

· 临床研究 ·

非转移性膀胱小细胞癌预后多因素分析及列线图的构建

侯广东, 郑 昱, 来 东, 范效铮, 王福利, 张 更, 孟 平, 马帅军, 陈美红, 袁建林

(中国人民解放军空军军医大学西京医院泌尿外科, 陕西西安 710032)

Multivariate analysis of prognosis and establishment of a prognostic nomogram for patients with non-metastatic bladder small cell carcinoma

HOU Guang-dong, ZHENG Yu, LAI Dong, FAN Xiao-zheng, WANG Fu-li, ZHANG Geng, MENG Ping, MA Shuai-jun, CHEN Mei-hong, YUAN Jian-lin

(Department of Urology, Xijing Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the independent prognostic factors of non-metastatic bladder small cell carcinoma (BSCC), and to establish a nomogram to predict cancer-specific survival (CSS). **Methods** The clinicopathological data of BSCC patients registered in the SEER database from 2004 to 2016 were retrospectively analyzed. Survival rates were calculated and survival curves were drawn using *Kaplan-Meier* method and survival differences among different subgroups were assessed using *Log-Rank* test. The nomogram was developed using R software according to the results of multivariate *Cox* regression analysis. The predictive performance of the nomogram was internally validated with calibration curves and values of area under ROC curves (AUC). **Results** Age > 80 years, maximum tumor diameter > 5.0 cm, and stage T4 were identified as the independent risk factors, while postoperative pelvic lymph node dissection and adjuvant chemotherapy or combined chemoradiotherapy were independent protective factors for CSS. The accuracy of our nomogram to predict 1-, 3-, and 5-year CSS was 0.79, 0.72 and 0.71, respectively. **Conclusion** Independent prognostic factors of non-metastatic BSCC were identified and a prognostic nomogram for patients with BSCC was established on the basis of the data registered in the SEER database, which can predict the prognosis of patients individually, help the design of clinical trials and improve patient-doctor communication.

KEY WORDS: bladder carcinoma; small cell carcinoma; prognosis; nomogram; SEER database

摘要: **目的** 探讨非转移性膀胱小细胞癌(BSCC)的独立预后因素,并建立可以个体化预测患者癌症特异性生存率(CSS)的列线图。**方法** 回顾性分析SEER数据库中2004年至2016年确诊并登记的BSCC患者的临床病理资料,筛选后共纳入360例患者,应用*Kaplan-Meier*法计算患者的生存率并绘制生存曲线,*Log-rank*检验评价不同亚组生存差异的显著性,并根据*Cox*多因素分析结果,运用R软件绘制列线图。列线图的预测性能由校准图和ROC曲线下面积(AUC)进行内部验证。**结果** 年龄>80岁、肿瘤最大径>5.0 cm及T4期是CSS的独立危险因素;术中盆腔淋巴结清扫、(术前或术后)辅助化疗或联合放疗是独立保护因素。所建列线图预测确诊后1、3、5年CSS的预测精准度分别为0.79、0.72和0.71。**结论** 基于SEER数据库,本研究确定了非转移性BSCC的独立预后因素,并建立了可以个体化预测非转移性BSCC患者预后的列线图,这将有助于设计临床试验和促进医患沟通。

关键词: 膀胱肿瘤;小细胞癌;预后;列线图;SEER数据库

中图分类号:R737.14

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.02.011

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,2018年全球有20万患者因其死亡,并有55万新发病例被确诊^[1]。在中国,膀胱癌在男性恶性肿瘤中发病率居第7位,且有不断增高的趋势^[2-3]。膀胱小细胞癌(bladder small cell carcinoma, BSCC),又称小细胞内分泌癌,是膀胱癌的罕见亚型,约占所有膀胱癌病例的0.3%~0.7%^[4]。BSCC生长迅速、整体分化差、

具有高度侵袭性且容易早期转移^[5]。初次就诊时,BSCC患者多已发生肌层浸润性疾病,其5年生存率不足10%,且长期存活者均是在就诊时表现为非转移性疾病的患者^[6]。由于BSCC较为罕见,目前国内关于BSCC的研究多为小样本量研究,甚至为个案报道,其发病机制和治疗方案尚未达成共识;此外,可以个体化预测BSCC预后的评分系统至今尚未建立。本研究基于SEER数据库,对BSCC中的非转移性病例进行研究,旨在探索其独立预后因素、探讨治疗方案、并建立可以个体化预测非转移性BSCC预后的列

收稿日期:2019-06-01

修回日期:2019-07-10

通信作者:袁建林,教授,主任医师。E-mail: jianliny@fmmu.edu.cn

作者简介:侯广东,硕士研究生在读。研究方向:泌尿生殖系肿瘤。

E-mail: guangdonghou1024@163.com

线图。

1 资料与方法

1.1 一般资料 美国癌症研究所 SEER 数据库(the Surveillance, Epidemiology, and End Results database)覆盖全美 28% 的人口,包含多个种族患者的信息,其数据量充足且具有很好的代表性^[7]。在美国癌症研究所批准本研究组就 SEER 数据库的使用申请后(ID: 10646-Nov2018),检索了 SEER 数据库中 2004 年 1 月至 2016 年 12 月确诊并登记的膀胱癌患者,共 230 059 例,其中 BSCC 患者 1 461 例(ICD-O-3 编码为 8041/3 和 8045/3 的患者分别有 1 362 例和 99 例,8045/3 表示混合型小细胞癌,8041/3 表示未详细说明亚型的小细胞癌)占 0.64%。本研究纳入及排除标准如下:①仅纳入肌层浸润性膀胱癌患者,排除 Ta、Tis 与 T1 期患者(212 例)以及 T 分期情况不明的患者(271 例);②仅纳入 N0M0 期患者,排除转移性疾病患者(440 例)以及转移情况不明的患者(293 例);③仅纳入手术治疗(肿瘤切除术或膀胱全切术)的患者,排除非手术病例(151 例)及手术情况不明的病例(14 例);④仅纳入白种人患者、黑种人患者及亚太(亚洲及太平洋岛国)患者,排除其他种族患者(8 例);⑤仅纳入原发性 BSCC 患者,排除非原发性病例(547 例);⑥排除生存情况不明的病例(5 例);⑦排除 2016 年确诊的病例(182 例)以确保对所有患者的生存情况均观察 1 年以上。最终,360 例 BSCC 患者被纳入研究。

本研究中,肿瘤分期根据 2004 年第六版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 分期;肿瘤病理等级的划分依据 SEER 数据库的分级标准(I 级:高分化;II 级:中分化;III 级:低分化;IV 级:未分化);此外,本研究将各变量中信息不明的病例视为该变量的一个亚组纳入分析。本研究随访的起点为患者被确诊为 BSCC,终点为癌症特异性死亡或 2016 年 12 月底最后一次随访。

1.2 统计学方法 本研究中,所有统计分析均使用 SPSS 22.0 软件。采用 Kaplan-Meier 法计算 1、3、5 年生存率并绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验评估不同亚组间特异性生存率(cancer-specific survival, CSS)差异的显著性。首先对各变量进行单因素 Cox 回归分析,然后将 $P < 0.1$ 的变量纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析。应用 R 软件整合所有 Cox 多因素分析确定的独立预后因素,生成列线图。使用 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)(其范围为 0.5~1)评价列线图的区分度:AUC 值为 0.5 表

示列线图无预测能力,AUC 值为 1 表示列线图对不同患者的 CSS 能够 100% 精准区分,AUC 值在 0.5 和 1 之间越接近于 1 表示列线图的区分度越高。此外,通过采用 Bootstrap 法进行等量有放回 1 000 次重采样绘制列线图的校准图,以证实列线图预测的生存结果与实际生存情况具有良好的符合度。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料及生存情况 本研究纳入的 360 例 BSCC 患者的基线资料见表 1。男性 265 例,女性 95 例,男女比例为 2.79:1。患者年龄 38~99 岁,中位年龄 72 岁;在肿瘤病理等级明确的 249 例患者中,99.7% 表现为分化差或未分化肿瘤,仅 1 例为中度分化。在肿瘤最大径明确的 241 例患者中,最大径范围为 0.4~16.0 cm,中位肿瘤最大径为 4.0 cm。

表 1 360 例膀胱小细胞癌患者的基线资料

临床病理特征	例数(%)	临床病理特征	例数(%)
年龄(岁)		种族	
<65	112(31.1)	白种人	331(91.9)
65~80	152(42.2)	黑种人	18(5.0)
>80	96(26.7)	亚太人	11(3.1)
性别		ICD-O-3 编码	
男	265(73.6)	8041/3	339(94.2)
女	95(26.4)	8045/3	21(5.8)
婚姻状况		肿瘤病理等级	
已婚	208(57.8)	II(中度分化)	1(0.3)
单身、离异及丧偶	141(39.2)	III(分化差)	98(27.2)
其他或未知	11(3.1)	IV(未分化)	150(41.7)
辅助治疗方式		未知	111(30.8)
无放化疗	118(32.8)	肿瘤最大径(cm)	
仅放疗	15(4.2)	<3.1	77(21.4)
仅化疗	143(39.7)	3.1~5.0	86(23.9)
放疗+化疗	84(23.3)	>5.0	78(21.7)
T 分期		未知	119(33.1)
T2	269(74.7)	术中盆腔淋巴结清扫	
T3	58(16.1)	否	259(71.9)
T4	33(9.2)	是	101(28.1)

2016 年 12 月底,在中位随访 15 个月(四分位数区间:8~41 个月)后,共有 249(69.2%) 例患者死亡,其中 195(54.2%) 例死于 BSCC。总体中位生存时间为 19(95%CI:14.34~23.67)个月,患者 1、3、5 年总体生存率(overall survival, OS)分别为 58.9%、

38.3%和31.2%；患者1、3、5年CSS分别为63.7%、45.7%和39.4%。

2.2 独立预后因素 Cox多因素回归分析结果显示：年龄 >80 岁($HR=1.89, 95\%CI:1.27\sim2.82, P<0.01$)、肿瘤最大径 >5.0 cm($HR=1.58, 95\%CI:1.01\sim2.49, P=0.04$)及T4期($HR=2.00,$

$95\%CI:1.26\sim3.19, P<0.01$)是CSS的独立危险因素；术中盆腔淋巴结清扫($HR=0.43, 95\%CI:0.28\sim0.64, P<0.01$)、(术前或术后)化疗($HR=0.63, 95\%CI:0.45\sim0.90, P=0.01$)或联合放化疗($HR=0.29, 95\%CI:0.19\sim0.44, P<0.01$)是独立保护因素(表2)。

表2 非转移性膀胱小细胞癌患者预后的Cox单因素及多因素分析

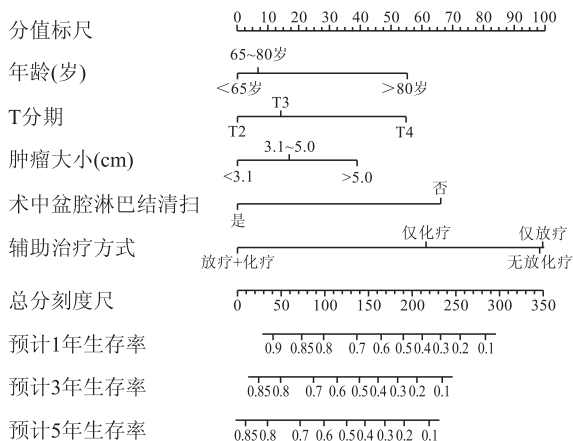
临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄(岁)		<0.01		
<65	1(参照值)		1(参照值)	
65~80	1.21(0.85~1.72)	0.30	1.1(0.77~1.57)	0.60
>80	2.81(1.95~4.04)	<0.01	1.89(1.27~2.82)	<0.01
性别				
男	1(参照值)			
女	1.21(0.89~1.65)	0.23		
种族				
白种人	1(参照值)			
黑种人	1.29(0.72~2.32)	0.39		
亚种人	0.38(0.12~1.19)	0.10		
婚姻状况				
已婚	1(参照值)		1(参照值)	
单身、离异及丧偶	1.38(1.04~1.84)	0.03	1.22(0.91~1.66)	0.19
其他或未知	—	—		
肿瘤最大径(cm)		0.07		
<3.1	1(参照值)		1(参照值)	
3.1~5.0	1.26(0.81~1.97)	0.31	1.18(0.75~1.85)	0.47
>5.0	1.75(1.13~2.72)	0.01	1.58(1.01~2.49)	0.04
未知	—	—		
肿瘤病理等级		0.47		
II/III	1(参照值)			
IV	1.178(0.84~1.66)	0.35		
未知	—	—		
T分期		0.02		
T2	1(参照值)		1(参照值)	
T3	0.92(0.61~1.37)	0.67	1.19(0.77~1.82)	0.44
T4	1.82(1.17~2.83)	0.01	2(1.26~3.19)	<0.01
术中盆腔淋巴结清扫				
否	1(参照值)		1(参照值)	
是	0.48(0.33~0.67)	<0.01	0.43(0.28~0.64)	<0.01
辅助治疗方式				
无放化疗	1(参照值)		1(参照值)	
仅放疗	1.37(0.76~2.47)	0.29	0.98(0.54~1.79)	0.95
仅化疗	0.43(0.31~0.59)	<0.01	0.63(0.45~0.90)	0.01
放疗+化疗	0.34(0.23~0.51)	<0.01	0.29(0.19~0.44)	<0.01

2.3 列线图的建立与验证 整合 *Cox* 多因素分析得出的 5 个独立预后因素,运用 R 软件生成可以个体化预测 BSCC 患者 1、3、5 年 CSS 的列线图。列线图中各变量对应的线段长短代表预测因素对生存结局的贡献大小。我们发现患者的辅助治疗方式对预后的影响最大;患者术中盆腔淋巴结清扫情况、年龄、T 分期对预后有中度以上的影响;肿瘤大小相对于其他 4 个因素对预后影响较小(图 1)。

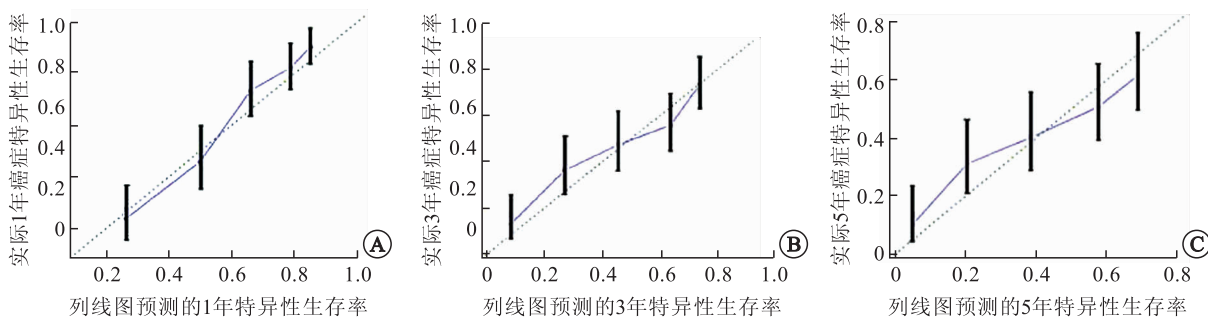
列线图中,每个预后因素在各亚型在分值标尺上均有相应的分值。对于特定的非转移性 BSCC 患者,可以通过将其 5 个独立预后因素(均为临床上容易获取的变量)所对应的分值相加计算出总分,然后在总分刻度尺上对应的位置垂直向下画一条直线,即可简便准确地读出该患者 1、3、5 年的 CSS。

运用 Bootstrap 法进行 1 000 次等量有放回重采样,结果显示:列线图预测 1、3、5 年 CSS 的校准曲线与理想曲线(即黑色虚线,对应列线图预测的生存结局

果与实际生存情况完全相同的理想情形)均具有良好的符合度,可确保列线图模型在临床应用中的准确可靠(图 2)。此外,列线图模型预测确诊后 1、3、5 年 CSS 的区分度分别为 0.79、0.72 和 0.71。



肿瘤大小未知的患者未在列线图中显示
图 1 个体化预测非转移性 BSCC 患者 1、3、5 年癌症特异性生存率的列线图

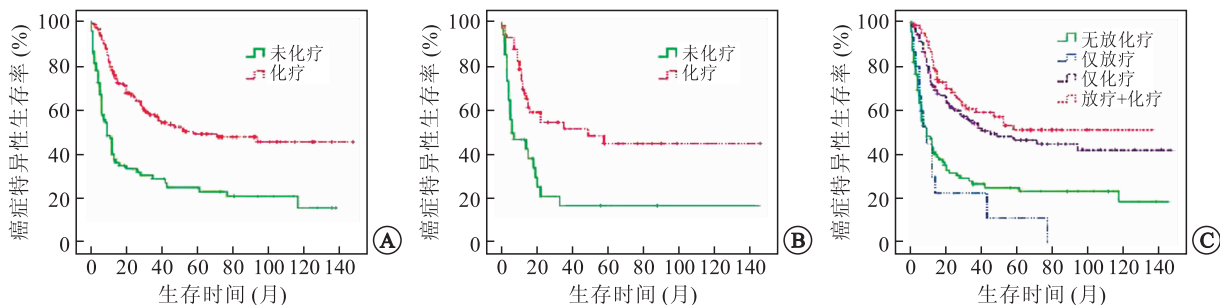


黑色虚线表示列线图预测的生存结果与实际生存结果完全一致的理想情形,蓝色实线表示实际列线图的预测性能,垂直于 X 轴黑色实线表示 95% 可信区间。

图 2 预测癌症特异性生存率的校准曲线

2.4 对辅助治疗方式有效性的深入探索 列线图中,患者的辅助治疗方式对预后的影响最大。本研究对辅助治疗方式有效性的深入探索发现:对于 II 期和 III/IV 期非转移性 BSCC 患者,术前(或术后)化疗与未化疗患者的生存差异均有显著的统计学意义(II 期化疗与未化疗患者的 5 年 CSS 之比为 49.3% vs.

25.1%, III/IV 期化疗与未化疗患者的 5 年 CSS 之比为 45.2% vs. 17.4%, $P < 0.05$, 图 3A、B)。此外,本研究结果显示:辅助放疗联合化疗会为手术治疗的非转移性 BSCC 患者带来最大的生存获益,且其有效性高于单纯化疗(二者 5 年 CSS 之比为 51.1% vs. 46.7%, 但差异无统计学意义, $P = 0.27$, 图 3C)。



A: II 期患者,按是否术前或术后化疗分层;B: III/IV 期患者,按是否术前或术后化疗分层;C: 所有患者,按辅助治疗方式分层。

图 3 不同分期和接受不同辅助治疗方式的非转移性 BSCC 患者的癌症特异性 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

1981年,CRAMER等^[8]首次报道了BSCC,其发病主要与吸烟、膀胱结石及长期慢性膀胱炎有关^[9]。其组织学类型包括单纯型和混合型(与移行细胞癌、鳞癌、腺癌等共存),临床症状主要表现为间断性无痛性肉眼血尿和排尿困难,与同期尿路上皮癌相比,转移更早,预后更差^[10-11]。由于BSCC罕见,目前其预后因素尚存在争议,且尚无公认的标准治疗方案及可用以个体化预测BSCC预后的评分系统。本研究基于SEER数据库,对BSCC中的非转移性病例进行研究,旨在确定其独立预后因素,并探讨手术前后辅助治疗的有效性,建立评分系统以个体化预测患者的预后。

据报道,高龄与高T分期是膀胱尿路上皮癌预后的独立危险因素^[12-13]。本研究Cox多因素分析结果显示,高龄与高T分期与非转移性BSCC的预后独立相关。此外,本研究确定肿瘤最大径 >5.0 cm也是非转移性BSCC患者CSS的独立危险因素(已验证T分期与肿瘤最大径无显著共线性, $P=0.71$),这可能是由于直径较大的肿瘤生长过快,更容易发生肿瘤坏死,在一定程度上威胁到患者生存。

根治性膀胱切除术结合盆腔淋巴结清扫是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方式^[14]。但是本研究队列中,所有BSCC病例仅有28.1%患者在术中清扫了盆腔淋巴结,这在一定程度上说明了目前泌尿外科医生对于T2~4N0M0期病例是否应该在术中清扫盆腔淋巴结仍有疑惑。本研究结果显示,术中清扫盆腔淋巴结的患者,其死亡风险仅为未清扫淋巴结患者的43%,二者3年CSS之比为60.7% vs. 39.8%,这可能是部分N0M0期患者发生了微转移的结果,故对于T2~4N0M0期患者,术中行盆腔淋巴结清扫是必要的。

有学者报道,对于局限性BSCC,新辅助化疗或术后辅助化疗可明显改善预后^[15]。本研究结论与其一致,并通过多因素Cox分析得出:行术前(或术后)化疗患者的死亡风险仅为单纯手术患者的63%。据报道,新辅助化疗可消除早期的微转移病灶、降低肿瘤分期、并使患者易于耐受化疗药物的毒性^[16]。所以,目前对于局限性BSCC患者,多数学者推荐新辅助化疗后行根治性膀胱切除术^[15,17]。尽管新辅助化疗可能有延误手术的风险,但是有研究表明膀胱全切术前实施新辅助化疗可明显提高患者的5年生存率(78% vs. 36%),可能会为患者带来更大的收益^[18]。此外,Mayo医学中心推荐Ⅲ期以上BSCC患者行根

治性膀胱切除术辅以化疗,Ⅱ期以下患者仅行根治性膀胱切除术^[19],而本研究发现对于Ⅱ期非转移性BSCC患者,术前或术后化疗同样是预后的独立保护因素,可使患者的5年CSS提高近1倍,因此,本研究推荐对Ⅱ期手术患者同样辅以化疗。

单纯放疗对于晚期BSCC患者或不能耐受手术的患者效果不佳^[15]。本研究结果表明,对于行手术治疗的非转移性BSCC患者,单纯放疗效果同样不佳,甚至在一定程度上威胁生存(生存差异尚不具有统计学意义)。然而本研究发现,对于行手术治疗的T2~4N0M0期BSCC患者,辅助放疗联合化疗会为患者带来最大的生存获益,且其有效性高于单纯化疗(生存差异无统计学意义, $P=0.27$)。目前对于BSCC患者,联合放化疗多用于不能耐受手术或晚期患者,笔者认为,辅助联合放化疗同样可以考虑应用于手术治疗的T2-4N0M0期患者,但其有效性仍需大规模的前瞻性试验加以深入探究。

本研究基于SEER数据库,确定了非转移BSCC患者预后的独立影响因素,对辅助治疗方案进行了评价,并建立了国内外首个BSCC患者的预后评分系统。泌尿外科医生通过使用5个临床上易于获取的变量,便能对患者的预后进行个体化预测。但是,本研究依然存在局限性:①由于SEER数据库可提供的信息有限,本研究组无法得知该360例BSCC患者手术的具体术式;②SEER数据库未对接受新辅助化疗的患者与术后辅助化疗的患者进行明确区分,也未对辅助放疗的剂量进行明确说明;③建立的列线图中,由于将肿瘤大小未知的患者视为一个亚组,将不可避免地一定程度上影响其在临床实践中的准确性;④由于SEER数据库将少数放、化疗信息不明的患者与未行放、化疗的患者归为一类(本研究统一定义为未行放、化疗),可能会影响结果的准确性;⑤本研究建立的列线图尚未使用外部数据验证其广泛适用性。尽管存在以上局限,但利用现有条件建立的列线图经内部验证已被证实能预测非转移性BSCC的1、3、5年CSS时,分别具有79%、72%和71%的区分度。

综上所述,本研究确定了非转移性BSCC的独立预后因素,并建立了国内外首个可以个体化预测BSCC患者预后的列线图模型,有助于解决临床分期相同患者的生存异质性问题,但仍需大规模的前瞻性研究对本研究结论加以证实。

(下转第173页)