

• 专家论坛 •



高 强 复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科副主任医师，博士，博士生导师。入选教育部长江学者奖励计划“青年学者”、国家高层次人才特殊支持计划（简称“万人计划”）“青年拔尖人才”、上海市卫生系统“优秀学科带头人”计划。现任中国医师协会胆道外科学分会青年委员、中国医师协会临床精准医疗专业委员会青年委员、中国研究型医院协会消化外科学分会委员、欧美同学会医师协会肝胆专业委员会委员、中国病理生理学会免疫学分会委员。主要从事肝胆外科和肝移植工作。作为第一作者或通信作者（含共同作者）发表SCI收录论文40余篇。主持科研项目18项，其中国家自然科学基金4项；获国家发明专利授权2项。获全国卫生系统“青年岗位能手”称号、教育部青年科学奖、上海市科技创新“市长奖”、树兰医学青年奖、吴孟超医学青年奖、上海市卫生系统青年人才最高荣誉“银蛇奖”二等奖等荣誉。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.08.0865

人工智能技术在肝脏肿瘤中的应用与展望

丁光宇，高 强*

复旦大学附属中山医院肝肿瘤外科，复旦大学肝癌研究所，上海 200032

[摘要] 近年来人工智能技术发展迅速，应用范围不断扩大。在医学领域，人工智能技术已在影像学、病理诊断、疾病管理、药物研发、手术导航等诸多方面崭露头角。肝脏肿瘤是我国常见疾病，人工智能技术在这一领域的研究和应用前景广阔。本文概述了人工智能技术在肝脏肿瘤的影像学 and 病理诊断、预后判断、治疗方案选择、手术辅助等方面的研究进展，并展望人工智能技术在肝脏肿瘤个体化、精准化诊治的推动作用。

[关键词] 人工智能；肝肿瘤；诊断；治疗；预后

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)08-0865-04

Application and prospect of artificial intelligence technology in liver tumor

DING Guang-yu, GAO Qiang*

Department of Liver Surgery, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Artificial intelligence (AI) technology has developed rapidly with widespread application in recent years. In the medical field, AI technology has made revolutionary advances in medical imaging, pathological diagnosis, health management, drug discovery and surgical navigation. Liver tumors are common diseases in China, and the research and application of AI technology in this field have broad prospect. In this paper, we summarized the research progress of AI technology in imaging and pathological diagnosis, prognosis, treatment and surgical assistance of liver tumor, and prospected the promotion of AI technology in the individualized and precise treatment of liver tumor.

[Key words] artificial intelligence; liver neoplasms; diagnosis; therapy; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(8): 865-868]

人工智能的概念起始于 20 世纪 50 年代，其使机器替代人类完成部分工作成为现实。但彼时机器的计算能力有限，其应用局限于特定场景，机器仅为单纯接受方，不能主动改变逻辑，所有情景均需人类专家考虑周全并以规则化的方式定义。

至 20 世纪 80 年代随着计算能力的不断提升和统计学的发展，机器学习的概念开始浮现。一方面，利用统计学可以将所有的现实问题转换为概率问题；另一方面，计算机可以利用已有资料积累经验，自动提高任务的处理能力。目前应用较多的机器学习

[收稿日期] 2018-05-29

[接受日期] 2018-07-13

[作者简介] 丁光宇，博士，主治医师。E-mail: qiao@aliyun.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: gao.qiang@zs-hospital.sh.cn

模型包括朴素贝叶斯、随机森林、支持向量机、浅层人工神经网络等。21世纪出现的深度学习技术再次带来人工智能技术的新浪潮。深度学习技术是人工神经网络的发展,其本质是通过构建具有大量隐层的机器学习模型和收集海量的训练数据,通过自动发掘和学习有用特征以提升分类或预测的准确性。与人工构造特征的方法相比,利用大数据学习特征更能刻画数据的丰富的内在信息^[1-3]。其中,卷积神经网络被广泛应用于图像识别,其不仅可降低神经网络的复杂性,并具有更好的鲁棒性。

1 人工智能技术在临床医学中的应用

目前,人工智能技术在医学领域中的应用逐渐深入,包括影像学和病理诊断、疾病管理、药物研发等应用场景^[4-5]。医学影像学的数字化进程为人工智能技术的应用提供了极大便利,基于此,人工智能技术可以识别肉眼无法分辨的图像特征,并在阿尔茨海默病、自闭症等疾病的早期诊断中已有成功报道^[6];利用大数据优势,人工智能技术可应用于肺小结节、乳腺癌的早期筛查,其准确率接近甚至已超过人类专家^[7]。病理是目前肿瘤诊断的金标准,人工智能技术在乳腺癌患者淋巴结转移的诊断竞赛中表现优异,最佳算法的曲线下面积可达0.9以上,优于病理医师的平均水平^[8]。人工智能技术还可以通过提取病理切片的内部特征评估肿瘤患者预后,相关研究已在肺癌、乳腺癌、脑胶质瘤中取得进展^[9-11]。在糖尿病视网膜病变、先天性白内障、皮肤癌、黑素瘤等疾病的预测、诊断与治疗中,人工智能技术也已经逐步进入临床应用并得到认可^[12-14]。

2 人工智能技术有望推动肝脏肿瘤诊治的发展

肝脏恶性肿瘤是我国常见疾病,其起病隐匿、进展迅速,给社会经济和人民健康带来了巨大威胁,对这部分患者的早期诊治、预后判断、个体化治疗一直是临床研究的重点。尽管目前人工智能技术飞速发展,但其在肝脏肿瘤诊疗领域中尚缺乏系统研究。有理由相信人工智能技术将是肝脏恶性肿瘤诊治获得进一步突破的重要推动力,值得重视与投入,本文将从以下几个方面予以展望。

2.1 人工智能技术与肝脏肿瘤的影像学诊断

超声、磁共振成像(magnetic resonance imaging,

MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学技术已成为目前肝脏肿瘤筛查、诊断、分期、疗效评估以及随访的重要手段。影像科医师的工作繁重,难免产生疏漏;且对于一些不典型、罕见的肝脏肿瘤,术前影像学诊断往往取决于医师的个人水平和临床经验,报告质量高低有别。医学影像的二维属性与数字化趋势是人工智能应用的绝佳场景,利用人工智能技术辅助影像科医师可以提高工作效率,减少误诊率,有助于识别罕见疾病和标准化报告质量^[15]。计算机辅助诊断系统近年来在快速发展,从基于规则的专家系统到人工标注特征,再到深度学习,各类不同算法被应用于影像学诊断中,并具有不同的优势和局限性。人工智能影像学诊断已经在脑MRI诊断阿尔茨海默病、肺部CT诊断肺小结节、钼靶X线摄影筛查乳腺癌等方面取得巨大成果,部分模型诊断准确率甚至已超过人类专家^[6,16-17]。目前针对肝脏肿瘤的人工智能影像学诊断系统尚无相关报告,这一空白领域亟需填补。国内医院是进行此类研究的极佳场所,国内大型肝脏肿瘤中心每年的肝脏手术病例数可以达到4 000~8 000例,门诊患者更多,拥有海量影像数据用于人工智能技术的训练、测试。随着图片识别技术的发展,人工智能技术可以提取影像图片中的细微纹理特征,从而在术前预测微血管侵犯、神经侵犯、淋巴结转移等对预后有重大影响的病理特征,进而指导个体化治疗。进一步利用大数据优势,人工智能技术可以辅助鉴别肝脏占位的良恶性,诊断罕见病理类型的肝脏肿瘤,从而指导临床诊治。

2.2 人工智能技术与肝脏肿瘤的病理诊断

病理是肿瘤诊断的金标准。与影像图片相比,病理切片更直接明确地包含了肿瘤的所有特征,可用于决定下一步的治疗随访策略,但其同时也非常依赖于病理科医师的个人水平与临床经验,主观性强。我国病理科医师人才匮乏,且多集中于大型三甲医院,且在不同地区、医院之间诊断水平参差不齐,重复劳动繁多,人才流失严重,而人工智能技术有助于改善目前困境^[18]。得益于全玻片数字扫描系统的发展、数据储存能力的增加和图形识别技术的进步,基于人工智能技术的病理切片识别评估已经具有较高的准确率^[19-20]。与传统病理诊断工作相比,人工智能的优势体现在以下几个方面:(1)可识别病

理切片中目前未能被人眼识别的、隐藏的特征纹理与细节; (2) 定量描述病理特征, 而非简单定性分级; (3) 评判标准客观一致, 避免地域或主观差异。病理人工智能技术已应用于乳腺癌、胃癌、前列腺癌和肠癌等多种肿瘤的鉴别诊断、疾病分级与分型和预后判断等方面^[21-23]。在肝脏肿瘤领域, 病理人工智能技术可用于协助肿瘤诊断和预后预测, 具体模型的建立可分为以下几个阶段:

(1) 训练集的建立与数据标注。医师团队收集病理切片作为训练集, 然后数字化处理; 开发相关标注软件, 利用特定标注工具对切片区域进行标注, 选取不同颜色标注不同特征, 录入数据库。标注的特征包括肿瘤细胞、淋巴细胞、间质细胞以及与预后密切相关的特殊病理结构(如微血管侵犯、神经侵犯、肿瘤血管、硬化结节、肿瘤包膜、出血坏死区等)。(2) 算法设计与训练。目前卷积神经网络在图片识别中具有压倒性优势, 算法团队设计神经网络模型对于学习病理疾病特征极为重要。可以应用多个在图像识别分类上有效的模型对系统进行基准训练, 充分利用相关文献及迁移学习减少人工标注工作量; 将训练集输入神经网络进行训练, 在基本模型的基础上进一步微调各项参数以提高准确性。(3) 测试人工智能模型。利用测试集及受试者工作特征曲线客观评价算法的性能, 在此基础上可进一步利用随访资料训练人工智能以协助评估患者预后。一些无法为人眼识别或量化的特征, 如细胞核或细胞质的纹理特征、核质比、癌细胞或间质细胞比例、微血管密度等, 可能蕴含与患者预后有关的关键信息, 通过人工智能技术建立的预后模型可能对其有更高的精确度。

肝细胞癌与胆管细胞癌是原发性肝脏恶性肿瘤最常见的类型。我国肝细胞癌患者众多, 尽管相关研究层出不穷, 但肿瘤异质性带来的巨大预后差异仍是临床常见现象, 人工智能技术对个体病理切片的识别与分析可能有助于理解肿瘤异质性, 促进个体化医疗。胆管细胞癌相对少见, 但是与肝细胞癌相比, 其预后更差、术后干预手段少、再切除率低、预后与首次手术病理切片的相关性更好, 更适合人工智能技术在病理模型中的应用。

2.3 人工智能技术在肝脏肿瘤治疗中的应用 目前我们处于信息爆炸的时代, 海量的新文献、新观点不断发表; 基因检测、免疫治疗、新的靶向药物等治疗手段层出不穷, 临床医师很难有足够的时间

获取、筛选、利用这些信息。随着人工智能技术在图片识别、自然语言提取等方面的迅速发展, 其在肝脏肿瘤的临床治疗中必将扮演越来越重要的角色。一方面, 通过人工智能技术对病理切片进行识别与阅读, 结合临床大数据, 可应用于肿瘤预后的精准预测, 指导临床决策。另一方面, 人工智能技术在治疗中可以发挥更大的作用, 以肿瘤治疗领域知名的 IBM Watson 为例, 它包括 300 种以上的医学期刊、250 本以上医学书籍及 1 500 万页论文数据研究, 并且实时更新, 其基于海量数据分析得出的治疗方案具有极大的指导价值^[24]。在肝脏肿瘤的治疗中, 只需输入患者的相关临床信息与特征, 人工智能就能立即给出推荐方案和不推荐方案, 并予以深度解读, 其还可结合基因检测结果获得个体化、精细化的治疗方案。肝脏手术亦可从人工智能的发展中获益, 目前人工智能技术可以通过术前的 CT、MRI 三维重建模型, 指导手术方案的选择, 而随着虚拟现实与增强现实技术的发展, 人工智能技术可以进一步用于术中导航, 引导切面定位, 提高手术的精确度与安全性^[25-26]。达芬奇手术机器人目前已广泛应用于微创肝脏手术, 相信将来通过与手术机器人的结合, 人工智能技术完全可以独立完成肝脏肿瘤切除术^[27]。

3 展 望

目前人工智能技术在医学领域中的应用飞速发展, 且已在部分疾病的临床应用中展现出巨大潜力。然而, 人工智能技术在肝脏肿瘤领域仍缺乏关注与研究, 我国是肝脏肿瘤高发地区, 对肝脏肿瘤相关人工智能技术的开发与应用有着得天独厚的优势。这一交叉学科的发展需要多领域专家的努力与合作, 相信人工智能技术一定能促进肝脏肿瘤诊治的发展, 推动个体化、精细化、精准化医疗。

[参 考 文 献]

- [1] LAWRENCE D R, PALACIOS-GONZÁLEZ C, HARRIS J. Artificial intelligence[J]. *Camb Q Healthc Ethics*, 2016, 25: 250-261.
- [2] MUSIB M, WANG F, TARSELLI M A, YOHO R, YU K H, ANDRÉS R M, et al. Artificial intelligence in research[J]. *Science*, 2017, 357: 28-30.
- [3] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning[J]. *Nature*, 2015, 521: 436-444.
- [4] DE GREY A D. Artificial intelligence and medical research: time to aim higher?[J]. *Rejuvenation Res*, 2016,

- 19: 105-106.
- [5] HOOD L, HEATH J R, PHELPS M E, LIN B. Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine[J]. *Science*, 2004, 306: 640-643.
- [6] BROSCH T, TAM R; Initiative for the Alzheimers Disease Neuroimaging. Manifold learning of brain MRIs by deep learning[J]. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2013, 16 (Pt 2): 633-640.
- [7] PARMEGGIANI D, AVENIA N, SANGUINETTI A, RUGGIERO R, DOCIMO G, SICILIANO M, et al. Artificial intelligence against breast cancer (A.N.N.E.S-B. C.-Project)[J]. *Ann Ital Chir*, 2012, 83: 1-5.
- [8] EHTESHAMI BEJNORDI B, VETA M, JOHANNES VAN DIEST P, VAN GINNEKEN B, KARSSMEIJER N, LITJENS G, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer[J]. *JAMA*, 2017, 318: 2199-2210.
- [9] MOBADERSANY P, YOUSEFI S, AMGAD M, GUTMAN D A, BARNHOLTZ-SLOAN J S, VELÁZQUEZ VEGA J E, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E2970-E2979. doi: 10.1073/pnas.1717139115.
- [10] YU K H, ZHANG C, BERRY G J, ALTMAN R B, RÉ C, RUBIN D L, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12474. doi: 10.1038/ncomms12474.
- [11] NATRAJAN R, SAILEM H, MARDAKHEH F K, ARIAS GARCIA M, TAPE C J, DOWSETT M, et al. Microenvironmental heterogeneity parallels breast cancer progression: a histology-genomic integration analysis[J/OL]. *PLoS Med*, 2016, 13: e1001961. doi: 10.1371/journal.pmed.1001961.
- [12] GULSHAN V, PENG L, CORAM M, STUMPE M C, WU D, NARAYANASWAMY A, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs[J]. *JAMA*, 2016, 316: 2402-2410.
- [13] TING D S W, CHEUNG C Y, LIM G, TAN G S W, QUANG N D, GAN A, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes[J]. *JAMA*, 2017, 318: 2211-2223.
- [14] ESTEVA A, KUPREL B, NOVOA R A, KO J, SWETTER S M, BLAU H M, et al. Corrigendum: dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks[J/OL]. *Nature*, 2017, 546: 686. doi: 10.1038/nature22985.
- [15] LITJENS G, KOOI T, BEJNORDI B E, SETIO A A A, CIOMPI F, GHAFORIAN M, et al. A survey on deep learning in medical image analysis[J]. *Med Image Anal*, 2017, 42: 60-88.
- [16] PATEL T A, PUPPALA M, OGUNTI R O, ENSOR J E, HE T, SHEWALE J B, et al. Correlating mammographic and pathologic findings in clinical decision support using natural language processing and data mining methods[J]. *Cancer*, 2017, 123: 114-121.
- [17] BEURA S, MAJHI B, DASH R, ROY S. Classification of mammogram using two-dimensional discrete orthonormal S-transform for breast cancer detection[J]. *Health Technol Lett*, 2015, 2: 46-51.
- [18] YE J J. Artificial intelligence for pathologists is not near—it is here: description of a prototype that can transform how we practice pathology tomorrow[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139: 929-935.
- [19] GURCAN M N, BOUCHERON L E, CAN A, MADABHUSHI A, RAJPOOT N M, YENER B. Histopathological image analysis: a review[J]. *IEEE Rev Biomed Eng*, 2009, 2: 147-171.
- [20] WEBSTER J D, DUNSTAN R W. Whole-slide imaging and automated image analysis: considerations and opportunities in the practice of pathology[J]. *Vet Pathol*, 2014, 51: 211-223.
- [21] HOUSSAMI N, LEE C I, BUIST D S M, TAO D. Artificial intelligence for breast cancer screening: opportunity or hype?[J]. *Breast*, 2017, 36: 31-33.
- [22] KWAK J T, HEWITT S M. Multiview boosting digital pathology analysis of prostate cancer[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2017, 142: 91-99.
- [23] VU T H, MOUSAVI H S, MONGA V, RAO G, RAO U K. Histopathological image classification using discriminative feature-oriented dictionary learning[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2016, 35: 738-751.
- [24] SOMASHEKHAR S P, SEPÚLVEDA M J, PUGLIELLI S, NORDEN A D, SHORTLIFFE E H, ROHIT KUMAR C, et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29: 418-423.
- [25] WEBER S, GAVAGHAN K, WIMMER W, WILLIAMSON T, GERBER N, ANSO J, et al. Instrument flight to the inner ear[J/OL]. *Science Robot*, 2017, 2: eaal4916. doi: 10.1126/scirobotics.aal4916.
- [26] HASHIMOTO D A, ROSMAN G, RUS D, MEIRELES O R. Artificial intelligence in surgery: promises and perils[J]. *Ann Surg*, 2018, 268: 70-76.
- [27] YANG G Z, CAMBIAS J, CLEARY K, DAIMLER E, DRAKE J, DUPONT P E, et al. Medical robotics—regulatory, ethical, and legal considerations for increasing levels of autonomy[J]. *Sci Robot*, 2017, 2. doi: 10.1126/scirobotics.aam8638.