



· 专家述评 ·



卢光明，南京军区南京总医院医学影像科主任，主任医师、博士研究生导师。现任南京大学医学院临床综合教研室主任，国家科技部973项目首席科学家。兼任中华医学会放射学分会副主任委员，中国医师协会放射医师分会常务委员并神经影像专业委员会主任委员，白求恩公益基金会影像诊断专业委员会主任委员，中国神经科学学会神经影像技术学分会副会长，江苏省医学会常务理事，江苏省医师协会放射学分会会长。从事医学影像学医教研工作36年，积累了丰富的临床经验，擅长以CT和MRI为主要技术的影像诊断，主要研究方向为心脑血管影像、神经影像及肿瘤分子影像。

人工智能在肾肿瘤影像中的应用

李健文，卢光明

南京大学医学院附属金陵医院 / 南京军区南京总医院医学影像科，江苏 南京 210002

[摘要] 以深度学习等为代表的新一代人工智能（artificial intelligence, AI）技术在医学影像中的应用是当前社会医疗发展的重要需求方向，肾肿瘤的AI医学影像临床研究也引起了相当大的关注。本文旨在阐述AI在肾肿瘤影像中应用的现状、问题，并对未来进行初步展望。

[关键词] 人工智能；肾肿瘤；深度学习；影像组学；放射学

DOI: 10.19732/j.cnki.1008-617X.2018.04.003

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2018)04-0256-05

Application of artificial intelligence in renal tumor imaging LI Jianwen, LU Guangming (Department of Medical Imaging, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: LU Guangming E-mail: cjr.luguangming@vip.163.com

[Abstract] The application of the new generation of artificial intelligence (AI), which is represented by deep learning, is an important direction of the current medical development. The application of AI in renal tumor imaging is attracting great interest in the clinical imaging research. The purpose of this review is to introduce the status quo, existing problems, and the future of the application of AI in renal tumor imaging.

[Key words] Artificial intelligence; Renal tumor; Deep learning; Radiomics; Radiology

近年来随着计算机硬件及软件的快速发展，计算机的运算能力得到了极大的提高，这使得沉寂了多年的人工智能（artificial intelligence, AI）再一次登上了舞台^[1-2]。AI已在多个领域取得了突破和进展，在生物医学领域也不例外^[3]。AI与医学影像相结合是其在生物医学领域研究

的重点方向之一，尤其是肿瘤影像领域^[3-4]。肾肿瘤是临床常见的肿瘤病变之一，AI在肾肿瘤影像学诊断及治疗中有巨大的价值和广阔的应用空间^[5]。

1 AI在影像学领域中的应用现状

AI是指研究开发用于模拟、延伸和扩展人的

智能的理论、方法、技术及应用系统的一门信息科学^[1]。当前AI在医学影像中的应用主要体现在使用以深度学习为代表的方法对影像大数据进行挖掘,搜索和提取相关信息,而影像组学则是此类工作模式的代表^[6]。AI在医学影像中的应用可以概括为以下3个方面。①疾病筛查检出:使用AI的方法快速识别及检出病灶,提高病变检出效率,降低漏诊率,减少放射科医师寻找病灶所花费的时间;②协助放射科医师诊断:对病灶进行分析,给放射科医师提供额外的影像诊断信息,使医师可以做出更为精确的临床诊断;③提供具有附加价值的工作:AI可以辅助影像数据处理,如使用AI软件进行肿瘤边界分割重建、病变体积测量等,辅助临床和研究工作^[7]。

AI在医学影像中的研究和应用已取得了一定的进展,包括肺部病变、视网膜病变、骨骼病变及神经系统病变等^[8-15]。其中AI在肺结节方面的研究和应用进展最为迅速,取得了大量成果,包括肺结节的检出、分割和性质判断等^[8]。在其他肿瘤影像领域,AI也取得了不俗的研究成果,如Bahl等^[14]回顾性收集1 006例乳腺高危病灶,发现基于随机森林机器学习建立的模型能有效预测乳腺高危病灶进展为乳腺癌的风险,从而改善了高风险乳腺病灶患者的临床管理。Chang等^[15]运用卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)分析496例胶质瘤(Ⅱ~Ⅳ级)的MRI影像特征,建立预测模型,对肿瘤的异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变情况进行预测,在验证组中的准确率达89.1%。

2 AI在肾肿瘤影像学中的研究现状

尽管影像学检查在肾肿瘤诊断和临床管理中具有重要价值,但目前肾肿瘤临床影像存在部分肾肿瘤良恶性鉴别困难、晚期肾细胞癌疗效评价困难等问题。这些通过传统影像学方法难以有效解决的问题虽然还未引起AI研究领域的足够重视^[5],但AI在肾肿瘤影像局部领域已有所应用,包括鉴别诊断、机制研究及治疗预后评价等。

2.1 肾细胞癌与肾良性肿瘤的鉴别诊断

目前,病理诊断是肾肿瘤确诊的金标准。尽

管肾细胞癌在影像上具有较为明确的特征,如对比剂增强扫描时肾透明细胞癌快进快出的强化特点和乳头状肾细胞癌在磁共振T2WI上的低信号表现,但在日常临床工作中,医师凭借现有的影像检查技术(包括CT和MRI检查)常难以实现肾细胞癌与某些肾良性肿瘤的术前鉴别诊断,如乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤^[16]。此类良性肿瘤在大多数情况下只需保守治疗或随访,因此实现肾细胞癌与肾良性肿瘤的术前准确诊断尤其重要^[17]。Lee等^[18]回顾性收集39例乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤和41例肾透明细胞癌患者,通过在腹部CT增强图像上提取肿瘤相关特征(包括hand-crafted features和deep features)并结合这些特征形成深度特征自动分类方法以区分肾透明细胞癌与乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤,准确率达76.6%。Feng等^[19]尝试通过深度学习的方法区分小(<4 cm)乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤与肾细胞癌,回顾性收集17例小乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤和41例小肾细胞癌患者,提取大量基于深度学习的特征,通过支持向量机递归特征消除(support vector machine with recursive feature elimination, SVM-RFE)和合成少数类过采样技术(synthetic minority oversampling technique, SMOTE)等AI方法筛选纹理特征,并最终使用11个特征构建模型,所建立模型的准确度、灵敏度和特异度分别为93.9%、87.8%和100.0%。

在临床影像工作中,嗜酸细胞腺瘤常难以与肾细胞癌进行有效鉴别^[16]。近年来一些研究也表明,传统影像学方法鉴别肾细胞癌与嗜酸细胞腺瘤的效能较低^[5,17]。AI的出现为这方面带来了一定的突破。Yu等^[20]使用影像组学(支持向量机等)方法对肾细胞癌和嗜酸细胞腺瘤进行纹理分析,发现峰度和偏度区分肾透明细胞癌与嗜酸细胞腺瘤的效能最高,其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.91和0.93,而直方图特征中位数区分乳头状肾细胞癌与嗜酸细胞腺瘤的效能最高,其AUC为0.99。

综上所述,对于困扰临床决策的部分良性肿瘤(嗜酸细胞腺瘤、乏脂肪血管平滑肌脂肪瘤

等), AI能够在传统影像学的基础上提高诊断效能, 帮助实现肾恶性肿瘤的准确鉴别诊断, 从而给临床决策提供指导意见, 改善相关患者的治疗流程。

2.2 肾细胞癌影像特征与基因、分子等的相关性

基因、分子是影响恶性肿瘤发生、发展的重要因素, 对基因、分子的研究有助于了解肿瘤的病理生理, 改善肿瘤的临床诊断和治疗。近年来的一些研究表明, 肾透明细胞癌的基因突变状态与肿瘤的影像特征存在一定的相关性, 提示影像特征能够预测肾透明细胞癌的基因状态。最近的研究表明, 在肾透明细胞癌中, 除了*VHL*肿瘤抑制基因的失活突变外, *BAP1*、*PBRM1*、*SETD2*和*KDM5C*等基因在肿瘤的发生、发展中也起着一定作用, 且与肿瘤进展和预后不良等密切相关^[21-24]。影像基因组学能够通过AI提取大量肿瘤影像特征, 同时将影像特征与肿瘤的潜在基因突变状态相关联, 实现对肿瘤基因突变状态的治疗前预测, 同时为临床靶向治疗提供依据^[25-26]。Karlo等^[27]的研究发现, *VHL*的突变与清晰的肿瘤边界、结节样的肿瘤强化和瘤内血管的存在相关, 而*KDM5C*和*BAP1*的突变则与肾静脉受侵相关。另外一项多中心研究发现, *BAP1*突变与不清晰的肿瘤边界和存在钙化相关, *MUC4*突变则与肿瘤的外生性生长方式相关^[28]。Jamshidi等^[29]通过使用CT影像特征构建一种基于影像基因组学的肾透明细胞癌多基因表达分子检测的替代模型, 从而实现了无创性地独立预测患者的疾病相关存活率。尽管当前的影像基因组学研究只是把某些宏观上的影像特征与肾细胞癌的基因表达相关联, 但是这预示着可以利用AI在提取影像高通量特征并对特征加以学习, 从而发现更多与肾细胞癌基因表达相关的特征, 实现术前应用影像预测肾细胞癌的基因表达, 实施肾细胞癌患者的个体化治疗, 达到精准治疗的目的。

此外, 相关研究表明, 肿瘤血管生成在肾透明细胞癌的生长、增殖和转移中具有重要的作用^[30]。同时, 肿瘤血管生成还是肾透明细胞癌的重要预后影响因素, 也是引导抗血管生成药物发挥作用的因子^[30]。Yin等^[31]尝试使用AI

方法在PET/MRI上将肾透明细胞癌的影像组学特征与肿瘤血管生成关联起来, 通过对影像组学特征、肿瘤微血管密度(tumor microvascular density, MVD)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达进行典型相关分析, 发现影像组学特征与MVD具有明显相关性, 而从动态增强MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)提取的时空特征比从Dixon序列和FDG PET提取的纹理特征与MVD更具有相关性。因此, 使用AI可以在一定程度上通过影像特征预测肾细胞癌的血管生成状态, 为实现肿瘤患者的个体化治疗创造条件。

2.3 肾细胞癌的疗效评估

对肾细胞癌的治疗评价大致可以分为疗效评估、治疗手段评价和预后3个方面, 而目前的影像应用主要聚焦于晚期肾细胞癌的疗效评估。在过去的10年里, 晚期肾细胞癌靶向治疗一直处于肿瘤创新研究的前沿^[25]。随着对肾透明细胞癌分子及基因机制的深入了解, 晚期肾细胞癌的临床管理得到革新, 与此同时多种新分子靶向标记药物和免疫抑制剂获准用于治疗晚期肾细胞癌^[26]。目前用于治疗晚期肾细胞癌的抗癌药物包括抗血管生成药物、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂和免疫抑制剂^[31]。每种抗癌药物都有其独特的作用机制和不良反应^[20]。不同晚期肾细胞癌对同一种抗癌药物的效果不同, 而同一种晚期肾细胞癌对不同抗癌药物的反应也不同。因此, 对晚期肾细胞癌接受治疗后的早期结构和功能改变的确定对于个体化治疗和随访来说至关重要^[25]。如果对治疗区域的疗效评估不及时或不准确, 那么可能导致对患者的治疗不足或治疗过度^[25]。

临床上对癌症患者的疗效评估一般使用基于肿瘤大小的评估标准。实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)是临床上最常用于晚期肾透明细胞癌疗效评估的方法^[32]。然而, RECIST存在一定的缺陷, 如缺乏整合评估早期治疗反应的指标等^[32]。使用AI方法, 对接受抗癌药物治疗的晚期肾细胞癌提取特定的特征, 能在肿瘤大小发生变化之前较早进行评估, 从而在一定程度上可以

克服RECIST的缺陷，避免医源性损伤。同时，由于肿瘤的异质性相对较高，相当一部分肾细胞癌患者对靶向药物不敏感。由于服用靶向药物会带来一定的不良反应，因此在临床工作中尽早识别部分患者极为重要。Antunes等^[33]收集接受抗癌药物治疗的晚期肾细胞癌患者的PET/MRI影像资料，通过影像组学方法在MRI T2WI、PET和表观弥散系数（apparent diffuse coefficient, ADC）图像中提取肿瘤特征，发现ADC energy和T2w different average这两项特征能够在一定程度上预测接受抗血管生成药物治疗的转移肾细胞癌的早期结构和功能改变。

3 AI在肾肿瘤影像中存在的问题及发展方向

尽管目前AI在肾肿瘤的临床研究中已经取得了一定的进展，但肾肿瘤影像在AI领域还未受到应有的重视，其原因如下。首先，相对于其他发病率更高及预后更差的肿瘤（肺癌、肝癌等）而言，肾肿瘤的临床研究相对“温和”，从而导致肾肿瘤的AI影像研究也相对较少^[5]。其次，目前肾肿瘤影像所面临的临床问题未受到足够重视，因此缺乏对利用AI解决肾肿瘤影像相关问题的深入探索。

与此同时，目前肾肿瘤AI的临床研究自身也面临许多问题。首先，目前AI影像模型缺乏临床试验验证，临床适用性及可推广性不足；其次，肾肿瘤影像研究的样本量比较少，存在小样本、大维度的数据特点，需要专门开发适合此特点的AI算法；再者，目前肾肿瘤AI临床研究大多为单中心研究，缺乏交叉测试和验证，模型的鲁棒性和可靠性受到质疑^[8]。上述问题也是影响AI医学影像研究与临床应用的关键因素，因此在未来研究和应用中对这些问题要予以重视并尝试解决。

此外，现有的肾肿瘤影像AI研究焦点相对局限，还有很多亟待解决的临床问题没有涉及，如Bosniak 3级肾囊肿良恶性的影像鉴别和肾细胞癌常见亚型（透明细胞、乳头及嫌色肾细胞癌等）的区分等^[5]。上述问题影响患者治疗方式的选择（微创治疗或手术治疗）、手术方式的选择（保留肾单位手术或根治性肾切除）、生存质量及预后等。因此，未来肾肿瘤影像AI研究的范围

应得到扩展，充分考虑肾肿瘤的特殊性（如样本量较少等），面向更多的临床需求和临床关注的问题（如预测患者预后和评估治疗手段等），而相关领域内的医师将会在AI的辅助下解决或部分解决这些问题。

总之，医学影像AI是AI与医学结合的优秀结合点。尽管目前AI在医学影像中的研究主要围绕影像组学开展，但是以深度学习为代表的新一代AI近年来发展迅速，其强大的图像识别和特征提取能力以及推理学习能力等，将为医学影像AI的进一步发展提供新的视角和支持。AI与肾肿瘤影像相结合，能提高肾良性肿瘤与恶性肿瘤的鉴别效能，并有助于优化肾肿瘤患者（尤其是晚期肾细胞癌患者）的治疗方案，进行更为准确的疗效评估，为精准医疗和个体化治疗提供导航，促进肾肿瘤诊治水平的进一步提高。

[参考文献]

- [1] PEEK N, COMBI C, MARIN R, et al. Thirty years of artificial intelligence in medicine (AIME) conferences: a review of research themes [J]. *Artif Intell Med*, 2015, 65(1): 61-73.
- [2] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning [J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 436-444.
- [3] CHARTRAND G, CHENG P M, VORONTSOV E, et al. Deep learning: a primer for radiologists [J]. *Radiographics*, 2017, 37(7): 2113-2131.
- [4] ERICKSON B J, KORFIATIS P, AKKUS Z, et al. Machine learning for medical imaging [J]. *RadioGraphics*, 2017, 37(2): 505-515.
- [5] DAVENPORT M S, CHANDARANA H, CURCI N E, et al. Society of Abdominal Radiology disease-focused panel on renal cell carcinoma: update on past, current, and future goals [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. [Epub ahead of print].
- [6] SILVER D, HUANG A, MADDISON C J, et al. Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search [J]. *Nature*, 2016, 529(7587): 484-489.
- [7] GOODFELLOW I, BENGIO Y, COURVILLE A. Deep learning [M]. Cambridge, Mass: MIT Press, 2016: 1-26.
- [8] PARK S H, HAN K. Methodologic guide for evaluating clinical performance and effect of artificial intelligence technology for medical diagnosis and prediction [J]. *Radiology*, 2018, 286(3): 800-809.
- [9] CHEN J H, ASCH S M. Machine learning and prediction in medicine: beyond the peak of inflated expectations [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(26): 2507-2509.
- [10] LEE J G, JUN S, CHO Y W, et al. Deep learning in medical imaging: general overview [J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(4): 570-584.

- [11] KOHLI M, PREVEDELLO L M, FILICE R W, et al. Implementing machine learning in radiology practice and research [J] . *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(4): 754-760.
- [12] CHOY G, KHALILZADEH O, MICHALSKI M, et al. Current applications and future impact of machine learning in radiology [J] . *Radiology*, 2018, 288(2): 318-328.
- [13] LAMBIN P, LEIJENAAR R T H, DEIST T M, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762.
- [14] BAHL M, BARZILAY R, YEDIDIA A B, et al. High-risk breast lesions: a machine learning model to predict pathologic upgrade and reduce unnecessary surgical excision [J] . *Radiology*, 2018, 286(3): 810-818.
- [15] CHANG K, BAI H X, ZHOU H, et al. Residual convolutional neural network for determination of IDH status in low- and high-grade gliomas from MR imaging [J] . *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5): 1073-1081.
- [16] LOPES VENDRAMI C, PARADA VILLAVICENCIO C, DEJULIO T J, et al. Differentiation of solid renal tumors with multiparametric MR imaging [J] . *RadioGraphics*, 2017, 37(7): 2026-2042.
- [17] SOULEN M C. Small renal masses: challenges for the radiologist [J] . *Radiology*, 2018, 288(1): 91-92.
- [18] LEE H, HONG H, KIM J. Deep feature classification of angiomyolipoma without visible fat and renal cell carcinoma in abdominal contrast-enhanced CT images with texture image patches and hand-crafted feature concatenation [J] . *Med Phys*, 2018, 45(4): 1550-1561.
- [19] FENG Z, RONG P, CAO P, et al. Machine learning-based quantitative texture analysis of CT images of small renal masses: Differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma [J] . *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1625-1633.
- [20] YU H, SCALERA J, KHALID M, et al. Texture analysis as a radiomic marker for differentiating renal tumors [J] . *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(10): 2470-2478.
- [21] ROYCHOWDHURY S. Translating cancer genomes and transcriptomes for precision oncology [J] . *CA Cancer J Clin* 2016, 66(1): 75-88.
- [22] PARLIAMENT M B. Radiogenomics: associations in all the wrong places? [J] . *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 7-8.
- [23] GAING B, SIGMUND E E, HUANG W C, et al. Genomic classifications of renal cell carcinoma: a critical step towards the future application of personalized kidney cancer care with panomics precision [J] . *J Pathol*, 2018, 244(5): 525-537.
- [24] GUO G, GUI Y, GAO S, et al. Frequent mutations of genes encoding ubiquitin-mediated proteolysis pathway components in clear cell renal cell carcinoma [J] . *Nat Genet*, 2012, 44(1): 17-19.
- [25] SHINAGARE A B, KRAJEWSKI K M, BRASCHI-AMIRFARZAN M. Advanced renal cell carcinoma: Role of the radiologist in the era of precision medicine [J] . *Radiology*, 2017, 284(2): 333-351.
- [26] KAPUR P, PEÑA-LLOPIS S, CHRISTIE A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation [J] . *Lancet Oncol*, 2013, 14(2):159-167.
- [27] KARLO C A, DI PAOLO P L, CHAIM J, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: associations between CT imaging features and mutations [J] . *Radiology*, 2014, 270(2): 464-471.
- [28] SHINAGARE A B, VIKRAM R, JAFFE C, et al. Radiogenomics of clear cell renal cell carcinoma: preliminary findings of The Cancer Genome Atlas-Renal Cell Carcinoma (TC- GA-RCC) Imaging Research group [J] . *Abdom Imaging*, 2015, 40(6): 1684-1692.
- [29] JAMSHIDI N, JONASCH E, ZAPALA M, et al. The radiogenomic risk score: construction of a prognostic quantitative, noninvasive image-based molecular assay for renal cell carcinoma [J] . *Radiology*, 2015, 277(1): 114-123.
- [30] SUN M, MARCONI L, EISEN T, et al. Adjuvant vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis [J] . *Eur Urol*, 2018. [Epub ahead of print].
- [31] YIN Q, HUNG S C, WANG L A, et al. Associations between tumor vascularity, vascular endothelial growth factor expression and PET/MRI radiomic signatures in primary clear-cell-renal-cell-carcinoma: proof-of-concept study [J] . *Sci Rep*, 2017, 7: 43356.
- [32] HILLMAN S L, AN M W, O' CONNELL M J, et al. Evaluation of the optimal number of lesions needed for tumor evaluation using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: a north central cancer treatment group investigation [J] . *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3205-3210.
- [33] ANTUNES J, VISWANATH S, RUSU M, et al. Radiomics analysis on FLT-PET/MRI for characterization of early treatment response in renal cell carcinoma: a proof-of-concept study [J] . *Transl Oncol*, 2016, 9(2): 155-162.

(收稿日期: 2018-05-28 修回日期: 2018-07-05)