・论著・

# Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者淋巴结转移的人工神经 网络预测模型构建

薛震 陆俊 林嘉 黄昌明 李平 谢建伟 王家镔 林建贤 陈起跃 郑朝辉 福建医科大学附属协和医院胃外科 福建医科大学消化道恶性肿瘤教育部重点实验 室,福州 350004

通信作者:郑朝辉, Email: www.zch@163.com

【摘要】 目的 建立可预测Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者淋巴结转移的神经网络模型,并探讨其预测价值。 方法 病例纳入标准:(1)经病理确诊为Ⅱ~Ⅲ期(第8版AJCC分期)胃腺癌;(2)术前胸片、腹部超声 及上腹部CT等检查无肝、肺、腹腔等远处转移;(3)行R₀切除。病例排除标准:(1)术前接受过新辅 助化疗或放疗;(2)一般临床资料不完整;(3)残胃癌。回顾性收集2010年1月至2014年8月期间 在福建医科大学附属协和医院胃外科接受根治性切除术的1231例Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者的临床病理 资料。全组共1035例患者经术后证实淋巴结转移,196例患者未出现淋巴结转移。416例 (33.8%)术后病理分期为Ⅱ期,815例(66.2%)为Ⅲ期。全组患者被随机分为建模组861例(69.9%) 和验证组370例(30.1%)。先运用Logistic单因素分析方法,对建模组的病例样本进行回顾性分析, 筛查影响淋巴结转移的变量,确定人工神经网络输入节点的变量项目,再使用多层感知器(MLP) 训练 N+-ANN。N+-ANN 由 Logistic 单因素分析筛选出的变量构成输入层。人工智能依据输入数据 分析患者淋巴结转移状态,并与真实值进行比较。通过绘制受试者操作特性(ROC)曲线、获取曲线 下面积(AUC)来评估模型的准确性。结果 建模组与验证组临床资料的比较,差异均无统计学 意义(均 P>0.05)。建模组单因素分析结果显示,术前血小板淋巴细胞比值(PLR)、术前系统性免疫 性炎性指数(SII)、肿瘤大小、临床N(eN)分期与患者出现淋巴结转移有关。将以上因素连同术前中 性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、术前糖类抗原19-9、术前癌胚抗原、肿瘤位置、临床T(cT)分期 作为输入层变量构建N+-ANN。建模组N+-ANN对术后淋巴转移预测准确率为88.4%(761/861), 灵敏度为98.9%(717/725),特异度为32.4%(44/136),阳性预测值为88.6%(717/809),阴性预测值 为 84.6% ( 44/52 ), AUC 值 为 0.748 ( 95%CI : 0.717~0.776 ) ; 而 验 证 组 , N+-ANN 的 预 测 准 确 率 为 88.4% (327/370), 模型灵敏度为 99.7% (309/310), 特异度为 30.0% (18/60), 阳性预测值为 88.0%(309/351),阴性预测值为94.7%(18/19),AUC值为0.717(95%CI:0.668~0.763)。根据N+-ANN 所输出的个体化淋巴结转移概率,取截点0~50%、>50%~75%、>75%~90%、>90%~100%,将患者 分为 N<sub>0</sub>组、N<sub>1</sub>组、N<sub>2</sub>组、N<sub>3</sub>组。建模组和验证组的 N+-ANN 对 pN 分期总体预测准确率分别为 53.7% 和 54.1%, 而 cN 分期对 pN 分期的总体预测准确率仅为 30.1% 和 33.2%。结论 本研究构建的 N+-ANN 能准确预测Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者的淋巴结转移情况。基于 N+-ANN 的个体化淋巴结转移概 率相较于cN分期,对pN分期预测的准确性更高。

【关键词】 胃肿瘤; 淋巴结转移; 人工神经网络; 预测模型

# Establishment of artificial neural network model for predicting lymph node metastasis in patients with stage II - III gastric cancer

Xue Zhen, Lu Jun, Lin Jia, Huang Changming, Li Ping, Xie Jianwei, Wang Jiabin, Lin Jianxian, Chen

**DOI:** 10.3760/cma.j.cn441530-20220105-00010 **收稿日期** 2022-01-05 本文编辑 王静 引用本文:薛震,陆俊,林嘉,等.Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者淋巴结转移的人工神经网络预测模型构建[J].中华胃 肠外科杂志, 2022,25(4):327-335. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20220105-00010.



#### Qiyue, Zheng Chaohui

# Department of Gastric Surgery, Key Laboratory of Gastrointestinal Cancer (Ministry of Education), Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350004, China

#### Corresponding author: Zheng Chaohui, Email: wwkzch@163.com

[Abstract] Objective To establish a neural network model for predicting lymph node metastasis in patients with stage II-III gastric cancer. Methods Case inclusion criteria: (1) gastric adenocarcinoma diagnosed by pathology as stage II-III (the 8th edition of AJCC staging); (2) no distant metastasis of liver, lung and abdominal cavity in preoperative chest film, abdominal ultrasound and upper abdominal CT; (3) undergoing R0 resection. Case exclusion criteria: (1) receiving preoperative neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy; (2) incomplete clinical data; (3) gastric stump cancer. Clinicopathological data of 1231 patients with stage II-III gastric cancer who underwent radical surgery at the Fujian Medical University Union Hospital from January 2010 to August 2014 were retrospectively analyzed. A total of 1035 patients with lymph node metastasis were confirmed after operation, and 196 patients had no lymph node metastasis. According to the postoperative pathologic staging. 416 patients (33.8%) were stage II and 815 patients (66.2%) were stage III. Patients were randomly divided into training group (861/1231, 69.9%) and validation group (370/1231, 30.1%) to establish an artificial neural network model (N+-ANN) for the prediction of lymph node metastasis. Firstly, the Logistic univariate analysis method was used to retrospectively analyze the case samples of the training group, screen the variables affecting lymph node metastasis, determine the variable items of the input point of the artificial neural network, and then the multi-layer perceptron (MLP) to train N+-ANN. The input layer of N+-ANN was composed of the variables screened by Logistic univariate analysis. Artificial intelligence analyzed the status of lymph node metastasis according to the input data and compared it with the real value. The accuracy of the model was evaluated by drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve and obtaining the area under the curve (AUC). The ability of N+-ANN was evaluated by sensitivity, specificity, positive predictive values, negative predictive values, and AUC values. **Results** There were no significant differences in baseline data between the training group and validation group (all P>0.05). Univariate analysis of the training group showed that preoperative platelet to lymphocyte ratio (PLR), preoperative systemic immune inflammation index (SII), tumor size, clinical N (cN) stage were closely related to postoperative lymph node metastasis. The N+-ANN was constructed based on the above variables as the input layer variables. In the training group, the accuracy of N+-ANN for predicting postoperative lymph node metastasis was 88.4% (761/861), the sensitivity was 98.9% (717/725), the specificity was 32.4% (44/136), the positive predictive value was 88.6% (717/809), the negative predictive value was 84.6% (44/52), and the AUC value was 0.748 (95%CI: 0.717-0.776). In the validation group, N+-ANN had a prediction accuracy of 88.4% (327/370) with a sensitivity of 99.7% (309/310), specificity of 30.0% (18/60), positive predictive value of 88.0% (309/351), negative predictive value of 94.7% (18/19), and an AUC of 0.717 (95%CI:0.668-0.763). According to the individualized lymph node metastasis probability output by N+-ANN, the cut-off values of 0-50%, >50%-75%, >75%-90% and >90%-100% were applied and patients were divided into N0 group, N1 group, N2 group and N3 group. The overall prediction accuracy of N+-ANN for pN staging in the training group and the validation group was 53.7% and 54.1% respectively, while the overall prediction accuracy of cN staging for pN staging in the training group and the validation group was 30.1% and 33.2% respectively, indicating that N+-ANN had a better prediction than cN stage. Conclusions The N+-ANN constructed in this study can accurately predict postoperative lymph node metastasis in patients with stage II - III gastric cancer. The N+-ANN based on individualized lymph node metastasis probability has better accurate prediction for pN staging as compared to cN staging.

[Key words] Gastric cancer; Lymphatic metastasis; Artificial neural network; Predicting model

胃癌是全球五大常见恶性肿瘤之一,也是癌症患者死亡的第三大原因<sup>[1]</sup>。胃癌在我国的发病率和死亡率居世界首位,一经发现约80%为进展期胃癌,且大多伴有淋巴结转移<sup>[23]</sup>。胃癌是否发生淋巴结转移以及淋巴结转移的数目均是影响患者预后、综合治疗选择的重要因素,因此术前判断胃癌患者是否发生区域淋巴结转移非常关键<sup>[45]</sup>。目前,临床上对于胃癌患者术前区域淋巴结性质的判断大多依赖于辅助检查,如胃镜、CT腹部扫描等,然而这些检查的准确性却不尽如人意。因此,积极探索可以综合多种指标、准确预测胃癌患者区域淋巴结转移的模型,是当前胃癌研究领域中的重要课题。

人工神经网络(artificial neural network, ANN) 是一种由大量简单的基本元件──神经元相互连 接,通过模拟人的大脑神经处理信息的方式,进行 信息并行处理和非线性转换的复杂网络系统<sup>[67]</sup>。 许多研究表明, ANN 比传统的分析方法能够更好 地处理非线性的统计学关系,包括用于各种癌症 预后的研究<sup>[811]</sup>。研究认为,对于乳腺癌和结直肠 癌患者,应用 ANN 比 TNM 分期具有更高的生存预 测准确性<sup>[12]</sup>。然而,目前尚无有关 ANN模型应用于 Ⅱ期或Ⅲ期胃癌患者术后淋巴结转移的研究。因 此,本研究利用1231例行胃根治性手术、且术后 病理证实为Ⅱ期或Ⅲ期胃癌患者的临床病理学资 料,来建立 ANN模型,旨在构建一个能够有效预 测患者术后淋巴结转移的可靠预测模型,为临床 决策提供帮助。

#### 资料与方法

一、研究对象

回顾性收集 2010年1月至2014年8月期间, 在福建医科大学附属协和医院胃外科接受胃癌根 治性手术的1231例患者临床病理资料。所有患者 根据肿瘤的部位行根治性全胃切除术、根治性远 端胃大部切除术或近端胃大部切除术;按照日本 胃癌处理规约规定进行胃周围淋巴结的清扫<sup>[13]</sup>。 应用第8版美国癌症联合委员会(American Joint Committeeon Cancer, AJCC)肿瘤分期系统进行术前 临床分期及术后病理分期<sup>[14]</sup>。术后病理特征经由 两名有经验的病理学家进行确认。全组共1035例 患者术后证实淋巴结转移,其中,229 例(22.1%)为 N<sub>1</sub>期,276例(26.7%)为N<sub>2</sub>期,530例(51.2%)N<sub>3</sub>期; 196 例患者未出现淋巴结转移。患者术后病理分 期Ⅱ期416 例(33.8%),Ⅲ期815 例(66.2%)。全组 患者使用 SPSS 22.0 多层感知器内部算法被随机分 为建模组861 例(69.9%)和验证组370 例(30.1%)。 该研究经福建医科大学附属协和医院伦理委员会 审批通过(审批号:2022KY030)。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)经病理确诊为Ⅱ~Ⅲ期(第8版 AJCC分期)胃腺癌的患者;(2)术前胸片、腹部超声 及上腹部CT等检查无肝、肺、腹腔等远处转移; (3)行R₀切除。

排除标准:(1)术前接受过新辅助化疗或放疗; (2)临床病理资料不完整;(3)残胃癌。

三、收集指标

纳入本研究的变量包括患者的人口统计学资料,美 国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分,术前血清学指标[糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、中性粒细胞与淋 巴细胞比值<sup>[15]</sup>(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、 血小板与淋巴细胞比值<sup>[16]</sup>(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、系统性免疫性炎性指数<sup>[17]</sup>(systemic immune-inflammation index, SII)],肿瘤位置,肿瘤大 小,临床T(cT)分期,临床N(cN)分期,病理T(pT)分 期,病理N(pN)分期,以及随访数据。

术前1周内,抽取患者血常规、生化全套及肿瘤标志物结果。采用X-tile软件<sup>[18]</sup>求得NLR、PLR以及SII对总体生存率(overall survival,OS)的三分类最佳临界值(P<0.05)进行分组。由两位经验丰富的专科医生结合术前1个月以内腹部CT、全腹彩超、胃镜检查结果判断cT分期和cN分期。由病理学家对术后肿瘤标本判断肿瘤浸润深度,并对淋巴结标本进行检取,确定转移淋巴结数目。

四、淋巴结转移-ANN模型(N+-ANN)的建立

首先运用Logistic单因素分析统计学方法,对 建模组的病例样本进行回顾性分析,筛查影响淋 巴结转移的变量,确定ANN输入节点的变量项 目,为进一步建立ANN进行预测奠定基础。

本研究使用多层感知器(multilayer perceptron, MLP)训练N+-ANN。N+-ANN由Logistic单因素分 析筛选出的变量构成输入层。人工智能依据输入 数据分析患者淋巴结转移状态,并与真实值进行比 较。输出层由两个值组成:(1)患者淋巴结转移状 态(转移或未转移);(2)从0~100%之间的连续变 量 R,表示所输出患者淋巴结转移的预测概率。 N+-ANN模型网络架构由7个隐藏层组成,输入层 由9个节点组成(包括CA19-9、CEA、NLR、PLR、SII、 肿瘤位置、肿瘤大小、cT、cN),隐藏层由双曲正切函 数激活,输出层由 softmax 函数激活的两个节点组 成,包括淋巴结转移状态和淋巴结转移概率。

五、统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。分类 变量采用例(%)表示,其两组间比较应用 $\chi^2$ 检验或 Fisher 精确检验。使用X-Tile 软件确定计数资料的 最佳截点值<sup>[18]</sup>。单因素分析采用Logistic 回归分析。 受试者操作特性 (receiver operating characteristic curve, ROC)曲线和曲线下面积(area under the curve, AUC)用于评估模型的准确性。P<0.05表示差异具有 统计学意义。

### 结 果

## 一、建模组与验证组资料的比较

建模组和验证组两组患者临床病理资料的比较,差异均无统计学意义(均P>0.05)。见表1。

二、建模组患者淋巴结转移单因素分析

单因素Logistic回归分析显示,术前PLR、SII以及肿瘤大小和cN分期与患者出现淋巴结转移有关(均P<0.05)。见表2。

三、N+-ANN的构建

虽然术前CEA、CA19-9、NLR、肿瘤位置以及cT 分期在单因素分析中并不是淋巴结转移的影响因 素,但作为临床评估肿瘤的重要指标,与以上 Logistic回归分析得出的影响因素一同纳入MLP构 成输入层,以建立N+-ANN,见图1和图2。

四、N+-ANN的淋巴结转移预测性能评价

在建模组中,N+-ANN的淋巴结转移预测准确 率为88.4%(761/861),灵敏度为98.9%(717/725), 特异度为32.4%(44/136),阳性预测值为88.6%(717/ 809),阴性预测值为84.6%(44/52);对于验证组, N+-ANN的淋巴结预测准确率为88.4%(327/370), 模型灵敏度为99.7%(309/310),特异度为30.0%

表1	本组胃癌患者淋巴结转移。	、工神经网格模型构建组(建模组	)与验证组临床病理资料的比较[例(	(%)]
----	--------------	-----------------	-------------------	------

/H HI	(Tal)	kh-	山水田		年世	龄(岁	!)	体质	指数(kg	/m² )		美国	麻醉医师协	协会分级	糖	类抗原19-9
组别	1913	άX	为怛	_	<60		≥60	<25		≥25		1	2	3		升高
建模组	86	1	658(76	5.4)	350(40.7	) 51	1(59.3)	742(86	.2) 11	9(13.8)	534	(62.0	) 299(34.	7) 28(3	.3) 1	47(17.1)
验证组	37	0	269(72	2.7)	148(40.0	) 22	2(60.0)	315(85	.1) 5	5(14.9)	230	(62.2	) 129(34.	9) 11(3	.0)	64(17.3)
χ <sup>2</sup> 值	1.926		0.045		0.232				0.066			0.009				
P值			0.16	5	0	.831			0.630				0.968			0.924
		·庐収∔	と国			巴细	胞比值	1	血小板与淋巴细胞比值			系统性免疫性线			皆数	
组别	例数	/////////////////////////////////////	几原 — 高	低 (≤1.92)	中(>1.92 3.81)	2~	高 (>3.81)	低 (≤116.3	中(>1 8) 160	16.38~ .84)	」 (>16	寄 0.84)	低 (≤16.76	中(>4 ) 853	16.76~ .63)	高 (>853.63)
建模组	861	225(2	6.1) 32	28(38.1	) 410(47.	5) 12	23(14.3)	268(31.	1) 248(	28.8)	345(	40.1)	300(34.8	374(	43.4)	187(21.7)
验证组	370	99(2	6.8) 14	42(38.4	) 174(47.	)) :	54(14.6)	125(33.	8) 110(	29.7)	135(	36.5)	118(31.9	) 183(	49.5)	69(18.6)
<b>χ</b> ²值		0.05	52		0.042				1	.501				3.	911	
P值		0.82	20		0.979				(	).472				0.	142	
신다 다네	同步	肿瘤大小(mm)		mm)	肿瘤		· 當位置		临床T分期							
狙刑	彻我	<50		≥50	下部		中部	上部	混	合性	$T_1$		$T_2$	$T_3$	$T_{4a}$	$T_{\rm 4b}$
建模组	861	398(46.	2) 46	3(53.8)	313(36	4) 2	03(23.6)	216(25	.1) 129	(15.0)	21(2.	4)	78(9.1) 3	35(38.9)	402(46.	7) 25(2.9)
验证组	370	184(49.	7) 8	6(50.3)	148(40	0)	74(20.0)	99(26	.8) 49	(13.2)	10(2.	7)	29(7.8) 1	50(40.5)	170(45.	9) 11(3.0)
<b>χ</b> <sup>2</sup> 值			1.275				3	.214						0.726		
P值			0.259				0	.360						0.948		
40.01	tes 1 std	F-181.		临床cN分		期	病理T分期					病理	N分期			
组别	彻鉯	$N_0$	$\mathbf{N}_1$	ľ	N <sub>2</sub>	N3	Tı	$T_2$	T3	T <sub>48</sub>	ı	$T_{4b}$	N <sub>0</sub>	$N_1$	$N_2$	$N_3$
建模组	861	327(38.0)	244(28	.3) 176(	20.4) 1140	13.2)	) 16(1.9)	68(7.9)	392(45.5)	366(4	2.5) 1	9(2.2)	136(15.8)	164(19.0	) 195(22	.6) 366(42.5)
验证组	370	149(40.3)	101(27	.3) 65(	17.6) 550	14.9)	) 6(1.6)	29(7.8)	171(46.2	156(4	2.2)	8(2.2)	60(16.2)	65(17.6	81(21	.9) 164(44.3)
<b>χ</b> <sup>2</sup> 值	2.041					0.119			0.598							
P值				0.564					0.998	1				0.	897	

表2 影	影响本组1	231 例胃	癌患者淋	巴结转移的	単因素	Logistic	回归分	析
------	-------	--------	------	-------	-----	----------	-----	---

变量	例数	淋巴结转移阳性[例(%)]	HR(95%CI)	P值
<b>4</b>	304	260(85.5)	1	
里	927	775(83.6)	$0.858(0.550 \sim 1.338)$	0.500
年龄(岁)	21	110(03.0)	0.050(0.550 1.550)	0.500
<60	498	419(841)	1	
≥60	733	616(84.0)	$1.026(0.707 \sim 1.489)$	0.892
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	100		1.020(01.07 11.03)	0.072
۲-/ی/۱۹ یک/ ۲۵/۱۱۱ /	1.057	886(83.8)	1	
>25	174	149(85.6)	$1.061(0.619 \times 1.818)$	0.829
美国麻醉师协会分级	1/4	147(05.07	1.001(0.01) (1.010)	0.02)
	764	638(83.5)	1	
2	128	365(85.3)	1 312(0.877.1.063)	0.186
2	428	303(83.3)	$0.742(0.202 \pm 1.905)$	0.100
5 海米培西10.0	59	52(82.1)	0.745(0.295~1.885)	0.332
店矢11/床 19-9 工会	1.020	950(92.2)	1	
北市	1 020	850(85.5)	1	0.592
一	211	185(87.7)	1.152(0.696~1.905)	0.582
· 密加· 加尿	007	750(02.7)		
止吊	907	/50(82.7)		0.445
	324	285(88.0)	1.367(0.879~2.127)	0.165
甲性粒细胞与淋巴细胞比值				
(低(≤1.92)	470	383(81.5)	1	
中(>1.92~3.81)	584	498(85.3)	1.307(0.886~1.929)	0.177
高(>3.81)	177	154(87.0)	1.779(0.955~3.313)	0.070
血小板与淋巴细胞比值				
低(≤116.38)	393	313(79.6)	1	
中(>116.38~160.84)	358	309(86.3)	1.663(1.043~2.651)	0.033
高(>160.84)	480	413(86.0)	1.717(1.119~2.634)	0.013
系统性免疫性炎性指数				
低(≤416.76)	418	333(79.7)	1	
中(>416.76~853.63)	557	478(85.8)	1.688(1.122~2.540)	0.012
高(>853.63)	256	224(87.5)	1.769(1.061~2.951)	0.029
肿瘤长径(mm)				
<50	582	461(79.2)	1	
≥50	649	574(88.4)	2.038(1.401~2.965)	0.001
肿瘤位置				
下部	461	390(84.6)	1	
中部	277	238(85.9)	1.210(0.729~2.009)	0.461
上部	315	254(80.6)	0.747(0.475~1.174)	0.206
混合性	178	153(86.0)	1.223(0.675~2.215)	0.507
临床T分期				
$T_1$	31	29(93.5)	1	
$T_2$	107	96(89.7)	0.438(0.052~3.709)	0.448
$T_3$	485	379(78.1)	0.189(0.025~1.435)	0.107
$T_{4a}$	572	499(87.2)	$0.329(0.043 \sim 2.505)$	
Т <sub>4b</sub>	36	32(88.9)	$0.263(0.027 \sim 2.554)$	0.249
临床N分期	50	52(00.5)	0.200 (0.027 2.001)	5.219
No	476	382(80.3)	1	
N,	345	279(80.9)	0.936(0.615-1.426)	0 760
N.	2/1	206(855)	1.323(0.802.2.182)	0.700
1 V2 N	241	200(03.3)	25.014(2.540.51.227)	0.275



注:CEA为癌胚抗原;PLA为术前血小板与淋巴细胞比值;CA19-9为 糖类抗原19-9;NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值;SII为系统性免 疫性炎性指数



图1 淋巴结转移-人工神经网络模型(N+-ANN)构建示意图

注:SII为系统性免疫性炎性指数;CEA为癌胚抗原;PLA为术前血小板与淋巴细胞比值;CA19-9为糖类抗原19-9;NLR为中性粒细胞与淋巴细胞比值

图2 淋巴结转移-人工神经网络模型(N+-ANN)变量重要性示意图

(18/60),阳性预测值为88.0%(309/351),阴性预测 值为94.7%(18/19)。见表3。

ROC曲线分析显示,建模组中模型AUC值为 0.748 (95%CI: 0.717~0.776);验证组中AUC值为

表3 淋巴结转移-人工神经网络模型(N+-ANN)对于淋巴结 转移的预测结果(例)

运河店	病理	人出	
坝侧阻	pN+	$\mathrm{pN}_{0}$	百月
建模组			
N+	717	92	809
$\mathbf{N}_{0}$	8	44	52
合计	725	136	861
验证组			
N+	309	42	351
$\mathbf{N}_{0}$	1	18	19
合计	310	60	370

0.717 (95%CI: 0.668~0.763); Ⅱ 期患者中模型的 AUC 值为 0.685 (95%CI: 0.638~0.729); Ⅲ 期患者 中模型的 AUC 值为 0.694 (95%CI: 0.661~0.725)。 见图 3。

五、N+-ANN和传统 cN 分期对 pN 分期的预测 性能评价

1. N+-ANN 对于 pN 分期的预测效能:根据 N+-ANN 所输出的个体化淋巴结转移概率,取截点 0~50%、>50%~75%、>75%~90%、>90%~100%,将患 者分为4组,分别为N<sub>0</sub>组、N<sub>1</sub>组、N<sub>2</sub>组、N<sub>3</sub>组。在建模 组中,N+-ANN 对 pN 分期总体预测灵敏度为53.7%; 对于验证组,N+-ANN 对 pN 分期总体预测灵敏度为54.1%,见表4。

2. 传统 cN 分期对于 pN 分期的预测效能:在建 模组中, cN 分期对 pN 分期的总体预测灵敏度仅为 30.1%;对于验证组, cN 分期对 pN 分期总体预测灵 敏度为 33.2%。见表5。

### 讨 论

本研究利用2010年1月至2014年8月在我院接受根治性手术治疗的1231例Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者



**图3** 淋巴结转移-人工神经网络模型(N+-ANN)预测淋巴结转移的 ROC 曲线(AUC 为曲线下面积) 3A. 建模组; 3B. 验证组; 3C. Ⅱ 期患者; 3D. Ⅲ 期患者

pN分期的预测效能 N+-ANN 病理分期(例) 合计 灵敏度 预测 (例) (%,例)  $pN_{\rm 0}$  $pN_1$  $pN_2$ pN3 建模组 44 2 32.4(44/136)  $N_0$ 5 1 52 6 85 31 35 51.8(85/164)  $N_1$ 157 111 56.9(111/195)  $N_2$ 64 38 108 321  $N_3$ 22 36 51 222 331 60.7(222/366) 53.7(462/861) 合计 136 164 195 366 861 验证组  $N_0$ 18 0 1 0 19 30.0(18/60) 2 61.5(40/65)  $N_1$ 40 18 20 80  $N_2$ 29 11 41 43 124 50.6(41/81)  $N_3$ 11 14 21 101 147 61.6(101/164) 65 54.1(200/370) 合计 60 81 164 370

表4 淋巴结转移-人工神经网络模型(N+-ANN)对于

表5 临床N分期对于pN分期的预测效能

临床N分期		病理分	期(例)		合计	灵敏度
预测	$\mathrm{pN}_{0}$	$pN_1$	$pN_2$	$\mathrm{pN}_3$	(例)	(%,例)
建模组						
$\mathbf{N}_0$	61	90	85	91	327	44.9(61/136)
$N_1$	48	52	69	75	244	31.7(52/164)
$N_2$	26	18	39	93	176	20.0(39/195)
$N_3$	1	4	2	107	114	29.2(107/366)
合计	136	164	195	366	861	30.1(259/861)
验证组						
$\mathbf{N}_0$	33	35	45	36	149	55.0(33/60)
$N_1$	18	22	23	38	101	33.8(22/65)
$N_2$	9	8	13	35	65	16.0(13/81)
$N_3$	0	0	0	55	55	33.5(55/164)
合计	60	65	81	164	370	33.2(123/370)

临床病理资料,建立了一个基于ANN的术后淋巴结 转移的预测模型,不仅能准确预测是否发生区域 淋巴结转移,还具有良好的淋巴结分期区分能力。 依据该模型输出的淋巴结转移状态和转移概率有 助于临床医生对患者个体化治疗方案的决策。

淋巴结转移与否是影响胃癌预后的重要因 素<sup>[19-20]</sup>。因此,术前判断淋巴结是否转移对综合治 疗的选择至关重要。但由于胃周部分淋巴结位置 较隐匿且体积比较小,诊断有一定的难度,目前仍 缺乏有效的诊断方法<sup>[21]</sup>。目前,临床上大多采用辅 助检查结果对胃癌患者术前区域淋巴结性质判断。 胃镜是胃癌检查的主要手段,但胃镜只能观察胃腔 内病灶情况,对于肿瘤淋巴结转移情况、转移数目 胃镜无法判定,虽然超声内镜在一定程度上能判断 肿瘤的周围淋巴结情况,但在技术上,目前尚未普 及,且具有一定的创伤性<sup>[22]</sup>。CT扫描辅以影像组 学,在一定程度上能准确地判断肿瘤周围的淋巴结 情况<sup>[23-25]</sup>。胡国权等<sup>[22]</sup>的研究表明,结合CT扫描中 淋巴结的多个数据综合判断,可以使淋巴结转移预 测率达到88.1%。Jiang等<sup>[26]</sup>则运用CT扫描结合影 像组学预测91例胃癌患者的pN分期,总准确率可 达86.3%。这与其他有关CT预测胃癌淋巴结的文 献结果相似。但这些研究测量繁琐,计算复杂,且 研究纳入例数均较少,预测效能尚未被大样本研究 所证实。此外,仅依靠辅助检查结果判断淋巴结转 移状态,没有综合考虑患者其他指标的影响,如体 现肿瘤负荷的肿瘤标志物,体现全身炎性反应的炎 症指标,这些指标都已被证明与肿瘤患者淋巴结转 移密切相关<sup>[27-30]</sup>。本研究通过Logistic回归,筛选出 影响进展期胃癌患者淋巴结转移的因素。将术前肿 瘤标志物、术前炎性指标、术前临床分期共同纳入 ANN 模型的构建。各指标简单易得,在常规诊疗项 目之外不产生额外费用,较为经济。模型预测评估 结果显示,N+-ANN预测的淋巴结转移在建模组中可 达88.4%的准确率, AUC 值达0.748(95%CI:0.717~ 0.776)。在验证组中准确率也为88.4%, AUC 值达 0.717(95%CI:0.668~0.763)。值得注意的是,不论 在建模组中,还是在验证组中,均观察到N+-ANN的 高阳性预测值(建模组88.6%,验证组88.0%),体现 了N+-ANN良好的淋巴结转移预测能力。

对淋巴结转移与否的评价,能够准确地判断胃 癌患者区域淋巴结转移个数,进而在术前预测N分 期,对于临床治疗的个体化选择也十分关键<sup>[31]</sup>。根 据N+-ANN所输出的个体化淋巴结转移概率,可以对 患者进行分层。本研究将患者分为4层,并与术后病 理分期对比,得到了较高的准确率,且N+-ANN的对 pN分期预测效能显著优于 cN分期。使用 N+-ANN 可以在术前准确地评估患者的 pN分期,从而有助于 指导综合治疗的选择。

本研究仍存在一定的局限性:(1)这是一项单 中心回顾性研究,一些潜在性偏倚仍无法避免。(2) 本研究为了构建简单实用的预测模型,未能纳入一 些辅助检查中需要额外测量的指标。联合纳入这 些指标进一步提升模型的准确性可能是未来的研 究方向。(3)本研究只探讨了模型对于胃周区域淋 巴结的预测效能。而胃癌淋巴结转移路径复杂,可 呈跳跃式。有研究表明,胃癌淋巴结转移至左锁骨 上或锁骨下淋巴结<sup>[32]</sup>。模型对于胃癌区域外淋巴 结转移的预测效能仍有待研究。(4)本研究仅纳入 进展期 II~III期胃癌患者作为研究对象,模型对于 早期胃癌和晚期发生远处转移患者淋巴结转移的 预测能力仍有待验证。

综上,本研究首次通过大宗数据建立并验证了 一个可预测Ⅱ~Ⅲ期胃癌根治术后淋巴结转移的 ANN预测模型,并证实该模型具有准确的淋巴结转 移预测能力,且预测效能优于传统TNM分期系统的 cN分期。利用该ANN预测模型生成的个体化淋巴 结转移概率可能有助于临床医生个体化地制定治 疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 薛震、陆俊:研究设计、论文撰写、论文修改、数据整理、统计学分析;林嘉:数据整理、统计学分析;黄昌明、李平、谢建 伟:论文修改、结果解释;王家镔、林建贤、陈起跃:数据分析、结果解释、论文修改;郑朝辉:研究指导、论文修改、经费支持

#### 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] 朱正纲.局部进展期胃癌围手术期治疗的现状与展望[J].中 华胃肠外科杂志,2021,24(2):101-106.DOI:10.3760/cma.j. cn.441530-20210105-00003.
- [3] 梁寒. IV期胃癌转化治疗的研究进展[J].中华胃肠外科杂志, 2021,24(2):107-111. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201215-00661.
- [4] 梁寒.从进展期胃癌淋巴结转移规律规范胃周淋巴结清扫
  [J].中华胃肠外科杂志,2011,14(2):86-89. DOI:10.3760/cma.
  j.issn.1671-0274.2011.02.003.
- [5] Gutierrez O, Choi AY, Draganov PV, et al. Mo1163 a multicenter study evaluating risk factors of lymph node metastasis in early gastric cancer in the United States [J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(5); AB444. DOI; 10.1016/j.gie.2017.03.1034.
- [6] Que SJ, Chen QY, Qing Zhong, et al. Application of preoperative artificial neural network based on blood biomarkers and clinicopathological parameters for predicting long - term survival of patients with gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(43):6451-6464. DOI: 10.3748/wjg.v25. i43.6451.
- [7] Lancashire LJ, Lemetre C, Ball GR. An introduction to artificial neural networks in bioinformatics - application to complex microarray and mass spectrometry datasets in cancer studies
   [J]. Brief Bioinform, 2009, 10(3): 315-329. DOI: 10.1093/bib/ bbp012.
- [8] Fujikawa K, Matsui Y, Kobayashi T, et al. Predicting disease outcome of non-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder using an artificial neural network model: results of

patient follow-up for 15 years or longer[J]. Int J Urol, 2003,10(3): 149-152. DOI:10.1046/j.1442-2042.2003.00589.x.

- [9] Murphy GP, Snow P, Simmons SJ, et al. Use of artificial neural networks in evaluating prognostic factors determining the response to dendritic cells pulsed with PSMA peptides in prostate cancer patients[J]. Prostate, 2000,42(1):67-72. DOI:10. 1002/(sici)1097-0045(20000101)42:1<67::aid-pros8&gt; 3.0.co;2-i.
- [10] Spelt L, Nilsson J, Andersson R, et al. Artificial neural networks - - a method for prediction of survival following liver resection for colorectal cancer metastases [J]. Eur J Surg Oncol, 2013,39(6):648-654. DOI:10.1016/j.ejso.2013.02.024.
- [11] Paydar K, Niakan Kalhori SR, Akbarian M, et al. A clinical decision support system for prediction of pregnancy outcome in pregnant women with systemic lupus erythematosus [J]. Int J Med Inform, 2017, 97: 239-246. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2016. 10.018.
- [12] Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, et al. Prognostic value of the 7th AJCC / UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: analysis of a large series from specialized Western centers[J]. Ann Surg, 2012,255(3):486-491. DOI: 10.1097/SLA. 0b013e3182389b1a.
- [13] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)
  [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.
- [14] 郗洪庆,张珂诚,卫勃,等.胃癌TNM分期第八版更新在临床诊断治疗中的意义和思考[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(2):
  166-170.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.02.011.
- [15] Zou H, Liu SH, Yang R, et al. Combination of neutrophil-tolymphocyte ratio and red cell distribution width with serum tumor markers for the differential diagnosis of breast cancer and its association with pathological features and molecular types [J]. Clin Breast Cancer, 2021, DOI:10.1016/j.clbc.2021.11.014.
- [16] Salzano G, Perri F, Maglitto F, et al. Pre-treatment neutrophil-tolymphocyte and platelet - to - lymphocyte ratios as predictors of occult cervical metastasis in clinically negative neck supraglottic and glottic cancer[J]. J Pers Med, 2021, 11(12).DOI: 10.3390/ jpm11121252.
- [17] Jin M, Yuan S, Yuan Y, et al. Prognostic and clinicopathological significance of the systemic immune inflammation index in patients with renal cell carcinoma: a metaanalysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 735803. DOI: 10.3389/fonc. 2021.735803.
- [18] Camp RL, Dolled Filhart M, Rimm DL. X tile: a new bioinformatics tool for biomarker assessment and outcome - based cut-point optimization [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21):7252-7259. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-04-0713.
- [19] Kano K, Yamada T, Yamamoto K, et al. Association between lymph node ratio and survival in patients with pathological stage II/III gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(11):4235-4247. DOI:10.1245/s10434-020-08616-1.

- [20] Lu H, Zhao B, Huang R, et al. Central lymph node metastasis is predictive of survival in advanced gastric cancer patients treated with D2 lymphadenectomy[J]. BMC Gastroenterol, 2021,21(1): 15. DOI:10.1186/s12876-020-01578-4.
- [21] 王珊,王超智. 多层螺旋 CT 增强扫描在胃癌淋巴结转移诊断 的临床价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(7): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.07.032.
- [22] 胡国权,郝建成,范元军,等.多层螺旋CT对可切除性胃癌转移性淋巴结及N分期的诊断价值研究[J].中国普外基础与临床杂志,2022,网络预发表.[2022-01-24].http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1505.R.20211216.1150.002.html. DOI: 10.7507/1007-9424.202108097.[网络预发表].
- [23] 王霄霄,单秀红,潘冬刚,等. MSCT对胃癌转移淋巴结的诊断 价值[J]. 腹部放射学, 2017,33(5): 695-699. DOI:10.3969/j. issn.1002-1671.2017.05.012.
- [24] 许舒航,冯玲玲,陈永明,等.多层螺旋CT对胃癌各淋巴结分区淋巴结转移诊断敏感性研究[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(10):984-989. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.015.
- [25] Li J, Dong D, Fang M, et al. Dual energy CT based deep learning radiomics can improve lymph node metastasis risk prediction for gastric cancer[J]. Eur Radiol, 2020, 30(4):2324-2333. DOI:10.1007/s00330-019-06621-x.
- [26] Jiang M, Wang X, Shan X, et al. Value of multi-slice spiral

computed tomography in the diagnosis of metastatic lymph nodes and N-stage of gastric cancer[J]. J Int Med Res, 2019, 47(1): 281-292. DOI:10.1177/0300060518800611.

- [27] Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, et al. Combined neutrophillymphocyte ratio and platelet - lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):672. DOI:10.1186/ s12885-019-5903-y.
- [28] Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) predicts short - term and long - term outcomes in gastric cancer patients [J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(5):607-612. DOI:10.1016/j.ejso.2018.02.003.
- [29] Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):737. DOI:10.1186/s12885-017-3738-y.
- [30] Lin JX, Wang ZK, Huang YQ, et al. Dynamic changes in pre- and postoperative levels of inflammatory markers and their effects on the prognosis of patients with gastric cancer [J]. J Gastrointest Surg, 2021,25(2):387-396. DOI:10.1007/s11605-020-04523-8.
- [31] Yang J, Wu Q, Xu L, et al. Integrating tumor and nodal radiomics to predict lymph node metastasis in gastric cancer [J]. Radiother Oncol, 2020, 150:89-96. DOI: 10.1016/j.radonc.2020. 06.004.
- [32] 石景森.普通外科肿瘤学[M].北京:人民军医出版社, 2005.

# ・读者・作者・编者・

## 本刊"胃肠新视野"栏目征稿启事

"胃肠新视野"栏目为本刊特设的视频栏目。视频内容通过"e-Surgery伊索云®/医路有伴®平台"为我刊设置的"专区"呈现,大家可通过手机进行观看。同时,视频内容的相关文字内容(包括手术方式的介绍、新技术的创新背景、病例介绍、手术相关并发症的处理要点等)会在相应的杂志上刊登并附二维码。诚挚欢迎各位同道积极投稿,具体投稿要求如下。

1. 内容:主要为手术视频,侧重展示胃肠新技术、新术式以及术中并发症的处理等;并附相应的文字介绍(1000字 左右)。

2. 视频:视频时长不超过9 min,视频附带解说,大小< 350 MB,格式: MPEG、MOV、MP4、AVI 或 WMV。请注明解剖部位;无背景音乐,避免"花俏"转场。已发行的具有著作权的视频资料 DVD 不宜。

3. 本栏目的视频及文字内容请以"胃肠新视野栏目投稿"为主题,发至我刊Email:china\_gisj@vip.163.com。