

人工智能在胃肠癌中的应用

崔洪铭¹, 于彬¹, 赵扬¹, 姜立新^{1,2*}

¹青岛大学附属烟台毓璜顶医院胃肠外一科, 山东 烟台

²烟台业达医院普外科, 山东 烟台

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月20日

摘要

胃肠癌是全球高发恶性肿瘤, 发病率和死亡率均位居前列, 对人类生命健康造成巨大威胁。近年来, 人工智能(AI)作为与医学新兴的交叉学科, 以其优秀的学习能力和高准确性正在引起越来越多的关注。大量研究已经证明人工智能技术在胃癌、结直肠癌的放射组学、病理诊断、内镜检查等方面表现出优秀的性能, 有可能可以对它们的早期筛查、诊断、治疗和预测等起到关键性的辅助作用。本文概述了近年人工智能在胃肠癌的研究和应用现状, 并分析了该领域发展可能面临的挑战和未来的展望。

关键词

人工智能, 胃肠癌, 辅助诊断, 预后预测

Application of Artificial Intelligence in Gastrointestinal Cancer

Hongming Cui¹, Bin Yu¹, Yang Zhao¹, Lixin Jiang^{1,2*}

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

²Department of General Surgery, Yantai Yeda Hospital, Yantai Shandong

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 11th, 2023; published: Mar. 20th, 2023

Abstract

Gastrointestinal cancer is a malignant tumor with high incidence in the world, with the incidence and mortality among the highest, which poses a huge threat to human life and health. In recent years, artificial intelligence (AI), as an emerging interdisciplinary with medicine, has attracted more

*通讯作者。

and more attention due to its excellent learning ability and high accuracy. A large number of studies have proved that artificial intelligence technology in radiology, pathological diagnosis, endoscopy and other aspects of gastrointestinal cancer has shown excellent performance, and may play a key auxiliary role in their early screening, diagnosis, treatment and prediction. In this paper, the current status of research and application of artificial intelligence in gastrointestinal cancer in recent years is summarized, and the possible challenges and future prospects in this field are analyzed.

Keywords

Artificial Intelligence, Gastrointestinal Cancer, Auxiliary Diagnosis, Prognosis Prediction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌、结直肠癌是全球高发恶性肿瘤，发病率和死亡率均位居前列[1] [2]。据 2020 年全球癌症统计报告，全球每年新发胃癌、结直肠癌病人约 300 万人次，因其死亡的人数约 170 万人[3]。而我国作为胃肠道肿瘤高发大国，每年新发胃肠癌患者超过 80 万人次，约 50 万人因它们的相关问题最终死亡，二者在我国的所有癌症中发病率和死亡率中均居于前五位[4]。由此可见，胃肠癌正对国民的生命健康安全产生巨大威胁[5]。近年来随着人们生活水平的提高和普查意识的上升，二者的发病死亡率有所下降，但由于它们早期症状多不典型和具有较高的肿瘤异质性，因此建立全新且有效的早期筛查、诊断、治疗和预测等决策手段显得至关重要[6] [7]。而人工智能作为与医学新兴的交叉学科，以其优秀的学习能力和高准确性正在引起越来越多的关注[8] [9]。

人工智能(artificial intelligence, AI)，定义为“一种科学与工程领域，包括对智能行为的计算理解和表现这种行为的人工制品的创造”，其利用计算机技术展现出能够让人看起来聪明的方式运行的程序被称为人工智能系统[10]。自上世纪五十年代开始，人工智能萌芽，研究人员尝试探索该技术在各个领域的潜在应用，作为奠基人之一的数学家艾伦·图灵也将计算机的智能行为定义成认知任务中实现人类水平的能力[10]。人工智能技术在外科领域中的首次应用是由 Gunn 教授在 1976 年进行的连续研究，他探索了计算机分析诊断急性腹痛的可能[11]，而在过去的 20 年间，医学与人工智能的交叉学科在迅速发展，现代医学也正面临着获取、分析和应用解决复杂临床问题所需的大量知识的挑战[12] [13]。随着医学成像技术和图像解译手段的不断进步，影像组学作为医学人工智能的重要亚方向正在迅猛发展，在肿瘤学研究中，它能够提取特殊的医学影像特征并转化为不同的定量数据，以辅助肿瘤的临床决策和个体化精准化治疗[14] [15]。而人工智能中的机器学习(machine learning, ML)也被广泛应用在医学领域，如随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)、人工神经网络(artificial neural network, ANN)等运算方式，可以通过挖掘临床数据进而构建改进分析过程的模式或模型，以此来构建对疾病的诊断鉴别、预后转归的辅助医学模型[9]。无论应用何种技术，人工智能的最终目的都是为了辅助临床医生的诊治过程，并为临床决策提供一种高效、无创的方法。

在本文中，我们回顾了人工智能的基本理念，并总结了截至目前人工智能技术在胃癌、结直肠癌中的疾病诊断、预后转归、治疗疗效等方面的临床应用及现状。此外我们还讨论了该技术领域在未来可能

的局限性和面对的挑战，并探讨其在未来应用的发展方向。

2. 人工智能在胃肠癌的诊断和分期中的应用

胃肠道肿瘤多起病隐匿且无明显特异性，一经发现多为中晚期，预后相对较差，因此对于胃肠道肿瘤的诊断及早期筛查尤为关键[16][17]。然而由于它们的影像诊断或病理诊断等往往受相应专家的临床经验及主观意识影响，容易受到不同因素的限制导致诊断不免出现可能的漏诊或误诊出现[18]，所以亟需新兴的辅助技术来帮助临床医生诊断并提高最终准确性和效率。人工智能目前已经广泛拓展在胃癌、结直肠癌的影像组学研究，例如 CT 磁共振成像、病理学诊断、内镜检查等方面都开展了大量研究，部分研究在早癌筛查、癌症的自动识别和淋巴结或远处转移的诊断等方向已经取得优异结果[19][20][21]。在特定条件下，人工智能的诊断不逊色于人类专家，影像组学的发展将成为精准肿瘤学诊断的重要基石。

2.1. 人工智能在 CT、磁共振成像中的应用

因其无创和高效性，CT 与 MRI 成像在胃癌、结直肠癌的临床诊断、分期及治疗后评估等方面被广泛引用[22][23]。在 2012 年，Philippe 教授首次提出了放射组学的概念，这是一种利用人工智能技术从医学影像中提取各种特定的特征并形成不同高通量数据，他提出利用非侵入性成像系统或操作模式捕获实体肿瘤影像的异质性，最终目的是帮助个性化的精准医疗[24]。

CT 成像技术已经成为胃癌的常用检查，由于胃癌早期症状多不明显，多数发现为中晚期，且肿瘤异质性较高，药物治疗往往有耐药性，这导致胃癌的复发机会相对较高，预后更差[25]。目前多数胃癌相关的放射组学研究多集中在评估胃周淋巴结及预后、治疗疗效等方面。CT 的纹理分析能够发现胃切除术后的管状胃腺癌患者淋巴管侵犯(LVI)和神经周围浸润(PNI)潜在的相关特征，Aytül Hande 等人基于人工神经网络、支持向量机等 8 种机器学习算法分别构建预测模型，随机森林和朴素贝叶斯算法分别获得了最佳的 LVI 和 PNI 预测效果[26]。另外在 Jing 等人的一项研究中，他们基于双能 CT (DECT)并整合患者的临床数据，构建预测患者淋巴结转移(LNM)的列线图模型，该模型在训练集和验证集的 AUC 值分别为 0.84 和 0.82，结果表明 DECT 在预测胃癌淋巴结转移的潜在作用，并且该模型的预测结果与患者生存期存在关系[27]。放射组学也在开展胃癌治疗疗效的研究，Zhen 等人研究了合并腹膜转移的胃癌患者的进行放疗前后增强 CT (CECT)图像，他们利用人工神经网络和 K-邻近算法分析预处理的图像，结果显示在接受脉冲低剂量放射治疗的患者队列中，应答者和无应答者之间存在显著差异[28]。此外，人工智能技术也展现出了通过肿瘤的结构特征来鉴别肿瘤类型的前景。Ahmed 等人利用动脉期增强 CT 的纹理特征构建的分类模型，可以有效区分胃腺癌、淋巴瘤和间质瘤，误分类率仅为 3.1% [29]。Jian 等人则基于随机森林、决策树等 4 种算法分析 CT 图像中的肿瘤特征，并最终构建区分胃间质瘤和神经鞘瘤的模型，模型也显示出良好的效能[30]。

众所周知，MRI 成像是目前直肠癌分期最准确的影像学方法[31]。Yun 等人利用 28 万余张 MRI 图像并基于卷积神经网络建立了一个人工智能的预测模型(faster R-CNN)，模型的外部利用来自多中心的 1000 余例样本验证该模型，AUC 值达到了 0.912，同时这个模型进行诊断所需的时间为 20 秒/例，远短于放射科医生诊断的平均时间(600 秒/例) [32]。在 Cui 等人的研究中，他们利用了治疗前的 MRI 图像构建列线图模型来预测局部晚期直肠癌的治疗后病理完全缓解的概率，验证集的 AUC 值超过了 0.9 [33]。目前，也有利用图像的潜在放射学特征对肿瘤的相关分子表达情况进行预测。例如，Gao 等人利用多中心的 500 余例直肠癌患者的 CT 图像对他们的微卫星不稳定(MSI)状态进行预测[34]，类似的，Pei 等人也通过 CT 图像结合患者的临床特征数据构建列线图模型对直肠癌患者的微卫星状态进行预测[35]。此外，针对晚期直肠癌患者判断肝转移的放射组学研究也在逐步开展。Yu 等人的研究利用 CT 图像中提取的肿瘤临床数

据结合图像的放射组学特征构建基于 SVM 算法的模型, 该模型较单独一种的模型准确性更高[36]。而 Alexander 等人比较了基于肝脏增强 CT 分析的放射组学模型与常规临床模型对转移性结直肠癌患者生存预后的预测性能, 结果显示在 1 年生存的预测方面人工智能模型优于临床模型[37]。

从目前发展来看, 人工智能在胃肠癌的放射组学中的研究有着良好的前景并在迅猛发展, 不论是辅助临床医生进行疾病诊断, 或是构建全新的预测预后的标志物, 最终的目的都是为了能够开发人工智能与医学的交叉学科产物, 辅助临床医生进行临床决策, 并在最后能够使患者从中获益, 而不是为了让它取代放射科医生或肿瘤医生。

2.2. 人工智能在病理学诊断中的应用

组织病理学诊断是肿瘤诊断的金标准, 有时甚至为唯一诊断标准[38]。传统胃肠癌的诊断是利用组织标本进行病理活检来确定肿瘤细胞的形态特征, 它是通过肿瘤细胞、基质细胞和免疫细胞之间不同的信号转导通路的差异, 从而出现不同种类的基因或蛋白质相关的功能生物标志物出现, 呈现出多样复杂化, 这些复杂的表现通过组织染色后出现的特异形态特征被捕获[39]。而随着组织全切片图像化技术的出现, 数字病理学出现并快速发展, 人工智能技术可以捕获并理解人类观察者未能理解的部分, 由数字矩阵组成的组织学图像的计算机处理过程能够提供许多病理学家肉眼无法获得的重要临床、生物学和分子信息。虽然将常规组织病理学工作流程数字化可以潜在地节省时间并减少重复任务的负担, 但最近的研究表明, 组织病理学载玻片包含的信息比人类病理学家能够观察到的信息多得多[40]。因此将基于计算机的图像分析应用于数字化的病理切片, 有望能够改变和改善癌症的诊断和分期方式。

全景数字化切片(whole-slide images, WSI)是人工智能与病理学交叉发展的重要载体[41]。数字病理学最初是指使用先进的玻片扫描技术将 WSI 数字化的过程, 现在也指利用人工智能的方法对数字化玻片图像进行检测、分割、诊断和分析的过程, 它包含了使用全玻片扫描仪对组织病理学的玻片数字化, 以及使用人工智能技术对这些数字化的 WSI 进行分析的过程[42]。在既往研究中, Mukhopadhyay 等人首次对数字病理学方式和常规显微镜病理检查之间的诊断性能进行了大规模多中心的比较, 该研究中包括了 1992 例不同类型的肿瘤患者的标本, 其中胃肠道肿瘤标本共计 364 例。结果显示 WSI 与参考标准诊断的不符合率为 4.9%, 常规显微镜检查为 4.6%, 显微和 WSI 主要不一致率之间的差异为 0.4% (95% CI, -0.30%~1.01%)。该研究表明 WSI 的主要诊断性能并不亚于传统病理学检查, 并且这一结论适用于各种器官系统和标本类型[41]。

病理学的主要目的是对于疾病的组织学诊断[43]。在数字病理学中, 人工智能技术已经被大量应用在图像处理和分类问题中, 这个过程包括了一些低级任务, 重点围绕在组织影像的识别, 如图像检测和分割等, 以及一些高级任务, 如根据图像中提取的信息来诊断疾病和预测预后、治疗疗效等[44]。由于病理学诊断主要依赖于显微镜下对组织的形态学分析, 因此人工智能在组织病理学中的首次尝试是对组织或细胞的形态类型进行自动化诊断的过程[45]。随着人工智能与医学交叉学科的迅速发展和大量科研资金的投入, 目前数字病理学的研究成果不断增加。目前已有大量胃肠癌诊断的病理报道。Osamu 等人利用单中心共计 8164 个 WSI 切片, 通过卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)和递归神经网络(recurrent neural networks, RNN)训练模型对胃肠道肿瘤中的腺癌、腺瘤和非肿瘤进行区分, 针对于三种结果模型对于胃和肠的预测 AUC 值分别达到了 0.96 和 0.97, 同时利用 TCGA 数据库的 1000 个 WSI 进行外部验证也取得了良好的结果[46]。Harshita 等人则表述了卷积森林网络技术在既往胃癌病理诊断中的有效性, 并基于本中心的 WSI 构建了全新的 CNN 模型框架, 该模型在肿瘤类别的总体准确率接近 0.7, 在肿瘤坏死检测的总体分类准确率为 0.8144, 对比既往较受欢迎的 AlexNet CNN 框架有更好的预测效果[47]。

人工智能除了在组织病理学的疾病诊断上被广泛应用, 针对于分子病理学的研究也正在迅速发展[48]。

目前免疫治疗已经成为癌症治疗中的重要环节,在胃肠癌,尤以结直肠癌中,包括微卫星不稳定性(MSI)和错配修复缺陷(dMMR)等生物靶点的出现成为治疗的关键[49]。目前胃癌、结直肠癌术后的组织病理标本除了被进行疾病诊断外,针对于靶向治疗的分子标志物或简称为治疗靶点的也正在同步进行[50] [51]。在既往 Amelie 等人的研究中,他们利用了 8836 例结直肠癌患者的苏木精伊红染色切片并通过深度学习算法成功构建了基于切片的预测结直肠癌微卫星不稳定性和错配修复缺陷的模型,模型在验证集中的 AUC 值可得到 0.95 [52]。而在 Jakob 等人的研究中也同样构建了能够预测胃癌、结直肠癌标本在苏木精伊红染色下直接预测微卫星不稳定性模型,这类模型的出现可能会替代免疫组化并减少病理专家的工作压力[53]。此外, Korsuk 等人的研究利用 1206 个 WSI 切片通过神经网络构建区分结直肠癌共识分子亚型(imCMS)的模型,并在利用 TCGA 数据库和单中心的活检数据进行外部验证,验证结果显示良好的预测准确性(AUC 值分别为 0.84 和 0.85) [54]。这些研究都能通过常规的病理 WSI 切片结合深度学习的基础实现对肿瘤特定分子靶点的预测,减少免疫组化或分子实验等流程并节约医疗成本,最终的目的是建立一种高预测性能的癌症类型的预筛选。

此外,也有少量的研究能够基于 WSI 实现对癌症患者预后的预测。例如在 Jakob 等人的研究中,他们基于深度卷积网络从 WSI 中获取影像预测因子和成纤维细胞(CAFs)的表征实现对肿瘤微环境的预测,并最终对结直肠癌患者的预后情况实现预测,但仍缺乏相应的前瞻性研究[38]。由于该研究方向在胃肠道肿瘤中进展相对较少且胃癌存在高度异质性,胃肠癌相关的病理预测预后的人工智能学研究还存在较长的道路要走。

基于人工智能的数字病理学发展能够实现对胃癌、结直肠癌的组织病理学诊断,并实现分子生物靶点的识别,甚至能够基于组织标本对癌症患者的预后进行预测。目前这个研究方向已经取得了较令人满意的结果,也展示出其在帮助病理学家和病理检测方面的巨大潜在益处,但将理论转化为临床应用仍需要较长的道路要继续行走。

2.3. 人工智能在内镜检查中的应用

内镜检查在胃肠癌的诊断中至关重要,它可以直接让临床医生看到病变部位[55]。针对早期胃肠道肿瘤的确诊,内镜下的早期发现对改善患者预后是迫切需要的。然而由于早期胃癌的难发现且工作量大,不可避免会出现误诊或漏诊的发现,因此大量研究正集中在人工智能辅助内镜诊断。

目前消化道内镜的人工智能模型主要的工作内容是消化内科医生在进行内镜操作和解析内镜图像的同时同步进行病变的检测和描述,大多数系统被用来辅助定义狭义诊断的任务,其中最重要的两个任务是计算机辅助病变监测(CADe)和计算机辅助诊断(CADx) [56]。CADe 的主要作用是在处理后的内镜影像上对可疑区域进行检测和定位,该系统输出的通常是一个边界区域,该区域会勾勒出可疑病变的范围[57]。而 CADx 的作用则是对兴趣区域进行属性的定位,例如肿瘤与非肿瘤组织的区分、肿瘤浸润深度或黏膜炎症的状态等,它输出的内容则是对病变的诊断,包括是肿瘤的可能或侵犯的程度等[58]。某些系统内也可以同时存在 CADe 和 CADx 以完成连续的检测。

胃癌的相关研究主要集中在东亚区域。国内有一项大样本的研究, Luo 等人基于多中心的 5 万例患者的 100 余万内镜图像,构建了预测上消化道癌症的智能系统——GRAIDS,该系统在外外缘验证集的预测结果达到了 0.927,该结果已与专业内镜专家的预测准确性持平,优于年轻内镜医生[59]。对于早期胃癌和胃炎的区分也是困扰消化内科医生十分棘手的问题, Horiuchi 等人利用内镜的放大内窥镜检查和窄带成像(ME-NBI)通过卷积神经网络构建区分早期胃癌(EGC)和胃炎的系统模型,模型的准确性为 85.3%,灵敏度为 95.4%,这类系统可以补充目前对 ME-NBI 诊断的临床实践[60]。Li 等人同样利用上述方法基于 ME-NBI 构建了 CNN 模型,敏感性、特异性和准确率分别为 91.18%、90.64%和 90.91% [61]。Yan 等人

则通过 CNN 构建了预测早期胃癌的浸润深度的系统, 该系统将早期胃癌与更深的粘膜下浸润区分开来, 并最大限度地减少了对浸润深度的高估, 这可以减少不必要的胃切除术[21]。此外, 对于肿瘤边缘界定的研究也是指导临床医生治疗的重要环节。Ling 等人基于 ME-NBI 建立的 CNN1 系统首先能够对是否为早期胃癌进行诊断, 而后通过建立的 CNN2 系统进行肿瘤边界的划分, 系统在分化 EGC 中的准确率为 82.7%, 在重叠比为 0.8 的情况下, 在未分化 EGC 中达到了 95.84% (2% CI 91.1%~0.80%) 的准确率。这个研究也表明 ME-NBI 内窥镜中的分化状态鉴别并描绘肿瘤的边缘的联合系统正成为人工智能内窥镜研究的一个趋势, 并且结果也显示该模型拥有不弱于内镜专家的卓越性能[62]。

随着结肠镜的筛查监测, 内镜切除的息肉越来越多, 然而同胃肿物相同, 内镜医师对结肠微小病变的诊断准确性有显著差异[63], 因此人工智能辅助结肠镜诊断的系统同样被研究被迫切需要。目前结肠镜的研究主要集中在微小结肠肿物的捕获和预测病变类型。Alessandro 等人的研究中, 有计算机辅助检测的结肠镜组在肿物检出率(至少有 1 个组织学证实为腺瘤或结直肠癌的百分比)和检出数量明显高于对照组[64]。Gong 等人基于卷积神经网络构建的 ENDOANGEL 系统在试验组的腺瘤检出率明显高于对照组 (16% vs 8%), 且没有不良事件发生[65]。两项荟萃分析则表明结合人工智能的结直肠癌变的辅助手段导致结直肠癌变的检测显著增加[66] [67]。

下级医院或年轻医生在内镜诊断上缺乏经验, 而随着人工智能内窥镜技术的发展, 预测系统能够辅助区分真阳和假阳患者, 一方面将会有效降低对早期肿瘤、不典型肿瘤的误诊或漏诊, 另一方面它也可以降低监测检查的成本和负担。总的来说, 人工智能可以在诊断、筛查和监测内窥镜检查中标准化胃肠道肿瘤的检测和表征。此外, 它还可以防止罕见但灾难性的错误, 例如由于医生疲惫、注意力分散或缺乏专业知识而遗漏了早期或晚期癌症。

3. 人工智能在胃肠癌的预后预测中的应用

胃肠癌的预后相对较差, 死亡率高, 准确预测预后对患者和指导临床医生治疗都尤为重要。提前获取预测的信息能够及早提醒临床医生进行决策, 目的是为了改善患者的预后、恢复和管理等。如患者生理状况、病理结局、临床指标的改变等都可能对他们的预后转归造成影响, 然后这些数据经常被临床医生忽略, 且传统统计学方法很难有效分析其中的复杂关系并进行有效整合。而人工智能技术因其优秀的计算、学习和整合能力, 在改善胃肠癌患者的预后转归、提高生活质量和生存概率上创造巨大贡献。目前针对胃癌、结肠癌的人工智能预后研究主要包括生存时间的预测、复发风险的预测和转移的预测。

提前预估肿瘤患者的生存期能够有效指导临床医生对不同患者的个性化决策, 也会提前给予患者和家属心理预期。在 Kangi 等人的研究中, 他们探讨了人工神经网络(ANN)和贝叶斯神经网络(BNN)在胃癌患者生存期的诊断能力, 研究结果展示了与该国患者胃癌患者预后的强相关因素, BNN 模型在预测性能上更优[68]。Mohamed 等人则利用了 SEER 数据库的 36 万例结直肠癌患者数据和本国的 1000 余例数据成功了构建 ML 模型并进行外部验证, 该模型在预测 1 年和 5 年生存时的 AUC 值分别为 0.825 和 0.804, 准确性为 0.800 和 0.750, 有趣的是, 本实验的研究者将该模型的预测性能与 AJCC 分级进行比较, 结果出乎意料模型的性能优于美国癌症委员会的分级标准(AUC 值: 0.804 vs 0.736, $p < 0.001$) [69]。随着结肠镜筛查的普及和诊断技术的进步, 极早发型结直肠癌(VEO-CRC)患者(年龄 ≤ 40 岁)的发病率一直在增加, Dong 等人针对这类患者群体构建了诺模图模型, 模型能够预测他们的 1 年、3 年和 5 年内的总生存期和癌症特异性生存率[70]。

肿瘤复发是胃癌患者死亡的主要原因之一, 早期识别高复发概率人群并进行早期的综合治疗能够有效改善患者的预后生存。Zhang 等人通过术前 CT 提取的放射组学特征结合肿瘤指标、术前临床分期等指标, 研究构建的放射学列线图模型在外部验证组的 AUC 值达到 0.806, 预测的风险与观察到的复发概率

非常吻合[71]。Ting 等人则通过三个大型数据库的结直肠癌样本, 利用 LIBSVM 和 REPTree 两种机器学习算法, 对结直肠癌的复发和第二原发性恶性肿瘤(SPM)的出现预测, 模型联合诊断的准确率超过 0.75 [72]。此外, 在 Okechinyere 的研究中, 他们基于 RF、SVM 和 ANN 等 6 种算法, 确定了本国国情下与结直肠癌复发、转移相关的高危因素, 最优模型的复发率和生存率为 0.87 和 0.82 [73]。

胃癌最常见的转移是胃周淋巴结转移, 而后是血行转移、腹膜转移等。Zhu 等人通过 2300 余例早期胃癌患者的术前的患者基线特征、内镜检查及病理结果等对术后淋巴结转移进行预测, 本研究中早期胃癌出现淋巴结转移的概率为 13.63%, 最优模型的 AUC 值为 0.788 [74]。Zhou 等人也基于 7 种算法结合联合算法对低分化胃癌的淋巴结转移情况进行了分析和比较, 独立最优算法模型的准确性超过 0.9, 而本研究中的联合算法并未表现出明显比独立算法更好的预测性能, 这种情况的出现不排除由于样本量较少或研究思路所导致, 但毋庸置疑的是 ML 模型在预测胃癌淋巴转移上已经展现了良好的效果[75]。此外, 预测腹膜转移的研究也可见, Zhou 等人就基于肿瘤病理特征、临床监测数据等通过 5 种机器学习算法对腹膜转移进行模型建立, 结果展示了与胃癌腹膜转移发生的高危因素并表现出对腹膜转移预测的可能性 [76]。结肠癌的转移则以肝转移为主表现, Qiu 等人利用 SEER 数据库的 20 万例结直肠癌肝转移患者数据联合国内多中心的 900 余例患者数据进行多种算法的预测模型构建和验证, 其中梯度增强算法在训练集和验证集的 AUC 值和准确度均在 0.9 左右, 校准决策曲线上也表现出良好的拟合, 该模型还被成立为一个在线 web 计算器, 以帮助推广模型, 并帮助医生更好地做出决策[77]。

人工智能在癌症预后预测的研究是无法停止的, 未来的影响也会越来越大。通过人工智能手段提前预知疾病的结果, 为临床医生评估病情发展、改善患者预后有着重大意义。通过大型样本数据库的集中处理, 利用计算机优秀的学习和整合能力, 集中处理患者的基线特征、病理结果、免疫水平等可以得到意想不到的结果。然而, 人工智能不会完全取代医生——计算机和医护人员将永远必须一起工作。

4. 人工智能在胃肠癌中的挑战与展望

尽管人工智能在医学中的研究已经取得了巨大进步, 近年来相关出版物和发表的文章、数据集等也在激增, 但人工智能性能的证据和临床实践的证据间仍存在一定的差异。虽然已经发表了数千篇关于深度学习算法性能的研究[78], 但在广泛开始临床实践之前, 仍有一些问题需要处理。

首先, 通常情况下, 一般的人工智能模型都只是在提供的训练数据中表现出强大效果, 这就导致这些模型的预测性能经常会受到采集的样本数据或处理数据期间缺乏平衡灵敏度和特异度所需的阈值限制 [79]。准确且灵敏的人工智能模型一定是基于大样本数据来进行训练、验证或测试的, 小样本模型容易出现误差[80]。其次, 由于不同的系统或模型应用的数据在年龄、性别、人口数量甚至种族等方面存在高度差异性, 所以后续在人工智能模型进入临床应用前需要考虑到这些特殊的问题[81]。除此之外, Federico 等人提出了“black box models”的概念, 这些系统的“黑箱”效应可能会导致临床医生对人工智能的应用产生怀疑, 进而在临床工作中带来意想不到的负面影响[82]。最后, 在放射组学的时间过程中, 研究者发现如果与其他临床工具联合使用, 可能会存在过度拟合导致出现一定的误报情况[83]。

越来越多的研究者已经认识到人工智能的卓越学习和计算能力, 目前正广泛在胃癌、结直肠癌的各个研究方向发展。由于临床数据的复杂多样性和影像或病理特征肉眼难以识别, 通过临床医生很难有效整合或发现每个患者的不同数据特征, 所以人工智能手段的出现能够有效整合信息或自动识别图片中的信息, 并进一步构建特定模型辅助医生进行临床决策, 这将大大减少临床的工作量并降低医疗成本。而针对存在的模型质量问题、伦理问题或系统安全性等, 这些都需要在进一步的研究中得到回复并解决。人工智能的最终目的是在临床实践过程中辅助临床医生的工作, 而非取代医生, 在这种状态下人类与人工智能的结合才能达到更为理想的状态。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Feng, R.M., Zong, Y.N., Cao, S.M. and Xu, R.H. (2019) Current Cancer Situation in China: Good or Bad News from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Communications (London)*, **39**, 22. <https://doi.org/10.1186/s40880-019-0368-6>
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Xia, C., Dong, X., Li, H., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal (English)*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [5] Sun, D., Li, H., Cao, M., *et al.* (2020) Cancer Burden in China: Trends, Risk Factors and Prevention. *Cancer Biology & Medicine*, **17**, 879-895. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0387>
- [6] Huang, R.J., Laszkowska, M., In, H., *et al.* (2023) Controlling Gastric Cancer in a World of Heterogeneous Risk. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.01.018>
- [7] Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., *et al.* (2014) Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **23**, 700-713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
- [8] Hamet, P. and Tremblay, J. (2017) Artificial Intelligence in Medicine. *Metabolism*, **69**, S36-S40. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>
- [9] Kann, B.H., Hosny, A. and Aerts, H. (2021) Artificial Intelligence for Clinical Oncology. *Cancer Cell*, **39**, 916-927. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.002>
- [10] Turing, A.M. (1950) Computing Machinery and Intelligence. *Mind*, **59**, 433-460. <https://doi.org/10.1093/mind/LIX.236.433>
- [11] Wilson, D.H., Wilson, P.D., Walmsley, R.G., *et al.* (1977) Diagnosis of Acute Abdominal Pain in the Accident and Emergency Department. *British Journal of Surgery*, **64**, 250-254. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800640407>
- [12] Bhinder, B., Gilvary, C., Madhukar, N.S. and Elemento, O. (2021) Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discovery*, **11**, 900-915. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0090>
- [13] Kaul, V., Enslin, S. and Gross, S.A. (2020) History of Artificial Intelligence in Medicine. *Gastrointestinal Endoscopy*, **92**, 807-812. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.040>
- [14] Bera, K., Braman, N., Gupta, A., *et al.* (2022) Predicting Cancer Outcomes with Radiomics and Artificial Intelligence in Radiology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 132-146. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00560-7>
- [15] Bi, W.L., Hosny, A., Schabath, M.B., *et al.* (2019) Artificial Intelligence in Cancer Imaging: Clinical Challenges and Applications. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 127-157. <https://doi.org/10.3322/caac.21552>
- [16] Sano, T., Coit, D.G., Kim, H.H., *et al.* (2017) Proposal of a New Stage Grouping of Gastric Cancer for TNM Classification: International Gastric Cancer Association Staging Project. *Gastric Cancer*, **20**, 217-225. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0601-9>
- [17] Zong, L., Abe, M., Seto, Y. and Ji, J. (2016) The Challenge of Screening for Early Gastric Cancer in China. *The Lancet*, **388**, 2606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32226-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32226-7)
- [18] Sirota, R.L. (2005) Error and Error Reduction in Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **129**, 1228-1233. <https://doi.org/10.5858/2005-129-1228-EAERIP>
- [19] Nakahira, H., Ishihara, R., Aoyama, K., *et al.* (2020) Stratification of Gastric Cancer Risk Using a Deep Neural Network. *JGH Open*, **4**, 466-471. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12281>
- [20] Niu, P.H., Zhao, L.L., Wu, H.L., Zhao, D.B. and Chen, Y.T. (2020) Artificial Intelligence in Gastric Cancer: Application and Future Perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 5408-5419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i36.5408>
- [21] Zhu, Y., Wang, Q.C., Xu, M.D., *et al.* (2019) Application of Convolutional Neural Network in the Diagnosis of the Invasion Depth of Gastric Cancer Based on Conventional Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **89**, 806-815e801. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.11.011>
- [22] Nasser, Y. and Langenfeld, S.J. (2017) Imaging for Colorectal Cancer. *Surgical Clinics of North America*, **97**, 503-513. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.01.002>

- [23] Wu, C.X. and Zhu, Z.H. (2014) Diagnosis and Evaluation of Gastric Cancer by Positron Emission Tomography. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 4574-4585. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4574>
- [24] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., et al. (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer*, **48**, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- [25] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., et al. (2020) Gastric Cancer. *The Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [26] Yardimci, A.H., Kocak, B., Turan Bektas, C., et al. (2020) Tubular Gastric Adenocarcinoma: Machine Learning-Based CT Texture Analysis for Predicting Lymphovascular and Perineural Invasion. *Diagnostic and Interventional Radiology*, **26**, 515-522. <https://doi.org/10.5152/dir.2020.19507>
- [27] Li, J., Dong, D., Fang, M., et al. (2020) Dual-Energy CT-Based Deep Learning Radiomics Can Improve Lymph Node Metastasis Risk Prediction for Gastric Cancer. *European Radiology*, **30**, 2324-2333. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06621-x>
- [28] Berbis, M., Aneiros-Fernández, J., Olivares, F., Nava, E. and Luna, A. (2021) Role of Artificial Intelligence in Multi-disciplinary Imaging Diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 4395-4412. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4395>
- [29] Ba-Ssalamah, A., Muin, D., Scherthaner, R., et al. (2013) Texture-Based Classification of Different Gastric Tumors at Contrast-Enhanced CT. *European Journal of Radiology*, **82**, e537-e543. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.06.024>
- [30] Wang, J., Xie, Z., Zhu, X., et al. (2021) Differentiation of Gastric Schwannomas from Gastrointestinal Stromal Tumors by CT Using Machine Learning. *Abdominal Radiology (NY)*, **46**, 1773-1782. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02797-9>
- [31] Kekelidze, M., D'Errico, L., Pansini, M., Tyndall, A. and Hohmann, J. (2013) Colorectal Cancer: Current Imaging Methods and Future Perspectives for the Diagnosis, Staging and Therapeutic Response Evaluation. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 8502-8514. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8502>
- [32] Lu, Y., Yu, Q., Gao, Y., et al. (2018) Identification of Metastatic Lymph Nodes in MR Imaging with Faster Region-Based Convolutional Neural Networks. *Cancer Research*, **78**, 5135-5143. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0494>
- [33] Cui, Y., Yang, X., Shi, Z., et al. (2019) Radiomics Analysis of Multiparametric MRI for Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *European Radiology*, **29**, 1211-1220. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5683-9>
- [34] Cao, Y., Zhang, G., Zhang, J., et al. (2021) Predicting Microsatellite Instability Status in Colorectal Cancer Based on Triphasic Enhanced Computed Tomography Radiomics Signatures: A Multicenter Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, 687771. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.687771>
- [35] Pei, Q., Yi, X., Chen, C., et al. (2022) Pre-Treatment CT-Based Radiomics Nomogram for Predicting Microsatellite Instability Status in Colorectal Cancer. *European Radiology*, **32**, 714-724. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08167-3>
- [36] Li, Y., Eresen, A., Shangguan, J., et al. (2019) Establishment of a New Non-Invasive Imaging Prediction Model for Liver Metastasis in Colon Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 2482-2492.
- [37] Muhlberg, A., Holch, J.W., Heinemann, V., et al. (2021) The Relevance of CT-Based Geometric and Radiomics Analysis of Whole Liver Tumor Burden to Predict Survival of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *European Radiology*, **31**, 834-846. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07192-y>
- [38] Calderaro, J. and Kather, J.N. (2021) Artificial Intelligence-Based Pathology for Gastrointestinal and Hepatobiliary Cancers. *Gut*, **70**, 1183-1193. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322880>
- [39] Echle, A., Grabsch, H.I., Quirke, P., et al. (2020) Clinical-Grade Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Tumors by Deep Learning. *Gastroenterology*, **159**, 1406-1416e1411. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.021>
- [40] Landau, M.S. and Pantanowitz, L. (2019) Artificial Intelligence in Cytopathology: A Review of the Literature and Overview of Commercial Landscape. *Journal of the American Society of Cytopathology*, **8**, 230-241. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2019.03.003>
- [41] Dangott, B. and Parwani, A. (2010) Whole Slide Imaging for Teleconsultation and Clinical Use. *Journal of Pathology Informatics*, **1**, 7. <https://doi.org/10.4103/2153-3539.65342>
- [42] Bera, K., Schalper, K.A., Rimm, D.L., et al. (2019) Artificial Intelligence in Digital Pathology—New Tools for Diagnosis and Precision Oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 703-715. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0252-y>
- [43] Sharma, S., George, P. and Waddell, N. (2021) Precision Diagnostics: Integration of Tissue Pathology and Genomics in Cancer. *Pathology*, **53**, 809-817. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.08.003>

- [44] Niazi, M.K.K., Parwani, A.V. and Gurcan, M.N. (2019) Digital Pathology and Artificial Intelligence. *The Lancet Oncology*, **20**, e253-e261. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30154-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30154-8)
- [45] Jukić, D.M., Drogowski, L.M., Martina, J. and Parwani, A.V. (2011) Clinical Examination and Validation of Primary Diagnosis in Anatomic Pathology Using Whole Slide Digital Images. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **135**, 372. <https://doi.org/10.5858/2009-0678-OA.1>
- [46] Iizuka, O., Kanavati, F., Kato, K., Rambeau, M., Arihiro, K. and Tsuneki, M. (2020) Deep Learning Models for Histopathological Classification of Gastric and Colonic Epithelial Tumours. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 1504. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58467-9>
- [47] Sharma, H., Zerbe, N., Klempert, I., Hellwich, O. and Hufnagl, P. (2017) Deep Convolutional Neural Networks for Automatic Classification of Gastric Carcinoma Using Whole Slide Images in Digital Histopathology. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, **61**, 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2017.06.001>
- [48] Mullauer, L. (2021) Molecular Pathology of Cancer: The Past, the Present, and the Future. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, 676. <https://doi.org/10.3390/jpm11070676>
- [49] Zhang, X., Wu, T., Cai, X., *et al.* (2022) Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 795972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.795972>
- [50] Chen, Z., Li, Y., Tan, B., *et al.* (2020) Progress and Current Status of Molecule-Targeted Therapy and Drug Resistance in Gastric Cancer. *Drugs Today (Barc)*, **56**, 469-482. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.7.3112071>
- [51] Xie, Y.H., Chen, Y.X. and Fang, J.Y. (2020) Comprehensive Review of Targeted Therapy for Colorectal Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, 22. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
- [52] Campanella, G., Hanna, M.G., Geneslaw, L., *et al.* (2019) Clinical-Grade Computational Pathology Using Weakly Supervised Deep Learning on Whole Slide Images. *Nature Medicine*, **25**, 1301-1309. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0508-1>
- [53] Kather, J.N., Pearson, A.T., Halama, N., *et al.* (2019) Deep Learning Can Predict Microsatellite Instability Directly from Histology in Gastrointestinal Cancer. *Nature Medicine*, **25**, 1054-1056. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0462-y>
- [54] Sirinukunwattana, K., Domingo, E., Richman, S.D., *et al.* (2021) Image-Based Consensus Molecular Subtype (imCMS) Classification of Colorectal Cancer Using Deep Learning. *Gut*, **70**, 544-554. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319866>
- [55] DeWitt, J. and Van Dam, J. (2018) Development of Endoscopy-Gastroenterology Diamond Jubilee Review. *Gastroenterology*, **155**, 237-240. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.002>
- [56] Sumiyama, K., Futakuchi, T., Kamba, S., Matsui, H. and Tamai, N. (2021) Artificial Intelligence in Endoscopy: Present and Future Perspectives. *Digestive Endoscopy*, **33**, 218-230. <https://doi.org/10.1111/den.13837>
- [57] Sharma, P. and Hassan, C. (2022) Artificial Intelligence and Deep Learning for Upper Gastrointestinal Neoplasia. *Gastroenterology*, **162**, 1056-1066. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.040>
- [58] Attallah, O. and Sharkas, M. (2021) GASTRO-CADx: A Three Stages Framework for Diagnosing Gastrointestinal Diseases. *PeerJ Computer Science*, **7**, e423. <https://doi.org/10.7717/peerj-cs.423>
- [59] Luo, H., Xu, G., Li, C., *et al.* (2019) Real-Time Artificial Intelligence for Detection of Upper Gastrointestinal Cancer by Endoscopy: A Multicentre, Case-Control, Diagnostic Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1645-1654. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30637-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30637-0)
- [60] Horiuchi, Y., Aoyama, K., Tokai, Y., *et al.* (2020) Convolutional Neural Network for Differentiating Gastric Cancer from Gastritis Using Magnified Endoscopy with Narrow Band Imaging. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 1355-1363. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05862-6>
- [61] Li, L., Chen, Y., Shen, Z., *et al.* (2020) Convolutional Neural Network for the Diagnosis of Early Gastric Cancer Based on Magnifying Narrow Band Imaging. *Gastric Cancer*, **23**, 126-132. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00992-2>
- [62] Ling, T., Wu, L., Fu, Y., *et al.* (2021) A Deep Learning-Based System for Identifying Differentiation Status and Delineating the Margins of Early Gastric Cancer in Magnifying Narrow-Band Imaging Endoscopy. *Endoscopy*, **53**, 469-477. <https://doi.org/10.1055/a-1229-0920>
- [63] Rees, C.J., Rajasekhar, P.T., Wilson, A., *et al.* (2017) Narrow Band Imaging Optical Diagnosis of Small Colorectal Polyps in Routine Clinical Practice: The Detect Inspect Characterise Resect and Discard 2 (DISCARD 2) Study. *Gut*, **66**, 887-895. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310584>
- [64] Repici, A., Badalamenti, M., Maselli, R., *et al.* (2020) Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. *Gastroenterology*, **159**, 512-520 e517. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.062>
- [65] Gong, D., Wu, L., Zhang, J., *et al.* (2020) Detection of Colorectal Adenomas with a Real-Time Computer-Aided Sys-

- tem (ENDOANGEL): A Randomised Controlled Study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 352-361. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30413-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30413-3)
- [66] Barua, I., Vinsard, D.G., Jodal, H.C., *et al.* (2021) Artificial Intelligence for Polyp Detection during Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endoscopy*, **53**, 277-284. <https://doi.org/10.1055/a-1201-7165>
- [67] Hassan, C., Spadaccini, M., Iannone, A., *et al.* (2021) Performance of Artificial Intelligence in Colonoscopy for Adenoma and Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, **93**, 77-85e76. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.059>
- [68] Korhani, K.A. and Bahrapour, A. (2018) Predicting the Survival of Gastric Cancer Patients Using Artificial and Bayesian Neural Networks. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 487-490.
- [69] Osman, M.H., Mohamed, R.H., Sarhan, H.M., *et al.* (2022) Machine Learning Model for Predicting Postoperative Survival of Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Research and Treatment*, **54**, 517-524. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.206>
- [70] Dong, B., Chen, Y. and Lyu, G. (2022) Prognostic Nomograms for Predicting Overall Survival and Cancer-Specific Survival of Patients with Very Early-Onset Colorectal Cancer: A Population-Based Analysis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **22**, 803-817. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.7035>
- [71] Zhang, W., Fang, M., Dong, D., *et al.* (2020) Development and Validation of a CT-Based Radiomic Nomogram for Preoperative Prediction of Early Recurrence in Advanced Gastric Cancer. *Radiotherapy and Oncology*, **145**, 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.11.023>
- [72] Ting, W.C., Lu, Y.A., Ho, W.C., Cheewakriangkrai, C., Chang, H.R. and Lin, C.L. (2020) Machine Learning in Prediction of Second Primary Cancer and Recurrence in Colorectal Cancer. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 280-291. <https://doi.org/10.7150/ijms.37134>
- [73] Achilonu, O.J., Fabian, J., Bebington, B., *et al.* (2021) Predicting Colorectal Cancer Recurrence and Patient Survival Using Supervised Machine Learning Approach: A South African Population-Based Study. *Frontiers in Public Health*, **9**, Article ID: 694306. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.694306>
- [74] Zhu, H., Wang, G., Zheng, J., *et al.* (2022) Preoperative Prediction for Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer by Interpretable Machine Learning Models: A Multicenter Study. *Surgery*, **171**, 1543-1551. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.12.015>
- [75] Zhou, C.M., Wang, Y., Ye, H.T., *et al.* (2021) Machine Learning Predicts Lymph Node Metastasis of Poorly Differentiated-Type Intramucosal Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 1300. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80582-w>
- [76] Zhou, C., Wang, Y., Ji, M.H., *et al.* (2020) Predicting Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer Patients Based on Machine Learning. *Cancer Control*, **27**. <https://doi.org/10.1177/1073274820968900>
- [77] Qiu, B., Su, X.H., Qin, X. and Wang, Q. (2022) Application of Machine Learning Techniques in Real-World Research to Predict the Risk of Liver Metastasis in Rectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1065468. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1065468>
- [78] Kann, B.H., Thompson, R., Thomas, C.R., Dicker, A. and Aneja, S. (2019) Artificial Intelligence in Oncology: Current Applications and Future Directions. *Oncology (Williston Park, NY)*, **33**, 46-53.
- [79] Galavis, P.E., Hollensen, C., Jallow, N., Paliwal, B. and Jeraj, R. (2010) Variability of Textural Features in FDG PET Images Due to Different Acquisition Modes and Reconstruction Parameters. *Acta Oncologica*, **49**, 1012-1016. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2010.498437>
- [80] Loken, E. and Gelman, A. (2017) Measurement Error and the Replication Crisis. *Science*, **355**, 584-585. <https://doi.org/10.1126/science.aal3618>
- [81] Permeth, J.B., Vyas, S., Li, J., *et al.* (2021) Comparison of Radiomic Features in a Diverse Cohort of Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 712950. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.712950>
- [82] Cabitza, F., Rasoini, R. and Gensini, G.F. (2017) Unintended Consequences of Machine Learning in Medicine. *JAMA*, **318**, 517-518. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7797>
- [83] Srivastava, S., Koay, E.J., Borowsky, A.D., *et al.* (2019) Cancer Overdiagnosis: A Biological Challenge and Clinical Dilemma. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 349-358. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0142-8>