

基于深度学习的神经网络智能图像识别技术应用于宫颈鳞状上皮内病变细胞学筛查的可行性研究

张世豪, 冼丽英, 高 敏, 陈志晓, 李志焕

基金项目: 东莞市社会科技发展(一般)项目(编号:2018507150011327)

作者单位: 523059 广东, 东莞市人民医院病理科(张世豪, 冼丽英, 高 敏); 510006 广州, 广东工业大学计算机学院(陈志晓); 523808 广东, 东莞华南设计创新院(李志焕)

作者简介: 张世豪(1984-), 男, 大学本科, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 病理学。E-mail: con1230@126.com

通讯作者: 冼丽英(1977-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 病理学。E-mail: xinliyin@163.com

[摘要] **目的** 探讨基于深度学习的神经网络智能图像识别技术应用于宫颈鳞状上皮内病变细胞学筛查的可行性。**方法** 选择 2017-07~2017-12 期间该院经宫腔镜下宫颈组织活检确诊并有宫颈液基细胞学检查结果的体检者共 373 例, 将基于深度学习的神经网络智能图像识别系统(简称智能系统)阅片与人工阅片的宫颈液基细胞学检查结果与阴道镜下宫颈组织活检相对照。**结果** 两种阅片方法对宫颈鳞状上皮内病变的敏感度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 智能系统阅片对宫颈鳞状上皮内病变的特异度、符合率显著低于人工阅片, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 智能系统有可能为宫颈鳞状上皮内病变细胞学筛查提供又一实用有效的手段。

[关键词] 病理学; 细胞学筛查; 宫颈上皮内病变; 图像处理; 深度学习; 神经网络; 计算机辅助

[中图分类号] R 361⁺.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)03-0282-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.03.11

Feasibility study of a new technique of artificial intelligence and image analysis based on the deep learning neural networks for cytological screening of cervical intraepithelial lesions ZHANG Shi-hao, XIAN Li-ying, GAO Min, et al. Department of Pathology, Dongguan People's Hospital, Guangdong 523059, China

[Abstract] **Objective** To explore the feasibility of a new technique of artificial intelligence and image analysis based on the deep learning neural networks for cytological screening of cervical intraepithelial lesions. **Methods** Three hundred and seventy-three cases who took physical examination in our hospital during July 2017 and December 2017 were diagnosed with cervical intraepithelial lesions by cervical biopsy under hysteroscopy and liquid-based cervical cytology. These patients were taken as the study subjects. The network liquid-based cytology results of the network intelligent image recognition system(the intelligent system) reading and manual reading were compared with the results of the colposcopy cervical tissue biopsy. **Results** There was no significant difference between the two methods in sensitivity of cervical intraepithelial lesions($P>0.05$). The specificity and coincidence rates of the intelligent system for cervical intraepithelial lesions were significantly lower than those of manual examination($P<0.05$). **Conclusion** The intelligent system may provide another practical and effective means of cytological screening of cervical intraepithelial lesions.

[Key words] Pathology; Cytological screening; Cervical intraepithelial lesion; Image Processing; Deep learning; Neural network; Computer-assisted

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一, 每年全球新发病例约 53 万, 中国新发病例约 13 万, 严重威胁着妇女的生命和生活质量^[1]。宫颈癌病理过程漫长, 从宫颈的癌前病变发展至宫颈癌, 一般历时 5~

10 年^[2,3]。临床认为, 宫颈的癌前病变和早期宫颈癌有极大的治愈机会^[4,5]。因此, 宫颈鳞状上皮内病变的早期筛查对防治宫颈癌具有重要意义。宫颈鳞状上皮内病变的诊断技术一直被学术界、医学界

乃至计算机界所关注。本研究以阴道镜下宫颈组织活检结果为参照,比较人工阅片和基于深度学习的神经网络智能图像识别系统(简称智能系统)阅片的诊断效能。在研究前期,我院与合作方完成对智能系统的设计和开发,并通过了前期简单测试。在此期间,本课题组采集了大量已知正常的宫颈脱落液基细胞数字化图像让智能系统进行深度学习,初步构建出一个正常宫颈细胞的数据模型,为进一步训练识别宫颈上皮内病变提供基础。为验证智能系统在深度学习培养后是否具有接近甚至超越人工阅片的准确性和判断能力。我院将智能系统应用于临床具有鳞状上皮内病变的宫颈液基细胞学标本病例以进行训练,并验证其诊断能力。现就智能系统的

工作原理及其在宫颈鳞状上皮内病变细胞学筛查的可行性进行介绍。

1 材料与方法

1.1 标本采集、制片及图像转换 受试者取截石位,取样器常规刷取宫颈及阴道的表面脱落细胞,取样器放入细胞保存液内充分洗涤,标准离心(3 200 rpm/min, 16 ℃, 5 min)后弃上清,使用广州安必平(LBP)医药科技股份有限公司的 LBP 全自动液基细胞沉降式制片染色系统制备液基涂片,标准化巴氏染色。然后使用匈牙利 3DHISTECH 公司生产的 Panoramic MIDI 病理数字切片扫描仪[图像分辨率:0.23 μm/pixel (20X 物镜);0.12 μm/pixel (40X 物镜)]对所有收集所得的液基涂片进行扫描,转换成数字图像。见图 1。

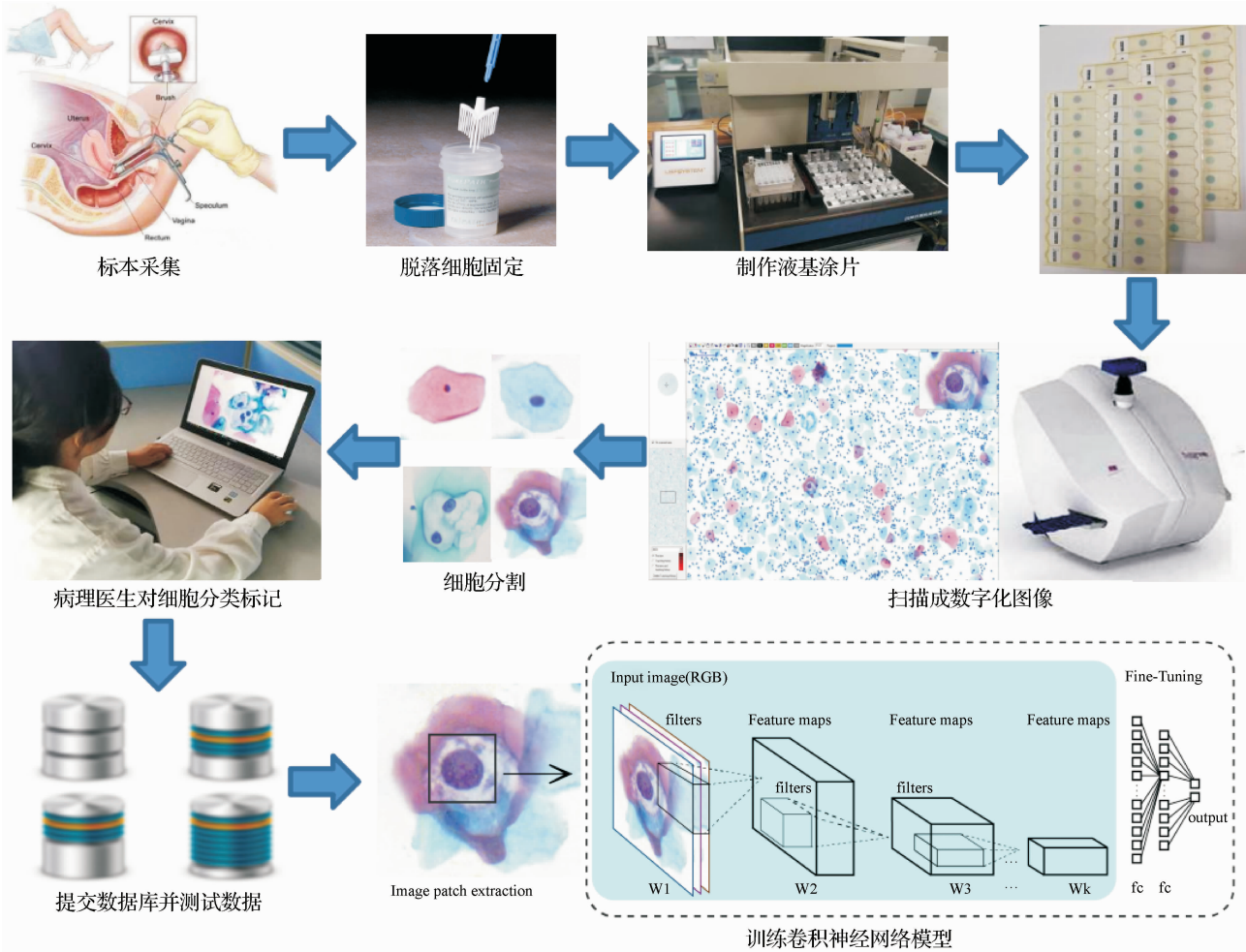


图 1 基于深度学习的神经网络智能图像识别系统训练技术路线示意图

1.2 方法

1.2.1 深度学习训练组 选定 2016-01 ~ 2017-06 的 424 例,其中,按组织学分型^[6]:低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion,LSIL) 346 例,高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous

intraepithelial lesion,HSIL) 78 例。从以上每一个病例的数字图像中分别截取 20 ~ 50 个具有上皮内病变细胞的图像视野,再从这批图像中通过细胞分割算法,分割出单个完整细胞图片样本,再通过人工筛查,最终获得 LSIL 细胞图像 12 807 张和 HSIL 细胞

图像 3 142 张作为训练组样本库。然后将这些已标记分类的图像输入系统对深度卷积神经网络进行训练^[7],在训练初始神经网络参数为随机值,每输入一张图像,系统会根据标记的病变类别将它与训练集内已知的各类别进行比较,然后通过反向传输算法进行函数的参数修改,以减少输出等级与标记类别的错误。这个过程遍历训练集中的每个样本并重复多次,直至输出误差不再减小为止。

1.2.2 验证训练组 选定 2017-07 ~ 2017-12 我院经宫腔镜下宫颈组织活检确诊并有宫颈液基细胞学检查结果的体检者共 373 例,其中,组织学分型^[6]: LSIL 143 例,HSIL 30 例,未见上皮内病变细胞或恶性细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)200 例;月经状况:绝经 101 例,未绝经 272 例;年龄 21 ~ 65 岁,中位年龄 43 岁。由于描述性诊断分类法(the Bethesda System, TBS)报告系统对 ASC-US(未明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞)和 ACS-H(不排除高级别上皮内病变的非典型鳞状上皮细胞)存在较大的判读差异,为了方便统计,故将 ASC-US 和 ACS-H 这两类别病例暂时剔除。

1.2.3 神经网络智能图像识别系统对验证训练组判读 智能系统经训练后即可对选定的验证训练组病例进行验证,系统会自动对检验组的数字涂片中的细胞图像进行识别,对于重叠的细胞团自动分割并提取每个细胞,通过测量图像特征(局部背景灰阶、细胞核图像的拓扑结构特征等)和细胞的量化特征(包括细胞形态、大小、细胞浆及细胞核的像素强度分布、细胞浆及细胞核的质地等)进行分析,测量目标细胞总数以及判读为阳性或阴性的细胞数量,最后根据阳性细胞的类别评定病变等级。以上测量图像特征和细胞的量化特征的具体参数均由智能系统在之前深度学习训练中自主生成,同时系统最后的结果判读加入“趋重”的病理诊断逻辑,即同时具有低级别或高级别病变时,则按高级别病变判定。

1.2.4 人工阅片对验证训练组判读 由我科具有 10 年以上阅片经验的细胞诊断医师在显微镜下对液基涂片进行全面观察,按 TBS 报告系统诊断标准^[8]进行细胞类别判读,并由另外一名病理科高级职称医师对诊断结果进行随机质控。

1.3 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计学软件处理数据,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

373 例验证训练组为经过阴道镜下宫颈组织活

检确诊,其中 LSIL 者 143 例,HSIL 者 30 例,NILM 者 200 例;智能系统阅片判定为 LSIL 者 158 例,HSIL 者 35 例,NILM 者 180 例;人工阅片判定为 LSIL 者 149 例,HSIL 者 28 例,NILM 者 196 例。智能系统阅片对宫颈鳞状上皮内病变的敏感度为 92.48%(160/173),特异度为 83.50%(167/200),符合率为 87.66%(327/373)。见表 1。人工阅片对宫颈鳞状上皮内病变的敏感度为 93.64%(162/173),特异度为 92.50%(185/200),符合率为 93.02%(347/373)。见表 2。两种阅片方法对宫颈鳞状上皮内病变的敏感度比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.179, P = 0.672$);智能系统阅片对宫颈鳞状上皮内病变的特异度、符合率显著低于人工阅片,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.670, 6.149, P = 0.006, 0.013$)。

表 1 智能系统阅片与阴道镜下宫颈组织活检结果比较

智能系统阅片	阴道镜下宫颈组织活检		合计
	阳性	阴性	
阳性	160	33	193
阴性	13	167	180
合计	173	200	373

表 2 人工阅片与阴道镜下宫颈组织活检结果比较

人工阅片	阴道镜下宫颈组织活检		合计
	阳性	阴性	
阳性	162	15	177
阴性	11	185	196
合计	173	200	373

3 讨论

3.1 目前我国妇科脱落细胞学检查存在执业病理医师匮乏、病理医师培养周期长、阅片人员作业量大、阅片人员经验和主观上的差异大以及缺乏室内质控和室间质评等一系列问题,这导致诊断符合率下降,形势不容忽视^[9]。目前,美国 BD 公司、美国 Hologic 公司以及国内多家公司已推出的全自动电脑辅助阅片系统,液基细胞学检查已进入自动化时代^[10~12]。虽然国外机器阅片技术相对成熟,并且部分设备获得了美国食品药品监督管理局(FDA)认证,但由于技术垄断,其设备价格高昂,导致单体检测成本居高不下(约为目前普通宫颈液基细胞学人工阅片检查的 3 倍),难以在我国大范围推广应用。而国内目前已推出的设备和系统还不尽完善,大多仅起到辅助诊断作用。而目前无论国内还是国外的设备绝大部分仅能识别异常瘤变细胞,而不能识别病原

微生物、感染性改变,也难以分辨反应性增生的细胞等,并且不具备自主学习能力,因此只能在一定程度上解决了执业病理医师匮乏及阅片人员工作量大等问题。

3.2 智能系统采用 inception-v3 架构^[13~15],其可以通过采集大量已知的不同病变的妇科脱落细胞数字化图像的方法来建立数据模型,并依靠深度学习训练出计算模型,是一种基于模仿大脑神经网络结构和功能而建立的信息处理系统,经过如此层层识别评判,最终能够自主诊断出 TBS 报告系统中所涵盖的所有病变和细胞异常^[16]。对于复杂的病例,系统还具有自主判断能力以进行综合分析,并且可以在日常工作和检测中,通过人工标记和矫正,不断地进一步深度学习,从而增强识别的准确性,丰富其对各种疾病的识别能力。鉴于本研究属于前瞻性研究,因此本组仅选取鳞状上皮细胞异常中已明确性质和意义的鳞状上皮内病变病例,鳞状细胞癌和非典型鳞状上皮细胞等病例暂时排除在此次研究外。后面我们将进一步完善系统对满意度评价、非典型鳞状上皮细胞、异常腺细胞以及病原微生物等识别能力。

3.3 为了更客观地验证智能系统对鳞状上皮细胞异常的诊断价值,笔者将智能系统阅片与人工阅片的宫颈液基细胞学检查结果与阴道镜下宫颈组织活检相对照,并比较了两种阅片方法对鳞状上皮内病变的诊断符合率。结果显示,两种阅片方法对宫颈鳞状上皮内病变的敏感度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。智能系统阅片对宫颈鳞状上皮内病变的特异度、符合率显著低于人工阅片,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示智能系统阅片对确定非患者的能力、筛检方法的真实性仍然不及人工阅片。二者同样受到自身局限和判断力不足而导致误诊和漏诊。其中的原因与多方面因素有关,如标本采集及制片质量、数字化图像成像质量以及系统学习的经验累积不足(提供训练的数据不足)等。笔者相信,智能系统能够依靠深度卷积神经网络的深度学习能力,通过不断积累和丰富的数据库(理想为百万级别),由顶级的病理医师校正病变图像的类别和计算机工程师完善算法,将逐步使判定结果更接近真实。

综上所述,基于深度学习的神经网络智能图像识别技术应用于宫颈鳞状上皮内病变细胞学筛查中是可行的,并且能有效解决合格的细胞筛查医师的人力不足、人工筛查难免漏诊等问题,也可作为细胞学筛查质控的有效补充。随着计算机智能系统识别及分类能力的不断增强,其不但可以辅助病理医师

缩短诊断报告时间,同时也可让病理医师从低层次、重复的劳动中解脱出来,使他们能够有充足的时间和精力去探索高层次病理诊断中的认知领域,为患者提供更好的咨询服务及治疗指导。在未来,人机协同作业必将成为细胞学检查的发展方向,这同时也是为了满足精准医疗对精准诊断所提出的要求。

参考文献

- 1 程海荣,陈杰.年轻早期宫颈癌患者的诊治进展[J].现代肿瘤医学,2016,24(4):678-680.
- 2 刘全红.宫颈液基细胞学与阴道镜活检联合应用于宫颈癌普查临床分析[J].中国医学创新,2010,7(2):108-110.
- 3 董小艳.50例年轻宫颈癌患者的临床及病理特点[J].中国医学创新,2011,8(23):141-142.
- 4 李彩虹,陈建玲.LEEP术在宫颈癌前病变应用中的研究进展[J].实用肿瘤学杂志,2013,27(5):468-471.
- 5 董丽英.宫颈癌前病变的诊疗进展[J].现代诊断与治疗,2013,24(2):455,458.
- 6 沈丹华.解读第4版WHO(2014)女性生殖系统肿瘤分类中宫颈癌前期病变的命名及分级变化[J].诊断病理学杂志,2015,22(3):129-132.
- 7 Zhang L, Lu L, Nogues I, et al. DeepPap: Deep Convolutional Networks for Cervical Cell Classification[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2017, 21(6):1633-1643.
- 8 刘树范.宫颈细胞病理学报告方式(2001年TBS术语学)及诊断标准[J].癌症进展,2004,2(1):64-69.
- 9 黄平,向群,刘媛玲.子宫内膜采集器在液基细胞学联合组织学筛查子宫内膜癌中的应用[J].中国妇幼保健研究,2016,27(5):631-633.
- 10 Kim SY, Kim EK, Moon HJ, et al. Combined use of conventional smear and liquid-based preparation versus conventional smear for thyroid fine-needle aspiration[J]. Endocrine, 2016, 53(1):157-165.
- 11 高英卓,霍云龙,孙寒雪,等.电脑辅助阅片系统对宫颈鳞状上皮内瘤变检出率的有效性观察[J].中华病理学杂志,2013,42(8):543-546.
- 12 Selvaggi SM. Comparison of cytotechnologists' and cytopathologists' ASCUS rates preimplementation and postimplementation of the Thin-Prep® imaging system[J]. Diagn Cytopathol, 2015, 43(2):105-107.
- 13 Lecun Y, Boser B, Denker J, et al. Backpropagation applied to handwritten zip code recognition[J]. Neural Comput, 1989, 1(4):541-551.
- 14 Trottier L, Chaib-Draa B. Feature selection for robust automatic speech recognition: a temporal offset approach[J]. Int J Speech Technol, 2015, 18(3):395-404.
- 15 Chen J, Ou Q, Chi Z, et al. Smile detection in the wild with deep convolutional neural networks[J]. Machine Vision and Application, 2016, 28(2):173-183.
- 16 余凯,贾磊,陈雨强,等.深度学习的昨天、今天和明天[J].计算机研究与发展,2013,50(9):1799-1804.

[收稿日期 2018-07-19][本文编辑 余军 吕文娟]