

论 著

术前应用Philips CT成像特征预测胃肠道间质瘤高ki-67增殖指数的研究*

贾 浩¹ 范志刚² 朱 彬¹
崔创撑^{3,*}

1.三二〇一医院影像科(陕西 汉中 723000)

2.三二〇一医院肿瘤内科(陕西 汉中 723000)

3.西安市第九医院放射医学科
(陕西 西安 710051)

【摘要】目的 探讨术前Philips CT成像特征在预测胃肠道间质瘤(GIST)高Ki-67增殖指数中的应用价值。方法 纳入2019年1月至2022年12月经本院收治GIST患者112例,采集术后病灶组织免疫组化法测定Ki-67增殖指数的表达,按Ki-67增殖指数表达水平分为高Ki-67组及低Ki-67组,收集患者术前CT平扫及3期动态增强检查特征,行单因素及Logistic回归模型多因素明确影响GIST患者高Ki-67增殖指数独立性危险术前CT特征,且经受试者工作曲线(ROC)评估单一及联合术前CT特征预测GIST患者高Ki-67增殖指数诊断价值。结果 除性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤轮廓、生长方式、钙化、病灶表面溃疡、转移外,两组肿瘤大小、肿瘤边界、囊变或坏死、肿瘤增粗血管、强化方式及强化程度比较,差异有统计学意义($P<0.05$);经Logistic回归模型多因素分析结果显示:影响GIST患者高Ki-67增殖指数独立性危险术前CT特征包括肿瘤大小($>5\text{cm}$)、肿瘤边界(不清晰)及强化程度(轻度);经ROC结果显示:联合模型预测GIST患者高Ki-67增殖指数诊断价值最高,AUC值为0.874,灵敏度、特异度依次为85.00%、79.17%。结论 术前CT特征中肿瘤大小($>5\text{cm}$)、肿瘤边界(不清晰)及强化程度(轻度)与GIST患者Ki-67增殖指数高表达有密切关联,通过构建联合模型有助于早期识别Ki-67增殖指数高表达GIST患者,可为后续临床治疗方案制定提供关键信息。

【关键词】胃肠道间质瘤; CT特征; Ki-67

【中图分类号】R735.2; R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省重点研发计划项目
(2021SF-044)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.041

Application Value of Preoperative CT Features in Predicting High Ki-67 Proliferation Index of Gastrointestinal Stromal Tumors*

JIA Hao¹, FAN Zhi-gang², ZHU Bin¹, CUI Chuang-cheng^{3,*}

1.Department of Imaging, 3201 Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi Province, China

2.Department of Medical oncology, 3201 Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi Province, China

3.Department of Radiology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an 710051, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the application value of preoperative Philips CT features in predicting high Ki-67 proliferation index of gastrointestinal stromal tumor (GIST). **Methods** 112 GIST patients admitted to our hospital from January 2019 to December 2022 were included. The lesion tissues were collected after surgery for immunohistochemical assay to determine the expression of Ki-67 proliferating index. The patients were divided into high Ki-67 group and low Ki-67 group according to the expression level of Ki-67 proliferating index. Single factor and Logistic regression model were used to determine the independent risk of preoperative CT features affecting high Ki-67 proliferation index in GIST patients, and the diagnostic value of single and combined preoperative CT features in predicting high Ki-67 proliferation index in GIST patients was evaluated by receiver operating curve (ROC). **Results** In addition to gender, age, tumor location, tumor profile, growth pattern, calcification, lesion surface ulcer and metastasis, there were statistically significant differences in tumor size, tumor boundary, cystic degeneration or necrosis, tumor thickened vessels, enhancement pattern and enhancement degree between the two groups ($P<0.05$). Multivariate analysis of Logistic regression model showed that preoperative CT features affecting the independent risk of high Ki-67 proliferation index in GIST patients included tumor size ($>5\text{cm}$), tumor boundary (unclear) and degree of enhancement (mild). The ROC results showed that the combined model had the highest diagnostic value in predicting the high Ki-67 proliferation index in GIST patients, and the AUC value was 0.874. The sensitivity and specificity were 85.00% and 79.17%. **Conclusion** The preoperative CT features of tumor size ($>5\text{cm}$), tumor boundary (unclear) and enhancement degree (mild) are closely related to the high expression of Ki-67 proliferation index in GIST patients. The establishment of a combined model is helpful for early identification of GIST patients with high expression of Ki-67 proliferation index, which can provide key information for the formulation of subsequent clinical treatment plans.

Keywords: Gastrointestinal Stromal Tumor; CT Features; Ki-67

胃肠道间质瘤(GIST)为胃肠道常见软组织肉瘤,发生率约占胃肠肿瘤的1~2%,可于胃肠道任何部位发病,多见于胃部(55~60%)及小肠(30%),少见十二指肠(4~5%)、直肠(2~4%)等^[1]。因GIST属侵袭性肿瘤,且具有多向分化潜能,在生物学上有向恶性发展的倾向,被视为潜在恶性肿瘤,相关研究指出GIST患者中10~30%具有恶性临床表现,且恶性临床表现与高有丝分裂指数密切相关^[2]。作为仅存于增殖细胞核中的核蛋白——Ki-67,于细胞增殖的G1、S、G2和M期均有表达,其增殖指数高低可较为准确反映肿瘤恶性潜能的发展及复发风险^[3]。已有充足证据证实Ki-67可作为GIST患者可靠预后指标,用于患者术后复发及生存率评估价值较高^[4]。但该指标需收集患者病灶组织应用免疫组化法进行测定,难以于早期及时评估GIST生物学行为。而CT作为GIST术前常用检查方法,既往研究已证实术前CT特征与GIST患者危险分级具有较强相关性,但是通过术前CT特征预测GIST患者术后复发风险所涉研究鲜少^[5]。兹本文旨在探讨术前CT特征在预测GIST患者高Ki-67增殖指数中的应用价值,以期GIST患者后续个体化治疗提供关键参考。作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2019年1月至2022年12月经本院收治GIST患者112例。

纳入标准:符合《中国胃肠间质瘤内镜下诊治专家共识》^[6]中相关标准,均接受外科手术切除病灶,且术后病理证实为原发性GIST;术前未进行放化疗治疗;患者及家属知情同意。排除标准:伴发其他恶性肿瘤;切缘阳性;对比剂过敏;临床资料缺失。本研究获经医院伦理委员会审查。

1.2 分组依据 采集术后病灶组织用浓度分数10%福尔马林固定后送至本院病理科,经常规HE染色后应用免疫组化法测定Ki-67增殖指数的表达,参考文献标准^[7],以5%为临界值, $>5\%$ 归入高Ki-67组($n=40$ 例), $\leq 5\%$ 归入低Ki-67组($n=72$ 例)。

1.3 方法

1.3.1 CT平扫及3期动态增强检查 检查前禁食8h,扫描前口服500~1000mL温开水。取患者仰卧位,头先进,听从医师指示规范屏气、呼吸。采用 Philips Brilliance 64排

【第一作者】贾 浩,男,住院医师,主要研究方向:心胸血管疾病方向、CT。E-mail: ooh0305@163.com

【通讯作者】崔创撑,男,副主任医师,主要研究方向:放射科。E-mail: 151781948@qq.com

CT(荷兰Philips公司)自膈顶向耻骨联合上缘, 先行CT平扫, 参数设置: 管电压120kV, 管电流145~200mA, 层距5mm, 层厚2~5mm, 视野30~50cm, 矩阵512×512。后行动态增强扫描: 于患者肘部正中静脉应用高压注射器团注100mL欧乃派克[国药准字: H20160023, 厂商: GE Healthcare Ireland], 控制速率2.5~3ml/s, 于动脉期(25~30s)、门静脉期(65~70s)及延迟期(180~300s)采集图像。

1.3.2 图像评估 采集图像均传输至影像归档和通信系统(PCAS), 由两名具有丰富经验影像医师(工作年限分别为12年、15年)经盲法分析图像, 记录CT特征。若意见不一致, 则会同第3方讨论统一意见。

1.4 观察指标 收集两组人口学信息, 包括性别(男/女)、年龄(≥60岁、<60岁)等, 并记录CT特征, 包括肿瘤位置(胃部、肠部、胃肠外)、肿瘤大小^[8](>5cm、≤5cm)、肿瘤边界(清晰、不清晰)、肿瘤轮廓(规则、不规则)、生长方式(腔内型、腔外型、混合型)、钙化(以骨窗为准判定, 分有/无)、囊变或坏死(对比肿瘤实质呈低密度, 且增强扫描未见明显强化, 分有/无)、肿瘤增粗血管(有/无)、病灶表面溃疡(有/无)、强化方式(均匀、不均匀)、强化程度(基于文献^[9], 选择同一层面实质, 以强化后最高CT值与平扫期CT差值评定, 轻度(≤20HU)、中/高度(>20HU))、转移(即有无腹膜、脏器或淋巴结转移, 分有/无)。

表1 两组人口学信息、术前CT特征单因素分析

因素		低Ki-67组 (n=72例)	高Ki-67组 (n=40例)	χ^2	P
性别(例)	男	36(50.00)	25(62.50)	1.620	0.203
	女	36(50.00)	15(37.50)		
年龄(例)	≥60岁	48(66.67)	32(80.00)	2.240	0.134
	<60岁	24(33.33)	8(20.00)		
肿瘤位置(例)	胃部	50(69.44)	27(67.50)	0.711	0.701
	肠部	16(22.22)	11(27.50)		
	胃肠外	6(8.33)	2(5.00)		
肿瘤大小(例)	>5cm	40(55.56)	33(82.50)	8.225	0.004
	≤5cm	32(44.44)	7(17.50)		
肿瘤边界(例)	清晰	45(62.50)	12(30.00)	10.868	0.001
	不清晰	27(37.50)	28(70.00)		
肿瘤轮廓(例)	规则	50(69.44)	22(55.00)	2.337	0.126
	不规则	22(30.56)	18(45.00)		
生长方式(例)	腔内型	30(41.67)	15(37.50)	0.561	0.756
	腔外型	20(27.78)	10(25.00)		
	混合型	22(30.56)	15(37.50)		
钙化(例)	有	14(19.44)	10(25.00)	0.471	0.492
	无	58(80.56)	30(75.00)		
囊变或坏死(例)	有	38(52.78)	31(77.50)	6.645	0.010
	无	34(47.22)	9(22.50)		
肿瘤增粗血管(例)	有	30(41.67)	25(62.50)	4.466	0.035
	无	42(58.33)	15(37.50)		
病灶表面溃疡(例)	有	14(19.44)	14(35.00)	3.319	0.069
	无	58(80.56)	26(65.00)		
强化方式(例)	均匀	24(33.33)	5(12.50)	5.816	0.016
	不均匀	48(66.67)	35(87.50)		
强化程度(例)	轻度	18(25.00)	22(55.00)	10.080	0.001
	中/重度	54(75.00)	18(45.00)		
转移(例)	有	3(4.17)	4(10.00)	1.493	0.222
	无	69(95.83)	36(90.00)		

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0软件作统计处理, 计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, 行t检验, 计数资料以“%”表示, 行 χ^2 检验, 行单因素及Logistic回归模型多因素明确影响GIST患者高Ki-67增殖指数独立性危险术前CT特征, 且经受试者工作曲线(ROC)评估单一及联合术前CT特征预测GIST患者高Ki-67增殖指数诊断价值, 若 $P<0.05$, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人口学信息、术前CT特征单因素分析 除性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤轮廓、生长方式、钙化、病灶表面溃疡、转移外, 两组肿瘤大小、肿瘤边界、囊变或坏死、肿瘤增粗血管、强化方式及强化程度比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 具体见表1。

2.2 两组术前CT特征Logistic回归模型多因素分析 经Logistic回归模型多因素分析结果显示: 影响GIST患者高Ki-67增殖指数独立性危险术前CT特征包括肿瘤大小(>5cm)、肿瘤边界(不清晰)及强化程度(轻度), 见表2。

2.3 术前CT特征单一及联合预测GIST患者高Ki-67增殖指数ROC结果 经公式 $Logit(P1) \approx -2.318 + 0.959 \times \text{肿瘤大小} + 1.113 \times \text{肿瘤边界} + 1.130 \times \text{强化程度}$ 构建联合模型, 经ROC结果显示: 联合模型预测GIST患者高Ki-67增殖指数诊断价值最高, AUC值为0.874, 灵敏度、特异度依次为85.00%、79.17%, 见表3、图1。

表2 两组术前CT特征Logistic回归模型多因素分析

特征	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
常量	-2.318	0.335	8.912	0.004	—
肿瘤大小(>5cm)	0.959	0.454	4.462	0.035	2.609(1.072~6.354)
肿瘤边界(不清晰)	1.113	0.452	6.067	0.014	3.043(1.255~7.377)
囊变或坏死(有)	0.896	0.463	3.739	0.053	2.450(0.988~6.076)
肿瘤增粗血管(有)	0.607	0.424	2.053	0.152	1.835(0.800~4.210)
强化方式(不均匀)	1.013	0.557	3.302	0.069	2.753(0.923~8.209)
强化程度(轻度)	1.130	0.493	5.261	0.022	3.097(1.179~8.136)

表3 术前CT特征单一及联合预测GIST患者高Ki-67增殖指数ROC结果

特征	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度	特异度
肿瘤大小	0.810	0.044	0.000	5.95cm	72.50(29/40)	77.78(56/72)
肿瘤边界	0.663	0.054	0.004	/	70.00(28/40)	62.50(45/72)
强化程度	0.722	0.052	0.000	28.10HU	87.50(35/40)	54.17(39/72)
联合	0.874	0.036	0.000	/	85.00(34/40)	79.17(57/72)

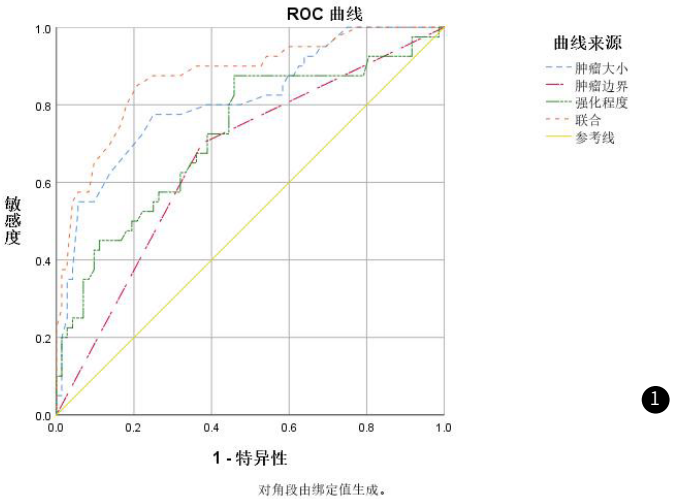


图1 术前CT特征单一及联合预测GIST患者高Ki-67增殖指数ROC结果

3 讨论

GIST主要起源于胃肠道Caial间质细胞,以酪氨酸激酶受体(C-kit)过表达为主要发病特征^[10]。病理组织学为GIST诊断金标准,但该方法属有创检查,且存在出血、破溃情形增加肿瘤播散风险;创伤相对较小的细针穿刺活检因采集病灶组织小,正确诊断难度系数较高,部分患者需反复进行穿刺,可增加患者痛苦,故临床应用均有所限制。随近些年来影像技术发展,凭借扫描范围广、用时短且图像质量高等优势的CT技术已逐步用于GIST检查中,由美国国立卫生研究院亦推荐CT作为GIST诊断、疗效及复发/转移评估的常规检查方法^[11]。且有研究证实肿瘤形态学特征可一定程度反映肿瘤生物学特性,故通过术前CT特征与GIST生物学特性联系起来,进而对GIST术后复发风险(或恶性潜能)进行早期识别,更有助于改善患者预后,研究意义巨大。

因GIST术后复发风险(或恶性潜能)与肿瘤组织增殖关系密切^[12],Ki-67作为近几十年来应用广泛的肿瘤细胞增殖标志物,由Wang等^[13]一项回顾性研究证实Ki-67增殖指数(以5%为临界值)用于术前有丝分裂率预测及GIST风险分层切实可行。但关于GIST术后复发风险Ki-67增殖指数临界值尚未统一口径,2.50%~10.0%均有应用^[14-15],本文基于《中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识病理解读》^[16]意见确定Ki-67增殖指数临界值为5%。而具体哪些术前CT特征可影响Ki-67增殖指数表达尚不明确,Guller等^[17]研究认为GIST发生部位恶性程度存在差异,因肠部GIST生物学特性倾向于向腔外跨壁生长,较胃部GIST更易出现形态不规则或分叶状改变,故肠道GIST恶性程度可能更高。由王剑屏等^[18]研究证实肿瘤位置、肿瘤大小、合并溃疡、囊变或坏死及转移等可影响Ki-67增殖指数表达,但该文未作多因素分析用以明确各术前CT特征对GIST患者Ki-67增殖指数的独立性影响。此外,陈允志等^[19]研究指出强化方式不均匀、强化程度轻度GIST患者Ki-67增殖指数表达呈高水平。由本文结果显示:术前CT特征中肿瘤大小(>5cm)、肿瘤边界(不清晰)及强化程度(轻度)均为GIST患者高Ki-67增殖指数高表达独立性风险因素。具体分析:(1)肿瘤大小:因肿瘤直径是GIST患者术后复发公认独立性风险因素,若肿瘤直径越大,提示肿瘤组织细胞分裂、增殖速度加快,恶性风险越高,故Ki-67增殖指数呈表达^[20];(2)肿瘤边界(不清晰):通常来说,GIST患者多呈腔内生长(60.6%),随肿瘤组织过度分裂、增殖,可逐步浸润周围组织,并向腔外生长表现为腔外型或混合型,由此可导致肿瘤边界越不清晰^[21-22];(3)强化程度(轻度):受较大肿瘤组织、合并囊变或坏死等术前CT特征综合影响,可导致强化后平均微小血管密度较低,进而多形成轻度强化。这与Li等^[23-24]研究证实肿瘤大小、溃疡存在是GIST患者Ki-67增殖指数高表达(>5%)独立性风险因素类似,但在溃疡存在这一术前CT特征有一定出入,该文解释溃疡形成原因是因GIST恶性程度高,可增加周围侵袭能力,进而浸润周围黏膜层、脂肪间隙引发溃疡。而本文认为溃疡、囊变或坏死等术前CT特征均可在后续强化上有综合体现,进而发挥主要影响。由杨采薇等^[25]可支持本文观点。此外,存在转移通常预示GIST患者预后不佳,但因GIST患者较少出现转移,例数较少,本文虽证实高Ki-67组GIST患者转移发生率稍高于低Ki-67组,但例数较少,故分析均未体现统计学差异,有待扩大样本量作进一步分析。此外,本文还根据Logistic回归模型多因素分析结果构建联合模型,由结果显示:联合模型预测GIST患者Ki-67增殖指数高表达具有较高诊断效能(AUC值为0.874),提示结合关键性术前CT特征综合评估可及早识别GIST术后复发高风险患者。但本文有以下局限:(1)术前CT特征判定具有一定主观性偏倚,可能造成研究结论有一定偏倚;(2)纳入对象例数较少,仅112例,亦可造成结论有失偏颇。

综上所述,术前CT特征中肿瘤大小(>5cm)、肿瘤边界(不清晰)及强化程度(轻度)与GIST患者Ki-67增殖指数高表达有密切关联,通过构建联合模型有助于早期识别Ki-67增殖指数高表达GIST患者,可为后续临床治疗方案制定提供关键信息。

参考文献

- [1]Kadado KJ,Abernathy OL,Salyers WJ,et al.Gastrointestinal stromal tumor and Ki-67 as a prognostic indicator[J].Cureus,2022,14(1):e20868.
- [2]Akahoshi K,Oya M,Koga T,et al.Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor[J].World J Gastroenterol,2018,24(26):2806-2817.
- [3]Menon SS,Guruvayoorappan C,Sakthivel KM,et al.Ki-67 protein as a tumour proliferation marker[J].Clin Chim Acta,2019,491:39-45.
- [4]Kadado KJ,Abernathy OL,Salyers WJ,et al.Gastrointestinal stromal tumor and Ki-67 as a prognostic indicator[J].Cureus,2022,14(1):e20868.
- [5]Zhu MP,Ding QL,Xu JX,et al.Building contrast-enhanced CT-based models for preoperatively predicting malignant potential and Ki67 expression of small intestine gastrointestinal stromal tumors (GISTs)[J].Abdom Radiol (NY),2022,47(9):3161-3173.
- [6]中华医学会内镜学分会.中国胃肠间质瘤内镜下诊治专家共识[J].中华消化内镜杂志,2021,38(7):505-514.
- [7]孟美玲,房良,刁泽园,等.胃肠道间质瘤CT表现与Ki-67指数及危险分层相关性[J].青岛大学学报(医学版),2020,56(1):17-21.
- [8]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(2):696-706.
- [9]顾阳春,薛海桥.胃肠道间质瘤CT征象及临床病理学特征分析[J].肿瘤影像学,2022,31(3):290-295.
- [10]Akahoshi K,Oya M,Koga T,et al.Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor[J].World J Gastroenterol,2018,24(26):2806-2817.
- [11]黄婧颖,张渺娜,王新立,等.胃肠道间质瘤的多层螺旋CT表现与免疫组化分型的相关性[J].中国老年学杂志,2019,39(17):4194-4197.
- [12]Sun X,Kaufman PD.Ki-67:more than a proliferation marker[J].Chromosoma,2018,127(2):175-186.
- [13]Wang X,Abi-Raad R,Tang H,et al.Ki-67 index assessment on FNA specimens of gastrointestinal stromal tumor:correlation with mitotic rate and potential predictive value for risk stratification[J].Cancer Cytopathol,2022,130(12):974-982.
- [14]Liu X,Qiu H,Zhang P,et al.Ki-67 labeling index may be a promising indicator to identify "very high-risk" gastrointestinal stromal tumor:a multicenter retrospective study of 1022 patients[J].Hum Pathol,2018,74:17-24.
- [15]Pyo JS,Kang G,Sohn JH.Ki-67 labeling index can be used as a prognostic marker in gastrointestinal stromal tumor:a systematic review and meta-analysis[J].Int J Biol Markers,2016,31(2):e204-10.
- [16]中国胃肠道间质瘤病理共识意见专家组.中国胃肠道间质瘤诊断治疗专家共识(2017年版)病理解读[J].中华病理学杂志,2018,47(1):2-6.
- [17]Guller U,Tarantino I,Cerny T,et al.Revisiting a dogma:similar survival of patients with small bowel and gastric GIST.A population-based propensity score SEER analysis[J].Gastric Cancer,2017,20(1):49-60.
- [18]王剑屏,商建,刘岚,等.Ki-67标记指数评价胃肠道间质瘤危险度分级探讨[J].临床外科杂志,2019,27(5):383-387.
- [19]陈允志,李文武.MSCT影像特征对胃肠道间质瘤危险度的预测价值[J].中国辐射卫生,2021,30(4):496-500.
- [20]刘丹丹,段卡丹,李朝辉,等.胃肠道间质瘤术后复发转移危险因素及预测模型构建[J].安徽医药,2023,27(2):297-302.
- [21]张春来,张静,董秋杰,等.胃十二指肠异位胰腺与小于3cm胃肠道间质瘤的多排螺旋CT特征比较[J].解放军医学杂志,2022,47(9):908-914.
- [22]陈长波,马俊,兰小惠.胃肠道间质瘤CT诊断及与病理肿瘤恶性潜能相关性分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(6):156-158.
- [23]Li H,Ren G,Cai R,et al.A correlation research of Ki67 index,CT features,and risk stratification in gastrointestinal stromal tumor[J].Cancer Med,2018 Sep;7(9):4467-4474.
- [24]彭雪婷,杜文壮,邵景超,等.基于增强CT静脉期纹理分析与胃间质瘤危险度分级及ki-67表达水平的相关性研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(1):132-134.
- [25]杨采薇,刘曦娟,魏毅,等.CT影像学联合传统影像特征对胃肠道间质瘤Ki-67指数表达的预测价值[J].放射学实践,2022,37(9):1068-1073.

(收稿日期:2023-10-12)

(校对编辑:孙晓晴)