DOI:10.16016/j.1000-5404.202112055



研精覃思,见微知著——人工智能开启精准病理诊断新时代

郭乔楠,吕杨帆 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院病理科

[摘要] 精准医疗时代,病理学作为基础医学与临床医学的桥梁学科,担负着为疾病个体化治疗提供关键信息的重要任务。精准病理诊断为病理医师的工作带来巨大挑战,人工智能"赋能"病理诊断,通过整合患者临床信息、组织病理学影像、多组学信息,有效辅助精准病理诊断、预测患者预后、分子改变等,有望在精准病理诊断的新时代发挥至关重要的作用,开启精准病理诊断新时代。

[关键词] 病理学;精准医学;人工智能;病理诊断
[中图法分类号] R319;R446.8 [文献标志码] A

Details determine success, a feather shows the way the wind blows: Artificial intelligence opens a new era of precise pathological diagnosis

GUO Qiaonan, LYU Yangfan Department of Pathology, Second Affiliated Hospital, Amy Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] In the era of precision medicine, pathology, as a bridge between basic and clinical medicine, undertakes the important task of providing key information for the individualized treatment of diseases. Accurate pathological diagnosis of pathology brings huge challenges for pathological doctors. Artificial intelligence facilitates pathological diagnosis, through the integration of the patient's clinical information, histopathological images and multi-omics information, which could effectively assist pathological precision diagnosis, prediction, and molecular changes, *etc*. Artificial intelligence is expected to play a vital role in precise pathological diagnosis and opens a new era of accurate pathological diagnosis.

[**Key words**] pathology; precision medicine; artificial intelligence; pathological diagnosis

Supported by the Special Project of Science and Technology Innovation Abilities Promotion of Army Medical University—Frontier Exploration (2019XQY14).
Corresponding author: GUO Qiaonan, E-mail: qiaonan85@263.net

病理学是基础医学的主干学科之一,通过探究疾病的病因、发病机制及患病机体在疾病发生、发展过程中的形态、结构及功能改变,以实现阐明疾病本质的目的。同时,作为临床医学与基础医学的桥梁学科,病理学也担负着为疾病个体化诊疗提供关键信息的重要任务,由于病理诊断所提供的预后分析信息的关键性——病理诊断往往会左右最终治疗方案的制定和选择,因此,病理诊断也被称作是疾病诊断的"金标准"或最终诊断。

1 病理学发展与精准病理诊断新时代

病理学发展经历了几个关键时期:早在18世纪和19世纪初,病理学者通过尸检,总结分析肉眼所见与临床症状之间的联系,探究不同疾病的器官改变,以期探寻疾病发生、发展的机制,进而为相似疾病的后续诊治提供客观依据,我们将其称之为器官病理学[1],这是早期的病理学。19世纪中叶,显微镜的问世标志着组织病理学的诞生,而组织病理学的发展则依赖于染

[基金项目] 陆军军医大学科技创新能力提升专项项目-前沿探索(2019XQY14)
[通信作者] 郭乔楠,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。担任中国医师协会病理科医师分会常务委员、中国研究型医院协会超微与分子病理学专委会常务委员、重庆市医师协会病理科医师分会会长,入选重庆市学科技术带头人。主持国家自然科学基金面上项目、重庆市自然科学基金重点项目等10余项。为《第三军医大学学报》《局解手术学杂志》常务编委,*Oncology Letters* 编委。在SCI收录期刊发表论文20余篇。主要从事外科病理诊断学及肿瘤分子病理学等方面的研究。E-mail:qiaonan85@263.net

1000-5404/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

色技术和显微镜技术的进步,二者的共同进步极大地促进了组织病理学的发展[2];病理学之父鲁道夫·魏尔肖亦于19世纪中叶首创细胞病理学,他强调:所有的疾病都是细胞的疾病,这一论断极大地推进了病理学的发展[3-4]。20世纪以来,病理学获得了巨大的发展:电镜与超微病理学、免疫组织化学染色技术、分子生物与分子病理学技术等新兴科技和高新技术的发展,为病理学的快速发展添上了翅膀,使病理学从组织、细胞水平逐渐深入到亚细胞、蛋白质以及基因水平[5];进入21世纪,精准医疗概念的提出进一步催生了分子病理学的兴起与发展,现已成为病理学的重点发展方向[6-7]。分子病理学的发展使病理学迈入了肿瘤靶向治疗、个体化医疗及精准医疗的时代[8]。

精准医疗,亦被称之为个体化医疗。它的核心是运用可观测的生物标记,如图像表型等,为患者提供更有效、成本更低的疾病诊疗与预防方案。在肿瘤分子靶向治疗技术的推动下,分子病理学使病理学从单纯的疾病诊断延伸到整个临床诊疗过程,病理学正在经历全面改造和重新布局,以迎接精准病理学的建立。精准病理诊断与传统病理诊断存在不同,两者差异主要体现在以下几个方面:①外科有创手术获取的充足样本转变为微创检查获取的少量甚至微量标本;②定性诊断转变为更精细的定量评估;③单维度分析组织来源、定性诊断变为组织、基因、分子等多维度综合诊断等。即在疾病诊疗过程中,病理诊断需符合循证医学原则,不仅要定性、定量,同时对诊断结果的可重复性、客观性和可比性提出了更高要求[9]。病理诊断学正从经验学科向可重复性高、客观性强、可比对性优的方向转化,即病理诊断已迈入精准病理诊断的新时代。

上述转变带来的繁杂程度,给病理医师的诊断工作带来了巨大的甚至颠覆性的挑战,且我国病理医师长期严重匮乏,因此病理学科的发展正面临着空前巨大的挑战[10]。寻找有力的辅助诊断工具和新技术势在必行,而以计算机技术为基础的人工智能(artificial intelligence,AI)正为我们带来新的希望,AI通过整合患者临床信息、组织病理学影像、多组学信息,进而有效辅助病理及临床诊断、预测患者预后、分子改变等[11]。AI有望在精准病理诊断的新时代发挥至关重要的作用,开启精准病理诊断新时代。

2 人工智能助力精准病理诊断

病理图像信息通过全切片数字扫描技术(whole slide imaging, WSI)形成数字切片,为AI辅助病理诊断奠定了基础。AI可以分别从细胞和组织切片层面读取并分析切片信息。在细胞层面,研究者通过AI方法评估整个细胞并同时对细胞核进行分割、检测和分类等,进一步定量评估细胞形态学改变、细胞分布情况以及浸润程度等。目前AI在细胞学的筛查上充分显示了其不遗漏、"不知疲倦"的优势[12]。在组织切片层面,研究者则利用计算机技术对组织形态和含量进行定量分析和评估;早期的研究中,他们需要在裁剪后的小尺寸图像块上进行分析[13-15]。众所周知,病理诊断需要综合分析整张甚至多张病理切片的信息。因此后续研究中,有学者使用弱监督模型对多个病种的切片进行多层次的诊断,进而克服了前述的劣势;且AI在乳腺癌前哨淋巴结转移评估方面亦显示了精准的应用前景和优势:Camelyon竞赛中,AI可以综合分析患者多张切片的转移区域,进而准确评估患者的临床分期。目前认为AI在某些疾病诊断中的表现已能达到与病理医师诊断不相上下的水平,甚至在一些方面已经超越了病理诊断医师。且AI具有更高的客观性、可重复性,更具标准化和均质化,在工作效率和速度上也有明显的优势。

人工智能"赋能"病理诊断,进入精准病理诊断新时代,主要体现在以下几个方面。

2.1 提高病理诊断的准确性

AI辅助组织病理诊断已有大量的研究成果,尤其在肿瘤病理诊断领域进展神速:在结直肠癌[12]、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤的辅助诊断中均有理想的研究结果;WAN等[16]的研究实现了对乳腺癌的细胞核自动分割,进一步提取其纹理特征、深度特征和空间结构特征,最终建模并对乳腺癌进行分级评估,AI在淋巴结癌转移评估中亦显示了更精准的应用前景。同时AI在非肿瘤性疾病的辅助诊断中亦可发挥相当重要的作用,包括使用心内膜组织HE染色切片评估患者的心力衰竭,以及在肠活检切片上辨别非特异性十二指肠炎和乳糜泻。AI辅助量化评估Ki67增殖指数等亦有明显的优势:更具客观性、可重复性、可比性。2021国际乳腺癌Ki67工作组共识就明确指出AI辅助评估Ki67指数的方案切实可行[17],并可以有效提高相关病理诊断的准确性。

2.2 基于HE图像预测患者生存和预后

利用AI不仅可以辅助病理学的常规诊断工作,还可以拓展我们对疾病的认识。基于HE染色图像,可直接预测患者的生存和预后。SKREDE等[18]的大数据多中心研究结果表明,利用HE染色图像结合卷积神经网络(convolutional neural network,CNN)可以直接预测直肠癌患者的预后。KULKARNI等[19]研究提示,AI可以根据早期黑色素瘤的HE染色图像预测患者的预后。LU等[20]的研究发布了一种名为"局部细胞聚类"的图形新定义,并从中提取有效特征,进而精准预测非小细胞肺癌患者的5年生存情况。亦有学者利

用 AI 通过肿瘤浸润淋巴细胞的空间结构和排列预测肿瘤的复发风险[21]。

2.3 基于 HE 图像预测分子病理特征

近年来,越来越多研究者利用 AI 有机联系分子病理改变与病理组织学改变,即基于 HE 染色图片来预测病变的分子病理学改变。一方面,通过对分子检测和图像相关性进行海量的数据分析;另一方面,则通过分子原位分析技术实现。王荃等[22]的研究结果表明,非小细胞肺癌的病理 HE 染色图像与其 EGFR 基因突变显著相关。VAIDYA 等[23]的研究结果则提示,非小细胞肺癌患者 5 年复发风险与患者的组织病理形态、CT 影像和基因检测结果均有关联。亦有学者采用深度学习模型通过结肠癌和胃癌患者的 HE 染色图像直接预测微卫星不稳定。面对海量的生物信息数据,AI 具备更精准和高效的数据处理能力,在基因组学、蛋白质组学、代谢组学以及生物信息学等领域均具有非常可观的应用价值。

2.4 AI 辅助多层次融合的精准诊断

病理诊断需要整合多层次信息进行综合评估和分析,包括但不局限于组织学形态、临床信息、影像学检查结果、病史、家族史等。AI 助力多层次信息融合,可以同时高效获取各类信息、分析多种检查数据,是病理精准诊断的有力助手。研究发现,将病理组织学信息与基因信息有机结合后,可以在肿瘤分级和患者的生存预测中获得更好的效果[24]。AI 可以有效辅助病理医师更方便地获取多层次的诊断信息,还有可能辅助我们综合分析,吸纳每一种检测的优势和长处,获得更深层次的精准诊断。

3 展望

人工智能的迅速发展将深刻改变人类社会生活,改变世界。毫无疑问,人工智能在医疗领域的广泛应用,将极大提高公共服务精准化水平,全面提升人民生活品质。病理诊断对疾病诊疗至关重要,随着精准医疗时代的来临,精准病理诊断已成为精准医疗发展的关键环节。自 2017 年我国提出新一代人工智能发展规划以来,AI 技术正在实现其在医学领域特别是病理领域的渗透。正如美国哈佛大学 BECK 教授提出:病理将成为 AI 真正彻底改变的第一个医学领域。AI 致力于从以下几个方面促进精准病理诊断的发展:①病变区域的自动检测和识别;②病变区域的自动诊断、分类、分级等评估;③通过整合多组学信息,包括临床、影像、病理、分子检测等信息,预测患者的预后、疾病的分子特征,进而为临床诊疗提供可靠依据。AI 较传统病理更智能化,而其与病理医师的有机结合和优势互补,将开启精准病理诊断新时代;AI 将贯穿疾病诊疗的全过程,包括但不局限于病理诊断。

AI 为精准病理诊断赋能,拓宽了病理医师的诊断思路,助力病理医师突破技术及能力的瓶颈。目前 AI 的发展势头强劲,但正处于萌芽阶段,未来仍面临诸多挑战。合抱之木,生于毫末,九层之台,起于垒土。数据的标准化、智能化、精准化采集是病理 AI 的基础,也是病理诊断精准性得以实现的前提,如何保证高质量数据的获取是 AI 病理诊断的基础;新诊断技术的出现需要与之配套的实施框架与市场监管,相关政策法规的制定将助力病理 AI 行稳致远;病理 AI 的产生和发展,需要经历概念提出、产品研发、宣传推介、大众接受的螺旋式进程。这一过程需要 AI 从业者付出耐心和智慧,包括高资质的病理专家和计算机专家。因此,AI 相关专业化技术人才的培养,亦是我们应重点关注的内容。

精准医疗时代,病理学发展正面临前所未有的挑战,而不远的将来,我们可以看到:病理科将利用全数字切片扫描仪将 HE 切片转化为高清晰度的数字全切片,病理医师可以在显示屏前完成数字切片首诊,避免玻片整理分发的耗时甚至错误、工作环境污染等传统工作模式带来的弊端。同时结合互联网形成区域性病理云平台,线上利用 AI 产品实现辅助病理诊断,进一步提升病理医师尤其是基层病理医师诊断准确率及工作效率。在病理医师短缺的地区,数字病理新技术的开展可以显著拓宽病理诊断的服务范围、提高服务水平。数字病理与 AI 的协同应用产生的计算病理,以及更为广延的智慧病理将为精准病理诊断带来美好的未来,成为精准病理诊断的坚固基石。

参考文献:

[1] 梁英杰,张芬芬,董愉. 我国病理学技术六十年发展的现状和展望[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(7): 466-468.
LIANG Y J, ZHANG F F, DONG Y. Present situation and prospect of the development of pathology in China in 60 years [J]. Chin J Pathol, 2015, 44(7): 466-468.

[2] 吴秉铨. 病理学科发展的现在和未来[J]. 中华病理学杂志, 1999, 28(5): 325.
WU B Q. Present and future of the development of pathology [J]. Chin J Pathol, 1999, 28(5): 325.

[3] 孙耘田. 细胞病理学技术进展评述[J]. 中华病理学杂志, 2003, 32(3): 96-98.
SUN Y T. Review of advances in cytopathology [J]. Chin J Pathol, 2003, 32(3): 96-98.

[4] 舒仪经, 阚秀. 我国细胞病理学的回顾与展望[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(10): 20-22.
SHU Y J, KAN X. Review and prospect of cytopathology in China [J]. Chin J Pathol, 2005, 34(10): 20-22.

[5] 张国民. 病理学科可持续发展的探讨[J]. 中华医院管理杂志, 2002,18(3): 65-66.

ZHANG G M. Exploration into the sustainable development of the discipline of pathology[J]. Chin J Hosp Adm, 2002,18(3): 65-66.

[6] 谢丰培, 石宇, 李连宏, 等. 中国精准医学发展需要大力加速病理学科建设[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(1): 4-6. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2018.01.002.
XIE F P, SHI Y, LI L H, *et al*. The development of precision medicine in China needs to accelerate the construction of pathology [J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2018, 34(1): 4-6. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2018.01.002.

[7] 周庚寅, 高鹏. 分子病理学的衍生——病理学发展轨迹之必然[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(10): 63-66.
ZHOU G Y, GAO P. Derivation of molecular pathology — The necessity of pathologic development [J]. J Shandong Univ Heal Sci, 2011, 49(10): 63-66.

[8] 张卉, 李瑞玉, 梁智勇. 病理学向分子病理时代迈进[J]. 中国科学: 生命科学, 2021, 51(8): 1101-1106.
ZHANG H, LI R Y, LIANG Z Y. Molecular pathology: the new era of clinical pathology[J]. Sci Sin Vitae, 2021, 51(8): 1101-1106.

[9] 张波. 精准医疗时代的病理学发展[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(Z1): 117-121.
ZHANG B. Development of pathology in coming era of precision medicine[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2017, 8(Z1): 117-121.

[10] 步宏. 积极推动人工智能在病理学的应用[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(4): 307-309. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20210219-00148.
BU H. Promote the application of artificial intelligence in pathology[J]. Chin J Pathol, 2021, 50(4): 307-309. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20210219-00148.

[11] 顾松, 鲁浩达, 谢嘉伟, 等. 计算病理及其对精准医学的价值[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(8): 851-855. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20201130-00878.
GU S, LU H D, XIE J W, *et al*. Computational pathology and its contributions to precision medicine [J]. Chin J Pathol, 2021, 50(8): 851-855. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20201130-00878.

[12] SONG Z, ZOU S, ZHOU W, *et al*. Clinically applicable histopathological diagnosis system for gastric cancer detection using deep learning [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4294. DOI:10.1038/s41467-020-18147-8.

[13] KOMORI T. AI Neuropathologist: an innovative technology enabling a faultless pathological diagnosis? [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(1): 1-2. DOI:10.1093/neuonc/noaa229.

[14] SHEN B, ZHANG Z, SHI X, *et al*. Real-time intraoperative glioma diagnosis using fluorescence imaging and deep convolutional neural networks [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(11): 3482-3492. DOI:10.1007/s00259-021-05326-y.

[15] CHEN P S, LI Y P, NI H F. Morphology and evaluation of renal fibrosis[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 17-36. DOI:10.1007/978-981-13-8871-2_2.

[16] WAN T, CAO J J, CHEN J H, *et al*. Automated grading of breast cancer histopathology using cascaded ensemble with combination of multi-level image features [J]. Neurocomputing, 2017, 229: 34-44. DOI:10.1016/j.neucom.2016.05.084.

[17] NIELSEN T O, LEUNG S C Y, RIMM D L, *et al*. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group [J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(7): 808-819. DOI:10.1093/jnci/djaa201.

[18] SKREDE O J, DE RAEDT S, KLEPPE A, *et al*. Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study [J]. Lancet, 2020, 395(10221): 350-360. DOI:10.1016/s0140-6736(19)32998-8.

[19] KULKARNI P M, ROBINSON E J, SARIN PRADHAN J, *et al*. Deep learning based on standard H&E images of primary melanoma tumors identifies patients at risk for visceral recurrence and death[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(5): 1126-1134. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-19-1495.

[20] LU C, KOYUNCU C, CORREDOR G, *et al*. Feature-driven local cell graph (FLocK): New computational pathology-based descriptors for prognosis of lung cancer and HPV status of oropharyngeal cancers [J]. Med Image Anal, 2021, 68: 101903. DOI:10.1016/j.media.2020.101903.

[21] CORREDOR G, WANG X X, ZHOU Y, *et al*. Spatial architecture and arrangement of tumor-infiltrating lymphocytes for predicting likelihood of recurrence in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(5): 1526-1534. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2013.

[22] 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.
WANG Q, SHEN Q, ZHANG Z L, *et al*. Prediction of gene mutation in lung cancer based on deep learning and histomorphology analysis[J]. J Biomed Eng, 2020, 37(1): 10-18.

[23] VAIDYA P, BERA K, GUPTA A, *et al*. CT derived radiomic score for predicting the added benefit of adjuvant chemotherapy following surgery in stage Ⅰ, Ⅱ resectable non-small cell lung cancer: a retrospective multicohort study for outcome prediction [J]. Lancet Digit Health, 2020, 2(3): e116-e128. DOI:10.1016/s2589-7500(20)30002-9.

[24] CHEN R J, LU M Y, WANG J W, *et al*. Pathomic fusion: an integrated framework for fusing histopathology and genomic features for cancer diagnosis and prognosis [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2020. [Online ahead of print]. DOI:10.1109/TMI.2020.3021387.

(**收稿**:2021-12-07;**修回**:2021-12-12)

(编辑 汪勤俭)