

病理组学技术在肺癌诊疗和预后评估中的应用与挑战

应 凤, 李升锦*

重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科, 重庆

收稿日期: 2025年1月24日; 录用日期: 2025年2月17日; 发布日期: 2025年2月25日

摘 要

在精准医疗时代, 肺癌患者的治疗方案制定高度依赖于精确的病理诊断和预后评估。近年来, 全切片成像技术与人工智能的迅速发展极大地推动了病理组学技术的进步。病理组学在肺癌病理图像分析中, 尤其是在肿瘤区域识别、预后预测、肿瘤微环境表征等方面展现出巨大的潜力。本文回顾了病理组学在肺癌诊疗及预后评估领域的最新研究进展, 分析了其在当前应用中的局限, 并对病理组学的未来发展方向进行了展望。

关键词

肺癌, 病理组学, 人工智能, 诊断, 预后

The Application and Challenges of Histopathology Techniques in the Diagnosis, Treatment, and Prognostic Evaluation of Lung Cancer

Feng Ying, Shengjin Li*

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 24th, 2025; accepted: Feb. 17th, 2025; published: Feb. 25th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 应凤, 李升锦. 病理组学技术在肺癌诊疗和预后评估中的应用与挑战[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 892-899. DOI: 10.12677/acm.2025.152423

Abstract

In the era of precision medicine, the treatment plans for lung cancer patients heavily rely on accurate pathological diagnosis and prognostic evaluation. In recent years, the rapid development of whole-slide imaging technology and artificial intelligence has significantly advanced the progress of pathological histology technology. Pathomics has shown great potential in the analysis of lung cancer pathological images, especially in tumor region identification, prognostic prediction, and tumor microenvironment characterization. This article reviews the latest research developments in the field of pathomics for lung cancer diagnosis, treatment, and prognostic evaluation, analyzes its limitations in current applications, and provides an outlook on the future direction of pathomics.

Keywords

Lung Cancer, Pathomics, Artificial Intelligence, Diagnosis, Prognosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球癌症相关死亡率的主要原因, 每年报告的新病例约为 220 万, 死亡病例约为 180 万[1]。其高死亡率主要由于晚期诊断和肿瘤的高度侵袭性, 绝大多数患者在出现临床症状之前, 肿瘤已然进入快速发展阶段, 导致预后不良。目前, 随着精准医学的不断发展, 已有许多治疗策略可用于晚期非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)患者, 如放射疗法、化学疗法、分子靶向疗法和免疫疗法。然而, 实际治疗过程中, 药物耐药性、肿瘤的高度异质性以及缺乏早期检测生物标志物等问题, 仍然显著限制了治疗效果的提升, 有约 50% 的晚期 NSCLC 患者在 4 年内死亡[2]。尽管传统的影像学技术和组织病理学检查在辅助诊断及预后评估方面具有一定效果, 但仍然存在误诊及延误治疗时机的潜在风险。因此, 亟需开发创新的方法, 以提高肺癌诊断和预后评估的准确性, 最终改善患者的治疗管理策略和生存率。

在癌症诊断过程中, 通过显微镜对苏木精 - 伊红染色(Hematoxylin-Eosin Staining, HE)切片进行细致审查是病理医师不可或缺的工作环节。此过程要求病理医师在复杂的组织图像中辨识出细微的组织病理特征, 然而, 这一过程往往耗费时间且具有主观性, 且容易受到不同观察者之间差异的影响。近年来, 基于人工智能(Artificial Intelligence, AI)的计算机辅助分析技术在组织学图像分析领域得到了广泛应用, 显著提升了病理学家的诊断效能。通过实现对细胞计数和肿瘤大小测量等常规任务的自动化, AI 显著提高了工作效率, 同时能够识别组织样本中人眼可能遗漏的细微模式和异常, 极大地增强了诊断的准确性。2017 年, 有两项研究[3] [4]证实了利用病理切片中的形态特征进行肺癌预后预测的可行性, 这为利用计算机辅助图像分析改善肺癌预后开辟了新途径。随着“深度学习”算法的迅速发展, 人工智能在医学图像分析领域取得了显著进展, 这些算法在处理计算机视觉和图像分析中的复杂实际问题时展现出越来越强的能力。先进的深度学习算法不仅能够增强病理图像分析的能力, 还能帮助医师应对各种具有挑战性的诊断任务, 例如预测分子标志物状态[5] [6]、识别导致肿瘤的关键癌症基因突变[7] [8]、评估治疗反应[9] [10]以及预测生存率[11] [12]等, 因此, 病理组学已经成为一种前景广阔的生物标志物, 为肺癌的个性

化诊疗提供了支持。本文将综述病理组学在肺癌诊断及预后中的现有应用, 并分析与展望肺癌病理组学图像分析技术所面临的挑战与机遇。

2. 病理组学技术概述

2.1. 基本概念

近年来, 随着病理组织切片数字化技术的进步, 计算病理学应运而生[13], 该领域的核心在于利用人工智能, 尤其是深度学习技术, 从数字化扫描的病理图像中提取大量、客观、可量化且易于分析的数据集。这些数据集能够执行多种任务, 包括图像分类(为图像分配标签, 如肺癌与正常组织)、图像分割(将图像划分为离散的像素组, 如肾小管和肾小球)以及回归分析(将连续值分配给图像, 例如基因表达)等。2011年, Beck [14]与 Yuan [15]等人开创性地将病理图像分析应用于乳腺癌预后预测, 为这种技术在临床诊疗中的应用铺平了道路。通过高通量提取病理图像中的多维特征, 病理组学能够全面且客观地描述肿瘤的异质性, 并量化其局部微环境。这一过程将图像中潜在的病理生理学信息转化为可供分析的数据, 随后应用复杂的生物信息学方法进行深入研究, 最终构建出具备诊断或预测价值的模型, 从而为临床决策提供强有力的支持。

2.2. 工作流程

目前, 病理组学的研究流程主要可以划分为四个步骤: 首先, 进行图像采集与预处理: 通过数字化病理切片扫描仪将病理组织切片转化为全切片图像(Whole Slide Image, WSI), 并对图像进行裁剪和颜色规范化处理, 以消除由于样本来源或制备过程差异所导致的颜色变异, 从而实现图像的标准化。其次, 进行识别与标记: 此步骤涉及标记感兴趣的区域, 或利用人工智能技术识别出具有临床诊断意义的区域。第三, 提取和筛选病理特征: 从标记区域中提取多维细微病理特征, 包括形态学特征、纹理特征及边缘梯度特征, 并运用统计学及机器学习方法筛选出具备临床相关性与预测价值的特征集合。最后, 构建及评估病理组学模型: 依据筛选出的特征建立病理组学模型, 并采用准确性、灵敏度、特异性及受试者工作特征曲线下面积(AUC 值)等指标对模型进行系统评估。

3. 病理组学技术在肺癌诊断中的应用

3.1. 肺癌的诊断、病理分型和组织学分级

组织切片的病理诊断被广泛认为是肺癌诊断的金标准。随着个性化医疗的不断进步, 临床对病理诊断的要求愈发严格, 肺癌的诊断过程往往需要综合考虑肿瘤细胞形态的鉴别、核分裂计数的评估、肿瘤亚型的组织学分类、淋巴结转移的检测, 以及肺癌肺泡间转移(Spread Through Air Spaces, STAS)的鉴别与定量等。这一系列的诊断过程通常耗时且费力, 并且受到病理医师的诊断水平和不同观察者之间差异的影响。全切片图像(WSI)的出现, 使得病理组织图像与人工智能技术的结合成为可能。通过应用人工智能算法, 可以有效减少病理学家的工作量, 提高诊断效率, 并提供更丰富和深层次的病理信息。

目前, 在肺癌的诊断领域, 已经开发出多种基于深度学习的病理模型。例如, Wang 等研究者对来自肺腺癌 HE 染色切片的 WSI 数据进行了良性与恶性分类的训练, 测试集的总体分类准确度达到了 89.8% [16], 此外, Alvarez-Jimenez C 等人研究了病理组学与多组学的结合, 表明病理组学与 CT 成像之间可能存在交叉尺度的相关性, 这可以用于识别相关的影像学和组织病理学特征[17], 除恶性肿瘤检测之外, 病理组学在肺癌的病理分型及组织学分级中也得到了应用。Pan [18]等人开发了一种人工智能方法, 通过分析 HE 全切片图像(WSI)对肺腺癌的生长模式进行像素级分割, 依据此分割图可以自动计算肿瘤的生长模式比例、主要模式及 IASLC 分级, 并在 1372 例病例中进行了验证, 结果显示 AI 预测的肿瘤生长模式及

IASLC 分级与病理学家的判断达成了中度一致。

最近，Peng [19]等人构建了一个大型单队列的 STAS 肺癌组织病理学图像数据集，利用 1546 张冰冻切片和石蜡切片，并应用病理组学 VERN 模型对 STAS 进行了预测。在内部验证中，VERN 模型的 AUC 为 0.9215，在冰冻和石蜡切片的测试集中 AUC 分别达到了 0.8275 和 0.8829，显示出具备临床级别的 STAS 识别能力，表 1 详细总结了当前开发的病理组学模型及其相应的性能指标。尽管深度学习病理组学模型在性能指标上表现出显著优势，但其在不同患者群体中的广泛适用性仍未得到充分验证。因此，为了确保研究成果能够有效转化为提升肺癌诊断精确度的实用工具，后续在真实临床环境中对病理组学模型的持续验证显得尤为重要。

Table 1. Summary of deep learning models for lung cancer pathological image analysis
表 1. 用于肺癌病理图像分析的深度学习模型总结

年度	研究人员	模型	肺癌类型	任务	模型性能	参考文献
2017	Wang 等	CNN	I 期与 II 期 NSCLC	细胞核形态特征预测早期 NSCLC 复发	0.8200 (AUC 值)	[24]
2018	Wang 等	CNN	肺腺癌	肺癌识别及预后模型建立	0.8980 (AUC 值)	[16]
	Nicolas 等	CNN	肺腺癌和肺鳞癌	1) 区分肺腺癌、肺鳞癌与正常肺组织; 2) 预测肺腺癌常见的突变基因	0.7800 (AUC 值)	[17]
	Saltz 等	CNN	肺腺癌与肺鳞癌	肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL) 预测	0.9544 (AUC 值)	[27]
	Yi 等	FCN	肺腺癌	微血管分割	0.8330 (平均精度)	[29]
	Jason 等	CNN	肺腺癌	肺腺癌组织学亚型分类	0.6660 (模型分类符合率)	[30]
2019	Sha 等	FCN	NSCLC	PDL1 状态预测	0.8000 (AUC 值)	[31]
	Arkadiusz 等	CNN	肺腺癌	识别肺腺癌四种组织学亚型	0.8924 (总分类准确率)	[32]
	Wang 等	CNN	肺腺癌	1) 肿瘤细胞、基质细胞及淋巴细胞分类 2) 依据肿瘤微环境图像特征建立预后模型	0.9010 (总分类准确率)	[28]
2020	Yu 等	CNN	肺腺癌与肺鳞癌	非小细胞肺癌组织学亚型及转录组亚型分类	0.8640 (AUC 值)	[33]
2022	S 等	CNN	NSCLC	预测 TPS 评分	0.8140 (AUC 值)	[34]
	Rakaee 等	ML 自动化计数	NSCLC	1) 计数肿瘤、间质和肿瘤浸润淋巴细胞(TIL) 2) 评估 TIL 水平与 ICI 治疗反应的相关性	0.7700 (AUC 值)	[25]
2023	Kao 等	CNN	III 期 NSCLC	预测放疗治疗应答	0.7800 (分类准确率)	[23]
2024	Pan 等	ANORAK	肺腺癌	病理学分级及预测肺癌患者无病生存期	0.5018~0.6796 (AI 预测与手动评分总体一致率)	[18]
	Yu 等	CHIEF	肺鳞癌	识别肿瘤区域	0.9400 (AUC 值)	[35]

3.2. 基因和分子标志物预测

病理组学在肺癌诊断中另一个重要的研究领域侧重于患者遗传基因图谱与病理形态表型之间的关系, 这对于了解癌症发生发展的生物学机制和选择靶向药物治疗至关重要。Nicolas [20]等通过深度学习病理模型分析数字病理切片, 成功预测了肺腺癌中常见的突变基因, 如 STK11、EGFR、FAT1、SETBP1、KRAS 和 TP53, 其曲线下面积(AUC 值)在 0.733 至 0.856 之间。此外, Cao R [21]等提出了一种基于组织病理图像的深度学习模型, 该模型在微卫星状态的预测中表现优异, 其在训练集和验证集中的 AUC 值分别为 0.88 和 0.85。且该模型还能够识别出五种关键的病理成像特征, 这些特征与基因组中的突变负荷、DNA 损伤修复相关基因型及转录组中的抗肿瘤免疫激活途径紧密相关。Ninomiya [22]也在早期发现腺癌细胞形态学特征与肿瘤基因突变(EGFR)之间存在关联。上述研究揭示了病理图像和基因组特征之间存在相互作用, 整合病理成像和分子特征可以为研究人员提供更全面的个体肿瘤视图, 并可能改善对患者预后的预测。但是, 如何构建和训练一个能够有效处理高维度遗传基因组数据与复杂病理组织学特征的模型仍然是目前科研领域需解决的一个难题。

4. 病理组学技术在肺癌治疗和预后评估中的应用

4.1. 预测治疗反应和预后

数字病理学在癌症领域的重要潜在应用之一是通过组织病理学或形态表型来预测患者的预后及其对治疗的反应, 从而推动精准医学的发展。Kao Y-S [23]等人进行了一项研究, 探讨深度学习技术在组织病理学切片中的应用, 旨在预测 III 期 NSCLC 患者对治疗的反应。他们对来自 IIIA 或 IIIB 期 NSCLC 患者的 35 个数字化组织切片(包括活检和手术标本)进行了评估。根据患者在放化疗期间每周 CT 扫描中观察到的靶体积缩小情况被分类为应答者(12/35, 34.7%)和非应答者(23/35, 65.7%)。研究使用五个预训练的 CNN, 即 AlexNet、VGG、MobileNet、GoogLeNet 和 ResNet, 对这些数字组织切片进行测试, 从而评估所构建 CNN 的性能。在这些 CNN 中, GoogLeNet 被认为表现最优, 成功地分类了 8/12 名应答者和 10/11 名非应答者。且 GoogLeNet 显示出较高的特异性(真阴性率为 90.1%)和相对较高的灵敏度(真阳性率为 75.0%)。Wang X [24]等人则开发了一种系统, 用于识别早期 NSCLC 患者的高复发风险, 其准确率在 75%至 82%之间。在另一项研究中, Wang S [16]等人描述了一组高危 NSCLC 患者的特征, 并将基于数字病理图像的肿瘤形状和边缘特征确定为独立的预后因素。Rakae M [25]等人则开发了一种机器学习驱动的肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocyte, TIL)评分系统, 用于预测非小细胞肺癌(NSCLC)对免疫检查点抑制剂(ICI)治疗的反应。研究结果显示, 高水平的 TIL (≥ 250 个细胞/ mm^2)与 ICI 反应之间存在独立相关性, 对于 PD-L1 表达阴性的患者, TIL 水平在识别 ICI 应答者方面的敏感性和特异性优于高肿瘤突变负荷(TMB)。免疫疗法已被证明能带给 NSCLC 患者获益[26], 但免疫治疗反应预测仍然是临床的一个主要挑战, 开发新的算法预测免疫细胞的空间组织结构和 TIL 的空间分布可能是病理组学未来发展的重要方向。

4.2. 肿瘤微环境表征及预后预测

随着肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)日益被认可为影响肿瘤发展及免疫治疗反应的关键因素, 针对肺癌 TME 的深度学习研究逐渐增多。例如, Saltz 等人开发了一种卷积神经网络(Convolutional Neural Network, CNN)模型, 旨在多种癌症类型(包括肺腺癌和鳞状细胞癌)中, 通过图像块的方式区分淋巴细胞与坏死组织。通过对 WSI 中淋巴细胞图像块的空间排列进行量化, Saltz [27]等人探讨了 TIL 的分布模式及淋巴细胞评分与预后之间的关系。Wang [28]等人则提出了一种 CNN 模型, 专注于在肺腺癌病理图像的单细胞层面区分肿瘤细胞、基质细胞与淋巴细胞。在 Wang 等人的研究中, 运用传统图像处

理技术分割 WSI 为小图像块, 随后利用 CNN 对这些图像块进行分类。进一步地, 在训练集上基于已识别细胞的比例及分布开发了预后模型, 并在两个独立数据集上进行了验证。另一个用于表征肺癌 TME 的重要应用是通过自动微血管分割进行血管生成的评估, 这被认为是一个重要的预后指标。Yi [29]等人使用全卷积网络(Fully Convolutional Networks, FCN)模型开发了针对肺腺癌病理切片的微血管分割工具, 该模型同样适用于乳腺癌与肾癌的切片。微血管的手动分割过程繁琐且易出错, 但基于深度学习的分割方法则显著提高了速度, 并能够有效量化微血管的面积及其空间分布。肿瘤微环境在肺癌发生、发展及治疗反应中扮演着不可忽视的重要角色, 当前肺癌 TME 的定量表征仍具有挑战性, 现有的病理组学手段大都对单一细胞或比例进行量化, 复杂且异质的 TME 组成成分及空间结构仍难以通过现有病理组学手段完整呈现。

5. 面临的挑战

尽管病理组学技术在肺癌研究领域取得了显著进展, 但其发展仍遭遇多重限制与挑战。首先, 从技术层面来看, 存在以下几个关键问题: ① 数据标准化的挑战: 基于人工智能算法的病理组学模型的构建与验证依赖于高质量的数据集。然而, 目前面临的数据标准化不足问题, 包括图像采集参数的不一致性、病理染色技术的多样性以及标注标准的差异性等, 均直接影响到模型的准确性与可靠性。未来解决这一问题可行的途径包括设定统一的图像采集参数(如图像大小、色彩标准、图像分辨率等)、确立标准的扫描设备性能指标, 以及推动 WSI 数据格式的规范化等, 这些措施旨在从数据源头入手, 为模型的稳健构建与验证奠定一个坚实的基础。② 结果解读的挑战: 基于深度学习的病理组学模型通常具有高度的复杂性与非线性特征, 这导致其决策过程难以直观理解, 被称为“黑箱效应”, 使得人们难以深入理解模型的预测机制。此外, 当病理组学与其他组学领域相结合时, 数据的维度和异质性显著增加, 进一步加大了结果解读的难度, 为了应对这一挑战, 我们可以采用诸如 SHAP (Shapley Additive exPlanations)、Grad-CAM 图等方法来增强数据的可解释性, 以期更好地揭示模型背后的逻辑与依据。③ 临床应用之间的差距挑战: 尽管研究阶段已取得积极成果, 但将病理组学技术转化为临床实践仍面临多中心前瞻性验证的难题。不同医疗机构间患者群体、治疗策略及随访标准的差异, 使得模型的外部验证过程复杂且耗时, 从而阻碍了技术的广泛推广与应用。在未来, 研究人员需致力于构建多中心数字病理数据库, 并推动实现跨机构的数据共享机制, 以加速技术向临床实践的转化进程。

其次, 在数据管理和分析方面, 随着病理组学数据呈爆炸式增长, 高效管理和分析这些数据成为新的挑战。大数据不仅要求更高的计算能力与存储资源, 还需开发新算法与技术以挖掘数据中的深层信息, 同时确保分析结果的准确性与时效性。此外, 在促进科研合作与数据共享的同时, 亦需平衡数据共享与隐私保护之间的关系。最后, 在临床实施层面, 还需提升病理医师对病理组学应用的理解与认知, 同时构建病理医师与人工智能之间的互信桥梁, 以确保病理组学模型能够顺利且有效地融入临床实践之中, 发挥其应有的价值。

6. 未来展望

未来病理组学在肺癌研究领域除了进行算法升级及数据优化, 还应结合临床信息、基因组学、蛋白质组学等多维度数据, 通过运用高性能的算法融合不同尺度的微观和宏观特征以构建多任务学习模型, 使之不仅能够揭示从基因、蛋白至病理生物特征的复杂网络关系, 还能够全方位应对从诊断、治疗选择到预后评估的临床挑战, 从而使个体化医疗迈向一个新的高度。

7. 结语

深度学习病理组学作为一种新兴技术, 能够从数字化病理图像中提取丰富的数据和微观特征, 在肺

癌的诊断、治疗及预后评估中展现出广泛的应用潜力。未来, 病理组学有望提升肺癌的诊疗和预后评估方式, 并助力发现更多新的生物标志物, 对肺癌患者的个性化医疗和管理起到重要的促进作用。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Spigel, D.R., Faivre-Finn, C., Gray, J.E., Vicente, D., Planchard, D., Paz-Ares, L., *et al.* (2022) Five-Year Survival Outcomes from the PACIFIC Trial: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1301-1311. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01308>
- [3] Luo, X., Zang, X., Yang, L., Huang, J., Liang, F., Rodriguez-Canales, J., *et al.* (2017) Comprehensive Computational Pathological Image Analysis Predicts Lung Cancer Prognosis. *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 501-509. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.017>
- [4] Yu, K., Zhang, C., Berry, G.J., Altman, R.B., Ré, C., Rubin, D.L., *et al.* (2016) Predicting Non-Small Cell Lung Cancer Prognosis by Fully Automated Microscopic Pathology Image Features. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12474. <https://doi.org/10.1038/ncomms12474>
- [5] Naik, N., Madani, A., Esteva, A., Keskar, N.S., Press, M.F., Ruderman, D., *et al.* (2020) Deep Learning-Enabled Breast Cancer Hormonal Receptor Status Determination from Base-Level H&E Stains. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5727. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19334-3>
- [6] Jin, L., Shi, F., Chun, Q., Chen, H., Ma, Y., Wu, S., *et al.* (2020) Artificial Intelligence Neuropathologist for Glioma Classification Using Deep Learning on Hematoxylin and Eosin Stained Slide Images and Molecular Markers. *Neuro-Oncology*, **23**, 44-52. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa163>
- [7] Chen, M., Zhang, B., Topatana, W., Cao, J., Zhu, H., Juengpanich, S., *et al.* (2020) Classification and Mutation Prediction Based on Histopathology H&E Images in Liver Cancer Using Deep Learning. *NPJ Precision Oncology*, **4**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1038/s41698-020-0120-3>
- [8] Kather, J.N., Heij, L.R., Grabsch, H.I., Loeffler, C., Echle, A., Muti, H.S., *et al.* (2020) Pan-Cancer Image-Based Detection of Clinically Actionable Genetic Alterations. *Nature Cancer*, **1**, 789-799. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0087-6>
- [9] Li, F., Yang, Y., Wei, Y., He, P., Chen, J., Zheng, Z., *et al.* (2021) Deep Learning-Based Predictive Biomarker of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy from Histological Images in Breast Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 348. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03020-z>
- [10] Farahmand, S., Fernandez, A.I., Ahmed, F.S., Rimm, D.L., Chuang, J.H., Reisenbichler, E., *et al.* (2022) Deep Learning Trained on Hematoxylin and Eosin Tumor Region of Interest Predicts HER2 Status and Trastuzumab Treatment Response in HER2+ Breast Cancer. *Modern Pathology*, **35**, 44-51. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00911-w>
- [11] Shi, J., Wang, X., Ding, G., Dong, Z., Han, J., Guan, Z., *et al.* (2020) Exploring Prognostic Indicators in the Pathological Images of Hepatocellular Carcinoma Based on Deep Learning. *Gut*, **70**, 951-961. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320930>
- [12] Wang, X., Chen, Y., Gao, Y., Zhang, H., Guan, Z., Dong, Z., *et al.* (2021) Predicting Gastric Cancer Outcome from Resected Lymph Node Histopathology Images Using Deep Learning. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1637. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21674-7>
- [13] Abels, E., Pantanowitz, L., Aeffner, F., Zarella, M.D., van der Laak, J., Bui, M.M., *et al.* (2019) Computational Pathology Definitions, Best Practices, and Recommendations for Regulatory Guidance: A White Paper from the Digital Pathology Association. *The Journal of Pathology*, **249**, 286-294. <https://doi.org/10.1002/path.5331>
- [14] Beck, A.H., Sangoi, A.R., Leung, S., Marinelli, R.J., Nielsen, T.O., van de Vijver, M.J., *et al.* (2011) Systematic Analysis of Breast Cancer Morphology Uncovers Stromal Features Associated with Survival. *Science Translational Medicine*, **3**, 108ra113. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002564>
- [15] Yuan, Y., Failmezger, H., Rueda, O.M., Ali, H.R., Gräf, S., Chin, S., *et al.* (2012) Quantitative Image Analysis of Cellular Heterogeneity in Breast Tumors Complements Genomic Profiling. *Science Translational Medicine*, **4**, 157ra143. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004330>
- [16] Wang, S., Chen, A., Yang, L., Cai, L., Xie, Y., Fujimoto, J., *et al.* (2018) Comprehensive Analysis of Lung Cancer Pathology Images to Discover Tumor Shape and Boundary Features That Predict Survival Outcome. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 10393. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27707-4>
- [17] Alvarez-Jimenez, C., Sandino, A.A., Prasanna, P., Gupta, A., Viswanath, S.E. and Romero, E. (2020) Identifying Cross-

- Scale Associations between Radiomic and Pathomic Signatures of Non-Small Cell Lung Cancer Subtypes: Preliminary Results. *Cancers*, **12**, Article 3663. <https://doi.org/10.3390/cancers12123663>
- [18] Pan, X., AbdulJabbar, K., Coelho-Lima, J., Grapa, A., Zhang, H., Cheung, A.H.K., *et al.* (2024) The Artificial Intelligence-Based Model ANORAK Improves Histopathological Grading of Lung Adenocarcinoma. *Nature Cancer*, **5**, 347-363. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00694-w>
 - [19] Pan, L., Liang, Q., Zeng, W., Peng, Y., Zhao, Z., Liang, Y., *et al.* (2024) Feature-Interactive Siamese Graph Encoder-Based Image Analysis to Predict STAS from Histopathology Images in Lung Cancer. *NPJ Precision Oncology*, **8**, Article No. 285. <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00771-y>
 - [20] Coudray, N., Ocampo, P.S., Sakellaropoulos, T., Narula, N., Snuderl, M., Fenyö, D., *et al.* (2018) Classification and Mutation Prediction from Non-Small Cell Lung Cancer Histopathology Images Using Deep Learning. *Nature Medicine*, **24**, 1559-1567. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0177-5>
 - [21] Cao, R., Yang, F., Ma, S., Liu, L., Zhao, Y., Li, Y., *et al.* (2020) Development and Interpretation of a Pathomics-Based Model for the Prediction of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Theranostics*, **10**, 11080-11091. <https://doi.org/10.7150/thno.49864>
 - [22] Ninomiya, H., Hiramatsu, M., Inamura, K., Nomura, K., Okui, M., Miyoshi, T., *et al.* (2009) Correlation between Morphology and EGFR Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Lung Cancer*, **63**, 235-240. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.04.017>
 - [23] Nibid, L., Greco, C., Cordelli, E., Sabarese, G., Fiore, M., Liu, C.Z., *et al.* (2023) Deep Pathomics: A New Image-Based Tool for Predicting Response to Treatment in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *PLOS ONE*, **18**, e0294259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294259>
 - [24] Wang, X., Janowczyk, A., Zhou, Y., Thawani, R., Fu, P., Schalper, K., *et al.* (2017) Prediction of Recurrence in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer Using Computer Extracted Nuclear Features from Digital H&E Images. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 13543. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13773-7>
 - [25] Wang, X., Janowczyk, A., Zhou, Y., Thawani, R., Fu, P., Schalper, K., *et al.* (2022) Association of Machine Learning-Based Assessment of Tumor-Infiltrating Lymphocytes on Standard Histologic Images with Outcomes of Immuno-Therapy in Patients with NSCLC. *JAMA Oncology*, **9**, 51-60.
 - [26] Muller, M., Schouten, R.D., De Gooijer, C.J. and Baas, P. (2017) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **17**, 399-409. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1311791>
 - [27] Saltz, J., Gupta, R., Hou, L., Kurc, T., Singh, P., Nguyen, V., *et al.* (2018) Spatial Organization and Molecular Correlation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Using Deep Learning on Pathology Images. *Cell Reports*, **23**, 181-193.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.086>
 - [28] Wang, S., Wang, T., Yang, L., Yang, D.M., Fujimoto, J., Yi, F., *et al.* (2019) Convpath: A Software Tool for Lung Adenocarcinoma Digital Pathological Image Analysis Aided by a Convolutional Neural Network. *EBioMedicine*, **50**, 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.033>
 - [29] Yi, F., Yang, L., Wang, S., Guo, L., Huang, C., Xie, Y., *et al.* (2018) Microvessel Prediction in H&E Stained Pathology Images Using Fully Convolutional Neural Networks. *BMC Bioinformatics*, **19**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2055-z>
 - [30] Wei, J.W., Tafe, L.J., Linnik, Y.A., Vaickus, L.J., Tomita, N. and Hassanpour, S. (2019) Pathologist-Level Classification of Histologic Patterns on Resected Lung Adenocarcinoma Slides with Deep Neural Networks. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 3358. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40041-7>
 - [31] Sha, L., Osinski, B.L., Ho, I.Y., Tan, T.L., Willis, C., Weiss, H., *et al.* (2019) Multi-Field-of-View Deep Learning Model Predicts Nonsmall Cell Lung Cancer Programmed Death-Ligand 1 Status from Whole-Slide Hematoxylin and Eosin Images. *Journal of Pathology Informatics*, **10**, 24. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_24_19
 - [32] Gertych, A., Swiderska-Chadaj, Z., Ma, Z., Ing, N., Markiewicz, T., Cierniak, S., *et al.* (2019) Convolutional Neural Networks Can Accurately Distinguish Four Histologic Growth Patterns of Lung Adenocarcinoma in Digital Slides. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37638-9>
 - [33] Yu, K., Wang, F., Berry, G.J., Ré, C., Altman, R.B., Snyder, M., *et al.* (2020) Classifying Non-Small Cell Lung Cancer Types and Transcriptomic Subtypes Using Convolutional Neural Networks. *Journal of the American Medical Informatics Association*, **27**, 757-769. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocz230>
 - [34] Choi, S., Cho, S.I., Ma, M., Park, S., Pereira, S., Aum, B.J., *et al.* (2022) Artificial Intelligence-Powered Programmed Death Ligand 1 Analyser Reduces Interobserver Variation in Tumour Proportion Score for Non-Small Cell Lung Cancer with Better Prediction of Immunotherapy Response. *European Journal of Cancer*, **170**, 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.011>
 - [35] Wang, X., Zhao, J., Marostica, E., Yuan, W., Jin, J., Zhang, J., *et al.* (2024) A Pathology Foundation Model for Cancer Diagnosis and Prognosis Prediction. *Nature*, **634**, 970-978. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07894-z>