

基于病理图像的计算机辅助诊断进展

蒋芙蓉¹, 赵静文¹, 刘翔¹, 石蕴玉¹, 汤显¹, 宋家琳²

1. 上海工程技术大学电子电气工程学院, 上海 201620; 2. 第二军医大学附属长征医院超声科, 上海 200003

【摘要】临床上对癌症的组织病理诊断是所有诊断方式的金标准。由于病理医师的主观决策性, 基于显微镜观察的诊断结果准确率不高。随着计算机技术的快速发展, 计算机辅助诊断用于病理图像分析成为人工智能领域的潮流。本研究对近年来病理图像辅助诊断的相关文献进行回顾, 重点论述病理图像来源、机器学习的分阶段处理、端到端的全自动诊断及病理图像检索等方面的研究进展, 最后对基于病理图像的计算机辅助诊断的发展趋势进行展望。

【关键词】癌症; 组织病理图像; 计算机辅助诊断; 机器学习; 综述

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)03-0384-06

Advances in computer-aided diagnosis based on pathological images

JIANG Furong¹, ZHAO Jingwen¹, LIU Xiang¹, SHI Yunyu¹, TANG Xian¹, SONG Jialin²

1. School of Electronic and Electrical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China; 2. Department of Ultrasound, Changzheng Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Abstract: Histopathological diagnosis is the gold standard for all diagnostic modalities of cancer. Due to the subjective decision-making of pathologists, the accuracy of the diagnostic results based on microscopic observation is not high. With the rapid development of computer technology, computer-aided diagnosis for pathological image analysis has become a trend in the field of artificial intelligence. Herein the literatures related to pathological image assisted diagnosis in recent years are reviewed, mainly focusing on the research advances in pathological image sources, phased processing with machine learning, end-to-end fully automatic diagnosis and pathological image retrieval. Finally, an outlook on the development trend of the computer-aided diagnosis based on pathological images is provided.

Keywords: cancer; histopathological image; computer-aided diagnosis; machine learning; review

前言

癌症是全球主要的死亡原因之一。据国际癌症研究机构(IARC)统计, 2020年全球有1 929万例新病例, 996万例与癌症相关的死亡。到2040年, 预计每年新增病例数将达到2 950万, 与癌症相关的死亡人数将达到1 640万^[1]。外科病理学报告不仅是简单记录或刻板印证临床猜想的一种手段, 对于肿瘤病理学而言, 它是诊断的主宰因素和确定治疗方案的一个重要决策因素^[2], 因此, 组织病理诊断是临床诊断的金标准^[3-5]。但是, 在显微镜下观察组织病理图

像并给出诊断的方式是有误差的, 主要原因有(1)长时间的阅片使得病理医师不堪重负^[6]; (2)诊断主要依靠医师的主观经验^[7-8]; (3)有资质的病理医师配备数目极少且分布不均。

近年来, 计算机应用的蓬勃发展促进了计算机辅助诊断(Computer-Aided Diagnosis, CAD)病理图像的兴起, 利用CAD既可以遵循统一的量化评价标准, 大大减轻病理医师的负担, 同时也可以解决医疗资源地区分布不平衡的问题。近年来, 该领域涌现出大量的研究成果, 本研究将对此进行梳理总结。

1 全切片病理图像(Whole Slide Image, WSI)

在临床医学中, CT、MRI及超声图像是医生诊断病情并给出治疗建议的常用依据。由于组织病理图像信息量更丰富、形态特征更明显, 因而成为病理医师临床诊断的金标准。图1从诊断病理学的角度揭示了从组织病理到诊断的工作流程, 理解这一过程对于自动化分析病理图像至关重要^[9]。

【收稿日期】2021-08-08

【基金项目】国家自然科学基金(61802251); 上海市自然科学基金(19ZR1421500)

【作者简介】蒋芙蓉, 硕士研究生, 研究方向: 医学图像处理, E-mail: furongge@163.com

【通信作者】赵静文, 博士, 讲师, 研究方向: 计算机视觉、医学图像处理, E-mail: jingwen_echo@outlook.com

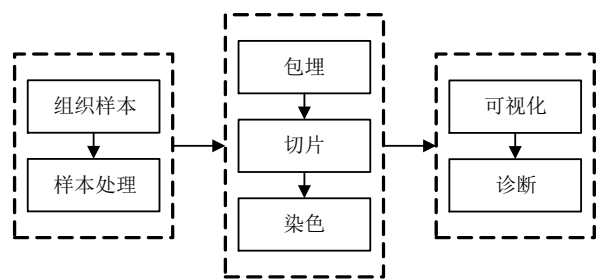


图1 组织病理学工作流程图
Figure 1 Histopathology workflow diagram

随着数字病理扫描仪和计算机技术的发展,WSI已逐渐取代传统切片成为病理学家诊断病情的依据。传统切片的诊断流程一般是医生通过显微镜观察病理切片的组织区域并给出诊断,这种方式需要病理医生不断调整显微镜视野去支持诊断结论^[10]。WSI是通过石蜡组织切片之后进行染色,再利用全自动显微镜扫描平台得到。其中,染色方法一般为苏木精-伊红染色法,这是一种由碱性染液苏木精和酸性染液伊红构成的染色方法,主要应用于生物医学。苏木精使细胞核内的染色质与胞质内的核酸着紫蓝色,伊红使细胞质和细胞外基质中的成分着红色。病理医师主要根据细胞核的形态及分布进行病理学诊断^[11]。

WSI通常以多分辨率金字塔结构存储,放大倍率从1至40不等(图2)^[12]。与传统切片图像相比,WSI具有以下优点:(1)载玻片的数字化使得病理医师可在计算机上而不是通过显微镜观察病理图像,打破时间和空间的限制,促使远程会诊成为可能;(2)WSI可永久保存,弥补了玻璃切片易褪色、易碎的缺陷;(3)WSI分辨率高,色彩逼真,可从中观察出丰富的病理信息^[13-15]。然而,图像文件包含原始图像的多个缩减采样版本,且尺寸较大,病变区域在低倍率下难以分辨,在高倍率下处理相当耗时。因此,实现WSI的全自动处理和分析仍是一个技术难题^[16]。

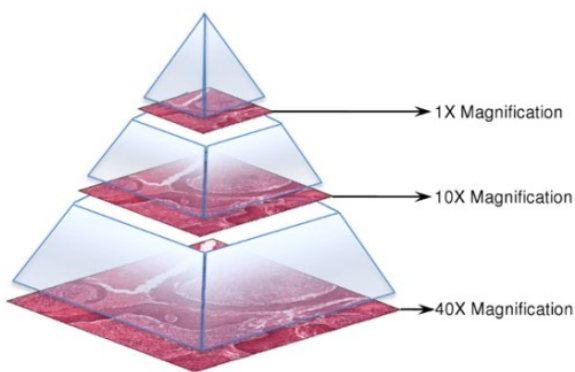


图2 金字塔式WSI
Figure 2 Pyramid whole slide image

2 机器学习用于病理图像辅助诊断

随着计算机技术的普及,人工智能已渗透入生活的许多方面,医疗领域更是如此。数年前,疾病诊断主要依靠病理学家独立完成,高强度的显微镜阅片方式使医师不堪重负,并且受医生主观经验影响,最终的诊断结果也因人而异。相比之下,CAD以其准确率高、便捷惠民、解放人力等优势促进了智慧医疗的蓬勃发展,越来越多的学者也投身于CAD在病理图像方面的研究。一般而言,组织病理图像的辅助诊断和其他医疗影像类似,主要分阶段进行,大致分为以下几个步骤:(1)图像预处理;(2)感兴趣区域分割;(3)特征提取与选择;(4)疾病分类。本研究主要对感兴趣区域分割和疾病分类两大任务中的研究进展进行梳理归纳。

2.1 感兴趣区域分割

鉴于病理学家利用病理图像诊断病情的步骤,在机器学习领域,CAD首先需准确分割出病变区域,即感兴趣区域,以便后期进行分类诊断。在病理学图像中,染色使不同的细胞结构呈现不同的颜色。细胞核是组织病理学中的感兴趣区域,因此常常以细胞核的形态变化作为病变分类的主要参考依据。目前,机器学习在这一任务中的方式主要有:弱监督、有监督、无监督。

Jia等^[17]提出一种弱监督学习算法来分割癌症区域,在多实例学习框架下,引入关于正例的约束条件,用全卷积网络分割癌变区域,该实验的F-score为0.622,性能超越先前的方法。Cui等^[18]提出一种有监督的全卷积神经网络,首先对图像进行颜色归一化和分割为小块的预处理;其次提出核-边界模型用于检测每个小块,经由拼接得到粗糙的预测结果;最后运用快速和非参数的后处理得到精确的细胞核分割结果。实验最终在数据集BCD和BNC上得到了优越的量化指标,在BCD数据集上的精准率为0.942,在BNC数据集上的精准率为0.920。Moriya等^[19]提出一种将无监督学习和常规聚类相结合的方法,首先采用球形K-Means算法提取聚类质心,其次将传统的K-Means算法应用于由质心提取的表示,最终将聚类标签投影到目标图像。实验最终将肺癌标本的70张图像分割成3类区域:浸润性癌、非侵入性癌及正常组织,所提出的方案优于多阈值Otsu和传统的K-Means方法,3种方法的NMI分别为0.626、0.167、0.168;其中,NMI是度量聚类时,X和Y的相似程度,值域为[0,1],值越高代表聚类越准确。

此外,分割算法的计算复杂度也成为广大研究者的研究重点,Sulimowicz等^[20]从4个方面实现了更

精确和更快的感兴趣区域分割。(1)在使用从粗到细拓扑保持分割作为基线的前提下,提出使用超像素规则性优化方案来避免不规则和极小的超像素;(2)采用预测策略,仅聚焦于更精细图像级别的重要超像素;(3)将从最粗糙的图像级别获取的信息重新运用于其他精细的图像级别;(4)采用高效的并行化方案,运用自适应数据划分,从而得到较高的加速度。实验最终在数据集 BSD500 和 NLST 上进行验证,结果表明该算法相较于基准模型,速度提升了 13 倍。

2.2 病理图像分类

作为病理图像诊断的另一重要任务,病理图像分类可为医师提供辅助意见,帮助医生制定治疗方案。同时,疾病尤其是癌症图像的分类主要依靠病理医师的主观经验,不同的医师可能会给出不同的诊断结果,因此实现病理图像的自动分类对 CAD 至关重要。

基于梯度增强树分类器和几个常见深度神经网络,Rakhlin 等^[21]使用 10 倍交叉验证,在数据集 ICIAR 2018 Grand Challenge on Breast Cancer Histology Images 上得到优于其他传统方法的性能。为避免在大尺寸图像上提取局部特征的弊端,Xu 等^[22]针对 20 倍和 40 倍放大倍数做提取斑块处理,并丢弃只有白色背景的补丁,随即将其输入到 AlexNet,提取特征向量,进行特征选择之后采用支持向量机进行最终分类。

在处理大尺寸 WSI 时,大多研究将整张 WSI 分块输入模型中,从而进行分类;但这种基于块的处理忽略了相邻斑块间的关系,因此会降低分类性能。为改善这种情况,Takahama 等^[23]提出一种结合特征提取模型和分割模型的病理图像分类模型,从分类模型中提取斑块特征,继而输入分割模型中,得到肿瘤概率热图,此方法同时考虑了全局特征和局部信息,相比传统的基于块的分类方法,性能有所提高。

此外,基于片级的处理方式会带来计算负担,并且疾病和健康类别的特征区分不明显,甚至会共享几个几何特征。Li 等^[24]提出一种分析综合模型学习与共享特征算法,即引入联合分析和综合学习模型,将低秩共享字典和共享分析算子集成到该框架中,实现了计算简单的病例图像分类。

3 端到端的病理图像全自动诊断

虽然机器学习方法在一定程度上减轻了专业医师的负担,诊断结果与专业病理学家相当甚至有所超越,但前期的特征提取仍依靠人工完成。随着深度学习的发展,可以省去人工提取特征的步骤,实现病理图像端到端的全自动诊断。深度学习发展至

今,卷积神经网络一直是最常用的模型,只需将图像及图像标签输入模型中进行训练测试,便可输出相应的诊断结果。其中,基于 AlexNet^[25]、VGGNet^[26]、GoogLeNet^[27]等网络的病理图像诊断取得了长足发展。

Wang^[28]选择了 27 层的 GoogLeNet,通过块级预测来区分肿瘤组织和正常组织,然后汇总进行肿瘤概率热图的绘制,提取热图上的 28 个几何和形态学特征进行计算,构建随机森林分类器,完成整张 WSI 的分类任务,同时还可定位肿瘤所在部位。此外,实验在 WSI 的 40 倍放大倍数下获得了最佳性能,AUC 为 0.925。Motlagh 等^[29]首先利用 ResNet V1 50 实现 4 种类型癌症的检测分类,其次采用 ResNet V1 50 和 ResNet V1 152 分别对良性肿瘤和恶性肿瘤实现亚型分类。在实验环节,和 Inception 网络做对比评价,总结得出 Inception 网络更适用于组织病理图像的自动分类。为不改变模型结构,Spanhol 等^[30]提出一种基于斑块分类再聚合的策略,即对输入图像做一定修改,随即输入到 AlexNet 中,表现出比传统学习更优异的性能,也避免了模型修改的计算代价。

在实践中,病理学家一般会在图像的多个放大级别下切换,以准确评估疾病类型。然而在深度学习中,图像一般在输入到卷积神经网络模型前就已固定好放大倍数,此流程与病理医师诊断流程不一致,有可能会造成误判^[31]。Lao 等^[32]集成多个放大级别的图像构建图像集,采用成熟的 ResNet 网络对 BreakHis 数据集进行 CAD。实验证明,此方法的分类准确率高于一固定放大级别的性能。

视觉注意力机制是人类视觉所特有的大脑信号处理机制。人类视觉通过快速扫描全局图像,获得需要重点关注的目标区域,然后对这一区域投入更多注意力资源,以获取更多所需要关注目标的细节信息,抑制其他无用信息。近年来,注意力机制在深度学习多个领域被广泛使用,医学诊断领域也不例外^[33]。Sun 等^[34]开发了一种联合卷积神经网络和注意力机制的网络模型,突出局部的形态学特征,此举可有效提供诊断依据;最后采用 10 倍交叉验证,使用 3 个常见的指标(Accuracy、Sensitivity、Specificity)量化评估结果,总体性能超过 3 位副主任医师的诊断结果。Mehta 等^[35]基于注意力机制提出 HATNet 结构,通过扩展单词包模型来学习全局表示;该方法通过汇集局部和全局的信息,使得网络能够在无标记情况下学习到图像特征以进行分类。

不可避免地,在病理图像数据收集层面,类别分布可能会不平衡。因此 Momeni 等^[36]提出 Deep Recurrent Attention Module(DRAM),该模型在每个

时间点 t , 有选择地聚焦在大块区域中的一个给定位置(一瞥), 然后模型从这个一瞥中提取特征, 更新其内部状态, 并选择下一个要关注的位置。这个过程重复固定数量的步骤, 在此期间, 模型以一致的方式递增地组合信息。总体架构可分解成由多层神经网络组成的多个子组件, 其中每个子组件将一些输入向量映射成输出向量, 最后实现汇总分类。实验证明, 通过选择性地选择聚焦位置, DRAM 可实现与最先进的算法^[37-39]有相当的性能。

为了能针对误标记的病理图像, 提高诊断准确性, Li 等^[40]提出反向主动学习策略来去除训练集中的误标记补丁, 其次提出用于分类的 atrous DenseNet 网络, 将 DenseNet 的普通卷积替换为 atrous 卷积, 实现多尺度特征提取。

针对组织病理图像较复杂的特点, 越来越多的研究倾向使用多种网络结构集成的概念, 以结合不同模型的优势。Hashimoto 等^[41]提出一个集多尺度、区域对抗和多实例于一体的端到端系统, 以实现癌症疾病的亚型分类, 其性能明显优于其他病理专家和常规卷积神经网络方法。Alom 等^[42]提出 Inception Recurrent Residual Convolutional Neural Network (IRRCNN) 模型, 该模型融合了 Inception-v4、ResNet 及 RCNN 的优势, 在 BreakHis 和 Breast Cancer Classification Challenge 2015 两个公开数据集上获得了优异的性能。

4 迁移学习

虽然公开数据集的存在使得病理图像的辅助诊断有较为统一的评价对比, 但数据集规模仍较小, 难以支撑深度学习对于大规模标注数据的需求。除了常见的数据增强预处理方法外, 在实际的辅助诊断进程中, 新兴的迁移学习方法也广泛应用于病理诊断领域。

迁移学习的定义如下: 给定一个有标记的源域 $D_s = \{x_i, y_i\}_{i=1}^n$ 和一个无标记的目标域 $D_t = \{x_j\}_{j=n+1}^{n+m}$ 。这两个领域的分布 $P(x_s)$ 和 $P(x_t)$ 不同, 即 $P(x_s) \neq P(x_t)$ 。迁移的目的就是要借助 D_s 的知识来学习目标域 D_t 的知识(标签); 其本质是利用不同任务间的相关性, 用冗余对抗复杂^[43]。通过迁移学习, 微调在大规模数据集上的模型结构, 以适应目标数据集及任务, 可以把大数据领域学习到的知识和方法迁移到数据不那么多的领域, 实现举一反三的功能。其中, 一般是在 ImageNet^[44]上做预训练。Wang 等^[45]使用 ImageNet 预先训练的权重, 将 WSI 裁剪后的块级图像输入到 Inception-v3 网络进行微调, 最终

将图片分类为正常和癌症斑块。Wang 等^[45]另一个重要的成就是: 生成的热图突出了癌症的斑块区域, 且与病理专家诊断结果几乎一致。

然而, 经典的 AlexNet、VggNet 层数较少, 现代的卷积神经网络结构层数越来越多, 且层级连接也更为复杂, 如 ResNet 和 DenseNet。因此, 随之而来的研究和尝试也促进了深度学习, 甚至是迁移学习的发展。

ResNet 引入跳跃连接, 避免了神经网络训练在层数太多时导致的信息丢失, 解决了梯度消失和信息爆炸的问题。另外, 大多病理组织图像为彩色图像, 使用 ResNet 可以学习到颜色和文本特征, 利于分类^[46]。DenseNet 中的 Dense Block 模块利用了该模块中前面所有层的信息, 即每一个 layer 都和前面的 layer 稠密连接, 通过这一连接方式, 增加了梯度的传递, 特征得到了重用, 相比 ResNet 拥有更少的参数数量, 甚至减少了在小样本数据上的过拟合^[47]。Talo 等^[48]使用预先训练好的 DenseNet-161 及 ResNet-50 模型, 分别用于灰色和彩色病理图像的分类, 该研究还发现彩色病理图像相比灰色病理图像的分类准确率高出 1 个百分点, 原因是 DenseNet 只学习到文本特征, 而 ResNet 额外学习了颜色特征。

5 组织病理图像检索

随着各种成像技术的兴起和自动诊断需求的上升, 医学图像检索成为生物医学工程领域一项富有挑战性的任务。基于内容的图像检索和基于文本的图像检索是医学图像检索中最流行的办法, 但是基于文本关键字的检索方法在应对大规模医学数据时有局限性, 也对人工标记有很大要求; 基于内容的图像检索由于关注图像的实际视觉内容, 因而具有更强的客观性^[49]。在病理图像检索层面, 基于内容的组织病理图像检索是广大研究者关注的热点。组织病理图像检索是通过提取病理图像的形态结构信息, 从数字病理库中查找在图像内容上与医生提供的感兴趣区域最相似的图像区域, 并将图像区域所在的病例返回给医生, 医生可以逐一查看检索返回的相似区域, 同时参考相似病例的专家诊断意见, 帮助医生更全面地了解查询图像包含的病变情况, 做出更可靠的诊断^[50]。

为提高整体的检索精度, 李琛^[51]提出粒子群-核极限学习机算法, 利用粒子群算法^[52]来优化核极限学习机中的参数, 然后进行预分类, 综合颜色和纹理特征进行病理图像检索, 最后调用 MATLAB GUI 界面构建病理图像检索的一体化平台。

经典的底层特征虽具有不错的可解释性, 但难

以区别不同的病变类别。为提高检索精度,Caicedo等^[53]将用于文本分析的词袋模型应用到组织病理图像检索领域,底层特征映射到高层特征,有效地提高检索准确率。此外,其他成像方式的检索也可应用上述方法,如Kamath等^[54]将词袋模型应用到X-ray图像检索,利用具有旋转不变性的加速稳健特征算法进行特征提取以构建视觉词汇,继而采用K-means算法排除无关特征,最终保留下最鲁棒的80%特征;对于每个特征包编码,计算视觉单词的出现次数,使用支持向量机多类分类器实现检索功能,返回匹配图像。采用以上方法检索病理图像由于基于浮点特征会导致时间复杂度较大。为提高深度学习的可解释性和检索效率,受病理学家决策过程的启发,Peng等^[55]设计了一个面向分类和检索的多任务学习框架。通过添加三重损失函数比较样本间距离,采用柯西哈希损失函数加速最近邻搜索,此方式直观且易被理解,检索得到10张最相似图像可以有效支持医师进行临床决策。从概念上而言,组织病理图像检索是一个可以为医师提供辅助参考意见的决策平台。基于机器学习和深度学习诊断的输出结果较为单一,难以为医师提供充足的诊断证据。而组织病理图像检索的实用性和可解释性却更胜一筹,在流程上更加人性化,能提供相关参考意见,但医生的工作压力仍然很大。未来在自动检索方面如果可以发展一体化诊断治疗平台,将会大大提高诊断效率。

6 总结

人工智能在多个领域皆有应用和发展,医学领域也不例外。病理诊断作为临床诊断的金标准,是病理医师提供诊断报告的最可靠的依据,但人工诊断方式仍有较大的主观性,缺乏统一的量化标准。计算机技术和成像技术的快速发展使得在计算机上观察组织病理图像成为可能,CAD病理图像也成为新的热点及趋势。本研究参照病理专家的常规诊断流程,按图像类型、图像处理及病理诊断等方面总结了以往的重要成果,同时也提出几点改进方向:(1)深度学习一直由于缺乏可解释性而被称为“黑匣子”,难以被医学界理解接受,模拟病理医师的诊断思路来设计CAD模型是必须的;(2)单一模型的性能相比多模型结合的性能仍有局限,若利用多种经典模型并加以改进会更有利于病理诊断;(3)生成对抗网络在扩充数据集层面已有大量应用,在实际诊断方面的潜力仍待挖掘;(4)随着各种移动设备的兴起,开发CAD的一体化平台为大势所趋。总之,基于组织病理图像的CAD是一个需要长期注入精力的领域。

【参考文献】

- [1] National Cancer Institute. Statistics at a glance: the burden of cancer worldwide [EB/OL]. [2020-09-25]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
- [2] FLETCHER C D. 肿瘤组织病理学诊断[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009.
FLETCHER C D. Histopathological diagnosis of tumors[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2009.
- [3] 薛坤. 数字病理+人工智能, 推动精准诊断新发展[N]. 中国科学报, 2017-11-23(006).
XUE K. Digital pathology+artificial intelligence to promote new development of precise diagnosis[N]. China Science News, 2017-11-23(006).
- [4] 孙梓奎, 刘连新. 人工智能在肝癌诊断及治疗中的进展及前景[J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4421-4424.
SUN Z C, LIU L X. Progress and prospect of artificial intelligence in diagnosis and treatment of liver cancer[J]. Medical Review, 2020, 26(22): 4421-4424.
- [5] 郑杰. 提高作为“金标准”的病理诊断的含金量[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(1): 1-3.
ZHENG J. Improving capabilities of pathologic diagnosis as 'a gold standard'[J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(1): 1-3.
- [6] 温佳圆, 林国钰, 张逸文, 等. 应用深度学习网络实现肾小球滤过膜超微病理图像的语义分割[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(2): 195-204.
WEN J Y, LIN G Y, ZHANG Y W, et al. Semantic segmentation of ultrastructural pathological images of glomerular filtration membrane using deep learning network[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2020, 37(2): 195-204.
- [7] TADROUS P J. On the concept of objectivity in digital image analysis in pathology[J]. Pathology, 2010, 42(3): 207-211.
- [8] 项磊. 基于乳腺癌计算机辅助诊断的病理图像分析[D]. 南京: 南京信息工程大学, 2015.
XIANG L. Pathological image analysis based on computer-aided diagnosis of breast cancer [D]. Nanjing: Nanjing University of Information Science and Technology, 2015.
- [9] MCCANN M T, OZOLEK J A, CASTRO C A, et al. Automated histology analysis: opportunities for signal processing[J]. IEEE Signal Proc Mag, 2015, 32(1): 78-87.
- [10] 王督. 基于深度学习的医学病理图像智能分析算法研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
WANG D. Intelligent analysis algorithm research on digital pathology images based on deep learning [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2018.
- [11] 邓竹琴, 俞永伟. 改进型深度学习模型在乳腺肿瘤良性鉴别中的应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(11): 1469-1473.
DENG Z Q, YU Y W. Application of improved deep learning model in differential diagnosis of benign and malignant breast tumors [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2020, 37(11): 1469-1473.
- [12] Diagnostic Image Analysis Group. Digital pathology [EB/OL]. [2017-05-15]. <https://camelyon17.grand-challenge.org/Background/>.
- [13] 潘献柱, 吴义春, 张薇. 数字切片在病理学实践教学及病理会诊中的应用[J]. 包头医学院学报, 2014, 30(3): 98-99.
PAN X Z, WU Y C, ZHANG W. Application of whole slide image to experiment teaching of pathology and pathological consultation [J]. Journal of Baotou Medical College, 2014, 30(3): 98-99.
- [14] 邓杨, 包骥. 数字病理中计算机辅助诊断研究展望[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(5): 10-12.
DENG Y, BAO J. The research prospect in computer-aided diagnosis of digital pathology [J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2017, 14(5): 10-12.
- [15] 施华强, 李维华. 病理图像远程传输和会诊的探讨[J]. 中国体视学与图像分析, 1999, 4(1): 59-63.
SHI H Q, LI W H. The exploration for long-distance transmission of pathological images and consultation [J]. Chinese Journal of Stereology and Image Analysis, 1999, 4(1): 59-63.
- [16] 刁颂辉. 基于卷积神经网络的数字组织病理图像分类算法研究[D]. 深圳: 中国科学院大学, 2020.
DIAO S H. Digital histopathology image classification algorithm based on convolutional neural network [D]. Shenzhen: University of Chinese Academy of Sciences, 2020.
- [17] JIA Z, HUANG X, CHANG I C, et al. Constrained deep weak

- supervision for histopathology image segmentation[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2017, 99: 1.
- [18] CUI Y, ZHANG G, LIU Z, et al. A deep learning algorithm for one-step contour aware nuclei segmentation of histopathological images[J]. Med Biol Eng Comput, 2018, 57(9): 2027-2043.
- [19] MORIYA T, ROTH H R, NAKAMURA S, et al. Unsupervised pathology image segmentation using representation learning with spherical k-means[J]. arXiv, 2018, arXiv: 1804. 03828v1.
- [20] SULIMOWICZ L, AHMAD I. "Rapid" regions-of-interest detection in big histopathological images[C]//2017 IEEE International Conference on Multimedia and Expo (ICME). Hong Kong: IEEE, 2017.
- [21] RAKHLIN A, SHVETS A, IGLOVNIKOV V, et al. Deep convolutional neural networks for breast cancer histology image analysis[C]//International Conference on Image Analysis & Recognition. Cham: Springer, 2018.
- [22] XU Y, JIA Z, WANG L B, et al. Large scale tissue histopathology image classification, segmentation, and visualization via deep convolutional activation features[J]. BMC Bioinform, 2017, 18(1): 1-17.
- [23] TAKAHAMA S, KUROSE Y, MUKUTA Y, et al. Multi-stage pathological image classification using semantic segmentation[C]//Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision. Korea: IEEE2019: 10702-10711.
- [24] LI X, MONGA V, RAO U K. Analysis-synthesis model learning with shared features: a new framework for histopathological image classification[C]//The 15th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). Washington: IEEE, 2018.
- [25] KRIZHEVSKY A, SUTSKEVER I, HINTON G E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks[C]//IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging. Washington: IEEE, 2018.
- [26] SIMONYAN K, ZISSERMAN A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition[EB/OL]. [2021-04-20]. <https://arxiv.org/abs/1409.1556>. 2014.
- [27] SZEGEDY C, LIU W, JIA Y, et al. Going deeper with convolutions[C]//Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Boston: IEEE, 2015.
- [28] WANG D. Deep learning for identifying metastatic breast cancer[EB/OL]. [2021-05-06]. <https://arxiv.org/abs/1606.05718>2016.
- [29] MOTLAGH M H, JANNESARI M, ABOULKHEYR H R, et al. Breast cancer histopathological image classification: a deep learning approach[C]//IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine. Houston: International Society of Big Data and Bioinformatics, 2018.
- [30] SPANHOL F A, OLIVEIRA L S, PETITJEAN C, et al. Breast cancer histopathological image classification using convolutional neural networks[C]//International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN 2016). Vancouver: IEEE, 2016.
- [31] ROA-PENA L, FRANCISCO G, ROMERO E. An experimental study of pathologist's navigation patterns in virtual microscopy[J]. Diag Pathol, 2010, 5(1): 71.
- [32] LAO Q, FEVENS T. Case-based histopathological malignancy diagnosis using convolutional neural networks[C]//British Machine Vision Conference. 2017.
- [33] MNIH V, HEES N, GRAVES A, et al. Recurrent models of visual attention [EB/OL]. [2021-06-03]. <https://arxiv.org/abs/1406.6247>.2014.
- [34] SUN H, ZENG X, XU T, et al. Computer-aided diagnosis in histopathological images of the endometrium using a convolutional neural network and attention mechanisms[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2020, 26(6): 1664-1676.
- [35] MEHTA S, LU X, WEAVER D, et al. HATNet: an end-to-end holistic attention network for diagnosis of breast biopsy images[EB/OL]. [2021-04-05]. <https://arxiv.org/abs/2007.13007>.2020.
- [36] MOMENI A, THIBAULT M, GEVAERT O. Deep recurrent attention models for histopathological image analysis[EB/OL]. [2021-05-12]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/438341v1>.2018.
- [37] BARKER J, HOOGI A, DEPEURSINGE A, et al. Automated classification of brain tumor type in whole-slide digital pathology images using local representative tiles[J]. Med Image Anal, 2016, 30: 60-71.
- [38] ERTOSUN M G, RUBIN D L. Automated grading of gliomas using deep learning in digital pathology images: a modular approach with ensemble of convolutional neural networks[C]//Annual Symposium Proceedings. AMIA Symposium, 2015: 1899-1908.
- [39] HOU L, SAMARAS D, KURC T M, et al. Patch-based convolutional neural network for whole slide tissue image classification[C]//IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Seattle: IEEE, 2016.
- [40] LI Y, XIE X, SHEN L, et al. Reversed active learning based atrous DenseNet for pathological image classification[J]. BMC Bioinform, 2019, 20(1): 445-459.
- [41] HASHIMOTO N, FUKUSHIMA D, KOGA R, et al. Multi-scale domain-adversarial multiple-instance CNN for cancer subtype classification with unannotated histopathological images[C]//IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Long Beach: IEEE, 2020.
- [42] ALOM M Z, YAKOPCIC C, NASRIN M S, et al. Breast cancer classification from histopathological images with inception recurrent residual convolutional neural network[J]. J Digit Imaging, 2019, 32(5): 605-617.
- [43] PAN S J, YANG Q. A survey on transfer learning[J]. IEEE Trans Knowl Data Eng, 2009, 22(10): 1345-1359.
- [44] DENG J, DONG W, SOCHER R, et al. ImageNet: a large-scale hierarchical image database[C]//IEEE Conference on Computer Vision & Pattern Recognition. Miami: IEEE, 2009.
- [45] WANG K S, YU G, XU C, et al. Accurate diagnosis of colorectal cancer based on histopathology images using artificial intelligence[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 76-87.
- [46] HE K, ZHANG X, REN S, et al. Deep residual learning for image recognition[C]//2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Las Vegas: IEEE, 2016.
- [47] HUANG G, LIU Z, LAURENS V D, et al. Densely connected convolutional networks[C]. IEEE Computer Society, 2016. <https://github.com/liuzhuang13/DenseNet>.
- [48] TALO M. Automated classification of histopathology images using transfer learning[J]. Artif Intell Med, 2019, 101: 101743.
- [49] 陶怡墨. 基于内容的医学图像检索[D]. 南京: 东南大学, 2006.
- TAO Y M. Content-based medical image retrieval[D]. Nanjing: Southeast University, 2006.
- [50] 郑钰山, 姜志国. 组织病理图像检索及其癌症辅助诊断方法概述[J]. 中国体视学与图像分析, 2019, 24(4): 287-297.
- ZHENG Y S, JIANG Z G. Overview of histopathological image retrieval and its cancer-assisted diagnosis methods[J]. Chinese Journal of Stereology and Image Analysis, 2019, 24(4): 287-297.
- [51] 李琛. 基于内容的病理图像检索方法的研究与实现[D]. 沈阳: 东北大学, 2015.
- LI C. Research and implementation of content-based pathology image retrieval method[D]. Shenyang: Northeastern University, 2015.
- [52] KENNEDY J, EBERHART R. Particle swarm optimization[C]//Proceedings of ICNN'95-International Conference on Neural Networks. Perth: IEEE, 1995, 4: 1942-1948.
- [53] CAICEDO J C, GONZALEZ F A, ROMERO E. A semantic content-based retrieval method for histopathology images[C]//Asia Information Retrieval Symposium. Heidelberg: Springer, 2008: 51-60.
- [54] KAMATH S S. A bag of visual words model for medical image retrieval [EB/OL]. [2021-06-13]. <https://arxiv.org/abs/1606.05718>.2007.
- [55] PENG T, BOXBERG M, WEICHERT W, et al. Multi-task learning of a deep k-nearest neighbour network for histopathological image classification and retrieval[C]//International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Cham: Springer, 2019: 676-684.

(编辑:谭斯允)