

·综述·

人工智能技术在胃癌诊疗中的应用与进展

梁炜祺 陈韬 余江

南方医科大学南方医院普通外科 广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室, 广州 510515

通信作者: 余江, Email: balbc@163.com

【摘要】 人工智能(AI)是生物医学领域过去十年中发展最快的新技术领域之一。以影像组学、机器学习和深度神经网络等为代表的AI技术,因其能从医学资料中高通量地获取特征信息、分析特征数据并挖掘揭示数据与医疗结果之间的潜在联系,愈发被研究者青睐。胃癌在我国具有较高的发病率和死亡率,而将AI技术和内镜、影像、病理及测序分析等相结合的检查手段,已经在胃癌的辅助诊断、疾病分期和预后以及疗效预测等方面取得了重要的进展。AI在医疗行业中的应用极大提升了高通量数据的有效利用率,加速了疾病诊疗的智能化进程,但同时也医学伦理、患者隐私和医疗AI的法律主体地位等方面产生了许多问题。未来,合理地规划和管理AI技术,有望为推动医学发展及重塑医疗行业提供强大的动力。

【关键词】 人工智能; 胃癌; 深度学习; 机器学习

基金项目: 广东省胃肠肿瘤精准微创诊疗重点实验室(2020B121201004); 广东省重大人才工程(2019JC05Y361)

Application and progress of artificial intelligence technology in gastric cancer diagnosis and treatment*Liang Weiqi, Chen Tao, Yu Jiang**Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Gastrointestinal Cancer, Guangzhou 510515, China**Corresponding author: Yu Jiang, Email: balbc@163.com*

【Abstract】 Artificial intelligence (AI) is one of the most rapidly evolving fields in biomedicine during the past decade. Represented by radiomics, machine learning and deep neural network, AI has been increasingly favored by researchers due to its ability to obtain feature information and discover the potential relationship between data and medical outcomes from high-throughput medical data. The incidence and mortality of gastric cancer (GC) has remained high in China. Through combining AI technology with medical examination such as endoscopy, imaging, pathological examination and sequencing, clinical researchers have made great progress in the auxiliary diagnosis, disease staging, prognosis and curative effect prediction of patients with GC. Although the intervention of AI in the medical industry has greatly improved the effective utilization of high-throughput data and accelerated the intelligent process of disease diagnosis and treatment, a number of problems has been raised in medical ethics, patient privacy and the legal status of medical AI at the same time. In the future, rational planning and management of AI technology will provide a strong impetus to promote the development of medicine and reshape the medical industry.

【Key words】 Artificial intelligence; Stomach neoplasms; Deep learning; Machine learning

Fund programs: Guangdong Provincial Key Laboratory of Precision Medicine for Gastrointestinal Cancer (2020B121201004); Guangdong Provincial Major Talents Project (2019JC05Y361)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220329-00120

收稿日期 2022-03-29 本文编辑 万晓梅

引用本文: 梁炜祺, 陈韬, 余江. 人工智能技术在胃癌诊疗中的应用与进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(8): 741-752. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220329-00120.



胃癌的总体治疗效果不佳,在全球范围内都有着较高的发病率和死亡率^[1]。导致胃癌患者预后不佳的主要原因是胃癌较强的肿瘤异质性,而当前常见的影像学 and 病理学检查手段受到检查精度的限制,也只能在组织学水平上为临床医师提供治疗依据^[2]。人工智能(artificial Intelligence, AI)是在理解、分析和表达数据时,具备模拟人类认知的计算机系统。近年来,AI已广泛应用于医学领域,其中以机器学习和深度学习等为代表的AI技术,更是在医学图像识别领域表现出了超越人类科学家的数据分析能力,具备在未来辅助临床医师实现个性化医疗的潜力^[3-4]。基于以上背景,本文将就AI在胃癌治疗领域与内镜、影像学检查、病理诊断、测序分析等方式上的应用和评价效果做相应的综述。

一、AI与内镜检查的结合

在当前的临床实践中,胃癌的标准诊断方式为内镜检查,包括白光内镜、放大内镜、放大内镜联合窄带成像技术(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)和超声内镜等。早期胃癌患者总体生存率(90%)明显优于进展期胃癌(25%~30%),故胃镜检查中准确识别早期胃癌和癌前病变并进行正确的分类,对改善胃癌患者的总体预后具有重要的临床价值^[5-6]。然而,目前人工胃镜检查的方法存在很多缺陷,前期研究发现,内镜的误诊率可达7.2%,其中73%是由于检查者的主观错误所致,而对于经验不足的检查者其漏诊率可达到20%~40%^[7-8]。其具体原因可归纳为以下几点:(1)与进展期胃癌相比,早期胃癌缺乏典型的大体改变,在形态学分类上如浅表隆起型(0~IIa)和浅表平坦型(0~IIc)又十分近似,即使富有经验的内镜医生也可能出现诊断失误的情况;(2)胃是一个弯曲的管腔状器官,在解剖学上存在生理盲点(包括贲门小弯侧及后壁、胃体小弯侧下部和胃体大弯侧等),检查过程中可能遗漏在这些区域的病变^[9]。AI与内镜相结合在胃癌治疗中主要提供辅助早期识别、鉴别诊断和浸润深度预测的功能。

1. 内镜检查与胃癌的早期识别:在胃癌的早期识别中,最常见的内镜检查方法是白光内镜。Sakai等^[10]使用926张经过数据增强的胃镜检查图片,基于卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)构建了一个用于识别早期胃癌的检测模型,其准确率为87.6%,在验证数据集中的准确率也能达到82.8%。Hirasawa等^[11]在较大样本的数据集(来自2 639个样本的13 584张胃镜检查图片)中进一步提升了CNN模型的预测能力,其检测早期胃癌的总体灵敏度达到92.2%,阳性预测值为30.6%;而在肿瘤直径>6 mm的亚组中,病变的检测灵敏度更是达到了98.6%(70/71)。Luo等^[12]设计的实时人工智能系统(gastrointestinal artificial intelligence diagnostic system, GRAIDS)来自于84 424例患者的1 036 496张胃镜图片,在内部验证组和外部验证组分别取得了0.955、0.915~0.977的准确度,其诊断的敏感度与内镜专家类似(0.942比0.945, $P=0.692$),显著优于普通内镜医生(0.858, $P<0.000 1$)和内镜实习医生(0.722, $P<0.000 1$)。Wu等^[13-14]基于CNN和深度强化学习的方法开发并改进的AI内镜诊断辅助系统(ENDOANGEL),也同样具有实时检

测的能力,在多中心的临床试验中改进了内镜检查中盲点发生率的情况。

2. 内镜检查与胃癌的鉴别诊断:对于胃癌的鉴别诊断,最具有临床应用价值的内镜检查方法是ME-NBI技术,但此项技术高度依赖于内镜医生的阅片经验。Ueyama等^[15]设计的AI诊断辅助系统基于CNN模型,对5 574张ME-NBI图片(3 797张早期胃癌,1 777张非癌性黏膜及病变)进行了训练,在2 300张ME-NBI(1 430张早期胃癌,870张包括胃底腺黏膜、幽门腺黏膜、斑片状发红、腺瘤、黄色瘤、局灶性萎缩和溃疡瘢痕等非癌性黏膜病变)中的诊断准确度为0.987,敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为0.980、1.000、1.000、0.968,阅片平均速度为38.3张/s(0.03 s/张)。Horiuchi等^[16]使用ME-NBI技术获取的1 492张早期胃癌图片和1 078张胃炎图片进行CNN模型训练,在由151张早期胃癌图片和107张胃炎图片组成的独立测试集中取得了0.853的准确度,其灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为0.954、0.710、0.823、0.917,平均阅片速度51.83张/s(0.02 s/张)。随后,该研究者又将该诊断系统与11名内镜医生的诊断能力进行比较,发现在图片和视频中AI的准确度明显优于2名专家、低于1名专家,并与其他8名专家之间比较差异无统计学意义^[17]。Zhang等^[18]基于来自胃溃疡、早期胃癌和高级别上皮内瘤变、进展期胃癌和胃黏膜下肿瘤以及正常胃黏膜等5种胃部状态的21 217张检查图片设计的CNN网络;在由1 091张图片组成的验证集中,对早期胃癌和高级别上皮内瘤变的诊断特异度和阳性预测值均优于内镜医生(0.912比0.867;0.554比0.417),而对各类型的诊断准确度与内镜医师比较差异无统计学意义。Li等^[19]的研究回顾了1 702张早期胃癌图像和386张非癌病变图像用于CNN训练,然后前瞻性地收集了早期胃癌和非癌病变图片各171张用于测试模型的能力,结果显示:该AI诊断系统在鉴别早期胃癌的敏感度、特异度和准确度分别为0.912、0.906和0.909。虽然在诊断的特异性和准确性方面,该AI模型与内镜专家组之间比较差异无统计学意义,但是与非专家组相比则具有明显的优势。

3. 内镜检查与胃癌浸润深度的诊断:区分胃癌接受内镜下切除术或外科切除术的重要标准是肿瘤浸润深度,其中局限于黏膜内层(mucosal, M)和黏膜下侵犯<500 μm (SM1)的癌症是内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)的手术指征。然而,内镜检查判断肿瘤浸润深度的准确率较低,因此AI的介入有助于提升这方面的诊断能力^[20]。Zhu等^[21]利用790张胃癌内镜图片进行训练,并在另外203张中进行CNN模型的验证,发现在判断浸润深度上模型的受试者曲线下面积(area under curve, AUC)为0.940,在准确度(0.892比0.715)和特异性(0.956比0.633)上明显优于内镜医师。Cho等^[22]使用2 899张内镜胃癌内镜图片进行模型训练,发现AI对纠正真实世界的判断失误有一定的帮助。

二、AI与影像学检查的结合

临床上胃癌常见的全身影像学检查方式包括CT、

PET-CT 和 MRI 等。CT 扫描作为临床实践中经济快捷、简单高效的无创影像学检查方式,是我国胃癌治疗前进行术前分期最主要的手段之一。PET-CT 能够为临床医师同时提供肿瘤的精准定位信息和病灶代谢情况的可视化,能为术前分期和治疗决策提供有力的帮助,然而因其价格高昂并不作为常规的检查方式使用。MRI 在胃癌的临床诊疗的使用频率相对较低,但研究表明,使用扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的方法对转移淋巴结有较高的识别率^[23]。AI 与影像学检查方法主要在肿瘤分期、疗效评估、预后预测以及基因组学方面相结合。

1. 影像学检查与胃癌的分期诊断: Zhang 等^[24]基于 3 家不同医院的 160 个 CT 图像样本和来自公共数据集的 201 张 CT 增强图像,建立了可用于肿瘤区域 3D 自动化分割和淋巴结转移分类的多任务学习网络(Multi-Task Learning Network)。该 AI 模型执行分类任务 AUC 值、准确率和特异度分别达到了 0.860、0.805 和 0.888,且 AUC 值明显优于 multi-task FCN (0.86 比 0.785)、multi-task CNN (0.860 比 0.767) 和 C_{MS}VNet_{loc} (0.860 比 0.730) 等 3 种现有的模型。Dong 等^[25]从来自国内外的 6 个研究中心中收集了 730 例局部进展期胃癌(locally advanced gastric cancer, LAGC)患者的术前 CT 检查图像,基于 CNN 方法构建了用于术前预测淋巴结转移数量的深度学习影像组学列线图(deep learning radiomic nomogram, DLRN)模型;结果显示:DLRN 不仅在所有中心的队列中都能够很好的区分淋巴结转移的程度(训练集、内部验证集和外部验证集的 C-index 值分别达到 0.821、0.822 和 0.797),优于临床 N 分期方法与患者总体生存率显著相关。该研究者还完成了一项使用 CT 图像进行术前预测隐匿性腹膜转移的多中心研究(患者数量为 544 例),构建了用于反映原发肿瘤特征的影像组学特征(RS1)和反映腹膜转移特征的影像组学特征(RS2);发现 RS1、RS2 和 Lauren 分型都是隐匿性腹膜转移的显著预测因子($P < 0.05$),且由这三个因素联合组建的列线图模型,比单独使用 RS1、RS2 或临床因素(包括 CT 定义的轻度腹水、Lauren 分型和 Borrmann 分型)建立的模型都表现出了更优的诊断效能^[26]。2021 年 Jiang 等^[27]则在另一项涉及 1 978 例患者的大型多中心回顾性研究中,建立了用于预测胃癌腹膜转移的深度卷积神经网络,在外部验证集 1 和外部验证集 2 中 AUC 值分别为 0.946 和 0.920,并显著优于常规的临床病理因素模型(AUC: 0.51~0.63)。

2. 影像学检查与胃癌的疗效及预后预测:除了应用于肿瘤分期,AI 方法也在预测胃癌患者的药物治疗效果和预后分析上发挥着重要的作用。基于 214 例胃癌患者的 PET-CT 检查图像,该研究者在 2018 年使用 LASSO 回归的方法建立了用于预测无病生存期(DFS)、总生存期(OS)的列线图模型和影像组学评分,同时证明影像组学评分较高的胃癌患者容易从化疗中获益^[28]。随后,该研究者将前期研究所提出的免疫评分(immune score, IS)概念与 LASSO 方法相结合,在回顾 1 778 例患者的 CT 图像资料的基础上,建立了用于术前无创预测胃癌患者免疫状态的影像组学免

疫评分(radiomics immune score, RIS)系统;在多因素分析中, RIS 是患者生存的独立预后因素($HR=0.339\sim0.605$, $P<0.003$),且评分较高提示 II 期和 III 期胃癌患者更应该接受化疗^[29-30]。2021 年该研究者利用 CNN 模型,分析了 2 209 例胃癌患者的 CT 图像并用于肿瘤间质微环境的评估,发现肿瘤间质的影像组学评分与 DFS 和 OS 显著相关($P<0.000 1$),且间质亚类 1 和 2 中的 II 期和 III 期肿瘤患者在接受化疗后可获得更长的生存期^[31]。同年,该研究者还研发了一种新型的深度神经网络,进一步细化了 II 期和 III 期患者对化疗治疗效果的分层,其中 II 期患者中 DeLIS 高分的部分($HR=0.362$)和 III 期患者中 DeLIS 高分以及中评分的部分($HR=0.611$; $HR: 633$)都能获得化疗获益^[32]。

3. 影像学检查与胃癌影像基因组学分析:影像基因组学是通过分析医学图像数据以明确影像特征与疾病基因表达模式、突变情况和其他基因组特征间相关性的研究方法^[33]。Lai 等^[34]以来自 TCGA(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)公共数据库中的带有 CT 影像资料的胃癌患者数据作为训练集(40 例),并针对染色体不稳定的基因组特征建立逻辑回归预测模型,发现在训练组中肿瘤直径($OR=0.54$, $P=0.017$)和肿瘤转角($OR=7.41$, $P=0.045$)是染色体不稳定状态的独立预测因子,而验证集中(18 例)肿瘤转角呈锐角在预测染色体不稳定状态的准确度、敏感度、特异度均为 0.889,相较于肿瘤直径具有更好的预测效能(AUC: 0.89 比 0.67)。Jin 等^[35]则进一步对 TCGA 数据库中胃癌患者影像基因组学特征进行了阐释,发现了 4 个与药物代谢与趋化因子调节相关的影像特征,提示:生物影像标记物可能在肿瘤治疗中反映药物代谢的变化。

三、AI 与病理诊断的结合

病理诊断是确诊胃癌的金标准,同时病理报告中提供的肿瘤大体数据和多种标志物,也对指导胃癌患者的后续治疗有着重要的价值。当前,胃癌的靶向治疗和免疫治疗极大依赖于病理切片的免疫组织化学指标,然而受限于检测技术和检测成本,目前如微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)和 EBV 病毒状态等指标难以大范围普及和推广。AI 在病理诊断中的应用,主要包括与辅助诊断、分子分型、预后分析、疗效预测的分别结合。

Song 等^[36]基于 CNN 方法(DeepLab v3)在 1 500 例胃癌患者的 HE 染色病理切片中,建立了一个用于辅助临床诊断的 AI 系统。该系统能够快速定位可疑的肿瘤区域,在试运行阶段即表现出了相当稳定的诊断性能(AUC 值: 0.986; 准确度: 0.873; 灵敏度: 0.996; 特异度: 0.806),而且在真实世界的测试中,能够帮助初级病理医师提高诊断的准确度和稳定性^[36]。Wang 等^[37]使用 resnet-50 作为深度学习的分类器,并进行转移淋巴结的预测,在测试集中划分目标区域的平均 Jaccard 系数为 0.958,平均 Dice 评分为 0.986,对直径 ≤ 2 mm 转移灶中的淋巴结有着超越人类的辨识能力,且在该 AI 工具的辅助下病理医师诊断淋巴结转移的时间也缩短至 2~6 min(无 AI 辅助情况下平均需要 3~15 min)。Kather 等^[38]提取了公共数据库 TCGA 中胃癌和肠癌的病理

切片数据并利用 Resnet18 进行 MSI 状态的预测,结果显示:胃癌患者中预测 MSI 状态的 AUC 值为 0.810。Muti 等^[39]在一项由 10 个队列组成的多中心的回顾性研究中,使用深度学习的方法建立了基于苏木精-伊红染色病理切片的 MSI 和 EBV 病毒状态预测模型,其中在由 5 个队列组成的验证集中,检测 MSI 状态的 AUC 值范围为 0.723~0.863,与 Kather 等^[38]的结果类似;而检测 EBV 病毒状态的 AUC 值范围则为 0.672~0.859。

在预后和疗效预测方面,Jiang 等^[40-41]针对当前的 TNM 分类系统无法提供准确的预测依据的问题,在 2018 年和 2019 年的两项研究中分别使用支持向量机(support vector machine, SVM)方法结合多种临床病理特征以及病理切片的免疫组化信息,建立了可用于预测胃癌患者预后和化疗效果评估的 SVM 评分模型,证明 SVM 高分组患者的预后要明显优于低评分组,且高分组中的 II 期和 III 期胃癌患者更能从术后辅助化疗中获益。两项研究纳入的免疫组化指标包括 CD3(T 细胞)、CD8(细胞毒性 T 细胞)、CD45RO(记忆 T 细胞)、CD45RA(幼稚 T 细胞)、CD57(自然杀伤细胞)、CD68(巨噬细胞)、CD66b(中性粒细胞)和 CD34(微血管标志物)。

四、AI 与测序分析的结合

胃癌患者的治疗反应和 OS 不仅取决于肿瘤分期,还取决于肿瘤的异质性和表观遗传分子特征。目前多项研究已经表明,肿瘤微环境(包括细胞外间质、基质细胞、免疫或炎症细胞和分泌因子等)与癌症的进展和治疗反应有着密切的相关性^[42-44]。因此,与预后以及治疗相关的分子生物标志物,是近年来研究者们探索的方向之一。测序分析技术是目前国际上用于挖掘胃癌潜在生物学靶标的重要方法,目前 AI 主要与鉴定药物靶点、构建预后标志物等方面相结合。

Cai 等^[45]在 1 699 例胃癌患者的测序数据中,建立了 GPSGC 最佳风险评估模型,发现胃癌患者的不良预后可能与间质成分的重塑相关,尤其是 TGF- β 和血管生成基因的表达。Zeng 等^[46]对来自于 GEO 数据库和 TCGA 数据库中的 7 个队列,使用 CIBERSORT 算法进行免疫细胞浸润情况的分析,在数据降维后构建了肿瘤微环境评分(TMEscore)系统。根据该 AI 模型,TMEscore 得分较高的患者处于免疫激活状态并与 EBV 病毒感染和 MSI 相关,在 imvigor210 免疫治疗队列中也证明了这部分患者的免疫治疗获益较为明显^[46]。Cheong 等^[47]使用自主开发的 NTriPath 机器学习算法,在胃癌公共数据库中识别出了 3 条与预后密切相关的信号通路(DNA 损伤反应、TGF- β 信号通路、细胞增殖信号通路)中的 32 个基因,并最终得到 4 个分子亚组。根据该分组机制,亚组 1 的患者过表达与细胞周期和 DNA 修复相关的基因且预后情况最佳,虽然对 5-FU+铂类的化疗治疗方案反应较差(HR: 6.80, $P=0.015$)但对帕博利珠单抗(Pembrolizumab)的免疫治疗的反应率较高,反映了该基因集强大的预测能力。Sundar 等^[48]则在一项三期临床试验(SAMIT)中首次证明了由 476 个基因组成的 NanoString 检测工具,在预测胃癌患者对紫杉醇类药物治疗反应的强大

作用,化疗敏感组在验证集中的 3 年 DFS 要明显优于化疗抵抗组(0.66 比 0.40, HR=0.44, $P=0.0029$)。

肿瘤干细胞是当前肿瘤药物治疗中的一个新兴研究方向。由于该细胞群具有自我更新能力,有助于维持肿瘤细胞的异质性,因此可能有助于促进肿瘤生长和诱导肿瘤耐药。Wei 等^[49]通过机器学习的方法构建了胃癌肿瘤干细胞评分(gastric cancer stem-like cell related score, GCScore)系统,发现高分患者具有潜在免疫逃逸机制的干细胞特性,与上皮间质转化、TGF- β 和血管生成信号通路的激活有关。此外,该研究者还通过实验证实了 CD206⁺肿瘤相关巨噬细胞在高 GCScore 亚群中浸润程度较高,对维持肿瘤细胞的干细胞特性具有重要的作用。

五、其他

结合内镜和病理检查作为胃癌诊断的标准方法,可以为患者提供可靠和准确的检测结果,但侵入性和昂贵的检查费用给患者带来了风险和经济压力;CT 等影像学检查手段虽然可以进行无创的术前评估,但其放射性的属性也为患者带来了一定的顾虑和不便。随着近些年液体活检技术的发展,许多生物标志物如循环肿瘤 DNA、甲基化 DNA、miRNA、长非编码 RNA、环状 RNA 和血浆中特定蛋白标记物在过去几年中都体现出了良好的诊断效能,为精准医学的实施提供了良好的基础。Anderson 等^[50]研发了一套由三种甲基化 DNA 组成的标记工具,其对胃腺癌的检测率可达到 0.860,在血浆中的特异度为 0.950。Huang 等^[51]用 6 种 miRNAs 从正常对照组中鉴别胃癌患者,在训练组和验证组中 AUC 值可达到 0.764 和 0.702。Wu 等^[52]基于随机森林挑选了 17 个血液标志物,在内部验证集和外部验证集中都能够将胃癌与其他多种胃部疾病以及肿瘤进行准确的区分。

环境污染已被确认为影响公众健康的一个重要因素,而在过去的十余年中,研究者利用数据挖掘和机器学习技术根据污染物指标预测在预测疾病的发病率方面也有了长足的进步^[53]。Song 等^[54]在前期工作的基础上,基于三向转移学习的方法建立了通过环境污染指标预测胃癌患者死亡率的 AI 模型,在源地区和目标地区的平均准确率可达到 80% 和 78% 以上,对于改善卫生部门的医疗准备工作能起到一定的辅助作用。

六、结语

目前,AI 技术在胃癌治疗领域中的应用已经取得了一定的成绩,但仍有一些新的领域需要探索,比如胃癌神经侵犯与 AI 的结合、AI 技术与手术实时导航系统的开发等。目前,国内外胃癌 AI 的大部分研究普遍存在的问题包括以下几点:(1)对 AI 的研究大多数是回顾性分析,容易造成选择偏倚,应当开展前瞻性的随机对照研究来证明这些 AI 模型在真实世界中的应用价值。(2)越来越复杂的机器学习和深度 CNN 往往依赖于更强的设计能力和更高的算力,然而大部分医院难以承担这样的工作成本,因此如何在模型的诊断效能和复杂程度之间进行取舍也是需要进一步思考的问题。(3)AI 的可解释性随着模型复杂程度的增加而逐步降低,其“黑箱”的属性难以为医疗决策所接受,虽然目前已提

出如显著图、隐态分析和特征可视化等手段以阐明 AI 的预测原理,但其解释效果有待进一步提升。(4)先进的 AI 技术带来了一系列的伦理挑战,其中算法偏见对患者带来的潜在安全隐患以及隐私泄露的风险,是未来科研工作者需要重点考虑的方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 梁炜祺:选题设计、资料查找、论文撰写;陈韬:选题设计、论文撰写;余江:论文指导

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014,513(7517):202-209. DOI:10.1038/nature13480.
- [3] Huynh E, Hosny A, Guthrie C, et al. Artificial intelligence in radiation oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020,17(12):771-781. DOI: 10.1038/s41571-020-0417-8.
- [4] Hirasawa T, Ikenoyama Y, Ishioka M, et al. Current status and future perspective of artificial intelligence applications in endoscopic diagnosis and management of gastric cancer[J]. *Dig Endosc*, 2021,33(2):263-272. DOI: 10.1111/den.13890.
- [5] Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management[J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(2):e60-e70. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2.
- [6] McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014,11(11):664-674. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.143.
- [7] Kaise M. Advanced endoscopic imaging for early gastric cancer[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015,29(4):575-587. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.010.
- [8] Yalamarthy S, Witherspoon P, McCole D, et al. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers [J]. *Endoscopy*, 2004,36(10):874-879. DOI: 10.1055/s-2004-825853.
- [9] Yao K, Uedo N, Kamada T, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer[J]. *Dig Endosc*, 2020,32(5):663-698. DOI: 10.1111/den.13684.
- [10] Sakai Y, Takemoto S, Hori K, et al. Automatic detection of early gastric cancer in endoscopic images using a transferring convolutional neural network[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018,2018:4138-4141. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8513274.
- [11] Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, et al. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images [J]. *Gastric Cancer*, 2018,21(4):653-660. DOI: 10.1007/s10120-018-0793-2.
- [12] Luo H, Xu G, Li C, et al. Real-time artificial intelligence for detection of upper gastrointestinal cancer by endoscopy: a multicentre, case-control, diagnostic study[J]. *Lancet Oncol*, 2019,20(12):1645-1654. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30637-0.
- [13] Wu L, Zhou W, Wan X, et al. A deep neural network improves endoscopic detection of early gastric cancer without blind spots[J]. *Endoscopy*, 2019,51(6):522-531. DOI:10.1055/a-0855-3532.
- [14] Wu L, He X, Liu M, et al. Evaluation of the effects of an artificial intelligence system on endoscopy quality and preliminary testing of its performance in detecting early gastric cancer: a randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2021,53(12):1199-1207. DOI: 10.1055/a-1350-5583.
- [15] Ueyama H, Kato Y, Akazawa Y, et al. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for diagnosis of early gastric cancer based on magnifying endoscopy with narrow-band imaging [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021,36(2):482-489. DOI:10.1111/jgh.15190.
- [16] Horiuchi Y, Aoyama K, Tokai Y, et al. Convolutional neural network for differentiating gastric cancer from gastritis using magnified endoscopy with narrow band imaging [J]. *Dig Dis Sci*, 2020,65(5):1355-1363. DOI: 10.1007/s10620-019-05862-6.
- [17] Horiuchi Y, Hirasawa T, Ishizuka N, et al. Performance of a computer-aided diagnosis system in diagnosing early gastric cancer using magnifying endoscopy videos with narrow-band imaging (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2020,92(4):856-865.e1. DOI:10.1016/j.gie.2020.04.079.
- [18] Zhang L, Zhang Y, Wang L, et al. Diagnosis of gastric lesions through a deep convolutional neural network[J]. *Dig Endosc*, 2021,33(5):788-796. DOI:10.1111/den.13844.
- [19] Li L, Chen Y, Shen Z, et al. Convolutional neural network for the diagnosis of early gastric cancer based on magnifying narrow band imaging[J]. *Gastric Cancer*, 2020,23(1):126-132. DOI: 10.1007/s10120-019-00992-2.
- [20] Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative[J]. *J Am Coll Surg*, 2015,220(1):48-56. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.023.
- [21] Zhu Y, Wang QC, Xu MD, et al. Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019,89(4):806-815. DOI:10.1016/j.gie.2018.11.011.
- [22] Cho BJ, Bang CS, Lee JJ, et al. Prediction of submucosal invasion for gastric neoplasms in endoscopic images using deep-learning[J]. *J Clin Med*, 2020,9(6). DOI: 10.3390/jcm9061858.
- [23] Caivano R, Rabasco P, Lotumolo A, et al. Gastric cancer: the role of diffusion weighted imaging in the preoperative staging[J]. *Cancer Invest*, 2014,32(5):184-190. DOI: 10.3109/07357907.2014.896014.
- [24] Zhang Y, Li H, Du J, et al. 3D multi-attention guided multi-task learning network for automatic gastric tumor segmentation and lymph node classification[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2021,40(6):1618-1631. DOI:10.1109/TMI.2021.3062902.
- [25] Dong D, Fang MJ, Tang L, et al. Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study[J]. *Ann Oncol*, 2020,31(7):912-920. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.003.
- [26] Dong D, Tang L, Li ZY, et al. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019,30(3):431-438. DOI: 10.1055/a-1350-5583.

- [27] Jiang Y, Liang X, Wang W, et al. Noninvasive prediction of occult peritoneal metastasis in gastric cancer using deep learning[J]. *JAMA Netw Open*, 2021,4(1):e2032269. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32269.
- [28] Jiang Y, Yuan Q, Lv W, et al. Radiomic signature of 18F fluorodeoxyglucose PET/CT for prediction of gastric cancer survival and chemotherapeutic benefits[J]. *Theranostics*, 2018,8(21):5915-5928. DOI:10.7150/thno.28018.
- [29] Jiang Y, Wang H, Wu J, et al. Noninvasive imaging evaluation of tumor immune microenvironment to predict outcomes in gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):760-768. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.295.
- [30] Jiang Y, Zhang Q, Hu Y, et al. Immunoscore signature: a prognostic and predictive tool in gastric cancer[J]. *Ann Surg*, 2018,267(3):504-513. DOI: 10.1097/SLA.00000000000002116.
- [31] Jiang Y, Liang X, Han Z, et al. Radiographical assessment of tumour stroma and treatment outcomes using deep learning: a retrospective, multicohort study[J]. *Lancet Digit Health*, 2021,3(6):e371-e382. DOI:10.1016/S2589-7500(21)00065-0.
- [32] Jiang Y, Jin C, Yu H, et al. Development and validation of a deep learning CT signature to predict survival and chemotherapy benefit in gastric cancer: a multicenter, retrospective study[J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6):e1153-e1161. DOI: 10.1097/SLA.00000000000003778.
- [33] Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important[J]. *J Am Coll Radiol*, 2015,12(8):862-866. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.04.019.
- [34] Lai YC, Yeh TS, Wu RC, et al. Acute tumor transition angle on computed tomography predicts chromosomal instability status of primary gastric cancer: radiogenomics analysis from TCGA and independent validation[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5)DOI: 10.3390/cancers11050641.
- [35] Jin Y, Xu Y, Li Y, et al. Integrative radiogenomics approach for risk assessment of postoperative and adjuvant chemotherapy benefits for gastric cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 755271. DOI: 10.3389/fonc.2021.755271.
- [36] Song Z, Zou S, Zhou W, et al. Clinically applicable histopathological diagnosis system for gastric cancer detection using deep learning[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):4294. DOI: 10.1038/s41467-020-18147-8.
- [37] Wang X, Chen Y, Gao Y, et al. Predicting gastric cancer outcome from resected lymph node histopathology images using deep learning[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1): 1637. DOI: 10.1038/s41467-021-21674-7.
- [38] Kather JN, Pearson AT, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1054-1056. DOI: 10.1038/s41591-019-0462-y.
- [39] Muti HS, Heij LR, Keller G, et al. Development and validation of deep learning classifiers to detect Epstein-Barr virus and microsatellite instability status in gastric cancer: a retrospective multicentre cohort study [J]. *Lancet Digit Health*, 2021,3(10):e654-e664. DOI: 10.1016/S2589-7500(21)00133-3.
- [40] Jiang Y, Xie J, Han Z, et al. Immunomarker support vector machine classifier for prediction of gastric cancer survival and adjuvant chemotherapeutic benefit[J]. *Clin Cancer Res*, 2018,24(22): 5574-5584. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0848.
- [41] Jiang Y, Xie J, Huang W, et al. Tumor immune microenvironment and chemosensitivity signature for predicting response to chemotherapy in gastric cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 2065-2073. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0311.
- [42] Choi H, Na KJ. Integrative analysis of imaging and transcriptomic data of the immune landscape associated with tumor metabolism in lung adenocarcinoma: Clinical and prognostic implications[J]. *Theranostics*, 2018,8(7): 1956-1965. DOI: 10.7150/thno.23767.
- [43] Chung HW, Lim JB. Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(7):1667-1680. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1667.
- [44] Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis[J]. *J Cancer*, 2017, 8(5):761-773. DOI: 10.7150/jca.17648.
- [45] Cai WY, Dong ZN, Fu XT, et al. Identification of a tumor microenvironment-relevant gene set-based prognostic signature and related therapy targets in gastric cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8633-8647. DOI: 10.7150/thno.47938.
- [46] Zeng D, Li M, Zhou R, et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019,7(5):737-750. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0436.
- [47] Cheong JH, Wang SC, Park S, et al. Development and validation of a prognostic and predictive 32-gene signature for gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2022,13(1): 774. DOI: 10.1038/s41467-022-28437-y.
- [48] Sundar R, Barr Kumarakulasinghe N, Huak Chan Y, et al. Machine-learning model derived gene signature predictive of paclitaxel survival benefit in gastric cancer: results from the randomised phase III SAMIT trial[J]. *Gut*, 2022,71(4):676-685. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324060.
- [49] Wei C, Chen M, Deng W, et al. Characterization of gastric cancer stem-like molecular features, immune and pharmacogenomic landscapes[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1). DOI: 10.1093/bib/bbab386.
- [50] Anderson BW, Suh YS, Choi B, et al. Detection of gastric cancer with novel methylated DNA markers: discovery, tissue validation, and pilot testing in plasma[J]. *Clin Cancer Res*, 2018,24(22):5724-5734. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3364.
- [51] Huang Z, Zhu D, Wu L, et al. Six serum-based miRNAs as potential diagnostic biomarkers for gastric cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017,26(2):188-196. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-16-0607.
- [52] Wu J, Yang Y, Cheng L, et al. GCdiscrimination: identification of gastric cancer based on a milliliter of blood[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(1): 536-544. DOI: 10.1093/bib/bbaa006.
- [53] Song Q, Zhao MR, Zhou XH, et al. Predicting gastrointestinal infection morbidity based on environmental pollutants: deep learning versus traditional models [J]. *Ecol Indic*, 2017, 82:76-81. DOI:10.1016/j.ecolind.2017.06.037.
- [54] Song Q, Zheng YJ, Sheng WG, et al. Tridirectional transfer learning for predicting gastric cancer morbidity[J]. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*, 2021,32(2):561-574. DOI: 10.1109/TNNLS.2020.2979486.