

人工智能在病理诊断中的研究进展

王继仙¹ 陈万远² 张志勇³

1 华北理工大学研究生学院 2 杭州医学院附属浙江省人民医院 病理科

3 华北理工大学附属唐山市工人医院 病理科

DOI:10.12238/bmtr.v4i2.4987

[摘要] 近年来,人工智能在医学领域取得了重大进展,并显示出了巨大潜能。人工智能方法,通过计算机模拟人类的认知功能,擅长处理和分析大量的数据,解决了传统人工对病理学活检标本检查来识别恶性细胞的形态学特征,费时费力的问题。从而有助于病理学家进行临床诊断和决策。到目前为止,人工智能不存在视觉疲劳,使得诊断结果更加客观和准确。我们对人工智能在病理诊断中的应用进行了综述。

[关键词] 人工智能;深度学习;综述

中图分类号: R3 文献标识码: A

Artificial intelligence research progress in pathological diagnosis

Jixian Wang¹ Wanyuan Chen² Zhiyong Zhang³

1 Graduate School of North China University of Technology

2 Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital Affiliated to Hangzhou Medical College

3 Department of Pathology, Tangshan workers' Hospital Affiliated to North China University of Technology

[Abstract] In recent years, AI has made significant progress in medicine and has shown great potential. The artificial intelligence method simulates human cognitive function by computer. It is good at processing and analyzing a large amount of data, and solves the time-consuming and labor-intensive problem of traditional manual inspection of pathological biopsy specimens to identify the morphological characteristics of malignant cells, so as to help pathologists in clinical diagnosis and decision-making. So far, AI is free from visual fatigue, making the diagnostic results more objective and accurate. We conducted a systematic review of the application of AI in pathological diagnosis.

[Key words] Artificial intelligence; deep learning; Review

引言

如今,大数据与人工智能等前沿技术在医疗领域应用已经成为一种趋势。今天,病理医师严重短缺,负担越来越重。将大数据驱动的人工智能与数字病理切片结合,应用于病理诊断中,不但可以缓解资深病理专家的紧缺,极大的降低冗余的工作量,可以挽救无数患者的生命,而且对于节约医疗资源和缓解医患矛盾有重大意义。

1 人工智能

人工智能(Artificial intelligence, AI)是计算机科学的一个分支,其中使用基于机器的方法来试图做出预测—模拟一个智能人类在同样的情况下可能会做什么。机器学习依据训练方式的不一样分为无监督性学习、监督性学习和强化学习三种^[1]。无监督性学习是指不需要人工进行标记,直接将需要分析的数据提交给计算机。制备数据集的无监督,其优点是可以得到配准效果很好的训练集数据,其缺点是训练网络本来就是深度

学习,如若制备数据集还用深度学习,就显然重复了。监督性学习则不同,它需要将输入的数据事先进行人工标注,它训练的关键在于标注的质量与数据量。如若我们利用监督学习训练胃癌识别模型时,我们仅提供胃正常粘膜与胃癌粘膜的病理切片,模型则只会根据颜色的差异进行学习,必然得不到好的结果。如若我们将胃癌的病变标注出来,则计算机就会不仅学习颜色还会学习形态的特征,这一模型就会得到很好的分类效果。监督与无监督二者相比,从无监督学习本身来讲,面向的还是解决标注困难的问题,如果有大量精准标注的样本数据,监督学习的效果会更好。强化学习则是基于监督与非监督的基础上为了更进一步的优化模型,训练模型时先输入人工标记过的数据,再输入没有标记过的数据。

深度学习(Deep Learning, DL)是计算机学习中的人工神经网络,是模仿了人类大脑的神经元学习数据、进行信息传递的过程,是2013年世界十大科技突破性进展之一。深度学习包含有多

个神经节点(类似于人类神经元)相互连接,所以人工神经网络对计算机的要求很高,需要具备高性能图像处理器(Graphics Processing Unit, GPU)可并行运算的服务器。人工神经网络的仿人类大脑神经元和神经纤维构造主要有以下几部分:数据输入层,数据输出层和位于中间的多个隐藏层。含有多个隐藏层的神经网络又叫深度神经网络。输入层的神经节连接着下一层的神经节,并依靠神经纤维结构将神经节连接起来。信息进入输入层的神经节后,每一个值的权重相乘后汇总到下一层的神经节,此过程在隐藏层中重复进行,使得分类越来越精确。人工神经网络一般都在4层以上,通过多层分析,可以在复杂的数据中提取到泛在性的特征,故深度神经网络可以用于医学图像的分类研究。深度学习可以在没有预先存在假设的情况下对新的输入数据进行自动学习,不依赖于工程特征,可以直接从原始数据中学习以及对图像的识别。

卷积神经网络(Convolutional Neural Networks, CNN)是在深度神经网络基础上,进一步模仿大脑的视觉皮层构造和视觉活动原理而开发。CNN的理论提出阶段始于20世纪60年代,Hubel和Wiesel于1959年发现动物视觉皮层中的细胞能够对感受野的光线进行检测,为之后CNN模型的提出奠定了理论基础。DL基于卷积神经网络的使用,由数百万个人工神经元组成,组装成几个层,能够将其输入数据转换为更抽象的表示。不同层的数学计算被输入到一个用特定标签标注的数字化图像的数据集中,癌或良性病变。最终,CNN学会了如何根据图像各自的标签对图像进行分类。它们会自动识别每种类型的对象的最独特和最常见的特征。在CNN模型里面有多层图像感知器(相当于人工视神经元)、多个神经网络层、连续的卷积层与后方池化层。深度学习经典的卷积神经网络架构众多,现在主要应用的有ResNet、DenseNet、ResNeXt以及DPN等模型。CNN是迄今为止应用最广泛的DL算法,并已被应用于各种病理图像分析的应用。图像和患者标签被呈现给一个由相互连接的卷积滤波器层组成的网络,突出图像中的重要模式,该网络的滤波器和其他参数被数学调整以最小化预测误差。特征学习避免了特征的先验定义,不需要使用分割算法,这些算法经常被伪影和图像颜色和强度的自然变化混淆。虽然特征学习已经成为一般图像分析任务的主导范式,但医学应用却带来了独特的挑战。需要大量的标记数据来训练CNN,而医疗应用程序经常遭受限制性性能的数据缺陷。作为“黑盒”模型,CNN也难以解构,因此它们的预测机制难以解释。尽管有这些挑战,CNN已广泛应用于医学图像分析。

2 全切片数字化图像

数字病理学包括使用全载玻片扫描仪对组织病理学切片进行数字化的过程,以及使用计算方法对这些数字化进行全切片数字化图像(Whole Slide Image, WSI)分析。2017年,飞利浦智能网站全切片扫描仪获得了美国食品和药物管理局的批准。一些机构已经同意将其病理工作流程数字化。随着数字技术的发展,全切片数字化图像在逐渐改变传统的阅片方式。数字病理因其成本低,存储简单,共享方便等特点,在现代临床和科研中发

挥着越来越大的作用。WSI采用图像金字塔结构,即一张图有多种不同的分辨率,且都源自同一张原始图,通过梯次向下采样获得。层次越高,图像越小,分辨率越低。WSI 是一类复杂的医学图像,在临床上一般使用100×, 200×或者400×等放大倍数进行扫片,宽和高都能达到100000像素以上,平均一张切片文件能达到1GB。数字病理学的优点包括远程诊断,立即可获得的档案病例,以及更容易咨询专家病理学家。载玻片扫描技术的进步和数字存储成本的降低,让人工应用于病理图像已经变得可行。

3 人工智能在病理组织学的应用

基于CNN如此强大的自学习能力、自适应能力以及对大数据样本的特征提取能力。CNN伴随着医疗大数据的爆发式增长,在医疗大数据分析中的优势越发明显。目前,深度学习已在各类医学图像,如CT、MRI、眼底图像等的智能识别上取得良好的成果。病理切片作为一类更加复杂的图像,用深度学习对其进行分析具有独特优势,因此,基于深度学习的数字病理辅助诊断被广泛研究。而2017年,美国食品和药物管理局批准了飞利浦智能网联病理解决方案用于辅助病理医生阅片,这也是第一个可以帮助解读 WSI的智能系统。在数字病理中,深度学习应用的领域有围绕图像识别的低级任务,包括细胞和腺体等的分类、分割和检测,也有癌症的分类和分级,以及预后预测等。2012年国际的一场人工智能病理大赛迅速推动了AI在病理界的应用。此后,国际生物医学图像研究小组还举办了数次Camelyon挑战赛,目的是探讨机器学习算法在检测前哨腋窝淋巴结切片中的转移方面的潜力,并将其与病理学家的诊断进行比较。世界各地的研究小组被邀请生产一种针对前哨腋窝淋巴结中乳腺癌转移检测的自动解决方案。一旦开发出来,每个算法的性能与由11名病理学家组成的小组进行比较,参与模拟练习,旨在模拟病理工作流程。在自动检测乳腺癌前哨淋巴结转移这一项目中,在当时提交的结果中,第一名的AUC曲线得分为0.925,肿瘤定位为0.7051,与之对比的病理医生的AUC为0.966。两者结合,即人工智能与病理医生结合,AUC为0.995,相当于比人类减少了85%的错误率结果证明了人工智能可以极大地减少诊断所消耗的时间,辅助病理医生进行诊断^[2]。Yoshida^[3]等采集3062例胃粘膜活检标本数字化。由至少两名经验丰富的胃肠道病理学家对每张病理切片进行了病理诊断评估。比较病理学家和AI的三级(癌症或疑似癌症阳性;腺瘤或疑似肿瘤性病变;肿瘤性病变阴性)分类和两级(阴性或非阴性)分类结果。三级分类的总符合率为55.6%(1702/3062),两级的阴性标本的符合率为90.6%(1033/1140),而活检阳性标本的符合率不足50%。Qlaokang^[4]等人为了进一步提高最先进的深度神经网络的性能,缓解良好标注数据的不足,提出了一种基于逐步微调的胃病理图像分类深度学习方案,并建立了一种新的目标相关中间数据集。胃癌区域的准确分割可以有效地促进临床诊断和病理研究,为了解决这一挑战Sun^[5]等使用了一种基于深度学习的方法,并集成了几个定制化的模块,准确率为91.60%。综上所述,AI辅助模型的优异效果,尤其在提高效率和减少时间方面,可以帮助病理学家进行癌的筛查。

4 人工智能在肿瘤分子分型的应用

CNN模型不仅能用于上述癌症组织中组织形态及细胞形态的识别,还可以进行肿瘤分子分型(细胞表面蛋白表达情况)的识别。Schaumberg等^[6]构建了一个分子识别模型,预测前列腺癌中SPOP是否发生突变。只用标准HE染色后的数字切片,使用177名前列腺癌患者的TCGA队列,其中20名SPOP突变,训练了多个冗余网络集合,准确区分SPOP突变和SPOP非突变患者(AUC=0.74)。这是第一个直接从患者数字化HE切片预测癌症基因突变的模型。证明了HE组织切片除了显示形态学外,还是潜在的遗传驱动因素的功能。Kather^[7]等将TCGA数据集中的胃肠癌标本分为三类,即福尔马林固定石蜡包埋标本的胃腺癌,福尔马林固定石蜡包埋标本的结直肠癌,速冻标本的结直肠癌。使用Resnet18预训练的卷积神经网络模型,从胃肠道肿瘤的组织学上预测微卫星的不稳定性,得出准确性分别为0.81、0.84、0.77,从而证明深度学习可以直接从胃肠道肿瘤的组织学上预测微卫星的不稳定性。Jackson^[8]等将CNN可以根据HE特性预测细胞特异性免疫表型,并以图形方式将此预测表示为WSI的技术称为虚拟免疫组化。并且进行了SOX10核染色的试点研究。通过选择皮肤和淋巴结活检中感兴趣的区域,创建了一个专门设计来识别黑色素细胞谱系细胞的神经网络得出灵敏度和特异性分别为91.62%和85.66%。表明利用人工智能可以获得具有细胞特异性分辨率的免疫组织化学数据。在时间、劳动力和成本方面的优势是明确的,精确的虚拟免疫组化是可行的。刘^[9]等提出了一种通过深卷积神经网络模型直接从HE染色切片中预测ki67阳性细胞的方法。为了训练这个模型,他们构建了一个包含ki67阴性或阳性细胞图像和背景图像的数据集。从HE染色的WSI中提取出图像,并从相应的IHC染色的WSI中获得ki67的表达。对训练后的模型进行了分类性能和量化ki67在HE染色图像中表达的能力的评价。该模型对ki67阴性细胞图像、阳性细胞图像和背景图像的识别平均准确率为0.9371。此研究表明,深度学习模型在预测ki67阳性细胞和定量ki67在HE染色的癌症样本中的表达方面具有良好的性能。同样邓^[10]等也提出通过CNN模型从HE染色切片中预测ki67阳性细胞,并且基于开发的这个系统在第七届中国病理学年会上举办了“2017年病理图像诊断人类-机器挑战”大赛,此系统在这次挑战中的准确率为99.4%,超过了参与医生结果的90%。人工智能在10张切片上花费的时间是23分19秒,这比人工计数25分31秒的平均时间要短。以上研究表明深度学习是探索形态信息与分子信息关系的有力工具。

5 结论

综上,基于人工智能的图像分析快速、客观而且便宜,如果在未来几年内进行大规模应用,将深刻地改变我们管理癌症患者的方式。基于深度学习的临床应用可以在未来5-10年内为组织病理学的技术进步提供积极的反馈。因此利用人工智能技术

及数字化定量病理是必然趋势,人工智能赋能病理图像必将为肿瘤精准诊治开启全新的时代!

[参考文献]

- [1]Jang H J. Applications of deep learning for the analysis of medical data[J].Arch Pharm Res,2019,42(6):492-504.
- [2]Chen J, Sriniva C. Automatic lymphocyte detection in H&E images with deep neural networks[J].ArXiv,2016,45:67-79.
- [3]Yoshid H, Shimazu T, Kiyuna T, et al. Automated histological classification of whole-slide images of gastric biopsy specimens[J].Gastric Cancer,2018,21(2):249-257.
- [4]Qiaokang L, Yang N, Glanmarc C, et al. Gastric Pathology Image Classification Using Stepwise Fine-Tuning for Deep Neural Networks[J].IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics,2018,8961781.
- [5]Sun M Z, Dang H. Accurate Gastric Cancer Segmentation in Digital Pathology Images Using Deformable Convolution and Multi-Scale Embedding Networks[J].IEEE Access,2019,7:75530-75541.
- [6]Schaumberg A J, Rubin M A, Fuchs T J. H&E-stained Whole Slide Image Deep Learning Predicts SPOP Mutation State in Prostate Cancer[J].Biorxiv,2018,2:33-36.
- [7]Kather J N, Pearson A T, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer[J].Nat Med, 2019,25(7):1054-1056.
- [8]Jackson C R, Sriharan A, Vaickus L J, et al. A machine learning algorithm for simulating immunohistochemistry: development of SOX10 virtual IHC and evaluation on primarily neoplasms[J]. Modern Pathology, 2020,33(9):1638-1648.
- [9]Liu Y, Li X, Zheng A, et al. Predict Ki-67 Positive Cells in H&E-Stained Images Using Deep Learning Independently From IHC-Stained Images[J].Frontiers in Molecular,2020,7(1):1543.
- [10]Feng M, Deng Y, Yang L, et al. Automated quantitative analysis of Ki-67 staining and HE images recognition and registration based on whole tissue sections in breast carcinoma[J].Diagnostic Pathology,2020,15(1):34-37.

作者简介:

王继仙(1994--),女,汉族,河北张家口人,硕士研究生,医师,研究方向: 数字病理人工智能。

通讯作者:

张志勇(1970--),女,汉族,河北唐山人,博士研究生,主任医师,研究方向: 大肠癌、泌尿男生系统肿瘤。