**机器学习下的病理学分析**

**王森2021010909004 石一辰2021010909024 赵荣迪2021010909020**

**摘要**

**随着组织病理学的发展，对医学影像的分析需求大量增加，基于机器学习技术的计算机辅助医疗诊断逐渐成为主流**【1】**。使用病理图像数据预测患者结果的机器学习技术的算法越来越复杂。本文总结了近年来不同模式医学影响采集技术的进展，专注于人工智能及其深度学习架构。进一步介绍了使用机器学习算法进行数字病理图像分析的应用**【2】**。**

**引言**

**病理学诊断由人类病理学家使用显微**【**镜观察载玻片上的染色标本进行**【**3】。一直以来，从常规的临床实践到先进的人体生理学和病理生理学，广泛的多学科医学影像服务不断发展，医学成像信息学的目标是在复杂医疗系统中使用和交换医学图像时提高医疗企业内服务的效率、准确性和可靠性**【4】**。在此背景下，人们尝试使用基于机器学习算法的数字图像对数据进行分析，完成辅助诊断等任务。**【5】

**简介**

**通过对组织病理学基于机器学习技术的相关文献分析，**【6】**第1节介绍了医学图像采集的进展，第2节介绍了用于促进组织影像机器学习的算法及指令成果，第3节讨论了机器学习具体在数字病理学的应用**【7】**，第4节总结了机器学习技术在当今大时代下发展趋势的优势和需要面对的挑战。**【8】

**1.医学图像采集领域的进展**

**自伦琴1895年发现X射线以来，医学图像已经成为诊断人体疾病的重要医学检查手段。如今，计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和超声等医学图像都是疾病诊断最直接、最常用的方法。然而，大量的医学图像需要临床医生和影像科医生花费很多时间和精力进行阅片分析，并且还可能会因医生个人主观经验或疲劳出现阅片错误，导致疾病错诊、漏诊和误诊等问题，因此，亟须有数字化、智能化的软件和程序来解决这个问题，提高阅片速度和效率，减少医生错诊、漏诊和误诊的出现概率。**【9】

**人体正常结构和病灶详细信息的精准获取来源于人体结构的边界精准分割，而且人体结构三维图像和三维形态学参数的获取更依赖于二维影像学和病理学图像的分割，图像分割是后期疾病诊断、预后评估、治疗决策的基础，但是分割会花费医生大量的时间和精力。因此，非常需要通过人工智能的机器学习技术，来解决手工分割耗时长、精度差、精度依赖于医生个体经验的问题。**【10】

**机器学习技术的运用对于医学图像分割具有重大的意义和应用价值，特别是基于深度学习的卷积神经网络算法有助于提高分割效率、缩短分割时间、减少主观偏差，可以将医生的精力从图像分割中解放出来。近几年一些研究表明，通过对经典卷积神经网络模型的改进可以在医学图像上对一些复杂组织结构达到很好的分割效果**【11】

**目前，基于深度学习的病理图像实例分割研究主要集中在以下几种途径；(1) 改进网络结构以获取更多有意义的上下文信息，例如信息聚合网络模型；**【12】**(2) 将辅助输出层引入网络，由此建模实例轮廓及轮廓间交互关系，例如深度轮廓感知网络模型；(3) 将经典建模理论和深层特征表示学习机制进行有机结合，使得分割性能得到更有效的提升。因此，本节将从深度学习的视角，总结和分析目前代表性病理图像分割方法体系。**【13】

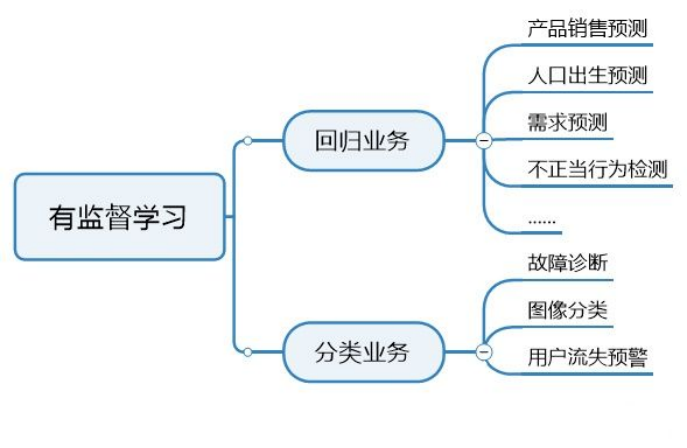
**2.机器学习技术促进医学图像分析的算法及指令成果**

**2.1机器学习算法**

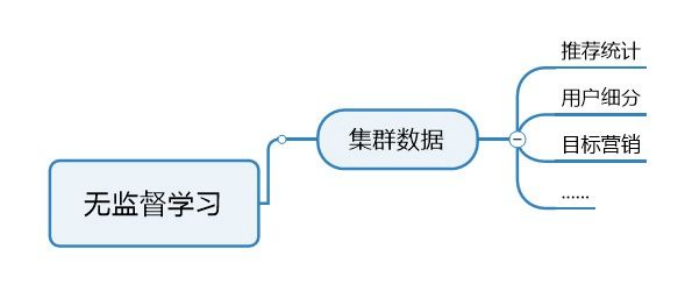
**机器学习是基于计算机学习大量数据并基于算法分析信息的方法**【14】**。通过样本发现数据规律，主要应用于识别（分类）和数据预测（回归&分类）。通过统计学中的算法分析学习的结果构建机器学习模型，完成输出数据返回的结果输出机制。分析的准确程度依照不同的模型分成不同的评估方法，比如AUC、AOC、MSE等等，**【15】**虽然达不到100%的完美程度，但是可以通过不断的优化基础数据和模型进行充分的提高。**

**根据要处理的数据类型和机器学习的目的，有各种机器学习算法，但它们可以大致分为三类；有监督学习、无监督学习和强化学习。**【16】

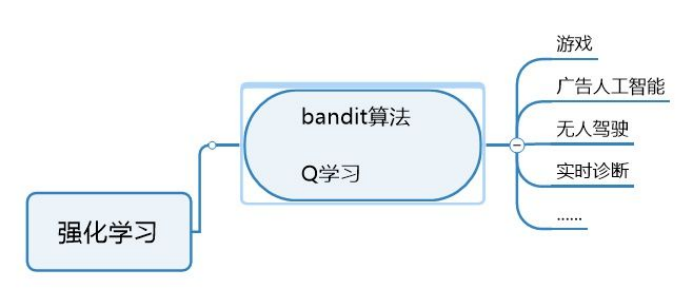
**有监督学习意味着当给出学习数据时，需要指定数据的结果（即正确答案）。相当于当给出这样的数据时，应该得出这样的结果**【17】**。通过足够的训练能够准确预测给定没有正确答案的数据时的结果。因此用于预测场景和目标识别对象。**【18】



**无监督学习在不给出正确答案数据的情况下学习数据。由于没有正确的答案，模型无法知道给定的数据的结果是什么。**【19】**注重于分析数据之间相似的特征，同时突出不同。当想要检测异常或对数据进行分类时，通常会使用无监督学习。**



**与监督学习略有不同，将学习如何根据目的获得最佳结果。具体来说是反复学习采取某种行动时得到了什么样的结果。**【20】**在学习的时候，如果采取的行动导致了好的结果则给出正分，如果导致不好的结果则给出负分，并且机器学习模型创建了通过试验和最大化分数的行动模式各种动作的误差。我会推导出来的。**【21】**强化学习用于围棋游戏、自动驾驶和机器人控制的人工智能。**



**2.2**

**基于深度学习的病理图像分割病理图像分割是当前数字病理分析深度学习算法研究的主要应用领域。**【22】**有限的特征表达能力，使得传统方法的分析性能遭受限制。相比之下，以人工神经网络为架构的深度学习算法对海量病理数据的特征提取能力更强。这得益于算法在自学习、非线性建模、优化解寻找等方面的提升。**【23】**因此，基于深度学习的病理图像量化分析研究既是数字病理的大势所趋，也是学术界和医学界共同努力的方向**【24】**。**

**不过，一方面，不同成像原理的病理图像分割与计算机视觉领域中的自然图像分割存在较大差别；另一方面，由于肿瘤异质性、病理图像可视化特征难寻、数据集有限等限制，深度学习模型辅助病理诊断在临床上的应用能力还十分有限。至今为止，国内外学者主要针对明视野、荧光、相位差、微分干涉差、共聚以及电子等不同显微成像原理的病理分析任务开展了系列深度学习研究工作**【25】

**实例分割是一个挑战性问题，需要考虑在实现语义分割的同时保留实例空间几何信息，以对相同类别不同实例进行区分。大多数已有的实例分割学习算法局限于候选区域(region-proposal)网络的训练与测试，或特定编码器—解码器结构。虽然后者通过融入上下文信息能较好地避免病理图像复杂背景杂斑的干扰，但由于网络架构的影响，使其仍然对染质稀疏的目标内细节不够敏感。**【26】

**3.机器学习在数字病理学的应用**

**3.1计算机辅助诊断（病理学图像分析，针对医学影像进行图像分割，特征提取，定量分析等工作）**

**一种基于深度学习的计算机辅助诊断方法，其克服了现有技术中存在的人工阅片效率低下、带来的主观性差异的问题，本发明借助计算机辅助诊断技术，辅助口腔医生发现病灶，提高对口腔粘膜性疾病诊断的准确率，平衡医疗资源。本发明包括以下步骤：步骤1：采集数据；步骤2：目标图片诊断功能；步骤3：图像剪裁功能；步骤4：图像缩放和平移功能：使用opencv设计图像的缩放和平移模块：步骤5：图像对比度功能；步骤6：图像旋转功能；步骤7：基于pyqt5设计应用程序界面，将所有功能进行封装，完成功能的测试；步骤8：打包成可执行文件；步骤9：软件测试，将口腔黏膜性疾病的图像拍摄上传至软件中，测试软件性能。**【27】

**3.2靶区自动勾画与自适应放疗（针对肿瘤放疗环节进行医学影像处理）**

**涉及医学图像技术领域，公开了一种鼻腔NKT细胞淋巴瘤放疗靶区自动勾画方法和装置，其中，所述方法包括：采集已勾画的鼻腔NKT细胞淋巴瘤的CT图像；将CT图像预处理后得到深度学习数据集；将深度学习数据集在深度神经网络模型中训练，得到鼻腔NKT细胞淋巴瘤勾画模型；将临床CT图像预处理后输入鼻腔NKT细胞淋巴瘤勾画模型中进行勾画。本发明解决了现有情况下，由于病人间的个体差异往往较大，采用现有形变配准作为勾画方法，往往难以定义一个通用的模板来满足勾画的需求，从而导致勾画精度低的问题。**

**3.3影像三维构建（针对手术环节的应用）**【29】

**获取建筑物的航空影像并处理获得航空正射影像和数字表面模型；构建建筑物屋顶线段检测网络模型，以提取出航空正射影像中建筑物屋顶矢量线段；采用基于梯度项约束的联合双边上采样方法去除数字表面模型中的异常噪声；将数字表面模型变换为对应的三维点云数据，根据三维点云数据拟合屋顶平面从而绘制建筑物屋顶场景分布的初始面元；将建筑物多边形分解为矩形区域；在每个矩形区域内以屋顶矢量结构线作为几何约束，联合屋顶的初始面元构建总体目标函数，再对总体目标函数局部最优求解，完成建筑物屋顶三维面片模型的构建。本发明给后续建筑物模型的精细重建提供了基础。**【30】

**4.总结**

**4.1机器学习技术辅助医疗诊断的优势**

**基于深度学习神经网络的分割方法相对于基于数学形态学的方法、基于边缘检测的方法和基于阈值的方法的，优势在于可以自动提取图像信息特征，反复迭代优化，而且在训练的过程中能够使用网络的非线性特性进行边界分割。迄今为止，国内外学者提出了大量医学图像分类算法，这些算法大致可以分为基于传统手工特征工程的分类算法和基于深度学习的分类算法。传统的手工特征工程方法可以根据任务的需要，从医学图像中的局部信息中提取具有领域启发性意义的特征。而深度学习分类算法能够从海量数据中自动地学习图像的特征，避免了繁杂的手工设计。**

**4.2机器学习以及组织病理学分析医学图像面临的挑战**

**医学图像分类问题数据量少，医学图像的获取、标注工作极其困难，费时费力。医学图像包含了复杂的模态信息和病理信息，对这些专业性信息的理解需要领域知识，仅仅通过视觉上的相似性判断并不能正确地完成分类，这也造成了类内差异性和类间相似性的问题。深度学习算法极大地依赖大数据信息，在小样本分类问题上很难发挥出性能优势。**

【1】Adrenal cortical carcinoma: pathology, genomics, prognosis, imaging features, and mimics with impact on management

Ayahallah A. Ahmed1 · Aaron J. Thomas2 · Dhakshina Moorthy Ganeshan1 · Katherine J. Blair1 · Chandana Lall3 ·

James T. Lee4 · Ali I. Morshid1 · Mouhammed A. Habra5 · Khaled M. Elsayes1

【2】Assessing White Matter Pathology in Early-Stage Parkinson Disease Using Diffusion MRI: A Systematic Review

Maurizio Bergamino1 \*, Elizabeth G. Keeling1,2, Virendra R. Mishra3 , Ashley M. Stokes 1 and Ryan R. Walsh4

【3】Breast Cancer Detection, Segmentation and Classifcation on Histopathology Images Analysis: A Systematic Review

1. Krithiga1 · P. Geetha1

【4】Characterization of FDG PET Images Using Texture Analysis in Tumors of the Gastro-Intestinal Tract: A Review

Anne-Leen Deleu 1 , Machaba Junior Sathekge 2 , Alex Maes 1,3, Bart De Spiegeleer 4 ,

Mike Sathekge 2 and Christophe Van de Wiele 1,5,\*

【5】Multimodal Imaging and Histopathological Evaluation of Berger’s Space Virginia Maresa, b Marcio B. Nehemyb Diva R. Salomãoa, c Shannon Goddarda Jaime Tesmer

a Jose S. Pulidoa

【6】Multiple Pathways for Pathological Calcification in the Human

Body

Dr. Netta Vidavsky+,

Department of Chemical Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

Jennie AMR Kunitake+,

Department of Materials Science and Engineering, Cornell University, Ithaca, NY, USA

Prof. Lara A Estroff

Department of Materials Science and Engineering, Cornell University, Ithaca, NY, USA

Kavli Institute at Cornell for Nanoscale Science, Ithaca, NY, USA

【7】Nano-scientific Application of Atomic Force Microscopy in Pathology: from Molecules to Tissues

【8】Quantitative Magnetic Resonance Imaging of the Pancreas of Individuals With Diabetes

John Virostko1,2,3\*

【9】Recent advances in computational methods for measurement of dendritic spines imaged by light microscopy

Shigeo Okabe

【10】.AI in spotting high-risk characteristics of medical imaging and molecular pathology

Chong Zhang1,2, Jionghui Gu2,3, Yangyang Zhu2,3, Zheling Meng2,3,

Tong Tong2,3, Dongyang Li2,3, Zhenyu Liu2,3, Yang Du2,3, Kun Wang2,3, \* and

Jie Tian2,3,4, \*

【11】.Dynamic contrast‑enhanced (DCE) imaging: state of the art and applications in whole‑body imaging

Domenico Albano1,2,3 · Federico Bruno1,4 · Andrea Agostini1,5 · Salvatore Alessio Angileri1,6 · Massimo Benenati1,7 ·

Giulia Bicchierai8 · Michaela Cellina9 · Vito Chianca10,11 · Diletta Cozzi1,12 · Ginevra Danti12 · Federica De Muzio13 ·

Letizia Di Meglio14 · Francesco Gentili15 · Giuliana Giacobbe1,16 · Giulia Grazzini17 · Irene Grazzini18 ·

Pasquale Guerriero1,13 · Carmelo Messina2 · Giuseppe Micci1,3 · Pierpaolo Palumbo1,19 · Maria Paola Rocco16 ·

Roberto Grassi1,16 · Vittorio Miele1,17 · Antonio Barile1,4 · on behalf of the Young SIRM Working Group

【12】.Harnessing non-destructive 3D pathology

Jonathan T.C. Liu1,2,3,\* , Adam K. Glaser1, Kaustav Bera4, Lawrence D. True2, Nicholas P.

Reder1,2, Kevin W. Eliceiri5,6,\* , Anant Madabhushi4,7,\*

1Department of Mechanical Engineering, University of Washington, Seattle, WA USA

2Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA USA

3Department of Bioengineering, University of Washington, Seattle, WA USA

4Department of Biomedical Engineering, Case Western Reserve University, Cleveland OH USA

5Department of Medical Physics, University of Wisconsin at Madison, WI USA

6Morgridge Institute for Research, Madison, WI USA.

7Louis Stokes Cleveland Veterans Administration Medical Center, Cleveland, OH USA

【13】.INNOVATIONS IN PROSTATE CANCER SPECIAL FEATURE: REVIEW ARTICLE Overview of radiomics in prostate imaging and future directions

1,2HWAN-HO CHO, 3CHAN KYO KIM and 2,4HYUNJIN PARK

1 Department of Electrical and Computer Engineering, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

2Center for Neuroscience Imaging Research, Institute for Basic Science, Suwon, Korea

3Department of Radiology and Center for Imaging Science, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

4School of Electronic and Electrical Engineering, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

【14】Mesoscopic fluorescence lifetime imaging: Fundamental principles, clinical applications and future directions

Alba Alfonso-Garcia1, Julien Bec1, Brent Weyers1, Mark Marsden1, Xiangnan Zhou1, Cai

Li1, Laura Marcu1,2,\*

1Department of Biomedical Engineering, University of California, Davis, Davis, California

2Department Neurological Surgery, University of California, Davis, California

【15】MR Imaging of uterine sarcomas: a comprehensive review with radiologic‑pathologic correlation

Filipa Alves e Sousa1 · Joana Ferreira2,3 · Teresa Margarida Cunha4

【16】Multiple Pathways for Pathological Calcification in the Human Body

Dr. Netta Vidavsky+,

Department of Chemical Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

Jennie AMR Kunitake+,

Department of Materials Science and Engineering, Cornell University, Ithaca, NY, USA

Prof. Lara A Estroff

Department of Materials Science and Engineering, Cornell University, Ithaca, NY, USA

Kavli Institute at Cornell for Nanoscale Science, Ithaca, NY, USA

【17】Quantifification of Dendritic Spines Remodeling under Physiological Stimuli and in Pathological Conditions

Ewa B ˛aczy ´nska 1 , Katarzyna Karolina Pels 1 , Subhadip Basu 2 , Jakub Włodarczyk 1 and Bła

˙zej Ruszczycki 1,\*

【18】QuPath: The global impact of an open source digital pathology system

M.P. Humphries a , P. Maxwell a , M. Salto-Tellez a,b,⇑

a Precision Medicine Centre of Excellence, The Patrick G Johnston Centre for Cancer Research, Queen’s University, Belfast, UK

b Integrated Pathology Programme, Division of Molecular Pathology, The Institute of Cancer Research, London, UK

【19】A State-of-the-Art Review for Gastric Histopathology Image Analysis Approaches and Future Development

Shiliang Ai

, 1 Chen Li , 1 Xiaoyan Li , 2 Tao Jiang,3 Marcin Grzegorzek,4 Changhao Sun

, 1,4,5 Md Mamunur Rahaman , 1 Jinghua Zhang , 1,4 Yudong Yao , 6 and Hong Li1

【20】Application of Deep Learning in Histopathology Images of

Breast Cancer: A Review

Yue Zhao 1,2,3, Jie Zhang 1 , Dayu Hu 1 , Hui Qu 1 , Ye Tian 1 and Xiaoyu Cui 1,2,3,\*

【21】Artifificial Intelligence-Assisted Renal Pathology: Advances and Prospects

Yiqin Wang 1,2,†, Qiong Wen 1,2,†, Luhua Jin 1,2 and Wei Chen 1,2,\*

【22】Chronic traumatic encephalopathy: Diagnostic updates and advances Kevin Pierre1, Vanessa Molina2, Shil Shukla2, Anthony Avila2, Nicholas Fong2, Jessica Nguyen2 and Brandon Lucke-Wold3,\*

1 University of Florida Department of Radiology, Gainesville 32603, Florida, USA

2 Sam Houston State University of Osteopathic Medicine, Conroe 77304, Texas, USA

3 University of Florida Department of Neurosurgery, Gainesville 32603, Florida, USA

\* Correspondence: Email: Brandon.Lucke-Wold@neurosurgery.ufl.edu.

【23】Contrastive learning-based computational histopathology predict differential expression of cancer driver genes

Haojie Huang, Gongming Zhou, Xuejun Liu, Lei Deng, Chen Wu, Dachuan Zhang and Hui Liu

【24】Deep Learning Approaches in Histopathology Alhassan Ali Ahmed 1,2,\* , Mohamed Abouzid 2,3 and Elzbieta Kaczmarek

1 Department of Bioinformatics and Computational Biology, Poznan University of Medical Sciences,

60-812 Poznan, Poland

2 Doctoral School, Poznan University of Medical Sciences, 60-812 Poznan, Poland

3 Department of Physical Pharmacy and Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy,

Poznan University of Medical Sciences, Rokietnicka 3 St., 60-806 Poznan, Poland \* Correspondence: alhassan.ahmed@student.ump.edu.pl

【25】Developing image analysis methods for digital pathology Peter Bankhead1,2,3\*

1 Edinburgh Pathology, Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

2 Centre for Genomic & Experimental Medicine, Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

3 Cancer Research UK Edinburgh Centre, Institute of Genetics and Cancer, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

【26】Digital Pathology and Artificial Intelligence Applications in Pathology Heounjeong Go

Department of Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

【27】HunCRC: annotated pathological slides to enhance deep learning applications in colorectal cancer screening

BálintÁrmin Pataki1, Alex Olar1, Dezső Ribli 1, Adrián Pesti 2, Endre Kontsek2,

BenedekGyöngyösi2, Ágnes Bilecz2, Tekla Kovács2, Kristóf Attila Kovács2, Zsófa Kramer2,

András Kiss2, Miklós Szócska 3, Péter Pollner 3,4 ✉ & István Csabai 1

【28】Recent Advances of Deep Learning for Computational Histopathology: Principles and Applications

Yawen Wu 1,† , Michael Cheng 2,3,†, Shuo Huang 1 , Zongxiang Pei 1 , Yingli Zuo 1 , Jianxin Liu 1 , Kai Yang 1 ,

Qi Zhu 1 , Jie Zhang 2,3, Honghai Hong 4 , Daoqiang Zhang 1 , Kun Huang 2,3, Liang Cheng 5,\* and Wei Shao 1,\*

【29】Towards Label-effiffifficient Automatic Diagnosis and Analysis: A Comprehensive Survey of Advanced Deep Learning-based Weakly-supervised, Semi-supervised and Self-supervised Techniques in Histopathological Image Analysis

Linhao Qu, Siyu Liu, Xiaoyu Liu, Manning Wang‡, Zhijian Song‡

【30】High‑multiplex tissue imaging in routine pathology—are we there yet?

Jakob Einhaus1,2 · Alexander Rochwarger2 · Sven Mattern2 · Brice Gaudillière1 · Christian M. Schürch2