

· 特别推荐论著 ·

基于 CT 图像的深度学习算法在诊断结直肠癌同时性腹膜转移中的应用价值



扫码阅读电子版

袁紫旭^{1,2} 徐挺洋³ 蔡建^{1,2} 赵业标¹ 曹务腾⁴ Alessandro Fichera⁵ 刘晓霞²
姚建华³ 王辉^{1,2}

¹中山大学附属第六医院结直肠外科, 广州 510655; ²广东省胃肠研究所, 结直肠盆底疾病广东省重点实验室, 广州 510655; ³深圳腾讯人工智能实验室 518000; ⁴中山大学附属第六医院影像科, 广州 510655; ⁵美国德州拜尔大学医学中心结直肠外科 75201
通信作者: 王辉, Email: wang89@mail.sysu.edu.cn; 姚建华, Email: jianhuayao@tencent.com

【摘要】 目的 对结直肠癌同时性腹膜转移患者进行精准诊断和分期依旧困难。本研究旨在利用人工智能的 ResNet-3D 算法构建一种矢量向量模型(SVM)分类器, 来预测结直肠癌同时性腹膜转移。**方法** 由放射科医生按原始格式, 回顾性提取 2017 年 1 月至 2018 年 5 月期间, 在中山大学附属第六医院经病理确诊的同时性腹膜转移或无腹膜转移的结直肠癌患者术前增强 CT 图像; 从专业随访人员维护的结直肠癌数据库中, 收集相应患者的临床病理参数和生存期资料。排除术后异时性腹膜转移、或肿瘤复发的患者以及无法获得增强 CT 扫描原始图像者。应用 ITK-SNAP 软件在结直肠癌同时性腹膜转移患者的术前增强 CT 扫描图像中勾画原发肿瘤, 提取肿瘤邻近腹膜的特征, 建立一种 ResNet-3D+SVM 分类器。再利用测试集对 ResNet-3D+SVM 分类器的效能进行评估, 并与放射科医生常规 CT 的诊断水平进行对比。**结果** 同时性结直肠癌腹膜转移患者 74 例和同期无腹膜转移的 96 例患者共计 170 例入组, 被随机分为训练组(腹膜转移 54 例, 非腹膜转移 76 例)和测试组(腹膜转移和非腹膜转移各 20 例)。通过深度学习构建的 ResNet-3D 算法只用了 34 s 就分析完了所有 40 例测试组患者的 7 837 张测试图像。为了提高该模型对腹膜转移的诊断准确性, 将 ResNet-3D 的人工智能(AI)模型与 12 个腹膜腹膜转移特征相结合, 构建了 SVM 分类器(均 $P<0.05$)。该分类器的腹膜转移诊断准确率为 94.11%, 曲线下面积(AUC)为 0.922(0.912~0.944), 灵敏度为 93.75%, 特异度为 94.44%, 阳性预测值为 93.75%, 阴性预测值为 94.44%。其诊断能力明显优于常规增强 CT (AUC: 0.791)。**结论** 基于深度学习算法构建的 ResNet-3D+SVM 分类器, 在诊断结直肠癌同时性腹膜转移中显示出很大的潜能。

【关键词】 结直肠肿瘤; 腹膜转移; 人工智能; 深度学习; ResNet-3D; SVM 分类器

基金项目: 国家自然科学基金(8157120115, 81803163); 广东省自然科学基金(2018A030310320)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201112-00607

Yuan 等^[1]在 *Ann Surg* 发表的“开发一种基于 CT 图像的深度学习算法用于诊断结直肠癌同时性腹膜转移”一文, 为采用图像分析领域最先进的 ResNet-3D 算法, 通过 130 例患者的 19 000 多幅原发肿瘤 CT 图像, 构建 ResNet-3D 模型, 再将原发肿瘤的相邻腹膜特征和临床变量相融合, 构建了 ResNet-3D+矢量向量模型(space vector modulation, SVM)分类器 AI 模型, 该系统可以在 34 s 内分析完 40 例测试患者的所有 7 837 张 CT 图像, 并显示出

很高的敏感性和特异性。为了让国内更多的读者了解这一基于深度学习算法构建的 ResNet-3D+SVM 分类器在诊断结直肠癌同时性腹膜转移中的临床价值, 本刊特将此文翻译成中文并精简整理, 予以刊登。

资料与方法

一、研究对象

由放射科医生按原始格式, 回顾性提取 2017 年

1 月至 2018 年 5 月期间,在中山大学附属第六医院经病理确诊的同时性腹膜转移或无腹膜转移的结直肠癌患者术前增强 CT 图像;从专业随访人员维护的结直肠癌数据库中,收集相应患者的临床病理参数和生存期资料。排除术后异时性腹膜转移、或肿瘤复发的患者、以及无法获得增强 CT 扫描原始图像者。

按照上述标准,对本中心约 3 000 例结直肠癌患者进行筛查后,选出同时性腹膜转移患者 74 例纳入本研究;同时,随机选择同期连续 2 000 例连续性无腹膜转移的 96 例结直肠癌患者作为对照组。两组患者的临床资料见表 1。共计 170 例入组患者被随机分为训练组和测试组,其中训练组腹膜转移患者 54 例,非腹膜转移患者 76 例;测试组则腹膜转移和非腹膜转移患者各 20 例。所有患者均签署知情同意书。

二、临床变量定义

腹膜转移指癌细胞种植于腹腔或盆腔,包括大网膜、卵巢、盆腔入口、直肠膀胱凹(男)或直肠子宫凹(女)、腹壁或广泛种植。病理医生对活检或手术切除的标本进行术后腹膜转移病理诊断,从而确定转移部位是否为恶性。

所有入选患者的 CT 图像由 AI 技术人员评估图像质量,放射科医生确认放射诊断。临床变量包括年龄、性别、术前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、生存状态和术后病理参数等。结直肠癌的放射学和病理学分期均采用 2009 年 TNM 分期系统。

三、ResNet-3D 算法的开发与验证

1. ResNet-3D 算法构建的工作流程:构建 ResNet-3D 算法的工作流程和总体分析流程见图 1。所有患者均使用 640 层螺旋 CT 高分辨率扫描仪(东芝 Aquilion One)进行增强 CT 扫描,CT 扫描条件为 120 kV,自动 mA,矩阵 512×512,机架旋转时间 0.5 s,以 1.5 ml/s 的速度静脉注射非离子型造影剂[Ultravist 370, Bayer Health Care(美国新泽西州)]。在 25 s 和 60 s 分别获得动脉期和静脉期图像^[2]。见图 1。

2. 原发病灶勾画及神经网络构建:采集增强 CT 扫描的静脉期,每例患者的 CT 图像包含原发肿瘤 117~362 层,大小为 512×512 像素,并将其重新缩放为 256×256×384 大小的张量。采用公式 $H: R^{512 \times 512 \times 384} \rightarrow (0, 1)$ 中的腹膜转移(1)或非腹膜转移(0),两分类变量建立 AI 预测模型。将基于 3D 的深度学习算法应用于图像处理,采用三维卷积神经

表 1 腹膜转移与非腹膜转移组临床资料比较[例(%)]

特征	腹膜转移 (74 例)	非腹膜转移 (96 例)	P 值
年龄(岁)			0.025
<50	26(35.1)	18(18.8)	
50~70	37(50.0)	67(69.8)	
>70	11(14.9)	11(11.5)	
性别			0.176
男	50(67.6)	56(58.3)	
女	24(32.4)	40(41.7)	
原发瘤部位			0.85
右半结肠	39(52.7)	52(54.2)	
左半结肠	35(47.3)	44(45.8)	
术前癌胚抗原($\mu\text{g/L}$) ^a			0.005
>5	42(56.8)	34(35.8)	
<5	32(43.2)	61(64.2)	
T 分期			<0.001
T ₁	0	1(1.0)	
T ₂	0	11(11.5)	
T ₃	18(24.3)	72(75.0)	
T _{4a}	38(51.4)	9(9.4)	
T _{4b}	18(24.3)	3(3.1)	
淋巴结转移			0.006
阳性	54(73.0)	50(52.1)	
阴性	20(27.0)	46(47.9)	
远处转移部位			<0.001
无	35(47.3)	87(90.6)	
肝转移	31(41.9)	7(7.3)	
肺转移	1(1.4)	1(1.0)	
肝+肺转移	6(8.1)	1(1.0)	
骨转移	1(1.4)	0	
腹膜斑片影			<0.001
有	41(55.4)	11(11.5)	
无	33(44.6)	85(88.5)	
肿瘤增强程度			<0.001
有	30(40.5)	90(93.8)	
无	44(59.5)	6(6.2)	
肿瘤坏死			0.001
有	19(25.7)	7(7.3)	
无	55(74.3)	89(92.7)	
穿孔			0.047
有	3(4.1)	0	
无	71(95.9)	96(100.0)	
大网膜增厚			<0.001
有	38(51.4)	0	
无	36(48.6)	96(100.0)	
盆腔结节			<0.001
有	22(29.7)	0	
无	52(70.3)	96(100.0)	
腹水			0.011
有	14(18.9)	6(6.2)	
无	60(81.1)	90(93.8)	

注:^a非腹膜转移组有 1 例患者术前癌胚抗原数据缺失

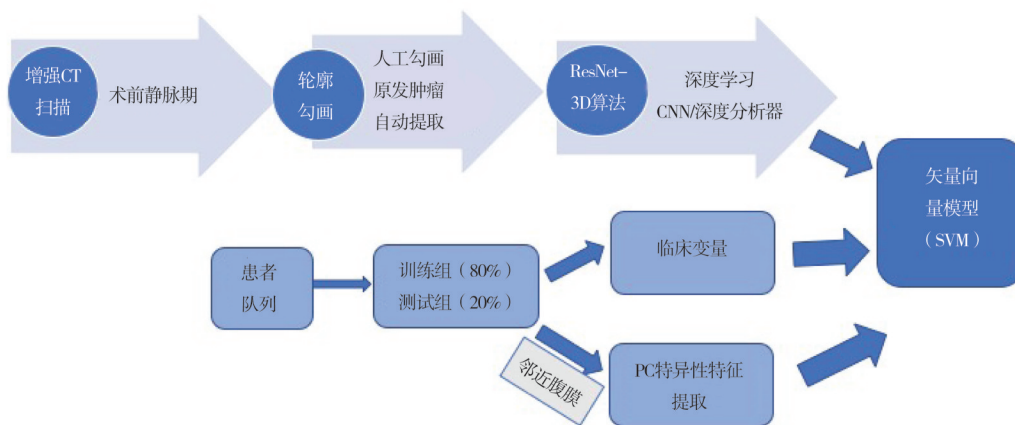


图1 构建 ResNet-3D 算法的工作流程和总体分析流程

网络(ResNet-3D)构建大小为 $3 \times 3 \times 3 \times 64$ 的64通道的残差神经网络(ResNet-3D)。使用18层残差网络(ResNet)生成最终预测模型。最终损失公式见文献[1]。

3. 腹膜转移特异性特征的提取:增强CT扫描的静脉期腹膜转移特异性特征由2名独立的放射科医生(1名高年资放射科医生和1名低年资放射科医生)提取来独立评估本研究的常规增强CT的诊断,任何分歧都通过协商一致的方式解决。13个腹膜转移特异性特征包括肿瘤位置(左侧或右侧)、临床T分期、侵犯邻近器官(T_{4b})、N状态、腹膜斑片影、肿瘤强化程度、肿瘤坏死、肿瘤穿孔、腹膜转移部位、远处转移部位、腹水、大网膜增厚和盆腔结节^[3]。

4. 构建 ResNet-3D+SVM 分类器:为了提高 ResNet-3D 的性能,我们将 ResNet-3D 与腹膜转移特异性特征和临床变量相结合,构建了 ResNet-3D+SVM 分类器^[1]。首先,通过单因素分析筛选出腹膜转移潜在的危险因素,再将 $P < 0.05$ 的变量纳入训练集。受试者操作曲线(receiver operating curve, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC)通过绘制敏感性与(1-特异性)来衡量。计算敏感度和特异度:敏感度(AI模型正确诊断腹膜转移的例数/所有腹膜转移例数);特异度(模型正确诊断的非腹膜转移例数/所有未诊断腹膜转移的例数)^[4]。

四、统计学方法

连续型变量采用 Student *t* 检验,分类变量的比较采用 χ^2 检验。Logistic 回归模型用于确定腹膜转移的危险因素。 $P < 0.05$ (双侧)被认为差异具有统计学意义。所有数据均采用 R 统计软件 v3.3.1 版本进行统计分析^[5]。

结 果

一、构建的 ResNet-3D+SVM 分类器显示结果

ResNet-3D+SVM 分类器显示的表 1 中差异有统计学意义的 12 个腹膜转移特异性特征或临床变量的灵敏度和特异度见表 2。

表2 ResNet-3D+SVM 分类器显示诊断腹膜转移 12 个变量的灵敏度和特异度

变量	灵敏度	特异度
ResNet-3D+SVM 分类器	0.937 5	0.944 4
T 分期	0.812 5	0.888 9
远处转移部位	0.625 0	0.944 4
大网膜增厚	0.562 5	1.000 0
肿瘤增强程度	0.687 5	0.833 3
T _{4b}	0.437 5	1.000 0
ResNet-3D	0.720 6	0.956 5
年龄	0.312 5	0.833 3
盆腔结节	0.250 0	1.000 0
肿瘤坏死	0.312 5	0.888 9
腹水	0.187 5	0.888 9
N 分期	0.625 0	0.444 4
术前癌胚抗原	0	1.000 0

注:SVM为矢量向量模型

二、常规增强CT扫描的诊断腹膜转移的效能

资深放射科医师的 ROC 显示,常规 CT 的 AUC 值为 0.791 (0.716~0.865),敏感度为 58.1%,特异度为 100%;低年资放射科医生常规 CT 的 AUC 值为 0.780 (0.704~0.856),敏感度为 58.1%,特异度为 98%。全组 170 例患者中,假阳性 32 例,假阴性 25 例。

在训练组 74 例患者中,高年资和低年资放射科

医生常规 CT 诊断 AUC 值均为 0.787 (95% CI: 0.699~0.875), 灵敏度为 57.4%, 特异性为 100%。在测试组 96 例患者中, 高年资放射科医生常规 CT 的 AUC 值为 0.800 (95% CI: 0.655~0.945), 敏感度为 60.0%, 特异度为 100.0%。低年资放射科医生常规 CT 的 AUC 值为 0.750 (95% CI: 0.593~0.907), 敏感度为 60.0%, 特异度为 90.0%。见图 2。

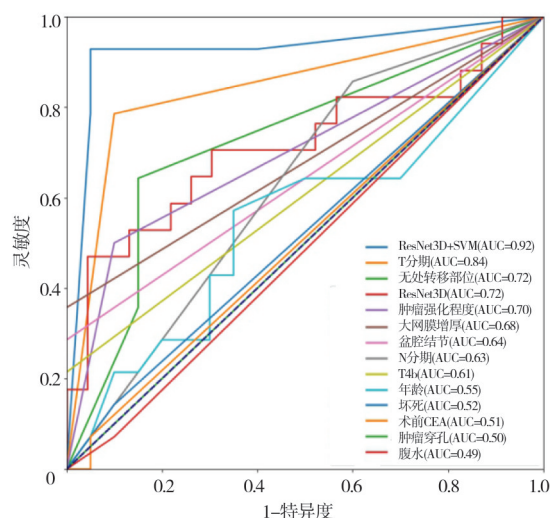
三、ResNet-3D 算法的诊断效能

通过深度学习构建的 ResNet-3D 算法只用了 34 s 就分析完了所有 40 例测试患者的 7 837 张测试图像。ResNet-3D 模型在训练集和测试集诊断腹膜转移的 AUC 值分别为 0.764 (95% CI: 0.747~0.781) 和 0.711 (95% CI: 0.700~0.722)。

四、ResNet-3D+SVM 分类器的诊断效能

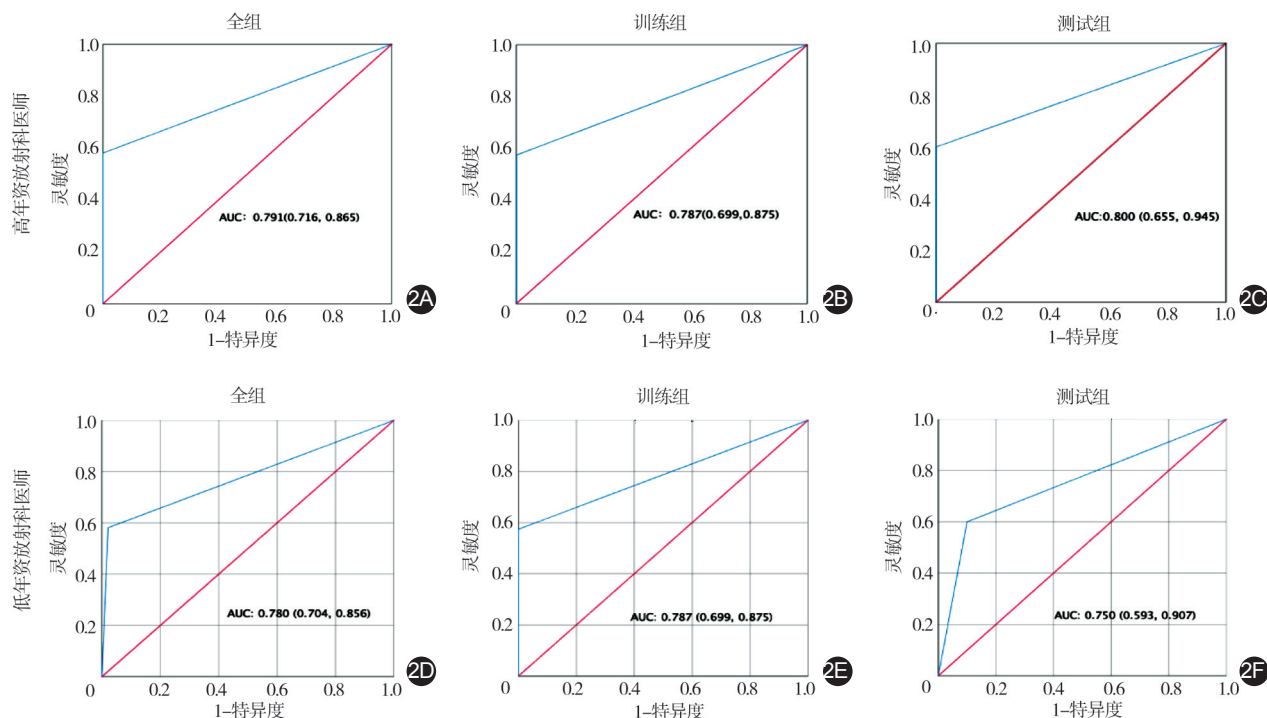
为了提高 ResNet-3D 算法的准确性, 本研究将 ResNet-3D 与 12 个腹膜转移特异性特征和临床变量 ($P < 0.05$) 相结合, 在训练集中建立了 ResNet-3D+SVM 分类器, 见图 3。在测试集上, ResNet+SVM 分类器的诊断准确度达到 94.11%。ResNet-3D+SVM 分类器的 AUC 值为 0.922 (95% CI: 0.912~0.944), 敏感性为 93.75%, 特异性为 94.44%, 阳性预测值为 93.75%, 阴性预测值为 94.44%。

此外, 我们在没有融合 ResNet-3D 模型 (仅 SVM) 的情况下, 单独测试了人工勾画的 12 个腹膜转移特异性特征和临床变量的组合。在预测同时性腹膜转移的测试集中, 仅 SVM 的性能就有 0.852 的 AUC 值 (95% CI: 0.816~0.885), 见图 3。单纯临床 T 分期预测腹膜转移的 AUC 为 0.84, 在单独 SVM 中权重最大。



注: AUC 为曲线下面积

图3 合并 ResNet-3D 和 12 个变量的 ResNet-3D+SVM 分类器的受试者操作曲线



注: AUC 为曲线下面积

图2 高年资和低年资放射科医生的常规 CT 的受试者操作曲线

讨 论

结直肠癌腹膜转移的早期诊断是一个关键而困难的问题,尤其是直径 <5 mm隐匿性转移灶,因为这些腹膜转移结节血供往往并不丰富,目前的常规影像学检查容易漏诊。一些临床研究建立了腹膜转移的术后复发预测模型,但效果并不理想^[3,5]。

近年来,由于深度神经网络和机器学习算法的发展,人工智能在癌症诊断方面取得了重大进展。本研究针对结直肠癌腹膜转移患者CT影像构建的ResNet-3D+SVM分类器AI模型,诊断准确度达到94.11%,AUC值为0.922(95% CI:0.912~0.944),显示出很高的诊断效能。同时,结果显示ResNet-3D+SVM分类器通过对原发肿瘤和邻近腹膜的综合分析,避免了过度诊断。

本研究为首次利用人工智能技术开发基于CT图像的深度学习算法,预测同时性腹膜转移。其次,ResNet-3D+SVM分类器是一个实用的临床工具,既可供医生制定和调整手术计划及治疗方案,也可供患者选择合适的治疗方法。鉴于CT扫描在腹膜转移患者诊断和分期中的广泛应用,临床医生只需要提供原发肿瘤的CT图像,进行简单勾画,人工智能模型就可以根据特异性数据进行重新训练,并在几秒钟内输出带有“1”的腹膜转移或具有“0”的非腹膜转移的明确诊断。

综上,ResNet-3D+SVM分类器对于诊断可疑腹膜转移,有别于有创性腹腔镜探查或开腹手术探查,是一种新的非侵入性工具。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 本文作者感谢王磊教授,也是本研究作者的导师,带领我们

开展了此项AI的合作研究,对本研究做出了重要的贡献,可惜英年早逝,仅以此文向王磊教授致敬!感谢Grady M. William教授(wgrady@fredhutch.org)对本研究的贡献和帮助,他是美国华盛顿州西雅图弗雷德·哈钦森癌症研究中心(Fred Hutchinson Cancer Research Center)的著名国际胃肠病专家。同时还感谢王怀明和秦秀森对CT图像和临床数据的收集

参 考 文 献

- [1] Yuan Z, Xu T, Cai J, et al. Development and validation of an image-based deep learning algorithm for detection of synchronous peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2020, In press. DOI:10.1097/SLA.0000000000004229.
- [2] Wu S, Zheng J, Li Y, et al. A radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in bladder cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (22) : 6904-6911. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1510.
- [3] Mo S, Dai W, Xiang W, et al. Predictive factors of synchronous colorectal peritoneal metastases: Development of a nomogram and study of its utilities using decision curve analysis [J]. *Int J Surg*, 2018, 54: 149-155. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.04.051.
- [4] Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, et al. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89 (1) : 25-32. DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.037.
- [5] Nagata H, Ishihara S, Oba K, et al. Development and validation of a prediction model for postoperative peritoneal metastasis after curative resection of colon cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(5): 1366-1373. DOI: 10.1245/s10434-018-6403-z.

(收稿日期:2020-11-12)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

袁紫旭,徐挺洋,蔡建,等.基于CT图像的深度学习算法在诊断结直肠癌同时性腹膜转移中的应用价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(3):264-268. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201112-00607.