

基于病理大切片的胃癌T分期人工智能辅助诊断平台的建立

张凯明¹, 刘磊¹, 卢嘉琦¹, 王东升^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院胃肠外科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

目的: 研究基于病理大切片的胃癌T分期人工智能辅助诊断平台建立的价值。当下全球范围内的胃癌总体发病率不断上升, 对胃癌病理诊疗工作效率的要求提高。人工智能可以辅助临床医生进行诊疗, 而使用病理大切片较使用常规病理小切片拼接观察更为准确。在本研究中, 我们建立胃癌病理大切片数字图像深度学习模型, 用以辅助病理医师进行胃癌T分期的判断。方法: 收集青岛大学附属医院2019年1~12月行胃癌切除术并符合纳入标准的胃癌患者106例的病理标本制成病理大蜡块, 经过切片、染色、扫描后共计得到1000张HE染色全玻片扫描图像, 按照随机列表法进行分组, 其中学习组700张, 验证组300张, 学习组数据用以建立人工智能模型, 得出模型数据, 对照验证组数据检测模型的性能。对比各组准确度、敏感度及精确度, 统计平均诊断时间和不同分期的AUC (曲线下面积)及ACC (准确率), 应用AUC及ACC对人工智能与病理科高年资医师的诊断结果进行对比, 分析其学习水平。结果: 学习组的准确度、敏感度及精确度与验证组并无统计差异($P > 0.05$)。学习组平均诊断时间更短于验证组($P < 0.05$)。T1、T4的AUC、ACC均较T2、T3更低($P < 0.05$)。结论: 本研究的建立基于病理大切片的胃癌T分期人工智能辅助诊断平台, T分期自动识别准确率较高, 且识别时间较短, 有较高性能, 可以辅助临床医生更加高效的诊疗, 值得推广使用。

关键词

人工智能, 病理大切片, 胃癌, T分期, 卷积神经网络

Establishment of Artificial Intelligence-Assisted Diagnosis Platform for T Staging Gastric Cancer Based on Pathological Large Section

Kaiming Zhang¹, Lei Liu¹, Jiaqi Lu¹, Dongsheng Wang^{2*}

*通讯作者 Email: dongsheng0509@sina.com

文章引用: 张凯明, 刘磊, 卢嘉琦, 王东升. 基于病理大切片的胃癌T分期人工智能辅助诊断平台的建立[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5672-5679. DOI: 10.12677/acm.2023.134801

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Objective: To study the value of artificial intelligence-assisted diagnosis platform for gastric cancer T staging based on pathological large sections. At present, the overall incidence of gastric cancer worldwide is increasing, and the requirements for the efficiency of pathological diagnosis and treatment of gastric cancer are increasing. Artificial intelligence can assist clinicians in diagnosis and treatment, and the use of pathological large sections is more accurate than the use of conventional pathological small sections to splicing observation. In this study, we established a deep learning model of large digital images of gastric cancer pathology to assist pathologists in determining the T stage of gastric cancer. **Methods:** A total of 106 pathological specimens of gastric cancer patients who underwent gastric cancer resection in the Affiliated Hospital of Qingdao University from January to December 2019 and met the inclusion criteria were collected to make pathological wax blocks, and a total of 1000 HE stained whole slides were obtained after sectioning, staining and scanning, which were grouped according to the random list method, including 700 sheets in the learning group and 300 sheets in the verification group, and the data of the learning group were used to establish artificial intelligence models, obtain model data, and test the performance of the model against the data of the verification group. The accuracy, sensitivity and precision of each group were compared, the average diagnosis time and AUC (area under the curve) and ACC (accuracy) of different stages were counted, and AUC and ACC were used to compare the diagnostic results of artificial intelligence and senior doctors in the Department of Pathology, and their learning level was analyzed. **Results:** There was no statistical difference between the accuracy, sensitivity and precision of the learning group and the validation group ($P > 0.05$). The average time to diagnosis was shorter in the learning group than in the validation group ($P < 0.05$). The AUC and ACC of T1 and T4 are lower than those of T2 and T3 ($P < 0.05$). **Conclusion:** The artificial intelligence-assisted diagnosis platform for gastric cancer T staging based on pathological large sections established in this study has high accuracy of automatic T stage recognition, short recognition time, and high performance, which can assist clinicians in more efficient diagnosis and treatment, and is worthy of popularization.

Keywords

Artificial Intelligence, Pathological Large Slice, Gastric Cancer, T Stage, Convolutional Neural Network

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一，据 GLOBOCAN 的最新统计数据，胃癌位于恶性肿瘤发病率第 5 位、死亡率第 2 位。而我国属于胃癌高发国家，其发病例数和死亡例数分别占全球胃癌发病和死亡的 42.6% 和 45.0%，在全球 183 个国家中发病率位于第 5 位、死亡率位于第 6 位，成为严重威胁人类健康的常见病[1]。此外，有报道指出中晚期患者的预后较差，其五年生存率仅 60%，而早期胃癌的预后通常较好，其五年生

存率可达 80%~90%。故此, 临床早发现、及时治疗在延长患者生存期上具有重要作用[2]。既往, 临床早期筛查胃癌的方式为胃镜活检, 能够有效降低胃癌病死率, 但随着内镜检查的不断普及, 直接增加病理医师的阅片负担, 因此, 如何选择新技术赋能医疗, 使得短缺的病理医师更加专注在病理诊断成为关键[3]。另外, 国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)联合曾提出, 将 pTNM 分期作为胃癌分期的“金标准”, 而病理为诊断胃癌 T 分期的“金标准”, 从而证实了胃癌 T 分期在临床上对于胃癌患者预后评估和治疗方式的选择上有重要意义[4]。总而言之, 目前临床针对胃癌诊断缺少一种更加客观、准确、精细且省时省力的辅助诊断平台, 旨在为辅助病理医生完成识别工作, 同时减轻病理医师的工作量[5]。近些年, 随着人工智能与医疗技术的进步, 临床提出建立基于病理大切片的胃癌 T 分期人工智能辅助诊断平台, 有助于实现胃癌病理 T 分期的自动识别, 帮助确定诊疗方案。本文就此展开试验, 结果如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集青岛大学附属医院 2019 年 1~12 月行胃癌切除术并符合纳入标准的胃癌患者 106 例的病理标本制成病理大切片共 1000 张, 按照随机列表法进行分组, 其中学习组 700 张, 验证组 300 张。该研究已得到青岛大学附属医院伦理委员会批准(临床试验号 ChiCTR2000029416)。患者纳入标准[6]: ① 术后病理诊断结果为胃恶性肿瘤; ② 患者无同时性多原发恶性肿瘤; ③ 行根治性手术治疗且有完整的术后病理诊断报告; ④ 患者临床资料完整。排除标准: ① 术后胃恶性肿瘤诊断不明确; ② 胃占位为继发性恶性肿瘤患者; ③ 因肿瘤分期较晚无法施行手术治疗的患者; ④ 未能根治性切除的患者; ⑤ 除胃恶性肿瘤外, 身体其他器官也存在原发的恶性肿瘤; ⑥ 患者临床资料不完整。

2.2. 方法

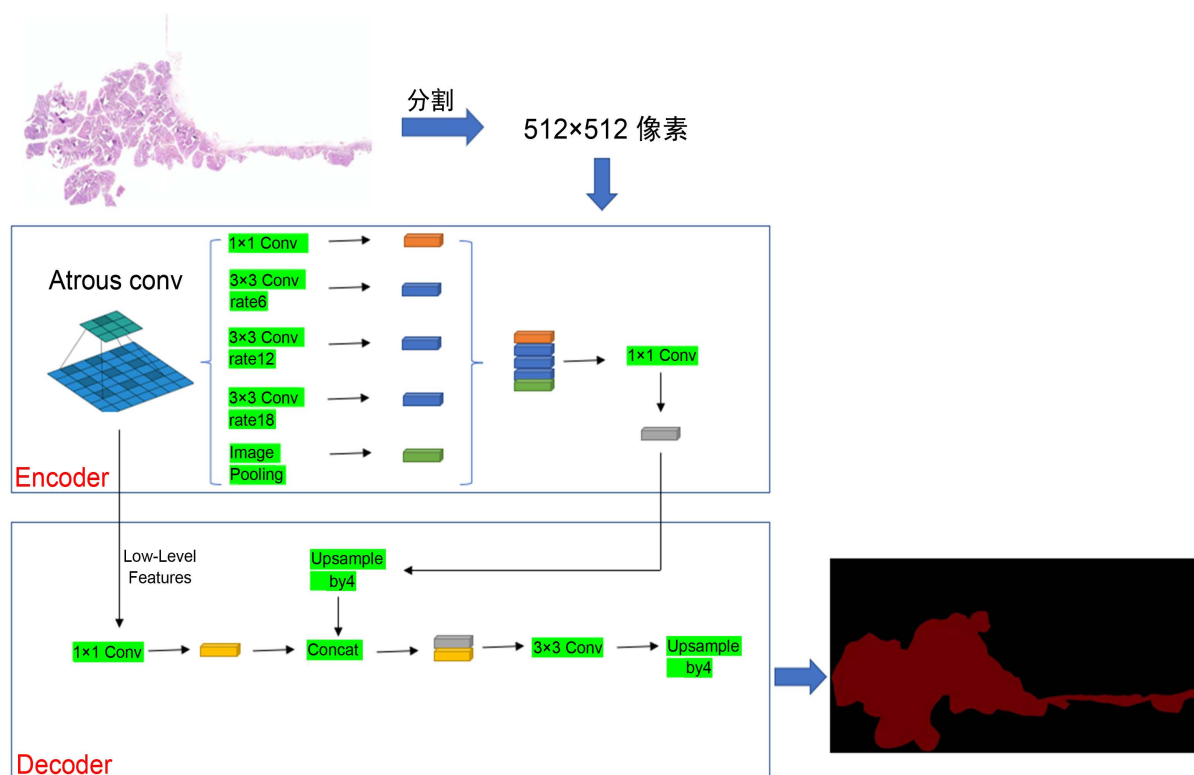
收集 106 例行胃癌切除术并经术后病理检查确诊的胃癌病理标本制成大切片, 选择大切片机进行切片(3~5 $\mu\text{m} \times 10\sim 20$ 张), 在标本双侧进行涂染操作, 利用醒目的颜色标记, 选择化学溶液实施固定, 维持 24 h。等待标本凝固, 于肿瘤切除部位的近端位置进行切口, 通过小夹板固定, 给予常规脱水操作, 再利用石蜡浸泡, 将温度控制在 59 $^{\circ}\text{C}$ 左右, 保持 90 min, 取出常温下静置 10 min, 再次石蜡浸泡, 重复操作三次, 通过石蜡包埋, 最后实施 HE 染色。随后使用数字化切片扫描仪(NI-U, 日本尼康)按照 100 倍放大倍数将切片扫描后得到全玻片扫描图像 1000 张。按照随机列表法进行分组, 其中学习组 700 张, 验证组 300 张。由高年资病理医师用 ASAP 软件对图像进行标识, 诊断 T 分期。学习组将转化后的图像进行数据预处理: 即对感兴趣区域的提取、染色均一化和数据增强。预处理后, 将整个切片图像(WSI)裁剪为大小为 512 \times 512 的图像区块 patch, 输入神经网络进行训练。采用 Resnet50 作为基本的网络结构并将最后一层替换为两类输出。使用分类交叉熵作为损失函数, 使用 Adam 作为优化器, 采用的学习率为 0.005。实现在完整 WSI 图像中对胃癌 T 分期进行自动识别。见图 1。

2.3. 观察指标

对比各组准确度、敏感度及精确度, 统计平均诊断时间和不同分期的 AUC (曲线下面积)及 ACC (准确率), 应用 AUC 及 ACC 对人工智能与病理科高年资医师的诊断结果进行对比, 分析其学习水平。

2.4. 统计学处理

全文数据选择 SPSS 20.0 系统计算, $\bar{x} \pm s$ 为计量数据, 选择 t 检验; 百分比为计数数据, 选择 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为数据存在统计学差异。



该模型分为两部分：上半部分是特征提取和分类模型，下半部分是图像分割模型。输出为图像分割和分类结果。

Figure 1. Analysis process of deep convolutional neural network model

图 1. 深度卷积神经网络模型的分析过程

3. 结果

3.1. 各组准确度、敏感度及精确度的比较

学习组的准确度、敏感度及精确度与验证组并无统计差异($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of accuracy, sensitivity and precision of each group (%)

表 1. 各组准确度、敏感度及精确度的比较(%)

组别	张数	准确度	敏感度	精确度
学习组	700	92.44	85.04	68.23
验证组	300	96.35	91.67	73.51
χ^2		1.445	2.136	0.675
P		0.229	0.144	0.411

3.2. 各组平均诊断时间

学习组平均诊断时间更短于验证组($P < 0.05$)。见表 2。

3.3. 不同分期的 AUC 及 ACC 对比

T1、T4 的 AUC、ACC 均较 T2、T3 更低($P < 0.05$)。见表 3 及图 2~5。

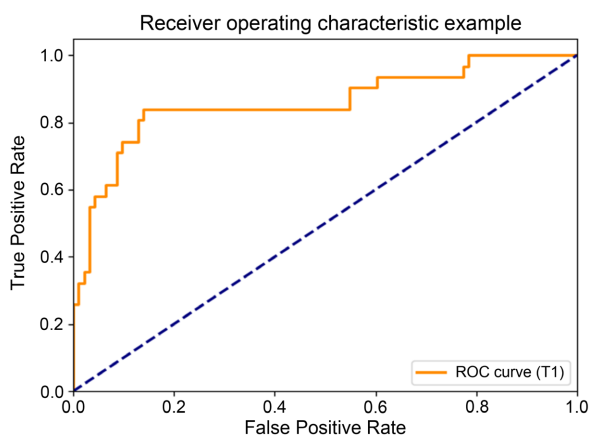
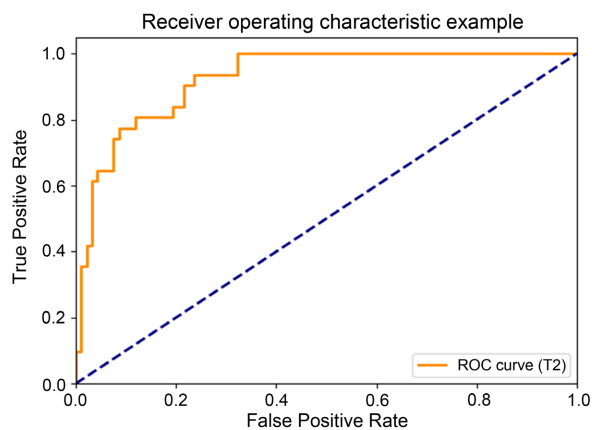
Table 2. Average diagnosis time of each group (s/sheet)**表 2.** 各组平均诊断时间(s/张)

组别	张数	平均诊断时间
学习组	700	0.41 ± 0.12
验证组	300	0.86 ± 0.26
<i>t</i>		37.439
<i>P</i>		0.001

Table 3. Comparison of AUC and ACC in different stages**表 3.** 不同分期的 AUC 及 ACC 对比

T 分期	AUC	ACC
T1	0.81	0.79
T2	0.88* [#]	0.88* [#]
T3	0.92* [#]	0.88* [#]
T4	0.77	0.76

注：与 T1 相比，* $P < 0.05$ ；与 T4 相比，[#] $P < 0.05$ 。

**Figure 2.** ROC curve of T1 staging**图 2.** T1 分期的 ROC 曲线图**Figure 3.** ROC curve of T2 staging**图 3.** T2 分期的 ROC 曲线图

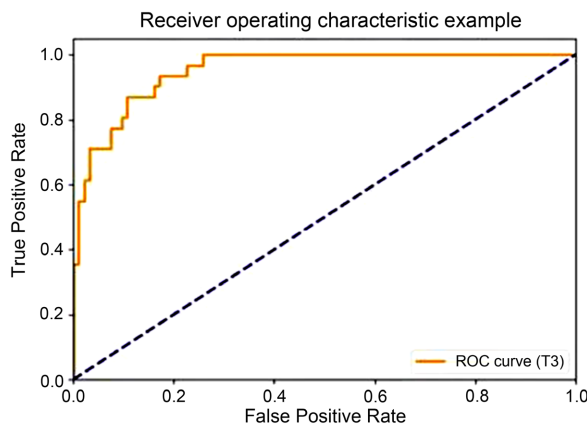


Figure 4. ROC curve of T3 staging

图 4. T3 分期的 ROC 曲线图

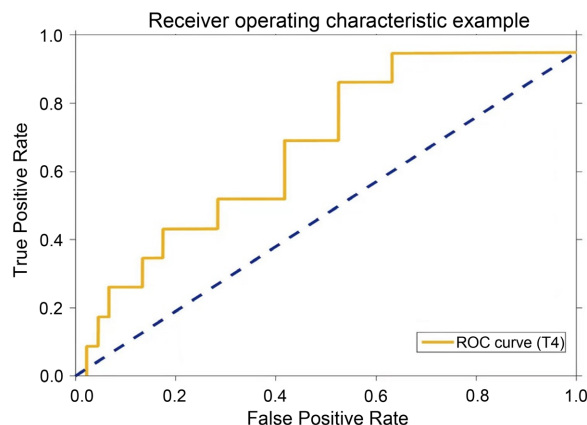


Figure 5. ROC curve of T4 staging

图 5. T4 分期的 ROC 曲线图

4. 讨论

胃癌作为临床较多见的恶性肿瘤，通常起源于胃黏膜细胞，尤其是近几年人们饮食呈现多样化发展趋势，从而导致我国胃癌的发生率日渐增长[7]。加上该病的早期症状并无典型性，极易被忽视，从而错失最佳治疗时机，等到确诊时已发展至晚期，故此，早期诊断及治疗在控制病情、保障患者预后上具有积极作用[8]。

研究显示[9]，胃癌 T 分期是影响患者预后的重要因素之一，病理作为诊断胃癌 T 分期的“金标准”，对临床有重要指导意义。近些年，临床不断深入研究病理学相关机制，创新病例诊疗手段，对提高诊断效率、促进我国医疗健康事业的发展至关重要。病理大切片能够最大程度保留标本组织结构的完整性，可以在一张切片上无拼接的显示肿瘤整体结构及肿瘤分布情况，范围及与周围正常组织的关系，更方便测量肿瘤大小，避免常规多张小切片拼接时产生的误差，更好的保留组织完整的形态结构，有助于精确病理诊断[10][11]。曾有相关指南认为[12]，增强 CT 是胃癌病变检出、定位及判断浸润深度应用最广泛的检查方法，人工智能为病理与影像相结合进行前瞻性预测提供了可能，人工智能作为一项极具生产力的计算机技术，引入医疗行业，成为解决我国医疗难题的利器。本文研究使用病理大切片(75 × 50 × 1 mm)进行研究，能够最大程度保留标本的完整性，无拼接的显示肿瘤整体结构及与组织器官的关系，而人工智能是一项极具生产力与创新性的新兴科学，两者相结合，临床应用价值巨大[13][14]。本文就此展开

分析, 结果看到: 学习组的准确度、敏感度及精确度与验证组并无统计差异($P > 0.05$); 学习组平均诊断时间更短于验证组($P < 0.05$)。T1、T4 的 AUC、ACC 均较 T2、T3 更低($P < 0.05$), 说明基于病理大切片的胃癌病理 T 分期人工智能辅助诊断平台在整体切片水平对胃癌 T 分期的分期识别准确率较高, 接近高年资病理科医师的准确率, 可以辅助病理医生来完成识别工作, 达到减轻病理医生工作量的目的, 但 T1、T4 分期识别可能因样本量较少, 准确率较差, 与高年资病理科医师识别水平有差距。近些年, 基于深度学习的人工智能技术在医疗中逐渐崭露头角, 临床利用人工智能学习并用于识别影像、病理切片等结果, 在皮肤恶性肿瘤、乳腺病理切片判读及糖尿病患者的眼底照片的判读中表现优异, 达到甚至超过了放射科医生、皮肤科医生及眼科医生的阅片水平, 并且在其他方面也进行了广泛的尝试[15]。准确的胃癌分期诊断对于治疗计划和预后预测非常重要。对此, 本文通过基于 Resnet50 的神经网络的深度学习大量标记有 T 分期的胃癌病理大切片图像, 从而建立可以对胃病理大切片进行 T 分期识别的人工智能系统, 通过验证组图像的验证, 评估平台识别的精确度及敏感度, 评估是否具有临床应用的价值, 从而建立基于病理大切片的胃癌 T 分期人工智能辅助诊断平台[16]。其中深度学习属于图像分割方式, 主要利用挖掘数据、自然语言处理等技术, 于图像识别上发挥重要意义[17]。而卷积神经网络作为目前语言分析及图像识别上的重点, 基于模仿大脑视觉皮层构造及视觉活动的原理进行研发, 内容涉及持续的卷积层及与后方池化层、多层图像感知器等, 能够对原始图像数据展开深度的学习, 最后预测特征分类, 为图像识别提供参考[18]。总而言之, 将人工智能技术用于胃癌病理大切片, 可以辅助临床医生快速诊疗, 确定后续治疗方案, 提高病理诊断精确度, 减少病理诊疗水平的差异。同时本研究仍存在一定局限性及不足之处: 一是数据量有限, 本研究中纳入的患者胃癌分期以 T3 及 T4 期居多, 使得研究中 T1、T4 的 AUC、ACC 均较 T2、T3 更低, 本模型仍需继续丰富样本量, 使人工智能模型不断地训练来提高模型的性能; 二是模型性能仍有待优化, 其准确度、敏感度及精确度并未达到 100%, 若将本模型作为独立诊断平台, 性能需进一步提高; 三是本文中虽进行了较为前沿的关于临床诊疗的新模式、新方法的研究, 但尚未能在临床中真正的推广应用, 仍需继续优化其性能, 争取早日推广辅助临床病理诊疗, 完成研究的最终目的。

综上所述, 基于病理大切片的胃癌 T 分期人工智能辅助诊断平台的建立, 预期 T 分期自动识别准确率较高, 且识别时间较短, 可以辅助临床医生更加高效的诊疗, 值得推广使用。同时本研究后续会继续优化我们的模型, 增加研究的数据量, 不断优化算法, 提高其性能, 使其能够早日在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 王继仙, 桂坤, 陈炳宪, 等. 基于卷积神经网络的病理活检胃癌诊断模型[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 597-604.
- [2] Ramana, K.S., Chowdappa, K.B., Obulesu, O., *et al.* (2022) Deep Convolution Neural Networks Learned Image Classification for Early Cancer Detection Using Lightweight. *Soft Computing*, **26**, 5937-5943. <https://doi.org/10.1007/s00500-022-07166-w>
- [3] 周意龙, 卫子然, 蔡清萍, 等. 基于卷积神经网络胃癌分割与 T 分期算法[J]. 中国医学物理学杂志, 2022, 39(2): 215-223.
- [4] Murtaza, G., Shuib, L., Abdul Wahab, A.W., *et al.* (2020) Ensembled Deep Convolution Neural Network-Based Breast Cancer Classification with Misclassification Reduction Algorithms. *Multimedia Tools and Applications*, **79**, 18447-18479. <https://doi.org/10.1007/s11042-020-08692-1>
- [5] (2020) Convolutional Neural Network for Differentiating Gastric Cancer from Gastritis Using Magnified Endoscopy with Narrow Band Imaging. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 1355-1363. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05862-6>
- [6] 韩伟, 秦小金, 魏延, 等. 基于深度学习的智能辅助内镜诊断系统对上消化道早癌诊断价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(10): 828-835.
- [7] Gadde, S., Charkravarthy, A.S.N., Satyanarayana, S., *et al.* (2022) Automatic Identification of Drug Sensitivity of

- Cancer Cell with Novel Regression-Based Ensemble Convolution Neural Network Model. *Soft Computing*, **26**, 5399-5408. <https://doi.org/10.1007/s00500-022-07098-5>
- [8] Albalawi, U., Manimurugan, S. and Varatharajan, R. (2022) Classification of Breast Cancer Mammogram Images Using Convolution Neural Network. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*, **34**, e5803. <https://doi.org/10.1002/cpe.5803>
- [9] Lakshminarayanan, A.S., Radhakrishnan, S. and Pandiasankar, G.M. (2019) Diagnosis of Cancer Using Hybrid Clustering and Convolution Neural Network from Breast Thermal Image. *Journal of Testing and Evaluation: A Multidisciplinary Forum for Applied Sciences and Engineering*, **47**, 1-13. <https://doi.org/10.1520/JTE20180504>
- [10] Kausar, T., Wang, M.J., Idrees, M., *et al.* (2019) HWDCNN: Multi-Class Recognition in Breast Histopathology with Haar Wavelet Decomposed Image Based Convolution Neural Network. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, **39**, 967-982. <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2019.09.003>
- [11] Davoudi, K. and Thulasiraman, P. (2021) Evolving Convolutional Neural Network Parameters through the Genetic Algorithm for the Breast Cancer Classification Problem. *Simulation: Journal of the Society for Computer Simulation*, **97**, 511-527. <https://doi.org/10.1177/0037549721996031>
- [12] 张训营, 张凯明, 张超, 等. 卷积神经网络在 T3/4 期胃癌影像学诊断中应用[J]. 青岛大学学报(医学版), 2021, 57(5): 731-735.
- [13] Zeng, R.T., Zhang, X., Zheng, C.S., *et al.* (2021) Decoupling Convolution Network for Characterizing the Metastatic Lymph Nodes of breast Cancer Patients. *Medical Physics*, **48**, 3679-3690. <https://doi.org/10.1002/mp.14876>
- [14] Isunuri, B.V. and Kakarla, J. (2022) Three-Class Brain Tumor Classification from Magnetic Resonance Images Using Separable Convolution Based Neural Network. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*, **34**, e6541. <https://doi.org/10.1002/cpe.6541>
- [15] 吴宏博, 姚幸雨, 曾丽莎, 等. 基于卷积神经网络的人工智能技术在早期胃癌识别中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(18): 1735-1742.
- [16] Ahmad, B., Usama, M., Ahmad, T., *et al.* (2022) An Ensemble Model of Convolution and Recurrent Neural Network for Skin Disease Classification. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, **32**, 218-229. <https://doi.org/10.1002/ima.22661>
- [17] 张育, 赵轶峰, 苏卓彬, 等. 基于卷积神经网络的胃癌癌前病变图像分类方法[J]. 中国医学物理学杂志, 2022, 39(2): 209-214.
- [18] Yurttakal, A.H., Erbay, H., Ikizceli, T., *et al.* (2020) Detection of Breast Cancer via Deep Convolution Neural Networks Using MRI Images. *Multimedia Tools and Applications*, **79**, 15555-15573. <https://doi.org/10.1007/s11042-019-7479-6>