

人工智能技术在结直肠癌诊疗中的应用

高源¹ 张宪祥¹ 李帅² 卢云^{1,3,4}

¹青岛大学附属医院胃肠外科 266000; ²北京航空航天大学虚拟现实技术与系统国家重点实验室 100191; ³山东省数字医学与计算机辅助手术重点实验室, 青岛 266003;

⁴青岛大学数字医学与计算机辅助手术研究院 266000

通信作者: 卢云, Email: cloudyLucn@126.com



扫码阅读电子版



卢云

【摘要】

人工智能(AI)技术与医学的结合是现代医学发展的一个重要里程碑,它实现了临床医生在诊疗过程中的信息化和智能化,这并不是一种人与机器的竞争,而是一种协同的进步和发展。结直肠癌的发病率在我国居高不下,AI技术在结直肠癌淋巴结转移、环周切缘、新辅助治疗、基因诊断、

放射组学、病理辅助及结肠镜诊断等方面的引入,使结直肠癌的诊断、治疗以及对病情的评估及预测方面都得到了进一步的提高。

【关键词】 人工智能; 结直肠肿瘤; 深度学习

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81802473); 国家自然科学基金面上项目(61672077); 山东省重点研发计划(2018GSF118206)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200213-00054

Application of artificial intelligence technology in the diagnosis and treatment of colorectal cancer

Gao Yuan¹, Zhang Xianxiang¹, Li Shuai², Lu Yun^{1,3,4}

¹Department of General Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; ²State Key Laboratory of Virtual Reality Technology & Systems, Beihang University, Beijing 100191, China; ³Shandong Key Laboratory of Digital Medicine and Computer Assisted Surgery, Qingdao, Shandong 266003, China; ⁴Institute for Digital Medicine and Computer-assisted Surgery in Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China

Corresponding author: Lu Yun, Email: cloudyLucn@126.com

【Abstract】

The combination of artificial intelligence (AI) technology and medicine is an important milestone in the development of modern medicine, which realizes the digitalization and intelligence for clinicians in the process of

diagnosis and treatment. This is not a competition between human and machine, but a collaborative progress and development. The incidence of colorectal cancer remains high in China. The introduction of AI technology in lymph node metastasis, circumferential resection margin, neoadjuvant therapy, genetic diagnosis, radiomics, pathological assistance and colonoscopy diagnosis has further improved the diagnosis and treatment, as well as the evaluation and prediction of the disease of colorectal cancer. This article will review and comment on the application of AI technology in colorectal cancer staging, neoadjuvant therapy, gene diagnosis, pathological assistance and other aspects.

【Key words】 Artificial intelligence; Colorectal neoplasms; Deep learning

Fund program: Youth Project of National Natural Science Foundation (81802473); General Project of National Natural Science Foundation (61672077); Shandong Province Key Research and Development Program (2018GSF118206)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200213-00054

人工智能(artificial intelligence, AI)技术进入到医学领域,带来了近代医学的飞速发展。它将计算机技术与临床医学紧密结合,为患者和临床医生解决了许多医学难题。AI在医学中主要包括两个方面的应用:第一是以“深度学习”为代表的虚拟应用形式,它是一种通过经验提高学习的数学算法;第二是以“实体医疗”为代表的物理应用形式,主要包括物理对象、医疗设备和参与医疗服务的机器人^[1]。对于医生来说,目前临床上用于疾病诊断和评估的最重要的依据就是图像,包括影像学 and 病理学图片。近年来,AI对于肿瘤患者CT和MRI的辅助阅片及评估、肿瘤分期的预测以及病理切片的辅助诊断都取得了显著的成果。本文将就AI在结直肠癌外科不同领域的应用做相应的论述。

一、AI 在结直肠癌淋巴结转移中的应用

世界上最早、也是最著名的 AI 在肿瘤患者淋巴结转移方面的研究,是 2017 年举办的一场针对乳腺癌转移淋巴结 AI 识别的竞赛,比赛中各种不同的 AI 系统与病理专家的识别效率进行对比,结果表明一部分 AI 系统已经可以替代人工阅片^[2]。对于结直肠肿瘤而言,术前肠周淋巴结的转移情况是指导患者治疗的关键指标,所以利用 AI 来实现术前肠周淋巴结评估是十分具有临床应用价值的。但是,目前国际上并没有统一的 MRI 肠周转移淋巴结的判定标准。根据我们的总结,将满足下列标准的淋巴结定义为转移淋巴结:T2 加权成像(T2 weighted imaging, T2WI)上最小径 ≥ 5 mm,形态不规则并且边缘模糊;弥散加强成像表现为高信号,图像层面间上下不连续。我们团队自 2018 年开始进行了 AI 与临床结合的研究,最早选取的方向就是 AI 对于直肠癌 MRI 肠周转移淋巴结的识别,通过基于快速区域的卷积神经网络(faster region-based convolutional neural network, Faster R-CNN),对大量直肠癌 MRI 肠周转移淋巴结的深度学习,得到了一个稳定并且识别效率较高的 AI 系统[曲线下面积(area under curve, AUC)=0.912],从而部分替代了影像科医生的工作^[3]。紧接着,我们又进一步让 AI 系统对直肠高分辨率 MRI 进行学习,完善学习曲线,在取得与影像科专家相似的识别准确率的基础上,大大缩短了识别时间^[4]。

二、AI 在直肠癌环周切缘方面的应用

直肠癌环周切缘(circumferential resection margin, CRM)是影响患者术后肿瘤复发率以及生存期的重要因素,同时也是制定术前、术后辅助治疗方案的重要依据。目前,高分辨 MRI 已经成为评估 CRM 的最佳检查手段,很多学者通过高分辨 MRI 进行 CRM 的分析和评估,指导临床治疗。欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)的直肠癌临床实践指南明确提出,高分辨 MRI 中肿瘤外缘与直肠系膜筋膜的距离 ≤ 1 mm 时,考虑 CRM 阳性^[5]。我们曾利用 AI 进行过一次 CRM 评估的回顾性研究,通过对 12 258 张高分辨 MRI 的 CRM 图片的深度学习,建立了识别直肠癌 CRM 的 AI 平台,并且获得了满意的识别效率(AUC=0.953)^[6]。该平台已经可以在 0.2 s 内识别 MRI 中 CRM 的情况,但是该系统在排除肿瘤旁淋巴结和壁外血管侵犯这些 CRM 的影响因素方面的能力,还有待提高。

三、AI 对结直肠癌新辅助放化疗效果的评估

新辅助放化疗对于结直肠癌,尤其是直肠癌患者具有十分重要的临床意义。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐 T₃、T₄ 期以及肠周淋巴结阳性患者进行术前新辅助放化疗。基于我国国情,很大一批患者需要接受术前新辅助治疗,治疗效果的判定就成为指导临床制定方案的重要指标。Shayesteh 等^[7]建立了通过 MRI 评估直肠癌患者新辅助放化疗后效果的 AI 平台,经过术后病理的验证,该系统取得了满意的准确率(AUC=0.978),但不足的是本研究的样本量较少,只纳入了 98 例患者。

另一项小样本量的研究是 Ferrari 等^[8]利用 AI 技术对高分辨 MRI 进行深度学习,预测直肠癌新辅助放化疗后的病理完全缓解(complete response, CR)病例与无效(nonresponse, NR)病例,该系统对于两种病例的识别效率差别不大(AUC=0.86 和 0.83)。这项研究将新辅助治疗后 CR 和 NR 病例进行筛选,从而为 CR 患者进行“局部切除”治疗或观察治疗以及为 NR 患者选择进一步治疗提供了保障。

四、AI 在结直肠癌基因层面的应用

靶向治疗是目前结直肠癌治疗的重要手段之一,抗表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)是其中的一种重要的靶向药物,它的疗效与 KRAS 和 BRAF 基因突变密切相关。野生型 KRAS 基因对 EGFR 是比较敏感的,但是如果同时发生 BRAF 基因的突变也会使疗效降低。Zhang 等^[9]利用反向传播 AI 神经网络(counter propagation artificial neural network, CP-ANN)实现了通过近红外光谱技术检测结直肠癌标本中 BRAF 基因 V600E 的突变,准确率达到 93.8%,该研究证明了 AI 在结直肠癌基因突变的检测方面可以成为一种值得信赖的方法,同时兼具样本制备简易、快速及低成本等特点,势必会为结直肠癌患者的治疗提供正确的选择。

对结直肠癌进行基因组的测序可以从分子水平了解肿瘤的发病机制,从而在结直肠癌的诊断及预防方面提供充分保障。通过 k-fold 交叉验证的机器学习程序,可以很好地完成基因组测序的识别和分析。Wan 等^[10]利用这种 AI 方案通过对从血浆中提取的游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)进行全基因组测序的深度学习,来预测早期结直肠癌的发生,结果得到了较高的准确率(AUC=0.92)。但该系统对其他的游离及基于血液的分析物(如

蛋白质等)并没有做到协同考虑,这是需要改进的地方。

五、AI与放射组学的结合

从 2012 年“放射组学”概念的提出,肿瘤的“精准治疗”已成为临床研究的热点,它可以高通量地从各种影像学资料(CT、MRI、PET-CT 等)中提取信息,实现肿瘤分割、特征提取以及模型建立,最终实现肿瘤的定量评估。这种大量影像学信息的提取与整合,正是 AI 系统进行深度学习的最佳资源,所以,将放射组学与 AI 结合起来对肿瘤进行研究已经得到推广。Chen 等^[11]建立了基于深度学习的内镜超声放射组学平台(Ultrasonics Artificial Intelligence XLab),用于术前预测直肠癌的肿瘤沉积,相比较结直肠癌中研究较多的 MRI 放射组学来说,选择超声对肿瘤沉积进行评估确实是较为新颖的研究;但最终利用超声放射组学和临床资料的 AI 系统在识别肿瘤沉积过程中的效率中规中矩(AUC=0.795),而在超声与 MRI 两种放射组学的特定比较的 90 例患者中,获得了较高的准确率(AUC=0.916)。

放射组学在结直肠癌中的另一个重要应用就是对患者生存期的预测,因为决定患者预后的因素有很多,需要多因素的综合分析,所以 AI 联合放射组学来预测生存期的研究十分流行。Li 等^[12]建立了比例风险模型的 AI 平台,将从 CT 和 PET-CT 中提取各种影像学信息进行深度学习,结果表明,同人工进行的基于 Cox 比例风险模型和随机生存森林的生存预测模型相比,该系统具有一定的优势。

六、AI在病理辅助阅片中的应用

病理作为肿瘤诊断的“金标准”,在结直肠癌中,不但在术前为疾病定性,并且在术后成为肿瘤分期的依据,指导制定患者的下一步治疗方案,也可以预测患者的预后及肿瘤复发的概率。目前临床上主要靠病理医生人工完成大量的病理切片阅片工作,我们的团队在前期也进行过一项利用 AI 系统训练胃癌转移淋巴结病理切片的初筛,对转移淋巴结病理的初步判定效率基本达到了病理医生水平(AUC=0.89)^[13];而对于 AI 在结直肠癌病理中的辅助诊断,也将成为我们下一步的一个重点研究方向。

另外,Kather 等^[14]也利用 AI 系统完成了对结直肠癌病理切片的辅助诊断的研究。该研究选取了 5 种不同模式的 AI 平台进行评估,最后“VGG19”系统的准确率最高,在对大量苏木精-伊红染色切片的

深度学习后,识别准确率可以超过 94%;同时,作者也将收集到的病理信息用于患者预后的评估,取得了满意的效果。对于 AI 应用于病理切片的辅助诊断,目前应该局限于初筛阶段,因为所有系统还无法结合免疫组织化学、基因检测等手段,所以还不能达到 100% 的准确率,这是作为决定患者后续治疗方案及预后的病理结果所不允许的。

七、AI在结肠镜中的应用

结直肠癌的早期诊断问题仍然是我们所必须重视的,所以通过结肠镜发现具有恶变倾向、或已经早期恶变的息肉,也是目前研究的热点。同时内镜器械也随之不断发展,从放大内镜、放大色素内镜到共聚焦显微内镜、自体荧光内镜等,这为 AI 与内镜诊断的结合提供了基础。日本在放大内镜和内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)方面一直处于世界领先水平。Kudo 等^[15]通过自主研发的“EndoBRAIN”AI 系统,分析内镜影像组织的细胞核、隐窝和微血管等结构,从而判断结直肠肿物的性质,该系统取得了很高的识别准确度(96.0%),并且超过了专科医生的识别效率。

Stefănescu 等^[16]利用美国 MathWorks 公司的“NAVICAD”系统,建立了通过共聚焦激光显微内镜识别息肉的 AI 系统,通过对上千张内镜影像图的深度学习,实现了结直肠良恶性息肉的自动鉴别诊断,准确率达到 84.5%。

八、展望

目前,AI 技术在结直肠外科中的应用已经涉足了各个领域,同时也取得了满意的效果。今后,仍有一些新的领域需要我们进行探索,比如直肠癌的壁外血管侵犯与 AI 的结合,虽然我们在前期也完成了它的深度学习与识别,但是后期仍需做到壁外血管侵犯与结直肠癌诊疗的结合^[17];另外,我们也应该重视 AI 在结直肠外科“实体医疗”中的应用,尤其应在术中手术辅助和肿瘤导航等方面加强研究。

国内当前针对结直肠领域 AI 的大部分研究中,普遍存在两点不足:(1)缺少大样本量的资料库,往往是针对百余例患者的研究,这样势必会造成研究结果误差过大,因此,需要增加多中心之间的合作,甚至是国际协作来进行共同研究;(2)目前对于 AI 的研究基本上是回顾性的,容易产生选择偏倚和回忆偏倚,降低研究效力,所以,开展一些前瞻性研究,尤其是随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)十分重要。

AI 确实已经为结直肠外科的发展提供了广阔的前景,但是,临床医师与计算机专家之间需要强有力的合作来突破这种转换障碍,我们也应该将评估临床医师对各种 AI 系统的接受度和将工作流程中的干扰限制到最小作为下一步工作的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine [J]. *Metabolism*, 2017, 69S: S36-S40. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.011.
- [2] Ehteshami BB, Veta M, van Diest PJ, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer [J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199-2210. DOI: 10.1001/jama.2017.14585.
- [3] Lu Y, Yu Q, Gao Y, et al. Identification of metastatic lymph nodes in MR imaging with faster region - based convolutional neural networks [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 5135-5143. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0494.
- [4] 周云朋,李硕,张宪祥,等. 基于深度神经网络的高分辨 MRI 直肠淋巴结辅助诊断系统的临床应用价值研究 [J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(2): 108-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.02.007.
- [5] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 Suppl 4: S22-S40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [6] Wang D, Xu J, Zhang Z, et al. Evaluation of rectal cancer circumferential resection margin using faster region - based convolutional neural network in high - resolution magnetic resonance images [J]. *Dis Colon Rectum*, 2020, 63(2): 143-151. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001519.
- [7] Shayesteh SP, Alikhass A, Fard EA, et al. Neo - adjuvant chemoradiotherapy response prediction using MRI based ensemble learning method in rectal cancer patients [J]. *Phys Med*, 2019, 62: 111-119. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.03.013.
- [8] Ferrari R, Mancini-Terracciano C, Voena C, et al. MR-based artificial intelligence model to assess response to therapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 118: 1-9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.06.013.
- [9] Zhang X, Yang Y, Wang Y, et al. Detection of the BRAF V600E Mutation in Colorectal Cancer by NIR Spectroscopy in Conjunction with Counter Propagation Artificial Neural Network [J]. *Molecules*, 2019, 24 (12): 2238. DOI: 10.3390/molecules24122238.
- [10] Wan N, Weinberg D, Liu TY, et al. Machine learning enables detection of early - stage colorectal cancer by whole - genome sequencing of plasma cell-free DNA [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 832. DOI: 10.1186/s12885-019-6003-8.
- [11] Chen LD, Li W, Xian MF, et al. Preoperative prediction of tumour deposits in rectal cancer by an artificial neural network-based US radiomics model [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 1969-1979. DOI: 10.1007/s00330-019-06558-1.
- [12] Li H, Boimel P, Janopaul-Naylor J, et al. Deep convolutional neural networks for imaging data based survival analysis of rectal cancer [J]. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*, 2019, 2019: 846-849. DOI: 10.1109/ISBI.2019.8759301.
- [13] 王顺正,王继刚,卢云,等. 卷积神经网络在胃癌转移淋巴结病理学诊断中的临床应用 [J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(12): 934-938. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.12.012.
- [14] Kather JN, Krisam J, Charoentong P, et al. Predicting survival from colorectal cancer histology slides using deep learning: A retrospective multicenter study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16 (1): e1002730. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002730.
- [15] Kudo SE, Misawa M, Mori Y, et al. Artificial intelligence - assisted system improves endoscopic identification of colorectal neoplasms [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(8): 1874-1881.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.009.
- [16] Ștefănescu D, Streba C, Cârțană ET, et al. Computer aided diagnosis for confocal laser endomicroscopy in advanced colorectal adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154863. DOI: 10.1371/journal.pone.0154863.
- [17] 刘书豪,苏柯帆,张宪祥,等. 人工智能影像辅助诊断平台对直肠癌壁外血管侵犯识别多中心临床研究 [J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(10): 1081-1084. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.03.08.

(收稿日期:2020-02-13)

(本文编辑:王静)

本文引用格式

高源,张宪祥,李帅,等. 人工智能技术在结直肠癌诊疗中的应用 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(12): 1155-1158. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200213-00054.