



孙颖, 教授, 主任医师, 博士生导师, 华南恶性肿瘤防治全国重点实验室独立PI。孙颖教授致力于鼻咽癌人工智能大数据和精准治疗研究, 首创人工智能(AI)辅助鼻咽癌精准放射治疗新技术, 大幅提升放疗同质化水平和工作效率; 首次实现AI赋能的鼻咽癌在线自适应放疗, 21分钟在线修正放疗实施误差, 引领下一代精准放疗的发展。近5年以通信作者(含共同)/第一作者在医学顶尖刊物上发表论文49篇, 包括 *N Engl J Med*、*Lancet*、*BMJ*、*JAMA*、*Nat Med*、*Cancer Cell*、*J Clin Oncol*、*Mol Cancer*、*Cancer Commun*等, 入选2024全球前2%顶尖科学家“年度科学影响力排行榜”, 研究成果入选2024“中国生命科学十大进展”。主持四大慢病防治研究国家科技重大专项1项、国家重点研发计划项目1项、国自然重大研究计划重点多支持项目1项、国自然重大疾病智慧诊疗专项1项、国自然数学天元基金数学与医疗健康交叉重点专项1项及国自然面上项目4项; 申请发明专利22项, 已授权15项, 转让5项; 作为主要完成人之一获国家科技进步二等奖3项, 省部级科技奖一等奖8项。

人工智能和大数据技术创新支撑癌症精准诊疗

林丽 曾宪越 甄梓铖 陈梓杭 杨钰羨 孙颖*

(华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 近年来, 人工智能(artificial intelligence, AI)和大数据(big data)技术在癌症诊断、个体化精准治疗、智能放射治疗和癌症研究中得到了广泛应用。大量研究表明以深度学习为代表的AI技术与大数据对于提高癌症诊疗的质量和效率具有重要作用, 并有助于临床医生实现癌症的个体化精准治疗。在鼻咽癌诊疗中, 大数据、AI辅助靶区和危及器官勾画、AI辅助放疗计划设计和AI驱动的在线自适应放疗等都进一步革新了精准放疗和个体化全身治疗决策。然而, 伦理问题、技术瓶颈及在实际应用中的困难仍亟待解决。该文总结了AI在肿瘤学领域的巨大进展, 并深入探讨了大数据、AI辅助技术如何改变鼻咽癌治疗的临床决策。最后, 该文分析了AI和大数据驱动的临床治疗的局限性和挑战, 并展望了它们对未临床实践的潜在影响。

关键词 人工智能; 大数据; 癌症诊断; 精准治疗; 鼻咽癌

Artificial Intelligence and Big Data Technology Innovations Supporting Precision Diagnosis and Treatment of Cancers

LIN Li, ZENG Xian Yue, ZHEN Zicheng, CHEN Zihang, YANG Yuxian, SUN Ying*

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

收稿日期: 2024-12-05

接受日期: 2025-01-17

中山大学肿瘤防治中心高层次人才特殊支持计划(批准号: CIRP-SYSUCC-0010)资助的课题

*通信作者。Tel: 020-87342253, E-mail: sunying@sysucc.org.cn

Received: December 5, 2024

Accepted: January 17, 2025

This work was supported by the Cancer Innovative Research Program of Sun Yat-sen University Cancer Center (Grant No.CIRP-SYSUCC-0010)

*Corresponding author. Tel: +86-20-87342253, E-mail: sunying@sysucc.org.cn

Abstract In recent years, AI (artificial intelligence) and big data technologies have been widely applied in cancer diagnosis, precision medicine, radiotherapy, and cancer research. AI, especially deep learning and big data, has contributed substantially to enhancing the quality and efficiency of cancer diagnosis and treatment, facilitating personalized and precise treatment for individual patients. In the treatment of nasopharyngeal carcinoma, AI-assisted contouring, radiotherapy planning, and adaptive radiotherapy have significantly advanced clinical decision-making, enabling more personalized treatment strategies. However, ethical concerns, technical limitations, and barriers in clinical implementation remain critical challenges. This article highlights significant advancements in the application of AI in oncology and explores how big data and AI-assisted technologies are reshaping clinical decision-making in NPC treatment. Finally, it analyzes the challenges of AI and big data's application for cancer diagnosis and treatment, and offers perspectives on their potential impacts on future clinical practice.

Keywords artificial intelligence; big data; diagnosis of cancer; precision medicine; nasopharyngeal carcinoma

1956年夏天,在达特茅斯举行的研讨会上,麦卡锡等^[1]确立了“人工智能(artificial intelligence, AI)”作为一个研究学科。人工智能是一种可编程的机器,它可以学习和识别输入数据和输出结果之间的关系和模式,然后熟练地运用这种知识对新输入的数据进行决策^[1]。过去二十年,大数据技术、算法和算力的持续进步显著提升了AI的性能,拓宽了其应用范围,使AI模型的训练速度更快、推理精度更高。

算法方面,机器学习(machine learning)是实现人工智能的方法,而深度学习(deep learning)是机器学习的一种。深度学习使用深度神经网络(deep neural network, DNN)来开发具有多个隐藏层的复杂模型,以分析各种类型的数据并生成预测结果^[2]。传统的机器学习(ML)技术依赖于特征提取器,要求在输入之前将原始数据(如图像的像素值)转换为相关的判别特征。而深度学习算法直接使用原始数据,经过训练后自动学习最适合特定任务的深层次特征^[3-4]。这种能力很可能解释了为什么深度学习算法能在图像识别、模式识别、语音识别和自然语言处理等常见AI任务中不断进步。

目前,AI已在多个领域的各种任务中取得了前所未有的成功,包括图像分类、人脸识别、语音识别、自动翻译和医疗保健等^[5]。癌症是21世纪的一个重大社会、公共卫生和经济问题。在全球范围内,癌症几乎占有所有死亡人数的六分之一(16.8%),占非传染性疾病死亡人数的近四分之一(22.8%)^[6];因此,研究者们开始探索利用AI进行癌症的准确诊断、患者预后预测、治疗策略优化和药物研发等,以期提高

癌症“预防-诊断-治疗”的效果和效率,提高患者生存率,并降低社会疾病和经济负担。目前肿瘤学领域的大部分AI研究都涉及到对深度学习的利用。在深度学习模型中,卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)是最常用的架构。它已被用于癌症病灶检测、识别、分割和医学图像分类等任务中^[6-8]。

大数据(big data)指的是传统数据处理软件不足以处理的大量或复杂的数据集,其本身包含多种来源、不同模态的大量非结构化或结构化数据。在医疗领域,大数据可以根据数量定义为 $\lg(n \times P) \geq 7$ 的数据集(其中 n 为个体数, P 为变量数),其特性是来源和种类繁多、产生速度极快^[9]。近年来,电子健康记录(electronic health records, EHR)和其他健康相关信息技术的发展也使收集癌症患者的完整信息变得更加容易。越来越多的癌症大数据为真实世界研究提供了便利,而这些研究结果被认为可能比基于随机对照临床研究的证据更具有普遍性^[10]。除此之外,癌症大数据与深度学习方法相结合,可以识别数据中以前无法识别的复杂模式和关系。这些预测模型可用于研发精确的诊断工具和预测患者预后,并有助于制定个体化的治疗策略^[11-14]。

1 人工智能与癌症筛查、诊断、分类和分级

癌症筛查和早期诊断、癌症的准确诊断、分类和分级是决定治疗策略和患者预后的关键。近年来,AI在这些领域的研究与应用得到了越来越多的关注。它的性能有时可以与人类专家媲美,同时具备更强的适用性和更高的效率。更重要的是,AI展

现出了解决人类无法解决的复杂问题的潜力。

1.1 癌症的筛查和早期诊断

癌症筛查有助于降低一些常见癌症的死亡率。最成功的例子是识别癌前病变(如宫颈癌筛查中的宫颈上皮内瘤变和大肠癌筛查中的腺瘤性息肉), 通过治疗这些癌前病变可降低浸润性癌症的发病率^[15]。针对宫颈癌筛查, WENTZENSEN等^[16]开发了一种基于活组织检查金标准的p16/Ki-67双染色细胞学切片的深度学习诊断模型。在独立测试中, 与巴氏涂片和人工判读双染色细胞学切片相比, AI诊断模型具有相同的灵敏度和更高的特异性, 且能减少约30%不必要的阴道镜检查(41.9% vs 60.1%); 在识别高级别上皮内瘤变方面的表现与人类专家类似。在结直肠癌筛查中, 一项包括1 058名患者的前瞻性随机对照临床研究显示, 与传统结肠镜检查相比, AI辅助结肠镜检查可显著提高腺瘤检出率(29.1% vs 20.3%)和每位患者发现腺瘤的平均数量, 这归因于AI辅助结肠镜发现了更多的微小腺瘤^[17]。提高微小腺瘤的检出率尤为重要, 因为腺瘤检出率每提高1%, 结肠癌和直肠癌发病率均会降低3%^[15]。

在低剂量计算机断层扫描(low dose computed tomography, LDCT)和乳腺钼靶X射线检查中进行肺结节和乳腺结节的自动检测和分类, 以用于肺癌和乳腺癌筛查已有较多研究报道; 基于CNN的模型可达到80%到95%的分类准确率^[18-20]。MCKINNEY等^[21]利用三个基于CNN的模型组合建立了一个用于乳腺癌筛查的AI系统。这三个CNN模型分别在单个病变、单个乳房和整个病例的层面运行, 并得出一个介于0和1之间的癌症风险分数, 系统的最终预测结果是三个独立模型预测结果的平均值。利用该系统进行乳腺癌筛查, 与临床实践过程中做出的原始诊断相比, 假阳性和假阴性的数量均有所减少; 在一项包括6位放射科医生的独立评估研究中, AI系统的早期诊断准确率比6位放射科医生平均准确率高出11.5%。值得注意的是, 该AI系统在来自不同国家的测试数据集中表现的同样突出, 表明其有能力从训练数据推广到多中心数据。

癌症早期检测的一个新兴领域是通过简单的血液检测获得循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)或细胞游离DNA(cell-free DNA, cfDNA)的液体活检技术。COHEN等^[22]研发了CancerSEEK液体活检技术, 利用ctDNA对8种癌症类型进行早期检

测和预测。利用CancerSEEK, 首先对16种基因突变和8种质粒蛋白表达水平进行逻辑回归模型分析, 并对样本进行癌症阳性分类。然后使用随机森林分类器预测癌症类型, 准确率在39%到84%之间。虽然液体活检在早期癌症检测方面前景广阔, 但迄今为止AI的应用还仅限于传统的机器学习算法^[23]。随着从液体活检中获取的数据越来越多, 深度学习模型的应用将避免人工选择和整理判别特征, 并可能实现结合多种数据类型来增强早期癌症检测效率。

1.2 癌症的诊断、分类和分级

基于CNN的深度模型已被广泛报道能够利用组织病理学图像[如全视野数字切片(whole slide image, WSI)]^[24]、医学影像[如CT和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等]、内窥镜图像(如食管胃十二指肠镜、结肠镜等)和超声图像准确诊断癌症、鉴定癌症亚型和确定癌症病理分级。国内外研究表明, 这些模型大多数能表现出不输于专家的诊断或分类准确性。在癌症诊断方面, 基于深度学习的模型在利用组织病理切片识别恶性肿瘤方面表现出了极高的准确性^[25]。WANG等^[26]设计了基于病理学特征系统性评估癌症的CHIEF模型。该模型的建立应用了两种预训练方法: 首先在1 500万张未标注的切片图像上进行的无监督预训练, 从而为来自异质公开数据库的病理图像建立通用的特征提取器, 之后在超过6万张WSI上进行的弱监督预训练, 通过刻画不同癌症类型之间的相似性和差异性, 构建一个通用模型。CHIEF的性能在包括癌症检测、肿瘤来源预测、基因组特征识别和生存期预测在内的多种任务中得到验证, 其预测准确率优于目前最先进的深度学习模型, 提升幅度最高达36.1%。在利用WSI和HE(hematoxylin-eosin)染色诊断淋巴结乳腺癌转移的一次国际竞赛(CAMELYON16)中, 最佳CNN算法(基于GoogLeNet架构的模型)诊断乳腺癌的受试者曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.994, 其结果超过了AUC为0.884的最佳病理学家, 而且更省时^[25]。

在使用CT、MRI或正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET/CT)^[28]和内窥镜检查^[29]诊断恶性疾病方面, 深度学习的成功应用也不断被报道。YUAN等^[30]研发了一种基于腹部CT增强扫描的分类器, 使用三维ResNet算法预

测结直肠癌的隐匿性腹膜转移, 其诊断隐匿性腹膜转移的AUC为0.922, 大大高于常规增强CT诊断的AUC(0.791)。在另一项研究中, KE等^[31]利用4 100名鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)患者的MRI图像训练和测试了一个自我约束的三维DenseNet, 该模型可以区分鼻咽癌和鼻咽良性增生性疾病, 其诊断的AUC为0.95~0.97。在内镜检查方面, LUO等^[29]在一项多中心研究中利用Google开发的Inception-V3模型为基础, 开发了一种用于实时诊断上消化道癌的胃肠道AI诊断系统(GRAIDS); 并在一项涉及六家不同级别医院的前瞻性研究中进行了测试, 六家医院诊断上消化道癌的AUC从0.915到0.977不等, 与内镜专家的诊断准确率相近, 优于低年资内镜医生的诊断准确率。因此, 这些模型在提高基层或社区医院的诊断准确率和效率方面具有潜在获益。总之, 如果这些诊断模型的性能能够通过多中心前瞻性研究得到证实, 那么它们将在提高癌症诊断准确性方面发挥重要作用, 尤其是在基层或社区医院。

除了二分类的癌症诊断外, 深度学习还被用于更具挑战性的癌症分类和分级任务。COUDRAY等^[32]开发了基于Inception-V3模型构建的DeepPATH模型, 将肺组织的WSI分为三类(正常、肺腺癌和肺鳞癌), 报道的AUC为0.97。Inception-V3模型还被成功训练用于前列腺癌的自动Gleason分级, AI模型与病理学家判断结果的一致性达到75%^[33]。也有研究提示能够基于医学影像图像进行癌症的病理分级; ZHOU等^[34]基于SENet和DenseNet开发了一种肝癌的病理学分级预测模型, 可利用MRI图像预测肝癌分级(低级别或高级别), 其AUC为0.83。上述研究表明, AI在癌症分类和分级中也具有较为广阔的应用前景, 能够达到与专家相当的水平。

从技术和实用的角度来看, 这些基于深度学习的诊断工具简化了传统计算机辅助诊断的流水线, 降低了假阳性率^[35]。虽然AI工具的临床前评估证实它们有助于提高癌症诊断的准确性和效率, 但深度学习模型的鲁棒性和泛化性仍有待进一步验证和提升^[36]。

1.3 预测癌症的基因突变等分子事件

一些研究者尝试利用深度学习模型基于组织病理学图像预测癌症的潜在遗传和表观遗传异质性。经过训练的CNN模型可以基于HE染色的肺癌

WSI预测出6种不同的基因突变; 在独立的测试队列中, 预测不同基因突变的AUC从0.733到0.856不等^[32]。基于Inception-V3的模型也能利用WSI识别肝癌中的常见突变, AUC>0.71^[37]。还有研究团队开发了基于WSI预测全基因组重复、染色体臂增减、局部扩增和缺失以及泛癌基因变异的AI工具^[38]。此外, 深度学习模型已从预测单个基因的突变扩展到预测突变足迹, 如微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态^[39-40]和肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)状态^[41], 这些都是预测是否对免疫检查点抑制剂治疗产生反应的重要生物标志物。YAMASHITA等^[39]训练并测试了基于MobileNetV2架构的迁移学习模型MSINet, 可利用原发性结直肠癌患者的HE染色WSI对其MSI状态进行二分类预测, AUC为0.93。在一项利用WSI预测癌症TMB状态(高或低)的研究中, WANG等^[40]比较了8种不同的深度学习模型, 结果表明GoogLeNet是胃癌TMB状态分类的最佳模型(AUC=0.75), 而VGG-19是结肠癌TMB状态分类的最佳模型(AUC=0.82)。上述结果表明, 在无法获得肿瘤标本进行微卫星不稳定性或突变负荷分析的情况下, 有望可以利用组织病理学图像的特征来预测MSI或TMB; 而且这会比直接测序更加经济实惠。

除组织病理学图像外, 研究者们还探索了利用CT、MRI或PET/CT影像来预测癌症的基因突变。例如, 基于CT或PET/CT的深度模型可以预测非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的表皮生长因子受体突变状态, 两者的AUC均大于0.81^[41]。在另一项研究中, SHBOUL等^[42]采用机器学习算法预测低级别胶质瘤的O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶甲基化、异柠檬酸脱氢酶突变、1p/19q共缺失、 α -地中海贫血/智力发育障碍综合征X连锁突变和端粒酶逆转录酶突变, 其AUC为0.70至0.84。CT图像还被用于预测NSCLC的TMB状态(AUC=0.81)。尽管结果显示出良好的前景, 但目前仍在研究深度学习模型具体通过哪些特征来确定基因突变等癌症相关分子事件; 这方面的研究将提高深度学习模型的可解释性。

2 利用人工智能预测癌症患者预后、治疗响应, 辅助精准治疗的临床决策

癌症精准治疗是指将疾病预后或对特定治疗

的反应存在差异的个体划分为不同的亚组,从而对获益患者采取治疗干预措施,而对无获益患者则减少不必要的治疗、降低毒性反应。深度算法可以从医疗数据中自动提取特征,以建立能够准确预测癌症复发风险和患者对治疗反应的模型^[43-44]。根据预测结果,医生可以提供更精确、更合适的治疗方法。

CDK4/6抑制剂在乳腺癌治疗中至关重要,然而只有不到50%的患者表现出客观疗效,其耐药性的潜在机制仍不明确。CHEN等^[45]基于癌症中多蛋白复合体的参考图谱,构建了一个可解释的深度学习模型,用于预测对帕博西尼(一种CDK4/6抑制剂)的响应。该模型识别出8个核心复合体,这些复合体整合了来自90个基因的稀有和常见变异,用于区分对帕博西尼敏感和耐药的细胞系,为整合评估肿瘤遗传特征如何调控CDK4/6抑制剂耐药性提供了新思路。

免疫检查点抑制剂已被批准用于治疗转移性黑色素瘤、肺癌和其他多种恶性肿瘤。然而,超过50%~80%的癌症患者对免疫检查点抑制剂治疗无效。目前,对免疫检查点抑制剂治疗反应的预测基于免疫原性肿瘤微环境的生物标记物,如程序性死亡配体1(programmed death 1-ligand 1, PD-L1)表达, TMB、MSI和体细胞拷贝数改变等。然而,这些生物标记物数据都是通过活检获得的,而活检具有创伤性、难以长期进行,且仅限于单个肿瘤区域。此外,生物标志物的预测价值可能有限;例如,在KEYNOTE-189临床试验中,无论患者的PD-L1表达水平如何,免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗联合标准化疗均让所有患者都能获益^[46]。为了实现精准治疗的目标,许多学者建立了深度学习模型,利用影像组学和病理组学预测免疫检查点抑制剂治疗的疗效^[47-48]。JOHANNET等^[48]将病理组学与患者临床特征融合,预测晚期黑色素瘤的免疫检查点抑制剂治疗反应。结果表明,该模型能准确地将患者分为应答者和非应答者,AUC为0.80。ARBOUR等^[49]建立了一个深度学习模型,利用影像文本报告直接预测接受免疫检查点抑制剂治疗的NSCLC患者的最佳总体反应和无进展生存期。在结直肠癌中,免疫细胞的组成有很强的预后和预测价值。SABASTIAN等^[50]使用了多种免疫细胞亚型的免疫组化病理图像建立了一个多源深度学习模型(multi-source

deep learning model, MSDLM),在独立的测试数据中,MSDLM计算出的免疫评分优于肿瘤分期、切除状态等其他临床预后参数。这些研究展示了AI的潜在能力,即识别可能从免疫检查点抑制剂治疗中获益的患者,而不会出现上述活组织检查的负面影响。

除免疫检查点抑制剂外,癌症的靶向治疗、新辅助化疗等也在特定患者人群中取得了显著的临床获益,因此需要准确的预测方法为患者的选择提供依据。大数据与AI的结合可以满足这一要求,且基于AI的方法具有可重复和非侵入性识别基因突变的优势。一个基于PET/CT的深度学习模型支持了AI预测的可行性;该模型用于NSCLC患者,利用影像组学特征区分EGFR突变型和野生型,AUC达到0.81^[41]。此外,通过大量的影像组学数据,深度学习算法在预测乳腺癌^[51]、直肠癌^[52]和鼻咽癌^[53-54]患者对新辅助化疗的响应方面也显示出强大的能力。在新辅助化疗后,大约35%的局部晚期乳腺癌患者实现了病理完全缓解(pathological complete response, pCR),这一结果与生存率的改善密切相关^[55],而对新辅助化疗响应不佳则预示着较差的预后^[56]。因此,有必要对乳腺癌新辅助治疗响应进行准确预测,以避免不必要的毒性和手术延误。利用局部晚期乳腺癌患者治疗前的MRI图像,HA等^[51]训练了一个CNN模型来预测新辅助化疗后的pCR和无响应/进展,总体准确率达到88%。除了预测患者对治疗的响应外,AI还提供了根据时序性收集的患者特定数据,以动态调整个体患者单一或联合治疗药物剂量的新途径^[57]。

3 人工智能在癌症放射治疗中的应用

放射治疗是癌症治疗的主要手段之一,约半数患者需要在病程的某个阶段接受放疗。放疗的图像、数据驱动和质量保证框架为训练AI模型并将其集成到放疗工作流程中奠定了良好的基础。越来越多研究者开始探索AI在靶区和危及器官(organs at risks, OARs)自动勾画以及自动化治疗计划中的应用^[58]。

靶区和OARs勾画是一个劳动密集型过程,准确性在很大程度上取决于放疗医生的经验。基于CNN的语义分割已被公认为是实现头颈部^[59-60]、胸部^[61]、腹部^[62]和盆腔^[63]OARs自动勾画的有效方法。

OARs通常在CT图像上勾画,每位患者的运行时间仅为几秒钟。从已发表的研究来看,体积大、形状固定且规则的器官的分割准确率相当高,如下颌骨Dice相似系数(Dice similarity coefficient, DSC)=0.94、腮腺DSC=0.84、肾脏DSC=0.96和肝脏DSC=0.97;而对于体积小、可移动和形状不规则的器官,分割准确性则有所下降,如视神经DSC=0.69、视交叉DSC=0.37、肠道DSC=0.65和食道DSC=0.83。已有研究表明,OARs自动和手动勾画在剂量学参数上地差异很小,自动勾画结果能够满足临床计划设计要求^[59,64]。

鉴于肿瘤的形状、位置和内部形态多种多样,利用深度学习自动勾画肿瘤的轮廓是一项巨大的挑战。尽管如此,自动勾画还是能够辅助低年资医生提高勾画准确率、勾画效率,并减少不同勾画者之间的差异。在许多癌症,如鼻咽癌^[65]、宫颈癌^[66]、结直肠癌^[63]、肺癌^[67]和乳腺癌^[68]中,研究者们探索利用AI自动勾画大体肿瘤区(gross tumor volume, GTV)和临床靶区(clinical target volume, CTV)。随着大模型技术的发展,近期一项研究提出了一个多模态AI模型——LLMSeg,通过结合文本信息和影像数据,实现了更精确的乳腺癌靶区勾画^[69];该模型利用大语言模型(large language model, LLM)的强大语言处理能力,将临床文本信息与影像数据相结合,从而生成了更加准确的靶区轮廓。该研究提示能够利用多模态大模型提高肿瘤靶区勾画准确率。

AI在放疗中的另一个重要应用是自动计划设计和优化。虽然基于知识图谱的技术(如Eclipse中的RapidPlan)进行的自动计划提高了计划质量的一致性^[70-71];但这些方法并不理想,因为它们无法为特定患者提供可实现的剂量分布估计。近年来,基于深度学习的方法已成为个体化三维剂量预测和自动计划优化的有效方法^[72]。FAN等^[73]首次开发了一种基于ResNet的自动计划设计和优化模型,以实现头颈部癌症的精确三维剂量预测和逐像素剂量优化。结果表明,在大多数临床相关的剂量参数上,预测的剂量分布与实际的临床计划之间没有显著差异;更重要的是,深度学习方法可以在单一框架内学习和预测不同处方剂量的患者。

AI在放疗中的其他应用包括预测放疗引起的毒性、图像重建、伪CT生成、图像配准,以及治疗分次内和分次间器官运动监测等。总之,AI在提高

放疗的准确性、效率和质量方面具有良好的前景。此外,基于深度学习的有效和高效的自动分割、图像处理和自动计划可以实现仅使用MRI的放射治疗^[74]和在线自适应放射治疗^[75],其速度明显快于传统方法。

4 人工智能在鼻咽癌放射治疗中的研究与应用

4.1 人工智能在鼻咽癌靶区和危及器官勾画中的研究与应用

放射治疗是鼻咽癌(NPC)的主要治疗手段,也是唯一根治性治疗方法;肿瘤靶区和OARs的精确勾画对于鼻咽癌放疗的成功至关重要。鼻咽癌的肿瘤靶区勾画与放疗医生的经验密切相关,使用AI辅助勾画靶区可以提高勾画准确率并显著减少不同医生之间的勾画差异^[65]。

为了实现对肿瘤靶区和OARs精准勾画,本研究团队自2009年起致力于统一放疗科医生对鼻咽癌靶区及头颈部OARs的认知。我们总结了鼻咽癌局部进展的规律^[76-77],绘制了颈部淋巴结分布的概率图谱,并对颈部临床靶区的国际指南提出了针对鼻咽癌的优化建议^[78]。此外,我们还制定了针对33个OARs的保护标准,该标准已被全球8项指南采纳^[79]。基于这些研究成果,我们研发并验证了鼻咽癌靶区和头颈部危及器官自动勾画的CNN模型(图1),并在203例的独立测试集中通过Dice相似系数(DSC)评估其性能^[65]。对于原发灶GTV, CNN模型能够学习肿瘤扩散路径,在MRI图像上精准识别肿瘤边界(图2);在多中心的测试中,模型勾画与专家勾画间的DSC为79%,超过了8位放疗专科医生中的4位;使用AI辅助勾画后,8位放疗专科医生的勾画者间差异减小(多轮廓间DSC由0.70提高至0.80,体积变异系数减少54.5%),勾画时间缩短了约39.4%。对于颈部淋巴结GTV以及高风险和低风险的CTV,与专家勾画间的DSC分别为74%、93%和88%^[80]。我们在临床应用中不断优化自动勾画模型,目前能够支持鼻咽癌多步骤集成放疗和在线自适应放疗的开展^[81]。

在自动勾画模型基础上,我们通过产学研合作建立了“肿瘤放射治疗靶区和危及器官的自动勾画平台”。该AI自动勾画平台已在国内大型肿瘤中心、三甲医院和基层医院推广应用。截至2024年12月31

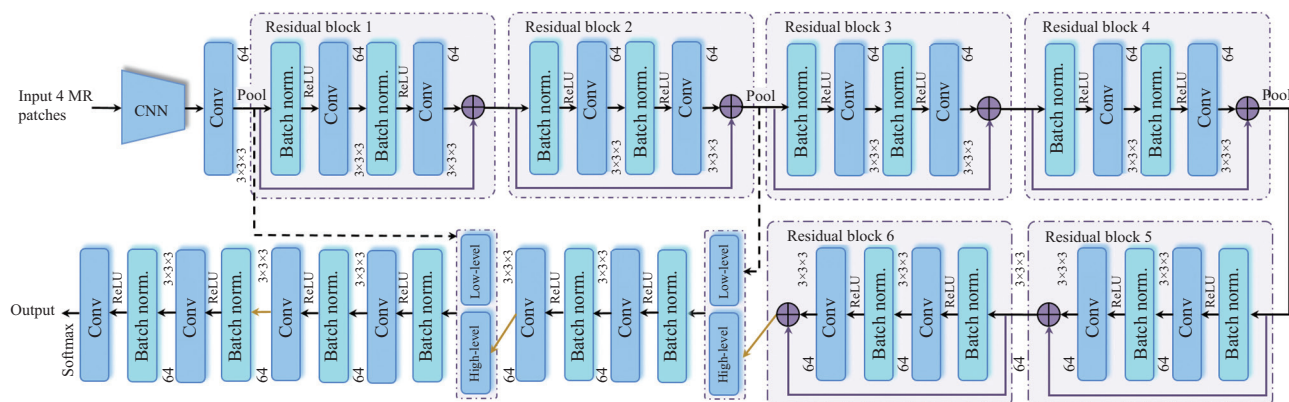


图1 鼻咽癌原发灶大体肿瘤靶区自动勾画的三维卷积神经网络模型架构

Fig.1 Network architecture of the proposed three-dimensional convolutional neural network (3D CNN)

日,该AI自动勾画已在全国33个省份/自治区/直辖市400余家医院开展临床应用,累计使用逾60万人次,其中中山大学肿瘤防治中心使用达8.6万例。

除了使用图像对鼻咽癌进行肿瘤靶区勾画外,CAI等^[82]还将肿瘤T分期信息与深度学习算法相结合,通过注意力机制,使模型能够同时利用T分期和图像的信息,进一步将鼻咽癌原发灶GTV自动勾画的平均准确率提高到0.84。利用3 142例鼻咽癌和958例鼻咽良性增生患者的MRI图像训练的3D DenseNet模型在检测鼻咽癌(总体准确率为0.98)和自动分割原发灶GTV(平均DSC为0.77)方面均表现出良好的性能^[31]。RTP-Net在超过2万名患者的数据上进行了训练,能够在2秒内完成全身各部位OARs的自动分割,平均准确率达到0.95^[83]。这些研究表明,未来的研究应整合多模态数据,并在更大样本量上进行训练,以实现更快、更准确的肿瘤靶区或OARs的勾画。

4.2 人工智能在鼻咽癌放疗计划设计和优化中的研究与应用

在确定肿瘤靶区和OARs后,接下来的工作便是制定放疗计划。传统的放疗计划设计高度依赖于放疗医生和物理师的专业知识,不仅十分耗时,计划质量还容易受到个体经验差异的影响。近期的研究探索了利用AI实现鼻咽癌的自动计划设计,重点是预测可实现的剂量分布和优化治疗计划,主要目标是生成个体化的治疗计划,最大限度地提高靶区剂量覆盖率的同时减少OARs的受照射剂量。

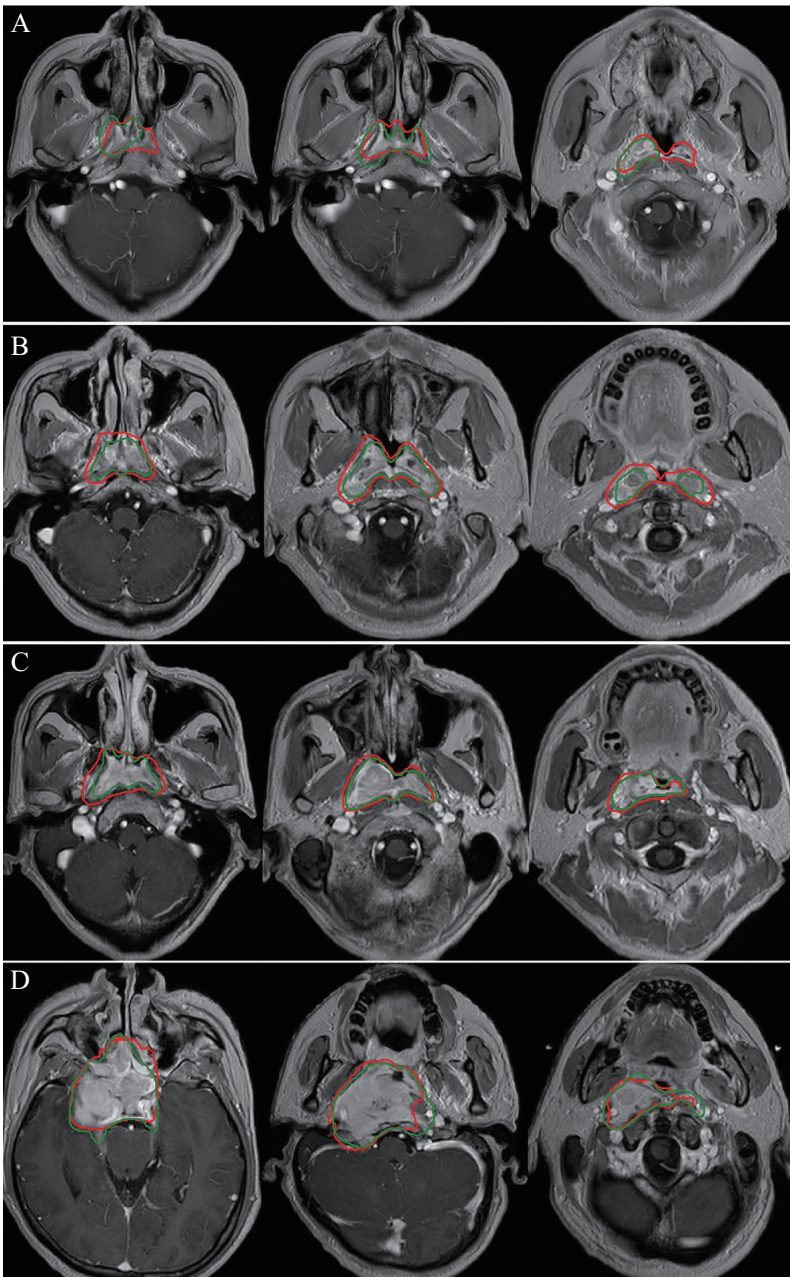
一些研究利用CT图像和靶区/OARs的轮廓掩膜预测三维剂量分布^[84-85]。CHEN等^[86]进一步结合

距离信息,利用CNN模型预测剂量分布。该模型以较低的平均绝对误差和较高的Dice一致性指数超越了传统的解剖模型,剂量预测的准确性有所提高。此外,剂量学和几何信息可以预测剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)^[87]。BAI等^[88]开发了一种基于知识的调强放射治疗计划系统。这种方法利用了重叠体积直方图和靶体积直方图,大大缩短了计划时间,并维持了与人工计划相当的质量。除了提高效率外,有研究表明剂量预测模型还适用于放疗计划的质量控制^[89]。

AI与鼻咽癌放疗计划的结合已展现出良好的效果,将AI模型无缝集成到临床工作流程中对于AI计划的应用至关重要,我们已经在鼻咽癌一站式放疗和自适应放疗流程中实现了自动计划的临床应用^[81]。此外,AI模型在计划过程中的实时反馈和调整也能进一步提高计划的质量和效率。随着上述方向的发展,AI计划有望在鼻咽癌放疗中发挥更大的作用。

4.3 人工智能赋能鼻咽癌多步骤一站式放疗和在线自适应放疗

虽然AI可在治疗之初提供准确的靶区勾画和计划设计,但由于放疗中的体重减轻和肿瘤缩小,鼻咽癌肿瘤和正常组织大小和位置不断发生变化^[90],这是鼻咽癌放疗面临的巨大挑战。这种变化有可能导致肿瘤治疗不足和正常组织照射过度,因此凸显了自适应放疗(adaptive radiotherapy, ART)的必要性。在ART中,放疗计划可根据患者解剖结构、肿瘤的实时变化或治疗过程中的摆位误差进行动态调整^[91]。既往的研究表明,放疗中的离线再计划不



A: 该病例DSC为0.67; B: 该病例DSC为0.77; C: 该病例DSC为0.82; D: 该病例DSC为0.86。
A: a patient with DSC of 0.67; B: a patient with DSC of 0.77; C: a patient with DSC of 0.82; D: a patient with DSC of 0.86.

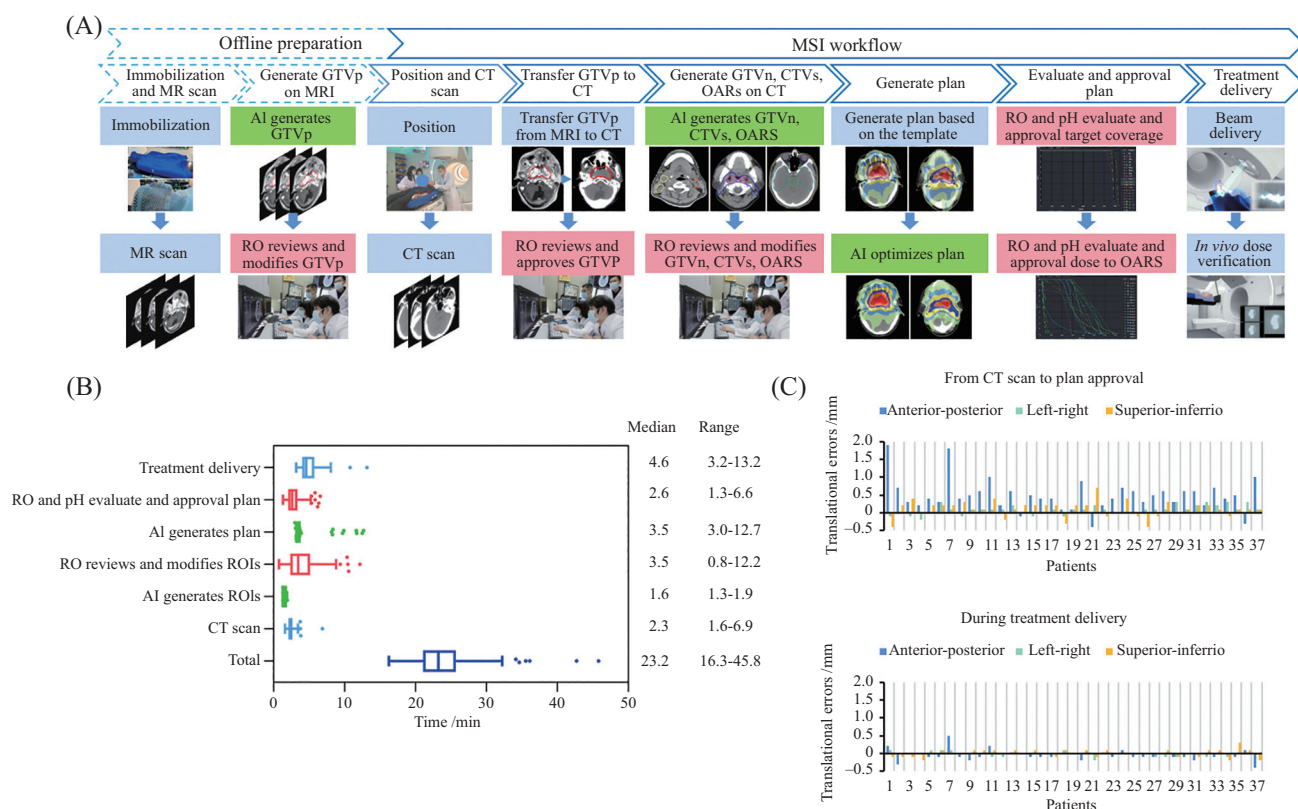
图2 自动勾画结果(红色)与专家勾画(绿色)的比较示例

Fig.2 Examples illustrating the level of concordance for primary gross tumor volume contours between the AI (red) and human experts (green)

仅能够改善鼻咽癌患者的无局部复发生存率^[92-93], 还提高了患者生存质量^[91]。在线ART的早期经验表明它对头颈部癌症是可行的, 它的平均在线流程时间不超过一小时, 使得靶区覆盖率提高, 部分OAR的剂量也略有下降^[94]。

为了充分发挥AI在鼻咽癌自适应放疗中的作用, 我们引入了AI赋能的多步骤一站式(multistep in-

tegrated, MSI, all-in-one, AIO)放疗工作流程并在117例鼻咽癌患者中验证了其临床可行性和有效性^[81]。AI通过在线完成CT扫描、基于AI的靶区和危及器官勾画、医生人工修改、基于AI的自动计划设计、计划评估、放疗前影像引导、治疗实施和质量保证; AIO通过AI赋能鼻咽癌放疗全流程, 将鼻咽癌放疗从CT模拟定位到治疗的准备时间, 从数天缩短至



A: 多步骤一站式放疗的离线和在线流程; B: 各步骤花费时长; C: 37例患者从CT扫描至计划评估通过期间的平移误差, 以及治疗实施期间的平移误差。

A: off line preparations and online procedures for the multistep integrated all in one radiotherapy; B: time required for each step; C: translational errors for 37 patients from CT scan to plan approval and during treatment delivery.

图3 鼻咽癌多步骤一站式放疗流程概况

Fig.3 Overview of the multistep integrated all in one radiotherapy workflow

几十分钟, 大幅缩短患者首次治疗等待时间(图3); 降低患者在等待过程中的肿瘤恶化的可能性, 缓解患者焦虑。

117例鼻咽癌患者中, 高达92%(107名)的患者能够在30分钟内完成AIO全流程, 从模拟定位到首次放疗结束中位时间为23分钟, 最短时间仅15分钟。自动勾画的准确率方面, 原发灶和颈部淋巴结 GTV 自动勾画与医生修改后勾画间的 DSC 分别达到 0.84 和 0.98。自动计划设计方面, 我们引入了基于 AI 的剂量预测策略, 能够在 1 秒内获得患者预期剂量分布, 并以此为基础完成计划优化, 允许算法考虑患者不同的解剖特征, 临床优先级判别原则; 自动计划的一次性通过率为 92.3%。通过应用 AI, 该工作流程大大提高了放疗的效率, 为鼻咽癌在线 ART 的临床实践提供了可能。

在线 ART 流程包括放疗前影像引导、图像配准、靶区和危及器官的解剖学和剂量学误差评估确

定是否需要实施在线 ART, 以及在线 ART 的实施步骤。该流程能够在患者不离开治疗床的情况下完成在线 ART 流程。AI 赋能的在线 ART 可根据当天的解剖情况调整放射计划。在线 ART 能够有效解决鼻咽癌放疗中解剖结构的变化和摆位误差, 从而有望改善鼻咽癌患者放疗疗效并减轻放射损伤。AI 赋能的在线自适应放疗具有成为鼻咽癌主要治疗方式的巨大潜力。基于每日影像引导放疗数据, 我们提出了基于靶区和 OARs 解剖学和剂量学变化的鼻咽癌在线 ART 的自动触发公式, 确定了鼻咽癌在线 ART 的最佳时机; 并探索了缩小计划靶区边界, 从而进一步减轻了放射损伤。现阶段, 本团队正在开展一项鼻咽癌在线自适应放疗的前瞻性、随机对照临床研究, 旨在明确自动触发式在线 ART 和缩小临床靶区边界的剂量学获益是否能够转化为患者的临床获益 (NCT 06516133)。未来, AI 算法和实时成像技术的发展前景广阔, 将进一步完善自适应放疗。

5 大数据在癌症诊疗中的应用

在肿瘤学领域,大数据是指从临床试验、基因测序、电子健康记录等各种来源产生的海量、多维数据。近年来,快速涌现的大数据和数据库已经对单一组学和多组学研究、AI模型的研发、真实世界研究等多个领域产生了重要的影响^[96]。在肿瘤精准诊断治疗中,大数据分析在对不同风险的患者进行分层并提供个体化治疗策略方面具有巨大潜力。它能识别较小数据集中可能不明显的模式和相关性。例如,预测建模可根据患者的基因图谱、肿瘤特征和临床病史预测哪些患者最有可能从某些治疗中获益,从而提高疗效,减少不必要的治疗毒性。此外,大数据能提供来自真实世界患者的有力证据,促进新治疗方案和指南的制定。

大数据还可以通过更精确、更及时的干预来加强对患者的护理。例如,动态监测系统可用于识别与治疗相关并发症的高风险患者,以便进行早期干预和管理。大数据还能支持辅助决策工具的开发,为临床医生提供基于最新证据和指南的实时见解和建议。这些工具可以改进临床决策,减少治疗的差异性,并最终改善患者的预后。

在过去20年中,调强放射治疗和影像引导放疗的发展极大地改善了鼻咽癌患者的生存结局和毒性反应。近年来,大数据分析和AI的出现为提高放疗的精准度和疗效以及鼻咽癌的个体化全身治疗开辟了新途径(图3)^[65,97-99]。

过去十年间,中国的随机对照临床研究(randomized controlled trial, RCT)不断改变着鼻咽癌治疗的临床实践,然而由于RCT严格的纳入标准和排除标准,在患者基本情况和并发症更加复杂的实际临床工作中,基于RCT结果的临床决策有时难以实施。因此,有必要开发一个大数据智能平台,提供结构化和规范化的数据,以促进鼻咽癌的真实世界研究,为情况复杂的特殊患者群体的治疗决策提供证据。华南肿瘤防治全国重点实验室已经完成了癌症的智能大数据平台建立,截止至2024年4月,整合了超过190万个癌症病历,涵盖了常见癌症类型的多维度数据^[100]。该数据库不仅对多模态数据进行了标准化和整合,还通过自然语言处理对数据进行了结构化处理,并按时间顺序进行了整理。鼻咽癌专用数据库中整合了13个医疗业务系统的数据,并定义了981个相关字段^[101]。该数据库包含2000

年至2024年期间的9.3万例鼻咽癌患者的多维度数据。借助大数据和AI技术,随访的自动化率超过了805%,从而使数据库得以保持最新状态,并且条理清晰、易于访问。目前大数据平台已支持了2 950个研究项目,预计每三年将发表30~50篇真实世界研究论文。

大数据技术的使用为研究鼻咽癌临床实践中观察到的罕见现象提供了便利。由于鼻咽癌放疗后放射性脑干损伤的发生率极低,这一现象较少为人所知,剂量限制建议也不尽相同。利用大数据平台,我们首先确定了2009年至2015年期间在放疗后定期进行MRI随访超过12个月的6 288例鼻咽癌患者,然后通过MRI报告的后结构化筛选出可能存在放射性脑干损伤的患者,并通过阅读MRI图像确定了24例脑干损伤患者。根据24例脑干损伤患者和6 264例无脑干损伤患者的剂量学数据,提出了预防鼻咽癌放疗脑干损伤的更加宽松但安全的剂量限制^[102]。鼻咽癌合并慢性乙肝病毒感染的患者可能因化疗导致乙型肝炎病毒复制激活。通过大数据平台提供的按时间序列排列的检验结果,我们对化疗前、化疗中、化疗后接受乙肝病毒DNA检测的鼻咽癌患者进行分析,在2008年至2016年期间的46 919例患者中发现563例定期检测乙肝病毒DNA的患者,并发现51例患者存在乙肝病毒复制激活。通过分析这51例患者,我们提出对接受高风险方案治疗的鼻咽癌合并慢性乙肝病毒感染患者进行筛查和预防性抗病毒治疗^[103]。

此外,大数据还能对鼻咽癌患者的治疗失败风险进行精确分层。为了研究液体活检追踪的预后意义,我们从2009年至2015年的10 126个病例中检索了673例规律进行EB病毒DNA检测患者的医疗记录。根据EB病毒DNA的动态变化,将患者分为不同的生物学响应表型,并揭示了其可能的肿瘤生物学特性,从而提出了不同的风险适应性治疗策略^[104]。综上所述,大数据平台为鼻咽癌的临床研究和个体化治疗提供了有力支持。

6 人工智能用于癌症精准诊疗的局限与挑战

6.1 模型的泛化能力

由于不同机构数据的差异,当深度学习模型应用于不同医院时,其性能往往会下降,因此需要通过

外部验证来确认其性能^[36]。此外,深度学习模型的参数数量极多,因此很可能出现过拟合,这限制了其不同人群中的泛化能力^[105]。更关键的是,为了在临床环境中做出精准的决策,医生往往需要考虑多种参数和指标,然而现阶段的大多数研究只采用一种或两种数据类型(如影像和临床)作为模型输入。为了模拟真实的临床环境,需要在未来的研究中构建包含多维度数据的多模态深度学习模型。然而,大数据的来源多种多样,不同平台的数据存在很大的异质性,这为数据的有效融合分析带来很大的困难,需要探索更加有效的多模态数据融合算法和流程。

6.2 模型的可解释性:黑箱问题

有研究者批评深度学习是一个“黑箱”,无法解释模型是如何通过给定的输入产生输出结果的。由于涉及大量参数,临床医生很难理解深度学习模型是如何分析数据和做出决策的。不过,研究者们已经在这一问题上做了一些努力来使这个黑箱更加透明^[106]。例如,类似热图的类激活算法可以直观地显示深度学习模型在做出决策时会考虑哪些图像区域以及考虑的比重。这些创新研究使深度学习模型在临床肿瘤学领域的可解释性更强。

6.3 数据获取与医学伦理

AI和大数据的实际应用不仅面临技术挑战,还面临资源和伦理挑战。考虑到保护患者隐私的问题,开展研究必须在确保研究人员能够获取必要信息的同时对患者数据进行去标识化和隐私保护。AI的性能和可信度依赖于大量的训练数据,而医疗数据往往属于各个机构,缺乏连接各机构的数据共享系统。值得庆幸的是,随着隐私保护的分布式深度学习(distributed deep learning, DDL)技术和多终端数据共享协议的引入,这一难题正逐步得到解决^[107]。DDL提供了一种保护隐私的解决方案,使多方能够通过深度模型共同学习,而无需明确共享本地数据集。癌症成像档案收集了来自不同机构和医院的临床图像,用于影像组学研究,也是数据共享的典范^[108]。此外,在癌症治疗决策中使用人工智能模型是否需要患者的知情同意这一问题中,大多数肿瘤医生给与了肯定的答案^[109]。对于人工智能使用相关的医学法律问题,大部分医生认为人工智能开发者应对此负责,而医院和医生是否需要承担一部分责任仍存在争议。人工智能系统在责任方面的伦

理和法律问题是临床广泛应用的主要障碍,仍需完善相关法律以界定人工智能决策错误时的责任归属问题。

7 展望

大数据和AI的发展以快速增长和创新为标志,尤其是在肿瘤学领域。如今,这些技术已成为了癌症放射治疗的前沿技术。可以预见,随着大数据和AI的结合,未来在个体化治疗、改善患者预后以及加深对肿瘤生物学和治疗响应的理解方面将取得更大的进展。大数据和AI在精准治疗中的融合不仅是一种趋势,更是塑造未来癌症治疗的变革力量。

未来的研究应关注几个关键领域,以进一步推动大数据与AI在鼻咽癌放疗和个体化治疗中的融合。首先,加强各机构和医疗系统之间数据的互操作性和标准化将促进数据共享和协作。其次,政府、企业和医院必须紧密合作,制定清晰的指导方针和框架,确保数据共享的安全性。再次,在临床应用AI工具之前,还需要解决一些伦理问题,比如确定医生的监督程度、确定由AI模型犯错误时的责任方等,以便在医疗保健领域以合乎道德和负责任的方式使用大数据和AI。此外,需要进行更多研究阐明深度学习模型是如何分析数据并做出决策的,以提高这些模型在临床实际工作中的适用性。

参考文献 (References)

- [1] MCCARTHY J, MINSKY M L, SHANNON C E. A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence: August 31, 1955 [J]. *AI Mag*, 2006, 27(4): 12-4.
- [2] WAINBERG M, MERICO D, DELONG A, et al. Deep learning in biomedicine [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(9): 829-38.
- [3] MEYER P, NOBLET V, MAZZARA C, et al. Survey on deep learning for radiotherapy [J]. *Comput Biol Med*, 2018, 98: 126-46.
- [4] SAMUEL A L. Some studies in machine learning using the game of checkers (reprinted from *Journal of Research and Development*, vol 3, 1959) [J]. *IBM J Res Dev*, 2000, 44(1/2): 207-26.
- [5] YU K H, BEAM A L, KOHANE I S. Artificial intelligence in healthcare [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(10): 719-31.
- [6] ESTEVA A, KUPREL B, NOVOA R A, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks [J]. *Nature*, 2017, 542(7639): 115.
- [7] KRIZHEVSKY A, SUTSKEVER I, HINTON G E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks [J]. *Commun ACM*, 2017, 60(6): 84-90.
- [8] BI W L, HOSNY A, SCHABATH M B, et al. Artificial intelli-

- gence in cancer imaging: clinical challenges and applications [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2019, 69(2): 127-57.
- [9] BARO E, DEGOUL S, BEUSCART R, et al. Toward a literature-driven definition of big data in healthcare [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 9.
 - [10] SHERMAN R E, ANDERSON S A, DAL PAN G J, et al. Real-world evidence: what is it and what can it tell us [J]? *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2293-7.
 - [11] SEYHAN A A, CARINI C. Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care [J]? *J Transl Med*, 2019, 17: 28.
 - [12] LIAO J Z, LI X Y, GAN Y, et al. Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment [J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 16.
 - [13] PARCA L, PEPE G, PIETROSANTO M, et al. Modeling cancer drug response through drug-specific informative genes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 11.
 - [14] TRAN K A, KONDRASHOVA O, BRADLEY A, et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection [J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 17.
 - [15] CORLEY D A, LEVIN T R, DOUBENI C A. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death reply [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2541.
 - [16] WENTZENSEN N, LAHRMANN B, CLARKE M A, et al. Accuracy and efficiency of deep-learning-based automation of dual stain cytology in cervical cancer screening [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(1): 72-9.
 - [17] WANG P, BERZIN T M, BROWN J R G, et al. Real-time automatic detection system increases colonoscopic polyp and adenoma detection rates: a prospective randomised controlled study [J]. *Gut*, 2019, 68(10): 1813-9.
 - [18] ZHAO W, YANG J C, SUN Y L, et al. 3D deep learning from CT scans predicts tumor invasiveness of subcentimeter pulmonary adenocarcinomas [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(24): 6881-9.
 - [19] KANG G X, LIU K, HOU B B, et al. 3D multi-view convolutional neural networks for lung nodule classification [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): 21.
 - [20] CIOMPI F, CHUNG K, VAN RIEL S J, et al. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 10.
 - [21] MCKINNEY S M, SIENIEK M, GODBOLE V, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening [J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 89.
 - [22] COHEN J D, LI L, WANG Y X, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test [J]. *Science*, 2018, 359(6378): 926.
 - [23] CHABON J J, HAMILTON E G, KURTZ D M, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection [J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 245.
 - [24] ECHLE A, RINDTORFF N T, BRINKER T J, et al. Deep learning in cancer pathology: a new generation of clinical biomarkers [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 686-96.
 - [25] BEJNORDI B E, VETA M, VAN DIEST P J, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer [J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199-210.
 - [26] WANG X, ZHAO J, MAROSTICA E, et al. A pathology foundation model for cancer diagnosis and prognosis prediction [J]. *Nature*, 2024, 634(8035): 970-8.
 - [27] LU M Y, CHEN T Y, WILLIAMSON D F K, et al. AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary [J]. *Nature*, 2021, 594(7861): 106.
 - [28] MOHSEN H, EL-DAHSHAN E S A, EL-HORBATY E S M, et al. Classification using deep learning neural networks for brain tumors [J]. *Future Comput Inform J*, 2018, 3(1): 68-71.
 - [29] LUO H Y, XU G L, LI C F, et al. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): 1645-54.
 - [30] YUAN Z X, XU T Y, CAI J, et al. Development and validation of an image-based deep learning algorithm for detection of synchronous peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2022, 275(4): E645-E51.
 - [31] KE L R, DENG Y S, XIA W X, et al. Development of a self-constrained 3D DenseNet model in automatic detection and segmentation of nasopharyngeal carcinoma using magnetic resonance images [J]. *Oral Oncol*, 2020, 110: 8.
 - [32] OCAMPO P, MOREIRA A, COUDRAY N, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(10): S562.
 - [33] ARVANITI E, FRICKER K S, MORET M, et al. Automated Gleason grading of prostate cancer tissue microarrays via deep learning [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 11.
 - [34] ZHOU Q, ZHOU Z Y, CHEN C M, et al. Grading of hepatocellular carcinoma using 3D SE-DenseNet in dynamic enhanced MR images [J]. *Comput Biol Med*, 2019, 107: 47-57.
 - [35] LIU B, CHI W H, LI X R, et al. Evolving the pulmonary nodules diagnosis from classical approaches to deep learning-aided decision support: three decades' development course and future prospect [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(1): 153-85.
 - [36] ZECH J R, BADGELEY M A, LIU M, et al. Variable generalization performance of a deep learning model to detect pneumonia in chest radiographs: a cross-sectional study [J]. *PLoS Med*, 2018, 15(11): 17.
 - [37] CHEN M Y, ZHANG B, TOPATANA W, et al. Classification and mutation prediction based on histopathology H&E images in liver cancer using deep learning [J]. *npj Precis Oncol*, 2020, 4(1): 7.
 - [38] FU Y, JUNG A W, TORNE R V, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(8): 800.
 - [39] 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): 132-41.
 - [40] LIANSHENG W, YUDI J, YING Q, et al. A novel approach combined transfer learning and deep learning to predict TMB from histology image [J]. *Pattern Recognit Lett*, 2020, 135: 244-8.
 - [41] MU W, JIANG L, ZHANG J Y, et al. Non-invasive decision support for NSCLC treatment using PET/CT radiomics [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 11.
 - [42] SHBOUL Z A, CHEN J, IFTEKHARUDDIN K M. Prediction

- of molecular mutations in diffuse low-grade gliomas using MR imaging features [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13.
- [43] COURTIOL P, MAUSSION C, MOARII M, et al. Deep learning-based classification of mesothelioma improves prediction of patient outcome [J]. *Nat Med*, 2019, 25(10): 1519.
- [44] YU K H, ZHANG C, BERRY G J, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10.
- [45] CHEN H, KING F J, ZHOU B, et al. Drug target prediction through deep learning functional representation of gene signatures [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1853.
- [46] GANDHI L, RODRIGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-92.
- [47] HE B X, DONG D, SHE Y L, et al. Predicting response to immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer using tumor mutational burden radiomic biomarker [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): 10.
- [48] JOHANNET P, COUDRAY N, DONNELLY D M, et al. Using machine learning algorithms to predict immunotherapy response in patients with advanced melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 131-40.
- [49] ARBOUR K C, LUU A T, LUO J, et al. Deep learning to estimate RECIST in patients with NSCLC treated with PD-1 blockade [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(1): 59-67.
- [50] FOERSCH S, GLASNER C, WOERL A C, et al. Multistain deep learning for prediction of prognosis and therapy response in colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 430-9.
- [51] HA R, CHIN C, KARCICH J, et al. Prior to initiation of chemotherapy, can we predict breast tumor response? Deep learning convolutional neural networks approach using a breast mri tumor dataset [J]. *J Digit Imaging*, 2019, 32(5): 693-701.
- [52] SHI L, ZHANG Y, NIE K, et al. Machine learning for prediction of chemoradiation therapy response in rectal cancer using pre-treatment and mid-radiation multi-parametric MRI [J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 61: 33-40.
- [53] QIANG M, LI C, SUN Y, et al. A prognostic predictive system based on deep learning for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(5): 606-15.
- [54] PENG H, DONG D, FANG M J, et al. Prognostic value of deep learning PET/CT-based radiomics: potential role for future individual induction chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4271-9.
- [55] CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-72.
- [56] CORTAZAR P, GEYER C E. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5): 1441-6.
- [57] BLASIAK A, KHONG J, KEE T. CURATE.AI: optimizing personalized medicine with artificial intelligence [J]. *SLAS Technol*, 2020, 25(2): 95-105.
- [58] SAHINER B, PEZESHK A, HADJIISKI L M, et al. Deep learning in medical imaging and radiation therapy [J]. *Med Phys*, 2019, 46(1): e1-e36.
- [59] VAN ROOIJ W, DAHELE M, BRANDAO H R, et al. Deep learning-based delineation of head and neck organs at risk: geometric and dosimetric evaluation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(3): 677-84.
- [60] VAN DIJK L V, VAN DEN BOSCH L, ALJABAR P, et al. Improving automatic delineation for head and neck organs at risk by Deep Learning Contouring [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 142: 115-23.
- [61] LUSTBERG T, VAN SOEST J, GOODING M, et al. Clinical evaluation of atlas and deep learning based automatic contouring for lung cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(2): 312-7.
- [62] HU P J, WU F, PENG J L, et al. Automatic 3D liver segmentation based on deep learning and globally optimized surface evolution [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(24): 8676-98.
- [63] MEN K, DAI J R, LI Y X. Automatic segmentation of the clinical target volume and organs at risk in the planning CT for rectal cancer using deep dilated convolutional neural networks [J]. *Med Phys*, 2017, 44(12): 6377-89.
- [64] ZHU J, CHEN X Y, YANG B N, et al. Evaluation of automatic segmentation model with dosimetric metrics for radiotherapy of esophageal cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 9.
- [65] LIN L, DOU Q, JIN Y M, et al. Deep learning for automated contouring of primary tumor volumes by mri for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiology*, 2019, 291(3): 677-86.
- [66] LIU Z K, LIU X, GUAN H, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for auto-delineation of clinical target volume and organs at risk in cervical cancer radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 153: 172-9.
- [67] BI N, WANG J B, ZHANG T, et al. Deep learning improved clinical target volume contouring quality and efficiency for post-operative radiation therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 8.
- [68] MEN K, ZHANG T, CHEN X Y, et al. Fully automatic and robust segmentation of the clinical target volume for radiotherapy of breast cancer using big data and deep learning [J]. *Phys Medica*, 2018, 50: 13-9.
- [69] OH Y, PARK S, BYUN H K, et al. LLM-driven multimodal target volume contouring in radiation oncology [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9186.
- [70] CHANG A T Y, HUNG A W M, CHEUNG F W K, et al. Comparison of planning quality and efficiency between conventional and knowledge-based algorithms in nasopharyngeal cancer patients using intensity modulated radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(3): 981-90.
- [71] TSENG M, HO F, LEONG Y H, et al. Emerging radiotherapy technologies and trends in nasopharyngeal cancer [J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(9): 395-405.
- [72] NGUYEN D, LONG T, JIA X, et al. A feasibility study for predicting optimal radiation therapy dose distributions of prostate cancer patients from patient anatomy using deep learning [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 10.
- [73] FAN J W, WANG J Z, CHEN Z, et al. Automatic treatment planning based on three-dimensional dose distribution predicted from deep learning technique [J]. *Med Phys*, 2019, 46(1): 370-81.
- [74] FLORKOW M C, GUERREIRO F, ZIJLSTRA F, et al. Deep learning-enabled MRI-only photon and proton therapy treatment planning for paediatric abdominal tumours [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 153: 220-7.
- [75] TERPSTRA M L, MASPERO M, D'AGATA F, et al. Deep

- learning-based image reconstruction and motion estimation from undersampled radial K-space for real-time MRI-guided radiotherapy [J]. *Phys Med Biol*, 2020, 65(15): 14.
- [76] LI W F, SUN Y, CHEN M, et al. Locoregional extension patterns of nasopharyngeal carcinoma and suggestions for clinical target volume delineation [J]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(12): 579-87.
- [77] LIANG S B, SUN Y, LIU L Z, et al. Extension of local disease in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging: improvement of clinical target volume delineation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3): 742-50.
- [78] LIN L, LU Y, WANG X J, et al. Delineation of neck clinical target volume specific to nasopharyngeal carcinoma based on lymph node distribution and the international consensus guidelines [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4): 891-902.
- [79] SUN Y, YU X L, LUO W, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 390-7.
- [80] LIN L, WEI Z, JIA L C, et al. Automated contouring of cervical lymph nodes and clinical target volumes for nasopharyngeal carcinoma based on deep learning and experience constraints [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(2): E598.
- [81] YANG Y X, YANG X, JIANG X B, et al. Artificial intelligence-empowered multistep integrated radiation therapy workflow for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024, doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.11.096.
- [82] CAI M W, WANG J Z, YANG Q, et al. Combining images and t-staging information to improve the automatic segmentation of nasopharyngeal carcinoma tumors in MR images [J]. *IEEE Access*, 2021, 9: 21323-31.
- [83] SHI F, HU W G, WU J J, et al. Deep learning empowered volume delineation of whole-body organs-at-risk for accelerated radiotherapy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 13.
- [84] LIU Y Y, CHEN Z C, WANG J Y, et al. Dose prediction using a three-dimensional convolutional neural network for nasopharyngeal carcinoma with tomotherapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 9.
- [85] LIU Z Q, FAN J W, LI M H, et al. A deep learning method for prediction of three-dimensional dose distribution of helical tomotherapy [J]. *Med Phys*, 2019, 46(5): 1972-83.
- [86] CHEN X Y, ZHU J, YANG B N, et al. Combining distance and anatomical information for deep-learning based dose distribution predictions for nasopharyngeal cancer radiotherapy planning [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 9.
- [87] JIAO S X, CHEN L X, ZHU J H, et al. Prediction of dose-volume histograms in nasopharyngeal cancer IMRT using geometric and dosimetric information [J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(23): 23nt04.
- [88] BAI P, WENG X, QUAN K, et al. A knowledge-based intensity-modulated radiation therapy treatment planning technique for locally advanced nasopharyngeal carcinoma radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 188.
- [89] 陈辛元, 杨继明, 易俊林, 等. 基于人工神经网络模型的鼻咽癌VMAT计划质量控制方法[J]. *中华放射医学与防护杂志* (CHEN X Y, YANG J M, YI J L, et al. Quality control of VMAT planning using artificial neural network models for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*), 2020, 40(2): 99-105.
- [90] TAN W Y, LI Y P, HAN G, et al. Target volume and position variations during intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *OncoTargets Ther*, 2013, 6: 1719-28.
- [91] YANG H H, HU W, WANG W, et al. Replanning during intensity modulated radiation therapy improved quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(1): E47-E54.
- [92] LUO Y, QIN Y, LANG J. Effect of adaptive replanning in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by intensity-modulated radiotherapy: a propensity score matched analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(4): 470-6.
- [93] ZHOU X T, WANG W, ZHOU C, et al. Long-term outcomes of replanning during intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: an updated and expanded retrospective analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 170: 136-42.
- [94] AVKSHTOL V, MENG B, SHEN C Y, et al. Early experience of online adaptive radiation therapy for definitive radiation of patients with head and neck cancer [J]. *Adv Radiat Oncol*, 2023, 8(5): 9.
- [95] ZHOU G Q, YANG Y X, YANG X, et al. First implementation of artificial intelligence empowered all-in-one radiotherapy workflow for nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(23_suppl): 134.
- [96] DANISHUDDI N, KHAN S, KIM J J. From cancer big data to treatment: artificial intelligence in cancer research [J]. *The Journal of Gene Medicine*, 2023, 26(1): e3629.
- [97] CHEN Z H, LIN L, WU C F, et al. Artificial intelligence for assisting cancer diagnosis and treatment in the era of precision medicine [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(11): 1100-15.
- [98] WANG C K, WANG T W, YANG Y X, et al. Deep learning for nasopharyngeal carcinoma segmentation in magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis [J]. *Bioengineering*, 2024, 11(5): 16.
- [99] ZHONG L Z, DONG D, FANG X L, et al. A deep learning-based radiomic nomogram for prognosis and treatment decision in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre study [J]. *EBioMedicine*, 2021, 70: 10.
- [100] 冯晨阳, 刘迷迷, 刘强, 等. 大数据背景下医院数据质量评价模型及监控管理模式探索[J]. *医学信息学杂志* (FENG C Y, LIU M M, LIU Q, et al. Exploration of hospital data quality evaluation model and monitoring management mode under the background of big data [J]. *Journal of Medical Informatics*), 43(7): 26-31.
- [101] LIN L, LIANG W, LI C F, et al. Development and implementation of a dynamically updated big data intelligence platform from electronic health records for nasopharyngeal carcinoma research [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1102): 20190255.
- [102] HUANG X D, LI Y C, CHEN F P, et al. Evolution and dosimetric analysis of magnetic resonance imaging-detected brain stem injury after intensity modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(1): 124-31.
- [103] LÜ J W, CHEN Y P, HUANG X D, et al. Hepatitis B virus screening and reactivation and management of patients with nasopharyngeal carcinoma: a large-scale, big-data intelligence platform-based analysis from an endemic area [J]. *Cancer*, 2017,

- 123(18): 3540-9.
- [104] LÜ J W, CHEN Y P, ZHOU G Q, et al. Liquid biopsy tracking during sequential chemo-radiotherapy identifies distinct prognostic phenotypes in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 10.
- [105] MUMMADI S R, AL-ZUBAIDI A, HAHN P Y. Overfitting and use of mismatched cohorts in deep learning models: preventable design limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(4): 544-5.
- [106] YANG J H, WRIGHT S N, HAMBLIN M, et al. A white-box machine learning approach for revealing antibiotic mechanisms of action [J]. *Cell*, 2019, 177(6): 1649.
- [107] ROSS J S, WALDSTREICHER J, BAMFORD S, et al. Overview and experience of the YODA project with clinical trial data sharing after 5 years [J]. *Sci Data*, 2018, 5: 14.
- [108] CLARK K, VENDT B, SMITH K, et al. The cancer imaging archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository [J]. *J Digit Imaging*, 2013, 26(6): 1045-57.
- [109] HANTEL A, WALSH T P, MARRON J M, et al. Perspectives of oncologists on the ethical implications of using artificial intelligence for cancer care [J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(3): e244077.