

头颈肿瘤与智慧外科专题 • 院士论坛 •



[专家简介] 张志愿,男,中国工程院院士,医药卫生学部常委,中国医学科学院学部委员。上海交通大学光启讲席教授,主任医师,博士生导师。1998~2014年任上海交通大学医学院附属第九人民医院院长。现任国家级重点学科——口腔医学学科带头人,国家口腔医学中心主任,国家口腔疾病临床医学研究中心主任,上海市口腔医学重点实验室主任,上海市重中之重临床医学中心主任;中华口腔医学会名誉会长,中国抗癌协会常务理事,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会名誉主委,上海市退(离)休高级专家协会会长;国际牙医学院、英国爱丁堡皇家外科学院和香港大学牙医学院院士。受聘为日本大阪齿科大学、空军军医大学客座教授;全国十三五规划教材《口腔颌面外科学》《口腔科学》主编,《上海口腔医学》主编,《Clinical and Experimental Dental Research》副主编。长期从事口腔颌面部肿瘤与血管畸形的临床与基础研究。已发表学术论文368篇(SCI收录158篇),尤其近年来完成了国内首个诱导化疗对中晚期口腔鳞癌前瞻性随机III期临床试验,结果发表在《Journal of Clinical Oncology》杂志,连续六年荣列高被引中国学者。主编专著14部,副主编5部和参编专著12部(英文2部);以第一负责人承担国家“863”“十一五”支撑计划,国家自然科学基金重点2项、面上5项等部、委级课题共20余项;以第一完成人获得国家科学技术进步二等奖(2项)、国家教学成果奖二等奖、教育部提名国家科学技术奖自然科学奖二等奖等共10余项奖项。被卫生部评为“卫生部有突出贡献的中青年专家”。曾获何梁何利科学与技术进步奖、全国创新争先奖、全国优秀科技工作者、上海市十大科技精英等荣誉。已培养硕、博75名(获国家杰青、长江学者1人、国家科技部重大研发项目首席科学家1人、青年长江学者1人、中国科协“托举计划”1人、上海市优秀学科带头人2人、上海市青年科技英才1人、上海市银蛇奖一、二等奖各1人,已有14人晋升上海交大医学院博导)。

深度学习在头颈肿瘤多组学研究中的研究进展

钟来平,周知航,张志愿[△]

200011 上海,上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院,上海市口腔医学重点实验室,国家口腔疾病临床医学研究中心,国家口腔医学中心 口腔颌面头颈肿瘤科

[摘要] 随着检测手段不断丰富,医学上提出了多组学这一概念,用于对肿瘤发病机制和性质判断进行深入探索。然而,多组学包含的海量异构数据,仅凭人力难以全面分析。为了解决这一问题,深度学习被引入到多组学的数据分析当中。本文旨在回顾分析用于头颈肿瘤多组学分析的深度学习方法,介绍深度学习在头颈部肿瘤诊治中的新进展及其临床价值,包括早期诊断、肿瘤分期、辅助外科手术、预后分析等方面的应用与进展,总结深度学习在头颈肿瘤中面临的挑战和发展方向。

[关键词] 头颈癌;深度学习;智慧外科;多组学

[中图分类号] R739.8 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.001

引文格式:Zhong LP,Zhou ZH,Zhang ZY. Research progress of deep learning in multiomics analyses of head and neck cancers[J]. J Cancer Control Treat,2021,34(12):1091-1096. [钟来平,周知航,张志愿.深度学习在头颈肿瘤多组学研究中的研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2021,34(12):1091-1096.]

Research Progress of Deep Learning in Multiomics Analyses of Head and Neck Cancers

Zhong Laiping, Zhou Zhihang, Zhang Zhiyuan

Department of Oral and Maxillofacial-Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital (also named College of Stomatology) Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University (also named Shanghai Key Laboratory of Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, or National Center for Stomatology), Shanghai 200011, China

[收稿日期] 2021-06-06

[通讯作者] [△]张志愿, E-mail:zhzhy0502@163.com

Corresponding author: Zhang Zhiyuan, E-mail: zhzy0502@163.com

[Abstract] Following the development of detection technology, the conception of multiomics has been put forward, which refers to the combination of multiple sources of information. However, multiomics contains a huge amount of data, which is difficult to be analyzed by manpower in an all-round way. In order to solve this problem, deep learning has been applied into the multiomics data analysis. The purpose of this paper is to review deep learning methods commonly used in the multiomics analysis for head and neck cancers, so as to introduce the application and progress of deep learning in early diagnosis, staging, surgical assistance and prognosis, as well as summarize the challenges and future development of deep learning in head and neck cancers.

[Key words] Head and neck cancer; Deep learning; Intelligence surgery; Multiomics

头颈肿瘤在组织学、基因突变和代谢特征等方面均表现出复杂性和异构性,如何依据头颈肿瘤的组织学、放射学和生物学特点,作出准确诊断,对制定个性化治疗方案,预测疗效及预后至关重要^[1]。随着肿瘤检测手段的不断丰富,多组学概念应运而生,它包括了基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、放射组学以及病理组学的整合,有利于深入了解肿瘤的发病机制和性质判断,但是多组学包含的海量数据分析,也是一种巨大挑战。

为了解决这一难题,深度学习(deep learning, DL)逐渐成为了研究热点。DL是人工智能(artificial intelligence, AI)的一种,衍生自传统的机器学习

(machine learning, ML)。与传统的 ML 相比,DL 免去了手动输入原始数据的过程,通过直接学习原始输入数据分析其与目标输出的相关性,促进对大数据集的利用。基于计算机算法和计算病理学的改进,DL 能够用于良恶性肿瘤的识别、恶性肿瘤的分级和预后预测。在头颈肿瘤领域, Lu 等^[2]首次将 DL 应用于头颈部病理图像的分析; Ibragimov 等^[3]将 DL 应用于头颈部肿瘤的放射组学图像分析。本文旨在概述 DL 在头颈部肿瘤诊治中的新进展及其临床价值,包括早期诊断、肿瘤分期、辅助外科手术、预后分析等(图 1)。

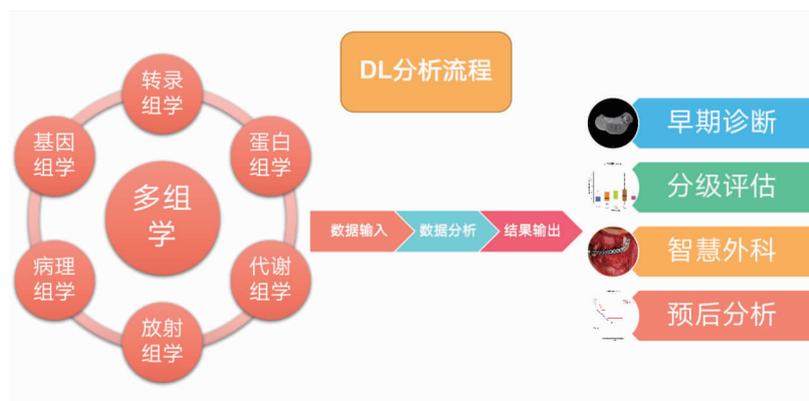


图 1 多组学数据协同整合的示意图

1 DL 通过多组学分析早期诊断头颈肿瘤

头颈肿瘤发病的危险因素包括吸烟、酗酒、局部刺激、咀嚼烟草、人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染等。早期诊断是提高疗效的关键之一。通过 DL 进行多组学分析,提高早期诊断率,有重要价值。放射组学能提供快速、低成本、无创的组织器官特征,描述病变的形状、密度和相互关系等。这些特征可以通过不同的成像方式获取,如

CT、MRI、PET 等。由于医学图像中的某些灰度值或光谱差异,无法通过人类视觉进行评估,而 DL 则可以通过识别这些差异区分癌组织和正常组织。根据这一原理,DL 有望结合头颈部临床检查、影像学资料 and 病理学诊断进行数据训练,对癌前病变和癌症病变的评估。

在 DL 技术中,卷积神经网络(convolution neural network, CNN)在图像检测、肿瘤组织划分、肿瘤细胞分类和计算机辅助诊断等方面具有明显的优势。

Halicek 等^[4]通过 CNN 训练识别头颈鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 的高光谱图像, 包含 91 个光谱波段, 范围为 450 ~ 900 nm, 光谱采样间隔为 5 nm; 其准确性、敏感性和特异性分别为 81%、81% 和 80%。Ren 等^[5]使用一种属于回归模型的套索算法 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 从 HNSCC 的 MRI 中提取数据, 用于 HNSCC 患者的临床分期。Mukherjee 等^[6]将 CT 数据的主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和正则回归分析, 用来预测肿瘤分级、淋巴结包膜外侵犯、神经浸润、淋巴血管浸润和 HPV 感染状态。

基于共聚焦激光内镜检查 (confocal laser endomicroscopy, CLE) 实时显示体内的上皮细胞特征, 其成像也能用于早期诊断和预测预后。Thong 等^[7]首次报道了 CLE 在口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 诊断中的应用。随后, Moore 等^[8]也应用 CLE 检测头颈部癌前病变, 对诊断口腔上皮发育不良的敏感性为 85.7%, 特异性为 80.0%。Aubreville 等^[9]设计了一种基于 CLE 的 DL 系统, 可用于 OSCC 早期诊断。此外, 除了影像组学的 DL, 蛋白质组学也可应用于 OSCC 的早期诊断, Ni 等^[10]从 OSCC 患者唾液中提取蛋白质, 通过 CNN 筛选出与淋巴结转移相关的生物标志物。

2 DL 通过多组学分析进行头颈肿瘤的诊断、明确肿瘤范围、评估肿瘤分期

DL 适用于数字病理学相关的图像分析。在头颈肿瘤的病理诊断中, 由于需要评估细胞核异型性, 像素级的识别可以将其归类。在这个过程中, 算法识别的特征图片可以进行加权参数处理, 将相似特征的聚类映射到同一输出标签下。

Lewis 等^[11]开发了一套自动量化 HNSCC 形态学特征的方法, 并以此对 p16 阳性的侵袭性 OSCC 进行分类。该方法首先生成聚类细胞图, 对有丝分裂细胞的空间分布进行评价, 使用随机森林 (random forest, RF) 决策树和支持向量机 (support vector machine, SVM) 对特征进行分类, 准确率为 87.5%。Aubreville 等^[9]设计的 DL 模型检测可疑 OSCC, 整体图像识别的曲线下面积达到 0.96, 准确率为 88.3% (敏感性 86.6%, 特异性 90%)。

Halicek 等^[12]设计的 CNN 通过高光谱图像可以对手术切缘进行准确识别; 作为一个端到端的 DL 网络, 既可用于特征提取, 可以作为分类器进行分

类, 通过训练 CNN, 能够以 81% 的准确性 (敏感性 84%, 特异性 77%) 分辨 OSCC 的肿瘤和正常组织。Lei 等^[13]训练 CNN 来自动提取具备有丝分裂特征的细胞, 能确定所有有丝分裂细胞的位置。该方法在国际模式识别会议的有丝分裂检测测试数据集上显示了出乎意料的高准确性。

除有丝分裂外, 细胞器的识别在病理组学中也十分重要。检测细胞或细胞核的常用策略是将 CNN 分类器训练为像素分类器, 以检测对象为中心的模块在被监控的条件下对 CNN 进行训练。训练过的 CNN 模型通常包含二分类器 (Yes 或 No), 应用于全切片数字化图像 (whole slide imaging, WSI), 检测所有组织成分, 并输出概率图, 每个像素被转移成一个可能的值。因此, 原则上可以通过在生成的概率图中找到一个局部最大值来定位目标对象, 完成细胞核或有丝分裂检测任务, 计数或提取 WSI 中的定量指标。该算法建立在将输入图像的软件补丁映射到密度图的基础上, 最终通过密度图计算出原始图像中的细胞数量。

DL 在肿瘤微环境特征 (tumor microenvironment characteristics, TMC) 的分析中也扮演着重要的角色。TMC 分析中最重要的步骤是在病理图片中对不同类型的组织和细胞进行分类。在这个过程中, 肿瘤细胞可以分为实质细胞和间质细胞。有研究^[14]发现肿瘤与间质比率可以作为总生存率和预后的组织学预测因子。

分辨任务比有丝分裂检测更困难, 因为薄壁组织可以在低放大率下分析, 基质 (如淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等) 需要在高倍镜下分析。在细胞核分辨方面, 40 倍放大率比 20 倍放大率表现更好。完全卷积网络 (fully convolutional networks, FCN) 和 UNet^[15]可以接受任意尺寸的输入图像, 并进行等比输出, 针对头颈肿瘤的异质性和复杂性, 通过数据增强来分辨各种类型细胞。

3 DL 辅助下的头颈肿瘤智慧外科

DL 在协助外科医生制定手术计划方面, 可以发挥智慧外科的作用。外科医生可以借助 AI 对人群和患者特定数据的分析, 提高手术的准确性。DL 通过收集世界各地外科医生的大量手术视频和电子病历数据, 增强知识共享, 生成根据结果评估的实践和技术数据库。视频数据库可以利用计算机视觉捕捉罕见病例或解剖, 在术前、术中和术后护理阶段收集和整合数据。这样可以在设计和验证为实践

中进行创新,提高手术质量^[16-18]。外科医生作为 DL 技术优化外科治疗的受益者,有机会与数据科学家合作,获取新的临床数据或呈现形式,并凭借自己的医学知识对这些数据进行深入的解释。外科医生具有宝贵的临床经验和知识储备,可以引导数据科学家和工程师用正确的数据回答相应的问题。工程师可以为数据分析提供自动化的、计算性的解决方案。以技术为基础的外科实践传播可以使每位外科医生都有机会提高手术质量。AI 可以用来创造手术流程共识,提供诸如术中 GPS 式的指导以及类似的术中辅助决策性技术支持。为此,相关的算法必须具备透明度和可解释性,AI 才能对其进行预测和建议。如果开发和实施得当,AI 有可能彻底改变外科手术的教学和实践方式,为高质量的外科治疗提供标准化流程。

此外,几家外科公司正与科技巨头联手开发基于 DL 技术的智能外科机器人。Accuray 的射波刀等可编程机器人系统,能够根据一个预定义的治疗计划,用点源摧毁特定位置的肿瘤^[19-20]。基于术前 CT 的三维重建,先后有两款手术机器人分别用于关节置换和口腔种植^[21-22],这类机器人确保了手术过程中预先计划好的步骤精确执行,从而避免偏差,提高疗效。尽管如此,基于 DL 的手术机器人主要应用于骨组织相关的外科手术中,距离全面应用于外科领域尚有距离,其主要是人体组织,特别是软组织的复杂性,阻碍了 DL 的准确识别,还需要深入研究。

4 DL 通过多组学分析预测头颈肿瘤的复发转移及预后

近年来,越来越多的学者认为 DL 预测预后具有潜力,开发了许多预测模型及软件,用于预测头颈肿瘤的复发转移及预后,例如 PCA、RF、LASSO、In-house built Accurate tool、Z-Rad radiomics software、LIFE_x 等^[4-6,11,23-32]。举例来说,Tixier 等^[26]分析了 45 例局部晚期头颈癌患者的放射组学和转录组学数据,应用模糊局部自适应贝叶斯算法来评估放射组学特征和信号通路改变之间的关联,发现放射组学特征与细胞周期、DNA 修复、细胞外基质组织、免疫系统、代谢和信号转导通路相关。Zhu 等^[31]将 126 例 HNSCC 患者的基因组学数据与 CT 影像数据进行整合,发现基因组特征与 CT 特征存在显著相关性。

在 DL 出现前,多采用逻辑回归分析、Cox 分析

等评价预后。基于 DL 的生存预测可以提高预测精度,有助于精准医疗。Tseng 等^[33]利用临床变量和组织病理学特征构建 CNN 来预测口腔肿瘤患者的生存,发现 CNN 模型在训练精度和交叉验证精度上均优于 Logistic 回归模型。Brennan 等^[34]使用聚类分析的方法分析 HNSCC 患者的基因组学和表观遗传学数据,发现了 CpG 岛甲基群。因此,将基因突变和分子标记物等新型预后因素,与传统预后因素结合,构建非线性 DL 网络,将有利于提高预测的准确性。

蛋白质组学和转录组学也被用于研究头颈肿瘤局部复发、淋巴转移和远处转移。Onken 等^[35]使用聚类分析的方法在四个鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)数据集上提取了预测口腔肿瘤远处转移的转录组特征。肺是鳞癌最常见的远处转移部位,原发性 SCC 也可发生在肺部。通过 ML 和蛋白质组学数据分析,Bohnenberger 等^[36]发现肺转移性 HNSCC 和原发性肺 SCC 蛋白特征具有重大差异。Carnielli 等^[37]利用组织形态学导向的蛋白质组学分析肿瘤岛和间质中的蛋白表达,预测肿瘤复发和淋巴转移。Kaddi 等^[38]通过 6 种不同的 ML 模型(KNN、SVM、naive Bayes、DT、AdaBoost 和 RF)分析蛋白质组学和转录组数据。结果表明,基于转录组和蛋白质组数据的预测模型比单独使用转录组或蛋白质组具有更好的预测效果。

5 挑 战

5.1 数据库偏倚

AI 高度依赖可靠的大数据库,但头颈肿瘤的大数据库还不完善,病理切片数据库尚未建立。除了配置数据库所需的硬件外,还需要设置自动处理的图像数据库。当数据库从临床病例中获取图像时,还需要获取图像的属性。随着时间的推移,数据库也会自行增长^[39]。除了数据库的大小,数据质量筛选也是 DL 系统开发面临的巨大问题,目前很少有 DL 系统投入到临床应用中。其主要原因是开发阶段的 DL 系统缺乏对外部数据的严格评估,从而导致不符合实际的临床应用预期。

低质量的图像也是 DL 分析的一个问题。Chen 等^[40]提出了一个联合框架,包括了一种名为通道融合迁移学习的新型迁移学习策略和一种名为 SRFBN+ 的深度超分辨率框架,致力于生成以低分辨率为输入的高分辨率片图像。另外,病理学家的稀缺,也增加了数据清理和标记的难度,头颈肿瘤的高异质性

使得许多罕见肿瘤需要准确标记。所以,需要建立一个统一的标准化多数据集的图像输入网络,减少样本选择和医生诊断误差造成的偏倚,减少 DL 训练中影像学数据像素不足造成的识别偏倚^[41]。

5.2 统一的评价标准

目前 AI 缺乏统一的创新评价标准。统一评价标准存在很多现实困难,需要在一些相对成熟的领域去完善。还涉及到一些数据管理领域,包括管理标准、患者隐私保护标准、知识产权保护标准等。数据管理标准的建立将允许访问不同的匿名成像数据集。而数据技术标准化有助于克服一些技术障碍,例如使用不同的图像归一化或样式转换方法(如旋转、剪切、缩放和基于图像直方图的修改)进行预处理。

5.3 图像分析

CNN 在图像分析和处理方面功能强大。将 WSI 与 DL 算法结合用于肿瘤检测、分类和预后预测,有助于病理学家进行临床评估。CNN 的主要成分是卷积层和池化层,它在处理目标检测上有优势,也有一些缺点,包括训练和检测过程非常耗时,归一化方法会丢失一些有区别的细节等。FCN 适用于像素级的图像分辨,它由卷积层和反卷积层组成,可以接受任意大小的输入图像,保留原始输入信息;但 FCN 的缺点包括冗余信息,需要大量可靠的样本。为了克服上述问题,人们提出了更多新的基于 FCN 或 CNN 的图像分辨架构(如 UNet ++、SegNet 和 ENet)。Pan 等^[42]提出了一种基于 FCN 架构的 DL 模型,用于自动识别食管 SCC 的淋巴结转移。与以往专注于病理和放射学图像分析的孤立任务相比,该研究将独立的 DL 模型集成到一个通用模型,大大提高了分析的效率和准确性。

6 展望

随着计算机技术的不断进步以及临床理论的逐步发展,我们相信在未来,DL 技术能够基于多组学分析,大大提高 HNSCC 的早期诊断灵敏度。此外,随着代谢组学以及病理组学等与 DL 技术的不断结合,未来有望依据大数据分析,对每位患者制定个性化的治疗方案,提高局晚期患者的预后。针对手术治疗,如果能够建立算法透明,数据偏倚较小的手术视频数据库,有望实现全球范围内的手术计划辅助设计,以及术中 AI 导航的智慧外科手术,提高头颈肿瘤外科医生的手术水平,提高患者的生存质量以及预后。

[参考文献]

- [1] Limkin EJ, Sun R, Dercle L, *et al.* Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1191-1206.
- [2] Lu C, Lewis JS Jr, Dupont WD, *et al.* An oral cavity squamous cell carcinoma quantitative histomorphometric-based image classifier of nuclear morphology can risk stratify patients for disease-specific survival[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(12): 1655-1665.
- [3] Ibragimov B, Xing L. Segmentation of organs-at-risks in head and neck CT images using convolutional neural networks[J]. *Med Phys*, 2017, 44(2): 547-557.
- [4] Halicek M, Lu G, Little JV, *et al.* Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging[J]. *J Biomed Opt*, 2017, 22(6): 60503.
- [5] Ren J, Tian J, Yuan Y, *et al.* Magnetic resonance imaging based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and III-IV head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 106: 1-6.
- [6] Mukherjee P, Cintra M, Huang C, *et al.* CT-based radiomic signatures for predicting histopathologic features in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2020, 2(3): e190039.
- [7] Thong PS, Olivo M, Kho KW, *et al.* Laser confocal endomicroscopy as a novel technique for fluorescence diagnostic imaging of the oral cavity[J]. *J Biomed Opt*, 2007, 12(1): 014007.
- [8] Moore C, Mehta V, Ma X, *et al.* Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for detection of head and neck neoplasia[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(3): 632-637.
- [9] Auberville M, Knipfer C, Oetter N, *et al.* Automatic classification of cancerous tissue in laserendomicroscopy images of the oral cavity using deep learning[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11979.
- [10] Ni YH, Ding L, Hu QG, *et al.* Potential biomarkers for oral squamous cell carcinoma: Proteomics discovery and clinical validation[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2015, 9(1-2): 86-97.
- [11] Lewis JS Jr, Ali S, Luo J, *et al.* A quantitative histomorphometric classifier (QuHbIC) identifies aggressive versus indolent p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(1): 128-137.
- [12] Halicek M, Little JV, Wang X, *et al.* Tumor margin classification of head and neck cancer using hyperspectral imaging and convolutional neural networks[J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2018, 10576: 1057605.
- [13] Lei H, Liu S, Xie H, *et al.* An improved object detection method for mitosis detection[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, 2019: 130-133.
- [14] Niranjana KC, Sarathy NA. Prognostic impact of tumor-stroma ratio in oral squamous cell carcinoma-A pilot study[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 35: 56-61.
- [15] Zhou Z, Siddiquee MMR, Tajbakhsh N, *et al.* UNet ++: Redesigning skip connections to exploit multiscale features in image segmentation[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39(6): 1856-1867.

- [16] Langerman A, Grantcharov TP. Are we ready for our close-up?: Why and how we must embrace video in the OR [J]. *Ann Surg*, 2017, 266(6) : 934-936.
- [17] Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, *et al.* Surgical video in the age of big data [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6) : e47-e48.
- [18] Scally CP, Varban OA, Carlin AM, *et al.* Video ratings of surgical skill and late outcomes of bariatric surgery [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(6) : e160428.
- [19] Romagna A, Alexander R, Schwartz C, *et al.* Cyberknife radiosurgery in recurrent brain metastases: Do the benefits outweigh the risks? [J]. *Cureus*, 2018, 10(12) : e3741.
- [20] Romagna A, Schwartz C, Ladisch B, *et al.* Correction: Cyberknife radiosurgery in recurrent brain metastases: Do the benefits outweigh the risks? [J]. *Cureus*, 2019, 11(3) : c18.
- [21] Robinson PG, Clement ND, Hamilton D, *et al.* A systematic review of robotic-assisted unicompartmental knee arthroplasty: Prosthesis design and type should be reported [J]. *Bone Joint J*, 2019, 101-B(7) : 838-847.
- [22] Wu Y, Wang F, Fan S, *et al.* Robotics in dental implantology [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2019, 31(3) : 513-518.
- [23] Cozzi L, Franzese C, Fogliata A, *et al.* Predicting survival and local control after radiochemotherapy in locally advanced head and neck cancer by means of computed tomography based radiomics [J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(9) : 805-818.
- [24] Mes SW, van Velden FHP, Peltenburg B, *et al.* Outcome prediction of head and neck squamous cell carcinoma by MRI radiomic signatures [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(11) : 6311-6321.
- [25] Chen L, Wang H, Zeng H, *et al.* Evaluation of CT-based radiomics signature and nomogram as prognostic markers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Imaging*, 2020, 20(1) : 28.
- [26] Tixier F, Cheze-le-Rest C, Schick U, *et al.* Transcriptomics in cancer revealed by positron emission tomography radiomics [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 5660.
- [27] Bogowicz M, Jochems A, Deist TM, *et al.* Privacy-preserving distributed learning of radiomics to predict overall survival and HPV status in head and neck cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1) : 4542.
- [28] Bogowicz M, Tanadini-Lang S, Veit-Haibach P, *et al.* Perfusion CT radiomics as potential prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(10) : 1514-1518.
- [29] Beaumont J, Acosta O, Devillers A, *et al.* Voxel-based identification of local recurrence sub-regions from pre-treatment PET/CT for locally advanced head and neck cancers [J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1) : 90.
- [30] Leijenaar RT, Bogowicz M, Jochems A, *et al.* Development and validation of a radiomic signature to predict HPV (p16) status from standard CT imaging: A multicenter study [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1086) : 20170498.
- [31] Zhu Y, Mohamed ASR, Lai SY, *et al.* Imaging-genomic study of head and neck squamous cell carcinoma: Associations between radiomic phenotypes and genomic mechanisms via integration of the cancer genome atlas and the cancer imaging archive [J]. *JCO Clin Cancer Inform*, 2019, 3 : 1-9.
- [32] Leger S, Zwanenburg A, Pilz K, *et al.* CT imaging during treatment improves radiomic models for patients with locally advanced head and neck cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 130 : 10-17.
- [33] Tseng WT, Chiang WF, Liu SY, *et al.* The application of data mining techniques to oral cancer prognosis [J]. *J Med Syst*, 2015, 39(5) : 59.
- [34] Brennan K, Koenig JL, Gentles AJ, *et al.* Identification of an atypical etiological head and neck squamous carcinoma subtype featuring the CpG island methylator phenotype [J]. *EBioMedicine*, 2017, 17 : 223-236.
- [35] Onken MD, Winkler AE, Kanchi KL, *et al.* A surprising cross-species conservation in the genomic landscape of mouse and human oral cancer identifies a transcriptional signature predicting metastatic disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11) : 2873-2884.
- [36] Bohnenberger H, Kaderali L, Ströbel P, *et al.* Comparative proteomics reveals a diagnostic signature for pulmonary head-and-neck cancer metastasis [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(9) : e8428.
- [37] Carnielli CM, Macedo CCS, De Rossi T, *et al.* Combining discovery and targeted proteomics reveals a prognostic signature in oral cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1) : 3598.
- [38] Kaddi CD, Wang MD. Models for predicting stage in head and neck squamous cell carcinoma using proteomic and transcriptomic data [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2017, 21(1) : 246-253.
- [39] Ibrahim A, Gamble P, Jaroensri R, *et al.* Artificial intelligence in digital breast pathology: Techniques and applications [J]. *Breast*, 2020, 49 : 267-273.
- [40] Chen J, Ying H, Liu X, *et al.* A transfer learning based super-resolution microscopy for biopsy slice images: The joint methods perspective [J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2021, 18(1) : 103-113.
- [41] Martorell-Marugán J, Tabik S, Benhammou Y, *et al.* Deep learning in omics data analysis and precision medicine. In : *Computational Biology [M/OL]*. Brisbane (AU) : Codon Publications, 2019 [2019-11-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815397/>.
- [42] Pan Y, Sun Z, Wang W, *et al.* Automatic detection of squamous cell carcinoma metastasis in esophageal lymph nodes using semantic segmentation [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(3) : e129.