

·综述·

结直肠癌病理组学研究进展与展望

陈钟敏, 翁诺卿, 吴晓滨*

中山大学附属第八医院 胃肠外科, 广东 深圳 518033

【摘要】 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)临床诊疗面临早期诊断困难、转移复发率高、预后评估精准性不足等痛点,传统病理人工判读存在主观性强、信息挖掘能力有限等局限。病理组学作为数字病理与人工智能融合的新兴学科,以全切片成像为基础,通过高通量、多层次挖掘肿瘤组织的微观形态特征,为CRC精准评估提供了客观量化新模式。本文系统梳理了近年病理组学在CRC组织病理与内镜诊断、微卫星不稳定性及分子特征检测、治疗反应评估、转移预测、预后评估五大领域的研究进展,总结其技术突破与临床应用价值,分析当前研究存在的争议与挑战,并展望其未来发展方向。

【关键词】 结直肠癌; 病理组学; 人工智能; 全切片成像

Progress and prospects of pathomics research in colorectal cancer

Chen Zhongmin, Weng Nuoqing, Wu Xiaobin*

Department of Gastrointestinal Surgery, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China

*Corresponding author: Wu Xiaobin, E-mail: wuxiaob2@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Clinical diagnosis and treatment of colorectal cancer (CRC) face challenges such as difficulty in early diagnosis, high rate of metastasis and recurrence, and insufficient accuracy of prognosis evaluation. Traditional manual pathological interpretation has limitations including strong subjectivity and limited capacity for information mining. As an emerging discipline integrating digital pathology and artificial intelligence, pathomics is based on whole-slide imaging and extracts the microscopic morphological features of tumor tissue through high-throughput and multi-level methods, providing a new objective and quantitative model for accurate evaluation of CRC. This article systematically reviews the recent research progress of pathomics in five major fields of CRC, including histopathological and endoscopic diagnosis, microsatellite instability and molecular feature detection, treatment response evaluation, metastasis prediction, and prognosis evaluation, summarizes its technological breakthroughs and clinical application value, analyzes the controversies and challenges in current research, and prospects its future development direction.

【Key words】 Colorectal cancer; Pathomics; Artificial intelligence; Whole-slide imaging

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球高发恶性肿瘤,2022年已成为全球发病率第三、死亡率第二的恶性肿瘤^[1],我国CRC的发病率与死亡率亦呈逐年上升趋势^[2],成为我国消化道肿瘤领域的重点防控疾病。尽管临床诊疗水平在不断提升,当前CRC诊疗仍存在诸多痛点:人群筛查依从性低,早期症状隐匿导致中晚期确诊率高;晚期治疗疗效有限,治疗后复发、转移风险较高,加之转移性CRC免疫原性低、转移模式复杂,使其治疗面临巨大挑战;肿瘤异质性等多因素影响患者预

后,现有TNM分期及分子标志物的预后预测能力有限,缺乏个体化诊疗的精准标志物。

病理是疾病诊断的金标准,组织病理学是临床诊疗与预后判断的重要依据。苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色切片包含丰富的肿瘤诊断与预后相关信息,且具备快速便捷、成本低廉的优势,是广泛应用于病理诊断的常规技术。但传统组织病理学评估依赖人工判读,工作烦琐且存在观察者间差异。近年来,人工智能(artificial intelligence, AI)与计算机视觉在医学成像领域快速发展,全切片成像(whole slide imaging, WSI)技术正逐步取代传统光学显微镜,有力推动病理学

* 通信作者: 吴晓滨, E-mail: wuxiaob2@mail.sysu.edu.cn

向数字化、智能化转型。病理组学作为数字病理与AI技术深度融合的新兴学科,以WSI为基础,通过高通量、多层次挖掘肿瘤组织的微观形态特征,实现对海量病理信息的量化提取与深度分析,突破传统病理诊断肉眼辨识维度有限等局限,为病理评估提供客观、精准、可量化的全新模式^[3-4]。

本文围绕CRC病理组学展开论述,梳理近年研究进展,总结现存争议与挑战,并对其未来发展方向进行展望,以期为CRC精准病理评估、个体化诊疗决策及后续相关研究提供科学参考。

1 病理组学在结直肠癌中的研究进展

1.1 病理组学在组织病理与内镜诊断中的应用

CRC早期诊断是改善患者预后、降低死亡率的关键,内镜下病理活检是诊断金标准。但筛查项目的广泛推进大幅增加了病理医师的工作量,迫切需要高效的辅助工具。近年来,众多研究聚焦CRC组织病理WSI自动化分类与内镜病变智能检测,开发了一系列兼具高准确率与实用性的AI辅助诊断系统,为优化CRC“筛查-诊断”全流程提供了创新解决方案。

Griem等^[5]构建的AI系统能够在病理WSI上自动分辨正常黏膜、肿瘤、肿瘤间质等多种不同组织类型,并在此基础上增加了专门用于内镜活检样本的肿瘤与良性病变自动区分模块,在活检WSI的肿瘤检测中达到100%的敏感度和高达96.9%的特异度,能够作为快速初筛工具减轻病理医师的阅片负担。此外,为提升临床风险分层价值,Ho等^[6]开发了更贴近临床实际的AI辅助系统。该系统会先在病理切片上精准找到并分割出所有腺体结构,再根据腺体形态的异常程度,自动区分低风险病变与高风险病变(如高级别上皮内瘤变、癌)。这种“先定位腺体、再判断风险”的设计,更符合病理医师的实际阅片思路。该模型实现了从“病变识别”到“分层决策”的价值升级,为内镜活检后的处理策略(如密切随访、内镜下治疗或手术干预)提供参考,更贴近临床真实决策场景,也更容易被病理与临床医师理解和接受。在内镜活检中,正常样本占用了医师的大量工作时间,为此,有研究围绕“正常样本筛查+异常样本辅助诊断”双任务,基于图神经网络构建了可解释图学习AI模型IGUANA:该模型可输出热图定位异常腺体,在高敏感度下可筛选55%正常样本免除病理

医师审核,显著减轻医师的工作负担^[7]。还有研究将低级别腺瘤纳入安全预检范围,基于弱监督多实例学习构建了POLARIS模型,其识别高级别异型增生及腺癌的敏感度达98.94%,可显著优化筛查工作流程,减负潜力更强^[8]。弱监督模型仅依赖切片标签即可完成训练,易于扩展至超大数据集。但纯弱监督学习存在一定局限性,例如模型可解释性相对有限;同时,仅依靠切片级标签难以充分引导模型聚焦关键病理结构,可能影响模型在复杂病变与边缘病例中的判别精度。因此,构建兼顾精度、可解释性、计算效率与临床部署能力的混合监督学习模型,成为进一步优化病理AI系统的重要方向。Neto等^[9]基于超大数据集提出的混合监督学习系统可实现CRC非肿瘤、低级别病变、高级别病变/癌三分类,敏感度达0.996。该模型高效轻量化,更适合临床部署,为病理组学服务于CRC精准诊疗奠定了基础。

综上,结直肠病理活检AI已逐步发展为可解释、轻量化、流程化的辅助筛查体系,为提升病理诊断效率与同质化提供了可行路径。但当前模型研究多为回顾性研究,多中心异质性突出、前瞻性证据不足,难以真正嵌入常规病理工作流程。未来应优先建立统一标注标准、开展多中心真实世界验证,并推广低算力轻量化模型,以便于快速提升模型的临床可及性。

1.2 病理组学在微卫星不稳定性/分子特征检测中的应用

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是CRC关键的分子表型,其检测结果对治疗策略制定和预后评估具有重要指导意义。目前临床识别MSI状态主要通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测错配修复(mismatch repair, MMR)蛋白表达缺失,或利用聚合酶链反应、二代测序等技术开展分子检测。但这些检测手段存在实验条件要求高、结果易偏差、设备依赖性强、普及难度大、周期长、成本高等问题,因此,开发普适性强、便捷高效的MSI检测方法至关重要。

近年来,多项研究证实能够从HE染色切片中提取病理组学特征构建相关模型以识别MSI状态。一项国际多中心研究率先证实了基于常规HE染色切片预测MSI状态的可行性,并于2022年进一步优化预测模型的临床适用性;基于ResNet18

网络实现无手动标注;提出3种阈值方案适配多样临床场景;在1530份活检样本中,模型的受试者操作特征曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)达0.89,其应用场景从术后标本拓展至术前筛查,解决了同类研究阈值单一、人群适配性差的问题^[10]。除国际多中心研究外,针对亚洲人群与中国患者的适用性研究更为关键。Cao等^[11]构建了一个基于多实例学习的病理组学模型,实现了MSI的精准预测,并通过迁移学习显著提升了模型在亚洲人群中的泛化能力(AUC为0.85)。该研究还通过病理特征与多组学数据的关联分析,证实预测结果与肿瘤分化程度、免疫微环境及DNA损伤修复通路密切相关,为病理组学的临床可解释性与跨人群应用提供了重要依据。Jiang等^[12]基于中国人群构建的模型不仅在手术标本中取得稳定效能,更重要的是在术前肠镜活检标本中实现可靠预测,并创新性提出双阈值分诊策略:研究通过排除阈值[确保错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)检测敏感度>90%]和纳入阈值(确保dMMR检测特异度>95%),将患者分为确诊dMMR、确诊错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)和不确定三类,仅不确定者需补充IHC检测。该方案在活检队列中得到验证,可使超半数患者避免不必要的IHC检测,更适合在中国人群与基层医院中推广应用。另有研究在相同数据集上进行比较,发现模型在MSI诊断中的性能(AUC为0.87)优于经验丰富的病理学家(AUC为0.61),在敏感度优先的诊断阈值下,模型的敏感度和阴性预测值也均高于病理医师(均 $P<0.001$),为该技术的临床落地提供了有力佐证^[13]。

KRAS、*NRAS*及*BRAF*基因型是转移性CRC靶向治疗方案制定的核心分子依据,其突变状态直接决定患者对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等分子靶向药物的治疗反应与临床预后。病理组学在该领域的探索虽相对有限,但已取得初步进展,例如通过常规HE染色病理图像即可实现对*APC*、*KRAS*、*PIK3CA*、*SMAD4*和*TP53*这5个基因突变的有效预测^[14]。此外,Schrammen等^[15]提出的弱监督深度学习模型无需人工标注即可同步完成肿瘤区域识别与分子特征预测,其对*BRAF*突变预测的AUC为0.82,但对*KRAS*突变预测的AUC仅0.61,暂无法实现精准预判,这仍是当前分子特征预测的主要

瓶颈。还有研究整合了病理特征与临床癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)指标构建联合模型,首次实现*KRAS*、*NRAS*、*BRAF* V600E这3个基因的同时预测,测试集的AUC达0.83,弥补了现有模型仅能进行单基因预测的局限^[16]。

除上述已开展较多研究的MSI/MMR、*RAS*及*BRAF*突变外,*HER2*扩增、*NTRK*融合、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)等同样是CRC重要的分子特征,对靶向治疗与免疫治疗方案选择具有关键指导意义。然而,目前基于病理组学的无创预测研究仍处于初步探索阶段,相关证据链尚不完整,暂难以支撑其临床应用。

病理组学为CRC的MSI状态及核心分子特征检测提供了高效普适方案,突破了传统分子检测周期长、成本高、可及性有限等诸多限制。但*KRAS*预测效能普遍偏低,可能与其缺乏特异性形态学特征有关。未来应优先优化*KRAS*预测模型,开展跨中心验证,并逐步拓展*HER2*、TMB等未被充分研究的分子靶点,完善分子病理组学体系。

1.3 病理组学在治疗反应评估中的应用

新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NCRT)对提高可切除CRC患者的手术率和生存率至关重要。但并非所有患者都能从中获益,反应不良的患者可能出现无治疗益处的副作用,甚至出现病情进展,面临更高的复发风险与更差的生存结局。因此,探索早期预测NCRT疗效的生物标志物至关重要。针对局部晚期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的放射病理学集成模型,整合磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)与病理组学特征,在前瞻性验证中AUC达0.81,可有效预测病理完全缓解(pathological complete response, pCR)^[17]。基于HE染色切片的机器学习模型也被证实能有效预测LARC患者的pCR状态及预后^[18]。此外,部分LARC患者经NCRT后肿瘤可显著退缩甚至达到临床治愈,此类患者可采用观察等待、局部微创手术等器官保留策略,以避免根治性手术相关并发症,提升生活质量。相关多尺度模型整合了治疗前后MRI放射组学特征、术前HE染色切片病理组学特征及临床影像学特征,可无创预测LARC患者NCRT后的病理反应,为器官保留策略的候选者筛选提供参考,但其有效性仍需多中心前瞻性研究加以验证^[19]。

现有指南建议Ⅲ期及伴高危因素的Ⅱ期CRC

患者术后需行辅助化疗,但临床中部分患者无法从化学治疗(简称化疗)中获益,还需承受化疗相关毒性,这表明当前 TNM 分期系统在辅助化疗获益预测方面存在局限,亟需优化评估策略以推动个体化治疗。基于 HE 染色 WSI 构建的病理组学评分系统可有效区分辅助化疗获益人群,Ⅱ/Ⅲ期低评分患者更易从辅助化疗中获益,而高评分患者化疗获益有限;与 TNM 分期结合后,该评分系统的预后评估效能显著提升,其对 5 年总生存(overall survival, OS) 期预测的一致性指数(concordance index, C 指数)从 0.67 提升至 0.74,为个体化治疗决策提供参考^[20]。针对Ⅱ期 CRC 患者开发的深度学习框架以无复发生存为终点,在外部验证队列中预测复发的 AUC 最高达 0.81,并通过可解释分析明确三级淋巴结构为关键预后标志物;多因素校正后该模型评分仍为独立预后预测因子($HR=8.23, 95\%CI\ 5.43\sim12.47, P<0.001$),预测效能优于传统临床病理指标^[21]。该模型定义的高风险患者可从辅助化疗中显著获益,而低风险患者无明显获益,为Ⅱ期 CRC 患者化疗决策提供了无创、可解释的新工具。尽管上述模型在回顾性研究中表现优异,但受限于回顾性设计偏倚,且缺乏真实世界部署验证,其普适性与稳定性尚未完全明确。其临床转化仍需大样本、多中心、前瞻性临床试验的验证,以提供充分的循证医学证据。

免疫检查点抑制剂彻底改变了多种癌症的治疗方式,现已成为 CRC 治疗的重要手段之一。然而,只有特定患者亚群能从该治疗中真正获益。近期研究开发的 ResNet18 深度学习模型,可直接基于 WSI 预测免疫治疗反应,AUC 达 0.85,克服了传统分子测序的高成本局限^[22]。基于 95 例局部晚期或转移性 CRC 患者治疗前内镜活检 WSI 构建的病理组学模型,可在术前无创预测免疫治疗反应,其不同分子亚组中均表现出较高预测效能,dMMR 亚组的 AUC 为 0.96,pMMR 亚组的 AUC 为 0.95 ($P=0.899$);在不同临床分期亚组中的表现则存在差异,其中Ⅱ/Ⅲ期亚组的 AUC 为 0.73,Ⅳ期亚组的 AUC 达 1.00($P=0.017$)^[23]。该模型为个体化治疗决策提供了参考,但受单中心、小样本的局限,其有效性仍需进一步验证。尽管 CRC 领域的相关研究目前仍相对有限,但病理组学预测免疫治疗反应的策略已在非小细胞肺癌、黑色素瘤、胃癌等多个癌种中开展探索并取得成果,充分证实其具备良好的

可行性与应用潜力^[24]。

病理组学在 CRC 治疗反应预测的研究中已取得阶段性进展,为个体化治疗决策提供了低成本、无创的新路径。但当前相关研究仍较为有限,且以回顾性设计为主,普遍存在样本量有限、多中心验证不足、模型泛化性欠佳、与临床决策衔接不足等问题。未来应优先开展前瞻性验证,统一疗效评价标准,并开发仅基于 HE 染色切片的简易模型,从而降低部署门槛,加速临床转化。

1.4 病理组学在转移预测中的应用

淋巴结转移(lymph node metastasis, LNM)是 CRC 重要的转移模式,对预后评估与治疗决策制定至关重要。整合病理组学特征、肿瘤微环境胶原特征与术前 CEA 水平等临床指标建立的列线图可有效区分 LNM 高低风险组,在外部验证队列中 AUC 达 0.89,且该列线图对 1~3 站 LNM 均有独立预测价值,在外部验证队列中 AUC 达 0.85~0.89^[25]。在局部晚期 CRC 中,模型架构的优化进一步提升了预测效能。针对 T₃/T₄ 期 CRC 提出的病例级多实例学习框架,模拟病理学家的全面阅片流程,模型预测 LNM 的 AUC 达 0.899,整合临床数据后 AUC 提升至 0.904,弥补了传统模型仅关注单张病理切片内的局部区域特征、缺乏整体视野的不足,预测效能更稳定^[26]。对于 T₁ 期 CRC,准确预测 LNM 风险直接决定患者内镜切除后是否需追加淋巴结清扫术。基于内镜切除标本的注意力深度学习模型在内部测试中表现良好,AUC 达 0.76,可辅助临床判断^[27]。在此基础上,无监督学习策略进一步摆脱对人工标注的依赖,基于无监督聚类构建的模型在内部测试集中 AUC 为 0.75,优于 2019 版日本结直肠癌学会 CRC 治疗指南基于病理高危因素对 T₁ 期 CRC LNM 风险的预测效能($AUC=0.52, P=0.0028$),更具备临床推广潜力^[28]。但目前针对早期 CRC 的预测模型多为单中心内部验证,尚未开展独立外部验证,模型泛化能力仍有待证实。除预测效能提升、模型架构优化外,病理组学还挖掘了新型转移相关生物学特征。研究发现,炎症脂肪组织是 pT₁/pT₂ 期 CRC-LNM 的最强预测特征,基于该特征的深度学习评分的预测效能优于传统病理指标,为早期 CRC 转移机制研究提供了新视角^[29]。

尽管 CRC 标准化治疗成效显著,但复发与远处转移仍是影响患者长期生存的关键问题。针对 LARC 患者构建的多模态组学模型整合了 MRI 放

射组学、病理组学及免疫评分,可精准预测远处转移风险,5年远处转移预测的AUC在测试集中达0.87^[30]。在此基础上,近年研究通过引入深度学习病理组学,并联合N分期、周围神经侵犯等关键临床病理指标构建列线图,进一步提升了预测效能,在外部验证中病理组学模型与列线图对CRC术后远处转移预测的AUC分别可达0.92与0.96^[31]。肝转移是CRC最主要的远处转移类型,病理组学为其早期精准预测提供了全新路径。针对Ⅲ期CRC构建的病理组学列线图在多队列验证中表现稳定,5年肝转移预测的AUC达0.76~0.83,全队列预测效能(AUC=0.82)优于传统临床模型(AUC=0.68, $P<0.001$)^[32]。此外,更高维度的多组学联合病理组学策略进一步揭示了转移机制,通过单细胞与空间转录组分析识别出肝转移驱动恶性细胞,结合WSI开发的病理组学模型在外部验证中AUC达0.72~0.89,为肝转移的早期识别提供了新工具^[33]。

病理组学为CRC的LNM及远处转移风险预测开辟了新路径,但针对早期(T₁期)CRC的预测模型存在效能不足、外部验证缺乏等问题,其临床适用性仍需更多高质量证据支持。这可能与早期CRC病例数量少、病例收集困难、多中心数据难以标准化等因素相关。未来应通过多中心协作优先构建针对T₁期CRC的大样本队列,完成多中心验证,并整合临床指标开发易用型分层工具,推动技术落地。

1.5 病理组学在预后评估中的应用

CRC患者预后存在显著个体异质性,现有TNM分期等传统评估工具预测效能有限,亟需更精准的预后生物标志物。基于弱监督深度学习构建的病理组学风险评分可独立预测CRC患者预后($HR=2.36$, $P<0.001$),该模型依据最优截断点将患者分为高/低风险评分组,其中高风险评分组预后显著更差,且仅高风险评分组可从辅助化疗中获益,为预后风险分层与个体化治疗决策提供了重要工具^[34]。此外,基于WSI的自动化分析挖掘了肿瘤微环境的预后价值。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)是反映肿瘤微环境抗肿瘤免疫反应的关键成分,是CRC重要的预后生物标志物。在高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)CRC中,TIL的肿瘤内空间异质性可作为免疫亚型划分关键,低TIL密度与无病生存(disease-free survival,

DFS)期缩短相关^[35]。Cai等^[36]则从更微观的层面量化了肿瘤核心区与浸润边缘的CD3⁺、CD8⁺T细胞密度,证实肿瘤核心区CD3⁺T细胞密度是OS的独立预测因素,高CD3⁺T细胞密度与更优的OS显著相关,其预测效能与CD3-CD8系统(肿瘤核心区与浸润边缘的CD3⁺、CD8⁺T细胞密度组合)相当(验证集中C指数均为0.69),提示仅采用CD3⁺T细胞单一指标即可能替代复杂的CD3-CD8系统,更加简便高效且节约临床资源。亚组分析显示,该指标在结肠癌/直肠癌、左半/右半CRC、不同TNM分期及MSI状态亚组中均表现出稳定的预后预测价值;且CD3⁺T细胞密度与MSI-H状态呈正相关,即密度越高,患者越倾向为MSI-H表型。更高维度的方法学创新则整合了孟德尔随机化与计算病理学构建预后模型,揭示肠道菌群、免疫细胞与CRC的因果关联,为病理组学模型赋予了因果推断能力,显著提升了模型预后评估的生物学可解释性与可靠性^[37]。

综上,病理组学可从CRC病理图像中挖掘预后信息,实现精准分层;其中的肿瘤核心区CD3⁺T细胞密度是高效简便的预后指标。然而,当前研究多为相关性分析,TIL定量与空间异质性检测缺乏统一标准,可重复性不足。未来应优先建立标准化定量流程,结合因果推断提升机制可解释性,并推进多中心验证的开展。

2 结直肠癌病理组学研究现存争议与挑战

近年来病理组学在CRC领域实现多维度探索,在提升诊断效率、优化分子检测、辅助个体化治疗等方面展现出重要临床潜力,逐步形成从基础科研向临床转化的发展态势。但从整体研究现状来看,该领域仍处于技术探索向临床落地过渡的早期阶段,尚未形成成熟、规范、可推广的应用体系,其核心争议与共性挑战主要体现在3个层面。

第一,技术层面的异质性与鲁棒性问题突出。病理组学特征易受组织制片、染色流程、扫描设备及数据分析策略的影响,不同中心、不同平台的结果难以复现;部分模型依赖高标注成本训练,泛化能力有限,可解释性与生物学关联仍不充分。第二,研究设计的循证等级普遍不足。现有成果多基于单中心、回顾性研究,缺乏统一的验证标准与评价体系,大样本、多中心的前瞻性临床试验及真实世界证据较为匮乏,导致模型的普适性、稳定性尚

未得到充分证实,循证医学证据不够充足,难以支撑模型进入临床常规应用。其主要原因可能在于:多中心病理数据异质性高,难以直接用于统一建模与外部验证;多数模型在跨中心验证中稳定性不足,尚未达到前瞻性研究所需的可靠性标准;同时前瞻性研究投入成本高、实施周期长,这些因素共同制约了高质量前瞻性研究的开展与推广。相比之下,回顾性研究可依托现有数据快速开展,更适合处于发展初期的病理组学研究进行方法探索与初步验证,因此目前相关研究仍以回顾性设计为主。第三,临床转化链条尚未真正打通。现有模型与临床诊疗流程融合不足,缺乏标准化的应用路径与落地规范,基层医疗机构及资源有限地区还受设备、技术储备等条件限制,难以实现病理组学技术的普及落地。

3 未来展望

病理组学作为精准医疗领域的新兴技术,不仅是病理诊断的辅助工具,更是CRC精准外科全流程决策支撑体系的核心组成部分,覆盖术前风险分层、内镜筛查、转移预警、预后判断与治疗获益筛选等环节,具备重要的临床价值与推广前景。未来CRC病理组学宜遵循“先标准化、再精准化、后规模化”的路径,聚焦可落地、高获益方向以实现重点突破:①建立统一技术标准,规范特征提取、模型验证与定量流程,提升可重复性。②补齐高质量循证医学证据,优先在病理诊断、MSI预测等成熟方向开展多中心前瞻性研究,针对早期CRC-LNM预测效能不足等关键瓶颈,重点通过多中心大样本外部验证提升模型可靠性。③发展轻量化低门槛模型,降低临床部署与基层推广难度。④强化生物学机制探索与临床可解释性。⑤拓展关键临床场景,在新辅助治疗、免疫治疗、早期风险分层等临床场景中构建完整的应用路径。

CRC病理组学正从科研探索逐步走向临床转化,通过标准化、循证化、轻量化与跨学科融合,其未来有望成为常规可及的精准评估工具,为CRC的精准筛查、诊断、治疗与预后评估提供坚实的技术支撑,从而进一步提升诊疗水平,改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229–263.
- [2] Han Bingfeng, Zheng Rongshou, Zeng Hongmei, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47–53.
- [3] Tizhoosh H R. Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities [J]. J Pathol Inform, 2018, 9(1): 38.
- [4] Wen Zhuoyu, Wang Shidan, Yang Donghan, et al. Deep learning in digital pathology for personalized treatment plans of cancer patients [J]. Semin Diagn Pathol, 2023, 40(2): 109–119.
- [5] Griem J, Eich M L, Schallenberg S, et al. Artificial intelligence –based tool for tumor detection and quantitative tissue analysis in colorectal specimens [J]. Mod Pathol, 2023, 36(12): 100327.
- [6] Ho Cowan, Zhao Zitong, Chen Xiufen, et al. A promising deep learning –assistive algorithm for histopathological screening of colorectal cancer [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2222.
- [7] Graham S, Minhas F, Bilal M, et al. Screening of normal endoscopic large bowel biopsies with interpretable graph learning: a retrospective study [J]. Gut, 2023, 72(9): 1709–1721.
- [8] Julbø F M I, Henriksen A L, Pradhan M, et al. Reliable classification of polyps based on artificial intelligence: a development and validation study [J]. EclinicalMedicine, 2026, 93: 103826.
- [9] Neto P C, Montezuma D, Oliveira S P, et al. An interpretable machine learning system for colorectal cancer diagnosis from pathology slides [J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8: 56.
- [10] Echle A, Ghaffari Laleh N, Quirke P, et al. Artificial intelligence for detection of microsatellite instability in colorectal cancer –a multicentric analysis of a pre –screening tool for clinical application [J]. ESMO Open, 2022, 7(2): 100400.
- [11] Cao Rui, Yang Fan, Ma Sicong, et al. Development and interpretation of a pathomics –based model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer [J]. Theranostics, 2020, 10(24): 11080–11091.
- [12] Jiang Wu, Mei WeiJian, Xu Shuoyu, et al. Clinical actionability of triaging DNA mismatch repair deficient colorectal cancer from biopsy samples using deep

- learning[J]. *eBioMedicine*, 2022, 81: 104120.
- [13] Yamashita R, Long Jin, 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): 132–141.
- [14] Jang H J, Lee A, Kang J, et al. Prediction of clinically actionable genetic alterations from colorectal cancer histopathology images using deep learning [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(40): 6207–6223.
- [15] Schrammen P L, Ghaffari Laleh N, Echle A, et al. Weakly supervised annotation-free cancer detection and prediction of genotype in routine histopathology [J]. *J Pathol*, 2022, 256(1): 50–60.
- [16] Li Xuejie, Chi Xianda, Huang Pinjie, et al. Deep neural network for the prediction of KRAS, NRAS, and BRAF genotypes in left-sided colorectal cancer based on histopathologic images[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2024, 115: 102384.
- [17] Feng Lili, Liu Zhenyu, Li Chaofeng, et al. Development and validation of a radiopathomics model to predict pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a multicentre observational study[J]. *Lancet Digit Health*, 2022, 4(1): e8–e17.
- [18] Zhang Yiyi, Huang Ying, Xu Meifang, et al. Pathomics-based machine learning models for predicting pathological complete response and prognosis in locally advanced rectal cancer patients post-neoadjuvant chemoradiotherapy: Insights from two independent institutional studies[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24: 1580.
- [19] Wan Lijuan, Sun Zhuo, Peng Wenjing. Selecting candidates for organ-preserving strategies after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: development and validation of a model integrating MRI radiomics and pathomics [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56(4): 1130–1142.
- [20] Lou Shenghan, Huang Yanming, Du Fenqi, et al. Development and validation of a deep learning-based pathomics signature for prognosis and chemotherapy benefits in colorectal cancer: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1602909.
- [21] Zhao Zihan, Chen Dexia, Wang Ruixuan, et al. Multiview deep-learning-enabled histopathology for prognostic and therapeutic stratification in stage II colorectal cancer: a retrospective multicenter study [J]. *PLoS Med*, 2026, 23(1): e1004614.
- [22] Luo Yan, Tian Qiang, Xu Lei, et al. Development and interpretation of a pathomics-based model for the prediction of immune therapy response in colorectal cancer[J]. *Methods*, 2025, 241: 128–139.
- [23] Xiao Chaoyuan, Zhang Weijiu, Qiu Meng, et al. A transformer-based pathomics model using endoscopic biopsy WSIs for predicting pathological complete response to preoperative immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2026, 52(1): 111182.
- [24] 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.
- [25] Jiang Wei, Wang Huaiming, Dong Xiaoyu, et al. Association of the pathomics-collagen signature with lymph node metastasis in colorectal cancer: a retrospective multicenter study [J]. *J Transl Med*, 2024, 22: 103.
- [26] Zou Lingfeng, Wang Xuanbing, Li Jingwen, et al. Predicting lymph node metastasis in colorectal cancer using case-level multiple instance learning [J]. *World J Gastroenterol*, 2026, 32(1): 112090.
- [27] Song J H, Hong Y, Kim E R, et al. Utility of artificial intelligence with deep learning of hematoxylin and eosin-stained whole slide images to predict lymph node metastasis in T1 colorectal cancer using endoscopically resected specimens [J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(9): 654–666.
- [28] Takashina Y, Kudo S E, Kouyama Y, et al. Whole slide image-based prediction of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer using unsupervised artificial intelligence [J]. *Dig Endosc*, 2023, 35(7): 902–908.
- [29] Brockmoeller S, Echle A, Laleh N G, et al. Deep learning identifies inflamed fat as a risk factor for lymph node metastasis in early colorectal cancer [J]. *J Pathol*, 2022, 256(3): 269–281.
- [30] Zhao R, Shen W, Zhao W, et al. Integrating radiomics, pathomics, and biopsy-adapted immunoscore for predicting distant metastasis in locally advanced rectal cancer[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(3): 104102.
- [31] Yao Xiuzhen, Han Xiaoyu, Huang Danjiang, et al. Deep learning based multiomics model for risk stratification of postoperative distant metastasis in colorectal cancer[J]. *Acad Radiol*, 2026, 33(3): 858–871.
- [32] Zheng Jixiang, Wang Ting, Wang Huaiming, et al. Use of a pathomics nomogram to predict postoperative liver metastasis in patients with stage III colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2025, 32(2): 771–782.

- [33] Zeng Tianyu, Wang Yang, Tang Bo, et al. Colorectal liver metastasis pathomics model: integrating single-cell and spatial transcriptome analysis with pathomics for predicting liver metastasis in colorectal cancer [J]. Mod Pathol, 2025, 38(9): 100805.
- [34] Wei Binshen, Li Linqing, Feng Yenan, et al. Exploring prognostic biomarkers in pathological images of colorectal cancer patients via deep learning[J]. J Pathol Clin Res, 2024, 10(6): e70003.
- [35] Jung M, Lee J A, Yoo S Y, et al. Intratumoral spatial heterogeneity of tumor -infiltrating lymphocytes is a significant factor for precisely stratifying prognostic immune subgroups of microsatellite instability -high colorectal carcinomas [J]. Mod Pathol, 2022, 35 (12): 2011-2022.
- [36] Cai Ming, Zhao Ke, Wu Lin, et al. Artificial intelligence -based analysis of tumor -infiltrating lymphocyte spatial distribution for colorectal cancer prognosis[J]. Chin Med J, 2024, 137(4): 421-430.
- [37] Bao Wenhao, Wang Tianying, Wang Yulin, et al. Causal inference and prognostic modeling in colorectal cancer through integration of computational pathology and mendelian randomization [J]. Ann Surg Oncol, 2026, 33 (3): 2202-2214.

收稿日期:2026-04-13