

内镜切除胃间质瘤难度预测模型的建立和验证

戴俊臣¹, 郭海洋², 梁诗琦², 王显飞²

1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院消化内科, 四川 南充 637000

【摘要】目的 分析胃间质瘤(gastric gastrointestinal stromal tumors, gGISTs)患者内镜切除(endoscopic resection, ER)治疗难度危险因素, 建立内镜切除难度预测模型并进行验证。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2023 年 12 月我院收治的 ER 切除 gGISTs 患者 318 例, 以 7:3 的比例将患者分为训练组($n=222$)和验证组($n=96$)。以手术难度划分结局分为困难组和非困难组, 分析比较两组患者的临床资料。在训练组中进行 Lasso 回归和多因素 Logistic 回归筛选手术难度的独立危险因素并构建列线图, 并进行验证。**结果** 经 Lasso 回归和多因素 Logistic 回归筛选后结果显示: 肿瘤生长模式、肿瘤直径、手术者经验、中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值为 ER 切除困难的独立影响因素($P<0.05$)。多因素预测列线图模型在训练组和验证组中的 AUC 分别为 0.933(95% CI: 0.901 ~ 0.965) 和 0.861(95% CI: 0.775 ~ 0.947); 校准曲线均显示预测值与实测值拟合性良好, 临床决策曲线表明在 0.1 ~ 0.9 阈值范围内有净收益率。**结论** 肿瘤生长模式、肿瘤直径、手术者经验、NLR、PLR 等因素与内镜切除 gGISTs 难度有关。构建列线图模型在预测 ER 切除 gGISTs 难度的区分度和校准度较高, 对手术操作和术后管理有一定帮助。

【关键词】 间质瘤; 切除难度; 多因素分析; 列线图; 内镜切除; 预测模型

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2025)05-0025-09

Establishment and validation of a predictive model for the difficulty of endoscopic resection of gastric stromal tumors DAI Jun-chen¹, GUO Hai-Yang², LIANG Shi-qi², WANG Xian-Fei² 1. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

【Corresponding author】 WANG Xian-fei

【Abstract】Objective To analyze the risk factors of the difficulty of endoscopic resection (ER) in patients with gastric gastrointestinal stromal tumors (gGISTs), and to establish and verify a predictive model of the difficulty of RE. **Methods** A total of 318 patients with ER-gGISTs in our hospital from January 2013 to December 2023 were retrospectively analyzed. The patients were divided into a training group ($n=222$) and a validation group ($n=96$) in a ratio of 7:3. The patients were further divided into a difficult group and a non-difficult group according to surgical difficulty. Clinical data were analyzed and compared between the two groups. Lasso regression and multivariate logistic regression were performed in the training group to screen independent risk factors for surgical difficulty and construct a nomogram. The nomogram was then validated. **Results** After Lasso regression and multivariate logistic regression screening, the results showed that tumor growth pattern, tumor diameter, surgical experience, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were independent factors influencing the difficulty of ER of gGISTs ($P<0.05$). Based on the above influencing factors, a multi-factor predictive nomogram model of the difficulty of ER was constructed. The AUCs of the predictive nomogram model were 0.933 (95% CI: 0.901 ~ 0.965) and 0.861 (95% CI: 0.775 ~ 0.947) in the training group and the validation group, respectively. The calibration curves showed a good fit between the predicted and measured values. The clinical decision curve indicated a net return rate within the threshold range of 0.1 ~ 0.9. **Conclusions** Tumor growth pattern, tumor diameter, operator experience, NLR and PLR are correlated with the difficulty of ER of gGISTs. The constructed nomogram model has a high discrimination and calibration in predicting the difficulty of the ER of gGISTs. It is helpful for surgical operation and postoperative management.

【Key words】 Stromal tumors; Resection difficulty; Multi-factor analysis; Nomogram; Endoscopic resection; Predictive model

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化道最常见的间质源性肿瘤,可发生在胃肠道的任何部位,最常发生于胃部(60% ~ 65%),接着是小肠(20% ~ 25%),其次是结肠直肠、食管和其他部位^[1]。胃间质瘤(gastric gastrointestinal stromal tumors, gGISTs)的主要和标准治疗方法是楔形切除或胃切除术^[2]。目前内镜切除术(endoscopic resection, ER)已经作为腹腔镜楔形切除术

的替代方式,适用于切除小 gGISTs (<35 mm),但对于更大更复杂的肿瘤,内镜切除也具有挑战性,为了保证手术的安全性和有效性,术前准确预测手术难度至关重要^[3]。目前预测切除困难度的方法主要依赖于经验丰富的内窥镜医师的经验和主观评估,因此可能受到观察者之间的差异和其他混杂因素的影响。目前缺乏简单的方法来预测内镜切除的难度,本研究旨在分析几个术前指标,并建立一个预测切除难度的初步模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院 2013 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 318 例采用 ER 切除治疗的 gGIST 患者。纳

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(编号:81972315)

【通讯作者简介】 王显飞,男,博士,教授。四川省生物信息学会消化微创分会副主任委员,四川省抗癌协会肿瘤内镜专委会常委。主要研究方向:消化道早癌的内镜下诊治及分子机制。

入标准:①仅为原发性单发病灶;②术前超声内镜或 CT 检查提示病变边界清楚,无局部淋巴结转移或远处转移;③术后组织病理学及免疫组织化学确诊为胃间质瘤;④病例资料完整。排除标准:①合并其他的恶性肿瘤;②在其他机构进行首次切除术;③术前接受过新辅助治疗;④病案资料严重缺失。困难病例被定义为满足以下标准之一:手术时间 ≥ 90 分钟,术中严重出血,或转为腹腔镜切除术。手术时间从黏膜下注射开始到缺损闭合完成的时间确定。严重术中出血的特征是内镜下反复止血,术后血红蛋白水平下降超过 2 g/dl,或需要手术辅助^[4,5]。患者以 7 : 3 比例分为训练组 222 例与验

证组 96 例,两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究经川北医学院附属医院伦理委员会批准(伦理编号:2024ER142-1),所有研究对象或其家属均知情同意并签署书面知情同意书。将所有患者根据出血量、是否中转腹腔镜手术等分为困难组与非困难组,两组肿瘤直径、肿瘤位置、肿瘤边界、肿瘤浸润深度、内镜医师经验、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、危险度分级、手术时长、术后开始进食时间、术后并发症等比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其余变量差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 训练组与验证组一般资料比较

项目		合计 (n=318)	训练组 (n=222)	验证组 (n=96)	统计量	P
年龄(岁)		58(52,66)	58(52,66)	58(52,65)	$Z=0.077$	0.939
BMI(kg/m ²)		23.380 (21.880,24.030)	23.380 (21.880,23.880)	23.380 (21.910,24.220)	$Z=-0.635$	0.520
性别[n(%)]	男	136(42.767)	100(45.045)	36(37.500)	$\chi^2=1.559$	0.212
	女	182(57.233)	122(54.955)	60(62.500)		
吸烟[n(%)]	否	284(89.308)	197(88.739)	87(90.625)	$\chi^2=0.250$	0.617
	是	34(10.692)	25(11.261)	9(9.375)		
饮酒[n(%)]	否	295(92.767)	204(91.892)	91(94.792)	$\chi^2=0.840$	0.359
	是	23(7.233)	18(8.108)	5(5.208)		
高血压[n(%)]	否	264(83.019)	188(84.685)	76(79.167)	$\chi^2=1.448$	0.229
	是	54(16.981)	34(15.315)	20(20.833)		
冠心病[n(%)]	否	266(83.648)	186(83.784)	80(83.333)	$\chi^2=0.010$	0.921
	是	52(16.352)	36(16.216)	16(16.667)		
糖尿病[n(%)]	否	295(92.767)	207(93.243)	88(91.667)	$\chi^2=0.248$	0.618
	是	23(7.233)	15(6.757)	8(8.333)		
直径[n(%)]	<2 cm	211(66.352)	145(65.315)	66(68.750)	$\chi^2=1.134$	0.567
	2~3 cm	64(20.126)	44(19.820)	20(20.833)		
	≥ 3 cm	43(13.522)	33(14.865)	10(10.417)		
肿瘤位置[n(%)]	上	206(64.780)	152(68.468)	54(56.250)	$\chi^2=4.487$	0.106
	中	70(22.013)	43(19.369)	27(28.125)		
	下	42(13.208)	27(12.162)	15(15.625)		
肿瘤环周位置[n(%)]	胃小弯	16(5.031)	12(5.405)	4(4.167)	$\chi^2=2.297$	0.513
	胃前壁	46(14.465)	32(14.414)	14(14.583)		
	胃大弯	219(68.868)	156(70.270)	63(65.625)		
	胃后壁	37(11.635)	22(9.910)	15(15.625)		
边界[n(%)]	清晰	274(86.164)	191(86.036)	83(86.458)	$\chi^2=0.010$	0.920
	不清晰	44(13.836)	31(13.964)	13(13.542)		
肿瘤形状[n(%)]	规则	291(91.509)	204(91.892)	87(90.625)	$\chi^2=0.138$	0.710

项目		合计 (n=318)	训练组 (n=222)	验证组 (n=96)	统计量	P
	不规则	27(8.491)	18(8.108)	9(9.375)		
浸润深度[n(%)]	固有肌层(内)	255(80.189)	173(77.928)	82(85.417)	$\chi^2=2.366$	0.124
	固有肌层(外)	63(19.811)	49(22.072)	14(14.583)		
内镜医师经验[n(%)]	≥50 例	213(66.981)	149(67.117)	64(66.667)	$\chi^2=0.006$	0.937
	<50 例	105(33.019)	73(32.883)	32(33.333)		
手术方式[n(%)]	ESD	240(75.472)	174(78.378)	66(68.750)	$\chi^2=3.417$	0.181
	EFR	64(20.126)	39(17.568)	25(26.042)		
	STER	14(4.403)	9(4.054)	5(5.208)		
NLR[n(%)]	<1.986	93(29.245)	64(28.829)	29(30.208)	$\chi^2=0.062$	0.804
	>1.986	225(70.755)	158(71.171)	67(69.792)		
PLR[n(%)]	<90.476	65(20.440)	45(20.270)	20(20.833)	$\chi^2=0.013$	0.909
	>90.476	253(79.560)	177(79.730)	76(79.167)		
MLR[n(%)]	<0.205	133(41.824)	88(39.640)	45(46.875)	$\chi^2=1.442$	0.230
	>0.205	185(58.176)	134(60.360)	51(53.125)		
ASA 评分[n(%)]	I 级	274(86.164)	191(86.036)	83(86.458)	$\chi^2=1.202$	0.548
	II 级	35(11.006)	26(11.712)	9(9.375)		
	III 级	9(2.830)	5(2.252)	4(4.167)		
危险度分级[n(%)]	极低危	244(76.730)	176(79.279)	68(70.833)	$\chi^2=4.687$	0.196
	低危	55(17.296)	32(14.414)	23(23.958)		
	中危	10(3.145)	8(3.604)	2(2.083)		
	高危	9(2.830)	6(2.703)	3(3.125)		
切除难度[n(%)]	非困难组	217(68.239)	146(65.766)	71(73.958)	$\chi^2=2.075$	0.150
	困难组	101(31.761)	76(34.234)	25(26.042)		

ESD:内镜下黏膜剥离术;EFR:内镜全层切除术;STER:经内镜黏膜下隧道肿瘤切除术;ASA:美国麻醉师学会

表 2 困难组与非困难组一般资料比较

项目		合计 (n=318)	切除非困难组 (n=217)	切除困难组 (n=101)	统计量	P
年龄(岁)		58(52.66)	58(52.65)	58(52.70)	$Z=-1.481$	0.138
BMI(kg/m ²)		23.380 (21.880,24.030)	23.380 (22.560,23.880)	23.380 (20.830,24.220)	$Z=1.252$	0.205
性别[n(%)]	男	136(42.767)	92(42.396)	44(43.564)	$\chi^2=0.038$	0.845
	女	182(57.233)	125(57.604)	57(56.436)		
吸烟[n(%)]	否	284(89.308)	194(89.401)	90(89.109)	$\chi^2=0.006$	0.937
	是	34(10.692)	23(10.599)	11(10.891)		
饮酒[n(%)]	否	295(92.767)	200(92.166)	95(94.059)	$\chi^2=0.368$	0.544
	是	23(7.233)	17(7.834)	6(5.941)		
高血压[n(%)]	否	264(83.019)	184(84.793)	80(79.208)	$\chi^2=1.525$	0.217
	是	54(16.981)	33(15.207)	21(20.792)		
冠心病[n(%)]	否	266(83.648)	184(84.793)	82(81.188)	$\chi^2=0.655$	0.418
	是	52(16.352)	33(15.207)	19(18.812)		
糖尿病[n(%)]	否	295(92.767)	200(92.166)	95(94.059)	$\chi^2=0.368$	0.544

项目		合计 (n=318)	切除非困难组 (n=217)	切除困难组 (n=101)	统计量	P
直径[n(%)]	是	23(7.233)	17(7.834)	6(5.941)	$\chi^2=117.771$	<0.001
	<2 cm	211(66.352)	185(85.253)	26(25.743)		
	2~3 cm	64(20.126)	26(11.982)	38(37.624)		
	≥3 cm	43(13.522)	6(2.765)	37(36.634)		
肿瘤位置[n(%)]	上	206(64.780)	149(68.664)	57(56.436)	$\chi^2=6.670$	0.036
	中	70(22.013)	39(17.972)	31(30.693)		
	下	42(13.208)	29(13.364)	13(12.871)		
肿瘤环周位置[n(%)]	胃小弯	16(5.031)	8(3.687)	8(7.921)	$\chi^2=3.907$	0.272
	胃前壁	46(14.465)	34(15.668)	12(11.881)		
	胃大弯	219(68.868)	152(70.046)	67(66.337)		
	胃后壁	37(11.635)	23(10.599)	14(13.861)		
边界[n(%)]	清晰	274(86.164)	194(89.401)	80(79.208)	$\chi^2=6.006$	0.014
	不清晰	44(13.836)	23(10.599)	21(20.792)		
肿瘤形状[n(%)]	规则	291(91.509)	202(93.088)	89(88.119)	$\chi^2=2.190$	0.139
	不规则	27(8.491)	15(6.912)	12(11.881)		
浸润深度[n(%)]	固有肌层(内)	255(80.189)	199(91.705)	56(55.446)	$\chi^2=57.039$	<0.001
	固有肌层(外)	63(19.811)	18(8.295)	45(44.554)		
内镜医师经验[n(%)]	≥50 例	213(66.981)	176(81.106)	37(36.634)	$\chi^2=61.634$	<0.001
	<50 例	105(33.019)	41(18.894)	64(63.366)		
手术方式[n(%)]	ESD	240(75.472)	168(77.419)	72(71.287)	$\chi^2=1.654$	0.437
	EFR	64(20.126)	41(18.894)	23(22.772)		
	STER	14(4.403)	8(3.687)	6(5.941)		
NLR[n(%)]	<1.986	93(29.245)	79(36.406)	14(13.861)	$\chi^2=16.928$	<0.001
	≥1.986	225(70.755)	138(63.594)	87(86.139)		
PLR[n(%)]	<90.476	65(20.440)	58(26.728)	7(6.931)	$\chi^2=16.611$	<0.001
	≥90.476	253(79.560)	159(73.272)	94(93.069)		
MLR[n(%)]	<0.205	133(41.824)	108(49.770)	25(24.752)	$\chi^2=17.728$	<0.001
	≥0.205	185(58.176)	109(50.230)	76(75.248)		
ASA 评分[n(%)]	I 级	274(86.164)	191(88.018)	83(82.178)	$\chi^2=2.271$	0.321
	II 级	35(11.006)	20(9.217)	15(14.851)		
	III 级	9(2.830)	6(2.765)	3(2.970)		
危险度分级[n(%)]	极低危	244(76.730)	181(83.410)	63(62.376)	$\chi^2=21.820$	<0.001
	低危	55(17.296)	30(13.825)	25(24.752)		
	中危	10(3.145)	2(0.922)	8(7.921)		
	高危	9(2.830)	4(1.843)	5(4.950)		
手术时长(分钟)		60(53.71)	60(41.60)	96(60.130)	Z=-9.152	<0.001
术中严重出血[n(%)]	否	315(99.057)	217(100)	98(97.030)	-	-
	是	3(0.943)	0(0.000)	3(2.970)		
中转手术[n(%)]	否	295(92.767)	217(100)	78(77.228)	-	-
	是	23(7.233)	0(0)	23(22.772)		
术后腹痛时间(天)		2(2,3)	2(2,3)	2(2,4)	Z=-1.237	0.169
术后住院时间(天)		6(5,7)	6(5,6)	6(5,7)	Z=-1.062	0.264
术后开始进食时间(天)		3(3,4)	3(3,4)	4(3,6)	Z=-5.073	<0.001

项目		合计 (n=318)	切除非困难组 (n=217)	切除困难组 (n=101)	统计量	P
R0 切除[n(%)]	是	317(99.686)	216(99.539)	101(100.000)	-	-
	否	1(0.314)	1(0.461)	0(0.000)		
术后并发症[n(%)]	否	283(88.994)	204(94.009)	79(78.218)	$\chi^2=17.547$	<0.001
	是	35(11.006)	13(5.991)	22(21.782)		

1.2 方法 采用回顾性分析法收集以下可能影响切除难度的因素,包括:①人口学资料:性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、共存疾病、ASA 评分等情况^[6];②疾病相关因素:肿瘤大小、位置、形状、浸润深度、边界特征、手术时间、术中术后并发症、R0 切开率、使用的 ER 技术、修订的美国国立卫生研究院(NIH)风险标准^[7]、术后禁食天数、以及手术后的住院时间;③检验指标:中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数,根据术前血细胞计数,计算以下外周血炎症标志物:NLR、MLR、PLR。采用受试者操作曲线(ROC)确定与胃间质瘤切除难度相关的血液炎症标志物的最佳截断值。根据 PLR、NLR 和 MLR 的最佳截断值,将患者分为 PLR<90.476 和 PLR $\geq$ 90.476、NLR<1.986 和 NLR $\geq$ 1.986、MLR<0.205 和 MLR $\geq$ 0.205 两个独立组(图 1)。诊断标准:根据 CD117、DOG-1 和 CD34 的免疫组化反应诊断 GISTs^[8,9]。对 gGISTs 危险度评估采用 2008 年修订的 NIH 危险度分级标准。

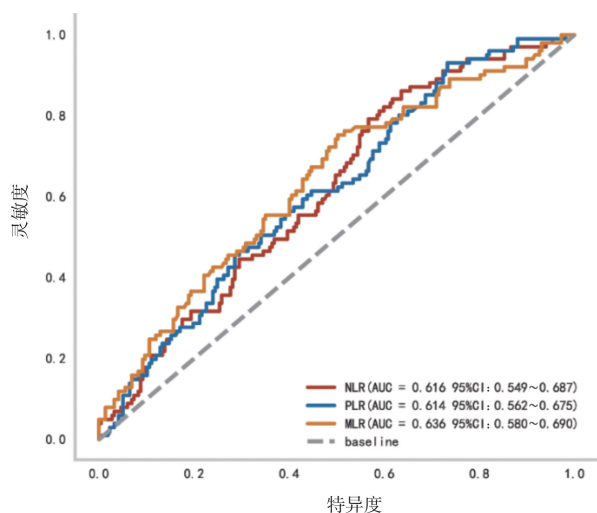


图1 术前炎症指标 ROC 曲线

1.3 手术方法 所有病例均首先尝试内镜下黏膜挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)或ESD^[10]:插入内镜,发现肿瘤,使用 Dual 刀进行逐点标记,标记点间距 2~3 mm。在标记点处黏膜下层注射 1:100000 肾上腺素+甘油果糖+亚甲蓝混合溶液,每次注射约 2 ml,使病灶充分抬举。环形切开标记点处黏膜,露出被亚甲蓝染色的黏膜下层,再交替用 Dual 刀、IT 刀伸入黏膜下层剥离。电凝止

血、止血夹夹闭创面。如果上述方法不能在保持黏膜下层或浆膜层完整的情况下实现完全切除,则根据以往的报道^[11],则优先进行内镜全层切除(Endoscopic full-thickness resection, EFTR)或 STER 以确保完全切除。完成切除后,用钛夹封闭创面。在本研究中,一旦内镜医生进行了 50 次这样的手术,就被认为是有经验的内镜医生。

1.4 术后管理 术后予以患者胃肠减压防止术后并发症。禁食 2~3 天,主要取决于患者术后状态及恢复情况。术后进行血常规、CRP 和/或降钙素检测,患者均给予质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂、营养支持和补液。当患者出现腹痛或肌肉紧张时,进行 CT 或腹部平片以排除术后穿孔。根据病情进行抗生素治疗或手术治疗。对于术中全层切除或术后感染的患者,给予抗生素治疗。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用卡方检验;不符合正态分布的计量资料以 M(Q1, Q3)表示,组间比较采用 Z 检验。采用 R4.0.3 语言进行 Lasso 回归分析以筛选协变量,多因素 Logistic 回归模型分析 ER 治疗 gGISTs 切除难度的影响因素。构建预测 gGISTs 切除难度的列线图模型,绘制 ROC 曲线以评价该列线图模型的区分度,并以验证组进行验证;以 H-L 拟合优度检验、校准曲线对该列线图模型进行评价和校准,绘制决策曲线以评价该列线图模型的临床有效性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 gGISTs 患者内镜治疗切除难度影响独立危险因素分析 将可能与切除难度相关的 21 个指标纳入,采用 Lasso Regressor 进行变量特征性选择,由图 1 可见,随着 lambda 值变大,模型中一部分不重要的自变量系数逐渐压缩为 0,表示该变量已被排除该模型;为了进一步优化模型和精简变量,再次进行 200 次的 10 折交叉验证,最终选择误差最小的 $\lambda=0.021$ 最佳惩罚系数。筛选出 7 个自变量(图 2、图 3)。将 7 个自变量纳入二元 Logistic 逐步回归模型中,最终筛选出:肿瘤直径、肿瘤浸润深度、内镜医师经验、PLR、NLR 等 5 个自变量为切除难度的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

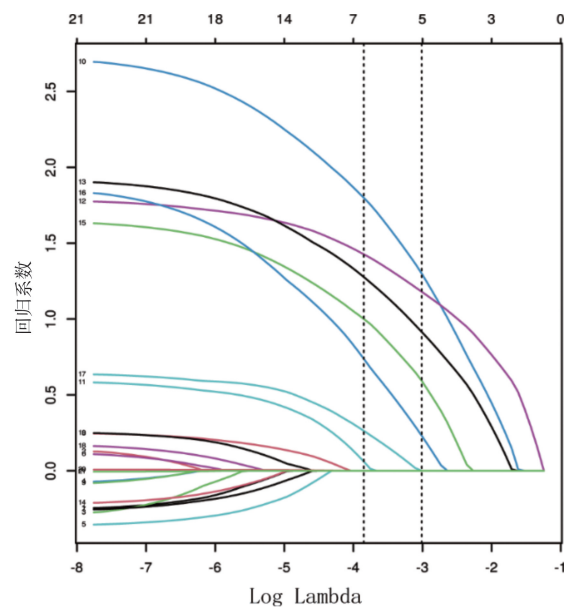


图2 LASSO 回归的系数路径

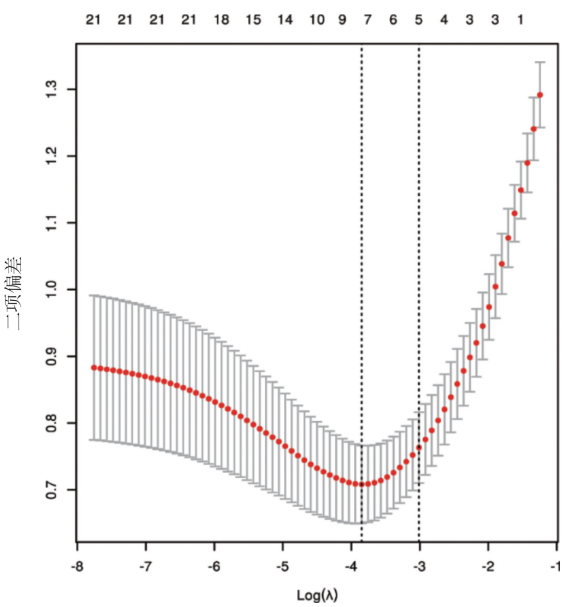


图3 LASSO 回归交叉验证结果

表3 gGISTs 患者内镜治疗切除难度多因素分析

预测因子	β	SE	Z	P	OR	95% CI
浸润深度	2.562	0.632	4.055	<0.001	12.964	3.986 ~ 49.074
直径 2 ~ 3 cm	2.412	0.531	4.538	<0.001	11.152	4.068 ~ 33.229
直径 ≥ 3 cm	3.248	0.68	4.779	<0.001	25.734	7.379 ~ 109.568
内镜医师经验	1.816	0.484	3.752	<0.001	6.148	2.437 ~ 16.518
PLR ≥ 90.476	1.581	0.777	2.034	0.042	4.861	1.185 ~ 25.802
NLR ≥ 1.986	1.662	0.727	2.286	0.022	5.269	1.398 ~ 25.177

2.2 预测模型构建及验证 根据 5 个独立危险因素构建列线图预测模型(图 4),通过 AUC 和校准曲线评判该列线图模型诊断效能。在训练组、验证组中,该模型的 AUC 分别为 0.933、0.861(图 5、图

6),校准曲线结果也提示预测值与实际观测值之间具有良好的拟合性(图 7、图 8)。DCA 分析显示,该列线图模型用于预测 gGISTs 患者 ER 切除难度的净收益率有一定临床意义(图 9)。

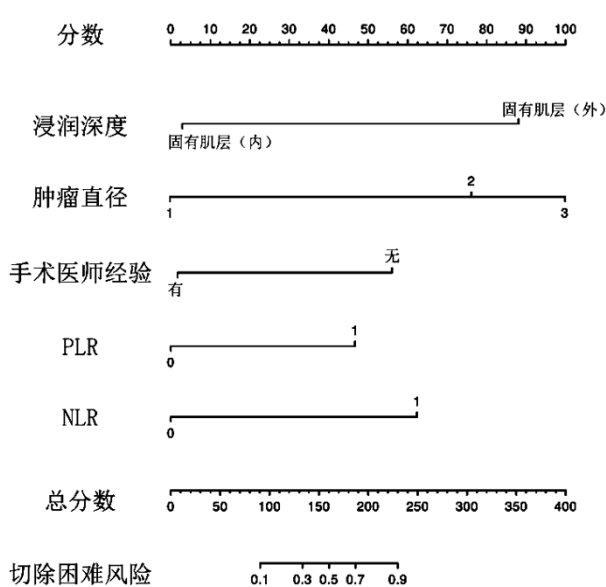


图4 切除难度的列线图预测模型 PLR:“1”代表 PLR ≥ 90.476 ,“0”代表 PLR < 90.476 ;NLR:“1”代表 NLR ≥ 1.986 ,“0”代表 NLR < 1.986

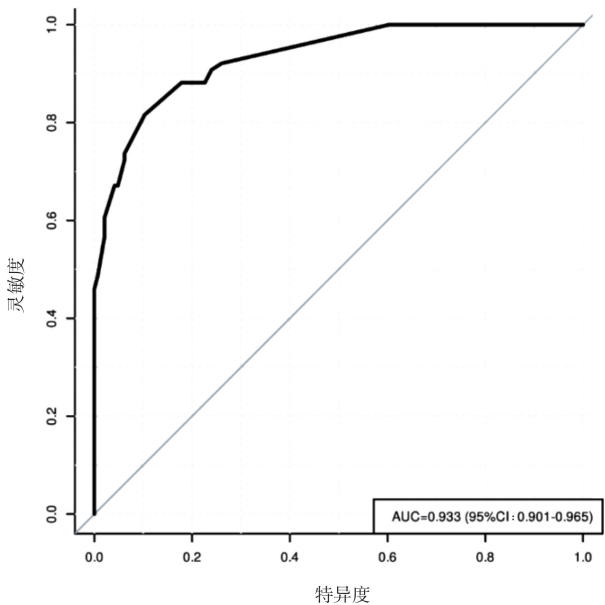


图5 训练组 ROC 曲线

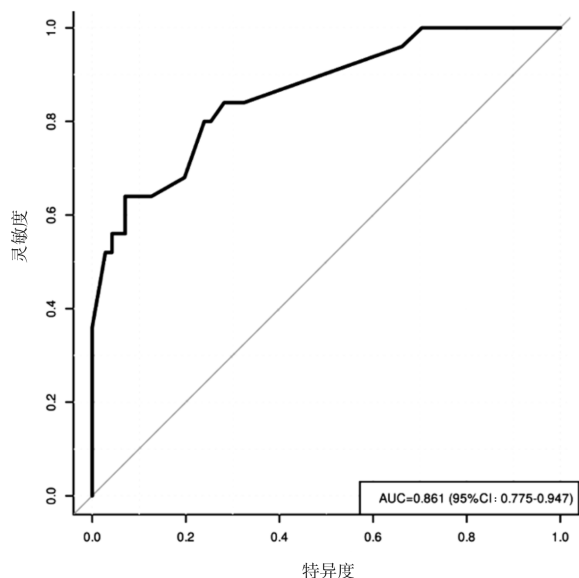


图6 验证组 ROC 曲线

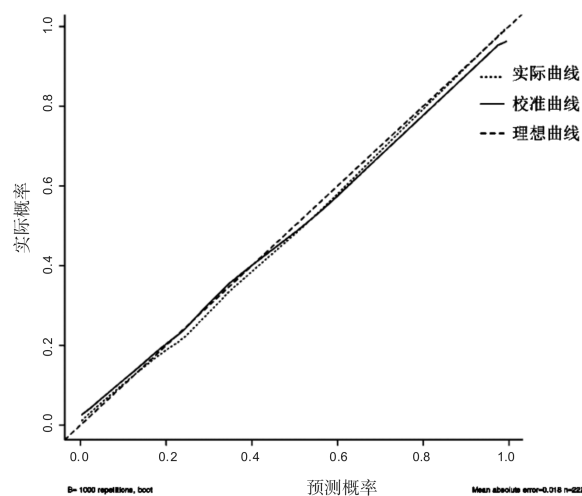


图7 训练组校准曲线

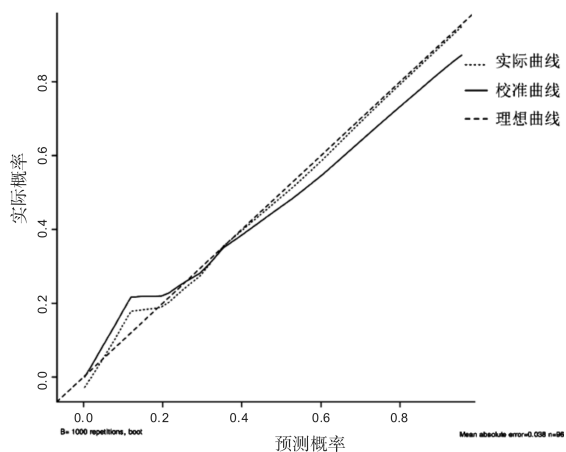


图8 验证组校准曲线

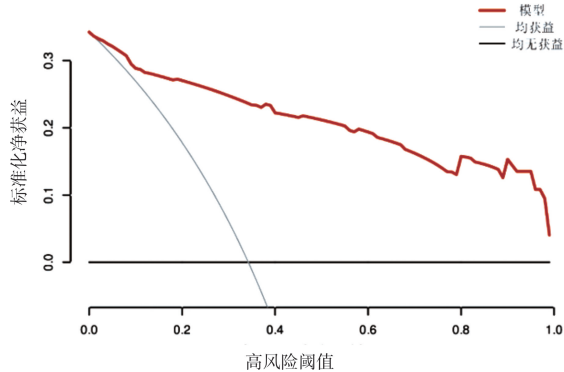


图9 决策曲线

3 讨论

根据国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 和日本临床肿瘤学会 (Japan Society of Clinical Oncology, JSCO) 指南, 推荐切除直径大于 2 cm 的 gGISTs^[12,13]。术前准确评估手术难度对手术成功和患者安全至关重要。通过术前对手术难度的预测, 可以更好地为手术做好准备, 优化手术方案, 确保手术顺利进行以及患者术中的安全^[14]。本研究收集了 318 例初次经术后病理证实的胃间质瘤患者的临床资料, 分为切除困难组和非困难组, 比较分析两组患者的临床资料。首先在训练组中进行 Lasso 回归分析, 接着再进行多因素分析, 发现肿瘤直径、肿瘤浸润深度、内镜医师经验、PLR、NLR 是 ER 切除胃间质瘤切除难度的预测因素, 基于 5 个因素构建了列线图预测模型, 并经内部验证, 在训练组中模型的 AUC 为 0.933 (95% CI: 0.901 ~ 0.965)、验证组中模型的 AUC 为 0.861 (95% CI: 0.775 ~ 0.947), Hosmer-Lemeshow 检验可

以反映预测模型的拟合度, Hosmer-Lemeshow 检验中 $P>0.05$ 表示预测值与实际观测值无显著差异, 本研究中建模组及验证组 P 均 >0.05 , 提示预测模型拟合度较好。列线图的校准曲线中预测曲线越靠近理想曲线表明预测模型的预测能力越高, 本研究的列线图预测模型在两组中预测胃间质瘤内镜手术切除难度与实际切除难度均较为一致。DCA 是评价临床患者获益程度的一种评估方法, 本研究列线图预测模型 DCA 分析显示在阈值范围内, 该列线图模型用于预测 gGISTs 患者 ER 治疗切除难度的净收益率有一定临床意义, 证实该模型的预测能力良好, 一定程度上可以对切除难度做初步预测, 可以帮助内镜医生更好制定手术方案。

本研究中肿瘤直径是造成切除困难的最大因素。在内镜治疗肿瘤直径较大的 gGISTs 时, 由于 ER 的操作空间有限, 导致操作空间和手术视野较差。因此, 内镜医师必须在术中调整内镜切口的角度和打入胃腔内的空气量, 以达到完全切除肿瘤的

目的。这也说明对于肿瘤较大的 gGISTs,应由经验丰富的内镜医师进行 ER。与外科手术不同,内镜切除通常由一名内镜医师完成。一旦由于缺乏技术技能或经验而出现困难,唯一的办法就是更换操作人员。所以本研究将内镜医师经验也纳入影响因素。孙超^[15]等报道胃黏膜下肿瘤 ER 的学习曲线约为 32 例,而 Yoshida 等^[16]回顾性分析了 7 名新手内镜医师对胃病变 ER 的学习曲线,发现完成 30 例左右后可达到稳定状态。因此,本研究将内镜医师经验以完成 50 例 gGISTs 切除术为界限,保证内镜医师有足够的经验完成 gGISTs 的独立切除。

侵袭深度是影响内镜手术难度的一个关键因素。深部的胃肠道间质瘤可能难以通过黏膜下注射来控制或使其变小,这增加了内镜切除的难度。同时,深层的间质瘤往往呈现为向外生长的形态。在内镜下进行切除时,可能会在胃壁上造成较大的损伤,这不仅增加了缝合的难度,还可能导致出血量增多和手术时间延长^[17]。

越来越多的证据表明,炎症在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用,并与肿瘤发展的不同阶段有关^[18]。有研究发现,在全身性炎症反应过程中,炎症细胞产生抑制细胞凋亡、促进肿瘤血管生成的细胞因子等物质,形成有利于肿瘤细胞生长、侵袭、转移和表达的微环境^[19]。在各种癌症中,淋巴细胞和肿瘤浸润性淋巴细胞数量的增加与肿瘤预后的改善和对细胞毒治疗的更好反应有关^[20]。本研究发现,NLR 升高是切除难度的预测因子,这可能因为 NLR 可以被认为是体内炎症和免疫状态的联合标志物。NLR 水平升高可能反映炎症增加或/和免疫反应降低^[21]。同时,我们发现 PLR 升高也会影响手术难度,既往有研究发现,血小板可促进癌症细胞的发生、生长、侵袭和转移。经过治疗后血小板计数升高提示肿瘤进一步生长或复发^[22]。这表明 NLR 与 PLR 在一定程度上可以反映肿瘤的生长情况以及身体免疫反应情况,本研究发现 NLR、PLR 是预测手术难度的预测因子。我们的预测模型将术前炎症标记物作为预测胃间质瘤切除难度的一个因素。常规外周血检查方便、可重复、经济实惠,术前评估炎症标志物可为预测 gGISTs 手术切除难度提供额外证据。

本研究存在的不足:第一,本研究为单中心回顾性研究,在数据收集方面可能存在偏倚。第二,研究数据样本量较少,进一步扩大样本量会增加研究可靠性。第三,ESD、EFTR 和 STER 是不同的手术方式。本研究对这三种手术难度只进行综合分析,没有具体分析每种手术方式切除的难度情况,

细化不同手术方式的切除难度值得进一步研究。最后,可以进一步纳入更多相关实验室指标,以期寻找更加便捷、经济的预测因子。后期将继续进行多中心、大样本研究,以进一步优化预测模型。

综上,我们发现肿瘤直径、肿瘤浸润深度、内镜医师经验、PLR、NLR 是 ER 治疗 gGISTs 切除难度的预测因素,并基于此建立了针对接受 ER 治疗的 gGISTs 患者的列线图预测模型来预测切除难度,有助于内镜医师在术前根据模型对手术方式、术中注意事项进行初步评估,同时优化患者的术后管理。

【参考文献】

- [1] Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(1):20-33.
- [2] Milone M, Elmore U, Musella M, et al. Safety and efficacy of laparoscopic wedge gastrectomy for large gastrointestinal stromal tumors[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(4):796-800.
- [3] Li J, Shen L. The current status of and prospects in research regarding gastrointestinal stromal tumors in China[J]. Cancer, 2020, 126(Suppl 9):2048-2053.
- [4] Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, et al. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements[J]. Clin Endosc, 2014, 47(5):398-403.
- [5] Li B, Shi Q, Xu EP, et al. Prediction of technically difficult endoscopic submucosal dissection for large superficial colorectal tumors: a novel clinical score model[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 94(1):133-144.
- [6] Silveira SQ, da Silva LM, Gomes RF, et al. An evaluation of the accuracy and self-reported confidence of clinicians in using the ASA-PS Classification System[J]. J Clin Anesth, 2022, 79:110794.
- [7] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor[J]. Hum Pathol, 2008, 39(10):1411-1419.
- [8] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76(2):182-188.
- [9] 中国临床肿瘤学会胃肠间质瘤专家委员会,中国抗癌协会胃肠间质瘤专业委员会,中国医师协会外科医师分会胃肠道间质瘤诊疗专业委员会. 胃肠间质瘤基因检测与临床应用的中国专家共识(2021 版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(10):920-927.
- [10] An W, Sun PB, Gao J, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study[J]. Surg Endosc, 2017, 31(11):4522-4531.
- [11] Wang L, Ren W, Fan CQ, et al. Full-thickness endoscopic resection of nonintra-cavitary gastric stromal tumors: a novel approach[J]. Surg Endosc, 2011, 25(2):641-647.
- [12] Hirota S, Tateishi U, Nakamoto Y, et al. English version of Japanese Clinical Practice Guidelines 2022 for gastrointestinal stromal tumor (GIST) issued by the Japan Society of Clinical Oncology[J]. Int J Clin Oncol, 2024, 29(6):647-680.