

AI辅助预估乳腺癌淋巴结转移的研究现状及前景*

丁妍, 韩梦雪, 刘月平[△]

河北医科大学第四医院 病理科(石家庄 050011)

【摘要】 人工智能(artificial intelligence, AI)在病理学中最重要潜在应用之一,是根据形态学特征预测患者的预后和对特定疗法的反应。乳腺癌作为全世界最常见的恶性肿瘤之一,也是导致女性恶性肿瘤死亡的主要原因,是临床关注的焦点。乳腺癌腋窝淋巴结转移是重要的预后因素,能否准确评估腋窝淋巴结转移情况影响临床诊疗决策。目前,基于无创手术的思想,有多项研究已开发出可用于预测乳腺癌前哨淋巴结转移的模型,但是不同预测模型应用的临床和病理参数不同,如何更全面地分析乳腺癌患者的临床和病理数据,并建立更精准的预测模型是未来的发展方向。本文通过阐述AI在病理方面的研究进展以及在乳腺癌中的研究现状,对于如何基于AI辅助有效地预估乳腺癌淋巴结转移、建立更精确有效的深度学习算法展开了深入的思考与展望,从而不断提升乳腺癌的诊治水平。

【关键词】 人工智能 深度学习 乳腺癌 淋巴结转移

AI-assisted Prediction of Lymph Node Metastasis of Breast Cancer: Current and Prospective Research DING Yan, HAN Meng-xue, LIU Yue-ping[△]. Department of Pathology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

[△] Corresponding author, E-mail: annama@163.com

【Abstract】 One of the most important application of artificial intelligence (AI) in pathology is prediction, using morphological features, of patient prognosis and response to specific treatments. As one of the most common kinds of malignancies in the world and the crucial important cause of death due to malignant tumor among women, breast cancer has become the center of attention in clinical services. Axillary lymph node metastasis is an important prognostic factor in breast cancer. The accuracy of the assessment of axillary lymph node metastasis bears heavily on clinical diagnosis and treatment. At present, based on the principle of non-invasive procedures, many studies have been done to develop models that can be used to predict sentinel lymph node metastasis of breast cancer. However, different clinical and pathological parameters are used in these predictive models. How to analyze the clinical and pathological data of breast cancer patients in a more comprehensive way and how to establish a prediction model with better precision have become the future direction of development. In this paper, we describe the research progress of AI in pathology and the current status of its use in breast cancer research. We have conducted in-depth reflection and looked into the future of ways to predict effectively breast cancer lymph node metastasis and to establish more accurate and effective deep-learning algorithm based on AI assistance so as to continuously improve the diagnosis and treatment of breast cancer.

【Key words】 Artificial intelligence Deep learning Breast cancer Lymph node metastasis

随着计算机技术的快速发展,人工智能(artificial intelligence, AI)已经渗透到人类生活的方方面面,同时也影响着医学领域^[1-2]。1956年,美国达特茅斯大学举行首次AI研讨会,约翰·麦卡锡等首先提出“人工智能”的概念^[3]。目前AI已在医疗成像、体外诊断、手术导航、辅助治疗等方面得到了实际应用,其在病理学中的应用包括细胞学初筛、形态定量分析、组织病理诊断和辅助预后判断等方面。AI在病理学方面的进展取决于数字病理学的发展,数字病理主要应用于远程病理会诊、数字化切片管理、智能辅助分析等^[4]。全玻片扫描技术(whole slide

imaging, WSI)也推动了AI的发展,其通过全自动显微镜扫描得到高分辨图像,应用计算机对图像进行高精度、多视野的拼接和处理,量化病理图像的形状、大小和颜色等信息,从而得到数字切片或虚拟切片^[5]。另外,在大数据和图像处理方面的表现,深度学习已在医学成像领域获得越来越多的关注^[6-8]。目前深度卷积神经网络(deep convolutional neural networks, DCNN)作为深度学习算法的代表之一,因其结构较为简单且适用性较强,已广泛应用于医学图像处理和模式识别中,特别是影像学^[9-10]。

随着AI技术的不断成熟,AI已经在乳腺癌的诊治、药物研发及预后中有了实质性的进展^[11-12]。乳腺癌腋窝淋巴结转移情况是重要预后因素,能否准确评估淋巴结

* 京津冀基础研究合作专项(No.H2020206653)和北京精鉴病理学发展基金会(No.2019-0007)资助

[△] 通信作者, E-mail: annama@163.com

转移影响临床决策, AI辅助预估乳腺癌淋巴结转移也必然成为未来的发展方向。

1 AI在乳腺癌的研究现状

乳腺癌常用的影像学检查主要有X线摄影、超声、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等技术, 在乳腺癌的检出、诊断、疗效评估及随访中发挥重要作用^[13]。目前, 深度学习在超声和MRI诊断乳腺癌中已经显示出了广阔的应用前景^[14-15]。随着人们对乳腺癌个体化治疗需求的增长, 临床迫切需要更准确的病理学诊断来提高乳腺癌的诊断质量。AI可通过特定的算法对病理图片进行智能处理, 通过训练和优化算法, 开发高精度、高效率的病理识别算法模型^[16]。基于AI的辅助诊断不仅可加快和改进工作流程, 而且有助于提高乳腺癌的早期检出水平、减少假阴性结果。

目前乳腺癌治疗方案的制定主要依赖于临床指南, 这些指南主要基于临床经验, 如何为患者提供精准治疗成为临床面临的巨大挑战。由IBM研发的沃森肿瘤(Watson for oncology, WFO)被称为肿瘤学界的AlphaGo, 目前已用于乳腺癌、胃癌、结直肠癌等多种肿瘤的治疗决策^[13]。印度马尼帕尔综合癌症中心(Manipal Comprehensive Cancer Centre, MCCC)发表了一项应用WFO进行乳腺癌临床决策的研究, 该研究回顾分析了2014-2016年通过多学科肿瘤委员会(manipal multidisciplinary tumor board, MMDT)确诊的638例乳腺癌患者资料, 研究发现WFO与MMDT的一致率达93%^[17]。

随着AI技术在影像和组织病理学的应用, 利用数字图像数据获得反映乳腺癌潜在生物学参数已成为现实, 使得AI辅助临床医师预测乳腺癌患者的预后成为可能^[18]。AI在病理学中最重要潜在应用之一是根据形态学特征预测患者的预后和对特定疗法的反应。陈佳梅等^[19]以CRi Nuance多普勒系统采集230例乳腺浸润性导管癌的1150张HE染色图像, 并依次进行提高图像质量的预处理、分割细胞核、支持向量机分类器分割上皮-间质, 分别从像素水平、高层语义特征及对象水平3个层次提取730个形态学特征进行分析, 研究结果证实AI辅助的预后评估与人工评估结果一致。此外, Thomas Fuchs团队的一项研究^[20]公布了基于15 000例癌症患者的4万余张数字病理切片的新AI系统, 其中包括前列腺癌、基底细胞癌和腋窝淋巴结转移乳腺癌, 这3组的测试曲线下面积均高于0.98, 在这项研究中, 值得强调的是弱监督学习, 也就是说这种AI系统在训练过程中使用的是来自常规病理报告的数据, 而且该数据仅有唯一标签——切片的阴阳性, 并未经

过事先处理, 也不需要病理专家对切片进行标注。

2 AI辅助预估乳腺癌淋巴结转移的重要性及研究进展

2.1 重要性及必要性

目前, AI在医疗领域的应用尚处于早期发展阶段, 主要聚焦于医学图像辅助诊断、医学大数据采集以及生物标志物与基因检测。随着技术的改进和研究的不断深入, AI也逐渐开始应用于疾病监测与健康管理、疾病诊疗与预测。乳腺癌发生腋窝淋巴结转移, 不仅是影响预后的重要因素, 也是决定临床治疗决策的重要因素。前哨淋巴结(SLN)是乳腺癌淋巴扩散过程中的第一个引流部位^[21], SLN状态为指导治疗提供了有价值的依据。因此, 能否准确的判断淋巴结转移对乳腺癌患者的治疗策略和预后评估至关重要。

2.2 研究现状及进展

AJCC第八版乳腺癌分期中, 根据转移淋巴结内癌细胞的数目及癌灶大小分为孤立性肿瘤细胞、微转移和宏转移^[22], 这对于病理医生来说工作非常繁琐, 尤其对于孤立性肿瘤细胞的评估, 一般需要免疫组化的辅助。2017年发表于JAMA的一项由荷兰内海亨大学医学中心BEJNORID主导的国际多中心研究发现, 基于DCNN的AI可辅助评估乳腺癌患者腋窝淋巴结有无少量癌细胞扩散, 特别是孤立性肿瘤细胞方面, 其表现要优于病理医师显微镜下评估, 研究结果显示诊断最优的病理医师的平均曲线下面积为0.810, 而最佳的AI算法则为0.994, 差异有统计学意义; 对于病理医师来说, 检出宏转移及微转移的平均敏感度分别为92.9%及38.3%, 对应平均曲线下面积分别为0.964及0.685^[23]。因此, 对于淋巴结微转移和孤立性肿瘤细胞而言, AI辅助评估具有显著的优势。

前哨淋巴结活检(SLNB)是乳腺癌淋巴结状态的标准分期方法, 也是一种替代根治性腋窝淋巴结清扫(ALND)的诊断方法, 可在不丢失诊断准确性和预后信息的情况下改善患者的生活质量, 因此, 它目前被认为是早期乳腺癌管理的“金标准”^[24-25]。DIHGE等^[26]通过将患者相关的病理特征纳入人工神经网络(ANN)模型来识别遗漏的SLN, 其目的是预测临床淋巴结阴性乳腺癌的SLN状态。此项研究共纳入800例患者, 建立了基于ANN的淋巴结预测模型, 包括淋巴结状态的15个风险变量。结果显示肿瘤大小和血管侵犯是最高预测因子, ANN作为诊断淋巴结疾病的辅助工具显示了良好的结果。如果进行前瞻性验证, 使用预测模型, 最不可能有淋巴结转移的患者可以免于SLNB。

与ALND相比,SLNB降低了术后淋巴水肿的风险,但它仍然是一种有创性的手术,会导致一些并发症^[27]。因此,需要在治疗前对SLN转移进行无创性预测,尤其是在临床和影像检查无明显腋窝淋巴结受累的情况下。基于无创预测的思想,许多研究曾试图使用临床预测指标建立模型来评估SLN转移的可能性,其中一些模型已被开发出来。斯隆-凯特林纪念癌症中心(MSKCC)^[28]开发了一个诺模图来预测SLN转移,结果表明年龄、肿瘤大小、肿瘤类型、淋巴血管侵犯、肿瘤位置、多灶性以及雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)状态与SLN转移相关。此模型的曲线下面积为0.75,表明具有良好的预测和识别水平。以上变量均可在SLNB之前进行评估,患者可以在接受手术前充分了解SLN状态。LIU等^[29]运用Smote-Bagged-Tree算法建立了一个预测早期乳腺癌患者前哨淋巴结转移的模型,该模型纳入了12个变量:年龄、体质量指数、象限、方位、肿瘤与乳头的距离、钼靶形态、腺体比例、肿瘤大小、ER、PR、人表皮生长因子受体2和Ki-67;通过向量和象限相结合来分析肿瘤的原始位置,结果显示曲线下面积为0.801,整体预测能力很高,表明该预测模型具有很好的预测能力和很强的稳定性。

2.3 局限性和展望

从目前的临床应用来看,AI在乳腺癌影像学诊断和病理图像分析领域获得了较好的应用,但作为一项新技术,真正走向临床实践可能还有一段时期。其局限性在于AI在早期建模阶段对于训练集数据的质量要求很高,对病理切片进行合理的置信度标注,前提是需要病理医师的经验积累,图像数据的质量、数量和组成是影响AI分析准确性的关键因素,但其质量标准及最佳方案尚未明确。目前切片质量、准确的标注、精确的图像处理等前期问题均已改善,为后续的研究奠定了坚实的基础。AI在乳腺癌新领域的研究要应用于临床,特别是对于乳腺癌淋巴结转移的预测,有待更多、更大规模的临床试验,而且验证标准是否与目前临床标准相同,亦需商榷。此外,AI的性能高度依赖于数据,数据的获取、管理、应用与分享未有规范和共识,AI的有效性、安全性及普遍性尚未得到验证,AI伦理及研究监管亦是需要深入探讨的问题。

之前的研究AI已经初步显示了在预测淋巴结转移中的优势,但这些研究仅能预测二分类,即有或无淋巴结转移,无法区分孤立性肿瘤细胞、微转移和宏转移,临床应用精度不够。真正建立一个精准、完善的乳腺癌淋巴结转移预估模型仍然还在探索中。因此,未来可以构建一

个模型,基于临床病理指标和病理图片相结合,通过多模态方法联合学习,精确预测淋巴结四分类问题,对于不同转移情况的患者,提供针对性的手术方案,避免过度治疗,从而建立乳腺癌淋巴结转移的预测模型,更全面地分析乳腺癌患者的临床和病理数据,最终提升临床应用的精度。通过综合分析原发灶术前穿刺标本的各种临床信息、图像特征及病理特征,在训练集中建立有效的深度学习模型,并通过验证集进行模型的性能验证。采用临床病理指标和病理图片结合的方式,主要是由于临床指标可反映病理图片不能包含的患者基本信息;而病理图片中,存在肿瘤微环境等无法量化到表格中的信息,可以使用深度学习提取其中细胞的微观结构深层信息。这两种不同层面的信息加起来可以更加全面综合地表示患者的情况和疾病进程。

乳腺癌淋巴结转移不仅决定着患者的手术方式,同时也是预后的重要因素,准确预测乳腺癌患者的淋巴结转移情况,建立淋巴结转移风险预测模型,可以辅助临床医生制定腋窝淋巴结清扫方案,减少术后并发症,并改善患者预后,应用前景佳。

3 总结

总之,AI作为一种理念已经成为医疗领域的一个重要组成部分,不仅用于组织学形态判断,还可整合免疫表型、基因分型和临床相关信息,得出一个具有综合信息的诊断,为患者提供预后预测和精准的药物指导^[30]。当然,作为一种辅助诊断技术,AI并不能替代病理学专家,而是为病理诊断带来更多便利,从而进一步提高病理医师工作效率。从长远趋势来看,AI技术在病理诊断中的应用有可能为缓解病理领域诸多困境和挑战、实现精准医疗带来更多契机,从而改善中国目前病理医师缺乏、诊断水平地区差异大的局面,为构建方便快捷的新型诊断模式奠定坚实基础。AI辅助预估乳腺癌淋巴结转移模型契合了AI在病理领域的应用,为AI在病理辅助临床诊疗方面提供了新的思路。在未来的研究中可能还需要结合蛋白质组学,基因组学等多模态测量结果,以及来自多重标记物染色的测量结果,尤其对于在临床和影像学上均为阴性的患者,可为临床医生提供更精准的治疗决策,安全地避免SLND或者ALND,从而改善患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] ESTEVA A, KUPREL B, NOVOA R A, *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 2017, 542(7639): 115-118.

- [2] KONG X, GONG S, SU L, *et al.* Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods. *EBio Med*, 2018, 27: 94–102.
- [3] 寿君妮, 于观贞, 余党会, 等. 人工智能与医学——发展历程. 第二军医大学学报, 2018, 39(8): 806.
- [4] 陈晓智, 王建刚. 数字病理+人工智能在病理中的应用及发展. *河南医学研究*, 2020, 29(3): 419–422.
- [5] WEINSTEIN R S, GRAHAM A R, RICHTER L C, *et al.* Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: prospects for the future. *Hum Pathol*, 2009, 40(8): 1057–1069.
- [6] ANTHIMOPOULOS M, CHRISTODOULIDIS S, EBNER L, *et al.* Lung pattern classification for interstitial lung diseases using a deep convolutional neural network. *IEEE Trans Med Imaging*, 2016, 35(5): 1207–1216.
- [7] XU Y, HOSNY A, ZELEZNIK R, *et al.* Deep learning predicts lung cancer treatment response from serial medical imaging. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(11): 3266–3275.
- [8] BI W L, HOSNY A, SCHABATH M B, *et al.* Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(2): 127–157.
- [9] TIZHOOSH H R, PANTANOWITZ L. Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities. *J Pathol Inform*, 2018, 9: 38[2020-09-23]. <https://www.jpathinformatics.org/text.asp?2018/9/1/38/245402>. doi: 10.4103/jpi.jpi_53_18.
- [10] DE FAUW J, LEDSAM J R, ROMERA-PAREDES B, *et al.* Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*, 2018, 24(9): 1342–1350.
- [11] HOUSSAMI N, LEE C I, BUIST D S M, *et al.* Artificial intelligence for breast cancer screening: opportunity or hype? *Breast*, 2017, 36: 31–33.
- [12] FERRONI P, ZANZOTTO F M, RIONDINO S, *et al.* Breast cancer prognosis using a machine learning approach. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3): 328.
- [13] 罗晓, 李安华. 人工智能在乳腺癌诊治中的应用与思考. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(4): 247–251.
- [14] HAN S, KANG H K, JEONG J Y, *et al.* A deep learning framework for supporting the classification of breast lesions in ultrasound images. *Phys Med Biol*, 2017, 62(19): 7714–7728.
- [15] SUTTON E J, DASHEVSKY B Z, OH J H, *et al.* Breast cancer molecular subtype classifier that incorporates MRI features. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(1): 122–129.
- [16] 辛玉晶, 周翔. 人工智能在乳腺癌图像分析中的研究进展. *癌症进展*, 2020, 18(5): 433–435.
- [17] SOMASHEKHAR S P, SEPULVEDA M, PUGLIELLI S, *et al.* Watson for oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 418–423.
- [18] TRAN W T, JERZAK K, LU F I, *et al.* Personalized breast cancer treatments using artificial intelligence in radiomics and pathomics. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(4 Suppl 2): S32–S41.
- [19] 陈佳梅, 屈爱平, 刘文楼, 等. 基于苏木素-伊红组织病理图像的计算机辅助的乳腺癌预后. *生物医学工程学杂志*, 2016, 33(3): 598–603.
- [20] CAMPANELLA G, HANNA M G, GENESLAW L, *et al.* Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1301–1309.
- [21] MAMOUNAS E P, KUEHN T, RUTGERS E J T, *et al.* Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *Lancet*, 2017: S0140-6736(17)31451-4[2020-09-23]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31451-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31451-4). doi: 10.1016/S0140-6736(17)31451-4.
- [22] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, *et al.* AJCC Cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [23] BEJNORDI B E, VETA M, VAN DIEST P J, *et al.* Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199–2210.
- [24] DE GOURNAY E, GUYOMARD A, COUTANT C, *et al.* Impact of sentinel node biopsy on long-term quality of life in breast cancer patients. *Br J Cancer*, 2013, 109(11): 2783–2791.
- [25] MAGUIRE A, BROGI E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: an update on current practice. *Histopathology*, 2016, 68(1): 152–167.
- [26] DIHGE L, OHLSSON M, EDÉN P, *et al.* Artificial neural network models to predict nodal status in clinically node-negative breast cancer. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 610.
- [27] WILKE L G, MCCALL L M, POSTHER K E, *et al.* Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(4): 491–500.
- [28] BEVILACQUA J L, KATTAN M W, FEY J V, *et al.* Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24): 3670–3679.
- [29] LIU C, ZHAO Z, GU X, *et al.* Establishment and verification of a baggedtrees-based model for prediction of sentinel lymph node metastasis for early breast cancer patients. *Front Oncol*, 2019, 9: 282[2020-09-23]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00282>.
- [30] 沈晓涵, 杜祥. 人工智能在病理诊断领域中的应用. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(7): 487–491.

(2020-11-03收稿, 2021-01-19修回)

编辑 余琳