

高风险胃间质瘤术前预测评分系统的初步研究

杨泽 范晓通 赵芯 朱绍华 郭萌 方娜 刘志国

空军军医大学西京医院消化内科, 西安 710032

通信作者: 刘志国, Email: liuzhiguo@fmmu.edu.cn

【摘要】 目的 探索高风险胃间质瘤的术前预测评分系统。方法 回顾性分析 2008—2018 年在西京医院行内镜或外科切除治疗的 275 例直径 ≤ 5 cm 的胃间质瘤患者资料, 经多因素分析找出高风险胃间质瘤的独立危险因素, 并根据其回归系数对独立危险因素进行赋分, 建立术前预测评分。以评分系统为检验变量, 绘制受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。结果 肿瘤直径 > 1.75 cm ($OR = 6.474, 95\% CI: 2.335 \sim 17.948$)、肿瘤不规则形态 ($OR = 3.548, 95\% CI: 1.745 \sim 7.216$) 和溃疡 ($OR = 2.412, 95\% CI: 1.154 \sim 5.041$) 是预测直径 ≤ 5 cm 高风险胃间质瘤的独立危险因素 (P 均 < 0.05)。评分系统设置: 溃疡为 1 分, 不规则形态为 2 分, 肿瘤直径 > 1.75 cm 为 3 分。评分系统的 AUC 值为 0.781, 最佳截断值为 4; 将评分 0~3 分定义为低危组, 4~6 分定义为高危组, 低危组的高风险胃间质瘤发生率为 13.3% (26/196), 高危组的高风险胃间质瘤发生率为 48.1% (38/79), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 38.266, P < 0.001$)。结论 对于 ≤ 5 cm 的胃间质瘤, 肿瘤直径 > 1.75 cm、肿瘤呈不规则形态和溃疡, 这 3 个因素构建的术前评分系统具有较好的高风险个体预测能力。

【关键词】 危险因素; 预测; 胃间质瘤; 高风险

基金项目: 陕西省重点研发计划 (2018ZDXM-SF-050); 空军军医大学第一附属医院学科助推计划 (XJZT18ML61)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200128-00233

The preoperative scoring system for high-risk gastric stromal tumors

Yang Ze, Fan Xiaotong, Zhao Xin, Zhu Shaohua, Guo Meng, Fang Na, Liu Zhiguo

Department of Digestive Disease, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Liu Zhiguo, Email: liuzhiguo@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore a scoring system of preoperative evaluation for high-risk gastric stromal tumors. **Methods** A total of 275 consecutive patients with gastric stromal tumors of diameter ≤ 5 cm who underwent surgical or endoscopic resection at Xijing Hospital between 2008 and 2018 were retrospectively enrolled in the study. Multivariate logistic regression analysis was performed to investigate independent risk factors for high-risk gastric stromal tumors. Weighted points was proportionally assigned based on β regression coefficient value to establish the scoring system. The receiver operator characteristic (ROC) curve was plotted, the scoring system as the test variable, and the area under curve (AUC) was calculated. **Results** Multivariate analysis revealed tumor size > 1.75 cm ($OR = 6.474, 95\% CI: 2.335-17.948$), irregular tumor shape ($OR = 3.548, 95\% CI: 1.745-7.216$) and mucosal ulceration ($OR = 2.412, 95\% CI: 1.154-5.041$) were independent risk factors for high-risk gastric stromal tumors of diameter ≤ 5 cm ($P < 0.05$). These risk factors for high-risk gastric stromal tumors were weighted with value: one point for mucosal ulceration, two points for irregular tumor shape and three points for tumor size > 1.75 cm. The AUC value of the scoring system was 0.781, of which the cut-off value was 4. According to the cut-off value, 0-3 points was categorized as the low risk group and 4-6 points as the high risk group for gastric stromal tumors. The incidence of high-risk gastric stromal tumors of the low risk group and the high risk group were

13.3% (26/196) and 48.1% (38/79), respectively, with significant difference ($\chi^2 = 38.266, P < 0.001$).

Conclusion Tumor size larger than 1.75 cm, irregular tumor shape and mucosal ulceration can be applied to establish a preoperative scoring system to predict high-risk gastric stromal tumors of diameter ≤ 5 cm.

【Key words】 Risk factors; Forecasting; Gastric stromal tumors; High risk

Fund program: Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2018ZDXM-SF-050); Discipline Supporting Program of the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University (XJZT18ML61)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200128-00233

胃肠间质瘤属于常见的消化道间叶组织源性肿瘤,可发生于消化道的任何区域,具有一定的恶性潜能。胃间质瘤的发病率为每年(10~15)/100万,其最常出现在胃部(60%~70%),还可出现在小肠、结肠、食管^[1-2]。胃间质瘤的病理诊断需结合免疫组化 CD117 及 DOG-1 的情况^[3-4]。

手术切除是治疗胃间质瘤的主要方法,既往以外科切除为主,近些年来,内镜治疗胃间质瘤作为一项新兴的治疗方式,因其微创而迅速得到患者的认可。但鉴于高危胃间质瘤患者术后发生转移或肿瘤相关死亡的概率可高达近 90%^[5],内镜下切除应尽量避免在这些高危胃间质瘤中进行。目前的原发可切除胃肠间质瘤风险评估系统主要基于术后病理^[5-8],无法对肿瘤的恶性程度提前做出判断。内镜治疗的目标人群通常局限于病灶直径 ≤ 5 cm 的病例,因而明确这些病例中哪些更适合内镜下切除具有重要意义。本研究以直径 ≤ 5 cm 的胃间质瘤为研究对象,尝试筛选出可以术前独立预测胃间质瘤良恶性的危险因素,并根据这些危险因素建立一个科学有效的术前预测模型。

资料与方法

1. 研究对象:连续纳入 2008—2018 年在北京医院进行过内镜或外科切除治疗的 ≤ 5 cm 胃间质瘤病例。纳入标准:经内镜或外科切除术后病理确诊为初发胃间质瘤。排除标准:(1)术前影像学检查提示存在转移;(2)非胃间质瘤;(3)缺乏研究所需的相关临床数据;(4)术前应用过伊马替尼等靶向治疗药物;(5)直径 > 5 cm 的肿瘤。

2. 采集临床数据:从医院电子病历系统中收集并记录患者的临床数据,包括年龄、性别、肿瘤直径(主要以 CT 测量值为准,没有 CT 的以术后病理直径或超声直径为准)、肿瘤表面溃疡(白光内镜下判断)、肿瘤形态(白光内镜下判断,分为不规则形、圆形或椭圆形)、肿瘤部位(贲门胃底、胃体、胃角胃窦)、内镜超声(EUS)下肿瘤是否存在高危因素(肿

瘤内部若存在强回声、异质性、无回声区等表现之一视为高危因素)^[6,9-11]。胃肠间质瘤的危险度分级参照美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)(2008 改良版)危险度分级(表 1)。NIH 危险度分级为极低危和低危的作为本研究的低风险组,NIH 危险度分级为中危和高危的作为本研究的高风险组^[7]。手术方式的选择主要根据肿瘤的部位、肿瘤直径、患者身体条件和患者意愿等综合决定,患者在手术前对手术方法知情同意。

表 1 原发胃肠间质瘤切除术后危险度分级(NIH 2008 改良版)

危险度分级	肿瘤直径 (cm)	核分裂象计数 (/50HPF)	肿瘤原发部位
极低	≤ 2	≤ 5	任何部位
低	2.1~5	≤ 5	任何部位
	2.1~5	6~10	胃
中等	$< 2^a$	6~10	任何部位
	5.1~10	≤ 5	胃
	任何	任何	肿瘤破裂
高	> 10	任何	任何部位
	任何	> 10	任何部位
	> 5	> 5	任何部位
	$> 2 \sim 5$	> 5	非胃原发
	$> 5 \sim 10$	≤ 5	非胃原发

注:NIH,美国国立卫生研究院;HPF,高倍视野;^a针对原危险度分级不足,专家委员会进行修订

3. 统计学分析:数据分析处理采用 SPSS 24.0 版和 MedCalc 18.2.1 版统计分析软件,符合正态分布的计量资料用 Mean \pm SD 表示,不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;单因素分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,多因素分析采用 Logistic 回归法。

应用单因素及多因素分析筛选出独立危险因素,将独立危险因素的多因素回归系数 β 的绝对大小进行线性转换赋予分值。用评分分值为检验变量、改良 NIH 危险度为状态变量绘制预测模型的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)

曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC),评估该评分的诊断效能。根据最大约登指数确定截断值,小于截断值的为评分低危组,大于等于截断值的为评分高危组,采用 χ^2 检验对两组的高风险胃间质瘤发生率进行比较。模型的校准度采用 Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test 法进行评价。所有检验采用双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.患者资料:研究共纳入患者 275 例(图 1)。肿瘤最大径中位数为 2.4(1.2,3.5) cm;中位年龄为 57(50,64)岁;男 121 例,女 154 例。166 例(60.4%)位于贲门或胃底,83 例(30.2%)位于胃体,26 例(9.4%)位于胃角或胃窦;改良 NIH 危险度分级为极低危或低危共 211 例(76.7%),中危或高危的共 64 例(23.3%)。以肿瘤直径为检验变量、改良 NIH 危险度分级为状态变量绘制 ROC 曲线,最佳截断值为 1.75 cm。单因素分析显示,高风险组和低风险组胃间质瘤在性别、年龄、部位、超声高危表现等方面差异无统计学意义($P > 0.05$);而在肿瘤直径、肿瘤形态、溃疡方面差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。Logistic 多因素分析显示,肿瘤直径 > 1.75 cm、肿瘤呈不规则形态、溃疡(图 2)是预测直径 ≤ 5 cm 高风险胃间质瘤的独立危险因素(P 均 < 0.05 ,表 3)。

表 2 各临床特征在不同风险组胃间质瘤患者间的单因素分析比较[例(%)]

临床特征	低风险组 (n=211)	高风险组 (n=64)	P 值
肿瘤直径			<0.001
≤ 1.75 cm	95(45.0)	5(7.8)	
$> 1.75 \sim 5.00$ cm	116(55.0)	59(92.2)	
性别			0.535
男	95(45.0)	26(40.6)	
女	116(55.0)	38(59.4)	
年龄			0.533
≤ 60 岁	126(59.7)	41(64.1)	
> 60 岁	85(40.3)	23(35.9)	
溃疡			<0.001
无	187(88.6)	39(60.9)	
有	24(11.4)	25(39.1)	
超声高危表现			0.376
无	99(46.9)	26(40.6)	
有	112(53.1)	38(59.4)	
肿瘤形态			<0.001
圆形或椭圆形	182(86.3)	33(51.6)	
不规则形	29(13.7)	31(48.4)	
部位			0.490
贲门胃底	125(59.2)	41(64.1)	
胃体或胃角胃窦	86(40.8)	23(35.9)	

2.评分模型:将 3 个独立危险因素的回归系数通过线性转换进行赋分,溃疡为 1 分,不规则形态为 2 分,肿瘤直径 > 1.75 cm 为 3 分。以评分系统为检验变量、改良 NIH 危险度分级为状态变量绘制 ROC 曲线(图 3),其 AUC 值为 0.781,根据最大约登指数,最佳截断值为 4,故以评分 0~3 分定义为低危组,4~6 分定义为高危组;采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,得出该预测模型的预测值与实际观测值之间差异无统计学意义,拥有很好的校准度($\chi^2 = 0.877$, $df = 4$, $P = 0.928$)。评分低危组的高风险胃间质瘤发生率为 13.3%(26/196),评分高危组的高风险胃间质瘤发生率为 48.1%(38/79),经卡方检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 38.266$, $P < 0.001$)。

讨 论

随着内镜技术进步和人们健康意识的提高,越来越多的胃黏膜下肿瘤(submucosal tumors, SMT)在临床中被发现。文献报道,有 54% 的胃 SMT 属于间叶组织源性肿瘤,其中最常见的为胃间质瘤^[12-13],

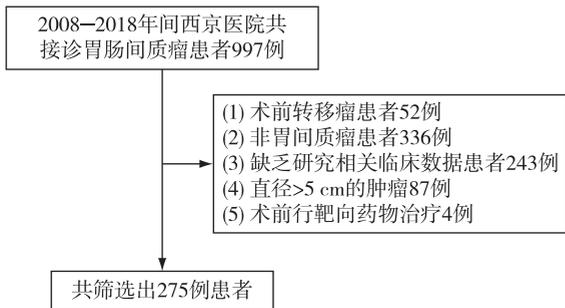


图 1 研究纳入的胃间质瘤患者筛选流程

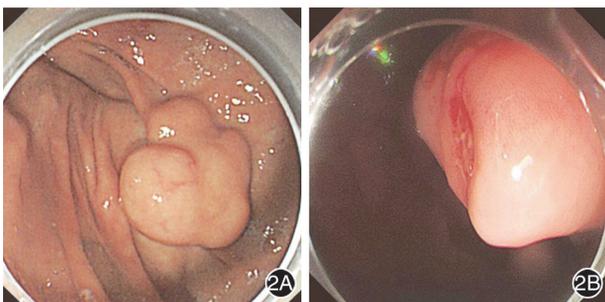


图 2 胃间质瘤的内镜图像 2A:肿瘤呈不规则形态;2B:肿瘤表面溃疡

表 3 各临床特征在预测高风险胃间质瘤患者中的 Logistic 多因素回归分析

临床特征	回归系数	标准误	Wald 卡方值	P 值	OR 值(95%CI)
肿瘤直径					
≤1.75 cm					1
>1.75~5.00 cm	1.868	0.520	12.888	<0.001	6.474(2.335~17.948)
性别					
男					1
女	0.428	0.338	1.600	0.206	1.534(0.791~2.976)
年龄					
≤60 岁					1
>60 岁	-0.230	0.340	0.457	0.499	0.794(0.408~1.548)
溃疡					
无					1
有	0.880	0.376	5.479	0.019	2.412(1.154~5.041)
超声高危表现					
无					1
有	-0.282	0.342	0.680	0.410	0.754(0.386~1.474)
肿瘤形态					
圆形或椭圆形					1
不规则形	1.266	0.362	12.227	<0.001	3.548(1.745~7.216)
部位					
贲门胃底					1
胃体胃角胃窦	-0.536	0.338	2.514	0.113	0.585(0.302~1.135)

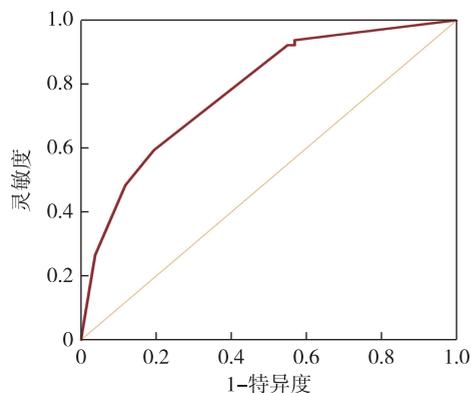


图 3 评分系统预测高风险胃间质瘤的受试者工作特征曲线

胃间质瘤具有一定恶性潜能。目前对于胃间质瘤恶性潜能的判断,各类指南主要基于术后病理^[5-8],需要知道核分裂象计数水平,但这项指标只能在肿瘤切除后才能获得;若可预测其恶性程度,一方面可以对低危胃间质瘤进行定期监测即可,避免了过度医疗,另一方面对患者治疗方案的制定也具有非常重要的意义。

既往采用的术前评估方式多为 EUS,发现溃疡、EUS 下边界不规则、强回声、肿瘤内部回声不均匀、无回声区等特征在中高危胃间质瘤中更常

见^[9-11,14-16],但这些研究大部分纳入的病例较少,且大多研究只做了单因素分析,并没有行多因素分析以排除混杂因素的影响;另外早年的文献纳入的肿瘤不仅包括胃间质瘤,还包括了其他间叶组织源性肿瘤如平滑肌瘤、平滑肌肉瘤等,故所得出的结论可信度有限^[10,16]。此外,对于 EUS 高危表现的界定较为模糊,回声不均匀、强回声、无回声区的界定该如何进行缺乏可客观执行的依据,这会给内镜超声的评估带来掺杂因素,因而在我们的研究中,超声高危表现在多因素分析中并没有成为独立危险因素。如能将超声高危表现改进,采用更为客观的定量依据可能更有意义。

本研究共纳入 275 例胃间质瘤患者,经单因素及多因素分析得出,肿瘤直径>1.75 cm、肿瘤形态不规则和溃疡 3 个因素可以独立预测高风险胃间质瘤。既往多把直径<2 cm 的胃间质瘤界定为小胃间质瘤,我们的结果也提示直径<2 cm 的胃间质瘤具有更低的风险度。卢光荣等^[17]证实溃疡是预测高风险胃间质瘤的独立因素,但该研究在多因素分析中只纳入了单因素分析中 P 值<0.05 的可疑因素。实际上因为 P 值大小受样本量的影响,样本量较小

时, P 值相对较大, 仅根据 P 值会漏掉一些本来可能有意义的因素^[18]。

既往肿瘤直径和黏膜溃疡已经被认识到是胃间质瘤的高危因素, 但关于肿瘤形态的认识并不多, 曾经有一些研究纳入过肿瘤形态这个指标^[9,15,17], 但病例数较少, 尤其是针对直径 ≤ 5 cm 的胃间质瘤患者。肿瘤形态不规则可能与肿瘤内部生长速度不均有关, 具体原因有待进一步研究。本研究还将这 3 个因素进行赋分, 建立了一个全新的评分系统, 并对该评分系统用 ROC 曲线进行检验, 所得 AUC 值为 0.781, 说明该评分系统对高风险胃间质瘤具有较好的诊断效能。

本研究也存在一些不足之处。首先, 因为这是一个单中心、回顾性研究, 会天然存在一些选择偏移; 其次, 受样本量所限, 本研究没有进一步在其他队列中进行验证。后期工作准备将这个评分系统在前瞻性胃间质瘤队列中进行验证, 以期得到更加令人信服的证据。

综上所述, 本研究证实了肿瘤直径 > 1.75 cm、肿瘤表面溃疡以及肿瘤形态不规则是 ≤ 5 cm 高风险胃间质瘤的独立危险因素, 用这 3 个因素可以建立一个简单易行的术前评分系统, 具有较好的高风险胃间质瘤预测能力。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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(1):39-46. DOI: 10.1016/j.canep. 2015. 10.031.
- [2] Chandrasekhara V, Ginsberg GG. Endoscopic management of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2011, 13(6):532-539. DOI: 10.1007/s11894-011-0224-6.
- [3] Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34[J]. *Mod Pathol*, 1998, 11(8):728-734.
- [4] West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1):107-113. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63279-8.
- [5] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2006, 23(2):70-83. DOI: 10.1053/j.semdp. 2006. 09. 001.
- [6] von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5):536-563. DOI: 10.6004/jnccn. 2018. 0025.
- [7] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10):1411-1419. DOI: 10.1016/j.humpath. 2008. 06. 025.
- [8] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone [M]. 4th ed. Lyon: LARC Press, 2013:164-167.
- [9] Chen T, Xu L, Dong X, et al. The roles of CT and EUS in the preoperative evaluation of gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 2 cm [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(5):2481-2489. DOI: 10.1007/s00330-018-5945-6.
- [10] Chak A, Canto MI, Rösch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors[J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45(6):468-473. DOI: 10.1016/S0016-5107(97)70175-5.
- [11] Shah P, Gao F, Edmundowicz SA, et al. Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(6):1265-1269. DOI: 10.1007/s10620-008-0484-7.
- [12] Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors [J]. *Endoscopy*, 2005, 37(7):635-645. DOI: 10.1055/s-2005-861422.
- [13] Kang JH, Lim JS, Kim JH, et al. Role of EUS and MDCT in the diagnosis of gastric submucosal tumors according to the revised pathologic concept of gastrointestinal stromal tumors [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(4):924-934. DOI: 10.1007/s00330-008-1224-2.
- [14] Chen TH, Hsu CM, Chu YY, et al. Association of endoscopic ultrasonographic parameters and gastrointestinal stromal tumors (GISTs): can endoscopic ultrasonography be used to screen gastric GISTs for potential malignancy? [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(3):374-377. DOI: 10.3109/00365521.2015.1095350.
- [15] Jeon SW, Park YD, Chung YJ, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: endosonographic differentiation in relation to histological risk[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(12):2069-2075. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04767.x.
- [16] Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours [J]. *Gut*, 2000, 46(1):88-92. DOI: 10.1136/gut. 46. 1. 88.
- [17] 卢光荣, 周羽翔, 钟金伟, 等. 不同侵袭危险性胃间质瘤的超声内镜图像特点比较及相关危险因素分析[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(1):1-4. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-1989. 2016. 01. 001.
- [18] 陈常中. 流行病学数据分析与易侷统计软件实现[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016.

(收稿日期:2020-01-28)

(本文编辑:钱程)