

# 人工智能技术在垂体腺瘤诊治中的应用

张文泰 范阳华 王贺 王任直

**【摘要】** 既往对垂体腺瘤诊治方案的选择主要基于神经外科医师的临床经验,因此患者预后主要取决于医师的诊疗水平。近年随着机器学习、影像组学等人工智能技术的发展与进步,临床医师可借助机器辅助诊断、制定治疗方案,从而达到更为一致性的诊断准确性和更好的疗效。本文对人工智能技术在垂体腺瘤诊治中的应用进行综述,以为临床医师了解人工智能的各种研究方法提供参考,并能全面衡量其利弊,在医学研究中合理使用。

**【关键词】** 垂体肿瘤; 人工智能; 机器学习; 综述

## The application of artificial intelligence technology in the diagnosis and treatment of pituitary adenoma

ZHANG Wen-tai, FAN Yang-hua, WANG He, WANG Ren-zhi

Department of Neurosurgery, Pituitary Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Ren-zhi (Email: wangrz@126.com)

**【Abstract】** Previous selection of diagnosis and treatment methods of pituitary adenoma are mainly based on the clinical experience of neurosurgeons, so the prognosis of patients mainly depends on the diagnosis and treatment level of doctors. In recent years, with the development and progress of artificial intelligence technology such as machine learning and radiomics, clinicians can make diagnosis and treatment plans with the help of machines, so as to achieve more consistent diagnostic accuracy and better efficacy. This paper summarizes the application of artificial intelligence in the diagnosis and treatment of pituitary adenoma, so as to provide references for clinicians to understand various methods of artificial intelligence technology, and to comprehensively evaluate its advantages and disadvantages, so as to make rational use of it in medical research.

**【Key words】** Pituitary neoplasms; Artificial intelligence; Machine learning; Review

This study was supported by Natural Science Foundation of Beijing, China (No. 7182137) and Graduate Education Teaching Reform Project of Peking Union Medical College (No. 10023201900107).

**Conflicts of interest:** none declared

垂体腺瘤在颅内肿瘤的发病率仅次于胶质瘤和脑膜瘤,其对人体的危害除了源于肿瘤自身的占位效应,同时还有腺瘤所导致的激素分泌亢进<sup>[1]</sup>。根据英国 Fernandez 等<sup>[2]</sup>的流行病学调查研究结果,近 30 余年来垂体腺瘤的发病率已由 7.5~15/10 万上升至 75~113/10 万。根据是否分泌垂体激素,可将

垂体腺瘤分为功能性垂体腺瘤(FPA)和无功能性垂体腺瘤(NFPA)两种类型,然后再根据所分泌激素类型的不同,进一步分为垂体生长激素腺瘤(亦称肢端肥大症)、垂体促肾上腺皮质激素腺瘤(亦称库欣病)、垂体催乳素腺瘤等,在上述所有类型中以垂体催乳素腺瘤所占比例最高,Daly 等<sup>[3]</sup>曾对 7 万余例比利时垂体腺瘤患者进行流行病学调查,发现垂体催乳素腺瘤发病率高达 66.2%,而其他类型所占比例均未超过 18%。垂体腺瘤占位效应造成的危害程度主要取决于其侵袭性、体积和生长方向。向鞍上生长者可突破鞍膈,侵袭第三脑室和下丘脑;向后方生长者可压迫脑干等重要结构;向两侧生长者可侵袭海绵窦,包绕颈内动脉,导致海绵窦综合

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.03.003

基金项目:北京自然科学基金资助项目(项目编号:7182137);北京协和医学院 2019 年度校级研究生教育教学改革项目(项目编号:10023201900107)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科垂体腺瘤外科治疗中心

通讯作者:王任直,Email:wangrz@126.com

征。肿瘤质地和病灶区的解剖结构可直接影响手术医师对手术策略的制定和对患者预后的判断。垂体腺瘤导致的激素分泌亢进可对机体产生多种不良影响,例如,促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌亢进(垂体促肾上腺皮质激素腺瘤所致)诱发的库欣综合征;生长激素(GH)分泌亢进(垂体生长激素腺瘤所致)引起的肢端肥大症;催乳素分泌亢进(垂体催乳素腺瘤)导致的闭经、溢乳等;此外,还有部分难治性垂体腺瘤,存在易复发或癌变的倾向。目前在垂体腺瘤的诊断与治疗中尚存许多悬而未决的问题,这些问题贯穿于术前诊断、治疗策略、术后肿瘤复发及并发症预测的整个临床过程中。例如,如何基于患者临床资料对库欣病进行早期诊断、如何判断早期无症状性垂体微腺瘤是否会进展、哪一种类型的垂体腺瘤术后易复发、导致术后并发症的危险因素、库欣病患者精神症状的发生机制等。上述问题对神经外科医师而言,极具挑战性,如何通过术前对患者影像学资料、病历文本资料的定量分析而指导临床诊断并制定治疗策略,是当前所面临的问题,而人工智能(AI)恰是一种比传统神经外科医师主观判断更具一致性、更高效的辅助诊断方法。

“人工智能”一词最早出现于 20 世纪 50 年代<sup>[4]</sup>,是以计算机为基础,通过开发用于模拟甚至等同于人类智力的理论、方法、技术的一项科学技术,其优势在于可通过构建模型来处理庞大的数据,计算能力较强;因此采用人工智能技术处理数量庞大且内容极为复杂的医学数据,有可能成为今后医学研究的常用方法<sup>[5]</sup>。早在 20 世纪 80 年代即有计算机辅助临床诊断与治疗的个案报道,1985 年,美国罗切斯特大学医学院 Panzer 等<sup>[6]</sup>通过计算机辅助决策系统辅助诊断脑出血,但该系统诊断准确率较低,仅为 5%~67%;1995 年,美国乔治亚医学院的 Phillips 等<sup>[7]</sup>通过计算机技术辅助研究胶质母细胞瘤内出血病例,成功实现 1 例胶质母细胞瘤患者 MRI 图像的脑血肿自动分割,但彼时囿于科技水平有限,使人工智能技术未能在医疗领域推广与普及。近年随着科学技术的不断进步,人工智能技术飞速发展,2017 年,我国在“十九大”上提出了建设网络强国的号召,更进一步将大数据、人工智能技术的发展上升至国家战略。

#### 一、人工智能处理方法

1. 机器学习和深度学习 机器学习是人工智能技术的重要组成部分,其中经典机器学习作为一门

学科,专指通过计算机在数据中进行学习,包括线性判别分析(LDA)、Logistic 回归、决策树(DT)、朴素贝叶斯(NB)模型等。经典机器学习方法属于浅层学习方法,而近年兴起的深度学习则是机器学习颇受关注的新的研究方向,包含多个隐含层的深度神经网络,可以学习样本数据的深层次规律,如图像数据、文字数据、声音数据等。深度学习并非独立的学习方法,其与浅层学习的区别在于,可通过监督学习和无监督学习方法来训练深度神经网络。在医学领域里,深度学习可通过提取、分析已标注的影像图片和病理图片数据,建立模型,从而对未标注的影像图片和病理图片进行诊断,有助于提高放射科和病理科医师对疾病诊断的准确性;同时可通过其所构建的模型对临床结局、肿瘤分子特征等因素进行预测,从而帮助临床医师选择最为优化的治疗策略。科学实验的再现性十分重要,对于机器学习方法亦是如此,模型的稳健性和普遍性至关重要<sup>[8-9]</sup>,此为机器学习方法在临床应用过程中亟待解决的问题。

2. 机器学习的临床应用 随着现代计算机技术的发展与进步,机器学习在处理海量数据方面的优势得以体现。目前,医学研究中使用最多的机器学习方法是监督学习,监督学习主要应用于两方面:一是分类,即在不同的亚组中选择一个亚组,如心电图的辅助诊断,可在已经心内科医师标注过的心电图中进行机器学习,建立心电图预测模型,而应用于临床;或者在影像学中,对大量已标注诊断结果的肺结节的性质进行监督学习,通过特定计算方法构建肺结节诊断模型,而应用于肺结节的诊断。二是预测,例如基于临床资料针对各种疾病并发症或转归的预测。无监督学习与之不同,主要进行数据内分组,或对传统的某种疾病基于基因、环境及个人生活方式等信息给出新的定义,无结局指标可以预测。使用无监督学习的典型范例是精准医学倡议<sup>[5]</sup>,所谓“精准医学”也可以理解为个体化医学,即每一个体的生理病理特点、疾病特征、治疗方案均为“量体裁衣”,因此机器无法获得像监督学习那样精确的已标注数据,而监督学习则需要已标注的样本数据,因此监督学习的方式无法解决个体化医疗的需求,而无监督学习使用聚类算法,通过学习未标注数据的特征建立模型,可以解决精准医学的需求。

3. 机器学习存在的弊端 (1)技术弊端:由于医

学研究的对象具有参数多、数据量庞大的特征,因此在选择模型时,一般以容量大(模型拟合复杂函数的能力)的模型为首选,此类模型大多存在训练集上表现良好而验证集上表现较差(过拟合)的弊端。这是由于在训练集中,除了数据点自身的分布外,同时存在观测误差,这是基于训练集和验证集独立同分布假设,即两个集合在总体参数的分布范围相同,这种现象亦被称之为泛化能力较差。而且深度学习、神经网络往往存在可解释性差的问题,这在医学研究中是先天缺陷。(2)应用弊端:除人工智能技术不完善外,机器学习在医学研究中的应用还存在一些至今尚难解决的问题,例如在肿瘤的早期诊断中,机器学习在训练模型时缺乏“金标准”。术后病理是目前临床确诊肿瘤性疾病的“金标准”,但是组织病理切片为静态图片,而垂体肿瘤的动态进展变化对肿瘤的诊断至关重要,早期垂体肿瘤是否会进展为需要治疗的病变,专家意见也不尽一致,因此,虽然机器学习对肿瘤的早期诊断可能比临床医师的经验具有更高的一致性和可重复性,但诊断的准确性目前尚未可知<sup>[10]</sup>,且有可能带来一个严重的问题——过度诊断,因为相比假阳性结果,临床医师更担心出现假阴性判断。

4. 影像组学 影像组学是一种从标准医疗图像中大规模挖掘定量图像特征的技术,可使数据能够被准确提取并应用于临床决策支持系统<sup>[11]</sup>。影像组学可通过机器学习的方法提取、处理并分析患者的影像资料。医学影像数据可反映肿瘤的病理生理学信息,患者的影像资料如 MRI、CT、PET 数据等均可被转化为可挖掘的高维数据,再通过人工智能技术进行数据处理<sup>[12]</sup>。患者的二维影像图片在计算机进行数据提取和分析后,可提取包括时间在内的三维甚至四维数据,肿瘤的影像学特征通常为强度、形状或尺寸、纹理、小波等,这些数据也需要与患者的临床数据相结合才能更好地辅助医师进行诊疗<sup>[13]</sup>。影像组学的应用较为复杂,但可以大致简化为五部分:数据选择(标准化图像)、兴趣区(ROI)分割、特征提取、数据分析和建立模型。目前已有较多的影像组学相关研究,但其计算方法构建的模型在性能、再现性和临床应用方面缺乏标准化的评价准则,很难支撑临床决策支持系统,故建立影像组学标准化评价体系至关重要。2017 年,有学者提出影像组学质量评分(Radiomics Quality Scale)<sup>[11]</sup>,可用于评估影像组学研究的质量,但尚待

相关研究加以证实。

## 二、人工智能技术在垂体腺瘤中的应用

1. 预测垂体腺瘤预后 库欣病导致的临床综合征对人体危害严重且术后极易复发,因此预后判断的临床意义重大。2019 年 *Neuroendocrinology* 发表了 Liu 等<sup>[14]</sup>采用人工智能技术预测库欣病患者预后的研究结果,354 例均为库欣病患者,7 种计算方法共纳入 17 个变量建立模型以预测经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术后复发率,根据预测性能最终选择随机森林算法,纳入 8 个变量,所得曲线下面积(AUC)为 0.781,随访  $\geq 12$  个月,复发率为 13%;同时采用特征选取算法选择对预后影响最大的因素,结果显示:年龄( $P < 0.001$ )、术后晨起血浆皮质醇( $P < 0.002$ )、术前( $P = 0.040$ )及术后( $P < 0.001$ )晨起 ACTH 水平与复发率呈显著相关。该项研究通过库欣病患者的临床资料获得预后预测模型,较好地预测到库欣病患者的预后情况,但术后随访时间短,使证据等级有所下降。术前对肢端肥大症患者进行手术疗效预测对其个体化治疗方案十分重要,目前仍无针对肢端肥大症患者手术疗效预测的准确模型。北京协和医院 Fan 等<sup>[15]</sup>通过梯度增强决策树(Gradient Boosting Decision Tree)算法,预测肢端肥大症患者经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术后症状缓解率,共纳入 668 例患者,包括训练集 534 例、测试集 134 例,采用较为常用的 6 种算法构建模型,其中由梯度增强决策树算法构建的模型在训练集和验证集的 AUC 值分别为 0.8555 和 0.8177,因此最后被采用,该项研究所获模型可辅助临床医师进行治疗方案决策。该作者的另一项预后相关研究共纳入 163 例侵袭性功能垂体腺瘤患者,根据入院时间分为训练集 108 例、验证集 55 例;提取和处理 MRI 数据后,通过支持向量机构建影像学标签预测手术疗效,共包含 7 个影像学特征,通过多因素 Logistic 回归分析选择最有意义的临床特征,最终构建的预测模型包含影像学标签和文本特征;结果显示:在训练集和验证集上的 AUC 值分别为 0.834 和 0.808,影像组学标签和最终的影像组学模型对侵袭性功能垂体腺瘤预后的预测效果均优于临床模型<sup>[16]</sup>。

2. 对垂体腺瘤药物反应性或放射治疗反应性的预测 Kocak 等<sup>[17]</sup>采用高维定量质地分析的机器学习方法预测 47 例肢端肥大症患者术前对生长抑素类似物治疗的反应性,结果显示:24 例患者对生长抑素类似物有反应、23 例无反应,所构建模型对生

长抑素类似物反应性的预测准确率为 85.1%、AUC 值为 0.847, 明显优于其他模型(准确率 57.4% ~ 70.2%、AUC 值 0.575 ~ 0.704), 且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。该项研究还同时对 47 例肢端肥大症患者的术前冠状位 T<sub>2</sub>WI 进行定量质地分析, 在 T<sub>2</sub>WI 的 828 个质地特征中, 535 个呈较好的再现性。Fan 等<sup>[18]</sup>2019 年报告的另一项研究, 通过影像组学的方法预测肢端肥大症患者对放射治疗的反应性, 57 例患者均于术后接受放射治疗, 共提取病灶中 1561 个影像组学特征, 通过支持向量机、留一法交叉验证选取影像组学特征, 最终由 6 个影像组学特征构建影像组学标签, 通过多因素 Logistic 回归分析建立临床模型, 最终选取 7 个临床特征构建临床模型, 再将临床模型与影像模型结合, 得到最终的影像组学模型, 经放射治疗后 3 年 25 例患者(43.86%)达到临床缓解, 32 例(56.14%)未达到临床缓解, 其临床模型预测放射治疗结局的 AUC 值为 0.86、影像学标签 AUC 值 0.92, 最终将影像学标签和临床模型结合起来的影像组学模型 AUC 值为 0.96, 提示术后辅助放射治疗的肢端肥大症患者临床转归良好, 同时也表明影像组学是一种具有良好临床应用前景的预后判断方法。

3. 用于垂体腺瘤辅助诊断 Wei 等<sup>[19]</sup>报告, 通过深度学习网络方法对 814 例库欣综合征患者、1131 例肢端肥大症患者和 12 598 例正常对照者的人面图片进行模型构建, 最终得出库欣综合征和肢端肥大症受试者工作特征(ROC)曲线 AUC 值分别为 0.9647 和 0.9556, 提示其诊断效果良好。

## 结 论

目前, 人工智能技术在垂体腺瘤领域的应用研究中存在的不足, 一是, 大部分研究为单中心临床试验, 缺乏多中心的参与, 因此仅通过机器学习的方法所得结论之可靠性有待验证; 其二, 由于影像学数据对临床诊断是不可或缺的, 因此 DICOM 数据标准化的工作也有待各中心的进一步完善, 甚至需要政府层面推动数据格式标准化的工作。医学是一个交叉学科, 自然科学技术的发展对医学的发展具有促进作用, 希望临床医师能够顺应人工智能技术的发展趋势, 善用各种人工智能研究方法, 在医学研究中权衡利弊、合理应用, 从而实现更好服务于临床的目的。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas[J]. *Endocr Prac*, 2018, 24:473-488.
- [2] Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72:377-382.
- [3] Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23:543-554.
- [4] Way GP, Allaway RJ, Bouley SJ, Fadul CE, Sanchez Y, Greene CS. A machine learning classifier trained on cancer transcriptomes detects NF1 inactivation signal in glioblastoma [J]. *BMC Genomics*, 2017, 18:127.
- [5] Deo RC. Machine learning in medicine [J]. *Circulation*, 2015, 132:1920-1930.
- [6] Panzer RJ, Feibel JH, Barker WH, Griner PF. Predicting the likelihood of hemorrhage in patients with stroke [J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145:1800-1803.
- [7] Phillips WE 2nd, Velthuisen RP, Phuphanich S, Hall LO, Clarke LP, Silbiger ML. Application of fuzzy C - means segmentation technique for tissue differentiation in MR images of a hemorrhagic glioblastoma multiforme [J]. *Magn Reson Imaging*, 1995, 13:277-290.
- [8] Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, Kline TL. Machine learning for medical imaging [J]. *Radiographics*, 2017, 37:505-515.
- [9] Topol EJ. High - performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence [J]. *Nat Med*, 2019, 25:44-56.
- [10] Adamson AS, Welch HG. Machine learning and the cancer diagnosis problem: no gold standard [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:2285-2287.
- [11] Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, Peerlings J, de Jong EE, van Timmeren J, Sanduleanu S, Larue R, Even AJG, Jochems A, van Wijk Y, Woodruff H, van Soest J, Lustberg T, Roelofs E, van Elmpt W, Dekker A, Mottaghy FM, Wildberger JE, Walsh S. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14:749-762.
- [12] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe - Kains B, Rietveld D, Hoebers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4006.
- [13] Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution and ecology [J]. *Radiology*, 2013, 269:8-15.
- [14] Liu Y, Liu X, Hong X, Liu P, Bao X, Yao Y, Xing B, Li Y, Huang Y, Zhu H, Lu L, Wang R, Feng M. Prediction of recurrence after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the use of machine learning algorithms [J]. *Neuroendocrinology*, 2019, 108:201-210.
- [15] Fan Y, Li Y, Li Y, Feng S, Bao X, Feng M, Wang R. Development and assessment of machine learning algorithms for predicting remission after transsphenoidal surgery among patients with acromegaly [J]. *Endocrine*, 2019, 67:412-422.
- [16] Fan Y, Liu Z, Hou B, Li L, Liu X, Liu Z, Wang R, Lin Y, Feng F, Tian J, Feng M. Development and validation of an MRI-based radiomic signature for the preoperative prediction of treatment response in patients with invasive functional pituitary adenoma [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 121:108647.
- [17] Kocak B, Durmaz ES, Kadioglu P, Polat Korkmaz O, Comunoglu N, Tanriover N, Kocer N, Islak C, Kizilkilic O.

Predicting response to somatostatin analogues in acromegaly: machine learning -based high -dimensional quantitative texture analysis on T<sub>2</sub>-weighted MRI[J]. Eur Radiol, 2019, 29:2731-2739.

[18] Fan Y, Jiang S, Hua M, Feng S, Feng M, Wang R. Machine learning-based radiomics predicts radiotherapeutic response in patients with acromegaly [J]. Front Endocrinol (Lausanne),

2019, 10:588.

[19] Wei R, Jiang C, Gao J, Xu P, Zhang D, Sun Z, Liu X, Deng K, Bao X, Sun G, Yao Y, Lu L, Zhu H, Wang R, Feng M. Deep-learning approach to automatic identification of facial anomalies in endocrine disorders [J]. Neuroendocrinology, 2019. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2020-03-10)

· 临床医学图像 ·

进行性多灶性白质脑病

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.03.019

Progressive multifocal leukoencephalopathy

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

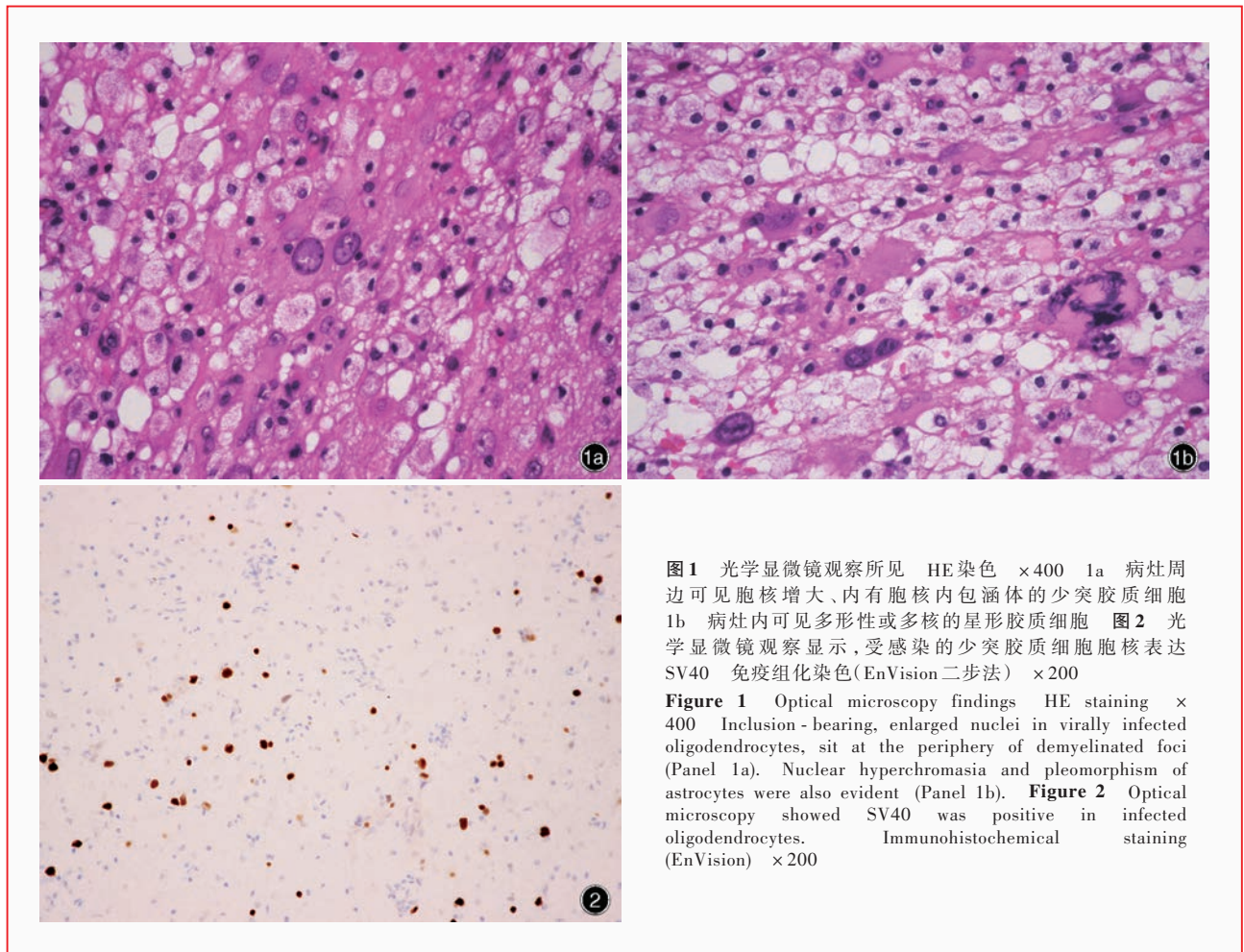


图1 光学显微镜观察所见 HE染色 ×400 1a 病灶周边可见胞核增大、内有胞核内包涵体的少突胶质细胞 1b 病灶内可见多形性或多核的星形胶质细胞 图2 光学显微镜观察显示,受感染的少突胶质细胞胞核表达SV40 免疫组化染色(EnVision二步法) ×200

Figure 1 Optical microscopy findings HE staining × 400 Inclusion-bearing, enlarged nuclei in virally infected oligodendrocytes, sit at the periphery of demyelinated foci (Panel 1a). Nuclear hyperchromasia and pleomorphism of astrocytes were also evident (Panel 1b). Figure 2 Optical microscopy showed SV40 was positive in infected oligodendrocytes. Immunohistochemical staining (EnVision) × 200

进行性多灶性白质脑病是一种中枢神经系统脱髓鞘性疾病,由JC病毒机会性感染所致。病变常位于灰白质交界处,髓鞘染色可见髓鞘脱失,病灶内特别是活动性病灶内有大量泡沫细胞,仅可见散在淋巴细胞浸润。受感染的少突胶质细胞胞核较大、深染,“毛玻璃”样改变的少突胶质细胞多见于病灶周边(图1a),病灶内及周围脑组织可见体积增大、深染、异形性或多核、胞质丰富的星形胶质细胞(图1b),组织活检或冰冻病理学检查易误诊为肿瘤细胞。免疫组化染色,受感染的少突胶质细胞胞核表达JC和SV40(图2),高表达P53和Ki-67。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)