DOI:10.16016/j.2097-0927.202501061

中高危非肌层浸润性膀胱癌卡介苗灌注治疗后复发的临床预测模型构建与验证

王海涛[1],罗伟铭[1],陈 剑[1],张 健[1],冉 强[1],徐 静[1],金俊豪[1],敖杨坤[1],王亚鹏[1],张俊英[2],谢秋波[3],兰卫华[1],刘秋礼[1] [1]陆军特色医学中心(第三军医大学大坪医院)泌尿外科,重庆;[2]重庆医药高等专科学校,重庆;[3]中国人民解放军中部战区总医院泌尿外科,湖北武汉

[**摘要**] **目的** 探讨卡介苗(Bacille Calmette-Guérin, BCG)灌注治疗在中高危非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer,NMIBC)患者电切术后疗效的影响因素,并构建BCG灌注治疗后复发的预测模型。**方法** 本研究采用回顾性队列研究的研究方法,研究对象为确诊为中高危NMIBC并经电切术后接受规律BCG灌注治疗的患者,训练集为2018年1月至2023年12月在陆军特色医学中心泌尿外科就诊的110例患者,外部验证集为2015年1月至2020年12月在中国人民解放军中部战区总医院泌尿外科就诊的52例患者。共纳入17项指标,采用单因素、多因素Cox回归分析BCG灌注治疗后复发的影响因素,并构建1、3和5年列线图预测模型。通过预后校准曲线、决策曲线分析和受试者操作特征曲线进行内部和外部验证,对模型的预测效能和临床实用性进行评价。**结果** 训练集人群中26例患者(23.64%)在随访期间出现复发,中位无复发生存期为32.00(18.00~50.50)个月。单因素Cox回归分析提示血小板计数、嗜酸性粒细胞与淋巴细胞比值(eosinophil to lymphocyte ratio,ELR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)、系统性炎症指数(systemic immune inflammation index,SII)、中性粒细胞与单核细胞之和与淋巴细胞比值(neutrophil-monocyte to lymphocyte ratio, NMLR)、病理分期T1期(pathological T1 stage,pT1)和血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板计数(hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet,HALP)的组合评分是BCG灌注治疗后复发的潜在影响因素。多因素Cox回归分析提示高HALP评分(*HR*=0.185,95%*CI*:0.046~0.736, *P*=0.017)是BCG灌注治疗后复发的独立保护性因素,高ELR(*HR*=3.599,95%*CI*:1.505~8.608, *P*=0.004)和pT1(*HR*=3.240,95%*CI*:1.191~8.818, *P*=0.021)是独立危险因素。基于此构建列线图预测模型,预后校准曲线显示模型在1、3和5年复发风险的预测曲线和理想曲线接近,决策曲线分析结果提示模型在较大的阈值概率内能获得净收益。在训练集的受试者操作特征曲线中模型预测1[曲线下面积(area under curve,AUC)为0.842]、3(AUC=0.847)和5年(AUC=0.887)的复发风险具有良好的效能,在验证集的受试者操作特征曲线中也观察到该结果。**结论** BCG灌注治疗前较高的HALP评分是肿瘤复发的保护因素,而高ELR和pT1是危险因素。本研究基于HALP评分、ELR和病理T分期构建的列线图预测模型可识别出BCG灌注治疗后高复发风险的人群。

[**关键词**] 非肌层浸润性膀胱癌;卡介苗;复发;预测模型

[**中图法分类号**] R730.7;R737.14;R979.5 [**文献标志码**] A

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(82172721,82372758)

[**通信作者**] 刘秋礼,E-mail:liuqiuli900827@163.com

2097-0927/Copyright © 2025,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:王海涛,罗伟铭,陈剑,等.中高危非肌层浸润性膀胱癌卡介苗灌注治疗后复发的临床预测模型构建与验证[J].陆军军医大学学报,2025,47(09):959-968.DOI:10.16016/j.2097-0927.202501061.

Citation:WANG H T,LUO W M,CHEN J,*et al*. Development and validation of clinical prediction model for post-treatment recurrence in high-risk non-muscle invasive bladder cancer after BCG intravesical instillation[J]. J Army Med Univ,2025,47(09):959-968. DOI:10.16016/j.2097-0927.202501061.

Development and validation of clinical prediction model for post-treatment recurrence in high-risk non-muscle invasive bladder cancer after BCG intravesical instillation

WANG Haitao[1], LUO Weiming[1], CHEN Jian[1], ZHANG Jian[1], RAN Qiang[1], XU Jing[1], JIN Junhao[1], AO Yangkun[1], WANG Yapeng[1], ZHANG Junying[2], XIE Qiubo[3], LAN Weihua[1], LIU Qiuli[1] [1]Department of Urology, Army Medical Center of PLA/Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing; [2]Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing; [3]Department of Urology, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei, China

[**Abstract**] Objective To investigate the factors influencing the efficacy of intravesical Bacille Calmette-Guérin (BCG) instillation after transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in patients with intermediate- and high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC), and to construct a prediction model for recurrence after BCG treatment. Methods A retrospective cohort study was conducted on the subjected patients diagnosed with intermediate- and high-risk NMIBC undergoing TURBT followed by standard BCG instillation. The 110 patients treated in Department of Urology of Army Medical Center of PLA from January 2018 to December 2023 were assigned into a training set, while the 52 patients treated at Department of Urology of General Hospital of Central Theater Command from January 2015 to December 2020 were into an external validation set. A total of 17 variables were included and analyzed. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to identify factors associated with recurrence after BCG instillation, and nomograms were plotted to predict 1-year, 3-year, and 5-year recurrence-free survival (RFS). Calibration curve, decision curve analysis (DCA), and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were conducted for internal and external validation to evaluate the predictive performance and clinical utility of the model. Results In the training set, 26 patients (23.64%) experienced recurrence during the follow-up period, with a median RFS of 32.00 (18.00~50.50) months. Univariate Cox regression analysis suggested that platelet count, eosinophil to lymphocyte ratio (ELR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), systemic immune inflammation (SII) index, and neutrophil-monocyte to lymphocyte ratio (NMLR), pathological T1 stage (pT1) tumor and hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score were potential factors influencing recurrence after BCG instillation. Multivariate Cox regression analysis identified high HALP score (*HR*=0.185, 95%*CI*: 0.046~0.736, *P*=0.017) as an independent protective factor, while high ELR (*HR*=3.599, 95%*CI*: 1.505~8.608, *P*=0.004) and pT1 stage (*HR*=3.240, 95%*CI*: 1.191~8.818, *P*=0.021) were independent risk factors for recurrence. Based on this, a nomogram prediction model was constructed. The calibration curves demonstrated good agreement between predicted and actual 1-, 3-, and 5-year recurrence risks. Decision curve analysis indicated clinical utility across a wide threshold probability range. In the training set, the model showed strong predictive performance for 1- (AUC=0.842), 3- (AUC=0.847), and 5-year (AUC=0.887) recurrence risks, which was further validated in the external cohort. Conclusion Higher HALP score prior to BCG instillation therapy is a protective factor against tumor recurrence, while higher ELR and pT1 stage are risk factors. Our nomogram prediction model based on HALP score, ELR and pathological T stage, can identify individuals at high risk of recurrence after BCG instillation therapy.

[**Key words**] non-muscle invasive bladder cancer; Bacille Calmette-Guérin vaccine; recurrence; prediction model

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82172721, 82372758). Corresponding author: LIU Qiuli, E-mail: liuqiuli900827@163.com

膀胱癌(bladder cancer,BCa)是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,尤其在男性群体中居肿瘤发病率第4位,死亡率第8位[1]。据报道,预计到2040年,每年新发BCa病例和死亡人数将分别达到991万人和397万人[2]。根据是否侵犯膀胱肌层,可将BCa分为非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer,NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(muscle invasive bladder cancer,MIBC)。在新发的膀胱肿瘤中,NMIBC约占

75%[3]。经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor,TURBT)是NMIBC的首选治疗方式,但术后的高复发率严重影响患者预后,如在TURBT后不继续接受治疗,约60%的患者将会出现复发,10%的患者会进展为MIBC[3]。在高危NMIBC患者中,其术后5年复发率为31%~78%,5年进展率为1%~45%[4]。根据欧洲泌尿外科协会指南的建议,中高危NMIBC患者术后强烈推荐规律行卡介苗(Bacille Calmette-Guérin, BCG)灌注治疗[5]。研究表明,BCG相较于丝裂霉素C等传统化疗药物有更好的疗效[6-8],总体复发风险可降低32%,进展风险降低4%[5]。然而,尽管BCG灌注治疗有着良好的疗效,但仍有20%~50%的患者最终会复发,10%患者甚至出现进展[9],而不得不接受全膀胱切除术;因而探讨影响BCG灌注治疗效果的因素对于指导BCG精准使用具有重要临床意义。

近年来,越来越多的研究表明,临床实验室指标中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板计数、血红蛋白和白蛋白等在预测癌症的进展和转移中起着重要作用[10-13]。此外,将这些指标组合形成的比值或评分,例如中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)[14-15]、单核细胞与淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte,MLR)[16]、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)[17]、嗜酸性粒细胞与淋巴细胞比值(eosinophil to lymphocyte ratio,ELR)[18]和系统性炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)[19],比单一指标更能有效预测患者预后。其中血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板(hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet,HALP)的组合评分被认为是预测肿瘤患者生存时间的重要因素,并且在上尿路上皮癌(upper tract urothelial carcinoma,UTUC)患者中得到了证实[20]。但HALP评分和ELR与中高危NMIBC患者的BCG灌注治疗后复发风险关系尚缺乏研究报道,这些新兴的血清学指标为肿瘤复发及进展风险的预测提供了新的方向。

中高危NMIBC患者对BCG灌注治疗展现出不同的响应性,本研究旨在探讨临床病理特征以及HALP评分和ELR等血清学指标对中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后复发的预测价值。通过构建BCG灌注治疗后复发的预测模型,为中高危NMIBC患者实现个体化精确灌注治疗和随访提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法,研究对象为确诊为中高危NMIBC并经电切术后接受规律BCG灌注治疗的患者。纳入标准:TURBT术后病理确诊为NMIBC,同时术后规律接受BCG灌注治疗。BCG规律灌注治疗是指按照指南推荐方案[21]完成灌注:术后第2周开始,诱导期每周1次,共6次;强化期每2周1次,共3次;维持期每月1次,共10次;纳入人群至少接受诱导期和强化期(共9次)BCG灌注。排除标准:①失访;②不符合《中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南》危险程度分组为中高危的NMIBC患者[21];③出现严重不良反应,暂停使用BCG灌注治疗;④随访时间<1年;⑤BCG治疗前临床信息缺失。

训练集为陆军特色医学中心泌尿外科队列,收集2018年1月至2023年12月符合纳排标准的110例患者。外部验证集为中国人民解放军中部战区总医院泌尿外科队列,收集2015年1月至2020年12月符合纳排标准的52例患者。该研究经陆军特色医学中心伦理委员会[医研伦审(2025)第17号]和中国人民解放军中部战区总医院伦理委员会{[2025]105-01}审批通过。

1.2 研究方法

1.2.1 观察终点与随访 本研究的观察终点为BCG灌注治疗后肿瘤复发。肿瘤复发的定义是经膀胱镜行肿瘤电切术,且病理检查结果证实肿瘤复发。无复发生存期(recurrence-free survival,RFS)是指从BCG灌注治疗开始至病理学证实肿瘤复发的这段时间。若通过膀胱镜检查、泌尿系彩超和CT等影像学检查以及尿脱落细胞学病理检查未发现肿瘤复发,则定义为肿瘤无复发。术后随访频率为每3个月复查膀胱镜或/和上述影像学及病理学检查,持续2年;2年后,复查频率调整为每6个月1次。

1.2.2 观察指标 收集患者临床基本信息(包括年龄、BMI、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压病史)、实验室检查结果、影像学检查结果、病理结果(肿瘤多灶性、肿瘤直径、2016年WHO分级和病理T分期)及术后BCG灌注信息。根据实验室检查结果计算ELR、NLR、PLR、SII、中性粒细胞与单核细胞之和与淋巴细胞比值(neutrophil-monocyte to lymphocyte ratio, NMLR)、HALP评分等。其中,SII=(血小板计数×中性粒细胞计数)/淋巴细胞计数[19];NMLR=(中性粒细胞计数+单核细胞计数)/淋巴细胞计数[22];HALP=(血红蛋白×白蛋白×淋巴细胞计数)/血小板计数[20]。

1.3 统计学分析

本研究采用SPSS 27.0.1和R语言4.4.1软件进行统计学分析。在变量处理方面,年龄和BMI分别以

65岁和25 kg/m^{2}为截断值分为2组;其他观察指标则通过受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)计算约登指数,确定最佳截断值后转化为二分类变量。在描述性统计中,根据患者是否复发分为2组,分别统计各组中不同观察指标水平(高/低)的患者数量及占比,描述形式为例(%)。对于不同分组的患者,采用χ^2检验和Mann-Whitney U检验进行比较。Kaplan-Meier曲线结合Log-rank检验用于评估各观察指标与RFS的关系。为排除变量间的共线性影响,采用方差膨胀因子(variance inflation factor,VIF)方法进行共线性诊断分析。利用R4.4.1语言中"survival"、"dplyr"和"plyr"包,对各观察指标进行单因素和多因素Cox回归分析,筛选出可能影响BCG灌注治疗后复发的独立因素。基于筛选出的独立影响因素,构建列线图预测模型,用于预测患者1、3和5年复发的可能性。在训练集和验证集中使用Bootstrap法重复抽样800次绘制预后校准曲线,结合ROC曲线结果,对模型的预测效能进行评价;决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)则用于评估模型的临床实用性。所有检验采用双侧检验,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集患者基本临床特征描述性统计

在110例训练集患者中,84例患者(76.36%)为男性,26例(23.64%)出现复发,总体中位RFS为32.00(18.00~50.50)个月,中位年龄为66.50(59.00~73.00)岁。50例(45.45%)有吸烟史,59例(53.64%)患者为多发肿瘤,31例(28.18%)肿瘤直径≥3 cm,96例(87.27%)术后病理为高级别尿路上皮癌,45例(40.91%)病理分期Ta期,65例(59.09%)病理分期T1期(pathological T1 stage,pT1),见表1。通过约登指数确定的血小板计数最佳截断值为226×10^9/L,曲线下面积(area under curve,AUC)为0.582;ELR最佳截断值为0.126(AUC=0.568);NLR最佳截断值为2.800(AUC=0.669);PLR最佳截断值为152.440(AUC=0.736);SII最佳截断值为479.400(AUC=0.688);NMLR最佳截断值为2.962(AUC=0.666);HALP评分最佳截断值为40.975(AUC=0.730)。复发组人群中观察到更高比例的高水平血小板计数、低HALP评分、高ELR、高NLR、高PLR、高SII和pT1(P<0.05,表1)。

表1 训练集中高危NMIBC患者按肿瘤复发分组的临床特征比较[例(%)]

指标	总数	临床结局		P
	(n=110)	复发(n=26)	无复发(n=84)	
年龄/岁				0.691
<65	46(41.82)	10(38.46)	36(42.86)	
≥65	64(58.18)	16(61.54)	48(57.14)	
BMI/(kg/m^2)				0.714
<25	71(64.55)	16(61.54)	55(65.48)	
≥25	39(35.45)	10(38.46)	29(34.52)	
性别				0.652
男性	84(76.36)	19(73.08)	65(77.38)	
女性	26(23.64)	7(26.92)	19(22.62)	
吸烟史				0.413
否	60(54.55)	16(61.54)	44(52.38)	
是	50(45.45)	10(38.46)	40(47.62)	
糖尿病史				0.313
否	88(80.00)	19(73.08)	69(82.14)	
是	22(20.00)	7(26.92)	15(17.86)	
高血压病史				0.939
否	84(76.36)	20(76.92)	64(76.19)	
是	26(23.64)	6(23.08)	20(23.81)	
血小板/(×10^9/L)				0.023
<226	75(68.18)	13(50.00)	62(73.81)	
≥226	35(31.82)	13(50.00)	22(26.19)	
HALP评分/分				<0.001
<40.975	58(52.73)	23(88.46)	35(41.67)	
≥40.975	52(47.27)	3(11.54)	49(58.33)	
ELR				0.016
<0.126	83(75.45)	15(57.69)	68(80.95)	
≥0.126	27(24.55)	11(42.31)	16(19.05)	
NLR				<0.001
<2.800	72(65.45)	10(38.46)	62(73.81)	
≥2.800	38(34.55)	16(61.54)	22(26.19)	
PLR				<0.001
<152.440	72(65.45)	9(34.62)	63(75.00)	
≥152.440	38(34.55)	17(65.38)	21(25.00)	
SII				0.003
<479.400	58(52.73)	7(26.92)	51(60.71)	
≥479.400	52(47.27)	19(73.08)	33(39.29)	
NMLR				0.176
<2.962	68(61.82)	19(73.08)	49(58.33)	
≥2.962	42(38.18)	7(26.92)	35(41.67)	
肿瘤多灶性				0.204
否	51(46.36)	9(34.62)	42(50.00)	
是	59(53.64)	17(65.38)	42(50.00)	
肿瘤直径/cm				0.404
<3	79(71.82)	17(65.38)	62(73.81)	
≥3	31(28.18)	9(34.62)	22(26.19)	
2016年WHO分级				0.378
低级别	14(12.73)	2(7.69)	12(14.29)	
高级别	96(87.27)	24(92.31)	72(85.71)	
病理T分期				0.010
Ta	45(40.91)	5(19.23)	40(47.62)	
T1	65(59.09)	21(80.77)	44(52.38)	

2.2　中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后复发的影响因素分析

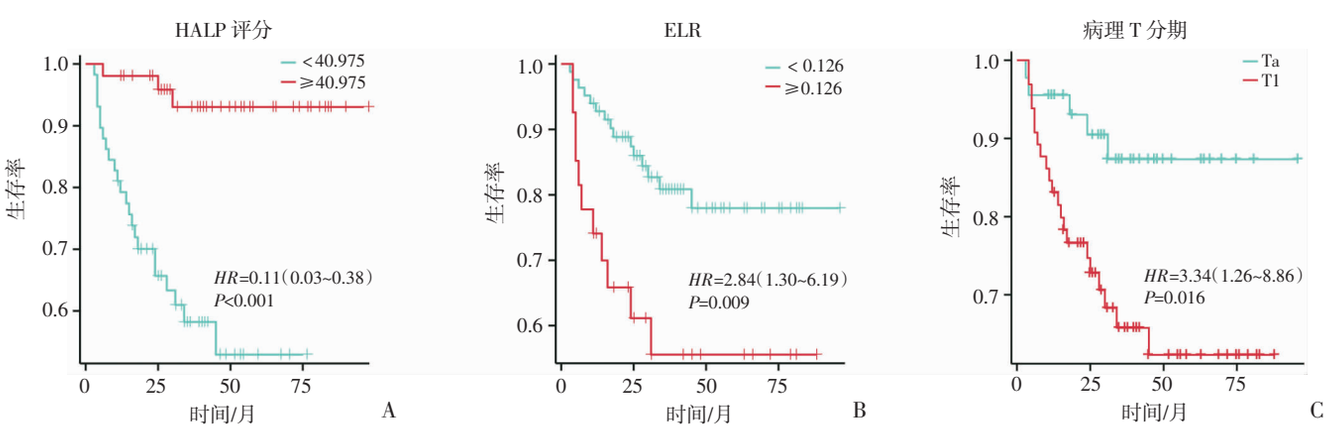
训练集中单因素Cox回归分析结果显示,高水平的血小板计数、高ELR、高NLR、高PLR、高SII、高NMLR和pT1与患者较短的RFS密切相关,高HALP评分与患者较长的RFS相关(P<0.05,表2)。为了判断这些因素之间是否存在共线性,采用VIF方法进行共线性诊断分析,结果发现SII的VIF为28.245,提示其与其他因素存在严重共线。在剔除SII后再次分析结果提示,所有因素VIF<5,提示这些因素的共线性问题不严重,对模型的影响较小,不会对参数估计的稳定性和准确性产生显著影响。将剩余因素纳入多因素Cox回归分析中,结果表明高水平ELR(HR=3.599,95%CI:1.505~8.608,P=0.004)和pT1(HR=3.240,95%CI:1.191~8.818,P=0.021)是RFS的独立危险因素,而高水平HALP评分(HR=0.185,95%CI:0.046~0.736,P=0.017)则是RFS的独立保护因素(表2)。Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验显示,高ELR(P=0.009,图1B)和pT1(P=0.016,图1C)与不良的RFS显著相关,高HALP评分(P<0.001,图1A)与较好的RFS相关。

2.3　基于HALP评分、ELR和病理T分期的中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后复发的预测模型构建

根据多因素Cox回归分析确定的独立预后因素,

表2　中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后肿瘤复发危险因素的单因素和多因素Cox回归分析

指标	单因素Cox回归分析			多因Cox回归分析		
	HR	95%*CI*	*P*	*HR*	95%*CI*	*P*
年龄(≥65岁)	1.310	0.593~2.891	0.504	–	–	–
BMI(≥25 kg/m^2)	1.198	0.543~2.641	0.654	–	–	–
性别(女性)	1.279	0.537~3.044	0.578	–	–	–
吸烟史(是)	0.733	0.332~1.615	0.441	–	–	–
糖尿病史(是)	1.431	0.601~3.405	0.418	–	–	–
高血压病史(是)	0.957	0.384~2.384	0.925	–	–	–
血小板(≥226×10^9/L)	2.168	1.005~4.678	0.049	1.497	0.612~3.659	0.377
ELR(≥0.126)	2.975	1.363~6.493	0.006	3.599	1.505~8.608	0.004
NLR(≥2.800)	3.501	1.587~7.722	0.002	0.498	0.061~4.033	0.513
PLR(≥152.440)	4.069	1.811~9.141	<0.001	1.422	0.537~3.764	0.478
SII(≥479.400)	3.340	1.403~7.949	0.006	–	–	–
NMLR(≥2.962)	3.676	1.636~8.259	0.002	3.286	0.366~29.593	0.288
HALP评分(≥40.975)	0.118	0.035~0.394	<0.001	0.185	0.046~0.736	0.017
肿瘤多灶性(是)	1.815	0.809~4.073	0.148	–	–	–
肿瘤直径(≥3 cm)	1.321	0.589~2.964	0.500	–	–	–
2016年WHO分级(高级别)	1.855	0.438~7.851	0.401	–	–	–
病理T分期(T1)	3.151	1.187~8.366	0.021	3.240	1.191~8.818	0.021



A:HALP评分生存曲线;B:ELR生存曲线;C:病理T分期生存曲线

图1　中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后复发风险因素的Kaplan-Meier曲线

将HALP评分、ELR和病理T分期(Ta或T1)纳入列线图模型,预测患者1年、3年和5年的肿瘤无复发概率,见图2。模型一致性指数为0.804(0.769~0.839)。

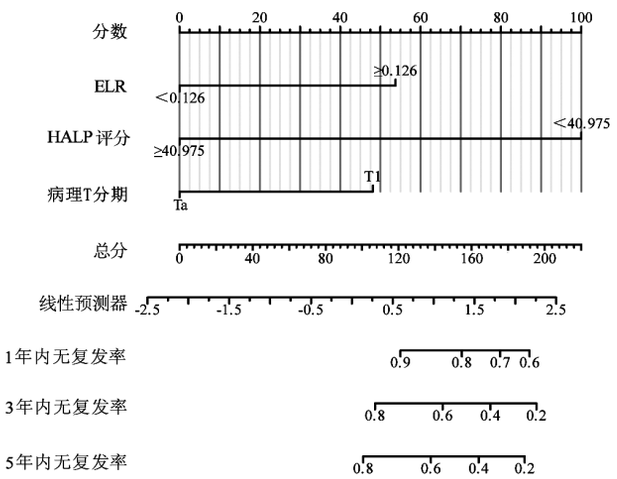


图2 中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后复发的列线图预测模型

2.4 预测模型的内部和外部验证

为验证上述模型的实用性和可靠性。采用Bootstrap法进行模型内部验证,重复抽样800次,预后校准曲线显示模型在1、3和5年复发风险的预测曲线和理想曲线接近,有良好的一致性,提示该列线图模拟优度良好,见图3A。时间依赖ROC曲线也证实该结果,模型在预测1(AUC=0.842)、3(AUC=0.847)和5年(AUC=0.887)的复发风险均具有良好的效能,见图3B。用DCA曲线评价模型的临床实用性,结果显示当列线图模型预测BCG灌注治疗后复发风险的阈值概率为5%~45%时,预测复发风险的净获益高,说明该预测模型临床实用性较好,见图3C。

为进一步评估模型的泛化能力和临床实用性,收集了中国人民解放军中部战区总医院泌尿外科队列,共52例符合纳排标准患者。该外部验证队列共13例(25.00%)发生复发,48例(92.31%)患者为男性,中位RFS为34.50(17.50~59.50)个月,中位年龄63.00(55.75~75.00)岁。高ELR(≥0.126)患者15例(28.85%),低HALP评分(<40.975)患者10例(19.23%),pT1患者7例(13.46%)。验证集样本量较少,因而同样使用Bootstrap法进行重复抽样800次,结果显示模型在1、3和5年复发风险的预测曲线和理想曲线接近,有较好的一致性,见图4A。ROC曲线结果提示,模型在1(AUC=0.869)、3(AUC=0.927)和5年(AUC=0.859)预测复发风险的效能良好,见图4B。DCA曲线结果显示验证集人群在该预测模型中能获得较高的净获益,见图4C,说明该预测模型临床实用性良好。

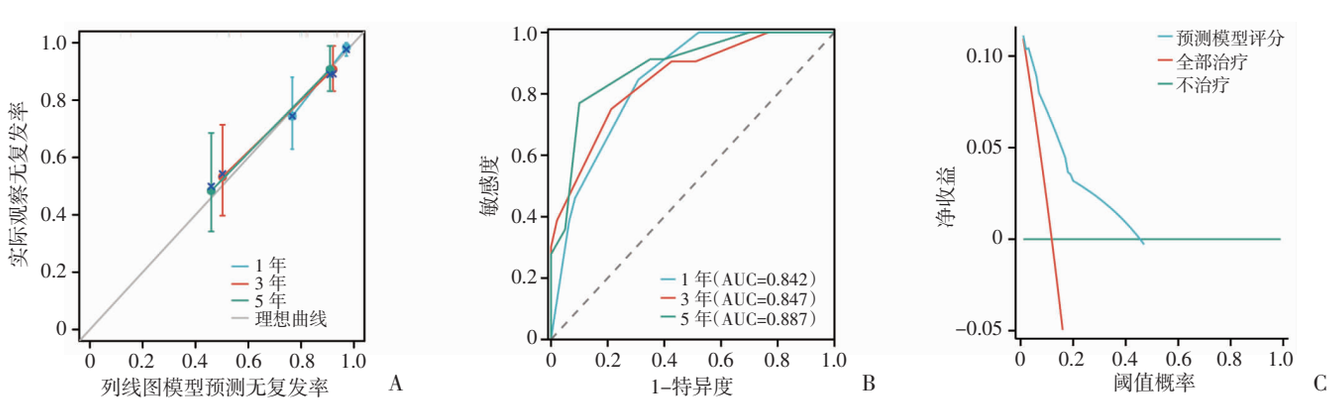
3 讨论

BCG灌注治疗是中高危NMIBC患者电切术后标准治疗方案,尽管其能显著降低肿瘤复发率,但仍有20%~50%的患者在BCG灌注后出现复发,且复发患者可能面临全膀胱切除的风险。因而,识别对BCG治疗响应性差或响应时间短的高风险人群,对于指导患者的治疗方案选择和随访方案制定具有重要意义。

本研究发现,高ELR、pT1和低HALP评分是BCG灌注后复发的高危因素。基于这3个指标构建的预测模型,其一致性指数为0.804,且经内部和外部验证均显示模型具有良好的预测效能。本研究结果提示,在中高危NMIBC患者中,灌注前存在高ELR、pT1和低HALP评分的患者更容易在BCG灌注后复发。

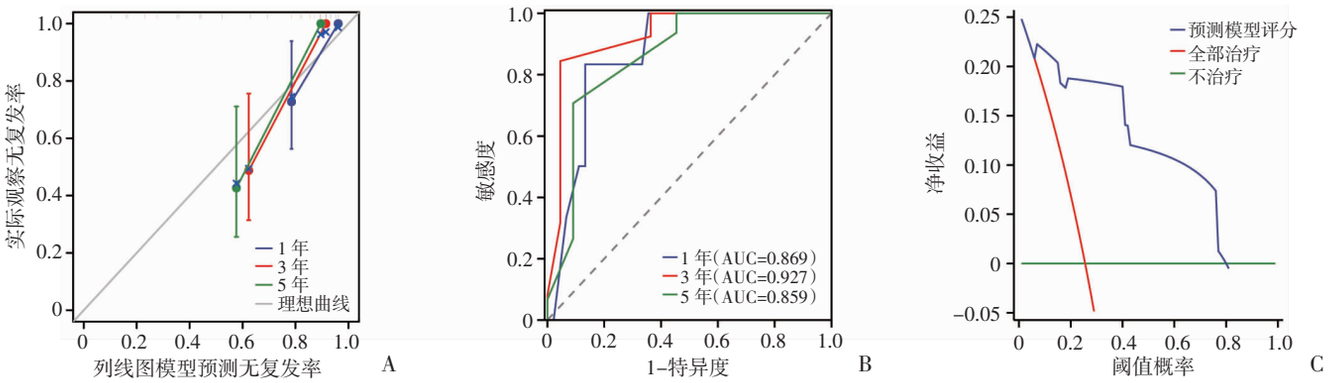
3.1 本研究模型在预测国内人群BCG治疗响应性具有优势

既往有研究报道了BCG治疗响应性的预测模型。



A:预后校准曲线;B:ROC曲线;C:DCA曲线

图3 中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后复发预测模型的内部验证



A:预后校准曲线;B:ROC曲线;C:DCA曲线

图4 中高危NMIBC患者BCG灌注治疗后复发预测模型的外部验证

例如,西班牙泌尿外科俱乐部(Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico,CUETO)基于4项临床试验构建了CUETO风险评估模型,该模型纳入性别、年龄、肿瘤发生频率、肿瘤数目、合并CIS、肿瘤分级等因素,能够较好地预测BCG灌注治疗的响应性[23]。研究指出,病理T分期(Ta/T1)是重要的独立预后因素,且该模型预测复发和进展风险的能力优于欧洲癌症治疗研究组(European Oganization for Research and Treatment of Cancer ,EORTC)风险评估模型。然而,这4项临床研究中人群接受的BCG灌注方案各不相同,且并非目前指南推荐的方案,这限制了该模型的应用性和预测准确性。此外,ADAMKIEWICZ等[24]在一项125例人群的研究中,纳入NLR、血小板、PLR和淋巴细胞与单核细胞比率(lymphocyte to monocyte, LMR)等因素,发现LMR是进展的独立预后指标。TRÉPANIER等[25]则纳入NLR和循环嗜碱性粒细胞计数等因素,发现嗜碱性粒细胞计数是BCG治疗后复发和进展的独立预测因子。然而,这些模型研究基于国外人群,而既往研究发现中国人群膀胱癌的分子特征与国外存在差异。ZHANG等[26]分析了505名来自亚洲、黑人、白人人群的膀胱癌患者的基因组结构,发现*APOBEC*基因突变频率在白人和黑人人群中显著高于亚洲人群;*TP53*和*ATM*克隆突变的发生率以及相关的染色体体细胞数变异负担在白人和黑人人群中也显著高于亚洲人群。因此,国外报道的预测模型可能不适用于我国人群。在本研究中,训练集和验证集人群均基于我国真实世界人群,采用易于获取的临床血清学指标和病理信息构建了可视化的列线图模型,用于预测个体对BCG治疗的响应性,为实现个体化精确随访和治疗提供了重要参考。同时,通过内部和外部验证均证实了该模型的实用性和可靠性。

3.2 HALP评分在预测BCG治疗响应性中的作用

既往研究显示,高HALP评分与多种肿瘤患者的良好预后相关,包括UTUC[20]、胃癌[27]、胰腺癌[28]和肾癌[29]等。然而,HALP评分与BCG治疗响应性的关系尚不明确。本研究发现,高HALP评分患者对BCG治疗的响应性更好。HALP评分是一种综合反映患者营养和全身炎症状况的指标。其中,血红蛋白、白蛋白和淋巴细胞计数越高,血小板计数越低,HALP评分则越高。研究表明,低血红蛋白水平与癌症患者治疗响应性差、肿瘤进展和不良生存结果相关[30-31]。血清白蛋白在肝脏合成,受全身炎症和应激因素影响,是反映机体炎症和营养状况的重要指标,低白蛋白水平可预测UTUC患者的不良预后[32]。此外,淋巴细胞和血小板是肿瘤微环境中的关键因素。淋巴细胞通过抑制肿瘤细胞生长,在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用[33],其减少是影响癌症患者总生存期和RFS的独立预后因素,与免疫治疗响应性差相关[34];血小板则通过释放促进肿瘤生长、侵袭和血管生成的因子参与肿瘤微环境的调节,并可与肿瘤细胞结合形成肿瘤血栓,帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的识别和杀伤[35]。综上所述,HALP评分中各项血清学指标与肿瘤进展和治疗响应性密切相关,因此高HALP评分预测BCG治疗的良好响应性具有理论基础。

3.3 ELR在预测BCG治疗响应性中的作用

ELR的高水平通常与肿瘤的不良预后相关,但其与中高危NMIBC患者BCG治疗响应性关系尚缺乏明确报道。本研究发现,高ELR是BCG灌注治疗响应性差的独立预后因素。嗜酸性粒细胞是免疫反应和过敏反应中的关键免疫细胞,参与杀伤外来细菌和寄生

虫。研究表明,BCG与嗜酸性粒细胞密切相关:一方面,BCG感染可诱导嗜酸性粒细胞聚集[36];另一方面,嗜酸性粒细胞通过释放过氧化物酶介导对BCG的杀伤和裂解[37]。在一些慢性炎症性疾病中,DINY等[38]和CALDWELL等[39]发现,外周血中嗜酸性粒细胞水平可以反应组织中嗜酸性粒细胞的浸润水平。此外,TEMIZ等[40]的研究报道,在BCG灌注治疗前,外周血中嗜酸性粒细胞计数和百分比在复发患者中显著升高,并提出血液中嗜酸性粒细胞增多可以提示其组织浸润水平上升。本研究进一步证实,高ELR与BCG灌注治疗后复发密切相关。BCG治疗膀胱癌的机制主要是通过直接杀伤肿瘤细胞或诱导非特异性免疫反应,激活辅助性T细胞1型(T helper 1 cells, Th1)介导的免疫应答[41]。然而,嗜酸性粒细胞在膀胱组织中介导的BCG杀伤和裂解过程可能会阻断抗原呈递细胞对BCG的吞噬,抑制Th1免疫环境的形成,从而导致BCG治疗失败[40]。因而,未来针对嗜酸性粒细胞的靶向治疗有望增敏BCG治疗响应性。

本研究存在以下局限性:①本研究为回顾性队列研究,其结论尚需前瞻性研究及更多临床数据加以验证;②目前对于HALP评分、ELR等营养学和炎症指标的最佳截断值尚未达成共识,仍需通过多中心、大样本研究探索其最佳阈值。

综上所述,本研究发现BCG灌注治疗前较高的HALP评分是RFS的保护因素,而高ELR和pT1是危险因素。基于这些指标建立的列线图预测模型,可有效识别BCG治疗响应性差的高风险人群,为中高危NMIBC患者的个体化精确灌注治疗和随访提供理论依据。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.

[2] ZHANG Y T, RUMGAY H, LI M M, *et al*. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040 [J]. J Glob Health, 2023, 13: 04109. DOI: 10.7189/jogh.13.04109.

[3] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, *et al*. Bladder cancer [J]. JAMA, 2020, 324(19): 1980. DOI: 10.1001/jama.2020.17598.

[4] VAN RHIJN B W G, BURGER M, LOTAN Y, *et al*. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy[J]. Eur Urol, 2009, 56(3): 430-442. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.028.

[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]. Eur Urol, 2022, 81(1): 75-94. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.

[6] SANLI O, DOBRUCH J, KNOWLES M A, *et al*. Bladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17022. DOI: 10.1038/nrdp.2017.22.

[7] GARG H, NAYAK B, SINGH P. Re: Tom J.H. Arends, Ofer Nativ, Massimo Maffezzini, et al. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guerin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol 2016; 69: 1046-52 [J]. Eur Urol, 2019, 75(2): e25. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.046.

[8] BÖHLE A, BOCK P R. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression [J]. Urology, 2004, 63(4): 682-686; discussion 686-687. DOI: 10.1016/j.urology.2003.11.049.

[9] SYLVESTER R J, VAN DER MEIJDEN A P M, 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[J]. Eur Urol, 2006, 49(3): 466-465; discussion 475-477. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.

[10] LAVERGNE M, JANUS-BELL E, SCHAFF M, *et al*. Platelet integrins in tumor metastasis: do they represent a therapeutic target?[J]. Cancers, 2017, 9(10): 133. DOI: 10.3390/cancers9100133.

[11] MOSES K, BRANDAU S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells[J]. Semin Immunol, 2016, 28(2): 187-196. DOI: 10.1016/j.smim.2016.03.018.

[12] LAMBERT J W, INGHAM M, GIBBS B B, *et al*. Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer[J]. Urology, 2013, 81(3): 587-592. DOI: 10.1016/j.urology.2012.10.055.

[13] JO J K, JEONG S J, HONG S K, *et al*. The impact of preoperative anemia on oncologic outcome in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of

the bladder[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(4): 489-494. DOI: 10.1007/s11255-016-1219-x.

[14] LI D X, WANG X M, FENG D C, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) during induction is a better predictor than preoperative NLR in non-muscle-invasive bladder cancer receiving Bacillus Calmette-Guérin [J]. Asian J Surg, 2023, 46(3): 1348-1351. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.08.108.

[15] CHAKRA M A, LASSILA R, EL BEAYNI N, *et al*. Prognostic role of the neutrophil/lymphocyte ratio in high-risk BCG-naïve non-muscle-invasive bladder cancer treated with intravesical gemcitabine/docetaxel[J]. BJU Int, 2025, 135(1): 125-132. DOI: 10.1111/bju.16486.

[16] LI D X, WANG X M, FENG D C, *et al*. Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) during induction is a better predictor than preoperative LMR in patients receiving intravesical Bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 937638. DOI: 10.3389/fonc.2022.937638.

[17] WU R C, LI D X, ZHANG F C, *et al*. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in non-muscle invasive bladder cancer patients: intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment after transurethral resection of bladder tumor[J]. Front Surg, 2022, 9: 907485. DOI: 10.3389/fsurg. 2022. 907485.

[18] ZENG C, JI J, HUANG Y S, *et al*. A novel scoring system to predict acute radiation enteritis recovery in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a southwest China cohort study[J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 5907-5919. DOI: 10.2147/ijgm.s485087.

[19] WANG Z X, CHEN Y T, LIU J M, *et al*. Systemic immune-inflammation index holds high prognostic value in patients undergoing Bacillus Calmette-Guerin-immunotherapy for bladder cancer[J]. Asian J Surg, 2022, 45(2): 744-745. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.11.027.

[20] GAO X M, LIN B W, LIN Q, *et al*. A HALP score-based prediction model for survival of patients with the upper tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2022, 22(2): 280-290. DOI: 10.17305/bjbms.2021.6543.

[21] 黄健, 张旭. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南: 2022版[M]. 北京: 科学出版社, 2022: 39-59.
HUANG J, ZHANG X. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of urological and andrological diseases: 2022 Edition[M]. Beijing: Science Press, 2022: 39-59.

[22] LI Y E, GE S B, LIU J, *et al*. Peripheral blood NMLR can predict 5-year all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2025, 20: 95-105. DOI: 10.2147/COPD.S488877.

[23] FERNANDEZ-GOMEZ J, MADERO R, SOLSONA E, *et al*. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with Bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model[J]. J Urol, 2009, 182(5): 2195-2203. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.016.

[24] ADAMKIEWICZ M, BRYNIARSKI P, KOWALIK M, *et al*. Lymphocyte-to-monocyte ratio is the independent prognostic marker of progression in patients undergoing BCG-immunotherapy for bladder cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 655000. DOI: 10.3389/fonc.2021.655000.

[25] TRÉPANIER G, NYKOPP T, ROSEBUSH-MERCIER R, *et al*. Circulating basophils as a prognostic marker for response to Bacillus Calmette-Guérin [J]. Clin Genitourin Cancer, 2024, 22(2): 354-359.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.12.004.

[26] ZHANG B F, JIA P L, WANG J Y, *et al*. Integrated analysis of racial disparities in genomic architecture identifies a trans-ancestry prognostic subtype in bladder cancer [J]. Mol Oncol, 2023, 17(4): 564-581. DOI: 10.1002/1878-0261.13360.

[27] ZHAO Z, YIN X N, WANG J, *et al*. Prognostic significance of hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet in gastrointestinal stromal tumors: a propensity matched retrospective cohort study[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(27): 3476-3487. DOI: 10.3748/wjg.v28.i27.3476.

[28] XU S S, LI S, XU H X, *et al*. Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts postoperative survival in pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(8): 828-838. DOI: 10.3748/wjg.v26.i8.828.

[29] PENG D, ZHANG C J, TANG Q, *et al*. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin and albumin levels and lymphocyte and platelet counts (HALP) in patients with renal cell carcinoma after nephrectomy [J]. BMC Urol, 2018, 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12894-018-0333-8.

[30] RINK M, SHARIFI N, FRITSCHE H M, *et al*. Impact of preoperative anemia on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy [J]. J Urol, 2014, 191(2): 316-322. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.010.

[31] TAN P, XIE N, LIAO H T, *et al*. Prognostic impact of preoperative anemia on upper tract urothelial carcinoma[J]. Medicine, 2018, 97(37): e12300. DOI: 10.1097/md.0000000000012300.

[32] HUANG J W, WANG Y Q, YUAN Y C, *et al*. Preoperative serum pre-albumin as an independent prognostic indicator in patients with localized upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy[J]. Oncotarget, 2017, 8(22): 36772-36779. DOI: 10.18632/oncotarget.13694.

[33] LOHINAI Z, BONANNO L, AKSARIN A, *et al*. Neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in early stage resected small-cell lung cancer[J]. PeerJ, 2019, 7: e7232. DOI: 10.7717/peerj.7232.

[34] BRYANT A K, SANKAR K, STROHBEHN G W, *et al*. Prognostic and predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio with adjuvant immunotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2022, 163: 35-41. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.11.021.

[35] CONTURSI A, GRANDE R, DOVIZIO M, *et al*. Platelets in cancer development and diagnosis[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(6): 1517-1527. DOI: 10.1042/BST20180159.

[36] DRISS V, LEGRAND F, HERMANN E, *et al*. TLR2-dependent eosinophil interactions with mycobacteria: role of alpha-defensins[J]. Blood, 2009, 113(14): 3235-3244. DOI: 10.1182/blood-2008-07-166595.

[37] BORELLI V, VITA F, SHANKAR S, *et al*. Human eosinophil peroxidase induces surface alteration, killing, and lysis of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Infect Immun, 2003, 71(2): 605-613. DOI: 10.1128/IAI.71.2.605-613.2003.

[38] DINY N L, ROSE N R, ČIHÁKOVÁ D. Eosinophils in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2017, 8: 484. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00484.

[39] CALDWELL J M, COLLINS M H, STUCKE E M, *et al*. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 134(5): 1114-1124. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.026.

[40] TEMIZ M Z, COLAKEROL A, ULUS I, *et al*. Prediction of non-muscle-invasive bladder cancer recurrence during intravesical BCG immunotherapy by use of peripheral blood eosinophil count and percentage: a preliminary report[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(1): 245-252. DOI: 10.1007/s00262-020-02673-x.

[41] REDELMAN-SIDI G, GLICKMAN M S, BOCHNER B H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer: a current perspective[J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(3): 153-162. DOI: 10.1038/nrurol.2014.15.

(**收稿**:2025-01-22;**修回**:2025-04-03)

(编辑　张艺霖)