

上尿路尿路上皮癌患者生存模型的构建及其临床应用价值

田建海¹ 周鲁莲² 裴发军³ 郭怀远¹ 徐建平¹ 李传波¹

[摘要] 目的:构建上尿路尿路上皮癌(UTUC)患者生存模型,探究影响 UTUC 患者术后生存情况的风险因素及其临床应用价值。**方法:**选取 2010 年 1 月—2018 年 12 月于临沂市肿瘤医院就诊的 UTUC 患者 240 例,收集患者一般临床资料,并对患者泌尿系统指标进行检测。出院后对患者进行随访,依据随访患者术后是否死亡分为死亡组($n=52$)和生存组($n=188$),比较 2 组患者的临床数据。采用 logistic 多因素回归分析 UTUC 患者术后死亡的独立危险因素,依据患者术后死亡的独立危险因素建立列线图预测模型并验证。**结果:**与生存组比较,死亡组的年龄较大,且肿瘤等级高、肿瘤位于输尿管、肿瘤直径 >3 cm、病理分期为 T_{2-4} 、淋巴结转移、未接受辅助化疗的比例显著升高($P<0.01$)。多因素 logistic 回归分析结果显示:肿瘤等级高、肿瘤位于输尿管、肿瘤直径 >3 cm、病理分期为 T_{2-4} 、淋巴结转移为 UTUC 患者术后死亡的独立危险因素。依据预后独立危险因素构建列线图模型,其 ROC 曲线下面积为 0.847(95%CI:0.805~0.839),具有良好的区分度;Calibration 曲线评价其结果显示该模型具有较高的一致性。**结论:**本研究构建的列线图模型可作为预测 UTUC 患者死亡风险的工具,预测术后生存情况,有助于为 UTUC 患者制定个体化治疗方案,提高患者预后生存率。

[关键词] 上尿路;尿路上皮癌;生存模型;临床应用

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.02.009

[中图分类号] R737.1 **[文献标志码]** A

Construction of a survival model for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and its clinical application value

TIAN Jianhai¹ ZHOU Lulian² PEI Fajun³ GUO Huaiyuan¹
XU Jianping¹ LI Chuanbo¹

(¹Department of Urology, Linyi Cancer Hospital, Linyi, Shandong, 276000, China; ²Department of Thoracic Surgery, Linyi Cancer Hospital; ³Department of Urology, Shandong Cancer Hospital)

Corresponding author: ZHOU Lulian, E-mail: 13969933563@163.com

Abstract Objective: To construct a survival model for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma (UTUC), and to explore the risk factors that affect the survival of patients with UTUC and their clinical application value. **Methods:** A total of 240 UTUC patients who were treated in Linyi Cancer Hospital from January 2010 to December 2018 were selected. Their general clinical data of the patients were collected, and the urinary system indicators of the patients were tested. After discharge, the patients were followed up for 2 years. According to whether the patients died during the follow-up, they were divided into death group ($n=52$) and survival group ($n=188$), and the clinical data of the two groups were compared. Logistic multivariate regression was used to analyze the independent risk factors of postoperative death in UTUC patients, and the nomogram prediction model was established and verified based on the independent risk factors of postoperative death of patients. **Results:** Compared with the survival group, the death group's age was older, and the proportions of high tumor grade, tumor located in the ureter, tumor diameter >3 cm, high pathological stage (T_{2-4}), lymph node metastasis, and not receiving adjuvant chemotherapy significantly increased ($P<0.01$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that high tumor grade, tumor located in the ureter, tumor diameter >3 cm, high pathological stage, and lymph node metastasis were independent risk factors for death in UTUC patients. A nomogram model was constructed based on independent prognostic risk factors, and its AUC under ROC curve was 0.847 (95%CI: 0.805—0.839), which had a good degree of discrimination; the results of the Calibration curve evaluation showed that the model had high consistency. **Conclusion:** The nomogram model constructed in this study can be used as a tool to predict the death risk of UTUC patients, predict their postoperative survival, and help to develop individualized treatment plans for UTUC patients and improve the prognostic survival rate of patients.

¹临沂市肿瘤医院泌尿外科(山东临沂,276000)

²临沂市肿瘤医院胸外科

³山东省肿瘤医院泌尿外科

通信作者:周鲁莲,E-mail:13969933563@163.com

Key words upper urinary tract; urothelial carcinoma; survival model; clinical application

上尿路尿路上皮癌 (upper urinary tract urothelial carcinoma, UTUC) 指发生于肾盂或输尿管的尿路上皮性恶性肿瘤^[1-3], 是一种比较少见的泌尿系统肿瘤疾病, 仅占全部尿路上皮癌的 5%~10%^[4], 近年来其发病率呈上升趋势。UTUC 前期症状较为隐蔽, 恶性程度较高, 60% 左右的患者在确认患有 UTUC 时已经浸润肌层^[5-7]。且相较于其他泌尿系统肿瘤, UTUC 的临床进展更快且预后效果更差。目前, 对一些肿瘤分期及等级较低的患者, 采用相对保守的手术治疗, UTUC 的标准治疗方式是患侧肾输尿管全长加膀胱袖状切除术, 但其预后较差, 膀胱内复发率很高, 生存率较低^[8-10], 对患者的生命安全造成威胁。研究表明, 性别、年龄、肿瘤分期、肿瘤等级、淋巴结转移等因素可能是预后的危险因素^[11]。本研究旨在筛选可预测 UTUC 患者生存率的独立危险因素, 构建 UTUC 患者的生存模型并探讨其应用价值, 提供可靠的数据支持。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 1 月—2018 年 12 月于我院就诊的 UTUC 患者为研究对象, 共 240 例, 其中男 146 例, 女 94 例, 患者年龄 26~76 岁, 平均 (56.28 ± 7.23) 岁。纳入标准: ① 年龄 > 18 岁; ② 确诊 UTUC; ③ 术前未进行化疗; ④ 临床资料完整。排除标准: ① 合并其他恶性肿瘤; ② 存在免疫缺陷; ③ 患有其他严重疾病或严重脏器功能障碍; ④ 资料缺失。

1.2 研究方法

收集 UTUC 患者的一般资料, 包括年龄、性别、高血压、糖尿病、肿瘤等级、肿瘤位置、肿瘤数量、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移、未术后辅助化疗、腹腔镜式手术、术前肾积水等情况。UTUC 患者经治疗开始后每半年随访 1 次以确定患者是否存活; 住院治疗者在患者病房进行随访; 居家治疗者则电话回访。若随访到已死亡的患者, 则通过患者家属或相关医务人员收集患者的死亡时间和死亡原因。所有研究对象的随访时间以死亡或满 24 个月为止。随访时间截止后, 根据是否死亡, 将研究对象分为生存组 ($n=188$) 和死亡组 ($n=52$)。本研究经我院伦理委员会审核并批准, 所有研究对象均对本研究知情同意, 并签字确认。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 和 R 4.0.2 统计学软件进行数据分析。计数资料用例数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较采用 student t 检验。采用二分类 Cox 回归分析筛选死亡的预测因素, 采用 rms 程序

包建立列线图预测模型, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线对各指标预测癌变的能力进行分析。通过校正曲线和偏差校正 C-index 对预测模型进行验证。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组与死亡组一般资料比较

与生存组比较, 死亡组的年龄较大, 且肿瘤等级高、肿瘤位于输尿管、肿瘤直径 > 3 cm、病理分期为 $T_2 \sim 4$ 、淋巴结转移、未接受辅助化疗的比例显著升高 ($P < 0.01$); 其他资料比较, 2 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 生存组与死亡组一般资料比较 例 (%)

项目	生存组 ($n=188$)	死亡组 ($n=52$)	统计值	P 值
年龄/岁	53.76 ± 4.74	59.21 ± 3.82	7.630	0.000
男性	115(61.17)	31(59.62)	0.041	0.839
糖尿病	38(20.21)	10(19.23)	0.009	0.924
高血压	55(29.26)	14(26.92)	0.108	0.742
肿瘤等级(高)	77(40.96)	31(59.62)	5.729	0.017
肿瘤位置(输尿管)	89(47.34)	34(65.38)	5.308	0.021
肿瘤多发	38(20.21)	11(21.15)	0.022	0.882
肿瘤直径(>3 cm)	75(39.89)	30(57.69)	5.836	0.016
病理分期($T_2 \sim 4$)	95(50.53)	35(67.31)	4.617	0.032
淋巴结转移	8(4.26)	6(11.54)	3.933	0.047
术后未辅助化疗	112(59.57)	42(80.77)	7.958	0.005
腹腔镜式手术	152(80.85)	42(80.77)	0.000	0.989
术前肾积水	97(51.60)	28(53.85)	0.307	0.579

2.2 多因素 logistic 回归分析

以患者是否死亡为因变量, 以单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 肿瘤等级高、肿瘤位置 (输尿管)、肿瘤直径大、病理分期高、淋巴结转移为 UTUC 患者术后死亡的独立危险因素, 见表 2。

2.3 构建预测 UTUC 患者的生存模型

将多因素 logistic 回归分析中的独立预测因素作为预测因子构建列线图模型, 预测 UTUC 患者死亡的风险, 见图 1。列线图中各预测因素所对应的线段长短代表该因素对 UTUC 患者生存情况预测能力的大小。根据患者的实际情况, 定位其各预测因素对应的线段在评分标尺上的位置, 之后每个预测因素会获得一个分值, 各预测变量的分值相加, 将所得总分定位于总分轴上, 所对应的风险系数可反映 UTUC 患者生存情况的风险。结果显示

年龄和未辅助化疗的预测能力最大,且无较大差异;肿瘤等级、肿瘤位置、肿瘤直径的预测能力次

之,且相互间无太大差别;病理分期和淋巴结转移对 UTUC 患者生存情况的预测能力较小。

表 2 影响 UTUC 患者生存率的 logistic 多因素回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P 值
年龄	0.609	0.389	2.449	1.838(1.524~4.613)	0.041
肿瘤等级	0.935	0.381	6.022	2.548(1.870~5.116)	0.015
肿瘤位置	1.205	0.926	11.840	2.903(1.870~5.116)	0.021
肿瘤直径	0.495	0.830	0.355	1.640(1.321~1.928)	0.000
病理分期	1.124	0.498	5.094	3.078(2.374~6.012)	0.000
淋巴结转移	0.131	0.630	0.043	1.140(1.045~1.628)	0.000
术后未辅助化疗	0.372	0.402	0.856	1.450(0.984~5.431)	0.234

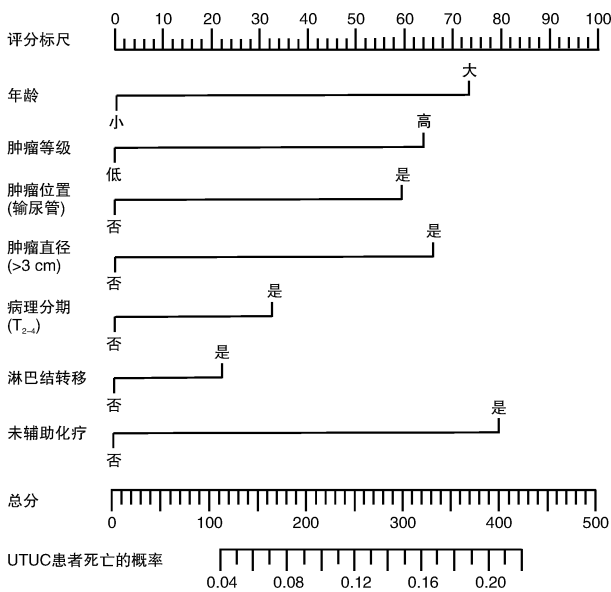


图 1 预测 UTUC 患者的生存模型

2.4 列线图模型的准确度及有效性评价

对本研究建立的列线图模型的校准度和有效性进行评价,其校准图见图 2。校正指数 C-index 为 0.898(95%CI:0.823~0.945),校准图中实际曲线与理想曲线较为贴合,表明列线图模型对 UTUC 患者术后生存的预测情况与实际情况相符。

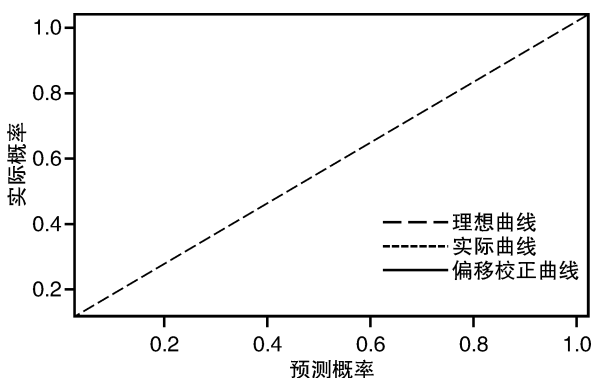


图 2 UTUC 患者生存模型校准图

2.5 列线图模型 ROC 曲线结果

绘制本研究列线图模型预测 UTUC 患者死亡的 ROC 曲线,如图 3 所示。计算 ROC 的 AUC 为 0.847(95%CI:0.805~0.839),表明该模型预测能力较强。

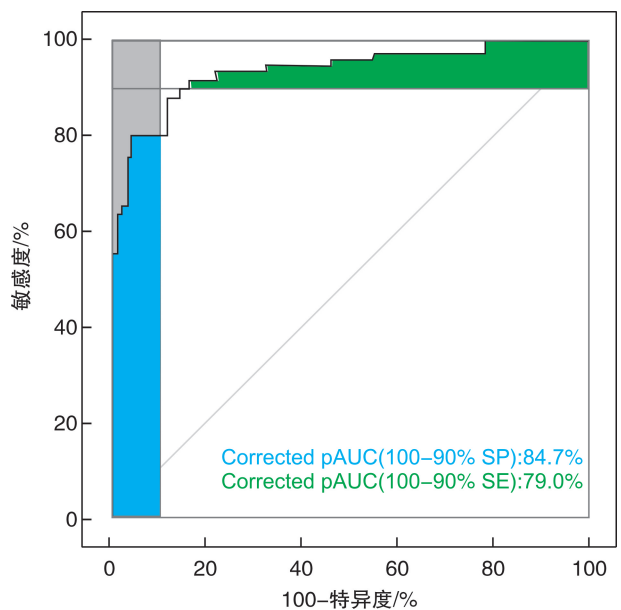


图 3 列线图模型预测 UTUC 患者死亡的 ROC 曲线

3 讨论

UTUC 是一种较为罕见的起源于上尿路尿路上皮的恶性肿瘤,近年来,发病率逐年上升。但是,目前临床上已有的治疗方法,均没有对于治疗此病的确切性疗法。UTUC 治疗方式主要取决于肿瘤等级和病理分期^[12]。UTUC 的外科治疗方式在临床上虽有多种选择,但主要还是在于根据其危险等级,确定治疗方式。保留肾脏手术对于低危患者较为适用,而根治性肾输尿管切除术适用于高危患者,二者目的均是使患者达到更高的生存率和生活质量。本文通过构建 UTUC 患者的生存模型,探讨其死亡的风险因素,对改善患者预后并提高生存

率具有现实意义。

本研究通过探讨影响 UTUC 患者生存的风险因素,旨在为临床研究提供科学依据。高危患者更易引发死亡,生存率和生活质量均较差,而本研究对术后 24 个月死亡(死亡组)和存活(生存组)的患者的临床资料及实验室指标对比,结果显示死亡组的年龄更大,且肿瘤等级高、肿瘤位于输尿管、肿瘤直径 > 3 cm、病理分期为 T₂₋₄、淋巴结转移、未接受辅助化疗的比例均显著升高。UTUC 患者的年龄是影响预后的危险因素之一,已被广泛认可。此前,已有研究对于术后局部复发高危患者应加强对肿瘤原发区域及周围淋巴结检测,而术后远处转移高危患者则需要注意监测肺、肝及骨有无病变出现^[12],这与本文的目的存在相似性。研究表明,UTUC 患者的死亡率随年龄增大而增高,可能由于机体免疫系统老化,抵抗力下降、肿瘤的生化性质变化所致^[13-14]。肿瘤等级和病理分期是影响 UTUC 患者生存率的重要因素,肿瘤等级和病理分期越高,癌症转移复发的风险越大。研究表明,及时发现 UTUC 的存在,肿瘤扩散的概率降低,且不易复发,有助于延长患者生存时间^[15-16]。肿瘤的位置与患者的生存率密切相关,是膀胱复发的高危因素^[17]。可能是由于输尿管距离膀胱更近,且管壁肌层薄弱,无法形成屏障,周围淋巴及血管丰富,更容易扩散和转移^[3,18]。肿瘤直径较大也是影响 UTUC 患者生存率的重要因素,肿瘤较大时更容易发生扩散和转移,预后较差,且直径过大无法进行腹腔镜式手术,开放式手术会增加一定手术风险^[19]。而淋巴结转移与术后复发密切相关,癌症复发极大影响患者生存。淋巴结转移可用于预测预后,其与肿瘤的高侵袭性有关^[20]。研究表明,术后辅助化疗对改善肿瘤分级较高患者的生存率有益,可减少术后复发的概率^[21-22]。通过 logistic 多因素回归分析发现,肿瘤等级高、肿瘤位于输尿管、肿瘤直径大、病理分期高、淋巴结转移为 UTUC 患者术后死亡的独立危险因素。基于影响 UTUC 患者生存率的风险因素,本研究建立了列线图风险预测模型,采用 ROC 曲线、Harrell concordance index 分析法及校准曲线对模型区分度和一致性进行评价。本研究中,列线图 ROC 曲线 AUC 为 0.847(95% CI: 0.805~0.839),提示该模型预测价值较高,可准确预测 UTUC 患者术后的生存情况。在模型一致性评价方面,Calibration 曲线提示列线图模型预测该模型评估患者生存情况的概率与实际发生概率具有较高的一致性。

综上所述,构建 UTUC 患者的生存模型有助于提高患者术后的生存率,根据不同的危险等级来确定相应的治疗方式,探究患者死亡的风险因素,有利于提高医护人员临床判断的准确度,更加谨慎

对待具有高龄、肿瘤等级高、肿瘤位于输尿管、肿瘤直径大、病理分期程度高、淋巴结转移程度高等危险因素的患者,同时根据患者实际情况,规劝患者采用术后辅助化疗,定期复查,降低死亡风险,提高生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 袁易初,陈继民,杜传军,等. 诊断性输尿管镜检查对上尿路尿路上皮癌术后膀胱内复发的影响:双中心 958 例回顾性研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2021,36(1):18-23.
- [2] 刘宗林,孙卫兵,蒋思雄,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与上尿路尿路上皮癌的相关性分析[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(17):2706-2712.
- [3] 张涛. 上尿路尿路上皮癌预后多因素分析及术后再发膀胱癌危险因素分析[D]. 郑州:郑州大学,2018.
- [4] 杨栋,任乐,赵鹏程,等. 上尿路尿路上皮癌患者术后发生膀胱癌的危险因素分析[J]. 癌症进展,2019,17(21):2579-2581.
- [5] 李清. 某地区男性、女性上尿路尿路上皮癌患者的临床流行病学特征及生存状况分析[J]. 医学临床研究,2019,36(5):962-964.
- [6] 陈金虎,方卫华,梁朝朝. 上尿路尿路上皮癌临床治疗进展[J]. 临床泌尿外科杂志,2021,36(5):415-420.
- [7] 郭鹏,曾浩,魏鑫,等. 上尿路尿路上皮癌根治术后早期(≤1 年)出现远处转移的危险因素分析[J]. 现代泌尿外科杂志,2020,25(5):415-419.
- [8] Sountoulides P, Pyrgidis N, Brookman-May S, et al. Does Ureteral Stenting Increase the Risk of Metachronous Upper Tract Urothelial Carcinoma in Patients with Bladder Tumors? A Systematic Review and Meta-analysis[J]. J Urol,2021,205(4):956-966.
- [9] 张宁. 术前血浆纤维蛋白原水平与中性粒细胞淋巴细胞比值对上尿路上皮癌患者生存的预后评价[D]. 济南:山东大学,2018.
- [10] 王仙友,王国栋,刘丁乙,等. 基于倾向性评分匹配法的上尿路尿路上皮癌根治术后膀胱复发对预后的影响分析[J]. 浙江医学,2021,43(5):507-510,515.
- [11] 刘亦武,陶晋,方志伟,等. 淋巴细胞与单核细胞比值在上尿路尿路上皮癌根治术后患者预后评估中的价值[J]. 河南外科学杂志,2019,25(4):51-55.
- [12] 郭雪涛,邵鸿江,张强,等. 上尿路尿路上皮癌患者术后尿路外复发影响因素及危险度分层分析[J]. 微创泌尿外科杂志,2021,10(3):174-179.
- [13] Deuker M, Rosiello G, Stolzenbach LF, et al. Sex- and Age-Related Differences in the Distribution of Metastases in Patients With Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma[J]. J Natl Compr Canc Netw,2021,19(5):534-540.
- [14] Soualhi A, Rammant E, George G, et al. The incidence and prevalence of upper tract urothelial carcinoma: a systematic review[J]. BMC Urol,2021,21(1):110.

足:首先,样本数量还可以进一步增加,这样可减少对结果精准性的干扰,提升研究的科学性和可信度;其次,所有的患者均行常规淋巴结清扫术,未行扩大淋巴结清扫术,相关研究认为针对高危患者,扩大淋巴结清扫术更为恰当,其对于前列腺癌患者具有更好的分期作用,而且对于治疗效果有潜在的好处^[14];另外,本研究所纳入患者是由多名主刀医师进行手术操作完成,不同医师的手术风格、对手术的理解以及操作经验有差别,对本研究的结果可能造成偏倚。

综上所述,高危局部进展期前列腺癌患者采取机器人辅助下行腹腔镜根治术治疗,具有创伤小、手术时间短及术后恢复快的特点,有一定的临床推广及应用意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Welch HG, Albertsen PC. Reconsidering Prostate Cancer Mortality-The Future of PSA Screening[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(16):1557-1563.
- [2] 王栋,江卫星,肖泽均,等.¹²⁵I 近距离治疗联合雄激素剥夺疗法治疗中-高危局限性前列腺癌的长期疗效[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2019, 11(1):28-32.
- [3] Kumar A, Gupta P, Kumar S, et al. 3-D transperitoneal laparoscopic radical prostatectomy in locally advanced high-risk prostate cancer: a prospective evaluation[J]. *Cent European J Urol*, 2019, 72(2):218-219.
- [4] 熊波波,张劲松,李宁,等.机器人辅助在前列腺癌外科治疗的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(3):272-276.
- [5] Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate cancer, Version 3. 2012: featured updates to the NCCN guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(9):1081-1087.
- [6] Norris JM, Simpson BS, Parry MA, et al. Genetic correlates of prostate cancer visibility (and invisibility) on mpMRI: It's time to take stock[J]. *BJU Int*, 2019, 42(4):1-7.
- [7] Bolla M, Henry A, Mason M, et al. The role of radiotherapy in localised and locally advanced prostate cancer[J]. *Asian J Urol*, 2019, 6(2):153-161.
- [8] 闫厚煜,邢金春,张开颜,等.前列腺癌的早期诊断研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(3):242-246.
- [9] 包益平,刘青君,庄桂敏.腹腔镜前列腺癌根治术后患者的早期量化活动[J]. *护理学杂志*, 2020, 35(2):49-50.
- [10] 谢宏伟,金世鹏,李爽,等.局限性前列腺癌腹腔镜根治性切除术前与术后病理特征的比较[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(1):28-31.
- [11] 田雨昌,高飞,王德林,等.机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术治疗局部进展期前列腺癌的可行性研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(19):3341-3345, 3350.
- [12] 陈珂,王青,李元海.肌松程度对机器人辅助腹腔镜下前列腺癌根治术病人早期术后恢复的影响[J]. *安徽医药*, 2019, 23(9):1762-1765.
- [13] 华志雄,毕建斌.新辅助治疗的优势:机器人辅助腹腔镜下前列腺癌根治术治疗局部进展期前列腺癌[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(4):319-321.
- [14] Pompe RS, Karakiewicz PI, Tian Z, et al. Oncologic and Functional Outcomes after Radical Prostatectomy for High or Very High Risk Prostate Cancer: European Validation of the Current NCCN® Guideline[J]. *J Urol*, 2017, 198(2):354-361.

(收稿日期:2021-05-21)

(上接第 122 页)

- [15] 沈逸飞. 尿液液态活检对于原发性尿路上皮肿瘤术前检测的临床研究[D]. 锦州:锦州医科大学, 2019.
- [16] 付什,杨灿,巩宇航,等.上尿路尿路上皮癌术后并发膀胱肿瘤的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(2):124-128.
- [17] 后森林,侯俊清,张建华,等.上尿路尿路上皮癌治疗方式的选择[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(6):496-501.
- [18] Pan Y, Chen Z, Yang L, et al. Composition Parameters May Be Prognostic Factors in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma Treated by Radical Nephroureterectomy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:679158.
- [19] Foerster B, Abufaraj M, Mari A, et al. The Performance of Tumor Size as Risk Stratification Parameter in Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC) [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2021, 19(3):272. e1-272. e7.
- [20] 吴红章.膀胱尿路上皮癌患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值及相关病理特征的关系研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5):550-553.
- [21] 王墨培,马力文.上尿路上皮癌术后辅助化疗[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(7):436-439.
- [22] Foerster B, Abufaraj M, Petros F, et al. Efficacy of Preoperative Chemotherapy for High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma[J]. *J Urol*, 2020, 203(6):1101-1108.

(收稿日期:2021-10-09)