

肿瘤医生眼中的人工智能

江泽飞 许凤锐

(中国人民解放军第三〇七医院,北京 100071)

[摘要] 人工智能是精准医学时代重要的发展方向,它与人类智能各有所长,在思维模式、创造能力、社会属性方面有着很大的不同。目前,人工智能已在医学影像、病理、辅助决策系统、医学教育方面取得了一定的进展,人工智能时代正向我们走来。本文旨在从肿瘤医生角度,探讨目前医学领域人工智能的发展现状及应用前景。

[关键词] 人工智能;精准医学;放射肿瘤学;病理学;决策,计算机辅助;教育,医学

[中图分类号] R730

[文献标志码] A

大数据是精准医学发展的重要依托,而大数据的应用需要有效的分析手段将其转化为规范可行的临床信息^[1]。大量临床与基础研究,推动了乳腺癌等恶性肿瘤治疗的进步,缩短了乳腺癌治疗指南的更新周期,但同时临床医生面临的学习压力与挑战越来越大。此时,人工智能应运而生,试图帮助人们处理日益增多且增速明显的信息数据^[2]。本文从肿瘤医生角度,探讨目前医学领域人工智能的发展现状及应用前景。

1 人工智能与人类(医生)智能的差异

人工智能是一门综合了计算机科学、生理学、哲学的交叉学科。“人工智能”一词最初是在 1956 年美国计算机协会组织的达特莫斯学会上提出的。从那以后,研究者们发展了众多理论和原理,人工智能的概念也随之扩展。虽然本质上,人工智能是对人类智能思维的模拟,但两者在思维模式、创造能力及社会属性等方面有着很大的不同。

1.1 两者的思维模式不同

临床实践中,医生看病是生理和心理上的一个多层次的、错综复杂的过程,人工智能则按照预先设计的程序相对简单快速地进行思维活动。医生通过与病人的交流,结合自身的经验常识,归纳总结出合适的治疗方案。而人工智能需要借助模式识别系统从自然语言中得到有效的信息,并从储存的海量存储中以它惊人的记忆力、敏捷的运算速度、精确的逻辑判断能力,查询到类似的数据,给出最佳的方案。因此,准确的算法、精确的分析是人工智能的保证,而经验和学习能力则是医生智慧的重要依托。

1.2 两者的社会属性不同

医生在临床实践中,面临的不仅仅是疾病,更是患病的人,乃至整个家庭,因此在给出决策时,不仅仅需要考虑到疾病本身的特征,还要考虑病人的生活环境、经济条件、药物可及性、医保等社会因素。而人工智能则不需要接触病人,而只是针对临床病例资料,给出数据最佳的方案。因此某些情况下,一套成熟的人工智能系统给出的方案可能是最正确的,而一名经验丰富的医生给出的方案却可能是最适合病人的。

1.3 两者的创造能力不同

人工智能虽可以凭借巨大的“记忆”容量,自我学习,但它不会自动地提出问题,而且它对任务的解决是机械的,只有在逐一查对了一切可能的途径之后,最后才找到正确答案。而医生具有高度的主动性、灵活性、随机性。在面对复杂病例时,人工智能可能由于数据参考量少而无法给出方案,但经验丰富的医生仍可以结合病人目前及既往情况,给出个体化的治疗方案。

2 医学领域人工智能发展现状与未来

2.1 智能影像助力肿瘤诊断与治疗评价

目前,临床上对肿瘤疗效评价只是测量肿块的大小或体积等主观、半定量的信息来评估肿瘤的变化,但智能影像是在医学影像的基础上,融入了人工智能,通过深度学习,完成对影像的分类、目标检测、图像分割和检索工作,可以深度挖掘大量数字化信息,早期从肿瘤的内部活性、特定的纹理参数来判断肿瘤的生物学行为,来协助医生完成疾病的诊断和治疗。计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis and detection, CAD)是智能影像的最初模式,应用最多的疾病即乳腺癌的相关诊断^[3]。基于人工智能

的放射组学(Radiomics)是随着智能医学影像的发展而逐渐兴起的一个概念。

在乳腺癌领域中,智能影像已经在病变诊断、疗效评价甚至预测分子分型中取得了一定的研究成果。BICKELHAUPT 等^[4]构建的三种机器学习分类器在诊断良恶性病变方面,仅次于具有 20 年丰富经验的乳腺放射科医生对平扫及增强扫描图像的综合判断结果。此外,有研究显示,临床信息结合动态的增强 3D 影像信息可以作为生物标志物来鉴别乳腺癌的分子亚型,特别是对于三阴性乳腺癌的预测^[5-7]。在疗效评价方面,COROLLER 等^[8]用提取的智能影像的特征预测进展期非小细胞肺癌的疗效,在 127 例病人行放化疗后提取了 15 个放射组学特点来预测病理反应,结果发现智能影像的特点优于传统影像学特征(肿瘤的体积和直径)。这些研究结果无疑让我们看到了应用人工智能辅助诊断能够帮助医生更加快捷和准确地对疾病做出诊断,提高诊断效率及准确度。

2.2 智能病理提升肿瘤的定性和定量判断水平

病理诊断是临床医生治疗的基础,目前我国传统病理面临较大挑战。①临床需求要求病理医生“准、快、高”,而肿瘤分类治疗的发展,对基本病理学和分子病理诊断提出更高要求,病理诊断的规范化程度还不能满足临床需求。②人才匮乏,水平不齐,全国职业病理医生不足万人,人才缺口巨大,病理诊断的价格和价值没有充分体现,严重制约行业发展。③依赖经验,不易定量,肿瘤病理诊断主要还是依赖经验对 HE 切片进行形态学分析,主观评估重复性差,切片质量参差不齐。因此,智能病理的出现具有一定的客观必要性。

目前,智能病理已用于乳腺癌等多种肿瘤中,应用范围集中于细胞学初筛、良恶性鉴别、形态定量分析、组织学分类等方面。

在良恶性诊断方面,ZADEHA 等^[9]根据乳腺癌病人的年龄及乳腺肿块形状、边缘、密度,以及乳腺影像报告数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)评分,采用深度学习方法对 822 例乳腺癌病人进行了分析和验证,验证阶段疾病的检出率高达 95%。ARAUJO 等^[10]运用卷积神经网络对乳腺癌的组织图像进行了分类,四分类(正常组织、良性疾病、原位癌以及侵袭癌)的准确度为 77.8%,二分类(癌和非癌组织)的准确度为 83.3%,肿瘤检出的灵敏度为 95.6%。

HER2 是乳腺癌主要的驱动基因之一,准确的

HER2 检测是乳腺癌精准治疗的前提,智能病理在 HER2 检测方面也进行了初步的探索。VANDEN-BERGHE 等^[11]对 71 例乳腺癌切除标本进行了自动 HER2 评分,结果显示与病理医师诊断结果的符合率约为 83%,但有 12 例结果不一致,重新分析后修正了 8 例的诊断,分析原因是 HER2 染色异质性造成医师对 HER2 表达结果的判断出现了偏差。

在分子病理方面,传统的基因检测方式无法满足多基因检测指导肿瘤精准治疗的需求,而 NGS 等新技术的出现为肿瘤精准检测、精确治疗提供了新的机遇。研究显示,有 76%病人至少有一个可用药的变异,每个肿瘤样本平均有 3.06 个基因变异,可用药变异基因为 1.57 个^[12],如何将这些检测结果转化为临床获益成为当前研究的热点。对于乳腺癌诊疗,已经看到了精准分子病理检测的应用成果。21 基因检测可以评估 HR 阳性早期乳腺癌预后风险,判断化疗敏感性,而 BRCA 检测等已被证实与遗传性乳腺癌及铂类、奥拉帕尼疗效相关。因此,在海量的基因组学信息中,应用人工智能分析技术,已成为精准医学不可或缺的发展要素。

智能病理的发展应用不但能减轻病理医师负担,在一定程度上也可以弥补病理科医生主观分析的不足,提升病理的定性和定量判断水平,提高病理诊断准确度,还能为病人提供个性化的治疗意见和疾病预后判断,推动精准病理的发展。

2.3 智能决策丰富临床实践的决策模式

临床实践中,医生的决策水平主要依赖于个人经验与学习能力。在医学信息不断发展的今天,临床医生面临着很大的学习压力。已有研究显示,一名医生如果想紧跟医学进展,需要每个工作日学习 29 h,而在这些学习数据中,有高达 80%的为非结构化数据。因此,经验不足限制了低年资医生的决策水平,而学习时间不足成为高年资医生面临的主要问题,这都会影响临床决策的规范性。智能决策系统的研发就是为了能够结合人工智能的学习分析及专家的经验,从而得到更加准确的决策方案。

目前,智能决策系统中最成熟的为沃森肿瘤(WFO, Watson for oncology)系统, Watson 系统是 IBM 开发的认知计算系统,具有理解、推理、学习、互动四项基本特征。Watson 可以阅读并理解大规模的结构化和非结构化数据,可以搜寻大量数据,并且可以认知内容,诠释医学术语,并以顶级医学专家和真实病例为样本,持续地自我学习并改进。Watson 用于分析和诊断的数据来源包括治疗指南、电

子病历数据、医生和护士的记录、研究资料、临床研究、期刊文献和病人信息。这些非结构化的数据量非常庞大,并且时刻变化,对于临床经验缺乏的医学生来说,记忆这些数据的难度非常大。对于 Watson 来说,它可以在几秒钟内阅读数百万的文字,能够收罗世界上最先进的医疗大数据信息,学习海量知识,并用人类语言回答问题,代替医学生搜索各种可能的信息,辅助他们完成诊断,提升诊疗准确性。

至今, Watson 已经初步地显示了其在肿瘤决策中的可行性。2016 年 8 月中旬,日本东京大学利用 Watson 诊断一名 60 多岁女性患有一种罕见的白血病,并提供了个性化诊疗方案,仅用了 10 min。而在几个月前,该病人还曾被其他医院误诊。随后,有多项探索 Watson 与医生决策符合率的研究开展。SOMASHEKHAR 等^[13]发起的研究回顾了 2014—2016 年印度马尼帕尔综合癌症中心通过多学科肿瘤委员会(MMDT)确诊的 638 例乳腺癌病人,所有病例再次应用 WFO 诊断和治疗推荐处理。结果发现 WFO 和 MMDT 的一致率达 93%,且肿瘤分期和年龄等因素对其有影响,而激素受体和 HER2 表达等并无明显差异。

但我们需要看到,截止目前的研究均是仅仅比较了智能决策与医生决策符合率,并没有进一步探究智能决策与医生决策“孰优孰劣”,以及智能决策如何影响传统临床实践。目前,一项多中心、大样本临床研究正在我国开展,该研究借助中国临床肿瘤学会乳腺癌(CSCO BC)数据库,试图在探讨智能决策与医生决策符合率的同时,进一步探索智能决策系统的应用对不同年资医生的影响,以及对病人获益可能带来的影响,我们也期待该研究的结果可以为智能决策系统的应用提供新的证据。

2.4 人工智能完善医学教育模式

通过人工智能的应用,可以使年轻医生迅速成长,资深医生工作效率更高,疲惫医生避免差错。人工智能的应用已经解决或部分解决了很多教育领域的挑战性问题,包括语言处理、推理、规划和认知建模等。人工智能用数字化和充满活力的方式为学生提供了更多参与的机会,而这些机会通常在过时的教科书或教室的固定环境中无法找到,特别是在我国当前研究生教育模式师生脱离现象严重的情况下^[14],人工智能更是可能成为很好的连接“桥梁”。

在医学教育领域,WFO 使用自然语言、假设生成和基于证据的学习能力为临床决策支持系统提供帮助,供医学专业人员和医学生使用。Watson 通过

时间轴的形式展示整体治疗计划,通过颜色区分不同治疗方案的推荐级别,提供包括结果统计信息和 MSK 审核推荐的出版物信息,直接链接到 PubMed 数据库获取摘要和部分原文,并提供两种治疗方案的对比及相应的循证支持,根据病人的基本信息快速匹配相应的循证证据,可按照循证的质量、日期及相关性排序,归纳和提取循证证据的信息及结果,帮助医生提高阅读效率。

DxR Clinician 是专门针对教学型医院、医学类院校及住院医师的网络虚拟病人系统,该系统被广泛应用于教育教学和医学生临床思维评估中^[15]。软件采集了数百个真实的病人资料,并由专家及人工智能编写为特定症例,这些症例涵盖广泛的临床问题。医学生通过对虚拟病人的问诊、模拟查体和辅助检查,做出拟诊,进而诊断并设计治疗方案。对于教师来说,DxR Clinician 作为一套有用的分析工具,可以帮助教师了解学生的行为表现并调整课程;对于学生来说,可以快速培养临床问题的解决能力。

总之,人工智能已成为当今发展的重要方向,国务院也已将人工智能列为发展重点规划。在医学领域,智能病理、智能影像发展迅速,提高了肿瘤的精准诊断与治疗,而智能决策系统的研发,更是帮助临床医生紧跟医学进展,掌握循证医学证据,更加充分地自如地应对临床问题。人机对话,合作共赢,人工智能时代正在向我们走来。

[参考文献]

- [1] 许凤锐,江泽飞. 精准医学时代肿瘤治疗决策:大数据与小随机[J]. 中华医学杂志, 2017,97(4):241-243.
- [2] GIL Y. From data to knowledge to discoveries: Artificial intelligence and scientific workflows[J]. Scientific Programming, 2015,17(3):231-246.
- [3] GIGER M L. Update on the potential of computer-aided diagnosis for breast cancer[J]. Future Oncol, 2010,6(1):1-4.
- [4] BICKELHAUPT S, PAECH D, KICKINGEREDER P, et al. Prediction of malignancy by a radiomic signature from contrast agent-free diffusion MRI in suspicious breast lesions found on screening mammography[J]. J Magn Reson Imaging, 2017,46(2):604-616.
- [5] WU J, SUN X, WANG J, et al. Identifying relations between imaging phenotypes and molecular subtypes of breast cancer: Model discovery and external validation[J]. J Magn Reson Imaging, 2017,46(4):1017-1027.
- [6] WANG J, KATO F, OYAMA-MANABE N, et al. Identifying triple-negative breast cancer using background parenchymal enhancement heterogeneity on dynamic contrast-enhanced MRI: A pilot radiomics study[J]. PLoS One, (下转第 14 页)

胞抗原基因分型结果,获得 1 667 026 个基因型数据,发现 728 482 个抗原阴性基因型。在 5 672 例患者中,有 5 661 例(99.8%)需要抗原阴性红细胞制剂,其中 5 339 例(95%)找到抗原阴性血液。红细胞基因分型有可能改变将来的供血方式。基因型数据易于在线查询,可以减少或避免血清学筛查,为患者提供廉价安全的抗原阴性红细胞制剂。

4.2 筛选无效型献血者

携带无效等位基因的个体,不表现相应血型抗原,接受血液输注很容易产生血型抗体,为此需要使用罕见的无效型献血者血液。筛选无效型献血者需要大量标准抗血清,在缺少相应抗血清的情况下,即可以使用 DNA 做基因分型^[13]。

[参考文献]

- [1] STORRY J R, CASTILHO L, CHEN Q, et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: Report of the Seoul and London meetings[S]. ISBT Science Series, 2016, 11:118-122.
- [2] The Blood Group Antigen Gene Mutation Database. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/xslcgi.cgi?cmd=bgmut/home>[EB/OL]. 2017-05-26.
- [3] 赵桐茂. 免疫血液学基础[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017: 50-72.
- [4] COLLINS F, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015,372(9):793-795.
- [5] DENOMME G A, ANANI W Q, AVENT N D, et al. Red cell genotyping precision medicine: A conference summary[J]. Ther Adv Hematol, 2017,8(10):277-291.

- [6] FLEGEL W A, CASTILHO L, HEATON W A, et al. Molecular immunohaematology round table discussions at the AABB Annual Meeting, Anaheim 2015[J]. Blood Transfus, 2016,14(6):557-565.
- [7] The AABB Standard Program Committee. Standards for molecular testing for red cell, platelet, and neutrophil antigens [M]. 3rd.Maryland: Bethesda, 2016:7-9.
- [8] LIU Z. Establishment of reference panels for blood group genotyping tests. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/BiologicsResearchAreas/ucm352425.htm>[EB/OL]. 2017-11-23.
- [9] CHEN Y, ZHAO T. Application of a multiplex PCR genotyping assay of 31 red blood cell antigens for establishment of a panel of reference DNA in China[J]. Asia Pacific Journal of Blood Types and Genes, 2017,1(4):13-16.
- [10] SANDLER S G, FLEGEL W A, WESTHOFF C M, et al. It's time to phase in RHD genotyping for patients with a serological weak D phenotype[J]. Transfusion, 2015,55(3):680-689.
- [11] LAPADAT R, MYEYER E, JOSEPHSON C. et al. Exon sequencing improves red blood cell phenotype matching in a patient homozygous for the Rhce*Ce48c allele[J]. Transfusion, 2015,55(3):152A.
- [12] FLEGEL W A, GOTTSCHALL J L, DENOMME G A. Integration of red cell genotyping into the blood supply chain: A population-based study[J]. Lancet Haematol, 2015, 2(7): e282.
- [13] FLEGEL W A, GOTTSCHALL J L, DENOMME G A. Implementing mass-scale red cell genotyping at a blood center[J]. Transfusion, 2015,55(11):2610-2615.

(本文编辑 厉建强)

(上接第 11 页)

- 2015,10(11):e143308.
- [7] FAN M, LI H, WANG S, et al. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer[J]. PLoS One, 2017,12(2):e171683.
- [8] COROLLER T P, AGRAWAL V, NARAYAN V, et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2016,119(3):480-486.
- [9] ZADEHA S, SEYYED S M C, MOHAMMADI Z. A novel and reliable computational intelligence system for breast cancer detection[J]. Med Biol Eng Comput, 2017(9):1-12.
- [10] ARAUJO T, ARESTA G, CASTRO E, et al. Classification of breast cancer histology images using Convolutional Neural Networks [J]. PLoS One, 2017,12(6):e0177544.
- [11] VANDENBERGHE M E, SCOTT M L, SCORER P W, et al.

Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer[J]. Sci Rep, 2017,7:45938.

- [12] FRAMPTON G M, FICHTENHOLTZ A, OTTO G A, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing[J]. Nature Biotechnology, 2013,31(11):1023.
- [13] SOMASHEKHAR S P, SEPULVEDA M J, PUGLIELLI S, et al. Watson for oncology and breast cancer treatment recommendations: Agreement with an expert multidisciplinary tumor board[J]. Ann Oncol, 2018.[Epub ahead of print]
- [14] 许凤锐,江泽飞. 临床医学研究生培养模式的探讨[J]. 中国高等医学教育, 2017(1):129-130.
- [15] 陆耀红,邹扬,施丹丹,等. DxR Clinician 在国内医学模拟教学中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2014,13(4):402-406.

(本文编辑 耿波 厉建强)