

# 肿瘤组织病理图像定量分析在腹膜假黏液瘤中的研究进展

马茹<sup>a</sup>, 闫凤彩<sup>b</sup>, 李鑫宝<sup>a</sup>, 林育林<sup>a</sup>, 李雁<sup>a,b</sup>

(首都医科大学附属北京世纪坛医院 a. 腹膜肿瘤外科, b. 病理科, 北京 100038)

中图分类号: R735.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2020)23-4643-07

**摘要:**腹膜假黏液瘤(PMP)是一种罕见的临床肿瘤综合征,早期诊断困难,手术切除为主要治疗手段,但手术后极易复发,准确的病理组织学分型有助于评估肿瘤生物学行为、辅助治疗决策、判断临床预后。数字病理的兴起,推动了肿瘤病理学由定性诊断向计算机辅助的定量诊断发展,肿瘤组织学图像分析由病理医师的选择性分析向全切片扫描的自动化分析发展,逐步实现全切片扫描、全景信息获取、全维度病理信息挖掘、全流程人工智能解读,构建了全新的精准病理诊断平台,已在乳腺癌、结直肠癌等肿瘤病理诊断中进行成功尝试。PMP的病理图像分析相关研究起步较晚,目前仍处于半定量阶段,技术方法简单粗糙,核心算法仍待探索。亟须建立计算机辅助的PMP病理图像定量分析,以降低病理医生的阅片负担并提高诊断准确性,有效提高病理学诊断对PMP预后的预测价值。

**关键词:**腹膜假黏液瘤;肿瘤组织病理图像;定量分析;计算机辅助诊断

## Progress in Study of Quantitative Imaging Analysis of Tumor Histopathology of Pseudomyxoma Peritonei

MA Ru<sup>a</sup>, YAN Fengcai<sup>b</sup>, LI Xincun<sup>a</sup>, LIN Yulin<sup>a</sup>, LI Yan<sup>a,b</sup>

a. Department of Peritoneal Cancer Surgery, b. Department of Pathology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: LI Yan, Email: liyansd2@163.com

**Abstract:** As a rare clinical cancer syndrome, pseudomyxoma peritonei (PMP) is difficult to diagnose at early stage. The main treatment is surgical resection, but it is very easy to relapse after surgery. Accurate pathological classification is essential for evaluating tumor biological behavior, assisting treatment decision-making, and predicting clinical prognosis. The rise of digital pathology has promoted the changes of tumor pathology from qualitative diagnosis to computer aided quantitative diagnosis. As a result, tumor histopathology image analysis developed from pathologists' selective analysis to automated analysis based on whole slide imaging, gradually realized full slice scanning, access to panoramic information, full dimension exploration of pathological information and the whole process of artificial intelligence, building a new platform for the accurate pathological diagnosis, which has achieved successful attempt in breast cancer, colorectal cancer etc. However, the study of pathological image analysis of PMP has been slow and is still at the semi-quantitative stage. The technical method is simple and crude, while the core algorithm still needs to be explored. It is urgent to establish computer-aided quantitative analysis of pathological images, so as to reduce the burden of reading and improve the diagnostic accuracy of the pathologists, and effectively improve the prognostic value of pathological diagnosis for PMP.

**Key words:** Pseudomyxoma peritonei; Histopathological images of tumor tissues; Quantitative analysis; Computer-aided diagnosis

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.23.012

**基金项目:**北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20180701);北京市科技计划课题(Z161100000516077);北京市优秀人才培养资助集体项目(2017400003235J007);北京市自然科学基金(7172108);北京市卫生与健康科技成果和适宜技术推广项目(2018-TG-27)

通信作者:李雁, Email: liyansd2@163.com

腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei, PMP)是一种以黏液性肿瘤细胞产生的黏液在腹腔内积聚、再分布为特征的恶性临床综合征,典型临床表现为黏液性腹水、腹膜种植、网膜饼和卵巢受累。PMP主要源自阑尾黏液性肿瘤,其机制为肿瘤阻塞阑尾腔、黏液持续聚集导致阑尾破裂穿孔,含有瘤细胞的黏液释放入腹腔,沿两侧结肠旁沟再播散至全腹腔;也有少部分是来源于卵巢、胃、结肠等腹腔内器官的原发性黏液性肿瘤<sup>[1]</sup>。PMP的整体发病率为(2~4)/100万,男女比例为1:1.2~3.4,年龄为43~63岁,肿瘤细胞减灭术+腹腔热灌注化疗是目前的标准治疗方案,可显著延长患者生存期<sup>[2-3]</sup>。作为一种罕见的临床肿瘤综合征,PMP早期诊断困难,且认识参差不齐,极易引起漏诊、误诊,进而延误最佳治疗时机。提高PMP诊断的准确性有助于更好地评估疾病进展及预后情况,从而为患者提供更合理的治疗方案。

PMP的病理组织学分型和分级对疾病评估至关重要。目前国际公认的PMP组织病理学分类主要依据肿瘤细胞的数量及癌巢形态、细胞异型性、核分裂象及侵犯周围形式等方面<sup>[4]</sup>,目前处于基于经验的定性阶段,肿瘤病理诊断的准确性高度依赖于病理特征、病理医师经验水平以及视觉搜索过程的交互作用,易受阅片者主观情绪和疲劳阅片等因素影响。随着数字病理的兴起,肿瘤病理学逐渐由人工定性诊断向计算机辅助的定量诊断发展,极大地降低了医师阅片负担及误诊率,目前已应用于乳腺癌、结直肠癌等肿瘤的诊断<sup>[5]</sup>。建立客观准确的

病理图像定量分析系统能有效提高病理学诊断预测PMP预后的价值。现就肿瘤组织病理图像定量分析在PMP中的研究进展进行综述。

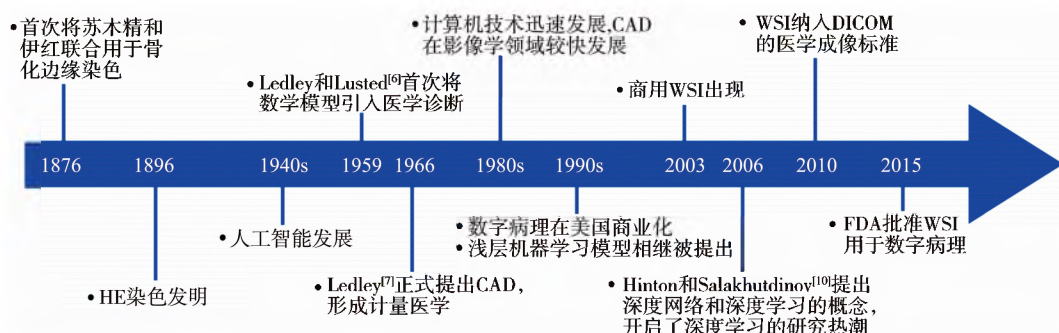
## 1 肿瘤组织病理图像定量分析

### 1.1 病理图像定量分析的发展历程

1959年,Ledley和Lusted<sup>[6]</sup>首次将数学模型引入医学,并于1966年提出计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CAD)<sup>[7]</sup>,形成计量医学,但随后的十余年因技术瓶颈,CAD陷入低谷。19世纪80年代起计算机迅速发展,CAD才开始被认真且系统研究,并于1998年正式用于临床<sup>[8-9]</sup>。同时期各种浅层机器学习模型被相继提出,但由于理论分析及训练方法经验不足,多层神经网络研究相对稀少。2006年Hinton和Salakhutdinov<sup>[10]</sup>提出深度网络和深度学习的概念,开启了深度学习的研究热潮。20世纪90年代起,数字病理学成像技术见证了全切片扫描图像技术(whole slide imaging, WSI)的诞生和发展,实现全切片扫描及全景信息获取、全维度病理信息挖掘等,推动了CAD的图像分析在组织病理领域的应用<sup>[11]</sup>(图1)。

### 1.2 CAD的工作流程

数字病理学中的CAD开辟了图像计算的新领域,将传统手工特征与深度学习方法结合,可准确、定量地描述组织细胞形态结构变化以及肉眼不可见的亚视觉特征,以期揭示病理现象与疾病本质的关系,提高病理分型、诊断及预后评估的准确性。CAD的工作流程:①经图像采集将显微镜下组织切片的图像通过数码相机或WSI转化为能被计算机直接处理的数字图像;②模拟病理



HE: 苏木精-伊红染色; CAD: 计算机辅助诊断; WSI: 全切片扫描图像技术; DICOM: 医学数字成像和通信;

FDA: 食品药品监督管理局

图1 病理图像定量分析的发展历程

医师长期阅片等经验学习过程处理并分析图像,包括图像预处理、图像分割、目标参数选择及测量;③根据临床病理数据选择有临床意义的特征,并整合构建不同预后模型(图 2)。

**1.2.1 图像采集** 图像采集是病理图像分析的前提。传统采集系统是通过安装在显微镜上的数码相机捕捉感兴趣视野。近年来兴起的 WSI 可扫描整张病理切片,实现高质量图像的永久存档、浏览及注释,且不受时空限制<sup>[12]</sup>,因此可最大化地从中提取病理信息,做出客观有效的决策。研究表明,使用 WSI 和常规显微镜进行病变诊断的准确度和精密度相似<sup>[13]</sup>。WSI 不仅可用于一般组织细胞病理学及免疫组织化学诊断,还在远程病理会诊、教育及科学研究等方面有重要意义<sup>[14]</sup>。

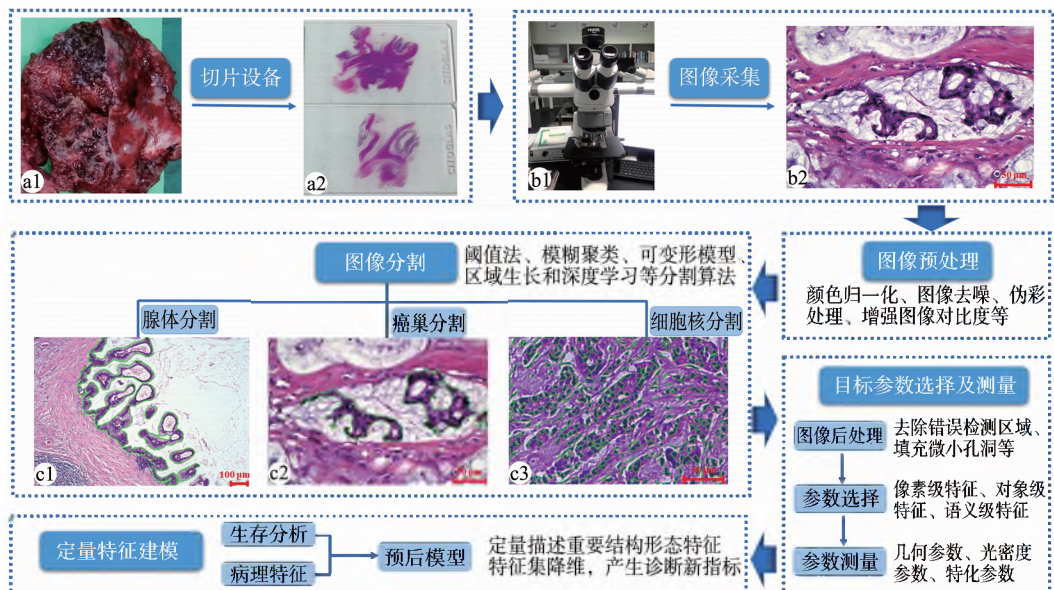
**1.2.2 图像预处理** 图像质量变化对后续的图像分割和目的参数提取均有重要影响,处理不当可导致病理图像定量分析准确性下降。这些变化由多种因素造成,包括疾病异质性或切片制备、图像采集过程条件不一致等,如染色试剂的批次或制造商不同、组织切片厚度不等、染色方案不同及扫描条件差异等。适当的预处理可在一定程度上减少误差,如祛除大的杂质斑点、敲除卷折或破损切片、图像去噪、

颜色归一化处理消除染色不均、伪彩处理、增强图像对比度等<sup>[15-16]</sup>。

**1.2.3 图像分割** 图像分割的质量是决定测量精度的关键因素之一。图像分割是基于区域或边界的分割方法,或两者结合,实现对组织病理图像中感兴趣区域的分割和提取,如对肿瘤组织病理图像的细胞分割(如细胞核分割)、组织分割(腺体分割)等。

**1.2.3.1 分割算法** 基于相邻像素的特性可将分割算法分成基于边界的算法(利用区域间特性的不连续性)和基于区域的算法(利用区域内特性的相似性),较为常见的分割算法有阈值分割法、模糊聚类法、区域生长和深度学习等分割算法<sup>[17]</sup>。

阈值分割法以图像像素的某一阈值(如灰度值)为分界值,划分目标区域和背景区域,适用于像素对比度较大的图像<sup>[18]</sup>;聚类分割法基于图像像素的不同特征,按一定规则进行区域划分,适用于形状模糊的图像,常与其他分割方法联合使用<sup>[19]</sup>;区域生长法是将具有相似特征的图像像素或子区域聚合成区域块实现图像分割;深度学习是一种特殊的人工神经网络,利用多层神经网络完成足够数量的数据训练,进而识别图像表征,实现图像分割。与其他分割算法不同,人工神经网络主要利用区域结构



a1-a2:肿瘤组织制备成病理切片;b1-b2:病理图像采集;c1:PMP 病理图像中腺体分割;c2:PMP 病理图像中肿瘤癌巢与间质分割;c3:乳腺癌病理图像中肿瘤细胞核分割,CAD:计算机辅助诊断

图 2 CAD 的工作流程



信息,而不依赖于染色强度或手工特征,因此具有较强的鲁棒性<sup>[20]</sup>,越来越多地应用于医学图像处理。

**1.2.3.2 图像分割应用 腺体分割——腺体形状**对腺癌的诊断具有重要意义。腺体结构形状与肿瘤分级有很强的相关性,可用于识别正常组织与不同恶性程度的肿瘤。Nguyen 等<sup>[21]</sup>根据腺体形状和大小制订了一种与肿瘤恶性程度相关的癌症指数,用于区分正常组织与前列腺癌组织。Sirinukunwattana 等<sup>[22]</sup>提出了一种新的组织学图像腺结构随机模型,这种随机多边形模型可用于检测和提取正常结肠组织图像中的腺状结构。Cruz-Roa 等<sup>[23]</sup>提出的卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)可用于乳腺癌 WSI 中浸润性导管癌的分类,其结果优于基于手工特征的图像分割。

**癌巢分割——肿瘤微环境**通过肿瘤细胞与基质成分协同作用影响肿瘤细胞的增生、侵袭及转移。肿瘤细胞和肿瘤微环境特征在肿瘤病理图像定量分析中有重要作用。阚贤响等<sup>[24]</sup>基于像素级别分类方法引入间隔采样和阈值法,该分割模型实现苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE 染色)的乳腺癌组织病理图像中癌巢与间质的分割。Linder 等<sup>[25]</sup>采用一种基于纹理的局部二值模式算法,从组织芯片图像中成功分割上皮和间质成分。Beck 等<sup>[26]</sup>开发的计算机辅助机器学习系统能实现肿瘤实质与间质组织区域的分割,通过测定乳腺癌肿瘤上皮和基质中的图像特征发现,肿瘤基质形态结构是乳腺癌的独立预后因素。Xu 等<sup>[27]</sup>利用 CNN 的特征学习方法,实现乳腺癌和结直肠癌病理图像中上皮与间质细胞的自动分割。

**细胞核分割——肿瘤细胞核的定位**是定量研究肿瘤病理学的一个重要方向,分析细胞核的大小、形状、轮廓及有丝分裂象等形态特征对肿瘤的早期检测和预防有重要作用。Fatakda 等<sup>[28]</sup>依据良恶性细胞核形态及间质染色特点,应用活动轮廓模型从 HE 染色的组织病理图像中分割出单个细胞核。Abdolhoseini 等<sup>[29]</sup>提出了一种基于多级阈值分割技术和分水岭算法联合的细胞核分割方法,适用于不同染色方法获得的组织病理图像。Song 等<sup>[30]</sup>基于多尺度 CNN 和图像分割法精确分割细胞质和细胞核,将细胞核从图像中提取出来。局部敏感的 CNN 可自动检测和分类 HE 染色的癌组织细胞核,在

结直肠癌图像数据集评估中显示该算法效果良好<sup>[31]</sup>。有丝分裂象是细胞核的特殊形式,检测有丝分裂有助于评估肿瘤的增殖活性。Wang 等<sup>[32]</sup>将手工特征(形态、颜色、纹理特征)与 CNN 相结合检测有丝分裂象,与单纯深度学习或基于手工特征的算法相比,这种集成方法的检测精度更高。

**其他应用——图像分割**还可用于肿瘤生物学标志物的定量分析:Niazi 等<sup>[33]</sup>提出了一种深度学习方法,可用来区分 Ki-67 染色的肿瘤和非肿瘤区域,有望解决免疫组织化学染色中的假阳性问题。

**1.2.4 目标参数选择及测量** 图像分割后,需要先去错误检测区域、填充微小孔洞等后才能用于测量<sup>[34]</sup>。病理学家通常采用低、中、高分辨率读取病理图像中不同的形态结构特征,最大程度地描述组织形态,包括像素级、对象级以及语义级三个层次的特征。像素级特征描述图像的颜色和纹理特征,颜色特征量化颜色扩散、突出和共现,纹理特征量化图像的清晰度、对比度、强度变化等。对象级特征描述细胞结构的属性,如细胞核、细胞质和腺体等的形状、纹理和空间分布<sup>[35]</sup>。语义级特征是基于低层次特征获得的描述细胞间生物学领域的信息,如一定区域内的对象密度、不同对象数量比和空间结构等<sup>[36]</sup>。

图像测量涉及大量参数,主要包括三类:①几何参数,描述组织、细胞结构的形状及大小,如周长、面积、圆形成度、密度参数、分布参数等;②光密度参数,描述图像信号强弱变化以反映细胞中某物质的显色强度,如平均光密度、积分光密度等;③特化参数,描述某一结构量化特征的专用参数,如细胞增生指数、核质比等<sup>[17,36]</sup>。

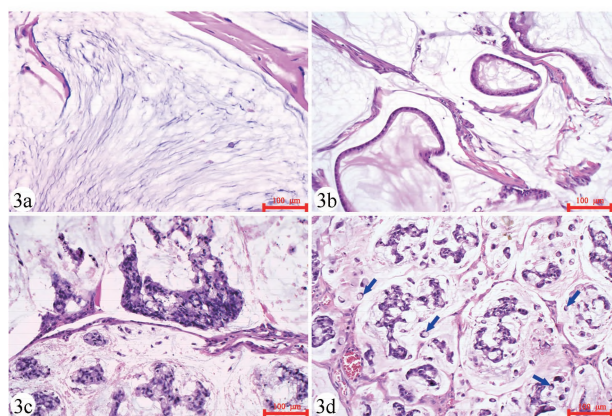
**1.2.5 定量特征建模** 上述病理图像中提取的特征参数不仅可以准确、定量描述肿瘤组织和细胞的形态结构变化,提高传统病理诊断的客观性和工作效率,而且可从病理图像的大量特征中挖掘潜在信息,发现新的诊断指标。将这些人眼不易识别或总结的指标,通过计算机技术分析,与肿瘤病情发展、预后之间的关系,一定程度上可作为诊断和判断预后的依据。Chen 等<sup>[37]</sup>采用 CAD 图像分析乳腺浸润性导管癌患者的 HE 染色图像,提取出 730 个形态学参数, Kaplan-Meier 生存分析显示 12 个参数与无病生存期显著相关, Cox 比例风险回归模型显示癌巢特征、癌巢细胞核特征、间质细胞结构特征以及

癌巢细胞密度是影响预后的独立因素,并以此建立了乳腺浸润性导管癌预后模型。Bychkov 等<sup>[38]</sup>利用卷积和递归架构训练出的深度网络分析肿瘤组织病理图像以预测结直肠癌的预后。结果显示,与有经验的病理医师相比,深度学习可以从结直肠癌的病理组织形态中提取更多的预后信息。CAD 可从肿瘤组织病理图像中挖掘可能影响预后的信息,帮助预测疾病的发展和预后情况,从而使肿瘤患者获得更为精准的治疗。

## 2 PMP 病理图像分析的发展

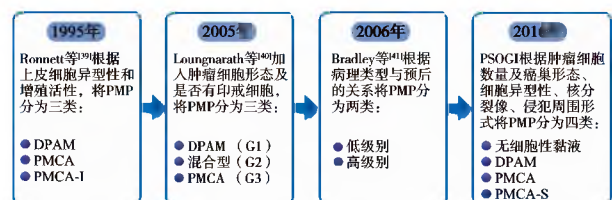
**2.1 PMP 病理的发展历史** 1995 年, Ronnett 等<sup>[39]</sup>将黏液肿瘤分为:①播散性腹膜黏液腺瘤病( disseminated peritoneal adenomucinosis, DPAM), 肿瘤上皮细胞较少有细胞异型性或核分裂象;②腹膜黏液腺瘤病( peritoneal mucinous carcinomatosis, PMCA), 肿瘤上皮细胞表现为癌的组织学和细胞学特征;③PMCA-I, 具有中间型组织学特征。2005 年, Loungrath 等<sup>[40]</sup>在 Ronnett 等<sup>[39]</sup>的基础上加入肿瘤形态和是否存在印戒细胞两个特征将 PMP 分为:①DPAM(G1), 肿瘤上皮细胞呈单细胞或单层排列包绕腺体结构, 纤维基质成分少, 上皮细胞无异型性或有丝分裂象;②混合型(G2), 大部分肿瘤特征与 DPAM 类似, 但出现明显的细胞异型性和腺体结构融合;③黏液腺癌(G3), 明显细胞异型性、侵袭性, 或出现印戒细胞。Bradley 等<sup>[41]</sup>研究发现, DPAM 和 PMCA-I 患者的器官侵犯发生率及生存率比较差异无统计学意义, 但 PMCA 的预后差, 基于此研究结果将 PMP 分为低级别和高级别两类。2016 年, 腹膜表面肿瘤国际联盟就 PMP 病理类型达成共识, 根据肿瘤细胞数量及癌巢形态、细胞异型性、核分裂数及侵犯周围形式分为无细胞性黏液、DPAM、PMCA、PMCA 伴印戒细胞(PMCA-S)四类<sup>[4]</sup>(图 3、4)。

**2.2 PMP 病理图像定量分析现状** PMP 的组织学分级是影响患者预后的独立因素, 对患者治疗方案的选择和疗效评估尤为重要。目前国际公认的 PMP 病理组织学分级主要根据肿瘤细胞数量及癌巢形态、细胞异型性、核分裂数及侵犯周围形式等对肿瘤进行评估, 结果的准确性受病理医师经验水平、病理图像特征复杂程度等因素影响;此外, Mohamed 等<sup>[42]</sup>研究发现, 尽管大量病理学类型为 DPAM 的 PMP 患者预后相对较好, 但部分 DPAM 患者死于快速进展的



PMP:腹膜假黏液瘤; DPAM:播散性腹膜黏液腺瘤病; PMCA:腹膜黏液腺瘤病; HE:苏木精-伊红; 3a:无细胞性黏液:纤维结缔组织中可见大量黏液, 黏液中无上皮细胞; 3b:DPAM:黏液内上皮成分罕见, 肿瘤细胞呈条带状、簇状或岛状结构, 肿瘤细胞轻度异型性, 核小且规则, 核分裂象罕见; 3c:PMCA:肿瘤上皮细胞多, 可排列呈条索状、筛状或岛状等; 肿瘤细胞高度异型性, 核大且核仁明显, 核分裂象常见; 3d:PMCA-S:黏液中漂浮大量印戒细胞, 胞质中大量黏液聚集, 核位于细胞一侧, 蓝色箭头所示为印戒细胞

图 3 PMP 主要病理学类型(HE 染色×200)



PMP:腹膜假黏液瘤; DPAM:播散性腹膜黏液腺瘤病; PMCA:腹膜黏液腺瘤病; PMCA-I:中间型; PMCA-S:腹膜黏液腺瘤病伴印戒细胞; PSOGI:腹膜表面肿瘤国际联盟

图 4 PMP 病理诊断学的发展历程

侵袭性疾病, 5 年生存率低于分化类型更差的 DPAM-I 患者, 这与既往研究矛盾<sup>[39]</sup>。该研究认为, 目前的病理学分类尚不足以准确预测患者预后, 需要更深入的病理图像特征分析辅助。国内外已有少数学者尝试对 PMP 的病理图像进行定量分析, 但由于 PMP 较为罕见且研究起步较晚, 病理图像相关研究还处于半定量阶段, 且研究较为粗糙, 计算方法简单。

Badyal 等<sup>[43]</sup>回顾性分析 21 例 PMP 患者的腹水涂片, 观察细胞密度(低、中、高)、黏液物质特征、上皮细胞簇数量、细胞异型性(轻、中、重)、核仁、核分裂象和印戒细胞等的情况。上皮细胞簇数量用

半定量法评估:在高倍镜视野( $\times 400$ )下,0(无细胞簇)、+(少量,1~3个细胞簇)、++(中量,3~10个细胞簇)、+++ (大量,>10个细胞簇)。结果显示,PMCA具有高细胞密度、中度至重度细胞异型性、大量上皮细胞簇和明显的核仁及有丝分裂象。该研究除了上皮细胞簇的计数使用较为客观的分层方法,其余观察指标如细胞密度、核仁情况、细胞异型性和有丝分裂象等仍依赖病理医师主观视觉搜索的传统阅片模式,未进行定量评估。

Bhatt等<sup>[44]</sup>根据肿瘤组织的细胞学特征将DPAM分成三个亚组,组1为单层柱状上皮,组2为低级别柱状上皮细胞,组3为局灶高级别柱状上皮细胞。随访显示:组1患者均存活,且组1和组2患者的无病生存期长于组3。但由于患者数量较少,无法得出统计学差异,需要行进一步的大样本数据研究。虽然该结果未获得验证,但为PMP预后评估研究提供了新思路,即肿瘤细胞形态可能对PMP的预后有重要影响。

Choudry等<sup>[45]</sup>回顾性分析了310例行肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗术治疗的PMP患者的临床病理资料,根据肿瘤上皮细胞密度将患者分为4组:无细胞性黏液、低细胞密度(<2%)、中细胞密度(2%~19%)、高细胞密度(>20%)。结果显示:与无细胞性黏液患者相比,中或高细胞密度的PMP患者的无进展生存期更短。Horvath等<sup>[46]</sup>的研究也得到类似的结果,其参照Choudry等<sup>[45]</sup>的研究,回顾性分析25例DPAM患者的临床病理资料发现,随着细胞密度的升高,PMP患者的复发风险也随之增加。以上两项研究提示,中或高细胞密度的PMP患者具有更强的肿瘤生物学活性,疾病进展风险也更高。以上发现有助于指导患者的预后随访,对中或高细胞密度的PMP患者需进行深入而细致的随访以早期发现复发性疾病。

肿瘤细胞密度、形态等病理学特征可能会影响PMP患者的预后,其不仅为PMP预后预测提供新的研究方向和研究指标,也是对现有PMP的组织学分级诊断体系的补充。

### 3 结 语

当前研究提示,PMP的病理图像定量分析可以用于挖掘影响患者预后的信息,但PMP作为一种罕见病,病理研究起步较晚;且由于病理图像本身的复杂性,少有类似于免疫组织化学或荧光染色的商业化

图像分析软件,这些因素导致PMP的病理图像分析发展缓慢,目前针对PMP病理图像的研究多为经验性分析诊断。数字病理图像定量分析在其他肿瘤中已进行广泛深入的研究,PMP亟须建立计算机辅助的图像定量分析,以提高PMP组织学分级的精确性。

### 参考文献

- [1] 李雁,许洪斌,彭正,等.肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤专家共识[J].中华医学杂志,2019,99(20):1527-1535.
- [2] Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, *et al.* Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2012,30(20):2449-2456.
- [3] 李鑫宝,林育林,姬忠贺,等.肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜假黏液瘤182例分析[J].中国肿瘤临床,2018,45(18):943-949.
- [4] Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, *et al.* A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: The results of the peritoneal surface oncology group international (PSOGI) modified delphi process[J]. Am J Surg Pathol, 2016,40(1):14-26.
- [5] Van Es SL. Digital pathology: Semper ad meliora[J]. Pathology, 2019,51(1):1-10.
- [6] Ledley RS, Lusted LB. Reasoning foundations of medical diagnosis; symbolic logic, probability, and value theory aid our understanding of how physicians reason[J]. Science, 1959,130(3366):9-21.
- [7] Ledley RS. Computer aids to medical diagnosis[J]. JAMA, 1966,196(11):933-943.
- [8] 于鹤,赵稳兴.计算机辅助诊断技术在病理学中的应用进展[J].诊断病理学杂志,2018,25(3):223-226.
- [9] Bengtsson E, Danielsen H, Treanor D, *et al.* Computer-aided diagnostics in digital pathology[J]. Cytometry A, 2017,91(6):551-554.
- [10] Hinton GE, Salakhutdinov RR. Reducing the dimensionality of data with neural networks[J]. Science, 2006,313(5786):504-507.
- [11] Bera K, Schalper KA, Rimm DL, *et al.* Artificial intelligence in digital pathology-new tools for diagnosis and precision oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019,16(11):703-715.
- [12] Evans AJ. Frozen section telepathology by whole-slide imaging[J]. Diagn Histopathol, 2014,20(12):449-455.
- [13] Dick V, Sinz C, Mittlböck M, *et al.* Accuracy of computer-aided diagnosis of melanoma: A meta-analysis[J]. JAMA Dermatol, 2019,155(11):1291-1299.
- [14] El-Gabry EA, Parwani AV, Pantanowitz L. Whole-slide imaging: Widening the scope of cytopathology[J]. Diagn Histopathol, 2014,20(12):456-461.
- [15] Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence[J]. Lancet Oncol, 2019,20(5):e253-e261.
- [16] Clarke EL, Treanor D. Colour in digital pathology: A review[J].

- Histopathology, 2017, 70(2):153-163.
- [17] 王敏. 医学图像处理中关键技术研究及基础应用平台研发[D]. 南京: 南京航空航天大学, 2007.
  - [18] Cao X, Li T, Li H, *et al.* A robust parameter-free thresholding method for image segmentation[J]. IEEE Access, 2019, 7:3448-3458.
  - [19] 王秋萍, 张志祥, 朱旭芳. 图像分割方法综述[J]. 信息记录材料, 2019, 20(7):12-14.
  - [20] Wang S, Yang DM, Rong R, *et al.* Pathology image analysis using segmentation deep learning algorithms[J]. Am J Pathol, 2019, 189(9):1686-1698.
  - [21] Nguyen K, Sabata B, Jain AK. Prostate cancer grading: Gland segmentation and structural features[J]. Pattern Recogn Lett, 2012, 33(7):951-961.
  - [22] Sirinukunwattana K, Snead DR, Rajpoot NM. A stochastic polygons model for glandular structures in colon histology images[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2015, 34(11):2366-2378.
  - [23] Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanahally A, *et al.* Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A deep learning approach for quantifying tumor extent[J]. Sci Rep, 2017, 7:46450.
  - [24] 阙贤响, 刘娟, 屈爱平. HE 染色乳腺癌组织病理图像癌巢与间质分割研究[J]. 计算机工程与科学, 2017, 39(2):311-316.
  - [25] Linder N, Konsti J, Turkki R, *et al.* Identification of tumor epithelium and stroma in tissue microarrays using texture analysis[J]. Diagn Pathol, 2012, 7:22.
  - [26] Beck AH, Sangoi AR, Leung S, *et al.* Systematic analysis of breast cancer morphology uncovers stromal features associated with survival[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(108):108-113.
  - [27] 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.
  - [28] Fatakawala H, Xu J, Basavanahally A, *et al.* Expectation-maximization-driven geodesic active contour with overlap resolution (emagacor): Application to lymphocyte segmentation on breast cancer histopathology[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2010, 57(7):1676-1689.
  - [29] Abdolhoseini M, Kluge MG, Walker FR, *et al.* Segmentation of heavily clustered nuclei from histopathological images[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):4551.
  - [30] Song Y, Zhang L, Chen S, *et al.* Accurate segmentation of cervical cytoplasm and nuclei based on multiscale convolutional network and graph partitioning[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2015, 62(10):2421-2433.
  - [31] Sirinukunwattana K, Ahmed Raza SE, Yee-Wah T, *et al.* Locality sensitive deep learning for detection and classification of nuclei in routine colon cancer histology images[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2016, 35(5):1196-1206.
  - [32] Wang H, Cruz-Roa A, Basavanahally A, *et al.* Mitosis detection in breast cancer pathology images by combining handcrafted and convolutional neural network features[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2014, 1(3):034003.
  - [33] Niazi MKK, Tavolara TE, Arole V, *et al.* Identifying tumor in pancreatic neuroendocrine neoplasms from ki67 images using transfer learning[J]. PLoS One, 2018, 13(4):e0195621.
  - [34] Awan R, Sirinukunwattana K, Epstein D, *et al.* Glandular morphometrics for objective grading of colorectal adenocarcinoma histology images[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):16852.
  - [35] Kothari S, Phan JH, Stokes TH, *et al.* Pathology imaging informatics for quantitative analysis of whole-slide images[J]. J Am Med Inform Assn, 2013, 20(6):1099-1108.
  - [36] Robertson S, Azizpour H, Smith K, *et al.* Digital image analysis in breast pathology-from image processing techniques to artificial intelligence[J]. Transl Res, 2018, 194:19-35.
  - [37] Chen JM, Qu AP, Wang LW, *et al.* New breast cancer prognostic factors identified by computer-aided image analysis of HE stained histopathology images[J]. Sci Rep, 2015, 5:10690.
  - [38] Bychkov D, Linder N, Turkki R, *et al.* Deep learning based tissue analysis predicts outcome in colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):3395.
  - [39] Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, *et al.* Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei"[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19(12):1390-1408.
  - [40] Loungnarath R, Causeret S, Bossard N, *et al.* Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: A prospective study[J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48(7):1372-1379.
  - [41] Bradley RF, Stewart JH 4th, Russell GB, *et al.* Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: A clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(5):551-559.
  - [42] Mohamed F, Gething S, Haiba M, *et al.* Clinically aggressive pseudomyxoma peritonei: A variant of a histologically indolent process[J]. J Surg Oncol, 2004, 86(1):10-15.
  - [43] Badyal RK, Khairwa A, Rajwanshi A, *et al.* Significance of epithelial cell clusters in pseudomyxoma peritonei[J]. Cytopathology, 2016, 27(6):418-426.
  - [44] Bhatt A, Mishra S, Prabhu R, *et al.* Can low grade pmp be divided into prognostically distinct subgroups based on histological features? A retrospective study and the importance of using the appropriate classification[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(7):1105-1111.
  - [45] Choudry HA, Pai RK, Shuai Y, *et al.* Impact of cellularity on oncologic outcomes following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for pseudomyxoma peritonei[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(1):76-82.
  - [46] Horvath P, Yurttas C, Birk P, *et al.* Cellularity in low-grade pseudomyxoma peritonei impacts recurrence-free survival following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Langenbecks Arch Surg, 2018, 403(8):985-990.