

DOI: 10.13376/j.cblls/2021066

文章编号: 1004-0374(2021)05-0630-08

# 人工智能在乳腺癌组织病理诊断领域的研究进展

赵祖璇<sup>1</sup>, 孙丰龙<sup>2</sup>, 郑 闪<sup>1\*</sup>, 应建明<sup>1</sup>

(1 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院  
医院病理科, 北京 100021; 2 神州医疗科技股份有限公司, 北京 100080)

**摘要:** 人工智能可应用于乳腺癌原发肿瘤的良恶性判别、病理分级以及有丝分裂和肿瘤相关间质的鉴别。同时, 它也在淋巴结转移诊断上达到病理学家的水平。在分子病理诊断上, 人工智能不仅可用于ER、HER2免疫组织化学染色结果的判读, 还可以用于推测PAM50分型及预后评分。目前, 此类研究主要局限于技术领域, 以准确率为主要的研究目标, 缺乏对固定临床场景、临床要求下人工智能在病理诊断方面的转化性研究。此类研究应更注重计算结果的及时性、稳定性以及各种计算方法的性价比。今后, 在此方面的人工智能研究, 需要有人工智能的企业在病理医师给出的临床场景和临床要求下对现有技术进行整合创新, 提出符合病理诊断需求的人工智能产品, 并对其进行大样本、多中心、前瞻性试验, 进一步推动人工智能在乳腺癌病理诊断实践中的落地。

**关键词:** 人工智能; 乳腺癌; 病理诊断

**中图分类号:** R737.9 **文献标志码:** A

## Research progress of artificial intelligence in the field of breast cancer histopathological diagnosis

ZHAO Zu-Xuan<sup>1</sup>, SUN Feng-Long<sup>2</sup>, ZHENG Shan<sup>1\*</sup>, YING Jian-Ming<sup>1</sup>

(1 Department of Pathology, National Cancer Center / National Clinical Research Center for Cancer / Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China;  
2 Digital China Health Technologies Corporation, Beijing 100080, China)

**Abstract:** Artificial intelligence can be used to distinguish benign and malignant primary breast cancer, rate pathological grading, identify mitosis and tumor-related stroma. Meanwhile, it has reached the level of pathologist on the diagnosis of lymph node metastasis. In molecular pathological diagnosis, artificial intelligence can not only be used to interpret the results of ER and HER2 immunohistochemical staining, but also to infer PAM50 typing and prognostic score. At present, such research is mainly limited to the technical field, with accuracy as the main research goal, and there is a lack of transformative research on pathological diagnosis by artificial intelligence under fixed clinical scenarios and clinical requirements. Such research should pay more attention to the timeliness and stability of calculation results and the cost-effectiveness of various calculation methods. In the future, artificial intelligence research in this area requires enterprise to carry out technological integration and innovation under the clinical scenarios and clinical requirements given by pathologists, propose artificial intelligence products that meet the needs of pathological diagnosis, and carry out large-sample, multi-center and prospective trials to further promote the application of artificial intelligence in the practice of breast cancer pathological diagnosis.

**Key words:** artificial intelligence; breast cancer; pathological diagnosis

收稿日期: 2020-10-30; 修回日期: 2020-12-21

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-2-003)

\*通信作者: E-mail: zhengshan@cicams.ac.cn

## 1 前言

人工智能在乳腺癌领域的应用可追溯至 20 世纪 90 年代。1998 年, 美国 R2 公司开发的 Image-Checker 乳腺计算机辅助诊断技术系统上市, 成为临床最早应用的计算机辅助诊断系统<sup>[1]</sup>。随着以全切片数字图像 (Whole-Slide Image, WSI) 技术为基础的组织病理数字化的逐渐发展<sup>[2]</sup>, 人工智能进入乳腺癌病理诊断领域<sup>[1]</sup>。

人工智能的发展过程经历了从传统机器学习到深度学习的阶段。机器学习的特点是需要人工设计并提取特征, 从而对原始数据进行标记和分类, 而后通过算法和统计模型对数据进行训练学习, 最终达到对新数据的预测<sup>[3]</sup>。需要人工设计并提取特征成为制约其发展的重要因素。深度学习则模仿人类神经生物学, 不需要人工设计特征, 可直接抓取并通过多层神经网络处理<sup>[4]</sup>。近年来, 深度学习逐渐成为乳腺癌病理诊断人工智能研究领域的主流<sup>[5]</sup>。

本文首先简单梳理深度学习在乳腺癌病理诊断中的主流算法, 然后从原发肿瘤诊断、前哨淋巴结识别、分子病理诊断三个方面对近三年国内外乳腺癌人工智能研究领域的进展进行总结归纳, 以期提出未来该领域所面临的挑战及发展方向。

## 2 深度学习在乳腺癌病理诊断中的应用

### 2.1 乳腺癌组织病理图像分类的主要深度学习算法

目前, 机器学习已逐渐被深度学习所替代, 而深度学习的算法在乳腺癌中以神经网络为代表。神经网络先后经历了感知器为代表的第一代神经网络、多层感知器 (multi-layer perceptron, MLP) 为代表的第二代神经网络阶段, 目前已进展为第三代神经网络<sup>[6]</sup>。第三代神经网络主要为深度神经网络 (deep neural network, DNN), 其中包含递归神经网络 (recurrent neural network, RNN) 和卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN)。其中, CNN 在图像识别领域应用的最为广泛。

2012 年, Krizhevsky 等<sup>[7]</sup>提出了 AlexNet 神经网络, 并取得了 ImageNet 竞赛的冠军, 奠定了 CNN 在图像识别领域的重要地位。此后, 2014 年的 VGGNet 在前者基础上增加了网络层数, 提升了性能<sup>[8]</sup>; 2014 年的 GoogLeNet 极大减少了参数数目, 提高了训练速度<sup>[9]</sup>; 2015 年的 ResNet 实现了卷积块间的残差连接, 使神经网络层数得以大大增加<sup>[10]</sup>。这些 CNN 不断优化过程实现了在大型数据集如

ImageNet 上的分类效果接近, 甚至超过人类的水平<sup>[7]</sup>。目前, 这一成熟的技术逐步向病理诊断领域渗透, 已应用于乳腺癌原发肿瘤诊断、前哨淋巴结识别、分子病理诊断三个方面。

### 2.2 原发肿瘤诊断

人工智能在乳腺癌原发肿瘤诊断上的应用主要有对肿瘤良恶性鉴别及病理分级、核分裂计数、肿瘤细胞相关间质等方面。应用的数据库主要有 BreakHis 及几次大型竞赛的数据集 (MITOS 2012、AMIDA13、MITOS-ATYPIA-14 及 TUPAC16 等), 其数据量由 785 至 18 271 个图像不等, 并以准确率作为主要评估参数。

2017 年之前, 机器学习技术便已在区分乳腺良性病变 (包括纤维腺瘤、纤维囊性腺病等) 及乳腺癌 (包括原位癌及浸润癌) 上应用, 其准确率可达 93.1% (80%~93.1%)<sup>[11-12]</sup>, 证明了人工智能临床应用的前景。2019 年, Yao 等<sup>[13]</sup>应用两种不同类型的深度学习神经网络 (CNN 和 RNN) 对乳腺组织进行良恶性鉴别, 相较之前, 模型的性能和鲁棒性 (robustness 音译源词) 有所提高。2019 年, 刘巧利等<sup>[15]</sup>提出了基于 DenseNet 的分类模型<sup>[14]</sup>, 并利用数据增强、迁移学习等方法对模型进行了改进, 在 BreakHis 数据集的 9 109 幅图像的训练下, 该模型达到了 99.2% 的准确率, 与原生 DenseNet 模型<sup>[14]</sup>相比, 改进后的模型不仅提高了乳腺癌诊断的准确性, 并通过与同一数据集上的其他算法的对比, 证实了也可同时加强模型的鲁棒性和泛化能力。2020 年, Hameed 等<sup>[16]</sup>提出了由微调的 VGG16 和 VGG19 模型组成的集成模型体系, 通过考虑两个模型的平均概率, 将图像分类为癌或非癌; 并通过与其他使用较大的数据集的相关研究的比较证明了在 200 倍的高倍率下, 该体系结构的结果准确率更高。

2017 年, Han 等<sup>[17]</sup>首次在组织病理学图像中对浸润性乳腺癌进行了自动多类别分级研究以区分导管癌、小叶癌、黏液腺癌及乳头状癌。在此基础上, 2019 年, Xie 等<sup>[18]</sup>运用改良的 Inception\_ResNet\_V2 网络在 BreakHis 数据集来自于 82 位乳腺癌患者的 9 109 幅图像的训练下进行了乳腺癌诊断及分型, 在切片水平上达到 97.63%、在患者水平上达到 98.42% 的准确率, 从而有望减轻病理学家的工作量并提高了临床诊断效率。

核分裂像计数是乳腺癌分级要素之一<sup>[19]</sup>。2012 年的 MITOS 2012 竞赛是有关乳腺癌核分裂像检测

的第一个竞赛, 最佳团队算法达到了 89% 的准确度<sup>[20]</sup>。2013 年的 AMIDA13、2014 年的 MITOS-ATYPIA-14 以及 2016 年的 TUPAC16 竞赛也将核分裂像检测作为任务之一<sup>[21-22]</sup>。2018 年, Saha 等<sup>[23]</sup>提出了一种机器学习模型, 可以从乳腺组织病理学 WSI 图像中检测有丝分裂信号, 其准确率达到 92%。2019 年, Jimenez 和 Racoceanu<sup>[24]</sup>提出的深度学习架构, 可检测有丝分裂并分类, 避免了测试数据集的分类中引入错误和主观性, 显著改善其性能。

有资料表明, 在乳腺原位癌进展为浸润癌的过程中, 间质细胞基因表达的变化程度高于上皮细胞, 间质金属蛋白酶的基因表达高度上调<sup>[25]</sup>。因此, 2018 年, Ehteshami Bejnordi 等<sup>[26]</sup>首次应用人工智能对乳腺间质进行了形态分析, 其构建的模型能够识别并判断是否为肿瘤相关间质, 用于区分乳腺导管原位癌与浸润癌, 同时还有利于协助判断恶性肿瘤的手术切缘情况。此外, 他们还发现, 在乳腺导管原位癌中, 高级别导管癌出现肿瘤相关间质, 可能性更高, 且与肿瘤相关的基质的数量通常随着病变等级的增加而增加。数据显示, 高级别导管原位癌手术切除后的复发风险可能比低级别导管原位癌高<sup>[27]</sup>。因此, 文章提出可将间质改变作为评判复发风险的潜在生物标志物, 可能对低危型导管原位癌患者术后管理有一定价值<sup>[26]</sup>。

肿瘤诊断相关研究总结见表 1。

### 2.3 前哨淋巴结诊断

前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 的相关研究就一直是乳腺癌人工智能研究的前沿和热点方向。应用的数据库主要为 Camelyon16 (399 张数字石蜡切片) 及 Camelyon17 (1 000 张数字石蜡切片) 竞赛的数据集 (Steiner 等的研究数据来源于两个临床合作伙伴, 样本量为 70 张数字切片)<sup>[27]</sup>, 并主要以曲线下面积 (area under curve, AUC) 和 FROC 曲线作为参数分别在切片级 (slide-based) 和病变级 (lesion-based) 测试了人工智能评估乳腺癌是否存在淋巴结转移的能力。

2017 年报道的 Camelyon16 比赛结果是乳腺癌乃至整个肿瘤病理领域中一次重要成果。该次竞赛中报名参赛的 390 支队伍中共有 23 组提供了 32 个深度学习算法, 其中一些算法在检测乳腺癌的淋巴结转移上与病理学家相比, 有着更好的 AUC。这是第一项表明深度学习算法对病理图像进行解释可以与人类表现相媲美的研究, 为在临床环境中评估其实用性奠定了基础<sup>[28]</sup>。

2018 年, Steiner 等<sup>[29]</sup>使用 LYNA (LYmph Node Assistant) 作为辅助, 证明了 LYNA 辅助诊断淋巴结是否存在乳腺癌转移可以提高病理学家的效率和准确性, 节省了 20% 的时间。该工具可以整合到临床工作流程中, 作为对阴 / 阳性病例进行分类的初筛工具, 也可以在病理医生对困难病例进行复阅时提供帮助。2019 年, Liu 等<sup>[30]</sup>对 LYNA 进行了进一步的研究, 认为 LYNA 的诊断灵敏度优于病理学家, 且可忽略许多类型制片假象 (例如过度固定、染色不良和气泡) 的影响。

2019 年, 在 Camelyon17 比赛中, 提交的算法不仅能够检测转移的存在, 还可以通过测量其范围来区分游离肿瘤细胞、微转移、宏转移等类别, 并协助确定病理 N 分期。这是首次证明算法可以在临床医生的监督下, 在临床相关的环境中自动分析组织病理学图像。同时, 文章也指出了在提高准确度和避免误差方面, 加大训练的样本量或微调网络的方式比架构本身更为重要<sup>[31]</sup>。

2020 年报道的 HeLP 2018 比赛利用深度学习算法对冰冻切片中的乳腺癌淋巴结转移进行了判读, 并在数据集中纳入了大量新辅助化疗后的乳腺癌患者, 最终最佳团队达到了 0.986 的 AUC。相较于石蜡切片, 冰冻切片的质量更低, 冰冻诊断也需在更短的时间内完成。此外, 新辅助化疗后患者的诊断也较普通手术患者困难, 此项研究提供了淋巴结诊断的新角度, 具有更高的临床实用价值<sup>[32]</sup>。

前哨淋巴结相关研究总结见表 2。

### 2.4 分子病理诊断

大量研究证明, 除组织学分型外, 基于雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 和 Ki-67 表达的乳腺癌分子分型涵盖了更多能够用于指导治疗选择和预后评估的生物学信息<sup>[33]</sup>。近年来, 人工智能在组织病理学领域所显示的更为客观的结果以及高通量的分析能力, 使之越来越多地走进了乳腺癌分子病理诊断领域。其中, 在半定量组织化学评分的 H-score 评分<sup>[34]</sup>以及基于上述以上几种分子基因表达的 PAM50 增殖评分等方面已有不少的研究<sup>[35]</sup>。

近年来的研究应用的数据多为大型公开数据集 (如 TMA、GEO 等), 样本量从 71~254 个病例、752~4 102 张图片不等, 主要以准确率及统计学上的回归相关系数作为评价参数。

在免疫组织化学染色判读方面, 2017 年, Vandenberghe 等<sup>[36]</sup>开发了可对 HER2 进行自动评

表1 肿瘤诊断相关研究

文献	研究方向	数据库	样本量	算法	评价指标
[13]	CNN、RNN同步 乳腺癌诊断	1.BACH2018 2.Bioimaging2015	BACH2018: 500 Bioimaging2015: 285	CNN: DenseNet RNN: LSTM	准确率: BACH2018: 0.92 Bioimaging2015: 1.0
[15]	乳腺癌诊断	BreaKHis	9 109	DenseNet	准确率: 99.20%
[16]	乳腺癌诊断	哥伦比亚科尔萨尼塔 斯大学病理科	544	VGG-Net	(200倍放大) 准确率: 95.29% 敏感性: 97.73% F1得分: 95.29%。
[17]	浸润性乳腺癌诊断及分型	BreaKHis	7 909	CSDCNN	准确率: 93.2%
[18]	浸润性乳腺癌诊断及分型	BreaKHis	7 909	Inception_V3 Inception_ResNet_V2	分类: 准确率: 图像水平: 99.79 病人水平: 100.0 AUC: 99.61% 分级: 准确率: 图像水平: 97.63 病人水平: 98.42
[23]	核分裂像识别	1.MITOS-ATYPIA-14 2.ICPR-2012 3.AMIDA-13	1.MITOS-ATYPIA-14: 2127 2.ICPR-2012: 50 3.AMIDA-13: 585	CAFFE	准确率: 92% 召回率: 88% F得分: 90%
[24]	核分裂像识别	1.MITOS-ATYPIA-14 2.ICPR-2012 3.AMIDA-13	AlexNet: 13 413 U-Net: 4 858	AlexNet & U-Net	AlexNet: 准确率: 95.08% 灵敏度: 94.19% 特异性: 95.77% F1得分: 94.35% U-Net: 准确率: 97.73%
[26]	肿瘤相关间质研究	BREAST项目	2 387	VGG-Net相关结构	准确率: CNN I: 95.5% CNN II: 92.0%

CNN: Convolutional Neutral Network, 卷积神经网络; RNN: Recurrent Neutral Network, 递归神经网络; AUC: Area under curve, 曲线下面积; ICPR: International Conference on Pattern Recognition, 国际模式识别大会; BREAST: Breast Radiology Evaluation and Study of Tissues, 乳腺放射学评估和组织研究

分的算法, 在浸润性乳腺癌样本上达到了 83% 的准确度。2018 年, Saha 和 Chakraborty<sup>[37]</sup> 提出的 Her2Net 进一步提高了准确度, 达到了 96.64%, 提升了人工智能在分子病理领域的应用价值。2019 年, Liu 等<sup>[38]</sup> 首次将组织微阵列 (TMA) 作为输入, 利用全卷积系统 (fully convolutional network, FCN) 得出了基于免疫组织化学染色检测的 ER 阳性率的 H-score 评分。该方法无需手动标记肿瘤细胞及阳性细胞核的数量; 同时, 对于染色良好的 TMA, 该算法可

以给出非常准确的预测, 证明了该系统有临床应用可行性。2020 年, Naik 等<sup>[39]</sup> 开发了一种可以根据 H & E 染色的完整数字图像 (WSI) 判读 ER 状态的深度神经网络, 并在大型、多国 WSI 数据集上显示出准确的结果。

PAM50 基于基因表达将乳腺癌分为 luminal A、luminal B、HER2-enriched、basal-like 和 normal-like 五种与肿瘤的生物学特性、对靶向药物的治疗反应及预后密切相关<sup>[35, 40-42]</sup> 的类型。然而, 基于基因表

表2 前哨淋巴结相关研究

参考文献	研究方向	数据库	样本量	算法	评价指标
[28]	乳腺癌前哨淋巴结转移	RUMC UMCU	399	GoogLeNet	AUC: 计算机: 0.994% 病理学家: WOTC: 0.966% WTC: 0.810%
[29]	乳腺癌前哨淋巴结转移	两个临床合作伙伴 (文章未注明)	70	LYNA	有/无计算机辅助: 灵敏度: 91.2% vs 83.3% (宏观转移) 阅片时间: 61s vs 117s (宏观转移) 111s vs 136s (阴性)
[30]	乳腺癌前哨淋巴结转移	RUMC UMCU	399	LYNA	AUC: 99.3% 阳性预测值: 79% (灵敏度为1) 阴性预测值: 96% (特异性为1)
[31]	乳腺癌前哨淋巴结转移	RUMC、CWZ、 UMCU、RST、 LPON	1 399	GoogLeNet	Kappa值: 0.89% pN分期准确率: 0.93%
[32]	冰冻切片中乳腺癌前哨淋巴结转移	韩国Asan医学中心	297	Inception v3	AUC: 0.986%

RUMC: Radboud University Medical Center, 拉德布德大学医学中心; UMCU: University Medical Center Utrecht, 乌得勒支大学医学中心; CWZ: Canisius-Wilhelmina Hospital in Nijmegen, 康斯威廉米纳医院; RST: Rijnstate Hospital in Arnhem, 阿纳姆州立医院; LPON: Laboratory of Pathology East-Netherlands in Hengelo, 亨厄洛东荷兰病理学实验室; LYNA: LYmph Node Assistant, 淋巴结助手

达的分子分型检测费用昂贵, 是否可以通过对乳腺癌的形态学分析来推测其分子分型成为了研究热点。2016年的TUPAC16竞赛首次从核分裂检测和组织学图像两个方面进行了PAM50分数的预测, 其真实性和预测得分之间的Spearman相关系数最高达到了0.682<sup>[22]</sup>。2018年, Couture等<sup>[43]</sup>利用H & E图像对肿瘤分级、ER状态、PAM50内在亚型、组织学亚型和复发风险评分(ROR-PT)进行了评估。其对PAM50评分的准确度达到了77%, ROR-PT评分达到了75%。这些结果表明, 利用计算机对H & E图像进行分析, 并探讨其与分子亚型以及复发风险的关系, 有可能降低临床管理的成本。2019年, Shimizu等<sup>[44]</sup>利用人工智能鉴定了184个与乳腺癌患者预后相关的基因, 并开发了基于其中23个与总生存期密切相关基因的预后相关分子评分mPS, 此评分广泛适用于不同亚型的乳腺癌患者, 而且能够揭示患者亚群之间以前无法识别的异质性。文章提出了新思路, 即利用人工智能筛选合适的指标构建或改进预后评价体系, 在诊断的同时对患者进行分层, 这有助于人们进一步了解乳腺癌的基本生物学特性, 从而为新的治疗方法的发展提供信息。2020年, He等<sup>[45]</sup>提出了ST-Net, 可以通过H & E

图像对100余个基因进行表达预测, 如肿瘤内异质性表达的基因以及肿瘤生长和免疫相关的乳腺癌生物标志物等; 还利用TCGA (The Cancer Genomic Atlas 癌症基因组图谱) 数据库证明了其鲁棒性, 使直接从组织图像预测具有异质性表达的分子生物学标志物筛选成为可能。

除此之外, 人们也在探索更多对于乳腺癌的诊断和治疗有价值的分子靶点。2019年, Chen等<sup>[46]</sup>使用机器学习研究了4种乳腺癌亚型患者的甲基化谱, 鉴定出在不同亚型中具有不同甲基化状态的功能基因, 为乳腺癌亚型的发病机理研究提供新的视角。

分子诊断相关研究总结见表3。

### 3 展望

本文主要介绍了近三年来人工智能在乳腺癌原发肿瘤、前哨淋巴结及分子病理诊断等三方面的研究进展。目前, 在原发肿瘤诊断研究领域, 已经可以做到乳腺良性病变(如纤维腺瘤、纤维囊性腺病等)和乳腺癌的区分、病理分级、核分裂像计数检测及肿瘤相关间质的鉴定。在前哨淋巴结诊断研究领域, 人工智能诊断肿瘤转移已达到与病理学家相当的水平, 且节省了时间。在分子病理诊断领域,

表3 分子诊断相关研究

参考文献	研究方向	数据库	样本量	算法	评价指标
[36]	HER2诊断	阿斯利康生物银行	71病例	ConvNets	准确度: 83% 科恩κ系数: 0.69 肯德尔τb相关系数: 0.84
[37]	1. 细胞膜和细胞核的检测, 分割分类 2. HER2评分	华威大学	752	Her2Net	AUC: 94% 准确率: 98.33% F-score: 0.9671
[38]	利用TMA图像输出H-score	TMA	4 102	RAM-CNN	MAE: 21.33 SD: 29.14 CC: 0.949
[39]	ER受体状态评估	ABCTB TCGA	3 474	ReceptorNet	AUC: 0.92
[43]	肿瘤分级 PAM50评分	TMA	859	LYNA	AUC: 99.3% 阳性预测值: 79% (灵敏度为1) 阴性预测值: 96% (特异性为1)
[45]	预测基因表达	TCGA	23病例 1 550 TCGA 样本	ST-Net	AUC: 0.83
[46]	乳腺癌亚型的甲基化模式	GEO	254 病例	支持向量机	Matthews相关系数: 0.925 准确率: 0.949

TMA: tissue microarray, 组织微阵列; GEO: Gene Expression Omnibus, 高通量基因表达数据库; MAE: Mean Absolute Error, 平均绝对误差; SD: Standard Deviation, 标准差; CC: Correlation coefficient, 相关系数; ABCTB: Australian Breast Cancer Tissue Bank, 澳大利亚乳腺癌组织数据库; TCGA: The Cancer Genomic Atlas, 癌症基因组图谱

人工智能因其客观性和高通量分析能力也逐渐崭露头角, 不仅可以较为准确地给出 ER、HER2 的免疫组化染色结果, 还可通过组织学图像预测其基因分型、预后及治疗靶点。上述研究均为相关领域的转化研究打下了前期实验基础。

然而, 目前此类研究尚无实际临床应用的报道。从临床应用角度, 我们需要就实际病理诊断的临床场景、临床需要提出明确的要求, 而人工智能的企业应根据上述要求对现有技术进行整合及创新, 找到稳定性好、速度快、准确性高的产品, 以进一步推动人工智能技术在乳腺癌组织病理诊断领域的落地。此类研究应成为今后企业参与的人工智能乳腺癌组织病理诊断领域的重要研究方向。

综上所述, 我们认为, 今后人工智能在乳腺癌组织病理诊断领域的研究应有更多的人工智能企业参与, 且在实际临床场景和临床需求下开展。此类研究主要是两方面的任务: 一方面是技术整合创新, 提高技术的稳定性、速度、准确性, 同时考虑技术成本, 使之有临床落地的可能; 另一方面, 需采用大样本、多中心、多重算法验证以及后继的前瞻性试验以推动产品的注册, 使之能真正走向临床。此外, 在法律法规等层面, 对于人工智能技术的应用

应有一些规范出台以更好地推动此类技术的规范化发展。

### [参 考 文 献]

- [1] Veta M, Pluim JP, van Diest PJ, et al. Breast cancer histopathology image analysis: a review. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2014, 61: 1400-11
- [2] Weinstein RS, Graham AR, Richter LC, et al. Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: prospects for the future. *Hum Pathol*, 2009, 40: 1057-69
- [3] Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*, 2015, 132: 1920-30
- [4] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*, 2015, 521: 436-44
- [5] Hamidinekoo A, Denton E, Rampun A, et al. Deep learning in mammography and breast histology, an overview and future trends. *Med Image Anal*, 2018, 47: 45-67
- [6] Russell S, Norvig P. *Artificial intelligence: a modern approach [M]*. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 2020
- [7] Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep *convolutional* neural networks [C]. *Communications of the ACM*, 2012: 60
- [8] Simonyan K, Zisserman A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *Computer ence*, 2014

- [9] Szegedy C, Liu W, Jia Y, et al. Going deeper with convolutions [C]. 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), 2015: 1-9
- [10] He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition [C]. IEEE Conference on Computer Vision & Pattern Recognition, 2016: 770-8
- [11] Spanhol FA, Oliveira LS, Petitjean C, et al. A dataset for breast cancer histopathological image classification. IEEE Trans Biomed Eng, 2016, 63: 1455-62
- [12] Oscanoa J, Oliveira LS, Petitjean C, et al. Automated segmentation and classification of cell nuclei in immunohistochemical breast cancer images with estrogen receptor marker. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2016, 2016: 2399-402
- [13] Yao H, Zhang X, Zhou X, et al. Parallel structure deep neural network using CNN and RNN with an attention mechanism for breast cancer histology image classification. Cancers (Basel), 2019, 11: 1901
- [14] Huang G, Liu Z, Laurens VD, et al. Densely connected convolutional networks [C]. CVPR, 2017
- [15] 刘巧利, 闫航, 贺航飞, 等. 基于改进DenseNet网络的乳腺癌自动诊断. 计算机与数字工程, 2019, 47: 2496-502
- [16] Hameed Z, Zahia S, Garcia-Zapirain B, et al. Breast cancer histopathology image classification using an ensemble of deep learning models. Sensors, 2020, 20: 4373
- [17] Han Z, Wei B, Zheng Y, et al. Breast cancer multi-classification from histopathological images with structured deep learning model. Sci Rep, 2017, 7: 4172
- [18] Xie J, Liu R, Luttrell J, et al. Deep learning based analysis of histopathological images of breast cancer. Front Genet, 2019, 10: 80
- [19] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology, 2002, 41: 154-61
- [20] Roux L, Racoceanu D, Lomenie N, et al. Mitosis detection in breast cancer histological images An ICPR 2012 contest. J Pathol Inform, 2013, 4: 8
- [21] Veta M, van Diest PJ, Willems SM, et al. Assessment of algorithms for mitosis detection in breast cancer histopathology images. Med Image Anal, 2015, 20: 237-48
- [22] Veta M, Heng YJ, Stathonikos N, et al. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: the TUPAC16 challenge. Med Image Anal, 2019, 54: 111-21
- [23] Saha M, Chakraborty C, Racoceanu D. Efficient deep learning model for mitosis detection using breast histopathology images. Comput Med Imaging Graph, 2018, 64: 29-40
- [24] Jimenez G, Racoceanu D. Deep learning for semantic segmentation vs. classification in computational pathology: application to mitosis analysis in breast cancer grading. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 145
- [25] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat Med, 2013, 19: 1423-37
- [26] Ehteshami Bejnordi B, Mullooly M, Pfeiffer RM, et al. Using deep convolutional neural networks to identify and classify tumor-associated stroma in diagnostic breast biopsies. Mod Pathol, 2018, 31: 1502-12
- [27] Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma *in situ* of the breast. J Clin Oncol, 1996, 14: 754-63
- [28] Ehteshami Bejnordi B, Veta M, Johannes van Diest P, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. JAMA, 2017, 318: 2199-210
- [29] Steiner DF, MacDonald R, Liu Y, et al. Impact of deep learning assistance on the histopathologic review of lymph nodes for metastatic breast cancer. Am J Surg Pathol, 2018, 42: 1636-46
- [30] Liu Y, Kohlberger T, Norouzi M, et al. Artificial intelligence-based breast cancer nodal metastasis detection: insights into the black box for pathologists. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143: 859-68
- [31] Bandi P, Geessink O, Manson Q, et al. From detection of individual metastases to classification of lymph node status at the patient level: the CAMELYON17 challenge. IEEE Trans Med Imaging, 2019, 38: 550-60
- [32] Kim YG, Hye S, Lee H, et al. Challenge for diagnostic assessment of deep learning algorithm for metastases classification in sentinel lymph nodes on frozen tissue section digital slides in women with breast cancer. Cancer Res Treat, 2020, 52: 1103-11
- [33] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000, 406: 747-52
- [34] Goulding H, Pinder S, Cannon P, et al. A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. Hum Pathol, 1995, 26: 291-4
- [35] Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics, 2006, 7: 96
- [36] Vandenberghe ME, Scott ML, Scorer PW, et al. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer. Sci Rep, 2017, 7: 45938
- [37] Saha M, Chakraborty C. Her2Net: a deep framework for semantic segmentation and classification of cell membranes and nuclei in breast cancer evaluation. IEEE Trans Image Process, 2018, 27: 2189-200
- [38] Liu J, Xu B, Zheng C, et al. An end-to-end deep learning histochemical scoring system for breast cancer TMA. IEEE Trans Med Imaging, 2019, 38: 617-28
- [39] Naik N, Madani A, Esteva A, et al. Deep learning-enabled breast cancer hormonal receptor status determination from base-level H&E stains. Nat Commun, 2020, 11: 5727
- [40] Chia SK, Bramwell VH, Tu D, et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res, 2012, 18: 4465-72
- [41] Heng YJ, Lester SC, Tse GM, et al. The molecular basis of breast cancer pathological phenotypes. J Pathol, 2017, 241: 375-91
- [42] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk

- predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1160-7
- [43] Couture HD, Williams LA, Geradts J, et al. Image analysis with deep learning to predict breast cancer grade, ER status, histologic subtype, and intrinsic subtype. *NPJ Breast Cancer*, 2018, 4: 30
- [44] Shimizu H, Nakayama KI. A 23 gene-based molecular prognostic score precisely predicts overall survival of breast cancer patients. *EBioMedicine*, 2019, 46: 150-9
- [45] He B, Bergenstrahle L, Stenbeck L, et al. Integrating spatial gene expression and breast tumour morphology via deep learning. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4: 827-34
- [46] Chen L, Zeng T, Pan X, et al. Identifying methylation pattern and genes associated with breast cancer subtypes. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 4269