

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.>

## 人工智能在膀胱癌精准病理诊断中的研究进展

唐颖<sup>1</sup> 综述 白淘<sup>1</sup>, 王效春<sup>2</sup>, 杨国强<sup>2</sup> 审校

(1. 山西医科大学第一医院病理科, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院影像科, 太原 030001)

**[摘要]** 在计算机技术快速发展的时代, 人工智能(artificial intelligence, AI)与数字化病理图像的结合日益影响着病理学的大部分领域, 有助于病理诊断转向数字化。膀胱癌(bladder cancer, BCa)是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 病理诊断是诊断BCa的“金标准”。目前BCa的精准病理诊断仍然是诊疗的热点和难点。近年来AI技术在BCa病理学领域取得突破性的研究进展, 成为实现BCa精准诊疗的催化剂, 一定程度上可提高诊断的客观性、准确性以及自动化程度, 有望成为病理医生的有力辅助诊断工具, 指导临床医生制定个体化治疗方案, 从而改善BCa患者生存获益。本文总结了AI技术在BCa的细胞学诊断、组织学诊断、分子分型以及预后预测中的应用和研究现状, 并对发展前景作出展望。

**[关键词]** 人工智能; 膀胱癌; 病理诊断; 数字化病理图像

## Research progress of artificial intelligence in precise pathological diagnosis of bladder cancer

TANG Ying<sup>1</sup>, BAI Tao<sup>1</sup>, WANG Xiaochun<sup>2</sup>, YANG Guoqiang<sup>2</sup>

(1. Department of Pathology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Radiology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract** In the era of computer technology developing rapidly, the combination of artificial intelligence (AI) and digital pathological images is increasingly affecting most areas of pathology and is contributing to the transformation of pathological diagnosis into digitalization. Bladder cancer is one of the most common malignant tumors in urinary system, and the pathological diagnosis is the golden-standard for the diagnosis of bladder cancer. At present, the focal and difficult problems in diagnosis and treatment of bladder cancer are accurate pathological diagnosis. In recent years, the breakthrough research progress based on AI technology in the field of bladder cancer pathology becomes a catalyst for realizing accurate diagnosis and treatment of bladder cancer. To a certain extent, AI technology improves the objectivity, accuracy, and automation of diagnosis, and it is expected to become a

收稿日期 (Date of reception): 2022-02-28

通信作者 (Corresponding author): 白淘, Email: 13703515398@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81971592); 山西省卫生健康委员会科研项目 (2017035); 山西省科技厅重点研发项目 (201903D321189); 山西省基础应用研究项目 (201801D121331)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81971592), Scientific Research Program of Shanxi Provincial Health Commission (2017035), Key Research and Development Projects of the Science and Technology Department of Shanxi Province (201903D321189), and Shanxi Provincial Basic Applied Research Project (201801D121331), China.

powerful auxiliary diagnosis tool for pathologists and to guide clinicians to develop individualized treatment plans. Ultimately AI technology will improve the survival benefits of patients with bladder cancer. This paper summarizes the applications and research status of AI technology in cytological diagnosis, histological diagnosis, molecular typing, and prognosis prediction of bladder cancer, and discusses its future development.

**Keywords** artificial intelligence; bladder cancer; pathologic diagnosis; digital pathological image

据2021年美国癌症协会<sup>[1-2]</sup>统计,膀胱癌(bladder cancer, BCa)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,发病率居男性恶性肿瘤发病率的第4位,且呈逐年增长的趋势。病理诊断是确诊BCa的最终诊断,对于肿瘤的定性、分类、分级以及判断预后具有重要意义,同时也是指导个性化治疗的依据与疗效评估的基础。目前,我国病理医生的缺口高达11.3万,而工作量仍在不断增加。传统的病理诊断即病理学家在显微镜下对苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色的组织病理学切片进行专业评估,由于冗余、复杂的病理图像信息导致诊断和分析困难,使诊断过程耗时耗力,且诊断准确性与病理学家的经验直接相关,存在一定主观性、片面性和局限性,这些均成为病理学诊断中亟待解决的难题<sup>[3]</sup>。基于人工智能(artificial intelligence, AI)的数字化病理图像自动分析技术已广泛应用于乳腺癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤、肾癌、胃癌和结直肠癌等多种肿瘤类型中,能有效提升病理诊断效率,减少工作负荷,提高诊断准确性,为后续的临床决策提供重要价值<sup>[4-7]</sup>。为了使覆盖范围更全面,AI技术逐渐被应用于包括BCa在内的新领域中。针对BCa病理诊断工作中的局限性,AI技术在BCa的细胞学诊断、组织学诊断、分子分型以及预后预测等方面的深入研究,为实现BCa精准病理诊断提供了契机。

## 1 AI 相关概述

AI是旨在开发模拟、延伸和扩展人类工作和思维方式的一门新的计算机技术,通过机器学习(machine learning, ML)、深度学习(deep learning, DL)等方法构建诊断及预后模型<sup>[8]</sup>。AI的发展过程经历了从传统机器学习到深度学习的阶段。机器学习是AI的一个重要组成部分,其特点是依赖人工定义特征表达,对输入数据进行标记和分类,通过数学运算和统计方法为特定任务优化模型,对数据进行训练学习,最终对检测或分类任务进行结果预测<sup>[9]</sup>。深度学习是机器学习的一个高级分支,旨在模仿生物神经系统的结构和其处理信息的方式,是

一种由多层神经网络构成的模型,将前一层的输出信息作为下一层的输入信息,由计算机从数据中直接提取图像深层特征信息,并自动学习建立模型,不依赖大量预处理及前期的人工标注,从而减少了人为设计特征造成的不完备性<sup>[10-11]</sup>。其中,卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)是深度学习在图像分析领域的代表算法,它是在深度学习的基础上延伸出的网络计算模式,一个典型的CNN由输入层、任务特定输出层和多个隐藏层组成。利用多层处理网络中的卷积滤波器直接从输入图像中提取深层特征信息,再通过多个隐藏层自动过滤掉不重要的特征,最终通过全连接层将所需分类作为输出<sup>[12-13]</sup>。

目前,AI与数字化病理图像的结合是医疗领域研究的新热点,其核心在于对数字化病理图像的智能分析,将大量病理切片通过全切片扫描仪转化为高保真度、高分辨率的数字化图像,即全切片数字化图像(whole slide image, WSI),应用计算机从大批量病理图像中自动提取和分类组织特征,将图像信息转换成特征数据,深入挖掘图像中蕴含的关键信息,自动执行肿瘤诊断、组织学分级、基因突变及预后预测等任务(图1),进而指导精准的诊疗决策<sup>[14-16]</sup>。

## 2 AI 在 BCa 病理诊断中的应用

基于显微镜的病理诊断是BCa的常规检测手段,精准的诊断对于肿瘤的定性、分类、分级、分期、预测预后及进展至关重要<sup>[17-18]</sup>。由于病理图像的复杂性以及诊断的主观性等因素的限制,目前实现BCa的精准病理诊断仍然是一大挑战。近年,AI技术在BCa的细胞学诊断、组织学诊断、分子分型以及预后预测等方面的应用,很大程度上改善了BCa精准病理诊断的局限性。

### 2.1 细胞学诊断

尿液脱落细胞学检查是诊断BCa的重要无创性辅助检查之一,有助于BCa的早期诊断。与组织学相似,细胞学诊断也存在观察者间和观察者内的

高度差异<sup>[19]</sup>。已有研究证明AI可以对数字化尿液细胞学图像的良恶性进行自动分类检测。例如, Awan等<sup>[20]</sup>纳入398张尿液细胞学涂片的WSI, 使用2种不同的深度学习方法准确区分非典型细胞和恶性细胞, 曲线下面积(area under curve, AUC)达到0.99。此外, Sokolov等<sup>[21]</sup>使用78例BCa患者的尿液细胞学涂片的WSI, 训练一种机器学习模型用于尿液中癌细胞的检出, 诊断准确率达到94%。AI技术具有准确检测恶性尿路上皮细胞的巨大潜力, 一定程度上减少了诊断的主观性。

尿液细胞学对高级别膀胱肿瘤的检出率高, 而对低级别肿瘤的敏感性较低, 在常规细胞学检查中容易漏诊<sup>[22]</sup>。Muralidaran等<sup>[23]</sup>使用115例尿路上皮细胞癌(urothelial cell carcinoma, UCC)细胞学涂片标本, 建立人工神经网络诊断模型, 成功识别所有良性和恶性病例, 并且也鉴别了几乎所有低级别和高级别UCC的病例。另外, Sanghvi等<sup>[24]</sup>应用1464例患者的尿液细胞WSI图像, 训练一种CNN算法分析了190万个尿路上皮细胞, 在准确诊断BCa方面AUC为0.88, 检测高级别尿路上皮癌的敏感性为79.5%, 特异性为84.5%, 而经该算法检出的3个低级别尿路上皮肿瘤细胞均被病理学家遗漏, 很大程度上减少了漏诊率。AI技术能够准确鉴别低级别UCC/高级别UCC, 同时也强调了在检测低级别UCC病例中的潜力。

上述研究表明, AI技术显示了在BCa尿液细

胞学诊断中的潜在应用, 可以提高尿液细胞学诊断的效率和诊断准确性, 减少低级别UCC的漏诊率, 从而减少不必要的有创性膀胱镜检查。

## 2.2 组织学诊断

准确识别膀胱组织的层次结构是BCa诊断和评估预后的必要前提。为此, Niazi等<sup>[25]</sup>使用T1期膀胱活检组织的39张HE染色的WSI, 训练一种多分类图像分割模型来识别膀胱组织的尿路上皮、固有层、黏膜肌层和固有肌层以及红细胞、烧灼组织和炎症组织, 表现出了与病理学家的诊断相当的高性能, 分割准确率平均得分为 $8.93 \pm 0.6$ 分(满分为10), 且病理医师用计算机批注15张切片仅需23 min(平均1.53 min/张)。AI技术不仅能够减少病理学家注释切片的时间, 而且能够有效区分膀胱组织的各层次结构, 为膀胱癌的精准病理诊断以及TNM分期奠定了基础。

BCa的确诊主要依赖于对常规HE染色组织切片的诊断, 但由于病理学家诊断水平的差异性, 导致诊断结果存在一定主观性。因此, Zhang等<sup>[26]</sup>建立一种深度学习病理诊断模型, 从913例BCa患者的HE染色的WSI中检测膀胱尿路上皮癌, 该模型表现出良好的准确率, AUC为0.95, 其性能与17名病理学家的诊断相类似。基于AI的深度学习模型为BCa的组织学诊断提供了高度的可靠性, 减少了观察者间/观察者内的诊断差异性, 增加了诊

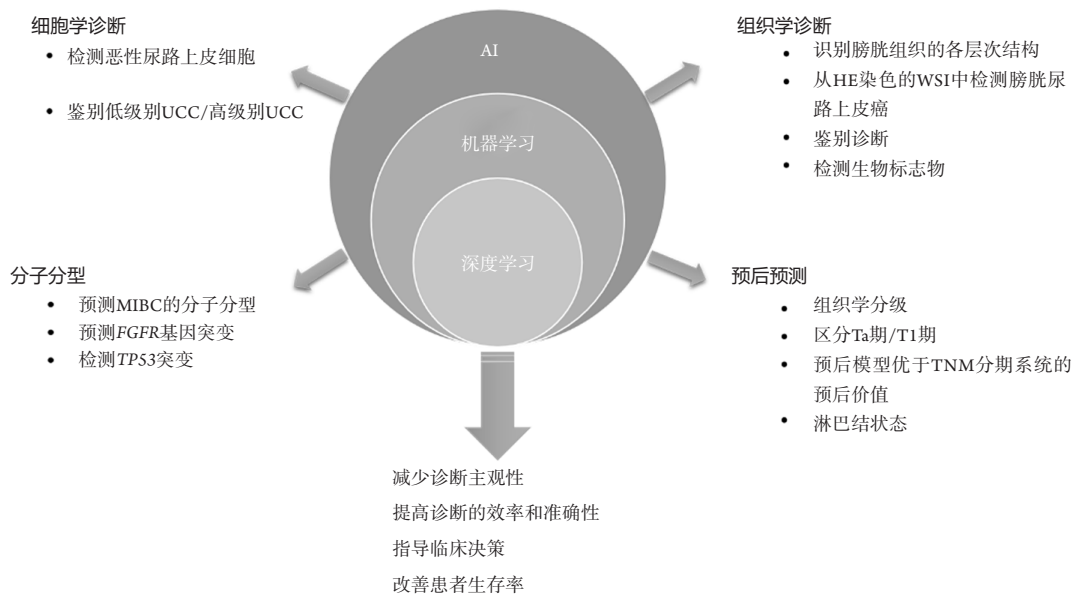


图1 AI在BCa病理诊断中的研究现状

Figure 1 Application of AI technology in pathological diagnosis of BCa

断的可重复性,提高了组织切片评估的效率和准确性,因此有望成为病理诊断的有效辅助工具。

由于一些膀胱肿瘤的镜下组织学形态相类似,鉴别诊断成为病理诊断工作中的一大挑战。目前已有AI技术用于BCa鉴别诊断的研究,例如Chen等<sup>[27]</sup>使用643例BCa患者HE染色的WSI,构建并验证了基于机器学习的BCa自动诊断模型,该模型准确区分了正常膀胱组织与BCa,AUC为89.2%~96.3%;此外,模型成功鉴别了BCa和腺性膀胱炎,AUC为93.4%。基于AI的数字病理图像自动分析系统不仅能准确区分膀胱组织的良恶性,而且在鉴别诊断上也表现出良好的性能,因此有望成为一种有效的、理想的鉴别诊断工具。

免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)作为实现精准病理诊断的一个必备辅助工具,在鉴别良恶性、确定肿瘤的分期和分级以及通过检测疾病靶点来判断药物疗效等方面具有重要意义。因此,基于AI检测BCa的生物标志物的研究具有很大的潜能。Khosravi等<sup>[13]</sup>使用BCa患者的2 139张IHC切片训练了一种CNN系统来识别BCa的4种IHC生物标志物(GATA3、CK14、S100P和S0084)并评估IHC染色分数,其准确率分别为92%、69%,该研究借助AI技术使BCa的生物标志物的检测和IHC评分变得更容易。

以上研究显示,AI在识别膀胱层次结构、检测膀胱尿路上皮癌、区分良恶性、鉴别诊断以及检测生物标志物等方面的应用,简化了病理医师的诊断工作,提高了BCa组织学诊断的效率及准确性,同时为后续的个体化治疗及预后预测奠定了基础,进一步实现了BCa的精准诊疗。

### 2.3 分子分型及基因突变

BCa的分子亚型与新辅助化疗反应和预后高度相关<sup>[28]</sup>。目前,BCa的分子分型比传统的肿瘤分级分期能够更好地指导个体化治疗,判断患者预后<sup>[29-31]</sup>。但是由于分子检测过程缓慢,且费用昂贵,在临床上并没有广泛实施。针对这一问题,Woerl等<sup>[32]</sup>利用肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)患者的423张HE染色的WSI,开发了第1个深度学习模型仅通过分析传统病理切片上的组织学特征来预测MIBC分子亚型,模型在预测分子亚型方面的准确率为75%(AUC为89%),此外模型检测出不同的分子分型(基底型、管腔型、管腔P53样亚型)对应于不同的组织病理学特征。这一项突破性研究使BCa分子分型的检测化繁为简,有望显著改善患者的临床管理,提供

个体化的治疗方案,对患者后期生存意义重大。

通过基因检测确定靶向基因突变,从而指导个体化的治疗是精准治疗的趋势<sup>[33]</sup>。自2019年获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准以来,成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂成为晚期MIBC的第1个靶向药物,经证实治疗仅限于少数FGFR3基因突变或FGFR2基因突变的患者,这些患者的识别通常依赖于繁琐的基因测序<sup>[34]</sup>。因此,基于AI的病理图像分析技术对FGFR基因突变的患者进行简单、快速和廉价的预选是必要的。Loeffler等<sup>[35]</sup>使用327例MIBC患者的WSI,训练一种深度学习模型,直接从BCa常规组织学切片来预测FGFR3突变,并在182例外部队列进行验证,模型在预测FGFR3突变方面表现出良好的性能,训练集中AUC为0.701,验证集中AUC为0.725。另一项研究中,Velmahos等<sup>[36]</sup>利用418例BCa患者的WSI训练一种CNN模型通过计算肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)百分比,成功预测了FGFR突变情况,AUC达到0.76,此外,该模型使用病理图像直接预测FGFR2/FGFR3突变时也表现出较高的性能,敏感性为82%,特异性为85%,AUC为0.86。AI技术能够挖掘某些肉眼不能辨认的与基因突变相关的组织学特征,提高诊断的效率与准确性,成为BCa监测、预后评估、治疗效果评判的有力辅助工具。

TP53抑癌基因是MIBC最常见的突变基因之一<sup>[37]</sup>,其与BCa的进展和预后有关,TP53突变的BCa患者总生存期(overall survival, OS)较短<sup>[38]</sup>。Noorbakhsh等<sup>[39]</sup>构建一种CNN模型评估5种癌症类型(包括BCa、肺腺癌、胃癌、结肠腺癌、乳腺癌)的TP53突变情况,成功区分TP53突变型/野生型,AUC分别为0.61、0.64、0.56、0.56、0.66。基于AI对于TP53突变的检测,能够准确预测疾病的进展及预后。

以上研究需要进一步开展大规模、多中心的前瞻性研究,以此验证模型的临床价值,未来可能会作为筛查癌症患者的辅助工具,指导BCa的个体化靶向治疗以及预测风险分层,甚至可以预测治疗后反应,更好地帮助患者延长生存期。

### 2.4 预测预后

BCa的组织学分级是预测疾病复发和进展的重要指标<sup>[40]</sup>。由于对病理切片的组织学分级存在主观差异性,以及观察者间和/或观察者内分级重复性较低,进一步降低了组织学分级的预后价

值。为解决此类问题, Spyridonos等<sup>[41]</sup>利用92例BCa患者的HE染色的数字化图像, 开发了1个基于神经网络的计算机诊断系统及预后系统, 以病理学家评估的组织学特征以及核特征为标准, 根据WHO 1973分级方法对BCa组织切片进行自动分级和预后预测, 该诊断系统在高危和低危肿瘤鉴别方面的准确率高达96.7%, 肿瘤的分级准确率分别为I级82%、II级80.5%和III级93.1%, 预后评估准确率达到72.8%。最近一项类似的研究侧重于依据WHO 2004分级系统对BCa进行自动分级, Jansen等<sup>[42]</sup>使用非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)患者的328张WSI, 构建了一种基于深度学习的全自动尿路上皮癌检测和分级系统, 该系统准确区分尿路上皮癌和非典型尿路上皮病变, 并且成功对76%的低级别UCC和71%的高级别UCC进行了自动分级, K-means聚类算法的k值为 $0.48 \pm 0.14$ 。与早期研究的不同之处在于, 此研究无需人工定义组织学特征及核特征, 提高了分级的可重复性。综上所述, 此类系统可能成为病理学家评估肿瘤分级和预测复发的有力辅助工具。

BCa的病理TNM分期也是判断预后和指导治疗有意义的指标。镜下区分BCa的非浸润性乳头状尿路上皮癌(Ta期)和浅表浸润性尿路上皮癌(T1期)这2个早期阶段是病理诊断中的一大挑战, T1期的疾病进展风险显著增高。因此, Yin等<sup>[43]</sup>收集1 177张Ta和T1期的BCa患者HE染色的WSI, 利用成像处理软件ImageJ和CellProfiler从Ta和T1期病理图像的3种形态学模式(即结缔组织增生反应、收缩伪影和丰富的粉红色细胞质)中提取微观特征, 基于6种机器学习方法成功区分了Ta与T1, 准确率为91%~96%。基于机器学习的诊断模型能够准确区分BCa的2个早期阶段, 有效预测疾病的进展, 进而指导个体化治疗, 改善患者的生存期。

由于显微镜的局限性, 有时难以对组织学切片进行准确分期, 从而影响预后评估。因此, 需要开发一种独立于当前临床TNM分期系统的有效的BCa预后预测方法<sup>[44]</sup>。Chen等<sup>[27]</sup>使用BCa患者的514张HE染色的WSI, 构建了1个基于机器学习的预测风险评分的预后模型, 为提高生存预测的准确性, 结合临床病理数据建立了整合列线图, 结果显示: 在高分期(III/IV期)的BCa患者中, 风险评分显著更高, 且BCa患者1年、3年和5年的总生存期预测的AUC分别为77.7%、83.8%和81.3%, 证明预后模型的预测准确率高于现有的肿瘤TNM分期系统。此外深度学习方法也可用来分析肿瘤出

芽(即特定区域肿瘤细胞簇的形成)进而预测预后。Brieu等<sup>[45]</sup>开发了一种深度学习模型对100例MIBC患者的IHC病理图像进行自动量化肿瘤出芽, 该模型提供了比TNM分期更好的预后价值, 并且首次发现MIBC患者的肿瘤出芽与生存预后的相关性。AI技术通过分析和挖掘病理图像中可能存在的与肿瘤预后相关的组织学特征来构建预后模型, 从而对肿瘤的复发与进展进行评估, 以上研究证明了基于AI的预后模型价值优于TNM分期系统。

淋巴结(lymph node, LN)状态是根治性膀胱全切术后长期预后的最有力的独立预测因素, LN转移阳性的BCa患者5年生存率从77.6%降低到18.6%<sup>[46]</sup>。为验证原发性膀胱肿瘤的病理切片中是否存在与LN转移相关的组织学特征, Harmon等<sup>[47]</sup>使用294例BCa患者HE染色的WSI, 训练一种深度学习模型仅基于原发性BCa的数字化病理图像来预测LN转移情况, 与临床病理特征的多变量logistic回归模型相比, 基于AI的模型更成功预测了原发性BCa的病理切片中具有较高LN转移风险的患者, AUC分别为0.678、0.784。证明深度学习算法能够识别与LN转移相关的原发肿瘤的病理特征。

基于AI技术在预测组织学分级、区分Ta/T1期及预测LN转移情况等领域的应用, 可以为BCa患者的预后提供可靠的依据, 从而指导治疗和改善患者的个体化管理, 最终提高患者生存率。甚至基于AI建立的预后模型取得了优于TNM分期的预后价值, 进一步的验证试验有望成为独立预后因素。

### 3 结语

基于AI技术在BCa的细胞学诊断、组织学诊断、分子分型、预后预测领域取得的突破性的研究进展, AI技术不仅可以提高疾病的诊断准确性以及减少病理学家之间的诊断差异性, 而且在一定程度上可辅助临床决策的制定, 为实现精准医疗提供机会。但是AI技术仍处于不断完善和发展的阶段, 在BCa精准病理诊断中的应用仍然存在一定局限性和挑战: 1)从本质上讲, AI模型的好坏取决于它所构建的数据, 太小的数据集会使模型的性能下降, 因此需要大量高质量、多中心、有代表性的训练数据来提高模型的诊断性能, 此外通过预先训练来自其他领域的DL模型可克服有限数据带来的挑战; 2)目前大多数研究缺乏独立的外部验证, 研究结果在其他数据集上适用性有限。因此需要具有足够样本量的前瞻性设计, 进行外部验证, 提高模型的通用性及准确性; 3)基

于单一数据类型的病理图像分析模型, 所得出的预测性能是有限的。因此, 如何把基于AI的病理学与多种临床信息、影像组学、基因组学等其他新兴学科结合起来, 开展多组学辅助临床决策成为今后的研究趋势。

目前, 准确判断有无固有肌层浸润以及脉管内癌栓仍然是BCa TNM分期与预后预测的重要指标, 但是在临床工作中区分固有层内的平滑肌束与固有肌层的平滑肌组织以及识别脉管内癌栓对于病理学家来说是困难且耗时的, 应用基于AI的病理学来解决这些问题可能成为未来的研究趋势。此外, NMIBC的分子分型无明确的专家共识, 基于AI技术直接从NMIBC患者的常规组织病理图像中提取组织学特征来预测NMIBC的分子分型可能成为另一研究热点。随着研究的不断深入, AI在BCa病理学领域的应用前景是无限的, 未来有望成为实现BCa精准病理诊断的辅助工具, 最终更好地指导临床决策。

## 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.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- Acs B, Rantalainen M, Hartman J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1): 62-81.
- Colling R, Pitman H, Oien K, et al. Artificial intelligence in digital pathology: a roadmap to routine use in clinical practice[J]. *J Pathol*, 2019, 249(2): 143-150.
- Gupta R, Kurc T, Sharma A, et al. The emergence of pathomics[J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2019, 7(3): 73-84.
- Pai RK, Van Booven DJ, Parmar M, et al. A review of current advancements and limitations of artificial intelligence in genitourinary cancers[J]. *Am J Clin Exp Urol*, 2020, 8(5): 152-162.
- Schuetfort VM, Pradere B, Rink M, et al. Pathomics in urology[J]. *Curr Opin Urol*, 2020, 30(6): 823-831.
- He J, Baxter SL, Xu J, et al. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 30-36.
- Liu Y, Chen PC, Krause J, et al. How to read articles that use machine learning: users' guides to the medical literature[J]. *JAMA*, 2019, 322(18): 1806-1816.
- 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.
- Chen H, Qi X, Yu L, et al. DCAN: deep contour-aware networks for object instance segmentation from histology images[J]. *Med Image Anal*, 2017, 36: 135-146.
- Collobert R, Weston J. A unified architecture for natural language processing: deep neural networks with multitask learning[C]. Helsinki, Finland: Proceedings of the 25th International Conference on Machine Learning, 2008: 160-167.
- Khosravi P, Kazemi E, Imielinski M, et al. Deep convolutional neural networks enable discrimination of heterogeneous digital pathology images[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 317-328.
- Fu Y, Jung AW, Torne RV, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(8): 800-810.
- Madabhushi A, Lee G. Image analysis and machine learning in digital pathology: Challenges and opportunities[J]. *Med Image Anal*, 2016, 33: 170-175.
- Saltz J, Almeida J, Gao Y, et al. Towards generation, management, and exploration of combined radiomics and pathomics datasets for cancer research[J]. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*, 2017, 2017: 85-94.
- Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality[J]. *Cancer*, 2010, 116(22): S235-S242.
- Mahmud SM, Fong B, Fahmy N, et al. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study[J]. *J Urol*, 2006, 175(1): 78-83.
- Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, et al. The paris system for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardized terminology[J]. *Adv Anat Pathol*, 2016, 23(4): 193-201.
- Awan R, Benes K, Azam A, et al. Deep learning based digital cell profiles for risk stratification of urine cytology images[J]. *Cytometry A*, 2021, 99(7): 732-742.
- Sokolov I, Dokukin ME, Kalaparthy V, et al. Noninvasive diagnostic imaging using machine-learning analysis of nanoresolution images of cell surfaces: Detection of bladder cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(51): 12920-12925.
- Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C, et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder[J]. *BJU Int*, 2006, 97(5): 997-1001.
- Muralidaran C, Dey P, Nijhawan R, et al. Artificial neural network in diagnosis of urothelial cell carcinoma in urine cytology[J]. *Diagn Cytopathol*, 2015, 43(6): 443-449.
- Sanghvi AB, Allen EZ, Callenberg KM, et al. Performance of an artificial intelligence algorithm for reporting urine cytopathology[J]. *Cancer Cytopathol*, 2019, 127(10): 658-666.
- Niazi MKK, Yazgan E, Tavorola TE, et al. Semantic segmentation to

- identify bladder layers from H&E images[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 87.
26. Zhang Z, Chen P, MCGOUGH M, et al. Pathologist-level interpretable whole-slide cancer diagnosis with deep learning[J]. *Nat Mach Intell*, 2019, 1(5): 236-245.
27. Chen S, Jiang L, Zheng X, et al. Clinical use of machine learning-based pathomics signature for diagnosis and survival prediction of bladder cancer[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2905-2914.
28. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, et al. Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Eur Urol*, 2017, 72(4): 544-554.
29. McConkey DJ, Choi W. Molecular subtypes of bladder cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(10): 77.
30. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cell*, 2017, 171(3): 540-556.e25.
31. Tran L, Xiao JF, Agarwal N, et al. Advances in bladder cancer biology and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 104-121.
32. Woerl AC, Eckstein M, Geiger J, et al. Deep learning predicts molecular subtype of muscle-invasive bladder cancer from conventional histopathological slides[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(2): 256-264.
33. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 404-423.
34. Food U, Administration D. FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma[D]. USA: FDA, 2019.
35. Loeffler CML, Ortiz Bruechle N, Jung M, et al. Artificial intelligence-based detection of fgfr3 mutational status directly from routine histology in bladder cancer: a possible preselection for molecular testing?[J/OL]. *Eur Urol Focus*, 2021, Epub ahead of print.
36. Velmahos CS, Badgeley M, Lo YC. Using deep learning to identify bladder cancers with FGFR-activating mutations from histology images[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(14): 4805-4813.
37. Nassar AH, Umeton R, Kim J, et al. Mutational analysis of 472 urothelial carcinoma across grades and anatomic sites[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2458-2470.
38. Sjö Dahl G, Eriksson P, Patschan O, et al. Molecular changes during progression from nonmuscle invasive to advanced urothelial carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(9): 2636-2647.
39. Noorbakhsh J, Farahmand S, Foroughi Pour A, et al. Deep learning-based cross-classifications reveal conserved spatial behaviors within tumor histological images[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6367.
40. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(3): 466-465.
41. Spyridonos P, Cavouras D, Ravazoula P, et al. A computer-based diagnostic and prognostic system for assessing urinary bladder tumour grade and predicting cancer recurrence[J]. *Med Inform Internet Med*, 2002, 27(2): 111-122.
42. Jansen I, Lucas M, Bosschieter J, et al. Automated detection and grading of non-muscle-invasive urothelial cell carcinoma of the bladder[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(7): 1483-1490.
43. Yin PN, Kc K, Wei S, et al. Histopathological distinction of non-invasive and invasive bladder cancers using machine learning approaches[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2020, 20(1): 162.
44. Lucas M, Jansen I, van Leeuwen TG, et al. Deep learning-based recurrence prediction in patients with non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Focus*, 2022, 8(1): 165-172.
45. Brieu N, Gavriel CG, Nearchou IP, et al. Automated tumour budding quantification by machine learning augments TNM staging in muscle-invasive bladder cancer prognosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5174.
46. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(5): 1039-1047.
47. Harmon SA, Sanford TH, Brown GT, et al. Multiresolution application of artificial intelligence in digital pathology for prediction of positive lymph nodes from primary tumors in bladder cancer[J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2020, 4: 367-382.

本文引用: 唐颖, 白涛, 王效春, 杨国强. 人工智能在膀胱癌精准病理诊断中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.

**Cite this article as:** TANG Ying, BAI Tao, WANG Xiaochun, YANG Guoqi. Research progress of artificial intelligence in precise pathological diagnosis of bladder cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.