

人工智能在骨肉瘤病理诊断中的研究进展

孙涛 唐雪峰(通讯作者)

重庆医科大学, 重庆 400016

摘要:近年来,人工智能在骨肉瘤病理诊断中取得了一定的进展。传统方法受限于人力、时间和主观性,而AI技术如深度学习通过优化算法和图像分析,提高了诊断精度。特别是深度学习在肿瘤识别、预后预测等方面潜力巨大。然而,数据收集、标注和质量控制仍是挑战,算法的泛化能力、鲁棒性还有待提高。AI辅助诊断虽未完全取代传统方法,但已成为提升病理诊断精度的重要工具。随着技术的不断进步,AI将更广泛地应用于骨肉瘤的病理诊断,有望提高骨肉瘤的诊断效率,降低误诊,提高骨肉瘤病人的预后。

关键词:人工智能;骨肉瘤;病理诊断;深度学习

骨肉瘤(osteosarcoma)是一种主要发生于儿童及青少年长骨的恶性肿瘤,其具有局部侵袭及快速转移等特性的恶性肿瘤,常侵袭股骨远端,发生肺部转移,致残率较高,预后较差,骨肉瘤的早期筛查与诊断,对于提高病人的生存时间至关重要。病理诊断是诊断骨肉瘤的金标准,但具有较大的挑战性,寻求病理诊断有效的辅助方法迫在眉睫。人工智能在医学方面的发展迅速。从早期的数据收集和分析,到如今的深度学习和诊断辅助,人工智能技术越来越广泛地应用于医学领域。随着全切片数字图像(WSI, whole slide image)技术的不断发展、大数据分析的完善与计算机学习算法的优化,使得传统的病理学得以借助人工智能的经典机器学习(ML, machine learning)与深度学习(DL, deep learning)两大类技术发展数字病理学,成为提升疾病组织病理学精准诊断的前沿方法^[1]。本文就近年来人工智能在骨肉瘤病理诊断方面的研究进展做一回顾。

1 传统骨肉瘤病理诊断方法及其局限性

传统骨肉瘤病理检查通常在紧密结合影像学检查的基础上,通过针吸穿刺或着切开活检取得病变组织标本,通过制作常规石蜡病理切片,由病理医师在显微镜下直接观察肿瘤组织的形态和结构。传统的病理诊断方法受限于人力、时间和主观性,诊断准确性仍有待提高。骨肉瘤发病率低,多数病理医师缺乏诊断经验,且缺乏特异性免疫组化抗体,诊断困难,且误诊后果严重。在骨肿瘤的诊断中,高级职称的病理医师诊断准确率最高(84.62%),其余不同职称的病理医师准确率均小于80%^[2]。在此背景下,人工智能技术的发展为骨肉瘤病理诊断带来了新的可能性。

2 人工智能在病理诊断中的应用现状

近年来,人工智能特别是深度学习在肿瘤区域识别、预后预测、肿瘤微环境表征、转移检测等病理图像分析任务中显示出巨大的潜力,其在肺癌、乳腺癌、前列腺癌等组织病理学诊断以及胃癌活检筛查、宫颈癌细胞学筛查中有着良好的应用价值。其中人工智能(AI)在肺癌病理诊断中的应用有以下几种:肺癌的组织学亚型判断识别并区分如腺癌、鳞状细胞癌这些常见组织学类型,预测肺癌分子学特征及患者预后;肺癌生物学标志物的定量分析;信息整合实现深层次的肺癌精准诊断等多个场景^[3]。在乳腺癌病理诊断中人工智能(AI)也有着较好运用表现,Spanhol^[4]等使用BreastHist数据集训练分类器可区分出8种良性和恶性乳腺肿瘤,准确性可达93.2%,同时可辅助乳腺癌淋巴结转移的诊断其辅助评估淋巴结转移的敏感性明显高于病理医师^[5]。借用ML自动判读核分裂计数有助于乳腺癌组织学分级,Ronnachai Jaroensri^[6]等通过人工智能模型以诺丁汉分级系统(该系统用于告知乳腺癌的特征和预后)为基础对乳腺癌组织学进行评分分级,得到了与病理学家分级的一致性很高的结果。另外AI在前列腺癌穿刺活检Gleason分级中评估可以减少观察者之间的分级差异,形成更一致和可靠的诊断,帮助临床医生制订更好的治疗计划。Han^[7]等使用了3种ML方法自动识别前列腺切除术后切片,3种方法的AUC值分别为0.96、0.98和0.98,表明AI不仅能较好地识别出肿瘤区域,并且具有突出的稳定性^[8]。在胃病理活检中Hiroshi Yoshida^[9]等首次探讨了自动图像分析软件(e-Pathologist)在筛选胃活检标本的有效性,证明了其能够准确识别90.6%的阴性标本。宫颈癌细胞学筛查作为人工智能在病理诊断中运用的先驱,其智能筛查系统已趋于成熟并运用于临床病理诊

断,在此过程中体现出了高检出率和灵敏度,宫颈癌智能筛查检测灵敏度高达 0.894,筛查过程中对阴性病例检出率可达 92.8%,符合率可达 93.1%,可高效辅助细胞病理医师进行筛查^[10],证实了宫颈癌智能筛查系统在大规模宫颈细胞学筛查中运用的可行性。病理医师运用 AI 辅助系统进行宫颈癌变筛查时,可以保证阅片准确度,提高细胞学阅片效率^[11]。

3 人工智能在骨肉瘤病理诊断中的研究进展

3.1 深度学习在骨肉瘤病理图像识别中的算法优化与突破

随着人工智能的不断发展,在 Arunachalam^[12]等人的带领下建立了组织学分析 AI 流程(pipeline),并对骨肉瘤组织病理图形进行处理,并依托此管道 AI 模型,自动将骨肉瘤组织病理 WSI 在化疗后区分为肿瘤区、坏死区和非肿瘤区三个区域,验证了在骨肉瘤组织学图像分类中应用机器学习和深度学习的可行性。之后 Mishra^[13]等人构建了一个具有八个学习层的卷积神经网络(Convolutional Neural Networks, CNN),包括三组两和两个全连接层,其 AI 系统在骨肉瘤组织切片分类中的效率和准确度,通过不同病理医师人工标注训练和验证数据,得到了一定程度的提高。最近 Fangfang Gou^[14]等人研究构建了一个基于主动学习(AL, active learning)和生成式对抗网络(GAN, generative adversarial network)的分类辅助系统(OHicsA),该系统利用深度卷积网络强大的拟合能力提高了分类性能,并结合主动学习和生成对抗网络来获得更快的性能提升。真实数据集上的实验表明,该方法在使用少量标记数据的情况下,AUC 值为 0.995,准确率值为 0.989,具有较高的分类性能,提高了模型培训的有效性并加快了骨肉瘤病理图片的处理。此外, D M Anisuzzaman^[15]等使用了两个来自 Keras 库的预训练网络,包括 VGG19 和 InceptionV3,其中 VGG19 模型在骨肉瘤组织学图像的多元分类和多类分类中准确率最高,分别达到 95.65%和 93.91%,在二元分类中,坏死肿瘤与非肿瘤的 F1 得分最高为 0.97。Bahjat Fakieh^[16]等人基于深度迁移学习的风驱动优化算法(WDO, Wind Driven Optimization)进行骨肉瘤检测和分类。目前现有分类模型运用于骨肉瘤的分类还有 EfficientNet 模型、Xception 模型、ResNet-50 模型、MobileNet-V2 模型等并取得了较好的图片处理结果。2022 年 Thavavel Vaiyapuri^[17]等人设计了一个基于深度学习的蜜獾优化(HBO, Honey Badger Optimization)骨肉瘤自动分类模型,其首先通过对比度增强技术对图像进行预处理,采用 MobileNet 模型和

Adam 优化算法(adaptive moment estimation)进行超参数调优。最后将基于 ANFIS 模型(Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System)的 HBO 算法应用于骨肉瘤的检测和分类过程。与现有 DL 模型相比,HBO 技术的性能得到了提高,最高准确率为 99.71%。在未来,HBO 技术的性能可以通过混合 DL 分类模型来提高。

3.2 图像分割、特征数据提取等关键技术 in 骨肉瘤病理诊断中的应用进展

全切片数字影像(WSI,WholeslideImage)技术是发展人工智能病理诊断的基础,它是由数百万个像素点构成的细胞级精度的组织病理形态学信息的超清图片,其原始图片的处理对硬件及系统的要求极其苛刻,降低了训练的有效性及其可行性。因此图像分割及肿瘤特征的提取关乎着深度学习的准确性及有效性。目前较主流的图像分割是将 WSI 的兴趣区(ROIs)切割成与试验需求相符合的固定大小的图形块,目前分类较为常用的是 256 像素 x256 像素^[2],通过高年资病理医师人工选取具有骨肉瘤的特征信息的图形快进行 AI 训练。当原始图像从 1024 × 1024 像素降至 256 × 256 像素时, MobileNetV2 和 effentnetb0 模型对非肿瘤、活肿瘤和坏死进行了最有效的总体分类^[18]。每个模型都需要大量的数据来进行训练支撑,为了弥补数据样本不足的问题,通过数据扩充可以添加更多数据样本,同时它在避免架构中的数据过度拟合方面也发挥着重要的作用。Harish Babu Arunachalam^[12]等通过两种技术来进行数据扩充:第一种变换图形块,包括了将图形块沿垂直和水平轴翻转/镜像图像,还将图像旋转 90°、180° 和 270°,第二种技术是对每个 RGB 通道的每个像素进行主成分分析(PCA, Principal Component Analysis)。

4 人工智能在骨肉瘤病理诊断中的挑战与前景

骨肉瘤是一种间叶来源的恶性肿瘤,其组织学形态复杂多变相比较上皮性恶性肿瘤其病理特点辨认较为困难。在恶性骨肿瘤中,国内骨肉瘤占 34.19%,是最常见的原发性恶性肿瘤。但由于骨的恶性肿瘤相较于其他的恶性肿瘤少见,基数相对较少,从而造成骨肉瘤病理切片较难收集。同时 AI 识别对图片质量要求较高,低质量的图片可能会被 AI 误认为是肿瘤细胞,病理切片中的杂质、苏木素及伊红的染色时间过长或过短都会产生识别偏移,因此要求我们病理制片流程标准化,但目前除了较大的三级医院可以通过借用全自动的制片和染色设备实现标准化制片外,大部分医院仍然需要病理技术员人工制片、染色,这使得制片质量参差不齐容易增加 AI 识别的误差。未来增加 AI

对不同染色质量切片的样本学习同时积极推进病理流程标准化可提高 AI 的识别有效性。另外在 AI 训练初期图像标注中即使已经进行了图像分割,但每个分割后的图像有时也需要上百个甚至上千个,要耗费大量的时间,同时不同的病理医师在标注的时候可能存在主观性偏差,因此需要建立一个规范化的标注流程明确规定标注的方式范围及需要标注的重点特征^[19]。

4.1 人工智能应用的伦理争议

人工智能在医疗领域的应用可能涉及到隐私和数据安全、医疗事故责任划分、医疗决策的公平性、人机关系等伦理问题。2023年10月,科技部等多部门联合发布《科技伦理审查办法(试行)》,对科技伦理审查的基本程序、标准、条件等提出统一要求,意在规范科技活动的伦理审查,如科学研究、技术开发等,强化科技伦理风险防控,推动责任创新。为构建科技与伦理的和谐关系,促进 AI 与社会的良性互动。未来还需制订更为细致的人工智能伦理规范,强化透明度和问责制。医疗机构应建立独立的 AI 伦理审查部门,强化技术伦理教育等,以确保 AI 系统的设计、开发和应用符合伦理要求,从而推动 AI 技术的可持续发展,帮助社会获益^[20]。

4.2 人工智能在骨肉瘤病理诊断中的未来发展趋势和应用前景

目前 Jie Jiang^[21]等使用人工智能识别骨肉瘤 m6A 相关的预后生物标志物:RBM15, 此外 Haishun Qu^[22]等人应用人工智能(AI)识别与骨肉瘤(OS)预后相关的关键生物标志物筛选出了 SERPINE2 和 CPT1B 生物标志物并通过实验证实了 SERPINE2、CPT1B 的失调和免疫细胞失衡可能促进了骨肉瘤的进展,其可辅助骨肉瘤的病理诊断及临床预后评估。Bing-li Bai^[23]等使用六种机器学习(ML)技术,包括逻辑回归(LR)、支持向量机(SVM)、高斯朴素贝叶斯(GaussianNB)、极端梯度增强(XGBoost)、随机森林(RF)和 k 近邻算法(kNN),建立了远处转移的预测模型,其中基于 RF 的 AI 模型对骨肉瘤患者远处转移风险的预测性能准确率为 71.8%, 平均精度 (AP, Average Precision)为 0.781, 该预测模型在临床实践中具有巨大的应用前景,可以帮助医生对骨肉瘤患者做出更明智的治疗决策。另外随着 ChatGPT 这样的大数据模型发展 Fan Yang^[24]等通过收集 1366 例与良恶性骨肿瘤相关的影像学报告,然后将这些报告输入到 ChatGPT 模型中,然后将医生的诊断结果与人工智能模型进行比较,评估 ChatGPT 的性能,研究结果突出了 ChatGPT 在良恶性骨肿瘤诊断中的潜力,具有

提高效率和减少漏诊等优势,这也为未来 ChatGPT 等人工智能大模型在骨肉瘤病理诊断中的应用可能性提供了一定的思路与依据。随着 AI 的不断发展以及算法的不断改进优化,未来 AI 将与病理学、放射学、基因组学等多学科的技术进行深度融合。这种跨学科的合作将有助于实现更全面、更准确的骨肉瘤病理诊断。未来 AI 可以通过分析病理切片图像,辅助医生识别肿瘤类型、分期和分级,这有助于医生制定更合理的治疗方案,提高病人的存活率,改善生活质量。另外 AI 可以通过分析生物标志物,实现骨肉瘤的早期预警和筛查。这将有助于发现早期患者,提高治疗效果和预后,实现更好的精准医疗。

综上所述,虽然 AI 在骨肉瘤病理诊断病理人工智能依然处于研发阶段,短时间内难以运用于临床实践,但目前研究显示 AI 在骨肉瘤病理诊断应用前景非常广阔,能够提高骨肉瘤早期诊断的准确性、优化个性化治疗方案、辅助临床预后评估,并且减轻了病理医师的负担。随着人工智能技术的进一步发展与完善,其在骨肉瘤病理诊断中的可解释性和安全性也将得到提升。通过采用更加透明和可解释的算法模型,以及加强数据隐私保护和安全性措施,人工智能将能够更好地融入临床实践,为患者提供更加安全、有效的诊断服务。

参考文献:

- [1]Neofytos D ,Ognjen A ,D P C .Deep Learning for Whole Slide Image Analysis: An Overview.[J].Frontiers in medicine,2019,6264.
- [2]陶宇章.基于人工智能的骨肿瘤组织病理学辅助诊断研究[D].重庆医科大学,2022.DOI:10.27674/d.cnki.gcyku.2022.000160.
- [3]Wang S ,Yang M D ,Rong R , et al.Artificial Intelligence in Lung Cancer Pathology Image Analysis[J].Cancers, 2019,11(11):1673.
- [4]A F S ,S L O ,Caroline P , et al.A Dataset for Breast Cancer Histopathological Image Classification.[J].IEEE transactions on bio-medical engineering,2016,63(7):1455-62.
- [5]Liu Yun,Kohlberger Timo,Norouzi Mohammad et al. Artificial Intelligence-Based Breast Cancer Nodal Metastasis Detection: Insights Into the Black Box for Pathologists. [J] .Arch Pathol Lab Med, 2019, 143: 859-868.
- [6]Ronnachai J ,Ellery W ,Narayan H , et al.Deep learning models for histologic grading of breast cancer and association with disease prognosis[J].npj Breast Cancer,2022,8

- (1):113–113.
- [7]HAN W, JOHNSON C, GAED M, et al. Histologic tissue components provide major cues for machine learning-based prostate cancer detection and grading on prostatectomy specimens[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9911.
- [8]范麟龙,宋子健,邓龙昕,等.人工智能在前列腺癌病理诊断及分子分型中的研究进展[J/OL].*海军军医大学学报*,1–6[2024-03-31]
- [9]Hiroshi Y ,Taichi S ,Tomoharu K , et al.Automated histological classification of whole-slide images of gastric biopsy specimens.[J].*Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*,2018,21(2):249–257.
- [10]杨冰泽,吕艳婷,何立群,等.宫颈癌智能筛查系统在宫颈病变诊断中的价值[J].*浙江医学*,2023,45(24):2636–2641.
- [11]王凯怡,赵亚丹,谢慧君,等.人工智能辅助系统在宫颈薄层液基细胞学研究中的应用[J].*浙江医学*,2024,46(02):177–181.
- [12]Babu H A ,Rashika M ,Ovidiu D , et al.Viable and necrotic tumor assessment from whole slide images of osteosarcoma using machine-learning and deep-learning models.[J].*PloS one*,2019,14(4):e0210706.
- [13]Rashika M ,Ovidiu D ,Patrick L , et al.Convolutional Neural Network for Histopathological Analysis of Osteosarcoma.[J].*Journal of computational biology : a journal of computational molecular cell biology*,2018,25(3):313–325.
- [14]Fangfang G ,Jun L ,Jun Z , et al.A Multimodal Auxiliary Classification System for Osteosarcoma Histopathological Images Based on Deep Active Learning[J].*Healthcare*, 2022,10(11):2189–2189.
- [15]D.M. A ,Hosein B ,Ling T , et al.A deep learning study on osteosarcoma detection from histological images[J].*Biomedical Signal Processing and Control*,2021,69
- [16]Bahjat F ,AlMalaise S A A ,Mahmoud R .Optimal Deep Stacked Sparse Autoencoder Based Osteosarcoma Detection and Classification Model[J].*Healthcare*,2022,10(6):1040–1040.
- [17]Thavavel V ,Akshya J ,Kanagaraj N , et al.Design of a Honey Badger Optimization Algorithm with a Deep Transfer Learning-Based Osteosarcoma Classification Model[J].*Cancers*,2022,14(24):6066–6066.
- [18]A I V ,I G L ,K G M .Deep Learning Approaches to Osteosarcoma Diagnosis and Classification: A Comparative Methodological Approach.[J].*Cancers*,2023,15(8):
- [19]于观贞,魏培莲,陈颖,等.人工智能在肿瘤病理诊断和评估中的应用与思考[J].*第二军医大学学报*,2017,38(11):1349–1354.
- [20]李静尧,邱阳,王海东.人工智能技术在肺癌临床诊疗中的应用与展望[J/OL].*重庆医学*,1–8[2024-03-31].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20240307.1356.002.html>.
- [21]Jiang Jie,Qu Haishun,Zhan Xinli et al. Identification of osteosarcoma m6A-related prognostic biomarkers using artificial intelligence: RBM15.[J].*Sci Rep*, 2023, 13: 5255.
- [22]Qu H ,Jiang J ,Zhan X , et al.Integrating artificial intelligence in osteosarcoma prognosis: the prognostic significance of SERPINE2 and CPT1B biomarkers.[J].*Scientific reports*,2024,14(1):4318–4318.
- [23]BingLi B ,ZongYi W ,Sheji W , et al.Application of interpretable machine learning algorithms to predict distant metastasis in osteosarcoma.[J].*Cancer medicine*,2022,12(4):5025–5034.
- [24]Yang F ,Yan D ,Wang Z .Large-Scale assessment of ChatGPT's performance in benign and malignant bone tumors imaging report diagnosis and its potential for clinical applications[J].*Journal of Bone Oncology*,2024,44100525.
- 作者简介:** 孙涛,男,汉族,云南省昭通市人,本科,重庆医科大学,主治医师,研究方向:细胞学病理,头颈病理,骨肉瘤,人工智能。唐雪峰,女,汉族,重庆市人,博士,重庆医科大学,硕士生导师,研究方向:炎性肠病,淋巴瘤,骨肉瘤,人工智能。