

基于机器学习的鼻咽癌转移淋巴结鉴别模型

刘渊^{1,2}, 程玉玉³, 贺睿敏⁴, 周卫兵¹, 贺秋冬⁴, 肖若冰⁴, 贺阳⁴, 谢常军⁴, 谢海辉⁴, 文洪永⁴, 陈娟⁴, 何尧林⁴

1. 中南大学湘雅医院肿瘤科, 湖南 长沙 410008; 2. 郴州市第一人民医院核医学科, 湖南 郴州 423000; 3. 南华大学船山学院, 湖南 衡阳 421001; 4. 南华大学附属第二医院放射治疗科, 湖南 衡阳 421001

【摘要】目的: 研究使用机器学习与影像组学建立用于鼻咽癌CT图像中鉴别转移淋巴结的模型。**方法:** 选择50例鼻咽癌患者初诊CT平扫及静脉灌注增强图像及¹⁸F-FDG-PET图像, 患者均经病理及PET检查证实为鼻咽癌伴局部淋巴结转移。手动勾画患者CT图像中体积 $>1\text{ cm}^3$ 的淋巴结, 由¹⁸F-FDG-PET图像中对应区域 $\text{SUV}_{\max}>2.5$ 及现行影像学标准作为转移与否的分类标准。研究中共获得143枚淋巴结, 其中转移淋巴结103枚。使用机器学习方法对上述分类结果进行训练, 其中列入训练组淋巴结100枚, 验证组43枚, 分组方式为随机分组以避免特定的分组方式造成的系统误差。**结果:** 机器学习过程中获得由淋巴结体积、最大横截面短轴及数个影像组学特征构建模型, 模型对转移淋巴结的鉴别准确率可达86%。特征选择结果得出: 最大横截面直径、平均宽度、灰度强度能量、像素数量、频度、形态密实度等可作为诊断转移淋巴结的重要特征。**结论:** 研究中建立的鉴别模型可在CT图像中实现辅助诊断转移淋巴结, 为影像检查中快速判定鼻咽癌患者淋巴结是否转移提供一种新思路, 有利于个体化放疗中靶区的精准勾画。

【关键词】 机器学习; 鼻咽癌; 转移淋巴结; 辅助诊断; 模型

【中图分类号】 R730.49; R318

【文献标志码】 A

【文章编号】 1005-202X(2019)11-1350-06

Machine learning-based classification model of lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma

LIU Yuan^{1,2}, CHENG Yuyu³, HE Ruimin⁴, ZHOU Weibing¹, HE Qiudong⁴, XIAO Ruobing⁴, HE Yang⁴, XIE Changjun⁴, XIE Haihui⁴, WEN Hongyong⁴, CHEN Juan⁴, HE Yaolin⁴

1. Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Chenzhou No.1 People's Hospital, Chenzhou 423000, China; 3. Chuanshan College, University of South China, Hengyang 421001, China; 4. Department of Radiotherapy, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China

Abstract: Objective To establish a model for identifying metastatic lymph nodes in CT images of nasopharyngeal carcinoma with the use of machine learning and radiomics. **Methods** The plain CT, intravenous perfusion enhancement and ¹⁸F-FDG-PET images of 50 pre-treatment patients with nasopharyngeal carcinoma were analyzed in the study. All patients were confirmed by pathological and PET examinations as nasopharyngeal carcinoma with local lymph node metastasis. The lymph nodes with a volume $>1\text{ cm}^3$ in CT image were manually delineated, and the maximum standardized uptake value (SUV_{\max}) >2.5 of the corresponding area in ¹⁸F-FDG-PET image and the current standard were used as the diagnose criteria. A total of 143 lymph nodes were obtained, of which 103 were metastatic lymph nodes. The above classification results were trained and verified by a machine learning model. There were 100 lymph nodes in the training data and 43 in the test data. The lymph nodes were randomly grouped in order to avoid system errors caused by specific grouping. **Results** During the machine learning, a model was constructed from several imaging ensembles (lymph node volume, maximum cross-sectional minor axis and several radiomics features). The accuracy of the model for the classification of metastatic lymph nodes reached 86%. The result of feature selection showed that the maximum cross-sectional diameter, mean breadth, intensity direct energy, number of voxels, busyness and shape-compactness could be used as important features in the classification of metastatic lymph nodes. **Conclusion** The established classification model can be used for the auxiliary diagnose of metastatic lymph nodes in CT images, which provides a new idea for the rapid determination of metastatic lymph node in patients with nasopharyngeal carcinoma, and it's helpful for the accurate segmentation of target areas in indi-

【收稿日期】 2019-06-09

【基金项目】 国家自然科学基金(81770928)

【作者简介】 刘渊, 在职研究生, 主治医师, 主要研究方向: 核素影像与内放射治疗, E-mail: qyliuyuan@163.com

【通信作者】 周卫兵, 博士, 博士后, 副教授, 主要研究方向: 胸腹部肿瘤综合治疗及放疗, E-mail: zhouweibing298@163.com

visualized radiotherapy.

Keywords: machine learning; nasopharyngeal carcinoma; metastatic lymph node; auxiliary diagnosis; model

前 言

鼻咽癌作为一种常见的头颈部恶性肿瘤,有地方聚集的特点,在我国华南地区发病率较高^[1],临床表现为早期无特异性症状、淋巴结转移率高等^[2]。目前放射治疗联合化疗、靶向药物等综合治疗手段已经取得比较理想的治疗效果^[3]。除治疗方式外,患者病情的个体差异(原发灶外侵范围、乏氧状态、淋巴结转移和是否有远处转移等)也是影响治疗效果的重要原因^[4]。其中淋巴结转移状况对远处转移发生率有重要影响^[5],对引流区所有的淋巴结施行均匀的高剂量照射将会导致较高的并发症^[6],所以能否准确地识别转移淋巴结是提高鼻咽癌疗效的关键因素之一。通常情况下,经过影像手段的人工识别可以较为准确地判断患者淋巴结转移情况,但由于使用的判断标准为基于CT、MRI图像中淋巴结形态学的差异,对影像医师的经验要求较高,不利于快速鉴别诊断^[7-9]。随着图像处理技术的发展,以影像组学为基础的机器学习方法在鉴别转移淋巴结方面展现较强的潜力^[10-11],其可以通过挖掘图像中包含的高通量数据信息进行深层次、多维度的分析,为临床实践中的计算机辅助诊断提供可能。

本研究针对鼻咽癌转移淋巴结进行分析,结合PET鉴别结果与现行鉴别标准对其中转移淋巴结识别进行研究。希望构建一个自动、量化鉴别转移淋巴结的模型,为临床快速诊断或辅助诊断研究提供一种新思路。

1 材料与方法

1.1 病例选择

选择2017年7月~2018年6月于郴州市第一人民医院和中南大学湘雅医院收治的50例鼻咽癌患者治疗前CT、PET/CT图像作为研究材料进行回顾性分析。患者平均年龄53岁(18~74岁),男39例,女11例。纳入研究中的患者均经过活检病理学、影像学检查确诊为鼻咽癌伴有局部淋巴结转移,无远处转移发生,无多发肿瘤存在。病理分型明确鼻咽癌原发灶T分期:T₁期7例,T₂期19例,T₃期17例,T₄期7例。研究中CT及PET检查前患者均未接受放疗、化疗及其他治疗方式,两种检查间隔不超过15 d。

1.2 图像获取

CT图像为TOSHIBA Aquilion 16型和GE 64排

LightSpeed CT平扫及静脉灌注增强扫描获得的平扫及动、静脉时相的增强图像,扫描条件120 kV,110 mA,层厚3 mm,扫描范围包括颅顶至锁骨下2 cm。PET扫描设备为飞利浦 Ingenuity TF PET/CT,扫描范围包含CT检查所扫描部位。研究中所使用示踪剂放射化学纯度>99%,pH=7.0,患者由体质量计算静脉注射剂量¹⁸F-FDG,通常为0.10~0.12 MCi/kg。

1.3 勾画标准

研究中将体积>1 cm³的淋巴结作为感兴趣区域(Regions of Interest, ROI)。主要选择咽后淋巴结、颈部II区、III区淋巴结等转移概率较高的区域进行勾画。图像勾画使用MIM Maestro软件(MIM software, Cleveland, OH),由2名肿瘤放疗专业医师分别进行手动勾画,勾画结果由第3位高年资医师进行检查,手动勾画完成后统一对所有ROI边缘进行平滑处理。淋巴结分类使用2种方法:(1)使用PET图像中SUV_{max}>2.5;(2)2013年鼻咽癌转移淋巴结鉴别专家共识中CT图像最大横截面短轴长度对淋巴结进行是否转移的分类^[7],任意满足上述2条件的淋巴结认为转移淋巴结,均不满足上述2条件的淋巴结认为是良性结节。

1.4 特征提取和筛选

使用IBEX^[12]进行影像特征的提取,提取出的特征大体分为4类:(1)灰度强度(Intensity direct);(2)强度直方图(Intensity histogram);(3)形状特征(Shape-based);(4)纹理特征(Texture-based)。先后获得病变部位特征共50个,其中的非相关性特征和冗余特征会造成数据过拟合并且影响模型精确度,因此必须对所有特征进行筛选,使用R语言中的最小冗余最大相关性算法去除冗余特征和不相关特征,并对所有特征数据进行线性归一处理,最后筛选出18个特征分组。

1.5 预测模型

1.5.1 数据分割 本研究共获得143枚淋巴结,经检验得出的转移淋巴结103枚,机器学习模型中使用100枚淋巴结特征作为训练组,43枚淋巴结作为测试组,训练集与测试集数据量对比为7:3,使用K-fold 5折交叉验证进行模型的交叉验证评估,算法选择逻辑回归(图1)。

1.5.2 惩罚项系数C和阈值选取 为了使得模型不出现过拟合的现象,采用L1正则化规则,如式(1)所示:

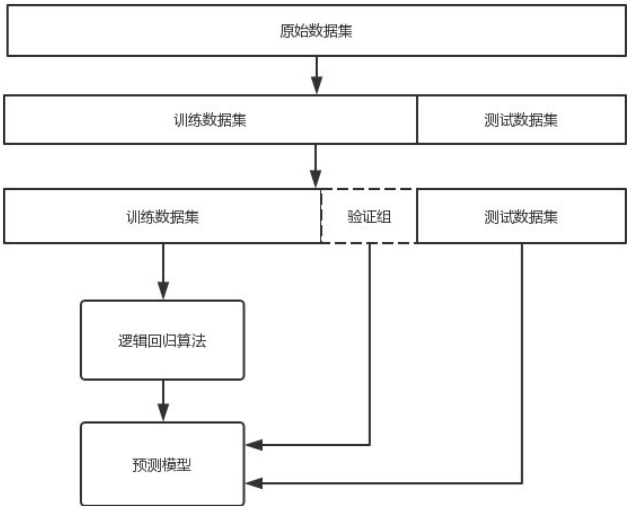


图1 预测模型流程图
Fig.1 Flow chart of prediction model

L1正则化 = $\min_{w,c} \|w\|_1 +$

$C \sum_{i=1}^n \log(\exp(-y_i(X_i^T w + c)) + 1) \quad (1)$

式中,前半部分为正则化项(包含 w 的范数),后半部分为损失函数, C 为正则化系数 λ 的倒数,其控制了两者在最终的损失函数中所占的比重, C 值过小说明模型复杂度小,会出现欠拟合, C 值过大会导致模型泛化能力过强,导致过拟合。因此须选择一个使模型获得最佳泛化能力的 C 值。

在逻辑回归模型求解过程中,分类器将样本输出结果映射到取值为(0, 1)的范围内,评估模型精确性时,可以进行自定义分类阈值使得模型获得更好的分类效果:

if (output) > Threshold, predict = 1

if (output) < Threshold, predict = 0

(2)

1.6 特征提取

特征提取使用 Embedded 嵌入法,首先使用随机森林算法对数据进行验证,得到各个特征的权重系数,去除权重值排名前五的特征,对剩余的特征使用单变量统计检验,再以一个特定的打分函数如式(3)返还特征的得分值,最终统计出各个特征对预测目标的相关性系数:

Score = -lg(P_value)

(3)

其中, P_value 为去除某项特征后的假设检验 P 值。

2 结果

使用5折交叉验证分别经过5次迭代计算得出的模型平均得分(表1),当 C 值为10时,模型的得分均值达到饱和值0.68,故惩罚项系数 C 的最佳取值为10。

通过设置不同阈值来判断模型分类精度(图2),不

表1 不同C值的模型平均得分
Tab.1 Mean score of model for different C values

迭代次数	C值				
	0.1	1	10	20	30
1	0	0.33	0.33	0.33	0.33
2	0	0.60	1.00	1.00	1.00
3	0	0.50	0.83	0.67	0.67
4	0	0.00	0.50	0.50	0.67
5	0	0.50	0.75	0.75	0.75
平均值	0	0.39	0.68	0.65	0.68

同阈值的模型测试结果如表2所示。如图2所示,当阈值为[Threshold(阈值)>0.3, Predict(预测值)=1]时,模型的综合效果最佳。当阈值为0.3时模型的测试结果如表3所示,经计算,模型敏感度为90.0%(27/30),特异性为76.9%(10/13),精确度为86.0%(37/43)。

经过特征提取后所得特征相关系数如图3所示,图3所示以下特征可作为预测淋巴结转移的重要特征:(1)最大横截面直径(Diameter);(2)平均宽度(Mean Breadth);(3)灰度强度能量(Intensity Direct Energy);(4)像素数量(Number of Voxel);(5)频度(Busyness);(6)形态密实度(Shape-Compactness)。

3 讨论

初诊鼻咽癌患者中,颈部淋巴结转移发生率超过80%^[2,13]。由于转移淋巴结的存在,鼻咽癌患者发生远处转移的概率也会随之提升^[5]。通过以放射治疗为主的综合治疗方案,可以取得较好的疗效。在鼻咽癌病例的靶区勾画过程中,需要将淋巴结引流区(GTVnd)纳入照射区域。常用的放疗方案有全颈部照射和选择性颈部照射。研究证明选择性颈部照射在疗效方面与全颈部照射无明显差异,并且在保护敏感器官方面具有一定的优势,例如选择性颈部照射几乎不会出现颅后神经损伤^[6,14]。此外,对部分转移概率极低的淋巴结分区纳入临床靶区也会增加(如口症、放射性皮炎、颅神经损伤等)并发症的发生率^[15-17]。所以,根据淋巴结转移情况施行针对性的个体化放疗方案,将有利于治疗方案的选择和改善患者预后。

现行转移淋巴结鉴别中依据为CT、MRI图像中最大横截面短轴长度和中央坏死、包膜外侵犯或不均匀强化的表现情况等形态学判断标准,而本文未采用MRI图像,是因为MRI图像与CT图像所使用的特征集不同,多种特征集合的结合产生的多模态结

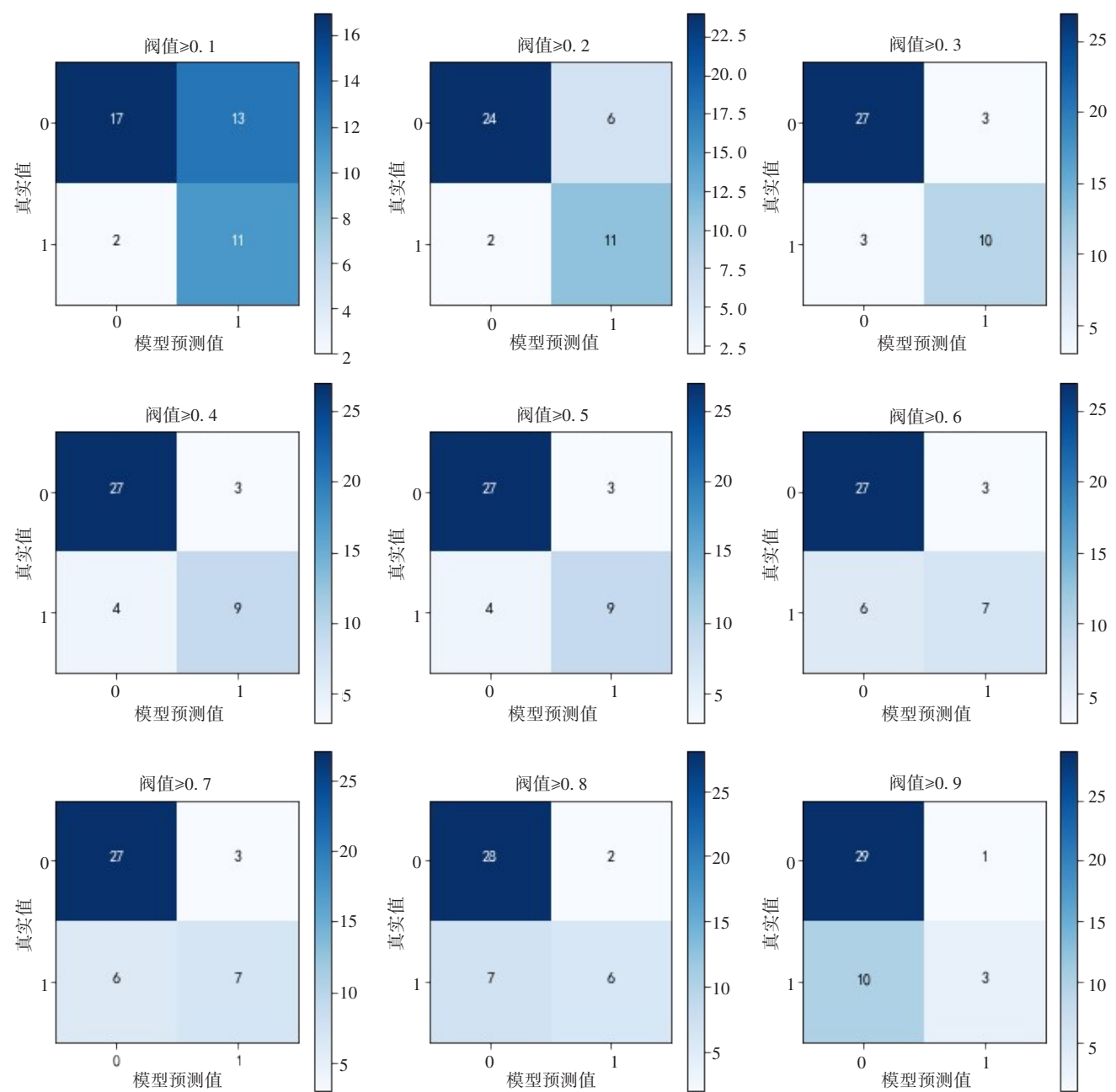


图2 不同阈值的真实值与预测值混淆矩阵图

Fig.2 Confusion matrix diagrams of actual and predicted values with different thresholds

表2 不同阈值测试结果

Tab.2 Test results of different thresholds

参数	阈值								
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
敏感性	17/30(56.7%)	24/30(80.0%)	27/30(90.0%)	27/30(90.0%)	27/30(90.0%)	27/30(90.0%)	27/30(90.0%)	28/30(93.3%)	29/30(96.7%)
特异性	11/13(84.6%)	11/13(84.6%)	10/13(76.9%)	9/13(69.2%)	9/13(69.2%)	7/13(53.8%)	7/13(53.8%)	6/13(46.2%)	3/13(23.1%)
精确度	28/42(65.1%)	35/43(81.4%)	37/42(86.0%)	36/43(83.7%)	36/43(83.7%)	34/43(79.1%)	34/43(79.1%)	34/43(79.1%)	32/43(74.4%)

构数据可能会带来一些不确定因素。相对于现行影像学判断标准,影像组学可以通过分析图像中所包含的高通量数据信息来判断淋巴结转移情况。很多

研究说明了影像组学与机器学习方法结合在鉴别转移淋巴结方面具有一定的潜力^[18-20]。

本研究在构建分类模型时,适当使用正则化惩

表3 模型精度测试数据集结果
Tab.3 Model accuracy for test dataset

病理分级	影像组学分级		合计
	转移	未转移	
转移	27	3	30
未转移	3	10	13
合计	30	13	43

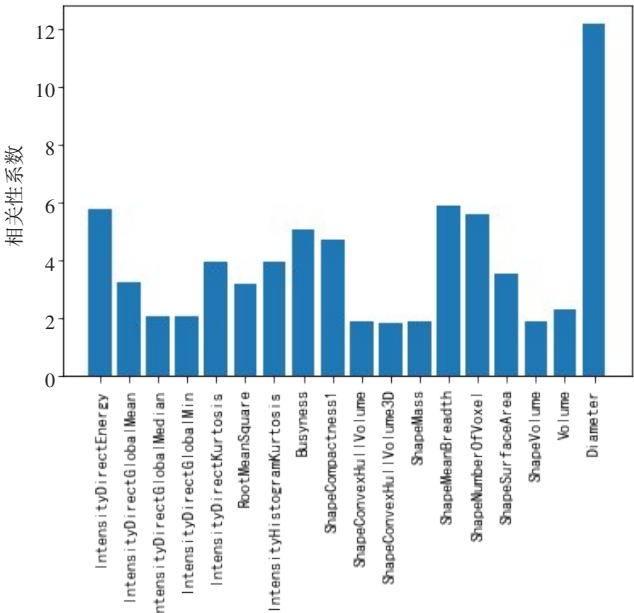


图3 特征相关性系数柱状图
Fig.3 Histograms of feature correlation coefficients

罚系数和模型鉴别阈值等优化方案,在不使用任何方案的前提下,模型的初始精度为68.5%,而经过优化后的模型精度为86.0%,因此,在模型构建过程中针对性地使用一些优化方案对提高模型精度很有帮助。

研究中也存在一些不足。首先为了减少创伤,抑制转移,本文未采用淋巴结穿刺行病理检查。其次对淋巴结进行判断时依据PET中的 $SUV_{max}>2.5$ 与CT中最大横截面短轴长度,而PET对直径小于10 mm的ROI具有较高的假阳性率^[21-22],虽然两种判断方式的结合可以一定程度上提高对转移淋巴结分类的准确率,但是对仅满足某一标准的淋巴结认为转移可能对机器学习中获得的特征集合有一定的干扰。另外,受限于短期内接受CT与PET检查的患者数量较少,研究中获得严格满足转移与良性的淋巴结数量较少,后续希望能够通过多中心联合搜集更多满足要求的病例资料或前瞻性研究,提高研究中鉴别的准确性。

本研究通过使用机器学习方法构建转移淋巴结

鉴别模型,可以初步实现对转移淋巴结的鉴别。这一模型对临床中快速判断鼻咽癌淋巴结转移情况,为放射治疗中计算机辅助靶区勾画提供一种浅显的新思路。

【参考文献】

[1] 梁铨,杨剑,高婷,等.中国鼻咽癌流行概况[J].中国肿瘤,2016,25(11): 835-840.
LIANG X, YANG J, GAO T, et al. Nasopharynx cancer epidemiology in China[J]. China Cancer, 2016, 25(11): 835-840.

[2] WANG X S, YAN C, HU C S, et al. Study of the medial group retropharyngeal node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on 3100 newly diagnosed cases[J]. Oral Oncol, 2014, 50(11): 1109-1113.

[3] 刘孟忠.鼻咽癌治疗新进展[J].广东医学,2014,35(1): 1-4.
LIU M Z. New progress in treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. Guangdong Medical Journal, 2014, 35(1): 1-4.

[4] HAN F, ZHAO C, HUANG S M, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy[J]. Clin Oncol, 2012, 24(8): 569.

[5] RATHOD S, HUANG S H, SU J, et al. Impact of tumor volume and the surrogate effect of lymph node location on risk of distant metastases in nasopharyngeal cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96(2): E340.

[6] OU X, SHEN C, KONG L, et al. Treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with retropharyngeal lymph nodes metastasis only and the feasibility of elective neck irradiation[J]. Oral Oncol, 2012, 48(10): 1045-1050.

[7] GRÉGOIRE V, ANG K, BUDACH W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(1): 172-181.

[8] 项红霞,黎静.鼻咽癌淋巴结转移诊断标准的研究进展[J].现代肿瘤医学,2013,21(5): 1140-1142.
XIANG H X, LI J. Research progression of diagnostic criteria of nasopharyngeal carcinoma lymph node metastasis[J]. Journal of Modern Oncology, 2013, 21(5): 1140-1142.

[9] 区晓敏,周鑫,史琪,等.基于2013版颈部淋巴结分区指南的鼻咽癌淋巴结转移规律与预后价值研究[J].中国癌症杂志,2015,25(7): 535-543.
OU X M, ZHOU X, SHI Q, et al. Patterns and prognostic value of lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma based on 2013 updated consensus guidelines of neck node level[J]. China Oncology, 2015, 25(7): 535-543.

[10] LAMBIN P, RIOSVELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(8): 441-446.

[11] SALA E, MEMA E, HIMOTO Y, et al. Unravelling tumour heterogeneity using next-generation imaging: radiomics, radiogenomics, and habitat imaging[J]. Clin Radiol, 2016, 72(1): 3-10.

[12] ZHANG L, FRIED D V, FAVE X J, et al. IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics[J]. Med Phys, 2015, 42(3): 1341-1353.

[13] WANG X S, HU C S, YING H M, et al. Patterns of lymph node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guidelines for neck node levels[J]. Radiother Oncol, 2015, 115(1): 41-45.

- [14] TANG L L, TANG X R, LI W F, et al. The feasibility of contralateral lower neck sparing intensity modulation radiated therapy for nasopharyngeal carcinoma patients with unilateral cervical lymph node involvement[J]. *Oral Oncol*, 2017, 69: 68-73.
- [15] ZHANG F, CHENG Y K, LI W F, et al. Investigation of the feasibility of elective irradiation to neck level Ib using intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma: a retrospective analysis[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 709.
- [16] 陈静. 鼻咽癌调强放射治疗不予 Ib 区淋巴结预防照射的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2014.
CHEN J. Sparing level Ib lymph nodes by intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma [D]. Shanghai: Fudan University, 2014.
- [17] 任刚. 鼻咽癌调强放疗中再计划的初步研究[D]. 北京: 解放军总医院, 2011.
REN G. Preliminary studies of re-planning in radiation therapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma [D]. Beijing: PLA General Hospital, 2011.
- [18] SHEN C, LIU Z, WANG Z, et al. Building CT radiomics based nomogram for preoperative esophageal cancer patients lymph node metastasis prediction[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(3): 815-824.
- [19] HUANG Y Q, LIANG C H, HE L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4): 2157-2164.
- [20] BAYANATI H, THORNHILL R, SOUZA C A, et al. Quantitative CT texture and shape analysis: can it differentiate benign and malignant mediastinal lymph nodes in patients with primary lung cancer?[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(2): 480-487.
- [21] 张国义, 胡伟汉, 刘立志, 等. PET/CT 与 MRI 在鼻咽癌淋巴结转移诊断和 N 分期中的比较研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(5): 381-384.
ZHANG G Y, HU W H, LIU L Z, et al. Comparison between PET/CT and MRI in diagnosing lymph node metastasis and N staging of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2006, 28(5): 381-384.
- [22] 杨红茹, 向莉, 秦朝军, 等. CT、MRI 和 PET-CT 对鼻咽癌颈部淋巴结转移检测差异的初步研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(14): 1794-1797.
YANG H R, XIANG L, QIN Z J, et al. Preliminary studies of differences in detecting cervical lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma using CT, MRI and PET-CT[J]. *Chongqing Medicine*, 2010, 39(14): 1794-1797.

(编辑:陈丽霞)