

STRESZCZENIE (PO POLSKU)

Wprowadzenie:

Według danych GLOBOCAN rak pęcherza moczowego (BC) jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu moczowego. Pozostaje on siódmym co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn i siedemnastym u kobiet na świecie. Około 75% nowo zdiagnozowanych przypadków raka pęcherza moczowego ma postać raka nienaciekającego mięśniówki (NMIBC), która charakteryzuje się wysokim odsetkiem nawrotów i progresji, pomimo leczenia miejscowego, ale także wiąże się z 10%-20% ryzykiem progresji do stadium naciekającego mięśniówkę (MIBC). MIBC wymaga radykalnego leczenia, a jego 5-letnie przeżycie waha się od 63% do zaledwie 15%. Dlatego przewidywanie nawrotów i progresji z NMIBC do MIBC pozostaje stałym tematem badań. W tym celu w aktualnych wytycznych EAU nadal zaleca się stosowanie przestarzałych narzędzi prognostycznych EORTC i CUETO.

Cele badania:

Po pierwsze, celem pracy była ocena liczby lat życia utraconych przez mieszkańców Polski z powodu BC, określenie trendów umieralności oraz obliczenie tempa zmian, jakie zaszły w ciągu pierwszych piętnastu lat XXI wieku.

Po drugie, celem pracy była walidacja i podsumowanie aktualnych dowodów na wiarygodność stratyfikacji ryzyka (użycia narzędzi prognostycznych) EORTC, CUETO i EAU w przewidywaniu nawrotów, progresji i zgonu chorych z NMIBC.

Wreszcie, celem pracy było także połączenie skal stratyfikacji ryzyka EORTC i CUETO dla NMIBC przy użyciu najnowocześniejszych głębokich sieci neuronowych połączonych z modelowaniem Coxa.

Material i metody:

W pierwszej kolejności, wykorzystując bazę 44 283 aktów zgonów mieszkańców Polski zmarłych z powodu raka pęcherza moczowego w latach 2000-2014, oszacowałem liczbę utraconych lat życia, wykorzystując wskaźniki SEYLL: SEYLLp (Standard Expected Years of Life Lost per living person) oraz SEYLLd (Standard Expected Years of Life Lost per death).

W kolejnym kroku przeprowadziłem retrospektywną analizę kohortową nowozdiagnozowanych chorych z NMIBC leczonych metodą przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT), którzy leczeni byli w Oddziale Urologii Szpitala MSWiA w

Łodzi na przestrzeni dziesięciu lat od stycznia 2005 do grudnia 2015 roku. Pacjenci ci byli następnie obserwowani do sierpnia 2017 roku pod kątem nawrotu choroby, progresji lub zgonu. Zgodność z grupami stratyfikacji ryzyka EORTC, CUETO i EAU oceniano za pomocą indeksu c Harrella. Opracowano wielostanowy model Coxa-Markova opisujący wpływ poszczególnych czynników ryzyka na przejścia między stanami wolnymi od zdarzeń, do stanu po pierwszym nawrocie, po progresji i zgonie.

Wreszcie, na podstawie danych z uzyskanych w toku międzynarodowej współpracy grupy (treningowej) składającej się z 3570 chorych z poprzedniej wielośrodkowej analizy retrospektywnej, opracowałem nowe narzędzie predykcyjne do szacowania przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) i progresji (PFS). Modele zostały stworzone przy użyciu nowoczesnych głębokich sieci neuronowych połączonych z modelowaniem Coxa i z naszym autorskim przeszukiwaniem siatki hiperparametrów (optymalizacją hiperparametrów). Modele zostały poddane zewnętrznej walidacji na grupie nowo zdiagnozowanych chorych na NMIBC leczonych w Łodzi i opublikowane jako aplikacja online.

Wyniki:

Wskaźnik SEYLLp (na 100 000 populacji) z powodu raka pęcherza moczowego w Polsce wzrósł z 202,9 w 2000 roku do 243,4 w 2014 roku ($APC = 1,3\%$, $p < 0,05$) u mężczyzn oraz z 40,4 w 2000 roku do 60,1 w 2014 roku ($APC = 2,7\%$, $p < 0,05$) u kobiet. Każdy mężczyzna, który zmarł w roku 2000 w Polsce z powodu raka pęcherza, stracił średnio 18,8 lat życia (SEYLLd), podczas gdy w roku 2014 współczynnik ten spadł do 17 lat. Podobnie liczba utraconych lat życia na jedną kobietę spadła w Polsce z 16,2 lat w roku 2000 do 15,7 lat w roku 2014. Przy czym liczba utraconych lat życia wciąż jest znacząco wyższa niż np. w USA.

W naszej grupie chorych roczne i pięcioletnie wartości konkordancji (indeks c Harrella, c-index) wahały się od 0,55 do 0,66 dla nawrotu i od 0,72 do 0,82 dla progresji. Średnica (HR: 1,91; 95% CI: 1,39-2,61) i rozległość guza (HR: 1,21; 95% CI: 1,01-1,46 dla nawrotu; HR: 3,1; 95% CI: 1,40-6,87 dla progresji) okazały się istotnymi czynnikami prognostycznymi. Model EORTC (ogólny indeks c = 0,64; 95% CI: 0,61-0,68) był lepszy od modeli EAU ($p = 0,035$; c = 0,62; 95% CI: 0,59-0,66) i CUETO ($p < 0,001$; c = 0,53; 95% CI: 0,50-0,56) w przewidywaniu nawrotu. Model EORTC (c = 0,82; 95% CI: 0,77-0,86) również okazał się lepszy niż CUETO ($p = .008$; c = 0,73; 95% CI: 0,66-0,81), ale nie stwierdzono wystarczających dowodów, które ukazałyby jego wyższość nad grupami ryzyka EAU ($p = 0,572$; c = 0,81; 95% CI: 0,77-0,84) w przewidywaniu progresji. EORTC i CUETO dawały podobne prognozy progresji u leczonych BCG pacjentów wysokiego ryzyka z EAU ($p = 0,48$).

Nasze nowe narzędzie predykcyjne oparte o głębokie sieci neuronowe uzyskało c-indeks 0,650 (95% CI: 0,649-0,650) dla RFS i 0,878 (95% CI: 0,873-0,874) dla PFS w grupie treningowej. Indeks c wynosił 0,651 (95% CI: 0,648-0,654) dla RFS i 0,881 (95% CI: 0,878-0,885) dla PFS w niezależnej grupie walidacyjnej, co sugerowałoby brak przeuczenia modelu. Po włączeniu pacjentów leczonych mitomycyną C, indeks c dla modeli RFS wynosił 0,6415 (95% CI: 0,6412-0,6417) dla grupy treningowej i 0,660 (95% CI: 0,657-0,664) dla grupy walidacyjnej. Modele dla PFS uzyskały wskaźnik c równy 0,885 (95% CI: 0,885-0,885) dla zbioru treningowego i 0,876 (95% CI: 0,873-0,880) dla zbioru walidacyjnego.

Wnioski:

Mimo wydłużenia życia chorych, na co wskazuje współczynnik SEYLLd, polscy pacjenci nadal tracą zbyt wiele lat życia z powodu BC niż identyczni pacjenci leczeni w Stanach Zjednoczonych.

Narzędzie EORTC zapewniło najlepszą predykcję nawrotu i progresji dla mieszanej populacji chorych leczonych z użyciem lub bez BCG oraz bez natychmiastowej chemioterapii pooperacyjnej. Jednakże zdolności predykcyjne tych narzędzi (EORTC, CUETO i EAU) były umiarkowane.

Nasze oparte na głębokim uczeniu narzędzie do przewidywania RFS i PFS w NMIBC przewyższa standardowe narzędzia do stratyfikacji ryzyka i nie wykazuje oznak nadmiernego dopasowania. Aplikacja jest dostępna na stronie <https://biostat.umed.pl/deepNMIBC/>

SUMMARY (IN ENGLISH)

Introduction:

According to GLOBOCAN, bladder cancer (BC) is the most common urinary tract malignancy. It remains the seventh most common cancer in men and the seventeenth in women worldwide. Around 75% of newly diagnosed bladder cancer cases show non-muscle-invasive (NMIBC) form, which is characterized by a high rate of recurrence and progression, despite local treatment, but – more importantly – is associated with a 10%-20% lifetime risk of progression to the muscle-invasive stage (MIBC). MIBC requires radical treatment, and its 5-year survival rate ranges from 63% to as low as 15%. Thus, the prediction of recurrence and progression from NMIBC to MIBC remains a perennial topic of research. For this purpose, current EAU guidelines still recommend the usage of outdated EORTC and CUETO prediction tools.

Aims of research:

Firstly, this study aimed to evaluate the number of years of life lost in inhabitants of Poland due to BC, identify trends of the mortality and calculate the pace of change that has happened over the first fifteen years of the 21st century.

Secondly, this study aimed to validate and summarize current evidence about the reliability of EORTC, CUETO, and EAU risk stratification in the prediction of recurrence, progression, and death of patients with initially NMIBC.

Finally, this study aimed to merge the EORTC and CUETO risk stratification scales for primary NMIBC using state-of-the-art Cox proportional-hazards (CPH) deep neural networks.

Material and methods:

First, using database of 44,283 death certificates of Polish inhabitants who died due to bladder cancer in the period 2000-2014, I have estimated the number of years of life lost using the SEYLL indices: SEYLLp (Standard Expected Years of Life Lost per living person) and SEYLLd (Standard Expected Years of Life Lost per death).

In the next step, I have conducted a retrospective cohort analysis of newly diagnosed NMIBC patients treated with transurethral resection of the bladder tumor (TURBT), who were admitted to the Department of Urology of The Hospital Ministry of the Interior and Administration in Lodz over ten years from January 2005 to December 2015. Those patients

were later followed until August 2017 in terms of disease recurrence, progression, or death. The concordance with EORTC, CUETO, and EAU risk stratification groups was estimated using Harrell's c-index. Multistate Cox-Markov model was developed to describe the influence of specific risk factors on transitions between event-free, after the first recurrence, after progression states, and death, as well as to elude the difference between the risk of death after recurrence or progression and the death from other or unknown cause.

Lastly, based on data from the training group consisted of 3570 patients from the previous multicenter retrospective analysis, I have developed a new predictive tool for estimation of recurrence- (RFS) and progression-free survival (PFS). Models were created using modern Cox proportional-hazards deep neural networks with our proprietary grid search of hyperparameters. The models were externally validated using our group of newly diagnosed NMIBC treated in Lodz and published as online application.

Results:

The SEYLLp index (per 100,000 population) due to bladder cancer in Poland increased from 202.9 in 2000 to 243.4 in 2014 (APC = 1.3%, $p < 0.05$) in men, and from 40.4 in 2000 to 60.1 in 2014 (APC = 2.7%, $p < 0.05$) in women. Each man who died from bladder cancer in Poland in 2000 lost an average of 18.8 years of life (SEYLLd), while in 2014 the rate dropped to 17 years. Similarly, the number of life years lost per woman in Poland dropped from 16.2 years in 2000 to 15.7 years in 2014, with the number of life years lost still significantly higher than in the U.S., for example.

In our groups of patients one-year and five-year c-indices ranged from 0.55 to 0.66 for recurrence and from 0.72 to 0.82 for progression. Diameter (HR: 1.91; 95% CI: 1.39-2.61) and tumor extent (HR: 1.21; 95% CI: 1.01-1.46 for recurrence; HR: 3.1; 95% CI: 1.40-6.87 for progression) were shown to be significant predictors in multistate analysis. The EORTC model (overall c-index $c = 0.64$; 95% CI: 0.61-0.68) was superior to the EAU ($p = 0.035$; $c = 0.62$; 95% CI: 0.59-0.66) and CUETO ($p < .001$; $c = 0.53$; 95% CI: 0.50-0.56) models in predicting recurrence. The EORTC model ($c = 0.82$; 95% CI: 0.77-0.86) also performed better than CUETO ($p = 0.008$; $c = 0.73$; 95% CI: 0.66-0.81) but there was no sufficient evidence that it performed better than EAU ($p = 0.572$; $c = 0.81$; 95% CI: 0.77-0.84) for predicting progression. EORTC and CUETO gave similar predictions for progression in BCG-treated EAU high-risk patients ($p = 0.48$).

Our new deep-learning-based prediction tool achieved a c-index of 0.650 (95% CI: 0.649–0.650) for RFS and 0.878 (95% CI: 0.873–0.874) for PFS in the training group. The c-index was 0.651 (95% CI: 0.648–0.654) for RFS and 0.881 (95% CI: 0.878–0.885) for PFS in the validation group. After inclusion of patients treated with mitomycin C, the c-index for RFS models was 0.6415 (95% CI: 0.6412–0.6417) for the training group and 0.660 (95% CI: 0.657–0.664) for the validation group. Models for PFS achieved a c-index of 0.885 (95% CI: 0.885–0.885) for the training set and 0.876 (95% CI: 0.873–0.880) for the validation set.

Conclusions:

Despite the prolongation of patient life, as shown by the SEYLLd factor, Polish patients still lose too many years of life due to BC than compared to United States patients.

EORTC provided the best recurrence and progression prediction for a mixed population of patients treated with or without BCG and without immediate postoperative chemotherapy despite moderate accuracy.

Our deep-learning-based tool for predicting RFS and PFS in NMIBC outperformed standard-of-care risk stratification tools and showed no evidence of overfitting. The application is open-source and available at <https://biostat.umed.pl/deepNMIBC/>