g \quad (12)$$

5. 更新二阶矩估计:

$$r = \rho_2 r + (1 - \rho_2) g^2 \quad (13)$$

6. 修正一阶矩偏差:

$$\hat{s} = \frac{s}{1 - \rho_1^t} \quad (14)$$

7. 修正二阶矩偏差:

$$\hat{r} = \frac{r}{1 - \rho_2^t} \quad (15)$$

8. 更新参数:

$$\theta = \theta - \varepsilon \frac{\hat{s}}{\sqrt{\hat{r} + \delta}} \quad (16)$$

9. end for

4.3 评价指标

为了评估模型在肿瘤生长预测性能, 我们选取了召回率 (*Recall*), 精确度 (*Precision*), Dice 相似系数 (Dice similarity coefficient, *DSC*), 均方根误差 (root mean squared error, *RMSE*), Frechet Inception 距离得分 (Frechet Inception distance score, *FID*)^[31]作为图像质量评估验证的标准。

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (17)$$

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (18)$$

$$DSC = \frac{2TP}{FP + FN + 2TP} \quad (19)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum \left(\frac{ICVF_{Pred} - ICVF_{GT}}{ICVF_{GT}} \right)^2}{TP}} \quad (20)$$

其中, *TP*、*FP*、*FN* 分别代表预测图片和金标准 (ground truth, *GT*) 之间的真阳性值, 真阴性值和假阴性值. *ICVF* 代表细胞内体积分数的值。

Frechet Inception 距离得分是计算真实图像和生成图像的特征向量之间距离的一种度量. 从原始图像的计算机视觉特征的统计方面的相似度来衡量两组图像的相似度, *FID* 使用均值和协方差矩阵来计算两个图像分布之间的距离:

$$FID(x, \hat{x}) = \|\mu_x - \mu_{\hat{x}}\|^2 + Tr \left(\sum_x + \sum_{\hat{x}} - 2\sqrt{\sum_x \sum_{\hat{x}}} \right) \quad (21)$$

4.4 预测结果

为了验证本文设计结构的有效性, 本文首先在所收集到的数据集上进行了消融实验, 来评测双编码器和对抗机制对于模型最终预测的性能影响, 具体包括 4 种不同的模型, 条件对抗编码器, 条件时序编码器, 条件空间编码器, 对抗时空编码器以及条件对抗时空编码器。

实验结果如表 1 所示, 条件对抗时空编码器的 *Recall* 达到了 76.13%, 精确度达到了 91.74%, *DSC* 达到了 82.24%, *RMSE* 仅为 12.82. 整体结果相对于去除各模块之后的模型都有提升, 这足以说明条件对抗时空编码器整体对肿瘤生长预测具有一定的效能。

表 1 不同模块对预测结果的影响

模块	召回率 (%)	精确率 (%)	Dice系数 (%)	均方根误差
条件对抗编码器	63.97±0.12	59.61±0.31	61.77±0.58	20.615±0.15
条件空间编码器	71.97±0.32	78.68±0.38	70.17±0.36	17.753±0.28
条件时序编码器	73.15±0.57	80.37±0.20	72.24±0.18	13.058±0.48
对抗时空编码器	74.74±0.21	82.65±0.62	76.15±0.31	21.061±0.21
条件对抗时空编码器	76.13±0.33	91.74±0.18	82.24±0.12	12.82±0.09

肿瘤生长预测结果可视化结果如图 5. 其中图 5(a)–图 5(c) 为患者 3 个时期的肿瘤影像、图 5(d) 是由条件对抗时空编码器预测出来的肿瘤影像. 不难从图 5 中观察到, 本文的方法可以较好地预测出肿瘤生长的状态, 并与金标准之间的差异较小. 为了更加清楚地展现肿瘤形态, 本文对第 3 个时期的肿瘤进行了三维建模见图 5(e).

本文还从所收集到的数据集中选取了 5 例患者来展现本文预测结果. 可以从表 2 观察到, 每名患者的肿瘤生长率不尽相同, 有的恶性肿瘤甚至成倍的增加. 而还有一些肿瘤可能由于患者的生活方式等因素, 其生长率减小了, 肿瘤情况也有所好转.

为了验证所提方法的有效性, 本文还对比了有限元分析法 (finite element method, *FEM*)^[4], 侵袭扩张网络

(convolutional invasion and expansion network, IENetwork)^[10], 生长预测生成对抗网络 (growth prediction generative adversarial networks, GP-GAN)^[15], 条件循环变分编码器 (conditional recurrent variational autoencoder)^[16], 时空卷积长短期记忆网络 (spatio-temporal convolution long short-term memory network, STconvLSTM)^[32]以及 3D 对比度增强卷积长短期记忆网络 (3D contrast-enhanced convolutional long short-term memory network)^[33], 在同一组测试数据下, 进行了肿瘤生长结果的预测, 使用不同方法根据两个时期的肿瘤影像生成第 3 个时期的肿瘤与真实肿瘤间的性能. 具体结果见表 3. 本文的各项指标随步数迭代变化信息见图 6.

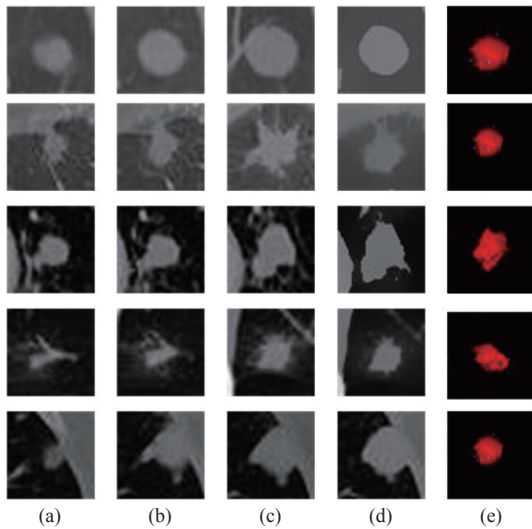


图 5 恶性肿瘤未来预测图像及三维展示

表 2 5 名患者在 3 次检测点中的生长率

ID	1-2		2-3		大小 (cm ³)
	间隔	生长率 (%)	间隔	生长率 (%)	
1	83	1.56	125	4.76	60
2	175	14.93	231	-36.2	22.96
3	143	38.89	260	52.38	18.9
4	333	192.06	353	-43.75	12.8
5	428	5.05	336	20.67	208

表 3 不同方法在测试集上的对比结果

方法	召回率 (%)	精确率 (%)	Dice系数 (%)	均方根误差	<i>FID</i>	预测时间 (s)
有限元分析法	57.18	52.22	75.40	36.64	27.67	2.61
侵袭扩张网络	67.33	56.51	66.04	30.29	26.84	12.06
生长预测生成对抗网络	65.26	57.16	61.27	33.85	26.68	13.35
时空卷积长短期记忆网络	80.87	75.46	78.36	22.21	25.34	16.21
条件循环变分编码器	79.89	82.22	82.49	27.01	35.94	23.35
3D对比度增强卷积长短期记忆网络	74.51	60.90	80.12	57.11	21.13	19.33
本文方法	76.13	91.74	82.24	12.82	18.00	13.75

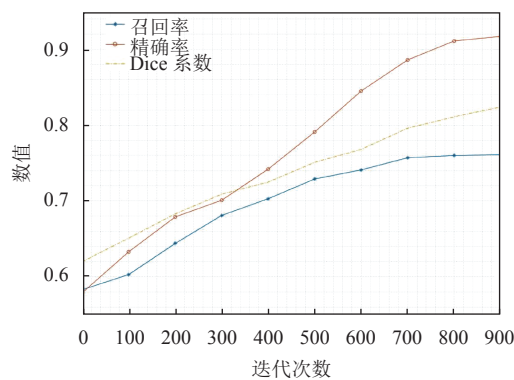


图 6 不同指标变化曲线

从图6中可以观察到, 在训练前期, 网络的各项指标都随迭代次数逐步增加, 在900步以后, 网络的性能逐步趋于收敛. 在1000步左右, 达到稳定, 因此本文选取1000步作为最后的迭代步数.

根据表3所呈现的结果, 除了召回率76.1%略低于时空卷积长短期记忆网络的80.8%, 本文的结果都高于其他几种方法. 在分析模型以及实验结果之后, 本文发现一些肿瘤图像往往包括除肿瘤外的干扰因素, 诸如图像中存在一些肺实质, 血管等. 所提方法在对肿瘤进行生长预测时, 往往会丢失这些因素, 这也很大程度取决于医生在标注肿瘤时所勾画区域. 从预测时间来看, 由于有限元分析法是一种动力学模型, 因此所消耗的时间较少. 而侵袭扩张网络, 生长预测生成对抗网络, 时空卷积长短期记忆网络和本文方法都是一种基于神经网络的算法, 在进行肿瘤预测时, 往往需要消耗不少时间, 但相对于精确度来讲, 这种时间的消耗在可接受范围之内. 为了直观地展现预测的结果, 本文还展示了不同方法的定性结果, 如图7.

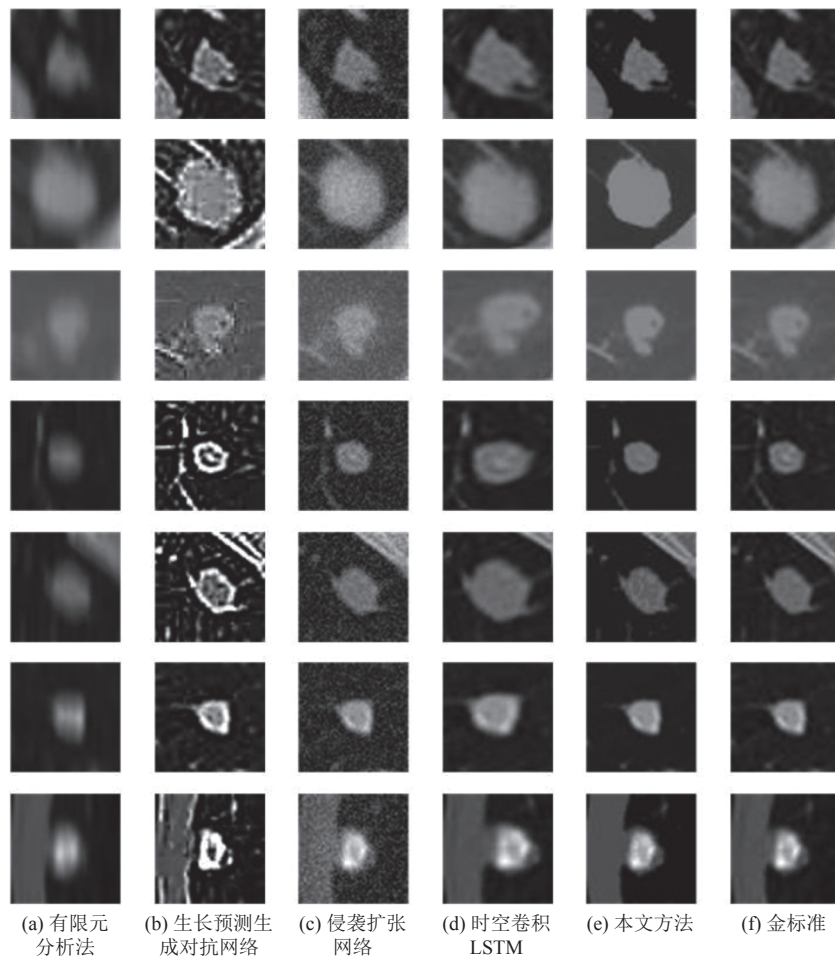


图7 测试集中不同方法的预测结果

本文还通过计算各预测结果与真实肿瘤影像的灰度直方图来进一步验证本文预测的肿瘤结果的可靠性, 如图8. 从图8可以观察到, 原始肿瘤影像的灰度分布主要集中在0-150区间范围内, 本文方法预测的结果灰度非常接近原始肿瘤影像的灰度分布. 相比较其他方法, 有限元分析方法预测结果的灰度分布较为稀疏, 生长预测生成对抗网络预测结果的灰度分布较为密集, 侵袭扩张网络与时空卷积长短期记忆网络的灰度分布与真实结果之间也是比较接近的.

4.5 亚组实验

由于良性肺结节和恶性肿瘤的生长速度存在着差异,且影像表现不同.本文分别在实验数据中将良性与恶性肺部病灶进行区分,结果得到 2 147 例良性结节影像与 653 例恶性肿瘤影像.将两部分影像数据分别输入到本文所提方法进行训练验证.预测结果如表 4 所示.

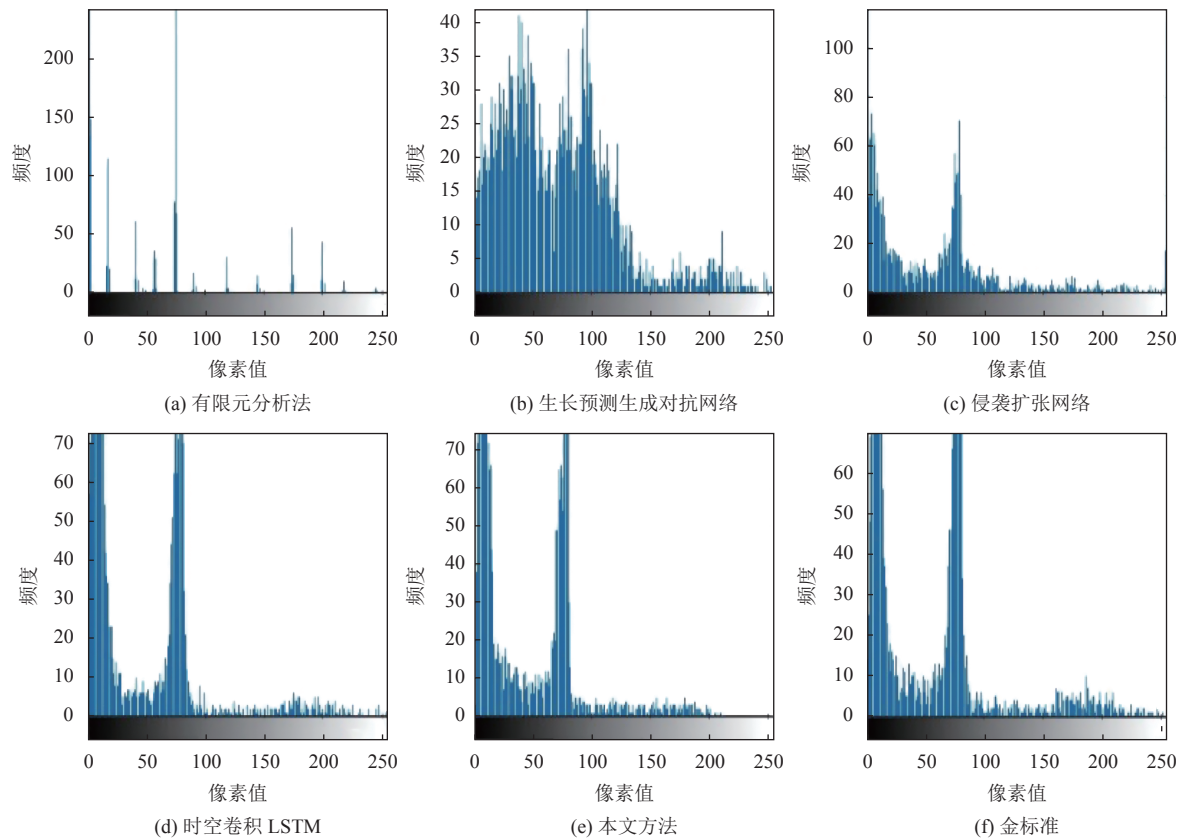


图 8 不同方法预测结果的直方图

表 4 不同类型病灶的预测结果 (%)

类型	召回率	精确率	Dice系数
良性结节	80.13±0.16	93.12±0.25	85.73±0.41
恶性肿瘤	63.40±0.32	87.20±0.25	70.77±0.11

由表 4 观察可得,良性结节预测的召回率,精确率以及 Dice 系数分别达到了 80.13%, 93.12%, 85.73%, 而恶性肿瘤的结果分别为 63.40%, 87.20%, 70.77%. 其中良性结节的预测结果明显要优于恶性肿瘤. 主要原因是因为良性结节大多生长比较缓慢,而恶性肿瘤的生长速度快,且生长方式不规律,在生长过程中,可能会出毛刺、分叶等征象,造成预测过程的复杂,精度较低.

4.6 网络性能变化

图 9 分别显示了在训练过程中,整体网络的损失函数变化,生成器上损失函数的变化,鉴别器上损失函数的变化以及学习率的变化. 不难发现整体网络在前期训练过程中,变化趋势比较明显,在超过 800 步之后,各项损失及学习率逐渐趋于收敛.

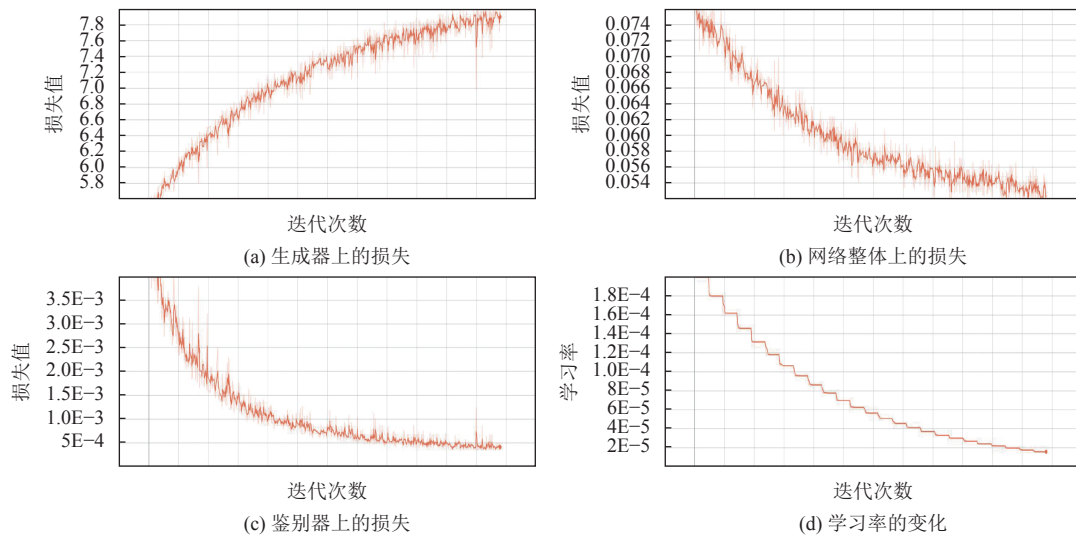


图9 网络性能变化曲线

5 讨论

本文讨论了生成器中不同模块对预测结果的影响,如表1.表1中的结果表明时序编码器对预测结果的影响要高于空间编码器.相对于空间编码器,时序编码器对预测的准确性能较高,空间编码器主要是利用不同时间点的肿瘤图像中像素在空间域上的变化以及相邻时间点图像之间的相关性来找到上一时间点与当前时间点存在的对应关系,从而确定肿瘤的位置信息.而时序编码器中的卷积长短期记忆单元,没有在单元状态与单元状态之间中使用全连接,从而可以有效地对肿瘤的时间相关特征进行编码,通过卷积算子可以实现当前输入状态与过去状态之间的关联,从而确定下一个输出状态.另一方面,在肿瘤生长过程,每个时间点的肿瘤特征不尽相同,形态各异,而空间位置大致一致,相邻时间点的肿瘤位置变化比较微小^[33],因此提取到的时序特征相比于空间特征对于肿瘤预测更加有效.

图7展示了其他肿瘤预测方法的对比,可以发现有限元分析方法虽然预测时间快,但得出结果较为模糊,这可能是由于该方法在预测肿瘤时,以简单的线性模式估计肿瘤生长,简化了肿瘤的生长模式;在设计损失函数时,没有考虑图像重构后造成的图像失真问题,因此生长预测生成对抗网络的预测结果在肿瘤的边缘上较为锋利;侵袭扩张网络得出的预测结果中,会有一些噪声出现,轻微地影响了影像生成的质量;而时空卷积长短期记忆网络与本文的方法都考虑肿瘤图像的时间相关信息与空间相关信息,无论是在预测结果上,还是图像质量上都得到了较为出色的结果.但从预测肿瘤结果与金标准之间的差异来看,本文所提的方法还是略胜一筹.

6 结论

本文提出了一种条件对抗时空编码器来预测肿瘤生长情况,解决了肿瘤生长问题中,数据缺少且预测精度不高的问题.条件对抗时空编码器主要是由时序编码器,空间编码器以及鉴别器构成,其中时序编码器根据不同时间点的图像来提取肿瘤的时间相关特征,空间编码器则会根据肿瘤所处图像中的位置,提取肿瘤的空间相关特征;鉴别器会根据预测出的肿瘤图像与真实图像之间的差异,调整预测得到的肿瘤图像.本文在NLST公开数据集和合作医院数据上进行了实验,结果表明本文所提的预测算法能够较好地实现肿瘤的生长预测,相比于前人所提的方法,在各项指标上都有所提升.

完整病程时期的医学影像数据是保证长时程演变模型精准预测的关键因素之一.而在医学影像数据收集过程中,获取完整的纵向数据往往都是非常理想的.在实际临床中,由于患者主观因素与一些客观因素,大部分病例没

有完整的病程时期数据,造成存在大量缺失阶段性数据样本的现象.本文仅考虑对于完整病程时期的肿瘤纵向生长预测,而并未对作缺失阶段性数据样本针对性的研究.如果能够有效利用不完整数据,对肿瘤纵向生长预测的研究也有突出的意义.本文主要是针对完整的肺癌患者的随访患者进行了讨论,后续我们将考虑研究对随访数据缺失现象展开研究.

References:

- [1] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, 893: 1–19. [doi: [10.1007/978-3-319-24223-1_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1)]
- [2] Cazoulat G, Owen D, Matuszak MM, Balter JM, Brock KK. Biomechanical deformable image registration of longitudinal lung CT images using vessel information. *Physics in Medicine & Biology*, 2016, 61(13): 4826–4839. [doi: [10.1088/0031-9155/61/13/4826](https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/4826)]
- [3] Gandolfi A, De Franciscis S, D’Onofrio A, Fasano A, Sinisgalli C. Angiogenesis and vessel co-option in a mathematical model of diffusive tumor growth: The role of chemotaxis. *Journal of Theoretical Biology*, 2021, 512: 110526. [doi: [10.1016/j.jtbi.2020.110526](https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110526)]
- [4] Iranmanesh F, Nazari MA. Finite element modeling of avascular tumor growth using a stress-driven model. *Journal of Biomechanical Engineering*, 2017, 139(8): 081009. [doi: [10.1115/1.4037038](https://doi.org/10.1115/1.4037038)]
- [5] Interian R, Rodríguez-Ramos R, Valdés-Ravelo F, Ramírez-Torres A, Ribeiro C, Conci A. Tumor growth modelling by cellular automata. *Mathematics and Mechanics of Complex Systems*, 2017, 5(3–4): 239–259. [doi: [10.2140/memocs.2017.5.239](https://doi.org/10.2140/memocs.2017.5.239)]
- [6] Roque T, Risser L, Kersemans V, Smart S, Allen D, Kinches P, Gilchrist S, Gomes AL, Schnabel JA, Chappell MA. A DCE-MRI driven 3-D reaction-diffusion model of solid tumor growth. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 2018, 37(3): 724–732. [doi: [10.1109/TMI.2017.2779811](https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2779811)]
- [7] Kamli A, Saouli R, Batatia H, Naceur MB, Youkana I. Synthetic medical image generator for data augmentation and anonymisation based on generative adversarial network for glioblastoma tumors growth prediction. *IET Image Processing*, 2020, 14(16): 4248–4257. [doi: [10.1049/iet-ipr.2020.1141](https://doi.org/10.1049/iet-ipr.2020.1141)]
- [8] Pei LM, Bakas S, Vossough A, Reza SMS, Davatzikos C, Iftekharuddin KM. Longitudinal brain tumor segmentation prediction in MRI using feature and label fusion. *Biomedical Signal Processing and Control*, 2020, 55: 101648. [doi: [10.1016/j.bspc.2019.101648](https://doi.org/10.1016/j.bspc.2019.101648)]
- [9] Luján E, Rosito MS, Soba A, Suárez C. Libregrowth: A tumor growth code based on reaction-diffusion equations using shared memory. *Computer Physics Communications*, 2019, 243: 97–105. [doi: [10.1016/j.cpc.2019.05.005](https://doi.org/10.1016/j.cpc.2019.05.005)]
- [10] Zhang L, Lu L, Summers RM, Kebebew E, Yao JH. Convolutional invasion and expansion networks for tumor growth prediction. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, 2018, 37(2): 638–648. [doi: [10.1109/TMI.2017.2774044](https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2774044)]
- [11] Vaghi C, Rodallec A, Fanciullino R, Ciccolini J, Moche JP, Mastri M, Poignard C, Ebos JML, Benzekry S. Population modeling of tumor growth curves and the reduced Gompertz model improve prediction of the age of experimental tumors. *PLoS Computational Biology*, 2020, 16(2): e1007178. [doi: [10.1371/journal.pcbi.1007178](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007178)]
- [12] Ghita M, Chandrashekar V, Copot D, Billiet C, Verellen D, Ionescu CM. Lung tumor growth modeling in patients with NSCLC undergoing radiotherapy. *IFAC-PapersOnLine*, 2021, 54(15): 233–238. [doi: [10.1016/j.ifacol.2021.10.261](https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2021.10.261)]
- [13] Yoon HJ, Park H, Lee HY, Sohn I, Ahn J, Lee SH. Prediction of tumor doubling time of lung adenocarcinoma using radiomic margin characteristics. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(9): 2600–2609. [doi: [10.1111/1759-7714.13580](https://doi.org/10.1111/1759-7714.13580)]
- [14] Liu YX, Sadowski SM, Weisbrod AB, Kebebew E, Summers RM, Yao JH. Patient specific tumor growth prediction using multimodal images. *Medical Image Analysis*, 2014, 18(3): 555–566. [doi: [10.1016/j.media.2014.02.005](https://doi.org/10.1016/j.media.2014.02.005)]
- [15] Elazab A, Wang CM, Gardezi SJS, Bai HM, Hu QM, Wang TF, Chang CQ, Lei BY. GP-GAN: Brain tumor growth prediction using stacked 3D generative adversarial networks from longitudinal MR Images. *Neural Networks*, 2020, 132: 321–332. [doi: [10.1016/j.neunet.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.neunet.2020.09.004)]
- [16] Xiao N, Qiang Y, Zhao ZJ, Zhao JJ, Lian JH. Tumour growth prediction of follow-up lung cancer via conditional recurrent variational autoencoder. *IET Image Processing*, 2020, 14(15): 3975–3981. [doi: [10.1049/iet-ipr.2020.0496](https://doi.org/10.1049/iet-ipr.2020.0496)]
- [17] Zhang L, Lu L, Summers RM, Kebebew E, Yao JH. Personalized pancreatic tumor growth prediction via group learning. In: *Proc. of the 20th Int’l Conf. on Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention*. Quebec City: Springer, 2017. 424–432. [doi: [10.1007/978-3-319-66185-8_48](https://doi.org/10.1007/978-3-319-66185-8_48)]
- [18] Goodfellow IJ, Pouget-Abadie J, Mirza M, *et al.* Generative adversarial networks. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2014, 3: 2672–2680.
- [19] Radford A, Metz L, Chintala S. Unsupervised representation learning with deep convolutional generative adversarial networks. In: *Proc. of the 4th Int’l Conf. on Learning Representations*. San Juan: ICLR, 2016.

- [20] Antipov G, Baccouche M, Dugelay JL. Face aging with conditional generative adversarial networks. In: Proc. of the 2017 IEEE Int'l Conf. on Image Processing (ICIP). Beijing: IEEE, 2017. 2089–2093. [doi: [10.1109/ICIP.2017.8296650](https://doi.org/10.1109/ICIP.2017.8296650)]
- [21] Zhang L, Li B, Tian LF, Zhang MS, Wang L, Li XX, Liu SC. Medical image registration based on log-euclidean covariance matrices descriptor. Chinese Journal of Computers, 2019, 42(9): 2087–2099 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.11897/SP.J.1016.2019.02087](https://doi.org/10.11897/SP.J.1016.2019.02087)]
- [22] Dosovitskiy A, Fischer P, Ilg E, Häusser P, Hazirbas C, Golkov V, Van Der Smagt P, Cremers D, Brox T. FlowNet: Learning optical flow with convolutional networks. In: Proc. of the 2015 IEEE Int'l Conf. on Computer Vision. Santiago: IEEE, 2015. 2758–2766. [doi: [10.1109/ICCV.2015.316](https://doi.org/10.1109/ICCV.2015.316)]
- [23] Ilg E, Mayer N, Saikia T, Keuper M, Dosovitskiy A, Brox T. FlowNet 2.0: Evolution of optical flow estimation with deep networks. In: Proc. of the 2017 IEEE Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition. Honolulu: IEEE, 2017. 1647–1655. [doi: [10.1109/CVPR.2017.179](https://doi.org/10.1109/CVPR.2017.179)]
- [24] Wang L, Shen LP. A ConvLSTM-combined hierarchical attention network for saliency detection. In: Proc. of the 2020 IEEE Int'l Conf. on Image Processing (ICIP). Abu Dhabi: IEEE, 2020. 1996–2000. [doi: [10.1109/ICIP40778.2020.9190788](https://doi.org/10.1109/ICIP40778.2020.9190788)]
- [25] Howard DH, Richards TB, Bach PB, Kegler MC, Berg CJ. Comorbidities, smoking status, and life expectancy among individuals eligible for lung cancer screening. Cancer, 2015, 121(24): 4341–4347. [doi: [10.1002/cncr.29677](https://doi.org/10.1002/cncr.29677)]
- [26] Feng HH, Yao Y, Geng Q. National comprehensive cancer network clinical practice guidelines: Non-small cell lung cancer (2021v1) updates interpretation. Journal of Clinical Surgery, 2021, 29(1): 25–28 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.2021.01.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2021.01.009)]
- [27] Huo QR, Li JW, Lu Y, Qin M. Variation-based ring artifact correction in CT images. Acta Automatica Sinica, 2019, 45(9): 1713–1726 (in Chinese with English abstract). [doi: [10.16383/j.aas.c180258](https://doi.org/10.16383/j.aas.c180258)]
- [28] Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan FH, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Rathmell JM, Sicks J. Results of the two incidence screenings in the national lung screening trial. The New England Journal of Medicine, 2013, 369(10): 920–931. [doi: [10.1056/NEJMoa1208962](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208962)]
- [29] National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. The New England Journal of Medicine, 2011, 365(5): 395–409. [doi: [10.1056/NEJMoa1102873](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873)]
- [30] Kingma DP, Ba LJ. Adam: A method for stochastic optimization. In: Proc. of the 3rd Int'l Conf. on Learning Representations. San Diego: ICLR, 2015.
- [31] Heusel M, Ramsauer H, Unterthiner T, Nessler B, Hochreiter S. Gans trained by a two time-scale update rule converge to a local nash equilibrium. In: Proc. of the 31st Int'l Conf. on Neural Information Processing Systems. Long Beach: ACM, 2017. 6629–6640. [doi: [10.5555/3295222.3295408](https://doi.org/10.5555/3295222.3295408)]
- [32] Zhang L, Lu L, Wang XS, Zhu RM, Bagheri M, Summers RM, Yao JH. Spatio-temporal convolutional LSTMs for tumor growth prediction by learning 4D longitudinal patient data. IEEE Trans. on Medical Imaging, 2020, 39(4): 1114–1126. [doi: [10.1109/TMI.2019.2943841](https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2943841)]
- [33] Yao JW, Shi Y, Cao K, Lu L, Lu JP, Song QK, Jin G, Xiao J, Hou Y, Zhang L. DeepPrognosis: Preoperative prediction of pancreatic cancer survival and surgical margin via comprehensive understanding of dynamic contrast-enhanced CT imaging and tumor-vascular contact parsing. Medical Image Analysis, 2021, 73: 102150. [doi: [10.1016/j.media.2021.102150](https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102150)]

附中文参考文献:

- [21] 张莉, 李彬, 田联房, 张鸣生, 王雷, 李祥霞, 刘霜纯. 基于Log-Euclidean协方差矩阵描述符的医学图像配准. 计算机学报, 2019, 42(9): 2087–2099. [doi: [10.11897/SP.J.1016.2019.02087](https://doi.org/10.11897/SP.J.1016.2019.02087)]
- [26] 冯浩洁, 姚颀, 耿庆. 美国国家综合癌症网络临床实践指南: 非小细胞肺癌(2021V1)更新解读. 临床外科杂志, 2021, 29(1): 25–28. [doi: [10.3969/j.issn.1005-6483.2021.01.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2021.01.009)]
- [27] 霍其润, 李建武, 陆耀, 秦明. 基于变分的CT图像环形伪影校正. 自动化学报, 2019, 45(9): 1713–1726. [doi: [10.16383/j.aas.c180258](https://doi.org/10.16383/j.aas.c180258)]



肖宁(1994—), 男, 博士生, 主要研究领域为机器学习, 医学图像处理.



李克勤(1965—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, CCF 专业会员, 主要研究领域为云计算, 雾计算, 移动边缘计算, 机器学习, 智能计算.



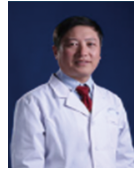
肖小娇(1990—), 女, 博士, CCF 专业会员, 主要研究领域为机器学习, 医学图像处理.



李硕(1974—), 男, 博士, 教授, 主要研究领域为机器学习, 医学图像处理, 人工智能.



强彦(1969—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, CCF 杰出会员, 主要研究领域为机器学习, 云计算, 图像大数据, 人工智能.



廉建红(1969—), 男, 主任医师, 主要研究领域为胸腔镜食管癌, 肺癌及纵膈肿瘤的手术治疗.