

## 论著·临床研究

## 膀胱原位癌预后的危险因素分析及列线图构建\*

张子威<sup>1</sup>, 杨 帅<sup>2</sup>, 陈健友<sup>3△</sup>

(1. 海军军医大学附属长海医院泌尿外科, 上海 200433; 2. 蚌埠医学院第一附属医院泌尿外科, 安徽 蚌埠 233000; 3. 达州市中西医结合医院泌尿外科, 四川 达州 635000)

**[摘要]** **目的** 探讨影响膀胱原位癌(CIS)患者预后可靠的危险因素, 并建立列线图直观地预测膀胱 CIS 患者的预后情况。**方法** 收集监测、流行病学和最终结果数据库 2010—2015 年的数据, 筛选出 832 例膀胱 CIS 患者的临床资料。应用单因素和多因素 Cox 比例风险模型分析影响膀胱 CIS 患者肿瘤特异性生存期和总生存期的独立危险因素, 采用 R 语言绘制列线图实现对生存模型的可视化, 最后通过一致性指数(C-index)和校准曲线验证模型的准确性。**结果** 影响膀胱 CIS 患者肿瘤特异性生存期的独立危险因素包括年龄和肿瘤分级( $P < 0.05$ )。影响膀胱 CIS 患者总生存期的独立危险因素包括年龄、肿瘤分级、原发灶数( $P < 0.05$ )。二者的 C-index 分别为 0.745 和 0.709。**结论** 年龄、肿瘤分级、原发灶数在膀胱 CIS 患者预后中具有重要的预测价值, 通过列线图的构建可更好地为膀胱 CIS 患者制定临床决策。

**[关键词]** 膀胱原位癌; 预后; 危险因素; 列线图

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.007

中图法分类号: R737.14

文章编号: 1009-5519(2024)05-0753-06

文献标识码: A

**Analysis of risk factors for prognosis of bladder carcinoma in situ and construction of nomogram\***ZHANG Ziwei<sup>1</sup>, YANG Shuai<sup>2</sup>, CHEN Jianyou<sup>3△</sup>

(1. Department of Urology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China; 3. Department of Urology, Dazhou Integrated TCM &amp; Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the risk factors affecting the prognosis of patients with bladder carcinoma in situ(CIS), and to establish a nomogram to intuitively predict the prognosis of patients with bladder CIS. **Methods** The clinical data of 832 patients with bladder CIS were selected from the database of surveillance, epidemiology and final results from 2010 to 2015. Univariate and multivariate Cox proportional hazard models were used to analyze the independent risk factors affecting tumor-specific survival and overall survival in patients with bladder CIS. The nomogram was drawn by R language to visualize the survival model. Finally, the accuracy of the model was verified by consistency index and calibration curve. **Results** The independent risk factors affecting the tumor-specific survival of patients with bladder CIS included age and tumor grade ( $P < 0.05$ ). The independent risk factors affecting the overall survival of patients with bladder CIS include age, tumor grade, and number of primary tumors ( $P < 0.05$ ). The consistency indexes of the two were 0.745 and 0.709, respectively. **Conclusion** Age, tumor grade and number of primary tumors have important predictive value in the prognosis of patients with bladder CIS. The construction of nomogram can better make clinical decisions for patients with bladder CIS.

**[Key words]** Bladder carcinoma in situ; Prognosis; Risk factors; Nomogram

膀胱癌是全球常见恶性肿瘤之一。2023 年美国预计将诊断出 82 290 例新的膀胱癌病例, 其中男 62 420 例, 女 19 870 例; 同期约有 16 710 例死亡, 其中男 12 160 例, 女 4 550 例<sup>[1]</sup>。非肌层浸润性膀胱癌

(NMIBC)占初诊患者的 70%<sup>[2]</sup>。膀胱原位癌(CIS)是一种局限于黏膜层具有侵袭和转移潜能的高级别恶性肿瘤。在未经治疗的情况下膀胱 CIS 进展至肌层浸润性膀胱癌(MIBC)的风险高达 80%, 肿瘤特异

\* 基金项目: 四川省达州市科技局重点研发计划项目(21ZDYF0028)。

作者简介: 张子威(1992—), 硕士研究生, 住院医师, 主要从事泌尿系肿瘤的研究。△ 通信作者, E-mail: 990251381@qq.com。

性死亡率可能达到 60%<sup>[3]</sup>。当前关于针对膀胱 CIS 的随机对照研究甚少见,且大部分研究均为一些基于小样本的回顾性分析。

来自美国国家癌症研究所的监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库是目前最具代表性的公开大型肿瘤数据库之一,其中也包含了全美地区膀胱癌患者的临床数据和统计资料。为更好地探究影响 CIS 患者预后的危险因素,本研究对 SEER 数据库中的部分 CIS 患者进行了大数据分析,以期发现影响 CIS 患者预后可靠的危险因素并建立列线图,从而更加精准地进行治疗和随访规划。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究对象** 选取 SEER 数据库中 2010—2015 年 832 例确诊为膀胱 CIS 患者为研究对象。

**1.1.2 纳入标准** (1)诊断年份为 2010—2015 年;(2)病理诊断明确为膀胱 CIS;(3)未进行放疗。

**1.1.3 排除标准** (1)种族未知;(2)肿瘤分级、大小未知。

**1.2 方法** 收集患者年龄、种族、性别、分级、肿瘤直径、原发灶数及是否化疗等临床资料。以患者肿瘤特异性生存期(CSS)和总生存期(OS)作为研究终点。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验。使用 Cox 比例风险模型分析筛选影响 CIS 患者 CSS 和 OS 的独立危险因素,将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素分析中筛选独立危险因素。运用 R3.6.3 软件以 Cox 多因素分析中确定的独立危险因素构建生存列线图模型。最后通过一致性指数(C-index)和校准曲线评估模型的预测性能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般资料** 832 例患者主要为老年男性,以白种人为主。其中 184 例(22.1%)患者进行了化疗;肿瘤分级中 I~II 级者占 53.7%;459 例(55.2%)患者肿瘤直径小于 3 cm;507 例(60.9%)患者发现时为单个病灶。见表 1。

**2.2 单因素和多因素分析** 影响膀胱 CIS 患者 CSS 的独立危险因素包括年龄和肿瘤分级( $P < 0.05$ )。影响膀胱 CIS 患者 OS 的独立危险因素包括年龄、肿瘤

分级、原发灶数( $P < 0.05$ )。见表 2、3。相较于影响膀胱 CIS 患者 CSS 的因素,原发灶数比肿瘤直径对 CIS 患者 OS 的预测价值更大。

**2.3 列线图的建立与验证** 建立的列线图中每个变量均有对应的单项得分,所有单项得分相加的总分投影到总点轴上即为预测的生存率。见图 1。利用预测模型在临床中根据年龄和肿瘤分级可预测 CIS 患者 3、5 年 CSS,根据年龄、肿瘤分级和原发灶数可预测 CIS 患者 3、5 年 OS。用于评估 CSS 模型的 C-index 为 0.745,用于评估 OS 模型的 C-index 为 0.709。CSS 和 OS 的校准曲线均显示出良好的重合度。见图 2。模型对 CIS 患者 3、5 年生存情况评估具有良好的临床应用价值。

表 1 患者一般资料( $n=832$ )

项目	<i>n</i>	构成比(%)
年龄(岁)		
<65	212	25.5
65~80	420	50.5
>80	200	24.0
种族		
黑种人	42	5.1
白种人	750	90.1
其他	40	4.8
性别		
男	656	78.8
女	176	21.2
肿瘤分级(级)		
I~II	447	53.7
III~IV	385	46.3
肿瘤浸润程度		
非乳头状 CIS	467	56.1
局限于黏膜	365	43.9
肿瘤直径(cm)		
<3	459	55.2
≥3	373	44.8
原发灶数		
单个	507	60.9
多个	325	39.1
化疗		
否	648	77.9
是	184	22.1

表 2 影响 CIS 患者 CSS 的单因素及多因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(岁)						
<65	参照			参照		
65~80	3.307	1.147~9.533	0.027	2.338	1.418~3.855	0.001
>80	7.234	2.467~21.213	<0.001	7.487	4.572~12.258	<0.001

续表 2 影响 CIS 患者 CSS 的单因素及多因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
种族						
黑种人	参照					
白种人	1.193	0.289~4.937	0.807			
其他	2.850	0.552~14.702	0.211			
性别						
男	参照					
女	1.301	0.677~2.501	0.430			
肿瘤分级(级)						
I~II	参照			参照		
III~IV	3.726	1.968~7.053	<0.001	1.478	1.114~1.960	0.007
肿瘤浸润程度						
非乳头状 CIS	参照					
局限于黏膜	1.268	0.720~2.233	0.411			
肿瘤直径(cm)						
<3	参照			参照		
≥3	2.105	1.174~3.777	0.013	1.182	0.894~1.562	0.240
原发灶数						
单个	参照					
多个	1.157	0.651~2.054	0.619			
化疗						
否	参照					
是	0.770	0.530~1.120	0.171			

注:HR 为危害比;95%CI 为 95%可信区间。

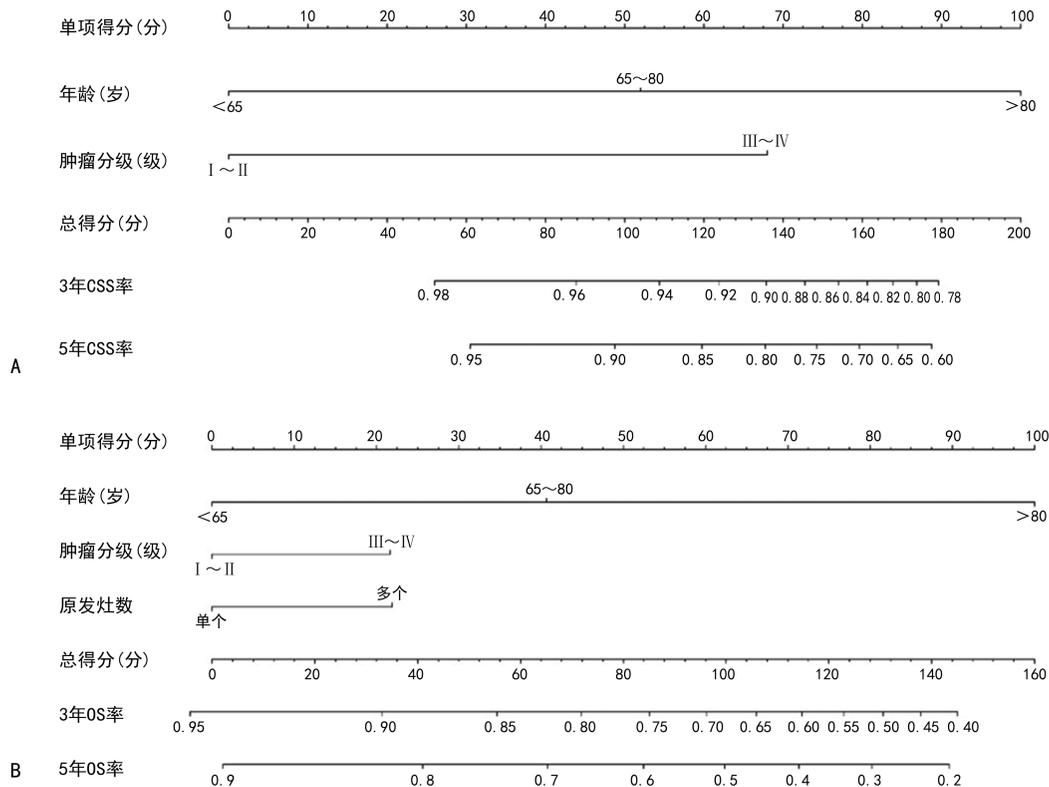
表 3 影响 CIS 患者 OS 的单因素和多因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(岁)						
<65	参照			参照		
65~80	2.425	1.474~3.990	<0.001	2.190	1.328~3.611	0.002
>80	7.449	4.552~12.190	<0.001	6.842	4.166~11.237	<0.001
种族						
黑种人	参照					
白种人	0.947	0.515~1.741	0.860			
其他	1.156	0.501~2.668	0.734			
性别						
男	参照					
女	1.219	0.882~1.686	0.231			
肿瘤分级(级)						
I~II	参照			参照		
III~IV	1.438	1.090~1.898	0.010	1.512	1.142~2.003	0.004
肿瘤浸润程度						
非乳头状 CIS	参照					
局限于黏膜	1.287	0.976~1.698	0.073			
肿瘤直径(cm)						
<3	参照					
≥3	1.204	0.913~1.588	0.188			

续表 3 影响 CIS 患者 OS 的单因素和多因素分析

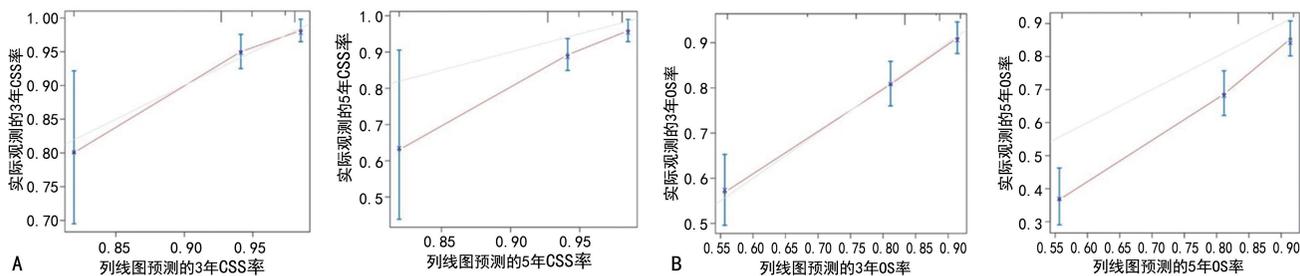
项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
原发灶数						
单个	参照			参照		
多个	1.830	1.387~2.414	<0.001	1.523	1.152~2.014	0.003
化疗						
否	参照					
是	0.770	0.530~1.120	0.171			

注:HR 为危害比;95%CI 为 95%可信区间。



注:A. 预测膀胱 CIS 患者 3、5 年 CSS;B. 预测膀胱 CIS 患者 3、5 年 OS。

图 1 列线图



注:A. 评估膀胱 CIS 患者 3、5 年 CSS 准确率;B. 评估膀胱 CIS 患者 3、5 年 OS 准确率。

图 2 校准图

### 3 讨论

根据诊断时间不同 CIS 通常可分为 3 类,即原发性、伴发性和继发性。由于 CIS 本身的生物学特性及病理学家之间诊断的差异,CIS 在临床中常被漏诊或误诊为炎性病变。在当前诊断方法中,膀胱 CIS 检出率仍小于 10%<sup>[4]</sup>。CIS 虽属 NMIBC,但其发生肌层浸润的风险远高于 Ta、T1 期膀胱癌。据文献报道,

40%~83% 的 CIS 会最终浸润肌层<sup>[5]</sup>。CIS 对放疗并不敏感。目前,CIS 的标准治疗方案仍是经尿道膀胱肿瘤电切术联合术后辅助卡介苗 (BCG) 膀胱灌注治疗<sup>[6]</sup>。因 CIS 患者对 BCG 免疫治疗的反应性不同,10%~20% 的完全反应患者会进展至 MIBC,而无效患者这一比例高达 66%<sup>[7]</sup>。

考虑到 CIS 容易复发及进展的特性,且患者预后

差异大,故有必要设计一个预后模型,以便更好地对 CIS 患者进行危险分层。当前关于 CIS 的研究甚少,且尚缺乏定论。NORMING 等<sup>[8]</sup>发现,DNA 测量结果与疾病进展有关,其将 CIS 分为 3 类,即诊断时有 1 个非整倍体细胞群、诊断时具有 1 个非整倍体细胞群但随后改变为多个非整倍体细胞群,以及诊断时已经具有多个非整倍体细胞群。3 类患者的 5 年无进展生存率分别为 94%、43%和 20%。BARTH 等<sup>[9]</sup>在分子层面将 CIS 患者分为“管腔型”和“基底型”两类。在肿瘤进展过程中观察到管腔标志物表达的高度显著下调,而基底标志物表达上调。这些探索性的研究在膀胱 CIS 的基础研究中具有重要意义,但临床医生对 CIS 患者进行危险程度评估目前还存在诸多困难。CHADE 等<sup>[10]</sup>则对原发性和继发性 CIS 患者的临床结果进行了比较,结果显示,原发性 CIS 患者进展为 MIBC 的风险更高。KIM 等<sup>[11]</sup>进一步研究发现,年龄是影响原发性 CIS 患者无复发生存期的一个重要影响因素。而李晓东等<sup>[12]</sup>指出,CIS 的预后相关因素包括弥漫性 CIS、黏膜非典型增生、肿瘤分级和 BCG 治疗反应,通过这些危险因素可早期发现高危人群。CHADE 等<sup>[13]</sup>也发现,年龄、原发灶数、前列腺尿道受累、首次膀胱镜检查时复发和存在微血管模式是预测 CIS 患者预后的主要因素。

临床病理因素具备良好的预测价值,且在工作中易获得。在 NMIBC 中,Ta、T1 期膀胱癌的预后具有比较完善的评估体系,通常被纳入的 6 个重要临床病理因素包括肿瘤数量、肿瘤直径、既往复发频率、肿瘤分期、伴发 CIS 和肿瘤分级<sup>[14]</sup>。本研究通过 SEER 数据库,仅针对膀胱 CIS 患者进行大数据分析,且大部分患者初诊膀胱 CIS 是通过膀胱镜活检发现的。本研究多因素分析结果显示,年龄和肿瘤分级是影响膀胱 CIS 患者 CSS 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),年龄、肿瘤分级和原发灶数是影响膀胱 CIS 患者 OS 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),与相关研究结果一致<sup>[7,15]</sup>。

列线图对 CIS 患者的风险评估至关重要,本研究所建立的列线图可精准、直观地用于临床实践。如 6 年前收治 1 例初诊为膀胱 CIS 的 63 岁男性患者,发现时有 2 个病灶,1 个显示为高度异型增生,另 1 个显示为 CIS,术后定期随诊期间复发 1 次,病理类型仍为膀胱 CIS,目前膀胱镜检未见明显异常。另 1 例为 82 岁的老年男性患者,初诊时发现膀胱左侧壁憩室边缘 CIS,肿瘤直径大于 3 cm,后进行膀胱镜检发现高级别尿路上皮癌改变,进行了膀胱肿瘤全切,当前患者恢复良好。因此,早期对膀胱 CIS 患者进行危险分层可帮助医生尽早做出医疗决策,并取得良好的临床效果。但通过模型校准图发现,5 年的预测效果远弱于 3 年的预测效果。可能是由于膀胱 CIS 患者在长期随访过程中会受到一些其他重要因素干扰,如复发后或进展后的二次治疗、对 BCG 的反应性等。

共病指数也是对患者生存率的一个重要影响因素,预测时间越长共病指数影响越大。另外,因膀胱 CIS 容易复发的生物学特性,患者在长期诊疗过程中的依从性对其生存率也具有重要影响,如是否规律用药、是否规律镜检等。虽然膀胱 CIS 患者表现出高复发、高进展的事件大多数发生在随访的前 3 年,但还有很大部分事件发生在长期随访中<sup>[16]</sup>。显然仅通过以上因素对膀胱 CIS 的长期进展进行预测还不够充分,因此,对膀胱 CIS 患者的长期预测还需更深入的研究。

本研究是一项基于大规模人群的回顾性研究,较为全面地纳入了临床病理数据,建立的列线图也是涉及易于获得的参数,意味着在临床实践中对膀胱 CIS 患者的预后评估将会非常方便。从 C-index 和校准图 2 个方面来看,模型也具有较好的准确度。但 SEER 数据库也缺乏一些重要数据,如膀胱 CIS 患者对 BCG 的反应性、肿瘤标志物、复发频率等。此外,Cox 多因素分析可能会将一些有意义的变量剔除,而且尚缺乏外部研究和前瞻性研究进一步对模型准确性的验证。

综上所述,年龄和肿瘤分级是影响膀胱 CIS 患者 CSS 的独立危险因素,年龄、肿瘤分级和原发灶数是影响膀胱 CIS 患者 OS 的独立危险因素。通过其所构建的列线图可帮助临床医生更精准地对 CIS 患者预后进行预测,从而快速地对膀胱 CIS 患者进行危险分层,为治疗和随访规划提供理论依据。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1):17-48.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] SHARIAT S F, PALAPATTU G S, AMIEL G E, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy[J]. Urology, 2006, 68(3):538-542.
- [4] KUMARASEGARAM V, DREJER D, JENSEN J B. Detection rate of carcinoma in situ during TURBT following shift from photodynamic diagnosis to narrow band imaging in a single university hospital[J]. Urology, 2022, 161:83-86.
- [5] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K. Bladder cancer[J]. JAMA, 2020, 324(19):2006.
- [6] SUBIELA J D, RODRÍGUEZ FABO O, GUERRO RAMOS F, et al. Carcinoma in situ of the urinary bladder: A systematic review of current

- knowledge regarding detection, treatment, and outcomes[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(4): 674-682.
- [7] SOLSONA E, IBORRA I, DUMONT R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer[J]. *J Urol*, 2000, 164(3 Pt 1): 685-689.
- [8] NORMING U, TRIBUKAIT B, GUSTAFSON H, et al. Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: A study of 63 patients with grade 3 lesions[J]. *J Urol*, 1992, 147(1): 11-15.
- [9] BARTH I, SCHNEIDER U, GRIMM T, et al. Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: A Switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(5): 749-758.
- [10] CHADE D C, SHARIAT S F, ADAMY A, et al. Clinical outcome of primary versus secondary bladder carcinoma in situ[J]. *J Urol*, 2010, 184(2): 464-469.
- [11] KIM S J, NAM W, YOU D, et al. Prognostic factors related to recurrence-free survival for primary carcinoma in situ of the bladder after bacillus Calmette-Guérin: A retrospective study[J]. *Urol Int*, 2018, 101(3): 269-276.
- [12] 李晓东, 王寅, 潘明君, 等. 膀胱原位癌患者预后危险因素分析[J]. *中国厂矿医学*, 2005, 18(6): 497-498.
- [13] CHADE D C, SHARIAT S F, GODOY G, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series[J]. *J Urol*, 2010, 184(1): 74-80.
- [14] SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P M, OOSTERLINCK W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2 596 patients from seven EORTC trials[J]. *Eur Urol*, 2006, 49(3): 465-466.
- [15] BOSTWICK D G, RAMNANI D, CHENG L. Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions[J]. *Urol Clin North Am*, 1999, 26(3): 493-507.
- [16] SUBIELA J D, RODRÍGUEZ FABA Ó, AU-MATELL J, et al. Long-term recurrence and progression patterns in a contemporary series of patients with carcinoma in situ of the bladder with or without associated Ta/T1 disease treated with bacillus Calmette-Guérin: Implications for risk-adapted follow-up[J]. *Eur Urol Focus*, 2023, 9(2): 325-332.

(收稿日期: 2023-06-03 修回日期: 2023-10-21)

(上接第 752 页)

- [12] 张茂祥, 于洋, 张铭阳, 等. 中药熏洗联合局部手法治疗老年外阴白斑的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(6): 1360-1363.
- [13] 霍素明. 外阴白斑汤联合耳穴压籽治疗外阴白斑临床观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(6): 194-197.
- [14] 刘惠勇, 李燕. 李燕教授治疗外阴白色病变临床经验[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2019, 6(18): 195.
- [15] 王越, 王昕. 银丹膏联合远红外线外治法治疗外阴白斑临床疗效观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(1): 151-153.
- [16] 王玮, 张瑞芳, 郭晓青, 等. 中西医结合综合疗法治疗外阴白斑 25 例临床观察[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2020, 37(5): 64-66.
- [17] HALD A K, BLAAKAER J. The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosus[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(2): 139-146.
- [18] 李珊珊, 郑萍, 卢丹, 等. 仿生物电刺激治疗外阴上皮内非瘤样病变的疗效研究[J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(10): 800-803.
- [19] 张洁, 王影, 冯艳霞, 等. 血管平滑肌电刺激技术治疗外阴上皮内非瘤样病变疗效观察[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(1): 125-128.
- [20] 郭玲, 黄华仪. 神经肌肉刺激治疗仪治疗外阴营养不良的效果观察[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(20): 75-78.
- [21] 李莉, 李平, 温明霞, 等. 仿生物电刺激联合康妇炎胶囊治疗盆腔炎症性疾病致慢性盆腔痛患者的效果及对盆底肌力、盆腔疼痛程度、生活质量的影响[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(11): 31-35.
- [22] 洪红, 苏小容, 张秋菊. 生物反馈电刺激康复治疗对哺乳期女性月经和卵巢功能的影响[J]. *重庆医学*, 2021, 50(7): 1141-1143.
- [23] 张武香, 李永川, 王海娜, 等. 仿生物电刺激治疗外阴上皮内非瘤样病变的临床疗效分析[J]. *青海医药杂志*, 2020, 50(12): 9-11.

(收稿日期: 2023-06-19 修回日期: 2023-12-11)