

# 人工智能在头颈部鳞状细胞癌淋巴结转移的病理研究进展

谢玉林, 雷大鹏

山东大学齐鲁医院 耳鼻咽喉科/国家卫生健康委员会耳鼻咽喉科学重点实验室, 山东 济南 250012

**摘要:**人工智能 (artificial intelligence, AI) 在医学领域发展迅速, 广泛应用于疾病的诊断及预后评价。头颈癌是全球常见恶性肿瘤之一, 其中大部分为鳞状细胞癌, 头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 颈部淋巴结转移是重要的预后因素, 能否准确评估颈部淋巴结转移情况影响临床决策。目前许多研究已开发出预测 HNSCC 颈部淋巴结转移的模型, 但不同模型构建时应用的临床、病理参数不同, 如何更全面地分析 HNSCC 患者的临床、病理数据, 并建立更精准预测模型是未来的发展方向。本文通过阐述 AI 在病理方面的研究进展以及在 HNSCC 中的研究现状, 对于如何运用 AI 有效地评估 HNSCC 淋巴结转移、建立更精确有效的深度学习算法展开了深入的思考与展望, 从而不断提升 HNSCC 的诊疗水平。

**关键词:**人工智能; 头颈鳞癌; 淋巴结转移

中图分类号: R739.63

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)03-0124-06

**引用格式:**谢玉林, 雷大鹏. 人工智能在头颈部鳞状细胞癌淋巴结转移的病理研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(3): 124-129. XIE Yulin, LEI Dapeng. Advances in the pathological study of artificial intelligence in the lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(3): 124-129.

## Advances in the pathological study of artificial intelligence in the lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma

XIE Yulin, LEI Dapeng

Department of Otorhinolaryngology, Qilu Hospital of Shandong University/National Health Commission Key Laboratory of Otorhinolaryngology (Shandong University), Jinan 250012, Shandong, China

**Abstract:** Artificial intelligence (AI) has developed rapidly in the field of medicine and is widely used in the diagnosis and prognosis evaluation of diseases. Head and neck cancer is one of the most common malignant tumors in the world, most of which are squamous cell carcinoma. Cervical lymph node metastasis of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is an important prognostic factor. The accuracy of the assessment of cervical lymph node metastasis is highly dependent on clinical diagnosis and treatment. At present, many studies have been conducted to develop models that can be used to predict cervical lymph node metastasis of HNSCC, and different clinical and pathological parameters were used in these predictive models. In order to progress development, we need to determine the optimum method to analyze the clinical and pathological data of HNSCC patients in a more comprehensive manner, as well as establish a prediction model with better precision. In this paper, we describe the progress of AI in the field of pathology and discuss the current status of its use in HNSCC research. Additionally, we have conducted an in-depth consideration and prospect on building an accurate and efficient AI prediction model for HNSCC lymph node metastasis to continuously improve the diagnosis and treatment of HNSCC.

**Key words:** Artificial Intelligence; Head and neck squamous cell carcinoma; Lymph node metastasis

人工智能 (artificial intelligence, AI) 已经渗透影响着医学领域发展<sup>[1-2]</sup>。人工智能的概念出现在 20 世纪 50 年代, 艾伦·图灵博士将这个概念描述为“计算机和智能”<sup>[3]</sup>。以深度学习为代表的各类算法在计算机视觉、自然语言处理、语音识别等方面

中表现出出色的性能<sup>[4]</sup>, AI 的引入促进了数字病理学的产生, 包括基于 AI 的数字化图像检测、分割、诊断和分析方法<sup>[5]</sup>。深度学习提供了在更深层次上探索病理图像的机会, 在数字化全切片扫描成像 (whole slide imaging, WSI) 的检测、分割、配准、处

理和分类应用广泛<sup>[6]</sup>。

头颈部肿瘤类型复杂,解剖位置特殊,包含了舌、口腔、咽、喉等多个部位,现已成为全世界最常见的肿瘤之一,其中鳞状细胞癌约占头颈部恶性肿瘤的 90%<sup>[7-8]</sup>。据报告,2020 年头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的全球发病人数近 90 万,死亡人数约 45 万<sup>[7]</sup>。随着 AI 技术的不断成熟,AI 已经在 HNSCC 的诊治及预后分析中有了实质性的进展<sup>[9-10]</sup>。颈部淋巴结转移是 HNSCC 患者独立的不良预后因素<sup>[11-12]</sup>,准确诊断淋巴结转移状态是 HNSCC 分期分级、指导临床决策和治疗管理的重要环节<sup>[13]</sup>。应用 AI 评估 HNSCC 淋巴结转移也必然成为未来的发展方向。

## 1 AI 概述

AI 是一个总称,包含了计算机模仿或在某种程度上超过人类智能的方法<sup>[14]</sup>。机器学习是 AI 的一个子领域,它应用统计方法来优化特定任务的模型,而不依赖于人为定义的规则或参数。深度学习是机器学习的一个子集,通常有一个输入层(图像数

据),一个隐藏层(一个深度模型常有多个隐藏层)和一个输出层(预测结果)。与传统的机器学习相比,深度学习能容纳更丰富的语义信息,具有更好的性能,且不依赖特征处理,减少了人为设计特征的不完备性。目前,监督学习在医学领域的 AI 应用中占据主导地位。监督学习要求训练数据具有明确标签(如临床分类、患者结果或像素级图像注释等),在病理图像处理流程中(见图 1),病理学家需要对数字化 WSI 进行耗时的手动注释,以提供标签来训练模型,例如定义 WSI 中癌与非癌组织。然而,研究表明若训练数据集足够大,WSI 级别的标签(例如是否存在癌组织)可能足以训练高性能的深度学习模型<sup>[15]</sup>,这种方式被称为弱监督学习。然而,目前病理研究中存在大量没有标签的数据,创建大型注释数据集是一个耗时费力的过程。与之相比,无监督学习可以在少量甚至无学习目标类别信息的情况下,通过大量样本数据分析来识别和确定目标之间潜在的模式<sup>[16]</sup>。与监督学习相比,无监督学习更接近人类智力,在病理研究中展现出巨大的发展潜力,有望加速实现自主病理图像分析<sup>[17]</sup>。

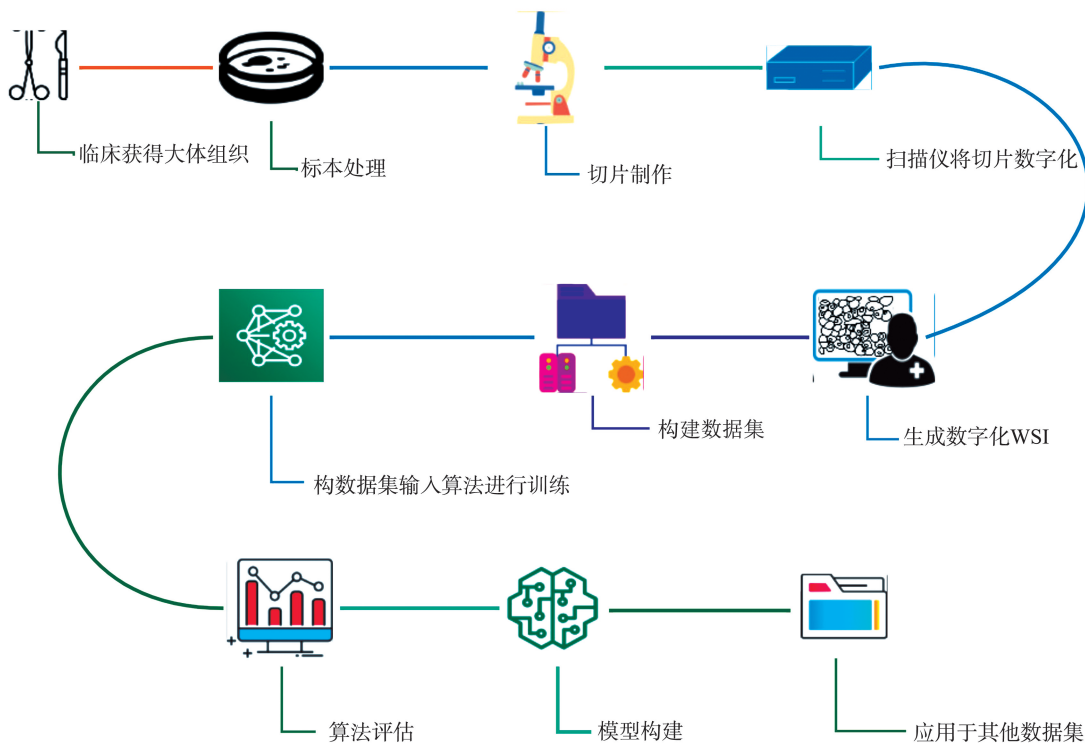


图 1 AI 应用于病理流程图  
Figure 1 The process of AI in pathology

## 2 AI 在 HNSCC 的研究现状

HNSCC 常用的影像学检查主要有 CT、MRI、超声等技术,在 HNSCC 的检出、诊断、疗效评估及随

访中发挥着重要作用<sup>[18-20]</sup>。目前,AI 在 HNSCC 影像中的应用已经取得了一定的成果。在治疗前通过影像学组对肿瘤分期进行可靠评估,有助于指导治疗方案的选择并降低复发率和不良事件发生率。

Wang 等<sup>[21]</sup>使用影像组学结合机器学习创建了局部晚期喉癌的 T 分期预测模型,并通过 AUC 评估模型的性能,结果示放射科医生的报告与 T 分期预测模型相结合预测性能最佳,AUC 为 0.892 (95% CI: 0.811~0.974)。Ren 等<sup>[22]</sup>将 85 例 HNSCC 患者的 MRI 作为训练集,运用 AI 模型提取图像特征,验证了 MRI 影像组学特征可以区分 I~II 期和 III~IV 期 HNSCC。在预后疗效评价方面,某些研究表明,影像组学模型也能起到一定的作用。Dasgupta 等<sup>[23]</sup>收集了 51 例淋巴结转移阳性 HNSCC 患者的术前超声,其中基于 KNN 算法构建的模型取得了最佳性能,AUC 为 0.74,这项初步研究表明,基于超声的影像组学一定程度上可以预测淋巴结转移阳性 HNSCC 的复发率。

相较于影像组学的发展,AI 在病理图像的应用起步较晚,苏木精-伊红 (hematoxylineosin, HE) 染色组织图像是深度学习最常用的病理图像。对于口腔鳞状细胞癌,使用深度学习从病理图像中学习组织学差异,可以根据其对细胞类型和肿瘤等级的区分进行疾病诊断。为了对口腔中的细胞类型进行分类,Folmsbee 等<sup>[24]</sup>使用主动学习来训练和提高 CNN 分类器的性能,以从 6 种不同类型的非肿瘤成分(基质、淋巴细胞、黏膜、角蛋白珠、血液和脂肪)中区分癌细胞,准确率达到 96.37%。除了诊断目的外,深度学习结合应用生存分析的统计方法可以进行预后评估。Shaban 等<sup>[25]</sup>基于口腔鳞状细胞癌组织病理图像构建的卷积神经网络分类器可用于生存预测,平均准确率为 80%,模型通过检测肿瘤浸润淋巴细胞的情况来实现这一目标。

### 3 AI 应用于 HNSCC 淋巴结转移的重要性及病理研究进展

#### 3.1 重要性及必要性

AI 在医学领域的应用尚处于早期发展阶段,主要聚焦于医学图像辅助诊断、医学大数据采集以及生物标志物与基因检测<sup>[26]</sup>。随着计算机技术的发展和更多先进算法的出现,AI 将更广泛的应用于疾病监测与健康管理和疾病诊疗与预后评估。HNSCC 颈部淋巴结转移,作为影响预后的重要因素,同样也是决定临床治疗决策的重要因素。HNSCC 的诊断通常在 HE 染色的常规组织病理学检查的基础上做出。然而,人工病理评估是一项耗时耗力的主观任务<sup>[27]</sup>。特别是微转移(0.2~2.0 mm 之间)和孤立的癌细胞簇(<0.2 mm)可能会被忽略和遗漏<sup>[28]</sup>。对

于低分化或基底样癌,可能需要免疫组织化学检查以确认上皮起源<sup>[29]</sup>。免疫组化可以提高人工评估的准确性,但是,由于实验室技术和成本,大多数 HNSCC 淋巴结切片仅经过 HE 染色,而没有免疫组织化学检测。因此,基于 AI 建立客观、准确、高效的评估方法对患者的治疗策略和预后评估至关重要,并且在一定程度上可以为患者节省医疗费用。

#### 3.2 研究现状及进展

目前基于 AI 的肿瘤转移淋巴结病理预测模型在多种肿瘤研究中取得了一定的成果。在肿瘤检测方面,Bejnordi 等<sup>[27]</sup>介绍的卡梅里昂 16 和 Bandi 等<sup>[28]</sup>介绍的卡梅里昂 17 挑战赛中,参赛团队使用 AI 算法从 HE 染色的乳腺癌淋巴结的 WSI 中检测肿瘤转移,某些深度学习模型甚至表现出与经验丰富的病理学家相近或更好的诊断性能。Chuang 等<sup>[30]</sup>使用结直肠癌区域淋巴结的 WSI,只运用 WSI 级标签(阳性或阴性切片)进行模型训练,训练、验证和测试集分别包括 1 963、219 和 1 000 张切片,得到的模型在识别肿瘤宏观转移与微观转移方面表现优秀,AUC 分别为 0.999 3 和 0.995 6。这表明即使没有精确的标签注释,只要训练数据足够多,弱监督的算法模型依旧有着不俗的表现。在预后分析方面,Wang 等<sup>[31]</sup>构建了一个深度学习模型,用于分析胃癌淋巴结 WSI 以识别正常淋巴结区域和肿瘤区域,同时分析了肿瘤面积 T 与转移淋巴结(metastatic lymph nodes, MLN)面积比 T/MLN。该模型的肿瘤检测性能与经验丰富的病理学家相当,而且他们证明了 T/MLN 是一种可解释的独立预后因素。这些发现表明,AI 不仅可以帮助病理学家检测转移的淋巴结,还可以帮助肿瘤学家探索新的预后因素,特别是那些难以手动计算的因素。

HNSCC 作为一种发生于鼻腔、鼻窦、鼻咽、口腔、口咽、喉部和下咽等上呼吸道黏膜上皮的恶性肿瘤,该区域淋巴引流较为丰富,淋巴结转移是 HNSCC 的一个显著特征。研究报道,与无转移的患者相比,有颈部淋巴结转移的患者 5 年生存率降低<sup>[32]</sup>。因此,准确诊断颈部转移淋巴结对改善患者预后至关重要。Tang 等<sup>[33]</sup>训练了一个二阶段深度学习算法模型,以分析 85 张 HNSCC 淋巴结 WSI 中的转移状态。诊断模型在 21 张淋巴结转移图像和 29 张无淋巴结转移图像的测试集中进行测试,模型的整体准确度、敏感度和特异度分别达到 86.0%、100% 和 75.9%。该研究构建的模型减少了假阳性识别率并保持了高灵敏度,但存在着一定的局限性,训练样本量少且为单中心研究,模型的泛化性还需

要在多机构及更大的数据集中验证。当前,相较于其他肿瘤,应用 AI 在 HNSCC 淋巴结转移的病理研究较为稀少,这可能与可获得数据集数量较少有关。

### 3.3 局限性和展望

从目前的研究情况来看,AI 在 HNSCC 影像学诊断和病理图像分析领域进行了一定的应用,但作为一项新技术,真正走向临床实践还有很长的路要走。其局限性在于:①AI 在前期模型构建阶段对于训练集数据的数量及质量要求较高。在病理图像研究方面,往往需要有经验的高年资病理医师对其进行注释,耗费时间长。尽管某些研究已经成功地使用弱监督学习的技术显著减轻了注释的负担,该技术依赖于更容易生成的标签(例如切片有无癌转移),但这些方法通常需要大量的样本数据来克服缺乏精确注释这一问题<sup>[34-35]</sup>。②高质量的临床研究数据对病理 AI 的临床应用至关重要,但目前在 HNSCC 领域针对病理 AI 模型临床应用性能的前瞻性、随机性、多中心研究较为缺乏。病理作为肿瘤诊断的“金标准”,必须具有极高的敏感度和准确度,可靠的临床验证数据的缺乏极大的限制了 AI 在病理诊断中的应用<sup>[36]</sup>。③病理诊断的标准化目前虽不是 AI 领域广泛讨论的问题,但毫无疑问,这是一个关键问题<sup>[37]</sup>。目前大多数病理 AI 模型基于 HE 染色的 WSI 开发,但 WSI 尚未标准化,病理切片的质量在制作过程中受到多种因素影响,不同品牌或型号的图像扫描仪扫描的图像也存在差异,基于某一医疗机构病理图像开发的 AI 难以识别其他医疗机构的病理图像,并作出准确的诊断<sup>[38]</sup>。④AI 应用中存在一个问题称为“黑箱”问题,即对于 AI 模型做出的决策,应该如何解释和理解。因为这些算法的预测机制通常无法解释,因此很难预测它们的运行模式,也很难制定协议来对其进行有效性分析,这带来了监管的挑战性,同时在向患者解释诊断时也可能产生各种各样的问题。为了解决该问题,可解释的深度学习<sup>[39]</sup>方法<sup>[39]</sup>是一个比较火热的研究领域,各种可解释的深度学习模型已经出现<sup>[40]</sup>,该问题仅得到了部分解决。可解释性在计算机科学和工程领域被广泛研究,其中 AI 算法仅用于解决一般的问题<sup>[41]</sup>,但目前,没有解决方案可以充分解决病理学方面的应用。

目前 AI 在 HNSCC 病理研究已经初步显示了在预测淋巴结转移中的优势,但这些研究仅能预测二分类,即有或无淋巴结转移,无法区分孤立性肿瘤细胞、微转移和宏转移等,临床应用精度不够。建立精准、完善的 HNSCC 淋巴结转移预测模型仍然还

在探索中。在不断发展的数字病理学领域,可能会经历以下几个阶段,最终实现 AI 在临床的病理学应用:①通过生物标志物证明 AI 病理模型的可靠性,该生物标志物要具备传统病理学的临床实用性,例如,PD-L1(已证明在一系列肿瘤类型中具有临床实用性)表达<sup>[42-44]</sup>。AI 模型的输出结果可以与传统病理学数据和临床结果进行比较。这一阶段,病理学家仍为决策主导,判读效率得到了提高。②将 AI 模型的输出结果作为新型生物标志物用于临床辅助诊断,目的是证明其临床效用。这一阶段需要开发基于 AI 的软件,用于前瞻性临床试验,以评估所选的生物标志物对于疾病诊断是否有帮助。③通过构建大量数据训练后的 AI 模型,以预测患者治疗反应并仅通过 WSI 便可以对患者进行风险分层<sup>[45]</sup>。

HNSCC 淋巴结转移不仅决定着患者的手术方式,同时也是预后的重要因素,准确预测 HNSCC 患者的淋巴结转移情况,建立淋巴结转移风险预测模型,可以辅助临床医生制定疾病的治疗方案,评估患者预后,有着较好的应用前景。

## 4 总结

AI 作为一种新的理念已经成为医学领域的一个重要组成部分,不仅用于组织学形态判断,还可整合免疫表型、基因分型和临床相关信息,得出一个具有综合信息的诊断,为患者提供预后预测和精准的药物指导<sup>[46]</sup>。尽管目前来看,尚存在一些不足,但其作为一种辅助诊断工具,与传统病理学相比,一方面可以更加快速准确地执行常规重复的诊断任务,缓解病理医生的工作压力;另一方面可以发现肉眼不易识别的图像细节,提供更多与患者基因和预后相关的信息。当前,应用于 HNSCC 淋巴结转移的 AI 模型契合了 AI 在病理领域的应用,为 AI 应用于 HNSCC 患者辅助临床诊断及预后评价方面提供了新的思路。在未来的研究中可能还会结合影像组学、蛋白质组学、基因组学等多模态预测结果,辅助临床医生制定更完善的治疗方案,从而改善患者的生活质量。

## 参考文献:

- [1] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks [J]. *Nature*, 2017, 542(7639): 115-118. doi:10.1038/nature21056
- [2] Kong XY, Gong S, Su LJ, et al. Automatic detection of acromegaly from facial photographs using machine learning methods[J]. *EBioMedicine*, 2018, 27: 94-102. doi:

- 10.1016/j.ebiom.2017.12.015
- [3] Copeland BJ. The essential turing: the ideas that gave birth to the computer age[M]. Oxford: Clarendon Press, 2004
- [4] Cheng N, Ren Y, Zhou J, et al. Deep learning-based classification of hepatocellular nodular lesions on whole-slide histopathologic images[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(7): 1948-1961.e7. doi:10.1053/j.gastro.2022.02.025
- [5] 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. doi:10.1038/s41571-019-0252-y
- [6] Janowczyk A, Madabhushi A. Deep learning for digital pathology image analysis: a comprehensive tutorial with selected use cases[J]. *J Pathol Inform*, 2016, 7: 29. doi:10.4103/2153-3539.186902
- [7] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660
- [8] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1749-1768. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996
- [9] Das DK, Bose S, Maiti AK, et al. Automatic identification of clinically relevant regions from oral tissue histological images for oral squamous cell carcinoma diagnosis[J]. *Tissue Cell*, 2018, 53: 111-119. doi:10.1016/j.tice.2018.06.004
- [10] Lu C, Lewis JS Jr, Dupont WD, et al. An oral cavity squamous cell carcinoma quantitative histomorphometric-based image classifier of nuclear morphology can risk stratify patients for disease-specific survival[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(12): 1655-1665. doi:10.1038/modpathol.2017.98
- [11] Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Am J Surg*, 1994, 168(5): 494-498. doi:10.1016/S0002-9610(05)80109-6
- [12] Roberts TJ, Colevas AD, Hara W, et al. Number of positive nodes is superior to the lymph node ratio and American Joint Committee on Cancer N staging for the prognosis of surgically treated head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Cancer*, 2016, 122(9): 1388-1397. doi:10.1002/cncr.29932
- [13] Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 122-137. doi:10.3322/caac.21389
- [14] Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine[J]. *Metabolism*, 2017, 69S: S36-S40. doi:10.1016/j.metabol.2017.01.011
- [15] 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. doi:10.1038/s41591-019-0508-1
- [16] McAlpine ED, Michelow P, Celik T. The utility of unsupervised machine learning in anatomic pathology[J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 157(1): 5-14. doi:10.1093/ajcp/aqab085
- [17] Roohi A, Faust K, Djuric U, et al. Unsupervised machine learning in pathology: the next frontier[J]. *Surg Pathol Clin*, 2020, 13(2): 349-358. doi:10.1016/j.path.2020.01.002
- [18] 姜凡, 陈庆, 赵强, 等. 高频超声与喉镜、CT 在喉癌中的应用探讨[J]. *临床医学影像杂志*, 1996, 7(4): 239-240  
 JIANG Fan, CHEN Qing, ZHAO Qiang, et al. Application of high frequency ultrasound, laryngoscope and CT in laryngeal cancer[J]. *Journal of China Clinic Medical Imaging*, 1996, 7(4): 239-240
- [19] 刘彬, 宫凤玲, 孙川, 等. CT 平扫与对比增强扫描对下咽癌的诊断价值及对下咽癌侵犯周围结构的影像表现分析[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(3): 398-400. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.03.016  
 LIU Bin, GONG Fengling, SUN Chuan, et al. Analysis of the application value of plain CT scan and contrast-enhanced scan in the diagnosis of hypopharyngeal carcinoma and clinical manifestation of its adjacent structure[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2018, 33(3): 398-400. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2018.03.016
- [20] 陈东彦, 钱晔, 魏东敏, 等. 高频超声诊断下咽鳞癌淋巴结转移的临床研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(5): 18-23. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.180  
 CHEN Dongyan, QIAN Ye, WEI Dongmin, et al. Clinical value of high-frequency ultrasound in the diagnosis of lymph node metastasis in hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(5): 18-23. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.180
- [21] Wang F, Zhang B, Wu XJ, et al. Radiomic nomogram improves preoperative T category accuracy in locally advanced laryngeal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1064. doi:10.3389/fonc.2019.01064
- [22] Ren JL, Tian J, Yuan Y, et al. Magnetic resonance ima-

- ging based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I - II and III - IV head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 106: 1-6. doi:10.1016/j.ejrad.2018.07.002
- [23] Dasgupta A, Fatima K, DiCenzo D, et al. Quantitative ultrasound radiomics in predicting recurrence for patients with node-positive head-neck squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(8): 2579-2589. doi:10.1002/cam4.3634
- [24] Folmsbee J, Liu X, Brandwein-Weber M. Active deep learning: improved training efficiency of convolutional neural networks for tissue classification in oral cavity cancer[J]. 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018), 2018; 770-773. doi: 10.1109/ISBI.2018.8363686
- [25] Shaban M, Khurram SA, Fraz MM, et al. A novel digital score for abundance of tumour infiltrating lymphocytes predicts disease free survival in oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13341. doi:10.1038/s41598-019-49710-z
- [26] 丁妍, 韩梦雪, 刘月平. AI 辅助预估乳腺癌淋巴结转移的研究现状及前景[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(2): 162-165. doi:10.12182/20210360102
- DING Yan, HAN Mengxue, LIU Yueping. AI-assisted prediction of lymph node metastasis of breast cancer: current and prospective research[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2021, 52(2): 162-165. doi:10.12182/20210360102
- [27] Bejnordi BE, Veta M, van Diest PJ, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer[J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199-2210. doi: 10.1001/jama.2017.14585
- [28] Bandi P, Geessink O, Manson Q, et al. From detection of individual metastases to classification of lymph node status at the patient level: the CAMELYON17 challenge [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019, 38(2): 550-560. doi:10.1109/TMI.2018.2867350
- [29] Johnson DE, Burtneis B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92. doi:10.1038/s41572-020-00224-3
- [30] Chuang WY, Chen CC, Yu WH, et al. Identification of nodal micrometastasis in colorectal cancer using deep learning on annotation-free whole-slide images[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(10): 1901-1911. doi: 10.1038/s41379-021-00838-2
- [31] Wang XD, Chen Y, Gao YS, et al. Predicting gastric cancer outcome from resected lymph node histopathology images using deep learning[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1637. doi:10.1038/s41467-021-21674-7
- [32] Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, René Leemans C. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: x173-x177. doi: 10.1093/annonc/mds299
- [33] Tang HS, Li G, Liu C, et al. Diagnosis of lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma using deep learning[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2022, 7(1): 161-169. doi:10.1002/lio2.742
- [34] 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*, 2018, 8(1): 17343. doi:10.1038/s41598-018-35501-5
- [35] Qu H, Wu P, Huang Q, et al. Weakly supervised deep nuclei segmentation using partial points annotation in histopathology images[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39(11): 3655-3666. doi: 10.1109/TMI.2020.3002244
- [36] Chang HY, Jung CK, Woo JI, et al. Artificial intelligence in pathology[J]. *J Pathol Transl Med*, 2019, 53(1): 1-12. doi:10.4132/jptm.2018.12.16
- [37] Mahmood H, Shaban M, Rajpoot N, et al. Artificial Intelligence-based methods in head and neck cancer diagnosis: an overview[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(12): 1934-1940. doi:10.1038/s41416-021-01386-x
- [38] Go H. Digital pathology and artificial intelligence applications in pathology[J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2022, 10(2): 76-82. doi:10.14791/btrt.2021.0032
- [39] Sultan AS, Elgharib MA, Tavares T, et al. The use of artificial intelligence, machine learning and deep learning in oncologic histopathology[J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(9): 849-856. doi:10.1111/jop.13042
- [40] Levy J, Haudenschild C, Barwick C, et al. Topological feature extraction and visualization of whole slide images using graph neural networks[J]. *Pac Symp Biocomput*, 2021, 26: 285-296. doi:10.1101/2020.07.03.187237
- [41] Gupta R, Srivastava D, Sahu M, et al. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery [J]. *Mol Divers*, 2021, 25(3): 1315-1360. doi:10.1007/s11030-021-10217-3
- [42] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615
- [43] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909-1920. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4