

病理组学在结直肠癌诊疗中的应用进展

武宾^{1,2}, 张尊庶^{1,2}, 方圆³, 黄陈^{1,2,3*}

¹安徽医科大学附属滁州医院胃肠外科, 安徽滁州 239001; ²滁州市公济胃肠肿瘤研究所, 安徽滁州 239001; ³上海交通大学医学院附属第一人民医院胃肠外科, 上海 200080

[中图分类号] R735.3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1020.2025.0925

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 武宾,张尊庶,方圆等.病理组学在结直肠癌诊疗中的应用进展[J].解放军医学杂志,DOI:.

[收稿日期] 2025-05-26 [录用日期] 2025-07-14 [上线日期] 2025-09-25

[摘要] 结直肠癌(CRC)的发病率逐年增高,病理活检是诊断CRC的金标准。随着CRC发病人数不断增加,病理医师数量相对不足,可能对诊断效率和准确率带来影响。随着计算机技术的快速发展,以自主性、智能性、适应性、交互性、自动化为主要特点的人工智能(AI)技术已逐渐应用于各个行业。病理组学将AI相关技术应用于病理学诊断,在保持诊断准确性的前提下,不仅能发掘出肉眼所无法看到的众多有价值的病理学特征,还可提高医务人员在诊疗过程中的效率。虽然目前尚存在缺乏高质量数据集、行业标准尚未统一等挑战,但病理组学在CRC诊疗领域仍具有广阔的应用前景,有望与影像组学为代表的其他组学相结合,为CRC患者提供更为精确的诊断和预后判断,从而指导临床治疗。

[关键词] 结直肠癌;病理组学;人工智能;诊断;预后评估

Advances in application of pathomics in the diagnosis and treatment of colorectal cancer

Wu Bin^{1,2}, Zhang Zun-Shu^{1,2}, Fang Yuan³, Huang Chen^{1,2,3*}

¹Department of Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University, Chuzhou, Anhui 239001, China

²Chuzhou Gongji Gastrointestinal Cancer Institute, Chuzhou, Anhui 239001, China

³Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

*Corresponding author, E-mail: richard-hc@hotmail.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82472921, 82072662)

[Abstract] The incidence of colorectal cancer (CRC) has been increasing annually, with pathological biopsy remaining the gold standard for diagnosis of CRC. However, the escalating number of cases has substantially amplified the workload of pathologists, raising concerns about potential declines in diagnostic accuracy. With the rapid advancement of computer technologies, artificial intelligence (AI) defined by its autonomy, intelligence, adaptability, interactivity, and automation, has gradually permeated diverse industries. In the medical field, pathomics, which applies AI-driven technologies to pathological diagnostics, not only preserves diagnostic precision but also reveals subtle pathological features imperceptible to the human eye, while enhancing healthcare professionals' efficiency. Despite these advancements, challenges such as insufficient high-quality datasets and the absence of standardized protocols hinder widespread implementation. Nevertheless, pathomics demonstrates significant potential in CRC management, by integrating with other omics approaches, particularly radiomics. This synergy could ultimately guide therapeutic decisions, monitor treatment responses, and improve clinical outcomes.

[Key words] colorectal cancer; pathomics; artificial intelligence; diagnosis; prognostic assessment

据最新统计数据显示,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国乃至全球范围内癌症相关死亡的主要原因之一^[1-2]。目前肠镜下病理组织活检是诊断CRC的金标准,病理科医师在显微镜下人工观察

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82472921, 82072662)

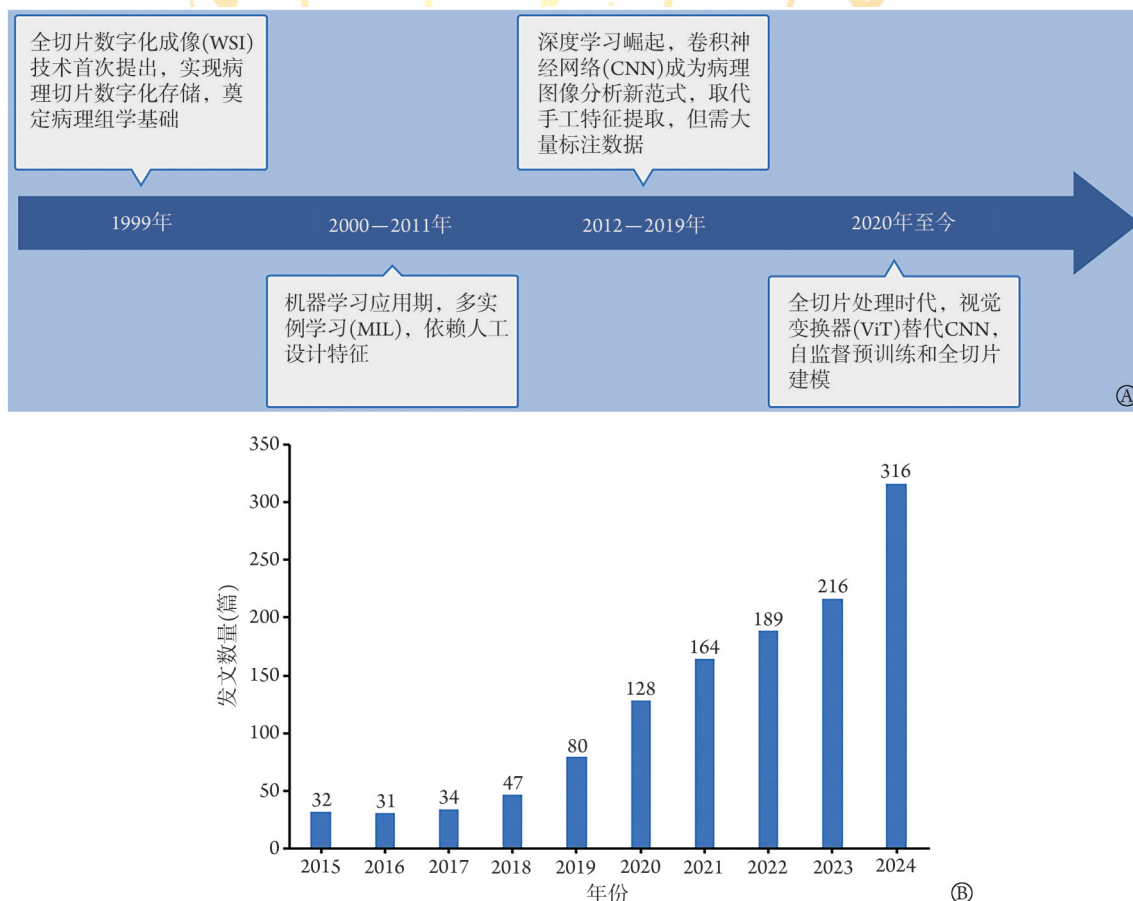
[作者简介] 武宾,硕士研究生,主要从事病理组学在结直肠癌临床应用方面的研究

[通信作者] 黄陈, E-mail: richard-hc@hotmail.com

和评估病理切片仍是诊断CRC的主要方式。但随着肿瘤分子分型、肿瘤微环境(TME)等新型病理学特征相关研究的不断深入,以及患者对于精准医疗的强烈需求,都对传统的病理诊断模式提出了挑战。近年来,随着人工智能(artificial intelligence, AI)技术的不断发展,通过机器学习、深度学习技术提取并分析数字病理切片中海量的病理学特征,由此衍生出组学范畴内的一个新兴分支——病理组学。机器学习、深度学习的不断发展使得病理组学能够辅助病理学诊断,尤其是肿瘤的图像诊断,可提供超越人类视觉极限的分析能力^[3]。与传统病理学相比,病理组学在提高疾病诊断的准确性、效率及促进精准医学发展等方面具有明显优势。病理组学作为一种新兴技术,可整合组织形态学、分子生物学及AI分析,正在重塑肿瘤的诊断与治疗模式,目前已在乳腺癌、结直肠癌、肾癌等肿瘤的诊疗中展示出显著优势^[4-6]。本文就目前国内外病理组学在CRC中的应用现状进行总结,并分析病理组学的优势与面临的挑战及机遇。

1 病理组学的基本步骤及优势

1.1 基本步骤 病理组学是当前CRC领域研究热度较高的方向。在PubMed数据库中,以“人工智能”“病理学”“CRC”等关键词检索近10年的相关研究,可以发现近5年(2020—2024年)相关文献发表数量明显多于过去5年(2015—2019年),表明随着相关技术的不断发展^[7-8],病理组学在CRC诊疗中的应用逐渐引起学者的广泛关注。病理组学技术发展的时间轴及相关发文数量变化详见图1。目前,病理组学的基本工作流程包括数字化图像获取、数据集构建、数据标注、数据预处理、构建模型、模型的训练与验证等6个步骤^[9-10]。其中,数字化图像获取指的是使用扫描仪将病理切片转化为全切片数字化成像(whole slide image, WSI)。这一步是病理组学的基础,可为后续分析提供必要的技术支持。构建数据集的关键在于从海量切片中筛选出具有代表性的样本,这是模型开发和验证的基石。筛选过程中需综合考量切片的来源、外观特征及病理诊断等多维度因素,以确保样本的多样性,使其能够涵盖模型构建和测



A. 病理组学技术的发展时间轴; B. PubMed检索近10年病理组学在CRC中应用结果的柱状图

图1 病理组学技术的发展与近10年病理组学在结直肠癌(CRC)研究中发文数量的变化

Fig. 1 The development of pathomics technology and the change in the number of papers published by pathomics in colorectal cancer (CRC) in the past 10 years

试阶段可能遇到的各种情况。数据标注则是依据具体任务需求,邀请病理学专家对切片进行审查并标出感兴趣区域。例如,在开发肿瘤检测模型时,需标注出肿瘤区域;而在开发肿瘤间质检测模型时,则需标注出肿瘤间质区域。常用的注释工具包括 QuPath^[11]、Pair 等。数据预处理阶段主要完成医学数据标准化处理,如格式标准化,即将各医疗机构特有的数据格式(如 DICOM、KFB 格式)转换为可跨平

台分析的通用格式(如 SVS 格式);质量控制如剔除低质量切片(如组织折叠、染色不均的病理图像),确保输入数据的可靠性^[12-14]。模型构建是基于选定的特征,构建机器学习或深度学习模型,用于病理组学的分类或回归分析。最后一步为模型的训练与验证,即首先利用训练数据集来训练模型,随后通过验证数据集或测试数据集来检验模型的效果及其对新数据的适应能力。病理组学的工作流程见图 2。

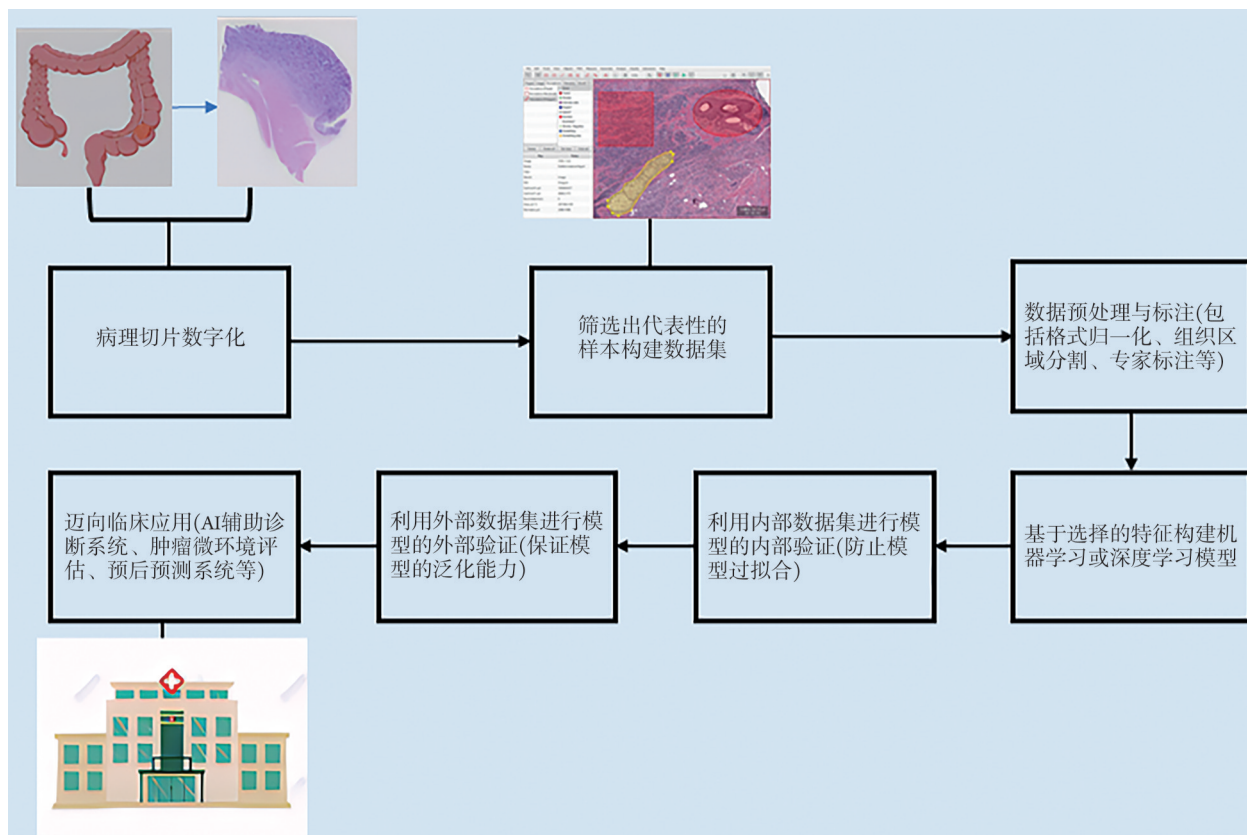


图2 病理组学工作流程

Fig.2 Pathomics working flow chart

1.2 与传统病理对比的优势 在技术手段方面,传统病理依赖病理医师在光学显微镜下对组织切片进行基于形态学特征的主观判断,判读结果的正确与否与病理医师的经验积累密切相关。而病理组学则通过结合数字切片扫描技术和AI算法,对高清数字图像进行高通量的特征分析。相比之下,病理组学更加客观、标准。此外,传统病理所制备的切片难以长期保存、运输,也难以满足远程诊断的需求。数字化切片支持多尺度浏览,功能等效于光学显微镜。有研究对病理医师在光学显微镜与全扫描切片两种不同方式下作出的诊断结果进行比较,涉及的样本包含多种组织器官及标本类型。结果显示,两种诊断方式的结论并无明显不同,而且数字病理切片更便于保存、传输和远程诊断^[15-16]。

在诊断效率方面,传统病理高度依赖病理医师的专业技能,但成熟的病理医师培养周期长(通常需要10年以上),医疗资源不足的地区易形成诊断瓶颈。病理组学的自动化流程可减少对人工经验的依赖,初级病理医师即可完成切片扫描和算法运行。此外,病理组学可批量处理数百张数字切片,显著提高了诊断效率。

在重复性方面,传统病理学分析的主观性较强,不同医师对同一切片的评估可能存在差异。病理组学的统一算法模型使其分析的结果具有高度的可重复性。同时,随着对肿瘤研究的不断深入,TME、肿瘤出芽、微卫星不稳定性等新型病理学特征不断被发现^[17-20]。基于这些特征,起源于同一部位的肿瘤可进一步细分为不同亚型,各亚型在侵袭程度、

最佳临床干预策略及患者预后等方面可能表现出明显的差异。这些新型病理学特征的发现显著推动了精准医学的发展。传统病理在面对这些复杂且细微的新型病理学特征时,主要通过肉眼对其进行定性或半定量的观察,难以满足精准医学的需要^[21]。而病理组学能够将人类的专业知识与经验进行量化建模,从而助力病理医师达成精准、客观且可重复的诊断目标。另外,病理组学模型的应用范围不再局限于诊断环节,还能应对疗效和预后预测等较为复杂的医学问题,进而有力地推动精准医学的持续进步^[22]。

2 病理组学在CRC中的应用

2.1 CRC的诊断 AI对病理图像的高敏感性使其能够精确地辨认并分析组织样本的形态特征,并进行分类和量化,从而协助医师进行精确和高效的病理学诊断^[23-24]。在CRC中,腺体的形态、结构和增殖状况是分级的关键标准^[25]。因此,多项研究专注于在CRC病理图像中识别和分割腺体,进而实现癌灶的检测和分级^[26-27]。一项研究提出了交互式学习与多通道注意力机制(interactive learning and multi-channel attention mechanism, IL-MCAM)框架,其包含多个深度学习模型,可将CRC组织病理图像分为正常组织、息肉、低级别瘤变和高级别瘤变等类别。研究者在自有数据集中进行内部验证实验,在HENCT-CRC-100K数据集中进行外部验证实验,结果表明该框架分类准确率分别达98.98%和99.77%^[28]。另一项研究介绍了一种基于深度卷积神经网络(CNN)和加权总变分正则化的方法,用于结直肠组织病理切片中腺体的良恶性分类。在两个来自Warwick-QU数据集的测试集中,研究者展示了该方法的分类性能,结果表明该方法实现了98%和95%的组织分类准确率^[29]。病理组学亦可识别CRC的分子亚型。如一项研究开发了名为imCMS的深度学习模型,可识别CRC分子亚型(CMS)^[30]。该模型在癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)测试集中的曲线下面积(AUC)为0.84,在GRAMPIAN测试集中的AUC为0.85,性能优异,表明该模型可识别肉眼无法观察到的CRC分子亚型,且突破RNA测序的成本限制,为临床提供了高效的分子分层工具。Wang等^[31]利用来自中国、美国和德国多中心的9631例CRC患者的14 680张WSI开发并验证了Inception-v3的深度学习模型,用于CRC亚型分类。该模型在外部验证集中的AUC为0.9983,优于以往其他文献的AI模型(0.792~0.994)。在另一外部验证集中,与6名病理医师比较,该模型的诊断准确率为98.06%,AUC为0.9883,均超过病理医师的平均水平(0.9714

和0.9695),提示该模型能够成为CRC筛查的强大辅助工具^[31]。

2.2 CRC治疗方案的指导 多学科诊疗(MDT)是目前对肿瘤患者诊疗的核心模式。传统MDT依赖主观的病理评估和分散的分子检测数据,难以全面解析复杂的肿瘤生物学行为。而病理组学通过对WSI的全方位、智能化分析,可为MDT提供量化的、客观的、多维度的病理学特征,减少主观分歧,优化治疗方案的选择,从而显著提高MDT决策的科学性与精准性。来自韩国的研究团队利用400例T₁期CRC患者内镜下切除活检的WSI开发了一个深度学习模型,用来预测早期CRC患者的淋巴结转移情况,从而指导下一步治疗^[32]。在测试集中,该模型的AUC为0.764,明显高于仅参考临床信息(0.367)、仅参考传统病理报告(0.429)和结合临床信息和传统病理报告(0.462)的方法。在不漏诊任何淋巴结转移患者的前提下,该模型比使用现行指南减少了15.1%的不必要的外科手术^[32]。传统MDT一直存在术后辅助化疗过度或不足的挑战。一项研究开发了名为DoMore-v1-CRC的深度学习模型,通过智能分析WSI来预测CRC根治术后患者的预后^[33]。该模型结合传统病理报告构成新的临床决策系统,可更加精准地预测Ⅱ/Ⅲ期CRC患者术后的死亡风险。在1075例患者构成的外部验证集中,新系统识别出的低风险患者数是现有指南系统的3倍多;同时,新系统识别出的低风险患者的预后(3年生存率为97.2%)并不比指南定义的低风险组(3年生存率为96.4%)差^[33]。因此,病理组学模型可协助医师识别出更多预后良好的患者,让他们可安全地避免不必要的化疗。

病理组学对微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)状态的高效识别,有助于肿瘤治疗方案的制定。MSI是指由于DNA错配修复系统功能出现缺陷,致使微卫星序列在DNA复制时发生错误积累的现象。MSI现象在某些类型的癌症中较为常见,尤其是在CRC、子宫内膜癌和胃癌中^[34]。在CRC中,MSI检测既是林奇综合征的初步筛查方法,又在Ⅱ期CRC患者的预后评估及辅助化疗效果预测方面发挥着关键作用^[35]。一项研究利用斯坦福大学医学中心的100张WSI开发出名为MSINet的深度学习模型,并在内部数据集和外部TCGA数据集中进行验证,结果显示,MSINet在内部数据集中的AUC达0.931,在外部数据集中达0.779,且敏感度和阴性预测值(NPV)均优于5位经验丰富的胃肠病理学家^[36]。该模型的高NPV(93.7%)表明其可作为自动筛查工具,节省大量劳动和成本^[36]。来自法国和德国的研究团队开发了一个名为MSIntuit的深度学习模型,用以预筛查CRC患者的MSI状态^[37]。该模型已通过体外诊断欧

盟符合性认证(CE-IVD),具备在临床中部署的合法资质。该研究团队利用600例CRC患者的大型外部队列对MSIntuit进行临床盲法验证,结果显示该模型在MPATH-DP200队列中的敏感度为0.98, NPV为0.99, 特异度为0.46;在MPATH-UFS队列中敏感度为0.96, NPV为0.98, 特异度为0.47。作为预筛查工具,MSIntuit可排除近50%的非MSI人群,且可正确分类超过96%的MSI患者,与目前的金标准方法(92%~95%)相当。表明MSIntuit可作为预筛查工具,减轻临床实践中的MSI检测负担,早期排除非MSI患者^[37]。

2.3 CRC的预后评估 病理组学在CRC的预后评估中具有广泛的应用潜力,有助于提高预后预测的准确性,从而改善治疗结果、优化医疗资源使用、提高患者生活质量。而TME的具体情况与患者的预后紧密相关。TME是由肿瘤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞、细胞外基质,以及多种酶分子、细胞因子、趋化因子等组成的复杂生态系统^[17]。而肿瘤间质则是TME的重要组成部分,肿瘤间质与实质的相互作用与肿瘤的发展密切相关。

肿瘤免疫微环境是肿瘤间质的重要组成部分。通过病理组学能够更有效且精准地评估CRC的肿瘤免疫微环境,在提高CRC诊断效率和提供预后指导方面具有巨大的潜力。一研究团队开发出名为SimPathAI的软件,该软件结合多个病理组学模型,用于将CRC患者分为4种具有不同TME特征的免疫亚型,分别为C1(增殖亚型)、C2(免疫抑制亚型)、C3(免疫排斥亚型)、C4(免疫调节亚型)。进一步利用2196例公共数据集样本进行验证,结果显示4种亚型间的差异明显,且对应不同的预后和不同的治疗方案^[38]。

肿瘤间质比(tumor-stroma ratio, TSR)即肿瘤组织中癌细胞与间质成分的比例,最初由Mesker定义[计算公式: $TSR(\%) = (\text{肿瘤间质区域的面积} / \text{整个肿瘤区域的面积}) \times 100\%$],并强调其在CRC药物选择及预后评估中的重要性^[39]。研究发现,在多种癌症如CRC、乳腺癌、食管癌、宫颈癌和非小细胞肺癌中,TSR是肿瘤预后的独立影响因素,肿瘤间质丰富的患者预后通常更差^[40]。笔者团队基于1539例CRC患者的多中心数据,开发了一种基于MATLAB的快速多动态灰度图像阈值算法(TSR-cad),用于自动量化TSR。研究结果显示TSR-high与较差的总体生存率(OS)明显相关,且多因素分析结果表明TSR是一个独立的预后因素^[41]。与病理医师手动评估(TSR-manual)相比,TSR-cad具有更高的一致性和预测效能。该算法显著提高了TSR评估的准确率和可

重复性,有望成为CRC患者预后预测和临床决策的辅助工具^[41]。

目前,临床上对CRC患者的预后预测主要依赖于TNM分期。病理组学通过对新型病理学特征的智能化识别可辅助TNM分期,提供更精准的预后预测。三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)是位于非典型淋巴器官部位的异位淋巴组织,在慢性炎症环境下形成,如感染、移植物排斥反应、自身免疫性疾病和癌症等,其组成和组织结构类似于次级淋巴器官。但与次级淋巴器官不同,TLS并非形成于胚胎发育期间,而是在非淋巴组织中响应局部炎症而形成的^[42]。TLS与多种癌症类型的良好预后有关^[43-44]。一项研究使用MoticEasyScan Infinity和Motic DSAssistant软件来评估HE染色切片中的TLS和TSR,并开发了一个整合TSR、TLS密度和TNM分期的预后预测模型,该模型在训练集[包含114例非转移性CRC(nmCRC)患者]中的C指数为0.863,在外部验证集(包含60例nmCRC患者)中为0.857,明显高于单用TNM分期的预后预测模型(0.773和0.764),表明该模型区分患者预后的能力更强^[45]。

3 目前病理组学所面临的挑战

3.1 缺乏高质量的数据集 目前病理组学仍缺乏高质量的数据集,尽管一些公开的医学图像数据集,如TCGA数据集、HunCRC数据集等^[46-47]提供了CRC及其他众多肿瘤的多模态数字病理图像。相较于自然图像数据集,医学图像数据集规模较小,多样性不足。为了达到最优性能,深度学习模型需依托于大规模且精确标注的图像数据进行训练。然而目前缺乏足够庞大和高质量的训练集,这限制了算法性能的提升。针对该问题,全球各研究机构之间应多交流合作,为病理组学技术提供更多数量与种类的优质开源数据集,以推动其不断地发展。

3.2 缺乏统一的行业标准 从肿瘤病灶被手术切除到转化为全扫描切片图像,需经过一系列复杂的步骤。不统一的染色试剂及不同的扫描仪器可对最终的数字切片产生影响。有研究显示,不同日期染色的同一组织成像时存在较大差异^[48],切片的数字化过程中也可能产生色彩偏差^[49]。缺乏统一的标准致使数字病理图像的质量参差不齐。AI算法在计算机领域主要通过从数字病理图像中提取灰度、纹理、颜色等特征来发挥作用,而图像的质量是影响AI分析结果准确性的重要因素。质量高的数字病理图像依赖于高水平的病理切片染色工艺和可靠的数字切片扫描设备,但目前尚未建立起一套统一的数字病理图像质量控制标准。

3.3 伦理问题 病理组学在推动精准医学发展的同

时, 面临着一系列亟待解决的伦理问题。首先, 数据隐私保护问题日益突出, 传统的数据匿名方法难以应对现代数据挖掘技术, 需要采用更先进的隐私计算保护技术。其次, 由于目前研究数据普遍存在多用途性和长期保存性, 必须发展动态知情同意机制。此外, AI算法的“黑箱”特性可能导致诊断的偏差, 这就要求开发可解释的AI系统。最后, 现有的伦理审查机制需要从静态评估转向全过程动态监管, 以适应病理组学研究的快速发展。要解决上述这些挑战, 需要技术创新、制度完善和国际合作三管齐下, 构建既能推动医学进步又能保障伦理安全的病理组学研究体系。

4 总结与展望

中国直肠癌在CRC中的占比明显高于欧美国家^[1], 相关研究需引起重视。病理活检是诊断肿瘤的金标准, 但同时不断发展的影像学技术也对肿瘤的诊断、分期、治疗起到越来越重要的作用。在临床实践中, 医师通常结合两者对肿瘤患者进行诊断和治疗。影像组学(Radiomics)是一种新兴的医学图像分析技术, 在肿瘤诊断和疗效预测等方面的有效性和准确性已被证实^[50-51]。一项研究开发了一种基于高分辨率T₂加权成像的无创性影像组学模型(MR-TSR), 用于评估局部晚期直肠癌患者的TSR。在测试集中, 该模型的AUC为0.77, 准确率为69.8%, 敏感度为88.9%, 特异度为65.9%, 明显优于其他模型, 表明该模型能够为局部晚期直肠癌患者提供更好的预后预测^[52]。Yao等^[53]利用来自3个中心的467例直肠癌患者的临床资料、WSI、影像数据构建了多种模型, 用来预测直肠癌患者的MSI状态。其中整合临床资料、病理组学、影像组学的列线图模型的AUC为0.974, 准确率为89.2%, 明显高于其他模型, 这为临床治疗策略的优化提供了可靠的依据。一项关于局部晚期直肠癌治疗的研究开发了一个名为RAPIDS的AI模型, 用于预测患者对新辅助放化疗的病理完全反应(pCR)^[54]。RAPIDS模型通过整合治疗前的MRI和HE染色切片的影像组学和病理组学特征来构建, 使用机器学习筛选出与pCR明显相关的特征, 并通过支持向量机方法训练模型。在前瞻性多中心验证研究中, RAPIDS模型的AUC为0.812, 敏感度为88.8%, 特异度为74.0%, 明显优于单模态模型。该结果表明, RAPIDS模型能够可靠地识别可达到pCR的患者, 辅助优化治疗决策, 避免过度治疗, 并具有较高的准确性和泛化能力。

空间转录组学可在保留组织切片中细胞原始空间位置信息的前提下, 高通量地测量整个转录组的情况。空间转录组学与病理组学的结合, 构成了形

态-功能-空间的多维度数据分析模型, 在TME分析、疾病机制探索等领域展现出了显著优势。一项研究开发了一个名为GIST的框架, 该框架整合了病理组学和空间转录组学, 在细胞类型识别、空间域检测和基因表达分析等方面表现卓越; 在肺癌数据集中, GIST框架的聚类准确性远超其他方法, 能更精准地检测肿瘤相关基因; 在乳腺癌和CRC数据集中, GIST框架同样出色, 不仅能更准确地识别空间区域和细胞类型, 还显著增强了对关键基因表达检测的能力^[55]。

代谢组学是系统研究生物体内所有小分子代谢物的学科, 这些代谢物是基因表达和环境相互作用的最终产物。目前, 许多新兴的研究都在寻找血液、尿液、粪便中特异性改变的代谢物, 以作为无创CRC筛查或早期诊断的工具。结直肠原发肿瘤的位置与其预后密切相关, 通常右半结肠癌的预后较差。有研究通过整合代谢组学、基因组学、肠道微生物组学的多组学分析, 揭示了左右半CRC之间代谢组、基因组、肠道微生物组方面存在的明显差异, 提出了可能通过靶向肠道微生物组-宿主相互作用来治疗CRC的新办法^[56]。目前, 在各大文献检索网站上未检索到病理组学与代谢组学和左右半结肠癌相关的文献, 提示病理组学在上述两方面的研究较少, 未来应对该领域给予重视。

病理组学是病理切片数字化技术与AI技术的结合, 是病理学不断发展的产物, 推动着病理学从定性向定量、从主观向客观方向发展。病理组学能够从海量数字化病理图像中, 客观地、定量地提取肉眼难以察觉的高通量病理学特征, 协助医师在诊疗过程中提高工作效率和可重复性。这有效减少了不同医院、不同病理医师之间的主观判断差异, 推动CRC病理诊断(如分型、分级、分期等)向标准化和精准化发展, 进而推动CRC的规范性诊疗。病理组学对CRC MSI状态的精确早期筛查, 可减少筛查成本, 有助于指导临床治疗。病理组学在CRC的诊断、治疗和预后预测中应用广泛。虽然存在缺乏高质量数据集、行业标准不统一、信息安全等亟需解决的问题, 但病理组学在CRC诊疗领域应用潜力较大, 未来有望与影像组学、基因组学等其他新兴组学相结合, 从而提升CRC诊疗的准确性与高效性。

【参考文献】

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.

- [3] Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): e253-e261.
- [4] Jasti J, Zhong H, Panwar V, *et al*. Histopathology based AI model predicts anti-angiogenic therapy response in renal cancer clinical trial[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2610.
- [5] Boehm KM, El Nahhas OSM, Marra A, *et al*. Multimodal histopathologic models stratify hormone receptor-positive early breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2106.
- [6] Liu B, Polack M, Coudray N, *et al*. Self-supervised learning reveals clinically relevant histomorphological patterns for therapeutic strategies in colon cancer[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2328.
- [7] 杨鑫, 章真. 基于深度学习的人工智能在数字病理学中的进展[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(2): 151-155.
- [8] Aggarwal A, Bharadwaj S, Corredor G, *et al*. Artificial intelligence in digital pathology - time for a reality check[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(4): 283-291.
- [9] Wong ANN, He Z, Leung KL, *et al*. Current developments of artificial intelligence in digital pathology and its future clinical applications in gastrointestinal cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3780.
- [10] Hosseini MS, Bejnordi BE, Trinh VQ, *et al*. Computational pathology: a survey review and the way forward[J]. *J Pathol Inform*, 2024, 15: 100357.
- [11] Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, *et al*. QuPath: open source software for digital pathology image analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16878.
- [12] Khened M, Kori A, Rajkumar H, *et al*. A generalized deep learning framework for whole-slide image segmentation and analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11579.
- [13] Smith B, Hermesen M, Lesser E, *et al*. Developing image analysis pipelines of whole-slide images: pre- and post-processing[J]. *J Clin Transl Sci*, 2020, 5(1): e38.
- [14] Wodzinski M, Marini N, Atzori M, *et al*. RegWSI: whole slide image registration using combined deep feature- and intensity-based methods: winner of the ACROBAT 2023 challenge[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024, 250: 108187.
- [15] Mukhopadhyay S, Feldman MD, Abels E, *et al*. Whole slide imaging versus microscopy for primary diagnosis in surgical pathology: a multicenter blinded randomized noninferiority study of 1992 cases (pivotal study)[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(1): 39-52.
- [16] Hanna MG, Reuter VE, Hameed MR, *et al*. Whole slide imaging equivalency and efficiency study: experience at a large academic center[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(7): 916-928.
- [17] Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(16): R921-R925.
- [18] 吴勇金, 薛天慧, 颜兵. 肿瘤生长形式和肿瘤出芽对I—III期结直肠癌患者预后的判断价值[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(6): 708-714.
- [19] Luo YH, Yan ZC, Liu JY, *et al*. Association of tumor budding with clinicopathological features and prognostic value in stage III—IV colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(2): 158-169.
- [20] Ambrosini M, Manca P, Nasca V, *et al*. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(6): 385-407.
- [21] 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.
- [22] 顾松, 鲁浩达, 谢嘉伟, 等. 计算病理及其对精准医学的价值[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(8): 851-855.
- [23] Yu G, Sun K, Xu C, *et al*. Accurate recognition of colorectal cancer with semi-supervised deep learning on pathological images[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6311.
- [24] Baxi V, Edwards R, Montalto M, *et al*. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice[J]. *Mod Pathol*, 2022, 35(1): 23-32.
- [25] Sirinukunwattana K, Pluim JPW, Chen H, *et al*. Gland segmentation in colon histology images: the glas challenge contest[J]. *Med Image Anal*, 2017, 35: 489-502.
- [26] Graham S, Chen H, Gamper J, *et al*. MILD-Net: minimal information loss dilated network for gland instance segmentation in colon histology images[J]. *Med Image Anal*, 2019, 52: 199-211.
- [27] Rathore S, Iftikhar MA, Chaddad A, *et al*. Segmentation and grade prediction of colon cancer digital pathology images across multiple institutions[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1700.
- [28] Chen H, Li C, Li X, *et al*. IL-MCAM: an interactive learning and multi-channel attention mechanism-based weakly supervised colorectal histopathology image classification approach[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 143: 105265.
- [29] Kainz P, Pfeiffer M, Urschler M. Segmentation and classification of colon glands with deep convolutional neural networks and total variation regularization[J]. *PeerJ*, 2017, 5: e3874.
- [30] Sirinukunwattana K, Domingo E, Richman SD, *et al*. Image-based consensus molecular subtype (imCMS) classification of colorectal cancer using deep learning[J]. *Gut*, 2021, 70(3): 544-554.
- [31] Wang KS, Yu G, Xu C, *et al*. Accurate diagnosis of colorectal cancer based on histopathology images using artificial intelligence[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 76.
- [32] Song JH, Hong Y, Kim ER, *et al*. Utility of artificial intelligence with deep learning of hematoxylin and eosin-stained whole slide images to predict lymph node metastasis in T₁ colorectal cancer using endoscopically resected specimens; prediction of lymph node metastasis in T₁ colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(9): 654-666.
- [33] Kleppe A, Skrede OJ, De Raedt S, *et al*. A clinical decision support system optimising adjuvant chemotherapy for colorectal cancers by integrating deep learning and pathological staging markers: a development and validation study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(9): 1221-1232.
- [34] Li K, Luo H, Huang L, *et al*. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 16.
- [35] 袁瑛. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J]. *实用肿瘤杂志*, 2019, 34(5): 381-389.
- [36] Yamashita R, Long J, Longacre T, *et al*. Deep learning model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer: a diagnostic study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 132-141.
- [37] Saillard C, Dubois R, Tchita O, *et al*. Validation of MSIIntuit as an AI-based pre-screening tool for MSI detection from colorectal cancer histology slides[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6695.
- [38] Wu X, Yan H, Qiu M, *et al*. Comprehensive characterization of tumor microenvironment in colorectal cancer via molecular analysis[J]. *Elife*, 2023, 12: e86032.
- [39] Mesker WE, Junggeburst JM, Szuhai K, *et al*. The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival compared to lymph node status and tumor stage[J]. *Cell Oncol*,

- 2007, 29(5): 387-398.
- [40] 蔡贤磊, 吴健, 郑树森. 肿瘤间质比对肿瘤预后的评价作用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(4): 284-287.
- [41] Li T, Yu Z, Yang Y, *et al.* Rapid multi-dynamic algorithm for gray image analysis of the stroma percentage on colorectal cancer[J]. J Cancer, 2021, 12(15): 4561-4573.
- [42] Jacquelot N, Tellier J, Nutt SI, *et al.* Tertiary lymphoid structures and B lymphocytes in cancer prognosis and response to immunotherapies[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1900508.
- [43] Tokunaga R, Nakagawa S, Sakamoto Y, *et al.* 12-Chemokine signature, a predictor of tumor recurrence in colorectal cancer[J]. Int J Cancer, 2020, 147(2): 532-541.
- [44] Liu X, Tsang JYS, Hlaing T, *et al.* Distinct tertiary lymphoid structure associations and their prognostic relevance in HER2 positive and negative breast cancers[J]. Oncologist, 2017, 22(11): 1316-1324.
- [45] Wang Q, Shen X, An R, *et al.* Peritumoral tertiary lymphoid structure and tumor stroma percentage predict the prognosis of patients with non-metastatic colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 962056.
- [46] Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, *et al.* The Cancer Genome Atlas pan-cancer analysis project[J]. Nat Genet, 2013, 45(10): 1113-1120.
- [47] Pataki B, Olar A, Ribli D, *et al.* HunCRC: annotated pathological slides to enhance deep learning applications in colorectal cancer screening[J]. Sci Data, 2022, 9(1): 370.
- [48] Shrestha P, Hulsken B. Color accuracy and reproducibility in whole slide imaging scanners[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2014, 1(2): 027501.
- [49] Clarke E L, Treanor D. Colour in digital pathology: a review[J]. Histopathology, 2017, 70(2): 153-163.
- [50] Alvarez-Jimenez C, Sandino AA, Prasanna P, *et al.* Identifying cross-scale associations between radiomic and pathomic signatures of non-small cell lung cancer subtypes: preliminary results[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3663.
- [51] Shao L, Liu Z, Feng L, *et al.* Multiparametric MRI and whole slide image-based pretreatment prediction of pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a multicenter radiopathomic study[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(11): 4296-4306.
- [52] Cai C, Hu T, Rong Z, *et al.* Prognostic prediction value of the clinical-radiomics tumour-stroma ratio in locally advanced rectal cancer[J]. Eur J Radiol, 2024, 170: 111254.
- [53] Yao X, Deng S, Han X, *et al.* Deep learning algorithm-based MRI radiomics and pathomics for predicting microsatellite instability status in rectal cancer: a multicenter study[J]. Acad Radiol, 2025, 32(4): 1934-1945.
- [54] Feng L, Liu Z, Li C, *et al.* Development and validation of a radiopathomics model to predict pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a multicentre observational study[J]. Lancet Digit Health, 2022, 4(1): e8-e17.
- [55] Ge Y, Leng J, Tang Z, *et al.* Deep learning-enabled integration of histology and transcriptomics for tissue spatial profile analysis[J]. Research (Wash D C), 2025, 8: 0568.
- [56] Liang L, Kong C, Li J, *et al.* Distinct microbes, metabolites, and the host genome define the multi-omics profiles in right-sided and left-sided colon cancer[J]. Microbiome, 2024, 12(1): 274.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®