

THE ROLE OF CONVENTIONAL CT EXAMINATION, CT PERFUSION AND TUMOR TISSUE TEXTURE ANALYSIS IN PREDICTING THE RISK OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

ULOGA KONVENCIONALNOG CT PREGLEDA, CT PERFUZIJE I ANALIZE TEKSTURE TUMORSKOG TKIVA U PREDIKCIJI RIZIKA GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA ŽELUCA

Milica Mitrović Jovanović^{1,2}, Aleksandra Đurić Stefanović^{1,2,3}, Keramatollah Ebrahimi^{1,3}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu

³ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika

Correspondence: dr_milica@yahoo.com

Abstract

As the most common mesenchymal tumors of the digestive tract, gastrointestinal stromal tumors (GIST) can have significant metastatic potential with a high rate of dissemination to the liver and peritoneal cavity. Based on the modified NIH (National Institutes of Health) classification, these tumors are classified into four stages: very low, low, intermediate and high-risk tumors. For low-risk tumors (LRG), minimally invasive surgery with R0 resection is the most common therapeutic option, while for high-risk tumors (HRG), imatinib adjuvant therapy is included post-surgically. Preoperative risk stratification is important for determining the therapeutic treatment and the patient's prognosis. With modern advances in diagnostic modalities, imaging analysis is no longer limited to visual assessment. As a modality of functional multidetector CT diagnostics, CT perfusion enables the quantification of tumor vascularization, while texture analysis provides a quantitative assessment of the degree of tumor heterogeneity, which overall can help in differentiating the metastatic potential of these tumors. The importance of morphological characteristics of tumors obtained by conventional CT examination in risk prediction has already been proven by numerous studies, and it is considered that, together with the advanced CT techniques mentioned above, it can provide a predictive model for the preoperative assessment of GIST risk stratification.

Keywords:

gastrointestinal stromal tumors (GIST), multidetector computed tomography, CT perfusion, texture analysis

Sažetak

Kao najčešći mezenhimalni tumori digestivnog trakta, gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) imaju značajan metastazni potencijal sa visokom stopom diseminacije u jetru i peritonealnu duplju. Na osnovu modifikovane klasifikacije Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH) ovi tumori su klasifikovani u 4 stadijuma: veoma niskog, niskog, intermedijarnog i visokog rizika. Za niskorizične tumore (LRG) minimalno invazivna hirurgija sa R0 resekcijom je najčešća terapijska opcija, dok se za tumore visokog rizika (HRG) po završenom hirurškom dodaje imatinib u adjuvantnom lečenju. Preoperativna procena stratifikacije rizika je važna kako za određivanje terapijskog pristupa, tako i za samu prognozu pacijenta. Sa savremenim napretkom dijagnostičkih modaliteta analiza imidžinga više nije limitirana samo na vizuelnu procenu. Perfuziona kompjuterska tomografija (CT), kao modalitet funkcionalne multidetektorske CT dijagnostike, omogućava kvantifikaciju tumorske vaskularizacije, dok analiza teksture obezbeđuje kvantitativnu procenu stepena heterogenosti tumora, što sve ukupno može pomoći pri proceni metastaznog potencijala ovih tumora. Značaj morfoloških karakteristika tumora dobijenih konvencionalnim CT pregledom u predikciji rizika već je dokazan brojnim studijama, a smatra se da zajedno sa gore pomenutim naprednim CT tehnikama može obezbediti prediktivni model za preoperativnu procenu stratifikacije rizika GIST.

Ključne reči:

gastrointestinalni stromalni tumori (GIST), multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT), CT perfuzija, analiza teksture

Uvod

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) najčešći su mezenhimalni tumori gastrointestinalnog trakta. Epidemiološki podaci ukazuju na godišnju incidenciju od 10 do 15 slučajeva na milion stanovnika i prevalenciju od 130 slučajeva na milion stanovnika (1). Najčešća lokalizacija tumora je u želucu (60 - 70%), zatim u tankom crevu (25 - 35%), ređe u kolonu i rektumu (5%), dok se u jednjaku javlja izuzetno retko (2).

Klinička slika GIST-a je uglavnom nespecifična i zavisi od veličine i lokalizacije tumora. Najčešća klinička manifestacija je krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (u oko 50% slučajeva) (3).

U najvažnije prognostičke faktore metastaznog potencijala spadaju mitotski indeks, veličina i lokalizacija tumora (4-6). Mitotski indeks (MI) standardno se izražava kao broj mitoza na 50 HPF (mikroskopsko polje velikog uveličanja), slučajno izabranih iz različitih, ali visokocelularnih delova tumora (5). Drugi parametri, kao što su: Ki-67 indeks, lokalno invazivni karakter tumora (infiltracija mukoze i seroze), tumorska nekroza, prisustvo ulceracija, histološki tip, imunohistohemijski profil, postojanje regionalnih ili udaljenih metastaza, kao i spontana ili intraoperativna ruptura kapsule mogu takođe biti od značaja u prognostičkom smislu (4).

Na osnovu modifikovane klasifikacije Nacionalnih instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health* - NIH), koja se danas najšire koristi, uz upotrebu prognostičkih faktora: veličine, MI, lokalizacije i prisustva ili odsustva rupture, GIST se po metastaznom riziku dele u četiri kategorije: GIST veoma niskog rizika, niskog rizika, intermedijarnog i visokog rizika (4,5). Učestalost GIST-a visokog rizika, tj. malignog GIST-a se kreće u proseku oko 33% od ukupnog broja dijagnostikovanih tumora pomenutog histološkog tipa u različitim serijama (6).

Metod izbora u lečenju resektabilnog GIST-a, kao

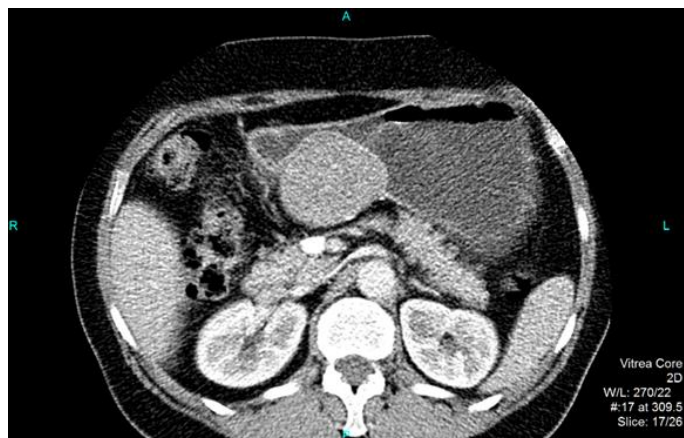
i u lečenju lokalnog recidiva ili metastaza je kompletna hirurška resekcija (R0). U zavisnosti od veličine i lokalizacije tumora, kao i opšteg stanja bolesnika, u obzir dolaze različiti tipovi hirurških resekcija, koje imaju za cilj da obezbede resekciju tumora u celini (R0 resekcija) (6). Uprkos kompletnoj hirurškoj resekciji, u 40% slučajeva dolazi do pojave lokalnog recidiva ili metastaza. Za tumore visokog i intermedijarnog rizika preporuka je adjuvantna terapija imatinibom u trajanju do 3 godine (6).

Od radioloških procedura u dijagnostici GIST-a koriste se ultrazvuk abdomena, kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR) abdomena i karlice, a po potrebi i pozitronska emisija tomografija (PET-CT) (7-9). Na osnovu navedenih dijagnostičkih procedura može se postaviti sumnja na postojanje GIST-a, dok se definitivna dijagnoza može postaviti isključivo patohistološkim i imunohistohemijskim analizama uzoraka dobijenih biopsijom tumora ili reseciranog tumora.

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) najčešće je korišćen dijagnostički modalitet u evaluaciji pacijenata sa tumorima digestivnog trakta i predstavlja zlatni standard u postavljanju dijagnoze GIST-a sa visokom senzitivnošću u detekciji i u određivanju stadijuma ovih tumora. Ovi tumori se na CT najčešće manifestuju u vidu submukoznih lezija, homogene solidne strukture, regularnog kružnog oblika bez narušavanja kontinuiteta mukoze. Ukoliko su većih prečnika, uglavnom su cistično ili nekrotično degenerisane strukture, nepravilnog oblika, neregularnih kontura sa egzulceracijama na mukozi i naglašenim tumorskim vaskularnim strukturama (7).

Od morfoloških radioloških kriterijuma za dijagnozu GIST-a, izdvajaju se veličina (manji od 5 cm, od 5 do 10 cm i veći od 10 cm) i lokalizacija lezije (gastrična ili ekstragastrična) (7). Pored pomenutih karakteristika, CT-om se jasno mogu definisati i ostale osobenosti promene, kao što su oblik, denzitet, prisustvo kalcifikacija, margine, način rasta i postkontrastne opacifikacije, prisustvo zona nekroze, uvećane vaskularne strukture koje ishranjuju ili dreniraju tumor, intratumorska hemoragija, ulceracije mukoze želuca, infiltracija okolnih organa, prisustvo metastaza i limfadenopatije (slika 1-4) (7, 8).



Slika 1. Multidetektorska tomografija abdomena, aksijalni presek u venskoj fazi pokazuje solidnu, postkontrastno homogeno opacifikovanu leziju antralnog dela želuca submukozne manifestacije, bez prekida kontinuiteta mukoze. Promena pokazuje regularan ovalan oblik, jasnih margina i odgovara GIST-u niskog rizika.



Slika 2. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija abdomena, koronalni presek, portovenska faza pregleda jasno pokazuje cistično degradiranu strukturu jasno demarkirane lezije antruma želuca, prečnika preko 5 cm. Mukoza je intaktna, dok se solidna komponenta tumora manifestuje kao upadljive postkontrastne opacifikacije. GIST visokog rizika (HRG).



Slika 3. Koronalni sken portovenske faze. MDCT prikazuje veliku, parcijalno nekrotičnu promenu korpusa želuca, neregularnog oblika, nejasno ograničenu sa neregularnom konturom mukoze želuca, naglašenih peritumorskih vaskularnih struktura. HRG.



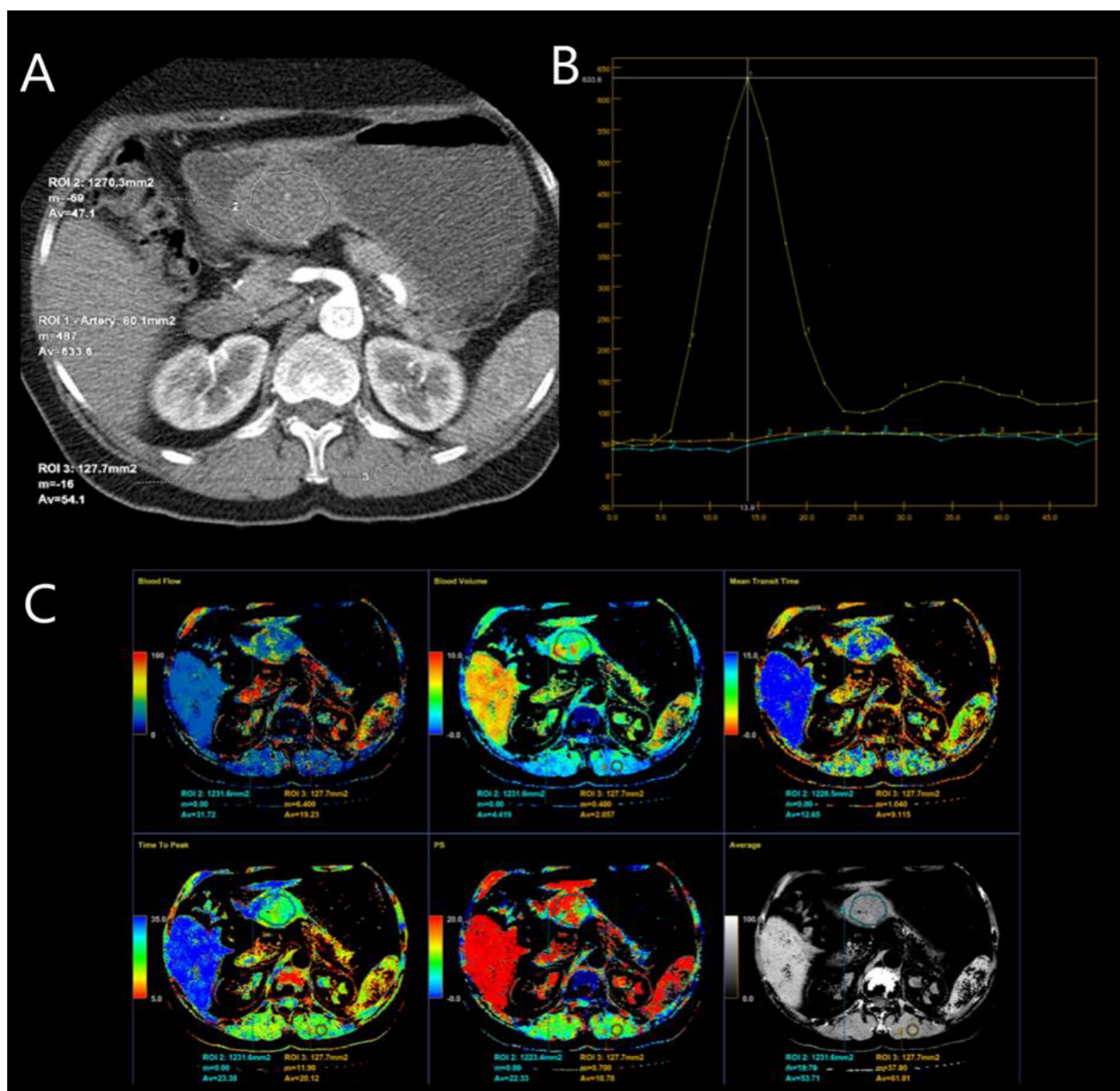
Slika 4. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija - pregled abdomena, koronalni presek pokazuje endofitnu, solidnu tumorsku promenu korpusa želuca sa neregularnom konturom mukoze kao posledicu ulceracije (umbilikacija).

Mnoge studije su pokazale značaj prečnika tumorske lezije u korelaciji sa metastaznim rizikom (10-13). Zou (Zhou) i saradnici su izdvojili veličinu tumora, uvećane peritumorske vaskularne strukture koje ga vaskularizuju i mešoviti tip rasta kao tri nezavisna prognostička faktora za stratifikaciju rizika (10). Tateiši (Tateishi) i saradnici su u svojoj studiji pokazali da su veličina tumora preko 11 cm, prisustvo metastaza i invazija okolnih struktura najvažniji prediktori visokog metastaznog rizika GIST (11). U istraživanju Čena (Chen) i saradnika cistična struktura tumora je izdvojena kao važna CT karakteristika, sa visokom statističkom značajnošću u korelaciji sa visokim rizikom (13). Ovi rezultati pokazuju da pažljiva analiza morfoloških tumorskih karakteristika dobijenih konvencionalnom multidetektorskom tomografijom zadržava najveću vrednost u preoperativnoj stratifikaciji rizika gastričnih GIST.

Perfuziona kompjuterizovana tomografija

Perfuziona kompjuterizovana tomografija (CTP) ili kvantifikacija perfuzionih parametara tumorskog tkiva je napredna CT tehnika koja uvodi elemente funkcionalne dijagnostike u morfološki imidžing (14, 15). Poznato je da su perfuzioni parametri viših vrednosti kod tumorskog tkiva, naročito kod slabo diferenciranih malignih tumora, u poređenju sa zdravim, npr. mišićnim tkivom (15). Perfuziona CT, kao modalitet funkcionalne multidetektorske CT dijagnostike, omogućava kvantifikaciju tumorske vaskularizacije i posredno, procenu stepena tumorske angiogeneze, što može biti od koristi u predikciji metastaznog potencijala i odgovora na sprovedenu terapiju (14, 15). Nakon perfuzionog protokola

skeniranja dobijaju se četiri perfuzione serije koje obuhvataju prethodno preciziran segment tumorske lezije u dužini od 32mm i aplikacije 50ml kontrastnog sredstva. Određenim perfuzionim, komercijalnim softverima i segmentacijom solidne regije tumora, lumena aorte i paravertebralne muskulature automatski se dobijaju parametrijske mape, kao i arterijska vreme-atenuacija kriva sa vrednostima perfuzionih parametara: protok krvi (engl. *blood flow* - BF) (brzina protoka krvi po jedinici zapremine ili mase tkiva (ml/min/100 ml ili ml/min/100 g)), volumen krvi (engl. *blood volume* - BV) (zapremina cirkulišuće krvi po jedinici zapremine ili mase tkiva (ml/100 ml ili ml/ 100 g)), srednje vreme tranzita (engl. *mean transit time* - MTT) (prosečno vreme prolaska kontrasta kroz vaskularnu mrežu tkiva



Slika 5. Aksijalni presek perfuzione serije sa označenim regijama od interesa (ROI) i prosečnim denzitetima unutar solidne komponente tumora, aorte i paravertebralne muskulature (A); kriva vreme-atenuacija (B); obojene parametrijske mape sa vrednostima perfuzionih parametara (C).

(s)), (engl. *time to peak* - TTP) (vremenski interval između intravenske administracije kontrasta i maksimalnog denziteta u tumorskom tkivu (s)) i površina permeabilnosti (engl. *permeability surface* - PS) (odnos brzine difuzije kontrasta kroz kapilarni endotel i ukupne površine kapilarnog endotela (ml/min/100 ml ili ml/min/100 g)) (slika 5) (16).

Dobro vaskularizovani i slabo diferencirani tumori pokazuju visoke vrednosti perfuzionih parametara BF, BV, TTP i kraće MTT u poređenju sa manje agresivnim tumorima. U literaturi se navodi smanjenje perfuzionih parametara tumorskog tkiva nakon sprovedene terapije, dok se uloga perfuzije u preoperativnom tretmanu ovih pacijenata još ispituje (14, 17).

Do sada nema publikovanih značajnijih studija o ulozi CTP u predikciji metastaznog rizika GIST-a. U studiji Mitrović i saradnika primećuje se tendencija ka višim vrednostima perfuzionih parametara u grupi visokorizičnih GIST-a, kao i kraće MTT (16). U predikciji visokorizičnih GIST-a statistički značajnu razliku pokazali su parametri TTP i PS, tj. vreme za koje se dostiže maksimalna atenuacija tumorskog tkiva od početka davanja kontrasta i brzina priliva unutar tumorske mikrovaskulature i kapilarna propustljivost (16). Ovaj rezultat je značajan jer nam za očitavanje TTP nije potreban komercijalni perfuzioni softver već se ova vrednost može dobiti sa same krive koja se generiše nakon postavljanja ROI na aksijalnim presecima perfuzionih serija (16).

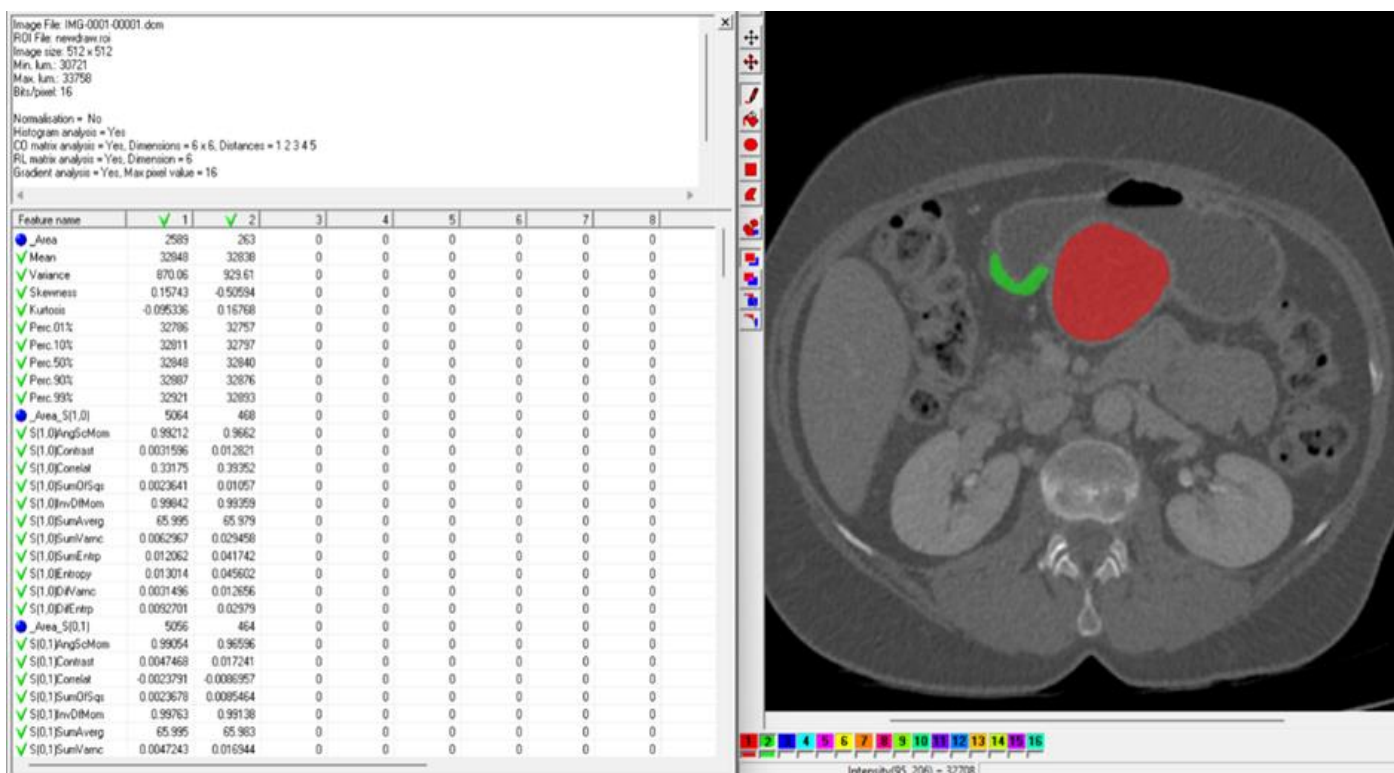
Analiza teksture tumorskog tkiva

Analiza teksture ili radiomička analiza CT slike napredni je modalitet naknadne kompjuterske obrade slike

dobijene MDCT pregledom, koji omogućava precizniju kvantitativnu analizu tkivne strukture tumorske promene u odnosu na kvalitativnu, vizuelnu detekciju. Ove analize obezbeđuju objektivnu i kvantitativnu procenu stepena heterogenosti tumora na osnovu distribucije i odnosa intenziteta piksela sive skale unutar svakog voksela na CT slikama, na osnovu čega je moguće neinvazivno predviđanje malignog potencija latumora (18, 19).

Radiomiks je u širokoj upotrebi kada su u pitanju detekcija, klasifikacija tumorskih podtipova, procena preoperativne prognoze, predikcija odgovora na terapiju itd. Studije koje su ustanovile prediktivni radiomički nomogram za predikciju rizika GIST-a u velikoj su meri doprinele izdavanju pacijenata sa visokorizičnim tumorima kojima su neophodni adjuvantna terapija i rigorozno praćenje (20). Nakon konvencionalnog CT pregleda u arterijskoj i portovenskoj fazi, 3D volumen od interesa segmentira regiju tumora i dostupnim komercijalnim softverima vrši se naknadna obrada (engl. *Postprocessing*), tj. kvantitativna analiza heterogenosti tumorskog tkiva (slika 6).

Čen i saradnici su pokazali da integracija radiomiks modela, zajedno sa morfološkim karakteristikama tumora, dobijenih konvencionalnim CT pregledom, može predstavljati kvantitativnu analizu za dijagnozu bolesti i visokosenzitivnu metodu u stratifikaciji rizika GIST-a (21). Ču (*Chu*) i saradnici su zaključili da su parametri analize teksture: volumen, entropija i inercija (engl. *Volume*, *Entropy*, *Inertia*) veći kod HRG, što govori da heterogenija tumorska struktura korelira sa većim malignim potencijalom (22). Mnoge studije su uspostavile individualizovane radiomiks nomograme za diferencijaciju malignog potencijala GIST-a, koji su postigli



Slika 6. Manuelno segmentiran tumor: crvena boja - segmentiran tumor; zelena linija - patološki neizmenjen zid želuca uz dobijene vrednosti radiomičkih parametara.

zadovoljavajuću stratifikaciju tumora i mogu poslužiti kao imidžing marker u neinvazivnom terapijskom protokolu ovih pacijenata (21, 22).

Zaključak

Najveći značaj u proceni metastaznog potencijala GIST-a i dalje zadržavaju morfološke karakteristike tumora dobijene konvencionalnim CT pregledom, dok funkcionalni imidžing u vidu CTP i analize teksture tumorskog tkiva, odnosno radiomička analiza u velikoj meri doprinose preoperativnoj neinvazivnoj proceni rizika, što je od velike važnosti u daljem terapijskom pristupu i prognozi bolesti.

Literatura

1. Soreide K, Sandvik OM, Soreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40:39-46.
2. Miettinen M, Majidi M, Lasota J, Miettinen M, Lasota J, Nishida T, et al. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer.* 2002; 38:39-51.
3. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(1):52-68.
4. Zhao B, Zhang J, Mei D, Zhang J, Luo R, Xu H, et al. The assessment of different risk classification systems for gastrointestinal stromal tumors (GISTs): the analytic results from the SEER database. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53(10-11):1319-27.
5. Belfiori G, Sartelli M, Cardinali L, Trana C, Bracci R, Gesuita R, et al. Risk stratification systems for surgically treated localized primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria: MSKCC Nomogram, NIH-Fletcher and AFIP-Miettinen. *Ann Ital Chir.* 2015; 86(3):219-27.
6. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO-EUROCAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(4):68-78.
7. Cuiping Z, Xiaohui D, Xiang Z, Huijun H, Dongye W, Jun S. Predictive features of CT for risk stratifications in patients with primary gastrointestinal stromal tumor. *Eur Radiol.* 2016; 26(9):3086-93.
8. Miyake KK, Nakamoto Y, Mikami Y, Tanaka S, Higashi T, Tadamura E, et al. The predictive value of preoperative 18F-fluorodeoxyglucose PET for postoperative recurrence in patients with localized primary gastrointestinal stromal tumour. *Eur Radiol.* 2016; 26(12):4664-74.
9. Dimitrakopoulou-Strauss A, Ronellenfisch U, Cheng C, Pan L, Sachpekidis C, Hohenberger P, et al. Imaging therapy response of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with FDG PET, CT and MRI: A systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2017; 5(3):183-97.
10. Zhou C, Duan X, Zhang X, Hu H, Wang D, Shen J. Predictive features of CT for risk stratifications in patients with primary gastrointestinal stromal tumour. *Eur Radiol.* 2016; 26:3086-93.
11. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr.* 2003; 27:792-8.
12. Kim HC, Lee JM, Kim KW, Park SH, Kim SH, Lee JY, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: CT findings and prediction of malignancy. *Am J Roentgenol.* 2004; 183:893-8.
13. Chen T, Xu L, Dong X, Li Y, Yu J, Xiong W, et al. The roles of CT and EUS in the preoperative evaluation of gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 2 cm. *Eur Radiol.* 2019; 29:2481-9.
14. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM, Hahn PF, Willett CG, Saini S, et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology.* 2005; 234(3):785-92.
15. Djuric-Stefanovic A, Saranovic D, Sobic-Saranovic D, Masulovic D, Artiko V. Standardized perfusion value of the esophageal carcinoma and its correlation with quantitative CT perfusion parameter values. *Eur Radiol.* 2015; 84(3):350-9.
16. Mitrovic-Jovanovic M, Djuric-Stefanovic A, Ebrahimi K, Dakovic M, Kovac J, Sarac D, et al. The Utility of Conventional CT, CT Perfusion and Quantitative Diffusion-Weighted Imaging in Predicting the Risk Level of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A Prospective Comparison of Classical CT Features, CT Perfusion Values, Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion-Derived Parameters. *Diagnostics.* 2022; 12(11):2841.
17. Betz M, Kopp HG, Spira D, Claussen CD, Horger M. The benefit of using CT-perfusion imaging for reliable response monitoring in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) undergoing treatment with novel targeted agents. *Acta Radiol.* 2013; 54(7):711-21.
18. Meghan G, Adrew DS, Kumar S, Dushyant S, Perry P. CT Texture Analysis: Definitions, Applications, Biologic Correlates and Challenges. *RadioGraphics.* 2017; 37(5):1483-503.
19. Sah BR, Owczarczyk K, Siddique M, Cook G, Goh V. Radiomics in esophageal and gastric cancer. *Abdom Radiol.* 2019; 44(6):2048-58.
20. Song Y, Li J, Wang H, Liu B, Yuan C, Liu H, et al. Radiomics Nomogram Based on Contrast-enhanced CT to Predict the Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumor: A Two-center Study. *Acad Radiol.* 2022; 29(6):806-16.
21. Chen T, Ning Z, Xu L, Feng X, Han S, Roth HR, et al. Radiomics nomogram for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumours preoperatively. *Eur Radiol.* 2019; 29(3):1074-82.
22. Chu H, Pang P, He J, Zhang D, Zhang M, Qiu Y, et al. Value of radiomics model based on enhanced computed tomography in risk grade prediction of gastrointestinal stromal tumors. *Sci Rep.* 2021; 11(1):12009.