

人工智能在肿瘤组织病理标志物分析中的应用进展*

张艳辉^① 吴江华^① 孙保存^{①②}

摘要 肿瘤个体化治疗的进展对肿瘤组织病理标记物的精确诊断提出了更高的要求。数字病理(digital pathology, DP)的发展为人工智能(artificial intelligence, AI)辅助诊断在肿瘤组织病理图像分析中的应用提供了基础。基于卷积神经网络的深度学习(deep learning, DL)算法能够将 DP 图像与计算机分析技术相结合,有望成为定量评价肿瘤组织生物标志物的重要工具。本文概述了 AI 在组织病理学中的发展,并以目前研究相对广泛且与临床诊疗密切相关的分子病理指标 Her-2、Ki-67 及 PD-L1 的图像分析为具体案例,重点阐述了当前 AI 在肿瘤病理标志物分析中的研究进展。AI 辅助的肿瘤病理诊断具有客观性强及可重复性高等优点,能够实现肿瘤组织标志物诊断的定量分析,从而克服病理医生人工判读的挑战,提高病理诊断的精确性。通过计算机工具构建肿瘤组织标志物的 AI 判读模式,是构建未来肿瘤智能诊疗体系的重要环节。

关键词 人工智能 数字病理 肿瘤标志物

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211725

Application progress of artificial intelligence in the analysis of tumor-tissue histopathological biomarkers

Yanhui Zhang¹, Jianghua Wu¹, Baocun Sun^{1,2}

Correspondence to: Baocun Sun; E-mail: sunbaocun@aliyun.com

¹Department of Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; ²Department of Pathology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82003155)

Abstract The progress of tumor individualized treatment puts forward higher requirements for the accurate diagnosis of tumor tissue-based specific biomarkers. The development of digital pathology provides a basis for the application of artificial intelligence (AI)-assisted diagnostic tools in tumor pathological image analysis. The deep learning algorithm based on a convolutional neural network combines digital pathological images with computer analysis technology, which is an important tool for quantitative evaluation of tumor-tissue biomarkers. This review summarizes the development of AI in histopathology and focuses on the progress of image analysis of molecular biomarkers such as Her-2, Ki-67, and PD-L1. These molecular biomarkers are specifically supported by extensive research and closely related to clinical diagnosis and treatment. Studies have shown that AI-assisted tumor diagnosis has the advantages of strong objectivity and high repeatability. It can obtain the quantitative results of the tumor-tissue biomarkers to overcome the challenges of manual interpretation and improve the accuracy of diagnosis of pathologists. The development of AI-based analysis tools of tumor-tissue biomarkers is an important method to build intelligent and accurate tumor diagnosis and treatment systems of the future.

Keywords: artificial intelligence (AI), digital pathology, tumor biomarkers

肿瘤靶向治疗及免疫治疗极大地促进了精准治疗的发展。肿瘤个体化治疗有赖于精确的肿瘤伴随诊断(companion diagnostic, CD)。伴随诊断能够为肿瘤患者提供针对治疗药物疗效反应的信息。在临床治疗决策之前,往往需要对特定肿瘤组织生物标记物进行检测,进而筛选获益患者,制定个体化治疗方案^[1]。传统的肿瘤病理诊断模式依赖于诊断医师的经验,不可

避免具有一定的主观性。随着数字化扫描切片在临床病理中的应用,人工智能(artificial intelligence, AI)辅助诊断的计算机技术在肿瘤组织图像分析中快速发展。本文概述 AI 在肿瘤病理中的应用进展,并阐述近年来 AI 在临床诊疗密切相关的组织病理分子标志物定量分析领域的探索及应用,从而为肿瘤智能诊疗模式的发展提供有益的参考。

作者单位:①天津医科大学肿瘤医院病理科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心(天津市300060);②天津医科大学病理教研室

*本文受国家自然科学基金青年项目(编号:82003155)资助

通信作者:孙保存 sunbaocun@aliyun.com

1 数字病理与深度学习

全病理切片数字扫描是一种现代数字系统与传统光学显微放大装置有机结合的技术,其通过全自动显微镜扫描采集获得高分辨率的数字图像,并应用计算机量化组织切片扫描图像的形状、大小和颜色等信息,从而得到虚拟的全切片数字图像(whole slide image, WSI)。数字扫描技术推动传统病理图像的数据收集和观察模式发生变化,数字病理(digital pathology, DP)的概念由此产生。DP 系统目前已广泛应用于临床诊断、远程会诊及数据分析等病理学领域^[2]。不仅如此,DP 图像包含大量的像素级数字信息,从而为使用计算机工具辅助分析肿瘤组织的形态特征提供了应用基础。

在过去的几十年里,图像处理领域的 AI 算法已

从传统的机器学习(machine learning, ML)逐渐发展为深度学习(deep learning, DL)。DL 是 ML 的一个重要的分支,起源于神经网络的研究,通过堆叠层结构形成一个深度前馈神经网络,从而将低层特征组合成更加抽象的高层特征^[3]。相比其他 ML 算法,DL 对图像数据的特征提取能力更强。其中,深度卷积神经网络是组织病理图像计算机识别中常用的网络结构之一,能够将扫描获取的数字化病理图像进行特征提取及分析,从而将肿瘤病理诊断与计算机技术有机结合,进行目标检测、分类诊断和定量分析等病理诊断任务的输出(图 1)。目前,DL 在肿瘤分类、细胞检测、突变预测及预后分析等方面取得了显著的进展,从而为临床肿瘤病理提供了新的诊断模式^[4]。

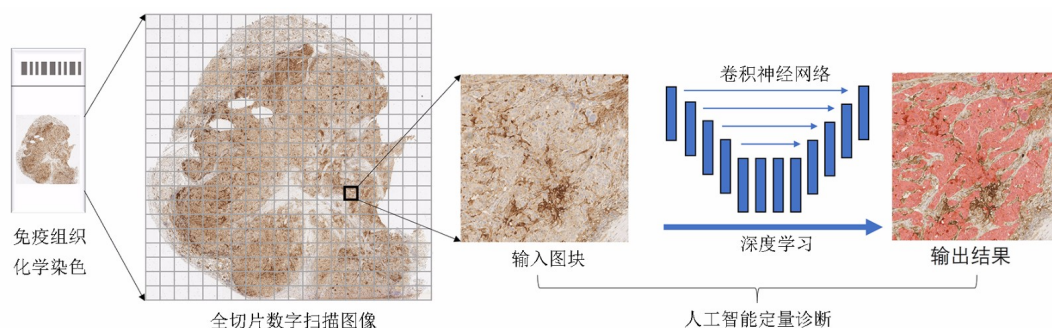


图 1 DP 和 AI 技术相结合进行肿瘤组织标志物的定量诊断

2 AI 在肿瘤组织标志物定量分析中的应用

免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色作为检测肿瘤蛋白表达水平的最常用技术方法,常用于确定肿瘤的分类、预后分级、药物治疗的靶点及预测药物治疗的反应等,从而为临床的诊疗策略提供组织病理学的筛选依据^[1]。在临床开展治疗之前,检测一些肿瘤分子病理标记物的表达状态已成为必要条件。目前 AI 应用研究相对较多且具有代表性的肿瘤组织分子指标,如人表皮生长因子受体-2(Her-2)、细胞增殖相关抗原(Ki-67)及细胞程序性死亡配体-1(PD-L1)的图像分析。

2.1 Her-2

在乳腺癌中,评估 Her-2 蛋白表达和基因扩增状态对乳腺癌的临床用药至关重要。指南推荐采用 IHC 法检测 Her-2 蛋白的表达水平或应用荧光原位杂交技术(FISH)检测 Her-2 基因的扩增水平,两种检测方式相互补充。Her-2 在 IHC 染色切片上通常表现为膜着色,病理医师通过观察肿瘤细胞的阳性比例及着色强度,对 Her-2 进行综合评分以指导靶向治疗。然而,实践研究表明这种 Her-2 的人工评分具有主观性,容易出现诊断医生之间的差异。

AI 技术在 Her-2 判读分析中的应用较早,目前有不少应用于乳腺癌 Her-2 检测的数字分析软件平台。Tuominen 等^[5]提供了一个 Her-2 在 IHC 分析软件—ImmunoMembrane。该研究采用颜色反卷积分离细胞膜阳性,根据膜染色强度和完整性生成定量评分。Brugmann 等^[6]开发了 HER2-CONNECT™ 软件用于乳腺癌 Her-2 的数字图像分析,基于评估细胞膜连续性的算法以评估 Her-2 的 IHC 染色结果,在训练集上的总体一致性为 92.1%,在验证集上的总体一致性为 92.3%。Saha 等^[7]提出了一种基于 DL 的 Her2Net,能够对 Her-2 染色进行自动化评估,该模型实现了高准确率和仅 6.84% 的假阳性率。2016 年举办的 Path-Soc 大会上,针对 Her-2 评分系统进行了算法之间及计算机与病理专家之间的“人机比对”竞赛。参与竞赛的算法模型通过对 86 例乳腺癌 Her-2 的数字扫描图像进行分析进而评估表达结果,与病理专家具有高度的可比性^[8]。

Her-2 在肿瘤细胞中可染色成完整的膜阳性或仅部分膜阳性。针对 Her-2 染色异质性的特点,Tewary 等^[9]使用校正的白平衡对输入图像进行预处理,并使用 CMYK 和 RGB 色彩空间提取苏木素和肿瘤细

胞膜上的二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)染色。对于每个染色通道进行分割和后处理生成掩模。随后使用骨骼化和形态学方法对掩模按照完整或不完整膜染色进行计数。此外,在 Her-2 荧光图像分析中,Hofener 等^[10]提出了一种基于密度的方法来量化 FISH 信号,用于计算和确定 Her-2 与 CEP17 信号的比率,从而输出 Her-2 荧光染色判读结果。该研究表明,AI 不仅能够应用于 IHC 图像,也可应用于荧光染色数字图像的自动化分析。

计算机辅助诊断在 Her-2 染色评分算法的应用表明了 AI 对分子病理指标进行精确定量评分方面的巨大潜力。Yue 等^[11]的多中心应用测试表明,使用基于细胞级分类的 Her-2 评分算法和显微镜实时增强现实系统,可以显著提高病理医生对 Her-2 评估的准确性和可靠性。Vandenberghe 等^[12]的研究显示,AI 辅助诊断可以通过识别误诊风险高的病例以及显著减少人工评分主观性带来的偏差,进而辅助乳腺癌的临床诊疗。除乳腺癌外,Her-2 也广泛使用于胃癌等肿瘤靶向治疗获益患者的筛选,但目前在其他癌种中 AI 判读 Her-2 的研究鲜见报道。

2.2 Ki-67

Ki-67 作为肿瘤增殖指数的指标,常应用于评估肿瘤的生长活性及肿瘤分级。在胃肠道神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)中,Ki-67 的定量读数作为分级标准,对后续肿瘤的治疗及预后预测起着关键的指导作用^[13]。临床实践通过人工读数 Ki-67 阳性的肿瘤细胞比例进行肿瘤的分级,但可重复性并不理想。

目前,针对 Ki-67 的 IHC 检测结果判读方法,包括显微镜下视觉评估、人工手动计数、采集图像半自动判读以及数字图像全自动判读。在 NEN 中的 Ki-67 数字图像与人工对比研究的结果表明,计算机辅助诊断效果要优于单纯的显微镜下人工视觉判读^[14]。在乳腺癌中,Voros 等^[15]通过数字化计数方法评估乳腺癌活检数字图像上的 Ki-67 指数,然后在相同图像上叠加网格进行计数,结果显示通过数字图像计数可显著提高 Ki-67 指数分析的可重复性。国内有研究应用 Nuclear 9.0 软件对细胞核的 Ki-67 染色进行分析,发现计算机辅助阅片与人工阅片一致性较好且具有省时、客观性好、易质控、重复性好等优势^[16]。

通过计算机辅助图像定量分析 Ki-67 可用于预后相关研究。Dirican 等^[17]使用 ML 方法对 Ki-67 评分及预后因素进行聚类分析,表明 Ki-67 评分是一种与乳腺癌预后及其对新辅助化疗反应相关的实体肿瘤增殖标志物。Wang 等^[18]采用人工常规方法和计算机辅助图像分析方法计算 159 例肺神经内分泌肿瘤手

术标本 Ki-67 增殖指数,揭示区分低级别与高级别肺神经内分泌肿瘤的 Ki-67 指数临界值,用于预后预测。

由于 Ki-67 在肿瘤细胞及淋巴细胞、间质细胞等非肿瘤细胞中均可显示阳性。因此,计算机识别 Ki-67 阳性细胞类别的准确性和阳性标记自动计数是全自动判读的关键步骤。Niazi 等^[19]采用迁移学习方法,通过在 Ki-67 染色切片图像中识别肿瘤边界,对 Ki-67 指数的自动判读具有较高的敏感性和特异性。Valkonen 等^[20]利用细胞角蛋白(cytokeratin, CK)-Ki-67 双重染色切片作为训练图像,开发了一种基于深度学习的数字掩模,用于自动检测和区分上皮细胞,具有良好的效果。计算机辅助 Ki-67 指数判读显示了定量分析结果和可重复性好等优势,但实现全自动分析,需要建立在良好的肿瘤细胞识别模型的基础上。

2.3 PD-L1

近年来,基于免疫检查点抑制剂的免疫治疗为肿瘤精准治疗带来了新的突破。IHC 检测 PD-L1 的表达作为预测标志物已在国内外许多医院病理科中开展。染色结果通过病理医师半定量判读方式进行评估,以指导肿瘤患者免疫治疗获益人群筛选。由于 PD-L1 可在肿瘤细胞及多种免疫细胞中表达,阳性表达模式复杂,因此对 PD-L1 染色结果的判读具有较大的挑战性。多项实践研究表明,临床病理医师对 PD-L1 判读的一致性和可重复性均不足^[21-22]。同时,人工估算的方式常无法获取精确的 PD-L1 表达数值,在治疗过程中可能存在疗效的异质性差异,上述问题给目前临床免疫治疗带来了新的挑战。

相对于病理医生在光学显微镜下的视觉判读,有多项研究尝试建立一种基于数字切片和 AI 技术定量评估 PD-L1 表达评分的方法(表 1)。Koelzer 等^[23]使用随机森林树的监督学习方法,在黑色素瘤的 PD-L1 染色数字图像中定量分析肿瘤细胞的 PD-L1 评分,其结果与病理医生在显微镜下对 PD-L1 的评分具有高度一致性($r=0.97, P<0.0001$),同时数字图像分析能够降低 PD-L1 人工分析的差异。Kapil 等^[24]使用生成对抗网络的半监督方法通过整合人工标注以及多位病理专家评测结果构建定量评估 PD-L1 肿瘤细胞表达评分的模型,对 270 例晚期非小细胞肺癌针吸活检标本进行 PD-L1 表达的自动化评分,结果显示该模型与人工评分具有良好的一致性。Taylor 等^[25]使用带反馈回路的监督学习在 230 例非小细胞肺癌中构建了肿瘤细胞和免疫细胞评分的模型,该模型在肿瘤细胞/免疫细胞评分与病理专家的评测结果方面一致性良好。肿瘤细胞评分:Lin's 相关系数 0.68 ~ 0.81;免疫细胞评分:Lin's 相关系数 0.53 ~ 0.88。Wu 等^[26]通过基于 U-ResNet 结构的全卷积神经网络模型进行肿瘤细胞

分割,建立良好的肿瘤细胞自动识别模型并进行膜阳性评估和计算,从而输出具体肿瘤细胞阳性比例评分(TPS)数值。该结果在 PD-L1 抗体 22c3 和 SP263 测试集中, AI 系统的 TPS 评分结果与受培训病理医生之间具有良好一致性(22c3: $r=0.9429 \sim 0.9458$; SP263: $r=0.9787$)。同时, AI 辅助诊断测试显示,在 AI 系统

的辅助下未培训普通病理医生的组内一致性和诊断效率显著提高。

上述研究表明, DP 分析及利用 ML 方法可以精准地获取 PD-L1 的染色评分,同时在可重复性和诊断效率方面显示出了优势,这或许是克服免疫治疗时代免疫病理指标判读困难的有力工具^[27]。

表1 PD-L1 评分 AI 判读模型的相关研究

文献	肿瘤类型	抗体克隆	表达评分	学习模式	AI模型与人工评分的比较
Koelzer等 ^[23]	黑色素瘤	SP263	肿瘤细胞评分	随机森林树/监督学习	$r=0.97, P<0.0001$
Kapil等 ^[24]	非小细胞肺癌	SP263	肿瘤细胞阳性比例分数(TPS)	生成对抗网络/半监督学习	OPA=0.88; NPA=0.88, PPA=0.85; Lin's CCC=0.94; Pearson CCC=0.95; %TC: Lin's CCC=0.68 ~ 0.81;
Taylor等 ^[25]	非小细胞肺癌	22c3	肿瘤细胞评分; 免疫细胞评分	带反馈回路的监督学习	%IC: Lin's CCC=0.53 ~ 0.88; 22c3: $r=0.9429 \sim 0.9458$;
Wu等 ^[26]	非小细胞肺癌	22c3; SP263	肿瘤细胞阳性比例分数(TPS)	U-ResNet/监督学习	SP263: $r=0.9787$

AI: 人工智能; OPA: 总符合率; NPA: 阴性符合率; PPA: 阳性符合率; Lin's CCC: Lin 的一致性相关系数; Pearson CCC: 皮尔逊一致性相关系数; %TC: 肿瘤细胞阳性比例; %IC: 免疫细胞阳性比例

3 AI 在肿瘤组织标志物诊断中的优势及挑战

随着肿瘤组织染色技术和 DP 的快速发展, AI 在处理高通量、多维度图像信息方面的优势逐渐显现,为肿瘤诊治带来新的机遇^[28-29]。肿瘤伴随诊断标志物与治疗决策紧密相关,临床实践对这些标志物的判读标准通常较为严格,判读医生通常需要多次培训。尽管人为制定了一系列人工判读的阈值标准,然而传统诊断模式仍依赖于诊断医师的经验,不可避免具有一定的主观性。同时,组织标志物的判读通常比较耗时费力,极大地增加了肿瘤诊断负荷,也对诊断医师提出了较高的挑战。AI 辅助的肿瘤病理诊断具有自动化、效率高和可重复性高等特点,尤其对组织病理标志物能够实现定量化判读,进而提升肿瘤伴随诊断的客观性及精确性^[30]。同时, AI 图像分析结果在不同医院和检测中心更容易共享和重复,进而协助诊断医师在病理指标检测和判读方面进行标准化的制定,并减轻日常诊断负荷。因临床精准治疗的迫切需求,对组织标志物的 AI 辅助定量分析可能是临床执行应用的一个重要方面,很可能在不久的将来成为临床诊断辅助工具中的一部分。

AI 在组织病理标记物定量分析领域实现临床应用,仍然需要解决许多问题,如模型构建过程中标注的数据量、肿瘤染色和扫描图像数据的质量控制、细胞精确分割等。DL 有多种学习模式,通常包括监督学习、无监督学习和半监督学习等。目前,通过病理医生的人工标注进行有监督的 ML 是比较常用的方法,但这种方法需要大量高质量的专业注释图像,研究实践中有一定的困难。一些 ML 模式如主动学习和弱监督学习算法在减少病理图像数据对人工标注的需求

方面同样取得了较大的进展^[31-32]。

由于 DL 算法模型具有“黑盒子”性质及临床疾病的复杂性,计算机模型系统目前仍不能完全代替实际临床实践^[33]。大部分现有 AI 模型仅限于小样本集的训练和测试。尽管这些模型在有限的数据集显示出与专家评估良好的一致性,但临床实践中,这些 AI 算法和诊断系统是否可行,仍有待真实世界的临床观察。针对临床应用级图像开发的计算机模型需要确切的临床流程进行验证^[34]。

4 结语与展望

肿瘤病理标志物评估的准确性及客观性对于肿瘤诊断及临床治疗决策至关重要。目前基于 DL 的 AI 技术与数字病理相结合,可使诊疗相关的肿瘤组织生物标记物的评估更具重复性和可靠性。将组织标记物染色切片扫描构成与精准治疗紧密相关的 DP 图像集合,并构建相应的 AI 判读系统,将是构建肿瘤智能精准诊疗体系的重要方向。计算机专家、肿瘤医生和病理医生需要紧密协作,根据临床诊疗的具体需求开发更有针对性的肿瘤分子病理标志物的模型算法,运用大样本病例数据验证并制定相应的临床质控流程,从而实现肿瘤组织标记物的智能伴随诊断模式。

参考文献

[1] Pignatti F, Ehmann F, Hemmings R, et al. Cancer drug development and the evolving regulatory framework for companion diagnostics in the European Union [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(6): 1458-1468.

[2] Bera K, Schalper KA, Rimm DL, et al. Artificial intelligence in digital pathology-new tools for diagnosis and precision oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(11):703-715.

[3] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521(7553):436-444.

- [4] Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5):253-261.
- [5] Tuominen VJ, Tolonen TT, Isola J. ImmunoMembrane: a publicly available web application for digital image analysis of HER2 immunohistochemistry[J]. *Histopathology*, 2012, 60(5):758-767.
- [6] Brugmann A, Eld M, Lelkaitis G, et al. Digital image analysis of membrane connectivity is a robust measure of HER2 immunostains[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(1):41-49.
- [7] Saha M, Chakraborty C. Her2Net: A Deep framework for semantic segmentation and classification of cell membranes and nuclei in breast cancer evaluation [J]. *IEEE Trans Image Process*, 2018, 27(5): 2189-2200.
- [8] Kaiser T, Mukherjee A, Reddy PBC, et al. HER2 challenge contest: a detailed assessment of automated HER2 scoring algorithms in whole slide images of breast cancer tissues[J]. *Histopathology*, 2018, 72(2):227-238.
- [9] Tewary S, Arun I, Ahmed R, et al. AutoIHC-Analyzer: computer-assisted microscopy for automated membrane extraction/scoring in HER2 molecular markers[J]. *J Microsc*, 2021, 281(1):87-96.
- [10] Hofener H, Homeyer A, Forster M, et al. Automated density-based counting of FISH amplification signals for HER2 status assessment[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2019, 173:77-85.
- [11] Yue M, Zhang J, Wang X, et al. Can AI-assisted microscope facilitate breast HER2 interpretation? A multi-institutional ring study[J]. *Virchows Arch*, 2021, 479(3):443-449.
- [12] Vandenberghe ME, Scott ML, Scorer PW, et al. Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45938.
- [13] Kloppel. Pancreatic neuroendocrine tumors: update on the new World Health Organization classification[J]. *Ajso-Rev Rep*, 2018, 23(4):193-194.
- [14] Goodell PP, Krasinskas AM, Davison JM, et al. Comparison of methods for proliferative index analysis for grading pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(4):576-582.
- [15] Voros A, Csorgo E, Nyari T, et al. An intra- and interobserver reproducibility analysis of the Ki-67 proliferation marker assessment on core biopsies of breast cancer patients and its potential clinical implications[J]. *Pathobiology*, 2013, 80(3):111-118.
- [16] 郭蕾,石峰,郑闪等.乳腺癌Ki-67计算机全自动分析可行性探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(9):678-681.
- [17] Dirican E, Kilic E. A machine learning approach for the association of ki-67 scoring with prognostic factors [J]. *J Oncol*, 2018, 7: 1912438.
- [18] Wang HY, Li ZW, Sun W, et al. Automated quantification of Ki-67 index associates with pathologic grade of pulmonary neuroendocrine tumors[J]. *Chinese Med J-Peking*, 2019, 132(5):551-561.
- [19] Niazi MKK, Tavalara TE, Arole V, et al. Identifying tumor in pancreatic neuroendocrine neoplasms from Ki67 images using transfer learning[J]. *Plos One*, 2018, 13(4):e0195621.
- [20] Valkonen M, Isola J, Ylinen O, et al. Cytokeratin-supervised deep learning for automatic recognition of epithelial cells in breast cancers stained for ER, PR, and Ki-67[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39(2):534-542.
- [21] Cooper WA, Russell PA, Cherian M, et al. Intra- and interobserver reproducibility assessment of PD-L1 biomarker in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16):4569-4577.
- [22] Brunnstrom H, Johansson A, Westbom-Fremer S, et al. PD-L1 immunohistochemistry in clinical diagnostics of lung cancer: inter-pathologist variability is higher than assay variability[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(10):1411-1421.
- [23] Koelzer VH, Gisler A, Hanhart JC, et al. Digital image analysis improves precision of PD-L1 scoring in cutaneous melanoma[J]. *Histopathology*, 2018, 73(3):397-406.
- [24] Kapil A, Meier A, Zuraw A, et al. Deep semi supervised generative learning for automated tumor proportion scoring on NSCLC tissue needle biopsies[J]. *Sci Rep-Uk*, 2018, 8(1):17343.
- [25] Taylor CR, Jadhav AP, Gholap A, et al. A multi-institutional study to evaluate automated whole slide scoring of immunohistochemistry for assessment of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(4):263-269.
- [26] Wu J, Liu C, Liu X, et al. Artificial intelligence-assisted system for precision diagnosis of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *Mod Pathol*, 2021, 35(3):403-411.
- [27] Wu J, Lin D. A review of artificial intelligence in precise assessment of programmed cell death-ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocytes in non-small cell lung cancer[J]. *Adv Anat Pathol*, 2021, 28(6):439-445.
- [28] 金昱,潘凯枫,张艺宝,等.人工智能在肿瘤三级预防中的应用机遇与挑战[J].*中国肿瘤临床*, 2021, 48(21):1081-1087.
- [29] Zhang J, Song J, Sheng J, et al. Multiplex imaging reveals the architecture of the tumor immune microenvironment[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(4):949-954.
- [30] Koelzer VH, Sirinukunwattana K, Rittscher J, et al. Precision immunoprofiling by image analysis and artificial intelligence[J]. *Virchows Arch*, 2019, 474(4):511-522.
- [31] Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images[J]. *Nat Med*, 2019, 25(8):1301-1309.
- [32] Budd S, Robinson EC, Kainz B. A survey on active learning and human-in-the-loop deep learning for medical image analysis[J]. *Med Image Anal*, 2021, 71:102062.
- [33] Cheng JY, Abel JT, Balis UGJ, et al. Challenges in the development, deployment, and regulation of artificial intelligence in anatomic pathology[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(10):1684-1692.
- [34] Jiang Y, Yang M, Wang S, et al. Emerging role of deep learning-based artificial intelligence in tumor pathology[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(4):154-166.

(2021-12-09 收稿)

(编辑:周晓颖 校对:邢颖)

作者简介

张艳辉 专业方向为肿瘤病理学。

E-mail: yanhuizhang2011@163.com

