DOI:10.16016/j.2097-0927.202409117

基于 CT 的细胞外容积联合病理预测胃间质瘤术后早期复发

卢 红[1,2],黎海涛[2],蔡 萍[2],杜新月[1],尹晓勤[2],蒋桂伸[1],柴华凤[1],韦 雪[1],邓亚利[2],邓国兰[1] 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院心血管内科[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院放射科[2]

[**摘要**] **目的** 探讨基于 CT 延迟期的细胞外容积(extracellular volume,ECV)联合病理预测胃间质瘤外科术后早期复发的临床价值。**方法** 采用病例对照研究的方法,收集 2011 年 1 月至 2022 年 8 月于陆军军医大学第一附属医院手术切除的 110 例胃间质瘤患者的影像、临床及病理资料;男性 60 例,女性 50 例;年龄(58±10)岁。患者术前均行腹部多期动态 CT 增强检查,并根据公式计算 ECV 值:ECV=(1-血细胞比容)×(ΔHU 肿瘤/ΔHU 主动脉)。根据术后复发情况分为早期复发组和无早期复发组。统计指标:①一致性分析。②胃间质瘤切除术后早期复发的影响因素分析及预测模型构建,Delong 检验评估模型的预测价值,基于联合模型绘制可视化列线图,使用校准曲线评估列线图效能,决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估模型临床应用价值。**结果** ①一致性分析。2 名放射科医师勾画感兴趣区,并根据公式计算获得 ECV 值,组内相关系数(intraclass correlation coefficients, ICC)为 0.806。②胃间质瘤术后早期复发的影响因素分析及预测模型构建。110 例患者,早期复发 21 例,无早期复发 89 例。多因素分析结果表明:ECV 值、肿瘤长径、危险度是预测早期复发的独立影响因素。以 ECV、肿瘤长径、危险度为独立预测模型,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算受试者工作特征曲线下面积(area under cyrve, AUC)分别为 0.838(95%*CI* 为 0.758~0.918)、0.774(95%*CI* 为 0.656~0.892)、0.700(95%*CI* 为 0.589~0.810),以上述指标建立联合预测模型,并绘制可视化列线图、ROC 曲线,其 AUC 为 0.899(95%*CI* 为 0.811~0.987),高于各独立模型,其灵敏度、特异度分别为 85.71%、86.52%,最佳截断值为 0.19,采用 Delong 检验评估混合模型与危险度建立的临床模型的 AUC 值差异有统计学差异($Z=6.548$,$P<0.001$,95%*CI* 为 0.140~0.259)。校准曲线提示联合模型拟合度较好,DCA 曲线提示联合模型具有较好的净收益。**结论** ECV 联合病理指标建立的模型具有较好预测性能,可以作为胃间质瘤术后早期复发比较有效的预测指标。

[**关键词**] 间质瘤;细胞外容积;早期复发;X 线计算机体层摄影术
[**中图法分类号**] R730.7; R735.2; R814.42 [**文献标志码**] A

Combined CT-based extracellular volume with pathologic indicators predicts early postoperative recurrence of gastric mesenchymal tumors

LU Hong[1,2], LI Haitao[2], CAI Ping[2], DU Xinyue[1], YIN Xiaoqin[2], JIANG Guishen[1], CHAI Huafeng[1], WEI Xue[1], DENG Yali[2], DENG Guolan[1] [1]Department of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical value of extracellular volume (ECV) based on CT delayed phase in combination with pathologic indicators in predicting early recurrence of gastric mesenchymal tumors after surgery. **Methods** A retrospective case-control trial was conducted on the imaging, clinical and pathological data of 110 patients with gastric mesenchymal tumors who were surgically resected at the First

[**通信作者**] 邓国兰,E-mail:dengguolan0201@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Affiliated Hospital of Army Medical University from January 2011 to August 2022. They were 60 males and 50 females, at a mean age of 58 ± 10 years. All of them received preoperative multiphase dynamic CT enhancement examination of the abdomen, and ECV value was calculated with the formula: ECV = (1 − hematocrit) × (ΔHU tumor/ΔHU aorta). According to the postoperative recurrence within 24 months after surgery, they were divided into early recurrence group and non early recurrence group. Statistical indexes: ① Consistency analysis. ② The factors affecting early recurrence after resection of gastric mesenchymal stromal tumors were analyzed and a prediction model was conducted. Delong test was used to assess the predictive value of the model. Then a nomogram was plotted based on the combines model, and calibration curves were drawn to assess the efficacy of the column charts, and decision curve analysis (DCA) was adopted to assess the value of the model for clinical application. **Results** ① Consistency analysis. After 2 radiologists outlined the region of interest and obtained ECV value according to the above formula, The intraclass correlation coefficient (ICC) was 0.806. ② For the 110 subjected patients, 21 cases of them had early recurrence, and 89 one did not. Multivariate analysis showed that ECV value, risk degree, and tumor length were independent influencing factors for predicting early recurrence. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis indicated that the area under the curve (AUC) value of ECV, hazard degree, and tumor length diameter in predicting early recurrence was 0.838 (95%*CI* 0.758~0.918), 0.774 (95%*CI* 0.656~0.892), and 0.700 (95%*CI* 0.589~0.810), respectively, and the value of their combined model was 0.899 (95%*CI* 0.811~0.987), which was higher than that of each independent model. The sensitivity and specificity of the combined model was 85.71% and 86.52%, respectively, and the optimal cutoff value was 0.19. Delong test revealed that there was statistical difference between the combined model and the clinical model established by the hazard level ($Z=6.548$, $P<0.001$, 95%*CI* 0.140~0.259). Calibration curve analysis suggested that the combined model had a better fit, and DCA displayed that the combined model had a better net benefit. **Conclusion** The model established by ECV combined with pathological indicators has good predictive performance and can be used as a more effective predictor of early recurrence of gastric mesenchymal tumors after surgery.

[**Key words**] mesenchymal tumor; extracellular volume; early recurrence; X-ray computed tomography

Corresponding author: DENG Guolan, E-mail: dengguolan0201@163.com

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化道最常见的间叶源性肿瘤,起源于胃肠道的卡哈尔间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)[1]。发生部位最多见于胃(60%),约占消化道恶性肿瘤的1%~2%[2]。GIST具有临床异质性,是一种潜在的恶性肿瘤[3],其生物学特征无完全良性者,即使先前诊断为良性肿瘤,切除后仍可能会复发[4-5],术后中位复发转移时间约为2年[6-8]。胃间质瘤手术切除后按照复发时间分为早期复发(24个月内)和无早期复发(24个月后)[9]。间质瘤术后复发危险因素众多,文献报道针对部分间质瘤采用靶向药物治疗可以有效地改善高危原发性GIST患者的预后[10],可提高GIST患者无瘤生存期及生存率[11-12]。如能准确评估,有效预测胃间质瘤术后早期复发,制定个体化治疗方案,可改善患者预后,提高患者术后长期生存率。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是肿瘤微环境的重要组成部分,细胞外容积(extracellular volume, ECV)是ECM的量化因子。目前ECV的临床应用主要集中在心脏及肝纤维化分级评估等[13-16]。随着研究人员对肿瘤微环境关注度的提升,ECV在结直肠癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤中的应用逐渐增加[17-22]。而胃间质瘤为Cajal间质细胞来源肿瘤,也可能与ECV存在一定相关性。本研究回顾性分析110例胃间质瘤行外科手术切除患者的影像及临床、病理资料,拟探讨ECV联合病理资料对胃间质瘤切除术后早期复发的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例—对照研究的方法,收集2011年1月至

2022 年 8 月于陆军军医大学第一附属医院手术切除的 110 例胃间质瘤患者的影像、临床及病理资料;男 60 例,女 50 例;年龄为(58±10)岁。患者术前均行腹部多期动态 CT 增强检查、血常规及凝血检查。110 例患者均获得随访,以 24 个月内发生复发、转移者为早期复发组,24 个月内无复发、转移者为无早期复发组。早期复发组 21 例,无早期复发组 89 例。本研究通过陆军军医大学第一附属医院医学伦理委员会审批[伦理批号为(B)KY2024025]。回顾性研究,患者免除知情同意书。

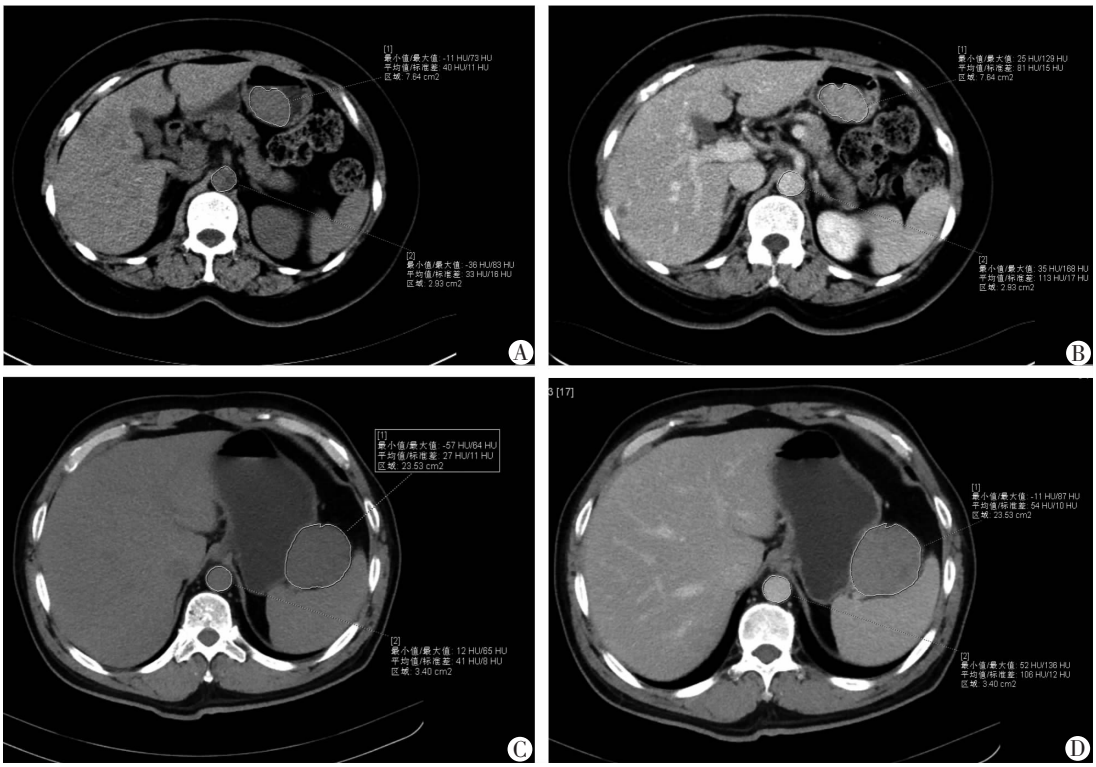
1.2　纳入标准和排除标准

纳入标准:①术后组织病理学检查证实为胃间质瘤。②术前及术后没有进行过任何抗肿瘤治疗。③术前 2 周内行腹部多期动态增强 CT 检查,并且行 CT 检查前后一周内行血常规及凝血检查。④单发肿瘤,且长径≤15 cm,无邻近结构侵犯及远处转移。⑤不伴有其他脏器恶性肿瘤。⑥肿瘤无破裂,且手术完整切除肿瘤。⑦术前临床相关资料完整。⑧术后定期复查腹部多期动态增强 CT 检查。排除标准:①术前 CT 资料不完善,没有行延迟期扫描或图像质量不合格。②CT 图像上肿瘤显示不清或病灶直径小于 5 mm,感兴趣区(region of interest,ROI)无法准确勾画。③手术未能完整切除肿瘤或导致肿瘤破裂。④肿瘤完全囊变或坏死,ROI 无法测量。⑤术前临床资料缺失。

1.3　研究方法

1.3.1　多期动态增强 CT 检查　　采用 SIEMENS SOMATOM Definition Flash CT 双源多层螺旋机(德国西门子公司产品)检查,采用双筒高压注射器,CT 平扫后经肘正中静脉注射碘海醇 90 mL, 注射速度为 3.0 mL/s, 随后以相同速度注入 50 mL 生理盐水。将触发扫描感兴趣区置于腹主动脉腹腔干分支水平,感兴趣区 CT 值>140 HU 后自动触发行动脉期扫描,60 s 后行门静脉期扫描,180 s 后行平衡期扫描,原始数据重建图像层厚为 1.5 mm。采集后图像利用 Syngovia 后处理工作站进行数据测量。

1.3.2　图像评估　　由 1 位具有 5 年腹部疾病诊断经验的放射科主治医师,分别在平扫期及动态增强扫描平衡期手动绘制 ROI,测量肿瘤整体及同层面主动脉相对应两期的 CT 值(见图 1)。ROI 选择在肿瘤实性部分,避开肿瘤内部囊变坏死、钙化及血管影。计算 ECV=(1-血细胞比容)×(ΔHU 肿瘤/ΔHU 主动脉),ΔHU 肿瘤和 ΔHU 主动脉分别为肿瘤实性部分及同层面主动脉在平衡期的 CT 值减相对应平扫期 CT 值。再由另 1 位具有 10 年以上腹部诊断经验的放射科副主任医师随机选择 20 例患者以同样方法独立测量,计算其组内相关系数(intraclass correlation coefficient,ICC)。



A、B:早期复发患者;C、D:无早期复发患者

图 1　在平扫 CT(A、C)图像和平衡期 CT(B、D)图像选择同层面腹主动脉与肿瘤区域绘制 ROI

1.4 观察指标和评价标准

观察指标:①一致性分析。②胃间质瘤切除术后早期复发的影响因素分析及预测模型构建。

评价标准:根据文献报道,广义的复发性 GIST 包括原发肿瘤切除后局部复发,腹腔种植播散,以及出现以肝转移为代表的远隔脏器转移复发性间质瘤[23],胃间质瘤手术切除后按照复发时间分为早期复发组(24 个月内)和无早期复发组(24 个月后)。

随访情况:采用电话和门诊随访方式进行常规随访,最短随访时间为 24 个月,了解患者手术后复发情况,随访时间截至 2024 年 8 月,并以复发或疾病相关死亡为随访终点。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 26.0 及 R 4.4.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正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。一致性采用组内相关系数检验。多因素分析采用 Logistic 逐步回归法,筛查影响胃间质瘤术后复发的独立危险因素,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,采用受试者工作特征曲线下面积(area under cyrve,AUC)进行效能评价,使用 Delong 检验评估不同模型的 AUC,绘制联合模型的可视化列线图、较准曲线及决策曲线。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一致性分析

2 名放射科医师测量计算所得 ECV 值 , ICC 为 0.806。

2.2 胃间质瘤术后早期复发的影响因素分析及预测模型构建

110 例患者术后均获得随访,随访期间肿瘤无早期复发 89 例,早期复发 21 例。参考既往研究,将 Ki67 表达水平分为高表达(Ki67≥5%)组和低表达(Ki67<5%)组,参考改良版美国国立卫生研究院(national institutes of health,NIH)分类系统[24],将肿瘤分为低风险组(极低、低危险度)和高风险组(中、高危险度)。单因素分析结果显示:ECV、手术方式、肿瘤长径、危险度、淋巴细胞数目是影响胃间质瘤切除术后早期复发的相关因素($P<0.05$);性别、肿瘤部位、饮酒史、吸烟史、Ki67 指数、年龄、白细胞数目、中性粒细胞数目、血小板数目、单核细胞数目、术中出血量、纤维蛋白原、体质量指数不是影响胃间质瘤切除术后早期复发的相关因素($P>0.05$,表 1)。

多因素分析结果表明:肿瘤长径、ECV、危险度是预测胃间质瘤切除术后早期复发的独立影响因素($P<0.05$,表 2)。分别以 ECV、肿瘤长径、危险度为独立预测模型绘制 ROC 曲线,AUC 分别为 0.838(95%*CI* 为 0.758~0.918)、0.774(95%*CI* 为 0.656~0.892)、0.700(95%*CI* 为 0.589~0.810),以 ECV 联合肿瘤长径及危险度建立联合预测模型,绘制 ROC 曲线,AUC 为 0.899(95%*CI* 为 0.811~0.987),高于各独立预测模型(图 2A);采用 Delong 检验评估混合模型与危险度建立的临床模型的 AUC 值有统计学差异($Z=6.548$,$P<0.001$,95%*CI* 为 0.140~0.259)。基于联合模型绘制可视化列线图(图 2B)。列线图校准曲线,经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,$\chi^2=10.942$, $P=0.205>0.05$,提示模型拟合较好(图 2C),决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)提示模型具有较好的净收益(图 2D)。

3 讨论

3.1 胃间质瘤现状

GIST 是胃肠道常见肿瘤,具有恶性潜能,且术后复发率较高,术后复发和转移是影响患者预后的主要因素,GIST 术后复发危险因素众多[9],国际上已建立了多个风险分层系统来评估 GIST 术后复发风险,临床实践中主要根据改良版美国国立卫生研究院(national institutes of health,NIH)分类系统评估患者术后复发风险,该标准纳入肿瘤大小、核分裂象计数、肿瘤部位和肿瘤有无破裂,将 GIST 患者分为 4 类(极低危、低危、中危、高危)。但是目前所使用的的评估方法均存在一定的局限性,一方面是由于 GIST 瘤内异质性及穿刺活检带来的局限性[25-26];另一方面是目前普遍采用的改良版 NIH 标准分类的准确性仍需提高[27],精准评估患者的早期复发风险仍然具有挑战性。所以如何降低肿瘤复发率及改善预后是临床治疗的难点,临床准确评估患者术后早期复发风险对筛选术后化疗患者有重要影响,有利于制定精准的个体化诊疗方案。

3.2 ECV 概述

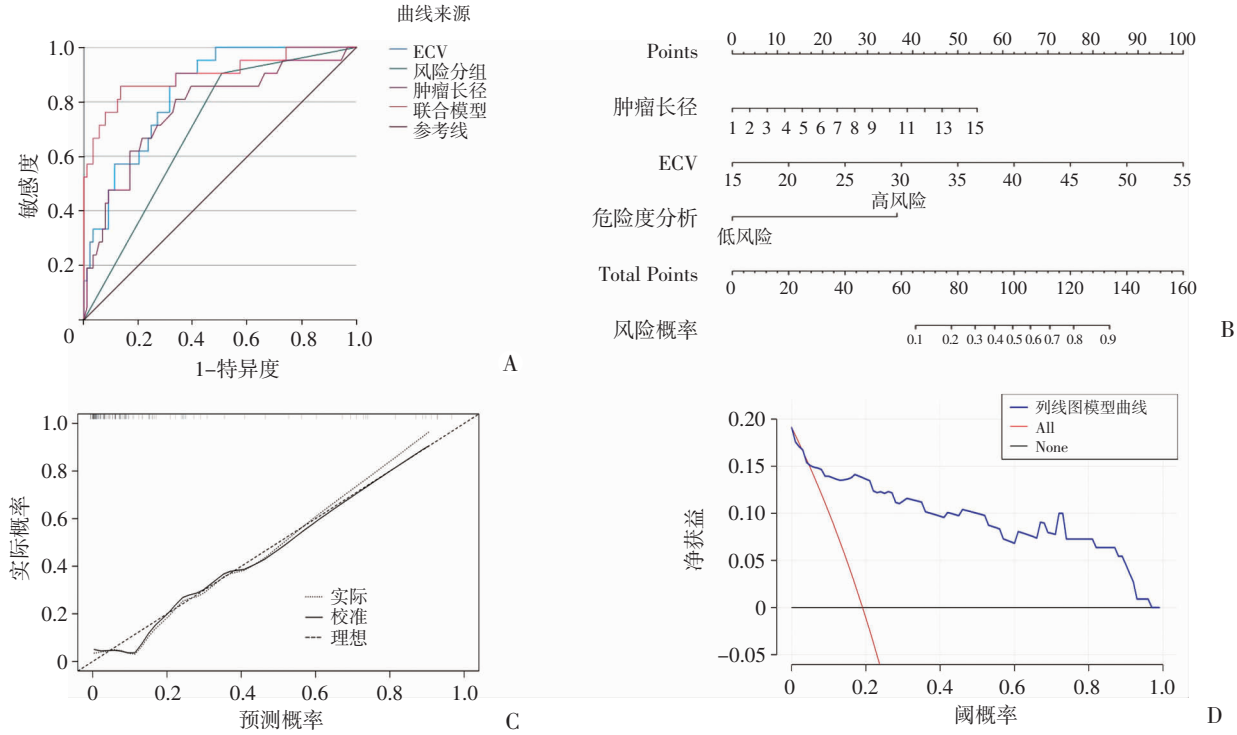
ECM 是位于机体细胞外的非细胞性的不溶性结构成分,包含具有多种生物学活性的生命大分子和与基质代谢相关的酶及细胞因子,是细胞微环境的重要组成部分,其对生理或病理状态下细胞的分化、增殖、代谢等有非常重要的作用。疾病的发生发展伴随着细胞外微环境的变化,ECM 在一定程度上能够反映疾病的演变情况[28-30]。KALLURI[31]提出 ECM 重塑性癌相

表 1 影响 110 例胃间质瘤切除术后患者肿瘤早期复发的单因素分析[例, $\bar{x}\pm s$, $M(P_{25},P_{75})$]

临床基本信息	早期复发组(n=21)	无早期复发组(n=89)	$\chi^2/Z/t$	P 值
性别				
男	13	47	0.57	0.451
女	8	42		
肿瘤部位				
胃底	9	31	0.48	0.789
胃体	10	48		
胃窦	2	10		
手术方式				
开腹	11	13	12.08	<0.001
腹腔镜	10	76		
饮酒史				
有	6	31	0.30	0.585
无	15	58		
吸烟史				
有	5	27	0.35	0.554
无	16	62		
危险度				
低风险	2	44	11.13	<0.001
高风险	19	45		
Ki67 指数				
<5%	5	40	2.84	0.092
≥5%	16	49		
年龄/岁	57±11	58±10	−0.33	0.746
白细胞数目/($\times10^9$/L)	5.7(4.4,7.4)	5.6(4.8,6.6)	−0.58	0.563
中性粒细胞数目/($\times10^9$/L)	3.8(3.0,5.3)	3.6(2.7,5.0)	−0.70	0.486
淋巴细胞数目/($\times10^9$/L)	1.1(0.9, 1.7)	1.6(1.2, 1.8)	−2.24	0.025
血小板数目/($\times10^9$/L)	239(177,320)	235(182,288)	−0.65	0.513
单核细胞数目/($\times10^9$/L)	0.3(0.3,0.4)	0.3(0.3,0.4)	−0.35	0.723
肿瘤长径/cm	6.7(5.5,11.4)	4.5(3.0,5.9)	−3.89	<0.001
术中出血量/mL	100(55,180)	80(30,105)	−1.67	0.094
ECV	29.8(24.7,38.8)	21.9(19.7,25.9)	−4.80	<0.001
纤维蛋白原/(g/L)	2.8(2.3,4.1)	2.7(2.3,3.2)	−1.27	0.205
体质量指数/(kg/m^2)	22.7(20.4,24.4)	23.0(21.3,25.4)	−0.88	0.380

表 2 胃间质瘤患者术后早期复发影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE	Z 值	P	OR	95% CI
肿瘤长径	0.28	0.09	3.16	0.000	1.32	1.11~1.58
ECV	0.18	0.05	3.67	0.000	1.20	1.09~1.32
危险度						
高风险	2.63	0.98	2.69	0.01	13.87	2.03~94.71
低风险					参照	



A:不同模型预测胃间质瘤术后复发的 ROC 曲线;B:基于 ECV、肿瘤长径、危险度构建联合模型列线图;C:联合模型列线图校准曲线图;D:联合模型列线图决策曲线图

图 2 ECV 联合病理构建联合模型的诊断效能及评价

关成纤维细胞(F4 型),具有重塑 ECM 的功能,会增强肿瘤的增殖和侵袭性。ECM 的量化用细胞外体积分数表示,即 ECV。通过组织病理学检查获得 ECV 是量化 ECM 的金标准,但为有创操作,且操作过程中存在肿瘤细胞扩散、造成相关并发症的风险;检查结果因抽取的样本及观察者的不同而存在差异,重复性较差。因此,临床迫切需要一种无创、准确、高效的 ECM 评估方法来解决临床实际问题。随着影像技术的发展与进步,基于影像学的检查也可以获得 ECV 值,既往研究表明,基于影像技术获得的 ECV 值与组织学活检测得的细胞外间质量具有较好的一致性[20,32-33],具有操作简单,可重复操作等优点。临床可以通过影像学检查得到的 ECV 值定量表示病变的细胞外间质,为疾病的评估、预测提供了一种新的影像学生物标志物。

3.3 胃间质瘤术后早期复发模型的构建与验证

胃间质瘤为 cajal 间质细胞来源肿瘤,也可能与 ECV 存在一定相关性,本研究基于 CT 增强检查延迟期获得 ECV,其结果显示:ECV 与间质瘤术后早期复发相关,是其独立影响因素。肿瘤早期复发组与无早期复发组患者在 ECV、手术方式、肿瘤长径、危险度、淋巴细胞数目比较,差异具有统计学意义,这与既往文献报道一致[34-37]。提示随着 ECV 值的增加,胃间质瘤术后早期复发风险增加,与邵瑞丽[38]在结肠癌患者发生肝脏转移、淋巴结转移的 ECV 值更高的研究结果相似,提示 ECV 升高是胃间质瘤术后早期复发的预测指标,既往相关研究结果也表明在不同的肿瘤中 ECV 均有所增加[39]。分析原因可能是由于肿瘤的新生血管网基底膜不完整,存在渗漏现象,且血管脆性大导致血管通透性增加[40],使 ECV 发生变化,并且胃间质瘤与其他富血供肿瘤相似,其血供比较丰富,易于生成大量肿瘤新生血管,导致对比剂进入细胞外间隙相对增多[41]。另一方面,肿瘤细胞数目越多,密度越大,合成的大分子蛋白越多,影响细胞整体活动,导致对比剂扩散受限,从而在细胞外间隙滞留时间长[42],导致 ECV 升高。本研究显示以危险度建立的临床预测模型,其 AUC 为 0.700,但是以 ECV 联合肿瘤长径、危险度建立联合预测模型,AUC 为 0.899(95%可信区间为 0.811~0.987),其灵敏度、特异度分别为 85.71%、86.52%,最佳截断值为 0.19,其 AUC 值显著高于以危险度建立的临床模型,Delong 检验提示两个模型的差异有统计学意义。基于 ECV、肿瘤长径、危险度联合模型列线图校准曲线图显示模型拟合较好,DCA 曲线

提示模型具有较好的净收益。

3.4 本研究的创新性与局限性

本研究的特色和创新之处在于首次对 ECV 联合病理与胃间质瘤术后早期复发的相关性进行了初步探索、研究,利用影像技术联合病理指标建立预测胃间质瘤术后早期复发的预测模型;利用常规检查技术获得预测胃间质瘤术后早期复发的生物标志物,其准确性较高,具有无创伤、操作简单、可重复操作等优点。本研究的局限性:①本研究为单中心、回顾性研究,临床数据偏倚难以完全避免。②近年来,由于间质瘤靶向药物的广泛应用,经严格纳入及排除标准筛选后,本研究收集到的样本量较小,部分统计结果有待收集更多样本量进一步验证分析。③关于延迟扫描时间的确定,目前尚无统一标准[16,43],YOON 等[16]研究提示以 3 min 作为平衡期扫描时间可以比较好地显示病灶以及较为准确的测量 ECV,并且临床容易推广。本研究用 180 s 进行延迟扫描,延迟扫描时间更长是否更有临床价值有待深入研究。④本研究纳入病例的血细胞比容均在 CT 检查前或 CT 检查后一周内采集,不同时间段的检验结果对研究结果准确性的影响需进一步研究分析。⑤ECV 值作为一种影像学判断方法,具有一定的主观性,如能采用机器自动分割,测量结果可能会更准确。未来以期丰富样本,做进一步细化分层研究。

综上所述,经初步研究发现,ECV 是胃间质瘤切除术后早期复发的独立影响因素,ECV 联合病理指标建立的模型具有较好预测性能,可以作为胃间质瘤术后早期复发比较有效的预测指标。

参考文献

[1] SUN Z Q, HU S D, LI J, *et al*. Radiomics study for differentiating gastric cancer from gastric stromal tumor based on contrast-enhanced CT images[J]. J Xray Sci Technol, 2019, 27(6): 1021-1031. DOI: 10.3233/XST-190574.

[2] PARAB T M, DEROGATIS M J, BOAZ A M, *et al*. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review[J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(1): 144-154. DOI: 10.21037/jgo.2018.08.20.

[3] WANG J K. Predictive value and modeling analysis of MSCT signs in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) to pathological risk degree[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(5): 999-1005.

[4] NISHIDA T, DOI T, NAITO Y. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(14): 1979-1989. DOI: 10.1517/14656566.2014.937707.

[5] 沈琳, 曹晖, 秦叔逵, 等. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2017 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(1): 31-43.
SHEN L, CAO H, QIN S K, *et al*. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastroin testinal stromal tumor (2017)[J]. J Multidiscip Cancer Manag Electron Version, 2018, 4(1): 31-43.

[6] 田晓文, 梁小波, 王振华, 等. 胃肠道间质瘤术后复发危险因素及列线图的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(1): 71-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.014.
TIAN X W, LIANG X B, WANG Z H, *et al*. Application value of nomogram and risk factors of postoperative recurrence of gastrointestinal stromal tumors[J]. Chin J Dig Surg, 2017, 16(1): 71-76. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.014.

[7] DEMATTEO R P, GOLD J S, SARAN L S, *et al*. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor(GIST)[J]. Cancer, 2008, 112(3): 608-615. DOI: 10.1002/cncr.23199.

[8] MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, SOBIN L H, *et al*. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(10): 1339-1352. DOI: 10.1097/00000478-200010000-00003.

[9] 宋丹军, 杨立涛. 胃肠间质瘤复发风险评估研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(12): 1138-1143. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20211216-00500.
SONG D J, YANG L T. Advances in recurrence risk assessment of gastrointestinal stromal tumor[J]. Chin J Gastrointest Surg,2022,25(12):1138-1143. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20211216-00500.

[10] WANG S Y, WU C E, LAI C C, *et al*. Prospective evaluation of neoadjuvant imatinib use in locally advanced gastrointestinal stromal tumors: emphasis on the optimal duration of neoadjuvant imatinib use, safety, and oncological outcome[J]. Cancers, 2019, 11(3): 424. DOI: 10.3390/cancers11030424.

[11] AKAHOSHI K, OYA M, KOGA T, *et al*. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(26): 2806-2817. DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.

[12] JOENSUU H, ERIKSSON M, HALL K S, *et al*. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial[J]. JAMA, 2012, 307

(12):1265-1272. DOI:10.1001/jama.2012.347.

[13] SENAPATI A, MALAHFJI M, DEBS D, *et al*. Regional replacement and diffuse interstitial fibrosis in aortic regurgitation: prognostic implications from cardiac magnetic resonance[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2021, 14(11): 2170-2182. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.04.028.

[14] 陈冰华,安东敖蕾,何杰,等. 基于双层探测器光谱CT碘密度成像定量评估急性ST段抬高型心肌梗死细胞外容积分数[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(6): 527-533. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20200110-00034.
CHEN B H, AN D, HE J, *et al*. Quantitative evaluation of extracellular volume fraction after acute ST segment elevation myocardial infarction by iodine density based on spectral detector CT[J]. Chin J Radiol, 2020, 54(6): 527-533. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20200110-00034.

[15] PAN J A, KERWIN M J, SALERNO M. Native T1 mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: a meta-analysis[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(6): 1299-1310. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.03.010.

[16] YOON J H, LEE J M, KIM J H, *et al*. Hepatic fibrosis grading with extracellular volume fraction from iodine mapping in spectral liver CT[J]. Eur J Radiol, 2021, 137: 109604. DOI:10.1016/j.ejrad.2021.109604.

[17] SONG X P, XIE D, TAN F B, *et al*. Intravascular emboli relates to immunosuppressive tumor microenvironment and predicts prognosis in stage III colorectal cancer[J]. Aging, 2021, 13(16): 20609-20628. DOI:10.18632/aging.203451.

[18] SAKAMOTO K, TANAKA S, SATO K, *et al*. What is the "washout" of hepatocellular carcinoma as observed on the equilibrium phase CT?: consideration based on the concept of extracellular volume fraction[J]. Jpn J Radiol, 2022, 40(11): 1148-1155. DOI:10.1007/s11604-022-01295-w.

[19] LUO Y S, LIU L L, LIU D H, *et al*. Extracellular volume fraction determined by equilibrium contrast-enhanced CT for the prediction of the pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. Eur Radiol, 2023, 33(6): 4042-4051. DOI:10.1007/s00330-022-09307-z.

[20] ADAMS L C, JURMEISTER P, RALLA B, *et al*. Assessment of the extracellular volume fraction for the grading of clear cell renal cell carcinoma: first results and histopathological findings[J]. Eur Radiol, 2019, 29(11): 5832-5843. DOI:10.1007/s00330-019-06087-x.

[21] NOID G, GODFREY G, HALL W, *et al*. Predicting treatment response from extracellular volume fraction for chemoradiation therapy of pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023, 115(3): 803-808. DOI:10.1016/j.ijrobp.2022.09.084.

[22] ARLINGHAUS L R, LI X, RAHMAN A R, *et al*. On the relationship between the apparent diffusion coefficient and extravascular extracellular volume fraction in human breast cancer[J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29(5): 630-638. DOI:10.1016/j.mri.2011.02.004.

[23] 刘彤,赵智成. 复发性胃肠间质瘤诊治对策及评价[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(4): 407-411. DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.04.17.
LIU T, ZHAO Z C. Strategy and evaluation of diagnosis and treatment on recurrent gastrointestinal stromal tumor[J]. Chin J Pract Surg, 2015, 35(4): 407-411. DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.04.17.

[24] 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.

[25] MAO X F, YANG X Z, CHEN X P, *et al*. Single-cell transcriptome analysis revealed the heterogeneity and microenvironment of gastrointestinal stromal tumors[J]. Cancer Sci, 2021, 112(3): 1262-1274. DOI:10.1111/cas.14795.

[26] RUTKOWSKI P. Why we still need the better risk classification for GIST[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(5): 2425-2427. DOI:10.1245/s10434-021-09620-9.

[27] 张妙泉,邱海波,周志伟. 胃肠间质瘤危险度分级的前世与今生及其临床指导价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(9): 845-851. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200516-00279.
ZHANG M Q, QIU H B, ZHOU Z W. Past and present of risk stratification of gastrointestinal stromal tumors and its clinical value[J]. Chin J Gastrointest Surg, 2020, 23(9): 845-851. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200516-00279.

[28] 哈力木拉提·吾布力卡斯木,吾买尔江·买买提,段绍斌. 癌相关成纤维细胞异质性的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(3): 222-225. DOI:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B013.
HALIMULATI·W, WUMAIERJIANG·M, DUAN S B. Progress on heterogeneity of cancer associated fibroblast[J]. J Chin Oncol, 2021, 27(3): 222-225. DOI:10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B013.

[29] COX T R. The matrix in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(4): 217-238. DOI:10.1038/s41568-020-00329-7.

[30] 隆思睿,向德兵,申艺,等. 细胞外基质蛋白1在结直肠癌中的表达和临床意义[J]. 陆军军医大学学报, 2022,

44(6): 549-555. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202110140.
LONG S R, XIANG D B, SHEN Y, *et al*. Expression and clinical significance of extracellular matrix protein 1 in colorectal cancer[J]. J Amry Med Univ, 2022, 44(6): 549-555. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202110140.

[31] KALLURI R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(9): 582-598. DOI: 10.1038/nrc.2016.73.

[32] ALTABELLA L, BORRAZZO C, CARNÌ M, *et al*. A feasible and automatic free tool for T1 and ECV mapping[J]. Phys Med, 2017, 33: 47-55. DOI: 10.1016/j.ejmp.2016.12.002.

[33] LUETKENS J A, KLEIN S, TRÄBER F, *et al*. Quantification of liver fibrosis at T1 and T2 mapping with extracellular volume fraction MRI: preclinical results[J]. Radiology, 2018, 288(3): 748-754. DOI: 10.1148/radiol.2018180051.

[34] 孙毕胜, 张乾世, 刘敦波, 等. 胃肠道间质瘤术后复发转移的危险因素分析[J]. 大连医科大学学报, 2020, 42(1): 51-55. DOI: 10.11724/jdmu.2020.01.11.
SUN B S, ZHANG Q S, LIU D B, *et al*. Analysis of risk factors for recurrence and metastasis of gastrointestinal stromal tumors[J]. J Dalian Med Univ, 2020, 42(1): 51-55. DOI: 10.11724/jdmu.2020.01.11.

[35] CUPP M A, CARIOLOU M, TZOULAKI I, *et al*. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 360. DOI: 10.1186/s12916-020-01817-1.

[36] STOTZ M, LIEGL-ATZWANGER B, POSCH F, *et al*. Blood-based biomarkers are associated with disease recurrence and survival in gastrointestinal stroma tumor patients after surgical resection[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159448. DOI: 10.1371/journal.pone.0159448.

[37] JIANG C, HU W M, LIAO F X, *et al*. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in gastrointestinal stromal tumor patients[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 877-883. DOI: 10.2147/OTT.S90569.

[38] 邵瑞丽. 基于CT的细胞外体积分数对结肠癌肝转移、淋巴结转移的预测研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020. DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2020.003217.
SHAO R L. Prediction of liver metastasis and lymph node metastasis of colon cancer by extracellular volume fraction based on CT[D]. Changchun: Jilin University, 2020. DOI:10.27162/d.cnki.gjlin.2020.003217.

[39] IWAYA H, FUKUKURA Y, HASHIMOTO S, *et al*. Prognostic significance of extracellular volume fraction with equilibrium contrast-enhanced computed tomography for pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Pancreatology, 2021, 21(4): 779-786. DOI: 10.1016/j.pan.2021.02.020.

[40] MATHIVET T, BOULETI C, VAN WOENSEL M, *et al*. Dynamic stroma reorganization drives blood vessel dysmorphia during glioma growth[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(12): 1629-1645. DOI: 10.15252/emmm.201607445.

[41] BIAN X J, XIAO Y T, WU T Q, *et al*. Microvesicles and chemokines in tumor microenvironment: mediators of intercellular communications in tumor progression[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 50. DOI: 10.1186/s12943-019-0973-7.

[42] 王莉莉, 和健伟, 黄刚, 等. 直肠癌弥散峰度成像与D2-40、CD31、S-100及肿瘤细胞增殖指数的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2017, 8(5): 349-353. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.05.006.
WANG L L, HE J W, HUANG G, *et al*. Rectal cancer on MRI diffusion-kurtosis imaging and correlation between DKI parameters and D2-40, CD31, S-100 and Ki-67 in rectal tumors[J]. Chin J Magn Reson Imag, 2017, 8(5): 349-353. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.05.006.

[43] NISHIMUTA Y, TSURUMARU D, KAI S, *et al*. Extracellular volume fraction determined by equilibrium contrast-enhanced computed tomography: correlation with histopathological findings in gastric cancer[J]. Jpn J Radiol, 2023, 41(7): 752-759. DOI: 10.1007/s11604-023-01393-3.

(**收稿**:2024-09-18;**修回**:2024-10-10)
(编辑 李 玥)