• 临床研究 •

肌脂肪变性作为胃肠道间质瘤患者的新预后因素

顾天昊，李沣员，徐　皓*

南京医科大学第一附属医院普外科，江苏　南京　210029

［摘　要］ **目的：**探讨基线身体成分参数（包括肌脂肪变性、肌肉减少症和恶病质指数等）在预测术后接受伊马替尼治疗的胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）患者无病生存期（disease-free survival，DFS）中的作用。**方法：**本研究为单中心回顾性研究，共纳入2014年1月—2018年12月在南京医科大学第一附属医院接受GIST切除术且病理确诊为中高风险的82例患者。通过CT影像量化第3腰椎层面的骨骼肌指数、皮下和内脏脂肪指数以及低衰减肌肉面积等指标，判断患者是否患有肌脂肪变性或肌肉减少症。采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型分析各指标与DFS的关系，绘制Kaplan-Meier生存曲线。通过受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线、校准曲线和决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）评估预测模型的效能。**结果：**82例患者中位随访时间为72个月，其中22例（26.83%）患者在随访期间出现复发。多因素Cox回归分析结果显示，肌脂肪变性（P=0.010）、高危险度（P=0.011）和C-KIT外显子13突变（P=0.002）是DFS的独立危险因素。基于此建立的列线图在3年和5年DFS的ROC曲线下面积分别为0.728和0.746，表明其预测效能较好。此外，DCA结果表明该列线图在临床决策中具有良好的效用。**结论：**肌脂肪变性、危险度分级和C-KIT外显子突变类型是GIST患者DFS的重要预测因素。肌脂肪变性相比肌肉减少症在预测GIST患者预后方面具有更高的临床价值，可作为GIST患者的新预后因素。

［关键词］ 肌脂肪变性；恶病质指数；肌肉减少症；无病生存时间；胃肠道间质瘤

［中图分类号］ R735　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2025）03-373-10

doi：10.7655/NYDXBNSN241208

Myosteatosis as a new prognostic factor in patients with gastrointestinal stromal tumors

GU Tianhao，LI Fengyuan，XU Hao*

Department of General Surgery，the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University，Nanjing 210029，China

［**Abstract**］ **Objective：** This study aims to investigate the predictive role of baseline body composition parameters，including specifically myosteatosis，sarcopenia，and the cachexia index，on disease-free survival（DFS） in patients with gastrointestinal stromal tumors（GIST） receiving postoperative imatinib therapy. **Methods：** This single-center retrospective study included 82 moderate-or high-risk GIST patients who underwent tumor resection and were pathologically diagnosed at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between January 2014 and December 2018. Body composition parameters including skeletal muscle index，subcutaneous and visceral adipose index，and low-attenuation muscle area were quantified via CT imaging at the L3 vertebral level to assess the presence of myosteatosis or sarcopenia in patients. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were employed to analyze the relationship between these parameters and DFS. Kaplan-Meier survival curves were generated，and the model's predictive performance was evaluated using receiver operating characteristic（ROC） curves，calibration curves，and decision curve analysis（DCA）. **Results：** The median follow-up duration for the 82 patients was 72 months，with 22 cases（26.83%） experiencing recurrence during this period. Multivariate Cox regression analysis revealed that myosteatosis（P=0.010），high-risk status（P=0.011），and C-KIT exon 13 mutation（P=0.002） were independent risk factors for DFS. The nomogram based on these factors yielded area under the ROC curve of 0.728 and 0.746 for 3-，5-year DFS，respectively，indicating strong predictive performance. Additionally，decision curve analysis confirmed the nomogram's utility in clinical decision-making. **Conclusion：** Myosteatosis，risk stratification，and C-KIT exon mutation types represent important prognostic factors for DFS in GIST patients. Compared to sarcopenia，myosteatosis shows greater clinical value in predicting prognosis and may serve as a novel prognostic factor for GIST patients.

［基金项目］ 江苏省自然科学基金（BK20231372）

*通信作者（Corresponding author），E-mail：hxu@njmu.edu.cn（ORCID: 0000-0001-5827-1821）

［**Key words**］ myosteatosis；cachexia index；sarcopenia；disease-free survival；gastrointestinal stromal tumor
［J Nanjing Med Univ，2025，45（03）：373-381，388］

胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）是消化系统最常见的间叶源性肿瘤[1]，往往被认为起源于Cajal细胞，并由未分化或具有多潜能分化能力的梭形细胞或上皮样细胞所组成，具有多向分化、形态多样、生物学行为复杂等特点[2]。GIST可发生于胃肠道的任何部位，其中胃（60%~65%）和小肠（20%~25%）最为常见，较少见于直肠（5%~15%）和食管（5%），偶尔可见于结肠、阑尾或胆囊[1]。在全球范围内，GIST发病率为0.01‰~0.02‰，患病率为0.13%~0.16%[3]，且地区差异显著。我国由于人口基数大，每年有4万余人罹患GIST[4]，这不仅严重威胁人民的生活与健康，还给社会带来了沉重的疾病负担。

伊马替尼（imatinib，IM）是目前治疗进展期或晚期GIST的一线药物，也是目前临床疗效最好的靶向药物[5]。大量多中心临床研究表明，由于IM发挥的更多是细胞抑制而非细胞毒作用，仅有约5%的GIST患者可达到完全临床缓解；约50%的GIST患者接受IM治疗2年后会出现继发性耐药，并且多数晚期患者即使在IM治疗获益后也终将不可避免地发生继发性耐药[6-7]。此外，接受肿瘤切除术的GIST患者经过IM治疗后，多数仍可在体内发现GIST肿瘤细胞，表明IM继发性耐药在临床上十分常见。

身体成分改变是恶性肿瘤患者的常见症状，它们通常与预后不良有关[8]。肌肉减少症是一种与年龄相关的疾病，其特征为肌肉质量快速消耗，并伴随力量及身体机能的下降。最近，肌肉减少被认为是许多恶性肿瘤患者无病生存期（disease-free survival，DFS）或总生存期（overall survival，OS）较短的预测因子[9-11]。此外，肌肉脂肪变性或浸润与肌肉的力量和质量下降有关[12]，并已成为癌症患者治疗相关不良事件和生存率的潜在预测因子[13-14]。恶病质指数（cachexia index，CXI）是一种新的恶病质评估方法，结合了多个关键临床特征，包括肌肉质量减少、营养不良及全身炎症[15]。CXI同样可以作为预测不良反应和预后的一个指标[16]。

由于IM具有耐药性，寻找一些特定的指标来预测无病生存率是很有必要的。因此，本研究的目的是探索基线评估的身体成分参数，包括肌肉减少症、肌肉脂肪变性或CXI等在预测IM治疗GIST患者无病生存率中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究为单中心回顾性分析。选取2014年1月—2018年12月在南京医科大学第一附属医院普外科接受手术切除且病理确诊为中高危类的GIST患者，共82例。纳入标准：①年龄18~80岁；②经组织病理学证实GIST，根据修改后的美国国立卫生研究院分类为中、高风险类别[17]；③对穿刺取出的标本或手术切除的标本进行过C-KIT及血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth factor receptor，PDGFR）基因检测。排除标准：①在诊断期间或服用药物前1个月内没有可获取的腹部计算机断层扫描（computed tomography，CT）检查结果；②临床病理、基因检测资料不全；③确诊后未接受过IM治疗；④同时患其他类型肿瘤；⑤联系中断失访。

所有患者术后均通过电话访谈、门诊就诊进行随访，最后一次随访时间为2024年11月1日。患者状态归因于最后一次随访时间如下：复发或健康。DFS被确定为从第1次手术之日开始，直到肿瘤复发或死亡而结束。在DFS分析中，只有“复发”被认为是一个事件。所有纳入的患者术后均服用IM，直至停药或复发后更换后线治疗。

本研究已在中国临床试验注册中心注册，注册号为ChiCTR2400090130。研究遵守《赫尔辛基宣言》，并经医院伦理委员会批准（伦理编号：2024-SR-556）。本研究已获得参与研究的所有患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 身体成分分析

身体成分包括脂肪组织和非脂肪组织，前者包括皮下脂肪、内脏脂肪和肌肉间脂肪组织，后者包括肌肉、骨骼和内脏器官。通常选择第3腰椎（L3）的单一CT图像来量化肌肉和脂肪特征，因为其解剖位置与体积密切相关[18]。使用SIMENS Healthineers MM Radiomics软件准确捕捉L3中的图像，手动勾勒并划分肌肉和脂肪组织。根据标准的豪斯菲尔德

单位（Hounsfield unit，HU）范围，对骨骼肌组织（skeletal muscle tissue，SMT，-29~150 HU）、内脏脂肪组织（visceral adipose tissue，VAT，-150~-50 HU）和皮下脂肪组织（subcutaneous adipose tissue，SAT，-190~-30 HU）进行定量。将每个身体成分的测量值（cm^2）除以身高的平方（m^2）转换为相应指数[19]。骨骼肌指数（skeletal muscle index，SMI）=骨骼肌面积（skeletal muscle area，SMA）（cm^2）/身高^2（m^2）；内脏脂肪指数（visceral adipose index，VAI）=内脏脂肪面积（visceral adipose area，VAA）（cm^2）/身高^2（m^2）；皮下脂肪指数（subcutaneous adipose index，SAI）=皮下脂肪面积（subcutaneous adipose area，SAA）（cm^2）/身高^2（m^2）。

低衰减肌肉面积（low attenuation muscle area，LAMA）是用预先设定的阈值（-29~29 HU）获得的SMA。LAMA/SMA指数=LAMA（cm^2）/SMA（cm^2）×100%。LAMA/SMA指数≥20%的患者被认为患有肌脂肪变性[14]。

根据之前的研究结果[19]，男性患者体重指数（body mass index，BMI）<25 kg/m^2且SMI<43 cm^2/m^2（或BMI≥25 kg/m^2且SMI<53 cm^2/m^2）为低SMI，女性患者无论BMI如何只要SMI<41 cm^2/m^2均为低SMI。且低于定义临界值的SMI被描述为肌肉减少症[20]。

同样，制定了针对性别的L3层面VAI以及SAI截止值，在该值下生存差异最为显著，使用约登指数法最佳分层来定义VAI截止值，女性为37.105 cm^2/m^2、男性为13.112 cm^2/m^2。SAI截止值女性为86.622 cm^2/m^2、男性为33.671 cm^2/m^2。

无脂肪质量（whole-body fat-free mass，FFM）由所有非脂肪组织（骨骼肌、肝脏和肾脏等代谢组织、细胞内和细胞外水以及骨组织）组成，负责大部分静息能量消耗[21]。使用Mourtzakis等[18]描述的回归方程，根据原始数据估计全身储备量：FFM（kg）=0.3×SMA（cm^2）+0.06。药物剂量表示为每FFM中的药量[例如，IM（mg）/ FFM（kg）]。

1.2.2 CXI

CXI的计算方法如下：CXI=SMI×Alb/NLR。其中Alb是血清白蛋白（albumin），以g/dL为单位，NLR是中性粒细胞与淋巴细胞的比率（neutrophil-to-lymphocyte ratio）[16]。使用约登指数法定义CXI截止值为65.412，在该值下生存差异最为显著。

1.3 统计学方法

所有统计分析均使用R 4.4.2版本和SPSS 26.0版本进行。连续变量以均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用Student's t检验进行比较。分类变量以频数（百分比）[n（%）]描述，采用Pearson卡方检验。在评估各指标与DFS的关系中采用Cox比例风险回归模型进行单因素和多因素分析，$P < 0.1$为初始筛选的标准。用风险比（hazard ratio，HR）和95%置信区间（confidence interval，CI）来评价各变量对DFS的影响。对数秩检验用于DFS的Kaplan-Meier生存分析。使用方差膨胀因子（variance inflation factor，VIF）检测回归分析中的多重共线性关系。采用多变量Cox回归分析建立预测DFS的列线图。采用自举法（重采样=1 000）进行内部验证。通过受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线以及校准曲线评估列线图的预测性能。通过决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）评估列线图的效用。统计学显著性标准设定为$P < 0.05$。

2 结 果

2.1 患者特征

82例患者的基线特征列于表1。所有患者平均年龄为（59.52±10.48）岁，平均BMI为（23.73±3.06）kg/m^2，平均LAMA/SMA为（26.83±10.05）%，57例（69.51%）患者存在肌脂肪变性特征。通过身体成分所测得的指标可以看到，SMA、SAA、SMI、SAI等指标在男女间差异存在统计学意义（$P < 0.001$），所以在国际认可的高低SMI分类中，男女有各自的截止值，已在方法部分描述。

2.2 DFS的危险因素分析

在最终随访时（2024年11月），82例患者中22例（26.83%）复发进展，中位随访时间为72个月。图1显示了各指标与DFS之间的关系。对所有患者的DFS进行比较分析显示，患有肌肉减少症（P=0.045，图1B）、患有肌脂肪变性（P=0.048，图1E）以及较低的CXI（P=0.029，图1F）会导致较差的预后。同样，高危患者（P=0.038 *vs.* 中危，图1G）、C-KIT Exon 9位点突变的患者（P=0.032 *vs.* Exon 11，图1H）也表现出较差的生存结果。

对患者的各指标与DFS之间进行单因素Cox回归分析（表2）。选择$P < 0.1$作为初始筛选的标准，结果显示，肌肉减少症（P=0.052）、LAMA/SMA（P=0.020）、肌脂肪变性（P=0.061）、CXI（P=0.049）、CXI分组（P=0.035）、药物剂量（P=0.081）、危险度分级（P=0.049）、C-KIT突变（Exon 9 *vs.* Exon 11，P=0.039；Exon 13 *vs.* Exon 11，P=0.014）是DFS的潜在预测因子。由于某些变量存在数值型变量和分类型变量，

表1　研究患者的基线特征

Table 1　Baseline characteristics of the patients

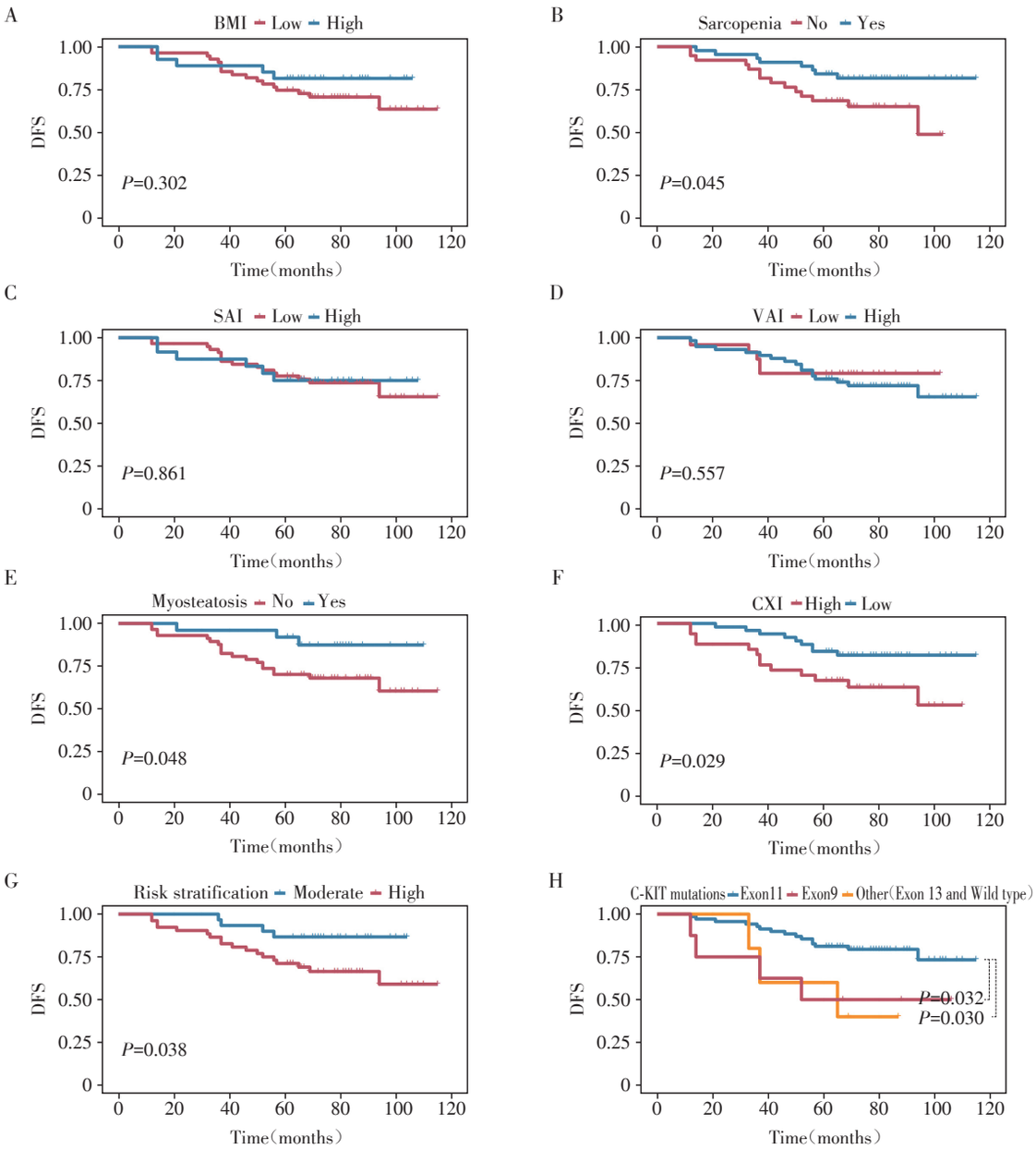
Characteristic	Overall(n=82)	Female(n=40)	Male(n=42)	P
Age(years,$\bar{x} \pm s$)	59.52 ± 10.48	60.10 ± 11.38	58.98 ± 9.65	0.438
BMI(kg/m^2,$\bar{x} \pm s$)	23.73 ± 3.06	23.24 ± 3.57	24.19 ± 2.44	0.059
Tumor site[n(%)]				0.772
Gastric	45(54.88)	22(55.00)	23(54.76)	
Duodenum	9(10.97)	3(7.50)	6(14.29)	
Jejunum/ileum	25(30.49)	13(32.50)	12(28.57)	
Rectum	3(3.66)	2(5.00)	1(2.38)	
Risk stratification[n(%)]				0.045
Moderate	30(36.59)	19(47.50)	11(26.19)	
High	52(63.41)	21(52.50)	31(73.81)	
C-KIT mutations[n(%)]				0.890
Exon 9	8(9.75)	3(7.50)	5(11.91)	
Exon 11	69(84.15)	34(85.00)	35(83.33)	
Exon 13	2(2.44)	1(2.50)	1(2.38)	
Wild type	3(3.66)	2(5.00)	1(2.38)	
PDGFR mutations[n(%)]				
Wild type	82(100.00)	40(100.00)	42(100.00)	1.000
SMA(cm^2,$\bar{x} \pm s$)	122.56 ± 39.61	97.49 ± 14.20	146.44 ± 41.35	< 0.001
SAA(cm^2,$\bar{x} \pm s$)	121.01 ± 56.53	146.57 ± 64.89	96.67 ± 32.62	< 0.001
VAA(cm^2,$\bar{x} \pm s$)	97.08 ± 55.11	96.35 ± 49.18	97.78 ± 60.82	0.996
LAMA(cm^2,$\bar{x} \pm s$)	31.55 ± 12.76	30.30 ± 9.78	32.74 ± 15.09	0.749
SMI(cm^2/m^2,$\bar{x} \pm s$)	44.90 ± 12.68	38.62 ± 5.63	50.89 ± 14.57	< 0.001
SAI(cm^2/m^2,$\bar{x} \pm s$)	45.35 ± 22.13	57.69 ± 24.01	33.60 ± 11.37	< 0.001
VAI(cm^2/m^2,$\bar{x} \pm s$)	36.01 ± 19.94	38.35 ± 19.58	33.79 ± 20.26	0.393
LAMA/SMA(%,$\bar{x} \pm s$)	26.83 ± 10.05	31.12 ± 9.17	22.74 ± 9.19	< 0.001
Myosteatosis[n(%)]	57(69.51)	36(90.00)	21(50.00)	< 0.001
Sarcopenia[n(%)]	38(46.34)	29(72.50)	9(21.43)	< 0.001
CXI($\bar{x} \pm s$)	72.48 ± 39.41	73.91 ± 42.26	71.12 ± 36.97	0.807
FFM(kg,$\bar{x} \pm s$)	36.83 ± 11.88	29.31 ± 4.26	43.99 ± 12.40	< 0.001
Drug dose(mg/kg,$\bar{x} \pm s$)	11.35 ± 2.88	13.28 ± 2.56	9.51 ± 1.74	< 0.001

例如LAMA/SMA和肌脂肪变性，为了减少模型的自由度，且同一指标作为数值型变量和分类型变量时，其VIF>10。所以，当一个变量既有数值型又有分类型时，统一选择分类型变量作为其后续分析的指标。所以在表2的多因素回归分析中，纳入的指标为肌肉减少症、肌脂肪变性、CXI分组、药物剂量、危险度分级、C-KIT突变。其中只有肌脂肪变性（P=0.048）、危险度分级（P=0.013）、C-KIT突变（Exon 9 *vs.* Exon 11，P=0.040；Exon 13 *vs.* Exon 11，P=0.001）这3个因素的P < 0.05，将其纳入第2次多因素Cox回归分析以得到最终HR值（表3）。该次分析通过去除非显著变量，减少了相关变量对模型参数的干扰。由此可见，肌脂肪变性（HR=6.486 *vs.* 无肌脂肪变性，P=0.010）、危险度-高危（HR=4.443 *vs.* 中危，P=0.011）、C-KIT Exon 13位点突变（HR=15.843 *vs.* Exon 11位点突变，P=0.002）是DFS的独立危险因素。

2.3　列线图的建立与验证

在表3的最终多变量Cox回归模型中，肌肉脂肪变性、危险度分级和KIT外显子突变这3个因素与IM治疗GIST患者的DFS显著相关。因此，进一步建立这3个因素的列线图，以预测1年、3年和5年DFS的概率（图2）。

该模型建立的列线图的ROC曲线显示出强大的预测性能，由于在1年内复发的患者数量较少，1年DFS的ROC曲线无法画出，而3年DFS的



This figure presents Kaplan-Meier survival curves showing DFS probabilities over time for different patient groups stratified by BMI（A），sarcopenia（B），SAI（C），VAI（D），myosteatosis（E），CXI（F），risk stratification（G），and C-KIT mutation types（H），highlighting significant differences in outcomes for sarcopenia（*P*=0.045），myosteatosis（*P*=0.048），CXI（*P*=0.029），risk stratification（*P*=0.038），and exon 9 *vs*. exon 11 mutations（*P*=0.032）.

图1　按各种因素分层的DFS曲线

Figure 1　DFS curves stratified by various factors

ROC曲线的曲线下面积（area under curve AUC）值为0.728，5年DFS的ROC曲线的AUC值为0.746（图3）。

不同时间点的校准曲线与标准45°线紧密对齐（图4），表明预测DFS值和实际DFS值之间具有很高的符合度。

此外，DCA曲线表明，该列线图在预测接受IM治疗的GIST患者的DFS方面具有良好的临床效用（图5）。总体而言，该模型通过整合这些关键评估参数有效地预测了DFS。

3　讨　论

本研究评估了82例接受过IM治疗的GIST患者的基线身体成分指标与DFS的关系。在分析多种身体成分参数后，最终只有肌脂肪变性是DFS的独立危险因素。尽管在Kaplan-Meier生存分析中，肌

表2　DFS的单变量和多变量 Cox 分析

Table 2　Univariate and multivariable Cox analyses of DFS

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	P	HR	95% CI	*P*	HR	95% CI
Age	0.401	1.017	0.977–1.059	–	–	–
Sex						
Female	0.550	1.292	0.558–2.996	–	–	–
Male	0.550	0.774	0.334–1.793	–	–	–
BMI	0.721	0.975	0.846–1.122	–	–	–
BMI group						
< 25 kg/m^2	0.309	1.678	0.619–4.551	–	–	–
≥25 kg/m^2	0.309	0.596	0.220–1.616	–	–	–
SMA	0.185	0.990	0.975–1.005	–	–	–
SAA	0.484	1.002	0.996–1.009	–	–	–
VAA	0.999	1.000	0.993–1.007	–	–	–
LAMA	0.345	1.013	0.987–1.040	–	–	–
SMI	0.175	0.966	0.918–1.016	–	–	–
SAI	0.388	1.008	0.990–1.026	–	–	–
VAI	0.848	1.002	0.982–1.023	–	–	–
Sarcopenia						
No	0.052	0.422	0.177–1.008	0.946	0.952	0.231–3.929
Yes	0.052	2.371	0.992–5.667	0.946	1.051	0.255–4.337
SAI group						
Low	0.861	1.087	0.425–2.781	–	–	–
High	0.861	0.920	0.360–2.352	–	–	–
VAI group						
Low	0.562	0.745	0.275–2.019	–	–	–
High	0.562	1.343	0.495–3.643	–	–	–
LAMA/SMA	0.020	1.043	1.007–1.081	–	–	–
Myosteatosis						
No	0.061	0.312	0.092–1.054	0.048	0.237	0.057–0.985
Yes	0.061	3.207	0.948–10.840	0.048	4.217	1.015–17.522
CXI	0.049	0.988	0.975–0.999	–	–	–
CXI group						
Low	0.035	2.497	1.067–5.847	0.108	2.247	0.838–6.025
High	0.035	0.400	0.171–0.938	0.108	0.445	0.166–1.194
FFM	0.185	0.967	0.919–1.016	–	–	–
Drug dose	0.081	1.136	0.984–1.312	0.450	1.083	0.880–1.333
Risk stratification						
Moderate[a]	1.000	–	–	1.000	–	–
High	0.049	2.967	1.003–8.772	0.013	4.743	1.386–16.235
C-KIT mutations						
Exon 11[a]	1.000	–	–	1.000	–	–
Exon 9	0.040	3.188	1.055–9.633	0.040	3.464	1.057–11.351
Exon 13	0.014	6.443	1.454–28.548	0.001	15.420	2.889–82.298
Wild type	0.540	1.886	0.248–14.336	0.647	0.613	0.075–4.987

a: Reference categories.

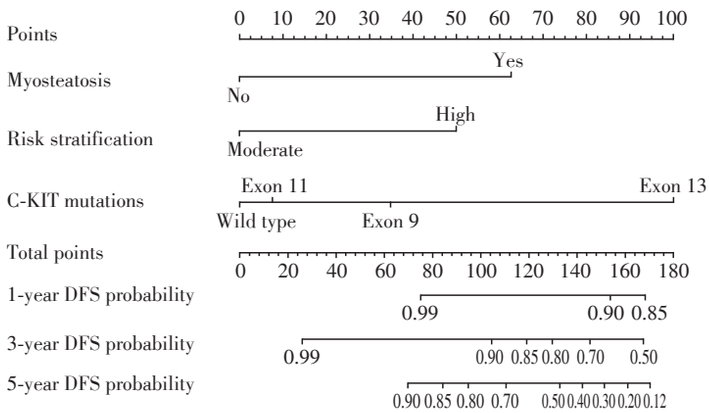
表3　DFS的最终多变量Cox分析

Table 3　The final multivariate Cox analysis of DFS

Variable	HR	95%CI	*P*
Myosteatosis			
No	0.154	0.037-0.642	0.010
Yes	6.486	1.558-26.999	0.010
Risk stratification			
Moderate[a]	-	-	1.000
High	4.443	1.406-14.041	0.011
C-KIT mutations			
Exon 11[a]	-	-	1.000
Exon 9	2.259	0.742-6.880	0.152
Exon 13	15.843	2.876-87.289	0.002
Wild type	0.799	0.103-6.207	0.830

a：Reference categories.

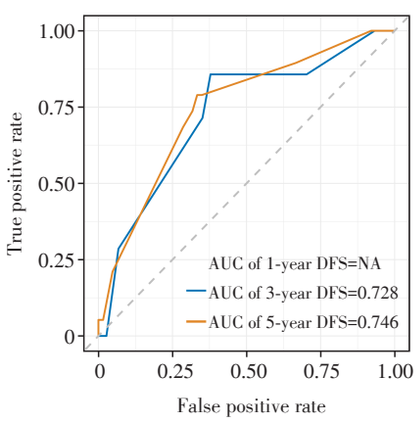
肉减少症和CXI分组的*P*值均<0.05，但在多因素Cox回归中，它们对预后的影响无显著差异。这可能是因为多因素分析中加入了肌脂肪变性这个变量，而肌脂肪变性与肌肉减少症和CXI之间可能存在一定的联系，从而削弱了肌肉减少症和CXI对预后的效果。这表明，肌脂肪变性在预测GIST患者的预后方面相比肌肉减少症具有更高的临床价值。以往针对GIST的研究中[22]，只将肌肉减少症纳入分析，从未将肌脂肪变性作为一个单独的预后指标。笔者认为，肌脂肪变性虽然和肌肉减少症并不一样，但两者存在着密切的关系，肌脂肪变性这个指标可能要比肌肉减少症更具有预测GIST患者生存的能力。



Nomogram for predicting 1-, 3-, 5-year DFS with myosteatosis status, risk stratification and C-KIT mutations. The probability of each variable was added to converted into total score, and a vertical line was drawn on the total score to achieve the related probability of recurrence.

图2　预测GIST DFS的列线图

Figure 2　Nomogram for predicting DFS in GIST

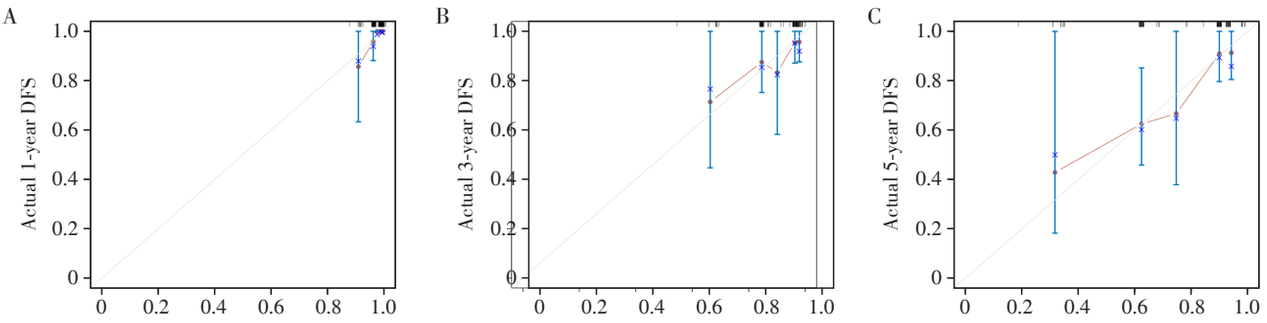


This figure shows ROC curves with AUC values of NA, 0.728, and 0.746 for predicting 1-, 3-, 5-year DFS respectively, illustrating the model's accuracy in distinguishing between patients with and without recurrence at each time point.

图3　预测1、3和5年DFS模型的ROC曲线

Figure 3　ROC curves for predicting 1-, 3-, and 5-year DFS

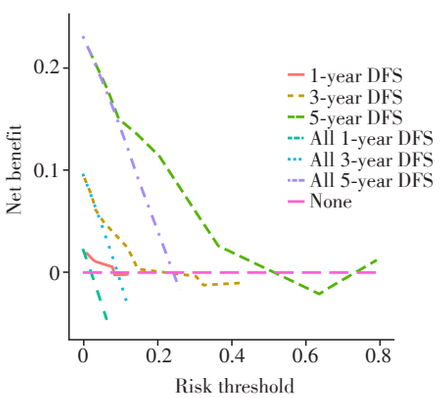
在最终的多因素Cox回归模型中，纳入预测因素肌脂肪变性、危险度分级、C-KIT位点突变类型。危险程度分级是基于肿瘤大小、分裂指数（即细胞有丝分裂的频率）以及肿瘤发生部位确定的，高危患者的复发概率较高[17]。GIST对IM的反应性因原发性KIT基因型而异，与C-KIT外显子11突变患者相比，C-KIT外显子9或13突变患者使用IM的中位复发时间明显缩短[23]。在Song等[22]研究中，将肌肉减少症、手术切除方式和有丝分裂指数这3个因素纳入预测GIST总生存时间的列线图中。本研究对于GIST患者DFS的列线图不仅分析了上述研究的重要指标，而且还进一步加入了肌脂肪变性这个新的预测指标。本研究的新列线图表现出可靠的性能，预测5年DFS的AUC值为0.746，DCA也表明在较宽的阈值范围内，预测5年DFS的临床效益都较高。



Calibration curves of the prognostic nomogram for 1-year DFS(A), 3-year DFS(B), 5-year DFS(C). The Y-axis indicates the observed DFS of GIST while the X-axis indicates the estimated DFS. The solid line demonstrates the ideal reference line that predicted GIST survival associated with the actual outcome whereas the dashed line demonstrates the prediction of nomogram. The closer alignment with the solid line represents the better performance is acquired.

图4　1、3和5年DFS的校准曲线

Figure 4　Calibration curves for 1-, 3-, and 5-year DFS



This figure presents the decision curve analysis demonstrating the net benefit of the predictive model for 1-, 3-, 5-year DFS compared to treating all or no patients, illustrating its clinical utility in guiding treatment decisions across different risk thresholds.

图5　预测1年、3年和5年DFS的DCA图

Figure 5　DCA for predicting 1-, 3-, and 5-year DFS

鉴于肌脂肪变性会导致GIST患者预后较差，改善这些状况至关重要。目前对于肥胖相关疾病的治疗主要以生活方式干预为主，包括饮食控制和体育锻炼。研究表明，补充必需氨基酸和支链氨基酸可以改善肌肉减少现象[24]。果糖摄入会引起氧化应激和线粒体功能障碍，导致肌肉中脂肪堆积并加剧肌细胞自噬。因此，低糖饮食有助于预防肌脂肪变性[25]。维生素D对维持肌肉组织稳态至关重要[26]。此外，硒、类胡萝卜素、生育酚、黄酮类化合物和多酚等抗氧化剂可促进蛋白质合成并抑制蛋白质分解，从而改善肌肉质量[27]。除了饮食调整外，体育锻炼也同样重要。运动可增强骨骼肌质量、身体功能和肌肉力量，并有可能逆转肌肉减少和肌脂肪变性[24]。因此，对于患有肌脂肪变性的患者，以有氧运动和中等强度阻力运动相结合的锻炼方案是适宜的。综上所述，通过这些改善肌脂肪变性的策略方法，最终可以使得GIST患者的DFS延长。这进一步凸显了本研究的重要临床价值。

本研究存在几个局限性。首先，这是一项单中心回顾性小样本研究，由于临床数据不足和GIST发病率低，仅纳入了82例患者，存在不可避免的选择性偏倚，结果是否适用于其他对象需要进一步内部和外部验证。其次，关于各种指标的定义国际上并没有统一的标准，包括肌脂肪变性以及肌肉减少症。肌脂肪变性是指肌肉组织中脂肪细胞的异常累积，但是目前关于肌脂肪变性的统一标准尚未完全建立，本研究参考了Hong等[22]研究中的标准。根据欧洲老年人肌肉减少症工作组(European Working Group on Sarcopenia in Older People，EWGSOP)的定义，肌肉减少症应通过肌肉质量、肌肉力量和身体机能等参数来衡量[28]。由于本研究为回顾性设计，仅依据肌肉质量定义肌肉减少症，未来还需开展前瞻性研究，并引入更多的肌肉减少症评估工具。最后，由于GIST患者总生存时间较长，本研究仅分析了IM的DFS。未来，将继续收集这些患者的长期生存结果，以验证肌脂肪变性对总生存期的影响。

总之，本研究结果表明，基线CT上存在肌脂肪变性是DFS的独立危险因素，本研究对DFS进行了全面分析，并建立了新的列线图，准确预测GIST患者1年、3年和5年的DFS。这项研究可能有助于医生作出更有价值的临床评估。

利益冲突声明：

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests：

The authors declared no potential conflict of interests.

作者贡献声明：

顾天昊负责数据管理、形式分析、验证、调查、可视化、方法论、撰写初稿、撰写审阅和编辑。李沣员负责资源、软件。徐皓负责概念化、资金获取、项目管理、监督。

Author's Contributions：

GU Tianhao was responsible for data curation, formal analysis, validation, investigation, visualization, methodology, writing-original draft, writing-review and editing. LI Fengyuan was responsible for resources, software. XU Hao was responsible for conceptualization, funding acquisition, project administration, and supervision.

[参考文献]

[1] BLAY J Y, KANG Y K, NISHIDA T, et al. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 22

[2] CASALI P G, ABECASSIS N, ARO H T, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl 4): iv68-iv78

[3] SØREIDE K, SANDVIK O M, SØREIDE J A, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies[J]. Cancer Epidemiol, 2016, 40: 39-46

[4] XU L, MA Y P, WANG S F, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumor in Chinese urban population: a national population-based study[J]. Cancer Med, 2021, 10(2): 737-744

[5] CIOFFI A, MAKI R G. GI stromal tumors: 15 years of lessons from a rare cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(16): 1849-1854

[6] VON MEHREN M, JOENSUU H. Gastrointestinal stromal tumors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2): 136-143

[7] HEMMING M L, HEINRICH M C, BAUER S, et al. Translational insights into gastrointestinal stromal tumor and current clinical advances[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2037-2045

[8] DEV R, BRUERA E, DALAL S. Insulin resistance and body composition in cancer patients[J]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl 2): ii18-ii26

[9] LOU N, CHI C H, CHEN X D, et al. Sarcopenia in overweight and obese patients is a predictive factor for postoperative complication in gastric cancer: a prospective study[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(1): 188-195

[10] CHOI M H, YOON S B, LEE K, et al. Preoperative sarcopenia and post-operative accelerated muscle loss negatively impact survival after resection of pancreatic cancer[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(2): 326-334

[11] HOPKINS J J, REIF R, BIGAM D, et al. Change in skeletal muscle following resection of stage Ⅰ-Ⅲ colorectal cancer is predictive of poor survival: a cohort study[J]. World J Surg, 2019, 43(10): 2518-2526

[12] MILJKOVIC I, ZMUDA J M. Epidemiology of myosteatosis[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010, 13(3): 260-264

[13] REINDERS I, MURPHY R A, KOSTER A, et al. Muscle quality and muscle fat infiltration in relation to incident mobility disability and gait speed decline: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015, 70(8): 1030-1036

[14] HONG S, KIM K W, PARK H J, et al. Impact of baseline muscle mass and myosteatosis on the development of early toxicity during first-line chemotherapy in patients with initially metastatic pancreatic cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 878472

[15] JAFRI S H R, PREVIGLIANO C, KHANDELWAL K, et al. Cachexia index in advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. Clin Med Insights Oncol, 2015, 9: 87-93

[16] GOH M J, KANG W, JEONG W K, et al. Prognostic significance of Cachexia index in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic chemotherapy[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7647

[17] SERRANO C, MARTÍN-BROTO J, ASENCIO-PASCUAL J M, et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231192388

[18] MOURTZAKIS M, PRADO C M M, LIEFFERS J R, et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2008, 33(5): 997-1006

[19] LIN G T, HUANG J B, LIN J L, et al. Body composition parameters for predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy with immunotherapy for gastric cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1061044

[20] PRADO C M M, LIEFFERS J R, MCCARGAR L J, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(7): 629-635

[21] CUSHEN S J, POWER D G, TEO M Y, et al. Body composition by computed tomography as a predictor of toxicity in patients with renal cell carcinoma treated with suni-

（下转第388页）

[13] 马 洁，刘 毅，欧金鹏，等. 免疫调控及靶向治疗在动脉粥样硬化斑块炎症反应中的研究进展[J]. 临床神经病学杂志，2024，37(2)：157-160
MA J，LIU Y，OU J P，et al. Research progress of immune regulation and targeted therapy in the inflammatory response of atherosclerotic plaque [J]. Journal of Clinical Neurology，2024，37(2)：157-160

[14] CANONICO F，PEDICINO D，SEVERINO A，et al. GLUT-1/PKM2 loop dysregulation in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction promotes metainflammation [J]. Cardiovasc Res，2023，119(16)：2653-2662

[15] 端家豪，张 浥，杨 玲. T细胞亚群在射血分数保留的心力衰竭中的研究进展[J].南京医科大学学报(自然科学版)，2024，44(10)：1435-1440
DUAN J H，ZHANG Y，YANG L. Advances in T cell subsets in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)，2024，44(10)：1435-1440

[16] WEI X，ZHANG Z，WEI J，et al. Association of systemic immune inflammation index and system inflammation response index with clinical risk of acute myocardial infarction[J]. Front Cardiovasc Med，2023，10：1248655

[17] ÖZKAN U，GÜRDOĞAN M，ÖZTÜRK C，et al. Systemic immune-inflammation index：a novel predictor of coronary thrombus burden in patients with non-ST acute coronary syndrome[J]. Medicina(Kaunas)，2022，58(2)：143

[18] 艾丽菲热·艾海提，马艺萍，刘 柯，等. 全身免疫炎症指数与急性心肌梗死患者再灌注后发生室性心律失常的关联性分析[J]. 中国心血管病研究，2024，22(9)：769-774
AILIFEIRE A，MA Y P，LIU K，et al. Association between systemic immune inflammation index and ventricular arrhythmia after reperfusion in patients with acute myocardial infarction[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Research，2024，22(9)：769-774

[收稿日期] 2024-12-09
(本文编辑：唐 震)

(上接第381页)

tinib[J]. Am J Clin Oncol，2017，40(1)：47-52

[22] SONG H，XIAO X H，LIU G，et al. Sarcopenia as a novel prognostic factor in the patients of primary localized gastrointestinal stromal tumor[J]. BMC Cancer，2022，22(1)：179

[23] NISHIDA T，TAKAHASHI T，MIYAZAKI Y. Gastrointestinal stromal tumor：a bridge between bench and bedside[J]. Gastric Cancer，2009，12(4)：175-188

[24] CESPIATI A，MERONI M，LOMBARDI R，et al. Impact of sarcopenia and myosteatosis in non-cirrhotic stages of liver diseases：similarities and differences across aetiologies and possible therapeutic strategies [J]. Biomedicines，2022，10(1)：182

[25] GATINEAU E，POLAKOF S，DARDEVET D，et al. Similarities and interactions between the ageing process and high chronic intake of added sugars [J]. Nutr Res Rev，2017，30(2)：191-207

[26] BISCHOFF-FERRARI H A，DAWSON-HUGHES B，STAEHELIN H B，et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D：a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ，2009，339：b3692

[27] VAN DRONKELAAR C，VAN VELZEN A，ABDELRAZEK M，et al. Minerals and sarcopenia：the role of calcium，iron，magnesium，phosphorus，potassium，selenium，sodium，and zinc on muscle mass，muscle strength，and physical performance in older adults：a systematic review[J]. J Am Med Dir Assoc，2018，19(1)：6-11

[28] CRUZ-JENTOFT A J，BAEYENS J P，BAUER J M，et al. Sarcopenia：European consensus on definition and diagnosis：report of the European working group on sarcopenia in older people[J]. Age Ageing，2010，39(4)：412-423

[收稿日期] 2024-11-13
(本文编辑：蒋 莉)