

基于卷积神经网络的胃癌病理诊断的应用及进展*

郭昕萌, 赵宏颖, 石中月, 王莹, 金木兰[△]

首都医科大学附属北京朝阳医院 病理科(北京 100000)

【摘要】 由于胃癌早期隐匿性强,我国目前胃癌的早期诊断率仍较低,且主要依赖于病理专家人工诊断。近年来,随着人工智能和数字病理学的快速发展,以卷积神经网络为核心技术的人工智能辅助病理诊断技术不仅有望提高胃癌的诊断效率,对于提高我国胃癌的早诊早治水平,改善其高发病率、高死亡率现状,也具有重要意义。本述评旨在针对基于深度学习卷积神经网络在胃癌病理诊断中的应用及进展进行归纳,着眼于利用卷积神经网络识别癌变区域、组织学分类、判断肿瘤浸润深度、指导患者用药,总结其现存问题及未来发展。我们认为,以下局限性及困难亟待解决:病理切片数字化耗时、耗存储;数据的标注及数据的质量控制问题;数据整合问题;法律责任界定问题。未来随着人工智能与病理学的融合,基于人工智能的病理诊断将广泛应用于临床工作中,如将深度学习的卷积神经网络应用于胃早癌的筛查工作,可大为减轻病理医师的工作负担;而患者个人进行胃癌自查自检,也是人工智能辅助诊断胃癌可能实现突破的方向。

【关键词】 卷积神经网络 胃癌 数字病理 诊断 治疗

Application and Progress of Convolutional Neural Network-based Pathological Diagnosis of Gastric Cancer GUO Xin-meng, ZHAO Hong-ying, SHI Zhong-yue, WANG Ying, JIN Mu-lan[△]. Department of Pathology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100000, China

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

【Abstract】 The incidence of gastric cancer is the highest among all kinds of malignant tumors in China. Because gastric cancer is very hard to identify in its early stage, the early diagnosis rate of gastric cancer in China is relatively low. At present, the pathological diagnosis of gastric cancer mainly depends on the diagnosis of pathologists. However, the gradual improvement of people's living standards and the growing demand for medical and health care have exacerbated the shortage of medical resources, which has become a even more serious problem. Therefore, there is an urgent need for new technologies to help deal with this challenge. In recent years, with the rapid development of artificial intelligence (AI) and digital pathology, AI-aided pathological diagnosis based on convolutional neural network (CNN) as the core technology is showing promises for improving the diagnostic efficiency of gastric cancer. It is also of great significance for the early diagnosis and treatment of the disease and the reduction of its high incidence and mortality. We herein summarize the application and progress of deep-learning CNN in pathological diagnosis of gastric cancer, as well as the existing problems and prospects of future development.

【Key words】 Convolutional neural network Gastric cancer Digital pathology Diagnosis Treatment

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,由于其早期症状不明显且无特异性,多数患者确诊时已处于中晚期。中晚期胃癌患者经外科治疗后,5年生存率多低于30%,而早期胃癌患者经积极治疗后,5年生存率能达到90%以上^[1]。因此,早发现、早治疗是降低胃癌患者死亡率的关键。人工智能(artificial intelligence, AI)作为当今科技发展的代表性前沿方向,与众多学科及产业领域相融合,对当今科学及社会生产方式产生重大影响^[2]。临床病理学作为数字化医疗大数据时代发展的代表学科,正在经历从传统玻璃切片到扫描数字化切片的进一步转变。经过训练的深度学习模型可以快速整合大量图像信息并进行分析分

类,有效提高胃癌的筛查、诊断效率,从而成为病理学专家的有力辅助诊断工具^[2]。

1 AI在病理诊断中的应用

AI是指普通计算机能够像人类一样理解和分析数据、学习并做出决策,同时能够适应环境做出改变^[3]。机器学习是让计算机通过学习处理过的数据和信息,开发出一种算法,通过算法让机器学习如何做出决策^[4]。简言之,机器学习是一种实现AI的技术。

深度学习是机器学习的子领域,“深度”指的是人工神经网络中的层数^[5]。深度学习共有3种类型的层:输入层(接收输入数据)、输出层(产生数据处理的结果)和隐藏层(提取数据中的模式)^[6]。卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)作为迄今为止使用最广泛的深度学

* 国家自然科学基金(No. 81972248)和北京市自然科学基金(No. 7202056)资助

[△] 通信作者, E-mail: kinmokuran@163.com

习算法,在图像分析领域具有独特的优势^[7]。

数字病理学得以实现,有赖于全自动切片扫描仪将传统的玻璃切片图像转化为组织全切片图像(whole slide images, WSI)^[8]。将深度学习的CNN与数字病理学相结合,辅助病理医师进行诊断工作,与经典的光学显微镜方法相比具有更好的优势^[9]。它不仅提高了病理专家的诊断效率,改变了病理专家的工作方式,也对临床病理诊断教学以及科研工作的发展产生了积极的影响^[10]。以CNN为核心技术的AI已用于胃癌、肠癌、乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤的检测、分类、预测临床结局等^[11]。MSKCC计算机病理实验室THOMAS FUCHS^[12]团队基于15 000例癌症患者的4万余张数字化病理切片,通过多实例学习结合递归神经网络(recursive neural network, RNN)训练模型,结果显示,前列腺癌、基底细胞癌和腋窝淋巴结转移乳腺癌的测试曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUC)分别为0.991、0.988和0.966。据研究者估计,若该系统投入临床使用,在保证100%敏感度的条件下,能够减少病理医师65%~75%的读片工作量。ZADEH SHIRAZI等^[13]根据乳腺癌患者的乳腺肿块形状、边缘、密度、年龄和乳腺影像报告数据系统(breast imaging-reporting and data system, BI-RADS)评分,采用深度学习方法对822例乳腺癌患者的病理结果进行了分析和验证,验证阶段疾病的检出率高达95%。

尽管AI与病理的交叉融合取得了许多令人欣喜的成果,且目前也有AI医疗产品问世,但是利用CNN辅助胃癌的诊断中仍存在以下局限性及困难^[10]:

① 病理切片数字化耗时、耗存储。将病理切片经全自动数字化切片扫描仪扫描为WSI的过程耗时,且图像不同的放大倍数所占据的计算机存储空间大,对于数据库的建立是不小的挑战^[9]。

② 数据的标注及数据的质量控制问题。病理专家进行人工标注往往耗费大量精力,且用于训练深度学习网络模型的数据集,在标本处理与切片染色方面质量要求更高^[8]。目前尚未有相关的标准化流程及操作规程,一定程度上也会影响最终模型诊断的可靠性^[14]。

③ 数据整合问题。目前,AI模型的数据主要来源于病理切片,而没有结合患者的症状、体征及其他检查化验结果等信息,削弱了诊断的准确性^[14]。

④ 法律责任界定问题。由于AI在医疗运用中的有效性和可靠性仍未被明确证明,现行的法律并没有明确规定AI应当承担的责任范围,AI在医疗服务中出现的失误需要医生来承担责任,使得AI责任评估更加困难^[15]。

胃癌的早期发现和准确的组织病理学诊断增加了胃

癌患者成功治疗的机会。全世界病理医师的短缺为使用人工智能辅助诊断从而减轻工作量和提高诊断准确性提供了独特的机会^[16]。

2 CNN在胃癌中的应用

2.1 利用CNN识别癌变区域

宋志刚等^[17]通过在多中心大量WSI中使用胃癌组织病理学AI辅助系统进行测试验证,结果显示,该AI辅助系统在中国人民解放军总医院、北京协和医院以及中国医学科学院肿瘤医院收集数据的AUC分别为0.986、0.990和0.996,证实了其一致的稳定性能,他们研究的重点是开发能够标记并突出可疑癌变区域的算法,促使病理学家在高倍镜下彻底检查、重新评估可疑区域组织,或在必要时采用免疫组织化学辅助诊断研究,从而帮助病理学家提高诊断的准确性,降低假阴性(漏诊)率和假阳性(误诊)率。

AI辅助诊断系统之所以能够辅助病理医师工作、提高诊断的准确率及效率,在于它能作为初步筛选、快速定位工具,精准识别可疑异常区域,可在病变区域范围极小的情况下起到提醒、提示防止漏诊的作用,帮助病理医师优先考虑、早期关注可疑区域进行审查。

2.2 利用CNN进行组织学分类

近几年,随着消化内镜技术的快速发展及人口老龄化的加剧,基于CNN的数字病理学技术将减轻病理医师日益增加的工作量,特别是在病理诊断服务相对短缺的地区^[18]。IIZUKA等^[19]提出利用深度学习模型对胃的上皮肿瘤(腺癌和腺瘤)进行分类,实验利用胃的活检组织病理学WSI对CNN和RNN进行训练,最终得到的CNN模型的评估结果显示,胃腺癌和腺瘤的AUC分别达到0.97和0.99。该结果表明,该模型具有较强的泛化能力,在实际的辅助病理医师进行组织病理学诊断工作中具有良好的应用前景。

将深度学习模型系统集成到临床病理诊断工作中的主要优势为:大幅度提高诊断速度,提高初次筛查效率。一旦切片被扫描后,深度学习模型就会自动预测诊断结果,并使用该诊断结果根据优先顺序对病例进行排序,以供病理医师审查^[20]。

2.3 利用CNN判断肿瘤浸润深度

印戒细胞癌是常见的胃癌类型之一,具有高侵袭性和高死亡率、预后差等特点^[21]。进展期胃印戒细胞癌在临床上倾向于弥漫性浸润,且常伴有明显的纤维化或硬化^[22]。如果发现较迟,常易浸润整个胃,使整个胃壁硬化而呈“皮革胃”,发展至此阶段常属胃癌中、晚期,预后

差^[23]。MORI等^[24]通过设计6层CNN模型,利用胃腺癌中印戒细胞癌成分(signet-ring cell carcinoma component, SIG)的浅层组织病理学HE图像来预测其浸润深度,对SIG的感兴趣区域(the region of interest, ROI)特征进行提取;通过研究深度学习模型反向获取的特征性图像,他们发现,与进展期SIG病例相比,黏膜内SIG病例具有丰富的低分化成分作为其周围环境;实验建立的CNN模型判别浸润深度的准确率为85%(敏感度90%,特异度81%)。根据印戒细胞周围环境低分化成分的密度可以判断SIG的组织病理学分期。这一结果将有助于根据SIG表面活检的组织病理学HE切片来预测SIG的侵袭进展及预后的判断。

2.4 利用CNN指导患者用药

HE染色通常用于组织病理学的诊断,免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色通常辅助HE染色进行诊断,以及指导患者用药^[17]。IHC染色使用标记的特异性抗体对组织切片或细胞标本中细胞的某些抗原进行定位或半定量的研究^[25]。HE染色与IHC染色相比前者成本较低,使用范围较广。

人类表皮生长因子受体2(HER-2)是一种原癌基因,在部分胃癌患者中存在高表达,对于相同组织学类型、相同分化程度的胃癌而言,HER-2的高表达提示恶性程度高,患者可选用针对HER-2的靶向治疗药物^[26]。病理医师可通过观察HER-2蛋白的表达来直观地识别肿瘤不同的恶性程度,但在HE染色中识别相应的肿瘤区域要耗费更多的时间和精力。在一些癌症患者中,(新辅助)化疗后进行手术和组织学诊断,判断肿瘤坏死的程度可以提供有关恶性肿瘤类型和程度的有用信息^[27]。由于肉眼检查识别肿瘤坏死区域是一项耗时的任务,设计深度学习模型进行自动坏死检测可以辅助病理医师进行更精确的疾病观察和定性研究,并有助于判断患者预后情况^[24]。SHARMA等^[28]利用640例胃癌组织病理HE染色及HER-2染色切片图像数据,针对HE染色切片中难以用肉眼识别的肿瘤区域内的组织属性细微差异,以及组织病理学图像中坏死区的检测,设计CNN结构,计算机通过图像分析方法可实现对HER-2阴、阳性及肿瘤与非肿瘤区域的分类,以及肿瘤坏死区域的检测;实验显示,CNN结构可以快速、准确地将胃癌HE染色图像中的肿瘤与非肿瘤区域区分开来,但在胃癌的HE染色图像中直接区分HER-2阴、阳性肿瘤区域的难度仍较大,总体分类准确率为0.6990;对于肿瘤坏死区域的检测,该CNN结构与所有传统方法和AlexNet框架相比具有最好的性能,总体分类准确率为0.8144。

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)决定

了胃肠道癌症患者对免疫治疗是否有良好的反应。MSI是一种泛肿瘤生物标志物,对胃肠道癌症的临床应用价值很高^[29]。然而,在临床实践中,由于需要额外(付费)检测,并非每个患者都愿意接受MSI检测,大批免疫治疗的潜在应答者可能因此错失了疾病控制的机会。KATHER等^[30]通过研究比较了5个CNN在三类胃肠癌组织上的表现,最终选择剩余学习CNN Resnet18作为一种有效的肿瘤检测器,其AUC>0.99。通过训练及测试,研究结果表明深度残差学习(deep residual learning, DRL)可以直接从HE组织学预测MSI,且具有较好的泛化性能。这意味着DRL可以帮助我们选择属于MSI肿瘤组的胃肠癌患者,使癌症免疫治疗的益处能够分配给更广泛的目标人群。

3 AI辅助病理诊断的未来展望

AI辅助诊断在胃癌中的应用,不仅提高了病理工作者的工作效率,且具有良好的稳定性,有效降低了漏诊率及误诊率^[31]。

综上所述,病理学诊断是包括胃癌在内的多种癌症诊断的“金标准”,且随着5G时代的到来,扫描存储切片数据相关技术的高速发展,临床病理学的数字化进程会进一步加快。AI辅助的病理诊断具有客观性强、速度快的优势,可以帮助病理诊断医生减少重复性操作,在保持高灵敏度和特异性的情况下做出正确的诊断^[32]。随着消化内镜的快速发展和人口老龄化的加剧,AI将辅助病理专家从大批量活检标本中准确进行阳性病例的筛查、分类,数字化的病理数据不仅方便病理专家通过网络进行远程病理诊断,缓解基层医院病理诊断资源严重不足的问题,同时数据的规模化也为开发自动化病理诊断算法打下了良好的基础^[33],对于胃癌初期转诊、疾病治疗、患者预后及其适当管理策略的实施等都具有重要意义^[11]。

然而,AI不会完全取代病理医师——人类和机器和谐地合作是实现最佳性能的理想状态^[3]。未来随着AI与病理学的融合,基于AI的病理诊断将广泛应用于临床工作中,如将深度学习的CNN应用于胃早癌的筛查工作,可大为减轻病理医师的工作负担;而患者个人进行胃癌自查自检,也可能是AI辅助诊断胃癌可能实现突破的方向。相信在不久的将来,会有更多更好的方式,使AI辅助诊断胃癌的瓶颈问题得以解决,让更多患者享受更高效、更精准的医疗服务。

参 考 文 献

- [1] PETRILLO A, SMYTH E C. 27 years of stomach cancer: painting a global picture. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 5-6.

- [2] SCHILLING F, GEPPERT C E, STREHL J, *et al.* Digital pathology imaging and computer-aided diagnostics as a novel tool for standardization of evaluation of aganglionic megacolon (Hirschsprung disease) histopathology. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(2): 371–381.
- [3] LIANG X, YANG X, YIN S, *et al.* Artificial intelligence in plastic surgery: applications and challenges. *Aesthetic Plast Surg*, 2020[2020-10-22]. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01592-2>.
- [4] JAKHAR D, KAUR I. Artificial intelligence, machine learning and deep learning: definitions and differences. *Clin Exp Dermatol*, 2020, 45(1): 131–132.
- [5] KOMURA D, ISHIKAWA S. Machine learning approaches for pathologic diagnosis. *Virchows Arch*, 2019, 475(2): 131–138.
- [6] JANG H J, CHO K O. Applications of deep learning for the analysis of medical data. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(6): 492–504.
- [7] HAMILTON P W, BANKHEAD P, WANG Y, *et al.* Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research. *Methods*, 2014, 70(1): 59–73.
- [8] JANSEN I, LUCAS M, SAVCI-HEIJINK C D, *et al.* Histopathology: ditch the slides, because digital and 3D are on show. *World J Urol*, 2018, 36(4): 549–555.
- [9] TABATA K, MORI I, SASAKI T, *et al.* Whole-slide imaging at primary pathological diagnosis: validation of whole-slide imaging-based primary pathological diagnosis at twelve Japanese academic institutes. *Pathol Int*, 2017, 67(11): 547–554.
- [10] COLLING R, PITMAN H, OIEN K, *et al.* Artificial intelligence in digital pathology: a roadmap to routine use in clinical practice. *J Pathol*, 2019, 249(2): 143–150.
- [11] ACS B, RANTALAINEN M, HARTMAN J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology. *J Intern Med*, 2020, 288(1): 62–81.
- [12] 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.
- [13] ZADEH SHIRAZI A, SEYYED MAHDAVI CHABOK S J, MOHAMMADI Z. A novel and reliable computational intelligence system for breast cancer detection. *Med Biol Eng Comput*, 2018, 56(5): 721–732.
- [14] 王华南, 崔节伟, 王娟, 等. 人工智能病理诊断系统在肺癌诊断及预后判断中的应用综述. *解放军医学院学报*, 2020, 41(258): 1029–1032.
- [15] VOGEL L. Rise of medical AI poses new legal risks for doctors. *CMAJ*, 2019, 191(42): E1173–E1174[2020-10-22]. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1095823>.
- [16] GONÇALVES W G E, DOS SANTOS M H P, LOBATO F M F, *et al.* Deep learning in gastric tissue diseases: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*, 2020, 7(1): e000371[2020-10-22]. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000371>.
- [17] SONG Z, ZOU S, ZHOU W, *et al.* Clinically applicable histopathological diagnosis system for gastric cancer detection using deep learning. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4294[2020-10-22]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18147-8>.
- [18] MUKHOPADHYAY S, FELDMAN M D, ABELS E, *et al.* Whole slide imaging versus microscopy for primary diagnosis in surgical pathology: a multicenter blinded randomized noninferiority study of 1992 cases (pivotal study). *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(1): 39–52.
- [19] IIZUKA O, KANAVATI F, KATO K, *et al.* Deep learning models for histopathological classification of gastric and colonic epithelial tumours. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1504.
- [20] LANDAU M S, PANTANOWITZ L. Artificial intelligence in cytopathology: a review of the literature and overview of commercial landscape. *J Am Soc Cytopathol*, 2019, 8(4): 230–241.
- [21] KWON K J, SHIM K N, SONG E M, *et al.* Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 43–53.
- [22] CHEN J, CAI R, REN G, *et al.* Differences in clinicopathological characteristics and computed tomography findings between signet ring cell carcinoma and nonsignet ring cell carcinoma in early and advanced gastric cancer. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1160–1169.
- [23] GUO C G, ZHAO D B, LIU Q, *et al.* Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell carcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(11): 1958–1965.
- [24] MORI H, MIWA H. A histopathologic feature of the behavior of gastric signet-ring cell carcinoma; an image analysis study with deep learning. *Pathol Int*, 2019, 69(7): 437–439.
- [25] JIN P, JI X, KANG W, *et al.* Artificial intelligence in gastric cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(9): 2339–2350.
- [26] BEHRENS H M, WARNEKE V S, BÖGER C, *et al.* Reproducibility of Her2/NEU scoring in gastric cancer and assessment of the 10% cut-off rule. *Cancer Med*, 2015, 4(2): 235–244.
- [27] SONG Z G, ZOU S M, ZHOU W X, *et al.* Clinically applicable histopathological diagnosis system for gastric cancer detection using deep learning. *Nat Commun*, 2020, 11: 4294[2020-10-22]. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18147-8>. doi: 10.1038/s41467-020-18147-8.
- [28] 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. *Comput Med Imaging Graph*, 2017, 61: 2–13.
- [29] LE D T, URAM J N, WANG H, *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509–2520.
- [30] KATHER J N, PEARSON A T, HALAMA N, *et al.* Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1054–1056.
- [31] CHANG H Y, JUNG C K, WOO J I, *et al.* Artificial intelligence in pathology. *J Pathol Transl Med*, 2019, 53(1): 1–12.
- [32] ACS B, HARTMAN J. Next generation pathology: artificial intelligence enhances histopathology practice. *J Pathol*, 2020, 250(1): 7–8.
- [33] 陈颖, 魏培莲, 潘军, 等. 数字化全玻片助力人工智能病理图像决策. *第二军医大学学报*, 2018, 39(8): 840–845.

(2020-11-04收稿, 2021-02-07修回)

编辑 汤洁