

综 述

人工智能在鼻咽癌影像中的研究进展

谢东 李印 金观桥

作者单位:530021 南宁 广西影像医学临床医学研究中心;广西临床重点专科(医学影像科);广西医科大学附属肿瘤医院优势培育学科(医学影像科)

【摘要】人工智能(artificial intelligence, AI)与医学多学科、多专业深度融合,其中医学影像也是 AI 在医学领域的重要应用方向之一。目前临床对鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)的诊断主要依靠影像学检查,数量庞大的影像数据和放射科医师的主观性让检查结果、疗效评估和预后的准确性有所降低。AI 具有强大的运算和数据处理性能,应用于鼻咽癌影像诊断可提高影像诊断效率和准确性,尤其是医学影像与 AI 融合的影像组学有望为 NPC 患者提供更加精准的医疗服务。本文就 AI 在 NPC 影像中的应用予以综述。

【关键词】人工智能;鼻咽癌;机器学习;放射组学

【中图分类号】R736.63 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1674-5671(2020)04-0481-04

DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2020.04.21

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国常见的头颈部恶性肿瘤,高发于我国南方地区,其中广东、广西发病率最高。NPC 发病位置隐匿,早期无明显临床症状,放射治疗以及放化疗联合治疗是主要的治疗手段,但首程治疗失败率达 24.0%~29.5%^[1]。近年来随着医学影像技术的迅速发展及其在组织结构及功能代谢方面的独特优势,影像学检查在 NPC 术前诊断、临床分期、术后评估中发挥了重要作用^[2-3]。医学影像主要由放射科医师和临床医师等判读,但在临床工作中医学图像复杂且数量庞大,判读结果可能因医师本身的主观性、经验上的差异和疲劳等问题受影响。人工智能(artificial intelligence, AI)的出现恰逢其时,目前在医学影像学中也有着广泛的应用,其强大的运算和数据处理能力提高了影像数据的处理效率和诊断准确率,具有为 NPC 患者提供更加精准医疗服务的巨大潜力^[4]。本文就 AI 在 NPC 影像中的应用作一综述。

1 医学影像 AI

AI 是经研究、开发用于模拟、延伸和扩展人的智能的理论、方法、技术及应用系统的一门新的技术科

学。AI 发展至今,技术上不断取得突破,近年来也在医学领域中应用,而医学影像成为主要应用的方向之一,“AI+医学影像”成为一种全新的领域,且有着非常广阔的前景^[5-6]。机器学习是实现 AI 的方法和核心,传统的机器学习算法主要包括 K 最近邻算法(K-nearest neighbor, KNN)、支持向量机(support vector machine, SVM)、朴素贝叶斯分类器(naïve bayesian model, NBM)和马尔可夫随机场(Markov random field, MRF)等。但是这些算法均依赖于人工输入,具有对应的人为标定的浅层特征^[7],工作量繁重而复杂。深度学习是一种机器学习的实现技术。目前,大多数深度学习算法基于人工神经网络(artificial neural network, ANN)进行计算机分析处理。而 ANN 是受生物神经元的生物学特性启发而研发出的模型,包括输入层、输出层及中间的隐藏层三层^[7]。在图像处理领域中,最流行的深度学习算法是卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN),它是 ANN 的子类^[8-9]。典型的 CNN 结构由卷积层、池化层、非线性层和全连接层组成,使其能够自动学习图像的深层特征。研究报道 CNN 的图像处理识别能力出色,在医学图像处理领域中应用最广泛^[10-11]。其中,深度学习按学习形式分类

【基金项目】国家自然科学基金项目(81760533);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA281095)

【通信作者】金观桥。E-mail: jgq8@sina.com

又可分为有监督学习和无监督学习。而研究较多的深度学习形式是无监督学习,即计算机能通过原始数据直接提取特征,省去人为设计特征的步骤,为图像、视频、音频等数据的处理带来了新的突破,而且相对于传统机器学习算法,深度学习算法可自动提取的特征维度更高、更抽象,更适合计算机分析处理医学图像数据^[12]。

目前,在众多鼻咽癌影像检查技术和诊断中,影像组学成为了医学影像与 AI 的完美融合典范。影像组学是指从影像(CT、MRI、PET 等)中高通量地提取大量影像信息,实现肿瘤分割、特征提取与模型建立,凭借对海量影像数据信息进行更深层次的挖掘、预测和分析,从而辅助医师作出最准确的诊断。该方法是利用 AI 从庞大的医学图像集中提取高通量特征,经过不断研究和完善,影像组学已经可以提取并分析大量医学图像数据,从而为临床诊断提供支持,在肿瘤诊断、预后分析和疗效预测等方面表现出巨大潜力,而基于机器学习的放射组学也已成为当前 AI 在鼻咽癌影像诊断的热门研究领域之一^[13-15]。

2 AI 在 NPC 影像诊断中的辅助诊断

目前临床上 NPC 的诊断主要依靠 CT、MRI、PET/CT 等影像学检查,但医师的经验及主观性均可能影响诊断的准确性^[16-17]。既往研究显示 AI 的应用有效克服了这一难题,在 NPC 影像辅助诊断中具有较高的准确性。李腾翔等^[18]利用影像组学回顾性分析了 41 例初诊鼻咽癌患者 CT 图像,每组 CT 图像包含平扫、动脉期、静脉期 3 个时相,提取了 4 组共 55 个纹理特征,结果发现其中的 10 个特征可预测大体肿瘤靶区(GTV 满足 $AUC \geq 0.9$),证实 CT 影像组学可以动态、准确区别鼻咽癌肿瘤与正常组织的细微差异,为鼻咽癌的精确诊疗提供参考。ZHUO 等^[19]利用基于 SVM 的影像组学回顾性分析了 658 例非转移性 NPC 患者影像资料,从 T1WI、T2WI 和 T1WI 增强 MRI 中提取 4 863 个肿瘤区域的放射学特征应用于鼻咽癌分期,发现放射组学的分期结果较 TNM 分期更稳定。DU 等^[20]纳入 76 例鼻咽癌放疗患者(经病理证实局部复发 41 例,炎症 35 例),从 PET 图像中提取每例患者 487 个放射组学特征,然后对来自 6 种特征选择方法和 7 种分类器的 42 个交叉组合的诊断性能进行分

析,且在原始队列中,70%用于特征选择和分类器开发,其余 30%作为独立的验证集,通过 AUC、测试误差、灵敏度和特异度评估诊断性能,结果发现基于机器学习的影像组学能提高鉴别鼻咽癌治疗后局部复发与炎症的准确性。WU 等^[21]利用基于 SVM 的计算机辅助诊断系统(computer-aided diagnosis, CAD)提取了 10 例 NPC 患者的 25 次 PET/CT 检查图像的纹理特征,经过分析得出该系统成功识别了所有 53 个 >1 cm 的高代谢病变,并排除了褐色脂肪、肌肉、骨髓、大脑和唾液腺的正常生理摄取,同样提高了诊断和鉴别诊断的能力。虽然,AI 在鼻咽癌影像诊断的辅助诊断的实际应用中存在一些问题,但影像组学能深入挖掘图像微观表现和抽象特征表现的能力使之在辅助诊断的研究中具有巨大的潜力。

3 AI 在 NPC 影像诊断中的疗效评估

放疗及放化疗联合是 NPC 的主要治疗方法,及时有效地评估治疗方案的疗效对提高生存率至关重要,而 AI 在 NPC 疗效预测中也显示较好的应用价值。FARHIDZADEH 等^[22]利用基于 SVM 的放射组学从 25 例 NPC 患者 MRI 的增强 T1WI 图像中提取了 288 个组织学影像学特征,结果发现放射组学可较好地量化肿瘤区域内的纹理异质性,对鼻咽癌疗效具有更稳定的预测能力,其中在增强度高的肿瘤区域中准确率为 80%($AUC=0.60$),在增强度低的肿瘤区域中准确率为 76%($AUC=0.76$)。LIU 等^[23]利用 KNN 和 ANN 算法在 53 例 NPC 患者 MRI 的 T1WI、T2WI、DWI、增强 T1WI 图像中提取纹理特征用于疗效预测,结果同样发现基于 T1W、T2W 和 DWI 的导出纹理分析结合机器的监督学习算法是疗效预测的新工具,这些指标也可作为评估 NPC 对放化疗反应的指标。ZHANG 等^[24]招募了 110 例晚期 NPC 患者,从每个患者的 MRI 图像中总共提取了 970 个放射特征,评估了 6 种特征选择方法和 9 种分类方法,发现随机森林(random forest, RF)的 AUC 为 $(0.846 \pm 0.006 \ 9)$;测试误差为 $(0.313 \ 5 \pm 0.008 \ 8)$,认为这种机器学习方法具有较高的预测性能,可以在 MRI 图像上实现 NPC 疗效预测。此外,通过影像组学高通量数据可以获得鼻咽癌的全部遗传学及微环境信息,通过 AI 技术各种参数自动生成全息靶区,将肿瘤和正常组织的各种生物学

信息通过三维的方式呈现出来,避免了人工勾画靶区带来的不确定性,从而达到精准决策的目的^[25-26]。可见, AI 在 NPC 疗效预测中显示了较好的前景,有望在制定更精准的治疗方案中发挥作用,从而使患者最大获益。

4 AI 在 NPC 影像诊断中的预后预测

远处转移是 NPC 治疗失败的主要原因之一,科学地预测 NPC 远处转移的风险并在出现转移前及时地制定个体化精准治疗,是改善 NPC 治疗效果和患者获得长期生存的关键。RAGHAVAN 等^[27]对 58 例 NPC 患者进行了回顾性分析,从治疗前 MRI 中提取 42 个图像纹理特征,采用多因素 logistic 回归对纹理特征进行建模,采用 Cox 比例模型预测最终模型的复发情况,发现 MRI 图像中的纹理特征是鼻咽癌复发的独立预测因素。ZHANG 等^[28]将 140 例 NPC 患者随机分为训练队列($n=80$)和验证队列($n=60$),从患者 MRI 的 T2WI 和增强 T1WI 图像中共提取 970 个放射学特征,采用单因素和多因素分析选择与局部复发相关的放射学特征,用多因素分析建立放射学列线图,同样证实基于 MRI 的放射组学可作为评估 NPC 局部复发的辅助工具,同时还针对患者特征开发了个性化治疗方法。CUI 等^[29]收集了 792 例鼻咽癌患者的 MRI 图像资料,采用自动机器算法分析总生存期、远处无转移生存期和局部无复发生存期,结果显示机器学习评分系统的生存曲线差异有统计学意义($P<0.05$),而 TNM 和 AJCC 系统中的生存曲线差异无统计学意义($P=0.118, 0.121$),说明自动机器算法分析具有更好的预后预测性能及临床应用潜力,可能有助于改善 NPC 患者的咨询和个性化管理。而 ZHANG^[30]等回顾性分析 176 例 NPC 患者,将患者分为训练组和验证组,利用放射组学提取了 2 780 个 MRI 放射学特征,并建立了含有 7 个特征的模型,结果也证实该算法有助于区分高远处转移风险和低远处转移风险患者,从而改善治疗决策,不失为一种有效的 NPC 远处转移预测可视化工具。AI 有助于更加准确地预测鼻咽癌复发等情况,为鉴别鼻咽癌复发是否转移提供一种新思路,也有利于初步辅助对原发灶淋巴结引流区不同区域施行不同处方剂量的个体化治疗方法。

5 小结与展望

AI 在医学领域中应用最成熟的就是肿瘤影像,故在鼻咽癌早期预防、辅助诊断、疗效评估和预后预测等方面发挥了重要作用,也被看作是未来智能医疗的重要组成部分。但是, AI 在 NPC 影像中的应用还是存在诸多挑战:(1)AI 在鼻咽癌影像诊断应用总体上仍处于初步临床应用阶段,在肿瘤良恶性判断、靶区精准勾画和预后预测等方面的预测性能和临床应用仍需进一步验证;(2)虽然 AI 在鼻咽癌影像诊断中的应用属于智能化的统计学模型,但机器学习数据来源往往带有医师的主观性,也可能造成偏差;(3)AI 在鼻咽癌影像诊断方面的研究主要为单中心或有限的开发数据集,因此会造成数据集偏倚,难以全面反映鼻咽癌的影像特征。此外,不同厂家提供的影像设备在层厚和图像重建算法存在差异,图像质量的差异也可能影响 AI 模型的预测结果。但总而言之,虽然 AI 在影像医学中的应用仍处于弱人工智能阶段,但已经显示出了巨大的应用前景,相信在医学影像领域专家学者的引领下,影像医学的发展将到达一个全新的高度。

参考文献

- [1] 罗德红,周纯武,赵燕凤,等.鼻咽癌放疗后复发的 CT 表现[J].中华放射肿瘤学杂志,2008,17(1):3-6.
- [2] BRODY H. Medical imaging[J]. Nature, 2013, 502(7473):S81.
- [3] 马骏,毛燕萍.鼻咽癌的 TNM 临床分期研究进展[J].中国癌症杂志,2008,18(9):648-654.
- [4] TOPOL E J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence[J]. Nat Med, 2019, 25(1):44-56.
- [5] ESTEVA A, ROBICQUET A, RAMSUNDAR B, et al. A guide to deep learning in healthcare[J]. Nat Med, 2019, 25(1):24-29.
- [6] HOSNY A, PARMAR C, QUACKENBUSH J, et al. Artificial intelligence in radiology[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(8):500-510.
- [7] ERICKSON B J, KORFIATIS P, AKKUS Z, et al. Machine Learning for Medical Imaging[J]. Radiographics, 2017, 37(2):505-515.
- [8] CHARTRAND G, CHENG P M, VORONTSOV E, et al. Deep Learning: A Primer for Radiologists[J]. Radiographics, 2017, 37(7):2113-2131.
- [9] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning[J]. Nature, 2015, 521(7553):436-444.
- [10] LECUN Y, BOTTOU L, BENGIO Y, et al. Gradient-Based Learning Applied to Document Recognition[J]. Proceedings of the IEEE, 1998, 86(11):P2278-2324.

- [11] LECUN Y, BOSER B, DENKER J, et al. Backpropagation Applied to Handwritten Zip Code Recognition[J]. *Neural Computation*, 1989, 1(4): 541-551.
- [12] SOFFER S, BEN-COHEN A, SHIMON O, et al. Convolutional Neural Networks for Radiologic Images: A Radiologist's Guide[J]. *Radiology*, 2019, 290(3): 590-606.
- [13] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [14] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [15] AERTS H J, VELAZQUEZ E R, LEIJENAR R T, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4006.
- [16] 潘建基. 鼻咽癌规范化治疗—鼻咽癌诊疗指南解读[C]// 中华医学会、中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 第六届全国放射肿瘤学学术年会. 北京: 中华医学会, 2007: 32-35.
- [17] KAM M K, WONG F C, KWONG D L, et al. Current controversies in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC) [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(10): 907-912.
- [18] 李腾翔, 巩贯忠, 仇清涛, 等. 鼻咽癌 CT 影像组学量化分析研究[J]. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(5): 551-555.
- [19] ZHUO E H, ZHANG W J, LI H J, et al. Radiomics on multi-modalities MR sequences can subtype patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) into distinct survival subgroups[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5590-5599.
- [20] DU D, FENG H, LV W, et al. Machine Learning Methods for Optimal Radiomics-Based Differentiation Between Recurrence and Inflammation: Application to Nasopharyngeal Carcinoma Post-therapy PET/CT Images[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(3): 730-738.
- [21] WU B, KHONG P L, CHAN T. Automatic detection and classification of nasopharyngeal carcinoma on PET/CT with support vector machine[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2012, 7(4): 635-646.
- [22] FARHIDZADEH H, KIM J Y, SCOTT J. Classification of progression free survival with nasopharyngeal carcinoma tumors [C]. *Medical Imaging 2016: Computer-Aided Diagnosis*. San Diego: SPIE, 2016: 97851.
- [23] LIU J, MAO Y, LI Z, et al. Use of texture analysis based on contrast-enhanced MRI to predict treatment response to chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(2): 445-455.
- [24] ZHANG B, HE X, OUYANG F, et al. Radiomic machine-learning classifiers for prognostic biomarkers of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 21-27.
- [25] 刘士远, 萧毅. 基于深度学习的人工智能对医学影像学的挑战和机遇[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(12): 899-901.
- [26] 王卫东, 郎锦义. 基于生命 / 影像组学和人工智能的精确放射治疗: 思考与展望[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(12): 604-608.
- [27] RAGHAVAN NAIR J K, VALLIÉRES M, MASCARELLA M A, et al. Magnetic Resonance Imaging Texture Analysis Predicts Recurrence in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2019, 70(4): 394-402.
- [28] ZHANG L, ZHOU H, GU D, et al. Radiomic Nomogram: Pretreatment Evaluation of Local Recurrence in Nasopharyngeal Carcinoma based on MR Imaging[J]. *J Cancer*, 2019, 10(18): 4217-4225.
- [29] CUI C, WANG S, ZHOU J, et al. Machine Learning Analysis of Image Data Based on Detailed MR Image Reports for Nasopharyngeal Carcinoma Prognosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8068913.
- [30] ZHANG L, DONG D, LI H, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging-based model for the prediction of distant metastasis before initial treatment of nasopharyngeal carcinoma: A retrospective cohort study[J]. *EBioMedicine*, 2019, 40: 327-335.
- [2020-04-08 收稿] [2020-06-12 修回] [编辑 罗惠予]