

基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析方法综述

陈思硕, 王晓东, 刘西洋

引用本文

陈思硕, 王晓东, 刘西洋. [基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析方法综述](#)[J]. 计算机科学, 2024, 51(6): 172-185.

CHEN Sishuo, WANG Xiaodong, LIU Xiyang. [Survey of Breast Cancer Pathological Image Analysis Methods Based on Graph Neural Networks](#) [J]. Computer Science, 2024, 51(6): 172-185.

相似文章推荐 (请使用火狐或 IE 浏览器查看文章)

Similar articles recommended (Please use Firefox or IE to view the article)

[基于改进GraphSAGE算法的浏览器指纹追踪](#)

Browser Fingerprint Tracking Based on Improved GraphSAGE Algorithm

计算机科学, 2024, 51(6): 409-415. <https://doi.org/10.11896/jsjcx.230400003>

[面向前提选择的新型图约简表示与图神经网络模型](#)

New Graph Reduction Representation and Graph Neural Network Model for Premise Selection

计算机科学, 2024, 51(5): 193-199. <https://doi.org/10.11896/jsjcx.230300193>

[结合图对比学习的多图神经网络会话推荐方法](#)

Graph Contrast Learning Based Multi-graph Neural Network for Session-based Recommendation Method

计算机科学, 2024, 51(5): 54-61. <https://doi.org/10.11896/jsjcx.230300092>

[基于残差网络融合多关系评论特征的虚假评论检测](#)

Fake Review Detection Based on Residual Networks Fusion of Multi-relationship Review Features

计算机科学, 2024, 51(4): 314-323. <https://doi.org/10.11896/jsjcx.230200020>

[图神经网络节点分类任务基准测试及分析](#)

Benchmarking and Analysis for Graph Neural Network Node Classification Task

计算机科学, 2024, 51(4): 132-150. <https://doi.org/10.11896/jsjcx.230200084>

基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析方法综述

陈思硕 王晓东 刘西洋

西安电子科技大学计算机科学与技术学院 西安 710126

(1062638515@qq.com)

摘要 病理诊断是癌症诊断和治疗过程中的金标准,利用人工智能模型对癌症病理图像进行自动分析不仅可以减轻病理学家的工作负担,还可以提高诊断结果的准确性。然而,病理图像的大尺度特点以及对预测结果可解释性的高要求为人工智能模型带来了巨大的挑战。在近年来的研究中,图神经网络在建模图像中实体的空间上下文关系及可解释性方面都展现出了强大的能力,为数字病理的研究提供了新的思路。文中回顾了近年来计算机视觉领域的相关工作,分析了图神经网络在乳腺癌病理图像分析中的优势,分类和比较了现有的面向乳腺癌病理图像的图构建方法,分析和对比了乳腺癌病理图像分析中的图神经网络模型,整理了近年来的研究中常用的工具包与公开数据集,总结了基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析研究中存在的挑战并对未来的研究方向进行了展望。

关键词: 乳腺癌病理图像;图神经网络;图分类;数字病理

中图分类号 TP391.4

Survey of Breast Cancer Pathological Image Analysis Methods Based on Graph Neural Networks

CHEN Sishuo, WANG Xiaodong and LIU Xiyang

School of Computer Science and Technology, Xidian University, Xi'an 710126, China

Abstract Pathological diagnosis is the gold standard for cancer diagnosis and treatment, the use of artificial intelligence (AI) models for analyzing pathological images has the potential to not only reduce the workload of pathologists but also improve the accuracy of cancer diagnosis and treatment. However, these methods face challenges due to the large scale of pathological images and the difficulty in interpreting the predicted results. In recent studies, graph neural networks have shown their strong abilities in modeling spatial context and interpretability of entities in images, which provides a new idea for the study of digital pathology. In this survey, we review recent related works in computer vision, analyze the advantages of graph neural networks for breast cancer pathology, classify and compare existing graph construction methods, and analyze and compare graph neural network models proposed in recent years. We also summarize the challenges that exist in using graph neural networks for analyzing pathological images of breast cancer and prospect the future research directions.

Keywords Breast cancer pathological image, Graph neural network, Graph classification, Digital pathology

1 引言

近年来,乳腺癌是威胁女性健康的重要因素之一。2020年,全球新发乳腺癌病例226万例,发病率为11.7%,同时乳腺癌在妇女癌症死亡中所占比例高达15.85%^[1]。研究表明,早期发现有助于降低乳腺癌的死亡率^[2]。在乳腺的诊断中,病理图像中的信息对患者的诊断和治疗具有重要意义。然而,提取病理图像中的这些重要信息需要病理学家进行大量的工作,并且容易受到病理学家主观推断的影响,从而很容易影响诊断的质量。最近,随着计算资源的发展,人工智能(Artificial Intelligence, AI)已经在图像分类、目标检测等计算机

视觉任务中展现出了强大的图像信息处理能力。目前,许多人工智能算法已被应用在人脸识别、推荐系统、药物设计等领域中,以减少人类工作量,提高工作效率,降低成本。类似地,为了实现自动化的病理图像分析,计算病理学研究人员将目光转向了应用AI算法来提高诊断质量,这也证明了AI在计算病理学中的发展潜力。

在当前的乳腺癌病理图像分析中,由于病理图像的大尺度特点,多实例学习仍是预后预测、组织分类等相关任务的主要方法。但是,在近年的研究中,此类方法主要体现出了如下3方面的问题:1)忽略了空间上下文信息,导致模型性能下降;2)忽略了病理图像中的层次结构,导致病理图像中的信息

到稿日期:2023-04-14 返修日期:2023-08-09

基金项目:国家自然科学基金(82172860);国家自然科学基金青年科学基金(8210101340)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(82172860) and Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China(8210101340).

通信作者:刘西洋(xyliu@xidian.edu.cn)

没有被充分利用;3)此类方法大多采用 CNN(Convolutional Neural Network),以图像中的像素为分析的单位,导致模型预测结果的可解释性较弱,难以被病理学家接受。为解决上述问题,近年来的乳腺癌病理图像研究在视觉模型结构的创新与图神经网络方面都做出了相应的努力。其中,基于图神经网络的大多方法在性能上及可解释性上都优于现有方法,而乳腺癌的病理图像的自动分析是近年来研究中的一个热点问题,因而得到了越来越多计算病理学研究人员关注,故本文总结并分析了近年来在乳腺癌病理图像分析领域中的图神经网络方法以及相关的数据集和工具,旨在为后续的研究提供参考。

本文第1章介绍了研究的背景与研究意义;第2章总结了当前的研究现状并分析了图神经网络方法在乳腺癌病理图像分析中的优势;第3章介绍了图神经网络的基本原理;第4章分别对基于图神经网络的方法中的两个关键步骤(图构建和图神经网络模型)进行了分析与对比;第5章总结并概括了常用的基于图神经网络的病理图像分析工具及公开数据集;第6章讨论了一些现有的问题、展望了未来的研究并总结全文。

2 研究现状

当前用于乳腺癌病理图像分析的深度学习方法可根据其分析的对象分为基于计算机视觉模型的方法和基于图神经网络的方法。

2.1 计算机视觉领域的相关工作

如前文所述,由于病理图像的高分辨率对现有视觉模型带来的限制,目前许多基于深度学习的方法都是基于多实例学习的方法。通常在此类对高分辨率的病理图像处理的方法中,首先将组织与背景区分开来,并将组织区域切割成小图像块(patch);然后训练 AI 模型,以对 patch 级别的标签进行预测;最后,根据 patch 级标签可以推断出整个输入图像级的标签。此类方法已被应用于组织类型分类、预后预测等多个常见病理图像分析任务中,本小节将以下游任务为主线对此类方法及新的专用模型结构进行介绍。

在组织类型分类任务中,Lou 等^[3]在胶质瘤和非小细胞肺癌病理图像中组织类型的分类任务中提出,通过训练决策聚合模型的方法来实现将由 CNN 得出的 patch 级别的预测结果进行聚合,同时提出了一种基于 EM 算法的方法,实现了对具有判别能力的 patch 的自动定位。类似地,在乳腺癌病理图像中的组织类型分类任务中,Yan 等^[4]提出了一种混合卷积操作与循环操作的深度神经网络,实现了对 patch 之间长范围与短范围依赖的保留。此外,为了解决病理图像中的亮度变化问题,Zhan 等^[5]提出了一种两阶段的模型,用于对乳腺癌病理图像中的组织进行分类,其中,第一阶段模型主要用于识别 patch 中的重要 patch,随后第二阶段采用了 Transformer 框架^[6],根据第一阶段中提取到的重要 patch 的特征进行预测。

在预后预测任务中,Li 等^[7]提出了一种预测乳腺癌病理完全缓解(pathological Complete Response,pCR)的两阶段模型。在模型的第一阶段,识别属于肿瘤上皮的 patch。在第二阶段,使用卷积神经网络来推断 patch 级的各类别概率。

最后,对 patch 级的类别概率进行平均,得到输入高分辨率病理图像级别的概率。此外,在该任务中,Lou 等^[8]在基于直肠癌病理图像的 pCR 预测任务中也采用了类似的方法,即首先采用 Resnet-18^[9]提取 patch 的特征,随后对 patch 进行聚类,并通过一个由两组卷积、ReLU 激活函数构成的模块组成的多实例全卷积模型提取得到簇级别的表示,再通过拼接各簇的表示得到 WSI(Whole Slide Image)级别的表示,在将 WSI 级别的特征与簇级别的特征进行融合后即可对 pCR 进行预测。此外,Chen 等^[10]将 ViT^[11]扩展到整张病理图像,利用了病理图像中自然的分层信息(即细胞、组织、WSI 不同层级生物实体的信息),并以自监督学习的方式采用多种癌症的病理图像对模型进行了训练,保留了图像中的空间上下文信息,从而改善了从 WSI 中提取到的特征。实验结果表明了该特征在生存预测、组织类型分类中的优越性。实验结果表明,该方法在乳腺癌病理图像分类任务中的性能超过了现有方法。

2.2 基于图神经网络的相关工作

与基于计算机视觉的方法相比,虽然近年来对基于计算机视觉的模型的研究正尝试引入新的聚合机制对 patch 级别的预测结果进行聚合,以保留空间上下文信息,但是此类方法仍难以直接对 patch 之间的关系进行建模。更重要的是,此类方法分析的基本实体是图像中的像素,这使得模型的预测结果难以被病理学家接受。而基于图神经网络的方法采用了一种新的思路来解决此类问题,即将输入图像中的生物实体作为图中的节点,将欧氏空间中的图像分析任务转化为非欧氏空间中的图分析任务。图神经网络(GNN)作为近年来图学习任务中的一种常用方法,在近年来得到了很大发展,在多个计算机视觉任务中表现出了很强的空间上下文建模能力,如高光谱图像分类^[12]、图像分割^[13]、物体检测^[13]等。在数字病理图像的分析中,近年来的研究将图神经网络应用于多种传统方法的应用领域,其中包括子类型分类^[14]、分割^[15]、图像检索^[16]、分级^[17]、生存预测^[18]等常见任务。相比传统方法而言,图神经网络在病理图像分析中的优势主要可以归纳为:1)空间上下文感知能力;2)更强的模型预测结果可解释性。本小节将围绕这两个方面,阐述图神经网络应用于病理图像分析的优势,具体如下。

首先,在空间上下文感知方面,现有研究^[10,19]表明,即使现有的弱监督方法研究在病理图像的分析中取得了一定的进展,但是诸多此类方法都无法对生物实体间的相互作用关系进行建模,从而丧失了对于患者预后预测相关的重要信息。而文献^[14]的研究表明,可以根据病理学家的先验知识将病理图像转化为图数据,且可以对图像中的不同层级生物实体进行层次化建模,进而通过图神经网络学习到层次化的特征,提升了模型的预测性能。同时,文献^[18]的研究表明了细胞图可以展现出一种从细粒度视角(如细胞相互作用)到粗粒度视角(如细胞的浸润与转移)的层次化拓扑结构。因此,可以得知:采用适当方式构建的图中富含原有基于多实例学习方法难以捕获的信息;同时,根据上述研究提出模型的优越性能也可以证明利用现有图神经网络方法捕捉此类图中的与特定任务相关信息的可行性。

其次,在可解释性方面,在图的构建过程中,对于图中生物实体的识别可以在病理图像上进行可视化,因此该过程

不会因为采用传统视觉算法而影响模型的可解释性。对于用于预测的图神经网络, GAT 等^[20]网络在进行邻居节点聚合时采用了注意力机制, 因此从模型结构本身就增强了预测结果的可解释性。此外, 目前也已经有研究提出了图可解释器, 从而增强图神经网络的可解释性。第 4 章将对现有基于图神经网络的病理图像分析方法中的可解释方法进行介绍。

2.3 总结

综上所述, 在传统基于多实例学习的方法中, 分析的对象为 patch, 在训练时假设所有的 patch 都能够预测出全图的标签, 在预测时通过聚合网络对所有 patch 的预测结果得出全图的预测结果, 因此, 在此类方法中, patch 的空间上下文信息未能得到充分利用, 且病理图像的层次化特征也未得到足够关注。而且此类基于计算机视觉模型的方法都将像素作为分析的对象, 因此可解释性较弱。

从近年来的工作中已经可以看出, 将 GNN 应用于许多计算机辅助诊断(CAD)任务的新趋势。在 GNN 的帮助下, 病理图像中的生物实体(如细胞和组织)和 patch 的空间上下文(在大多数基于多实例学习的模型中经常使用的分析对象)之间的关系可以被直接地建模。因此, 模型的预测结果更容易被病理学家接受, 同时模型性能也可以得到进一步提升。因此, 本文着重分析近年来提出的基于图神经网络的方法。

3 图神经网络的基本原理

图数据是一种非欧氏空间中的数据, 其节点的不同邻居结构使得传统的算子(如卷积算子)难以被应用于提取图数据的特征^[21]。因此, 在当前的诸多图学习任务中, 通常会采用图神经网络将图中的节点映射到一个高维空间中, 该过程也被称为图的嵌入。图谱理论是许多图学习方法的基础, 对图的构造和图学习方法的设计具有重要的意义。因此, 本节介绍了基本的图谱理论、经典的图构造方法和图的嵌入方法, 为下文的分析做铺垫。

3.1 图谱理论

图 $G=(V, E)$ 是由一个节点集合 V 及连接 V 中节点的边的集合 E 构成的, 但是 V 中的节点可以不与边集合 E 中的任何边相连。图 G 的拉普拉斯矩阵 L 是一种常用的图表示方法, 它可以被定义为 $L=D-A$, 归一化的图拉普拉斯矩阵可以定义为 $L_{\text{norm}}=D^{-\frac{1}{2}}LD^{-\frac{1}{2}}=I-D^{-\frac{1}{2}}AD^{-\frac{1}{2}}$ 。图学习方法的目标是从图中提取有用的信息。傅里叶变换等信号处理方法作为图 G 中将信号分解为若干分量的方法, 在图分析中具有重要的作用, 通常被称为图信号处理。在该方法中, 归一化拉普拉斯矩阵 L_{norm} 可以因式分解为 $L_{\text{norm}}=U\Lambda U^T$ 。其中, Λ 是特征值的对角矩阵, U 是由相应的特征向量构造的归一化的正交矩阵。由此, 图信号 x 的傅里叶变换可以定义为:

$$F(x)=U^T x \quad (1)$$

因此, 图信号的逆傅里叶变换可以被定义为:

$$F^{-1}(x)=Ux \quad (2)$$

因此, 可以通过一个滤波矩阵 g 实现从图 G 中提取所需特征, 该过程可被形式化地定义为 $UgU^T x$ 。通过设计不同的图滤波矩阵 g 即可实现从图中进一步提取与特定任务相关的信息, 从而实现将图中的节点映射到向量空间中。

3.2 经典的图构建方法

作为后续许多方法的基础, 本节将介绍两种经典的图构造方法: Delaunay 三角剖分(Delaunay Triangulation)和 kNN 图(k Nearest Neighbor graph)。

本节首先对 Delaunay 三角剖分进行讨论。首先, 一个节点集 V 的三角剖分 $T=(V, E)$ 是一个满足以下 3 条规则的平面图 G : 1) 平面图中的边除了端点不包含 V 中的任何节点; 2) 无相交边; 3) G 中所有的面都是三角面, 所有三角面的集合是 v 的凸包。而迪洛尼边是一条边 $e \in E$ (边的两个端点分别为 a 和 b), 它满足: 存在一个圆穿过点 a 和 b , 且节点集合 V 中的任何节点不包含在圆的内部。

除了 Delaunay 三角剖分, 另一种常用的方法是通过节点间的距离关系构造 kNN 图。在该方法中, V 中的每一个节点 v_i 与 V 中最相近的 k 个节点相连接。具体而言, v_i 的邻居节点集合可以被表示为:

$$N(v_i)=\{v_j | d(v_i, v_j) \leq d_k\} \quad (3)$$

其中, d_k 是 $\{d(v_i, v_j)\}$ 中的第 k 个最近的距离。

3.3 图嵌入方法

本文将图嵌入定义为一个函数 f , 它将节点 $v_i \in V$ 映射到一个信息密集向量 y_i , 它保持了图中节点的相似性。本文将现有的图嵌入方法归纳为 3 类: 1) 基于矩阵分解的方法; 2) 基于随机游走的方法; 3) 基于深度学习方法。本小节将简要地对这些方法进行讨论, 从而为下文中的图神经网络方法介绍作铺垫。

矩阵分解是线性代数中常用的将一个矩阵分解成几种方法的方法。在早期的研究中, 矩阵分解也用于学习图嵌入。基于矩阵分解的方法通常是将图中的特征表示为矩阵, 如临界面矩阵、节点的相似矩阵。通过矩阵分解, 可以得出由图中节点的特征构成的特征矩阵, 用于下游任务。在最近的研究中, Yang 等^[22]证明了 DeepWalk^[23]等价于矩阵分解, 并提出了在矩阵分解框架下进行图表示学习的文本关联方法。此外, Chawla 等^[24]提出了一种算法 AANE, 在学习节点表示的同时, 将图中的属性相似度纳入其中。

随机游走是一种有效的图采样方法。它以图作为输入, 通过图上的随机游走生成多个节点序列。根据生成的节点序列, 可以得出节点的领域信息, 生成包含网络结构的节点嵌入。在此类方法中, DeepWalk^[23]和 Node2vec^[25]是较为常用的基于随机游走的图表示学习方法。两种方法都通过随机游走生成节点序列, 并将其视为句子, 然后通过 Word2vec^[26]算法实现节点嵌入向量的提取。与 DeepWalk^[23]不同的是, Node2vec^[25]设计了一个有偏置的随机游走来捕捉复杂的网络结构, 通过超参数 p 和 q 控制随机游走过程中对已走过节点和未走过节点的选取, 从而可以产生介于 DFS 与 BFS 之间的游走序列, 因此可以更加灵活地定义图中节点的邻域, 提取到不同的图结构信息。同时, 还可以进一步得出: DeepWalk^[23]可以被认为是 Node2vec^[25]的一个特例。

对于基于深度学习的方法, 本文将现有的方法分为两类: 基于图谱的方法和基于空域的方法。据我们所知, 最近提出的基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析方法主要是基于空域的方法。因此, 本小节将简要讨论基于空域的图神经网络方法。这些图神经网络通常遵循如下 3 个步骤: 1) 邻域采样;

2)邻域聚集;3)节点表示更新。该过程可具体表述如下:

$$\mathbf{h}_i^{(k)} = \text{Update}^{(k)}(\mathbf{h}_i^{(k-1)}, \text{Aggregate}_{j \in N(i)}^{(k)}(\mathbf{h}_i^{(k-1)}, \mathbf{h}_j^{(k-1)}))$$
 (4)

其中, $\mathbf{h}_i^{(k)}$ 为第 k 层节点 i 的表示向量。在此类方法中, GAT^[20] 和 GraphSAGE^[27] 是病理图像分析中最常用的两种图神经网络模型。文献[20]提出了一种基于注意力的邻居节点特征聚合方法,实现了根据邻居节点的重要性赋予相应的聚合权重,该过程可以表示为:

$$\mathbf{h}_i' = \sigma\left(\frac{1}{K} \sum_{k=1}^K \sum_{j \in N_i} \alpha_{ij}^k \mathbf{W}^k \mathbf{h}_j\right)$$
 (5)

其中, σ 为激活函数, α_{ij}^k 为注意头 k 的注意值。而在 GraphSAGE^[27] 中,为了兼顾传统图神经网络采样的邻居节点数目随卷积层数的增加呈指数增加,其以固定的采样邻居数目随机采样节点的邻域,并考虑了3种聚合算子对邻居节点的特征进行聚合,即平均聚合算子、LSTM聚合算子和池化聚合算子,同时相比 node2vec^[25] 等模型还具有可进行在线学习的优势,即在新加入数据时无须重新训练整个网络,减少了计算量。

3.4 符号定义

本文所采用的数学符号及其定义如表1所列。

表1 本文符号及含义

Table 1 Symbols and their meanings

符号	含义
G	图
V	图的节点集合
E	图的边集合
$N(v_i)$	节点 v_i 的邻居节点集合
v_i	节点集合 V 中的一个节点
e_{ij}	边集合 E 中节点 v_i 和节点 v_j 中的一条边
$\mathbf{h}_i$	节点 v_i 的表示向量
A	图 G 的邻接矩阵
L	图 G 的拉普拉斯矩阵 $L = D - A$
L_{norm}	图 G 的归一化后的拉普拉斯矩阵 $L_{\text{norm}} = \mathbf{I} - D^{-\frac{1}{2}} A D^{-\frac{1}{2}}$
W	可学习的权重矩阵
D	对角矩阵,其中元素值为: $D_{ij} = \sum_{j=1}^n A_{ij}$

4 基于图神经网络的病理图像分析方法

如图1所示,基于图神经网络的方法主要包含4个步骤:首先,需要对输入的图像进行预处理(如颜色标准化),以降低因扫描平台等数据采集过程中的噪声对模型性能的影响;其次,需要对图像中的生物实体进行定义与识别并提取实体的特征构建图;再次,用图神经网络提取图中的节点特征或图级特征;最后,利用进行下游的分析任务。本节将主要对现有研究中的图构建方法进行分析与对比。然后,以下游任务为依据对代表性的图神经网络模型进行分析。最后,对比了基于图神经网络的方法与基于计算机视觉模型的方法,总结了基于图神经网络方法的优势。

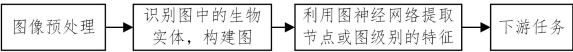


图1 基于图神经网络的方法流程图

Fig.1 Flowchart of graph neural network based methods

4.1 面向病理图像的图构建方法

与传统的图学习任务不同,在将图神经网络用于病理图像的分析时,需要解决的一个重要问题就是图数据是非欧氏空间的数据,需要将原始的病理图像转化为非结构化的图数据,该过程便是图的构建,具体可分为3个步骤:1)识别原始感兴趣区域(Region Of Interest, ROD)中的实体(图中的节点)(如细胞核、组织等);2)提取实体特征;3)定义实体之间的关系(图中的边)。图的构建能够对模型的性能及算法的时间复杂度产生影响。

近年来的研究中,图构建方法根据图中节点的实际意义可分为:1)基于病理图像中组织的方法;2)基于细胞的方法;3)基于 patch 的方法;4)基于多种生物实体的方法。本节将根据所构建图的实际意义分析不同的图构建方法的原理、时间复杂度、构建的图采用的节点数目约束方法、构建的图边中的规模,并总结不同方法的优势。

4.1.1 基于病理图像中的组织的图构建方法

病理组织图通常用于建模组织的微环境,其中实体(节点)对用于表示图像中的组织,图中的边用于表示病理组织之间的关系。病理组织图的构建及图中特征设置方式可归纳如下。

首先,对于组织的识别,经常使用无监督超像素算法简单线性迭代聚类(SLIC)^[28] 来检测图像中的组织。例如, Pati 等^[14] 和 Zhang 等^[15] 都使用了该算法来检测组织。

然后,通常使用深度学习方法提取组织的视觉特征。例如, Pati 等^[14] 和 Zhang 等^[15] 采用全卷积网络(FCN)生成特征图,并通过超像素池化提取组织的表示。该过程可以表述为:

$$q_s^a = \frac{1}{D} \left\{ \sum_{(i,j) \in c_s^a} f_s^{i,j,k} \right\}_{k=1}^K$$
 (6)

其中, $f_s^{i,j,k}$ 是特征图中 (i, j, k) 处的值, D 是第 a 个超像素 c_s^a 中像素的数目。最后,图中的边是基于组织的相邻关系构建的。

4.1.2 基于细胞(簇)的图构建方法

在细胞图中,节点通常被设置为细胞核,图中的边被定义为细胞之间的关系。它主要用于建模细胞的微环境(节点属性)以及细胞之间的相互作用关系。在早期的一项研究^[29] 中,细胞图在乳腺癌分型方面表现良好,同时在多模态融合的患者细粒度分层过程中捕捉形态特征的能力也较强^[18]。

在细胞图构建的过程中,第一步通常是识别出图像中的细胞核。在该过程中,通常使用现有的细胞核分割算法,如 Hover-Net^[30]。然后,对于特征提取,一种直接的方法是提取以核为中心的子区域的特征^[14],另一种方法是提取一组手工制作的特性^[31]。

为了建模细胞之间的相互作用关系,一种简单的方法是基于空间距离生成图中的边。例如, Pati 等^[14] 通过 k 近邻(kNN)算法构造图。为了减少图中的节点数量, Lu 等^[32] 使用凝聚层次聚类^[33] 将节点按其空间位置分组成簇,并将簇假设为图中的节点,图中的节点特征由其构成核的类型和形态构造。然后采用固定最小距离连通性阈值的 Delauney 三角剖分方法构建边缘。此外, Lu 等^[31] 使用均值位移聚类^[34], 基于手工特征构建出了图中的边。

4.1.3 基于 Patch 的图构建方法

病理图像可以切分为规则的 patch 图块,由 patch(节点)

和 patch 之间的内在关系(边)构成,主要用于直接地建立 patch 之间的关系(如空间位置、形态相似性等)。相比传统的 CNN 方法,通过该图上的表示学习能够在预测任务中获取空间上下文信息。在节点特征提取的过程中,预训练 CNN 是多数工作的首选的方法,如采用预训练的 EfficientNet^[35]。对于图中边的定义,与构造 patch 图类似,许多工作中也使用 k 近邻算法和凝聚层次聚类^[33]来生成图中的边^[16,19]。此外, Lee 等^[35]提出了一种迭代去除最相似的 patch 构造超 patch 的方法,并将角度和距离嵌入到两个 patch 之间作为图中边的特征。

4.1.4 基于多种生物实体的方法

在最近的工作中,图的构建方式除了上述 3 种外,也有部分工作在此基础上构建了相似的图。其中,为了对复杂关系进行建模,研究人员提出了混合图。混合图中包含了几种类型的节点,它们代表不同类型的生物实体,如细胞和组织。在 Pati 等最近的研究中,文献[14]构造了一种将组织图和细胞图相结合的网络,用来层次化地建模原始图像中的生物实体间的关系。

此外,Gao 等^[17]注意到当前大多数基于图的网络构建方法中图的构建都是很复杂的。为了解决该问题,Gao 等提出了一种基于 CNN 特征图的图构建方法,以降低 CNN 特征的图构造复杂度和冗余度,实现了图的自适应构建。在构建的图中,将特征图中的像素视为节点,然后根据节点特征之间的距离生成图中的边。

4.1.5 总结

表 2 列出了近年来工作中的图构建方法。其中,在基于病理图像中组织的图方法中,Zhang 等^[15]通过 SLIC 算法将病理图像切分为若干组织作为图的节点,并通过节点之间是否相邻构建了图中的边。在基于细胞(簇)的方法中,Lu

等^[32]提出的方法将凝聚层次聚类得到的细胞簇作为图中的节点,通过迪洛尼三角剖分构建了图中的边;而 Pathomic Fusion^[18]将细胞作为图中的节点,利用细胞的空间位置,通过 kNN 算法构建了图中的边。两者相比,后者保留了更多的信息,同时具有较高的构建图的时间开销与较大的图规模,会在后续的分析中带来较大的计算开销。在基于 patch 的方法中,Ozen 等^[37]提出的方法、Lee 等^[35]提出的方法、Patch-GCN^[19]和 PTree-Net^[38]都根据 patch 的空间位置来构建图。但是在这些方法中,PTree-Net 依据不同尺度 WSI 中切分出的 patch 的空间对应位置关系构建出了一个树状的图,具有最低的时间开销与边的规模;而 Patch-GCN^[19],Ozen 等^[37]提出的方法与 Lee 等^[35]提出的方法仅采用了由单尺度的 WSI 中切分出的 patch 构建图,3 者具有相同的时间复杂度与构建的图的规模,区别在于, Lee 等提出了一种基于 patch 相似性迭代删除相似 patch 的方法限制了图中的节点数目,更好地融入了先验知识,保留了重要的 patch。在基于多种生物实体的方法中,cGCN^[17]将 CNN 卷积得到的特征图作为图中的节点,将像素的 CNN 特征图中各通道特征构成的特征向量作为图中的节点特征,然后通过 kNN 构建图中的边,在简化图构建过程的同时实现了根据输入的病理图像动态构建图。HACT^[14]与 SHGNN^[39]所构建的图中包含了细胞和组织两种实体所对应的节点,前者通过 kNN 分别构建细胞-细胞、组织-组织两种类型的边,然后根据图像中的对应关系构建细胞-组织两种节点之间的边,而后者利用神经网络学习图中的边,两者相比后者所构建的图在最坏情况下会更加稠密。在这 3 种基于多种生物实体的方法中,HACT-Net^[14]虽然在构建时具有更高的时间复杂度,但是考虑到构建过程只需进行一次,而另外两种方法需要在每次输入时重新构建,因此更适合于较大尺度的病理图像。

表 2 图构建方法的对比
Table 2 Comparison of different graph construction methods

类型	方法	节点对应的生物实体	边构建方法	时间复杂度	节点数目约束方法	边的规模
基于病理图像中组织的方法	Zhang 等 ^[15]	组织	基于节点的空间相邻关系	$O(n^2)$	—	$O(n)$
	Lu 等 ^[32]	细胞簇	迪洛尼三角剖分	$O(N \log(N))$	凝聚层次聚类	$O(n)$
基于细胞(簇)的方法	Pathomic Fusion ^[18]	细胞	基于细胞空间位置由 kNN 构建	$O(n^2)$	—	$O(kn)$
	MS-GWNN ^[36]	patch	基于 patch 特征根据阈值构建	$O(dn^2)$	—	$O(n^2)$
基于 patch 的方法	Ozen 等 ^[37]	patch	基于 patch 的空间位置根据阈值构建	$O(n^2)$	低差采样	$O(n^2)$
	Lee 等 ^[35]	patch	基于 patch 的空间位置根据阈值构建	$O(n^2)$	迭代删除相似的 patch	$O(n^2)$
	PTree-Net ^[38]	patch	基于不同尺度的 patch 的空间对应关系构建	$O(n)$	通过 patch 的重要性	$O(n)$
	Patch-GCN ^[1]	patch	基于 patch 的空间位置通过 kNN 构建	$O(n^2)$	—	$O(n^2)$
基于多种生物实体的方法	cGCN ^[17]	CNN 特征图中的像素	基于节点的特征由 kNN 构建	$O(n^2)$	—	$O(n^2)$
	HACT-Net ^[14]	细胞、组织	基于 kNN 分别构建细胞、组织间的边,通过图像中的对应关系构建细胞-组织间的边	$O(n^2+m^2)$	—	$O(k_1n+k_2m)$
	SHGNN ^[39]	细胞、组织	基于节点的特征,通过学习得到	$O(dn^2)$	—	$O(n^2)$

注: n 代表节点个数, m 代表组织个数, k_1,k_2 代表 kNN 算法的超参数, d 代表特征的维度。

4.2 乳腺癌病理图像分析中的图神经网络

图卷积神经网络(Graph Convolution Neural Networks, GCNs)是大多数图学习任务中常用的模块,同时也是现有大多数基于图的数字病理学框架中节点特征提取的基本模块。在病理图像分析任务中,其主要用于将输入的节点特征映射到高维空间中,并对相邻的节点特征进行聚合,从而增强对图像中的上下文信息的利用。在许多基于图神经网络的病理图像分析任务中,所采用的图神经网络都是通过堆叠文献^[40]、GIN^[41]等图卷积层设计的。然而,在乳腺癌病理图像的分析任务中,对于模型性能的提高或图中隐藏信息的抽取(如图中边的特征和节点之间的内部关系)既存在着图的规模过大等传统图学习任务中的挑战,同时还存在着数据的规模有限、样本分布不均衡以及尺度特征不足以使模型达到较好的性能等诸多方面的挑战。本节将根据下游任务讨论在基于图表示学习的乳腺癌病理分析中专门设计的图神经网络。

4.2.1 组织类型分类(分级)

乳腺癌病理图像中的组织类型分类是诸多下游任务的基础,同时对乳腺癌病理中的组织进行准确识别可以辅助病理医生对病理图像的判读,从而对病人的疾病做出更加准确的诊断。而根据病理图像中的肿瘤的大小、转移情况等因素又可以将病人分为若干级别。因此,本节将关注并讨论近年来用于乳腺癌病理图像组织类型分类(分级)的图神经网络。

1) 基于有监督学习的方法

首先讨论的是基于多尺度学习的方法。多尺度学习是计算机视觉中提取局部和全局信息的典型方法。这种方法通常会生成一个由一组不同比例的图像表示来组成的金字塔。

金字塔的底部到顶部,表征的尺度变得越来越小。如本文1.2节所述,在当前的研究中已经观察到,在通过病理图像中的生物实体构建的图中存在着不同粒度的拓扑结构。但是,由于图的非结构化特性,这种技术在图中不能得到很好的应用。幸运的是,在现有的图分类任务中,研究人员已经注意到此类问题。其中,Zhou 等^[42]注意到在图分类的任务中常常会采用图神经网络提取图的嵌入向量,而在此过程中为了能够捕捉到高阶的图结构需要堆叠多层图神经网络,从而容易产生过平滑的问题,因此他们提出了一种多尺度图神经网络(MSFG),实现了在无需增加图神经网络层的条件下提取到高阶的图结构信息。此外,最近的研究也表明,多尺度学习可以提高链路预测^[43]的性能。同样地,在基于图神经网络的病理图像分析中,Zhang 等^[36]在 Xu 等提出的图小波神经网络^[36]的基础上,提出了一种新的多尺度图小波神经网络模型(MS-GWNN)。如图2所示,提出的模型由3个并行的用于提取多尺度组织信息的图小波神经网络(GWNNs)组成。对于每个输入的图而言,图小波基可以定义为:

$$\Psi_s = (\psi_{s1}, \psi_{s2}, \dots, \psi_{s3}) = UH_s U^T \quad (7)$$

其中,缩放矩阵 $H_s = \text{Diag}(e^{\lambda_{1s}}, e^{\lambda_{2s}}, \dots, e^{\lambda_{Ns}})$ 。此外,该模块采用了3个顺序链接的卷积层,该模块可以被定义为:

第一层:

$$X^2 = \text{relu}(\Psi_s F^1 \Psi_s^{-1} X^1 W^1) \quad (8)$$

第二层:

$$X^3 = \text{relu}(\Psi_s F^2 \Psi_s^{-1} X^2 W^2) \quad (9)$$

第三层:

$$X^1 = \text{softmax}(\Psi_s F^3 \Psi_s^{-1} X^3 W^3) \quad (10)$$

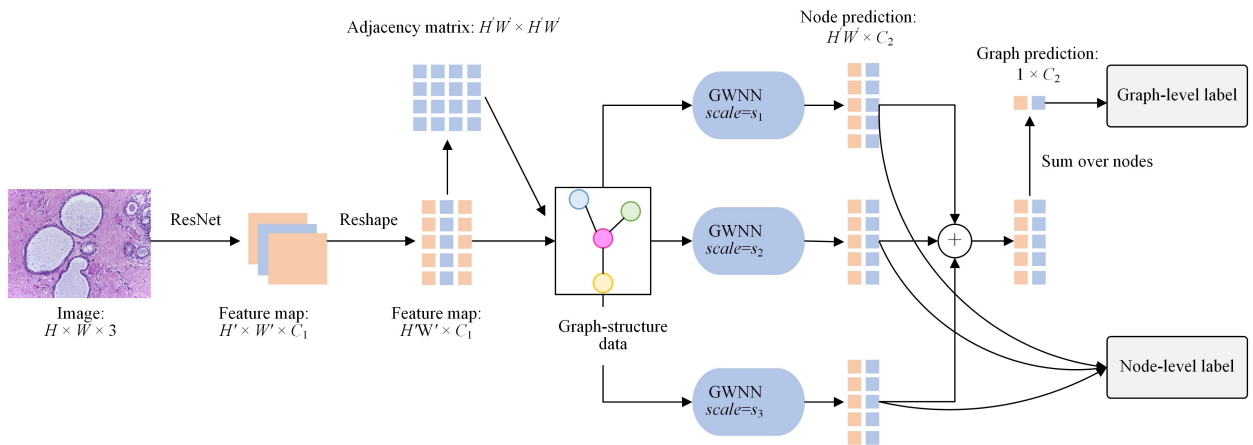


图2 Zhang 等提出的 MS-GWNN 模型的框架^[36]

Fig. 2 Framework of MS-GWNN proposed by Zhang et al.^[36]

最后,为了提取图级别的特征,文献^[35]采用了加合操作,加合了图中所有节点的特征作为图级别的特征。值得一提的是,为了更好地调整模型中各模块的参数,文献^[35]在模型的训练过程中同时考虑了节点特征预测的误差和聚合图级别的特征得到的预测误差,模型训练时的损失函数可被定义为:

$$L_{\text{final}} = \lambda \times L_{\text{node}} + L_{\text{graph}} \quad (11)$$

其中, L_{node} 和 L_{graph} 分别为节点级别的分类误差和图级别的分类误差。

除了上述提到的工作外,大多数基于图的方法都需要进行一个复杂的预处理来实现图像到图的转换。为了解决这个

问题,Gao 等^[17]提出了一个集成了卷积神经网络(CNN)和GCN(CNN-GNN)的框架。在该框架下,提出了一种新的GCN(clique GCN, cGCN),该GCN层是被专门设计的(命名为clique group GCN,简称cgGCN),以减少CNN特征中的冗余信息。cGCN工作流程如图3所示。所提出的框架包含3个卷积层,特征传播可以分为两个阶段。cGCN模块采用了对称设计,输入图根据节点的特征分成两个图,然后发送到图卷积层。利用两个分支的GCN层的输出,通过元素乘法器获得融合特征。此外,GCN层的输出被输入到批量归一化层,并由ReLU激活函数激活。最后,通过两个分支的输出和

融合的特征来融合每个节点。实验结果表明,该模型在乳腺癌分型和分级方面取得了令人满意的效果。

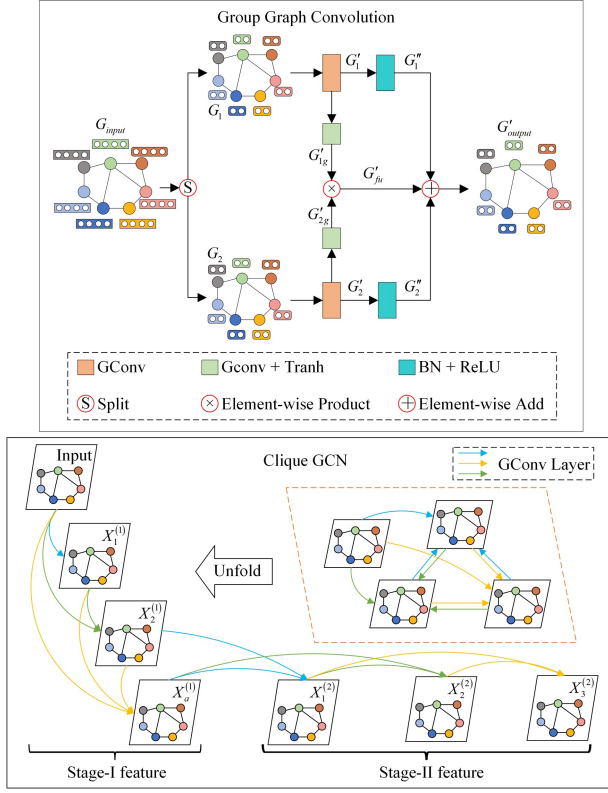


图3 Gao等提出的cGCN的流程图^[17]

Fig. 3 Flowchart of cGCN proposed by Gao et al. ^[17]

2) 基于无监督学习的方法

与人工智能在其他医疗领域的应用类似,研究人员通常面临着标记数据短缺的问题^[44]。为了解决这个问题,在先前的研究中尝试了很多深度学习中经常用到的技术,例如迁移学习^[45]。此外,由于临床数据在不同类别之间表现出了天然的不平衡的特性,这对许多一般设计的模型来说是一个挑战^[46]。最近,Roy等^[47]提出了一种新的层次化的离群点检测损失(HOD),用于分布外样本的检测并取得了令人满意的性能。与上述类似的方法从采用相似任务中的模型权重和优化损失函数两方面缓解了数据量不足和数据不平衡的问题,但是模型仍是有监督的模型,仍需要大量训练数据。最近的许多研究采用了一种新的思路来解决该问题,即自监督学习。自监督学习是一种无监督学习方法,它在没有标签信息的情况下定义优化目标函数,从而利用大量无标记数据进行训练,并用少量有标记数据对网络进行调整。Ozen等^[37]提出了一种基于SimCLR^[48]的乳腺癌组织病理学图像检索模型。该模型由两个对称分支组成。如图4所示,将原始图和增强图分别发送到两个分支,然后利用共享权重的GNN编码器提取图的级表示,并通过MLP投影头获取图的最终表示。最后,设计了一个对比损失来优化模型中的参数。值得注意的是,增强被定义为随机移除图中的顶点子集。在对模型性能评估的实验中,文献^[37]考虑了如下3种编码器:基于GCN的架构^[49]、基于Diff-Pool的架构^[50]和基于图卷积的方法^[51]。实验结果表明,基于GCN的方法获得了最佳的性能。

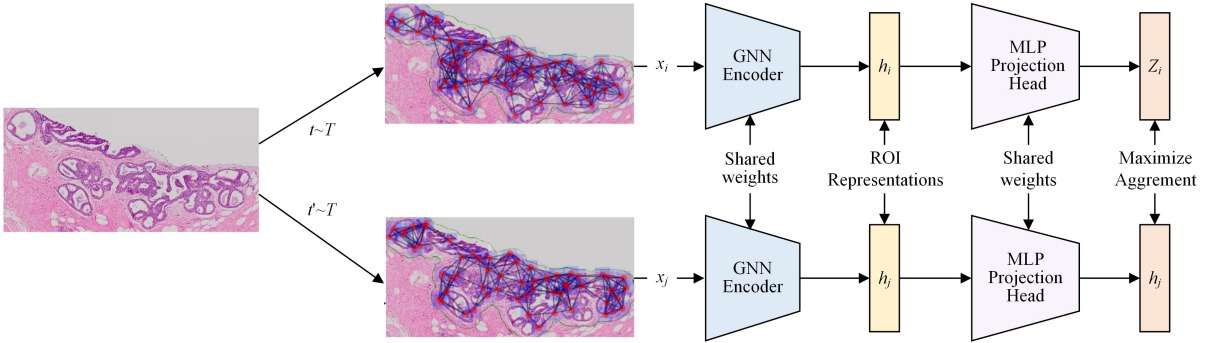


图4 Ozen等提出的基于SimCLR的自监督学习模型^[37]

Fig. 4 SimCLR based self-supervised model proposed by Ozen et al. ^[37]

4.2.2 生存预测

生存预测是常见的基于病理图像的预后预测任务之一。正如本文第3章提到的,由于各种原因,许多方法通过乳腺癌病理图像来构造图,因此图像中的实体及其关系的信息可以在图中以不同的形式表示。在某些图构造策略中,patch之间

$$a_{ij} = \frac{\exp(\text{LeakyReLU}(a_s^T \mathbf{W}_s \mathbf{h}_i + a_r^T \mathbf{W}_r \mathbf{h}_j + a_d^T \mathbf{W}_d d_{ij} + a_a^T \mathbf{W}_a a_{ij}))}{\sum_{k \in N_i} \exp(\text{LeakyReLU}(a_s^T \mathbf{W}_s \mathbf{h}_i + a_r^T \mathbf{W}_r \mathbf{h}_k + a_d^T \mathbf{W}_d d_{ik} + a_a^T \mathbf{W}_a a_{ik}))} \quad (12)$$

其中, a_s, a_r, a_d, a_a 为单层前馈神经网络,分别用于计算源节点、目标节点,以及两个实体之间的距离和角度的注意系数。由此,文献^[35]叠了3个由该修改后的GAT层(每层包含两个注意力头)以及两个全连接层构成了基础的模型。为了增强模型的稳定性及模型的学习能力,本文在每层网络后加入了残差链接,同时为了避免过拟合,在采用

的位置关系可以嵌入为边缘属性。然而,一些传统的图神经网络不能直接用于提取边缘特征。Lee等^[35]将取归一化后的空间距离和两个patch之间的夹角作为边缘特征。为了解决这个问题,他们修改了计算注意值的机制GAT^[20],可以表示为:

$$L = - \sum_{i \in U} (\beta^T \mathbf{X}_i - \log \sum_{j \in \Phi_i} e^{\beta^T \mathbf{X}_j}) \quad (13)$$

的PreLU激活函数后加入了归一化层。此外,为了实现对癌症病人的生存预测,采用了Cox损失作为损失函数,具体可表示为:

$$L = - \sum_{i \in U} (\beta^T \mathbf{X}_i - \log \sum_{j \in \Phi_i} e^{\beta^T \mathbf{X}_j}) \quad (13)$$

其中, β 为最后一层神经网络, $\mathbf{X}$ 为该神经网络的输入, U 为病人集合, Φ_i 为生存时间短于 i 的病人数量。

4.2.3 基因表达状态预测

除上述工作外,在基因表达状态预测中,最近的工作发现挖掘图中的固有信息也是定义损失函数的一个很好的选择。在乳腺癌的严重程度评估及治疗方案确定中,人表皮生长因子受体 2(Her2)的表达状态是一个重要的参考因素和治疗靶点,而在该评估过程中,需要消耗病理学家较多时间在显微镜下对免疫化染色的图像(Immuno Histo Chemistry,IHC)进行观察。Chen 等^[38]提出了基于树结构的弱监督方法对免疫组化(IHC)染色的 WSIs 进行 HER2 评分,其中采用自监督来提高评分效果,如图 5 所示。受到 CAM^[52]的启发,文献^[38]提出了一种聚焦感知模块(FAM),以指示具有有效信息的诊断区域。然后,根据空间位置关系将所取的 patch 构造为一个树状的图。值得关注的是,在该模型的训练中,分析了模型中不同层间的依赖关系,设计了自监督损失函数。具体来说,首先,为了减轻诊断无关的 patch 的干扰,使用基于 L1 范数^[53]的损失函数来最小化基于注意力的重要权重,可以表示为:

$$L_{\text{sparse}} = \sum_{\forall T} \| \mathbf{w}^p \|_1 \quad (14)$$

其中, $\mathbf{w}^p = \frac{f((\mathbf{Z}^p)^T)}{\| f((\mathbf{Z}^p)^T) \|_F}$ 为基于注意力的重要性权重, $\mathbf{z}^p$ 是

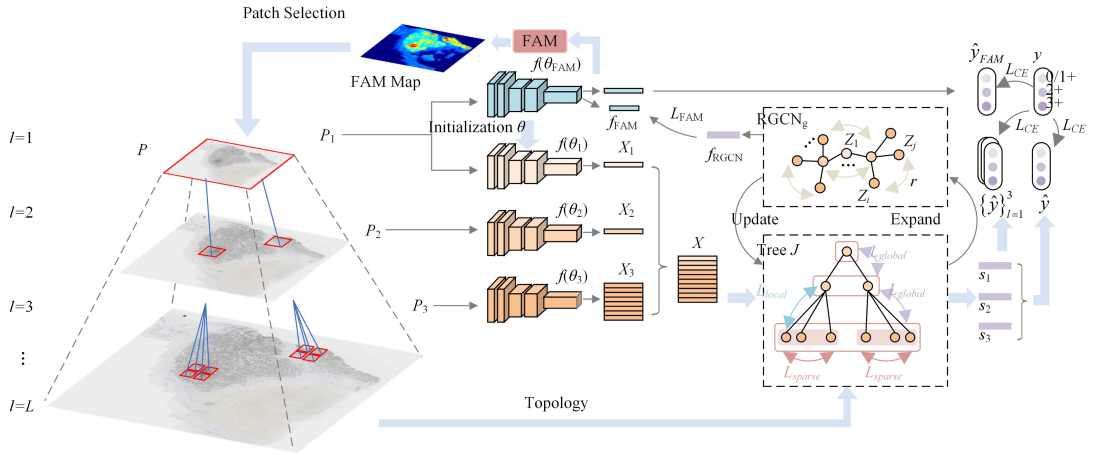


图 5 Chen 等提出的 PTree-Net 模型的结构^[38]

Fig. 5 Structure of PTree-Net proposed by Chen et al.^[38]

4.2.4 可解释器

尽管先前的研究表明,深度学习方法可以在病理图像的分析中取得更好的性能,但对模型如何做出决策的解释和理解仍然是临床应用和实验室测试之间的障碍,因此探究模型做出决策的机制对于将神经网络模型应用于实际应用具有重要的作用^[54]。本节对可解释性的定义采用了文献^[55]中提到的定义,即一组域特征集合(如图像中的像素集合)对模型输出结果的贡献。本节将关注近年对提高应用于乳腺癌病理图像的图神经网络模型的可解释性的代表工作。

近年来,在提高基于 GNN 模型的可解释性方面也做出了一些努力,其中大多数是基于图神经网络中的解释器。Jaume 等^[57]受到 GNNEXPLAINER^[58]的启发,提出了一种后验的细胞图解释器,最大化了原始图 G 和子图 G_i 之间的互信息。最后,子图 G_i 被定义为对预测结果的一个解释。后来,Jaume 等^[56]注意到传统 CNN 中所用的可解释方法并不能使

节点集合 $\{\mathbf{z}_q^c\}_{q=1}^Q$ 的父节点,且 f 是 1×1 的卷积层。然后,通过最小化子节点的加权特征与父节点之间的距离来设置模型训练过程中的优化目标,因此局部的语义自监督损失可以被定义为:

$$L_{\text{local}} = \sum_{\forall T} \| \mathbf{z}^p - \sum_q \mathbf{w}_q^p \mathbf{z}_q^c \|^2 \quad (15)$$

其中, Q 为节点 p 的子节点数。最后,还需要最小化树中不同层次的语义特征,从而定义全局语义损失,该损失可以被表示为:

$$L_{\text{global}} = \sum_{l=1}^L \| \mathbf{s}_l - \mathbf{s}_{l+1} \|^2 \quad (16)$$

其中,第 l 层的语义特征 $\mathbf{s}_l$ 可以通过 $\mathbf{s}_l = \sum_{\forall P_{l-1}} \sum_{q=1}^Q \mathbf{w}_q^p \mathbf{z}_q^c$ 计算得到。对于模型的分类损失,文献^[38]不仅考虑了聚合后的特征得出的分类结果,同时还考虑了各层语义特征向量得出的分类结果,由此模型的分类损失可以被定义为:

$$L_{\text{CE}} = L_{\text{CE}}(\hat{\mathbf{y}}, \mathbf{y}) + \sum_{l=1}^L L_{\text{CE}}(\hat{\mathbf{y}}_l, \mathbf{y}) \quad (17)$$

其中, L_{CE} 为交叉熵损失函数, $\hat{\mathbf{y}}$ 为聚合后的特征得出的预测结果, $\hat{\mathbf{y}}_l$ 为第 l 层语义特征得出的预测结果。由此,模型在训练时的优化目标可被定义为上述损失的加权平均。

病理学家理解模型的决策机制(见图 6),进一步提出了一组指标来辨别更有意义的解释器,使得该分类器能够将模型可解释性与病理学中的概念相关联。

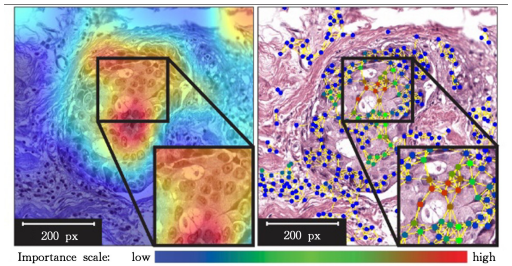


图 6 Jaume 等提出的基于像素级可解释方法与实体级可解释

方法的效果对比^[56]

Fig. 6 Comparison between the pixel-level explainable method and the entity-level explainable method proposed by

Jaume et al.^[56]

该工作考虑了一组常用在图神经网络中的可解释器，其中包括 GRAPHLRP^[59]，GRAPHGRAD-CAM^[60]，graphgrad-cam++^[61]，GNNEXPLAINER^[58]。通过实验分析，文献^[56]证明了 GNNEXPLAINER^[58] 能够最好地

契合病理学中的概念。

4.2.5 总结

本小节总结了近年提出的用于乳腺癌病理图像分析的图神经网络模型,并进行了对比分析,如表 3 所列。

表 3 基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析方法
Table 3 Pathological image analysis methods based on graph neural networks

应用领域	网络	输入图类型	实验数据集	模型特点	限制
组织类型 分类(分级)	HACT-Net ^[14]	细胞图、组织图	BRACS ^[62]	能够对病理图像中细胞、组织两个层次的实体进行建模	没有捕捉图中的多尺度特征
	clique GCN ^[17]	其他图	DataBiox ^[65] , BI ^[64]	利用 CNN 提取的特征图来构建图,降低了预处理的复杂度,同时实现了对特征图中信息的过滤	将特征图中的像素作为图中的节点,而非图像中的生物实体
	MS-GWNN ^[36]	patch 图	BACH ^[63] , BreakHis ^[66]	通过图小波变换高效地捕捉了图中的多尺度特征	图中的节点对应于输入图像中的 patch,而不是生物实体
	Ozen 等提出的方法 ^[37]	patch 图	私有数据集	引入了自监督学习框架,降低了对标注数据的依赖	需要较多的训练时间及训练数据
生存预测	SHGNN ^[39]	细胞图、组织图	BRACS ^[62]	引入了图结构学习模块,替代传统基于经验的图构建模块,同时采用 ViT 建模了细胞图与不同尺度的组织图之间的依赖关系	采用了 Transformer 架构和图学习机制,增加了模型的复杂度
	Lee 等提出的生存预测方法 ^[35]	patch 图	TCGA, NLST ^[67]	通过修改后的 GAT 模型提取构建的 patch 图中的特征对患者进行生存预测,同时使得模型具有一定的可解释性	特殊的图构造方式使得需要对现有图神经网络进行改进,以提取图中的信息
基因表达状态 预测	PTree-Net ^[38]	patch 图	私有数据集	在提取图像不同尺度特征的同时构建了特征图间的关联关系,并挖掘了其中的语义一致性,增加了自监督约束,减少了对标注数据量的依赖	与同类模型相比构造更加复杂,训练也更加困难
	Slide Graph ^[32]	细胞图	TCGA-BRCA ^[68]	首次通过构建图神经网络并利用图表示学习提取全片级别的表示	没有捕捉图中的多尺度特征
可解释方法	Jaume 等提出的方法 ^[57]	细胞图	BRACS ^[62]	提出了一种后验图解释器,实现了对输入图中与诊断相关的重要部分的识别	研究仅针对细胞图进行
	Jaume 等提出的方法 ^[56]	细胞图	BRACS ^[62]	评估了适用于为图神经网络模型预测结果做出解释的解释器	仅评估了一组常用的图解释器

在组织类型分类任务中,HACT-Net^[14] 首次通过图神经网络建模了细胞与组织之间的层次关系,为模型的预测结果提供了更高的可解释性,而 SHGNN^[39] 进一步引入了动态图结构学习模块,实现了对图中的边的动态学习,降低了由于图的构建偏差为模型性能带来的影响,同时通过 ViT 模型^[11]整合了不同尺度下的组织的特征,进而提升了模型的性能。这两种方法更加适合于模型可解释性要求高的场景,相比之下,前者更适用于于计算资源较小的场景。而 clique GCN^[17] 则对简化图的构建过程开展了研究,基于 CNN 的特征图实现了图的动态构建,更适合于需要提升模型计算效率的场景。Ozen 等提出的方法^[37] 则是注意到了病理图像数据量有限的情况,提出了自监督的图神经网络模型。MS-GWNN^[36] 通过捕捉图中的多尺度特征提升了模型的性能,但是没有将图像中的生物实体作为图中的节点,相比其他方法而言模型的可解释性较弱。

Slide Graph^[32] 是最早的基于图神经网络的病理图像级别特征提取的模型,实现了将 HER2 表达状态预测任务转化为了细胞图分类任务。该方法没有考虑到病理图像中的多尺度特征,PTree-Net^[38] 则通过基于不同尺度的病理图像的 patch 的空间位置关系构建了一个树状的图,捕捉了多尺度下的特征,同时还通过图中节点的层级关系引入了自监督损失,降低了所需的训练数据。

5 数据集与分析工具

5.1 公开数据集

病理图像数据集对模型的评估及优化具有重要的作用,数据集的数据量及样本分布等因素也会对模型的训练和性能评估产生影响。本小节将对近年来研究中常用的数据集,根据其用途做出简要归纳,数据集的基本信息如表 4 所列。

表 4 相关数据集

Table 4 Related datasets						
任务	数据集	类别数	放大倍数	感兴趣区域 (ROI)数	患者数	引用
组织 分类	BRACS	7	20	4 539	189	[14, 39, 56-57]
	BACH	4	—	400		[36]
	BI	4	200	269		[17]
分级	DataBiox	3	4, 10, 20, 40	922	124	[17]
	BreaKHis	2	40, 100, 200, 400	7 909	82	[36]

1) 乳腺癌组织类型分类

(1) BRACS

BRACS^[62] 数据集是用于分类模型训练及评估的乳腺癌亚型数据集,包括 20 倍下的 7 种类型的乳腺癌病理图像(正常组织、正常导管增生、扁平上皮异型、非典型导管增生、病理

良性、双原位癌、浸润性癌)。该数据集包含了 547 张 H&E 染色的全片图像(WSI),以及从中提取的 4 539 个感兴趣的区域(ROI)。

(2)BACH

BACH^[63]是 BreRst 乳腺癌症组织学分类挑战竞赛中使用的数据集,旨在推动数字病理图像中的恶性组织自动分类方法的发展。该数据集分为两部分(A 部分和 B 部分),A 部分包括 4 种类别(正常、良性、原位癌、浸润性癌)的 500 张 H&E 染色乳腺组织病理图像,其中 400 张用于训练,100 张用于测试,并由两位病理学专家标注;B 部分包含了 40 张包含上述 4 种类别的像素级别的标签的 WSI,其中 30 张用于训练,10 张用于测试。

(3)BI

BioImaging 2015 challenge(BI)^[64]数据集是一个 H&E 染色的乳腺癌亚型组织学图像数据集,放大度为 200 倍,包括 4 种类型的乳腺癌(正常、良性原位癌和浸润性癌)。它包含了 922 张图像,每张图像的类别由两名病理学家标注,其中不明确类别的样本被丢弃。

2)乳腺癌分级

(1)DataBiox

DataBiox^[65]是一个用于浸润性导管癌(Invasive Ductal Cancer,IDC)患者分级的数据集,它包含了 124 例 IDC 患者的 922 张组织病理显微镜图像。所有标本根据小管形成量、细胞核多形性程度和有丝分裂计数分为 3 级(I 级、II 级、III 级)。此外,每个样本包括 4 张不同放大倍数下的图像(4 倍,10 倍,20 倍和 40 倍)。

(2)BreakHis

BreaKHis^[66]是一个用于将乳腺癌病理图像分为恶性与良性两类样本的 HE 染色病理图像数据集。该数据集包含了 7 909 张从 82 位病人的病理图像中收集的 4 种不同放大倍数下的图像(分辨率为 40 倍,100 倍,200 倍和 400 倍),其中良性样本共计 2 480 张(来自 24 位病人,40 倍下 625 张,100 倍下 644 张,200 倍下 623 张,400 倍下 588 张,恶性样本共计 5 429 张,其中 40 倍下 1 370 张,100 倍下 2 437 张,200 倍下 1 390 张,400 倍下 1 820 张)。

5.2 常用工具

如前文所述,在图和图神经网络的构建中往往包含着诸多重复的工作(如图的卷积层、图像中的实体识别与特征提取等过程)。在最近的研究中,研究人员针对图神经网络的构建、病理图像中的实体识别、染色归一化及特征提取等处理流程设计了专门的工具库,以便研究人员快速实现病理图像的预处理、模型设计与训练。本小节将对近年研究中的此类工具进行简要概述。

1)DGL

Deep Graph Library(DGL)^[69]是构建图神经网络的开源框架,它被广泛应用于诸多图表示学习任务中,如药物的重用预测等。作为一种图神经网络的框架,DGL 的后端可以是 Pytorch 或 TensorFlow,这意味着 DGL 对研究人员或工程师是友好的。此外,DGL 的详细文档使得用户学习 DGL 的时间更短。

2)PyG

Pytorch Geometric(PyG)^[70]是图神经网络构建的另一个可选框架。与 DGL 类似,PyG 也是 gnn 的开源框架,已被用于许多现有的图神经网络的有关研究中。PyG 将经典的基于消息传递的图神经网络分为消息传递、特征聚合和节点特征更新 3 部分。消息传递指两个相连节点之间的消息传递方法;而特征聚合和更新则分别表示聚合邻居信息和更新自身表示的方式。这就意味着用户可以很容易地灵活建立自己的图神经网络模型。然而,PyG 的不足之处在于,它是建立在 Pytorch 框架之上的,这意味着它对使用 Tensorflow 框架的用户不够友好。

3)Histocartography

Histocartography^[71]是基于图神经网络的病理图像分析方法中的一个工具库。它包括了数个可用在从数据预处理到分析流程构建、可解释性分析的处理模块。在预处理方面,它可用于染色归一化、组织检测、核检测、特征提取和图构建。此外,在分析流程设计方面,模型中还包括几个经典的 GNN 层(如 GIN 和 PNA)。在模型的可解释性探究方面,它包括了图神经网络中已有的几个解释器,如 GRAPHGRAD-CAM^[55],GNNEXPLAINERS^[52]等。

表 5 基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析中的常用工具
Table 5 Common tools for breast cancer pathological image analysis based on graph neural network

工具类型	名称	引用
图神经网络	PyG	[32,39,49]
构建工具	DGL	[14]
基于图神经网络的病理图像分析工具	Histocartography	[14,39]

6 总结与讨论

6.1 挑战

基于图神经网络的病理图像分析方法在图的构建和模型构建两个方面的挑战。

1)图的构建

在图的构建中主要存在两个方面的挑战:(1)节点定义;(2)边的构建。

首先,对于节点的定义,细胞图是最具有可解释性的一种图构建方法,在此类图构建方法中,图中的节点是细胞或细胞簇,它假定了细胞间的相互作用关系是输入图像中最重要的信息,通过此种关系可以提取到与下游任务相关的信息,而在现有研究中这种方法的两个明显缺点就是细胞图丢弃了组织间的层次结构且在 WSI 中细胞的数量众多,导致图的规模较大,进而影响模型的计算效率。其次,如表 2 所列,patch 图是一种在乳腺癌病理图像分析中常用的图构建方法,该方法的优点在于简化了图像中的生物实体的识别过程,但是不同的组织结构具有不同的尺度,因此 patch 的大小和位置会是一个重要的超参数。在 patch 图的构建过程中,往往通过无监督的聚类算法将图像中的像素进行聚类,并将聚类得出的簇作为图中的节点。该方法避免了部分重要的组织区域中不包含细胞核的问题,但是这种方法同样无法保留图像中的不同

尺度的组织之间的关系,同时也需要仔细地根据组织的特点调整聚类的超参数。对于组织图而言,它通过无监督的超像素聚类算法避免了重要区域中不包含组织的问题和 patch 大小难以调整的问题,但是需要根据图像中的组织特点选取适当的无监督聚类算法来分割出不同的组织。而对于基于多种生物实体的图构建方法,图中包含了多种节点表示细胞、组织等,这种方法构建了细胞与组织之间的关系,但是代表细胞的节点仍在图中占据了重要的地位,因此也会存在节点数目过多的问题。故节点的定义对于下游任务而言仍是一个重要的选择,且当前也鲜少有研究提出可以同时解决上述问题的节点定义方式。

其次,在边的构建过程中,现有的方法大都基于一种先验的假设,即空间位置相邻的生物实体具有相似的功能,因此会依据空间位置的相邻关系构建节点之间的拓扑连接。而这种方法没有考虑到生物实体类型的差异,故可能会构建不恰当的连边,导致不同类型的实体具有较高的相似性。为解决此类问题,现有的少数工作^[39]尝试通过节点的特征构建节点间的边。但是在该领域中对此类方法的研究较少,且现有方法具有较大的时间复杂度。因此,在边的构建中如何能够兼顾空间位置、生物实体的属性及复杂度仍是未来研究中存在的一个挑战。

2)模型的构建

在模型的构建中主要包含了 3 个方面的挑战:(1)节点规模大;(2)图结构的异质性;(3)图级别特征的提取。

首先,病理图像的一个明显特征就是具有较大的尺度,因此对于现有相关工作中所有的节点定义方式而言,根据 GCNs 的定义,一个关键问题是邻接矩阵是图卷积运算中的一个参数。因此,在传统的 GCNs 中,必须将其复制到有限的 GPU 内存中^[72],计算的开销随着节点数目的增加会成指数增长。图中都包含了大量的节点,而基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析中大多工作都会将图像分类任务转换为图分类任务,因此所采用的图神经网络需要在短时间内提取到节点的特征。

其次,与常见的图学习任务类似,在构建的图中可能会存在多种不同的关系(如 HACT-Net 中就存在细胞-细胞、细胞-组织、组织-组织 3 种关系),因此会为图神经网络带来挑战。

最后,如前文所述,所设计的图神经网络的主要任务为图分类任务,这也是图学习领域中的一个具有挑战性的任务。文献^[73]总结了目前图分类任务所面临的挑战。

6.2 未来展望

虽然当前基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析方法在组织类型识别、生存预测、分级等常见的基础任务中表现出了良好的性能,但是在图的构建、节点特征提取、模型的构建方面仍然存在研究的空间。

首先,在图的构建中,现有工作中所构建的图包含了细胞、组织、patch,但是仍然缺乏对 3 种实体构建的网络对模型性能影响的研究,同时也仅有少部分工作关注了病理图像中的层次结构(如节点、细胞、组织、输入图像之间的关系)。另外,在图中边的构建中,大多数的研究选择以空间位置相邻或形态特征相似为依据,缺乏对现有先验知识的利用。而在此

类问题中,对图的结构进行学习或是一种解决方法,例如 Hou 等^[39]的工作中就引入了图学习模块,根据输入的特征构建出图中的边。但是,此类方法复杂度较高,对于节点数目较多的图仍需进行优化。因此,在未来的工作中,可以通过结合细胞的测序数据、图结构学习的方法更好地构建图。

其次,在节点特征的提取中,现有的方法大多采用预训练的 CNN 模型提取节点对应的实体周围的图块的特征向量作为节点的特征向量,而此类方法往往不是在医学图像数据集上进行预训练的,因此提取的实体的视觉特征未必是最优的。在最近的工作中,文献^[31]采用手工特征提取了细胞的形态、大小等形态特征,在兼顾空间距离的情况下构建图,结果表明基于此方法构建的图的分类模型具有更优的性能。而此类基于手工特征的方法较多依赖于相关领域的知识。因此,对于节点特征的提取问题而言,仍有优化的空间。

最后,从近年来对方法的研究中可以看出,现有研究针对图中多尺度信息利用不充分、空间上下文信息利用不充分、标注数据量缺乏及增强可解释性等问题进行了研究。而当前研究中鲜少有工作同时关注病理图像中多个尺度下的特征及构建的图中的多尺度特征,同时也鲜少有工作关注于池化过程中的信息损失。图分类任务作为图学习任务中的一种基础问题,目前已经得到较为深入的研究。虽然目前的方法已在该问题上取得了较好的效果,但是在图结构信息利用的充分程度、模型的泛化能力等方面仍有待提升^[73]。因此,对于图池化方面仍具有一定的研究空间。

6.3 结论

总的来说,近年来随着对图神经网络研究的不断深入,使得基于图神经网络的病理图像分析方法成为了数字病理图像的研究方向之一,为更好地利用原有病理图像中的信息提供了新的思路。现有的基于图神经网络的乳腺癌病理图像分析方法表明了图神经网络本身在增强模型预测结果可解释性、建模空间上下文、利用病理学家的先验知识方面的优势,同时还发现了通过病理图像构建的图可以富含不同尺度的信息,为下游任务性能的提升打下了基础。

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[2] LOIBL S, POORTMANS P, MORROW M, et al. Breast cancer [J]. The Lancet, 2021, 397(10286): 1750-1769.

[3] HOU L, SAMARAS D, KURC T M, et al. Patch-Based Convolutional Neural Network for Whole Slide Tissue Image Classification[C]// 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). Las Vegas, NV, USA: IEEE, 2016: 2424-2433.

[4] YAN R, REN F, WANG Z, et al. Breast cancer histopathological image classification using a hybrid deep neural network[J]. Methods, 2020, 173: 52-60.

[5] ZHAN Y, BIAN H, CHEN Y, et al. Breast Tumor Image Classification in Bright Challenge VIA Multiple Instance Learning and

- Deep Transformers[C]//2022 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging Challenges (ISBIC). Kolkata, India: IEEE,2022.
- [6] VASWANI A, SHAZEER N, PARMAR N, et al. Attention is All you Need[C]//Advances in Neural Information Processing Systems. Long Beach: Curran Associates, 2017.
- [7] LI F, YANG Y, WEI Y, et al. Deep learning-based predictive biomarker of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy from histological images in breast cancer[J]. Journal of Translational Medicine, 2021, 19(1): 348.
- [8] LOU X, ZHOU N, FENG L, et al. Deep Learning Model for Predicting the Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Locally Advanced Rectal Cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 807264.
- [9] HE K, ZHANG X, REN S, et al. Deep Residual Learning for Image Recognition[C]//Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. 2016: 770-778.
- [10] CHEN R J, CHEN C, LI Y, et al. Scaling Vision Transformers to Gigapixel Images via Hierarchical Self-Supervised Learning [C] // 2022 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). New Orleans, LA, USA: IEEE, 2022: 16123-16134.
- [11] DOSOVITSKIY A, BEYER L, KOLESNIKOV A, et al. An Image is Worth 16×16 Words: Transformers for Image Recognition at Scale[C]//International Conference on Learning Representations. 2021.
- [12] WAN S, GONG C, ZHONG P, et al. Hyperspectral Image Classification With Context-Aware Dynamic Graph Convolutional Network[J]. IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing, 2021, 59(1): 597-612.
- [13] JIAO L, CHEN J, LIU F, et al. Graph Representation Learning Meets Computer Vision: A Survey[J]. IEEE Transactions on Artificial Intelligence, 2022, 4(1): 1-22.
- [14] PATI P, JAUME G, FONCUBIERTA-RODRÍGUEZ A, et al. Hierarchical graph representations in digital pathology[J]. Medical Image Analysis, 2022, 75: 102264.
- [15] ZHANG J, HUA Z, YAN K, et al. Joint fully convolutional and graph convolutional networks for weakly-supervised segmentation of pathology images[J]. Medical Image Analysis, 2021, 73: 102183.
- [16] ZHENG Y, JIANG Z, SHI J, et al. Encoding histopathology whole slide images with location-aware graphs for diagnostically relevant regions retrieval[J]. Medical Image Analysis, 2022, 76: 102308.
- [17] GAO Z, LU Z, WANG J, et al. A Convolutional Neural Network and Graph Convolutional Network Based Framework for Classification of Breast Histopathological Images[J]. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2022, 26(7): 3163-3173.
- [18] CHEN R J, LU M Y, WANG J, et al. Pathomic Fusion: An Integrated Framework for Fusing Histopathology and Genomic Features for Cancer Diagnosis and Prognosis[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2022, 41(4): 757-770.
- [19] CHEN R J, LU M Y, SHABAN M, et al. Whole Slide Images are 2D Point Clouds: Context-Aware Survival Prediction Using Patch-Based Graph Convolutional Networks [C]//Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention-MICCAI 2021. Cham: Springer International Publishing, 2021: 339-349.
- [20] VELIČKOVIĆ P, CUCURULL G, CASANOVA A, et al. Graph Attention Networks[C]//International Conference on Learning Representations. Vancouver, 2018.
- [21] XU B B, CEN K Y, HUANG J J, et al. A Survey on Graph Convolutional Neural Network[J]. Chinese Journal of Computers, 2020, 43(5): 755-780.
- [22] YANG C, LIU Z, ZHAO D, et al. Network Representation Learning with Rich Text Information[C]//Proceedings of the 24th International Conference on Artificial Intelligence. 2015: 2111-2117.
- [23] PEROZZI B, AL-RFOU R, SKIENA S. DeepWalk: Online Learning of Social Representations[C]//Proceedings of the 20th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. 2014: 701-710.
- [24] CHAWLA N, WANG W. Accelerated Attributed Network Embedding[C]//Proceedings of the 2017 SIAM International Conference on Data Mining. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2017: 633-641.
- [25] GROVER A, LESKOVEC J. node2vec: Scalable Feature Learning for Networks. [C]//KDD: Proceedings. International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining. New York: Association for Computing Machinery, 2016: 855-864.
- [26] MIKOLOV T, CHEN K, CORRADO G, et al. Efficient Estimation of Word Representations in Vector Space[C]//International Conference on Learning Representations. 2013.
- [27] HAMILTON W, YING Z, LESKOVEC J. Inductive Representation Learning on Large Graphs[C]//Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems. 2017: 1025-1035.
- [28] ACHANTA R, SHAJI A, SMITH K, et al. SLIC Superpixels Compared to State-of-the-Art Superpixel Methods [J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2012, 34(11): 2274-2282.
- [29] BILGIN C, DEMIR C, NAGI C, et al. Cell-Graph Mining for Breast Tissue Modeling and Classification[C]//2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Lyon, France: IEEE, 2007: 5311-5314.
- [30] GRAHAM S, VU Q D, RAZA S E A, et al. Hover-Net: Simultaneous segmentation and classification of nuclei in multi-tissue histology images[J]. Medical Image Analysis, 2019, 58: 101563.
- [31] LU C, KOYUNCU C, CORREDOR G, et al. Feature-driven local cell graph (FLoK): New computational pathology-based descriptors for prognosis of lung cancer and HPV status of oropharyngeal cancers [J]. Medical Image Analysis, 2021, 68: 101903.
- [32] LU W, GRAHAM S, BILAL M, et al. Capturing Cellular Topology in Multi-Gigapixel Pathology Images[C]//2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops (CVPRW). Seattle, WA, USA: IEEE, 2020: 1049-1058.
- [33] MÜLLNER D. Modern hierarchical, agglomerative clustering al-

gorithms[J]. arXiv,1109.2378,2011.

[34] COMANICIU D,MEER P. Mean shift:a robust approach to-ward feature space analysis[J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence,2002,24(5):603-619.

[35] LEE Y,PARK J H,OH S,et al. Derivation of prognostic con-textual histopathological features from whole-slide images of tumours via graph deep learning[J]. Nature Biomedical Engi-neering,2022;1-15.

[36] ZHANG M,DONG B,LI Q. Ms-Gwnn;Multi-Scale Graph Wavelet Neural Network for Breast Cancer Diagnosis[C]//2022 IEEE 19th International Symposium on Biomedical Imaging(IS-BD). Kolkata,India;IEEE,2022;1-5.

[37] OZEN Y,AKSOY S,KOSEMEHMETOGLU K,et al. Self-Su-pervised Learning with Graph Neural Networks for Region of Interest Retrieval in Histopathology[C]//2020 25th Interna-tional Conference on Pattern Recognition(ICPR). Milan,Italy: IEEE,2021;6329-6334.

[38] CHEN Z,ZHANG J,CHE S,et al. Diagnose Like A Patholo-gist: Weakly-Supervised Pathologist-Tree Network for Slide-Level Immunohistochemical Scoring [J]. Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence,2021,35(1):47-54.

[39] HOU W,HUANG H,PENG Q,et al. Spatial-Hierarchical Graph Neural Network with Dynamic Structure Learning for Histological Image Classification[C]// Medical Image Compu-ting and Computer Assisted Intervention (MICCAI 2022). Cham:Springer Nature Switzerland,2022;181-191.

[40] KIPF T N,WELLING M. Semi-Supervised Classification with Graph Convolutional Networks[C]// International Conference on Learning Representations. Toulon,2017.

[41] XU K,HU W,LESKOVEC J,et al. How Powerful are Graph Neural Networks? [C]// International Conference on Learning Representations. 2019.

[42] ZHOU P,WU Z,WEN G,et al. Multi-scale graph classification with shared graph neural network[J]. World Wide Web,2023; 26(3):949-966.

[43] CAI L,JI S. A Multi-Scale Approach for Graph Link Prediction [C]//34TH AAAI Conference on Artificial Intelligence. 2020; 3308-3315.

[44] STENZINGER A,ALBER M,ALLGÄUER M,et al. Artificial intelligence and pathology: From principles to practice and fu-ture applications in histomorphology and molecular profiling [J]. Seminars in Cancer Biology,2022,84;129-143.

[45] KATHER J N,PEARSON A T,HALAMA N,et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from his-tology in gastrointestinal cancer[J]. Nature Medicine, 2019, 25(7):1054-1056.

[46] SHAO D,DAI Y,LI N,et al. Artificial intelligence in clinical re-search of cancers[J]. Briefings in Bioinformatics,2022,23(1): bbab523.

[47] ROY A G,REN J,AZIZI S,et al. Does Your Dermatology Clas-sifier Know What It Doesn’t Know? Detecting the Long-Tail of Unseen Conditions [J]. Medical Image Analysis, 2022, 75: 102274-102292.

[48] CHEN T,KORNBLITH S,NOROUZI M,et al. A Simple Framework for Contrastive Learning of Visual Representations [C]//International Conference on Machine Learning. 2020.

[49] BACCIU D,ERRICA F,MICHELI A,et al. A Gentle Introduc-tion to Deep Learning for Graphs[J]. Neural Networks,2020, 129;203-221.

[50] YING Z,YOU J,MORRIS C,et al. Hierarchical Graph Repre-sentation Learning with Differentiable Pooling[C]// Interna-tional Conference on Neural Information Processing Systems. New York;Curran Associates,2018;4805-4815.

[51] MORRIS C,RITZERT M,FEY M,et al. Weisfeiler and Leman Go Neural: Higher-Order Graph Neural Networks[C]// Pro-ceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence. Ha-waii,2019;4602-4609.

[52] ZHOU B,KHOSLA A,LAPEDRIZA A,et al. Learning Deep Features for Discriminative Localization[C]//2016 IEEE Con-ference on Computer Vision and Pattern Recognition(CVPR). Las Vegas,NV,USA;IEEE,2016;2921-2929.

[53] LIU Z,LI J,SHEN Z,et al. Learning Efficient Convolutional Networks through Network Slimming[C]//2017 IEEE Interna-tional Conference on Computer Vision (ICCV). Venice; IEEE, 2017;2755-2763.

[54] ACS B,RANTALAINEN M,HARTMAN J. Artificial intelli-gence as the next step towards precision pathology[J]. Journal of Internal Medicine,2020,288(1):62-81.

[55] SINGH A,SENGUPTA S,LAKSHMINARAYANAN V. Ex-plainable Deep Learning Models in Medical Image Analysis[J]. Journal of Imaging,2020,6(6):52-70.

[56] JAUME G,PATI P,BOZORGTABAR B,et al. Quantifying Ex-plainers of Graph Neural Networks in Computational Pathology [C]// Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. Nashville,2021;8106-8116.

[57] JAUME G,PATI P,FONCUBIERTA-RODRIGUEZ A,et al. Towards Explainable Graph Representations in Digital Pathol-ogy[J]. arXiv:2007.00311,2020.

[58] YING Z,BOURGEOIS D,YOU J,et al. GNNExplainer: Gener-ating Explanations for Graph Neural Networks[C]// Advances in Neural Information Processing Systems. 2019;9240-9251.

[59] SCHWARZENBERG R,HÜBNER M,HARBECKE D,et al. Layerwise Relevance Visualization in Convolutional Text Graph Classifiers[C]// Proceedings of the Thirteenth Workshop on Graph-Based Methods for Natural Language Processing. 2019; 58-62.

[60] POPE P E,KOLOURI S,ROSTAMI M,et al. Explainability Methods for Graph Convolutional Neural Networks[C]//2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recog-nition (CVPR). Long Beach, CA, USA: IEEE, 2019; 10764-10773.

[61] CHATTOPADHAY A,SARKAR A,HOWLADER P,et al. Grad-CAM++: Generalized Gradient-Based Visual Explana-tions for Deep Convolutional Networks[C]//2018 IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision(WACV). Lake Tahoe,NV;IEEE,2018;839-847.

[62] BRANCATI N,ANNICIELLO A M,PATI P,et al. BRACS: A Dataset for BReAst Carcinoma Subtyping in H&E Histology

Images[J]. Database,2021,2022(2022):baac093.

[63] ARESTA G,BACH:Grand challenge on breast cancer histology images[J]. Medical Image Analysis,2019,56:122-139.

[64] ARAÚJO T,ARESTA G,CASTRO E,et al. Classification of breast cancer histology images using Convolutional Neural Networks[J]. PLOS ONE,2017,12(6):e0177544.

[65] BOLHASANI H,AMJADI E,TABATABAEIAN M,et al. A histopathological image dataset for grading breast invasive ductal carcinomas[J]. Informatics in Medicine Unlocked,2020,19:100341.

[66] SPANHOL F A,OLIVEIRA L S,PETITJEAN C,et al. A Dataset for Breast Cancer Histopathological Image Classification[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering,2016,63(7):1455-1462.

[67] CLARK K,VENDT B,SMITH K,et al. The Cancer Imaging Archive(TCIA): Maintaining and Operating a Public Information Repository[J]. Journal of Digital Imaging,2013,26(6):1045-1057.

[68] THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature,2012,490(7418):61-70.

[69] WANG M,ZHENG D,YE Z,et al. Deep Graph Library:A Graph-Centric, Highly-Performant Package for Graph Neural Networks[J]. arXiv:1909.01315,2019.

[70] FEY M,LENSEN J E. Fast Graph Representation Learning with PyTorch Geometric[J]. arXiv:1903.02428,2019.

[71] JAUME G,PATI P,ANKLIN V,et al. HistoCartography:A Toolkit for Graph Analytics in Digital Pathology[C]// Proceedings of the MICCAI Workshop on Computational Pathology. PMLR,2021:117-128.

[72] WU Z,PAN S,CHEN F,et al. A Comprehensive Survey on Graph Neural Networks[J]. IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems,2021,32(1):4-24.

[73] WANG Z H,SHEN H W,CAO Q,et al. Survey on Graph Classification[J]. Journal of Software,2022,33(1):171-192.



CHEN Sishuo, born in 1999, postgraduate. His main research interests include computational pathology and graph neural network.



LIU Xiyang, born in 1970, Ph.D, professor, Ph.D supervisor, is a member of CCF(No. 12354S). His main research interests include clinical application of high-performance medical image analysis, computational pathology, and clinical decision support in complex and uncertain conditions.

(责任编辑:喻黎)