

· 临床研究 ·

基于人群资料构建肾肉瘤样癌 Nomogram 预后模型

李浩¹, 贾占奎², 李健¹, 彭浩¹

(1. 周口市中心医院泌尿外科, 河南周口 466000; 2. 郑州大学第一附属医院泌尿外科, 河南郑州 450052)

A Nomogram prognostic model of renal sarcomatoid carcinoma: a population-based study

LI Hao¹, JIA Zhan-kui², LI Jian¹, PENG Hao¹

(1. Department of Urology, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000; 2. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: Objective To develop a Nomogram prognostic model for patients with renal sarcomatoid carcinoma based on population data. Method The data of 984 patients with renal sarcomatoid carcinoma were obtained from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) during 2004 and 2016. The independent prognostic risk factors were analyzed with univariate and multivariate Fine and Gray and Cox proportional hazard regression models. A Nomogram prognostic model was established and the consistency was assessed with Calibration test. Results All patients received radical nephrectomy and the median overall survival was 11 months. Multivariate Fine and Gray regression analysis revealed that the tumor diameter ($HR = 1.03$, 95% $CI: 1.01-1.06$, $P < 0.001$), tumor T stage (T3 vs. T1, $HR = 1.56$, 95% $CI: 1.17-2.08$, $P < 0.001$), N stage ($HR = 1.70$, 95% $CI: 1.43-2.04$, $P < 0.001$), and M stage ($HR = 2.09$, 95% $CI: 1.78-2.46$, $P < 0.001$) were the independent predictors of cancer-specific survival. The Nomogram model had good prediction ability (C-index=0.763). Conclusion A prognostic model to predict cancer-specific survival was developed. It has certain clinical application value as well as limitations. External data are needed to verify its prediction ability.

KEY WORDS: renal sarcomatoid carcinoma; SEER database; Nomogram; predictive model; population data

摘要:目的 基于人群资料构建肾肉瘤样癌预后预测模型,进行个体化预后评估。方法 筛选2004至2016年美国 Surveillance、Epidemiology 及 End Results 数据库中的 984 例肾肉瘤样癌患者作为研究对象,采用单因素和多因素 Fine and Gray 和 Cox 比例风险回归模型确定肾肉瘤样癌的独立预后风险因素,并用 Nomogram 构建预测模型,同时运用 Calibration 检测预测一致性。结果 所有患者进行了根治性肾切除术,中位总生存期为 11 个月,多因素竞争风险模型回归分析提示肿瘤直径($HR = 1.03$, 95% $CI: 1.01 \sim 1.06$, $P < 0.001$)、肿瘤 T 分期(T3 相对 T1; $HR = 1.56$, 95% $CI: 1.17 \sim 2.08$, $P < 0.001$)、N 分期($HR = 1.70$, 95% $CI: 1.43 \sim 2.04$, $P < 0.001$)、M 分期($HR = 2.09$, 95% $CI: 1.78 \sim 2.46$, $P < 0.001$)是肉瘤样癌预后的独立预测因素。根据其结果建立 Nomogram 模型,该模型预测能力较好(C-index=0.763)。结论 成功构建肉瘤样癌肿瘤特异性死亡风险预后预测模型,为该类疾病提供个体化预后预测信息,有一定临床实际应用价值;同时该研究存在一定的局限性,需要外部数据进行验证。

关键词:肾肉瘤样癌; SEER 数据库; Nomogram; 预测模型; 人群资料

中图分类号: R737

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.11.011

肾脏恶性肿瘤以肾细胞癌最为常见,约占成人的 2%~3%,近 10 余年来,随着影像学技术的发展和普及,人们健康意识不断提高^[1],肾癌的检出率、局限性肾癌占比随之增加。另外随着肾癌分子机制研究的深入,靶向药物及免疫治疗的出现,提高了进展期肾癌患者的预后^[2-4]。但肉瘤样肾癌作为一种少见(占所有肾癌类型的 1%~8%)的特殊类型肾癌,缺乏深入地认识和有效地治疗,预后一般较差,中位生存时间 < 1 年^[5-10]。国内尚缺少系统的、大样本研究来预

测肾肉瘤样癌预后的研究,目前国内对肾肉瘤样癌的研究多集中在小样本、病例报告形式的回顾性研究,缺少预后模型来帮助泌尿外科和肿瘤科医师进行预后预判。本研究基于人群资料(美国 The Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER 数据库)构建关于肾肉瘤样癌的 Nomogram 预后模型。

1 资料与方法

1.1 数据收集与筛选 本研究病例数据主要来自美国 Surveillance, Epidemiology 及 End Results (SEER) 数据库。SEER 数据库是基于美国人群的癌症登记处

收稿日期: 2020-03-09

修回日期: 2020-05-29

作者简介: 李浩, 硕士, 主治医师, 研究方向: 泌尿系肿瘤。

E-mail: 805702671@qq.com

收集的癌症发病率数据库,覆盖美国约28%的人口,主要收集患者人群资料、原发肿瘤位置、肿瘤形态、诊断和治疗的数据,并跟踪患者的预后(<https://seer.cancer.gov/data/>)。

本研究主要纳入2004年至2016年美国18个癌症登记中心的SEER数据库中的肉瘤样肾癌患者临床、病理资料。排除标准:①多发性;②小于18周岁的年轻患者;③资料不全者;④1个月内死亡者;⑤缺少死亡原因者;⑥就诊时同时存在其他部位的恶性肿瘤患者;⑦肿瘤直径大于20 cm;⑧无手术治疗的患者。

1.2 研究结局与研究变量 总体生存和肿瘤特异性生存是该研究的主要研究结局。研究的变量包括:就诊时年龄、性别、人种、肿瘤直径、肿瘤部位、肿瘤TNM分期(根据相应诊断时间按相应第6或7版AJCC-TNM分期系统)。因目前国际上将肉瘤样癌纳入世界卫生组织/综合业务数字网用户部分分级系统IV级,所以并未将其作为研究变量。

1.3 生存分析 生存分析采用Kaplan-Meier法,使用Log-rank检验进行组间差异比较;单因素和多因素Fine and Gray竞争风险回归模型用于预测肿瘤特异性死亡风险;单因素和多因素Cox比例风险回归模型用于预测全因死亡风险。多因素分析纳入单因素分析中有统计学意义的变量。因TNM分期类别(I/II/III/IV)是由T、N、M衍生而来,存在共线性,所以多因素分析中并不纳入分析以免影响结果。多因素分析中有统计学意义的变量用于构建Nomogram预后预测模型来预测肿瘤特异性生存率,C-index用于评价预测能力,Calibration用于评价预测一致性。该文中的所有数据分析通过R语言进行(v.3.5.2;R Foundation for Statistical Computing,Vienna,Austria;www.r-project.org)。所有P值取双向, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般临床资料 根据纳入标准,共984例患者纳入分析,所有患者实行根治性肾切除术,中位生存时间为11个月(四分位数:5~30个月),平均26个月(范围:1~155个月),在此期间729例(74%)患者全因死亡,其中640例(65%)死于肾癌,89例(9%)死于其他原因(表1)。

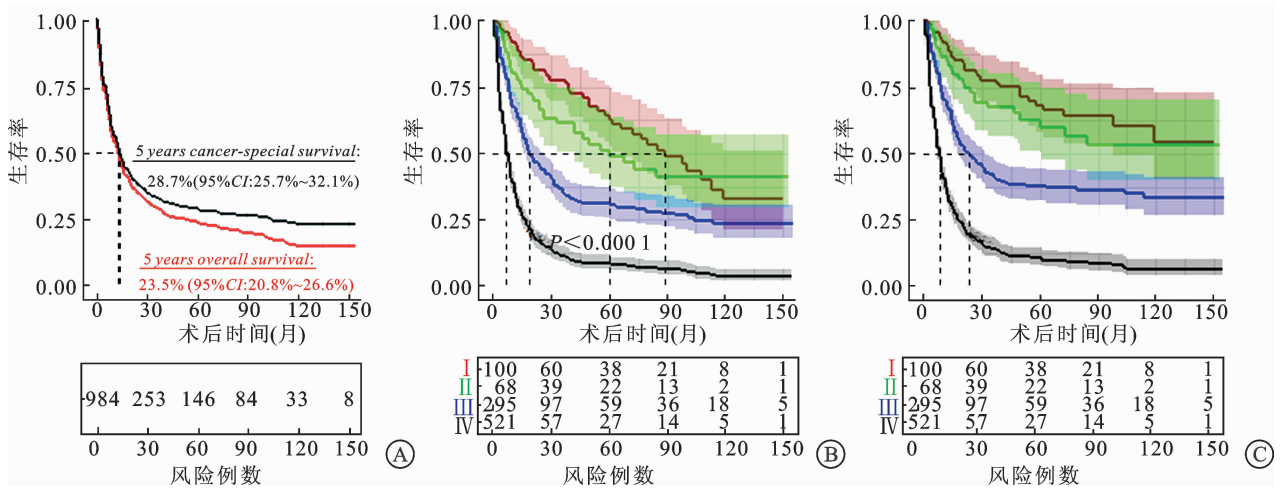
2.2 生存分析 通过Kaplan-Meier进行生存分析发现肿瘤患者5年特异性生存和总体生存率都比较低(图1A),分别为28.7%和23.5%;对不同分期进行分层分析发现,肾肉瘤样癌预后较差主要与肿瘤的

分期较高有关(图1B、C)。

表1 患者的一般人群资料

参数	例(%)
诊断时年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	60.9 \pm 11.8
性别	
女性	301(30.6)
男性	683(69.4)
种族	
白色人种	803(81.6)
其他人种	181(18.4)
肿瘤大小(cm, $\bar{x}\pm s$)	9.47 \pm 3.90
肿瘤位置	
左侧	521(52.9)
右侧	463(47.1)
T分期	
T1	133(13.5)
T2	119(12.1)
T3	545(55.4)
T4	187(19.0)
N分期	
N0	707(71.8)
N1	277(28.2)
M分期	
M0	570(57.9)
M1	414(42.1)
TNM分期	
I	100(10.2)
II	68(6.9)
III	295(30.0)
IV	521(52.9)

2.2.1 全因死亡风险分析 单因素Cox模型分析提示高龄、男性患者、大的肿瘤直径、左侧肾癌、高T分期、淋巴结和远处器官转移会增加全因死亡风险,但多因素Cox模型中发现性别和肿瘤部位并不是独立预测因素,另外T2期和T1期肿瘤同属于局限性肿瘤,T2期相对于T1期患者并不增加患者全因死亡风险($HR=1.07,95\%CI:0.75\sim 1.52,P=0.71$,表2)。



A: 总人群肿瘤特异性生存率(黑色)和总体生存率(红色)(上)及相应的风险例数(下); B: 不同肿瘤分期的总体生存率(上)及相应的风险例数(下); C: 不同肿瘤分期的肿瘤特异性生存率(上)及相应的风险例数(下)。阴影为对应变量生存率的95%可信区间。

图1 肾肉瘤样癌患者的Kaplan-Meier生存分析

表2 单因素、多因素Cox回归模型分析预测肉瘤样癌患者的全因死亡风险

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄(岁)	1.01(1.01~1.02)	0.000	1.02(1.01~1.02)	0.000
性别				
女性	1.00		1.00	
男性	1.18(1.00~1.38)	0.05	1.13(0.96~1.33)	0.13
种族				
白色人种	1.00			
其他人种	1.01(0.84~1.22)	0.93		
肿瘤大小(cm)	1.07(1.05~1.09)	0.000	1.03(1.01~1.06)	0.000
部位				
左侧	1.00		1.00	
右侧	0.80(0.69~0.92)	0.001	0.85(0.73~1.00)	0.06
T分期				
T1	1.00		1.00	
T2	1.43(1.02~2.00)	0.03	1.07(0.75~1.52)	0.71
T3	2.53(1.95~3.28)	0.000	1.67(1.26~2.22)	0.000
T4	4.39(3.28~5.86)	0.000	2.44(1.75~3.39)	0.000
N分期				
N0	1.00		1.00	
N1	2.41(2.06~2.82)	0.000	2.01(1.68~2.40)	0.000
M分期				
M0	1.00		1.00	
M1	2.69(2.32~3.12)	0.000	2.17(1.85~2.54)	0.000
TNM分期				
I	1.00			
II	1.31(0.83~2.06)	0.25		
III	2.25(1.61~3.14)	0.000		
IV	5.31(3.85~7.30)	0.000		

HR:风险比;95%CI:95%可信区间。

2.2.2 肿瘤特异性死亡风险分析 单因素竞争风险模型回归模型发现年龄、性别、种族并不影响肿瘤特异性死亡风险,在多因素分析中发现肿瘤大小、肿瘤T分期、淋巴结浸润与否及是否存在远处转移影响肿

瘤特异性生存。同时也注意到 T2 期肿瘤相对于 T1 期肿瘤并不是肿瘤特异性死亡的独立影响因素($HR=1.05, 95\%CI:0.74\sim 1.04, P=0.80$,表 3)。

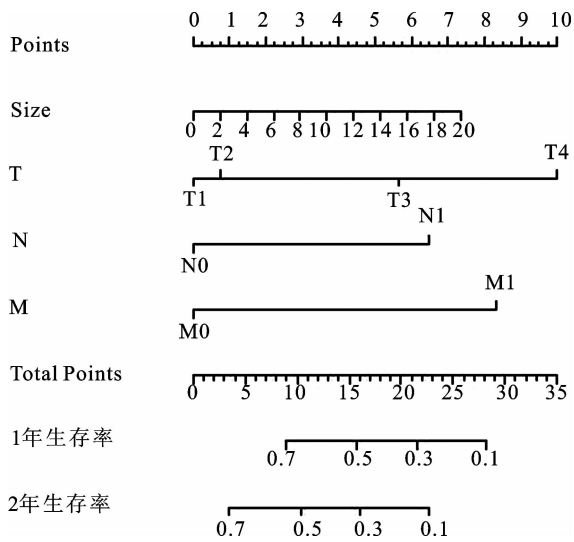
表 3 单因素、多因素竞争风险模型回归分析预测肾肉瘤样癌患者的肿瘤特异性死亡风险

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄(岁)	1.00(0.99~1.01)	0.180		
性别				
女性	1.00			
男性	1.13(0.96~1.34)	0.150		
种族				
白色人种	1.00			
其他人种	0.94(0.77~1.15)	0.550		
肿瘤大小(cm)	1.07(1.05~1.09)	0.000	1.03(1.01~1.06)	0.000
部位				
左侧	1.00		1.00	
右侧	0.82(0.71~0.96)	0.010	0.89(0.76~1.04)	0.140
T 分期				
T1	1.00		1.00	
T2	1.43(1.02~2.01)	0.000	1.05(0.74~1.49)	0.800
T3	2.41(1.84~3.16)	0.000	1.56(1.17~2.08)	0.000
T4	4.01(2.96~5.42)	0.000	2.23(1.58~3.15)	0.000
N 分期				
N0	1.00		1.00	
N1	2.28(1.93~2.70)	0.000	1.70(1.43~2.04)	0.000
M 分期				
M0	1.00		1.00	
M1	2.65(2.27~3.09)	0.000	2.09(1.78~2.46)	0.000
TNM 分期				
I	1.00			
II	1.25(0.76~2.06)	0.38		
III	2.35(1.64~3.39)	0.000		
IV	5.39(3.82~7.61)	0.000		

HR:风险比;95%CI:95%可信区间。

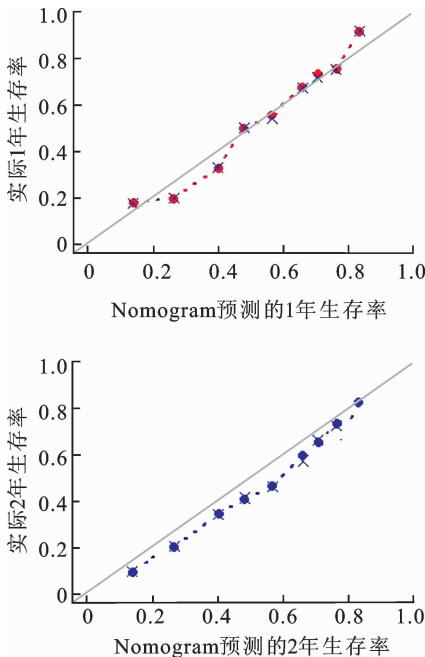
2.3 Nomogram 模型的建立及其验证 根据多因素 Cox 和竞争风险模型比例风险回归分析结果建立 Nomogram 模型(图 2),对每个风险因素计算得分,

最后相加得到总分,根据不同总得分得到对应的风险预测值,最后得到模型的 C-index 为 0.763,肿瘤特异性生存率预测能力的一致性较好(图 3)。



Points 为评分; Size 为肿瘤直径; T 为肿瘤 T 分期; N 为淋巴结情况; M 为远处转移情况; Total Points 为总分数。

图 2 肾肉瘤样癌肿瘤特异性生存 Nomogram 预测模型



灰色斜线条为最佳预测能力,约靠近斜线预测能力越好。

图 3 肾肉瘤样癌的预测模型 Calibration 图

3 讨论

肉瘤样肾细胞癌是肾脏恶性肿瘤中的一种特殊肿瘤类型。肉瘤样癌这一概念由 FARROW 于 1968 年初次提出,各种类型的肾细胞癌均可发生肉瘤样变,国内报道透明细胞肾细胞癌为最常见组织学类型,占 75.5%,另外乳头状、嫌色细胞、集合管癌、黏液样细胞和其他类型者分别占 5.7%、7.5%、1.9%、1.9%、1.5%^[4,11],与国外报道基本相同^[7]。目前普遍认为肉瘤样肾细胞癌是肾细胞癌组织学向更高恶性程度级别转化改变。该疾病发病率并不高,约占肾细胞癌的 1%~8%,国内报道占 3%^[5],同时临床表

现无特殊,术前明确诊断困难,确诊仍需依靠病理学,目前缺少很好的治疗方案,预后较差,该研究中总人群中位生存期为 11 个月,这和其他文献报道相近。国内单一中心总结 15 年来的行根治性切除术或减瘤性肾切除术的 62 例肉瘤样肾癌患者资料^[4],其总体中位生存时间为 11 个月,就诊时未发现远处转移的患者中位总生存期为 21 个月,而就诊时存在转移的患者中位总生存期仅 3 个月,5 年总体生存率为 20.2%,我们的研究发现肾肉瘤样癌患者的 5 年特异性生存和总体生存分别为 28.7% 和 23.5%;对于就诊时无转移的患者 5 年生存率仍然较差,约 26.1%,而就诊时转移的患者 1 年生存率仅 26.7%。虽然目前靶向和免疫治疗的出现,对于进展期肾细胞癌的治疗上有了一定突破,但相关临床研究将透明细胞癌患者作为主要纳入人群,而肉瘤样癌的患者常常作为排除标准。肉瘤样癌患者获得有效治疗仍是一大挑战。

该研究基于人群资料通过多因素回归分析发现肿瘤大小和 TNM 分期是肉瘤样癌肿瘤特异性生存的独立危险因素,并根据该风险因素建立 Nomogram 对肿瘤特异性生存进行预测,并获得较好的预测能力。该结果提示小肿瘤、无局部和远处转移的肉瘤样癌相比大直径、进展期肿瘤预后要好。国内外也有报道 Ki-67 和肉瘤样变所占比分别以 30% 和 25% 作为截点值可较好判断预后^[4,6,12],但需要大样本、多中心研究去验证。

该研究发现肿瘤大小和 TNM 分期是肿瘤特异性生存的独立危险因素,年龄是全因死亡的独立危险因素,同时我们发现在校正其他危险因素的前提下 T2 相对于 T1 期肾肉瘤样癌患者预后并没有统计学差异,而 T3/T4 相比 T1 期患者肿瘤特异性死亡风险大大增加,强调早发现早治疗可能是该类疾病目前最有效的预防手段。

Nomogram 是一种用于临床事件个体化预测分析的统计学模型,相比其他预测性统计学方法, Nomogram 分析以直观的、可视化的方式提供更好的个体化预后风险评判^[13]。该研究通过多因素 Cox 和竞争风险模型比例风险回归模型确定独立影响因素建立了肉瘤样癌特异性生存预测 Nomogram 模型。同时发现该预测模型的预测能力较好, C-index 为 0.763, Calibration 图靠近参考线,提示预测能力较好,为今后临床工作中肉瘤样癌患者个体化预后预测有一定实际意义。

本研究的局限性在于数据是基于人群研究,数据

(下转第 1042 页)

维连接蛋白(fibronectin, FN)等相关因子参与输尿管纤维增生的形成^[8]。输尿管纤维瘤为良性肿瘤,预后好,但临床上难以与恶性肿瘤区别,手术治疗仍为首选方案,如术前活检和术中冰冻切片明确诊断,可根据肿瘤大小、位置、肾脏功能综合评估来选择根治性肾输尿管切除术或保留肾单位手术,如输尿管离断成型、输尿管膀胱再植术。

总之,输尿管纤维瘤临床罕见,对其研究较少,所以对其生物学行为、诊治原则及预后效果等方面尚需更进一步的研究。

参考文献:

[1] EL-HARESS M, GHANDOUR W, BAHMAD M, et al. Giant ureteral fibroepithelial polyp with intermittent prolapse reaching the urethral meatus: A case report[J]. Urol Case Rep, 2017, 13: 6-9.

(上接第 1002 页)

来源仍然是回顾性,无法摆脱回顾性研究固有的局限性,但样本量较大,且结果与国内报道并无大的差别,说明数据可靠。但由于 SEER 数据库提供信息有限,比如缺少准确的放化疗治疗方案等信息,该 Nomogram 模型亦有其局限性,如无法准确地判断术后辅助治疗等对预后的影响不清;另外缺乏外部数据验证等,需要我们进一步行多中心,大样本外部验证。

综上所述,本研究成功建立了预测肾肉瘤样癌肿瘤特异性死亡事件发生的 Nomogram 模型,该模型对于肾肉瘤样癌的预后预测有一定指导价值,但该研究尚有一定局限性,需要进一步研究来验证该结论。

参考文献:

[1] GUPTA K, MILLER JD, LI JZ, et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review[J]. Cancer Treat Rev, 2008, 34(3): 193-205.

[2] MOTZER RJ, PENKOV K, HAAANEN J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(12): 1103-1115.

[3] POWLES T. Re: Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-cell Carcinoma[J]. Eur Urol, 2018, 74(5): 679-680.

[4] WANG Z, KIM TB, PENG B, et al. Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma Has a Distinct Molecular Pathogenesis, Driver Mutation Profile, and Transcriptional Landscape[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(21): 6686-6696.

[2] CAMPARA Z, SPASIC A, ALEKSIC P, et al. An aggressive retroperitoneal fibromatosis[J]. Med Arch, 2016, 70(2): 154-157.

[3] 尹向东, 苏雨行, 杨存让. 肾盂纤维瘤 1 例[J]. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18(1): 14.

[4] 关宗杰, 朱圣红. 膀胱纤维瘤 1 例报告[J]. 局解手术学杂志, 2003, 12(4): 314-315.

[5] 茅国群. 膀胱纤维瘤 1 例报导[C]. 2007 年浙江省放射学学术年会论文汇编. 浙江杭州, 2007: 1.

[6] KIEL H, ULLRICH T, ROESSLER W, et al. Benign ureteral tumors. Four case reports and a review of the literature[J]. Urol Int, 1999, 63(3): 201-205.

[7] SARICA K, FRICK J, DORINGER E, et al. Ureteral fibroma: an unusual clinical symptomatology[J]. Int Urol Nephrol, 1992, 24(1): 27-30.

[8] GOUNDER MM, THOMAS DM, TAP WD, et al. Locally aggressive connective tissue tumors[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(2): 202-209.

(编辑 杨婉婉)

[5] WANG Z, ZENG X, CHEN R, et al. Ki-67 index and percentage of sarcomatoid differentiation were two independent prognostic predictors in sarcomatoid renal cell carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 5339-5347.

[6] ZHANG L, WU B, ZHA Z, et al. The prognostic value and clinicopathological features of sarcomatoid differentiation in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 1687-1703.

[7] WEI S, AL-SALEEM T. The Pathology and Molecular Genetics of Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Mini-Review[J]. J Kidney Cancer VHL, 2017, 4(2): 19-23.

[8] 邢自宝, 王福利, 郑昱, 等. 肉瘤样肾细胞癌临床、病理学特征及预后分析[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2019, 11(2): 79-82.

[9] CANGIANO T, LIAO J, NAITOH J, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biologic behavior, prognosis, and response to combined surgical resection and immunotherapy[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(2): 523-528.

[10] 耿一鹤. 肉瘤样肾细胞癌的临床诊断与治疗相关分析[D]. 郑州大学, 2018: 1-40.

[11] 朱艳芳, 谢新立, 于艳霞, 等. (18)F-FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 对不同病理分型肾细胞癌的鉴别价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(6): 807-811.

[12] ZHANG BY, THOMPSON RH, LOHSE CM, et al. A novel prognostic model for patients with sarcomatoid renal cell carcinoma[J]. BJU Int, 2015, 115(3): 405-411.

[13] 马君, 查晓娟, 朱欣颖, 等. 基于大样本的 2 型糖尿病 Nomogram 预测模型构建[J]. 沈阳医学院学报, 2018, 20(3): 197-200.

(编辑 郭楚君)