

• 论著-临床研究 •

微乳头状膀胱癌患者预后模型的建立与内部验证

侯广东¹ 郑昱¹ 魏迪¹ 郑万祥¹ 王福利¹ 张更¹
孟平¹ 张磊¹ 鞠东恩¹ 袁建林¹

[摘要] 目的:探讨微乳头状膀胱癌(MPBC)患者预后的独立预测因素,并为其建立可以个体化预测预后的列线图模型。方法:回顾性分析 SEER 数据库中 168 例 MPBC 患者的临床资料,采用 Kaplan-Meier 法计算总体生存率(OS)和癌症特异性生存率(CSS),采用 log-rank 检验评价生存差异的显著性;采用 Cox 多因素回归分析确定 CSS 的独立预测因素,使用 R 软件整合所有具有独立预测意义的变量生成列线图,并采用 Bootstrap 法计算 C-index、绘制校准曲线对模型进行内部验证。结果:年龄>75 岁、黑人患者、婚姻状况异常、T₃ 和 T₄ 期、≥N₁ 期和 M₁ 期是 CSS 的独立危险因素;术后盆腔淋巴结清扫是独立保护因素。预测模型可准确预测患者预后,且其区分度优于 TNM 分期系统(0.745 vs. 0.652)。结论:本研究基于 SEER 数据库建立了国内外首个可以个体化预测 MPBC 患者预后的列线图模型;且经内部验证,其预测性能良好。列线图模型的建立将有助于设计临床试验并促进医患沟通。

[关键词] 微乳头状膀胱癌;预后;列线图;SEER 数据库

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.10.001

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Establishment and internal validation of the prognostic nomogram for patients with micropapillary bladder cancer

HOU Guangdong ZHENG Yu WEI Di ZHENG Wanxiang WANG Fuli
ZHANG Geng MENG Ping ZHANG Lei JU Dongen YUAN Jianlin

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

Corresponding author: YUAN Jianlin, E-mail: jianliny@fmmu.edu.cn

Abstract Objective: To explore the independent prognostic factors for patients with micropapillary bladder cancer (MPBC), and establish a prognostic nomogram to predict their individual prognosis. **Method:** The data of 168 patients registered in the SEER database were retrospectively analyzed. Overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS) were calculated using Kaplan-meier method and survival difference was assessed using log-rank test. Univariate and subsequent multivariate cox regression analysis were used to determine the independent predictors of CSS, and R software was used to integrate all independent predictors to generate the nomogram. Internal validation, including calculating the c-index and drawing calibration curves, was performed using bootstrap method. **Result:** Age>75, black patients, abnormal marital status, stage T₃ and T₄, the presence of lymph nodes metastases (≥N₁ stage) and distant metastases (M₁ stage) were identified as independent risk factors for CSS, while dissection of pelvic lymph nodes after cystectomy was an independent protective factor. With excellent calibrations, the discriminative ability of our nomogram was better than that of the TNM staging system (0.745 vs. 0.652). **Conclusion:** The first prognostic nomogram for patients with MPBC was established in the current study on the basis of the SEER database, and its predictive performance was excellent demonstrated by internal validation. The development of our nomogram predicting individual 1-, 2-, and 3-year CSS would be conducive to design clinical trials and facilitate doctor-patient communication.

Key words micropapillary bladder cancer; prognosis; nomogram; SEER database

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,2018 年全球共有约 20 万患者因其死亡,并有约 55 万新发病例被确诊^[1]。近年来,中国膀胱癌患者的发病率有增高趋势^[2,3]。微乳头状膀胱癌(MPBC)是膀

胱尿路上皮癌(UBC)较为少见的一种变异,占 0.01%~2.20%^[4]。MPBC 具有高度侵袭性,其淋巴血管浸润率明显高于 UBC;尤其是肌层浸润性 MPBC,通常表现为晚期疾病,预后较差^[5]。据报道,MPBC 患者的相对死亡风险和死亡率是 UBC 患者的 2 倍左右,且与微乳头成分的比例无关,即使是少量的微乳头成分也同样具有预后意义^[5~7]。

¹ 中国人民解放军空军军医大学西京医院泌尿外科(西安, 710032)

通信作者:袁建林, E-mail: jianliny@fmmu.edu.cn

目前,与 MPBC 相关的报道大多为小规模研究,甚至是个案报道,MPBC 的独立预后因素依然存在争议;此外,MPBC 的预后预测模型尚未建立。本研究基于 SEER 数据库,是目前大样本量的 MPBC 相关研究之一,旨在探索接受膀胱切除术的肌层浸润性 MPBC 患者的独立预后因素,并建立国内外首个专门适用于 MPBC 患者的预后模型,以个体化预测患者预后。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

在美国癌症研究所批准本研究组对 SEER 数据库的使用申请后,本研究组检索 SEER 数据库中 2004 年 1 月~2015 年 12 月确诊并登记的膀胱癌患者共 211154 例,其中 MPBC 患者(ICD-O-3 编码为 8131/3)442 例,约占 0.21%。

纳入及排除标准如下:①仅纳入肌层浸润性 MPBC 患者;②仅纳入白人患者、黑人患者及亚太(亚洲及太平洋岛屿)患者,排除少数其他种族患者;③排除非原发性 MPBC 患者;④排除未行膀胱切除术的患者;⑤排除部分临床病理资料不完整的患者(生存情况不明 3 例,淋巴结转移情况不明 3 例,远处转移情况不明 2 例,淋巴结清扫情况不明 2 例;由于婚姻状况、肿瘤大小及肿瘤病理级别不明的患者较多,予以保留并将其作为这些变量的一个亚组纳入分析);⑥排除 2014 年 12 月 31 日后确诊的病例,确保纳入研究的所有患者均随访 1 年以上(除非患者在 1 年内死亡)。最终,本研究纳入 168 例 MPBC 患者,其中男 129 例,女 39 例,男女比例为 3.31:1;年龄 26~91 岁,中位年龄 68 岁;在肿瘤病理级别明确的 154 例患者中,97.4%(150/154)表现为分化差或未分化的肿瘤。在肿瘤大小明确的 102 例患者中,肿瘤最大径为 0.6~8.0 cm,中位肿瘤最大径为 3.5 cm。本研究中,肿瘤病理分级依据 SEER 数据库的分级方法(I 级:高分化;II 级:中分化;III 级:低分化;IV 级:未分化);肿瘤分期依据 2004 年第 6 版美国癌症联合委员会(AJCC)TNM 分期;婚姻状况异常患者包括离异、丧偶及从未结婚等患者人群;随访起点为患者被确诊为 MPBC,随访终点为癌症特异性死亡或 2015 年年底最后一次随访。168 例 MPBC 患者的基线资料见表 1。

1.2 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。采用 Kaplan-Meier 法计算总体生存率(OS)和癌症特异性生存率(CSS),采用 log-rank 检验评价不同亚组之间生存差异的显著性。首先对各变量进行 Cox 单因素回归分析,然后再将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析。

根据多因素分析结果,使用 R 软件(3.5.2 版本)生成列线图,并采用 Bootstrap 法进行 1 000 次等量有放回重复抽样对列线图的预测性能进行内部验证。其中,列线图预测生存结果的区分度用 C-index(一致性指数,类似于 ROC 曲线下面积)进行评价,其值为 0.5 时表示模型对生存结果无预测作用,其值为 1 时表示模型能够 100%准确区分 CSS 高低不同的 MPBC 患者,其值越接近于 1 表示模型预测生存结果的区分度越高;并将预测模型的区分度与 TNM 分期系统的区分度进行比较,以突出其预测性能优势。此外,通过绘制校准图证实校准曲线与理想曲线(对应模型预测的生存结果与实际生存情况完全一致的理想情形)之间具有良好的一致性,以确保模型可靠。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 168 例 MPBC 患者的基线资料 例(%)

变量	例数	变量	例数
年龄/岁		肿瘤级别	
<65	60(35.7)	I	1(0.6)
65~75	69(41.1)	II	3(1.8)
>75	39(23.2)	III	47(28.0)
性别		IV	103(61.3)
男	129(76.8)	未知	14(8.3)
女	39(23.2)	T 分期	
种族		T ₂	99(58.9)
白种人	147(87.5)	T ₃	41(24.4)
黑种人	11(6.5)	T ₄	28(16.7)
亚太人	10(6.0)	N 分期	
婚姻状况		N ₀	104(61.9)
正常	104(61.9)	≥N ₁	64(38.1)
异常	54(32.1)	M 分期	
未知	10(6.0)	M ₀	145(86.3)
肿瘤大小/cm		M ₁	23(13.7)
≤2.0	31(18.5)	术后盆腔淋	
>2.0~<5.0	41(24.4)	巴结清扫	
≥5.0	30(17.9)	否	65(38.7)
未知	66(39.3)	是	103(61.3)

2 结果

2.1 生存情况及 CSS 的独立预测因素

2015 年 12 月末,在中位随访 20 个月(四分位数区间:12~41 个月)后,共有 63.7%(107/168)的患者死亡,其中 53.6%(90/168)死于膀胱癌,另外 10.1%(17/168)死于其他原因。168 例患者总体中位生存时间为 25 个月,1、2、3 年 OS 分别为 75.3%、52.7%和 39.2%;癌症特异性中位生存时间为 31 个月,1、2、3 年 CSS 分别为 79.1%、59.1%和 46.2%。

Cox 多因素回归分析结果显示,患者年龄 > 75

岁、黑人患者、婚姻状况异常、T₃ 和 T₄ 期肿瘤、淋巴结转移(≥N₁ 期)及远处转移的出现是 MPBC

患者 CSS 的独立危险因素;膀胱切除术后盆腔淋巴结清扫是 CSS 的独立保护因素。见表 2。

表 2 MPBC 患者预后的 Cox 单因素及多因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄/岁		0.015		
<65	1		1	
65~75	0.888(0.541~1.457)	0.639	0.942(0.557~1.594)	0.824
>75	1.868(1.103~3.163)	0.020	2.187(1.254~3.814)	0.006
性别				
男	1			
女	1.291(0.801~2.083)	0.294		
种族		0.044		
白种人	1		1	
黑种人	2.337(1.239~4.407)	0.009	2.287(1.088~4.805)	0.029
亚大人	0.291(0.071~1.188)	0.085	0.423(0.100~1.798)	0.244
婚姻状况				
正常	1		1	
异常	1.945(1.246~3.038)	0.003	1.865(1.165~2.986)	0.009
未知	—	—		
肿瘤大小/cm		0.154		
≤2.0	1			
>2.0~<5.0	1.542(0.771~3.082)	0.220		
≥5.0	2.305(1.127~4.716)	0.022		
未知	—	—		
肿瘤级别				
≤Ⅲ	1			
Ⅳ	1.169(0.730~1.872)	0.515		
未知	—	—		
T 分期		0.004		
T ₂	1		1	
T ₃	1.768(1.087~2.876)	0.022	2.571(1.369~4.828)	0.003
T ₄	2.363(1.355~4.120)	0.002	3.220(1.709~6.064)	<0.001
N 分期				
N ₀	1		1	
≥N ₁	1.835(1.203~2.802)	0.005	1.746(1.065~2.863)	0.027
M 分期				
M ₀	1		1	
M ₁	2.885(1.627~5.116)	<0.001	2.061(1.096~3.877)	0.025
术后盆腔淋巴结清扫				
否	1		1	
是	1.450(0.949~2.216)	0.086	0.450(0.252~0.804)	0.007

2.2 列线图的建立与内部验证

使用 R 软件整合具有独立预测意义的变量生成列线图。列线图中各变量对应的线段长度表示该变量对生存结局的贡献^[8]。如图 1 所示,患者的种族与 T 分期对生存结果的影响最大,其他变量对预后也均有中等程度左右的影响。使用该模型

预测特定 MPBC 患者 1、2、3 年 CSS 的流程如下:

①确定该患者的 7 个预测变量分别在“分值刻度尺”上对应的分值;②将 7 个分值相加,计算出总分;③找出患者总分在“总分刻度尺”上对应的位置,并从这一位置垂直向下画一条直线,便可得到该患者预计的 1、2、3 年 CSS。

采用 Bootstrap 法对列线图模型进行内部验证,结果显示:列线图在预测 MPBC 患者生存情况时具有良好的区分度($C\text{-index}=0.745$),且其区分度优于 TNM 分期系统($C\text{-index}=0.652$)。此外,

1、2、3 年校准曲线均与理想曲线较为接近,即模型预测的 1、2、3 年 CSS 与患者实际生存情况均具有良好的一致性,见图 2。

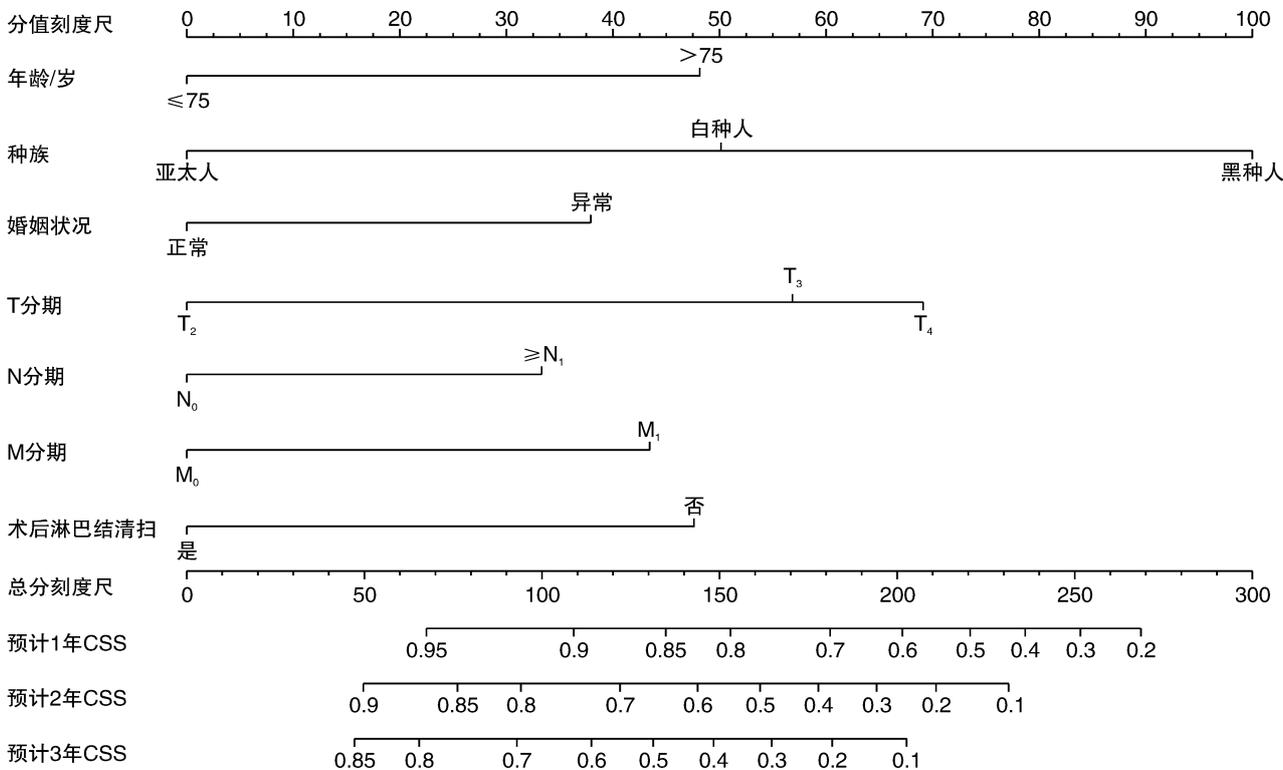
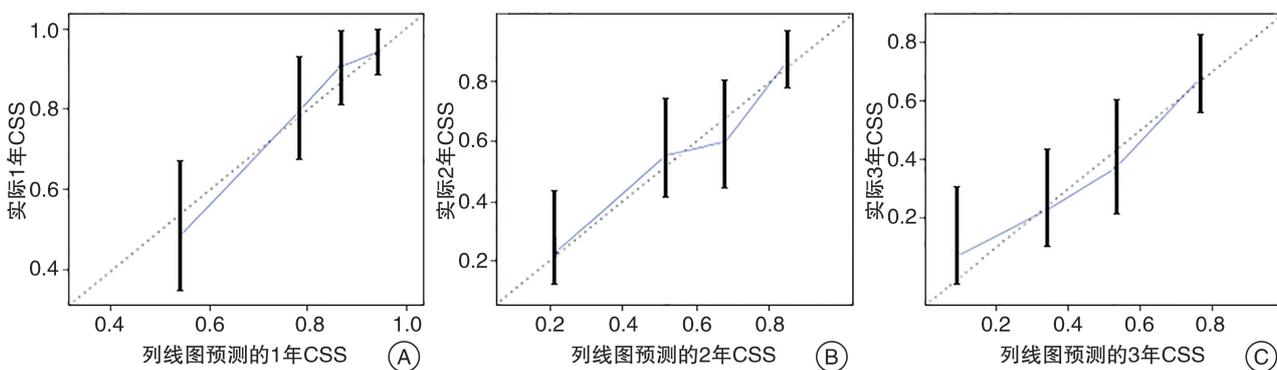


图 1 个体化预测 MPBC 患者 1、2、3 年 CSS 的列线图模型



注:黑色虚直线表示列线图预测的生存结果与实际生存情况完全一致的理想情形,蓝色实线表示列线图的预测性能,垂直于 X 轴黑色实线表示 95%CI。

图 2 列线图模型预测 1、2、3 年 CSS 的校准曲线

3 讨论

1994 年, Amin 等^[9]最先对 MPBC 进行了报道,其形态上类似于乳腺和胃肠道的微乳头状癌及卵巢的乳头状浆液性癌,具有纤细的丝状突起和无中心血管核心的微乳头状聚集物浸润簇;且与其他部位微乳头状癌具有相似的临床意义,通常意味着疾病进入进展期^[10]。在 MPBC 患者中,肌层浸润性、淋巴结转移性和远处转移性疾病的发生率分别

是 UBC 患者的 3 倍、4.5 倍和 2 倍左右^[4]。目前,由于 MPBC 的相对少见性,其预后因素尚存在争议,故探索其独立预后因素是本研究的主要目的之一。

本研究 Cox 多因素分析结果显示, T_3 和 T_4 期肿瘤是肌层浸润性 MPBC 患者 CSS 的独立危险因素,与 Wang 等^[10]的研究结论基本一致,在一定程度上说明了早期诊断和治疗对 MPBC 患者生存的

重要意义。此外,Wang 等^[10]同样报道了婚姻状况异常与较差的预后独立相关,这可能是由于婚姻状况异常的患者相对缺少配偶对其心理上的安慰和对其治疗的支持。此外,本研究中年龄>75岁、淋巴结转移($\geq N_1$ 期)及远处转移的出现是肌层浸润性 MPBC 患者 CSS 的独立危险因素,与这些因素对 UBC 预后的影响相似^[11]。但我们发现,在 Wang 等^[10]的研究中,预后与年龄无关,这可能由于该研究没有对肌层浸润性疾病和非肌层浸润性疾病进行区分(将所有 MPBC 患者纳入分析)所致。

一般来说,根治性膀胱切除术结合盆腔淋巴结清扫术是肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方式^[12],而本研究中的 168 例 MPBC 患者仅 103 例(61.3%)在膀胱切除术后进行了盆腔淋巴结清扫,这在一定程度上反映了泌尿外科医生对于肌层浸润性 MPBC 患者是否应该在膀胱切除术后清扫盆腔淋巴结尚未达成共识。本研究结果显示,清扫盆腔淋巴结可使患者死亡风险降低 50%以上(0.45/1)。在辅助治疗方面有研究表明,MPBC 对化疗反应差^[13];膀胱切除术前新辅助化疗对于低风险患者几乎没有任何益处,仅有少部分高风险患者可从新辅助化疗中受益,但预后依然较差^[14]。此外,有文献报道 HER2 在 MPBC 中高表达^[15],这或许是未来治疗 MPBC 患者的一个潜在的方向。笔者认为,目前会为肌层浸润性 MPBC 患者带来最大生存获益的方式或许依然是早期发现并立即实施手术。

近些年来,AJCC TNM 分期系统作为预测膀胱癌预后的一种工具被广泛应用,但其预测预后的精准程度却不如包含更多预后变量的列线图模型^[16]。在过去的 20 年中,一些用于预测膀胱癌预后的列线图模型先后被报道^[17~19],但专门用于预测 MPBC 预后的模型目前尚未建立。本研究通过整合 7 个在临床上方便获取的预测变量,为 MPBC 患者建立了国内外首个预后预测模型。通过比较 C-index,本研究证实了预测模型较 TNM 分期系统具有更高的区分度;通过绘制校准图,本研究证实了模型预测的 1、2、3 年 CSS 与患者实际的生存结果均具有良好的一致性。更为重要的是,种族变量的纳入使预测模型几乎适用于全球所有肌层浸润性 MPBC 患者。

本研究基于数据充足的 SEER 数据库,是目前大样本量的 MPBC 相关研究之一。但是,本研究存在以下局限:①由于 SEER 数据库可提供的信息有限,本研究未能将 168 例患者膀胱切除的具体术式纳入分析;②种族变量和婚姻状况变量的个别亚组仅有 10 余例,其统计学效能可能尚不充足;③本研究剔除了部分临床病理资料不完整的病例,可能

会增加研究的偏倚;④本研究建立的列线图尚未经外部数据验证其广泛适用性。尽管如此,本研究建立的模型已由内部验证证实具有良好的预测性能。

综上所述,本研究确定了肌层浸润性 MPBC 患者 CSS 的独立预测因素,并为其建立了国内外首个可以个体化预测预后的模型。该模型在预测患者预后时,较传统 TNM 分期系统具有更好的性能,可在一定程度上解决相同临床分期患者的生存异质性问题。但是,尚需使用外部数据验证其适用性,并需要开展更大规模的研究对本研究结论加以证实。

[参考文献]

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- 2 蔡忠林, 闫雯, 周川, 等. 膀胱相关生物分子在增强腺病毒介导基因治疗与病毒治疗膀胱癌靶向性中的应用[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(4): 310-314.
- 3 黄传书, 蒋国松, 黄超. 膀胱癌治疗基础及临床转化研究的前沿和热点[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(10): 735-740.
- 4 Sui W, Matulay J T, James M B, et al. Micropapillary Bladder Cancer: Insights from the National Cancer Database[J]. *Bladder Cancer*, 2016, 2(4): 415-423.
- 5 Willis D L, Flaig T W, Hansel D E, et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(6): 826-832.
- 6 Monn M F, Kaimakliotis H Z, Pedrosa J A, et al. Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(1): 18. e15-18. e20.
- 7 Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santesteban F I, Mantilla-Morales A, et al. Micropapillary carcinoma of the urothelial tract. A clinicopathologic study of 38 cases[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2005, 9(1): 1-5.
- 8 董英, 黄品贤. Cox 模型及预测列线图在 R 软件中的实现[J]. *数理医药学杂志*, 2012, 25(6): 711-713.
- 9 Amin M B, Ro J Y, El-Sharkawy T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 1994, 18(12): 1224-1232.
- 10 Wang J, Wang F W. The Natural History, Treatment Pattern, and Outcomes of Patients With Micropapillary Bladder Carcinoma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38(5): 472-478.
- 11 Shariat S F, Karakiewicz P I, Palapattu G S, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22): 6663-6676.

- technique in nonmuscle invasive bladder cancer-bipolar plasma vaporization[J]. Urol, 2011, 77(4): 849-854.
- 3 田野. 膀胱内药物灌注对浅表性膀胱癌术后复发的影响[J]. 中国基层医药, 2017, 24(2): 235-238.
 - 4 Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013 [J]. Eur Urol, 2013, 64(4): 639-653.
 - 5 吴伟江, 邹伟波, 王行环, 等. 膀胱癌经尿道电切除术术后吡柔比星膀胱灌注预防复发临床观察[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(8): 612-613.
 - 6 张宇, 陈涤平. THP、HCPT 和 MMC 膀胱内灌注治疗浅表性膀胱癌疗效比较[J]. 新疆医科大学学报, 2007, 30(8): 843-845.
 - 7 张朝华, 彭洪涛, 秦洪, 等. 吡柔比星膀胱灌注防治浅表性膀胱癌术后复发 30 例[J]. 中国药业, 2009, 18(3): 48-49.
 - 8 李建华, 朱生云. 吡柔比星与丝裂霉素膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2012, 19(5): 393-394.
 - 9 娄斌, 宋先旭, 国向东. 吡柔比星预防膀胱癌电切术后复发的效果观察[J]. 医学综述, 2011, 17(11): 1740-1741.
 - 10 廖国强, 王志远. 经尿道电切术联合吡柔比星灌注治疗浅表性膀胱肿瘤[J]. 贵阳医学院学报, 2013, 38(1): 84-85, 88.
 - 11 李伟亮, 谢宁, 吴振启. 经尿道膀胱肿瘤电切术后使用吡柔比星或丝裂霉素定期灌注化疗治疗膀胱肿瘤临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(7): 902-904.
 - 12 李可, 万滨. 膀胱癌经膀胱灌注不同类型药物的治疗效果及安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(9): 1504-1506.
 - 13 陈涤平, 张宇. 三种不同化疗药物膀胱灌注预防浅表性膀胱癌术后复发的疗效比较[J]. 现代泌尿外科杂志, 2008, 13(2): 121-123.
 - 14 梁华民, 齐文旭, 张明. 膀胱癌保留膀胱术后膀胱灌注药物的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(1): 67-68, 71.
 - 15 徐峰, 汪泓, 郝宝金. 吡柔比星、丝裂霉素 C 膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察[J]. 临床外科杂志, 2005, 13(12): 795-795.
 - 16 杨涛, 李燕, 张培军, 等. 吡柔比星和丝裂霉素 C 膀胱灌注预防经尿道膀胱肿瘤切除术后浅表性膀胱尿路上皮癌复发的比较研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(24): 2657-2658.
 - 17 杨宁刚, 王绍平, 王军, 等. 吡柔比星与丝裂霉素灌注化疗预防膀胱肿瘤复发的疗效分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(17): 77-78.
 - 18 杨华, 李坚勇, 谭卫, 等. 不同药物膀胱灌注预防膀胱肿瘤患者术后复发的临床研究[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(12): 59-61.
 - 19 李建昌, 柳建军, 许志坚, 等. 浅表性膀胱尿路上皮癌 TUR-Bt 术后膀胱灌注吡柔比星及丝裂霉素疗效及安全性比较[J]. 中国实用医药, 2012, 7(19): 34-35.
 - 20 张艺, 吴育锋, 霍庆祥. 肿瘤电切术后联合吡柔比星和丝裂霉素 C 膀胱灌注疗效对比[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(2): 104-105.
 - 21 邓新军, 李正明, 李颂, 等. 不同浓度吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌复发的有效性及安全性比较[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(3): 226-228.
- (收稿日期: 2018-03-16)

(上接第 763 页)

- 12 张硕, 赵向荣, 于甬华. 放疗在肌层浸润性膀胱癌治疗中的应用进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(2): 154-157.
 - 13 Santillan A, Kim Y W, Zahurak M L, et al. Differences of chemoresistance assay between invasive micropapillary/low-grade serous ovarian carcinoma and high-grade serous ovarian carcinoma [J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(3): 601-606.
 - 14 Fernández M I, Williams S B, Willis D L, et al. Clinical risk stratification in patients with surgically resectable micropapillary bladder cancer [J]. BJU Int, 2017, 119(5): 684-691.
 - 15 Goodman A L, Osunkoya A O. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in micropapillary urothelial carcinoma of the bladder; an analysis of 27 cases [J]. Hum Pathol, 2016, 57: 160-164.
 - 16 Kluth L A, Black P C, Bochner B H, et al. Prognostic and Prediction Tools in Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Literature [J]. Eur Urol, 2015, 68(2): 238-253.
 - 17 Buchner A, May M, Burger M, et al. Prediction of outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy using artificial neural networks [J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(4): 372-379.
 - 18 Riester M, Taylor J M, Feifer A, et al. Combination of a novel gene expression signature with a clinical nomogram improves the prediction of survival in high-risk bladder cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(5): 1323-1333.
 - 19 Ishioka J, Saito K, Sakura M, et al. Development of a nomogram incorporating serum C-reactive protein level to predict overall survival of patients with advanced urothelial carcinoma and its evaluation by decision curve analysis [J]. Br J Cancer, 2012, 107(7): 1031-1036.
- (收稿日期: 2019-04-16)