

接受根治性膀胱切除术的 NMIBC 患者癌症特异性生存期预测诺莫图的构建和验证

王捷^{1,2}, 赵栖³, 刘贵喜³, 蒋小雷², 李家兵^{2,4}

(1. 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000; 2. 绵阳四〇四医院泌尿外科; 3. 绵阳市第三医院·四川省精神卫生中心消化内科; 4. 绵阳市妇幼保健院, 四川 绵阳 621000)

【摘要】目的: 探索改良淋巴结比率(mLNR)的预后价值,并构建模型用以预测根治性膀胱切除术(RC)后非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC)患者的癌症特异性生存期(CSS)。 **方法:** 将符合条件的 NMIBC 患者按 7:3 的比例分为训练队列($n=651$)和验证队列($n=280$)。采用单变量和多变量 Cox 回归分析,通过逐步回归筛选独立预测因子,检查变量之间是否存在多重共线性,然后创建并验证预测 CSS 的诺莫图。通过 Kaplan-Meier 生存分析和对数秩检验对所开发的风险分类系统进行检验。 **结果:** 年龄、婚姻状况、N 分期、放疗和 mLNR 是 NMIBC 患者 CSS 的独立预后因素。训练队列的诺莫图 C 指数为 0.706 (95% CI:0.661~0.751)。在训练队列中,预测 1 年、5 年和 10 年 CSS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.799、0.736 和 0.732;在验证队列中,预测 1 年、5 年和 10 年 CSS 的 AUC 分别为 0.543、0.703 和 0.668。 **结论:** mLNR 是一个新的独立预后指标,基于该指标开发的预后模型对 1、5、10 年 CSS 的预测结果略优于 AJCC 分期系统,有利于丰富癌症的预后指标。

【关键词】 非肌浸润性膀胱癌;根治性膀胱切除术;mLNR;SEER;诺莫图

【中图分类号】 R694 **【文献标志码】** A

Construction and validation of a cancer-specific survival prediction nomogram for NMIBC patients undergoing radical cystectomy

WANG Jie^{1,2}, ZHAO Xi³, LIU Gui-xi³, JIANG Xiao-lei², LI Jia-bing^{2,4}

(1. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 2. Department of Urology, Mianyang 404 Hospital; 3. Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Mianyang · Sichuan Mental Health Centre; 4. Mianyang Maternal and Child Health Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the prognostic value of modified lymph node ratio (mLNR) and to construct a model to predict cancer-specific survival (CSS) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) after radical cystectomy (RC). **Methods:** Eligible NMIBC patients were randomized in a 7:3 ratio into a training group ($n=651$) and a validation group ($n=280$). Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to screen for independent predictors by stepwise regression and to check for multicollinearity between variables, and then nomograms predicting CSS were created and validated. The developed risk classification system was tested by Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test. **Results:** Age, marital status, N-staging, radiotherapy and mLNR were independent prognostic factors for CSS in patients with NMIBC. The nomogram C index for the training cohort was 0.706 (95% CI:0.661~0.751). In the training cohort, the AUCs for predicting 1, 5, and 10 years CSS were 0.799, 0.736, and 0.732, respectively. In the validation cohort, the AUCs for predicting 1, 5, and 10 year CSS were 0.543, 0.703, and 0.668, respectively. **Conclusion:** The mLNR is a new independent prognostic indicator, and the prognostic model developed based on it predicted 1, 5, and 10 year CSS slightly better than the AJCC staging system, which is conducive to the enrichment of prognostic indicators for cancer.

【Key words】 Non-muscle invasive bladder cancer; Radical cystectomy; mLNR; SEER; Nomogram

膀胱癌是世界上十大常见癌症类型之一,其在世界各地的发病率正在上升,特别是在发达国家^[1]。目前,NMIBC 患者的治疗方式仍以经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)为主,而接受 RC 的比例较少。研究^[2]发现,有 NMI-

BC 病史的患者进展到 MIBC 后,预后会更差。对诊断为高危 NMIBC 的患者立即行 RC 治疗,其 5 年无病生存率超过 80%^[3-4],而延迟手术则会降低疾病特异性生存率^[5]。因此,恰当的治疗方式可能会让这部分具有高进展风险的 NMIBC 患者从治疗中获益。美国

癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的 TNM 分期系统常被用于临床评估肿瘤的预后,但其未充分考虑人口统计学因素以及淋巴结状态对预后的预测作用,存在一定程度的不足。而列线图是临床预后评估的良好辅助工具,且比单独的 TNM 分期系统能更有效地预测某些癌症的预后^[6-7]。淋巴结比率(lymph node ratio, LNR)已被证明是预测患者预后的重要指标之一,是乳腺癌^[8]、膀胱癌^[9]、肺癌^[10]、子宫内膜癌^[11]等多种癌症的独立预后因素。同时,基于 LNR 的分期系统对患者个体化预后的预测作用优于传统的 PN 分期系统^[9,12]。但目前还未发现将阳性淋巴结比率相关的指标用于预测 NMIBC 患者生存期的研究。基于此,本研究拟探索改良淋巴结比率(modified lymph node ratio, mLNR)在评估接受 RC 治疗的 NMIBC 患者预后中的作用,构建提供个性化预后信息的预测模型,并将模型可视化,为患者咨询、随访安排和治疗选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究基于美国国立癌症研究所建立的监测、流行病学和结果(The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库。通过 SEER Stat 软件(8.4.0.1 版, <https://seer.cancer.gov/>)获取数据,无需经过医学伦理审查,也无需患者知情同意。

纳入标准:(1)符合膀胱癌诊断(肿瘤学编码第三版 ICD-O-3 解剖部位代码:C670-C679),且为原发性肿瘤;(2)满足非肌层浸润性膀胱癌(AJCC-Ta, Tis, T1);(3)行根治性膀胱切除术或盆腔清扫术(手术变量代码:50、60~64、70~74、80),且淋巴结清扫数量 ≥ 1 ;(4)有完整的变量信息,包括人口统计学、临床病理学、治疗等。排除标准:(1)仅行局部肿瘤切除、活检或手术状态不明者;(2)未经手术病理证实或仅通过尸检获得诊断者;(3)人口统计学信息、临床病理学信息和随访数据等数据缺失者。

1.2 方法

将研究队列按 7:3 的比例随机分为训练和验证队列,对训练队列分别进行单因素和多因素 Cox 回归分析,对潜在的预后因素进行筛选,然后通过逐步向后回归法筛选出独立预测因子,并以 Akaike 信息准则(Akaike's information criterion, AIC)最小值来确定最佳预测模型,再对最终纳入模型的变量进行多重共线性的检查。单因素和多因素分析的结果均以风险比 HR 和 95% CI 表示。

将筛选的变量用于构建列线图模型,并使用切点优化工具 X-Tile 程序寻找最佳截断点,来建立接

受 RC 的 NMIBC 患者 CSS 发生率的风险分类系统,并进行 Kaplan-Meier 生存分析,利用 log-rank 检验以确定不同危险组的发生率是否有显著差异。

最后,通过绘制时间依赖性受试者工作特性(timeROC)曲线、一致性指数(C-index)、校准曲线(1000 bootstrap resamples)、DCA 等,对模型的区分能力、校准度、临床适用度等方面对本模型进行评价,并利用验证队列数据对模型的性能进行内部验证。

1.3 观察指标

本研究提取的研究变量包括:年龄、性别、种族、婚姻状况、肿瘤部位、病理类型、组织学分级、TNM 分期、原发肿瘤手术方式、放疗信息、清扫淋巴结数量、阳性淋巴结数量、生存时间和生存状态等。在变量分类与赋值的过程中,对清除淋巴结数(number of lymph nodes cleared, NLNC)、阳性淋巴结数(number of positive lymph nodes, NPLN)、阳性淋巴结比率(positive lymph node ratio, pLNR)和 mLNR 等连续性变量使用 RCS 寻找的最佳截断值来进行分类。指标的计算公式如下:pLNR = NPLN/NLNC; mLNR = (NPLN + 0.5)/(NLNC + 0.5),以避免出现无法计算的情况。本研究以 CSS 为主要结局指标,指从术后至膀胱癌导致患者死亡的时间。

1.4 统计学分析

采用 R 4.2.3 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以[$M(IQR)$]表示,组间比较行非参数检验(Z 检验或 $k-w$ 检验);计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据筛检流程及结果

患者筛选和研究设计过程如图 1 所示。

2.2 人口统计学和临床特征

经过筛选共有 931 例患者纳入分析,其中训练和验证队列各有 651 例和 280 例。总队列中,约 83.1% 患者为男性,87.6% 为白人,73.9% 为已婚,中位年龄为 65 岁,中位肿瘤大小为 40(24.0, 60.0);病理类型以移行细胞癌为主(96.1%),T 分期以 T1 期为主(87.1%)。大多数肿瘤的组织学分级为分化不良(23.5%)或未分化(67.3%),约 22.3% 的患者接受了化疗,只有 0.8% 的患者接受了放疗。训练队列和验证队列间各变量比较,无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

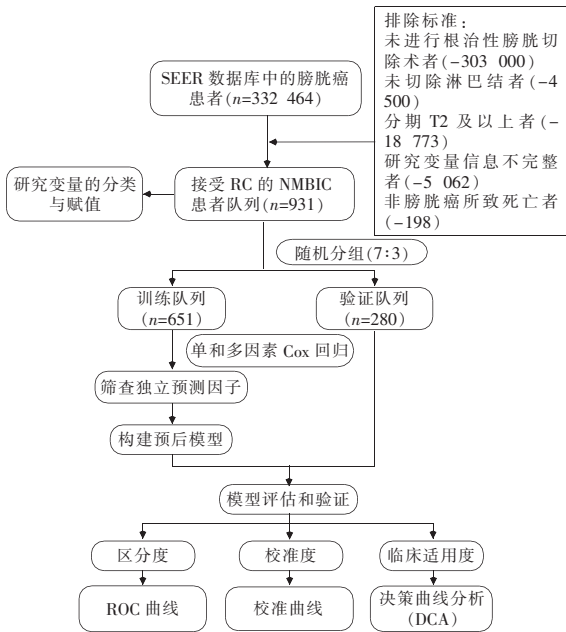


图 1 患者筛选和研究设计的流程图

表 1 研究队列的人口统计学资料和临床病理特征 [n (%), $\bar{x} \pm s, M (IQR)$]

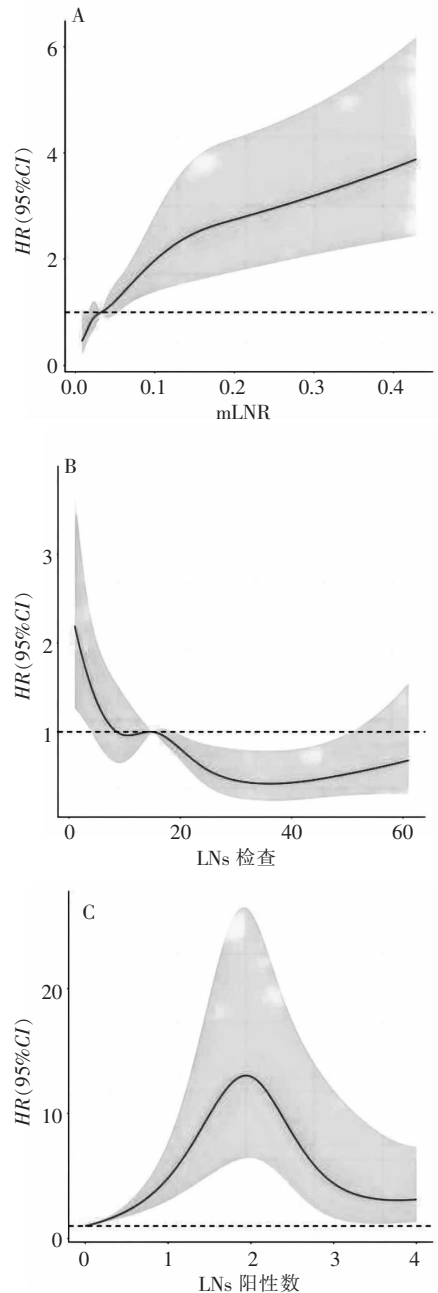
资料	总队列 (n=931)	训练队列 (n=651)	验证队列 (n=280)	χ^2/Z 值	P 值
性别				0.377	0.604
男	774 (83.1)	538 (82.6)	236 (84.3)		
女	157 (16.9)	113 (17.4)	44 (15.7)		
种族				0.094	0.954
黑种人	48 (5.2)	33 (5.1)	15 (5.4)		
白种人	816 (87.6)	572 (87.9)	244 (87.1)		
其他种族	67 (7.2)	46 (7.1)	21 (7.5)		
年龄(岁)	65(58.0,72.0)	65(58.0,72.0)	66(59.0,73.0)	43.662	0.261
婚姻状况				0.002	1.000
未婚	243 (26.1)	170 (26.1)	73 (26.1)		
已婚	688 (73.9)	481 (73.9)	207 (73.9)		
胰腺肿瘤部位				3.856	0.145
其他部位	765 (82.2)	545 (83.7)	220 (78.6)		
胰腺三角区	43 (4.6)	26 (4.0)	17 (6.1)		
胰腺侧壁	123 (13.2)	80 (12.3)	43 (15.4)		
组织学类型				2.409	0.321
其他上皮肿瘤	9 (1.0)	8 (1.2)	1 (0.4)		
移行细胞癌	895 (96.1)	622 (95.5)	273 (97.5)		
腺癌和鳞癌	27 (2.9)	21 (3.2)	6 (2.1)		
组织学分级				1.905	0.592
I	23 (2.5)	16 (2.5)	7 (2.5)		
II	62 (6.7)	44 (6.8)	18 (6.4)		
III	219 (23.5)	145 (22.3)	74 (26.4)		
IV	627 (67.3)	446 (68.5)	181 (64.6)		
T分期				0.019	0.991
Ta	89 (9.6)	62 (9.5)	27 (9.6)		
Tis	31 (3.3)	22 (3.4)	9 (3.2)		
T1	811 (87.1)	567 (87.1)	244 (87.1)		
N分期				1.994	0.369
N0	880 (94.5)	611 (93.9)	269 (96.1)		
N1	25 (2.7)	19 (2.9)	6 (2.1)		
N2	26 (2.8)	21 (3.2)	5 (1.8)		
M分期				0.074	0.786
M0	925 (99.4)	646 (99.2)	279 (99.6)		
M1	6 (0.6)	5 (0.8)	1 (0.4)		
放疗情况				1.357	0.617
否	924 (99.2)	645 (99.1)	279 (99.6)		
是	7 (0.8)	6 (0.9)	1 (0.4)		

续表 1

资料	总队列 (n=931)	训练队列 (n=651)	验证队列 (n=280)	χ^2/Z 值	P 值
化疗情况				0.033	0.856
否/未知	723 (77.7)	504 (77.4)	219 (78.2)		
是	208 (22.3)	147 (22.6)	61 (21.8)		
肿瘤大小(mm)	40(24.0,60.0)	40(24.0,60.0)	40(23.8,57.0)	84.930	0.870
存活时间(月)	75(46,114)	75(46,113)	75 (47,116)	161.090	0.670

2.3 研究变量的分类与赋值

年龄 ($P = 0.005$)、清扫淋巴结数量 ($P = 0.022$)、阳性淋巴结数量 ($P < 0.001$)、pLNR ($P < 0.001$)、mLNR ($P = 0.001$) 均与预后呈非线性相关。用 RCS 图描述淋巴结相关的指标与结局 (CSS) 发生的风险关系。见图 2。其中清扫淋巴结数量、阳性淋巴结数量、mLNR 分别以其最佳截断值 15、2、0.04 对变量进行分类。见表 1。



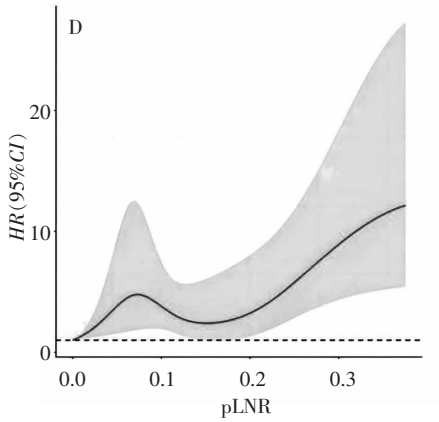


图2 描述淋巴结相关指标与 CSS 风险关系的 RCS 图

2.4 筛选纳入模型的变量及多重共线性检查

训练队列的单变量 Cox 回归分析显示,种族、年龄、婚姻状况、N 分期、M 分期、放疗情况、清扫淋巴结数量、阳性淋巴结数量、mLNR 与 CSS 相关 ($P < 0.050$)。见表 2。其中年龄、婚姻状况、N 分期、放疗情况、mLNR、阳性淋巴结数量最终用于构建预测模型,而前 5 个变量为 CSS 的独立预后因素。见图 3。如图 3B 所示,各变量间也不存在多重共线性 ($VIF < 5$)。

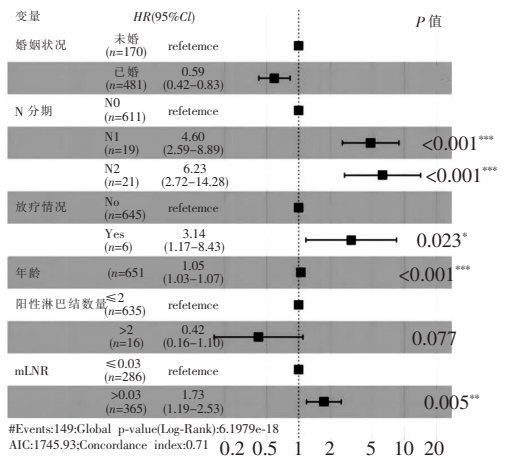
表 2 训练队列中 CSS 的单因素 Cox 分析

因素	HR (95% CI)	P 值
性别		
男	ref.	
女	1.36 (0.93 ~ 2.01)	0.117
种族		
黑种人	ref.	
白种人	0.57 (0.32 ~ 1.04)	0.066
其他种族	0.35 (0.13 ~ 0.93)	0.035
婚姻状况		
未婚	ref.	
已婚	0.58 (0.42 ~ 0.81)	0.002
膀胱肿瘤部位		
其他部位	ref.	
膀胱三角区	0.64 (0.24 ~ 1.74)	0.383
膀胱侧壁	0.76 (0.45 ~ 1.31)	0.325
组织学类型		
其他上皮肿瘤	ref.	
移行细胞癌	0.76 (0.19 ~ 3.06)	0.694
腺癌和鳞癌	1.52 (0.32 ~ 7.16)	0.597
组织学分级		
I	ref.	
II	1.76 (0.5 ~ 6.24)	0.381
III	1.71 (0.53 ~ 5.51)	0.370
IV	1.3 (0.41 ~ 4.12)	0.651
T 分期		
Ta	ref.	
Tis	1.31 (0.47 ~ 3.67)	0.609
T1	1.14 (0.65 ~ 2.02)	0.650
N 分期		
N0	ref.	
N1	5.02 (2.83 ~ 8.91)	<0.001
N2	5.07 (2.85 ~ 9.00)	<0.001

续表 2

因素	HR (95% CI)	P 值
M 分期		
M0	ref.	
M1	4.83 (1.54 ~ 15.17)	0.007
放疗情况		
否	ref.	
是	11.11 (4.49 ~ 27.49)	<0.001
化疗情况		
否/未知	ref.	
是	1.15 (0.79 ~ 1.68)	0.459
年龄 (岁)	1.05 (1.03 ~ 1.07)	<0.001
清扫淋巴结数量 (枚)		
≤15	ref.	
>15	0.56 (0.4 ~ 0.78)	0.001
阳性淋巴结数量 (枚)		
≤2	ref.	
>2	3.32 (1.69 ~ 6.51)	<0.001
mLNR		
≤0.04	ref.	
>0.04	2.29 (1.59 ~ 3.29)	<0.001

A



B

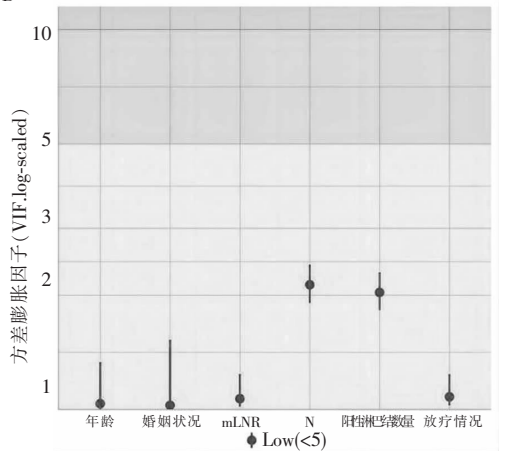


图 3 Cox 分析结果及多重共线性检查

A. 训练队列中 CSS 的多因素 Cox 分析结果森林图;
B. 变量间多重共线性检查。

2.5 列线图的构建、评价及验证

利用年龄、婚姻状况、N分期、放疗情况、阳性淋巴结数量、mLNR构建了预测接受RC治疗的NMI-BC患者1、5、10年CSS的最佳列线图。见图4。随后对模型的性能进行评估,并用验证集进行内部验证。基于训练队列的预测模型的C指数为0.706 (95% CI:0.661~0.751),1年、5年和10年的曲线下面积(AUC)分别为0.799、0.736和0.732,而在验证队列中分别为0.543、0.703和0.668,可见本模型具有较好的区分能力。5年、10年的CSS具有良好的净收益。见图5。结合训练集和验证集的校准曲线,发现二者1年、5年和10年CSS的实际发生可能性与列线图预测的可能性具有良好的一致性。综上,该模型预测准确性和区分能力较高,具有很好的临床适用价值。见图6。

2.6 列线图的风险分层及与各分期系统价值的比较

本研究将列线图中所有变量对CSS的贡献进行评分,并通过X-tile确定最佳截断值为78.3和116.8,将患者分为低风险组(评分<78.3)、中风险组(评分78.3~116.8)、高风险组(评分>116.8),

从而建立一个风险分层系统。K-M曲线显示,三个风险亚组之间的CSS存在差异($P < 0.001$)。AUC比较:本列线图>TNM分期系统>其余淋巴结分期系统。因此,本诺莫图预测价值较TNM分期及其余淋巴结分期系统更高。见图7。

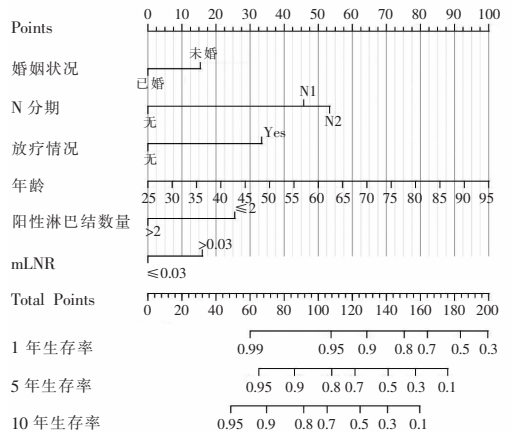


图4 预测NMIBC患者RC术后1年、5年和10年CSS的列线图

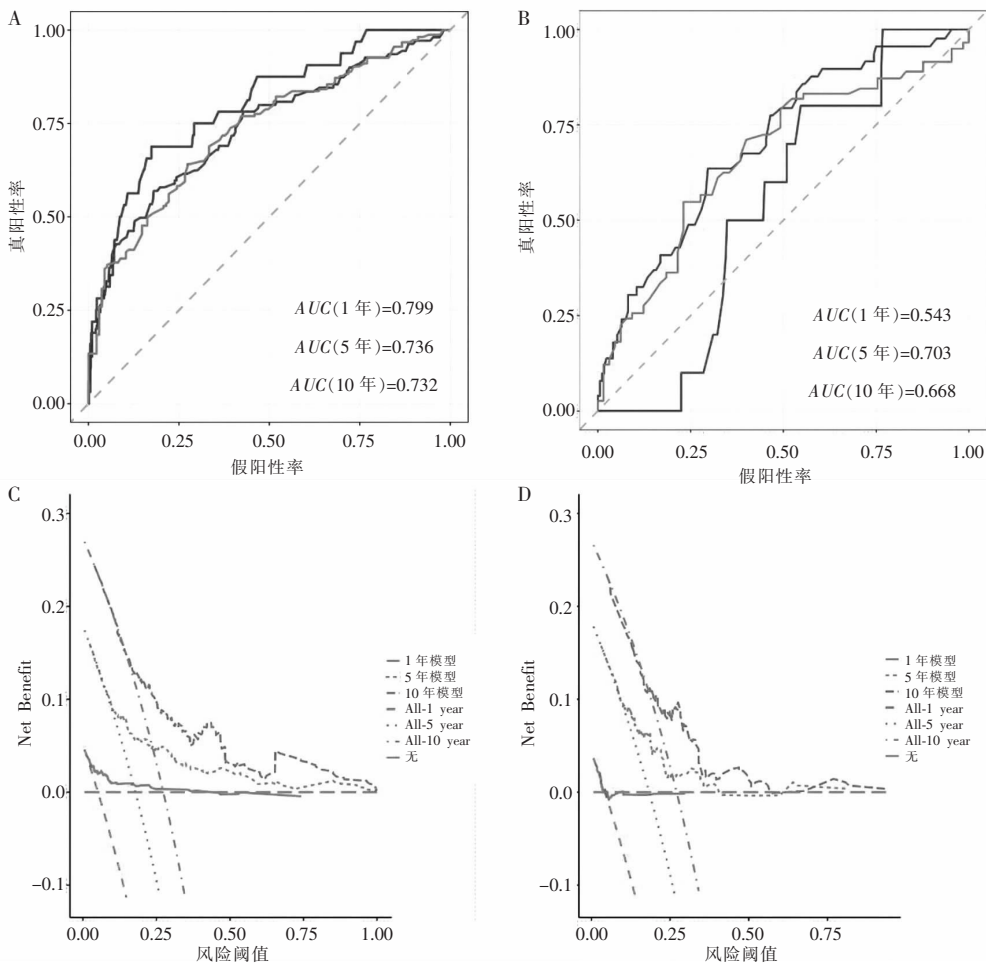


图5 列线图的评价及验证

A-B. 列线图预测训练队列和验证队列1年、5年和10年CSS的ROC曲线;C-D. 列线图预测训练队列和验证队列1年、5年和10年CSS的DCA曲线。

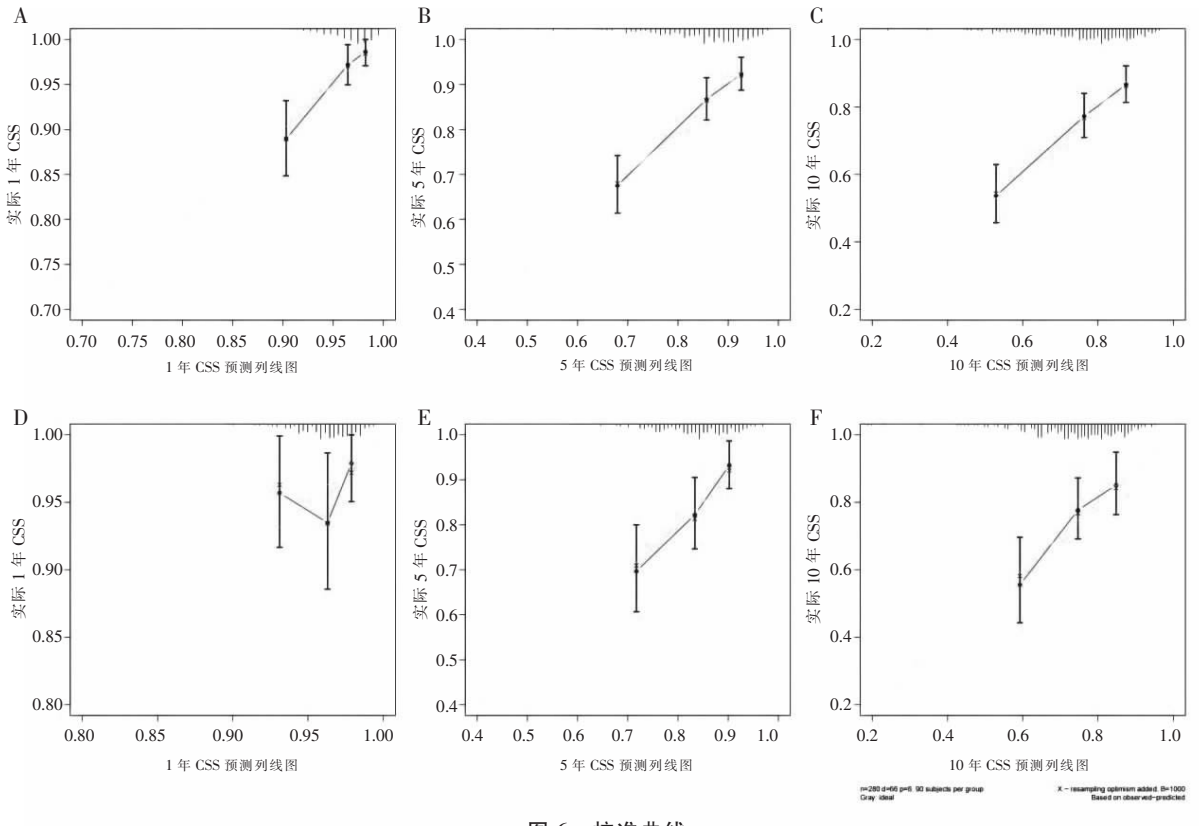


图 6 校准曲线

A-C. 列线图预测训练队列 1 年、5 年和 10 年 CSS 校准曲线;D-F. 列线图预测训练验证队列 1 年、5 年和 10 年 CSS 校准曲线。

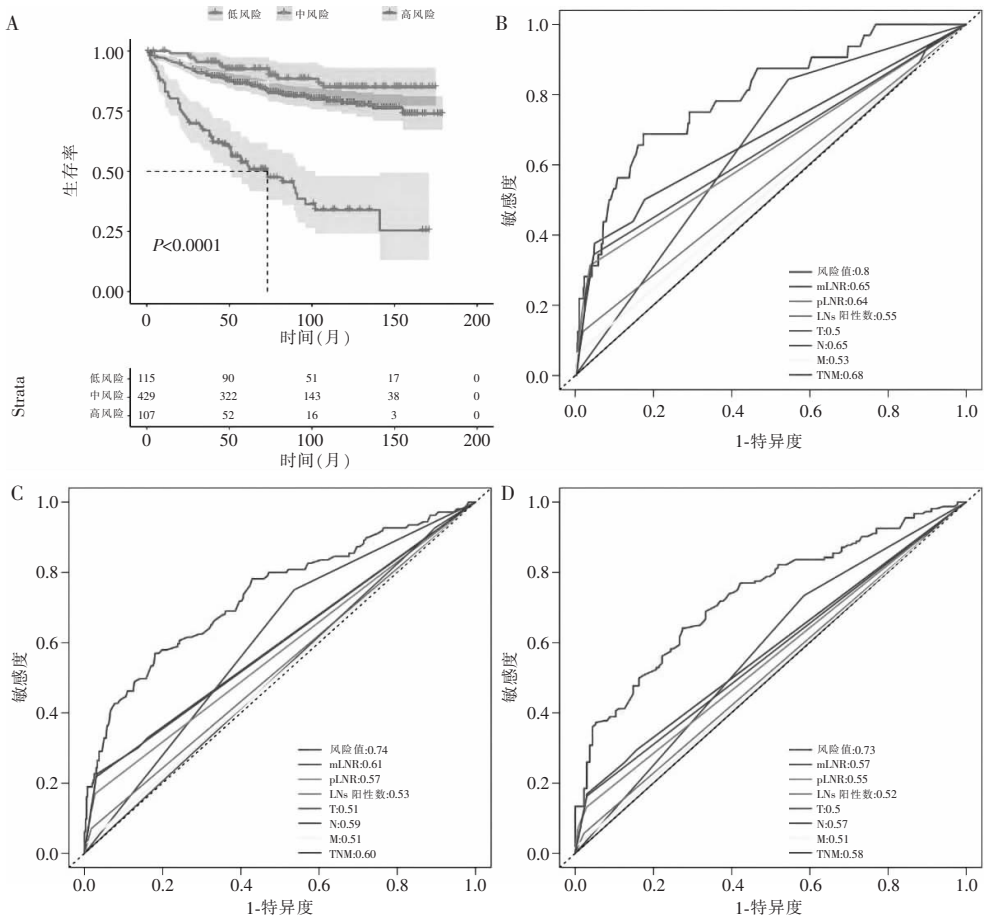


图 7 风险分层及与各分期系统价值

A. 不同风险组患者 CSS 的 Kaplan-Meier 曲线;B-D. 各分期系统 1、5、10 年 CSS 的 ROC 曲线比较。

3 讨论

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤,其中 NMIBC 约占 75%^[13],一般预后良好,但对于部分高风险或极高风险且病情进展风险较高的 NMIBC 患者,指南建议行 RC^[2,14]。近年来,临床上预测不同人群疾病复发和进展风险的临床决策辅助工具被陆续创建^[15]。但仍缺乏有关 NMIBC 患者接受 RC 治疗的预后研究,可能与临床上不易收集到足够数量的病例有很大关系。因此,本研究利用 SEER 数据库以及列线图模型具有简单易懂、预测准确性高等特点,构建了一个简便可信的预测模型。

本研究发现纳入 mLNR 构建的列线图模型预测价值要优于 TNM 分期、LNR 分期、N 分期系统,该结果与 Jin 等^[16-17]探讨 mLNR 在乳腺癌中价值的相关研究结果相符。

而本研究发现,也是 T1 期患者(87.1%)明显高于 Tis 期(3.3%)和 Ta 期(9.6%),该结果与之前 Kirkali 等^[18]研究相吻合。虽然 Ta 期和 T1 期都属于 NMIBC,但固有层内丰富的血管和淋巴管使得 T1 期肿瘤发生血源性和淋巴性进展以及扩散成为可能^[19]。原位癌(Tis)常为多灶性,可发生在膀胱、上尿路、前列腺导管和前列腺尿道中,其一般分化差,发生肌层浸润的风险较高,若不进行治疗,约有 54% 会进展为肌层浸润性疾病^[20]。研究^[21]发现,淋巴结阳性患者比淋巴结阴性的患者复发率更高,预后更差,而单个淋巴结阳性患者的预后比有多个淋巴结阳性的患者更好^[22]。本研究发现 N 分期、阳性淋巴结数量、清扫淋巴结数量、mLNR 均是影响患者 CSS 的预后因素,其中除了清扫淋巴结数量(HR < 1),其余 3 个变量均是预后的危险因素(HR > 1)。可能与术中彻底清扫淋巴结降低了淋巴结相关的复发和转移有关。

婚姻状况被认为是膀胱癌生存的一个预后因素。研究^[23]表明,婚姻状况等社会人口因素与 CSS 相关,但其相关性不如临床和组织病理学肿瘤特征及患者年龄那么明显。本研究人群中以已婚患者居多,多因素 COX 回归分析结果显示,婚姻状况是影响患者生存预后的独立预测因素。CSS 组已婚者 HR = 0.59(95% CI: 0.42 ~ 0.83),HR 均 < 1,可见已婚状态是预后的保护性因素。列线图也表明了已婚患者的死亡风险评分低于未婚患者。究其原因,可能是家庭和配偶的支持可缓解患者不良情绪,有利于患者配合治疗。Heyes 等^[24]的一项研究表明,支持性伴侣在应对膀胱癌日常影响方面的价值,强调了伴侣适应疾病监测和治疗方案的重要性。

年龄现在被广泛认为是患膀胱癌的最大单一危险因素^[25],在本研究中亦是如此,年龄是接受 RC 治疗的 NMIBC 患者 CSS 的独立危险因素。与年轻患者相比,膀胱内 BCG 灌注、RC 手术和围手术期化疗等对老年患者的耐受性较差,反应较差^[26]。随着未来人口老龄化的增长,这将成为一个巨大的挑战。近年来,人们逐渐认识到,衰老与癌症之间的联系比传统上认为的癌症与年龄有关的简单时间流逝更为复杂。对基因和蛋白质生长调节功能随着年龄增长和癌症变化的研究,使人们对癌症发展与衰老之间的生物学关系有了更好的认识,从而为进一步干预提供了新的可能性。

既往研究^[1]显示,男性发病率约为女性的 4 倍。本研究结果显示,男性患者数量约为女性的 4 到 5 倍。对于这种发病率的性别差异,有很多解释,包括接触膀胱癌风险因素的不同、性类固醇激素的调节以及基因组差异的影响^[25,27]。尽管膀胱癌发病率存在明显的性别差异,但在本研究中性别并不是 NMIBC 患者预后的独立预测因素,这与 Mori 等^[28]和 Bilski 等^[29]的研究结果一致。

综上,mLNR 是一个新的独立预后指标,基于该指标开发的预后模型在 1 年、5 年和 10 年 CSS 方面略优于 AJCC 分期系统,有利于丰富临床医生的诊疗手段,制定个体化治疗方案。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [2] Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, et al. Genomic differences between "primary" and "secondary" muscle-invasive bladder cancer as a basis for disparate outcomes to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy[J]. European Urology, 2019, 75(2): 231 - 239.
- [3] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients[J]. Journal of Clinical Oncology, 2023, 41(22): 3772 - 3781.
- [4] Hautmann RE, D Petriconi RC, Pfeiffer C, et al. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients[J]. European Urology, 2012, 61(5): 1039 - 1047.
- [5] Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ)[J]. European Urology, 2022, 81(1): 75 - 94.
- [6] Huang C, Zhou W, Song P, et al. Comparison of different prognostic models for predicting cancer-specific survival in bladder transitional cell carcinoma[J]. Future Oncology, 2019, 15(8): 851 - 864.
- [7] Ohori M, Kattan MW, Koh H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer[J]. The Journal of Urology, 2004, 171(5): 1844 - 1849; discussion 1849.

- [8] Chang YJ, Chung KP, Chen LJ, *et al.* Recursive partitioning analysis of lymph node ratio in breast cancer patients [J]. *Medicine*, 2015, 94(1): e208.
- [9] Kassouf W, Agarwal PK, Herr HW, *et al.* Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer; analysis of pooled data from MDACC and MSKCC [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(1): 121 - 126.
- [10] Matsuguma H, Oki I, Nakahara R, *et al.* Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes [J]. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012, 41(1): 19 - 24.
- [11] 任武, 王波, 王笑犁. 淋巴结阳性率对ⅢC期子宫内膜癌的预后意义 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(1): 44 - 49.
- [12] Yildirim E, Berberoglu U. Lymph node ratio is more valuable than level III involvement for prediction of outcome in node-positive breast carcinoma patients [J]. *World Journal of Surgery*, 2007, 31(2): 276 - 289.
- [13] Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, *et al.* Epidemiology of bladder cancer; a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018 [J]. *European Urology*, 2018, 74(6): 784 - 795.
- [14] Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, *et al.* Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy [J]. *European Urology*, 2004, 45(3): 292 - 296.
- [15] De Nunzio C, Franco A, Simone G, *et al.* Validation of the COBRA nomogram for the prediction of cancer specific survival in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer; an international wide cohort study [J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2021, 47(10): 2646 - 2650.
- [16] Jin ML, Gong Y, Pei YC, *et al.* Modified lymph node ratio improves the prognostic predictive ability for breast cancer patients compared with other lymph node staging systems [J]. *Breast*, 2020, 49: 93 - 100.
- [17] Wen J, Yang Y, Liu P, *et al.* Development and validation of a nomogram for predicting survival on the base of modified lymph node ratio in breast cancer patients [J]. *Breast*, 2017, 33: 14 - 22.
- [18] Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, *et al.* Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis [J]. *Urology*, 2005, 66(6): 4 - 34.
- [19] Stein JP, Penson DF. Invasive T1 bladder cancer; indications and rationale for radical cystectomy [J]. *BJU International*, 2008, 102(3): 270 - 275.
- [20] Lamm DL. Carcinoma in situ [J]. *Urologic Clinics of North America*, 1992, 19(3): 499 - 508.
- [21] Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, *et al.* Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer [J]. *The Journal of Urology*, 2002, 167(3): 1295 - 1298.
- [22] Jensen JB, Uhlhøi BP, Jensen KME. Evaluation of different lymph node (LN) variables as prognostic markers in patients undergoing radical cystectomy and extended LN dissection to the level of the inferior mesenteric artery [J]. *BJU International*, 2012, 109(3): 388 - 393.
- [23] Slusarczyk A, Zapała P, Zapała Ł, *et al.* Cancer-specific survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a population-based analysis [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2023, 30(12): 7892 - 7902.
- [4] Heyes SM, Prior KN, Whitehead D, *et al.* Toward an understanding of patients' and their partners' experiences of bladder cancer [J]. *Cancer Nursing*, 2020, 43(5): E254 - E63.
- [25] Lenis A, Lec P, Chamie K, *et al.* Bladder cancer; a review [J]. *Jama*, 2020, 324(19): 1980 - 91.
- [26] Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly [J]. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2009, 27(6): 653 - 667.
- [27] Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, *et al.* Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes [J]. *European Urology*, 2016, 69(2): 300 - 310.
- [28] Mori K, Yanagisawa T, Katayama S, *et al.* Impact of sex on outcomes after surgery for non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder urothelial carcinoma; a systematic review and meta-analysis [J]. *World Journal of Urology*, 2023, 41(4): 909 - 919.
- [29] Bilski K, Kozikowski M, Skrzypczyk MA, *et al.* Sex remains negative prognostic factor in contemporary cohort of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *Cancers*, 2022, 14(24): 6110.

(收稿日期:2024-06-29

修回日期:2024-09-12)