

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220638

• 综述 •

人工智能在前列腺癌病理诊断及分子分型中的研究进展

范麟龙¹, 宋子健², 邓龙昕¹, 许雨锬³, 陈锐^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院泌尿外科, 上海 200433

2. 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科, 上海 200127

3. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院泌尿外科, 上海 200003

[摘要] 人工智能(AI)在前列腺癌(PCa)病理诊断、影像学诊断、预后预测、分子分型等方面具有重要意义和远大前景。本文主要关注 AI 分析病理切片在 PCa 病理诊断及分子分型中的应用进展, 简要介绍了 AI 在穿刺病理诊断和 Gleason 分级、切除术后病理的诊断和分级、基于病理切片预测 PCa 患者预后中的应用。在穿刺病理诊断和 Gleason 分级方面, AI 已经和普通病理医师表现不相上下; 在切除术后病理的诊断和分级方面, AI 可以对肿瘤进行精准分级与评分; 在 PCa 患者预后预测方面, AI 可以直接从病理组织切片中提取相关预后信息, 预测 PCa 患者的术后情况。此外, AI 还可以预测 PCa 患者的基因突变, 通过分析病理切片得出基因突变的概率。

[关键词] 前列腺肿瘤; 人工智能; 病理诊断; Gleason 评分; 分子分型

[引用本文] 范麟龙, 宋子健, 邓龙昕, 等. 人工智能在前列腺癌病理诊断及分子分型中的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(9): 1141-1146. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220638.

Artificial intelligence in pathological diagnosis and molecular typing of prostate cancer: research progress

FAN Linlong¹, SONG Zijian², DENG Longxin¹, XU Yusi³, CHEN Rui^{1,2*}

1. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Urology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

3. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Artificial intelligence (AI) has important significance and great promise in the pathological diagnosis, imaging diagnosis, prognosis prediction, and molecular subtyping of prostate cancer (PCa). This review focuses on the progress of AI for the diagnosis and molecular classification of PCa, and briefly introduces the application of AI in the pathological diagnosis of needle biopsy and Gleason grading, pathological diagnosis and grading after prostatectomy, and prognosis prediction of PCa patients based on pathological sections. For the pathological diagnosis of needle biopsy and Gleason grading, AI has already comparable to general pathologists; for the pathological diagnosis and grading after prostatectomy, AI can accurately grade and classify tumors; and for the prognosis prediction of PCa patients, AI can directly extract relevant prognostic information from pathological tissue sections for prognosis prediction. In addition, AI can also predict gene mutations in PCa patients and suggest the probability of gene mutation by analyzing the pathological sections.

[Key words] prostatic neoplasms; artificial intelligence; pathologic diagnosis; Gleason score; molecular subtyping

[Citation] FAN L, SONG Z, DENG L, et al. Artificial intelligence in pathological diagnosis and molecular typing of prostate cancer: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(9): 1141-1146. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220638.

[收稿日期] 2022-07-30 **[接受日期]** 2022-09-02

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82272905), 上海市青年科技启明星计划(21QA1411500), 上海市自然科学基金面上项目(22ZR1478000). Supported by General Program of National Natural Science Foundation of China (82272905), Shanghai Rising Star Program for Young Scientists (21QA1411500), and General Program of Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1478000).

[作者简介] 范麟龙, 住院医师. E-mail: fl.fan@foxmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161719, E-mail: drchenrui@foxmail.com

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是世界上男性高发的癌症之一,也是导致男性死亡的主要原因之一。据估计,2020 年全球有近 140 万例新发 PCa 病例和 375 000 例 PCa 死亡病例^[1]。过去亚洲人群中 PCa 的发病率远低于西方人群,近年来有所提升。在我国,PCa 发病率及死亡率呈持续增长趋势^[2],已成为严重影响我国老年男性健康的泌尿系恶性肿瘤。

人工智能 (artificial intelligence, AI) 是研究开发能以人类智慧执行任务的一种计算机学科,其被定义为计算机感知周围环境并做出与人类相同决定的能力^[3]。机器学习 (machine learning, ML) 是 AI 的一个子领域,其目的是要创建和部署算法对数据及其属性进行分析,可以根据标签类型和特征类型进行分类^[3]。深度学习 (deep learning, DL) 是 ML 的一种形式,指机器设备 (如计算机) 能够从经验中学习,并根据概念层次理解环境^[3]。这使得计算机能在学习中收集经验,而不需要人工预先指定所有的数据。近年来,AI 被广泛应用于医疗领域,在 PCa 诊断和治疗方面取得了丰硕的研究成果^[4]。我国研究人员在 AI 辅助 PCa 超声和 CT 成像方面也获得了相关的进展。有研究表明 AI 指导的靶向穿刺阳性率更高且更易发现低级别肿瘤^[5]。利用 AI 有助于预后评估,协助临床医师决定治疗方案,管理患者。病理检查是诊断 PCa 的一种准确、可靠的方法,AI 可通过扫描全切片图像 (whole slide imaging, WSI), 利用算法评估病理等级,协助预后评估^[6]。

在 PCa 的临床管理中,形态学评分系统特别是 Gleason 评分至关重要。Gleason 评分不仅能协助确定治疗方案,而且在预测疾病进展和患者预后方面发挥着关键作用。然而,这一评分体系的应用存在显著挑战。Gleason 评分较为烦琐,也受较高的内部观察变量的影响,再加上全球范围内病理科医师的短缺,开发基于 AI 的自动化工具越发迫切。本文重点关注 AI 在 PCa 病理诊断及分子分型中的应用进展。

1 AI 在 PCa 穿刺病理诊断和 Gleason 分级中的应用

Gleason 评分系统是一种被广泛使用的 PCa 组织学分级方法,病理科医师通过应用 Gleason 评分对 PCa 进行诊断和分级。Gleason 分级基于形态学

检查,其过程烦琐,观察者之间存在较大差异,可重复性较差,可能导致 PCa 治疗过度或治疗不足。AI 辅助的 PCa 穿刺活检评估可以减少观察者之间的分级差异,形成更一致和可靠的诊断,有助于临床医师制定更好的治疗方案。

Ström 等^[7]使用了 976 名男性的 6 682 份前列腺活检样本训练 AI 模型,对 246 名男性的 1 631 份前列腺活检样本进行评估,结果发现 AI 区分肿瘤良恶性的 AUC 为 0.997 (95% CI 0.994~0.999),这表明 AI 可以很好地区分良性和恶性肿瘤,与专业从事泌尿系统亚专业的病理科医师表现出了相似的能力。Nagpal 等^[8]开发了一种深度学习系统 (deep learning system, DLS) 评估数字化的前列腺活检标本切片,结果显示在与专业从事泌尿系统亚专业的病理科医师的符合率上,DLS (71.7%, 95% CI 67.9%~75.3%) 高于普通病理学医师 (58.0%, 95% CI 54.5%~61.4%)。Pantanowitz 等^[9]开发了一款用于分析 PCa 穿刺活检组织 H-E 染色切片的 AI 算法,并对其进行临床试验,使用了从 549 张人工标注的切片中提取的 137 480 个带标签的图像进行训练,随后在 100 个连续病例 (包含 1 627 张 H-E 染色切片) 中验证该算法,结果发现外部验证集中,检出肿瘤的 AUC 为 0.991 (95% CI 0.979~1.000),用于区分中低级别 (Gleason 评分≤6 分或前列腺非典型小腺泡增生) 和高级别 (Gleason 评分 7~10 分) PCa 的 AUC 为 0.941 (95% CI 0.905~0.977),而检测 Gleason 模式 5 的 AUC 为 0.971 (95% CI 0.943~0.998)。在临床实践中成功提示 1 例被错误诊断的恶性肿瘤患者,提示 AI 可以作为人力资源不足时的补充,也可以作为人力资源充沛时的复核方法。

当无法根据穿刺活检组织的形态确定诊断时,免疫组织化学是一种重要的方法,但其效率较低。Chatrian 等^[10]使用 AI 成功筛选出病理诊断模糊的切片,可用来辅助病理科医师进行诊断,该算法通过消除重复工作使平均每个病例的诊断时间节约 11 min,且测试精度达到 99%,AUC 为 0.99,这表明 AI 可以实现自动筛选需要免疫组织化学染色的切片,从而简化工作流程,提高临床工作效率。

大量研究表明 AI 在 PCa 的 Gleason 分级上已和普通病理医师表现不相上下,并已逐步体现出其作为辅助工具支持临床医师的重要作用。但基于不同

训练集开发的AI系统暂时难以达到一致标准,完善AI算法、加快读取速度是未来研究的重要方向。

2 AI在PCa切除术后病理诊断和分级中的应用

PCa切除术后病理结果是诊断PCa和判断患者预后的重要手段,然而PCa穿刺活检病理的Gleason评分与切除术后病理的Gleason评分在某些患者中可能存在差异,这些评分上的不一致可能会导致患者遭受过度治疗或治疗不足的风险^[11]。因此,得到准确的切除术后病理Gleason评分对临床实践中的风险分层和治疗决策至关重要。

Gertych等^[12]使用了一种包括支持向量机(support vector machine, SVM)和随机森林(random forest, RF)分类器的ML模型识别PCa切除术后病理切片以区分前列腺各组织成分,结果显示该模型识别良恶性肿瘤的误差率为1.62%。Nagpal等^[13]开发了一个DLS用以评估前列腺切除术后的Gleason评分,使用1 226张切片进行训练,并在331张切片的外部数据集上进行验证,结果DLS在验证集上的平均准确率(AUC为0.70)高于普通病理科医师的准确率(AUC为0.61),表明AI可以更清楚地评估肿瘤形态。Han等^[14]使用了3种ML方法自动识别前列腺切除术后的切片,3种方法的AUC分别为0.96、0.98和0.98,表明AI不仅能较好地识别出肿瘤区域,还具有突出的稳定性。de Souza Melo等^[15]使用了一个DL的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)来识别PCa切除术切片,选取12张PCa切除术切片分为1 525张图像标注后进行训练,该模型准确率达到91.2%,外部验证集准确率达到89%,并能对病理切片进行准确的Gleason分级。

以上研究表明,在PCa切除术后的病理分级中,AI技术不仅能精准有效地进行肿瘤分级与评分,而且能作为辅助工具提示泌尿外科医师在临床实践中进行治疗方案的选择。未来随着大规模的数据训练和算法优化,AI模型有望进一步减轻病理医师负担,提高临床诊断效率。

3 AI识别PCa患者病理切片在预后预测中的应用

肿瘤细胞的病理生物学和肿瘤微环境可能是影响患者预后的相关因素^[16],利用AI分析病理切片可以有效预测PCa患者预后。Wessels等^[17]使用DL方法开发了一种基于CNN的分析模型用以预测

PCa淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM),并以218例患者的H-E染色切片与Gleason评分、肿瘤大小、血管浸润、神经浸润(perineural invasion, PNI)和年龄相匹配来训练该模型,该算法在五折交叉验证中的AUC为0.680(95% CI 0.678~0.682),准确率为61.37%(95% CI 60.05~62.69%)。该研究证明AI算法在一定程度上可以预测原发性PCa患者的淋巴结转移。前列腺活检中肿瘤的PNI与预后不良有关,Kartasalo等^[18]开发了一个基于深度神经网络的AI算法来评估PCa的PNI,使用约80 000张经标注的切片(其中80%训练算法,另20%进行验证),结果显示检测前列腺活检标本中的PNI时,AI的内部验证AUC为0.98(95% CI 0.97~0.99),其与普通病理医师的一致性(Kappa系数为0.74)和普通病理医师间的一致性(Kappa系数为0.68~0.75)相当,该研究证明AI可以较好地检出PCa的PNI水平。Huang等^[16]开发了一种基于深度CNN的AI模型用于预测PCa切除术后复发,用243张切片进行训练,173张切片进行验证,结果患者3年复发的生化预后指标AUC为0.78,优于Gleason分级(AUC为0.62),在中低风险PCa的复发预测中也显示出较高准确性,对Gleason分级1、2、3级PCa的预测准确性分别为0.76、0.84和0.81。

以上研究表明AI可以从病理组织切片中提取与预后相关的特征以预测PCa患者的术后情况,为临床医师的治疗方案提供参考。最近的研究表明AI也可以预测其他各种恶性肿瘤的预后改变^[19-21],证明AI在作为预后预测的工具上具有很大的潜力,如何开发更完善的算法和将其运用到临床实践中将是未来研究的重要方向。

4 AI预测PCa基因改变和分子分型

PCa的精准医疗需要对PCa进行精准的分子分型,然而当前PCa的分子分型研究进展尚不及乳腺癌、肺癌、结肠癌等^[22]。PCa中常见的基因改变包括NK3同源盒蛋白1(NK3 homeobox 1, NKX3.1)、磷脂酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的缺失,雄激素受体(androgen receptor, AR)的扩增,以及ets家族转录因子基因与雄激素响应启动子的融合等^[23]。斑点型BTB/POZ蛋白(speckle type BTB/POZ protein, SPOP)

是PCa最常见的突变基因之一,在原发性PCa中,*SPOP*突变率为6%~13%^[24]。Schaumborg等^[25]建立了一个基于DL的预测模型,通过分析H-E染色的WSI来预测PCa中是否存在*SPOP*突变,并使用177例PCa患者(其中20例为*SPOP*突变型患者)的队列来训练该模型。结果发现其预测基因突变的能力表现良好(真阳性与假阳性区分度AUC为0.713, $P=0.0001$)。用AI预测*SPOP*基因改变的优点在于该方法是基于自动分割技术,不需要人工勾画切片中典型特征的区域。这些研究表明AI可以从病理切片中预测PCa的基因突变,不仅为研究PCa的基因组学提供了一种新的方法,也可以为PCa的诊断、治疗提供参考。

现在对于PCa分子分型的研究方法通常是使用PCR和微阵列技术来捕获基因图谱,之前的研究提出了多种不同的分型方法,但用于这些分型的依据并不充足。在一项较早的研究中,You等^[26]使用包括1321个肿瘤样本的大型训练队列,使用10例患者和19个PCa实验室模型(细胞和基因工程小鼠模型)作为验证,进行了PCa的综合分类。使用与PCa相关的22个通路激活基因表达特征进行聚类,将PCa基因分型分为3类:(1)AR型、AR-V型、EZH2型、FOXA1型、RAS型和PRC型;(2)*SPOP*型、TMPRSS2-ERG型、PTEN型;(3)干细胞型、增殖细胞型、上皮-间质转化型、前神经和神经内分泌分化型。该研究使用大量人群样本建立了一个针对PCa的分子分型系统。在2018年的一项研究中,Liu等^[27]使用RNA-seq数据和已知的*SPOP*突变情况,根据*SPOP*突变情况分类基因表达和聚类。最终使用212个基因定义*SPOP*突变亚类特征,并在Weill Cornell Medicine ($n=68$)的队列中得到验证,发现*SPOP*突变预测与DNA突变检测相比具有89%的灵敏度和95%的特异度,表明使用*SPOP*突变进行基因分型具有较高的准确性。另一项多中心研究使用无监督的算法在分子水平上分析原发性PCa,使用333个肿瘤组织,对基因组、转录组、蛋白质组和表观基因组进行分析,最终确定了7个分子水平定义的亚型(ERG、ETV1、ETV4、FLI1、*SPOP*、FOXA1、IDH1)^[28]。该研究对PCa进行了分子层面的分型,揭示了原发性PCa的分子异质性及潜在的分子缺陷。

目前已有很多研究检测癌症患者基因组并使用AI进行基因测序及预测。有研究将AI检测基因组用于预测高危人群PCa切除术后转移情况^[29-30]。也有研究使用AI测定活检组织中的基因突变,如Robinson等^[31]基于PCa样本全外显子组和转录组信息,根据突变等位基因变异分数进行计算分析。还有研究运用AI寻找分子标志物,如Davalieva等^[32]用肿瘤组织与邻近的组织进行比较分析鉴定PPP1CB、UBE2N和PSMB6等蛋白质标志物。

预测其他恶性肿瘤的基因突变也已经有大量研究报道,例如AI检测肺癌的表皮生长因子改变和黑色素瘤的NRAS原癌基因及B-Raf原癌基因^[33],在结直肠癌方面的相关研究也相对成熟^[34]。这些研究大多基于美国国家癌症研究所提供的癌症基因组图谱数据库,而外部验证较少^[35]。笔者团队曾完成亚洲人群中最大规模的PCa多组学研究,积累了大量的生物学信息^[36],目前也开展了相关研究。AI在预测PCa基因突变方面还有很大的潜力未被开发。

5 展 望

AI在PCa的Gleason分级评估上可达到普通病理科医师的诊断水平并具有更高的稳定性,但在其他方面的研究还需要更多的投入,如PCa切除术病理切片的AI检测相关研究较少,可能与切除术病理切片较穿刺活检病理切片面积大、计算机扫描后切割出的图像数据量大、分析训练难度大有关。另外,对于PCa切除术后复发和生存的预测,AI的准确率还较低,是未来研究有待攻克的方向。对于PCa的基因突变方面,目前更新的趋势是多组学联合,更好地利用AI学习与训练的功能对基因突变做出预测,发现新的分子标志物等。同时,目前大多数研究是回顾性研究,大部分研究都基于自己的独立数据库或只基于一个开源的数据库,缺少多中心、大样本、自有数据和开放数据充分应用的大型研究所具有的普遍性和通用性等优势^[37]。在AI算法层面,如何合理地利用弱监督与强监督2种训练方式的优点进行互补也是一个值得关注的问题。总之,AI作为辅助临床医师进行临床实践的工具有着很大的潜力,相信在多学科的合作下,AI在PCa病理诊断及分子分型方面的应用将获得更好成效。

[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 Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] CHEN R, REN S, Chinese Prostate Cancer Consortium, et al. Prostate cancer in Asia: a collaborative report[J]. *Asian J Urol*, 2014, 1(1): 15-29. DOI: 10.1016/j.ajur.2014.08.007.
- [3] CURRIE G, HAWK K E, ROHREN E, et al. Machine learning and deep learning in medical imaging: intelligent imaging[J]. *J Med Imaging Radiat Sci*, 2019, 50(4): 477-487. DOI: 10.1016/j.jmir.2019.09.005.
- [4] 谢立平, 沈海祥, 应宇凡. 人工智能技术在泌尿外科中的应用及展望[J]. *浙江医学*, 2020, 42(24): 2599-2604. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.24.2020-3806.
- [5] 谢立平, 郑祥义, 王潇, 等. 人工智能超声CT检查在前列腺癌早期诊断中的价值[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(11): 822-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2015.11.007.
- [6] 郑闪, 孙丰龙, 张慧娟, 等. 人工智能在肿瘤组织病理学的研究现状[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(12): 885-889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.002.
- [7] STRÖM P, KARTASALO K, OLSSON H, et al. Artificial intelligence for diagnosis and grading of prostate cancer in biopsies: a population-based, diagnostic study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 222-232. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30738-7.
- [8] NAGPAL K, FOOTE D, TAN F, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for Gleason grading of prostate cancer from biopsy specimens[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1372-1380. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2485.
- [9] PANTANOWITZ L, QUIROGA-GARZA G M, BIEN L, et al. An artificial intelligence algorithm for prostate cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study[J]. *Lancet Digit Health*, 2020, 2(8): e407-e416. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30159-X.
- [10] CHATRIAN A, COLLING R T, BROWNING L, et al. Artificial intelligence for advance requesting of immunohistochemistry in diagnostically uncertain prostate biopsies[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(9): 1780-1794. DOI: 10.1038/s41379-021-00826-6.
- [11] 徐文浩, 田熙, 艾合太木江·安外尔, 等. 人工智能在泌尿系统肿瘤中的应用研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(1): 68-74. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.009.
- [12] GERTYCH A, ING N, MA Z, et al. Machine learning approaches to analyze histological images of tissues from radical prostatectomies[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2015, 46(Pt 2): 197-208. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2015.08.002.
- [13] NAGPAL K, FOOTE D, LIU Y, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for improving Gleason scoring of prostate cancer[J]. *NPJ Digit Med*, 2019, 2: 48. DOI: 10.1038/s41746-019-0112-2.
- [14] HAN W, JOHNSON C, GAED M, et al. Histologic tissue components provide major cues for machine learning-based prostate cancer detection and grading on prostatectomy specimens[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9911. DOI: 10.1038/s41598-020-66849-2.
- [15] DE SOUZA MELO P A, ESTIVALLET C L N, SROUGI M, et al. Detecting and grading prostate cancer in radical prostatectomy specimens through deep learning techniques[J]. *Clinics*, 2021, 76: e3198. DOI: 10.6061/clinics/2021/e3198.
- [16] HUANG W, RANDHAWA R, JAIN P, et al. A novel artificial intelligence-powered method for prediction of early recurrence of prostate cancer after prostatectomy and cancer drivers[J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2022, 6: e2100131. DOI: 10.1200/CCI.21.00131.
- [17] WESSELS F, SCHMITT M, KRIEGHOFF-HENNING E, et al. Deep learning approach to predict lymph node metastasis directly from primary tumour histology in prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2021, 128(3): 352-360. DOI: 10.1111/bju.15386.
- [18] KARTASALO K, STRÖM P, RUUSUVUORI P, et al. Detection of perineural invasion in prostate needle biopsies with deep neural networks[J]. *Virchows Arch*, 2022, 481(1): 73-82. DOI: 10.1007/s00428-022-03326-3.
- [19] 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.
- [20] KATHER J N, HEIJ L R, GRABSCH H I, et al. Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(8): 789-799. DOI: 10.1038/s43018-020-0087-6.
- [21] YAMAMOTO Y, TSUZUKI T, AKATSUKA J, et al. Automated acquisition of explainable knowledge from unannotated histopathology images[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5642. DOI: 10.1038/s41467-019-13647-8.
- [22] 高旭, 李晶. 前列腺癌与精准医学[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(6): 581-590. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.06.0581.
- GAO X, LI J. Precision medicine and prostate cancer[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2018, 39(6): 581-590. DOI:

- 10.16781/j.0258-879x.2018.06.0581.
- [23] BARBIERI C E, BACA S C, LAWRENCE M S, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6): 685-689. DOI: 10.1038/ng.2279.
- [24] 张方军,何素,金志刚. SPOP在肿瘤发生中的作用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(6): 1104-1112. DOI: 10.11844/cjcb.2020.06.0019.
- [25] SCHAUMBERG A J, RUBIN M A, FUCHS T J. H&E-stained whole slide image deep learning predicts SPOP mutation state in prostate cancer[J]. *BioRxiv*, 2018, DOI: 10.1101/064279.
- [26] YOU S, KNUDSEN B S, ERHO N, et al. Integrated classification of prostate cancer reveals a novel luminal subtype with poor outcome[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(17): 4948-4958. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0902.
- [27] LIU D, TAKHAR M, ALSHALALFA M, et al. Impact of the SPOP mutant subtype on the interpretation of clinical parameters in prostate cancer[J]. *JCO Precis Oncol*, 2018, 2018: PO.18.00036. DOI: 10.1200/PO.18.00036.
- [28] Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 1011-1025. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.025.
- [29] ALARCÓN-ZENDEJAS A P, SCAVUZZO A, JIMÉNEZ-RÍOS M A, et al. The promising role of new molecular biomarkers in prostate cancer: from coding and non-coding genes to artificial intelligence approaches[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(3): 431-443. DOI: 10.1038/s41391-022-00537-2.
- [30] ZHANG E, ZHANG M, SHI C, et al. An overview of advances in multi-omics analysis in prostate cancer[J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118376. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118376.
- [31] ROBINSON D, VAN ALLEN E M, WU Y M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer[J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1215-1228. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
- [32] DAVALIEVA K, KOSTOVSKA I M, KIPRIJANOVSKA S, et al. Proteomics analysis of malignant and benign prostate tissue by 2D DIGE/MS reveals new insights into proteins involved in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75(14): 1586-1600. DOI: 10.1002/pros.23034.
- [33] KARNES R J, BERGSTRAHL E J, DAVICIONI E, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population[J]. *J Urol*, 2013, 190(6): 2047-2053. DOI: 10.1016/j.juro.2013.06.017.
- [34] ACS B, RANTALAINEN M, HARTMAN J. Artificial intelligence as the next step towards precision pathology[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1): 62-81. DOI: 10.1111/joim.13030.
- [35] 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): 686-696. DOI: 10.1038/s41416-020-01122-x.
- [36] LI J, XU C, LEE H J, et al. A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations[J]. *Nature*, 2020, 580(7801): 93-99. DOI: 10.1038/s41586-020-2135-x.
- [37] 于观贞,魏培莲,陈颖,等. 人工智能在肿瘤病理诊断和评估中的应用与思考[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(11): 1349-1354. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2017.11.1349.
- YU G Z, WEI P L, CHEN Y, et al. Artificial intelligence in pathological diagnosis and assessment of human solid tumor: application and thinking[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2017, 38(11): 1349-1354. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2017.11.1349.

[本文编辑] 魏莎莎