

人工智能推动精准病理诊断的发展*

步 宏

四川大学华西医院 临床病理研究所/病理科(成都 610041)

【摘要】 病理诊断在精准医学中扮演着非常重要的角色,无论是病理医生资源有限的现实,还是不断精细量化的临床诊断需求,都对精准的病理诊断能力提出了更高的挑战。医学界希望人工智能(artificial intelligence, AI)成为从多个方面解决这一难题的得力助手。本文讨论了AI推动精准病理诊断的几个方面:AI辅助病变组织的精准获取、AI辅助组织病理精准诊断、AI辅助组织学分级和定量评分、AI辅助肿瘤生物标记物的精准评估、AI辅助基于HE图像预测分子特征和精准的生物信息解读、AI辅助信息整合实现深层次的精准诊断、AI辅助基于HE图像精准预测患者的生存和预后,为读者展现AI技术为我们迎来的智慧病理的明天。

【关键词】 人工智能 病理学 精准医学 诊断

New Trends of Development in Precision Pathological Diagnosis Promoted by Artificial Intelligence BU Hong.
Institute of Clinical Pathology/Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Precision pathological diagnosis plays a vital role in precision medicine. Both the limited resources available to pathologists and the incessant demands for further refinement and quantification of clinical diagnosis are posing new challenges for pathologists to meet the needs for precision pathological diagnosis. It is expected that artificial intelligence (AI) will be the powerful tool that will help find solutions to this problem from different angles. The author of this article elaborated on a number of ways in which AI can help promote precision pathological diagnosis, including AI-assisted precision extraction of tissue samples, AI-assisted precision histopathologic diagnosis, AI-assisted histological grading and quantitative scoring, AI-assisted precision assessment of tumor biomarkers, AI-assisted prediction of molecular features and precision interpretation of biological information based on hematoxylin-eosin (HE) stained images, the realization of in-depth precision diagnosis based on AI-assisted information integration, and AI-assisted accurate prediction of patient survival and prognosis based on HE-stained images. The paper presents to the readers the future of smart pathology that AI will help usher in.

【Key words】 Artificial intelligence Pathology Precision medicine Diagnosis

病理学对疾病诊断和分类的重要性不可低估,随着精准医学所必需的组织病理诊断和分类、精准的生物标记物评估、复杂的二代测序结果的分析解读等日益增加的临床需求,给本来就十分稀缺的病理医生在工作量和专业知识更新上都带来了空前的压力,精准病理诊断已成为影响精准医学发展的主要瓶颈之一。

精准医学给病理诊断带来的变化至少包括:定性诊断变为更多精细的定量评分;单基因检测变为更复杂的多基因检测分析;单维度的分析诊断变为多维度的分析诊断;静态的一次性诊断变为全过程长期的动态诊断和分析;有创手术获取的充足检材变为微创获取的微量检材。这些变化带来的繁杂程度,给传统的病理诊断带来了巨大的挑战,有的已达到了病理医生能力的极限或已触及了复杂定量这类病理医生能力的短板。寻找新的技

术和工具势在必行,以计算机技术为基础的人工智能(artificial intelligence, AI)正为我们带来新的希望。

1 AI辅助病变组织的精准获取

病理诊断首先需要通过手术标本精准地获取病变组织,了解病变组织的分布情况,还需要了解手术标本的边缘是否有病变残留,新辅助治疗后的手术标本还需要分析肿瘤在治疗后的反应情况,这些都是非常费时费力的工作。由于肉眼观察的局限性,我们通常只有相对盲目地选取大量的组织块,从中大海捞针般发现并分析病变组织。荧光成像、高光谱成像、近红外多光谱成像、高光谱结合可见光成像、太赫兹成像和高频超声成像等新技术已超越了传统可见光肉眼观察的认知^[1-6], AI技术辅以各种新的光学手段为我们探索出了一条“事半功倍”的新路。而AI辅助拼图形成的虚拟大切片,也可能完全替代传统上需要昂贵的专用设备和繁杂的操作流程才能完成

* 科技部重点研发计划重点专项(No. 2017YFC0113908)和四川大学华西医院学科卓越发展1.3.5 工程项目(No. ZYGD18012)资助

的大组织切片^[7]。

2 AI辅助组织病理精准诊断

依赖形态学的组织病理诊断目前仍是病理学诊断的主要手段,通过显微镜下观察分析载玻片上的组织切片来进行的诊断常被作为诊断的“金标准”。显微图像的数字化为AI辅助组织病理诊断和分类奠定了基础。AI辅助组织病理诊断已有大量的研究成果,目前认为其已达到病理医生诊断的同样水平,在某些方面甚至超越了病理医生的日常工作能力,尤其是AI具有良好的可重复性,在速度和效率上也有优势,在细胞学筛查上更显示了“不知疲倦”和不遗漏病变的优势^[8]。AI在淋巴结癌转移评估上显示了更精准的前景,在乳腺癌新辅助化疗疗效预测上也有好的结果,本刊在本期也有这类工作的论著刊载^[9]。

AI辅助组织病理精准诊断,不仅在肿瘤病理诊断领域,在非肿瘤的病理诊断上也将发挥重要作用。NIRSCHL等^[10]开发了一种卷积神经元模型,从心内膜活检组织的HE染色的数字切片评估心力衰竭,其结果优于两位参与研究的病理医生的成绩。而2019年的1篇报道发现,可以利用深度学习模型在十二指肠活检切片上区分乳糜泻、非特异性十二指肠炎和正常组织^[11]。

3 AI辅助组织学分级和定量评分

组织学分级是肿瘤治疗和预后的重要独立指标,有十分重要的临床价值,在前列腺癌、乳腺癌和胶质瘤等肿瘤的诊断中都是必须报告的项目。但在病理医生的日常诊断中,其重复性并不理想,主观性较强。尽管我们已经采用了诊断指南和图示卡片等一系列方法来加以改进,但其差异仍明显存在,重复性仍待提高。利用AI来辅助进行肿瘤的组织学分级是实用和可行的,能明显提高肿瘤的精准病理诊断水平^[12]。组织学诊断的一些定量评分,比如核分裂计数、肿瘤细胞的核级评分和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)等在临床上都很有价值,也是AI辅助诊断的一个“用武之地”,同样实用和可行^[13]。

4 AI辅助肿瘤生物标记物的精准评估

肿瘤生物标记物的量化评估是精准病理诊断的一个主要内容。病理医生对肿瘤生物标记物的定性判读具有较大的优势,但对精准的量化则主观性较强、变异较大、重复性不好,对多重标记等更繁杂的定量标记更加困难,依赖计算机图像分析的辅助AI在这方面则具有优势^[14]。

Ki67增殖指数等的量化评分在临床上有很重要的价值,AI在这些方面有明显的优势,最近在线上发布的2021版国际乳腺癌Ki67工作组关于ki67评估的共识就明确指出了AI辅助自动化评分可能是解决Ki67评估痛点的可行方案,并介绍了一些开放和商业化的工作平台^[15]。

5 AI辅助基于HE图像预测分子特征和精准的生物信息解读

近年不断有研究报道尝试用深度学习来预测病变组织的基因改变和分子表达情况,包括利用深度学习对非小细胞肺癌组织病理图像进行分类和突变预测的工作^[16],通过深度学习来预测前列腺癌HE图像上speckle-type POZ protein (SPOP)突变状态的工作^[17],以及利用深度学习模型直接从胃癌和结肠癌的HE组织图像预测微卫星不稳定的工作^[18]等。更重要的是随着高通量测序的日益普遍应用,生物信息学面临着如何将这海量的数据转化为有价值的诊断信息的问题。AI技术以其高效和精准的数据处理能力,在生物信息学、基因组学、蛋白质组学和代谢组学等领域均具有很好的应用价值。

6 AI辅助信息整合实现深层次的精准诊断

有一些重要的诊断信息并非来源于某项单一的检测信息的分析,而是从多个检测信息的整合中挖掘分析获得。AI可以辅助我们方便地获取所有的诊断信息,还有可能辅助我们综合分析,吸纳每一种检测的优势和长处,获得更深层次的精准诊断。病理学诊断并不仅限于组织形态的认识,通过整合患者的临床信息、影像信息、检验(化学病理学)结果、治疗经过及反应、甚至包括患者的社会经历、家族遗传信息等作出诊断是病理诊断的完整内涵,病理医生不仅要重视自己生产的数据,更要重视所有医疗数据的整合利用,AI在这方面是我们的好帮手。

7 AI辅助基于HE图像精准预测患者的生存和预后

除了利用AI辅助病理学常规诊断外,深度学习还可以超越我们日常的组织病理诊断,扩展对疾病的认识。KULKARMI等^[19]2020年发表的工作显示深度学习根据早期黑色素瘤的标准HE图像预测患者的预后取得了较好的结果;2018年发表的文章则用卷积神经网络为基础的脑胶质瘤模型与COX比例风险模型相结合预测患者的预后,取得较好的效果,其预测能力与神经病理学家的组织学分级相当^[20]。

这些初步研究的成果想要不断完善达到甚至超过临

床实际应用的水平,肯定还有很多路要走。但回想在实现显微镜图像数字化的初期,1994年人类第一个全切片数字扫描(whole slide imaging, WSI)系统BLISS诞生时,当初搭建这个系统的价格非常高昂,且扫描一张切片需要整整一天的时间;而到了今天,WSI扫描系统的成本已相当便宜,扫描一张切片的时间已可以用秒来计算,一项变革性技术的发展与完善常常超越我们的想象,我们为什么不可以相信眼前这些病理AI的萌芽会日渐根深叶茂、绿树成荫呢?

已有的研究表明,AI为精准病理诊断拓宽了思路,打破了技术和病理医生能力的瓶颈,在许多已有的精准病理诊断研究成果上,AI已可以和病理医生的表现相当,在更多可能的领域甚至会超越病理医生现有的能力和认知。人与AI的紧密结合和优势互补,会让精准病理诊断迈上一个新的台阶。医学是最年轻的科学,是实践铸就的科学,积极大胆的探索,严谨的科学态度,长期的大数据研究和前瞻性验证一定会让我们有一个AI辅助、人类主宰的更加准确、可靠、重复性好和效率的精准病理诊断。

病理AI的发展非常迅速,近些年随着以深度学习为核心的AI技术的快速发展,数字病理与AI的协同应用产生的计算病理,以及更为广延的智慧病理一定会带来精准病理诊断的美好未来,成为精准医学的坚固基石。

参 考 文 献

- [1] UNGER J, HEBISCH C, PHIPPS J E, *et al.* Real-time diagnosis and visualization of tumor margins in excised breast specimens using fluorescence lifetime imaging and machine learning. *Biomed Opt Express*, 2020, 11(3): 1216–1230.
- [2] HALICEK M, DORMER J D, LITTLE J V, *et al.* Tumor detection of the thyroid and salivary glands using hyperspectral imaging and deep learning. *Biomed Opt Express*, 2020, 11(3): 1383–1400.
- [3] HU Z, FANG C, LI B, ZHANG Z, *et al.* First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the visible and near-infrared- I / II windows. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(3): 259–271.
- [4] KHO E, DASHTBOZORG B, DE BOER L L, *et al.* Broadband hyperspectral imaging for breast tumor detection using spectral and spatial information. *Biomed Opt Express*, 2019, 10(9): 4496–4515.
- [5] PARK J Y, CHOI H J, CHEON H, *et al.* Terahertz imaging of metastatic lymph nodes using spectroscopic integration technique. *Biomed Opt Express*, 2017, 8(2): 1122–1129.
- [6] DOYLE T E, FACTOR R E, ELLEFSON C L, *et al.* High-frequency ultrasound for intraoperative margin assessments in breast conservation surgery: a feasibility study. *BMC Cancer*, 2011, 11: 444[2021-02-01]. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-444>.
- [7] CHAPPELOW J, TOMASZEWSKI J E, FELDMAN M, *et al.* HistoStitcher[®]: an interactive program for accurate and rapid reconstruction of digitized whole histological sections from tissue fragments. *Comput Med Imaging Graph*, 2011, 35(7/8): 557–567.
- [8] 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.
- [9] 徐春燕, 谢嘉伟, 杨春霞, 等. 基于病理穿刺切片组织形态学分析的乳腺癌新辅助化疗疗效预测. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(2): 279–285.
- [10] NIRSCHL J J, JANOWCZYK A, PEYSTER E G, *et al.* A deep-learning classifier identifies patients with clinical heart failure using whole-slide images of H&E tissue. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0192726[2021-02-01]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192726>.
- [11] WEI J W, WEI J W, JACKSON C R, *et al.* Automated detection of celiac disease on duodenal biopsy slides: a deep learning approach. *J Pathol Inform*, 2019, 10: 7[2021-02-01]. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_87_18.
- [12] ARVANITI E, FRICKER K S, MORET M, *et al.* Automated Gleason grading of prostate cancer tissue microarrays via deep learning. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12054.
- [13] LE H, GUPTA R, HOU L, *et al.* Utilizing automated breast cancer detection to identify spatial distributions of tumor-infiltrating lymphocytes in invasive breast cancer. *Am J Pathol*, 2020, 190(7): 1491–1504.
- [14] BANKHEAD P, FERNÁNDEZ J A, MCART D G, *et al.* Integrated tumor identification and automated scoring minimizes pathologist involvement and provides new insights to key biomarkers in breast cancer. *Lab Invest*, 2018, 98(1): 15–26.
- [15] NIELSEN T O, LEUNG S C Y, RIMM D L, *et al.* Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*, 2020[2020-12-28]. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>.
- [16] COUDRAY N, OCAMPO P S, SAKELLAROPOULOS T, *et al.* Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1559–1567.
- [17] SCHAUMBERG A J, RUBIN M A, FUCHS T J. H&E-stained whole slide image deep learning predicts SPOP mutation state in prostate cancer. *BioRxiv*, 2017[2021-02-01]. <https://doi.org/10.1101/064279>.
- [18] KATHER J N, PEARSON A T, HALAMA N, *et al.* Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nature Med*, 2019, 25(7): 1054–1056.
- [19] KULKARNI P M, ROBINSON E J, SARIN PRADHAN J, *et al.* Deep learning based on standard H&E images of primary melanoma tumors identifies patients at risk for visceral recurrence and death. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(5): 1126–1134.
- [20] MOBADERSANY P, YOUSEFI S, AMGAD M, *et al.* Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(13): E2970–E2979[2021-02-01]. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717139115>.

(2021-02-24收稿, 2021-03-05修回)

编辑 吕 熙