

基于CT及病理构建胃间质瘤术后复发预测模型研究

黄列彬, 龙晚生, 陈钦贤, 薛慧敏, 黄文斯, 周涛, 兰勇, 李青

【摘要】 目的:探讨CT征象结合病理预测胃间质瘤术后复发可行性。方法:搜集85例经手术病理证实胃间质瘤患者资料,统计分析不同CT征象及病理指标与复发关系,对有差异指标进行Logistic回归分析并构建预测模型,进而对模型预测价值进行评估。结果:复发组19例,未复发组66例。复发组与未复发组肿瘤形状(类圆形4/19 vs. 52/66,分叶状15/19 vs. 11/66,不规则0/19 vs. 3/66)、生长方式(腔内型8/19 vs. 49/66,腔外型8/19 vs. 13/66,腔内外型3/19 vs. 4/66)、坏死囊变(18/19 vs. 36/66)、肿瘤内出血(10/19 vs. 10/66)、表面溃疡(13/19 vs. 15/66)、肿瘤内成熟血管(8/19 vs. 9/66)、肿瘤最大径[(8.71±3.69)cm vs. (4.92±3.52)cm]、Ki-67[(22.68±20.46)% vs. (7.47±7.77)%]、有丝分裂指数(<5个/50HPF 6/19 vs. 51/66,6~10个/50HPF 5/19 vs. 9/66,>10个/50HPF 8/19 vs. 6/66)等差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤出血、肿瘤内成熟血管和有丝分裂指数为胃间质瘤术后复发独立预测因子。模型ROC曲线下面积0.935,阈值0.3254时,敏感度89.47%,特异度86.36%。结论:CT征象结合病理对评估胃间质瘤术后复发有一定价值。

【关键词】 胃肠肿瘤;体层摄影术,X线计算机;病理;复发

【中图分类号】 R735; R814.42; R-05; R363.23 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)06-0762-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.06.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study on the construction of postoperative recurrence prediction model of gastric stromal tumor based on CT and preoperative pathology HUANG Lie-bin, LONG Wan-sheng, CHEN Qin-xian, et al. Department of Radiology, Jiangmen Central Hospital, Guangdong 529030, China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the feasibility of CT signs combined with pathology to predict the postoperative recurrence of gastric stromal tumor. **Methods:** The data of 85 patients with gastric stromal tumor pathologically confirmed by operation were collected retrospectively. The differences of CT signs and pathological indexes between recurrent and non-recurrent group were analyzed. Logistic regression analysis was carried out on the indicators with statistical differences. The prediction model was constructed and the performance of the prediction model was evaluated. **Results:** There were 19 cases in recurrent group and 66 cases in non-recurrent group. Significant differences in tumor shape (round-like 4/19 vs. 52/66, lobulated 15/19 vs. 11/66, irregular 0/19 vs. 3/66), growth pattern (intracavitary 8/19 vs. 49/66, extracavitary 8/19 vs. 13/66, intra-extracavitary 3/19 vs. 4/66), cystic necrosis (18/19 vs. 36/66), tumor bleeding (10/19 vs. 10/66), surface ulcer (13/19 vs. 15/66), mature blood vessels in tumor (8/19 vs. 9/66), maximum tumor diameter (8.71±3.69cm vs. 4.92±3.52cm), Ki-67 (22.68±20.46% vs. 7.47±7.77%) and mitotic index (<5/50HPF 6/19 vs. 51/66, 6~10/50HPF 5/19 vs. 9/66, >10/50HPF 8/19 vs. 6/66) between the recurrent group and the non-recurrent group ($P<0.05$) were detected. Tumor bleeding, mature vessels and mitotic index were independent predictors of postoperative recurrence of gastric stromal tumors. The area under the ROC curve was 0.935. When the threshold value was assigned as 0.33, the sensitivity and specificity were 89.47% and 86.36%, respectively. **Conclusion:** CT signs combined with preoperative pathology has a certain value in the prediction of postoperative recurrence of gastric stromal tumor.

【Key words】 Gastrointestinal neoplasms; Tomography, X-ray computed; Pathology; Recurrence

作者单位:529030 广东,江门市中心医院放射科(黄列彬、龙晚生、陈钦贤、薛慧敏、黄文斯、周涛、兰勇);病理科(李青)
 作者简介:黄列彬(1987-),男,广西岑溪人,硕士,主治医师,主要从事腹部影像诊断工作。
 通信作者:龙晚生, E-mail: jmlws2@163.com

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是胃肠道最常见间叶源性肿瘤,可发生于胃肠道任何地方,最常见于胃(约60%)^[1,2]。GISTs具有恶性潜能且术后复发率较高,术前或术后酪氨酸激酶抑制剂分子靶向治疗(如伊马替尼)为近年研究热点,研究显示术后伊马替尼治疗可延长患者无瘤生存期^[3]。目前主要依据危险度分级标准来筛选术后化疗患者,该分级标准据肿瘤大小、有丝分裂指数及肿瘤部位将GISTs分为极低危险度、低危险度、中危险度及高危险度4个级别^[4]。然而该危险度分级标准评估GISTs预后准确性较低^[5]。现有研究同时结合影像和病理来预测GISTs预后研究较少,本研究旨在探讨结合CT征象及病理预测胃间质瘤术后复发可行性,以期为个体化治疗提供依据。

材料与方 法

1. 研究对象

回顾性分析2010年4月—2016年12月本院经手术病理证实为胃间质瘤的病例资料。纳入标准:有完整的术前腹部增强CT图像;病理资料齐全;完全切除(R0);有术后定期随访资料;随访时间不少于两年。病例排除标准:除胃间质瘤外,亦患有其他恶性肿瘤者。

按上述标准,最终共纳入85例胃癌患者,男41例,女44例(表1)。

2. 检查方法

患者检查前禁食6~8h,并在检查前15min内喝等渗甘露醇溶液600~1000mL以扩张胃腔。所有病

表1 复发组及未复发组患者信息

患者信息	复发组 (n=19)	未复发组 (n=66)	$\chi^2/t/U$	P
性别			0.914	0.339
男	11	30		
女	8	36		
年龄(岁)	54.32±13.12	59.03±11.65	1.511	0.134
肿瘤部位			0.045	0.997
胃底	9	32		
胃大弯	3	10		
胃小弯	5	18		
胃窦	2	6		
肿瘤形状			27.036	<0.001
类圆形	4	52		
分叶状	15	11		
不规则	0	3		
生长方式			6.966	0.031
腔内型	8	49		
腔外型	8	13		
腔内外型	3	4		
坏死囊变			10.286	0.001
有	18	36		
无	1	30		
肿瘤内出血			11.518	0.001
有	10	10		
无	9	56		
钙化			0.008	0.928
有	3	11		
无	16	55		
表面溃疡			13.944	<0.001
有	13	15		
无	6	51		
肿瘤内成熟血管			7.473	0.006
有	8	9		
无	11	57		
肿瘤最大径(cm)	8.71±3.69	4.92±3.52	975.50	<0.001
CT强化值(HU)	39.58±17.33	36.00±18.18	995.00	0.506
Ki67(%)	22.68±20.46	7.47±7.77	690.00	<0.001
有丝分裂指数(个/50 high power fields,HPF)			15.796	<0.001
<5	6	51		
6~10	5	9		
>10	8	6		

注:年龄用独立样本t检验,肿瘤最大径、CT强化值、Ki67采用Mann-Whitney U检验,其他均用卡方检验

例均采用东芝 Aquilion One-64 CT 进行扫描,扫描参数:管电压 120 kV,管电流自动,准直宽度 64×0.625 mm,螺距 0.7,距阵 512×512 ,层厚 3 mm,层间隔 3 mm,重建层厚 3 mm。先行平扫,后采用高压注射器注射对比剂碘普罗胺(1.5 mL/kg , $3.0 \sim 3.5 \text{ mL/s}$,拜耳先灵),分别于注射对比剂 30 s 及 60 s 时扫描动脉期及静脉期。

3. 病理评估

所有病理切片均由同一位具有丰富胃肠道间质瘤诊断经验病理医生进行诊断,本研究分析的病理指标主要有 Ki-67,有丝分裂指数及肿瘤内出血,其中肿瘤内出血通过结合大体标本及 HE 染色切片综合判断。

4. 影像评估及判断标准

由两位腹部影像诊断方向医生对患者 CT 图像进行评估,意见不一致时通过协商讨论解决分歧,主要评估指标如表 1,判断标准:①生长方式:向胃腔内生为腔内型,向胃腔外生长为腔外型,同时向腔内外型生长为腔内外型。②坏死囊变:平扫呈较低密度,增强扫描未见强化。③表面溃疡:表现为肿瘤胃腔侧表面局部缺损,呈溃疡样改变。④肿瘤内成熟血管:增强扫描时肿瘤内部连续的、血管样强化影。

5. 术后随访及终点事件

本研究终点事件为术后复发。由于 GISTs 复发大多数发生在术后两年内^[3],本研究除两年内复发病例外其余病例随访时间均大于两年。随访手段主要为 CT 检查,前两年每 3~6 个月复查 1 次,2 年后 6~12 个月复查 1 次。

6. 统计学分析

所有数据均用 SPSS 19.0 软件包进行分析,ROC 曲线利用 Medcalc 软件完成。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,当符合正态分布且方差齐时,两组间比较用独立样本 t 检验,不符合上述条件则采用 Mann-Whitney U 检验。用卡方检验对定性资料进行分析。用 Logistic 回归分析(向后步进:似然比)筛选胃间质瘤术后复发独立预测因子并构建预测模型。采用受试者操作特征(ROC)曲线评估预测模型的价值。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

结果

1. 复发组及未复发组患者基本信息

本研究最终共纳入 85 例胃间质瘤患者,未复发组 66 例,复发组 19 例,其中单纯原位复发 3 例,原位复发合并肝、肺及淋巴结转移 5 例,肝及淋巴结转移 11 例(表 1,图 1、2)。单因素分析显示两组肿瘤形状、生长方式、坏死囊变、肿瘤出血、表面溃疡、肿瘤内成熟血管、肿瘤最大径、Ki-67、有丝分裂指数等参数差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 预测胃间质瘤术后复发相关因素多因素 Logistic 回归分析

以是否发生复发为因变量,以单因素分析有统计学意义肿瘤形状、生长方式、坏死囊变、肿瘤出血、表面溃疡、肿瘤内成熟血管、肿瘤最大径、Ki-67、有丝分裂指数为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析(Backward 法),结果示 3 个因素(肿瘤出血、肿瘤内成

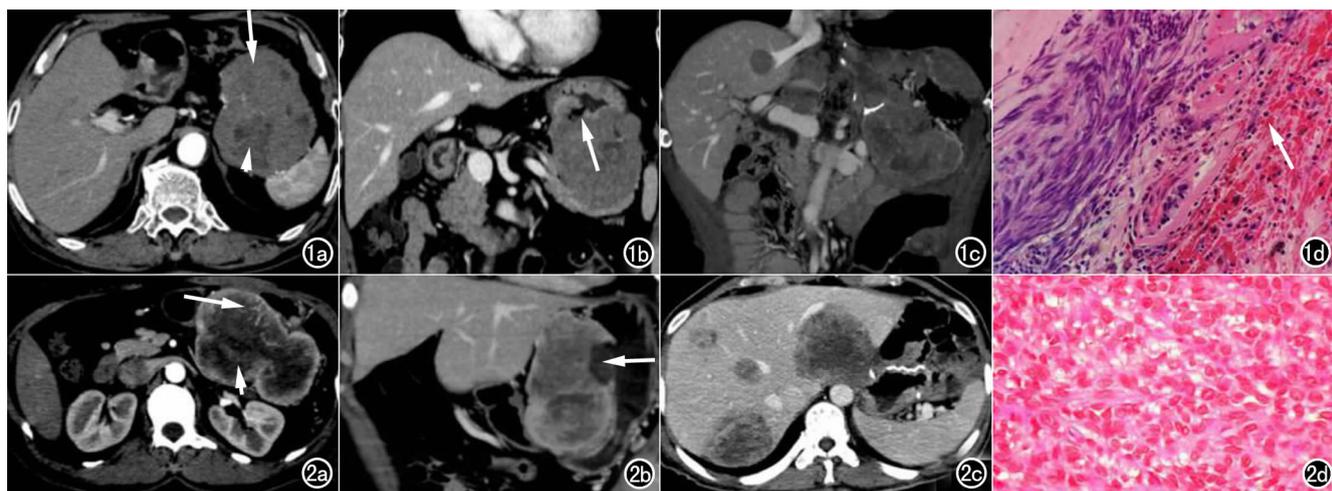


图 1 男,75 岁,胃大弯间质瘤。a) 术前轴面增强 CT 图像示肿瘤分叶状,其内见血管样强化(箭)及囊变坏死(箭头); b) 术前冠状面增强图像见肿瘤位于胃大弯,肿瘤胃腔侧表面溃疡形成(箭); c) 术后 13 个月复查,术区、腹膜后及肝内见复发病灶; d) 肿瘤内局部见出血(箭,HE $\times 400$)。图 2 女,53 岁,胃小弯侧间质瘤。a) 术前轴面增强 CT 图像示肿瘤分叶状,内见较多粗大成熟血管(箭)及广泛囊变坏死(箭头); b) 术前冠状面增强图像见肿瘤位于胃小弯,肿瘤胃腔侧见表面溃疡形成(箭); c) 术后 6 个月复查,肝内见转移灶; d) 见肿瘤细胞核分裂象明显(HE $\times 400$)。

熟血管、有丝分裂指数)进入预测模型(表2)。

表2 多因素 logistic 回归分析及预测模型的建立

常量及变量	β	Odds Ratio (95% CI)	P
常量	-4.703		<0.001
肿瘤出血	1.847	6.338 (1.655~24.270)	0.007
肿瘤内成熟血管	1.997	7.370 (1.706~31.846)	0.007
有丝分裂指数	1.371	3.940 (1.765~8.794)	0.001

注: β 回归系数;Odds Ratio 优势比;CI 置信区间

3. 预测模型 ROC 分析

预测模型 ROC 分析结果显示 AUC(95% CI) 为 0.935 (0.860~0.977), 阈值 0.3254 时敏感度为 89.47%, 特异度 86.36%(图3)。

讨论

GISTs 是胃肠道常见肿瘤, 具有恶性潜能且复发率较高, 如何降低其复发率及改善预后一直是治疗的难点。近年研究表明酪氨酸激酶抑制剂分子靶向治疗对延长 GISTs 患者无瘤生存期及提高患者生存率有重要作用^[3,6,7]。准确评估术后复发风险对筛选术后化疗患者有重要影响, 是精准个体化治疗关键。

目前常用危险度分级方案来筛选 GISTs 术后接受伊马替尼治疗的患者。极低危险度及低危险度的 GISTs 一般通过手术即可治愈, 中高危险度的患者则一般可从伊马替尼治疗中获益。然而该分级方案在预测 GISTs 预后方面的准确性较低^[8]。近年来, 预测 GISTs 术后复发及预后研究逐渐增多。YIN 等^[5] 研究显示过度表达 CD55 蛋白的胃间质瘤患者预后更差, 有丝分裂指数、Ki-67 指数、CD55 表达状态是预测胃间质瘤总体生存率独立预测因子。Joensuu 等^[8] 研究显示肿瘤体积大, 有丝分裂指数高, 肿瘤破裂和男性是 GISTs 的不良预后因素, 预测复发模型 AUC = 0.88。Pih 等^[9] 研究显示肿瘤出血、坏死及年龄 > 60 岁与总体生存率相关。本研究显示有丝分裂指数为胃间质瘤术后复发独立预测因子, 这与上述文献报道结果相仿, 这因有丝分裂指数与肿瘤增殖活性相关^[10], 有丝分裂指数越高肿瘤生物学行为更具侵略性, 恶性程度越高, 更易发生复发转移。

CT 作为 GISTs 术前评估及术后随访的重要检查手段, 近年亦有学者用来评估 GIST。陈媛慧等^[11] 显示高危险度的胃底间质瘤溃疡及坏死发生率较高。徐杰等^[12] 研究发现基于增强 CT 直方图分析可用于预测胃间质瘤分级诊断及良恶性鉴别。彭振鹏等^[13] 研究显示生长方式、形态、最大径、坏死形式、边界、周围侵犯、溃疡形成及肝转移等征象可影响患者术后生存

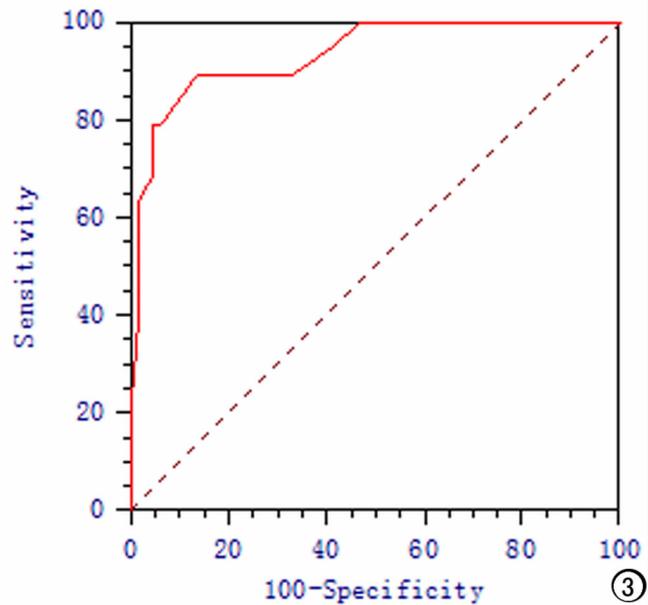


图3 胃间质瘤术后复发预测模型 ROC 曲线

率。本研究结果显示肿瘤形状、生长方式、坏死囊变、表面溃疡、肿瘤内成熟血管、肿瘤最大径等征象均与预后相关, 其中肿瘤内成熟血管为预测胃间质瘤术后复发独立预测因子。肿瘤内成熟血管这一征象在既往研究尚未见提及, 经进一步分析本研究出现肿瘤内成熟血管病例发现大部分均是高危险度且有丝分裂指数 > 5 个/HPF, 据此推测胃间质瘤内出现成熟血管或与肿瘤恶性程度相关, 提示预后较差。

LIU 等^[14] 研究表明 GISTs 引起消化道出血患者术后更易发生复发, 是评估预后独立预测因子。该研究认为肿瘤生长会影响消化道黏膜导致局部黏膜血供改变, 进而细胞坏死导致屏障损伤, 再加上消化液影响最终可导致肿瘤表面溃疡性出血。另一种出血可能是由于肿瘤侵犯和侵蚀黏膜下血管而引起的血管破裂。不管是哪种形式出血均可导致肿瘤细胞播散进而影响预后。本研究结果表明肿瘤内出血是胃间质瘤术后复发独立预测因子, 这与文献报道相仿, 推测当肿瘤内出血时肿瘤细胞沿破裂血管发生扩散, 进而影响预后。

本研究存在不足之处: 本研究为回顾性研究, 临床数据倚赖难以完全避免; 病例数相对较少, 模型预测效能有可能被放大。

综上所述, 肿瘤出血, 肿瘤内成熟血管及有丝分裂指数为胃 GIST 术后复发独立预测因子, CT 征象结合病理对评估胃间质瘤术后复发有一定价值。

参考文献:

- [1] Tran T, Davila JA, EL-serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(1): 162-168.
- [2] Nilsson B, Bümning P, Meis-kindblom JM, et al. Gastrointestinal

- stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden[J]. *Cancer*, 2005, 103(4):821-829.
- [3] Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN task force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(2): S1-S44.
- [4] Alessandrino F, Tirumani SH, Jagannathan JP, et al. Imaging surveillance of gastrointestinal stromal tumour: current recommendation by National Comprehensive Cancer Network and European Society of Medical Oncology-European Reference Network for rare adult solid cancers[J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(10):746-755.
- [5] Yin X, Shen C, Yin Y, et al. Overexpression of CD55 correlates with tumor progression and poor prognosis in gastric stromal tumors[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2019, 12:4703-4712.
- [6] Akahoshi K, Oya M, Koga T, et al. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor[J]. *World journal of Gastroenterology*, 2018, 24(26):2806-2817.
- [7] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(12):1265-1272.
- [8] Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki K, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts[J]. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(3): 265-274.
- [9] Pih GY, Jeon SJ, Ahn JY, et al. Clinical outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric gastrointestinal stromal tumor[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(3):696-706.
- [10] Mazzei MA, Cioffi Squitieri N, Vindigni C, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a proposal of a "CT-based predictive model of Miettinen index" in predicting the risk of malignancy[J]. *Abdom Radiol*, 2020, 45(10):2989-2996.
- [11] 陈媛慧, 张进华, 胡道予, 等. 胃底间质瘤增强 MSCT 影像特征分析[J]. *放射学实践*, 2020, 35(11):1458-1463.
- [12] 徐杰, 李海歌, 朱建国, 等. 基于增强 CT 直方图分析在胃间质瘤的分级诊断及良恶性鉴别中的初步研究[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(11):2105-2109.
- [13] 彭振鹏, 孙灿辉, 罗宴吉, 等. 胃间质瘤的 CT 表现及其对预后评估的价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(3):230-233.
- [14] Liu Q, Li Y, Dong M, et al. Gastrointestinal bleeding is an independent risk factor for poor prognosis in GIST patients[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:7152406.

(收稿日期:2020-10-13 修回日期:2021-01-12)

欢迎订阅 2021 年《放射学实践》

《放射学实践》是由国家教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,与德国合办的全国性影像学学术期刊,创刊至今已 36 周年。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。《放射学实践》杂志再次入选 2020 年版北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。

本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向,关注国内外影像医学的新进展、新动态,全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果,受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为中国科学引文数据库(CSCD)核心库来源期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、中国科技核心期刊、中国高质量科技期刊分级目录临床医学领域医学影像学期刊,并在中国学术期刊分区中位列 Q1 区。

主要栏目:论著、继续教育园地、专家荐稿、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、传染病影像学、影像技术学、外刊摘要、学术动态、请您诊断、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊,每册 25 元,全年定价 300 元。

国内统一刊号:ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号:38-122

电话:(027)69378385

E-mail:fsxsjzz@163.com 网址:http://www.fsxsj.net

编辑部地址:430199 武汉市蔡甸区中法新城同济医院专家社区别墅 C 栋