

Построение номограммы, прогнозирующей патологическую степень местной распространенности рака мочевого пузыря по клиническим данным

Л.В. Мириленко, О.Г. Суконко, А.В. Праворов, А.И. Ролевич, А.С. Мавричев

Республиканский ННЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Контакты: Людмила Владимировна Мириленко ludamirilen@gmail.com

Цель исследования — построение номограммы, прогнозирующей патологическую степень местной распространенности рака мочевого пузыря (РМП) pT3–pT4 (pT3+) по клиническим данным.

Материалы и методы. Материалом послужили данные 511 пациентов с диагнозом РМП, которым в период с 1999 по 2008 г. в РННЦ онкологии и медицинской радиологии была выполнена радикальная цистэктомия. Для прогнозирования вероятности наличия pT3+ по дооперационным данным использованы моновариантные и мультивариантные модели логистической регрессии. Коэффициенты уравнения логистической регрессии использованы для построения номограммы. Точность номограммы оценена индексом конкордации (c-index) и построением калибровочного графика. Выполнена внутренняя валидизация методом бутстрэп с использованием 200 вариантов наборов данных.

Результаты. Разработана номограмма, включающая предикторы: клиническая степень местной распространенности cT, степень дифференцировки, характер роста опухоли, наличие уретерогидронефроза, поражение опухолью простатического отдела уретры и/или 1 или 2 долей предстательной железы, поражение 3 и более стенок мочевого пузыря, скорость оседания эритроцитов, уровень креатинина. Бутстрэп-скорректированная прогностическая точность разработанной номограммы составила 81,4%, что на 12,6% выше точности моновариантной модели, учитывающей только клиническую стадию.

Выводы. Применение разработанной номограммы позволяет существенно повысить точность предсказания патологической стадии опухоли, что может быть использовано при отборе пациентов для неoadъювантной терапии.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, степень местной распространенности, прогноз, номограмма

Creation of the nomogram that predicts pathological local extent of the bladder cancer based on clinical variables

L.V. Mirylenka, O.G. Sukonko, A.V. Pravorov, A.I. Rolevich, A.S. Mavrichev
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk

Objective: to develop nomogram based on clinical variables, that predicts pathological local extent of the bladder cancer pT3–pT4 (pT3+).

Material and methods: We used data of 511 patients with bladder cancer, that have undergone radical cystectomy between 1999 and 2008 at N.N. Alexandrov National Cancer Centre. For prediction of pT3+ on preoperative data were used mono- and multivariate logistic regression analysis. Coefficients from logistic regression equalization were used to construct nomogram. Nomogram accuracy was evaluated with concordance index (c-index) and by building the calibration plot. Internal validation by bootstrap method with 200 variants of dataset was performed.

Results: We developed nomogram, that include: clinical stage cT, tumor grade, tumor macroscopic appearance, presence of upper tract dilatation, prostatic urethra and/or prostatic lobe(s) involvement, 3 or more bladder walls involvement, ESR and creatinine level. Bootstrap-corrected prognostic accuracy of nomogram was 81,4%, that 12,6% better than clinical stage accuracy.

Conclusion: developed nomogram can significantly improve pathologic tumor stage prediction accuracy that may be used to select patients for neoadjuvant chemotherapy.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, T stage, prediction, nomogram

Введение

Решающее значение при выборе тактики лечения больных раком мочевого пузыря (РМП) имеет стадия заболевания. Если при неинвазивных формах РМП достаточно эффективна трансуретральная резекция (ТУР), как монотерапия, так и в сочетании с внутривезикулярной терапией, то при более поздних стадиях основным методом лечения является радикальная цистэктомия (РЦЭ).

Проведение цисплатинсодержащей неoadъювантной химиотерапии способно улучшить показатели 5-летней выживаемости у больных мышечно-инвазивным РМП после РЦЭ на 5–8% [1]. По мнению большинства специалистов, можно добиться повышения эффективности неoadъювантной терапии за счет отбора пациентов, более нуждающихся в этом лечении. При этом основным фактором для принятия решения о предоперационной терапии является выход опухоли

за пределы мочевого пузыря (сT3–4). Однако, как показано в многочисленных исследованиях, клиническая стадия, определяемая после диагностической ТУР, в 40–70 % случаев не соответствует патоморфологической стадии, установленной после РЦЭ [2–4]. Следовательно, для значительного числа пациентов решение о тактике лечения принимается на основе ошибочных данных о степени распространенности опухоли.

Повышение точности прогнозирования патоморфологической стадии до РЦЭ возможно при использовании многомерных математических моделей, основанных на комплексе клинических параметров. В настоящее время наиболее широко известна номограмма, разработанная Р. Karakiewicz и соавт. в результате многоцентрового исследования (клиники США, Канада) [5], которая увеличивает точность определения патоморфологической степени местной распространенности опухоли на 4,3 % (с 71,4 до 75,7%). Однако, несмотря на существенное повышение точности, на практике данная номограмма имеет ограниченное применение из-за необходимости включения таких параметров, как, например, наличие карциномы *in situ* (CIS), рутинное выявление которых перед цистэктомией спорно и не является общепринятой практикой.

Цель настоящего исследования — разработка многомерной математической модели и построение на ее основе номограммы, прогнозирующей патоморфологическую степень местной распространенности опухоли pT3–pT4 (pT3+) по клиническим данным, определяемым практически во всех онкоурологических клиниках. Номограмма позволит увеличить точность прогнозирования патоморфологической стадии и, как следствие, повысить эффективность лечения больных РМП.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом РМП, которым в отделении онкоурологической патологии Республиканского НПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период с 1999 по 2008 г. была выполнена РЦЭ и тазовая лимфаденэктомия с различными методами отведения мочи. В исследование включены как больные, у которых опухолевый процесс выявлен впервые, так и обратившиеся по поводу рецидива. Всем пациентам до цистэктомии проводилась стадирующая ТУР.

Критерии исключения: отдаленные метастазы; первично-множественные опухоли, кроме рака предстательной железы (ПЖ), выявленного после РЦЭ; другие формы РМП, кроме переходно-клеточного и его вариантов; отсутствие в документации показателей, определенных как потенциальные предикторы.

Всего в исследование включены 511 пациентов с pT1–4 N0–3 M0.

Статистический анализ. Для прогнозирования вероятности наличия патологической степени местной распространенности опухоли pT3+ после РЦЭ использовали моновариантные и мультивариантные модели логистической регрессии. В отличие от известных исследований в этой области [6] предикторами на этапе моновариантного анализа были все без исключения показатели, определенные до РЦЭ: демографические — пол, возраст; клинические — наличие дизурии и уретерогидронефроза; данные цистоскопии — число опухолей, размер наибольшей опухоли, характер роста, локализация, наличие изменений слизистой оболочки мочевого пузыря; морфологические данные после диагностической ТУР — степень местной распространенности опухоли, гистологический тип, степень дифференцировки опухоли; данные лабораторных исследований.

Для всех показателей рассчитаны отношения шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (ДИ) ОШ, уровень статистической значимости. Показатели с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ включены в мультивариантный анализ для получения полной регрессионной модели. Далее к многомерной модели, включающей все предикторы, была применена процедура пошагового исключения с целью нахождения наиболее информативного и компактного (минимального по количеству предикторов) варианта. Коэффициенты уравнения логистической регрессии использовались для построения прогностической номограммы.

Точность номограммы оценивалась индексом конкордации (c-index), который в случае логистической регрессии определяется площадью под кривой операционных характеристик (area under the curve, AUC). Значение AUC, равное 1, соответствует абсолютному прогнозу; равное 0,5 эквивалентно случайному выбору. Для определения прогностической способности номограммы при разных значениях предсказанной вероятности построен калибровочный график. Внутренняя валидизация выполнена методом бутстрэп с использованием 200 вариантов наборов данных [7]. Бутстрэп-скорректированная прогностическая точность вычислена как среднее значение индексов конкордации, рассчитанных для каждого набора.

Проведена проверка на мультиколлинеарность. Установлено, что в матрице парных коэффициентов корреляции предикторов мультивариантной модели все значения менее 0,5 (пороговый уровень 0,7).

Расчеты выполнены в программном комплексе SPSS 17.0.

Результаты

Характеристика 511 пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1. Средний возраст на время цистэктомии составил 63,6 года (медиана 65 лет, интерквартильный диапазон 58–70 лет). Мужчин было 473 (92,6 %), женщин — 38 (7,4%).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Количество	%
Пол:		
мужчины	473	92,6
женщины	38	7,4
Возраст, лет		
медиана (квартили)	65 (58–70)	–
Первичный/рецидивный рак:		
первичный	380	74,4
рецидивный	131	25,6
Патоморфологическая pT стадия:		
pT1	53	10,4
pT2	173	33,8
pT3	145	28,4
pT4	140	27,4
Патоморфологическая pN стадия:		
pN0	397	77,7
pN1	31	6,1
pN2	78	15,2
pN3	5	1,0
pN1–3	114	22,3
Степень дифференцировки:		
Grade 1	63	12,3
Grade 2	201	39,3
Grade 3	247	48,4

У 380 (74,4%) пациентов заболевание диагностировано впервые, 131 (25,6%) пациенту лечение проведено по поводу рецидива. Патоморфологическая стадия после цистэктомии определена как pT1 у 53 (10,4%) пациентов, pT2 — у 173 (33,8%), pT3 — у 145 (28,4%), pT4 — у 140 (27,4%). Таким образом, степень местной распространенности опухоли pT3–pT4 была диагностирована практически у половины (55,8%) всех получивших органосохраняющее лечение и включенных в исследование пациентов. Степень дифференцировки G₁ установлена у 63 (12,3%) пациентов, G₂ — у 201

Таблица 2. Характеристика пациентов по показателям, определенным до цистэктомии

Показатель	Количество	%
Клиническая cT стадия:		
cT1	37	7,3
cT2	298	58,3
cT3	84	16,4
cT4	92	18,0
Степень дифференцировки, cG:		
Grade 1	84	16,4
Grade 2	215	42,1
Grade 3	212	41,5
Количество опухолей:		
нет видимой опухоли	5	1,0
единичная	123	24,1
множественная	295	57,7
диффузное поражение	88	17,2
Характер роста опухоли:		
не определяется	5	1,0
папиллярная	182	35,6
солидная	266	52,0
язвенная или некротическая	58	11,4
Размер опухоли		
медиана (квартили), см	5,0 (4,0 — 6,0)	–
Уретерогидронефроз:		
нет	292	57,2
односторонний	178	34,8
двусторонний	41	8,0
Дизурия:		
нет	195	38,2
есть	316	61,8
Слизистая мочевого пузыря:		
не изменена	199	38,9
изменена	312	61,1

Таблица 3. Характеристика локализации опухоли

Отдел мочевого пузыря	Количество	%
Шейка:		
не поражена	294	57,5
поражена	217	42,5
Треугольник:		
не поражен	217	42,5
поражен	294	57,5
Устье мочеточника:		
не поражено	252	49,3
1 устье	189	37,0
2 устья	70	13,7
ПЖ:		
не поражена	403	78,9
простатический отдел уретры или 1 из долей ПЖ	68	13,3
простатический отдел уретры и 1 из долей ПЖ либо обе доли ПЖ	20	3,9
простатический отдел уретры и обе доли ПЖ	20	3,9
Стенка:		
нет поражения	11	2,2
1 стенка	66	12,9
2 стенки	166	32,5
3 стенки	116	22,7
4 стенки	103	20,2
5 стенок	49	9,6
Количество пораженных отделов:		
0–2	95	18,6
3–4	165	32,3
5–7	184	36,0
8–12	67	13,1

(39,3%), G₃ — у 247 (48,3 %). Поражение лимфатических узлов (ЛУ) было у 114 (22,3 %) пациентов.

В табл. 2 представлена характеристика пациентов по клиническим параметрам, а также по данным цистоскопии и диагностической ТУР. Все показатели,

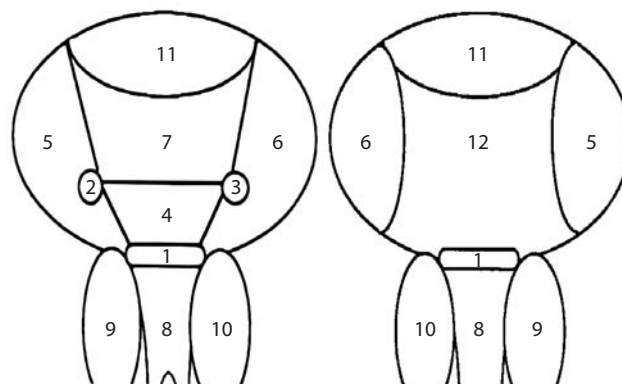


Рис. 1. Схема отделов мочевого пузыря: 1 — шейка; 2 — устье правого мочеточника; 3 — устье левого мочеточника; 4 — треугольник; 5 — правая боковая стенка; 6 — левая боковая стенка; 7 — задняя стенка; 8 — простатический отдел уретры; 9 — правая доля ПЖ; 10 — левая доля ПЖ; 11 — дно; 12 — передняя стенка

включенные в таблицу, рассматривались в качестве потенциальных предикторов.

Данные по локализации и распространенности опухолевого процесса представлены в табл. 3. Под показателем «стенка» понимались следующие отделы мочевого пузыря: передняя стенка, задняя стенка, правая боковая стенка, левая боковая стенка, дно (рис. 1).

Как следует из приведенных данных, поражение шейки мочевого пузыря определено у 42,5 % больных, треугольника — у 57,5 %. Одно или оба устья мочеточника были поражены опухолью в 50,7 % случаев, стенки — в 97,8 %, причем более чем у половины (52,5 %) пациентов опухоль распространялась на 3 и более стенки. Реже всего встречалось вовлечение в опухолевый процесс простатического отдела уретры и/или долей ПЖ — 21,1 %.

Величины анализируемых лабораторных показателей представлены в табл. 4. Поскольку данные лабораторных исследований включались в моновариантную модель как количественные показатели (абсолютные значения) и как качественные (< нормы/норма/> нормы или норма/не норма), определено число пациентов с отклонениями в лабораторных показателях (табл. 5).

Соотношение клинической степени местной распространенности опухоли cT, определенной после диагностической ТУР и патоморфологической pT, установленной после РЦЭ, представлено в табл. 6. Совпадение между степенью местной распространенности опухоли по данным дооперационной биопсии и патоморфологической pT после РЦЭ отмечено у 239 (46,8 %) пациентов. В 189 (37,0 %) случаях клиническая степень распространенности была занижена, в 83 (16,2 %) завышена. Причем из 335 пациентов, у которых по данным ТУР диагностирована степень распространенности cT1–cT2, у 148 (44,2 %) после цистэктомии установлена pT3–pT4.

Таблица 4. Лабораторные показатели

Показатель	Медиана	Нижний и верхний квартили
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,5	4,0–4,9
Гемоглобин, г/л	133	115–145
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0	6,2–10,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	273	216–342
СОЭ, мм/ч	19	12–31
Мочевина, ммоль/л	6,9	5,5–8,5
Общий белок, г/л	72	68–76
Креатинин, мкмоль/л	99	87–112
Лейкоциты в моче	10	2–50
Эритроциты в моче	100	12–100
Белок в моче, г/л	0,46	0,1–0,9

Чтобы выделить состав показателей для мультивариантной модели, которая увеличит точность определения рТ до цистэктомии, построены моновариантные модели логистической регрессии, прогнозирующие степень местной распространенности опухоли рТ3+ по отдельным показателям — демографическим, данным цистоскопии и диагностической ТУР (табл. 7, 8). В табл. 8 включены только те варианты кодировки лабораторных показателей (количественная, качественная, дихотомическая), при которых достигается наибольшая прогностическая точность.

В результате моновариантного анализа установлено, что статистически значимо связаны с патоморфологической степенью местной распространенности опухоли следующие показатели: клиническая степень

Таблица 5. Число пациентов с отклонениями в лабораторных показателях

Показатель	Число пациентов	%	
Эритроциты	< 3,7 × 10 ¹² /л	72	14,1
Гемоглобин	< 116 г/л	130	25,4
Лейкоциты	> 8,9 × 10 ⁹ /л	194	36,8
Тромбоциты	< 160 × 10 ⁹ /л	26	5,1
	> 320 × 10 ⁹ /л	161	31,5
СОЭ	> 15 мм/ч	295	57,7
	> 30 мм/ч	145	28,4
Мочевина	≥ 8,3 ммоль/л	140	27,4
Общий белок	< 65 г/л	64	12,5
Креатинин	женщины > 97	143	28,0
	мужчины > 115		
Лейкоциты в моче	> 4 в поле зрения	305	59,7
	> 99 в поле зрения	121	23,7
Эритроциты в моче	> 99 в поле зрения	290	56,8
Белок в моче	> 0,5 г/л	229	44,8

местной распространенности сТ ($p < 0,001$), степень дифференцировки ($p < 0,001$), характер роста опухоли ($p < 0,001$), наличие уретерогидронефроза ($p < 0,001$) и дизурии ($p = 0,049$), наличие изменения слизистой оболочки мочевого пузыря ($p = 0,002$), поражение опухолью устьев мочеточника ($p = 0,006$), ПЖ ($p = 0,001$) и 3 и более стенок мочевого пузыря ($p = 0,001$). Из лабораторных показателей статистически значимо ассоциированы с патоморфологической рТ3+ гемоглобин,

Таблица 6. Соотношение клинической стадии после ТУР и патоморфологической стадии после РЦЭ

После ТУР	После РЦЭ, n (%)				Всего, n (%)
	рТ1	рТ2	рТ3	рТ4	
сТ1	17 (45,9)	13 (35,1)	2 (5,4)	5 (13,5)	37 (7,2)
сТ2	31 (10,4)	126 (42,3)	94 (31,5)	47 (15,8)	298 (58,3)
сТ3	2 (2,4)	18 (21,4)	36 (42,9)	28 (33,3)	84 (16,4)
сТ4	3 (3,3)	16 (17,4)	13 (14,1)	60 (65,2)	92 (18,0)
Всего	53 (10,4)	173 (33,9)	145 (28,4)	140 (27,4)	511 (100)

Примечание. Проценты указаны относительно величин «после ТУР». Например, в ячейке сТ2:рТ3 значение 94 (31,5) означает, что из 298 пациентов с сТ2 у 94 после РЦЭ установлена рТ3, что составляет 31,5% от 298.

Таблица 7. Моновариантные модели логистической регрессии, прогнозирующие патоморфологическую степень местной распространенности по клиническим данным

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Прогностическая точность, %
Мужчины/женщины	1,02 (0,53–2,00)	0,948	50,1
Возраст, лет	1,02 (1,00–1,04)	0,081	53,5
≥ 60 / < 60	1,10 (0,75–1,62)	0,617	51,0
Рецидивный/первичный	0,75 (0,50–1,11)	0,150	52,8
Клиническая сТ:		< 0,001	68,0
T2/T1	3,85 (1,64–9,04)	0,002	–
T3/T1	13,71 (5,23–35,95)	< 0,001	–
T4/T1	16,49 (6,27–43,23)	< 0,001	–
Степень дифференцировки		< 0,001	64,4
G2/G1	3,17 (1,83–5,49)	< 0,001	–
G3/G1	5,74 (3,28–10,05)	< 0,001	–
Количество опухолей:		0,621	52,1
множественная/единичная	0,81 (0,53–1,24)	0,329	–
диффузное поражение/ единичная	0,86 (0,50–1,49)	0,589	–
Характер роста опухоли: непиллярная/пиллярная	3,18 (2,19–4,62)	< 0,001	63,2
Размер	1,11 (1,00–1,23)	0,057	55,0
Уретерогидронефроз:		< 0,001	62,6
односторонний/нет	2,64 (1,79–3,91)	< 0,001	–
двусторонний/нет	3,76 (1,78–7,95)	0,001	–
Дизурия: есть/нет	1,44 (1,00–2,06)	0,049	54,3
Изменения слизистой оболочки мочевого пузыря: есть/нет	1,76 (1,23–2,53)	0,002	56,7
Локализация опухоли:			
шейка, да/нет	1,22 (0,85–1,73)	0,282	52,4
треугольник, да/нет	1,10 (0,76–1,57)	0,585	51,2
устье мочеточника		0,006	57,1
1 / нет	1,48 (1,01–2,16)	0,045	–
2 / нет	2,22 (1,26–3,89)	0,005	–
Устье мочеточника: да/нет	1,64 (1,16–2,33)	0,006	56,2
ПЖ: да/нет	2,09 (1,33–3,29)	0,001	55,9
Стенка: 3–5/0–2	0,55 (0,39–0,79)	0,001	57,3
Распространенность: 8–12 отделов / 0–7 отделов	1,74 (1,01–2,99)	0,046	53,0

Таблица 8. Моновариантные модели логистической регрессии, прогнозирующие патоморфологическую степень местной распространенности по лабораторным показателям

Показатель	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Прогностическая точность, %
Эритроциты	0,73 (0,56–0,94)	0,015	57,4
Гемоглобин	0,99 (0,98–1,00)	0,012	58,2
Лейкоциты	1,04 (0,99–1,10)	0,119	55,0
Тромбоциты	1,00 (1,00–1,00)	0,241	53,7
СОЭ > 30 мм/ч / < 30	2,41 (1,60–3,63)	< 0,001	58,6
Мочевина	1,06 (0,99–1,13)	0,093	53,3
Общий белок > 65 г/л / < 65 г/л	1,4 (0,83–2,37)	0,208	51,9
Креатинин: женщины > 97, мужчины > 115 / <	2,76 (1,81–4,20)	< 0,001	59,6
Лейкоциты в моче		0,266	53,8
> 4 в поле зрения / < 4	0,76 (0,51–1,14)	0,186	
> 99 / < 4	1,07 (0,68–1,70)	0,758	
Эритроциты в моче > 99 в поле зрения / <	1,11 (0,78–1,58)	0,558	51,3
Белок в моче > 0,5 г/л / < 0,5 г/л	0,89 (0,63–1,26)	0,505	51,5

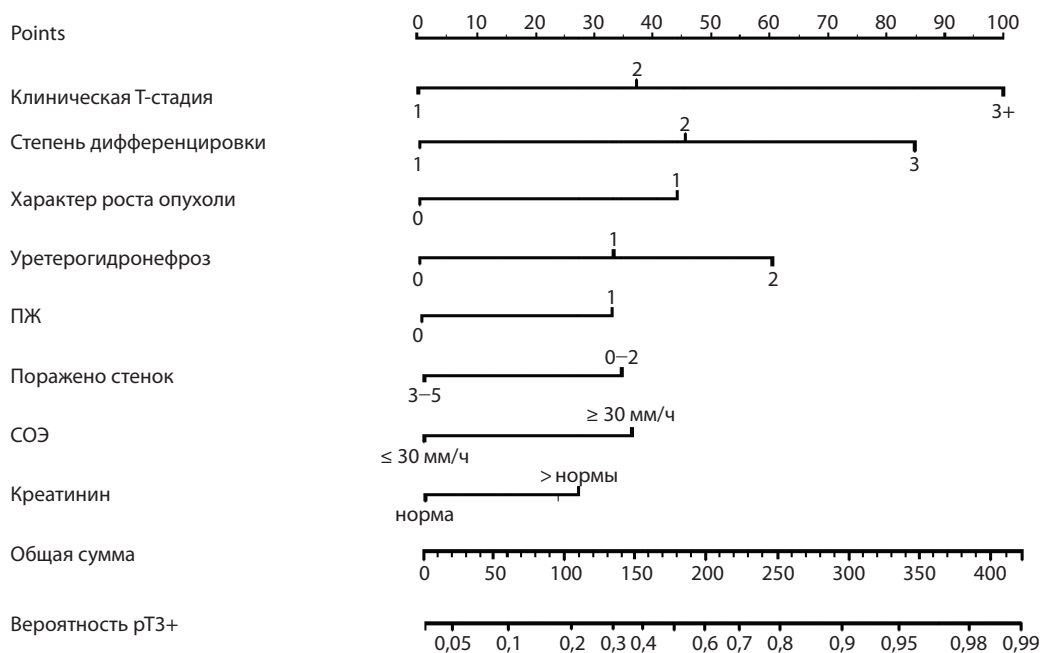


Рис. 2. Номограмма, прогнозирующая pT по клиническим данным. Кодировка показателей, использованная в номограмме: клиническая стадия cT: (cT0, cTis, cT1) = 1, (cT2) = 2, (cT3, cT4) = 3; степень дифференцировки: (Grade1) = 1, (Grade2) = 2, (Grade3) = 3; характер p роста опухоли: (папиллярная или не определяется) = 0, (солидная, язвенная или некротическая) = 1; уретерогидронефроз: (нет) = 0, (односторонний) = 1, (двусторонний) = 2; ПЖ: (отсутствие поражения опухолью простатического отдела уретры и обеих долей ПЖ) = 0, (наличие поражения опухолью простатического отдела уретры и/или 1 или 2 долей ПЖ) = 1; поражено стенок: (поражено не более 2 стенок мочевого пузыря) = 0, (поражено 3 и более стенок) = 3–5; креатинин: (для женщин < 97 мкмоль/л, для мужчин < 115 мкмоль/л) = норма.

Таблица 9. Характеристики мультивариантных моделей логистической регрессии, прогнозирующих патологическую степень местной распространенности опухоли

Показатель	Мультивариантная модель общая, ОШ (p)	Мультивариантная модель сокращенная, ОШ (p)
Возраст	1,01 (0,300)	–
cT:	(< 0,001)	(< 0,001)
cT2 / T1	2,22 (0,108)	1,99 (0,155)
cT3+cT4 / T1	7,55 (< 0,001)	6,51 (< 0,001)
Степень дифференцировки:	(< 0,001)	(< 0,001)
G2/G1	2,17 (0,020)	2,34 (0,009)
G3/G1	4,45 (< 0,001)	4,86 (< 0,001)
Характер роста*	2,31 (< 0,001)	2,27 (< 0,001)
Размер	0,94 (0,396)	–
Уретерогидронефроз:	0,006	0,006
односторонний	2,01 (0,009)	1,85 (0,010)
двусторонний	3,30 (0,012)	3,10 (0,015)
Изменение слизистой оболочки	1,26 (0,304)	–
Дизурия	1,02 (0,946)	–
Поражение устья мочеточника	0,90 (0,668)	–
Поражение ПЖ**	1,90 (0,043)	1,85 (0,043)
Поражение 3 и более стенок	0,52 (0,004)	0,53 (0,004)
Гемоглобин	1,00 (0,822)	–
Эритроциты	1,19 (0,546)	–
СОЭ: > 30 мм/ч/≤ 29	2,11 (0,006)	1,98 (0,007)
Лейкоциты	1,00 (0,909)	–
Креатинин > нормы / норма	1,58 (0,090)	1,67 (0,051)
Прогностическая точность модели, %	81,3	81,4

*Солитарная, язвенная или некротическая в сравнении с папиллярной;
**простатический отдел уретры и/или 1 или обе доли ПЖ.

эритроциты крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоциты крови, креатинин. Наибольшую прогностическую точность имеют сТ (68,0 % для исходного набора данных, 68,8 % — бутстрэп-скорректированная), ТУР-степень дифференцировки (64,4 %), характер роста опухоли (63,2 %), уретерогидронефроз (62,6 %), СОЭ (61,4 %), креатинин (60,6 %), гемоглобин (58,2 %), поражение опухолью 3 и более стенок мочевого пузыря (57,3 %).

В соответствие со схемой исследования далее был проведен мультивариантный анализ (логистическая регрессия). В качестве предикторов были включены все перечисленные показатели, а также те, уровень значимости которых соответствует условию $p < 0,1$: возраст, размер опухоли в наибольшем измерении, мочевины. Следует отметить, что любая мультивариантная регрессионная модель имеет ограничения на количество включаемых предикторов. Для модели логистической регрессии это количество, согласно правилам F.E.Jr. Nagrell [8] должно быть как минимум в 10 раз меньше числа объектов в каждой из 2 групп прогнозируемого исхода. В нашем случае патоморфологическую степень местной распространенности pT1–pT2 имеют 226 пациентов, pT3–pT4 — 285. Следовательно, максимально допустимое число включаемых в регрессионную модель предикторов — 22. В нашем случае в полную мультивариантную модель включено 16 предикторов (табл. 9).

Для определения качества модели проведена внутренняя валидизация, выполненная методом бутстрэп с построением 200 вариантов наборов данных, каждый из которых получен путем «случайной выборки с возвращением» из исходного набора [7, 9–11]. Бутстрэп-скорректированная прогностическая точность вычислена как среднее значение индексов конкордации, рассчитанных для каждого набора. Бутстрэп-скорректированная прогностическая точность полной модели составила 81,3 %.

Далее была применена процедура пошагового исключения переменных, которая позволила получить более экономичную, сокращенную модель без уменьшения прогностической точности. В нее вошли 8 показателей: клиническая степень местной распространенности сТ, степень дифференцировки, характер роста опухоли, наличие уретерогидронефроза, поражение опухолью простатического отдела уретры и/или 1 или 2 долей ПЖ, поражение 3 и более стенок мочевого пузыря, СОЭ, креатинин. Бутстрэп-скорректированная прогностическая точность сокращенной модели составила 81,4 %.

На основе коэффициентов регрессионной модели построена номограмма, позволяющая графически рассчитывать вероятность наличия у пациента патоморфологической степени местной распространенности опу-

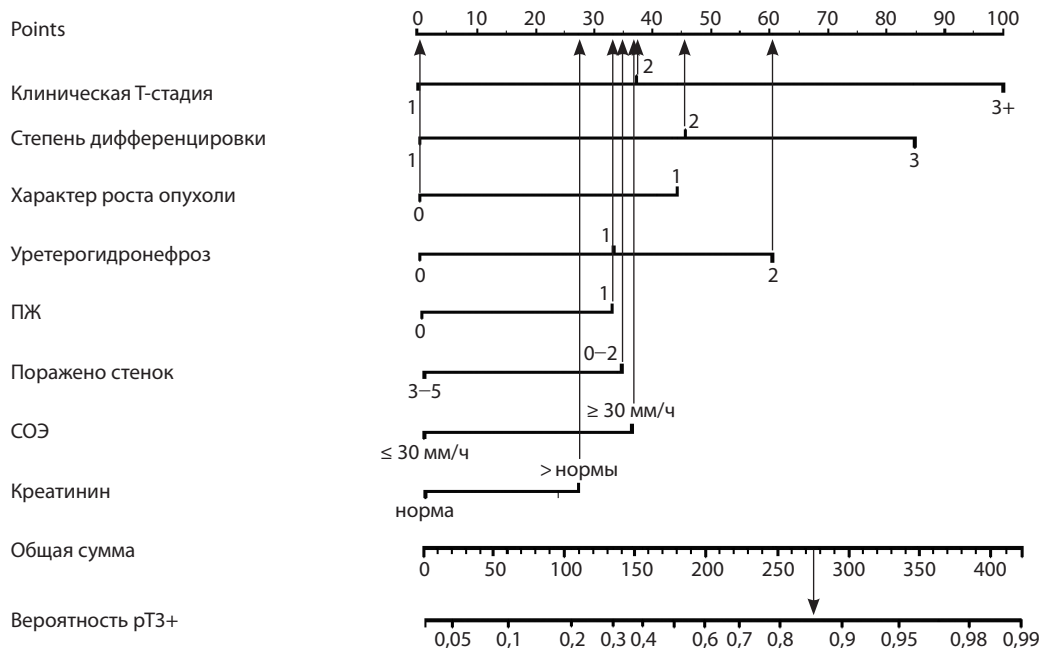


Рис. 3. Пример расчета по номограмме

холи pT3+ до РЦЭ (рис. 2). Для определения вероятности pT3+ по клиническим данным у конкретного пациента надо выполнить следующие действия:

1. Найти значения показателей пациента на каждой оси.
2. Провести вертикальные линии до верхней оси Points, чтобы определить количество баллов, соответствующее каждому показателю.
3. Суммировать баллы.
4. Найти полученный суммарный балл на линии «Общая сумма».
5. Провести вертикальную линию вниз до шкалы «вероятность pT3+».
6. Полученное число будет равно искомой вероятности.

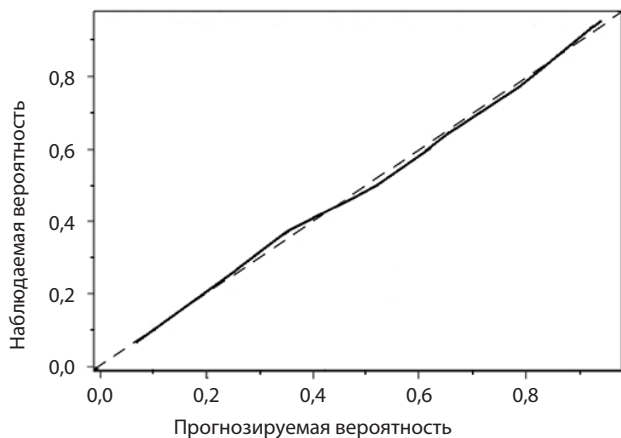


Рис. 4. Калибровочный график

Пример расчета по номограмме. Пациент К., 68 лет. Диагноз: РМП сT2. Степень дифференцировки опухоли G₂, характер роста — папиллярная, двусторонний уреteroгидронефроз, поражение опухолью простатического отдела уретры и 2 стенок мочевого пузыря, СОЭ — 68 мм/ч, креатинин — 149 мкмоль/л. Соответствующие баллы: 37, 46, 0, 60, 33 и 35, 36, 27. Общая сумма — 274, что соответствует вероятности 85–86% (рис. 3).

Для расчета также можно воспользоваться калькулятором по адресу www.medstat.by/nomogram.

Для определения прогностической способности номограммы при разных значениях предсказанной вероятности построен калибровочный график (рис. 4). На рисунке видно, что кривая калибровочного графика на всем протяжении близка к диагональной прямой, которая соответствует идеальному прогнозу.

Обсуждение

Клиническая стадия является основным фактором при принятии решения о выборе тактики лечения больных РМП. Однако, как показывают многочисленные исследования, стадия, определяемая после диагностической ТУР, в 40–70 % случаев не соответствует патоморфологической стадии, установленной после РЦЭ. В нашем исследовании это несоответствие составило 53,2%, в том числе из 335 пациентов со стадией сT1–сT2 по данным ТУР у 148 (44,2 %) после РЦЭ диагностирована pT3–pT4.

Наблюдаемое значительное несоответствие характерно для данной локализации и имеет ряд объективных причин. Основные из них: низкая чувствитель-

ность дооперационного стадирования, отсутствие методов визуализации, позволяющих достоверно судить о глубине инвазии опухоли [12], ошибки при взятии биопсийного материала (недостаточно глубокая биопсия) во время ТУР, большой интервал между диагностической ТУР и РЦЭ. Существенную роль играет также квалификация морфолога.

Применение номограмм, основанных на учете комплекса клинических параметров, как, например, разработанная Р. Karakiewicz и соавт. [5], способно повысить точность определения послеоперационной степени местной распространенности опухоли. Однако, несмотря на существенное повышение точности, на практике приведенная номограмма имеет ограниченное применение. Это обусловлено следующими объективными причинами. Кроме степени распространенности, определяемой после ТУР (сТ), предикторами для прогностической модели Р. Karakiewicz и соавт. являются: возраст на момент выполнения РЦЭ, степень дифференцировки опухоли и наличие сопутствующей CIS по дооперационным данным. Степень местной распространенности и степень дифференцировки определяются по результатам биопсии макроскопической опухоли во время цистоскопии, что является стандартной практикой в большинстве урологических клиник, а для обнаружения сопутствующей CIS требуется биопсия неизменной, свободной от опухоли слизистой оболочки, при этом необходимость такой биопсии в алгоритме предоперационного обследования перед цистэктомией спорна. Исключение составляют биопсии простатической уретры у мужчин и шейки мочевого пузыря у женщин перед планируемой ортотопической реконструкцией мочевого пузыря, где наличие CIS может быть показанием к полному удалению уретры и отведению мочи на переднюю брюшную стенку [13].

Во многих исследованиях показано, что CIS — предшественник инвазивного рака и источник прогрессирования [14]. При неинвазивном раке, при котором органосохраняющее лечение является методом выбора, CIS — важный прогностический фактор, определяющий лечебную тактику [15]. При мышечно-инвазивных опухолях наличие диффузной CIS повышает вероятность мультифокального экстравезикального роста опухоли в уретре и мочеточниках [16] и считается фактором риска рецидива опухоли после органосохраняющего лечения [17], однако вероятность диссеминации опухоли после РЦЭ и прогноз в большей степени определяется глубиной инвазии основной опухоли, а не наличием сопутствующей CIS. Результаты биопсии свободной от опухоли слизистой оболочки во время диагностической ТУР перед РЦЭ не существенно влияют на тактику последующего лечения. Кроме того, дополнительные вмешательства во время диагностической процедуры потенциально опасны, поскольку могут увеличивать риск

осложнений. По указанным причинам до настоящего времени определение сопутствующей CIS не стало рутинной практикой большинства онкоурологов. Отсутствие данных по сопутствующей CIS (одному из предикторов регрессионной модели) делает невозможным проведение внешней валидации номограммы Р. Karakiewicz и соавт. на ретроспективных данных, а также является препятствием для ее практического применения.

В исследовании Р. Karakiewicz и соавт. моновариантная модель логистической регрессии, прогнозирующая вероятность рТ3–рТ4 только по клинической степени распространенности, дает бутстрэп-скорректированную прогностическую точность 71,4 %. Разработанная мультивариантная регрессионная модель, включающая комплекс из 4 предикторов, увеличивает точность прогнозирования до 75,7 % (на 4,3 %).

Ограниченная точность прогноза является общей проблемой для РМП [18]. Так, R.J. Sylvester и соавт. [15] разработали модели, предназначенные для прогнозирования вероятности рецидива и прогрессирования болезни у пациентов с неинвазивным РМП. Точность модели прогнозирования рецидива составила 66 %, прогрессирования — 75 %. S.F. Shariat и соавт. [19] также разработали модель прогноза рецидива у пациентов с неинвазивным переходно-клеточным раком, точность которой составила 75 %. Только включение в модель в качестве предикторов биомаркеров (NMP22) позволило увеличить точность прогнозирования до 81 %.

Увеличение точности определения стадии заболевания до РЦЭ даже на несколько процентов имеет важнейшее значение. В обзорной статье, систематизирующей существующие прогностические модели при РМП [6], высказывается мнение о том, что повышение точности на 2 % следует считать значительным результатом. Это обусловлено тем, что применение номограмм в широком масштабе позволит получить правильный прогноз для большого числа пациентов. Другое важное применение прогностических номограмм — их использование для обеспечения стратификации риска при формировании групп в проспективных исследованиях.

Принципиальным отличием нашей работы от исследования Р. Karakiewicz и соавт. являются включение в моновариантные модели всех имеющихся до РЦЭ показателей (около 30) и выявление полного состава предикторов, которые позволяют увеличить точность прогнозирования. В результате из 30 рассмотренных показателей 13 оказались связаны с рТ3+ статистически значимо при пороговом уровне значимости 0,05 и еще 3 (возраст, размер опухоли, содержание мочевины) с уровнем значимости $0,05 < p < 0,1$. Итого в полную мультивариантную модель вошло 16 показателей. Применение процедуры пошагового ис-

ключения переменных позволило уменьшить число предикторов до 8 при сохранении точности. Бутстрэп-скорректированная прогностическая точность окончательной мультивариантной регрессионной модели составила 81,4%, что на 12,6% больше, чем при прогнозировании только по клинической степени местной распространенности, и на 5,7% выше, чем прогностическая точность модели P. Karakiewicz и соавт.

Выводы

- Прогнозирование патоморфологической степени местной распространенности опухоли pT только по клинической степени местной распространенности дает бутстрэп-скорректированную прогностическую точность 68,8%.

- Наличие патологической степени местной распространенности pT3–pT4 статистически значимо связано со следующими характеристиками, определенными до РЦЭ: клиническая степень местной рас-

пространенности cT ($p < 0,001$), степень дифференцировки ($p < 0,001$), характер роста опухоли ($p < 0,001$), уретерогидронефроз ($p < 0,001$), дизурия ($p = 0,049$), изменение слизистой оболочки мочевого пузыря ($p = 0,002$), поражение опухолью устьев мочеточника ($p = 0,006$), ПЖ ($p = 0,001$), 3 и более стенок мочевого пузыря ($p = 0,001$). Из лабораторных показателей статистически значимо ассоциированы с патоморфологической pT3+ гемоглобин, эритроциты крови, СОЭ, лейкоциты крови, креатинин.

- Разработана номограмма, которая включает предикторы: клиническая степень распространенности cT, степень дифференцировки, характер роста опухоли, наличие уретерогидронефроза, поражение опухолью простатического отдела уретры и/или 1 или 2 долей ПЖ, поражение 3 и более стенок мочевого пузыря, СОЭ, креатинин. Бутстрэп-скорректированная прогностическая точность номограммы составляет 81,4%, что на 12,6% выше точности моновариантной модели.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005;48(2):202–5.
2. Stein J.P. Indications for early cystectomy. *Urology* 2003;62(4):591–5.
3. Bianco Jr. F.J., Justa D., Grignon D.J. et al. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. *Urol Oncol* 2004; 22(4):290–4.
4. Pagano F., Bassi P., Galetti T.P. et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991; 145(1):45–50.
5. Karakiewicz P., Shariat S., Palapattu G. et al. Precystectomy Nomogram for Prediction of Advanced Bladder Cancer Stage. *Eur Urol* 2006;50(6):1254–62.
6. Shariat S., Margulis V., Lotan Y. et al. Nomograms for Bladder Cancer. *Eur Urol* 2008;54(1):41–53.
7. Bradley E., Tibshirani R.J. Monographs on statistics and applied probability: an introduction to the bootstrap. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 1993.
8. Harrell F.E. Jr. Regression Modeling Strategies With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York, NY, Springer Verlag, 2001.
9. Kattan M.W. Nomograms. Introduction. *Semin Urol Oncol* 2002;20:79–81.
10. Kattan M.W. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. *J Urol* 2003;170(6 Pt 2):6–9.
11. Steyerberg E.W., Bleeker S.E., Moll H.A. et al. Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples. *J Clin Epidemiol* 2003;56(5):441–7.
12. Tekes A., Kamel I., Imam K. et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. *Am J Roentgenol* 2005; 184(1):121–7.
13. Stenzl A., Cowan N.C., de Santis M. et al. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines. *Eur Urol* 2011;59(6):1009–18.
14. Nese N., Gupta R., Bui M.H. et al. Carcinoma in situ of the urinary bladder: review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(1):48–57.
15. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., 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 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3):466–5.
16. Shariat S.F., Palapattu G.S., Karakiewicz P.I. et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *Eur Urol* 2007; 51(1):152–60.
17. Fung C.Y., Shipley W.U., Young R.H. et al. Prognostic factors in invasive bladder carcinoma in a prospective trial of preoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1533–42.
18. Youssef R.F., Lotan Y. Predictors of outcome of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Scientific World Journal* 2011;11:369–81.
19. Shariat S.F., Zippe C., Ludecke G. et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005;173(5):1518–25.