

互联网联合人工智能在妇科肿瘤全程管理中的应用展望

钱智敏(综述) 姜桦[△](审校)

(复旦大学附属妇产科医院妇科 上海 200011)

【摘要】 在人工智能与互联网迅捷发展的大背景之下,“互联网+”的概念逐渐深入人心,以人工智能为基础的智慧医疗模式正改变着人们的生活。“互联网+医疗”即指互联网加上传统医疗,是将互联网和传统医疗行业进行深度融合,而非简单叠加,从而创造新的发展模式。传统的妇科肿瘤管理存在着患者分布不均、重复检查、管理周期长等问题,这些问题在“互联网+”时代可能得到解决。本文重点综述在“互联网+”时代,如何利用相关技术对妇科肿瘤疾病进行三级预防,以及需要注意的信息安全问题、技术瓶颈和质量控制问题。

【关键词】 互联网+; 人工智能; 妇科肿瘤管理

【中图分类号】 R737.3,F49

【文献标识码】 B

doi: 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.04.022

The practice prospective of the internet combining with artificial intelligence in the area of gynecologic tumor management

QIAN Zhi-min, JIANG Hua[△]

(Department of Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 With the rapid development of the internet and artificial intelligence, the concept of “internet +” becomes more and more common, and the artificial intelligence is also changing our lives. “Internet + medicine” means the internet plus traditional medicine. This is not the simple addition of the two concepts, but means using the internet technology, combining the internet and traditional medicine together. There are many problems existing in traditional gynecologic tumor managements, including uneven distribution of the patients, repeated tests and long management cycles. In “internet +” era, these problems may be solved. In this review, we focused on how to use related technology to prevent gynecologic tumors in three levels, and what we need to know on information safety, technical bottleneck and quality control problems.

【Key words】 internet +; artificial intelligence; gynecologic tumor management

2015年3月5日,在第十二届全国人民代表大会第三次会议的政府工作报告中,李克强总理指出我国要制定“互联网+”行动计划。这是政府首次在

工作报告中引进“互联网+”的概念,阐明了互联网在我国经济结构转型中的重要地位。随后在2015年7月,国务院印发了《关于积极推进“互联网+”行

[△]Corresponding author E-mail:jianghua@fudan.edu.cn

动的指导意见》,其在医疗卫生方面的指导意见描绘了一个全新的网上医疗卫生模式。可以预见,“互联网+”及其在线医疗卫生新模式将逐渐发展并成熟,对医疗卫生各个环节将产生颠覆性的影响。

随着互联网技术的普及及人工智能技术的迅速发展,妇科肿瘤领域也不可避免受到冲击,产生着日新月异的变化。在妇科肿瘤领域,“互联网+”会如何改变传统的管理模式,解决哪些疑难问题,目前尚未见国内文献报道。本文拟重点综述在“互联网+”时代,如何利用人工智能技术对妇科肿瘤疾病进行三级预防,以及需要注意的信息安全问题、技术瓶颈、质量控制及伦理问题等,供同行探讨和研究。

“互联网+”和人工智能 “互联网+”是指互联网与各个传统行业之间的整合发展,“互联网+医疗”即指在传统的医疗领域中引入并融合新兴互联网技术。它不是简单的叠加,而是利用信息通信技术和互联网平台,使互联网与传统医药行业深度融合,从而创造出一种新的发展模式。通过实现医疗卫生领域数据共享,使得资源配置更加合理、医疗过程更加方便、医疗质量更有保证、医疗费用更加合理、医疗服务更加有效。“互联网+医疗”按诊疗场所和沟通方式可分为线上诊疗和线下诊疗;按诊疗内容可分为医院挂号、检测化验、药物购买、健康监测、支付与保险 5 大核心模块^[1]。

人工智能是一门新的技术科学,着力研究并开发用于模拟、延伸和扩展人类智能的理论、方法、技术及应用系统。在医疗行业内,以机器学习技术为代表的的人工智能方法正得到越来越广泛的应用,即通过大量的历史数据和经验,对新的情况作出有效的决策和预判。从算法应用来看,主要使用了以人工神经网络(artificial neural networks, ANN)为代表的连接主义学习方法,以支持向量机(support vector machine, SVM)和核心方法(kernel methods)为代表的统计学习方法,以及以 k-means 为代表的聚类分析方法等。

智慧医疗以人工智能技术为工具,提供基于大数据的系统化、精准化医疗服务。人工智能已广泛应用于医疗健康领域,从应用场景的角度来看,主要分为虚拟助手、医学图像、药物开采、生物技术、健康管理、可穿戴设备等。人工智能在医疗领域的应用改变了诊疗模式、数据处理方式、健康管理等诸多方面,推动现代医疗向智慧、精准、高效发展。

传统妇科肿瘤管理存在的问题 妇科肿瘤指起

源于女性生殖系统的肿瘤,包括宫颈癌、子宫宫体肿瘤、卵巢肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤以及转移性肿瘤等。按术前、术中、术后分类,传统的妇科肿瘤全程管理包括:门诊诊断、住院期间管理、手术及术中冰冻病理、术后病理、术后辅助治疗(放疗、化疗、内分泌治疗等)、术后随访。传统的妇科肿瘤管理模式存在以下几个问题。

患者分布不均 由于不同医院的妇产科水平良莠不齐、患者分流制度不完善,导致患者过度集中于少数三甲医院,包括良性病变和轻微病变患者,造成一号难求的现象,而真正需要在三甲医院就诊的恶性病变和严重病变患者反而难以就诊,造成时间和资源的浪费。

重复检查 传统医疗模式中,患者在当地确诊妇科恶性肿瘤后,多数会到三甲医院、甚至辗转多家医院就诊。但因不同医院信息无法共享,新就诊的医院往往不直接采纳其他医院的检查结果,患者需要重复检查一些项目,造成时间和金钱的浪费。

管理周期冗长 传统医疗模式中管理的时间周期较长。从确诊到住院、手术、出病理报告、确定后续治疗方案等,平均需 15~20 天,患者在时间、金钱、体力和精神方面消耗均较大,甚至会影响术后恢复。但妇科手术普遍手术范围较小,实际从入院到术后恢复出院的时间不超过 1 周。患者更多的时间用于等待病理报告及确定后续治疗方案,而这个过程可以借助互联网技术在院外进行。

在“互联网+”时代,妇科肿瘤管理的许多问题可以得到一定程度的解决。互联网技术可以改变和普及预约制度,改变传统的挂号排队理念,患者可根据网上公布的就诊人数和空余时间段等信息,选择合适的时间段就诊,从而实现患者的有效分流。有医院进一步提出了精准预约的理念,如河北省唐山市妇幼保健院从 2016 年起启动了精准预约制度,开通多条预约途径,并将预约时间段精确到分钟,取得了良好的效果^[2]。此外,互联网技术也可以解决重复检查和管理周期冗长的问题,通过建立互联网随访系统,实现医院之间的信息共享如互相调阅报告等,患者可以先行出院,住院期间尚未出结果的报告可借助随访系统进行传递,院方借助系统还可随访患者术后恢复和生活质量情况。

互联网联合人工智能在妇科肿瘤全程管理中的应用 人工智能可分为弱人工智能、强人工智能和超人工智能。弱人工智能也称限制领域人工智能

(Narrow AI)或应用型人工智能(Applied AI),指的是专注于且只能解决特定领域问题的人工智能。AlphaGo 是弱人工智能最好的实例,所有人工智能算法和应用也都属于弱人工智能的范畴。强人工智能又称通用人工智能(Artificial general intelligence)或完全人工智能(Full AI),指的是可以胜任人类所有工作的人工智能。假设通过计算机程序的不断发展,可以产生比世界上最聪明、最有天赋的人类还聪明的人工智能系统,即超人工智能^[2]。本文重点讨论弱人工智能背景下的医疗愿景。

在妇科肿瘤的治疗全过程中,我们同样提倡三级预防系统。第一级预防又称病因预防或初级预防,主要是针对致病因子采取的措施,也是预防疾病的发生和消灭疾病的根本措施;第二级预防又称“三早”预防,即早发现、早诊断、早治疗,它是发病期所进行的阻止病程进展、防止蔓延或减缓发展的主要措施;第三级预防主要为对症治疗,防止病情恶化,减少疾病的不良作用,防止复发转移。人工智能技术在妇科肿瘤的三级预防中均可发挥强大的作用。

一级预防

高危人群筛选 人工智能在妇科肿瘤的一级预防体现在筛选出高危人群,通过对高危人群进行进一步的宣教和治疗,防病于未然。以宫颈癌为例,宫颈癌是女性第二大恶性肿瘤,仅次于乳腺癌。绝大多数宫颈癌的发生与 HPV 的持续感染有关,目前宫颈癌的诊断遵循“三阶梯”原则,主要通过宫颈细胞涂片进行普筛。针对宫颈液基细胞学涂片,目前涌现了许多基于机器学习技术的人工诊断系统。此类人工诊断系统的算法主要遵循细胞分割、特征提取和分类的顺序,其中细胞分割和分类是技术关键。细胞分割主要有纯粹胞核分割法和胞浆胞核分割法。好的分割方法要求在不同的染色背景下克服杂质干扰和细胞重叠的问题,将胞核准确的分离出来。目前运用的方法主要包括设定阈值、动态轮廓、形态法、图片剪切和水平设定等。细胞分类主要有 K-means、SVM (support vector machine)、AdaBoos 和 ANN (artificial neural networks) 分类法等。Kahng 等^[4]通过 SVM 模型,将患者年龄、宫颈细胞学涂片的结果和 15 种高危 HPV 表型的检测结果结合起来,分析 HPV 阳性患者进展为宫颈癌的风险,结果发现结合了 PAP、HPV16、HPV52 和 HPV35 的风险预测模型准确率最高,达到 74.41%。但是一般来说 SVM 方法仅在样本量小的时

候有较好的效果,推及大样本人群,是否还有相同的准确率,仍需进一步研究。Chankong 等^[5]将细胞分割成胞核、胞质和背景,运用模糊 C 均值聚类分析(fuzzy C-means)分类技术,达到了 95% 以上的分类准确率。在这些方法的基础上,科学家们也在摸索新的算法。Zhao 等^[6]在一项探索宫颈细胞涂片自动诊断系统的研究中,将图片分割成一定大小的模块,通过分析不同模块的纹理和色泽差异达到分类的目的,大大降低了分析的难度。宫颈癌细胞涂片的自动诊断系统大大节省了读片的人力、物力和时间,同时可达到较高的准确率,减少肉眼误差。

基因分析工具 随着妇科肿瘤领域基因分析的普及,如何从海量的基因数据中提取有效的信息是一大挑战,而人工智能很好地解决了这个难题。运用人工智能技术分析基因检测数据,可能会面临命名识别、基因表达标准化及结果的可视化等问题。Bouaziz 等^[7]对子宫内膜异位症的基因分析中,运用 CRF++ 进行命名识别,通过 GeNorm 算法识别管家基因,最后将文献挖掘所得到的数据进行富集分析,得到了子宫内膜异位症相关基因及其共同特点,以及与之相关的功能通路等。

二级预防

术前筛查和早期诊断 妇科肿瘤的二级预防提倡“早发现、早诊断、早治疗”,从起病初期实行必要的医疗干预。任何恶性肿瘤,如果能够实现上述三早预防,则患者的术后生存率会大大提升。以子宫内膜癌为例,局限性病变患者 5 年生存率为 95.0%,有区域转移患者 5 年生存率为 69.0%,有远处转移患者 5 年生存率为 16.8%^[8]。早期干预效果显著,因此早期诊断就显得尤为重要。Pergialiotis 等^[9]针对绝经后妇女展开了一项回顾性病例对照研究,提取妇女的临床资料,分别利用人工神经网络、分类回归树以及经典回归分析,预测研究人群中最终发展为恶性子宫内膜癌患者的概率,和最终诊断病理做对比,发现人工神经网络灵敏性和特异性最高,达到了 86.8% 和 83.3%。Gupta 等^[10]利用人工神经网络自动读取研究对象的宫颈涂片,以期待区分子宫内膜癌患者和良性病变患者。提取分析病理切片图像中细胞团大小、形状及三维图像等信息,发现经过充分的训练,该人工神经网络系统准确诊断了所有的测试组切片。以上研究说明,仅以子宫内膜癌为例,人工智能技术可以有效帮助早期诊断。

远程诊断 互联网技术的发展和普及为远程医

疗提供了必要的技术支持。远程医疗通过使用远程通信和计算机技术实现卫生服务,主要包括远程诊断、远程会诊和远程监护。医学影像检查结果是疾病诊断及预后判定的重要指标,近几年来,我国各级医疗机构都完成了医学影像存储归档与传输通信系统(picture archiving and communication system, PACS)的建设,初步完成了医院内部患者影像学资料的信息化管理,为远程诊断奠定了可靠的技术基础。妇产科疾病的诊断许多要依赖辅助检查,而查体技术难度较低,因此完全可以利用远程医疗技术,上传检查报告及查体资料,由上级医院的专家进行会诊,这对于偏远地区的妇科肿瘤患者是一个福音,省去了跋山涉水之苦,又能得到高水平的诊疗。

人工智能技术已经发展到可以自行读片出报告的程度。目前已出现胸部 X 线影像自动读片出报告的技术。华人科学家邢波教授的研究团队构建的一个名为结构校正负性网络(Structure Correcting Adversarial Network)的系统,可以自动把胸部 X 片中心脏和肺部影像进行精确分割,为胸部 X 片的自动读片奠定了基础^[11]。他们进一步通过构建一个多任务学习框架,提出“共注意(co-attention)”机制,建立等级化的 LSTM 模型来生成增长的语句段落,达到自动识别胸部 X 片中病灶、判断疾病以及生成报告的目的^[12]。相较于远程读片,人工智能读片是更为方便智能的医疗手段。

人工智能辅助病理诊断 近年来,高质量数字病理切片的大量积累为病理切片的分析提供了大数据背景,深度学习算法对大数据样本分析能力普遍强于其他算法,在病理切片分析中表现出巨大潜力。在病理分析中广泛应用计算机辅助算法,不但能减轻病理医师的工作负担,而且可以提升病理诊断的准确率。病理切片图像可以分为组织学图像和细胞学图像,这是两个层次的形态学特征。细胞学图像通常只包含细胞本身的信息,而组织病理学图像包含组织内不同细胞种类和复杂的空间关系等信息,因此二者对分析算法有不同的要求。目前,使用人工智能手段分析病理切片主要分为:(1)对细胞的检测分割;(2)图像相关特征的提取;(3)病理图像的分类和分级。基于不同人工智能算法的病理图像分析工作,可自动检测细胞和组织结构并将其分割出来。腺体是形状结构不规则的细胞团块,其特征受到病理切片的厚度、切割均匀度、杂质、染色深浅以及数字图像的噪声等因素的影响,是此类组织结构分割

的难点。传统机器学习算法的特征展示能力有限,导致分割效果不够理想。而深度学习的优势在于自动提取图像特征,对病理切片的异质性和噪声有更强的去除能力。可以预见,人工智能在病理诊断方面大有前途。

人工智能辅助个体化治疗 个体化治疗是指根据癌症患者的药物遗传学和药物基因组学检测结果,结合药敏试验,采用敏感、特异的个体化方案来进行治疗。个体化化疗方案指导医师为患者选择最合适的化疗药物,可大大提高治疗的针对性,同时减少患者的不良药物反应,最大限度提高患者的生存率。妇科肿瘤尤其是卵巢癌对术后化疗依赖很大,最合适药物的选择直接影响化疗方案,对预后有关键影响^[13]。我们可以利用妇科肿瘤大数据样本的计算机深度学习模型进行训练、验证和测试,建立对不同治疗方案的敏感性预测模型,指导临床对妇科肿瘤患者选择个性化治疗方案,进而改善患者预后。董立新等^[14]建立了基于磁共振弥散加权成像(DW-MRI)图像的纹理分析基础上的数学模型,预测宫颈鳞状细胞癌化疗敏感性,ROC 曲线评估结果显示曲线下面积为 0.786 7,预测结果较准确,有一定临床价值。Williams 等^[15]建立了基于体外药敏试验和 DNA 微阵列分析的基因表达模型来预测癌症患者的治疗反应性,通过和传统的基因表达分析模型相比较,得到了更高的预测准确性,为肿瘤的个体化治疗提供了新的途径。

三级预防

远程术后随访和预后跟踪 妇科肿瘤术后的随访是一个漫长的过程,在传统的医疗模式下,患者每次随访都要到医院进行挂号、检查和就诊,耗时耗力。在“互联网+”时代,可以建立互联网采集体系,通过在机构、社区、家庭中部署感知设备及健康管理设备,帮助患者记录术后每日生命体征、促进患者改进不良行为习惯、临床诊疗等健康信息,完善个人健康档案^[16],还可以及时反馈医院信息如术后病理报告和后续处理措施等,减少患者往返医院次数的同时,加强了医患沟通效率。

此外,借助于人工智能诊断技术,可以建立疾病预后预测模型,预测患者 3 年、5 年生存率。在妇科肿瘤方面,有研究显示目前预测准确率最高的是概率神经网络(probabilistic neural network, PNN)方法。Obrzut^[17]比较了 6 种计算机智能方法用于预测行根治性子宫切除术的宫颈癌患者的 5 年生存

率,发现 PNN 方法预测准确率最高。虽然 PNN 用于分类有较好的效果,但是独立应用时很难处理故障问题和定位问题,因而它很难衡量不同因素对预后的影响权重。其他科学家针对人工智能和妇科肿瘤的预后研究也在进行中:Bogani^[18]利用 AI 技术估计了 HPV 分型对于宫颈萎缩复发的影响,结果发现 HPV16、18、52、59 是对宫颈萎缩复发影响最大的类型。其另一项研究利用人工智能技术衡量了复发性卵巢癌二次瘤体减灭术时影响完全减瘤率的几个因素,结果发现无疾病生存期是预测完全减瘤率和总体生存率的最重要的影响因素^[19]。综上,互联网技术和人工智能技术对于妇科肿瘤术后随访和预后跟踪方面也发挥着重要作用。

信息共享 在传统的医疗模式中,由于彼此之间信息不能共享,当患者转院时,往往出现重复检查的现象。这一问题在“互联网+”时代可以得到很好的解决。借助互联网技术,让医院互相联网,互相调阅患者的医疗信息,使得就诊过程更加便捷,缓解患者经济压力的同时,实现了医疗人员进行信息共享,有利于开展术后随访工作。

上述内容是“互联网+”时代弱人工智能对妇科肿瘤未来发展影响的一些愿景,其中最迫切的是应用人工智能进行疾病筛查、读片以及医院之间的信息共享。疾病的发现时间对于预后十分重要,由于筛查工作繁琐而量大,人工智能不失为一个好助手。实现医院之间信息共享可以有效减少资源浪费。

面临的问题和挑战 互联网联合人工智能,虽然有着美好的应用前景,但是也不可避免需要面对很多问题。

信息安全 医院之间信息共享虽然有利于医疗过程,但是对于患者隐私保护和信息安全也是巨大的隐患。当互联网广泛应用于医院内部、医护人员之间时,医院和平台开发商如何做到在保证安全性的前提下高效迅速地传递患者相关就诊信息,同时保障患者隐私,避免其信息被窃取和篡改,对于医院和开发商来说是巨大的挑战。医院内部系统接入互联网后,要预防外部软件恶意攻击医院系统,对此医院的相关信息部门必须权衡利弊,制定一套符合医院需求的安全策略,对医院系统的安全性能进行必要的加固^[1]。

技术瓶颈 人工智能需要面对庞大的数据,还存在着模型爆炸、训练难度大等问题,鲁棒性(Robustness)和灵活性认知上的进步仍有不足,市

场中技术与产品同质化明显,独立研发和创新能力还有待进一步提升,复杂学科或多学科联合诊断算法还存在技术瓶颈^[20]。

质量控制 医疗是特殊行业,就远程医疗而言,在没有传送相关数据的情况下,仅依靠网络视频就下诊断结论是极不可靠的,一旦发生事故,权责难以分清;其次,网上有太多的虚假医疗广告和“医托”,有些医学网站不具备医学资格,并且“网络游医”的真实身份很难核实,一旦发生误诊,导致患者病情延误,保护患者权利的可能性几乎为零。因此,如何把握好质量控制这一环节,值得深思。

结语 人工智能技术可以有效解决传统医院就诊患者分布不均、重复检查、管理周期长等问题,对妇科肿瘤三级预防领域均能发挥重要的作用,目前也有很多相关研究。借助于互联网技术,智慧医疗将逐渐深入人心,未来就医有望无需出门即能享受最优质的医疗服务,这是非常激动人心的愿景。

参 考 文 献

- [1] 朱劲松. 互联网+医疗模式:内涵与系统架构[J]. 中国医院管理, 2016, 36(1): 38-40.
- [2] 于秀珍, 邢冬婕. 精准预约存在的问题与改进[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(20): 1857-1858.
- [3] 李开复, 王咏刚. 《人工智能》第三章(节选)[J]. 汕头大学学报(人文社会科学版), 2017, 33(5): 127-136.
- [4] KAHNG J, KIM E, KIM H. Development of a cervical cancer progress prediction tool for human papillomavirus-positive Koreans: A support vector machine-based approach[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(4): 518-525.
- [5] CHANKONG T, THEERA-UMPON N, AUEPHANWIRIYAKUL S. Automatic cervical cell segmentation and classification in Pap smears[J]. *Comput Meth Prog Bio*, 2014, 113(2): 539-556.
- [6] ZHAO M, WU A, SONG J. Automatic screening of cervical cells using block image processing[J]. *BioMed Eng OnLine*, 2016, 15: 14.
- [7] BOUAZIZ J, MASHIACH R, COHEN S. How artificial intelligence can improve our understanding of the genes associated with endometriosis: natural language processing of the pubmed database [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6217812.
- [8] NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer stat facts: uterine cancer [R/OL]. [2018-08-15]. <https://seer.cancer.org/statfacts/html/corp.html>.
- [9] PERGIALIOTIS V, POULIAKIS A, PARTHENIS C. The utility of artificial neural networks and classification and regression trees for the prediction of endometrial cancer in postmenopausal women[J]. *Public Health*, 2018, 164: 1-6.
- [10] GUPTA P, GUPTA N, DEY P. Artificial neural network for cytodiagnosis of endometrial carcinoma [J]. *Anal Quant*

- Cytopathol Histopathol*, 2016, 38(4): 249 – 254.
- [11] DAI W, DOYLE J, LIANG X. SCAN: structure correcting adversarial network for organ segmentation in chest x-ray[R/OL]. (2017-04-10)[2018-08-15]. https://petuum.com/wp-content/uploads/2019/01/SCAN_Structure_Correcting_Adversarial_Network_for_Organ_Segmentation_in_Chest_X-rays.pdf.
- [12] JING B, XIE P, XING EP. On the automatic generation of medical imaging reports[R/OL]. (2018-07-20)[2018-08-15]. https://petuum.com/wp-content/uploads/2019/01/Automatic_Generation_Medical_Imaging_Reports.pdf.
- [13] 严丽梅. 2017 肿瘤生物治疗最新进展暨“卵巢癌规范化、个体化、精准治疗高峰论坛”纪要[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(8): 874 – 880.
- [14] 董立新, 李新, 杨森. 基于 DW-MRI 纹理分析建立预测宫颈鳞状细胞癌化疗敏感性模型的研究[J]. 医学综述, 2018, 24(11): 2270 – 2274.
- [15] WILLIAMS P D, CHEON S, HAVALESHKO D M. Concordant gene expression signatures predict clinical outcomes of cancer patients undergoing systemic therapy[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21): 8302 – 8309.
- [16] 孟群. 中国互联网医疗的发展现状与思考[J]. 中国卫生信息管理杂志, 2016, 13(4): 356 – 363.
- [17] OBRZUT B. Prediction of 5-year overall survival in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy using computational intelligence methods[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 840.
- [18] BOGANI G. Artificial intelligence estimates the impact of human papillomavirus types in influencing the risk of cervical dysplasia recurrence: progress toward a more personalized approach[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2018, 28(2): 81 – 86.
- [19] BOGANI G. Artificial intelligence weights the importance of factors predicting complete cytoreduction at secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(5): e66.
- [20] 陈梅. 人工智能助力医疗的机遇与挑战[J]. 中国信息医学, 2018, 13(1): 16 – 18.

(收稿日期: 2018-08-31; 编辑: 张秀峰)

(上接第 555 页)

- [33] SANTONI M, CONTI A, ANDRIKOU K, *et al.* Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(2): 206 – 219.
- [34] ARNAULT JP, WECHSLER J, ESCUDIER B, *et al.* Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafenib [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23): 59 – 61.
- [35] KIM A, COHEN MS. The discovery of vemurafenib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2016, 11(9): 907 – 916.
- [36] ARNAULT JP, MATEUS C, ESCUDIER B, *et al.* Skin tumors induced by sorafenib: paradoxical RAS-RAF pathway activation and oncogenic mutations of HRAS, TP53, and TGFBR1[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1): 263 – 272.
- [37] DUBAUSKAS Z, KUNISHIGE J, PRIETO VG, *et al.* Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2009, 7(1): 20 – 23.
- [38] COHEN PR. Erratum to: Sorafenib-associated facial acneiform eruption[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2015, 5(1): 87 – 89.
- [39] REYES-HABITO CM, ROH EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(2): 211 – 217, 227 – 228.
- [40] SEVERINO-FREIRE M, SIBAUD V, TOURNIER E, *et al.* Acquired perforating dermatosis associated with sorafenib therapy [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(2): 328 – 330.
- [41] PICHARD DC, CARDONES AR, CHU EY, *et al.* Sorafenib-induced eruption mimicking erythema multiforme [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(2): 227 – 228.
- [42] PRETEL M, INARRAIRAEGUI M, LERA JM, *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis induced by sorafenib [J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(6): 664 – 666.
- [43] HUNG CT, CHIANG CP, WU BY. Sorafenib-induced psoriasis and hand-foot skin reaction responded dramatically to systemic narrowband ultraviolet B phototherapy [J]. *J Dermatol*, 2012, 39(12): 1076 – 1077.
- [44] IKEDA M, FUJITA T, AMOH Y, *et al.* Stevens-Johnson syndrome induced by sorafenib for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Urol Int*, 2013, 91(4): 482 – 483.
- [45] KIM DK, LEE SW, NAM HS, *et al.* A case of sorafenib-induced DRESS syndrome in hepatocellular carcinoma [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 67(6): 337 – 340.

(收稿日期: 2018-08-14; 编辑: 王蔚)