

深度学习在病理图像分析中的应用

——观 2020 至 2023 文献后的综述文献

组员：

王蕊 龚湖洋 冯建钢 杨立兆

摘要

随着人工智能和深度学习的发展,越来越多的病理图像分析研究采用了深度学习方法。本文通过对 2020 至 2023 年的文献进行综述,探讨了深度学习在病理图像分析中的应用。文章总结了目前病理图像分析领域中采用深度学习方法进行图像处理的研究进展,包括训练集的构建、模型的设计和优化,以及对病理图像进行分割、分类、诊断等方面的研究。

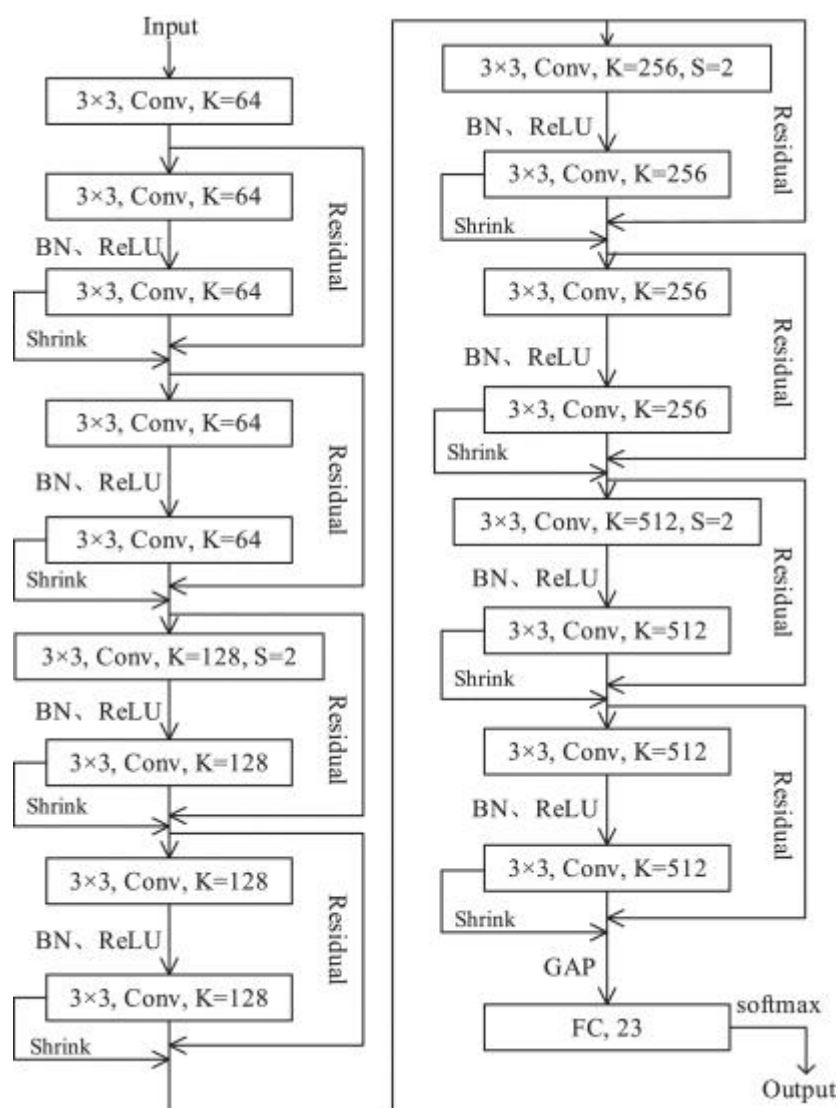
介绍

病理图像分析在临床诊断和治疗中扮演着重要角色。传统的病理图像分析方法主要依赖于医生的经验和判断,难以满足精度和效率的要求。而随着深度学习的发展,越来越多的病理图像分析研究采用了深度学习方法。近年来,研究者们将深度学习应用于病理图像分析中,取得了显著的研究进展。

方法

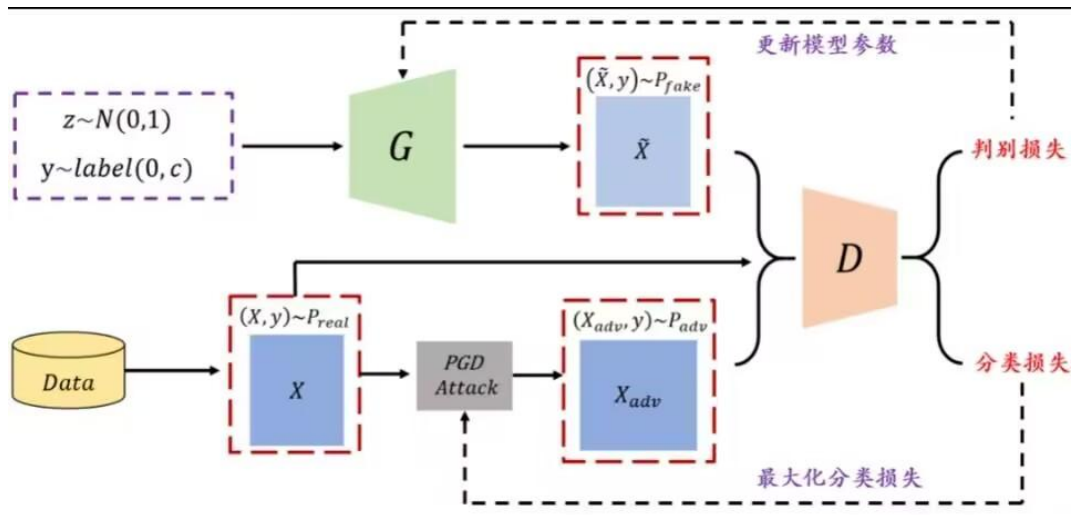
在研究病理图像分析中,近年来深度学习成为了一种十分有用的工具。一些研究表明,结合近红外(NIR)成像和深度学习技术可以提高病理图像分析的准确性。一些深度学习模型比如卷积神经网络(CNN)和循环神经网络(RNN)等也被用于病理图像分析中。下面将详细介绍一些重点方法:

1、卷积神经网络



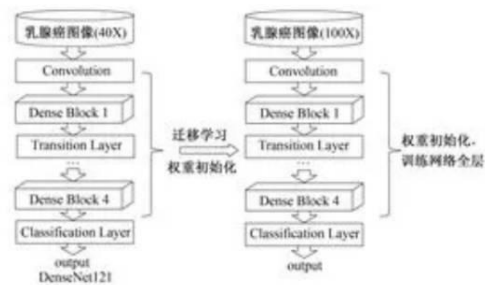
卷积神经网络（CNN）是深度学习中最常见的一种网络结构，它在病理图像的分割、分类和检测等任务中得到了广泛应用。例如，在肺癌病理图像中，CNN 可以识别细胞的形态和组织结构，并将其分为恶性和良性细胞。在结直肠癌的病理图像分析中，CNN 可以通过识别不同的组织类型来分割出肿瘤区域。

2、生成对抗网络



生成对抗网络（GAN）是另一种深度学习技术，它可以用于生成具有高度相似性的图像，这些图像可以用于增加病理图像的数据量。例如，在乳腺癌的病理图像分析中，GAN 可以生成具有类似于真实乳腺癌图像的图像，从而提高算法的准确性。

3、迁移学习



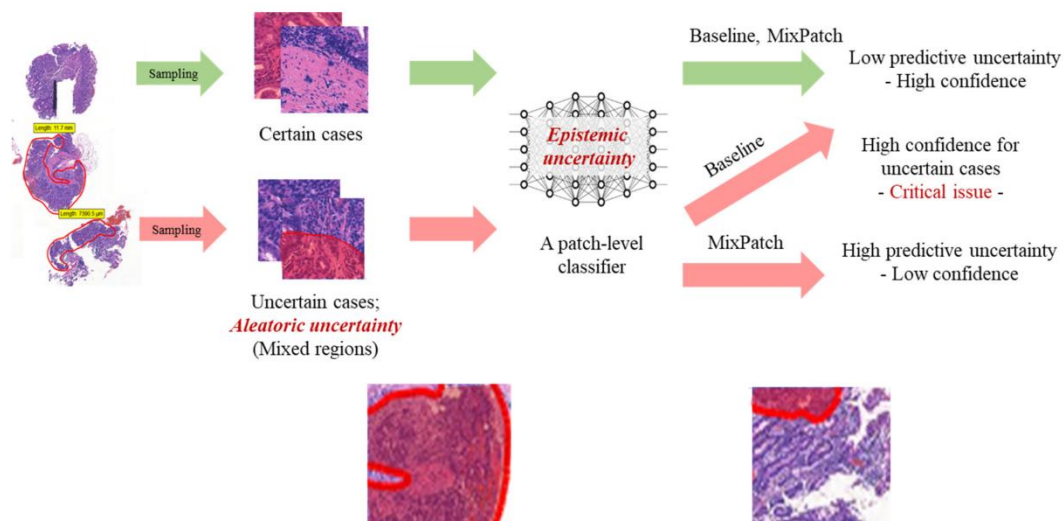
由于深度学习需要大量的标记数据，因此在病理图像分析中，标记数据的获取成为了一个瓶颈。迁移学习可以通过将已经训练好的模型应用于新的领域，从而减少标记数据的需求。例如，在结直肠癌的病理图像分析中，迁移学习可以将已经训练好的神经网络应用于肝癌的分析中。

4、深度残差学习网络模型

在 A Classification Method of Breast Pathological Image Based on Residual Learning 一文中作者对乳腺病理图像的分析使用了深度残差学习网络模型。

文中由于批量标准化可以减少偏差在数据流向深度网络的过程中加快了网络的训练过程。因此，所有卷积层之后是批量归一化换句话说，卷积层输出的所有特征图使用批处理规范化方法进行规范化，然后使用激活函数激活进行非线性化。只有整个网络中的前两个卷积层池化操作以减小数据的大小。靠近输出层，最后一个残差单元的输出特征图进入第一个完全连接的层该完全连接层中的神经元被设置为 128。为了降低过拟合的风险，在第一层之后添加 Dropout 层完全连接层，并将损耗率设置为 0.5。在训练过程中，第一个完全连接的层将随机使一些神经元睡眠。阻止他们参与在本轮参数更新中。使用 SoftMax 激活函数来预测最后一个特征图，并使用预测的值作为输出。

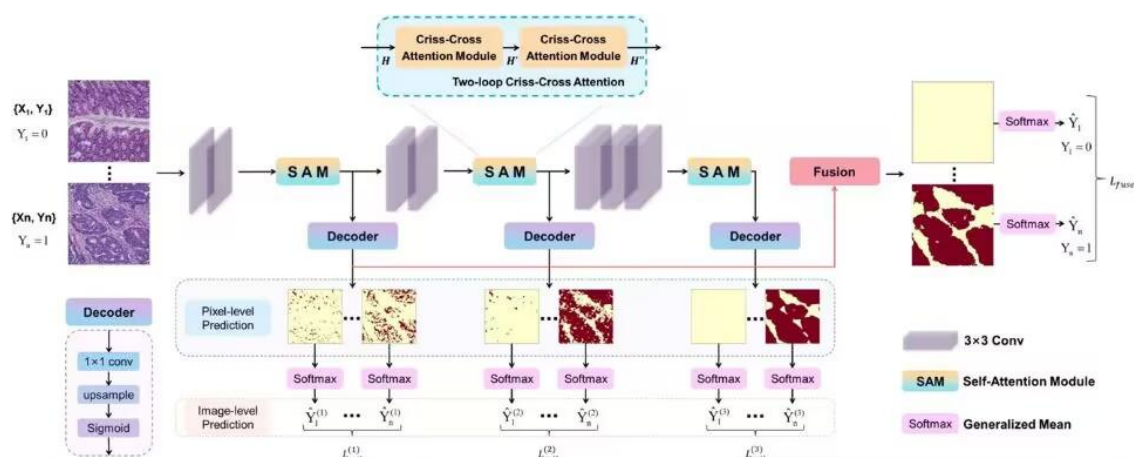
5、MixPatch



	Certain cases		Uncertain cases	
	Baseline	MixPatch	Baseline	MixPatch
If a model is correct [Normal, Abnormal]	[0,1]	[0,1]	[0,1]	[0.45,0.55]
If a model is incorrect [Normal, Abnormal]	[1,0] Overconfidence for incorrect output	[0.55,0.45] Better performance by MixPatch	[1,0] Overconfidence - Critical issue	[0.55,0.45] Overconfidence reduced by MixPatch

一种用于组织病理学图像分类的新方法，基于卷积神经网络的图像处理已被积极应用于组织病理学分析，实现癌变肿瘤的自动检测和分类。然而，基于卷积神经网络的分类器对标签的预测往往过于自信，这在医学领域成为一个严重的问题。**MixPatch** 是一种新的训练方法，它为每个小批生成并使用一个新的子训练数据集，该数据集由混合补丁及其预定义的真实值标签组成，混合斑块是使用病理学家确认的小尺寸干净斑块生成的，而它们的真实标签是使用基于比例的软标记方法定义的。这种方法能够通过专门解决预测不确定性问题来改进基于卷积神经网络的分类器，并检查其在组织病理学图像分析背景下提高诊断性能的有效性。

6. 带有自我注意的弱监督组织病理学图像分割



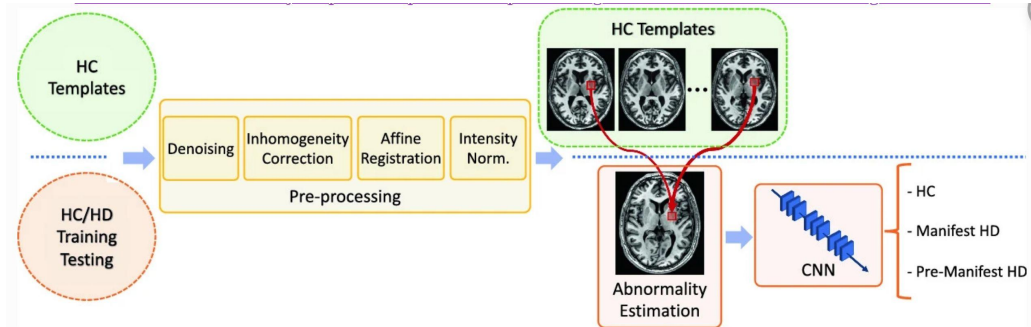
组织病理学图像像素级的精确分割在数字病理工作流程中起着至关重要的作用。弱监督组织病理学图像分割方法的发展将病理学家从耗时和劳动密集型的工作中解放出来，为全玻片组织病理学图像的进一步自动化定量分析提供了可能。多实例学习(MIL)作为一种有效的弱监督方法，在组织病理图像处理中取得了巨大的成功。

通过将像素作为实例，可以将组织病理学图像分割任务转化为 MIL 中的实例预测任务，但 MIL 中实例之间缺乏关系限制了分割性能的进一步提高。因此，一种新的弱监督方法，称

为 SA-MIL 应运而生，用于组织病理学图像的像素级分割。SA-MIL 在 MIL 框架中引入了一种自我关注机制，它可以捕获所有实例之间的全局相关性。该方法通过自注意模块(SAMs)将自注意机制整合到 MIL 中，该模块自适应地从全图像依赖中捕获上下文信息。MIL 中独立实例之间的关系，具有更好的可解释性，极大地促进了分割结果。

7、基于补丁的方法

基于补丁的方法是一种解决组织病理学图像多尺度问题的方法，它将大的图像切分成小的图像块（也称为补丁），然后分别送入深度学习模型进行训练和预测。这种方法可以充分利用图像的局部信息，并且可以处理任意大小的图像，而不会受到计算资源限制。



同时，由于组织病理学图像中的病理区域往往与正常区域大小不一，因此基于补丁的方法可以灵活地处理不同大小的病理区域。基于补丁的方法通常包括两个阶段：训练和预测。在训练阶段，深度学习模型接受小的图像块作为输入，通过反向传播来更新网络权重。在预测阶段，整个图像被切分成多个补丁，每个补丁被送入深度学习模型中进行预测，最后将预测结果进行拼接得到整个图像的预测结果。

基于补丁的方法可以进一步扩展为多尺度和多任务学习，例如，在训练阶段，可以将不同尺度的图像块作为输入，以增强模型对多尺度信息的理解能力。在预测阶段，可以使用多个深度学习模型进行多任务学习，以同时预测不同的病理学信息，如病变类型、病变分级和转移概率等。

8、mc-vit

Figure 3

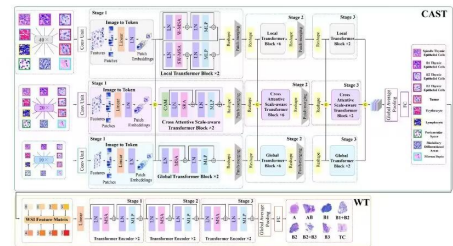


FIGURE 3 The architecture of the proposed multi-path cross-scale vision transformer (MC-ViT), which consists of the cross attentive scale-aware transformer (CAST) for pathological information classification and the WSIs transformer (WT) for thymoma typing.

MC-ViT（Monte Carlo Vision Transformer）是一种基于视觉 Transformer（ViT）的新型卷积神经网络架构，具有 Monte Carlo（MC）采样机制，用于图像分类任务。相比于传统的 ViT，MC-ViT 的主要改进在于引入 MC 采样机制，以增加模型的不确定性和鲁棒性，从而提高模型的泛化性能。

具体而言，MC-ViT 通过对输入图像进行多次不同的随机旋转和翻转来生成不同的样本，然后在这些样本上进行多次预测并计算平均预测概率来获取最终输出，这样可以减少因输入

数据的微小变化而引起的模型预测差异，并增加对噪声和不确定性的鲁棒性。MC-ViT 在多个图像分类基准数据集上进行了测试，并取得了与当前最先进的模型相媲美的性能。

9、SS-MIL（无监督学习）

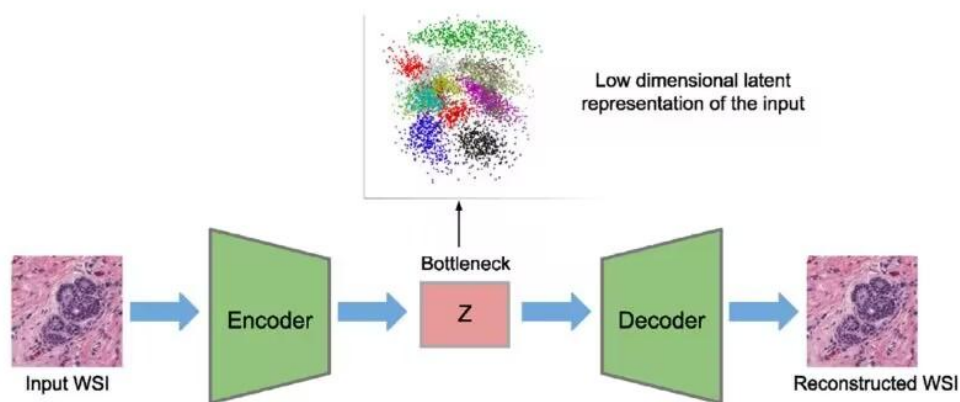


Fig. 5. An overview of unsupervised learning models.

SS-MIL (Spatial Sparse Multiple Instance Learning) 是一种用于组织病理学图像分类的深度学习方法。与传统的 MIL 方法不同，SS-MIL 将 MIL 扩展到了空间维度，可以处理包含空间信息的图像数据。

SS-MIL 方法基于卷积神经网络 (CNN) 和空间稀疏性约束进行图像分类。该方法将每个组织病理学图像划分为多个小区域，称为图像块。然后，针对每个图像块，使用 CNN 提取其特征，并将其表示为一个向量。接下来，通过空间稀疏性约束，选择一些关键图像块来表示整个图像。

最后，将这些关键图像块的表示向量作为整个图像的特征向量进行分类。

与传统的 MIL 方法相比，SS-MIL 可以更好地捕捉组织病理学图像中的局部特征和空间信息，从而提高了分类的准确性和鲁棒性。

此外，由于空间稀疏性约束的使用，SS-MIL 方法可以在仅使用有限数量的图像块时实现高效的图像分类。SS-MIL 方法已经在多项实验中得到了验证，表明其在组织病理学图像分类方面的性能优于传统的 MIL 方法和其他深度学习方法。

近年来，许多研究都使用深度学习技术进行病理图像的分割、诊断和预测。

例如，一些学者使用了卷积神经网络和递归神经网络来提高磁共振成像的分割和诊断精度。此外，有研究者还探索了使用生成对抗网络(GAN)和卷积自编码器(CAE)等深度学习模型进行病理图像分析的方法。

面临的挑战和未来发展方向

1、病理医学图像的准确和自动分类一直是 DL 中最重要的挑战之

一。

可能的研究方向:集成学习和嵌入式融合模型比其他集成方法表现出更好的性能。此外,具有模型融合的 CNN 是精确的特征提取和组织病理学图像分类的强大工具。采用在线相互知识转移策略作为嵌入 CNN 的融合策略的建议可能对其他类型的乳腺癌检测有希望。

2、模型可解释性

深度学习模型通常被视为黑盒子,难以解释其决策过程。在病理图像分析中,模型的可解释性非常重要,因为医生需要了解模型是如何做出决策的。因此,研究人员需要探索如何提高深度学习模型的可解释性,例如使用可视化技术和解释性机器学习方法。

3、数据收集和管理

虽然越来越多的病理图像数据被数字化,但这些数据通常来自不同的医疗机构和国家,因此数据的质量和一致性可能存在差异。收集和管理大量的病理图像数据需要投入大量的人力和资源,因此研究人员需要寻找更加高效和经济的数据收集和管理方法。

4、数据隐私和安全性问题

由于病理图像包含患者的个人身体信息,因此数据隐私和安全性一直是病理图像分析中的重要问题。在未来,随着越来越多的病理图像数据被数字化并在互联网上共享,保护患者数据的隐私和安全性将成为更加紧迫的问题。研究人员需要采取措施来保护数据隐私,例如采用匿名化技术和数据加密技术等。

5、数据量和标注质量

数据量和标注质量是深度学习模型性能的关键因素,因为深度学习模型需要大量的标注数据来训练,并且标注数据的质量对模型的准确性和可靠性有重要影响。目前,尽管已经有多个公开可用的数据集,如 Camelyon16 和 CAMELYON17 数据集,但数据集中的数据量和标注质量仍然存在局限性。因此,如何解决数据量和标注质量的问题是未来深度学习在组织病理学图像分析中的一个重要研究方向。

6、组织病理学图像具有多尺度、多样性、复杂性和噪声等特点

在组织病理学图像中,细胞和组织的大小、形状、结构和颜色等特征具有很大的变化范围。因此,深度学习模型需要具备对多尺度特征的敏感性和适应性。

同时,由于组织病理学图像中存在着大量的噪声和伪影,深度学习模型需要具有一定的抗干扰能力,以避免对这些噪声和伪影的过度拟合。

此外,如何在处理多种类型的组织病理学图像时充分考虑其多样性,从而提高模型的泛化能力和可靠性,也是一个值得研究的方向。

为了解决这些挑战,研究人员提出了一系列的解决方案。例如,多尺度方法可以通过将输入图像分解为不同的尺度来充分利用图像的多尺度特征。同时,深度学习模型的正则化方法、数据增强方法和噪声过滤方法可以有效地提高模型的泛化能力和抗干扰能力。此外,研究人员还可以设计更加高效、灵活和鲁棒的深度学习模型,以应对组织病理学图像中的多样性和复杂性。

未来的发展方向包括:

数据增强技术: 通过数据增强技术,可以增加数据集的多样性和数量,提高神经网络的分类准确度。

模型可解释性研究: 通过可解释性方法研究深度学习模型的决策过程,提高模型的可解释性,便于医生理解和使用。

迁移学习技术: 通过迁移学习技术,将已经训练好的模型应用到新的数据集中,提高模型的泛化能力。

多模态信息融合: 将病理图像与其他医学信息进行融合,如病人的临床表现、生理指标等,提高模型的分类准确度和泛化能力。

总的来说,需要进一步改进深度学习模型,提高病理图像分析的准确性和稳定性;结合多模态的数据源,综合利用不同成像技术所得数据;开发更加高效的算法和工具,为医疗诊断提供更加便捷的服务;研究基于深度学习的病理图像分析技术在临床上的应用,探索它在病理诊断、治疗和预后评估等方面的作用。

结论

深度学习技术在病理图像分析中的应用已经取得了许多成果,不仅提高了病理图像分析的准确性和效率,也为医疗诊断提供了新的工具和方法。未来,深度学习技术将继续在病理图像分析领域发挥重要作用,为医疗诊断和治疗提供更加精准、高效的服务。

Reference:

- [1] S. Fremond, V. H. Koelzer, N. Horeweg, and T. Bosse, "The evolving role of morphology in endometrial cancer diagnostics: From histopathology and molecular testing towards integrative data analysis by deep learning," *Frontiers in Oncology*, vol. 12. Frontiers Media S.A., Aug. 18, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.928977.
- [2] J. Kweon, J. Yoo, S. Kim, J. Won, and S. Kwon, "A Novel Method Based on GAN Using a Segmentation Module for Oligodendroglioma Pathological Image Generation," *Sensors*, vol. 22,

no. 10, May 2022, doi: 10.3390/s22103960.

- [3] K. Faust *et al.*, "Integrating morphologic and molecular histopathological features through whole slide image registration and deep learning," *Neurooncol Adv*, vol. 4, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.1093/noajnl/vdac001.
- [4] T. Rai *et al.*, "Deep learning for necrosis detection using canine perivascular wall tumour whole slide images," *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-13928-1.
- [5] H. Li *et al.*, "Deep Learning-Based Pathology Image Analysis Enhances Magee Feature Correlation With Oncotype DX Breast Recurrence Score," *Front Med (Lausanne)*, vol. 9, Jun. 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.886763.
- [6] M. R. Bhuiyan and J. Abdullah, "Detection on Cell Cancer Using the Deep Transfer Learning and Histogram Based Image Focus Quality Assessment," *Sensors*, vol. 22, no. 18, Sep. 2022, doi: 10.3390/s22187007.
- [7] K. Mariam *et al.*, "On Smart Gaze Based Annotation of Histopathology Images for Training of Deep Convolutional Neural Networks," *IEEE J Biomed Health Inform*, vol. 26, no. 7, pp. 3025–3036, Jul. 2022, doi: 10.1109/JBHI.2022.3148944.
- [8] H. Yu *et al.*, "Artificial intelligence based liver portal tract region identification and quantification with transplant biopsy whole-slide images," *Comput Biol Med*, vol. 150, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.compbimed.2022.106089.
- [9] P. Lou *et al.*, "HistoML, a markup language for representation and exchange of histopathological features in pathology images," *Sci Data*, vol. 9, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41597-022-01505-0.
- [10] T. S. Sheikh, J. Y. Kim, J. Shim, and M. Cho, "Unsupervised Learning Based on Multiple Descriptors for WSIs Diagnosis," *Diagnostics*, vol. 12, no. 6, Jun. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12061480.
- [11] J. M. Dolezal *et al.*, "Uncertainty-informed deep learning models enable high-confidence predictions for digital histopathology," *Nat Commun*, vol. 13, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41467-022-34025-x.
- [12] S. Bhattacharjee *et al.*, "Cluster analysis of cell nuclei in h&e-stained histological sections of prostate cancer and classification based on traditional and modern artificial intelligence techniques," *Diagnostics*, vol. 12, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12010015.
- [13] J. M. Dolezal *et al.*, "Uncertainty-informed deep learning models enable high-confidence predictions for digital histopathology," *Nat Commun*, vol. 13, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41467-022-34025-x.
- [14] H. Zhang *et al.*, "MC-ViT: Multi-path cross-scale vision transformer for thymoma histopathology whole slide image typing," *Front Oncol*, vol. 12, Oct. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.925903.
- [15] N. Kanwal, F. Perez-Bueno, A. Schmidt, K. Engan, and R. Molina, "The Devil is in the Details: Whole Slide Image Acquisition and Processing for Artifacts Detection, Color Variation, and Data Augmentation: A Review," *IEEE Access*, vol. 10, pp. 58821–58844, 2022, doi: 10.1109/ACCESS.2022.3176091.
- [16] A. Su *et al.*, "A deep learning model for molecular label transfer that enables cancer cell identification from histopathology images," *NPJ Precis Oncol*, vol. 6, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41698-022-00252-0.
- [17] B. Á. Pataki *et al.*, "HunCRC: annotated pathological slides to enhance deep learning applications in colorectal cancer screening," *Sci Data*, vol. 9, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41597-022-01450-y.

- [18] S. Kosaraju, J. Park, H. Lee, J. W. Yang, and M. Kang, "Deep learning-based framework for slide-based histopathological image analysis," *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-23166-0.
- [19] Y. Wu *et al.*, "Recent Advances of Deep Learning for Computational Histopathology: Principles and Applications," *Cancers*, vol. 14, no. 5. MDPI, Mar. 01, 2022. doi: 10.3390/cancers14051199.
- [20] W. Barrios *et al.*, "Bladder cancer prognosis using deep neural networks and histopathology images," *J Pathol Inform*, vol. 13, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.jpi.2022.100135.
- [21] M. D'Amato, P. Szostak, and B. Torben-Nielsen, "A Comparison Between Single- and Multi-Scale Approaches for Classification of Histopathology Images," *Front Public Health*, vol. 10, Jul. 2022, doi: 10.3389/fpubh.2022.892658.
- [22] T. E. Tavalara, M. N. Gurcan, and M. K. K. Niazi, "Contrastive Multiple Instance Learning: An Unsupervised Framework for Learning Slide-Level Representations of Whole Slide Histopathology Images without Labels," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 23, Dec. 2022, doi: 10.3390/cancers14235778.