

## 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

王华南<sup>1,2</sup>, 崔节伟<sup>1</sup>, 王娟<sup>1</sup>, 梁志欣<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第一医学中心 呼吸内科, 北京 100853; <sup>2</sup>联勤保障部队第九九〇医院 呼吸内科, 河南 信阳 464000

**摘要：**肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，严重危害人类健康。目前，肺癌的病理诊断主要依赖于人工病理切片分析，人工阅片效率低且具有一定的主观性，会导致一定的误诊率和漏诊率。近年来，随着人工智能和数字病理学的发展，人工智能在肺癌病理诊断中的巨大应用前景逐渐显现，人工智能可以在短时间内整合大量信息并进行分析，有效提高肺癌的诊断效率，在预测肺癌的突变基因方面也有相关研究报道，从而成为病理学专家的有力辅助诊断工具。本文主要针对人工智能病理诊断系统在肺癌的细胞病理诊断、组织病理诊断及突变基因预测中的应用进展进行综述。

**关键词：**人工智能；肺癌；数字病理；诊断；预后；基因突变

**中图分类号：**R 734.2 **文献标志码：**A **DOI：**

**网络出版时间：** **网络出版地址：**

**引用本文：**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[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 ( 10 ).

### Role of artificial intelligence pathological diagnosis system in diagnosis and prognosis prediction of lung cancer

WANG Hua'nan<sup>1,2</sup>, CUI Jiewei<sup>1</sup>, WANG Juan<sup>1</sup>, LIANG Zhixin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>The 990th Hospital of Joint Logistics Support Force, Xinyang 464000, Henan Province, China

Corresponding author: LIANG Zhixin. Email: liangzx301@163.com

**Abstract:** Lung cancer is a malignant tumor with the highest morbidity and mortality in the world, which seriously endangers human health. At present, the pathological diagnosis of lung cancer mainly depends on the manual analysis of pathological slices, which is inefficient and subjective, resulting in a certain rate of misdiagnosis and missed diagnosis. In recent years, with the development of artificial intelligence and digital pathology, the promising application prospects of artificial intelligence in the pathological diagnosis of lung cancer emerge gradually. Artificial intelligence can integrate and analyze a large amount of information in a short time, which effectively improves the diagnosis efficiency of lung cancer, and there are also researches on predicting mutant genes of lung cancer, thus becoming a powerful auxiliary diagnostic tool for pathologists. This review mainly focuses on the application progress of artificial intelligence pathological diagnosis system in cytopathological diagnosis, histopathological diagnosis, and mutant gene prediction of lung cancer.

**Keywords:** artificial intelligence; lung cancer; digital pathological; diagnosis; prognosis; gene mutation

**Cited as:** Wang HN, Cui JW, Wang J, et al. Role of artificial intelligence pathological diagnosis system in diagnosis and prognosis prediction of lung cancer [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41 ( 10 )

肺癌是目前全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，严重影响人类身心健康。2018年全球癌症统计结果显示，肺癌病人占恶性肿瘤总人数的11.6%，死亡人数占所有恶性肿瘤致死人数的18.4%<sup>[1]</sup>。诊断恶性肿瘤的金标准是病理诊断，传统病理诊断需要病理医师在显微镜下逐个分析病

理切片，其诊断结果具有一定的主观性，诊断准确性与病理医师的水平直接相关；同时由于环境污染、人口老龄化等多种因素的影响，肿瘤病人日益增多，病理医师的负担越来越重，疲劳阅片现象经常发生<sup>[2-3]</sup>，导致一定的误诊率和漏诊率。如何及时、高效、准确的诊断肺癌，是关乎肺癌患者下一步治疗及预后判断的关键一步。近年来，随着人工智能和数字病理学的发展，医学界越来越认识到人工智能在辅助病理诊断中具有的重大临床及科研价值。人工智能在肺癌病理诊断的应用已成为当前研究热点。本文主要对人工智能在肺癌病理诊断中的应用进展进行综述。

**收稿日期：**2020-05-18

**基金项目：**北京市科技计划 (Z171100001717078)

Supported by the Beijing Municipal Science and Technology Project (Z171100001717078)

**作者简介：**王华南，男，学士，主治医师。研究方向：呼吸系统疾病诊断与治疗。Email: wanghn990@163.com

**通信作者：**梁志欣，男，博士，副主任医师，副教授，硕士生导师。Email: liangzx301@163.com

## 1 人工智能病理诊断系统概述

2016年“阿尔法狗(AlphaGo)”<sup>[4]</sup>以4:1击败职业围棋九段选手李世石(Lee Sedol),引起人们对人工智能(artificial intelligence, AI)的广泛关注。人工智能是研发用于模拟人类大脑学习并延伸人类能力的新型智能技术。人工智能的核心是机器学习,而深度学习(deep learning, DL)是机器学习的一个分支,深度学习技术目前被认为是用于图像分析的最先进技术<sup>[5]</sup>。最常用的深度学习模型是卷积神经网络(convolutional neural network, CNN),CNN从90年代开始应用于图像分析,是一种特别适用于解决图像分类问题的监督学习算法。

近年来兴起的数字病理学(digital pathology, DP),旨在用全切片扫描仪对病理切片进行数字化,以及对这些数字化的全切片图像进行分析,其核心技术是全切片成像(whole slide imaging, WSI)技术。FDA在2017年批准飞利浦全切片扫描仪进入市场用于病理切片的数字化,标志着迈向真正数字化病理道路上的一个重大转折点<sup>[6]</sup>。随着大数据技术、数字病理学的发展,以深度学习技术为代表的人工智能,已成功应用于病理图像识别,以辅助医学诊断,并表现出巨大的发展潜力。人工智能和数字病理学的组合<sup>[7]</sup>,称为人工智能病理诊断系统,国内有人将其称为“病理狗”<sup>[8]</sup>,它将改变病理诊断专家的工作方式,使广大患者受益,成为“病理学的第三次革命”<sup>[9]</sup>。在某些情况下,基于深度学习的人工智能在病理学图像的识别方面已经超过了经验丰富的病理学家。人工智能病理诊断系统的应用,已经有了许多成功的案例。例如,Xu等<sup>[10]</sup>开发了一个深层卷积神经网络(deep convolutional neural network, DCNN),对乳腺癌及大肠癌组织病理学图像中的上皮和间质区域进行分割和分类。Litjens等<sup>[11]</sup>研究了组织病理学检查的深度学习效果,并验证了其在前列腺癌识别和乳腺癌转移检测中的出色表现。Ertosun和Rubin<sup>[12]</sup>提出了一种使用深度学习的自动分级胶质瘤系统。

## 2 人工智能病理诊断系统在肺癌诊断中的应用进展

病理诊断分为细胞病理诊断和组织病理诊断,人工智能病理诊断系统在肺癌的细胞病理及组织病理诊断中均有应用的研究报道。

### 2.1 人工智能细胞病理诊断系统在肺癌诊断中的应用

细胞病理学是研究组织碎片、细胞群团、单个细胞的形态和结构以及细胞间比邻关系并探讨组织来源的一门科学。在肺癌诊断中,细胞病理学取材简便、快速,可用于肺癌的筛查或普查,

在痰液、支气管刷片及冲洗液中可以查找到肺部病变的癌前病变细胞或者癌细胞,为肺癌的早期诊断和早期治疗提供有力的依据。目前,已有人工智能细胞病理诊断系统应用于肺癌分类诊断的研究。

Teramoto等<sup>[13]</sup>使用深卷积神经网络DCNN开发了微观图像中的肺癌细胞病理自动分类模型,这是一种主要的深度学习技术。用于分类的DCNN由三个卷积层、三个池化层和两个全连接层组成。在进行的评估实验中,研究者使用原始数据库和图形处理单元对DCNN进行了训练。他们首先将显微图像裁剪并重新采样,获得分辨率为 $256 \times 256$ 像素的图像,为了防止过度拟合,又通过旋转、翻转和过滤对收集的图像进行增强,并利用三重交叉验证评估了其分类准确性。在获得的结果中,腺癌、鳞状细胞癌和小细胞癌的分类诊断准确率分别为89.0%、60.0%和70.3%,总准确率为71.1%,这与病理学家的诊断准确率相当。因此,作者表示,他们的方法有助于辅助细胞学检查在肺癌诊断中的应用。另一项研究,Teramoto等<sup>[14]</sup>开发了一种使用生成对抗网络(generative adversarial networks, GAN)自动生成细胞学图像的方法,目标是通过使用实际的和合成的细胞学图像及生成对抗网络来提高DCNN的分类准确率。该研究从原始显微图像中分割出补丁图像,并使用GAN及渐进生长的GANs(PGGAN)生成高分辨率图像,研究者用这些图像预先训练一个DCNN,并利用训练过的DCNN对良、恶性细胞的分类性能进行了评估。结果显示,他们对肺细胞的总体分类准确率为85.3%,与之前未使用GAN生成的图像进行预训练的研究相比,准确率提高了约4.3%。这些结果证实他们提出的方法在仅获得有限数据的情况下对于细胞学图像的分类是有效的。Zhang等<sup>[15]</sup>在“肺癌早期诊断立体定位仪”的基础上,研制了基于图像处理和人工神经网络的“肺癌早期细胞病理电脑诊断系统”(lung cancer diagnosing system, LCDS)。该研究选取512例经皮肺穿刺标本涂片,经LCDS检测判定为肺癌者389例,判定为正常细胞者36例,判定为核异型细胞者87例,该系统与病理专家的细胞病理诊断结果相比,470例符合,诊断总符合率达91.8%。接受手术治疗的362例中有307例术后病理确诊为肺癌,以术后组织病理诊断为标准,LCDS对肺癌检测诊断的敏感性为94.79%(291/307例),特异性为90.91%(50/55例),诊断准确性达94.20%(341/362例)。



以上研究表明,人工智能细胞病理诊断系统可以对肺癌细胞进行分类,且其诊断准确率与病理学家的诊断准确率相当,这将大大节约病理学家的时间,减轻病理医师工作负担,有效提高肺癌细胞病理学诊断效率,使病理学家集中精力研究疑难病例。

**2.2 人工智能组织病理诊断系统在肺癌诊断中的应用** 组织病理学检查即活体组织检查,简称活检,是指用局部切取、钳取、穿刺、搔刮和摘取等手术方法,从活体内获取病理组织进行病理检测的诊断方法。组织病理学检查是目前广为采用的诊断方法,对肿瘤良、恶性的鉴别具有确诊价值。腺癌和鳞状细胞癌是肺癌最常见的亚型,病理学切片的目测检查是目前病理学家评估肺部肿瘤分期和亚型的主要方法之一,人工阅片效率低,易出现疲劳阅片现象,人工智能组织病理诊断系统的应用,大大提升了肺癌的诊断效率。

在肺癌组织病理诊断中,已经证明人工智能可以对肺癌亚型准确分类,并能预测非小细胞肺癌患者的生存预后。Yu 及其同事<sup>[16]</sup>使用了来自癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)的 2 186 张肺腺癌和鳞状细胞癌患者的组织切片的全扫描图像和来自斯坦福组织芯片(tissue microarray, TMA)数据库的 294 张图像进行验证。他们使用图像分析软件提取了 9 879 个用于预测结果的形态学图像特征,用机器学习软件评估了这些图像,并开发了可以识别肿瘤细胞的分类器,以区分腺癌和鳞状细胞癌,并预测生存期。结果显示,分类器能够有效的区分恶性肿瘤和相邻健康组织(AUC=0.81),并且能够区分两种不同类型的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)(AUC > 0.75)。此外,它也能准确预测 I 期腺癌(log-rank 检验  $P=0.002\ 3$ )和鳞状细胞癌(log-rank 检验  $P=0.023$ )的长期生存。目前,传统的病理方法尚无法确定哪些 I 期 NSCLC 患者在手术后可能复发,而人工智能机器学习模型可以成功辅助预测。Luo 等<sup>[17]</sup>基于形态学特征开发了一个统计模型来预测肺癌患者的生存,他们从癌症基因组图谱数据集中下载 523 例肺腺癌和 511 例鳞状细胞癌患者的病理图像,提取了 943 个特征,运用此模型进行分析。预测模型是从训练集开发的,并分别在独立的肺腺癌和鳞状细胞癌的测试集中进行了验证。结果表明,基于数字病理成像的人工智能可以预测肺癌患者的预后。Coudray 等<sup>[18]</sup>对从癌症基因组图谱获得的全部切片图像训练出了一个深层卷

积神经网络,该网络可以准确和自动地将肺组织病理图像分类为腺癌、鳞状细胞癌和正常肺组织,其结果与病理学家的分析结果一致,平均曲线下面积(AUC)为 0.97。他们的模型在冷冻组织、福尔马林固定石蜡包埋组织和活检组织的独立数据集上得到了验证。以上研究显示,人工智能通过对数字病理组织切片的分析,可以帮助病理学家迅速判断肺癌类型,并预测患者的预后,显著提高了肺癌的诊断效率,明显减少了误诊率及漏诊率,大幅减轻了病理工作者的工作负担。

**2.3 人工智能组织病理诊断系统在预测肺癌突变基因中的应用** 目前,用于疾病诊断的基因突变检测较少。2015 年美国甲状腺协会发布的关于甲状腺结节分子谱在外科手术中的应用的声明<sup>[19]</sup>指出,BRAF-V600E 突变对于甲状腺乳头状癌的诊断具有关键作用,术前细针穿刺细胞学标本进行基因诊断可用于甲状腺结节良恶性的鉴别,有研究<sup>[20]</sup>报道,BRAF-V600E 基因检测判断甲状腺良恶性结节的敏感性和特异性分别为 72.6% 和 100%。而对于包括肺癌的大多数癌症,基因检测目前大多仍限于疾病的靶向治疗或预后判断。

目前,已有针对肺癌特定基因突变的多种靶向药物问世,对于伴有基因突变的肺癌患者,可以使用具有针对性的靶向药物对基因进行阻断,以控制肿瘤继续增长<sup>[21-22]</sup>,因此基因突变的检测是当今肺癌常规且重要的治疗及判断预后的方法之一。已有研究证明,人工智能可以帮助检测肺癌突变基因。Coudray 等<sup>[18]</sup>推测某些基因突变会改变全切片图像上肺癌肿瘤细胞的排布,因而他们对腺癌中最常见的 10 个突变基因通过训练神经网络进行了预测,结果发现其中的六个(STK11、EGFR、FAT1、SETBP1、KRAS、TP53)可以通过病理图像进行预测,其准确率为 73.3% ~ 85.6%。该发现表明深度学习模型可以帮助病理学家快速检测肺癌突变基因。另外一项研究,Wang 等<sup>[23]</sup>选取南京军区总医院病理科 50 例肺腺癌病理切片,其中包含表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变 21 例和 EGFR 基因未突变 29 例,运用条件生成对抗网络(conditional generative adversarial networks, CGAN)<sup>[24]</sup>分割癌变上皮组织内的细胞核,构建有效的病理组学特征以描述肺部肿瘤,从而运用支持向量机(support vector machine, SVM)<sup>[25]</sup>分类器构建 EGFR 基因突变风险预测模型。实验结果表明,他们构建的 EGFR 基因突变风险预测模型的曲线下面积(AUC)

在测试集上可达 72.4%，准确率为 70.8%，提示 EGFR 基因突变与肺腺癌全扫描组织病理图像中的组织形态学特征密切相关，证明了从全扫描组织病理图像中预测 EGFR 基因突变的可行性。这些研究说明，人工智能组织病理诊断系统有可能可以帮助病理学家快速检测肺癌突变基因，便于指导患者尽早开始靶向药物治疗，以提高治疗效果，改善患者预后。

目前，指导肺癌靶向治疗的基因检测大多依赖于组织活检标本，相对于传统组织病理学，液体活检是一类新兴的病理检测技术。液体活检以血液、尿液、痰液等液体样本中的肿瘤循环细胞 (circulating tumor cell, CTC)、肿瘤循环 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)、小 RNA (microRNA, miRNA) 以及外泌体 (exosome) 等为检测目标，通过荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH)、二代测序 (next generation sequencing, NGS) 等技术获取肿瘤基因突变等相关信息，以指导临床治疗和预后判断，液体活检技术由于其无创、取材方便、操作风险低以及避免局部取样偏差从而获取肿瘤组织的全面信息等优势成为当前研究热点。随着人工智能的发展以及拉曼光谱等新兴检测技术的进步，人工智能病理诊断系统在液体活检中的应用将会大大提高肺癌基因检测的准确率和效率。

### 3 人工智能在肺癌病理诊断的局限性和未来展望

人工智能病理诊断系统在肺癌中的应用，不但提高了病理工作者的工作效率，且具有良好的稳定性，能发现人肉眼镜下不易察觉的细节，有效降低了漏诊率及误诊率。然而现阶段人工智能病理诊断进展大多还停留在实验室研究阶段，未能真正进入临床，其局限性表现在：1) 数据质量问题。目前，标本处理、切片染色及图像标注尚未形成标准化流程，用于人工智能训练的数据量不足，影响诊断的可靠性；2) 数据整合问题。目前，人工智能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；3) 法律责任界定问题。单独应用人工智能发生医疗错误时责任的界定亟待相关法律法规的出台。

目前，大多数人工智能在肺癌病理学方面的研究仍然集中在肿瘤的检测和分级上。然而，随着人工智能及数字病理技术的进步，人工智能在肺癌病理诊断领域中的应用，正逐步扩展至与临床特征密切结合的疾病严重程度评估和预后预测

方面，同时在新兴的液体活检相关技术领域也具有巨大发展前景。随着越来越多的经验丰富的病理学家们参与到人工智能的肺癌病理图像标注工作中，我们相信，整合临床数据、遗传数据和形态数据的人工智能病理诊断系统在肺癌的精准病理诊断中将发挥更大的作用。

### 参考文献

- 1 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.
- 2 Gurcan MN, Boucheron LE, Can A, et al. Histopathological image analysis : a review [ J ]. IEEE Rev Biomed Eng, 2009, 2 : 147-171.
- 3 Webster JD, Dunstan RW. Whole-slide imaging and automated image analysis : considerations and opportunities in the practice of pathology [ J ]. Vet Pathol, 2014, 51 ( 1 ): 211-223.
- 4 Silver D, Huang A, Maddison CJ, et al. Mastering the game of Go with deep neural networks and tree search [ J ]. Nature, 2016, 529 ( 7587 ): 484-489.
- 5 Russakovsky O, Deng J, Su H, et al. ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge [ J ]. Int J Comput Vis, 2015, 115 ( 3 ): 211-252.
- 6 FDA allows marketing of first whole slide imaging system for digital pathology [ EB/OL ]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-allows-marketing-first-whole-slide-imaging-system-digital-pathology>.
- 7 Hamilton PW, Bankhead P, Wang Y, et al. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research [ J ]. Methods, 2014, 70 ( 1 ): 59-73.
- 8 许燕, 汤烨, 闫雯, 等. 病理人工智能的现状和展望 [ J ]. 中华病理学杂志, 2017, 46 ( 9 ): 593-595.
- 9 Salto-Tellez M, Maxwell P, Hamilton P. Artificial intelligence—the third revolution in pathology [ J ]. Histopathology, 2019, 74 ( 3 ): 372-376.
- 10 Xu J, Luo X, Wang G, et al. A Deep Convolutional Neural Network for segmenting and classifying epithelial and stromal regions in histopathological images [ J ]. Neurocomputing, 2016, 191 : 214-223.
- 11 Litjens G, S á nchez CI, Timofeeva N, et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis [ J ]. Sci Rep, 2016, 6 : 26286.
- 12 Ertosun MG, Rubin DL. Automated Grading of Gliomas using Deep Learning in Digital Pathology Images : A modular approach with ensemble of convolutional neural networks [ J ]. AMIA Annu Symp Proc, 2015, 2015 : 1899-1908.
- 13 Teramoto A, Tsukamoto T, Kiriya Y, et al. Automated Classification of Lung Cancer Types from Cytological Images Using Deep Convolutional Neural Networks [ J/OL ]. <https://doi.org/10.1155/2017/4067832>.
- 14 Teramoto A, Tsukamoto T, Yamada A, et al. Deep learning approach to classification of lung cytological images : Two-step training using actual and synthesized images by progressive growing of generative adversarial networks [ J ]. PLoS One, 2020, 15 ( 3 ): e0229951.
- 15 张纓, 叶玉坤, 汪栋, 等. 图像处理和人工神经网络在肺癌细胞病理诊断中的应用 [ J ]. 中华胸心血管外科杂志, 2005, 21 ( 4 ): 238-240.
- 16 Yu KH, Zhang C, Berry GJ, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image

- features [ J ] . Nat Commun, 2016, 7 : 12474.
- 17 Luo X, Zang X, Yang L, et al. Comprehensive Computational Pathological Image Analysis Predicts Lung Cancer Prognosis [ J ] . J Thorac Oncol, 2017, 12 ( 3 ) : 501-509.
- 18 Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning [ J ] . Nat Med, 2018, 24 ( 10 ) : 1559-1567.
- 19 Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, et al. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules : Current Impact on Perioperative Decision Making [ J ] . Thyroid, 2015, 25 ( 7 ) : 760-768.
- 20 李晓峰, 刘希, 汪园园, 等. BRAF-V600E 突变检测在 B 超引导下甲状腺细针穿刺标本中的应用及意义 [ J ] . 临床与病理杂志, 2020, 40 ( 2 ) : 381-387.
- 21 Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer : current standards and the promise of the future [ J ] . Transl Lung Cancer Res, 2015, 4 ( 1 ) : 36-54.
- 22 Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response [ J ] . Nature, 2013, 501 ( 7467 ) : 346-354.
- 23 王荃, 沈勤, 张泽林, 等. 基于深度学习和组织形态分析的肺癌基因突变预测 [ J ] . 生物医学工程学杂志, 2020, 37 ( 1 ) : 10-18.
- 24 Isola P, Zhu J, Zhou T, et al. Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Networks [ C ] //2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition ( CVPR ) . 2017.
- 25 Furey TS, Cristianini N, Duffy N, et al. Support vector machine classification and validation of cancer tissue samples using microarray expression data [ J ] . Bioinformatics, 2000, 16 ( 10 ) : 906-914.