

Application of artificial intelligence
in breast cancer

浅谈人工智能在乳腺癌领域的应用进展

文 / 徐琰¹ 胡保全² (1. 第三军医大学大坪医院乳腺甲状腺外科, 重庆, 400042; 2. 第三军医大学西南医院乳腺外科, 重庆, 400038)
Yan Xu Baoquan Hu

摘要 | 人工智能是指由人工制造出来的系统所表现出来的智能, 社会应用广泛。在医学领域, 人工智能已经在医学影像、体外诊断、手术导航、智能康复、健康大数据等方面得到了实际的应用, 并在提高癌症确诊率、加速新药研发、改善诊疗体验以及判断患者预后等方面都发挥了重要作用。目前, 人工智能在乳腺癌领域的研究也有较多进展。因此, 笔者简述了其在乳腺癌影像诊断、病理诊断以及辅助抗癌药物研发等方面的作用。

关键词 | 乳腺肿瘤; 人工智能

文章编号 | 2096-255X (2018) 01—0059—05

中图分类号 | R737.9 文献标识码 | A

Abstract | Artificial intelligence refers to intelligence exhibited by man-made machines, with widespread social application. In medicine, artificial intelligence has been applied in medical imaging, in vitro diagnosis, surgical navigation, intelligent rehabilitation and big data on healthcare, and has played an important role in increasing the diagnosis rate of cancer, accelerating the development of new drugs, improving the diagnosis and treatment experience of patients and predicting the patients' prognosis. At present, the researches on artificial intelligence in breast cancer have made a lot of progress. We briefly summarized the application of artificial intelligence in imaging and pathological diagnosis of breast cancer and development of anti-cancer drugs.

Keywords | Breast neoplasms, Artificial intelligence

随着世界排名第一的棋手柯洁于 2017 年 5 月 27 日在中国乌镇围棋峰会上以 0:3 输给了谷歌开发的人工智能系统 AlphaGo, 人工智能 (artificial intelligence) 再次引起了人们的关注^[1]。人工智能是指由人工制造出来的系统所表现出来的智能。人工智能的研究是高度技术性和专业性的, 各分支领域都非常深入且各不相同, 因而涉及范围极广。在医学领域, 人工智能也发挥了重要作用, 尤其是在肿瘤诊断、抗癌药物研发等方面。而人工智能在乳腺癌的诊断和治疗等领域的应用情况如何? 目前有哪些新的进展? 作为乳腺外科医师, 笔者对近年来人工智能在乳腺癌领域的应用情况做了一次分类整理。

一、人工智能与乳腺癌的影像诊断

乳腺 X 线摄影、超声、MRI 等影像技术已经成为乳腺癌检出、分期、疗效评估以及随访的重要手段。20 世纪 80 年代, 计算机辅助诊断 (computer-aided diagnosis, CAD) 技术随着计算机技术、数学算法和统计学的进步而在医学影像诊断方面有了快速发展。CAD 是指通过影像学、医学图像处理技术以及其他手段, 对病变的特征进行量化分析处理并做出判断, 辅助影像科医师发现并分析病灶, 避免因临床医师经验及知识水平等

主观因素的局限性带来的失误, 从而提高诊断的准确率和效率。CAD 系统的工作流程大体上分为: 数据预处理 - 图像分割 - 特征提取、选择和分类 - 识别 - 结果输出等几个过程。根据算法功能和形式的类似性, 机器学习一般包括支持向量机 (support vector machine, SVM)、模糊逻辑 (fuzzy logic)、人工神经网络 (artificial neural network, ANN)、K 最近邻算法 (K-nearest neighbors algorithm) 和随机森林 (random forest) 等不同类型的算法, 各种算法具有不同的优势及局限性。1998 年, 美国 R 2 公司开发的 ImageChecker 乳腺 CAD 系统通过美国 FDA 批准上市, 成为最早投入临床应用的 CAD 系统^[2]。

乳腺 CAD 目前被广泛应用在 X 线摄影对乳腺癌的筛查上^[3], 相关研究主要集中在提高

钙化灶和肿块检出的准确性方面^[4], 其中 X 线摄影对微钙化灶的检出率较高, 而对肿块的检出率则会受到腺体密度的影响^[5]。意大利学者 Parmeggiani 等^[6]开发出了用于改进识别乳腺 X 线摄影结果的人工神经网络专家系统 (artificial neural network-expert system, ANN-ES), 该系统能辅助放射科专家获得更高的乳腺癌确诊率。2016 年, 美国休斯敦理工公会医院 Stephen T. Wong 和 Jenny C. Chang 团队开发自然语言处理

(natural language processing, NLP) 软件算法, 该算法准确获得了 543 例乳腺癌患者乳腺 X 线摄影的关键特征, 并与乳腺癌亚型进行了关联, 其诊断速度是普通医师的 30 倍且准确率高达 99%^[7]。

世界首台乳腺超声 CAD 设备 B-CAD 由加拿大 Medipattern 公司研制成功, 并在 2005 年获得了 FDA 批准进入美国销售, 其标准化的乳腺检查结果分级报告系统, 增加了超声诊断的精确性, 能辅助医师提高对乳腺癌的诊断率^[8]。Chabi 等^[9]报道用于乳腺超声的 CAD 具有高度的敏感度, 对于初级影像学医师提高对乳腺恶性肿瘤的诊断水平是有用的工具, 但仍存在特异性较低的问题。近几年来, 国内有高科技医疗器械公司也在涉足智能乳腺超声系统并开发出了相应产品, 其应用价值尚待市场考验。

同样, CAD 系统可以辅助乳腺 MRI 的视觉评估, 并提供有用的附加信息。2003 年, Comfirma 公司推出了首款商用乳腺 MRI-CAD 软件 CADstream, 该软件是依据 MRI 增强扫描时, 对病灶摄取对比剂的药代动力学参数进行分析, 结合形态学参数, 对病灶进行检出和定性, 目前该软件仍广泛应用于 MRI 对乳腺癌的筛查^[10]。Bttcher 等^[11]认为 CAD 系统对于 MRI 评估浸润性乳腺癌对新辅助化疗的反应具有高特异度 (100%), 但由于敏感度较低 52.4% 尚不能取代视觉成像评估。Song 等^[12]发现, CAD 系统对于 MRI 评估浸润性乳腺癌的多灶性具有明显优势, 但对评估淋巴结的转移状态效果不佳。

二、人工智能与乳腺癌病理诊断

1. 人工智能与乳腺癌淋巴结转移病理诊断

常规的乳腺癌病理诊断, 是在组织经过固定、脱水、浸蜡、包埋等工序处理后, 制成组织切片, 染色后由病理医师通过阅片来分析病变特征, 从而确定诊断结果。病理诊断也被称为诊断的“金标准”。乳腺癌前哨淋巴结的评估对于乳腺癌患者的 TNM 分期以及临床处理如是否进行腋窝淋巴结清扫等都具有极其重要的意义, 而人工进行前哨淋巴结病理学检查较为费时费力, 而且在转移灶很小的情况下, 得出正确的诊断就更为困难。人工智能在乳腺癌淋巴结病理诊断中涉及的一般是最后的阅片环节。与前面提到的 CAD 辅助乳腺影像诊断类似, 人工智能通过特

定的算法, 对病理图片进行智能处理, 通过训练和对算法的优化, 以实现开发出高精度、高效率的病理识别算法模型的目标。

2017 年 3 月, 来自谷歌大脑 (Google Brain)、谷歌公司与 Verily 生命科学 (Verily Life Science) 的科学家们利用卷积神经网络 (convolutional neural network) 架构的人工智能技术, 对 130 张病理切片进行乳腺癌淋巴结转移病灶检测。在正式测试前, 科学家们预先提供了许多肿瘤组织与正常组织的病理切片, 并将这些切片图像分割成了数万至数十万个 128×128 像素的小区域, 供人工智能学习。同时, 一名人类病理学家花了 30h 进行了同样的检测。结果人工智能达到了 88.5% 的准确率而病理学家的准确率仅有 73.3%^[13]。

谷歌并非唯一一家致力于将人工智能技术应用于乳腺癌病理图像分析以提高诊断效率的科技公司。2016 年 6 月, 在国际生物医学影像研讨会上, 来自贝斯以色列女执事医疗中心 (Beth Israel Deaconess Medical Center, BIDMC) 和哈佛医学院的研究小组开发研究出一种基于深度学习的人工智能技术, 将病理学家的分析与人工智能自动计算诊断方法相结合后, 对乳腺癌前哨淋巴结转移诊断的准确率提高到了 99.5%^[14]。随后 Andrew Beck 博士成立了一个名为 Path 人工智能的诊断技术公司, 旨在开发和应用人工智能技术, 帮助病理学家更快、更准确地得出诊断^[15]。2017 年 3 月荷兰跨国电子公司飞利浦 (Philips) 宣布与该公司合作^[16]。DeepCare 是中国一家将人工智能和深度学习技术用于医疗影像的识别和筛查的科技公司。据文献报道, 在 2016 年其开发的人工智能算法对乳腺癌淋巴结转移的病理切片诊断敏感度已高达 92.5%^[17]。

2. 人工智能技术与乳腺癌针吸细胞学 (fine needle aspiration cytology, FNAC) 病理诊断

FNAC 是乳腺癌重要的早期诊断方式之一, 人工智能技术在提高细针穿刺抽吸 (fine needle aspiration, FNA) 的诊断准确性方面亦能发挥作用。

Fiuzy 等^[18]报道在整合使用了进化算法 evolutionary algorithm, EA)、遗传算法 (genetic algorithm, GA)、精确分类系统 (fuzzy C-means, FCM) 以及 ANN 等人工智能技术的基础上开发出的新算法, 对 205 例乳腺

癌 FNA 检测样本实现了高达 96.58% 的诊断准确率。Subbaiah 等 [19] 在 Neurointelligence 软件的帮助下,建立了 ANN 模型,该模型准确识别出了用于检测的全部 52 例乳腺纤维腺瘤和 60 例乳腺浸润性导管癌的 FNAC 样本。

从上述结果来看,人工智能对于乳腺癌特别是淋巴结转移癌的病理诊断水平远胜人类,那是不是意味着在影像学及病理学方面,人工智能可以完全替代人类专家了呢?谷歌技术主管 Martin Stumpe 指出,相比人类病理学家,人工智能仍缺少丰富的知识和经验,会出现假阳性的误判,而且不能像人类专家一样检测出如炎症等还没有训练过的异常分类 [20]。就目前而言为得到最佳的临床诊断效果、提高病理医师诊断的一致性,将这些人工智能技术作为病理学家的辅助工具,融入到其临床工作中去,可能是一个可行的方法。尽管“从实验室到临床”尚有距离,笔者认为这种两者结合的过程可能迅速得以实现。

三、人工智能辅助抗乳腺癌药物研发

创立于 2008 年的美国生物制药公司 Berg Health 开发出了一个人工智能平台,用于快速筛选包括胰腺癌、膀胱癌和脑癌等患者组织样本,分析相应的基因组信息和生物分子代谢途径的差距,以寻找潜在的药物靶点 [21]。这种以数据作为起点并利用数据生成一系列假定靶点及对应药物的方法,与常规药物研发包含大量试错过程的模式是恰好相反的,预计能够大幅度降低新药研发成本。2016 年 10 月,美国国防部宣布征募该公司,拟通过分析来自 8000 例乳腺癌患者的 1.36 万个组织样本,建立具有数万亿个数据点的健康和病变组织模型,利用人工智能技术分析这些模型中分子特征的模式,以识别出未知的乳腺癌亚型,并开发出更有针对性的乳腺癌新药 [22]。

与前例不同,了解肿瘤产生耐药性的机制可能是研发新的抗肿瘤药物的另一种思路。2016 年 11 月,IBM 公司与麻省理工学院及哈佛大学布罗德研究所合作,发起了一项投资 5 000 万美元、为期 5 年的癌症基因组计划,通过获取并分析约 1 万例癌症患者的肿瘤基因组数据,以帮助人类更好地理解癌症耐药的分子机制,预测哪些肿瘤可能会对哪些药物产生耐药性,旨在研发能克服耐药的新一代抗癌药物 [23]。

四、以超级人工智能计算平台为背景的医疗辅助工具

前面提到的 IBM 公司的 Watson 人工智能平台,融合了包括信息分析、自然语言处理和机器学习领域在内的大量技术创新,IBM 将其技术潜力应用到商业,在医疗领域与纪念斯隆-凯特琳癌症中心联合开发推出了 Watson 肿瘤解决方案 (Watson for Oncology, WFO) [24] 旨在帮助医师为患者提供更好的个性化肿瘤治疗方案 [25]。2016 年 12 月 9 日在美国圣安东尼奥乳腺癌会议上, Somashekhar 等 [26] 报道采用双盲法对比 WFO 与印度 Manipal 医院的多学科诊疗团队对 638 例不同分期乳腺癌患者给出的治疗建议之后,发现 WFO 在标准推荐治疗和供参考 2 种意

见上与印度肿瘤多学科专家团队的符合率达到 73%,但在耗时方面,人类专家平均需要 20min,而 WFO 从提取分析数据到给出治疗建议,平均仅耗时 40s。IBM 提供的资料显示,WFO 可以在 17s 内,阅 3469 本医学专著,24.8 万篇论文,69 种治疗方案,61540 次实验数据,10.6 万份临床报告,并根据医师输入的患者指标信息,最终提出优选的个性化治疗方案。到目前为止 WFO 已汲取了包括 NCCN 发布的临床指南、300 多种医学期刊、200 多种教科书在内的海量医学信息 [25]。

目前,WFO 在全球 7 个国家 (中国、美国、韩国、泰国、新加坡、印度、荷兰) 落地并服务了近万例患者。早在 2016 年 8 月,WFO 就进入了中国医疗领域,IBM 与中国北京、上海、广州、浙江、福建、云南等省市的 21 家医院达成了关于 Watson 肿瘤解决方案的合作意向 [27] 目前一些医院已经开始了“Watson 联合会诊中心”的试运行,为医师提供最新治疗动态、帮助医患选择最佳治疗方案并协助培养年轻医师,主要服务对象为乳腺癌和肺癌患者 [28]。

五、人工智能的其他应用

2012 年,韩国学者报道了一种基于 SVM 的预测模型,用于预测韩国人群乳腺癌患者手

术后 5 年内乳腺癌复发情况。2015 年 法国学者开发了一种基于模糊逻辑选择的方法,用人工智能筛选乳腺癌的基因特征,成功地运用于乳腺癌的病理学分级以判断患者的预后 [30]。美国生物传感器公司 Cyrcadia Health 开发出个性化可穿戴智能内衣 iTbra,可通过检测乳腺组织中微小的温度变化,用机器学习算法和人工智能识别程序进行早期乳腺癌检查,目前该产品仍处于测试阶段 [31]。以上资讯是对当前全球范围内人工智能在乳腺癌相关各领域应用的大致梳理。笔者认为:

(1) 从目前的临床应用来看,人工智能获得较好应用的是医学影像学 and 病理学领域,这 2 个领域的工作内容恰巧是乳腺癌诊断中重要的部分,相信在不久的将来,在这 2 个领域人工智能还会发挥更加强大的作用。

(2) 人工智能辅助临床医师为患者提供诊疗方案,对于提高医师的诊断准确率和效率、提高医院竞争力可能有一定的积极作用,但临床医疗行为具有极其鲜明的人文特质,人工智能无法替代医师对患者进行交流与安慰,尊重患者隐私以及对患者隐私的保护也是一个潜在的问题。而且,对于人工智能诊疗费用的定价、人工智能与患者医疗保险的关系、医疗数据如何依法依规地开放、人工智能出现医疗纠纷时应承担的法律責任等基本问题,都尚待官方指导意见出台。

(3) 目前人工智能尚处于“弱人工智能”阶段。笔者认为,距离全面融入临床医师日常工作、全球范围大规模使用、切实缩小不同地区间医疗水平差距等目标尚有很长的路要走。尽管如此,医学从来都是技术驱动型的领域,未来技术的发展定会沿着人工智能辅助 - 小部分取代 - 大部分取代 - “颠覆”或者说“解放”医师的路线前行。正如现在 AlphaGo 可以完胜人类所有围棋高

手一样,可以大胆设想,在“强人工智能”阶段,兼具(诊疗)全方位、全自动、全学科于一体的医疗机器人也会全方位超过普通医师。就像电影《普罗米修斯》中,那一台能自动给患者进行剖腹手术的全自动手术机器人,一定会被发明出来,只是时间问题。

(4)当前,人工智能产业在医学领域正迎来爆发式增长,而中国在人工智能领域仍处于起步阶段,医学领域的原创性关键技术创新较少。中国政府对于人工智能的发展高度关注。国务院总理李克强2017年所做《政府工作报告》中首次提及了“人工智能”,强调要加快中国人工智能技术的研发和转化。基于中国海量的患者群体国内的人工智能技术和资本应积极投入医学领域,造福中国的患者和医师。对乳腺外科医师而言,突然出现超级计算机医师来拯救乳腺癌患者虽然是不太可能的,但笔者相信一定会有越来越多的乳腺癌患者和医师能够间接或直接 from 人工智能的巨大进步中获益。

参考文献

- [1] 腾讯体育. 三连败收官!柯洁再负 AlphaGo 人机大战遭零封 [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://sports.qq.com/a/20170527/030772.htm>.
- [2] No authors listed. R 2 Technology [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://www.r2tech.com/>.
- [3] Beura S, Majhi B, Dash R, et al. Classification of mammogram using two-dimensional discrete orthonormal S-transform for breast cancer detection [J]. Healthc Technol Lett, 2015, 2(2): 46-51.
- [4] Cheng HD, Shi XJ, Min R, et al. Approaches for automated detection and classification of masses in mammograms [J]. Pattern Recognit, 2006, 39(4): 646-668.
- [5] Mahersia H, Boulehmi H, Hamrouni K. Development of intelligent systems based on Bayesian regularization network and neuro-fuzzy models for mass detection in mammograms: a comparative analysis [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2016, 126:46-62.
- [6] Parmeggiani D, Avenia N, Sanguinetti A, et al. Artificial intelligence against breast cancer (A. N. E. S-B. C. -Project) [J]. Ann Ital Chir, 2012, 83(1): 1-5.
- [7] Patel TA, Puppala M, Ogunti R O, et al. Correlating mammographic and pathologic findings in clinical decision support using natural language processing and data mining methods [J]. Cancer, 2017, 123 (1):114-121.
- [8] No authors listed. Summary of safety and effectiveness [EB/OL]. [2017-06-05]. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/k050846.pdf.
- [9] Chabi ML, Borget I, Ardiles R, et al. Evaluation of the accuracy of a computer-aided diagnosis (CAD) system in breast ultrasound according to the radiologist's experience [J]. Acad Radiol, 2012, 19 (3):311-319.
- [10] Wood C. Computer aided detection (CAD) for breast MRI [J]. Technol Cancer Res Treat, 2005, 4(1): 49-53.
- [11] Bttcher J, Renz DM, Zahm DM, et al. R esponse to neoadjuvant treatment of invasive ductal breast carcinomas including outcome evaluation: MRI analysis by an automatic CAD system in comparison to visual evaluation [J]. Acta Oncol, 2014, 53(6):759-768.
- [12] Song SE, Seo BK, Cho K R, et al. Computer-aided detection (CAD) system for breast MRI in assessment of local tumor extent, nodal status, and multifocality of invasive breast cancers: preliminary study [J]. Cancer Imaging, 2015, 15: 1.
- [13] Liu Y, Gadepalli K, Norouzi M, et al. Detecting cancer metastases on gigapixel pathology images [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://www.datascienceassn.org/sites/default/files/Detecting%20Cancer%20Metastases%20on%20Gigapixel%20Pathology%20Images.pdf>.
- [14] Wang D, Khosla A, Gargeya R, et al. Deep learning for identifying metastatic breast cancer [EB/OL]. [2017-06-05]. http://xueshu.baidu.com/s?wd=paperuri%3A%285cd6da92edd1ac337a8917bfaf22ec46%29&filter=sc_long_sign&tn=SE_xueshusource_2kduw22v&sc_vurl=http%3A%2F%2Ffarxiv.org%2Fpdf%2F1606.05718&ie=utf-8&sc_us=17802863608197391119&qq-pf-to=pcqq_c2c.
- [15] No authors listed. Our team transforming pathology together [EB/OL]. [2017-06-05]. <https://pathai.com/team.html>.
- [16] Driessen H, Klink S. Philips and PathAI team up to improve breast cancer diagnosis using artificial intelligence technology in 'big data' pathology research [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://www.philips.com/a-w/about/news/archive/standard/news/press/2017/20170329-philips-and-pathai-team-up-to-improve-breast-cancer-diagnosis.html>.
- [17] 动脉网. 解析 DeepCare 的人工智能算法, 92.5%

的乳腺癌诊断准确率是如何实现的? [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://vcbeat.net/35098>.

[18] Fiuzy M, Haddadnia J, Mollania N, et al. Introduction of a new diagnostic method for breast cancer based on fine needle aspiration (FNA) test data and combining intelligent systems [J]. Iran J Cancer Prev, 2012, 5(4):169-177.

[19] Subbaiah R M, Dey P, Nijhawan R. Artificial neural network in breast lesions from fine-needle aspiration cytology smear [J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(3): 218-224.

[20] No authors listed. Assisting pathologists in detecting cancer with deep learning [EB/OL]. [2017-06-05]. <https://research.googleblog.com/2017/03/assisting-pathologists-in-detecting.html>.

[21] Douglas I. Cancer drug development time halved thanks to artificial intelligence [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://www.telegraph.co.uk/technology/news/11920393/Cancer-drug-development-time-halved-thanks-to-artificial-intelligence.html>.

[22] Mullin E. Stopping breast cancer with help from AI [EB/OL]. [2017-06-05]. <https://www.technologyreview.com/s/602721/stopping-breast-cancer-with-help-from-ai>.

[23] No authors listed. IBM Watson health and broad institute launch major research initiative to study why cancers become drug resistant [EB/OL]. [2017-06-05]. <https://www.broadinstitute.org/news/ibm-watson-health-and-broad-institute-launch-major-research-initiative-study-why-cancers-become>.

[24] Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. IBM Watson and quest diagnostics launch genomic sequencing service using data from MSK [EB/OL]. [2017-06-05]. <https://www.mskcc.org/about/innovative-collaborations/watson-oncology>.

[25] IBM WatsonHealth. IBM Watson for genomics helps doctors give patients new hope [EB/OL]. [2017-06-05]. <https://www.ibm.com/watson/health/oncology-and-genomics/genomics/>.

[26] Somashekhar SP, Kumarc R, Rauthan A, et al. Abstract S6-07: Double blinded validation study to assess performance of IBM artificial intelligence platform, Watson for oncology in comparison with Manipal multidisciplinary tumour board -First study of 638 breast cancer cases [J]. Cancer Res, 2017, 77(4):S16-S6-07.

[27] 杭州认知网络科技有限公司. 21家中国医院将应用 IBM Watson 肿瘤解决方案 (IBM Watson for Oncology) 助力医师提供个性化癌症诊疗 [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://www.cognitivecare.cn/archives/210>, 2016-08-12.

[28] 浙江省中医院新闻中心. 携手成立沃森联合会诊中心, 共同打造现代智慧医院——全国首家智能诊疗会诊中心落户我院 [EB/OL].

[2017-06-05]. http://www.zjhtcm.com/Art/Art_2/Art_2_2376.aspx.

[29] Kim W, Kim KS, Lee JE, et al. Development of novel breast cancer recurrence prediction model using support vector machine [J]. J Breast Cancer, 2012, 15(2):230-238.

[30] Kempowsky-Hamon T, Valle C, Lacroix-Triki M, et al. Fuzzy logic selection as a new reliable tool to identify molecular grade signatures in breast cancer--the INNODIAG study [J]. BMC Med Genomics, 2015, 8:3.

[31] No authors listed. Innovative, personal early breast wellness screening [EB/OL]. [2017-06-05]. <http://cycradiahealth.com/>.

[32] 中华人民共和国国务院. 2017 年政府工作报告 [EB/OL]. [2017-06-05]. http://www.gov.cn/premier/2017-03/16/content_5177940.htm.

基金项目 |

该文首发于《中华乳腺病杂志(电子版)》2017 年第 5 期。
国家自然科学基金面上项目(81472482)