DOI:10.16016/j.2097-0927.202401014

人工智能在乳房外 Paget 病病理诊断及鉴别中的应用

朱一维[1],吴 哲[2],陈星材[2],粘永健[2],罗 娜[3],张 恋[1],吴 毅[2],翟志芳[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学):第一附属医院皮肤科[1],生物医学工程与影像医学系数字医学教研室[2];401120 重庆,重庆医科大学附属第三医院皮肤科[3]

[摘要] **目的** 建立乳房外 Paget 病(extramammary Paget's disease,EMPD)组织病理诊断的人工智能(artificial intelligence, AI)诊断模型,并评价其对 EMPD 诊断及鉴别诊断的效能。**方法** 收集 2003 年 9 月至 2023 年 2 月于陆军军医大学第一附属医院皮肤科就诊并行皮肤组织活检术,且病理明确诊断为 EMPD、Bowen 病、皮肤鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)以及表皮增生肥厚为主要病理特征的非肿瘤性皮肤病患者的病理资料。以 EMPD 为主要研究对象,与 Bowen 病、SCC 以及非肿瘤性皮肤病病理图像进行鉴别,通过 ResNet101、DenseNet121 深度学习神经网络对 4 种疾病的组织病理进行分类诊断并评价模型效能。**结果** ResNet101 诊断模型诊断 EMPD、Bowen 病、SCC 及非肿瘤性皮肤病的 20 倍组织病理图像的 AUC 值分别为 0.97、0.98、1.00、0.96,准确度为(0.925±0.011);40 倍组织病理图像 AUC 值分别为 1.00、0.99、1.00、0.97,准确度为(0.943±0.017)。DenseNet121 诊断模型诊断 EMPD、Bowen 病、SCC 及非肿瘤性皮肤病的 20 倍组织病理图像的 AUC 值分别为 0.98、0.95、0.99、1.00,准确度为(0.912±0.034);40 倍组织病理图像 AUC 值分别为 0.99、0.96、1.00、1.00,准确度为(0.971±0.012)。表示分类诊断模型能够将 EMPD 与 Bowen 病、SCC 及非肿瘤性皮肤病等的低倍组织病理图像进行有效区分。ResNet101 计算量为 786.6 M、参数量为 4.5 M,DensNet121 计算量为 289.7 M、参数量为 0.8 M。**结论** 本研究建立的组织病理图像人工智能诊断模型对 EMPD 的诊断及鉴别诊断具有较高效能,并推荐 DenseNet121 为皮肤病理图片的诊断模型。

[关键词] 乳房外 Paget 病;人工智能;诊断模型;病理诊断

[中图法分类号] R319;R730.4;R739.5 [文献标志码] A

Application of artificial intelligence in histopathologic diagnosis and differentiation of extramammary Paget's disease

ZHU Yiwei[1], WU Zhe[2], CHEN Xingcai[2], NIAN Yongjian[2], LUO Na[3], ZHANG Lian[1], WU Yi[2], ZHAI Zhifang[1]

[1]Department of Dermatology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [2]Department of Digital Medicine, Faculty of Biomedical Engineering and Medical Imaging, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [3]Department of Dermatology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 401120, China

[**Abstract**] **Objective** To establish an artificial intelligence (AI) diagnostic model for the histopathologic diagnosis of extramammary Paget's disease (EMPD) and to evaluate its efficiency for the diagnosis and differential diagnosis of EMPD. **Methods** All non-tumor skin disease patients who underwent skin tissue biopsy in Department of Dermatology of First Affiliated Hospital of Army Medical University from September 2003 to February 2023 were recruited, and their pathological data were collected, including

[基金项目] 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(CSTB2022TIAD-KPX0181)

[通信作者] 吴 毅,E-mail:wuy1979@tmmu.edu.cn

翟志芳,E-mail:zhaizf1004@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 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/)

EMPD, Bowen's disease (BD), squamous cell carcinoma (SCC), and epidermal hyperplasia and hypertrophy. With EMPD as the main research subject, the histopathological images of BD, SCC, and non-tumor skin diseases were included in the study. The histopathological data of 4 types of diseases was classified and diagnosed by ResNet101 and DenseNet121 deep learning neural networks, and the performance of these models was evaluated. **Results** The AUC values of the ResNet101 diagnostic model for the diagnosis of EMPD, BD, SCC and non-tumor skin diseases on the images at ×20 magnification were 0.97, 0.98, 1.00 and 0.96, respectively, with an accuracy of 0.925±0.011, while the AUC values on the images at ×40 magnification were 1.00, 0.99, 1.00 and 0.97, respectively, with an accuracy of 0.943±0.017. The AUC values of the DenseNet121 diagnostic model for the diagnosis of 4 diseases on the images at ×20 magnification were 0.98, 0.95, 0.99 and 1.00, respectively, with an accuracy of 0.912±0.034, while the AUC values on the images at ×40 magnification were 0.99, 0.96, 1.00 and 1.00, respectively, with an accuracy of 0.971±0.012. Our results indicated that the histopathologic diagnostic model could effectively differentiate EMPD from BD, SCC and non-tumor skin diseases at low power magnification. The FLPOs of ResNet101 was 786.6 M, and the parameter was 4.5 M; The FLPOs of DensNet121 was 289.7 M, and the parameter was 0.8M. **Conclusion** Our AI diagnostic model is of good effectiveness in the diagnosis and differential diagnosis of EMPD. DenseNet121 is recommended as the dermatopathological diagnostic model of this study.

[**Key words**] Paget's disease, extramammary; artificial intelligence; diagnostic model; histopathologic diagnosis

Supported by the Special Key Project of Technological Innovation and Application Development in Chongqing (CSTB2022TIAD-KPX0181). Corresponding author: WU Yi, E-mail: wuy1979@tmmu.edu.cn; ZHAI Zhifang, E-mail: zhaizf1004@163.com

乳房外 Paget 病(extramammary Paget's disease, EMPD)是一种少见的上皮内腺癌,年发病率为(0.1~2.4)/10^6[1],高加索人种女性发病率较高,而亚洲人口中男性发病率高于女性,且亚洲人群 EMPD 的发病率总体也较白人更高[2]。临床皮损常为边界清楚的红色斑片,也可呈疣状、乳头瘤样增生,无特征性表现。因此,临床上容易和其他皮炎湿疹类疾病以及皮肤肿瘤等相混淆,误诊、漏诊率较高,进而延误治疗。随着病程迁延,侵袭性 EMPD 可发生远隔脏器及淋巴结转移,影响患者的生存及预后。组织病理检查是 EMPD 确诊的主要依据,EMPD 的病理诊断还需要阿新蓝染色、过碘酸雪夫染色、黏蛋白胭脂红染色等特殊染色及必要的免疫组化与 Bowen 病、皮肤鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)、皮肤恶性黑色素瘤(cutaneous malignant melanoma, CMM)和其他皮肤转移癌等相鉴别[3]。免疫组化技术对病理实施人员及检测耗材的要求更高,且费时费力,给临床工作带来较大不便。然而我国病理医师人数仍存在较大缺口[4],基层医院皮肤科医师皮肤肿瘤病理的诊断准确率欠佳。

随着人工智能(artificial intelligence,AI)技术的不断进展,训练深度神经学习网络的技术难题被逐步攻克[5],机器学习被广泛应用,通过一组特定的结构化的数据,训练人工智能产生学习行为,从而完成某一领域的特定任务。目前深度学习是训练人工智能模型的重要方法,其核心技术为数据特征提取及分析,并最终实现数据分类的人工神经网络。卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)是实现数字图像分析功能的主流算法,用于图像的分类及定位。新一代人工智能已广泛应用医学影像、肿瘤病理诊断等医疗领域[6],在消化道肿瘤、乳腺肿瘤等疾病的辅助诊断中均有研究报道[7-9],很大程度上帮助医师提高临床诊断水平,减少漏诊误诊,节省医疗资源[10],但是在皮肤肿瘤诊断方面应用较少。本研究通过构建组织病理图像分类诊断模型,评价 AI 诊断在 EMPD 病理诊断和鉴别诊断中的价值,以期提高 EMPD 的诊断精度,缩短诊断时间。

1 资料与方法

1.1 研究流程

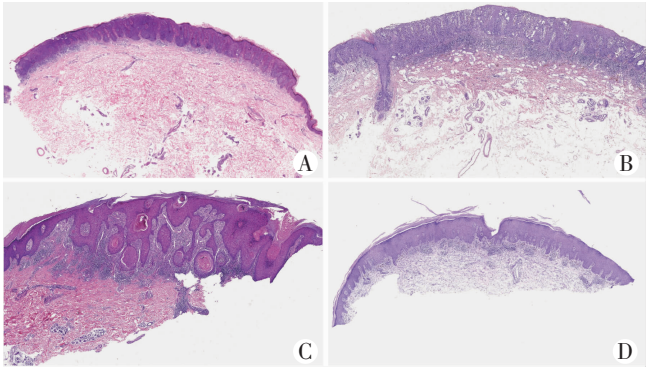
首先收集患者病理资料,选取病理切片,根据纳排标准获取 EMPD 患者及 Bowen 病、皮肤 SCC、表现为表皮增生肥厚的非肿瘤性皮肤病(non-tumorigenic dermatoses, 简称 Non)患者的组织病理图像,再经预处理后输入 ResNet 及 DenseNet 神经网络中训练诊断模型,最后用准确性和混淆矩阵等指标评价模型效能。

1.2 构建数据集

1.2.1 病理资料收集 收集 2003 年 9 月至 2023 年 2 月于陆军军医大学第一附属医院皮肤科就诊并行皮

肤组织活检术,且病理明确诊断为 EMPD、Bowen 病、SCC 以及表皮增生肥厚为主要病理特征的非肿瘤性皮肤病患者的病理资料。共收集 EMPD 患者 232 例,Bowen 病患者 226 例,SCC 患者 207 例,非肿瘤性疾病患者 235 例。本研究根据《赫尔辛基宣言》的伦理准则进行,并经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准[(B)KY2024015]。

1.2.2 病理切片收集和扫描 本研究选择的组织病理 HE 染色切片均来自陆军军医大学第一附属医院皮肤科病理室,依据所整理的病理资料,每例患者选取 1 张质量最佳的组织切片,并由 2 名高级职称皮肤病理医师再次阅片明确诊断。经筛选分别获得 EMPD 组织病理切片 232 张,Bowen 病 226 张,SCC 207 张,非肿瘤性疾病 235 张,4 种疾病组织病理图像如图 1 所示。所有切片使用数字扫描仪(PRECICE 500B 北京优纳科技有限公司)扫描,得到清晰、完整的全视野数字切片(whole slide image, WSI)。



A:Bowen 病;B:EMPD;C:SCC;D:非肿瘤性皮肤病

图 1 4 种疾病组织病理观察 (HE×40)

1.2.3 病理切片纳入及排除标准 纳入标准:①选取经临床及病理诊断明确的 EMPD、Bowen 病、SCC 患者的病理切片,病理诊断参照文献[11];②病理以表皮增生肥厚为主要表现的非肿瘤性皮肤病对应病理切片。排除标准:①临床诊断不明确的 EMPD、Bowen 病、SCC 患者;②切片质量不能满足研究需要的,如切片内组织翻卷折叠、染色过度、脱色等导致切片难以辨识;③同一组织标本重复切片。

1.2.4 病理图像标注 使用 iViewer 软件对 WSI 旋转、裁切等方式进行标注,最终获得×20 EMPD 组织病理图像 232 张,Bowen 病 230 张,SCC 211 张,非肿瘤性疾病 235 张,分辨率为 1 890×1 036 像素;×40 EMPD 图像 287 张,Bowen 病 299 张,SCC 328 张,非肿瘤性疾病 249 张,分辨率为 1 890×1 036 像素,用以比较不同放大倍数病理图像所构建模型的诊断效能。所有图像经皮肤病理医师再次审核确认。将所获得图片汇总整理,并按 9∶1将数据集随机划分为训练集和验证集用于十折交叉验证,其中 20 倍图像训练集 818 张、验证集 90 张,40 倍图像训练集 1 050 张,验证集 113 张。

1.3 训练过程

1.3.1 构建分类诊断模型 将完成预处理的图像经过平移、旋转、翻转、调整图像亮度、饱和度等数据增强手段处理后,再传入深度学习框架 ResNet101 以及 DenseNet121。ResNet101 及 DenseNet121 的网络结构图,见图 2、3。

ResNet101 网络结构图中有 101 层,其中第一层是 7×7 的卷积层,之后是 4 个阶段(stage),每个阶段包含若干个残差块(residual block)。最后是一层全局平均池化(global average pooling)和一层全连接层(fully connected layer),所有的 residual block 直接使用 conv 卷积做降采样,通过 average pooling 获取特征。ResNet 可以堆叠多个 residual block,通过调整所串联 block 的数量及内部 channel 的数量改变网络的宽度和深度,以获得不同训练能力的神经网络,且逐步加深网络不会因卷积深度过多引起的“退化”问题,增加模型效能[12]。

DenseNet121 神经网络的主体结构为 DenseBlock 及 Transition。DenseBlock 的结构为 BN+ReLU+3×3 Conv 非线性组合函数,由于每层特征图像的尺寸相同,可连接于 channel 维度。Transition 层的结构为 BN+ReLU+1×1 Conv+2×2 AvgPooling,包括 1 个 1×1 的卷积和 2×2 的 AvgPooling,主要用于相邻 DenseBlock 间的连接,并能够通过减低特征图的大小来压缩模型[13]。

梯度加权类激活映射(gradient-weighted class activation mapping,Grad-CAM)是一种可以从视觉角度解释模型做出决策依据的算法,能够展示模型所关注的区域[14]。

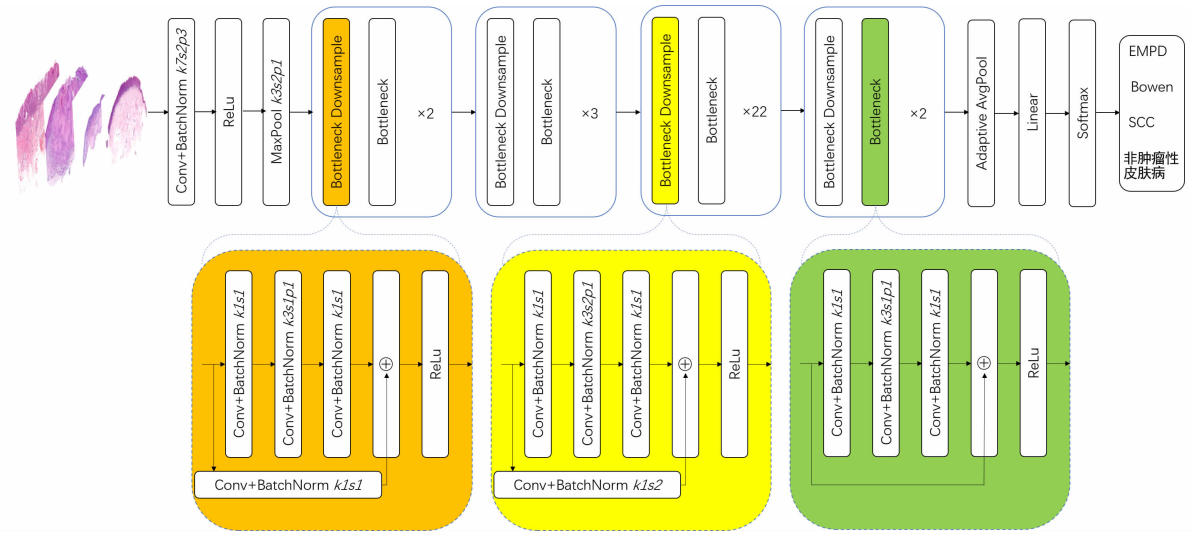
1.3.2 模型训练细节和参数设置 模型训练部分:初始学习率为 0.001,学习率下降策略采用余弦退火方式(cosine annealing);优化器方面选取带有动量的 SGD 优化器,动量(momentum)为 0.9,权重衰减(weight decay)为 1×10^{-4},训练过程中的 Batchsize 为 8,训练轮次为 100 轮,选择准确率最高的模型保存其权重。

损失函数:损失函数为 Cross Entropy 交叉熵损失。Cross Entropy 交叉熵损失函数经常用于分类问题中,而且由于交叉熵涉及计算每个类别的概率,本实验归根到底可以理解为 4 分类问题,因此搭配 Softmax 函数进行损失计算。Cross Entropy 交叉熵损失函数公式如下。

$$CEloss=-\frac{1}{n}\sum x[\,ylna+(1\text{-}y)\,ln\,(1-a)\,] \qquad (1)$$

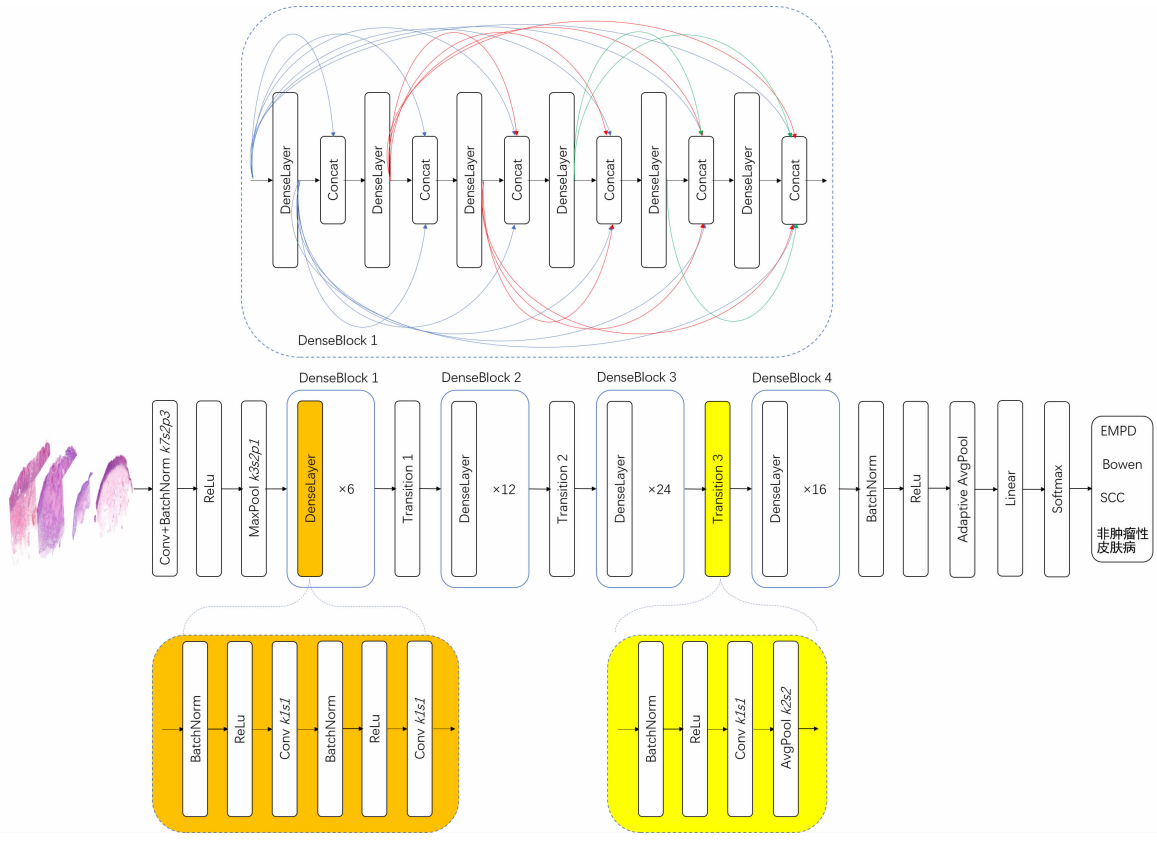
其中 *CEloss* 为损失值;*n* 为 Batchsize;*x* 为预测向量维度;*y* 为经过独热编码后的真实值对应 *x* 维度上的标签,1 或 0;*a*:独热编码格式输出的预测标签,1 或 0(经过 softmax 函数)。

采用十折交叉验证,其中 90%的数据用于训练,剩下的 10%用于验证,如此交叉 10 次保证模型结果的不偏倚性,结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。本研究在 NVIDIA A100 32G 服务器上基于 PyTorch 1.7.0 深度学习框架、Python 3.6.9 完成。



主体结构包括卷积层、残差块、平均池化层和全连接层

图 2 ResNet101 网络结构图



主体结构包括卷积层、密集块、过渡层、平均池化层和全连接层

图 3 DenseNet121 网络结构图

1.4 评价模型诊断效能

分类诊断模型对 EMPD、Bowen 病、SCC 及表皮增生肥厚的非肿瘤性皮肤病的诊断及鉴别效能的评价指标包括准确度(accuracy)、精度(precision)、召回率(recall)、特异性(specificity)及混淆矩阵,绘制各个疾病的 ROC 曲线及整体微平均和宏平均 ROC 曲线,计算曲线下面积即 AUC 值。这些指标由混淆矩阵中的正样本(true positive, TP)、负样本(true negative, TN)、假阳性(false positive, FP)、假阴性(false negative, FN)计算得出,计算公式如下。

$$准确度=\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (2)$$

$$精度=\frac{TP}{TP+FP} \quad (3)$$

$$召回率=\frac{TP}{TP+FN} \quad (4)$$

$$特异性=\frac{TN}{TN+FP} \quad (5)$$

2 结果

2.1 ResNet 神经网络模型诊断结果

分类诊断模型对 20 倍组织病理图像诊断的平均准确度为 0.925,对 40 倍组织病理图像诊断的平均准确度为 0.943,40 倍图像的诊断准确度高于 20 倍图像。对 4 种疾病的诊断结果见表 1。

图 4、5 为 ResNet 神经网络交叉验证结果。EMPD、Bowen 病、SCC 及非肿瘤性皮肤病的 20 倍组织病理图像诊断模型 ROC 曲线的 AUC 值分别为 0.97、0.98、1.00、0.96,总体 ROC 曲线微平均 AUC 值为 0.97、宏平均 AUC 值为 0.98;其 40 倍组织病理图像分类诊断模型 ROC 曲线的 AUC 值分别为 1.00、0.99、1.00、0.97,总体 ROC 曲线微平均、宏平均 AUC 值均为 0.99。经验证,本模型能够完成不同疾病组织图像的分类任务。

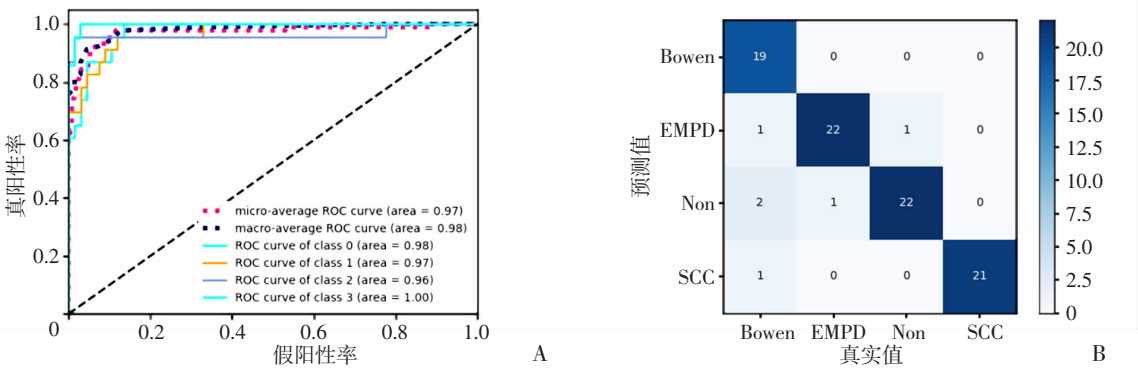
2.2 DenseNet 神经网络模型诊断结果

分类诊断模型对 20 倍组织病理图像诊断的平均准确度为 0.912,对 40 倍组织病理图像诊断的平均准确度为 0.971,40 倍下诊断准确度高于 20 倍图像。对 4 种疾病的诊断结果见表 2。

图 6、7 为 DenseNet 神经网络交叉验证结果。EMPD、Bowen 病、SCC 及非肿瘤性皮肤病的 20 倍组织病理图像诊断模型 ROC 曲线的 AUC 值分别为 0.98、0.95、0.99、1.00,总体 ROC 曲线微平均、宏平均 AUC 值均为 0.98;其 40 倍组织病理图像分类诊断模型 ROC 曲线的 AUC 值分别为 0.99、0.96、1.00、1.00,总体 ROC 曲线微平均、宏平均 AUC 值均为 0.99。经验证,本模型能够完成不同疾病组织图像的分类任务。

表 1 ResNet101 神经网络中 4 种疾病的组织病理图像分类诊断模型诊断结果($\bar{x}\pm s$)

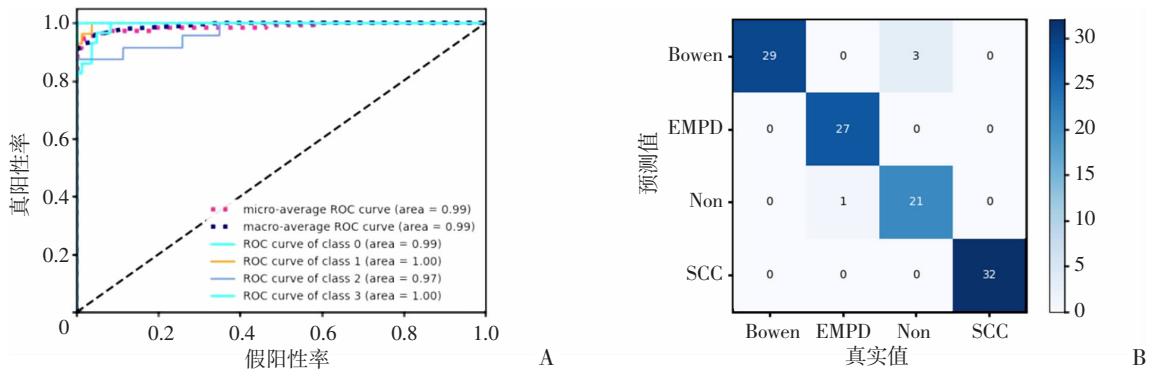
图像	疾病名称	精度	召回率	特异性	准确度
20 倍	EMPD	0.892±0.081	0.942±0.012	0.960±0.009	0.925±0.011
	Bowen 病	0.987±0.012	0.802±0.045	0.975±0.023	
	SCC	0.942±0.013	0.969±0.027	0.977±0.001	
	非肿瘤皮肤病	0.869±0.050	0.942±0.004	0.943±0.017	
40 倍	EMPD	0.968±0.011	0.952±0.041	0.966±0.016	0.943±0.017
	Bowen 病	0.879±0.072	0.976±0.051	0.952±0.014	
	SCC	0.971±0.081	0.975±0.052	0.968±0.012	
	非肿瘤皮肤病	0.937±0.014	0.852±0.128	0.962±0.011	



class 0、1、2、3 分别表示 Bowen 病、EMPD、SCC、非肿瘤性皮肤病(Non)

A:ROC 曲线;B:混淆矩阵结果

图 4 ResNet101 模型 20 倍组织病理图像交叉验证结果



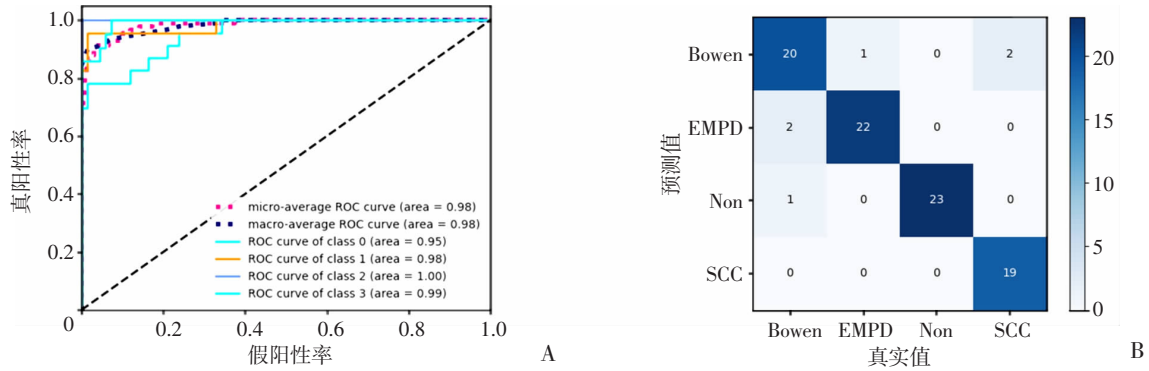
class 0、1、2、3 分别表示 Bowen 病、EMPD、SCC、非肿瘤性皮肤病(Non)

A:ROC 曲线;B:混淆矩阵结果

图 5 ResNet101 模型 40 倍组织病理图像交叉验证结果

表 2 DenseNet121 神经网络中 4 种疾病的组织病理图像分类诊断模型诊断结果($\bar{x}\pm s$)

图像	疾病名称	精度	召回率	特异性	准确度
20 倍	EMPD	0.901±0.023	0.947±0.013	0.951±0.026	0.912±0.034
	Bowen 病	0.842±0.143	0.859±0.101	0.937±0.041	
	SCC	0.951±0.026	0.876±0.058	0.943±0.036	
	非肿瘤皮肤病	0.917±0.052	0.944±0.012	0.953±0.027	
40 倍	EMPD	0.942±0.031	0.945±0.042	0.951±0.038	0.971±0.012
	Bowen 病	0.945±0.042	0.956±0.013	0.965±0.033	
	SCC	0.947±0.051	0.952±0.040	0.952±0.037	
	非肿瘤皮肤病	0.968±0.012	0.971±0.020	0.955±0.040	



class 0、1、2、3 分别表示 Bowen 病、EMPD、SCC、非肿瘤性皮肤病(Non)

A:ROC 曲线;B:混淆矩阵结果

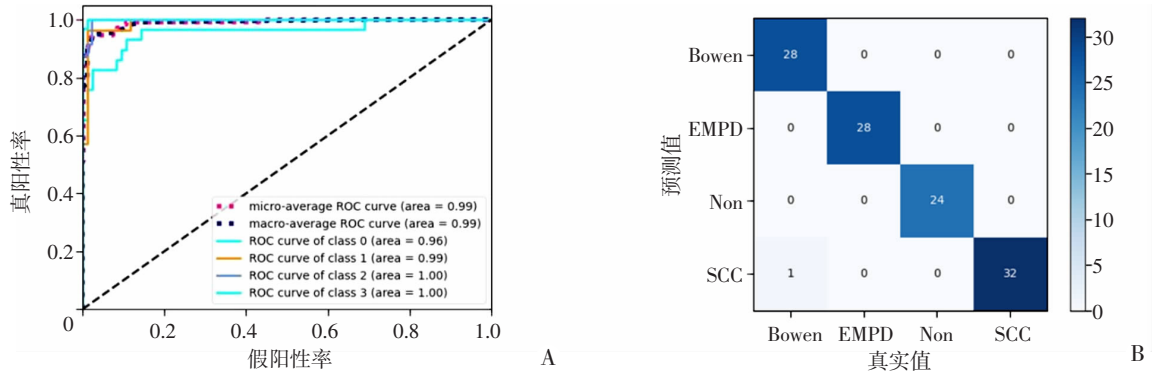
图 6 DenseNet121 模型 20 倍组织病理图像交叉验证结果

2.3 诊断模型热力图结果

通过类激活映射上采样到输入图像,将不同坐标的视觉图案的加权线性求和,提取模型识别 3 种皮肤肿瘤最相关区域而得到热力图,热力图与病理图像肿瘤细胞分布区域的吻合度较高,表明分类诊断模型具有较好的特征提取效果(图 8)。

2.4 模型参数与预测时间

2 种模型的计算量、参数量及预测时间如表 3 所示。计算量(floating point of operations, FLPOs)对应时间复杂度,反映了网络执行时间的长短;参数量(parameter)对应空间复杂度,反映占用显存大小。ResNet101 计算量是 DensNet121 的 2.7 倍,参数量是其 5.6 倍,且预测 1 张图片的时间大约为 1.5 s。因此,考虑到临床部署的轻量化、快速高效性及模型的诊断性能,推荐 DenseNet121 为本研究的分类模型。



class 0、1、2、3 分别表示 Bowen 病、EMPD、SCC、非肿瘤性皮肤病(Non)

A:ROC 曲线;B:混淆矩阵结果

图 7 DenseNet121 模型 40 倍组织病理图像交叉验证结果

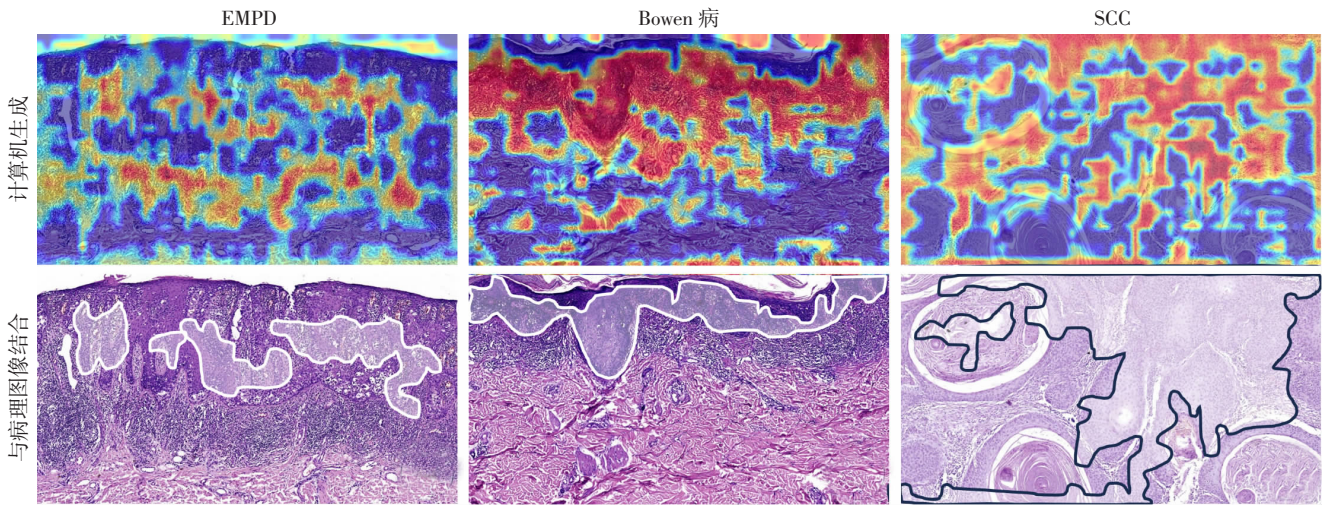


图 8 3 种皮肤肿瘤的热力图

表 3 2 种模型的参数与预测时间对比

模型	计算量/M	参数量/M	平均预测时间/s
ResNet101	786.6	4.5	1.43
DensNet121	289.7	0.8	1.67

3 讨论

EMPD 是一种临床上少见且极易误诊的上皮内腺癌,依据肿瘤来源分为原发性及继发性,原发性 EMPD 肿瘤细胞来自表皮和/或附属器,继发性 EMPD 常由消化系统、泌尿系统的恶性肿瘤转移而来。原发性 EMPD 肿瘤细胞可局限于表皮内,部分侵袭性 EMPD 肿瘤细胞延毛囊或汗腺管向真皮内浸润生长,其预后较差且术后复发率更高[15]。经统计,我科 EMPD 患者临床首诊误诊率达 56.3%,随访发现 24.4%(33/135 例)患者有明确淋巴结转移、远处转移或术后复发(伴或不伴转移)等预后不良事件[16]。因此,EMPD 的早期诊断、及时治疗对改善患者预后具有重要意义。组织病理检查是肿瘤诊断的基础,病理结果可提示肿瘤的严重程度及预后,也为治疗方案的决策提供依据,因此对组织病理检查的需求性及诊断的准确性正逐步增加[17]。组织病理诊断是通过病理医师对病理图像的认知而实现,随着医学图像成像技术及存储技术的成熟,人工智能数字图像分析技术也逐步应用于医学领域。从标本保存、组织切片、染色制片、病理资源库的建立及管理,到扫描 WSI、病理图像标注等标准化与规模化的流程,给予人工智能模型训练的数据环境支撑,实现人工智能对组织病理图像的诊断与分析。

目前人工智能在 Bowen 病、基底细胞癌及皮肤黑色素瘤等皮肤恶性肿瘤的诊断中已有相关报道,所使用的模型包括 DeepLabv3、GoogLeNetv3、Xception 及 Resnet50 模型等[18-21],这些模型均存在一定的缺点,如 DeepLabv3 模型细节信息丢失较大可导致预测精度

不足;GoogLeNetv3 增加了训练深度,但存在梯度弥散的问题而导致模型性能的退化,且更多的参数可导致模型过拟合,需要的训练集更大;Xception 模型结构复杂,训练耗费计算量更高;Resnet50 虽然具有残差网络的优点,但属于体量较小的模型,适用于计算资源的有限的情况,对于复杂的分类任务仍需增加训练深度。EMPD 发病率低、组织病理样本量少,因此选择了训练深度更深、更高效的 ResNet101 及 Densenet121 模型以应对发病率低的疾病病例收集困难、样本量不足,以及皮肤病理图像特征复杂等训练难题。残差神经网络 ResNet 是由残差连接及残差模块构建的神经网络,可以进行更深层的网络训练,提高模型的效能,并通过保留每层信息原始特征的方式使训练过程更加流畅稳定,避免了由梯度弥散所引发的学习深度增加而模型效能减退的问题。DenseNet 的运行思路与 ResNet 一致,主要特点是通过紧密连接方式将前面所有层 concat 后连接至后面层,以及在 channel 上的连接进行特征重复。这种紧密连接结构可提升梯度反向传播,通过特征重用降低参数、提高运算效率。

ResNet 神经网络训练的模型分类诊断模型对 20 倍组织病理图像诊断的准确度为(0.925±0.011),对 40 倍组织病理图像诊断的准确度为(0.943±0.017);DenseNet 神经网络训练的模型分类诊断模型对 20 倍组织病理图像诊断的准确度为(0.912±0.034),40 倍诊断的准确度为(0.971±0.012)。2 种模型诊断效能较好,并可对 EMPD、Bowen 病、SCC、非肿瘤性皮病进行有效鉴别,通过对比 2 个模型参数与预测时间,ResNet101 计算量是 DensNet121 的 2.7 倍,参数量是它的 5.6 倍,且二者预测 1 张图片所消耗的时间相近似。因此,综合临床部署的轻量化、模型预测的快速高效性及模型的诊断性能,推荐 DenseNet121 为本研究皮肤病理图片的诊断模型。而 40 倍结果优于 20 倍结果,表明在相同的训练网络中,更高倍数的图像可以优化分类的效果。WU 等[22]使用多种神经网络训练区分 Paget 细胞和正常细胞的预测模型,以 200 倍及 400 倍病理图像做训练集,分别使用 VGG16、GoogLeNet、ResNet34、ResNet50、MobileNetV2 神经网络进行训练,诊断的准确率分别为 0.900、0.880、0.950、0.940、0.900。本研究以低倍组织病理图像为检测对象,最终达到效能与该研究模型相近似,表明人工智能诊断模型能够完成低倍镜病理图像的辅助诊断,更好地提高了临床医师对 EMPD 组织病理诊断的便捷性。

综上所述,本研究构建的人工智能分类诊断模型可以有效完成 EMPD 与常见皮肤肿瘤,包括 Bowen 病、SCC 以及其他非肿瘤性皮肤病的组织病理图像诊断及鉴别诊断,能够作为辅助工具帮助皮肤病理医师提高工作效率,节约医疗资源。但本研究仍存在样本量受限、诊断模型局限于 4 种疾病类型等不足,在后续的工作中可进一步联合多中心扩大样本量,并纳入多种表皮肿瘤及非肿瘤性疾病,构建更全面的诊断模型。

作者贡献声明 朱一维:收集整理病理图像,标注病理图像,参与 AI 模型训练,撰写文章;吴哲:指导及参与图像标注,主要负责 AI 模型训练,对文章部分内容撰写提供重要建议;陈星材、粘永健:参与 AI 模型训练,对文章修改提出重要建议;罗娜:参与收集整理病理图像,对文章修改提出重要建议;张恋:病理切片制作,指导扫描 WSI 图像;吴毅:主要负责 AI 模型部分的构思、设计、数据分析,修改和审核论文;翟志芳:主要负责病理图像数据部分的构思、设计、样本获取,修改和审核论文

参考文献:

[1] ITO T, KAKU-ITO Y, FURUE M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(6): 543-553. DOI: 10.1080/14737140.2018.1457955.

[2] ASEL M, LEBOEUF N R. Extramammary Paget's disease[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(1): 73-85. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.003.

[3] WILLIAM D, TIMOTHY G, DIRK M, et al. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology[M]. Beijing: Science Press, 2019.

[4] 郑闪, 孙丰龙, 张慧娟, 等. 人工智能在肿瘤组织病理学的研究现状[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.002.
ZHENG S, SUN F L, ZHANG H J, *et al*. Current applications of artificial intelligence in tumor histopathology[J]. Chin J Oncol, 2018, 40(12): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.002.

[5] HINTON G E, SALAKHUTDINOV R R. Reducing the dimensionality of data with neural networks[J]. Science, 2006, 313(5786): 504-507. DOI: 10.1126/science.1127647.

[6] 赵佩. 人工智能技术在临床医疗诊断中的应用及发展[J]. 中国新通信, 2019, 21(22): 90-91. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4866.2019.22.077.
ZHAO P. Application and development of artificial intelligence technology in clinical medical diagnosis[J]. China New Telecommun, 2019, 21(22): 90-91. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4866.2019.22.077.

[7] BHATTI K M, KHANZADA Z S, KUZMAN M, *et al*.

Diagnostic performance of artificial intelligence-based models for the detection of early esophageal cancers in Barret's esophagus: a meta-analysis of patient-based studies[J]. Cureus, 2021, 13(6): e15447. DOI: 10.7759/cureus.15447.

[8] ISLAM M M, POLY T N, WALTHER B A, *et al*. Deep learning for the diagnosis of esophageal cancer in endoscopic images: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2022, 14(23): 5996. DOI: 10.3390/cancers14235996.

[9] ZHANG D, JIANG F, YIN R, *et al*. A review of the role of the S-detect computer-aided diagnostic ultrasound system in the evaluation of benign and malignant breast and thyroid masses[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e931957. DOI: 10.12659/MSM.931957.

[10] PEEK N, COMBI C, MARIN R, *et al*. Thirty years of artificial intelligence in medicine (AIME) conferences: a review of research themes[J]. Artif Intell Med, 2015, 65(1): 61-73. DOI: 10.1016/j.artmed.2015.07.003.

[11] CALONJE E, BRENN T, LAZAR A, *et al*. McKee's pathology of the skin with clinical correlations[M]. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.

[12] HE K M, ZHANG X Y, REN S Q, *et al*. Deep residual learning for image recognition[C]//2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Las Vegas: IEEE, 2016: 770-778. DOI: 10.1109/CVPR.2016.90.

[13] HUANG G, LIU Z, VAN DER MAATEN L, *et al*. Densely connected convolutional networks[C]//2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Honolulu: IEEE, 2017: 2261-2269. DOI: 10.1109/CVPR.2017.243.

[14] SELVARAJU R R, COGSWELL M, DAS A, *et al*. Grad-CAM: visual explanations from deep networks via gradient-based localization[C]//2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV). Venice: IEEE, 2017: 618-626. DOI: 10.1109/ICCV.2017.74.

[15] KANG Z, ZHU Y, ZHANG Q A, *et al*. Methylation and expression analysis of mismatch repair genes in extramammary Paget's disease[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019, 33(5): 874-879. DOI: 10.1111/jdv.15404.

[16] 朱一维, 张恋, 顾洪芝, 等. 乳房外 Paget 病 135 例临床及组织病理学特征分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38(2): 171-176. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202308056.
ZHU Y W, ZHANG L, GU H Z, *et al*. Analysis on the clinical and histopathological characteristics of 135 patients with extramammary Paget's disease[J]. Chin J Dermatovenereol, 2024, 38(2): 171-176. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.202308056.

[17] ACS B, RANTALAINEN M, HARTMAN J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology[J]. J Intern Med, 2020, 288(1): 62-81. DOI: 10.1111/joim.13030.

[18] 陈虎艳, 李晓鹏, 李乔, 等. 鲍温病和脂溢性角化人工智能病理诊断模型的建立和评估[J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(3): 243-248. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.03.0243.
CHEN H Y, LI X P, LI Q, *et al*. Establishment and evaluation of an artificial intelligence model in pathological diagnosis of Bowen's disease and seborrheic keratosis[J]. Acad J Second Mil Med Univ, 2021, 42(3): 243-248. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.03.0243.

[19] AREVALO J, CRUZ-ROA A, ARIAS V, *et al*. An unsupervised feature learning framework for basal cell carcinoma image analysis[J]. Artif Intell Med, 2015, 64(2): 131-145. DOI: 10.1016/j.artmed.2015.04.004.

[20] JIANG Y Q, XIONG J H, LI H Y, *et al*. Recognizing basal cell carcinoma on smartphone-captured digital histopathology images with a deep neural network[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(3): 754-762. DOI: 10.1111/bjd.18026.

[21] HEKLER A, UTIKAL J S, ENK A H, *et al*. Pathologist-level classification of histopathological melanoma images with deep neural networks[J]. Eur J Cancer, 2019, 115: 79-83. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.021.

[22] WU H, CHEN H Y, WANG X C, *et al*. Development and validation of an artificial intelligence-based image classification method for pathological diagnosis in patients with extramammary Paget's disease[J]. Front Oncol, 2021, 11: 810909. DOI: 10.3389/fonc.2021.810909.

(**收稿**:2024-01-04;**修回**:2024-03-03)

(编辑 张 维)