

基于人工智能预测肿瘤分子特征，从形态学到分子病理的综述

李莉珍¹, 吴迪¹, 龙紫灵¹, 杨成¹, 赵毅¹, 邹盈盈¹, 陆林¹, 许强^{2*}, 梁娜^{1*}

1. 遵义医科大学基础医学院组胚教研室, 中国 贵州 遵义 563000;

2. 遵义医科大学第二附属医院泌尿外科, 中国 贵州 遵义 563000

摘要: 数字病理与深度学习技术的快速发展正在重塑传统肿瘤病理诊断的格局。HE染色切片作为肿瘤组织学诊断与分级的黄金标准, 其形态学信息虽能反映肿瘤结构, 却难以直接揭示分子层面的异常。然而, 近年研究证实, 肿瘤的分子改变(如微卫星不稳定、驱动基因突变及肿瘤突变负荷等)可通过影响细胞形态和微环境, 在HE切片中留下可被深度学习模型捕捉的细微特征。这一发现催生了“由形态推断分子”的新范式, 使人工智能能够从全切片图像中自动提取并预测分子特征, 从而减少对额外免疫组化、PCR或高通量测序的依赖。本文系统综述了该领域的发展历程、核心算法与主要应用场景, 分析了当前面临的临床验证、数据标准化及模型可解释性等挑战, 并展望了其在精准肿瘤学中的广阔应用前景。该范式有望推动病理诊断从形态学向分子病理的深度融合, 实现更高效、经济的肿瘤分子分型。

关键词: 数字病理; 分子特征预测; 微卫星不稳定 (MSI); 肿瘤突变负荷 (TMB); 精准肿瘤学

Artificial Intelligence-Based Prediction of Tumor Molecular Features: A Review from Morphology to Molecular Pathology

Lizhen Li¹, Di Wu¹, Ziling Long¹, Cheng Yang¹, Yi Zhao¹, Yingying Zou¹, Lin Lu¹, Qiang Xu^{2*}, Na Liang^{1*}

1. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medical Sciences, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;

2. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Abstract: The rapid advancement of digital pathology and deep learning technologies is reshaping the landscape of conventional tumor pathology. Hematoxylin and eosin (H&E)-stained whole-slide images (WSIs), the gold standard for histopathological diagnosis and tumor grading, primarily provide morphological information but do not directly reveal underlying molecular alterations. However, accumulating evidence has demonstrated that tumor molecular characteristics, including microsatellite instability (MSI), driver gene mutations, and tumor mutational

*基金项目: 遵义医科大学未来教学名师培养计划。

作者简介: 第一作者, 李莉珍, 遵义医科大学临床专业在读学生。通讯作者: 梁娜, 遵义医科大学, 副教授, 硕士, 研究方向: 胃癌。许强: 遵义医科大学第二附属医院, 副主任医师, 本科, 研究方向: 肿瘤。

burden (TMB), can induce subtle changes in cellular morphology and the tumor microenvironment that are imperceptible to the human eye yet can be captured by deep learning algorithms. This discovery has given rise to a novel paradigm of inferring molecular characteristics from histomorphology, enabling artificial intelligence (AI) models to automatically extract informative features from WSIs and predict molecular alterations, thereby reducing reliance on additional molecular assays such as immunohistochemistry, polymerase chain reaction (PCR), and next-generation sequencing (NGS). This review systematically summarizes the evolution of this emerging field, highlights representative deep learning algorithms and their major clinical applications, and discusses the current challenges, including clinical validation, data standardization, and model interpretability. Furthermore, it outlines future perspectives for integrating AI-driven molecular prediction into precision oncology. This emerging paradigm is expected to facilitate the transition of pathology from morphology-based diagnosis toward molecular pathology, ultimately enabling more efficient, cost-effective, and precise molecular characterization of tumors.

Keywords: digital pathology; molecular feature prediction; microsatellite instability (MSI); tumor mutational burden (TMB); precision oncology

1 引言

随着基因组学和精准医学的飞速发展，肿瘤分子特征的检测已成为指导靶向治疗和免疫治疗的核心环节。传统的分子检测方法，如测序和定量聚合酶链反应（qPCR），虽然在准确性上具有优势，但其高昂的成本、较长的检测周期以及对样本的大量消耗，限制了其在临床实践中的广泛应用，尤其是在资源有限的地区难以普及[1]。人工智能（AI）的兴起，特别是深度学习算法在计算机视觉领域的突破，为解决这一困境提供了全新的思路。卷积神经网络（CNN）和Transformer等架构的引入，使得计算机能够从医学图像中自动提取和分析复杂的形态学特征，从而在病理图像分析领域取得了里程碑式的进展[2]。这些技术不仅能够辅助医生进行组织病理学诊断，更重要的是，越来越多的研究表明，常规的苏木精-伊红（HE）染色切片中蕴含的形态学信息，不仅反映了组织病理学改变，还能揭示微观的分子异常特征，如基因突变、蛋白表达状态和分子分型等[3]。这种从形态学到分子病理的跨越，为无创、低成本、高通量的肿瘤分子特征预测提供

了前所未有的可能，有望成为精准肿瘤学中一种革命性的新范式。

传统分子检测方法虽为金标准，但其固有的局限性正日益成为精准医学广泛推广的瓶颈。例如，在肺癌、胃癌等常见恶性肿瘤中，基于组织活检的基因测序是指导靶向治疗的必要前提，但活检过程具有侵入性，且部分患者因肿瘤位置或身体状况无法获取足够的组织样本。此外，检测周期长、费用高昂，使得许多患者无法及时获得精准的分子分型信息，从而延误最佳治疗时机[4]。人工智能，特别是深度学习技术，通过分析常规的医学影像（如CT、MRI）和病理切片，展现出预测肿瘤分子特征的巨大潜力。例如，在肾细胞癌的研究中，基于机器学习的病理组学模型能够从HE染色切片中提取数百个病理特征，并成功构建出与患者总生存期显著相关的分子亚型，揭示了免疫相关基因（如CTLA4）及关键信号通路（如PI3K-Akt、HIF-1）在肿瘤异质性中的重要作用[5]。同样，在肝细胞癌领域，AI模型已能通过影像组学非侵入性地预测微血管侵犯、基因突变状态等关键分子信息，为患者分层和个体化治疗提供了有力工具[6]。这些进展表明，AI能够挖掘

肉眼无法识别的、与分子异常相关的微观形态学模式，从而将常规的形态学检查提升至分子病理诊断的高度。

近年来，深度学习算法，特别是卷积神经网络（CNN）和Transformer架构的突破，为计算机视觉在病理图像分析中的应用奠定了坚实基础。CNN通过其独特的卷积层、池化层和全连接层结构，能够自动从图像中学习层次化的特征表示，从边缘、纹理等低级特征到器官、细胞等高级语义特征，极大地提升了图像分类、分割和检测的精度[7]。在肿瘤诊断领域，CNN已被广泛应用于多种恶性肿瘤的识别与分类。例如，在乳腺癌诊断中，基于CNN的深度学习模型在分类乳腺肿瘤的良恶性方面取得了高达97%的准确率，显著优于传统的机器学习方法[8]。在胃癌的病理诊断中，CNN模型在早期胃癌检测中展现出高达95.3%的敏感性和0.981的曲线下面积（AUC），其性能甚至超越了部分经验丰富的内镜专家[9]。此外，在脑肿瘤、肺癌、皮肤癌等多种癌症的影像分析中，CNN及其变体（如ResNet、DenseNet、U-Net等）均表现出卓越的性能，不仅能够准确分割肿瘤区域，还能对肿瘤进行分级和分型[10-12]。这些技术的成熟，使得从HE切片等常规病理图像中预测分子特征成为可能，因为深度学习模型能够捕捉到与特定基因突变或蛋白表达相关的细微形态学变化。

越来越多的研究证实，HE切片中蕴含的形态学信息不仅能反映组织病理学改变，还可揭示微观的分子异常特征，这为无创、低成本、高通量的分子预测提供了全新可能。传统的分子检测依赖于对肿瘤组织进行直接的生化分析，而AI驱动的路径组学则开辟了一条间接但高效的途径。通过分析数字化的HE全切片图像，深度学习模型能够学习到与特定分子事件（如基因突变、基因融合、蛋白过表达）相关的形态学“指纹”。例如，在脑胶质瘤的研究中，CNN模型已被用于预测IDH基因突变状态，这对于肿瘤的预后判断和治疗决策至关重要[13]。在肾细胞癌中，基于深度学习的模型能够从组织病理学图像中准确地对肿瘤进行分级，而肿瘤分级本身与特定的分子改变和预后密

切相关[14]。此外，在食管鳞状细胞癌中，AI辅助的内镜诊断系统不仅能检测早期病变，还能预测肿瘤的浸润深度，而浸润深度与肿瘤的分子生物学行为紧密相连[15]。这些研究共同表明，肿瘤的形态学表现是其内在分子特征的宏观体现，AI的强大学习能力使得从形态学“读出”分子信息成为现实，从而有望替代或补充部分昂贵的分子检测，实现精准医学的普惠化。

综上所述，本文将系统梳理人工智能预测肿瘤分子特征的研究进展，重点讨论技术原理、算法优化、临床落地路径及挑战，并展望其在精准肿瘤学中的广阔前景。随着AI技术的不断演进，特别是多模态数据融合（如影像、病理、基因组学）和可解释性AI的发展，未来有望构建出更加精准、可靠的分子预测模型[16]。然而，要实现从实验室到临床的转化，仍面临诸多挑战，包括高质量标注数据的缺乏、模型的可解释性不足、算法在不同人群和医疗环境中的泛化能力有限，以及相关的伦理和监管问题[17,18]。通过深入探讨这些关键问题，本文旨在为相关领域的研究者和临床医生提供一个全面的视角，共同推动这一新兴范式在精准肿瘤学中的落地与发展，最终惠及广大肿瘤患者。

2 人工智能预测肿瘤分子特征的背景与技术基础

2.1 传统病理诊断的局限性

传统病理诊断主要依赖苏木精-伊红（HE）染色切片，通过观察组织形态和细胞结构来评估肿瘤的良恶性、分级和分型。然而，这种方法存在根本性局限：它无法直接显示驱动肿瘤发生发展的关键分子特征，如基因突变、蛋白质表达异常或微卫星不稳定状态。要获取这些分子信息，必须依赖额外的、昂贵的分子检测技术，如二代测序（NGS）或免疫组化（IHC）。这些分子检测对样本质量要求极高，需要高质量的DNA或RNA。在临床实践中，样本不足、保存不当或处理延迟都可能导致检测失败，从而延误患者的精准治疗决策[19]。此外，在低资源环境下，缺乏昂贵的测序设备和专业的分子病理人员，导致分子检测覆盖率极低，使得大量患

者无法从精准医疗中获益[20]。因此，开发一种能够从常规病理图像中直接、高效预测分子特征的方法，成为解决当前精准医疗瓶颈的关键方向。

2.2 深度学习在病理图像分析中的技术演进

深度学习技术的演进为从病理图像中预测分子特征提供了强大的技术基础。早期的图像分析依赖于手动特征工程，即由专家设计并提取形态学特征，但这种方法受限于肿瘤形态学变化的多样性和复杂性，预测能力有限[21]。卷积神经网络（CNN）的出现实现了端到端的学习，能够自动从图像中提取高维特征，显著提升了分类和分割任务的性能。特别是在全切片图像（WSI）分析中，多实例学习（MIL）框架的引入，使得模型能够在不依赖精细像素级标注的情况下，从海量的图像块中学习到具有诊断价值的特征[22]。近年来，基于自注意力机制的Transformer模型（如Vision Transformer, ViT）及其与CNN结合的混合模型，能够捕捉更大范围的上下文信息和全局特征，进一步提升了分子特征预测的准确性和鲁棒性[23,24]。例如，ViT模型在预测脑膜瘤的综合风险评分、乳腺癌的HER2状态以及胶质瘤的多种分子标志物方面，均展现出优于传统CNN模型的性能[25]。

2.3 多模态数据整合的潜力

单一模态的数据（如仅使用HE图像）在预测分子特征时存在信息瓶颈，而多模态数据整合为提升模型性能开辟了新途径。将HE切片的形态学特征与临床信息（如年龄、性别、肿瘤分期）以及影像学特征（如MRI、CT）相结合，可以构建更全面、更具泛化能力的预测模型[26,27]。例如，一项针对高级别浆液性卵巢癌的研究表明，整合MRI影像组学、病理图像和临床参数的多模态模型，在预测铂类药物敏感性方面，其AUC值显著优于任何单一模态模型。此外，利用迁移学习和自监督预训练技术，模型可以在有限的标注数据上学习到更丰富的形态学表征，从而减少对大规模、昂贵的分子标注数据的依赖[28]。这种多模态联合分析策略，有望实现对肿瘤分子分类和风险分层的更精准预测，为

临床决策提供更可靠的依据，推动精准医学从概念走向实践[29]。

3 关键算法与模型架构

3.1 全切片图像（WSI）的多实例学习（MIL）框架

全切片图像（WSI）的尺寸通常高达数十亿像素，远超当前深度学习模型的直接处理能力。为应对这一挑战，多实例学习（MIL）框架应运而生，成为分析WSI的主流范式。该策略将一张WSI划分为成千上万个较小的图块（tiles），每个图块被视为一个“实例”，而整张WSI则是一个包含众多实例的“包”。在弱监督学习场景下，模型仅需知道整个包的标签（例如，该WSI是否为微卫星不稳定型），而无需对每个实例进行像素级标注，这极大地降低了对病理学家精细标注的依赖[30]。

基于注意力的MIL（如ABMIL、CLAM）是该领域的关键突破。这类方法通过可学习的注意力权重，自动评估每个图块对最终预测结果的贡献度，并据此对图块特征进行加权聚合，从而生成WSI级别的特征表示。这种机制使得模型能够聚焦于最具诊断价值的区域，例如肿瘤核心区域，而忽略无关的背景或正常组织[31]。研究表明，基于MIL的框架在预测微卫星不稳定性（MSI）、肿瘤突变负荷（TMB）以及驱动基因突变等分子特征方面表现出色，具有良好的计算效率和泛化能力[32,33]。例如，在结直肠癌的MSI状态预测任务中，MIL框架结合临床先验信息（如肿瘤位置）取得了优异的性能。此外，通过引入伪包生成策略，可以进一步解决WSI中阳性区域占比过低导致的过拟合问题，提升分类性能[34]。

3.2 自监督预训练与对比学习

获取高质量的分子标签（如基因突变状态）通常依赖于成本高昂且耗时的测序技术，这构成了训练大规模深度学习模型的主要瓶颈。为克服这一难题，自监督学习（如SimCLR、MoCo）被广泛应用于WSI分析中。该策略的核心思想是在无标签的海量WSI数据上进行预训练，使模型学习通用的、与

任务无关的组织形态学表征[35]。通过这种方式，模型能够捕捉到细胞核形态、腺体结构、间质成分等基础的组织学特征，为后续的特定任务学习奠定坚实基础。

对比学习是实现自监督预训练的关键技术之一。其基本原理是拉近相似形态的图块（tiles）在特征空间中的距离，同时推开不相似图块的距离，从而增强特征的可区分性和鲁棒性[36]。例如，MoCo v2框架已被成功应用于从H&E染色的WSI中预测基因表达谱，证明了组织学图像中蕴含丰富的转录组信息。经过大规模自监督预训练后，模型仅需利用少量分子检测标签进行微调（fine-tuning），即可达到甚至超越全监督学习的性能水平。这种方法显著降低了对昂贵分子标签的依赖，使得在数据有限的临床场景下开发高性能预测模型成为可能。基础模型（Foundation Models）如UNI，通过在更广泛、更多样化的组织学图像上进行预训练，其提取的图块嵌入特征在多种下游MIL分类任务中均展现出显著优势。

3.3 空间上下文与区域注意力机制

肿瘤的分子特征并非孤立存在，而是与其微环境的空间分布密切相关。肿瘤间质浸润程度、免疫细胞的密度与空间排布、以及肿瘤-间质界面的形态学特征，都蕴含着预测分子亚型的关键信息[37]。传统的MIL方法通常将每个图块视为独立个体，忽略了它们之间的空间上下文关系，这可能导致信息丢失。因此，引入能够建模空间关系的机制对于提升预测精度至关重要。

为捕获组织结构信息，研究者引入了区域注意力机制或图神经网络（GNN）。例如，通过构建图结构，将每个图块视为一个节点，并根据其空间邻接关系连接边，GNN可以学习图块之间的相互作用和空间拓扑特征[38]。这种建模方式能够有效捕捉肿瘤异质性，例如在肝细胞癌的基因突变预测中，融合了细胞核空间拓扑特征的图卷积网络显著提升了模型性能[38]。此外，多尺度特征融合策略也至关重要，通过结合低倍镜下的组织架构信息和高倍镜下的细胞级细节，模型能够从不同粒度同时捕捉

与分子特征相关的形态学变化[39]。例如，NAVF-Bio框架通过自适应多视图特征融合，整合了WSI的宏观和微观特征，在预测肺癌驱动基因突变方面取得了优于现有模型的表现。这种多尺度、考虑空间上下文的建模方式，更贴近病理医生在实际阅片时的诊断流程，从而能够更准确地揭示形态学与分子特征之间的内在联系。

4 人工智能预测肿瘤分子特征的主要应用场景

4.1 微卫星不稳定（MSI）状态的预测

微卫星不稳定（MSI）是多种肿瘤，尤其是结直肠癌和胃癌中，预测免疫检查点抑制剂疗效的关键生物标志物。传统的MSI检测依赖于聚合酶链反应（PCR）或免疫组织化学（IHC）方法，这些方法不仅成本较高、耗时较长，且在某些情况下可能因样本质量或判读标准不一而影响结果的准确性。近年来，基于深度学习的病理图像分析为MSI状态的无创、高效预测提供了新的范式。多项研究利用苏木精-伊红（HE）染色全切片图像（WSI），结合多实例学习（MIL）框架，成功预测了结直肠癌的MSI状态，其受试者工作特征曲线下面积（AUC）可达0.92至0.96。这种方法的优势在于无需额外的分子检测，仅从常规病理切片中即可提取信息。此外，这些深度学习模型展现出良好的跨癌种泛化能力，能够推广至子宫内膜癌、胃癌等其他MSI-H高发的肿瘤类型。从形态学角度看，深度学习模型能够识别与MSI状态相关的特定组织病理学特征，例如肿瘤内异型性增加、肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）密度增高以及肿瘤出芽等。这些发现不仅验证了模型预测的生物学基础，也为病理学家提供了新的诊断线索，表明人工智能能够从复杂的组织形态中捕捉到与分子改变相关的细微视觉模式，从而辅助临床决策。

4.2 驱动基因突变（如KRAS、BRAF、PIK3CA）的预测

肿瘤的驱动基因突变，如KRAS、BRAF和PIK3CA，不仅与肿瘤的发生发展密切相关，也直

接影响靶向治疗策略的选择。传统上, 这些基因突变的检测依赖于基因测序, 成本高昂且周期较长。研究表明, 肿瘤的基因突变状态与细胞形态、核染色质特征及腺体结构等微观形态学变化存在关联, 而深度学习凭借其强大的特征提取能力, 能够捕捉这些肉眼难以分辨的微妙变化。例如, 在非小细胞肺癌中, 基于HE切片的深度学习模型预测表皮生长因子受体(EGFR)突变状态的AUC已达到0.80至0.88, 并能进一步区分不同的突变亚型[40]。在乳腺癌中, 一项多中心研究开发的多模态深度学习框架, 通过整合WSI和临床数据, 预测PIK3CA突变状态的AUC达到了0.745, 并在外部验证队列中保持了稳定的性能[41]。为了提高检测效率, 研究者还开发了多任务学习框架, 使得模型能够在单次分析中同时预测多个基因的突变状态。例如, M4模型通过采用多门控混合专家(Multi-gate Mixture-of-experts)策略, 实现了从同一张WSI中同时预测多个遗传突变, 显著提升了分析效率[42]。这些进展表明, 人工智能有望成为一种经济、高效的替代或补充工具, 用于肿瘤驱动基因突变的初步筛查和预测, 从而加速精准医疗的临床落地。

4.3 肿瘤突变负荷(TMB)的预测

肿瘤突变负荷(TMB)是另一个重要的免疫治疗生物标志物, 通常定义为肿瘤基因组中每百万碱基中体细胞突变的数量。高TMB的肿瘤更有可能产生大量新抗原, 从而对免疫检查点抑制剂产生更好的应答。然而, TMB的准确测定通常需要全外显子组测序或大规模panel测序, 这些方法成本高昂且耗时, 限制了其在临床中的广泛应用。近年来, 研究者开始探索从常规HE染色病理切片中预测TMB高低状态的可能性。一项针对透明细胞肾细胞癌(ccRCC)的研究, 利用自监督注意力MIL模型, 成功预测了TMB的高低状态, 在独立验证队列中取得了0.83的AUC[43]。在结直肠癌中, 基于WSI的深度学习模型预测TMB状态也展现出潜力, 其AUC通常在0.75至0.85之间[44]。这些模型能够识别与高TMB相关的形态学特征, 例如肿瘤细胞的多形性增加、坏死区域比例升高以及免疫细胞浸润增多。通

过注意力热图的可视化, 研究者发现模型在预测高TMB患者时, 会将更高的注意力权重分配给肿瘤区域, 而在预测VHL突变时, 则对淋巴细胞浸润的间质区域也给予高度关注。这些发现表明, 深度学习模型能够从组织形态中解码与基因组不稳定性相关的信息, 为免疫治疗的初步筛选提供了一种快速、低成本的辅助手段。

4.4 蛋白表达水平与免疫微环境特征的预测

人表皮生长因子受体2(HER2)和程序性死亡配体1(PD-L1)等蛋白的表达水平是指导乳腺癌、肺癌等多种肿瘤靶向治疗和免疫治疗的关键生物标志物。传统的检测方法如免疫组织化学(IHC)和荧光原位杂交(FISH)不仅依赖半定量评分, 且存在判读主观性强、重复性差等问题。深度学习技术为直接从HE切片中预测这些蛋白表达水平提供了新的解决方案。一项研究采用基于Transformer的TransMIL模型, 在内部测试集中预测乳腺癌PD-L1表达的AUC达到了0.833, 并在独立外部测试集中取得了0.799的AUC, 显示出良好的跨中心泛化能力[45]。另一项研究开发的MiLT工具, 用于从肺癌WSI中预测肿瘤比例评分(TPS), 其与病理学家评估的一致性极高(组内相关系数为0.960), 并能有效减少判读差异[46]。除了预测单个蛋白标志物, 深度学习还能进一步分析肿瘤免疫微环境(TIME)的复杂特征。例如, 模型可以预测肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的密度、三级淋巴结构(TLS)的存在以及免疫亚型[47,48]。一项针对肝癌细胞癌的研究表明, 基于AI的病理模型能够预测多种免疫和炎症基因特征的激活状态, 其AUC范围在0.78至0.92之间, 并且模型高度关注的区域富含淋巴细胞、浆细胞和中性粒细胞[49]。这些能力为免疫治疗决策提供了更全面的补充信息, 有助于实现更精准的患者分层。

5 临床挑战与未来发展方向

5.1 数据异质性与模型泛化能力

不同医院、不同设备以及不同染色条件导致的图像差异, 即批次效应, 是制约人工智能模型跨机

构应用的核心瓶颈，严重影响了模型的泛化能力。这种数据异质性使得在一个中心训练出的高性能模型，在另一个中心的数据集上性能显著下降，难以在临床实践中广泛推广[50]。为解决这一问题，研究者提出了多种解决方案，包括使用数据增强技术来模拟不同的图像变体，以及应用域适应算法来缩小不同数据源之间的特征分布差异[51]。此外，标准化染色流程也是减少图像变异性的的重要手段，但完全消除所有差异仍面临巨大挑战。从长远来看，建立统一的WSI数据标准和共享数据库是提升模型鲁棒性的关键，这需要多中心、大规模的协作与验证，以确保模型在不同临床场景下的稳定性和可靠性[52]。

5.2 可解释性与临床信任度

深度学习模型的“黑箱”性质是其融入临床决策的主要障碍之一，医生难以理解模型做出预测的依据，从而对预测结果缺乏信任[53]。为了提高模型的可解释性，研究者开发了注意力热图、类激活图（CAM）等可视化方法，这些技术能够展示模型在做出决策时重点关注的图像区域[54]。然而，这些可视化结果有时可能缺乏明确的病理语义对应，即模型关注的区域在病理学上可能并非关键特征，这限制了其作为临床证据的价值[55]。未来，开发可解释性更强的模型成为重要方向，例如将病理知识图谱或组织病理学概念模块引入模型架构，使模型的推理过程更符合病理医生的认知逻辑，从而增强临床信任度并促进AI在病理诊断中的实际应用[56]。

5.3 检测的灵敏度和假阳性管理

对于低突变频率或低表达水平的分子特征，人工智能模型的检测灵敏度往往较低，这可能导致潜在获益人群被遗漏，从而错失精准治疗的机会[57]。同时，假阳性预测会引发不必要的后续额外检测，增加患者的经济负担和心理压力，甚至可能导致错误的治疗决策。因此，建立合理的置信度阈值和分层筛查策略至关重要，例如对低置信度预测结果进行二次验证或标记为“待确认”。此外，结合多

模态数据，如临床信息、影像学特征和基因组学数据，以及采用模型集成方法，可以有效提高预测的准确性，降低假阳性率，从而提升AI辅助诊断的临床实用价值[58]。

5.4 监管、伦理与公平性考量

人工智能预测肿瘤分子特征的医疗器械认证路径尚不明确，需要大量前瞻性临床试验来证明其临床有效性和安全性，才能获得监管机构的批准并进入临床应用。此外，模型训练数据多来源于高加索或东亚人群，这可能导致模型在其他种族或资源匮乏地区表现下降，引发公平性风险[59]。因此，必须制定严格的数据隐私保护、算法透明度和临床责任归属等伦理规范，确保技术公平可及，避免加剧医疗资源分配不均。未来，需要建立包含多样化人群的大规模、多中心验证数据集，并推动监管框架的完善，以促进AI技术在肿瘤分子特征预测领域的负责任发展和广泛应用[60]。

6 结论

数字病理与深度学习技术的深度融合，正在重新定义肿瘤分子特征检测的范式。这一技术路径的核心价值在于，它有望将原本依赖昂贵、耗时分子检测的精准医学，转化为基于常规HE染色切片的低成本、高通量预测，从而大幅降低精准肿瘤学的准入门槛，使更多患者尤其是资源有限地区的患者受益。从现有研究来看，深度学习模型在微卫星不稳定性、驱动基因突变、肿瘤突变负荷及蛋白表达状态等关键分子指标的预测中，AUC普遍达到0.8至0.95，这一性能水平已初步展现出临床转化的潜力。

然而，在肯定技术突破的同时，必须清醒认识到其当前阶段的局限性。不同研究间的数据异质性，包括染色差异、扫描仪型号、组织处理流程及标注标准的不一致，导致模型泛化能力不足，同一模型在不同机构或人群中的表现往往出现显著下降。面对上述挑战，多学科团队的协同合作成为破局关键。病理学家需要提供高质量的形态学标注与临床背景，数据科学家需开发更具鲁棒性和可

解释性的算法，而临床医生则负责定义实际应用场景中的性能阈值与风险容忍度。不同研究之间的观点差异，例如关于模型是否应优先追求高灵敏度还是高特异性，或者是否应纳入多模态数据（如基因组、转录组、影像组），实际上反映了同一目标的不同路径，应通过大规模、多中心的跨机构验证来调和。未来研究应聚焦于三个方向：一是构建标准化、开放共享的基准数据集与评测框架，以提升模型可比性和可重复性；二是发展基于注意力机制或概念瓶颈模型的可解释性技术，使预测过程可追溯、可理解；三是建立公平性管理和监管准入路径，确保技术红利不被特定群体垄断。

最终，这一“形态-分子”预测工具的真正价值，不在于替代传统分子检测，而在于与其互补，形成分级诊疗的闭环。例如，深度学习模型可作为初筛工具，快速识别高风险或特定分子亚型患者，再通过验证性分子检测进行确认，从而在保证准确性的前提下显著降低整体检测成本与时间。当技术成熟度、临床验证深度与监管合规性三者达成平衡时，这一创新范式将有望嵌入常规病理 workflow，推动精准肿瘤学从“精英医疗”走向“普惠医疗”，实现更高效、更公平的临床决策。

参考文献

- [1] 张百红,岳红云.人工智能和肿瘤研究[J].现代肿瘤医学,2022,30(10):1887-1889.
- [2] Kourounis G, Elmahmudi AA, Thomson B, et al. Computer image analysis with artificial intelligence: a practical introduction to convolutional neural networks for medical professionals[J]. Postgrad Med J, 2023, 99(1178): 1287-1294.
- [3] 吴宇芝,程彩霞.人工智能在肿瘤分子分型中的应用[J].临床与病理杂志,2024,44(3):419-425.
- [4] 王李杰.人工智能在肿瘤中的应用[J].癌症进展,2021,19(21):2184-2184.
- [5] Li X, Yang X, Yang X, et al. Machine Learning-Based Pathomics Model to Predict the Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2024, 23: 15330338241307686-15330338241307701.
- [6] Pfahl EL, Pracha NS, Emlendi MH, et al. Artificial Intelligence in the Diagnosis and Prognostic Stratification of Hepatocellular Carcinoma: Current Evidence, Clinical Applications, and Future Perspectives[J]. Biomedicines, 2026, 14(3): 505-526.
- [7] Van Dieren L, Amar JZ, Geurs N, et al. Unveiling the power of convolutional neural networks in melanoma diagnosis[J]. Eur J Dermatol, 2023, 33(5): 495-505.
- [8] Alkhatlan L, Saudagar AKJ. Predicting and Classifying Breast Cancer Using Machine Learning[J]. J Comput Biol, 2022, 29(6): 497-514.
- [9] Alsallal M, Habeeb MS, Vaghela K, et al. Artificial intelligence in gastric cancer: a systematic review of machine learning and deep learning applications[J]. Abdom Radiol (NY), 2026, 51(4): 1694-1710.
- [10] Gupta I, Singh S, Gupta S, et al. Classification of Brain Tumours in MRI Images using a Convolutional Neural Network[J]. Curr Med Imaging, 2024, 20: e270323214998-e270323215006.
- [11] Ozcelik N, Kivrak M, Kotan A, et al. Lung cancer detection based on computed tomography image using convolutional neural networks[J]. Technol Health Care, 2024, 32(3): 1795-1805.
- [12] Nawaz K, Zanib A, Shabir I, et al. Skin cancer detection using dermoscopic images with convolutional neural network[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 7252-7282.
- [13] Zhang P, Yang Z. Convolutional neural networks: applications, challenges and future prospects in brain tumor research[J]. Front Neurol, 2026, 17: 1759459-1759464.
- [14] Alghamdi M, Alsamri J, Almustafa KM, et al. Computer vision assisted deep transfer learning model for accurate grading of renal cell carcinoma from kidney histopathology images[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 36005-36024.
- [15] Pan Y, He L, Chen W, et al. The current state of artificial intelligence in endoscopic diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1198941-1198952.
- [16] Kadir AKMS, Asaduzzaman M, Kundu J, et al. Integrating Genetic Insights and Artificial Intelligence for Enhanced Oral and Maxillofacial Cancer Care[J]. Methods Mol Biol,

- 2025, 2952: 107-124.
- [17] 高留刚,张恒,张宇涛,等.人工智能在肿瘤影像学中的应用进展[J].中国肿瘤外科杂志,2026,18(1):22-30.
- [18] Yahaya BS, Osman ND, Karim NKA, et al. Radiomics and deep learning characterisation of liver malignancies in CT images-A systematic review[J]. Comput Biol Med, 2025, 194: 110491-110505.
- [19] Wang J, Gao G, Tian C, et al. Next-generation sequencing based deep learning model for prediction of HER2 status and response to HER2-targeted neoadjuvant chemotherapy[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2025, 151(2): 72-82.
- [20] Poalelungi DG, Musat CL, Fulga A, et al. Advancing Patient Care: How Artificial Intelligence Is Transforming Healthcare[J]. J Pers Med, 2023, 13(8): 1214-1226.
- [21] Schulz S, Jesinghaus M, Foersch S. [Artificial intelligence in diagnostics-a pathology perspective] [J]. Pathologie (Heidelb), 2026, 47(1): 42-47.
- [22] Akbarnejad A, Ray N, Barnes PJ, et al. Toward Accurate Deep Learning-Based Prediction of Ki67, ER, PR, and HER2 Status From H&E-Stained Breast Cancer Images[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2025, 33(3): 131-141.
- [23] Xu Q, Xu QQ, Shi N, et al. A multitask classification framework based on vision transformer for predicting molecular expressions of glioma[J]. Eur J Radiol, 2022, 157: 110560-110567.
- [24] Kai C, Tamori H, Ohtsuka T, et al. Classifying the molecular subtype of breast cancer using vision transformer and convolutional neural network features[J]. Breast Cancer Res Treat, 2025, 210(3): 771-782.
- [25] Veljanoski D, Golbaf A, Chawda P, et al. Artificial intelligence pipeline predicts the integrated molecular-morphologic risk score of meningiomas from routine preoperative MRI[J]. Neurooncol Adv, 2026, 8(1): vdag017-vdag027.
- [26] Bi Q, Ai C, Meng Q, et al. A multi-modal model integrating MRI habitat and clinicopathology to predict platinum sensitivity in patients with high-grade serous ovarian cancer: a diagnostic study[J]. Int J Surg, 2025, 111(7): 4222-4233.
- [27] Li W, Li Y, Gao S, et al. Integrating lipid metabolite analysis with MRI-based transformer and radiomics for early and late stage prediction of oral squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 795-806.
- [28] Balezo G, Trullo R, Pla Planas A, et al. MIPHEI-ViT: Multiplex immunofluorescence prediction from H&E images using ViT foundation models[J]. Comput Biol Med, 2026, 206: 111564-111577.
- [29] Yin Y, Sun Z, Deng X, et al. Integration of deep learning and radiomic features from multiplex immunohistochemistry images for reproducible Multi-Outcome prediction in a Multi-Center study of colorectal cancer[J]. Int J Med Inform, 2026, 214: 106436-106453.
- [30] 黄丹,王奕,游庆华,等.基于注意力机制网络的多实例学习框架实现慢性胃炎多项病理指标的自动识别[J].中华病理学杂志,2021,50(10):1116-1121.
- [31] Murchan P, Ó Broin P, Baird AM, et al. Deep feature batch correction using ComBat for machine learning applications in computational pathology[J]. J Pathol Inform, 2024, 15: 100396-100407.
- [32] Hezi H, Gelber M, Balabanov A, et al. CIMIL-CRC: A clinically-informed multiple instance learning framework for patient-level colorectal cancer molecular subtypes classification from H&E stained images[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2025, 259: 108513-108522.
- [33] Xu H, Wang M, Shi D, et al. When multiple instance learning meets foundation models: Advancing histological whole slide image analysis[J]. Med Image Anal, 2025, 101: 103456-103476.
- [34] 钟海勤,赵程,雷柏英,等.基于聚类的多实例学习全视野数字切片分类[J].中国生物医学工程学报,2024,43(6):652-661.
- [35] Lingasamy P, Ostrowska-Leśko M, Tsakalis P, et al. Deep learning-based prediction of gene expression from histopathology identifies NR5A1 as a candidate biomarker and druggable target in high-grade serous ovarian carcinoma[J]. J Ovarian Res, 2026, 19(1): 210-227.
- [36] Nap R, Aburidi M, Marcia R. Contrastive Pre-Training and Multiple Instance Learning for Predicting Tumor Microsatellite Instability[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2024: 1-7.

- [37] Pan L, Luo J, Nie C, et al. A Deep Learning Framework Integrating Tumor Microenvironmental Features Accurately Predicts Multiple Driver Gene Mutations in Lung Cancer Pathology Images[J]. *Cancer Res*, 2026, 86(5): 1319-1337.
- [38] 伍俊毅,潘志方.基于双尺度深度学习的肝细胞癌常规病理图像基因突变预测[J].*肝胆胰外科杂志*,2026,38(5):338-345.
- [39] Hu Y, Sirinukunwattana K, Li B, et al. Self-interactive learning: Fusion and evolution of multi-scale histomorphology features for molecular traits prediction in computational pathology[J]. *Med Image Anal*, 2025, 101: 103437-103453.
- [40] Ghaffari Laleh N, Muti HS, Loeffler CML, et al. Benchmarking weakly-supervised deep learning pipelines for whole slide classification in computational pathology[J]. *Med Image Anal*, 2022, 79: 102474-102490.
- [41] Miao J, Liu Q, Zhao J, et al. Multimodal artificial intelligence predicts PIK3CA mutation in breast cancer from digital pathology and clinical a multicenter study[J]. *Cancer Biol Med*, 2026, 23(3): 430-450.
- [42] Li J, Zhang Y, Shu W, et al. M4: Multi-proxy multi-gate mixture of experts network for multiple instance learning in histopathology image analysis[J]. *Med Image Anal*, 2025, 103: 103561-103572.
- [43] Zheng Q, Wang X, Yang R, et al. Predicting tumor mutation burden and VHL mutation from renal cancer pathology slides with self-supervised deep learning[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(16): e70112-e70123.
- [44] 刘阳,蹇顺海.人工智能在结直肠癌分子病理诊断中的研究进展[J].*诊断病理学杂志*,2026,33(5):752-757,762.
- [45] Da Z, Yang H, Zhaxi B, et al. Multiple instance learning-based prediction of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression from hematoxylin and eosin (H&E)-stained histopathological images in breast cancer[J]. *PeerJ*, 2025, 13: e19201- e19224.
- [46] Jiao F, Shang Z, Lu H, et al. A weakly supervised deep learning framework for automated PD-L1 expression analysis in lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1540087-1540097.
- [47] Xia P, Chen D, An H, et al. Learnable prototype-guided multiple instance learning for detecting tertiary lymphoid structures in multi-cancer whole-slide pathological images[J]. *Med Image Anal*, 2025, 104: 103652-103678.
- [48] Zhou Y, Shu X, Wang F, et al. Prediction of neoadjuvant therapy response in breast cancer based on interpretable artificial intelligence[J]. *Int J Surg*, 2026, 112(1): 1066-1080.
- [49] Zeng Q, Klein C, Caruso S, et al. Artificial intelligence predicts immune and inflammatory gene signatures directly from hepatocellular carcinoma histology[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1): 116-127.
- [50] Kawka M, Dawidziuk A, Jiao LR, et al. Artificial intelligence in the detection, characterisation and prediction of hepatocellular carcinoma: a narrative review[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7: 41-55.
- [51] Hosseini SMM, Hannetel P, Di Cataldo S, et al. Uncertainty-aware AI for tumor subtyping with histology and immunohistochemistry: A multi-center study in Renal Cell Carcinoma[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2026, 282: 109373-109387.
- [52] Calderaro J, Seraphin TP, Luedde T, et al. Artificial intelligence for the prevention and clinical management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6): 1348-1361.
- [53] Sinha T, Khan A, Awan M, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Predicting the Response to Immunotherapy in Non-small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review[J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e61220- e61229.
- [54] Li K, Qian Z, Mao J, et al. Applications of artificial intelligence in postoperative surveillance and management of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Artif Intell*, 2026, 9: 1806691-1806703.
- [55] Kumar N, Kumari S, Sultana S, et al. Early detection in oral cancer: Are we prepared for artificial intelligence-driven precision medicine[J]? *Ann Med Surg (Lond)*, 2026, 88(1): 1046-1047.
- [56] Shaktah LA, Carrero ZI, Hewitt KJ, et al. Application of artificial intelligence and digital tools in cancer pathology[J]. *Lancet Digit Health*, 2025, 7(10): 100933-100939.

- [57] Prelaj A, Miskovic V, Zanitti M, et al. Artificial intelligence for predictive biomarker discovery in immuno-oncology: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(1): 29-65.
- [58] Zhang X, Yang L, Liu C, et al. An Artificial Intelligence Pipeline for Hepatocellular Carcinoma: From Data to Treatment Recommendations[J]. *Int J Gen Med*, 18: 3581-3595.
- [59] Baughan N, Douglas L, Giger ML. Past, Present, and Future of Machine Learning and Artificial Intelligence for Breast Cancer Screening[J]. *J Breast Imaging*, 2022, 4(5): 451-459.
- [60] Mansur A, Vrionis A, Charles JP, et al. The Role of Artificial Intelligence in the Detection and Implementation of Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma: Outlook and Opportunities[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(11): 2928-2944.

