

医工结合研究专题

机器人辅助前列腺癌根治术后
即刻社会性尿控恢复预测模型的构建和验证吴悦棋^{1,2}, 丁雪飞¹, 栾阳², 朱良勇², 谈啸², 吴振豪²

(1. 扬州大学医学院研究生院, 江苏扬州, 225100;

2. 扬州大学临床医学院/扬州大学附属苏北人民医院 泌尿外科, 江苏扬州, 225001)

摘要: 目的 构建并验证预测机器人辅助前列腺癌根治术(RARP)患者拔管后即刻社会性尿控恢复情况的列线图模型。方法 回顾性分析确诊前列腺癌并由单一术者行手术治疗的64例患者的临床资料,评估患者拔除尿管后的即刻社会性尿控恢复情况。采用LASSO回归进行特征筛选,将选取的特征进行多元Logistic回归分析,确定独立危险因素,并构建列线图模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线、Hosmer-Lemeshow检验和校准曲线、临床决策曲线(DCA)分析模型的鉴别性、校准性和临床实用性。结果 构建列线图模型的变量包括D'Amico分级、外提肌距离。ROC曲线的曲线下面积(AUC)为0.742(95% CI: 0.500~0.913, $P < 0.001$),表明该模型具有较好的鉴别性;校准曲线表明该模型具有较好的校准能力;DCA显示该模型具有较好的临床实用性。结论 本研究构建的列线图模型可以预测RARP患者术后即刻社会性尿控恢复情况,能够进一步量化即刻达到社会性尿控的概率。

关键词: 前列腺癌; 机器人辅助前列腺癌根治术; 拔管; 即刻社会性尿控; 列线图模型

中图分类号: R 737.25; R 699; R 319 文献标志码: A 文章编号: 4672-2353(2024)10-001-04 DOI: 10.7619/jcmp.20232820

Construction and verification of a predictive model for
immediate social urinary control recovery after robot
assisted radical prostatectomy for prostate cancerWU Yueqi^{1,2}, DING Xuefei¹, LUAN Yang², ZHU Liangyong²,
TAN Xiao², WU Zhenhao²

(1. Graduate School of School of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225100;

2. Urology Department, School of Clinical Medicine of Yangzhou University, Subei People's
Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Objective To construct and verify a nomogram model for predicting social urinary control recovery in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy (RARP) immediately after extubation. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 64 patients diagnosed with prostate cancer and treated by a single surgeon. The immediate urinary control status of the patients after removal of the catheter was evaluated, and LASSO regression was used for feature screening. Multiple Logistic regression was performed on the selected features to determine independent risk factors and establish a predictive model. And the discriminability, calibration, and clinical practicality of the model were evaluated using receiver operating curve (ROC), Hosmer Lemeshow test and calibration curve, and clinical decision curve (DCA) analysis. **Results** The variables in the outcome prediction model include D'Amico grading and distance of the levator muscle. The area under the ROC curve (AUC) was 0.742 (95% CI, 0.500 to 0.913, $P < 0.001$), indicating that the model had good discriminability. The calibration curve indicated that the model had good calibration

收稿日期: 2023-09-06 修回日期: 2023-10-09

基金项目: 江苏省卫健委科研课题重点基金项目(ZD2022010)

通信作者: 丁雪飞, E-mail: xuefeid@126.com

ability. The DCA curve showed good clinical practicality. **Conclusion** The clinical predictive model developed in this study can predict the recovery of immediate social urinary control in patients with RARP after surgery, which can further quantify the probability of achieving immediate social continence.

Key words: prostate cancer; robot assisted radical prostatectomy for prostate cancer; extubation; immediately social urinary control; nomogram model

中国癌症谱正在发生转变,前列腺癌的发病率快速增高^[1]。根治性手术是临床上针对非转移性前列腺癌的主要治疗手段,但尿控问题是术后常见的并发症^[2]。目前,国内外的研究重点主要集中在完全性尿控的恢复,但仍有相当一部分患者会经历一个社会性尿控阶段,即日常活动时每 24 h 使用 ≤ 1 块尿垫^[3]。本研究构建列线图模型预测机器人辅助前列腺癌根治术(RARP)患者拔管后即刻社会性尿控的恢复情况,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2022 年 1 月—2023 年 1 月在本院确诊为前列腺癌并由单一术者行 RARP 的 65 例患者的临床资料。纳入标准:① 穿刺活检后病理确诊为前列腺癌者;② 术前未进行内分泌治疗者;③ 术前无远处转移者;④ 临床病历以及随访资料完整者;⑤ 未接受过良性前列腺增生(BPH)手术、腹部或盆腔手术者。本研究经江苏省苏北人民医院伦理委员会批准(审批号:2023ky002)。

1.2 手术方法

术前准备完毕,在脐下两横指处纵行切开长约 5.0 cm 切口,依次切开皮肤、皮下组织,在腹直肌前鞘上做一个切口,自制球囊扩张腹膜外以保证手术操作空间,留置 12 mm Trocar 作为镜头臂通道,缝合切口避免漏气;放置镜头臂,直视下分别于脐下 5 cm 腹直肌旁留置 2 个 8 mm Trocar,右侧为 1 号臂通道,左侧为 2 号臂通道,距 2 号臂水平位 8~10 cm 处建立 12 mm Trocar 为助手通道;连接机器人器械,单极剪充分游离 Retzius 间隙,显露背静脉复合体(DVC)及膀胱颈部与前列腺交界,缝扎 DVC,切开膀胱颈直至完整显露双侧精囊及输精管并切断,前列腺两侧血管神经束次采用 Hem-o-lock 结扎后离断;横行切开 Denonvilliers 筋膜,暴露膀胱后间隙,游离前列腺后方至前列腺尖部,将前列腺完整切除后,吻合膀

胱颈与尿道,取出标本,留置盆腔引流管,撤除机械臂,逐层关闭切口,术毕。

1.3 观察指标

基线临床指标包括患者的年龄、体质量指数(BMI)、术前 D'Amico 评分、国际前列腺症状评分量表(IPSS)评分、经年龄校正查尔森共病指数(aCCI)、术中估计出血量、前列腺体积等。盆腔解剖数据主要收集患者磁共振成像(MRI)中的膜性尿道长度(MUL)、尿道厚度(UWT)、外提肌距离(OLD)、内提肌距离(IUS)、闭孔内肌厚度(OIM)、耻骨直肠肌厚度(PMW)以及尿道周围括约肌厚度(PSC)。放射科医生确认测量的准确性。所有患者术后 2 周拔除尿管,记录拔除尿管后 24 h 内使用的尿垫数量,评估患者是否即刻达到社会性尿控。

1.4 模型的构建和评估

对纳入研究的各项临床自变量进行相关性分析,发现自变量间存在一定的共线性,LASSO 回归可以优化模型的多重共线性,并保持多元线性回归模型的可解释性,故本研究采用 LASSO 回归来筛选纳入模型的预测特征^[4]。选取 LASSO 回归中非零系数的特征,采用多元 Logistic 回归分析进一步筛选可以纳入模型的因素。患者尿道相关解剖特征以箱线图的形式呈现。最终的预测模型以列线图形式呈现。

模型评估内容:① 该模型拟合优度检验(H-L检验)结果以及该模型的校准曲线。② 该模型的内部验证结果以及校正一致性指数(C指数)。③ 该模型的受试者工作特征(ROC)曲线以及曲线下面积(AUC)。④ 该模型的临床决策曲线(DCA)。

1.5 统计学方法

所有数据分析使用 R 软件,连续正态分布数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,连续非正态分布数据以中位数和上下四分位数表示,分类变量采用百分比表示。采用 t 检验、 χ^2 检验分析 RARP 患者术后未即刻达到社会性尿控与各变量的相关性。

2 结果

2.1 患者特征

本研究共纳入 64 例接受 RARP 的患者,根据拔管后是否即刻达到社会性尿控分为达到组 18 例和未达到组 46 例。2 组患者的基线临床特

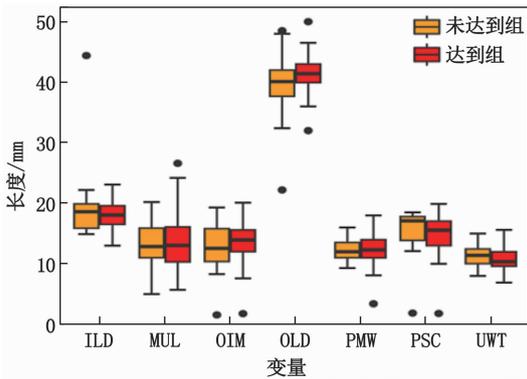
征见表 1,解剖特征见图 1。

2.2 特征选择

在 LASSO 回归中,基于该队列中 64 例患者的人口统计学和围术期特征,9 个候选特征被减少到 3 个非零系数的潜在预测因子,包括 D'Amico 分级、前列腺体积、BMI。见图 2。

表 1 2 组患者基线临床特征比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

基线临床特征	分类	达到组 (n = 18)	未达到组 (n = 46)	P
D'Amico 分级	低危	8(44.4)	4(8.7)	0.004
	中危	3(16.7)	14(30.4)	
	高危	7(38.9)	28(60.9)	
术中出血量/mL		150.0 ± 102.0	186.0 ± 108.0	0.221
体质量指数/(kg/m ²)		23.6 ± 2.0	24.7 ± 3.1	0.087
年龄/岁		65.6 ± 8.3	68.8 ± 6.1	0.149
前列腺体积/mm ³		42.6 ± 24.6	35.9 ± 11.6	0.283
症状严重程度	轻度	11(61.1)	29(63.0)	0.431
	中度	3(16.7)	12(26.1)	
	重度	4(22.2)	5(10.9)	
神经保留状况	不保留	13(72.2)	36(78.3)	0.807
	保留单侧	3(16.7)	7(15.2)	
	保留双侧	2(11.1)	3(6.5)	



ILD: 提肌内边界到前列腺尖边缘以下尿道的最窄距离(轴向 T2 加权图像); OLD: 与 ILD(轴向 T2 加权图像)相同的水平上测量的离提肌外缘的距离; MUL: 膜性尿道长度; OIM: 闭孔内肌厚度; PMW: 耻骨直肌厚度; PSC: 尿道周围括约肌厚度; UWT: 尿道壁厚度。

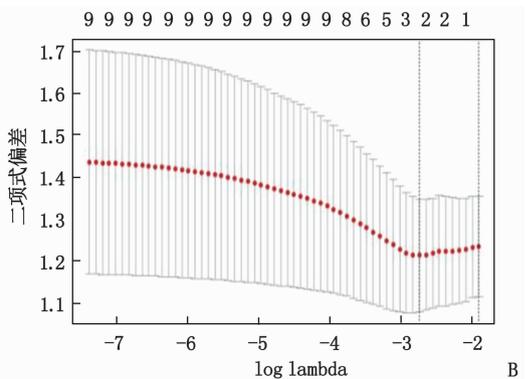
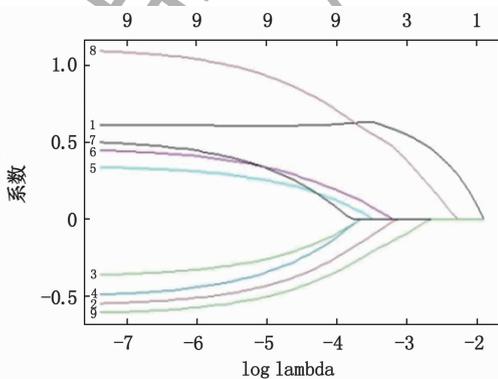
图 1 尿道解剖学特征

2.3 预测模型的建立

LASSO 回归筛选出的 3 个变量经多元 Logistic 回归分析发现, D'Amico 分级是患者拔管后未能即刻达到社会性尿控的独立预测因素,见表 2。解剖因素中,外提肌距离是未能即刻达到社会性尿控的独立预测因素。将这些独立预测因素组成临床预测模型,构建列线图,见图 3。

2.4 模型的表现性能

ROC 曲线显示,当 *cut-off* 值 > 0.277 时,该模型能够预测术后即刻社会性尿控恢复,模型的灵敏度为 91.30%, 特异度为 50.00%, 阳性预测值为 82.35%, 阴性预测值为 69.23%, 准确性为 79.69%, *AUC* 为 0.742 (95% *CI*: 0.500 ~ 0.913, *P* < 0.001), 表明该模型具有较好的鉴别价值,见

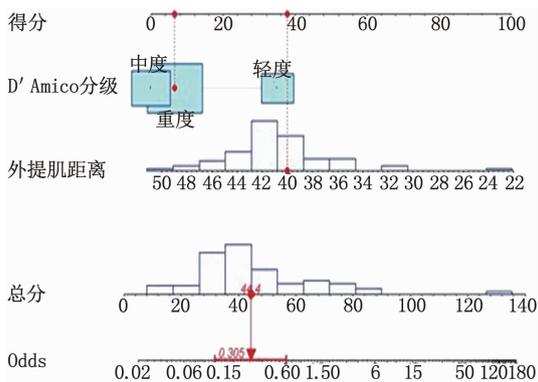


A: 9 个变量的 LASSO 系数剖面图,根据 log lambda 序列绘制了系数剖面图; B: LASSO 模型中最优参数 (lambda) 的选择采用了 *K* 折交叉验证 (*k* = 15), 最优 lambda 会产生 3 个系数非零的特征,在最小均方误差以及与其最小均方误差相隔 1 个标准误的位置画出虚线,本研究采用的是与最小均方误差相隔 1 个标准误时的 lambda 值。

图 2 LASSO 回归模型筛选人口统计学和临床特征

表 2 预测因素

变量	β	OR	95% CI	P
D'Amico 分级	0.837	2.309	1.092 ~ 5.130	0.004
外提肌距离	0.217	1.241	1.043 ~ 1.550	0.017



Odds: 不能达到即刻社会性尿控的可能性与达到即刻社会性尿控的可能性的比值; * $P < 0.05$ 。

图 3 即刻达到社会性尿控恢复的列线图

图 4。该模型的校正 C 指数达到了 0.720, 表明该模型具有较好的一致性。采用 Hosmer-Lemeshow 检验($P \geq 0.05$)评价模型的拟合优度, $P = 0.6615$, 说明该模型拟合良好, 具有较好的校准能力, 见图 5。该模型样本量较小, 因此附加了 K 折交叉验证的内部验证($k = 15$), 最大精确度为 1, 此时取 f 外提肌距离 s { [5] } 作为测试集, 其余作为训练集, 总体而言, 该模型表现出良好的预测能力, 具有一定的诊断价值。

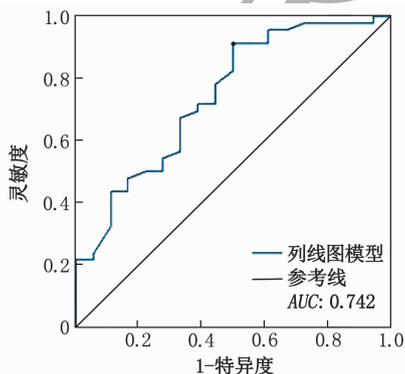


图 4 列线图模型预测术后即刻社会性尿控恢复的 ROC 曲线

2.5 模型的决策曲线分析

DCA 显示, 在患病率阈值 $> 20\% \sim < 100\%$ 的情况下, 使用该模型更加有利于预测患者术后即刻社会性尿控的恢复, 该模型在此范围内的净获益相较于对所有患者采取干预措施或所有患者均不采取干预措施更为有利, 见图 6。

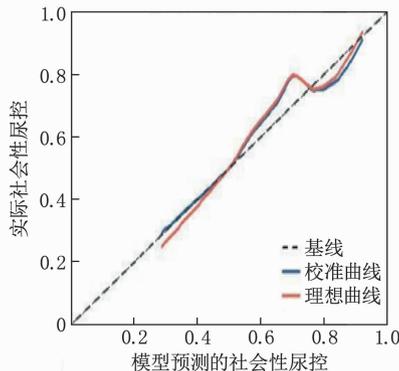
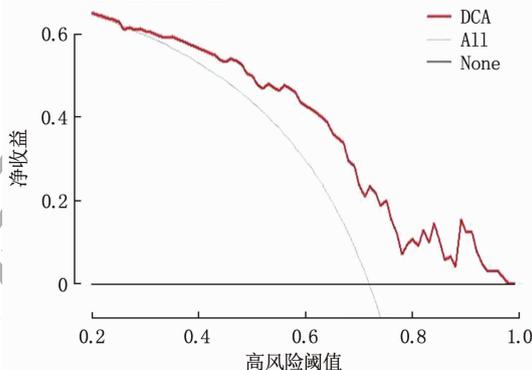


图 5 列线图模型的校准曲线



DCA 曲线表示即刻社会性尿控预测模型; All 曲线表示假设没有患者实现即刻社会性尿控; None 曲线表示假设所有患者都实现即刻社会性尿控。

图 6 列线图模型的决策曲线分析

3 讨论

目前, 列线图被广泛应用于前列腺癌术后生存情况的评估, 在术后尿控功能方面的应用较少。研究^[5]表明, 包含多个预测因素的列线图预测患者预后价值优于仅基于专家经验或其他更简单模型的预测模式。本研究构建的包含患者 D'Amico 分级、外提肌距离的临床预测模型显示出良好的鉴别性能、校准能力以及临床实用性, 也表明 D'Amico 分级、外提肌距离是决定 RARP 患者拔管后是否能够即刻达到社会性尿控的关键个体特征。本研究中, D'Amico 分级越低的患者, 拔管后即刻达到社会性尿控的可能性越大, 其原因可能为 D'Amico 分级是对解剖结构保护程度及骶丛受损情况的间接反映, 较低分级意味着解剖结构保存较好且骶丛受累较轻, 更有利于尿控功能的恢复^[6]。研究^[7]显示, 外提肌距离越大, 术后远期尿控(6、12 个月)恢复越差。本研究发现外提肌距离较窄的患者, 其术后即刻达到社会性尿控的可能性越高。

(下转第 12 面)

含量显著降低,顺铂耐药基因 *CCND1* 及自噬蛋白 p62 表达均下调,提示 ROS 介导的卵巢癌 CAFs 自噬被抑制时,细胞对顺铂的敏感性恢复。

综上所述,肿瘤间质来源的 miR-214-3p 与卵巢癌细胞对顺铂的敏感性相关, CAFs 中 miR-214-3p 低表达可促进卵巢癌细胞增殖及 ROS 介导的自噬,进而降低卵巢癌细胞对顺铂的敏感性。

参考文献

[1] KONSTANTINOPOULOS P A, MATULONIS U A. Clinical and translational advances in ovarian cancer therapy[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1239-1257.

[2] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296.

[3] HA M J, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 509-524.

[4] YANG L D, ZHANG L Y, LU L, et al. MiR-214-3p regulates multi-drug resistance and apoptosis in retinoblastoma cells by targeting ABCB1 and XIAP[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 803-811.

[5] PENG Q, WANG L J, WANG S L, et al. MicoRNA-214-3p: a key player in CPLX2-mediated inhibition on temozolomide resistance in glioma[J]. *Neurol Res*, 2022, 44(10): 879-887.

[6] MITRA A K, ZILLHARDT M, HUA Y J, et al. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(12): 1100-1108.

[7] CUI M H, LIU Y H, CHENG L, et al. Research progress on anti-ovarian cancer mechanism of miRNA regulating tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1050917.

[8] HUSSEN B M, HIDAYAT H J, SALIHI A, et al. MicroRNA: a signature for cancer progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111528.

[9] DI LEVA G, GAROFALO M, CROCE C M. MicroRNAs in cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 287-314.

[10] CHEN Y, MCANDREWS K M, KALLURI R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792-804.

[11] 李艳, 黄萱, 肖兰, 等. MiR-214-3p 对人卵巢癌细胞顺铂耐药及 EGFR 表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(10): 1525-1529.

[12] WANG R F, SUN Y Q, YU W W, et al. Downregulation of miRNA-214 in cancer-associated fibroblasts contributes to migration and invasion of gastric cancer cells through targeting FGF9 and inducing EMT[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 20.

[13] WANG W Y, IM J, KIM S, et al. ROS-induced SIRT2 upregulation contributes to cisplatin sensitivity in ovarian cancer[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(11): 1137.

[14] CHEUNG E C, VOUSDEN K H. The role of ROS in tumour development and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(5): 280-297.

[15] GAO L X, LOVELESS J, SHAY C, et al. Targeting ROS-mediated crosstalk between autophagy and apoptosis in cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1260: 1-12.

[16] HEWITT G, CARROLL B, SARALLAH R, et al. SQSTM1/p62 mediates crosstalk between autophagy and the UPS in DNA repair[J]. *Autophagy*, 2016, 12(10): 1917-1930.

[17] IWADATE R, INOUE J, TSUDA H, et al. High expression of SQSTM1/p62 protein is associated with poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2014, 47(6): 295-301.

[18] KANG J I, KIM D H, SUNG K W, et al. p62-induced cancer-associated fibroblast activation via the Nrf2-ATF6 pathway promotes lung tumorigenesis[J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 864.

[19] WANG Q, XUE L, ZHANG X Y, et al. Autophagy protects ovarian cancer-associated fibroblasts against oxidative stress[J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(10): 1376-1385.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 周娟)

(上接第 4 面)

本研究的局限性: 本研究为回顾性、单中心、小样本研究, 为减少样本量较小所带来的影响, 已进行了 LASSO 回归以及重复的随机组内训练/测试分组的内部验证, 但通过前瞻性的多中心、大样本量试验进行外部验证仍是不可或缺的^[8]。因此, 后续仍需要在更大的样本中进行验证。

总之, 基于 D'Amico 分级、外提肌距离构建的即刻社会性尿控评估列线图能够进一步量化即刻达到社会性尿控的概率, 更有助于泌尿科医师全面评估患者的术后尿控恢复情况, 并提供适当的医疗干预。

参考文献

[1] QIU H B, CAO S M, et al. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(10): 1037-1048.

[2] MUNGOVAN S F, CARLSSON S V, GASS G C, et al. Preoperative exercise interventions to optimize continence outcomes following radical prostatectomy[J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18

(5): 259-281.

[3] KADHIM H, ANG K M, TAN W S, et al. Retzius-sparing technique independently predicts early recovery of urinary continence after robot-assisted radical prostatectomy[J]. *J Robot Surg*, 2022, 16(6): 1419-1426.

[4] LIU B, JIN Y Q, XU D Z, et al. A data calibration method for micro air quality detectors based on a LASSO regression and NARX neural network combined model[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21173.

[5] SHARIAT S F, CAPITANIO U, JELDRES C, et al. Can nomograms be superior to other prediction tools? [J]. *BJU Int*, 2009, 103(4): 492-497.

[6] PORPIGLIA F, BERTOLO R, MANFREDI M, et al. Total anatomical reconstruction during robot-assisted radical prostatectomy: implications on early recovery of urinary continence[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3): 485-495.

[7] VON BODMAN C, MATSUSHITA K, SAVAGE C, et al. Recovery of urinary function after radical prostatectomy: predictors of urinary function on preoperative prostate magnetic resonance imaging[J]. *J Urol*, 2012, 187(3): 945-950.

[8] GU Z R, ZHENG Z T, ZHANG W T, et al. The development and assessment of a predicting nomogram for the recovery of immediate urinary continence following laparoscopic radical prostatectomy[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 1071093.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 周娟)