

膀胱癌术后复发危险因素分析及模型构建

朱瑞,冯岳龙,杨淑萍,陈超,贾磊

摘要 目的 回顾分析手术治疗膀胱癌患者术后复发的独立危险因素,构建膀胱癌复发模型。方法 选取240例经手术治疗的膀胱癌患者,进行不少于1年的随访,将患者分为复发组($n=54$)和非复发组($n=186$)。将患者一般资料对比分析后进行ROC曲线分析,将差异有统计学意义的纳入Logistic多因素分析。在筛选出的危险因素的基础上构建预测模型,通过模型校正曲线及临床净收益评估,得到可用于膀胱癌患者术后复发的预测模型。结果 ROC曲线结果显示:预后营养指数(PNI)、膀胱癌特异性核基质蛋白(BLCA-4)、膀胱肿瘤抗原(BTA)、尿核基质蛋白22(NMP22)、癌胚抗原(CEA)的AUC分别为0.932、0.979、0.998、0.677、0.981;最佳截断值分别为: $\leq 40.18\%$ 、 $> 140.04 \text{ ng/mg}$ 、 $\leq 7.22 \text{ U/mg}$ 、 $> 7.68 \text{ }\mu\text{g/mg}$ 、 $> 1.99 \text{ ng/mg}$ 。Logistic结果显示: $\text{PNI} \leq 40.18\%$ 、 $\text{BLCA-4} > 140.04 \text{ ng/mg}$ 、 $\text{BTA} \leq 7.22 \text{ U/mg}$ 、 $\text{NMP22} > 7.68 \text{ }\mu\text{g/mg}$ 是膀胱癌患者出现复发的危险因素。将PNI、BLCA-4、BTA、NMP22纳入复发模型的构建,作为膀胱癌患者病情复发的因子。对模型校正曲线及临床净收益分析,内部验证结果显示,模型膀胱癌复发的一致性指数为0.296(95% CI:0.078~1.329)。校准曲线显示观测值与值之间保持较好一致性。模型膀胱癌患者复发的风险阈值 > 0.128 ,模型提供临床净收益;此外,模型临床净收益均高于PNI、BLCA-4、BTA、NMP22。结论 模型校正曲线及临床净收益分析,内部验证结果显示成功构建了膀胱癌复发模型。

关键词 膀胱癌;模型;复发

中图分类号 R 737.14

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)05-0845-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.05.023

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,其中占比70%为非肌层浸润性膀胱癌。经尿道膀胱肿瘤切除术作为膀胱癌患者主要的治疗手段而被广泛使用,但患者在术后有较高的复发率,研究^[1]表明,

30%~80%患者在术后5年内复发。营养情况和全身炎症反应对癌症患者的预后有很大影响,预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)可反映患者营养免疫状况^[2-5]。PNI与胃癌^[6]、结直肠癌^[7]、乳腺癌^[8-11]相关。由于缺少对数据的统计学分析,使得PNI迟迟未在临床应用。该研究旨在分析患者的临床一般资料、膀胱癌尿液标志物、PNI对患者可能出现的膀胱癌复发进行模型,对比分析患者的一般临床资料、肿瘤特征、PNI及尿液肿瘤标志物,为临床膀胱癌防治提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取宁夏回族自治区人民医院2018年1月—2021年1月诊治行手术治疗的240例膀胱癌患者作为研究样本,随访总时间不少于1年。膀胱癌复发纳入复发组($n=54$),未复发纳入未复发组($n=186$)。患者的一般资料包括患者的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、肿瘤数目、肿瘤直径、肿瘤分级、T分期、尿液肿瘤标志物。纳入标准:①均行手术治疗;②经组织病理学诊断符合膀胱癌诊断标准及经尿道膀胱肿瘤切除术适应证,且为原发性膀胱癌;③术后规律随访时间不少于1年且临床资料齐全;④年龄 > 18 岁。排除标准:①继发性肿瘤患者;②患有其他器官及系统重大疾病;③患有自身免疫性疾病、急性感染、炎症、血液病;④有既往脾切除术史、急性心肌梗死、脑卒中的患者;⑤12个月内有激素治疗史或近1个月有输血史的患者。

1.2 随访管理与指标检测 所有患者均接受前2年每3个月、后3年每6个月复查。若怀疑复发或转移,进行放射学评估。PNI计算公式为: $\text{PNI} = \text{血清白蛋白值} + 5 \times \text{外周血淋巴细胞总数}$ 。通过ELISA法检测膀胱癌特异性核基质蛋白(bladder cancer-specific nuclear matrix proteins-4, BLCA-4)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、膀胱肿瘤抗原(bladder tumor antigen, BTA)、尿核基质蛋白22(urinary nuclear matrix protein 22, NMP22)水平。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件进行

2022-11-29 接收

基金项目:宁夏卫生健康委科研课题(编号:2019-NW-019);宁夏回族自治区卫生计生委重点研究课题(编号:2018-NW-028)

作者单位:宁夏回族自治区人民医院泌尿外科,银川 750002

作者简介:朱瑞,男,硕士研究生;

贾磊,男,主治医师,责任作者, E-mail: Jia0228lei@163.com

数据分析。计数资料用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量采用独立样本 t 检验,非连续变量采用单因素方差分析。采用ROC曲线分析计算一般资料中差异有统计学意义的相关连续性变量的最佳截断值,并进行二分类分组。采用GraphPad Prism绘制膀胱癌患者术后复发的生存率曲线。采用Logistic回归分析膀胱癌患者复发的独立危险因素。模型构建、内部验证、决策分析曲线均采用R版4.0.2相关软件包分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较 两组患者年龄、性别、BMI、病理T分期比较差异无统计学意义($P > 0.05$);PNI、吸烟史、肿瘤数目、肿瘤直径、组织分级、BLCA-4、NMP22、CEA、BTA比较差异有统计学

意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 相关变量的ROC曲线分析 对一般资料比较差异有统计学意义的连续变量进行ROC曲线分析,结果显示:PNI、BLCA-4、BTA、NMP22、CEA的AUC分别为0.932、0.979、0.998、0.677、0.981;最佳截断值分别为: $\leq 40.18\%$ 、 $> 140.04 \text{ ng/mg}$ 、 $\leq 7.22 \text{ U/mg}$ 、 $> 7.68 \mu\text{g/mg}$ 、 $> 1.99 \text{ ng/mg}$ 。ROC曲线分析见表2、图1。

2.3 Logistic多元回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入Logistic回归分析模型,结果显示:PNI $\leq 40.18\%$ 、BLCA-4 $> 140.04 \text{ ng/mg}$ 、BTA $\leq 7.22 \text{ U/mg}$ 、NMP22 $> 7.68 \mu\text{g/mg}$ 是膀胱癌患者出现复发的危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.4 构建膀胱癌患者病情复发的模型 将PNI、BLCA-4、BTA、NMP22纳入复发模型的构建,作为膀胱癌患者病情复发的因子。模型如图2所示。

表1 患者的一般资料比较[($\bar{x} \pm s$),n(%)]

指标	复发组(n=54)	未复发组(n=186)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	64.80 ± 6.50	65.30 ± 8.60	-0.395	0.693
性别			0.074	0.786
男性	45(83.33)	152(81.72)		
女性	9(16.67)	34(18.28)		
BMI(kg/m ²)	24.23 ± 2.17	24.13 ± 3.24	0.204	0.839
PNI(%)	32.46 ± 6.83	50.06 ± 9.87	-12.275	<0.001
吸烟史	11(20.37)	91(48.92)	13.963	<0.001
肿瘤数目			27.719	<0.001
多发	37(68.52)	54(29.03)		
单发	17(31.48)	132(70.97)		
肿瘤直径(cm)	2.69 ± 1.46	2.29 ± 0.54	3.124	0.002
病理T分期			2.046	0.153
T0	36(66.67)	142(76.34)		
T1	18(33.33)	44(23.66)		
组织分级			51.146	<0.001
低级别	10(18.52)	135(72.58)		
高级别	44(81.48)	51(27.42)		
BLCA-4(ng/mg)	156.84 ± 11.43	124.33 ± 10.73	18.650	<0.001
BTA(U/mg)	6.43 ± 0.43	8.43 ± 0.57	-23.868	<0.001
NMP 22(μg/mg)	7.96 ± 0.43	7.58 ± 0.85	3.201	0.002
CEA(ng/mg)	2.45 ± 0.35	1.25 ± 0.43	20.944	<0.001

表2 相关变量ROC曲线分析结果

变量	AUC	95% CI	最佳截断值	Youden 指数	S. E	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
PNI	0.932	0.893 ~ 0.961	≤ 40.18	0.722 2	0.016 4	88.89	83.33	<0.001
肿瘤直径	0.579	0.514 ~ 0.642	> 3.34	0.306 5	0.057 6	33.33	97.31	0.172
BLCA-4	0.979	0.952 ~ 0.993	> 140.04	0.898 4	0.010 7	96.30	93.55	<0.001
BTA	0.998	0.980 ~ 1.000	≤ 7.22	0.952 2	0.001 6	96.30	98.92	<0.001
NMP22	0.677	0.614 ~ 0.736	> 7.68	0.396 1	0.034 1	77.78	61.83	<0.001
CEA	0.981	0.955 ~ 0.994	> 1.99	0.882 9	0.981 0	92.59	95.70	<0.001

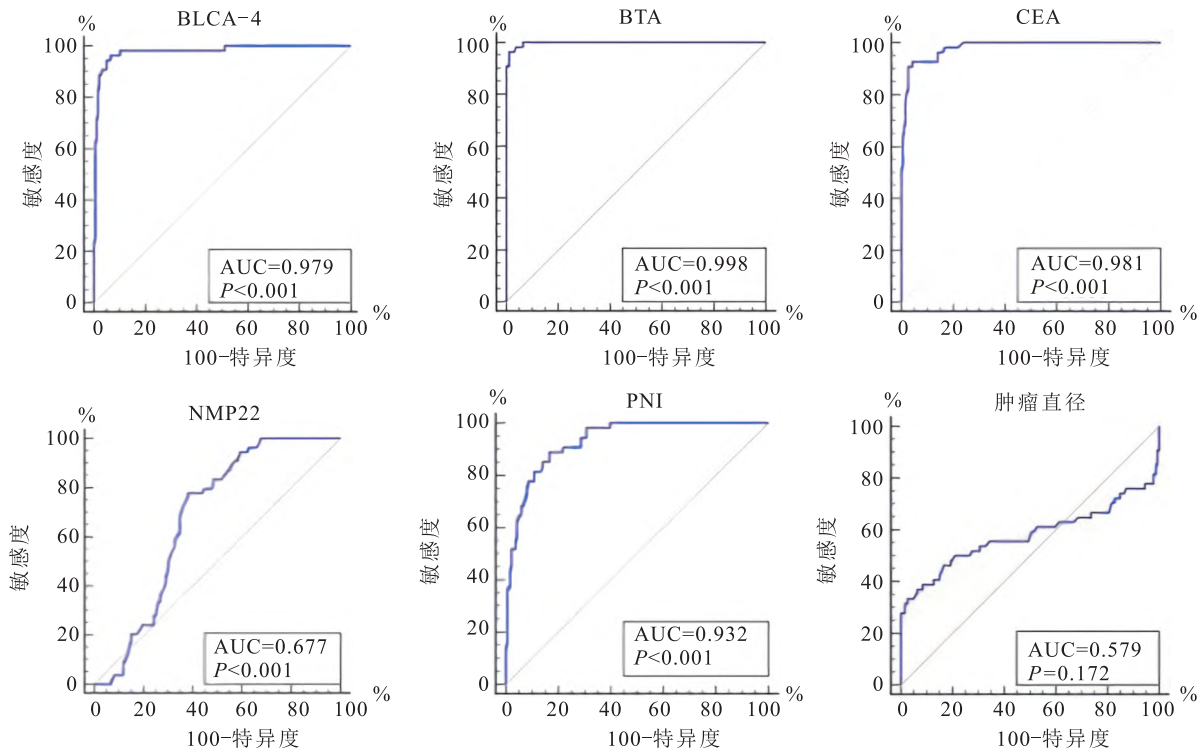


图1 相关连续变量 ROC 曲线

表3 Logistic 多元回归分析结果

变量	B 值	SE 值	Wald 值	OR(95% CI)	P 值
PNI(≤40.18% vs >40.18%)	0.193	0.063	9.268	1.213(0.145 ~ 2.054)	0.001
BLCA-4(>140.04 ng/mg vs ≤140.04 ng/mg)	0.134	0.001	11.038	1.004(0.314 ~ 2.346)	<0.001
BTA(≤7.22 U/mg vs >7.22 U/mg)	0.562	0.244	5.275	1.754(0.043 ~ 2.067)	0.028
NMP22(>7.68 μg/mg vs ≤7.68 μg/mg)	0.242	0.096	6.367	1.274(0.381 ~ 2.093)	0.016

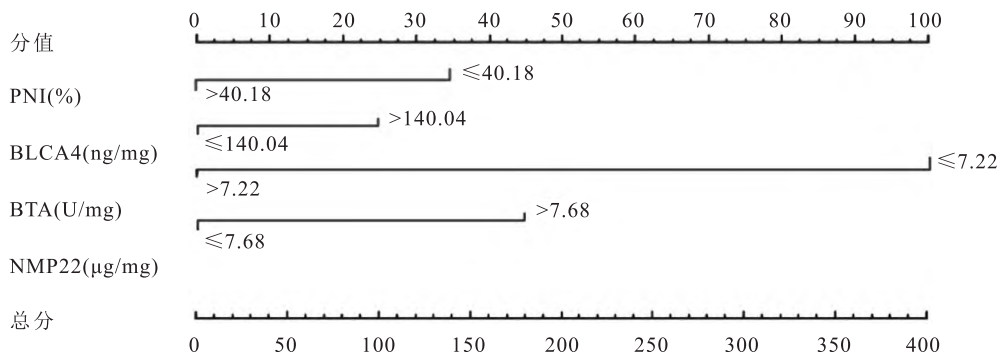


图2 膀胱癌患者病情复发的模型

2.5 模型校正曲线及临床净收益分析 内部验证结果显示,模型膀胱癌复发的一致性指数(concordance index, C-index) 为 0.296 (95% CI: 0.078 ~ 1.329)。校准曲线显示观测值与值之间保持较好一致性,见图 3。模型膀胱癌患者复发的风险阈值 > 0.128,模型提供临床净收益;此外,模型临床净收

益均高于 PNI、BLCA-4、BTA、NMP22。见图 4。

3 讨论

膀胱癌患者术后多复发已成为严重影响该类疾病患者生活质量的重要原因之一。探寻膀胱癌患者术后复发的危险因素成了当前研究的热点项目^[12-13]。

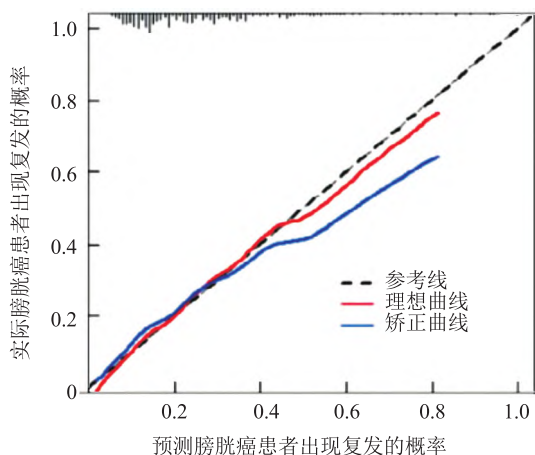


图3 模型校正曲线

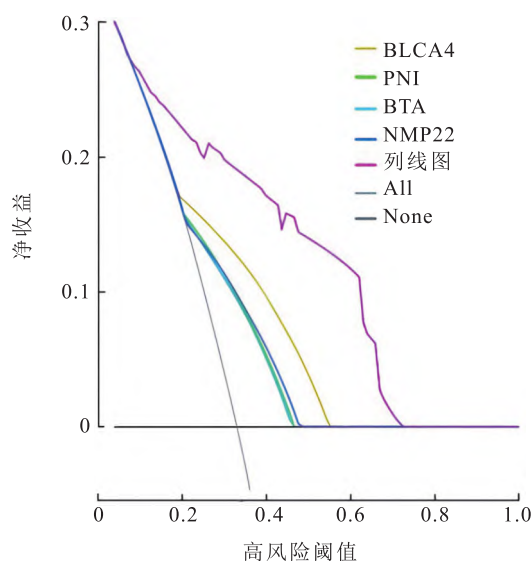


图4 膀胱癌患者术后复发的决策曲线

细致的为个体定制预后治疗及随访方式,能够很好地改善患者的生存现状,减少患者预后出现复发的情况^[13]。本研究对收治患者的临床一般资料及癌症指标物水平、PNI进行了分析,以期实现对患者术后出现膀胱癌的检测和预防,除分析了患者的一般临床资料,还对于患者的肿瘤特征参数、营养特征及尿液肿瘤标志物进行分析。常规尿液检测一般无法用于膀胱癌的确切诊断,膀胱癌需要进行尿细胞学及肿瘤标志物检查。自然排尿采集样本或者通过膀胱冲洗采集。建议连续留取3 d新鲜尿液。样本分别先进行细胞离心与固定,然后合并3 d的尿细胞进行诊断。如果尿液当中脱落细胞学阳性,表明泌尿系统中的包括肾、输尿管、膀胱及尿道的器官组织都有发生癌变的可能性^[14]。我国在部分医院也开始进行了上述检查,但目前推广程度仍然不够。因此本研究采用了这一较为前沿的检测指标作为膀胱

癌患者复发的分析因素。同时还分析对比了两组患者的营养评分,营养评分 PNI 常作为分析肿瘤及癌症患者预后情况的一项指标。原因是营养评分能够反映患者的癌症进展及患者的身体状况,可用于预后结果分析^[15]。使用两组患者有差异且具有统计学意义的数据及肿瘤标志物、PNI 作为变量,均具有较好的 C-index 水平。因此本研究选取的模型建立具有实践性。

本研究对患者的临床资料进行分析,结果显示:选取样本种年龄、性别、BMI、病理 T 分期的两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与未复发组比较,复发组的 PNI 更低、有吸烟史的例数占比更少、肿瘤为多发的例数占比更多、肿瘤直径更大、低级别例数占比更少、高级别例数占比更多、BLCA-4、NMP22、CEA 水平更高、BTA 水平更低。对一般资料比较差异有统计学意义的连续变量进行 ROC 曲线分析,ROC 曲线结果显示:PNI、BLCA-4、BTA、NMP22、CEA 的 AUC 分别为 0.932、0.979、0.998、0.677、0.981;最佳截断值分别为: $\leq 40.18\%$ 、 $> 140.04 \text{ ng/mg}$ 、 $\leq 7.22 \text{ U/mg}$ 、 $> 7.68 \mu\text{g/mg}$ 、 $> 1.99 \text{ ng/mg}$ 。将单因素分析差异有统计学意义的数据纳入到 Logistic 回归模型中,结果显示:PNI $\leq 40.18\%$ 、BLCA-4 $> 140.04 \text{ ng/mg}$ 、BTA $\leq 7.22 \text{ U/mg}$ 、NMP22 $> 7.68 \mu\text{g/mg}$ 是膀胱癌患者出现复发的危险因素。随后将 PNI、BLCA-4、BTA、NMP22 纳入到模型的构建中,作为膀胱癌患者病情复发的因子。对模型校正曲线及临床净收益分析,内部验证结果显示,模型膀胱癌复发的 C-index 为 0.296 (95% CI: 0.078 ~ 1.329)。此外,模型临床净收益均高于 PNI、BLCA-4、BTA、NMP22,表明成功构建了膀胱癌复发模型。

综上所述,PNI、BLCA-4、BTA、NMP22 是膀胱癌患者出现复发的独立危险因素。且对模型校正曲线及临床净收益分析分析得出本研究所构建的模型有较好的临床净收益的结论。但仍存在一些不足之处,在取样过程中仅选取了本院的收治的病例,存在地域局限性。今后还需要大样本、多中心的研究。

参考文献

[1] 张欣雨,王智宇,赵文元,等.基于新型血小板指数评分构建膀胱癌患者术后复发的列线图模型[J].现代泌尿外科杂志,2021,26(10):849-55.
 [2] 张杜平,罗林,刘鹤,等.基于预后营养指数构建非肌层浸润性膀胱癌患者预后模型及决策曲线分析[J].广西医科大学学报,2020,37(11):2040-7.
 [3] 程浪,李生辉,程庆水,等.华东某地区 ABO 血型对原发性

- 非肌层浸润性膀胱癌预后的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019,40(15):1914-6.
- [4] 赵攀,李明东,王昭翔,等. 卡介苗膀胱灌注预防中、高危非肌层浸润性膀胱癌复发的疗效及安全性[J]. 现代泌尿外科杂志,2020,25(8):14-9.
- [5] 刘竞,凌敏,安宇,等. 腹腔镜挽救性膀胱切除术治疗膀胱部分切除术后膀胱癌复发的疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志,2021,42(4):274-7.
- [6] 武海波,李磊,谷泉霖. DNMT3b 在膀胱癌组织中的表达及与经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的相关性[J]. 实用癌症杂志,2023,38(1):25-8.
- [7] 高丽娜,盛建丽,汤沛,等. 非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的影响因素[J]. 实用癌症杂志,2022,37(11):1886-8.
- [8] 盛永亮,吕双武,张扬,等. 血清 PON1 联合 AGR 检测对膀胱癌根治术后尿道复发的预测价值[J]. 广东医学,2022,43(9):1150-4.
- [9] 黄桑香,刘秋梅,林银霞,等. 膀胱癌患者术后复发相关影响因素分析[J]. 广西医科大学学报,2022,39(6):918-22.
- [10] 杨孝杰,高中伟,任小强,等. 尿液中循环肿瘤 DNA 水平预测非肌层浸润性膀胱癌术后复发及进展的临床价值[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(11):1994-7.
- [11] 王晴,杜君,王坤,等. 免疫组化指标对非肌层浸润性膀胱癌进展风险评估[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(6):422-7.
- [12] 李文琦,赵文超,牛天力,等. 影响表浅性膀胱癌患者术后复发的多因素分析及研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2015,30(10):923-6.
- [13] 徐海波,熊异平,余恒勇. 膀胱癌组织中 MMP-2, MMP-9, Survivin, Livin 和 VEGF 表达的临床意义分析[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(1):51-4.
- [14] 袁佳仪,何恒晶,毕娅琼,等. TOP2A 基因表达对膀胱癌的预后价值分析[J]. 国际肿瘤学杂志,2018,45(1):22-6.
- [15] 寇博,刘伟,寇青山. salen-Mn 通过 LKB1/AMPK 信号通路抑制膀胱癌 T24 细胞的上皮间质转化[J]. 山西医科大学学报,2018,49(1):15-20.

Analysis of risk factors for recurrence and prediction model of bladder cancer

Zhu Rui, Feng Yuelong, Yang Shuping, Chen Chao, Jia Lei

(Dept of Urology, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Yinchuan 750002)

Abstract Objective Review the independent risk factors of postoperative recurrence in surgical treatment of bladder cancer patients to construct a model of bladder cancer recurrence. **Methods** A total of 240 surgically treated bladder cancer patients were followed up for at least 1 year and divided into recurrence ($n = 54$) and non-recurrence ($n = 186$). The general data of patients were comparative analyzed, and the different and statistically significant data were further analyzed by ROC curve, and the statistically significant data were included in the multivariate analysis after logistic obtaining univariate analysis results. Risk factors were included in the model construction, and the model correction curve and clinical net benefit analysis were analyzed. The model could be used to predict postoperative recurrence in bladder cancer patients. **Results** The ROC curves of the statistically significant continuous variables were analyzed in the general data, and the results showed that the AUC of PNI, BLCA-4, BTA, NMP22 and CEA were 0.932, 0.979, 0.998, 0.677 and 0.981, respectively, and the optimal truncation values were $\leq 40.18\%$, $>140.04 \text{ ng/mg}$, $\leq 7.22 \text{ U/mg}$, $>7.68 \mu\text{g/mg}$, and $>1.99 \text{ ng/mg}$, respectively. Statistically significant data from univariate analysis were incorporated into the logistic regression model, and the results showed that $\text{PNI} \leq 40.18\%$, $\text{BLCA-4} > 140.04 \text{ ng/mg}$, $\text{BTA} \leq 7.22 \text{ U/mg}$, $\text{NMP22} > 7.68 \mu\text{g/mg}$ was a risk factor for recurrence in patients with bladder cancer. Subsequently, PNI, BLCA-4, BTA, and NMP22 were incorporated into the construction of the model as predictors of recurrence in patients with bladder cancer. Based on the model correction curve and clinical net benefit analysis, the internal verification results showed that the C-index of the model predicting bladder cancer recurrence was 0.296 (95% CI: 0.078 - 1.329). The calibration curve showed good consistency between the observed and predicted values. The model predicted a risk threshold >0.128 for patients with bladder cancer, and the model provided a clinical net benefit; in addition, the model had a higher clinical net benefit than PNI, BLCA-4, BTA, and NMP22. **Conclusion** The model correction curve and clinical net benefit analysis, the results of internal verification show that the model can be used to predict recurrence in patients with bladder cancer.

Key words bladder cancer; model; recurrence