

· 临床研究 ·

基于临床指标、mpMRI及PSMA表达异质性的侧特异性前列腺包膜外侵犯预测模型的构建与验证

黄大源¹, 陶 陶^{2,3}, 沈班超¹, 张文博^{1,4}, 王晨乐^{1,4}, 张博渊^{1,4}, 张景良¹, 马帅军¹, 秦卫军¹

[1. 空军军医大学西京医院泌尿外科, 陕西西安 710032; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)西区泌尿肿瘤外科, 安徽合肥 230031; 3. 安徽省肿瘤医院泌尿肿瘤外科, 安徽合肥 230031; 4. 西安医学院, 陕西西安 710021]

Development and validation of a side-specific extraprostatic extension prediction model integrating clinical variables, mpMRI, and PSMA expression heterogeneity

HUANG Dayuan¹, TAO Tao^{2,3}, SHEN Banchao¹, ZHANG Wenbo^{1,4}, WANG Chenle^{1,4}, ZHANG Boyuan^{1,4}, ZHANG Jingliang¹, MA Shuaijun¹, QIN Weijun¹

[1. Department of Urology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032; 2. Department of Urological Oncology, West Campus, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230031; 3. Department of Urological Oncology, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031; 4. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China]

ABSTRACT: Objective To develop and validate a side-specific extraprostatic extension (ssEPE) prediction model that integrates clinical characteristics, multiparametric MRI (mpMRI), and heterogeneity in prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in biopsy specimens, so as to optimize nerve-sparing decision-making prior to radical prostatectomy (RP).

Methods Clinical data of 294 prostate cancer patients who underwent RP at two Class A hospitals during Jan. 2022 and Dec. 2023 were retrospectively collected. A total of 406 prostate lobes from 203 patients treated in Xijing Hospital of Air Force Medical University served as the development cohort, and 182 prostate lobes from 91 patients treated in the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China were assigned to the external validation cohort. Postoperative pathological confirmation of ssEPE was defined as the primary outcome. Independent predictors were identified using univariate and multivariate logistic regression analyses, and a nomogram model was constructed. The model was evaluated with area under the receiver operating characteristic curve (AUC), calibration curves, and decision curve analysis (DCA), with internal and external validation, and compared head-to-head with the Soeterik non-MRI model, Soeterik MRI model, and Martini model.

Results Multivariate analyses revealed that prostate-specific antigen density (PSAD), highest International Society of Urological Pathology (ISUP) grade on biopsy, percentage of positive systematic biopsy cores, mpMRI-assessed ssEPE, and PSMA shannon diversity index (PSMA-SDI) from biopsy were independent predictors of ssEPE (all $P < 0.05$). In the development cohort, the model achieved an AUC of 0.861 (95% CI: 0.826–0.896) with good calibration. DCA demonstrated clinical net benefits for the development cohort across a risk threshold range of 7%–92%. The optimal cutoff value was 0.439, at which the sensitivity and specificity were 79.5% and 78.3%, respectively. In the external validation cohort, the model yielded an AUC of 0.852 with acceptable calibration and clinical net benefits within a 0%–78% risk threshold. Internal validation showed a mean AUC of 0.840, indicating stable overall performance. When compared with other models, the model achieved a significantly higher AUC than the Soeterik non-MRI model (0.825), Soeterik MRI model (0.827), and Martini model (0.820) (DeLong test, all $P < 0.01$). DCA showed that the model provided higher net benefit than the other three models within the risk threshold range of 15%–50%.

Conclusion A ssEPE prediction model integrating clinical variables, mpMRI, and heterogeneity in PSMA expression from biopsy specimens was successfully developed and validated. Its predictive efficacy and clinical utility outperform existing tools, providing a reliable basis for individualized preoperative nerve-sparing decision-making in prostate cancer patients undergoing RP.

收稿日期: 2025-12-18

修回日期: 2026-05-02

基金项目: 国家自然科学基金国际(地区)合作研究与交流项目(重点项目)(No. 82220108004); 陕西省卫生健康科研创新能力提升计划(No. 2024TD-08)

通信作者: 秦卫军, 主任医师, 教授。E-mail: qinwj@fmmu.edu.cn

作者简介: 黄大源, 硕士研究生在读, 住院医师。研究方向: 前列腺癌诊疗。E-mail: huangdayuan2022@163.com

KEY WORDS: prostate cancer; side-specific extraprostatic extension; prostate-specific membrane antigen; tumor heterogeneity; radical prostatectomy; nomogram model

摘要: **目的** 开发并验证一个整合临床指标、多参数磁共振成像(mpMRI)与穿刺样本前列腺特异性膜抗原(PSMA)免疫组化表达异质性特征的侧特异性前列腺包膜外侵犯(ssEPE)预测模型以优化根治性前列腺切除术(RP)前的神经保留决策。**方法** 回顾性收集 2022 年 1 月—2023 年 12 月在两家三甲医院接受 RP 的 294 例前列腺癌患者的临床资料。以空军军医大学西京医院收治的 203 例 406 个前列腺侧叶为开发队列,以中国科学技术大学第一附属医院收治的 91 例 182 个前列腺侧叶为外部验证队列。以术后病理证实 ssEPE 为结局,通过单因素和多因素 logistic 回归分析筛选 ssEPE 的独立预测因子,并构建列线图模型。采用受试者工作特征曲线下面积(AUC)、校准曲线和决策曲线分析(DCA)评估列线图模型性能,并对该模型进行内部、外部验证以及与 Soeterik non-MRI 模型、Soeterik MRI 模型及 Martini 模型进行“头对头”比较。**结果** 多因素 logistic 回归分析显示,前列腺特异性抗原密度(PSAD)、活检最高国际泌尿病理协会(ISUP)分级、阳性系统穿刺针数百分比、mpMRI 评估 ssEPE 的情况以及穿刺样本前列腺特异性膜抗原香农多样性指数(PSMA-SDI)是 ssEPE 的独立预测因子($P < 0.05$)。基于多因素分析结果构建列线图模型,该列线图模型在开发队列中的 AUC 为 0.861(95%CI:0.826~0.896),校准良好,DCA 显示开发队列在 7%~92% 风险阈值内具有临床净获益。该列线图模型的最佳截断值为 0.439,在此阈值下,其诊断 ssEPE 的灵敏度为 79.5%,特异度为 78.3%。在外部验证队列中,该列线图模型的 AUC 为 0.852,校准良好,在 0%~78% 风险阈值内具有临床净获益,内部验证平均 AUC 为 0.840,模型整体性能稳定。本模型的 AUC 显著优于 Soeterik non-MRI 模型(AUC:0.825)、Soeterik MRI 模型(AUC:0.827)及 Martini 模型(AUC:0.820)(DeLong 检验,均 $P < 0.01$),DCA 显示本模型在 15%~50% 风险阈值范围内净获益高于其他三个模型。**结论** 成功开发并验证了一个整合临床指标、mpMRI 及穿刺样本 PSMA 免疫组化表达异质性特征的 ssEPE 预测模型,其预测效能和临床实用性优于现有工具,可为前列腺癌患者 RP 术前个体化神经保留手术决策提供可靠依据。**关键词:** 前列腺癌;侧特异性前列腺包膜外侵犯;前列腺特异性膜抗原;肿瘤异质性;根治性前列腺切除术;列线图模型

中图分类号: R737.25

文献标志码: A

DOI: 10.12483/j.issn.1009-8291.202512072

CSTR: 32408.14.j.CN61-1374.202512072

根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)是局限性前列腺癌的关键治疗手段^[1],其核心挑战在于平衡肿瘤根治(切缘阴性)与功能保留(尿控和性功能)^[2-3]。侧特异性前列腺包膜外侵犯(side-specific extraprostatic extension, ssEPE)的存在会显著增加神经保留术的切缘阳性风险^[4],而神经保留对患者术后生活质量影响较大^[5]。由于约 85% 的包膜外侵犯(extraprostatic extension, EPE)为单侧,因此术前精准预测 ssEPE 是制定个体化手术方案的核心^[6]。

临床实践中,前列腺 EPE 预测多依赖 Partin 表、纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC)列线图等传统工具,其效能有限且未充分考虑侧特异性^[7-9]。多参数磁共振成像(multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI)可将预测 ssEPE 的受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUC)提升至 0.80~0.83^[10],但 mpMRI 主要反映肿瘤宏观形态。尽管 mpMRI 技术可以提供有关肿瘤微环境的功能信息^[11],但这种关联是间接的。前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)是一种前列腺癌细胞膜特异性表达的跨膜蛋白,其表达水平与肿瘤侵袭性直接相关^[12-13],PSMA 香农多样性指数(prostate-specific membrane antigen shannon diversity index,

PSMA-SDI)作为一种熵指数,可精准量化 PSMA 表达异质性水平,提供 mpMRI 无法捕捉的分子层面信息^[14]。然而,目前尚无整合临床指标、mpMRI 及穿刺样本 PSMA 免疫组化表达异质性特征的 ssEPE 预测模型。因此,本研究旨在开发并验证一个整合临床指标、mpMRI 和穿刺样本 PSMA 免疫组化表达异质性特征的 ssEPE 预测模型,以提升 RP 术前预测 ssEPE 的精准度,为指导个体化手术规划提供新工具。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2022 年 1 月—2023 年 12 月于空军军医大学西京医院和中国科学技术大学附属第一医院接受 RP 的前列腺癌患者的临床资料。纳入标准:①接受 RP 治疗;②接受术前靶向+系统穿刺活检及 mpMRI 检查。排除标准:①术前接受过内分泌治疗、放疗、化疗或局部消融治疗;②缺少 ssEPE 的临床数据或术后病理结果;③合并其他恶性肿瘤。最终纳入 294 例患者 588 个前列腺侧叶,以空军军医大学西京医院收治的 203 例 406 个前列腺侧叶为开发队列,以中国科学技术大学附属第一医院收治的 91 例 182 个前列腺侧叶为验证队列。本研究已获得空军军医大学西京医院伦理委员会(KY20162088-1)和中国科学技术大学附属第一医院

伦理委员会(2022-KY-142)批准。

1.2 预测因子与结局定义

1.2.1 预测因子 预测因素的初步筛选基于临床经验、指南和研究证据。本研究参考最新的欧洲泌尿外科学会(European Association of Urology, EAU)和美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[15-16],并分析关于ssEPE预测模型的研究^[17-18],对模型的潜在预测因素进行收集整理。包括①前列腺特异性抗原密度(prostate-specific antigen density, PSAD):总前列腺特异性抗原(total prostate-specific antigen, tPSA)与前列腺体积(经mpMRI测量)的比值。②活检最高国际泌尿病理协会(International Society of Urological Pathology, ISUP)分级:取靶向联合系统穿刺中最高级别的ISUP分级。③阳性系统穿刺针数百分比:系统穿刺活检中阳性针数占总穿刺针数的比例。④前列腺特异性膜抗原香农多样性指数(PSMA-SDI):通过穿刺样本的免疫组化染色(clone 1D6, 1:100, MAB-0575, MXB BioTechnologies)进行半定量评分计算,用以量化腺体上皮区域内PSMA表达的异质性。计算公式如下:

$$\text{PSMA-SDI} = - \sum_{i=1}^4 [p_i \times \ln(p_i)]$$

其中, p_i 代表第 i 级染色强度对应的腺体上皮区域面积比例。染色强度采用四分类半定量评分系统:0(无染色)、1(弱染色)、2(中染色)、3(强染色)^[14,19]; PSMA-SDI的评估依据以下原则:对于靶向穿刺病灶一侧腺叶,取靶向穿刺样本中ISUP分级最高的一针计算PSMA-SDI;对于不存在靶向穿刺病灶一侧腺叶,取该侧外周带系统穿刺针中ISUP分级最高的一针分析PSMA-SDI;当一侧不存在靶向穿刺病灶且所有外周带系统针均未检出肿瘤时,计算所有外周带系统针腺体上皮区域的PSMA-SDI,并取中位数作为该侧腺叶的最终值。⑤mpMRI评估ssEPE:依据前列腺成像报告和数据系统(prostate imaging-reporting and data system, PI-RADS)评分和EPE分级将阳性结局风险划分为三个级别^[20-22]:第一级别为无病灶,即PI-RADS评分为1分或2分;第二级别为有病灶无ssEPE,即PI-RADS评分 ≥ 3 分且不符合第三级别定义的病灶^[20-21];第三级别为mpMRI发现ssEPE的存在,参考现行的EPE分级标准,即观察到包膜接触长度(capsule contact length, CCL) ≥ 15 mm、包膜不规则/隆起或肿瘤突破前列腺包膜(侵犯周围脂肪、神经血管束)任一征象^[22]。

1.2.2 穿刺活检方案 所有患者均接受经直肠超声

引导下靶向穿刺联合系统穿刺。系统穿刺采用标准的12针法,覆盖前列腺两侧叶的外周带、移行带及中央带区域。靶向穿刺采用认知融合技术,对于mpMRI检查提示存在可疑病灶(PI-RADS评分 ≥ 3 分)的患者,基于术前mpMRI显示的病灶位置进行靶向穿刺;对于mpMRI结果为阴性(PI-RADS评分1/2分)但PSMA正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)显示存在局灶性高摄取可疑病灶的患者,则依据PSMA PET/CT结果进行认知融合靶向穿刺。对每个影像学显著病灶各取1针靶向穿刺。

1.2.3 结局指标 ssEPE定义为术后病理符合以下任一表现:①肿瘤突破前列腺包膜(含微小侵犯 > 0.1 mm);②肿瘤侵犯神经血管束;③膀胱颈微小平滑肌侵犯(< 0.1 mm)不归类为膀胱壁侵犯(pT4),仍计入ssEPE^[15]。但前列腺尖部肿瘤与骨骼肌混合不视为ssEPE。病理结局由两名高年资医师在盲法条件下独立判读,出现分歧时通过讨论达成共识。

1.3 样本量估计 依据RILEY等^[23]针对二分类结局的预测模型样本量计算公式,设定预期ssEPE发生概率为0.30,预期AUC为0.75,预测因子数为5,计算得所需最小样本量为323例,最小阳性事件数为97例。针对外部验证队列按照“每个预测变量至少10个阳性事件”的准则,本研究模型包含5个预测变量,开发队列ssEPE发生率为40.9%,据此计算外部验证所需最小样本量为123例,其中最小阳性事件数为50例。本研究开发队列样本量(共406例,其中ssEPE阳性事件为166例)和外部验证队列样本量(共182例,其中ssEPE阳性事件为75例)均满足相关要求。

1.4 PSMA-SDI观察者间一致性 由两位高年资医师在盲法条件下独立完成PSMA-SDI判读。组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)分析显示,开发队列中PSMA-SDI的ICC为0.942(95% CI: 0.930~0.952),外部验证队列中ICC为0.924(95% CI: 0.905~0.939),提示观察者间一致性良好。

1.5 数据自相关性的敏感性分析 同一患者双侧叶数据可能存在自相关性,本研究采用混合效应logistic回归重新拟合模型,并与原广义线性模型(generalized linear model, GLM)进行对比,评估数据自相关性对模型结论的影响。

1.6 与现有国际ssEPE预测模型的比较 为验证本次构建模型的相对优势,本研究基于开发队列与现有国际ssEPE预测模型——Soeterik non-MRI模

型^[10]、Soeterik MRI 模型^[10]及 Martini 模型^[24]进行区分度、校准度及临床净获益的“头对头”比较。

1.7 统计学方法 采用 R 语言软件(4.5.0 版)和 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析。连续变量经 Shapiro-Wilk 检验均不符合正态分布,以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;分类变量以例(%)表示,有序分类变量采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。通过多因素 logistic 回归构建预测模型,并绘制列线图。通过 AUC 评估模型的区分度,校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的校准度,决策曲线分析(decision curve analysis,

DCA)评估模型的临床实用性。采用独立队列进行外部验证,Bootstrap 法(1000 次重抽样)进行内部验证。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 开发队列术后病理为 ssEPE 的发生率为 40.9%(166/406),外部验证队列为 41.2%(75/182)。开发队列与外部验证队列的基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1),表明队列间具有可比性。

表 1 ssEPE 预测模型开发队列和外部验证队列的基线资料比较

[例(%)]

指标	开发队列($n=406$)	外部验证队列($n=182$)	Z/χ^2 值	P 值
年龄/岁*	66(63,73)	66(65,71)	-0.703	0.482
前列腺体积/mL*	40.26(30.63,53.16)	40.21(30.28,62.30)	-0.770	0.442
tPSA/(ng/mL)*	11.6(7.9,20.9)	11.4(7.6,22.1)	-0.240	0.810
PSAD/(ng/mL ²)*	0.32(0.17,0.58)	0.29(0.16,0.58)	-0.401	0.688
最大系统穿刺核心受累百分比/%*	40(10,73)	50(10,80)	-1.437	0.151
阳性系统穿刺针数百分比/%*	43(17,83)	50(17,100)	-1.216	0.224
活检最高 ISUP 分级 [#]			3.800	0.051
良性	79(19.5)	32(17.6)		
1	85(20.9)	30(16.5)		
2	82(20.2)	35(19.2)		
3	67(16.5)	29(15.9)		
4	68(16.7)	35(19.2)		
5	25(6.2)	21(11.5)		
PSMA-SDI*	1.184(1.003,1.307)	1.236(1.043,1.322)	-1.695	0.090
mpMRI 评估 ssEPE 的情况 [#]			3.505	0.061
无病灶	150(36.9)	63(34.6)		
有病灶无 ssEPE	206(50.7)	77(42.3)		
ssEPE	50(12.3)	42(23.1)		
术后病理 ssEPE [#]	166(40.9)	75(41.2)	0.005	0.942

tPSA:总前列腺特异性抗原;PSAD:前列腺特异性抗原密度;ISUP:国际泌尿病理协会;PSMA:前列腺特异性膜抗原;SDI:香农多样性指数;mpMRI:多参数磁共振成像;ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯。*:连续变量经 Shapiro-Wilk 检验均不符合正态分布,以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;[#]:有序分类变量采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。

2.2 影响 ssEPE 的单因素 logistic 回归分析 对开发队列 ssEPE 组($n=166$)和非 ssEPE 组($n=240$)的临床资料进行单因素 logistic 回归分析,结果显示 ssEPE 组与非 ssEPE 组的前列腺体积、tPSA、PSAD、最大系统穿刺核心受累百分比、阳性系统穿刺针数百分比、活检最高 ISUP 分级、PSMA-SDI 和 mpMRI 评估 ssEPE 的情况比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

2.3 影响 ssEPE 的多因素 logistic 回归分析 将单因素 logistic 回归分析中差异具有统计学意义的变量纳入多因素 logistic 回归分析,采用向后选择法($P < 0.05$ 纳入, $P > 0.10$ 剔除)进一步筛选出最终纳入列线图预测模型的独立影响因素。多因素 logistic 回归分析结果显示:PSAD、活检最高 ISUP 分级、阳性系统穿刺针数百分比、PSMA-SDI、mpMRI 评估 ssEPE 的情况是 ssEPE 发生风险的独立影响因素($P < 0.05$,表 3)。

表 2 影响 ssEPE 的单因素 logistic 回归分析

指标	ssEPE 组(<i>n</i> = 166)	非 ssEPE 组(<i>n</i> = 240)	Wald χ^2 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
年龄/岁 [*]	67(63,73)	66(63,72)	0.240	1.007(0.980~1.035)	0.624
前列腺体积/mL [*]	38.28(29.11,50.32)	41.89(32.69,59.68)	6.250	0.990(0.982~0.998)	0.012
tPSA/(ng/mL) [*]	13.93(9.27,26.53)	10.56(7.43,17.66)	14.606	1.031(1.015~1.047)	<0.001
PSAD/(ng/mL ²) [*]	0.39(0.26,0.68)	0.24(0.16,0.46)	24.616	6.085(2.982~12.419)	<0.001
最大系统穿刺核心受累百分比/% [*]	70(40,88)	20(0,50)	82.559	1.034(1.027~1.042)	<0.001
阳性系统穿刺针数百分比/% [*]	83(50,100)	17(0,50)	90.218	1.033(1.026~1.040)	<0.001
活检最高 ISUP 分级 [#]			77.316	2.092(1.775~2.467)	<0.001
良性	5(3,0)	74(30.8)			
1	16(9.6)	69(28.7)			
2	43(25.9)	39(16.3)			
3	37(22.3)	30(12.5)			
4	45(27.1)	23(9.6)			
5	20(12.0)	5(2.1)			
PSMA-SDI [*]	1.265(1.108,1.327)	1.100(0.926,1.275)	20.264	5.974(2.743~13.009)	<0.001
mpMRI 评估 ssEPE 的情况 [#]			58.078	4.251(2.930~6.169)	<0.001
无病灶	21(12.7)	129(53.8)			
有病灶无 ssEPE	111(66.9)	95(39.6)			
ssEPE	34(20.5)	16(6.7)			

tPSA:总前列腺特异性抗原;PSAD:前列腺特异性抗原密度;ISUP:国际泌尿病理协会;PSMA:前列腺特异性膜抗原;SDI:香农多样性指数;mpMRI:多参数磁共振成像;ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯;OR:比值比;CI:置信区间。^{*}:以中位数(四分位间距)表示,[#]:以例(%)表示。

表 3 影响 ssEPE 的多因素 logistic 回归分析

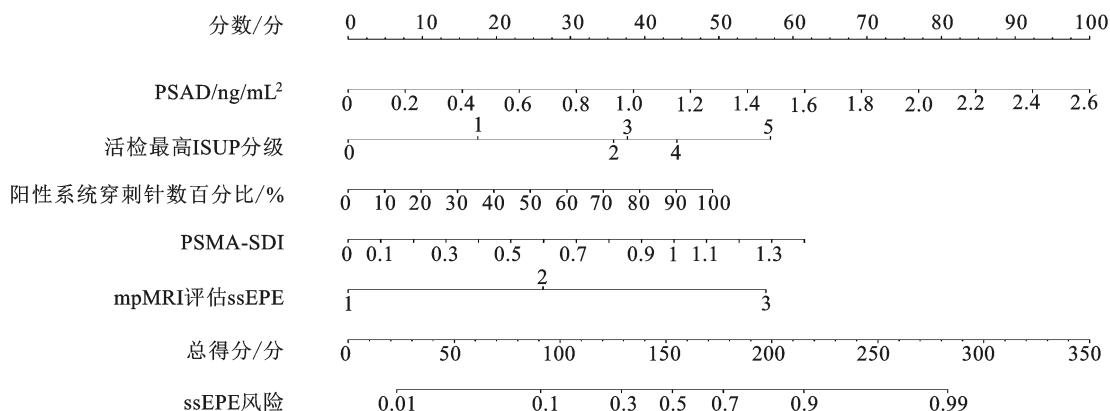
因素	β 值	Wald χ^2	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
前列腺体积	-0.004	0.195	0.996	0.980~1.013	0.659
tPSA	0.007	0.113	1.007	0.966~1.050	0.737
PSAD	1.359	10.186	3.892	1.689~8.964	0.001
活检最高 ISUP 分级 [*]					
良性					
1	0.617	1.124	1.854	0.592~5.801	0.289
2	1.264	4.305	3.540	1.073~11.686	0.038
3	1.331	4.612	3.784	1.123~12.746	0.032
4	1.556	5.882	4.788	1.351~16.978	0.015
5	2.012	6.396	7.478	1.573~35.563	0.011
最大系统穿刺核心受累百分比	-0.001	0.005	0.999	0.986~1.014	0.943
阳性系统穿刺针数百分比	0.017	14.051	1.018	1.008~1.027	<0.001
PSMA-SDI	1.553	12.642	4.723	2.007~11.116	<0.001
mpMRI 评估 ssEPE 的情况 [*]					
无病灶					
有病灶无 ssEPE	0.928	8.119	2.529	1.336~4.787	0.004
ssEPE	1.990	17.045	7.318	2.845~18.826	<0.001

tPSA:总前列腺特异性抗原;PSAD:前列腺特异性抗原密度;ISUP:国际泌尿病理协会;PSMA:前列腺特异性膜抗原;SDI:香农多样性指数;mpMRI:多参数磁共振成像;ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯;OR:比值比;CI:置信区间。^{*}:对于有序多分类变量,采用哑变量编码,选定各自变量最低等级作为参照水平,其余等级均以该水平为基准纳入回归分析。

2.4 ssEPE 风险列线图预测模型的构建和验证

分析的结果绘制相应列线图模型(图 1)。

2.4.1 构建列线图模型 根据多因素 logistic 回归

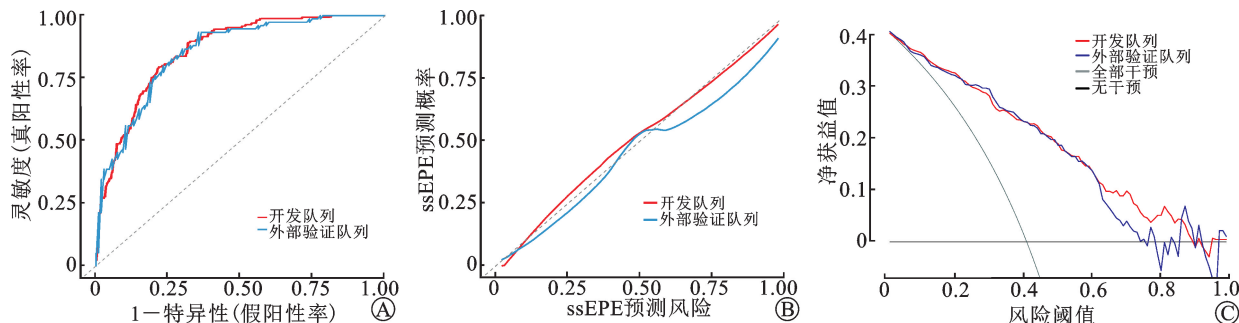


PSAD:前列腺特异性抗原密度;ISUP:国际泌尿病理协会;PSMA:前列腺特异性膜抗原;SDI:香农多样性指数;mpMRI:多参数磁共振成像;ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯。

图 1 ssEPE 风险列线图预测模型

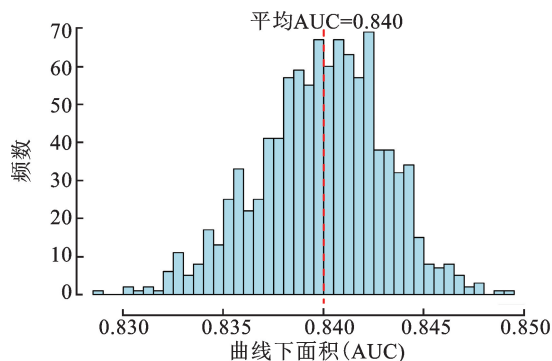
2.4.2 列线图模型验证 该列线图模型在开发队列的 AUC 为 0.861(95%CI:0.826~0.896),在外部验证队列的 AUC 为 0.852(95%CI:0.798~0.907),提示该列线图模型的区分度良好(图 2A)。Hosmer-Lemeshow 检验显示开发队列($\chi^2=3.521$, $P=0.898$)和外部验证队列($\chi^2=11.251$, $P=0.188$)的预测概率与实际风险均高度一致(图 2B)。基于最大约登指数确定该列线图预测模型是最佳截

断值为 0.439,此时灵敏度为 79.5%,特异度为 78.3%,阳性预测值为 71.7%,阴性预测值为 84.7%。DCA 显示开发队列和外部验证队列分别在 7%~92%、0%~78%的风险阈值范围内模型净获益显著高于“全部干预”和“无干预”两种极端策略(图 2C)。开发队列内部验证(Bootstrap 法 1000 次重抽样)平均 AUC 为 0.840,仅比开发队列(AUC=0.861)轻微下降 2.45%,表明模型过拟合风险低(图 3)。



A:ROC 曲线;B:校准曲线;C:决策曲线;ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯;ROC:受试者工作特征。

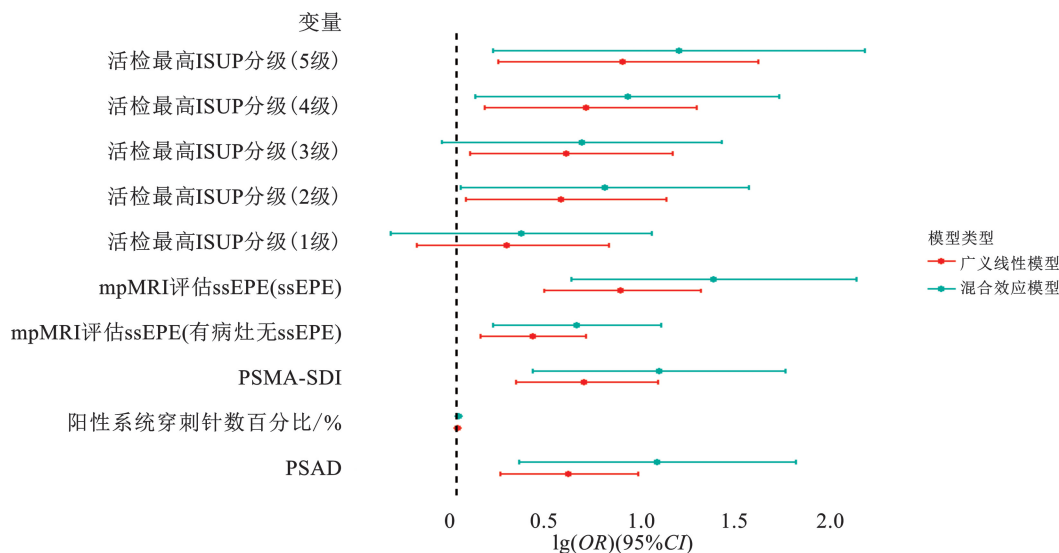
图 2 该列线图模型预测 ssEPE 风险的 ROC 曲线、校准曲线和决策曲线



ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯。

图 3 采用 10 倍交叉验证及 1000 次 Bootstrap 重抽样对 ssEPE 模型进行内部验证

2.4.3 数据自相关性的敏感性分析 绝大多数预测因子的效应方向在两种模型中保持一致,95%CI 相互重叠。其中,PSAD、阳性系统穿刺针数百分比、PSMA-SDI、mpMRI 评估 ssEPE 的情况以及活检最高 ISUP 分级中的 2、4、5 级哑变量在两种模型中均保持统计学显著($P<0.01$,图 4)。在混合效应模型中,哑变量 ISUP 3 级的 OR 值的 95%CI 包含 1 的情况(图 4)。这一变化提示,校正组内相关性后 ISUP 3 级的效应估计不确定性增加,但模型绝大部分变量并未出现效应逆转。因此,原 GLM 的结论在大体上是稳健的,但在应用 ISUP 分级进行个体预测时,应注意中等分级(尤其 ISUP 3 级)可能存在的估计偏倚。

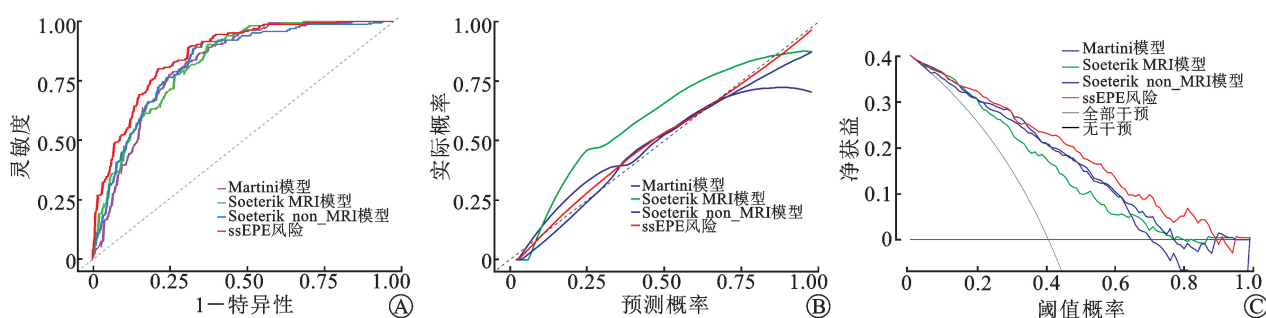


PSAD:前列腺特异性抗原密度;ISUP:国际泌尿病理协会;PSMA:前列腺特异性膜抗原;SDI:香农多样性指数;mpMRI:多参数磁共振成像;ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯;OR:比值比;CI:置信区间。

图4 广义线性模型与混合效应模型的预测因子效应对比森林图

2.5 与现有国际 ssEPE 预测模型的比较 在区分度方面,本模型在开发队列中的 AUC 为 0.861(95% CI:0.826~0.896),而 Soeterik non-MRI 模型为 0.825(95% CI:0.785~0.866),Soeterik MRI 模型为 0.827(95% CI:0.788~0.865),Martini 模型为 0.820(95% CI:0.779~0.860),DeLong 检验显示,本模型的 AUC 显著优于 Soeterik non-MRI 模型($P=0.007$)、Soeterik MRI 模型($P=0.004$)及 Martini 模型($P=0.002$)(图 5A)。在校准度方面,本模型的校准曲线与理想线高度重合,Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.898$,Brier 评分为 0.150(图

5B)。相比之下,Martini 模型(Hosmer-Lemeshow 检验 $P<0.05$,Brier 评分 0.175)及 Soeterik MRI 模型(Hosmer-Lemeshow 检验 $P<0.05$,Brier 评分 0.184)校准一致性较差,Soeterik non-MRI 模型(Hosmer-Lemeshow 检验 $P=0.174$,Brier 评分 0.166)在高风险区间存在一定程度高估。在临床净获益方面,DCA 显示在 15%~50%的绝大部分低风险阈值区间,本模型的净获益曲线高于其他 3 个模型,提示本模型在该阈值范围内能够为临床决策带来更大的净获益(图 5C)。



A:ROC 曲线;B:校准曲线;C:决策曲线;ssEPE:侧特异性前列腺包膜外侵犯;ROC:受试者工作特征。

图5 本研究构建 ssEPE 预测模型与 Martini 模型、Soeterik non-MRI 模型、Soeterik MRI 模型在开发队列中的 ROC 曲线、校准曲线与决策曲线比较

3 讨论

本研究成功开发并验证了一个整合临床指标、mpMRI 影像学评估及穿刺样本 PSMA 免疫组化表达异质性特征的 ssEPE 预测模型,该模型的核心优势在于实现了多维度信息融合,引入了 PSMA-SDI

这一量化分子异质性的指标,有效弥补了单纯依靠临床和影像学特征的不足。

为排除 EPE 的存在、确保保留神经术式的肿瘤学安全性,EAU 指南推荐采用前列腺 mpMRI 进行局部分期^[15]。然而,由于 mpMRI 检测 EPE 的敏感性较低(仅 57%),故而仅依靠 mpMRI 图像制定保留

神经术式方案容易出现大量漏诊^[15-16]。为了提高术前预测 ssEPE 的准确性,大量基于 mpMRI 的预测模型被提出,以进一步提高保留神经术式的安全性,其中包括活检结果在内的诸多临床特征被纳入到新模型中^[17-18]。尽管本研究构建的模型采用 mpMRI 评估 ssEPE 的方式充分结合了 PI-RADS 评分和 EPE 分级系统的优势,但是在开发队列中仅用 mpMRI 评估 ssEPE 的灵敏度和准确率依旧有限[灵敏度为 62.9%(224/356),准确率为 63.5%(258/406)]^[20-21]。相较之下,本研究开发的 ssEPE 预测模型则在灵敏度和准确率上有较大的提升[灵敏度为 79.5%(283/356),准确率为 78.8%(320/406)]。

本研究所构建的列线图模型展现出优秀的预测效能与稳健性,在开发队列中的 AUC 达 0.861 且校准性良好。内部和外部验证结果均证实了该模型良好的泛化能力,克服了不同中心间的技术差异。基于同一队列的“头对头”比较显示,与国际已发表的 ssEPE 预测模型(包括 Soeterik 模型、Martini 模型)相比,本研究构建模型在区分度、校准度及临床净获益方面均展现出显著优势。这主要归因于 PSMA-SDI 提供了反映肿瘤内在侵袭潜能的分子信息,与临床及影像特征形成了有效互补。

当然,本研究也存在一定局限性。首先,开发队列为单中心回顾性设计,可能引入选择偏倚。其次,PSMA-SDI 可能受靶向穿刺针数、病灶取样充分性及样本代表性的潜在影响,因此其不同穿刺方案和研究中心间的一致性仍需在前瞻性研究中进一步验证。基于半定量评分方法计算获取的 PSMA-SDI 结果存在一定的局限性。第三,PSMA-SDI 仅反映穿刺区域的 PSMA 表达异质性,可能无法完全代表整个病灶真实情况。第四,所有患者均来自三甲医院,模型在更广泛人群中的普适性有待进一步验证。未来研究方向包括开展前瞻性、多中心研究以验证基于模型的临床决策对临床结局和预后(如切缘阳性率、功能恢复率)的影响;探索利用人工智能技术自动提取 mpMRI 影像组学特征,并与 PSMA-SDI 融合以进一步提升模型精度;最终将模型集成到临床决策支持系统中,结合患者个体情况,实现真正意义上的个体化手术规划。

综上所述,本研究基于临床指标、mpMRI 及穿刺样本 PSMA 免疫组化表达异质性特征构建 ssEPE 预测模型,经内部和外部验证该模型具有优异的区分度、校准度和临床实用性。该模型可为前列腺癌术前精准分期与神经保留手术决策提供可靠的多维度评估新工具,有望帮助临床医生优化治疗策略,改善患

者预后。

声明 所有作者均声明不存在利益冲突。本研究未接受任何商业机构或公司的资助,研究过程及结果均独立完成,不存在与任何企业、机构或个人的经济利益关系。

作者贡献 黄大源:研究设计、数据采集、文献检索、统计分析、论文撰写;陶陶:数据采集、病理资料审核、论文修改;沈班超:数据采集、统计分析、图表绘制;张文博:数据采集、文献检索、论文修改;王晨乐:数据采集、文献检索;张博渊:数据采集、论文校对;张景良:研究设计、论文修改、研究指导;马帅军:研究设计、数据质量控制、研究指导;秦卫军:研究设计、研究指导、论文终审、经费支持。

参考文献:

- [1] SALOMON L, SEBE P, DE LA TAILLE A, et al. Open versus laparoscopic radical prostatectomy: part I[J]. BJU Int, 2004, 94(2):238-243.
- [2] REBELLO RJ, OING C, KNUDSEN KE, et al. Prostate cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):9.
- [3] WALSH PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy [J]. J Urol, 2007, 177(5):1632-1635.
- [4] MOTTET N, BELLMUNT J, BOLLA M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. Eur Urol, 2017, 71(4):618-629.
- [5] NGUYEN LN, HEAD L, WITIUK K, et al. Therisks and benefits of cavernous neurovascular bundle sparing during radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. J Urol, 2017, 198(4):760-769.
- [6] OHORI M, KATTAN MW, KOH H, et al. Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer[J]. J Urol, 2004, 171(5):1844-1849.
- [7] TOSOIAN JJ, CHAPPIDI M, FENG Z, et al. Prediction of pathological stage based on clinical stage, serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score: partin tables in the contemporary era[J]. BJU Int, 2017, 119(5):676-683.
- [8] Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Nomogram for prediction of prostate cancer extent before radical prostatectomy[EB/OL]. (2024) [2025-11-07]. <http://www.mskcc.org/momograms/prostate>.
- [9] BRAJTBORD JS, LEAPMAN MS, COOPERBERG MR. The CAPRA score at 10 years: contemporary perspectives and analysis of supporting studies [J]. Eur Urol, 2017, 71(5):705-709.

- [10] SOETERIK TFW, VAN MELICK HHE, DIJKSMAN LM, et al. Development and external validation of a novel nomogram to predict side-specific extraprostatic extension in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(3): 328-337.
- [11] HOFFMANN E, MASTHOFF M, KUNZ WG, et al. Multiparametric MRI for characterization of the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(6): 428-448.
- [12] CAROMILE LAO, DORTCHE K, RAHMAN MM, et al. PSMA redirects cell survival signaling from the MAPK to the PI3K-AKT pathways to promote the progression of prostate cancer[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(470): eaag3326.
- [13] KAITTANIS C, ANDREOU C, HIERONYMUS H, et al. Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(1): 159-175.
- [14] KASHYAP A, RAPSOMANIKI MA, BARROS V, et al. Quantification of tumor heterogeneity: from data acquisition to metric generation[J]. *Trends Biotechnol*, 2022, 40(6): 647-676.
- [15] CORNFORD P, TILKI D, VAN DEN BERGH RCN, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer[M]. 2025 ed. Arnhem: EAU Guidelines Office, 2025: 1-251.
- [16] SPRATT DE, SRINIVAS S, ADRA N. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer[M]. Version 2. 2026. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2025.
- [17] ROCCO B, SIGHINOLFI MC, SANDRI M, et al. Is extraprostatic extension of cancer predictable? A review of predictive tools and an external validation based on a large and a single center cohort of prostate cancer patients[J]. *Urology*, 2019, 129: 8-20.
- [18] ZHU M, GAO J, HAN F, et al. Diagnostic performance of prediction models for extraprostatic extension in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Insights Imaging*, 2023, 14(1): 140.
- [19] SAYAR E, PATEL RA, COLEMAN IM, et al. Reversible epigenetic alterations mediate PSMA expression heterogeneity in advanced metastatic prostate cancer[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(7): e162907.
- [20] KWONG JCC, KHONDKER A, MENG E, et al. Development, multi-institutional external validation, and algorithmic audit of an artificial intelligence-based side-specific extra-prostatic extension risk assessment tool (SEPERA) for patients undergoing radical prostatectomy: a retrospective cohort study[J]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(7): e435-e445.
- [21] AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. PI-RADS prostate imaging-reporting and data system[M]. Version 2.1. Reston, VA: American College of Radiology, 2019.
- [22] MEHRALIVAND S, SHIH JH, HARMON S, et al. A grading system for the assessment of risk of extraprostatic extension of prostate cancer at multiparametric MRI[J]. *Radiology*, 2019, 290(3): 709-719.
- [23] RILEY RD, SNELL KI, ENSOR J, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II - binary and time-to-event outcomes[J]. *Stat Med*, 2019, 38(7): 1276-1296.
- [24] MARTINI A, GUPTA A, LEWIS SC, et al. Development and internal validation of a side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2018, 122(6): 1025-1033.

(编辑 闫玉梅)