

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.035>

深度学习在肿瘤组织病理图像分析中的应用

徐贵璇^{1,2}, 王阳^{1,2}, 张杨杨^{1,2}, 李春森^{1,2} 综述 刘春霞^{1,2}, 李锋^{1,3} 审校

(1. 石河子大学医学院病理系, 新疆 石河子 832002; 2. 石河子大学医学院第一附属医院病理科, 新疆 石河子 832002; 3. 首都医科大学附属北京朝阳医院病理科与医学研究中心, 北京 100020)

[摘要] 全载玻片数字扫描技术自1999年首次提出以来, 在许多病理领域得到应用和验证。近年来, 将先进的人工智能(artificial intelligence, AI)技术应用于医学诊断领域, 不仅为改善医疗保健提供了新思路, 也掀起了在肿瘤病理学领域研究的新浪潮。在大数据及数字显微技术背景下, 深度学习(deep learning, DL)作为实现AI的一种新兴手段, 在肿瘤检测、分类、转移和预后预测等组织病理图像分析中显示出巨大潜力。传统病理诊断结果受病理医师个人知识储备、临床经验以及逻辑思维方式的影响, 主观性强且重复率低。AI作为一种新技术, 在辅助病理医师进行病理诊断时, 可以在一定程度上规避上述人为因素, 减少人工失误, 提高病理诊断的准确率和重复率, 支持实时诊断决策。这不仅能够缓解医疗卫生资源的压力, 而且能够为精准医疗助力。本文就DL在肺癌、乳腺癌、前列腺癌组织病理图像分析中的应用现状、机遇及挑战作一综述, 并从病理医师角度讨论模型开发和应用监管中存在的问题。

[关键词] 深度学习; 组织病理图像; 肺癌; 乳腺癌; 前列腺癌

Application of deep learning in tumor histopathological image analysis

XU Guixuan^{1,2}, WANG Yang^{1,2}, ZHANG Yangyang^{1,2}, LI Chunsen^{1,2}, LIU Chunxia^{1,2}, LI Feng^{1,3}

(1. Department of Pathology, Medical College of Shihezi University, Shihezi Xinjiang 832002; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi Xinjiang 832002; 3. Research Center of Pathology and Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract Many applications of whole slide imaging technology in the field of pathology have been verified since it was proposed in 1999. In recent years, the application of artificial intelligence (AI) technology in the field of medical diagnosis has not only provided new ideas for improving healthcare, but also set off a new wave of research in the field of tumor pathology. As an emerging means of AI implementation, deep learning (DL) shows great potential in the analysis of histopathological images, such as the detection, classification, metastasis, and prognosis prediction

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-11

通信作者 (Corresponding author): 刘春霞, Email: liuliu2239@sina.com; 李锋, Email: lifeng7855@126.com

基金项目 (Foundation item): 新疆兵团科技发展专项 (2018AB033)。This work was supported by the Science and Technology Development Project of Xinjiang Production and Construction Corps, China (2018AB033).

of tumors, in the context of big data and digital microscopy technology. Traditional pathological diagnosis results are affected by the pathologists' personal knowledge, clinical experience, and logical way of thinking; such results are subjective and have low repetition rate. As a new technology, AI can help pathologists in making pathological diagnosis, avoid the above mentioned issues to a certain extent, reduce artificial errors, improve the accuracy and repetition rate of pathological diagnosis, and support real-time diagnosis decision. These advantages can not only ease the pressure on medical and health resources, but also support precision medicine. This article reviews the status quo, opportunities and challenges of DL application in pathological image analysis of lung cancer, breast cancer and prostate cancer, and discusses the problems in model development and application supervision from the perspective of pathologists.

Keywords deep learning; histopathological image; lung cancer; breast cancer; prostate cancer

癌症的发生、发展及死亡已成为我国的重大公共卫生问题。据《2018年全球癌症统计》^[1]报道, 癌症新发病例高达1 810万, 癌症死亡病例达960万。相较于其他国家, 我国癌症发病率和病死率均高居全球第一。但相较于发达国家, 我国的医疗卫生资源存在相对匮乏、分配不均等问题。加之不断加剧的人口老龄化, 现代传统医疗模式已不能满足人们对健康与卫生服务的需求^[2]。

病理诊断是疾病的最终诊断。在实践中, 病理医师在显微镜下观察病理切片, 从复杂的组织图像中识别细微的病变是诊断中必不可少的步骤。此过程不仅耗时, 而且主观性强。与此同时, 由于病理医师培养周期长、工作风险大且劳动报酬低, 导致我国病理医师缺口大^[3-5]。以全载玻片数字扫描技术(whole slide imaging, WSI)为基础的数字病理使得我们能够获得大量通过高分辨率捕获的、具有组织学特征的病理图像^[6]。为有效获取图像中的有用信息, 组织病理图像分析算法应运而生。随着深度学习(deep learning, DL)在机器学习领域的迅速发展, 医疗与人工智能(artificial intelligence, AI)的结合取得了显著成效^[3,7]。DL技术辅助病理医师做出病理诊断, 不仅可以提高病理医师诊断的准确率和效率, 而且没有地域限制, 将在很大程度上改善国内目前的病理困境。

1 深度学习算法

DL是机器学习中的一种新兴算法, 强调模拟人脑, 使用连续的网络层来分析数据的内在联系, 学习数据特征。在图像分析方面, 19世纪80年代初期引入了计算机辅助诊断(computer-

aided diagnosis, CAD)系统来帮助医师提高分析医学图像的效率^[8]。特征提取是其关键步骤。传统算法需人工对训练样本进行特征描述和提取, 而DL通过学习可以自主地从数据中提取所需特征, 形成更高维、更抽象的表征。其中, 卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)^[9]作为一种经典的DL网络, 在图像特征表达和分类方面显示出优势^[10], 吸引了众多研究者的注意。“VGGNet”^[11]在CNN的深度上进行了改进, 在多个视觉任务上展现出良好的泛化性。“ResNet”^[12]在CNN网络中引入残差块和一维卷积, 缓解了梯度弥散和过拟合等问题。基于CNN的研究在不断发展, 如“反卷积”^[13]、“TextCNN”^[14]、“膨胀卷积”^[15]等的提出, 使得CNN在多个DL子领域应用繁多。其中, CNN被积极应用于医学图像分析领域, 包括分割、异常检测、疾病分类和CAD等^[16]。

2 深度学习在肿瘤组织病理图像分析中的应用

2018年全球癌症数据^[1]表明: 肺癌是全球最常见的恶性肿瘤(2 093 876例, 11.6%), 也是全球恶性肿瘤中最主要的死亡原因(1 761 007例, 18.4%)。就发病率而言, 乳腺癌(2 088 849例, 11.6%)和前列腺癌(1 276 106例, 7.1%)仅次于肺癌, 且二者分别是女性和男性最常见的恶性肿瘤。病理诊断是癌症患者诊断的金标准, 其分型和分级是患者治疗和预后的关键。但由于肿瘤组织病理图像的高度异质性和复杂性, 需要大量数据进行模型开发。近年来, DL在胃癌^[17-20]、结肠癌^[21-22]、脑肿瘤^[21,23]及肾透明细胞癌^[24]等中都

有不同程度的研究, 在肺癌^[25-31]、乳腺癌^[32-43]及前列腺癌^[36,44-46]中研究较为广泛。DL在肿瘤组织病理图像分析中的应用具有一定优势, 可有效辅助病理医师进行病理诊断、指导治疗及改善预后。

2.1 深度学习在肺癌组织病理图像中的应用

肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1]。非小细胞肺癌占有所有肺癌的85%以上, 可进一步分为肺腺癌(lung adenocarcinoma, LAC)、肺鳞癌和大细胞肺癌^[47]。其中, LAC是肺癌最常见的亚型。

在肺癌诊断方面, Coudray等^[25]通过学习1 176张肺癌和459张正常肺组织的苏木精-伊红(HE)染色组织病理图像, 训练了一个深度卷积网络——“inception V3”, 可以自动、准确识别出LAC、肺鳞癌和正常肺组织, 曲线下面积(area under the curves, AUC)达0.97。同年, Wang等^[26]使用深度CNN, 通过学习LAC组织病理图像特征, 开发了自动识别LAC肿瘤区域的模型。经检验, 该模型诊断LAC的准确率为89.8%。随后, 该研究团队^[27]开发了“ConvPath”软件——自动细胞类型分类算法。该算法将LAC组织病理图像转换为单个细胞, 在单细胞水平上识别肿瘤细胞、基质细胞(即结缔组织细胞)和淋巴细胞。在训练集图像中的总体分类准确率分别为: 肿瘤细胞91.6%, 淋巴细胞99.3%和基质细胞87.9%。Gertych等^[28]训练的CNN模型能识别LAC的4种组织学亚型(腺泡型、微乳头型、筛状、实性为主型)和非肿瘤组织。5种分类总体准确率达89.24%, 且识别实性为主型LAC和非肿瘤组织的F1分数(模型的准确率和召回率的调和平均数)高达0.91和0.96。Wei等^[29]做了类似研究, 他们的“DeepSlide”模型识别LAC的5种组织学亚型(贴壁型、腺泡型、乳头型、微乳头型、实性为主型)和非肿瘤组织的AUC均 ≥ 0.97 , 平均Kappa值为0.525, 平均一致性为66.6%, 均略高于3位病理学家的诊断结果(Kappa值为0.485, 平均一致性为62.7%)。

在预测肺癌预后方面, Saltz等^[30]基于13种恶性肿瘤开发了“Computational Staining”算法, 识别和量化肺癌组织学图像中淋巴细胞和坏死等特征, 并且探索了表征肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)与肿瘤区域间的关系, 结果显示: 肿瘤类型、免疫与分子亚型、TIL分布模式和空间分数可以预示患者总体生存和复发。Yi等^[31]开发的全卷积神经网络, 可以从LAC

组织病理图像中分割并定量评估微血管密度, 结果表明: 患者体内更高的微血管密度与更好的生存结果相关。此外, 该方法还可以应用于乳腺癌和肾癌。Wang等^[26]通过提取22个明确定义的肿瘤边界和形状特征, 发现其中15个因素与LAC患者的生存结果显著相关。先前有研究^[48]认为肿瘤大小是肺癌预后的影响因素, 为肿瘤形状与患者预后之间关系提供了新见解。且该团队^[27]在自动细胞类型分类通道基础上, 开发了一种预后模型, 结果提示上述3类细胞的空间分布与LAC患者的生存结果相关, 其中基质区域的周长和面积均是良好的预后因素, 表明基质细胞对LAC患者具有保护作用, 这与最近有关LAC患者预后的报道^[49]一致。

以上研究(表1)显示: 已开发多项基于DL用于肺癌早期诊断、分型和预后预测的模型。假定所有研究均在高质量数字切片和精准特征标注的前提下, “inception V3”在学习大量训练集样本后, 判断肺良恶性病变的AUC达0.97, 具有较好的应用前景。而在其他几项研究中存在共同的局限性, 即训练集样本量少, 从而导致模型的准确度不高, 但可为后续此类模型从实验室走入临床提供思路。

2.2 深度学习在乳腺癌组织病理图像中的应用研究

在乳腺癌诊断方面, 2018年第15届图像分析和识别国际会议为促进乳腺癌组织学图像自动分析的CAD系统研究, 成立了乳腺癌组织学图像挑战赛^[32], 并收到许多高质量的解决方案。在准确性方面, 最高得分为87%。Toğaçar等^[33]提出的CNN算法, 将浸润性乳腺癌组织病理图像中获得的图像特征进行级联和组合。通过学习5 000个特征数据集, 识别浸润性乳腺癌的最佳精度为98.59%。Jiang等^[34]提出一种新颖的CNN模型——“BHCNet”, 包括3个小型“SE-ResNet”模块, 可以通过较少的训练集实现类似的性能。对乳腺癌的二分类诊断的准确率为98.87%~99.34%, 多分类诊断的准确率为90.66%~93.81%。Mercan等^[35]通过组织分布特征和结构特征区分浸润性乳腺癌和非浸润性乳腺癌, 该研究构建的CNN模型依据组织分布特征的二分类准确率达0.94, 结构特征的二分类准确率为0.91; 此外, 该模型区分乳腺导管非典型增生和导管原位癌的敏感性较高(组织分布特征准确率为0.79, 结构特征准确率为0.85, 病理学家准确率为0.72)。

表1 深度学习在肺肿瘤组织病理图像中的应用

Table 1 Application of deep learning in lung tumor histopathological images

参考文献	样本类型	切片/张	染色方法	放大倍数	完成任务	算法模型	结果(准确率和/或其他)
Coudray, 2018 ^[25]	良/恶性	1 176/459	HE	× 20	良恶性; 突变基因	深度学习	AUC为0.97; AUC为0.733~0.856
Gertych, 2019 ^[28]	恶性	110	HE	× 20	组织学亚型	CNN	89.24%。
Wei, 2019 ^[29]	恶性	422	HE	—	组织学亚型	CNN	AUC≥0.97; 平均Kappa得分为0.525, 平均一致性为66.6%
Wang, 2018 ^[26]	恶性/国家肺癌筛查试验数据集	27/150	HE	× 40	良恶性; 预后	CNN	89.8%; 15个明确定义的形状和边界特征与LAC患者的生存结果显著相关
Saltz, 2018 ^[30]	恶性	5 202	HE	× 10, × 20和× 40	预后	CNN	肿瘤、免疫、分子亚型, TIL的分布模式和空间分数可以预示总体生存和复发
Yi, 2018 ^[31]	恶性	108	HE	× 20	预后	全卷积神经网络(FCN)	微血管密度与预后正相关
Wang, 2019 ^[27]	恶性	1 914张肿瘤图像	HE	× 20或× 40	细胞类型; 预后	CNN	87.9%~99.3%; 基质细胞提示预后良好

在乳腺癌转移方面, 其发生转移的主要途径是淋巴转移, 与患者的治疗和预后息息相关。Litjens等^[36]训练的CNN模型可以检测乳腺癌手术切除患者的前哨淋巴结是否发生转移, 识别单个肿瘤细胞的微转移(0.2~2.0 mm)和宏转移(>2 mm)的准确率分别为90%和93%。在CAMELYON16挑战赛^[37]上, 对乳腺癌淋巴结转移的组织病理图像算法开发, 最优准确率已达到88.9%。Liu等^[38]通过学习乳腺良恶性组织学特征, 训练的CNN模型诊断乳腺癌淋巴结转移的准确率达88.6%, 优于耗时更长且准确率更低的病理学家(73.3%)。Campanella等^[39]在44 732张组织病理图像基础上构建多实例学习的CNN模型(其中乳腺癌转移至腋窝淋巴结的数据集共9 894张)。该模型识别乳腺癌淋巴结转移的敏感度达100%, 准确率达96.5%。

在预测乳腺癌预后方面, 人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)评分是评估乳腺癌预后的一项重要指标。Vandenberghe等^[40]开发的“ConvNets”DL模型可以进行HER-2自动评分, 在71例乳腺癌HER-2免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色图像

上验证, 其评分与病理学家评分的一致性为83%。在TUPAC16挑战赛^[41]上, 基于所提供的821张乳腺癌WSI, 通过细胞有丝分裂来评估肿瘤增殖, 预测患者预后。在所有团队提供的DL模型中, 最佳预测Kappa值为0.567(95%CI 0.464~0.671)。Wahab等^[42]通过乳腺癌组织病理图像训练两阶段CNN模型, 实现细胞有丝分裂和非有丝分裂的分类, 平均F值达到0.79, 可见该模型能对细胞有丝分裂和非有丝分裂进行有效识别和分类, 在一定程度上避免人工误差。Turkki等^[43]通过CNN和支持向量机, 仅使用乳腺癌组织病理图像, 就可将样本分为高或低风险评分(digital risk score, DRS)来评估患者预后。在单变量生存分析中, DRS分类对乳腺癌特异性生存的危险比为2.10(95%CI: 1.33~3.32)。在多变量Cox模型中, DRS分类仍然是乳腺癌患者特异性存活率的独立预测因子, 危险比为2.04(95%CI: 1.20~3.44)。DRS分组的准确率为0.60(95%CI: 0.55~0.65), 而基于同样本的病理学家预测的准确率为0.58(95%CI: 0.53~0.63)。提示在没有领域知识的情况下, 肿瘤组织学图像评估患者预后具有一定可行性。

以上研究(表2)提示: DL在乳腺癌精准诊断

和淋巴结转移已有显著成效。对有丝分裂计数和HER-2自动化IHC评分,有望弥补病理医师在阅片中进行定量诊断的主观偏倚,辅助病理医师得出重复性更高的病理诊断。

2.3 深度学习在前列腺癌组织病理图像中的应用

在前列腺癌诊断方面, Litjens等^[36]纳入225例前列腺穿刺活检标本,提出的模型对肿瘤病灶检出准确率高达0.99。既往研究中,数据集多局限于数百张病理切片,缺少大量的特征数据集。基于此, Campanella等^[44]建立了一个大型前列腺癌穿刺活检组织病理图像数据集(共12 160张,其中良性9 736张,恶性2 424张),将70%的样本作为训练集,在多实例学习下训练CNN模型。该模型诊断前列腺癌的AUC高达0.98,提示更可能应用于临床决策中。Zhou等^[45]利用DL建立前列腺癌Gleason评分评估模型效果,基于医学癌症数据库(The Cancer

Genome Atlas, TCGA)进行测试。算法在区分Gleason评分3+4和4+3的WSI的整体精度达到75%。

在预测前列腺癌预后方面, Arvanit等^[46]通过学习641例前列腺癌组织病理图像,训练能进行Gleason评分的DL模型——“MobileNet”,并使用该模型预测患者术后的低、中、高风险分层。再由2名病理学家分别在测试集中独立进行评估,两次Kappa值分别为0.75和0.71,提示该模型与两名病理学家的诊断结果的一致性均较高,且分层结果达到病理学家水平(Kappa值0.71)。

以上研究(表3)表明:DL与诊断病理相结合在前列腺良恶病变诊断方面有很大的潜力,有望投入临床使用。然而实际工作中,一张病理切片可能是正常组织,也可能包含病变组织,还可能不存在其他部位的组织。此时便需要病理医师根据个人经验及逻辑思维有条理地做出完整的病理诊断,这是现有算法模型无法模拟的。

表2 深度学习在乳腺癌组织病理图像中的应用

Table 2 Application of deep learning in histopathological images of breast cancer

参考文献	样本类型	切片/张	染色方法	放大倍数	完成任务	算法模型	结果(准确率和/或其他)
Toğaçar, 2019 ^[33]	恶性	162	HE	× 20	亚型	CNN	98.59%
Jiang, 2019 ^[34]	良/恶性	2 480/5 429	HE	× 4, × 10, × 20和× 40	良恶性; 亚型	CNN	98.87%~99.34%; 90.66%~93.81%
Mercan, 2019 ^[35]	恶性	240	HE	× 40	良恶性; 亚型	CNN	0.91-0.94; 0.79-0.85
Litjens, 2016 ^[36]	前哨淋巴结转移	271	HE	—	转移	CNN	90%~93%
CAMELYON16挑战赛 ^[37]	恶性	399	HE	× 20和× 40	转移	深度学习	32种算法AUC为0.556~0.994
Liu, 2017 ^[38]	恶性	499	HE	—	转移	CNN	AUC≥0.97
Campanella, 2019 ^[39]	腋窝淋巴结转移	9 894	HE	—	转移	CNN	96.5%
Vandenberghe, 2017 ^[40]	HER-2染色	71	IHC	—	评分	深度学习	与病理学家的一致性为83%
TUPAC16挑战赛 ^[41]	恶性	133	HE	× 40	有丝分裂计数	深度学习	最佳Kappa值为0.567
Wahab, 2017 ^[42]	恶性	78	HE	× 40	有丝分裂计数	CNN	F度量为0.79
Turkki, 2019 ^[43]	恶性	23张TMA(1 299例)	HE	× 20	预后	CNN, SVM	0.60; DRS分类是乳腺癌患者特异性存活率的独立预测因子

2.4 深度学习在其他肿瘤中的应用

DL也在胃癌、结直肠癌、脑肿瘤和肾透明细胞癌等领域中进行积极探索、研究^[17-24]。Sharma等^[19]探索了用于HE染色的胃癌组织病理图像的计算机辅助肿瘤分类及坏死检测的DL算法, 总体分类精度分别为0.6990和0.8144。Kather等^[22]利用DL, 学习1 053例胃肠道肿瘤(胃腺癌和结直肠癌)的组织病理图像, 可以在HE切片上直接预测其微卫星不稳定性。这或许将会是一种能降低患者额外检测基因/IHC

费用, 支持患者免疫治疗的有潜力的方式。Mobadersany等^[23]开发了一种直接从胶质瘤组织病理图像中预测生存率的DL算法, 并整合组织学和基因组学生物标志物来预测事件发生的时间。该算法在预测生存率的准确性方面达到媲美或超过训练有素的人类专家。与此同时, 国内AI辅助病理诊断也在蓬勃发展。DL在胃癌病理图像分割^[17-18]与分类^[20]、结肠癌和脑肿瘤的分割^[21]、以及肾透明细胞癌细胞核的分割^[24]等中都有不同程度的研究。

表3 深度学习在前列腺癌组织病理图像中的应用

Table 3 Application of deep learning in pathological images of prostate cancer tissues

参考文献	样本类型	切片/张	染色方法	放大倍数	完成任务	算法模型	结果(准确率和/或其他)
Litjens, 2016 ^[36]	恶性	225	HE	—	良恶性	CNN	0.99
Campanella, 2018 ^[44]	穿刺活检恶性	12 160	HE	—	良恶性	CNN	AUC为0.98
Zhou, 2017 ^[45]	恶性	368	HE	× 20	Gleason评分	深度学习	75%
Arvanit, 2018 ^[46]	恶性	5张TMA(886例)	HE	× 40	Gleason评分; 预后	深度学习	最优Kappa值为0.75

3 结语

2017年, 国务院和国家卫生计生委分别出台了《新一代人工智能发展规划》和《人工智能辅助诊断技术管理规范(2017年版)》, 在国家政策支持下, 数字病理及CAD即将迎来飞速发展^[50-51]。虽然在AI辅助病理诊断领域, 国内外已有为数不少的研究, 其中不乏一些模型取得不错的性能, 但目前仍处于初步探索阶段。数字病理CAD的研究流程大致如下: 首先, 将病理切片通过病理切片扫描仪获得高质量、高保真的WSI; 然后, 由病理学家进行准确的特征标注(如正常组织、肿瘤、坏死、出血等); 随后, 计算机专家根据病理学家提供的标注, 开发有针对性的高效算法模型; 紧接着, 病理学家评估模型对WSI图像的分析结果并协助计算机专家进一步优化模型; 最后得到一个准确率高、重复率高且高效的模型。

从病理诊断角度, 不难发现以上过程中存在的一些问题和挑战。

1) WSI图像质量的保证。一方面, 病理诊断过程不单是阅片过程, 还包括繁琐的切片制作过

程。只有在标本固定、取材、石蜡包埋、切片到染色等过程做到严格质量控制, 才能得到一张合格且理想的病理切片。另一方面, 国内外病理切片扫描仪种类繁多, 在成像质量、保真度、放大倍数、文件格式、扫描时间等各不相同。只有使用高性能扫描仪得到的具有高质量的WSI图像才有利于后续计算机算法对图像的检测、分割和特征提取。

2) 大量准确特征数据集的获得。一方面, 图像标注是开发算法最重要、最关键的一步。需要由高年资病理医师来完成, 以确保由此获得的特征数据集的准确性。然而图像标注本是一项消耗大量人力和时间的大工程。高年资病理医师往往不仅承担着外检工作, 还参与科研、教学等活动, 可用于标注的时间相对较少。在条件允许的情况下, 经统一培训后, 首先由多名病理医师(无资历限制)分别同时进行初始标注, 然后提交给擅长该领域疾病诊断的2~3名高年资病理医师审核(同意或修改初始标注)。这不失为一种高效且准确获得特征数据集的方式。另一方面, 目前的多数研究中, 用于训练算法模型的数据集较少(数十至

数百张WSI,且大多来自单一医疗机构),这也是导致模型准确率低、假阳性率高的一个原因。今后,随着样本量的积累,基于大样本、多中心训练集得到的算法模型或许有望投入临床使用。

3)AI模型分析得出的结论不完整(如在二分类中报告“良性”或“恶性”病变;在多分类中报告病变的某一具体亚型)。实际工作中,病理医师签发的病理报告不仅包括最严重、最主要的病变,还包括一些没被标注进行学习的炎性病变或癌前病变及描述性话语等。

4)伦理与法律的挑战。我国在数据资源、应用市场和人才积累方面具有相对优势。这也是国内越来越多的医疗和计算机团队积极在AI医疗领域进行研究、探索的原因所在。对此,我国也在针对数据保护、隐私安全以及医疗责任等问题方面,积极完善AI伦理与法律框架体系。如百度创始人李彦宏首次提出的“AI伦理”原则:AI存在的价值在于辅助医师的工作,提高诊断效率、准确率和可重复性,减少人工失误,而不是取代人、超越人。可见,在AI辅助病理诊断过程中,病理医师仍然占领主导地位,这也与欧盟所倡导的“以人为本”的AI发展理念一致^[52]。

现阶段,我国人均病理医师数量少,人均高年资病理医师的数量更少;基于DL辅助病理医师诊断的准确率和效率更高,稳定性更强。DL与诊断病理两者相结合是“AI+医疗”发展的新型医疗模式。当然,前景越美好,越需要我们理性思考,客观判断和扎实努力。

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- 王坤, 毛阿燕, 孟月莉, 等. 我国公共卫生体系建设发展历程、现状、问题与策略[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(7): 801-805.
WANG Kun, MAO Ayan, MENG Yueli, et al. Development course, current situation, problems and strategies of public health system construction in my country[J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2019, 35(7): 801-805.
- Stuart R. Artificial intelligence: the future is superintelligent[J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 520-521.
- Webster JD, Dunstan RW. Whole-slide imaging and automated image analysis: Considerations and opportunities in the practice of pathology[J]. *Vet Pathol*, 2014, 51(1): 211-223.
- Ye JJ. Artificial intelligence for pathologists is not near-it is here: description of a prototype that can transform how we practice pathology tomorrow[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(7): 929-935.
- Farahani N, Parwani AV, Pantanowitz L. Whole slide imaging in pathology: advantages, limitations, and emerging perspectives[J]. *Pathol Lab Med Int*, 2015, 7: 23-33.
- Musib M, Wang F, Tarselli MA, et al. Artificial intelligence in research[J]. *Science*, 2017, 357(6346): 28-30.
- Doi K. Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2007, 31(4/5): 198-211.
- Lecun Y, Boser B, Denker J, et al. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition[J]. *Neural Comput*, 1989, 1(4): 541-551.
- Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton G. ImageNet classification with deep convolutional neural networks[C]. *Adv Neural Inf Process Syst*, 2012: 1097-1105.
- Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition[J/OL]. [2014-09-04]. <https://arxiv.org/abs/1409.1556>.
- He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition[C]. *Las Vegas: Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2016: 770-778.
- Shi W, Caballero J, Theis L, et al. Is the deconvolution layer the same as a convolutional layer?[J/OL]. [2016-09-22]. <https://arxiv.org/abs/1609.07009>.
- Kim Y. Convolutional neural networks for sentence classification[J/OL]. [2014-08-25]. <https://arxiv.org/abs/1408.5882>.
- Yu F, Koltun V. Multi-scale context aggregation by dilated convolutions[J/OL]. [2015-11-23]. <https://arxiv.org/abs/1511.07122>.
- Anwar SM, Majid M, Qayyum A, et al. Medical image analysis using convolutional neural networks: a review[J]. *J Med Syst*, 2018, 42(11): 226.
- 陈文. 基于Resnet的胃癌病理切片识别与癌变区域分割[D]. 北京: 北京工业大学, 2019.
CHEN Wen. Resnet-based identification of gastric cancer pathological slices and segmentation of cancerous regions[D]. Beijing: Beijing University of Technology, 2019.
- 梁桥康, 南洋, 项韶, 等. 深度学习图像分割算法在胃癌病理切片中的可行性分析[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(8): 903-908.
LIANG Qiaokang, NAN Yang, XIANG Shao, et al. Feasibility analysis of deep learning image segmentation algorithm in pathological section of gastric cancer[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2018, 39(8): 903-908.
- Sharma H, Zerbe N, Klempert I, et al. Deep convolutional neural

- networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2017, 61: 2-13.
20. 张泽中, 高敬阳, 吕纲, 等. 基于深度学习的胃癌病理图像分类方法[J]. *计算机科学*, 2018, 45(S2): 263-268.
ZHANG Zezhong, GAO Jinyang, LÜ Gang, et al. Classification method of gastric cancer pathological image based on deep learning[J]. *Computer Science*, 2018, 45(S2): 263-268.
21. Xu Y, Jia Z, Wang LB, et al. Large scale tissue histopathology image classification, segmentation, and visualization via deep convolutional activation features[J]. *BMC Bioinformatics*, 2017, 18(1): 281.
22. Kather JN, Pearson AT, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1054-1056.
23. Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(13): E2970-E2979.
24. 鲁浩达, 徐军, 刘利卉, 等. 基于深度卷积神经网络的肾透明细胞癌细胞核分割[J]. *生物医学工程研究*, 2017, 36(4): 340-345.
LU Haoda, XU Jun, LIU Lihui, et al. Nuclear segmentation of renal clear cell cancer cells based on deep convolutional neural network[J]. *Journal of Biomedical Engineering Research*, 2017, 36(4): 340-345.
25. Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1559-1567.
26. Wang S, Alyssa C, Lin Y, et al. Comprehensive analysis of lung cancer pathology images to discover tumor shape and boundary features that predict survival outcome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10393.
27. Wang S, Wang T, Yang L, et al. ConvPath: a software tool for lung adenocarcinoma digital pathological image analysis aided by convolutional neural network[J]. *EBioMedicine*, 2019, 50: 103-110.
28. Gertych A, Swiderska-Chadaj Z, Ma Z, et al. Convolutional neural networks can accurately distinguish four histologic growth patterns of lung adenocarcinoma in digital slides[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1483.
29. Wei JW, Tafe LJ, Linnik YA, et al. Pathologist-level classification of histologic patterns on resected lung adenocarcinoma slides with deep neural networks[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3358.
30. Saltz J, Gupta R, Hou L, et al. Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(1): 181-193. e187.
31. Yi F, Yang L, Wang S, et al. Microvessel prediction in HE stained pathology images using fully convolutional neural networks[J]. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19(1): 64.
32. Aresta G, Araújo T, Kwok S, et al. BACH: grand challenge on breast cancer histology images[J]. *Med Image Anal*, 2019, 56: 122-139.
33. Toğaçar M, Ergen B, Cömert Z. Application of breast cancer diagnosis based on a combination of convolutional neural networks, ridge regression and linear discriminant analysis using invasive breast cancer images processed with autoencoders[J]. *Med Hypotheses*, 2019, 18: 135.
34. Jiang Y, Chen L, Zhang H, et al. Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks with small se-resnet module[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0214587.
35. Mercan E, Mehta S, Bartlett J, et al. Assessment of machine learning of breast pathology structures for automated differentiation of breast cancer and high-risk proliferative lesions[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8): e198777.
36. Litjens G, Sánchez CI, Timofeeva N, et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 26286.
37. Bejnordi BE, Veta M, Diest PJ, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer[J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199.
38. Liu Y, Gadepalli K, Norouzi M, et al. Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images[J/OL]. [2017-03-03]. <https://arxiv.org/abs/1703.02442>.
39. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images[J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1301-1309.
40. Vandenberghe ME, Scott MLJ, Scorer PW, et al. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45938.
41. Veta M, Heng YJ, Stathonikos N, et al. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: the TUPAC16 challenge[J]. *Med Image Anal*, 2019, 54: 111-121.
42. Wahab N, Khan A, Lee YS. Two-phase deep convolutional neural network for reducing class skewness in histopathological images based breast cancer detection[J]. *Comput Biol Med*, 2017, 1(85): 86-97.
43. Turkki R, Byckhov D, Lundin M, et al. Breast cancer outcome prediction with tumour tissue images and machine learning[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177(1): 41-52.
44. Campanella G, Silva VWK, Fuchs TJ. Terabyte-scale deep multiple instance learning for classification and localization in pathology[J/OL]. [2018-05-17]. <https://arxiv.org/abs/1805.06983>.
45. Zhou N, Fedorov A, Fennessy F, et al. Large scale digital prostate pathology image analysis combining feature extraction and deep neural network[J/OL]. [2017-05-07]. <https://arxiv.org/abs/1705.02678>
46. Arvaniti E, Fricker KS, Moret M, et al. Automated gleason grading of prostate cancer tissue microarrays via deep learning[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12054.
47. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, et al. Non-small-cell lung cancers: A heterogeneous set of diseases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014,

- 14(8): 535-546.
48. Carter BW, Lichtenberger JP, Benveniste MK, et al. Revisions to the TNM staging of lung cancer: rationale, significance, and clinical application[J]. *Radiographics*, 2018, 38(2): 374-391.
49. Ichikawa T, Aokage k, Sugano M, et al. The ratio of cancer cells to stroma within the invasive area is a histologic prognostic parameter of lung adenocarcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2018, 118: 30-35.
50. 包骥, 步宏. 中国数字病理发展展望[J]. *实用医院临床杂志*, 2017, 14(5): 9-10.
BAO Ji, BU Hong. Prospects for the development of digital pathology in China[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2017, 14(5): 9-10.
51. 邓杨, 包骥. 数字病理中计算机辅助诊断研究展望[J]. *实用医院临床杂志*, 2017, 14(5): 10-12.
DENG Yang, BAO Ji. Prospects of computer-aided diagnosis research in digital pathology[J]. *Practical Journal of Clinical Medicine*, 2017, 14(5): 10-12.
52. 殷佳章, 房乐宪. 欧盟人工智能战略框架下的伦理准则及其国际含义[J]. *国际论坛*, 2020, 22(2): 18-30.
YIN Jiazhang, FANG Yuebian. Ethical guidelines and their international implications under the framework of the European Union's artificial intelligence strategy[J]. *International Forum*, 2020, 22(2): 18-30.

本文引用: 徐贵璇, 王阳, 张杨杨, 李春森, 刘春霞, 李锋. 深度学习在肿瘤组织病理图像分析中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1454-1462. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.035

Cite this article as: XU Guixuan, WANG Yang, ZHANG Yangyang, LI Chunsen, LIU Chunxia, LI Feng. Application of deep learning in tumor histopathological image analysis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1454-1462. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.035