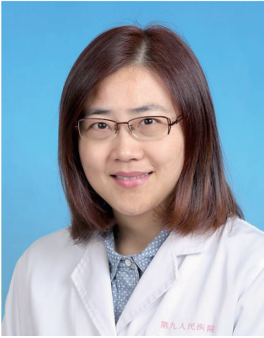




## · 专题论著 ·



朱 凌，医学博士，主任医师，上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科副主任，影像教研室副主任，口腔颌面放射基地教学主任，美国 Temple 大学访问学者。任中华口腔医学会口腔颌面放射专业委员会常务委员，上海市口腔医学会口腔颌面放射专业委员会副主任委员，中华医学会放射学分会头颈科学组委员，中国医师协会放射医师分会头颈学组委员，上海市医学会放射科第十届委员会青年委员、头颈组副组长，上海市抗癌协会肿瘤影像专业委员会常务委员，上海市中西医结合学会会员、头颈组委员。研究方向：口腔颌面、头颈疾病影像学诊断。

## 基于深度学习的口腔鳞状细胞癌CT增强图像中颈部转移淋巴结自动检测模型的建立及临床应用研究

苏 潇<sup>1</sup>，吴超逸<sup>2</sup>，常 峰<sup>2</sup>，巫智涵<sup>3</sup>，孙嘉诚<sup>3</sup>，林绩腾<sup>3</sup>，周宏润<sup>3</sup>，陶晓峰<sup>1</sup>，朱 凌<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科，上海 200011；
2. 上海交通大学未来媒体网络协同创新中心，上海 200240；
3. 上海交通大学口腔医学院，上海 200025

**[摘要]** 目的：基于深度学习，建立一个在颌面颈部增强计算机断层成像（computed tomography, CT）图像上，完成口腔鳞状细胞癌（oral squamous cell carcinoma, OSCC）患者颈部转移淋巴结自动检出的模型。方法：收集114例OSCC患者的颌面颈部增强CT扫描图像，所有勾勒的转移淋巴结均得到病理学检查证实（共216枚），图像层厚为0.625 mm，单层图像分辨率512×512。随机分为训练集80例，测试集34例。以上结果经过深度学习模型的训练和验证，评估其自动检测转移淋巴结的可行性。结果：转移淋巴结自动检测模型的自由响应受试者工作特征（free-response receiver operating characteristic, FROC）@1: 0.391 5；FROC@2: 0.518 3；FROC@3: 0.647 8；FROC@4: 0.740 8；FROC@5: 0.816 9；FROC@6: 0.853 5；mFROC: 0.661 5；maxF1-score: 0.438 5；灵敏度的最佳表现为87.32%。结论：本研究建立的深度学习模型可用于颌面颈部增强CT图像中的OSCC患者颈部转移淋巴结的自动检测，为OSCC患者转移淋巴结快速自动检测提供了新方法，有利于实现头颈影像专科医师知识的下沉及提高初级影像科医师的培训效率。

**[关键词]** 口腔鳞状细胞癌；计算机断层成像；淋巴结转移；淋巴结分区；深度学习

中图分类号：R739.8；R445.3 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.01.003

**Establishment and clinical application of automatic detection model of cervical lymph node metastasis in contrast-enhanced CT images of oral squamous cell carcinoma based on deep learning** SU Xiao<sup>1</sup>, WU Chaoyi<sup>2</sup>, CHANG Feng<sup>2</sup>, WU Zhihan<sup>3</sup>, SUN Jiacheng<sup>3</sup>, LIN Jiteng<sup>3</sup>, ZHOU Hongrun<sup>3</sup>, TAO Xiaofeng<sup>1</sup>, ZHU Ling<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Cooperative Medianet Innovation Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 3. College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Correspondence to: ZHU Ling E-mail: zhul1757@2m9h.net

**[Abstract]** **Objective:** To establish a deep-learning model for automatically detecting metastatic lymph nodes (LN) of oral

squamous cell carcinoma (OSCC) patients from contrast-enhanced computed tomography (CT) images. **Methods:** Contrast-enhanced CT images of 114 oral cancer patients were collected. The metastatic LNs of these patients, a total of 216, had been pathologically confirmed. All CT scans are with a slice thickness of 0.625 mm and resolution is 512 × 512. It was randomly divided into a training set of 80 cases and a test set of 34 cases. The above results were trained and verified by a deep learning model. Performance in detecting metastasis were obtained. **Results:** Performance in detecting metastatic LNs showed FROC@1 of 0.391 5, FROC@2 of 0.518 3, FROC@3 of 0.647 8, FROC@4 of 0.740 8, FROC@5 of 0.816 9, FROC@6 of 0.853 5, mFROC of 0.661 5, maxF1-score of 0.438 5, the best performance of sensitivity is 87.32%. **Conclusion:** A deep-learning model can be used to automatically detect metastatic LNs in contrast-enhanced CT images of patients with OSCC, which provides a new idea for the rapid detection of metastatic LNs and realize the spread of knowledge of radiologists of head and neck imaging and improve the training efficiency of primary radiologists.

[ **Key words** ] Oral squamous cell carcinoma; Computed tomography; Lymph node metastasis; Lymph node station; Deep learning

口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 是头颈癌中常见的恶性肿瘤之一, 占头颈部恶性肿瘤的90%以上, 发病率居全身恶性肿瘤的第8位<sup>[1]</sup>, 每年近60万例新发患者, 约70%就诊时已是局部晚期 (Ⅲ~Ⅳ期), 伴有颈部淋巴结转移。颈部转移淋巴结的检测对 OSCC 患者的最佳治疗方案的制订和预后具有重要意义<sup>[1-2]</sup>。许多现代影像学诊断技术被用于识别恶性肿瘤患者是否发生颈部淋巴结转移, 计算机断层成像 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是其中应用最为广泛的技术。在目前的临床工作中, 增强CT检查常作为一线检查方法, 其普及率高, 操作流程相对简单快速。有研究<sup>[3]</sup>指出, CT表现出很强的诊断能力, 对诊断颈部淋巴结转移有较高的准确度, 但不同的研究方法对淋巴结转移的判断标准仍有差异, 准确度因人而异, 并且在CT图像上准确辨识颈部淋巴结分区、识别淋巴结、检出转移淋巴结都有一定难度, 能够高效并准确诊断颈部转移淋巴结的影像科医师或临床医师数量有限。因此如何在术前正确解读OSCC患者的颌面增强CT图像, 判断转移淋巴结情况, 成为OSCC精准治疗的难点和瓶颈。近年来, 人工智能已应用于医学影像诊断的各个领域, 进行人体多个部位疾病的辅助诊断, 国外已有少量研究<sup>[4-5]</sup>报道了深度学习模型在评估OSCC颈部淋巴结转移方面的应用。本研究运用深度学习技术, 通过对OSCC患者颈部转移淋巴结CT增强图像的针对性训练, 初步构建一个自动检测颈部转移淋巴结的模型, 评估了模型的可靠性, 为临床快速辅助诊断系统的开发提供基础。

## 1 资料和方法

### 1.1 患者选择

收集2018年1月—2020年12月经病理学检查确诊为OSCC的114例患者的颌面颈部增强CT图像资料。其中男性患者80例, 女性患者34例, 年龄为31~86岁, 平均年龄59.4岁。纳入标准: 患者术前1周内行颈部CT增强检查, 手术方案除原发肿瘤外包括颈部淋巴结清扫, 病理记录包括转移淋巴结的规范详细的数量和分区信息或淋巴结无转移。排除标准: 图像质量差, 评估困难; 病理记录未提供转移淋巴结数量及位置信息。选择标注的转移淋巴结: 根据病理记录, 在CT图像对应分区专业医师可以从中准确识别的转移淋巴结。不做标注的淋巴结: ①病理记录淋巴结无转移; ②病理记录淋巴结转移, 但其与同一部位的正常淋巴结CT图像特征一致, 专业医师无法将其准确识别, 即微小癌转移淋巴结。

### 1.2 扫描技术

采用荷兰Philips公司的128排CT机及美国GE公司的宝石CT机从颅底延伸到锁骨上水平扫描。扫描参数: 管电压120 kV, 管电流100~120 mA。经肘静脉高压注射80~100 mL碘造影剂, 注射速度3.0 mL/s。在注射后进行动脉期增强扫描: 升主动脉作为智能触发点, 阈值120 HU, 延迟3 s; 静脉期增强扫描: 完成动脉期扫描后延迟15 s。

### 1.3 转移淋巴结标注

提取入组患者的CT静脉期薄层重建的全部图像, 层厚0.625 mm, 层距0.625 mm, 单层图

像分辨率 $512 \times 512$ , 以DICOM格式导入移动硬盘。利用ITK-SNAP软件的标注功能对病理学检查诊断的转移淋巴结进行勾画, 方法为依据病理记录的转移淋巴结分区位置信息确定CT图像上的转移淋巴结, 沿淋巴结轮廓逐层勾画, 每个淋巴结取完整连续轴位图像, 分别用不同颜色, 明显融合的转移淋巴结用同一颜色, 计数为1, 全部标注过程由4名受过培训的在读口腔医学本科生共同完成, 由2名高年资口腔影像医师校正。阳性淋巴结为病理学检查证实的CT图像上能识别的淋巴结, 病理学检查提示有转移而CT图像上无法找出的微小癌转移淋巴结不做标注, 本研究中, 未标注的淋巴结均视作阴性淋巴结。将研究对象按照约70% : 30%的比例随机拆分为训练集80例患者, 测试集34例患者, 同样将标注的nii文件及原始CT图像导入U-Net深度网络进行模型训练。

#### 1.4 深度学习模型

##### 1.4.1 转移淋巴结候选区域分割

训练一个基于经典U-Net结构的分割网络<sup>[6]</sup>来分割转移淋巴结候选点。CT图像在输入时采取随机裁剪的操作, 按照等间隔抽样下采样至分辨率 $208 \times 238 \times 196$ 。再进一步使用随机缩放、随机伽马变化、随机翻转等操作进行数据增强, 简易流程如图1所示。

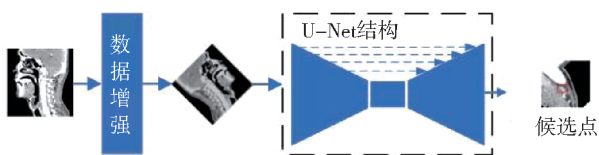


图1 转移淋巴结分割流程

##### 1.4.2 转移淋巴结候选点分类

将淋巴结候选区域分割中获得的预测分割结果, 利用ResNet10<sup>[7]</sup>分别进行视觉编码, 我们将每一个联通部分视为一个转移淋巴结候选点。对于与真实标注重合度符合交并比 (Intersection over Union, IoU)  $> 0.1$  的候选点, 我们将其视为正样本, 反之为负样本。同样利用ResNet10结构训练候选点分类器, 简易流程如图2所示。

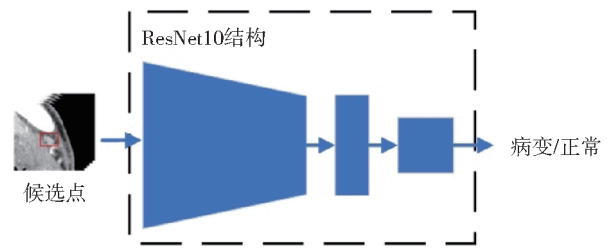


图2 转移淋巴结候选点分类流程

#### 1.5 统计学处理

采用深度学习Python模型下的Scikit-learn工具包, 指标包括灵敏度和自由响应受试者工作特征 (free-response receiver operating characteristic, FROC) 曲线。FROC@ $x$ : 允许平均每例患者有 $x$ 个错误输出的情况下的灵敏度, 共6组; mFROC: 平均灵敏度; maxF1-score: F1-score即在某个阈值下综合考虑灵敏度和精确度的一个指标, maxF1选取一个最大的阈值最大化F1-score。最后将深度学习模型maxF1的图像输出, 导入ITK-SNAP软件, 由专业高年资的放射科医师对模型输出的影像进行相关分析。

## 2 结 果

### 2.1 淋巴结转移一般情况

训练集女性患者24例, 男性患者56例, 年龄为26~84岁, 平均年龄58.59岁。标注阳性淋巴结166枚。病变分布特点: Ia、Ib、II、III、IV、V区分别有8、61、67、16、6、8枚。

测试集女性患者10例, 男性患者24例, 年龄为34~86岁, 平均年龄61.20岁。淋巴结转移阳性20例, 未标注14例, 病理学检查阳性淋巴结58枚, 无法准确标注淋巴结8枚, 标注阳性淋巴结50枚。病变分布特点: Ia、Ib、II、III区分别有1、20、22、7枚。

### 2.2 深度学习模型自动检测转移淋巴结

采用深度学习Python模型下的Scikit-learn工具包生成。FROC@1: 0.391 5; FROC@2: 0.518 3; FROC@3: 0.647 8; FROC@4: 0.740 8; FROC@5: 0.816 9; FROC@6: 0.853 5; mFROC: 0.661 5; maxF1-score: 0.438 5。

FROC曲线，maxF1-score横坐标3.470 6，纵坐标（灵敏度）0.676 0，对应模型诊断转移淋巴结概率阈值为Thr=0.33（图3）。

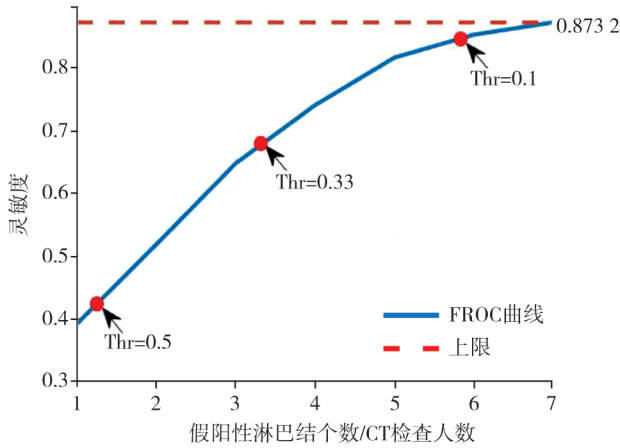


图3 深度学习模型FROC曲线

Detection评测说明：我们将该问题类比于经典的计算机视觉中的检测问题，并使用经典的计算机视觉数据集COCO上的统计评价指标进行自动评测。在该问题中，真阳性被定义为与标注重合度满足IoU>0.1的输出检测框数目，假阳性则被定义为与标注重合度IoU≤0.1的输出检测框数目，假阴性被定义为满足IoU>0.1但未被检测

出的检测框数目（表1）。与分类任务的区别在于，检测问题并不显式地定义真阴性指标，详细可以参考计算机视觉中对于该问题评价指标的定义<sup>[8]</sup>。

表1 计算机视觉中FROC曲线中具体数据

模型诊断概率值	真阳性	假阳性	假阴性
Thr=0.33	46	118	22
Thr=0.10	59	198	9

### 2.3 深度学习模型的图像分析

为了与颈部转移淋巴结诊断的相关研究对照，根据深度学习模型maxF1参数，诊断阈值为Thr=0.33时，将图像导入到ITK-SNAP软件，由有经验的放射科医师进行数据归纳。结果模型自动勾画转移淋巴结候选点共138处，其中确定属于淋巴结组织114枚（图4），淋巴结以外区域错误识别共24处，二腹肌9处，颌下腺4处，颈背部皮脂腺囊肿1处，咬肌1处，椎体2处，斜角肌1处，斜方肌2处，肿瘤病灶2处，颈静脉2处。在排除非淋巴结组织的错误后，其校正后人体视觉中的准确度为34.2%（39/114），灵敏度为78.0%（39/50）。

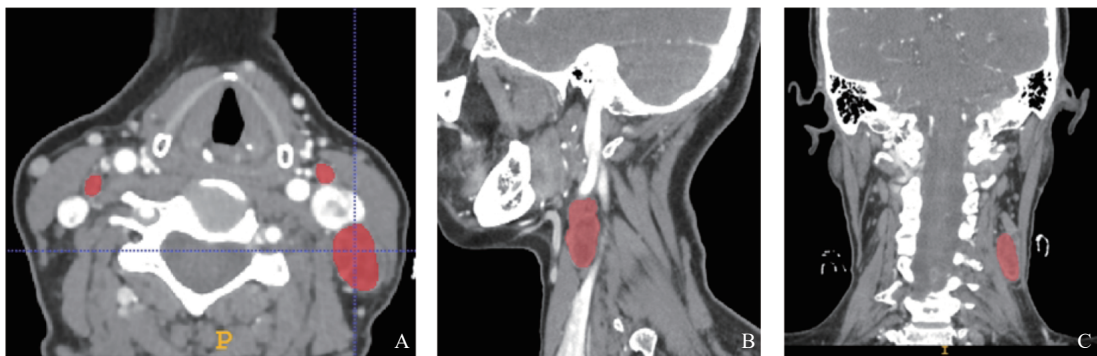


图4 深度学习模型勾画转移淋巴结情况举例

A：轴位图像，模型自动勾画多个转移淋巴结；B：矢状位图像；C：冠状位图像，模型对转移淋巴结整体勾画比较完整。

## 3 讨论

颈部淋巴结转移情况对于OSCC患者的预后及治疗方案的选择十分重要<sup>[9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>认

为淋巴结转移风险在15%~20%以上应行针对性的选择性治疗。CT增强检查评估颈部淋巴结转移在临床实践中被广泛运用，对OSCC颈部淋巴结转移的CT诊断依据包括淋巴结坏死、环形或薄壁强化、淋巴门消失、边缘模糊、增大淋巴结

短轴径多10 mm以上等<sup>[11]</sup>。但颈部淋巴结肿大病理学因素多样,如淋巴结炎、反应性增生等,形态改变与转移淋巴结相似,鉴别诊断有一定的难度。并且在颈部的淋巴结数量众多,且分布不均,大小不一,故不同经验的放射科医师诊断准确度有较大差别。研发基于深度学习的转移淋巴结检测算法可以部分解决该问题,同时改善医师负担重、患者等待时间长等情况,改变偏远地区由于诊疗水平相对较低可能存在的漏诊、误诊等问题,实现专科医师经验下沉的目的。

在模型训练中,本研究深度学习模型总架构参考了经典的两阶段(two-stage)式检测模型<sup>[12]</sup>,即首先通过一个灵敏度较高但准确度较低的候选点检出器来选出候选区域,然后再重点设计分类器降低虚警率。本研究模型中涉及到的分割部分均参考了经典的U-Net结构<sup>[6]</sup>,涉及到的分类部分则参考了经典的ResNet结构<sup>[7]</sup>。OSCC的颈部淋巴结转移多是先发生于I b区,继而引流至II、III区及其他分区,De Vicente等<sup>[13]</sup>研究显示,累及II区的OSCC患者容易合并其他分区的淋巴结转移。因此,本研究的模型利用一个额外分类损失,通过在淋巴分区的宏观视觉层面进行转移分类挖掘出了淋巴分区的视觉表征,并利用经典的图神经网络结构<sup>[14]</sup>建模了不同分区间的互相影像关系。获得淋巴分区的视觉特征后在后续的检测模型中,本研究利用区域间的中心距离定位了候选点所属的淋巴分区,从而选取出合适的淋巴分区特征与淋巴结特征相混合,增强视觉特征的表达能力,提高模型自动诊断的可靠性<sup>[15]</sup>。

本研究模型测试存在8枚微小癌转移淋巴结,原因为即使在病理学检查结果的提示下,有经验的专业医师在CT图像中也难以从该颈部分区的多枚淋巴结中准确识别对应的转移淋巴结,故均未被标注。为解决精准识别颈部微小癌转移淋巴结的难题,未来需要更紧密地结合临床与病理,并运用多模态的影像学检查与更先进的人工智能模型进一步研究。颈部转移淋巴结自动检测模型的统计学分析显示,诊断转移淋巴结假阳性数量为平均每例患者4枚以上时,可以获得较满

意的灵敏度,但FROC曲线显示,检测灵敏度上限为87.32%,即模型检测转移淋巴结的灵敏度最高为87.32%,再放宽阈值在分类阶段也无法恢复缺失的转移淋巴结,因此,本模型检测颈部转移淋巴结的最佳性能目前仅达到接近完全诊断,存在少数模型无法自动检测出的转移淋巴结,漏诊转移淋巴结的原因主要为淋巴结偏小、短径多小于10 mm、解剖结构不够清晰等。

颈部转移淋巴结的检测在甲状腺癌方面已取得较大进展, Lee等<sup>[16]</sup>对甲状腺癌颈部转移淋巴结的研究显示,利用基于深度学习的甲状腺癌颈部淋巴结转移的CT辅助诊断系统,其准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为82.8%、80.2%、83.0%、83.0%和80.2%,高于本实验中针对OSCC的深度学习模型。在OSCC颈部转移淋巴结检测方面, Arijj等<sup>[5]</sup>基于深度学习使用CT增强图像诊断颈部转移淋巴结的初步应用显示,其灵敏度、特异度、阳性预测值及曲线下面积分别为75.4%、81.0%、79.9%及0.80,与放射科医师诊断结果差异无统计学意义。本研究中对深度学习模型自动检测转移淋巴结的FROC曲线显示,该模型自动诊断转移淋巴结的灵敏度,在综合考虑精准度的前提下与Arijj等<sup>[5]</sup>的研究基本一致。由于本研究采用转移淋巴结的自动检测技术,对患者的全部检查图像进行评估,并且存在一定的无颈部淋巴结转移的阴性患者,模型诊断的假阳性淋巴结数量较高。但是相对于人工选择淋巴结的分类诊断研究,本研究的实验方法更符合真实的临床应用,模型更具备临床应用前景,是深度学习在影像学诊断领域的最新发展方向,未来需要模型的迭代改进控制假阳性的数量,提高特异度。

本研究存在局限性,首先其属于回顾性分析,缺乏前瞻性验证。CT增强图像无法提供转移淋巴结的代谢信息、转移淋巴结检测模型的设计不能解决检测微小癌转移淋巴结的难点、淋巴结的自动分割存在不完整、假阳性检测结果较高等问题有待解决,同时仍然存在小部分无法识别的转移淋巴结。另外由于样本量相对不足,本研究未对不同分区的转移淋巴结检测的可靠性综合

分析。

本研究使用深度学习方法构建颈部CT增强图像中转移淋巴结自动检测模型，初步实现对OSCC颈部转移淋巴结的较准确的自动检出，这一模型对口腔肿瘤专业医师高效评估患者术前颈部淋巴结情况提供了具有临床和教学应用前景的新工具。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] ZHANG Q, XIONG Y, LIN L, et al. Analysis of related factors of surgical treatment effect on 215 patients with laryngeal cancer [ J ] . *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2786–2791.
- [ 2 ] LIAO L J, HSU W L, WANG C T, et al. Analysis of sentinel node biopsy combined with other diagnostic tools in staging cN<sub>0</sub> head and neck cancer: a diagnostic meta-analysis [ J ] . *Head Neck*, 2016, 38(4): 628–634.
- [ 3 ] SUN J, LI B, LI C, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis [ J ] . *Oncotargets Ther*, 2015, 8: 1291–1313.
- [ 4 ] ARIJI Y, FUKUDA M, KISE Y, et al. Contrast-enhanced computed tomography image assessment of cervical lymph node metastasis in patients with oral cancer by using a deep learning system of artificial intelligence [ J ] . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2019, 127(5): 458–463.
- [ 5 ] ARIJI Y, SUGITA Y, NAGAO T, et al. CT evaluation of extranodal extension of cervical lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma using deep learning classification [ J ] . *Oral Radiol*, 2020, 36(2): 148–155.
- [ 6 ] RONNEBERGER O, FISCHER P, BROX T. U-net: convolutional networks for biomedical image segmentation [ J ] . *Lect Notes Comput Sci Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinform*, 2015, 9351: 234–241.
- [ 7 ] HE K M, ZHANG X Y, REN S Q, et al. Deep residual learning for image recognition [ C ] // 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). June 27–30, 2016, Las Vegas, NV, USA. IEEE, 2016: 770–778.
- [ 8 ] LIN T Y, MAIRE M, BELONGIE S, et al. Microsoft COCO: common objects in context [ M ] // *Computer Vision – ECCV 2014*. Cham: Springer International Publishing, 2014: 740–755.
- [ 9 ] PALERI V, KUMAR SUBRAMANIAM S, OOZEER N, et al. Dissection of the submuscular recess (sublevel II b) in squamous cell cancer of the upper aerodigestive tract: prospective study and systematic review of the literature [ J ] . *Head Neck*, 2008, 30(2): 194–200.
- [ 10 ] OLIVEIRA L R, RIBEIRO-SILVA A, COSTA J P O, et al. Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients [ J ] . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 106(5): 685–695.
- [ 11 ] AIKEN A H, HUDGINS P A. Neck imaging reporting and data system [ J ] . *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2018, 26(1): 51–62.
- [ 12 ] ZHU Z, JIN D K, YAN K, et al. Lymph node gross tumor volume detection and segmentation via distance-based gating using 3D CT/PET imaging in radiotherapy [ M ] // *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2020*. Cham: Springer International Publishing, 2020: 753–762.
- [ 13 ] DE VICENTE J C, RODRÍGUEZ-SANTAMARTA T, PEÑA I, et al. Relevance of level II b neck dissection in oral squamous cell carcinoma [ J ] . *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2015, 20(5): e547–e553.
- [ 14 ] SCARSELLI F, GORI M, TSOI A C, et al. The graph neural network model [ J ] . *IEEE Trans Neural Netw*, 2009, 20(1): 61–80.
- [ 15 ] WU C Y, CHANG F, SU X, et al. Integrating features from lymph node stations for metastatic lymph node detection [ J ] . *Comput Med Imaging Graph*, 2022, 101: 102108.
- [ 16 ] LEE J H, HA E J, KIM J H. Application of deep learning to the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer with CT [ J ] . *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5452–5457.

( 收稿日期: 2023-01-04 修回日期: 2023-01-25 )