

CT 检查纹理分析对胃肠间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变的预测价值

沈健¹ 宋斌² 储海瑞¹ 顾晓丽³

¹浙江省湖州市中心医院 湖州师范学院附属中心医院放射科 313003; ²安徽省阜阳市人民医院放射科 236000; ³上海市光华中西医结合医院 上海中医药大学附属光华医院放射科 200052

通信作者:顾晓丽, Email: hu906@163.com

【摘要】 目的 探讨 CT 检查纹理分析对胃肠间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变的预测价值。方法 采用回顾性描述性研究方法。收集 2012 年 1 月至 2020 年 5 月国内 3 家医疗中心收治的 285 例(湖州市中心医院 93 例、安徽省阜阳市人民医院 92 例、上海市光华中西医结合医院 100 例)GIST 患者的临床病理资料;男 130 例,女 155 例;中位年龄为 62 岁,年龄范围为 25~82 岁。285 例患者中,190 例 c-KIT Exon 11 基因突变,设为突变组;95 例 c-KIT Exon 11 基因未突变,设为未突变组。患者术前均行 CT 检查。观察指标:(1)两组患者临床病理特征比较。(2)CT 检查纹理参数观察者一致性检验。(3)两组患者 CT 检查纹理参数比较。(4)临床病理参数与 CT 检查纹理参数的诊断效能。采用 ICC 分析检验纹理参数观察者的一致性(ICC>0.80 为观察者一致性良好),取 ICC>0.80 纹理参数的平均值,用于进一步分析。采用 Shapiro Wilk 检验计量资料的正态性,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P25, P75)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以绝对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。采用多因素 Logistic 回归(五折交叉验证)将差异有统计学意义的参数进行联合,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析评估参数对胃肠间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变的预测效能,其中 2012 年 1 月至 2018 年 1 月数据用于内部测试,2018 年 2 月至 2020 年 5 月数据用于外部验证。采用 Delong 检验比较曲线下面积(AUC)。**结果** (1)两组患者临床病理特征比较:突变组患者 CD34 表达水平(阴性、弱阳性、阳性、强阳性),CD117 例表达水平(阴性、弱阳性、阳性、强阳性)分别为 0、15、50、125 例和 5、15、55、115 例;未突变组上述指标分别为 5、55、5、30 例和 5、45、15、30 例;两组患者上述指标比较,差异均有统计学意义($Z=11.53, 12.32, P<0.05$)。(2)CT 检查纹理参数观察者一致性检验:CT 检查平扫纹理参数的中位值、标准差、集群突出、平均值、偏度、峰度、一致性、能量值、熵值、惯性、逆差距、Haralick 的 ICC 值分别为 0.77、0.79、0.75、0.83、0.89、0.85、0.83、0.81、0.85、0.87、0.82、0.84;动脉期分别为 0.79、0.71、0.74、0.83、0.81、0.86、0.87、0.80、0.84、0.82、0.83、0.81;静脉期分别为 0.74、0.72、0.70、0.88、0.81、0.84、0.89、0.82、0.83、0.84、0.86、0.88。(3)两组患者 CT 检查纹理参数比较:突变组患者 CT 检查平扫纹理参数偏度、逆差距,CT 检查动脉期纹理参数平均值、能量值,CT 检查静脉期纹理参数偏度、一致性、能量值、逆差距、Haralick 分别为 $0.78\pm 0.38, 4.22(3.18, 5.38), 5.51\pm 1.87, 0.013(0.007, 0.020), 0.66\pm 0.20, 4.40\pm 1.41, 0.004(0.001, 0.007), 0.23(0.15, 0.28), 0.24\pm 0.10$;未突变组患者上述指标分别为 $0.59\pm 0.25, 5.16(4.35, 6.10), 3.96\pm 1.04, 0.020(0.014, 0.027), 0.45\pm 0.12, 6.22\pm 2.09, 0.005(0.003, 0.008), 0.25(0.21, 0.28), 0.18\pm 0.06$;两组患者上述指标比较,差异均有统计学意义($t=-2.17, Z=-6.87, t=-4.03, Z=-11.43, t=-2.21, -3.92, Z=-2.06, -4.18, t=-3.02, P<0.05$)。(4)临床病理参数与 CT 检查纹理参数的诊断效能。内部测试数据集 ROC 分析结果显示:临床病理诊断参数中 CD34 及 CD117 表达水平的 AUC 分别为 0.75、0.71;临床病理参数联合 AUC 为 0.75;单项 CT 检查纹理参数 AUC 为 0.54~0.67;CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.79;临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.89。外部验证数据集 ROC 分析结果显示:临床病理诊断参数中 CD34 及 CD117 表达水平的 AUC 分别为 0.77、0.72;临床病理参数联合 AUC 为 0.78;单项 CT 检查纹理参数 AUC 为 0.51~0.73;CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.80;临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.88。DeLong 检验结果显示:临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 高于临床病理参数联合,差异有统计学意义($Z=2.13, P<0.05$)。临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 与 CT 检查纹理参数联合比较,差异无统计学意义($Z=1.66, P>0.05$)。

结论 CT 检查纹理分析可无创预测胃肠间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变状态,且将临床病理参数与 CT 检查纹理参数联合诊断的预测效能更优。

【关键词】 胃肠道间质肿瘤; CT 检查; 纹理分析; c-KIT Exon 11; 病理学检查

基金项目:浙江省医药卫生面上项目(2020KY303)

DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201114-00724

Predictive value of CT texture analysis for c-KIT Exon 11 gene mutation in gastrointestinal stromal tumors

Shen Jian¹, Song Bin², Chu Hairui¹, Gu Xiaoli³

¹Department of Radiology, Huzhou Central Hospital, Affiliated Hospital of Huzhou Normal University, Huzhou 313003, Zhejiang Province, China; ²Department of Radiology, Fu Yang People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui Province, China; ³Department of Radiology, Shanghai GuangHua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China

Corresponding author: Gu Xiaoli, Email: hu906@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of computed tomography (CT) texture analysis for c-KIT Exon 11 gene mutation in gastrointestinal stromal tumors (GIST). **Methods** The retrospective and descriptive study was conducted. The clinicopathological data of 285 GIST patients who were admitted to three domestic medical centers (93 cases in Huzhou Central Hospital, 92 cases in Fu Yang People's Hospital and 100 cases in Shanghai GuangHua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine) from January 2012 to May 2020 were collected. There were 130 males and 155 females, aged from 25 to 82 years, with a median age of 62 years. Of the 285 patients, 190 cases with mutated c-KIT Exon 11 gene and 95 with non-mutated c-KIT Exon 11 gene were allocated into mutation group and non-mutation group. All patients underwent preoperative CT examination. Observation indicators: (1) comparison of clinicopathological features between groups; (2) consistency check of CT texture parameters between observers; (3) comparison of CT texture parameters between groups; (4) diagnostic efficiency of clinicopathological parameters and CT texture parameters. The intraclass correlation coefficient (ICC) analysis was used for consistency check of CT texture parameters between observers, and ICC>0.80 was defined as good consistency between observers. The means of CT texture parameters with ICC>0.80 were used for further analysis. The Shapiro Wilk was used for normality test of measurement data. Measurement data with normal distribution were represented as $Mean \pm SD$, and comparison between groups was analyzed using the independent sample t test. Measurement data with skewed distribution were represented as $M (P25, P75)$, and comparison between groups was analyzed using the Mann-Whitney U test. Count data were described as absolute numbers, and comparison between groups was analyzed using the chi-square test. Comparison of ordinal data was analyzed using the Kruskal-Wallis rank sum test. The multiunivariate Logistic regression was used to combine parameters with significant differences, and the receiver operating characteristic curve was used to evaluate the predictive value of parameters for c-KIT Exon 11 gene mutation in GIST. Data from January 2012 to January 2018 were used for internal test, and data from February 2018 to May 2020 were used for external validation. The Delong test was used to compare areas under curve. **Results** (1) Comparison of clinicopathological features between groups: cases negative, weakly positive, positive, strongly positive for CD34 expression and cases negative, weakly positive, positive, strongly positive for CD117 expression were 0, 15, 50, 125 and 5, 15, 55, 115 for the mutation group, the above indicators were 5, 55, 5, 30 and 5, 45, 15, 30 for the non-mutation group, respectively. There were significant differences in the above indicators between the two groups ($Z=11.53, 12.32, P<0.05$). (2) Consistency check of CT texture parameters between observers: in plain CT, the ICC of texture parameters median value, standard deviation, cluster prominence, mean value, skewness, kurtosis, uniformity, energy, entropy, Inertia, inverse difference moment and Haralick were 0.77, 0.79, 0.75, 0.83, 0.89, 0.85, 0.83, 0.81, 0.85, 0.87, 0.82, 0.84; in arterial phase, the above indicators were 0.79, 0.71, 0.74, 0.83, 0.81, 0.86, 0.87, 0.80, 0.84, 0.82, 0.83, 0.81; in venous phase, the above indicators were 0.74, 0.72, 0.70, 0.88, 0.81, 0.84, 0.89, 0.82, 0.83, 0.84, 0.86, 0.88. (3) Comparison of CT texture parameters between groups: skewness and inverse difference moment in plain CT, mean value and energy in arterial phase, skewness, uniformity, energy, inverse difference moment and Haralick in venous phase of the mutation group were $0.78 \pm 0.38, 4.22(3.18, 5.38), 5.51 \pm 1.87, 0.013(0.007, 0.020), 0.66 \pm 0.20, 4.40 \pm 1.41, 0.004(0.001, 0.007), 0.23(0.15, 0.28), 0.24 \pm 0.10$, respectively, versus $0.59 \pm 0.25, 5.16(4.35, 6.10), 3.96 \pm 1.04, 0.020(0.014, 0.027), 0.45 \pm 0.12, 6.22 \pm 2.09, 0.005(0.003, 0.008), 0.25(0.21, 0.28), 0.18 \pm 0.06$ of the non-mutation group. There were significant differences in the above indicators between the two groups ($t=-2.17, Z=-6.87, t=-4.03, Z=-11.43, t=-2.21, -3.92, Z=-2.06, -4.18, t=-3.02, P<0.05$). (4) Diagnostic efficiency of clinicopathological parameters and CT texture parameters: ROC analysis of internal test data showed that CD34 and CD117 had AUC of 0.75 and 0.71, combined clinicopathological parameters had AUC of 0.75, single CT texture parameters had AUC of 0.54-0.67, combined

CT texture parameters had AUC of 0.79, clinicopathological parameters combined with CT texture parameters had AUC of 0.89. ROC analysis of external test data showed that CD34 and CD117 had AUC of 0.77 and 0.72, combined clinicopathological parameters had AUC of 0.78, single CT texture examination had AUC of 0.51–0.73, combined CT texture parameters had AUC of 0.80, clinicopathological parameters combined with CT texture parameters had AUC of 0.88. Delong test showed that the combination of clinicopathological parameters and CT texture parameters had a higher AUC than combination of clinicopathological parameters ($Z = 2.13, P < 0.05$). The combination of clinicopathological parameters and CT texture parameters had no significant difference in the AUC compared with the combination of CT texture parameters ($Z = 1.66, P > 0.05$). **Conclusion** CT texture analysis can early and non-invasively predict the mutation status of c-KIT Exon 11 gene in GIST, the combination of clinicopathological parameters and CT texture parameters has better predictive performance.

【Key words】 Gastrointestinal stromal tumors; Computed tomography examination; Texture analysis; c-KIT Exon 11; Pathological examination

Fund program: Surface Project of Medicine and Health in Zhejiang Province (2020KY303)

DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201114-00724

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumors, GIST) 是消化道最常见的间质肿瘤, c-KIT 基因突变状态对于 GIST 的诊断、治疗决策、疗效预后等均有重要的临床意义^[1-3]。其中, c-KIT 外显子 11 (c-KIT Exon 11) 基因突变在所有 KIT 基因突变患者中约占 75%^[4-5]。该类 GIST 患者更易获益于伊马替尼辅助治疗, 因此, c-KIT Exon 11 基因突变检测已经成为 GIST 的常规检测项目^[6]。c-KIT Exon 11 基因的检测依赖于手术或活组织检查获取的病理学标本, 该方法为有创性, 且对检测技术及检测成本具有较高要求, 在基层医院的推广应用受限^[7]。寻找一种早期无创评估 c-KIT Exon 11 基因突变状态的方法十分必要。CT 检查是 GIST 的常规影像学检查方法, 可用于观察病灶大小、轮廓、形状、质地等, 目前已被应用于 GIST 恶性程度的初步评估^[8]。但 CT 检查评估 GIST 基因分型的相关报道较少。近年来, 随着计算机技术和 CT 设备的不断进步, 研究者尝试性使用纹理特征描述图像像素的空间分布, 揭示 CT 图像定量参数与基因数据的相关性^[9-10]。本研究回顾性分析 2012 年 1 月至 2020 年 5 月国内 3 家医疗中心收治的 285 例 (湖州市中心医院 93 例、安徽省阜阳市人民医院 92 例、上海市光华中西医结合医院 100 例) GIST 患者的临床病理资料, 探讨 CT 检查纹理分析对 GIST c-KIT Exon 11 基因突变的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用临床诊断性试验研究方法。收集 285 例 GIST 患者的临床病理资料; 男 130 例, 女 155 例; 中位年龄为 62 岁, 年龄范围为 25~82 岁。285 例患者中, 190 例 c-KIT Exon 11 基因突变, 设为突变组; 95 例

c-KIT Exon 11 基因未突变, 设为未突变组。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求。患者及家属均签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) 经手术获取病理学标本, 且术后病理学检查证实为 GIST。 (2) 术后行 c-KIT Exon 11 基因检测。 (3) 术前两周内行全腹部 CT 平扫及增强扫描检查。

排除标准: (1) 胃肠道准备不佳。 (2) CT 检查图像伪影重或病变显示欠清晰。 (3) CT 检查和术前行抗肿瘤治疗。

1.3 研究方法

患者术前均行 CT 检查。

1.3.1 CT 检查扫描方法: 患者于检查前 3 d 进食流质饮食, 检查当日行胃肠道准备。先行全腹部 CT 平扫检查, 随后行增强扫描检查。扫描参数如下: (1) 湖州市中心医院、上海市光华中西医结合医院: 采用东芝多层螺旋 CT。管电压为 120 kV, 管电流为 250 mAs, 层厚及层间距均为 5 mm, 视野 36 cm×36 cm。 (2) 安徽省阜阳市人民医院: 采用西门子 SOMATOM Sensation 64 排螺旋 CT。管电压为 120 kV, 管电流为 250 mAs, 层厚及层间距均为 6 mm, 视野 35 cm×35 cm。增强扫描对比剂为碘海醇注射液 (300 mgL/mL), 经肘前静脉以 3.0~3.5 mL/s 速率注入, 剂量为 1.0~1.2 mL/kg。分别于对比剂注射 30 s 及 60 s 后获得动脉期及静脉期图像。

1.3.2 纹理参数提取: 获取患者的 CT 检查平扫、动脉期及静脉期 DICOM 文件, 并导入 Omni-Kinetics 软件进行 GIST 病灶的勾画及纹理参数的提取。由两名分别具有 5 年和 8 年腹部影像诊断经验的影像科医师, 在对患者病理信息未知的情况下, 独立勾勒感兴趣区域 (region of interest, ROI)。ROI 勾画要

求:(1)沿肿瘤边缘轮廓,逐层勾画 ROI。(2)ROI 包含肿瘤出血以及坏死区域,避开胃肠内容物。分别提取 CT 检查平扫、动脉期及静脉期纹理参数:(1)一阶参数包含平均值、中位值、标准差。(2)直方图特征:偏度、峰度、一致性、能量值、熵值。(3)灰度共生矩阵:惯性、逆差距、集群突出、Haralick。见图 1,2。

1.4 观察指标

(1)两组患者临床病理特征比较:性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤位置、CD34 表达水平、CD117 表达水平、DOG1 表达水平。(2)CT 检查纹理参数观察者一致性检验:CT 检查平扫、动脉期、静脉期纹理参数中位值、标准差、集群突出、平均值、偏度、峰度、一致性、能量值、熵值、惯性、逆差距、Haralick 的 ICC 值。(3)两组患者 CT 检查纹理参数比较:平均值、偏度、峰度、一致性、能量值、熵值、惯性、逆差距、Haralick。(4)临床病理参数与 CT 检查纹理参数的诊断效能:①内部测试数据集多因素 Logistic 回归结果。②外部测试数据集多因素 Logistic 回归结果。③内部测试数据集 ROC 分析结果。④外部验证数据集 ROC 分析结果。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。采用 ICC

分析检验纹理参数观察者一致性(ICC>0.80 为观察者一致性良好),取 ICC>0.80 纹理参数的平均值,用于进一步分析。采用 Shapiro Wilk 检验计量资料的正态性,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;偏态分布的计量资料以 *M* (*P*25,*P*75)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以绝对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。采用多因素 Logistic 回归(五折交叉验证)将差异有统计学意义的参数进行联合,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析评估参数对胃肠间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变的预测效能,其中 2012 年 1 月至 2018 年 1 月数据用于内部测试,2018 年 2 月至 2020 年 5 月数据用于外部验证。采用 Delong 检验比较曲线下面积(area under curve, AUC)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病理特征比较

突变组和未突变组患者性别、年龄、肿瘤最大径、肿瘤位置、DOG1 表达水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);CD34 表达水平和 CD117 表达水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

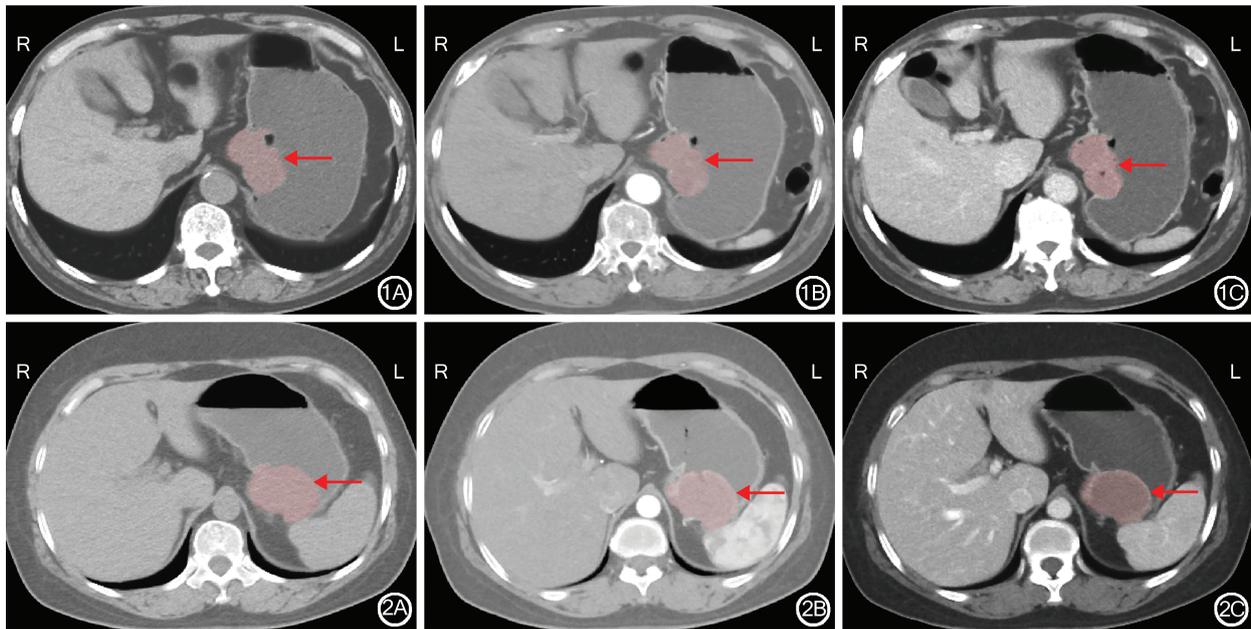


图 1 胃间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变患者 CT 检查结果 1A:CT 检查平扫示胃贲门部团块状软组织密度影(←);1B:CT 检查动脉期示病灶中度强化,轮廓清晰,浆膜面光整(←);1C:CT 检查静脉期示病灶中度强化,轮廓清晰,浆膜面光整(←) 图 2 胃间质瘤 c-KIT Exon 11 基因未突变患者 CT 检查结果 2A:CT 检查平扫示胃底团块状软组织密度影(←);2B:CT 检查动脉期示病灶明显强化,轮廓清晰,浆膜面光整(←);2C:CT 检查静脉期示病灶明显强化,轮廓清晰,浆膜面光整(←)

表 1 突变组和未突变组胃肠道间质瘤患者临床病理特征比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	肿瘤最大径 ($\bar{x}\pm s$, cm)	肿瘤位置(例)			CD34 表达水平(例)				CD117 表达水平(例)				DOG1 表达水平(例)			
		男	女			胃	小肠	结 直肠	阴性	弱 阳性	阳性	强 阳性	阴性	弱 阳性	阳性	强 阳性	阴性	弱 阳性	阳性	强 阳性
突变组	190	85	105	59±14	8.4±1.1	135	50	5	0	15	50	125	5	15	55	115	10	45	20	115
未突变组	95	45	50	64±11	8.6±1.0	75	20	0	5	55	5	30	5	45	15	30	5	35	25	30
统计值		$\chi^2=0.04$		$t=-1.57$	$\chi^2=0.80$	$t=-0.49$			$Z=11.53$				$Z=12.32$				$Z=7.87$			
P 值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05			<0.05				<0.05				>0.05			

注:突变组患者 c-KIT Exon 11 基因突变;未突变组患者 c-KIT Exon 11 基因未突变

2.2 CT 检查纹理参数观察者一致性检验

CT 检查平扫纹理参数的中位值、标准差、集群突出、平均值、偏度、峰度、一致性、能量值、熵值、惯性、逆差距、Haralick 的 ICC 值分别为 0.77、0.79、0.75、0.83、0.89、0.85、0.83、0.81、0.85、0.87、0.82、0.84;动脉期分别为 0.79、0.71、0.74、0.83、0.81、0.86、0.87、0.80、0.84、0.82、0.83、0.81;静脉期分别为 0.74、0.72、0.70、0.88、0.81、0.84、0.89、0.82、0.83、0.84、0.86、0.88。

2.3 两组患者 CT 检查纹理参数比较

突变组和未突变组患者 CT 检查平扫纹理参数中偏度、逆差距比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);平均值、峰度、一致性、能量值、熵值、惯性、Haralick 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者 CT 检查动脉期纹理参数中平均值、能量值比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);偏度、峰度、一

致性、熵值、惯性、逆差距、Haralick 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者 CT 检查静脉期纹理参数中偏度、一致性、能量值、逆差距、Haralick 比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);平均值、峰度、熵值、惯性比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 临床病理参数与 CT 检查纹理参数的诊断效能

(1)内部测试数据集多因素 Logistic 回归结果显示:CD34 表达水平、CD117 表达水平,CT 检查平扫纹理参数偏度、逆差距,CT 检查动脉期纹理参数平均值,CT 检查静脉期纹理参数偏度、一致性、能量值、逆差距、Haralick,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

(2)外部测试数据集多因素 Logistic 回归结果显示:CD34 表达水平、CD117 表达水平,CT 检查平扫纹理参数偏度、逆差距,CT 检查动脉期纹理参数平均值,CT 检查静脉期纹理参数偏度、一致性、能量值、逆差距、Haralick,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 突变组与未突变组胃肠道间质瘤患者 CT 检查纹理参数比较

组别	例数	CT 检查平扫纹理参数									
		平均值 ($\bar{x}\pm s$)	偏度 ($\bar{x}\pm s$)	峰度 ($\bar{x}\pm s$)	一致性 ($\bar{x}\pm s$)	能量值 [$M(P25, P75)$]	熵值 ($\bar{x}\pm s$)	惯性 ($\bar{x}\pm s$)	逆差距 [$M(P25, P75)$]	Haralick ($\bar{x}\pm s$)	
突变组	190	0.26±0.10	0.78±0.38	9.97±1.78	6.18±2.59	0.007(0.005,0.017)	14.64±6.67	12.31±4.38	4.22(3.18,5.38)	5.52±1.53	
未突变组	95	0.27±0.07	0.59±0.25	7.95±3.75	7.89±3.99	0.008(0.003,0.022)	14.65±4.12	13.76±4.57	5.16(4.35,6.10)	5.16±1.55	
统计值		$t=-0.87$	$t=-2.17$	$t=0.49$	$t=-1.95$	$Z=-1.28$	$t=-0.01$	$t=-1.61$	$Z=-6.87$	$t=0.72$	
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	

组别	例数	CT 检查动脉期纹理参数									
		平均值 ($\bar{x}\pm s$)	偏度 ($\bar{x}\pm s$)	峰度 ($\bar{x}\pm s$)	一致性 ($\bar{x}\pm s$)	能量值 [$M(P25, P75)$]	熵值 ($\bar{x}\pm s$)	惯性 ($\bar{x}\pm s$)	逆差距 [$M(P25, P75)$]	Haralick ($\bar{x}\pm s$)	
突变组	190	5.51±1.87	0.62±0.21	0.22±0.07	2.50±1.19	0.013(0.007,0.020)	0.21±0.07	7.81±3.79	0.010(0.001,0.024)	6.14±2.91	
未突变组	95	3.96±1.04	0.54±0.21	0.24±0.09	2.82±1.14	0.020(0.014,0.027)	0.23±0.10	5.60±2.35	0.008(0.002,0.017)	7.89±3.99	
统计值		$t=-4.03$	$t=-1.47$	$t=-0.87$	$t=-0.98$	$Z=-11.43$	$t=-0.82$	$t=-2.66$	$Z=-1.13$	$t=-1.89$	
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

组别	例数	CT 检查静脉期纹理参数									
		平均值 ($\bar{x}\pm s$)	偏度 ($\bar{x}\pm s$)	峰度 ($\bar{x}\pm s$)	一致性 ($\bar{x}\pm s$)	能量值 [$M(P25, P75)$]	熵值 ($\bar{x}\pm s$)	惯性 ($\bar{x}\pm s$)	逆差距 [$M(P25, P75)$]	Haralick ($\bar{x}\pm s$)	
突变组	190	15.07±7.50	0.66±0.20	13.80±6.01	4.40±1.41	0.004(0.001,0.007)	8.07±3.65	0.24±0.10	0.23(0.15,0.28)	0.24±0.10	
未突变组	95	12.31±6.44	0.45±0.12	14.22±4.86	6.22±2.09	0.005(0.003,0.008)	9.08±4.39	0.18±0.06	0.25(0.21,0.28)	0.18±0.06	
统计值		$t=-1.44$	$t=-2.21$	$t=-0.26$	$t=-3.92$	$Z=-2.06$	$t=-0.92$	$t=-1.75$	$Z=-4.18$	$t=-3.02$	
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	

注:突变组患者 c-KIT Exon 11 基因突变;未突变组患者 c-KIT Exon 11 基因未突变

表 3 内部测试数据集多因素 Logistic 回归结果

参数	比值比	95%可信区间	P 值
CD34 表达水平	0.92	0.88~0.97	<0.05
CD117 表达水平	0.71	0.62~0.91	<0.05
CT 检查平扫纹理参数偏度	0.82	0.78~0.90	<0.05
CT 检查平扫纹理参数逆差距	0.91	0.88~0.95	<0.05
CT 检查动脉期纹理参数平均值	0.84	0.79~0.93	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数偏度	0.79	0.61~0.94	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数一致性	0.90	0.80~0.98	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数能量值	0.69	0.52~0.93	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数逆差距	0.78	0.69~0.93	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数 Haralick	0.72	0.63~0.98	<0.05

表 4 外部验证数据集多因素 Logistic 回归结果

参数	比值比	95%可信区间	P 值
CD34 表达水平	0.78	0.68~0.90	<0.05
CD117 表达水平	0.79	0.61~0.97	<0.05
CT 检查平扫纹理参数偏度	0.77	0.62~0.89	<0.05
CT 检查平扫纹理参数逆差距	0.69	0.51~0.89	<0.05
CT 检查动脉期纹理参数平均值	0.64	0.50~0.89	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数偏度	0.59	0.41~0.92	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数一致性	0.68	0.51~0.93	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数能量值	0.60	0.50~0.89	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数逆差距	0.70	0.60~0.91	<0.05
CT 检查静脉期纹理参数 Haralick	0.66	0.51~0.91	<0.05

(3)内部测试数据集 ROC 分析结果显示:临床病理诊断参数中 CD34、CD117 表达水平的 AUC 分别为 0.75、0.71;临床病理参数联合 AUC 为 0.75;单项 CT 检查纹理参数 AUC 为 0.54~0.67;CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.79;临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.89。见表 5,图 3A。

(4)外部验证数据集 ROC 分析结果显示:临床病理诊断参数中 CD34、CD117 表达水平的 AUC 分别为 0.77、0.72;临床病理参数联合 AUC 为 0.78;单项 CT 检查纹理参数 AUC 为 0.51~0.73;CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.80;临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 为 0.88。见表 6,图 3B。

Delong 检验结果显示:临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 高于临床病理参数联合,差异有统计学意义($Z=2.13, P<0.05$)。临床病理参数及 CT 检查纹理参数联合 AUC 与 CT 检查纹理参数联合比较,差异无统计学意义($Z=1.66, P>0.05$)。

表 5 内部测试数据集受试者工作特征曲线分析结果

参数	曲线下面积	95%可信区间	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
CD34 表达水平	0.75	0.60~0.91	69.31	77.21	<0.05
CD117 表达水平	0.71	0.56~0.86	66.20	70.38	<0.05
临床病理参数联合	0.75	0.60~0.91	79.46	80.22	<0.05
CT 检查平扫纹理参数偏度	0.66	0.51~0.82	69.31	70.22	>0.05
CT 检查平扫纹理参数逆差距	0.67	0.52~0.82	66.28	69.38	<0.05
CT 检查动脉期纹理参数平均值	0.64	0.48~0.80	62.46	65.37	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数偏度	0.65	0.50~0.79	72.57	71.68	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数一致性	0.59	0.45~0.75	69.46	68.33	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数能量值	0.56	0.40~0.72	52.36	65.42	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数逆差距	0.54	0.37~0.71	71.46	69.82	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数 Haralick	0.66	0.51~0.81	73.57	62.79	<0.05
CT 检查纹理参数联合	0.79	0.67~0.91	68.68	77.01	<0.05
临床病理及 CT 检查纹理参数联合	0.89	0.80~0.97	88.40	75.53	<0.05

表 6 外部验证数据集受试者工作特征曲线分析结果

参数	曲线下面积	95%可信区间	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
CD34 表达水平	0.77	0.61~0.90	68.88	79.19	<0.05
CD117 表达水平	0.72	0.56~0.87	67.23	71.55	<0.05
临床病理参数联合	0.78	0.610.94	79.22	81.03	<0.05
CT 检查平扫纹理参数偏度	0.61	0.50~0.83	61.32	71.52	>0.05
CT 检查平扫纹理参数逆差距	0.73	0.61~0.85	60.21	69.17	<0.05
CT 检查动脉期纹理参数平均值	0.60	0.51~0.83	61.33	61.39	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数偏度	0.61	0.50~0.81	70.51	72.11	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数一致性	0.51	0.41~0.79	69.55	69.01	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数能量值	0.54	0.41~0.76	52.77	65.01	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数逆差距	0.58	0.41~0.75	70.40	69.42	>0.05
CT 检查静脉期纹理参数 Haralick	0.69	0.50~0.85	70.22	62.71	<0.05
CT 检查纹理参数联合	0.80	0.69~0.90	68.92	79.10	<0.05
临床病理及 CT 检查纹理参数联合	0.88	0.80~0.93	89.71	79.26	<0.05

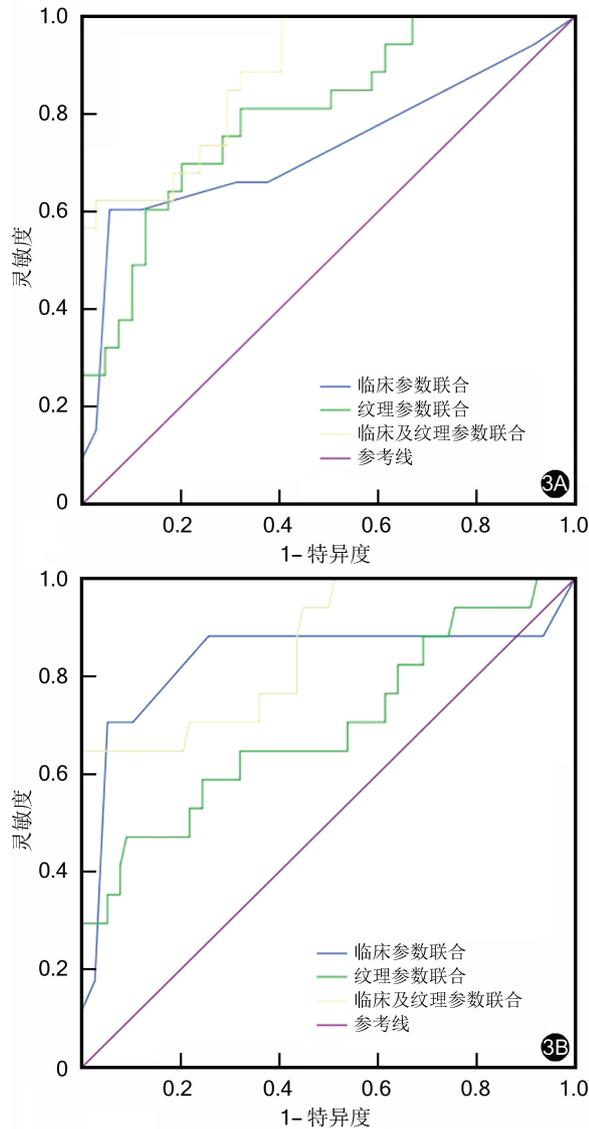


图3 临床病理参数及CT检查纹理参数预测c-KIT Exon 11基因突变状态的ROC曲线 3A:内部测试数据集;3B:外部验证数据集

3 讨论

3.1 临床病理参数对c-KIT Exon 11基因突变的预测价值

目前,c-KIT Exon 11 基因突变已成为 GIST 患者对伊马替尼应答的重要评估指标。但 c-KIT Exon 11 基因突变患者的临床及病理分布情况尚未完全阐明^[11]。本研究结果显示:不同性别、年龄 GIST 患者 c-KIT Exon 11 基因突变无明显规律,GIST 好发于胃部。该研究结果与文献^[12-13]的结论一致。两组患者病变位置比较,差异无统计学意义。这与 Xu 等^[14]的研究结果不一致,可能与样本量及地域分布有关,需扩大样本量进一步验证。两组患者肿瘤最大径比较,差异无统计学意义。这再次证实肿

瘤最大径不能作为 c-KIT Exon 11 基因突变的临床标志物,与文献^[14]的观点一致。

已有的研究结果显示:CD34、CD117、DOG1 均是 GIST 的常规检测指标,阳性率分别为 79.33%、74.67%、54.67%^[15]。本研究结果显示:突变组与未突变组患者 CD34 和 CD117 表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与 Xu 等^[14]的研究结果一致。本研究结果进一步显示:CD34、CD117 表达水平对 c-KIT Exon 11 基因突变的诊断效能分别为 0.75、0.71。这提示未来临床工作中,需要积极关注 CD34、CD117 表达情况,对于强阳性患者,可能伴 c-KIT Exon 11 基因突变,建议及时行基因检测。但该研究结果需要进一步设计更严谨的试验验证。

3.2 CT 检查纹理参数对c-KIT Exon 11基因突变的预测价值

纹理分析挖掘了医学图像中的像素空间分布特点,目前已经有学者尝试应用医学图像信息评估基因状态,以期寻找基因突变的影像学生物标志物^[16]。本研究提取 GIST 患者术前 CT 检查平扫、动脉期及静脉期图像的参数。本研究结果显示:CT 检查平扫图像中突变组偏度显著高于未突变组,逆差距低于未突变组。笔者分析认为:偏度反映了两组患者病灶的像素值分布差异;逆差距反映病灶纹理规则性,突变组规则性更低,纹理分布更欠均匀。有研究结果显示:c-KIT Exon 11 基因突变 GIST 病灶更倾向于低分化、高侵袭性,故 CT 检查平扫图像中组织纹理更加欠规则^[17]。

本研究结果显示:CT 检查增强图像中,动脉期突变组的平均值显著高于未突变组;静脉期突变组的偏度、Haralick 显著高于未突变组,突变组一致性、能量值、逆差距显著低于未突变组。笔者分析认为:(1)动脉期及静脉期是造影剂注射后不同时间获取的图像,静脉期可更清楚显示间质纤维成分,所以两个时期图像的纹理参数存在差异。(2)平均值是指像素值的平均值,突变组平均值更高,反映了突变组血供更丰富。偏度反映两组患者病灶的像素值分布差异,Haralick、一致性、能量值、逆差距均从像素空间分布角度反映图像异质性,提示突变组的血供更倾向于高异质性,这与其不良预后相关^[18]。

本研究结果显示:CT 检查纹理参数预测 c-KIT Exon 11 基因突变的 AUC 值仅为 0.54~0.67;将两组比较,差异有统计学意义的 CT 检查纹理参数联合,其 AUC 值升至 0.79;进一步将临床病理参数与 CT 检查纹理参数联合,AUC 值达 0.89,显著高于临

床病理参数联合,但与 CT 检查纹理参数联合比较,差异无统计学意义。因此,将 CT 检查平扫、动脉期、静脉期的多种纹理参数进行综合考虑,可以提高诊断效能,而联合患者的临床病理信息后,对提高诊断效能有意义,能够进一步辅助医师早期评估c-KIT Exon 11 基因突变状态,从而指导治疗及预后。本研究纳入多中心数据,其结果稳定性更具优势。

综上,CT 检查纹理参数分析可早期无创预测 GIST 患者的 c-KIT Exon 11 基因突变状态,且与临床病理参数联合后,其预测效能更优,可为 GIST 患者的治疗及预后提供指导价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Ito T, Yamamura M, Hirai T, et al. Gastrointestinal stromal tumors with exon 8 c-kit gene mutation might occur at extragastric sites and have metastasis-prone nature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014,7(11):8024-8031.

[2] 克力木·阿不都热依木,吾布力卡斯木·吾拉木,玉素甫·买买提,等.免疫标志物在 338 例胃肠道间质瘤患者肿瘤组织中的表达及其临床意义[J].中华消化杂志,2018,38(1):20-24. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.01.005.

[3] 潘晓飞.胃肠间质瘤诊断与外科治疗进展[J].中国现代普通外科进展,2019,22(1):74-78. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2019.01.023.

[4] Abbaspour Babaei M, Kamalidehghan B, Saleem M, et al. Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells[J]. Drug Des Devel Ther, 2016,10:2443-2459. DOI:10.2147/DDDT.S89114.

[5] Liang J, Wu YL, Chen BJ, et al. The C-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related diseases[J]. Int J Biol Sci, 2013,9(5):435-443. DOI:10.7150/ijbs.6087.

[6] Poveda A, Del Muro XG, López-Guerrero JA, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST)[J]. Cancer Treat Rev, 2017,55:107-119. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.11.011

[7] Zhou HH, Sun D, Liu Y, et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors with exon 11 mutation of the c-KIT gene in a young male without family history[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020,13(7):1766-1770.

[8] Feng C, Lu FF, Shen YQ, et al. Tumor heterogeneity in gastrointestinal stromal tumors of the small bowel: volumetric CT texture analysis as a potential biomarker for risk stratification[J]. Cancer Imaging, 2018,18(1):46. DOI:10.1186/s40644-018-0182-4.

[9] Taguchi N, Oda S, Yokota Y, et al. CT texture analysis for the

prediction of KRAS mutation status in colorectal cancer via a machine learning approach[J]. Eur J Radiol, 2019,118:38-43. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.06.028.

[10] Kocak B, Durmaz ES, Ates E, et al. Radiogenomics in clear cell renal cell carcinoma: machine learning-based high-dimensional quantitative CT texture analysis in predicting PBRM1 mutation status[J]. AJR Am J Roentgenol, 2019,212(3):W55-W63. DOI:10.2214/AJR.18.20443.

[11] Serrano C, García-Del-Muro X, Valverde C, et al. Clinicopathological and molecular characterization of metastatic gastrointestinal stromal tumors with prolonged benefit to frontline imatinib[J]. Oncologist, 2019,24(5):680-687. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0032.

[12] Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies[J]. Cancer Epidemiol, 2016,40:39-46. DOI:10.1016/j.canep.2015.10.031.

[13] Janczak D, Rać J, Pawłowski W, et al. Management of gastrointestinal stromal tumors: a 10-year experience of a single surgical department[J]. Adv Clin Exp Med, 2018,27(5):667-671. DOI:10.17219/acem/68718.

[14] Xu F, Ma XH, Wang YC, et al. CT texture analysis can be a potential tool to differentiate gastrointestinal stromal tumors without KIT exon 11 mutation[J]. Eur J Radiol, 2018,107:90-97. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.07.025.

[15] 郑捷.影响胃肠间质瘤患者预后的相关临床病理因素分析[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(2):140-144. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2020.02.011.

[16] Patrikidou A, Domont J, Chabaud S, et al. Long-term outcome of molecular subgroups of GIST patients treated with standard-dose imatinib in the BFR14 trial of the French Sarcoma Group[J]. Eur J Cancer, 2016,52:173-180. DOI:10.1016/j.ejca.2015.10.069.

[17] Capelli L, Petracci E, Quagliuolo V, et al. Gastric GISTs: analysis of c-Kit, PDGFRA and BRAF mutations in relation to prognosis and clinical pathological characteristics of patients—a GIRCG study[J]. Eur J Surg Oncol, 2016,42(8):1206-1214. DOI:10.1016/j.ejso.2016.05.022.

[18] Quek R, Farid M, Kanjanapan Y, et al. Prognostic significance of KIT exon 11 deletion mutation in intermediate-risk gastrointestinal stromal tumor[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017,13(3):115-124. DOI:10.1111/ajco.12603.

(收稿日期:2020-11-14)

本文引用格式

沈健,宋斌,储海瑞,等.CT 检查纹理分析对胃肠间质瘤 c-KIT Exon 11 基因突变的预测价值[J].中华消化外科杂志,2020,19(12):1324-1331. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201114-00724.

Shen Jian, Song Bin, Chu Hairui, et al. Predictive value of CT texture analysis for c-KIT Exon 11 gene mutation in gastrointestinal stromal tumors[J]. Chin J Dig Surg, 2020,19(12):1324-1331. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20201114-00724.

广告目次

强生(上海)医疗器材有限公司 封二

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司 对封二

强生(上海)医疗器材有限公司 插页 I

雅培贸易(上海)有限公司 对导读

柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司 对中文目次 1

柯惠医疗器材国际贸易(上海)有限公司 对中文目次 2

波科国际医疗贸易(上海)有限公司 对英文目次 1

强生(上海)医疗器材有限公司 对英文目次 2

费森尤斯卡比华瑞制药有限公司 对正文

强生(上海)医疗器材有限公司 插页 II

强生(上海)医疗器材有限公司 插页 III

正大天晴药业集团股份有限公司 插页 IV

深圳翰宇药业股份有限公司 插页 V

强生(上海)医疗器材有限公司 封三

北京四环制药有限公司 封四