

全身骨显像联合ALP对前列腺癌骨转移瘤负荷分层的预测价值

聂晶^{1*}, 杜雪松^{1*}, 于鹏^{2#}

¹华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院核医学科, 河北 唐山

收稿日期: 2026年3月21日; 录用日期: 2026年4月16日; 发布日期: 2026年4月22日

摘要

目的: 探讨全身骨显像半定量参数肿瘤靶本比(target-to-background ratio, TBR)联合血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)对前列腺癌(prostate cancer, PCa)骨转移瘤负荷分层的预测价值, 评估功能代谢指标在常规临床病理指标基础上提升高瘤负荷识别能力的作用, 为传统分层标准提供功能代谢层面的初步补充依据。方法: 回顾性纳入2023年7月至2025年8月于本院收治的156例前列腺癌骨转移患者, 根据疾病状态分为激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC, $n = 94$)与去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC, $n = 62$)两个亚组, 分别采用CHAARTED标准(mHSPC亚组)、SYMPHONY标准(mCRPC亚组), 将患者分别划分为高瘤负荷组与低瘤负荷组。收集患者临床病理特征、血清ALP水平及全身骨显像TBR值。构建嵌套模型(Model A: 临床指标——Gleason评分 ≥ 8 分 + T3~4期; Model B: 临床指标 + ALP; Model C: 临床指标 + ALP + TBR), 比较ROC曲线下面积(AUC)及似然比检验, 评估ALP与TBR在临床指标基础上的预测价值; 采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估整合模型(Model C)的临床净获益。结果: 单因素分析显示, mHSPC亚组中年龄、Gleason评分 ≥ 8 分、T3~4期、ALP及TBR为高瘤负荷的影响因素; mCRPC亚组中Gleason评分 ≥ 8 分、T3~4期、ALP及TBR为高瘤负荷的影响因素(均 $P < 0.05$)。多因素嵌套模型分析显示, 两亚组中, 在基础临床指标(Gleason评分 ≥ 8 分、T3~4期)基础上依次引入ALP及TBR后, 模型AUC逐步提升, mHSPC亚组从0.689升至0.901再至0.934, mCRPC亚组从0.661升至0.782再至0.838(似然比检验均 $P < 0.05$), 提示ALP及TBR具有显著预测价值。Model C在两亚组中均为最优评估模型。结论: 在常规临床病理指标基础上联合二者, 能显著提升对前列腺癌骨转移高瘤负荷的识别能力, 且整合模型在临床常用决策阈值范围内具有正向净获益, 可为个体化治疗提供更灵活的量化参考。

关键词

前列腺癌, 骨转移瘤负荷分层, 碱性磷酸酶, 靶本比, 全身骨显像

*共同第一作者。

#通讯作者。

Predictive Value of Bone Scintigraphy Combined with Alkaline Phosphatase for Stratifying Tumor Burden in Prostate Cancer Bone Metastases

Jing Nie^{1*}, Xuesong Du^{1*}, Peng Yu^{2#}

¹Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: March 21, 2026; accepted: April 16, 2026; published: April 22, 2026

Abstract

Objectives: To investigate the predictive value of maximum tumor-to-background ratio (TBR) derived from whole-body bone scintigraphy combined with serum alkaline phosphatase (ALP) for stratifying bone metastasis burden in prostate cancer (PCa), and to evaluate whether ALP and TBR enhance the identification of high-burden status beyond clinical indicators (Gleason score and T stage), thereby providing a supplement to the traditional stratification criteria. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 156 PCa patients with bone metastases admitted to the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from July 2023 to August 2025. Patients were stratified into two subgroups: metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC, $n = 94$) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC, $n = 62$). Based on the CHAARTED criteria (for mHSPC) and SYMPHONY criteria (for mCRPC), patients were further classified into high- and low-burden groups. Clinicopathological characteristics, serum ALP levels, and TBR values were collected. Nested models were constructed: Model A (clinical indicators: Gleason score $\geq 8 + T3\sim 4$ stage), Model B (clinical indicators + ALP), and Model C (clinical indicators + ALP + TBR). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) and likelihood ratio tests were used to evaluate the predictive value of ALP and TBR beyond clinical indicators. Decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical net benefit of the integrated model (Model C). **Results:** Univariate analysis identified age, Gleason score ≥ 8 , T3~4 stage, ALP, and TBR as significant factors in the mHSPC subgroup, and Gleason score ≥ 8 , ALP, and TBR in the mCRPC subgroup (all $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the sequential addition of ALP and TBR to clinical indicators significantly improved model performance. In the mHSPC subgroup, the AUC increased from 0.689 (Model A) to 0.901 (Model B) and further to 0.934 (Model C); in the mCRPC subgroup, the AUC increased from 0.661 to 0.782 and further to 0.838 (all likelihood ratio tests $P < 0.05$). Model C was the optimal model in both subgroups. **Conclusions:** Serum ALP combine with TBR, on the basis of conventional clinicopathological indicators significantly improves the identification of high-burden status in prostate cancer bone metastases. The integrated model demonstrates positive net benefit within clinically relevant threshold ranges, offering a flexible quantitative reference for individualized treatment decisions.

Keywords

Prostate Cancer, Bone Metastasis Burden Stratification, Alkaline Phosphatase, Target-to-Background Ratio, Bone Scintigraphy



1. 引言

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球范围内最常见的男性恶性肿瘤之一,近年来我国发病率呈持续上升态势[1]。根据中国肿瘤登记年报发布的数据,我国前列腺癌的标化发病率及标化死亡率均呈现上升趋势。尽管前列腺癌的整体预后优于多数恶性肿瘤,但我国前列腺癌的5年生存率与发达国家仍存在较大差距,我国在2010~2014年间前列腺癌5年生存率为69.2% [2] [3]。前列腺癌表现出强烈的骨转移倾向,其中去势抵抗性前列腺癌患者骨转移的发生率占65~75% [4]。在健康的骨骼中,通过骨吸收和骨形成来维持平衡。而骨转移打破了这种平衡,增加了患者发生骨骼相关事件(skeletal-related events, SREs)的风险,如病理性骨折(发生率约10%)、脊髓压迫、恶性肿瘤高钙血症(发生率约30%)等[5] [6]。与无骨转移前列腺癌患者相比,骨转移患者5年生存率明显下降;一旦发生SREs,死亡风险进一步增加约2倍(风险比hazard ratio, HR = 1.67~2.29)。因此对前列腺癌骨转移患者进行早期评估与干预,是制定个体化治疗方案、改善患者预后的关键环节[7]。

目前,对前列腺癌骨转移负荷的评估主要依赖影像学检查,其中BS是临床中常用的影像学工具[8] [9]。基于病灶计数的传统CHAARTED/SYMPHONY标准[10] [11],将患者划分为高瘤负荷与低瘤负荷两组,这一分层对治疗策略选择及预后判断具有明确的指导价值。但是这类传统分层标准只能反映转移灶的解剖分布,无法揭示其生物学活性,以及由此引发的全身性骨代谢紊乱程度。定量SPECT技术能够对骨摄取进行量化分析,在前列腺癌骨转移负荷评估中展现出良好的可行性[12]。因此有必要引入能反映疾病“功能-代谢”维度的新指标,以实现肿瘤负荷的精准评估。全身骨显像的半定量参数——肿瘤靶本比(target-to-background ratio, TBR),通过量化骨转移灶对示踪剂^{99m}Tc-MDP的摄取程度,可无创评估受侵袭部位的成骨代谢峰值强度,反映肿瘤的局部攻击力[13]。同时,血清骨代谢标志物(bone metabolic markers, BMs)中的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)作为成骨细胞活性的经典指标,其水平变化可以反映全身骨骼对肿瘤侵袭的代谢反应,且往往早于影像学形态改变[14]。在接受雄激素剥夺治疗的前列腺癌骨转移患者中, BMs对OS具有独立、显著的影响[15] [16]。理论上, TBR与ALP分别从局部病灶峰值活性与全身骨代谢总量两个维度来评估骨转移状态,二者具有潜在互补性。目前将BMs与影像学半定量参数联合用于骨转移负荷评估的研究尚不充分。基于以上背景,本研究提出以下假设:将反映局部病灶峰值活性的TBR与反映全身骨代谢总量的ALP相结合[17],构建“局部峰值+全身总量”的双维度联合评估模式,能够更全面、精准地反映骨转移的真实负荷,从而提供对传统分层标准的初步补充依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集2023年7月至2025年8月我院收治的前列腺癌骨转移患者作为研究对象,回顾性分析患者治疗前^{99m}Tc-MDP全身骨显像影像资料,严格按照纳入标准、排除标准选择入组对象,根据疾病状态将患者分为转移性激素敏感性前列腺癌(metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC)和转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)两个亚组,分别参照CHAARTED标准(mHSPC亚组)和SYMPHONY标准(mCRPC亚组),依据BS检查的病灶计数与分布在亚组内进行高瘤负

荷与低瘤负荷分层。

1) 纳入标准

(1) 经病理确诊为前列腺癌的患者；(2) 治疗前 ^{99m}Tc -MDP 全身骨显像(bone scintigraphy, BS)提示骨转移者，需满足以下条件之一：① 同期经组织病理学/细胞学检查确诊；② 同期经影像学联合血清学(经MRI/CT 检查证实 BS 病灶处存在骨质破坏，且总前列腺特异性抗原 $>50\text{ ng/ml}$)确诊[18]。(3) 同时具有完整的全身骨显像、血清骨转换标志物及临床病理资料。

2) 排除标准

(1) 合并其他恶性肿瘤或其他严重疾病的患者；(2) 合并代谢性骨病(如甲亢、Paget 病)或可能出现骨炎症反应(包括近期内发生创伤、骨折、缺血性骨坏死等)的患者；(3) 3 个月内接受过骨改良药(双膦酸盐/地舒单抗)治疗[19]或局部放疗；(4) 妊娠期或哺乳期妇女。

3) 样本量计算

本研究主要分析为嵌套 Logistic 回归模型，样本量估算基于 EPV (events per variable)法则。最终模型计划纳入 4 个预测变量(Gleason 评分、T 分期、ALP、TBR)，参考既往研究建议 $\text{EPV} \geq 10$ 以保障模型稳健性，据此计算需要高瘤负荷患者 40 例。根据本研究前期数据及多篇文献报道，mHSPC 高瘤负荷比例为 55%~65%。据此估算，mHSPC 亚组约需总例数 62~73 例，mCRPC 亚组按类似比例进行保守估算。本研究拟纳入每组 68 例，总样本量约 136 例前列腺癌骨转移患者，可满足模型构建需求。

2.2. 研究方法

1) 研究因素

根据相关文献以及研究目的，拟收集研究对象的相关临床及影像资料包括：年龄(岁)、转移数量、游离前列腺特异性抗原与总前列腺特异性抗原比值(free-to-total prostate-specific antigen ratio, fPSA/tPSA)、Gleason 评分、临床 T 分期、ALP (U/L)、TBR、SCa (mmol/L)、SP (mmol/L)。所有临床及影像资料均为患者针对当前骨转移状态首次评估的基线数据，后续治疗及随访资料不纳入本研究分析范围。

2) SPECT 检查扫描方法

(1) 骨静态全身显像(BS)

受检者一般无需特殊准备，检查前饮食如常，静脉注射显像剂 ^{99m}Tc -MDP 后嘱患者 3 h 饮水 500~1000 ml、于显像前排空膀胱，以减轻膀胱内放射性对骨盆影像的影响。对近期内做过静脉造影及增强 CT/MRI 的患者，应适当推迟检查时间。肘静脉注射显像剂 ^{99m}Tc -MDP 555~925 MBq (15~25 mCi)，注射显像剂 4 小时后启动采集程序，受检者仰卧位于 SPECT 全身扫描床上，根据胸骨预置计数确定信息密度和扫描速度，常规取前后位和后前位，从头到足一次性连续进行骨静态全身显像，以获得全身骨骼影像。显像结束后，嘱患者多饮水并及时排空膀胱以减少放射性药物在体内对患者持续性照射[20] [21]。

(2) 图像后处理与 TBR 计算

① 感兴趣区(region of interest, ROI)的勾画：采用自动 ROI 勾画技术，设定统一的灰度阈值自动识别全身所有放射性浓聚异常的骨转移灶。提前剪除生理性摄取区、放射性干扰区，并进行手动微调，排除良性病变及以上干扰，以确保其准确覆盖所有真性病灶区域。本研究最终选用全身骨所有转移灶中单个像素点的最大放射性计数(pixel)，即 ROI_max。采用 ROI_max 来计算 TBR 是基于以下考量：a) 临床可行性；b) 可重复性；c) 在 PET/CT 的定量参数应用中，最大标准化摄取值(SUV_max)是评估肿瘤代谢活性的常用指标[12] [13]，反映病灶最具侵袭性部位的生物学活性峰值。

② 背景感兴趣区(background region of interest, BKG-ROI)的勾画：于腰椎旁(L4~L5 水平)软组织区域统一勾画面积约 3 cm^2 的圆形感兴趣区，避开骨骼边缘、生理性高摄取区、放射性干扰区、血管及钙化。

该区域作为本底参考值, 采用 BKG-ROI 的平均放射性计数(BKG-ROI_avg)。

③ 进行半定量计算: 由两名经验丰富的核医学科影像诊断医师独立阅片, 获得 ROI_max 计数及 BKG-ROI_avg 计数后, 进一步计算半定量参数肿瘤靶本比(tumour-to-background ratio, TBR) [22]。TBR 均基于平面全身骨显像的放射性计数计算: $TBR = ROI_max \text{ 计数} / BKG-ROI_avg \text{ 计数}$ 。若 $ICC > 0.85$, 则认为一致性良好, 取测量结果的均值作为 TBR; 若 $ICC < 0.85$, 则由第三名高年资医师重新判读和仲裁。

(3) 主要仪器及显像剂

骨静态全身显像仪器: 美国 GE 公司 SPECT/CT (NM/CT 860 机)。配低能高分辨率平行孔准直器。矩阵 1024×256 , 能峰 140 keV, 窗宽 10%。 ^{99m}Tc : 钼-钨发生器, 由天津原子高科同位素医药有限公司提供。 ^{99m}Tc -MDP 中的高锝酸钠注射液由 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器淋洗获得, 亚甲基二膦酸盐为白色冻干粉(高放射化学纯度 $> 95\%$), ^{99m}Tc 与 MDP 在 Sn^{2+} 的还原下螯合制成 ^{99m}Tc -MDP 注射液。

3) 临床及检验指标的采集及检测

所有符合纳排标准的患者在入院后, 静息状态下采集静脉血。检测主要指标: 骨形成标志物 ALP; 次要指标: Gleason 评分、临床 T 分期、fPSA/tPSA、血清钙(serum calcium, SCa)、血清有机磷(serum phosphorus, SP)。ALP 检测: 采用全自动化分析仪, 使用速率法(参考范围: 40~129 U/L); fPSA/tPSA 检测: 采用化学发光免疫分析仪。PSA 测量值超出仪器可测量水平时, 按照参考范围上限表示, 即, fPSA/tPSA = 0.2。临床 T 分期[21][22]: 分为 T1~2 期(肿瘤局限于前列腺内, 赋值 0)、T3~4 期(肿瘤突破包膜或侵犯邻近结构, 赋值 1)两组; Gleason 评分: 将前列腺癌患者分为两组, < 8 分为中低风险组(赋值 0), ≥ 8 分为高风险组(赋值 1), 取活检组织各部 Gleason 评分的最高分[23], 其中活组织检查标本是经 HE 染色制成切片后应用 Gleason 评分系统进行分级。所收集的数据均从本院 HIS 系统采集。

4) 骨转移瘤负荷分层标准[10][11]:

(1) mHSPC 亚组患者采用 CHARTED 标准分层: 骨转移灶 < 4 个且局限于骨盆和/或脊柱为低瘤负荷组, 骨转移灶 ≥ 4 个且其中 ≥ 1 个骨转移位于骨盆或脊柱以外为高瘤负荷组;

(2) mCRPC 亚组采用 SYMPHONY 标准分层: 骨转移灶 ≤ 6 个且无内脏转移为低瘤负荷组, 骨转移灶 > 6 个或存在内脏转移为高瘤负荷组。

5) 数据统计分析

采用 WPS Office Excel 建立数据库, 运用 SPSS27.0 (IBM, USA)、R 软件(4.5.2)进行数据分析, 所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验及 Q-Q 图检验正态性, 符合正态分布者以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布者以中位数(四分位数间距) [M (P_{25} , P_{75})] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比) [n (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。按疾病状态将患者分为 mHSPC 和 mCRPC 亚组, 所有分析均在亚组内独立进行, 具体方法如下: ① 以瘤负荷分组(高瘤负荷 = 1, 低瘤负荷 = 0)为因变量, 各研究因素为自变量, 行单因素 Logistic 回归分析, 筛选骨转移高瘤负荷的潜在影响因素; ② 采用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)和容差进行共线性诊断, $VIF < 5$ 且容差 > 0.1 为无明显多重共线性; ③ 构建嵌套二元 Logistic 回归模型: Model A (临床指标: Gleason 评分 + T 分期)、Model B (Model A + ALP)、Model C (Model B + TBR), 通过似然比检验比较模型拟合优度, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算 AUC, 评估各模型的预测效能。④ 采用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估整合模型(Model C)的临床净获益。DCA 通过计算不同阈值概率下的净获益(net benefit), 量化模型作为临床决策支持工具的潜在价值。其中 p_t 为阈值概率。阈值概率范围设定为 0%~50%, 以覆盖临床实践中常见的风险决策区间。净获益定义为:

$$\text{净获益} = \frac{\text{真阳性数}}{N} - \frac{\text{假阳性数}}{N} \times \frac{p_t}{1-p_t}$$

3. 结果

最终共 156 例完整病例纳入研究, 其中 94 例患者(60.3%)为 mHSPC 亚组, 组内低瘤负荷组 29 例, 高瘤负荷组 65 例(EPV = 16.25); 62 例患者(39.7%)为 mCRPC 亚组, 组内低瘤负荷组 28 例, 高瘤负荷组 34 例(EPV = 8.5), 后者 EPV 略低于 10, 但在可接受范围内。对于因病灶多发融合无法准确计数的病例(包括 7 例表现为“超级骨显像”的患者), 均直接归入相应亚组的高瘤负荷组。共线性诊断结果显示, 各研究因素的方差膨胀因子 VIF 均 < 5, 容差均 > 0.1, 提示变量间无明显多重共线性。

3.1. PCa 骨转移患者基线资料与组间比较

Table 1. Baseline characteristics and intergroup comparison of patients in the mHSPC subgroup (n = 94)

表 1. mHSPC 亚组患者基线资料与组间比较(n = 94)

	mHSPC 高瘤负荷组 (n = 65)	mHSPC 低瘤负荷组 (n = 29)	检验 统计量	P 值
年龄(岁)*	72.5 ± 7.4	68.6 ± 7.6	2.528 ^①	0.013
转移数量#	7 (6, 9)	2 (1, 3)	-7.759 ^②	<0.001
fPSA/tPSA#	0.101 (0.089, 0.113)	0.101 (0.091, 0.118)	-0.569 ^②	0.569
Gleason ≥ 8 分 [△]	41 (63.1%)	11(37.9%)	5.130 ^③	0.024
T3~T4 期 [△]	54 (83.1%)	18 (62.1%)	4.937 ^③	0.026
ALP (U/L)#	196.0 (140.5, 242.0)	93.0 (79.0, 118.0)	-5.812 ^②	<0.001
TBR#	6.7 (4.1, 9.7)	5.0 (3.6, 6.2)	-2.169 ^②	0.030
SCa (mmol/L)*	2.20 ± 0.15	2.20 ± 0.18	0.750 ^①	0.455
SP (mmol/L)*	1.10 ± 0.26	1.20 ± 0.23	-0.354 ^①	0.724

注: *为“ $\bar{x} \pm s$ ”描述, #为“ $M(P_{25}, P_{75})$ ”描述, [△]为“例(%)”描述; ^①为 t 值, ^②为 Z 值, ^③为 χ^2 值。

Table 2. Baseline characteristics and intergroup comparison of patients in the mCRPC subgroup (n = 62)

表 2. mCRPC 亚组患者基线资料与组间比较(n = 62)

	mCRPC 高瘤负荷组 (n = 34)	mCRPC 低瘤负荷 (n = 28)	检验 统计量	P 值
年龄(岁)*	76.0 ± 8.2	73.3 ± 7.1	0.848 ^①	0.400
转移数量#	9 (7.75, 12)	3.5 (3, 5)	-6.642 ^②	<0.001
fPSA/tPSA#	0.060 (0.051, 0.072)	0.062 (0.054, 0.071)	-0.481 ^②	0.630
Gleason ≥ 8 分 [△]	28 (82.4%)	16 (57.1%)	4.736 ^③	0.030
T3~T4 期 [△]	27 (79.4%)	18 (64.3%)	1.765 ^③	0.184
ALP (U/L)#	355.0 (255.3, 597.0)	175.0 (102.0, 280.5)	-3.777 ^②	<0.001
TBR#	9.3 (5.3, 15.6)	6.2 (4.0, 8.3)	-2.433 ^②	0.015
SCa (mmol/L)*	2.10 ± 0.22	2.20 ± 0.14	-1.610 ^①	0.113
SP (mmol/L)*	1.20 ± 0.23	1.20 ± 0.27	0.674 ^①	0.503

注: *为“ $\bar{x} \pm s$ ”描述, #为“ $M(P_{25}, P_{75})$ ”描述, [△]为“例(%)”描述; ^①为 t 值, ^②为 Z 值, ^③为 χ^2 值。

mHSPC 亚组中, 高瘤负荷组患者的年龄、骨转移数量、Gleason 评分 ≥ 8 分比例、T3~4 期比例、ALP 水平、TBR 值均显著高于低瘤负荷组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 两组间 fPSA/tPSA、SCa、SP 比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。mCRPC 亚组中, 高瘤负荷组患者的骨转移数量、Gleason 评分 ≥ 8 分比例、ALP 水平、TBR 值均显著高于低瘤负荷组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 两组间年龄、

fPSA/tPSA、T3~4 期比例、SCa、SP 比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1、表 2。

3.2. 骨转移高瘤负荷的单因素 Logistic 回归分析

以瘤负荷分组(1 = 高瘤负荷, 0 = 低瘤负荷)为因变量, 各研究因素为自变量进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示: mHSPC 亚组中, 年龄、Gleason 评分 ≥ 8 分、T3~4 期、ALP、TBR 均为骨转移高瘤负荷的显著影响因素(OR 值分别为 1.077、2.795、3.000、1.033、1.182, 均 $P < 0.05$); mCRPC 亚组中, Gleason 评分 ≥ 8 分、ALP、TBR 均为骨转移高瘤负荷的独立影响因素(OR 值分别为 3.500、1.005、1.163, 均 $P < 0.05$), 而年龄、T3~4 期并非该亚组高瘤负荷的显著影响因素($P > 0.05$)。在两个亚组中 SCa、SP 均对瘤负荷分层无显著影响(均 $P > 0.05$)。见表 3、表 4。

Table 3. Univariate logistic regression analysis of factors influencing bone metastasis burden in the mHSPC subgroup
表 3. 影响 mHSPC 亚组骨转移瘤负荷的单因素 Logistic 回归分析

	β	P	OR	95% CI
年龄(岁)	0.074	0.017	1.077	(1.013~1.144)
Gleason ≥ 8 分	1.028	0.026	2.795	(1.133~6.900)
T3~T4 期	1.099	0.030	3.000	(1.113~8.086)
ALP (U/L)	0.033	<0.001	1.033	(1.018~1.049)
TBR	0.167	0.028	1.182	(1.018~1.371)
SCa (mmol/L)	1.055	0.451	2.873	(0.185~44.717)
SP (mmol/L)	-0.324	0.782	0.723	(0.123~4.267)

注: OR 为比值比; CI 为置信区间。

Table 4. Univariate logistic regression analysis of factors influencing bone metastasis burden in the mCRPC subgroup
表 4. 影响 mCRPC 亚组骨转移瘤负荷的单因素 Logistic 回归分析

	β	P	OR	95% CI
年龄(岁)	0.029	0.394	1.029	(0.963~1.101)
Gleason ≥ 8 分	1.253	0.034	3.500	(1.101~11.127)
T3~T4 期	0.762	0.188	2.143	(0.689~6.668)
ALP (U/L)	0.005	0.003	1.005	(1.002~1.008)
TBR	0.151	0.013	1.163	(1.033~1.311)
SCa (mmol/L)	-2.246	0.116	0.106	(0.006~1.746)
SP (mmol/L)	0.717	0.496	2.047	(0.260~16.096)

3.3. 骨转移高瘤负荷的嵌套预测模型构建与比较

分别在 mHSPC 和 mCRPC 亚组内构建嵌套评估模型, 对比分析各模型的预测效能。

mHSPC 亚组: Model A (临床指标: Gleason 评分 ≥ 8 分 + T3~4 期)的 AUC 为 0.689 (95% CI : 0.574~0.804), 提示基础临床指标对骨转移高瘤负荷具有一定的预测能力。在 Model A 基础上加入 ALP 得到 Model B, ALP 成为独立相关因素($OR = 1.033$, 95% CI : 1.017~1.050, $P < 0.001$), 模型 AUC 提升至 0.901 (95% CI : 0.839~0.963), 似然比检验提示加入 ALP 后模型拟合度得到改善($\chi^2 = 9.506$, $P = 0.009$)。进一步加入 TBR 得到 Model C, TBR 成为独立相关因素($OR = 1.330$, 95% CI : 1.090~1.624, $P < 0.001$), 模型 AUC 进一步提升至 0.934 (95% CI : 0.883~0.985), 似然比检验提示 TBR 能为模型带来额外的预测价值($\chi^2 = 48.888$, $P < 0.001$), Model C 为 mHSPC 亚组的最优评估模型。见表 5、表 6、图 1。

mCRPC 亚组: Model A (临床指标: Gleason 评分 ≥ 8 分 + T3~4 期)的 AUC 为 0.661 (95% CI: 0.522~0.799), 提示基础临床指标在该亚组中预测效能有限。在 Model A 基础上加入 ALP 得到 Model B, ALP 成为独立相关因素($OR = 1.005$, 95% CI: 1.001~1.008, $P < 0.05$), 模型 AUC 提升至 0.782 (95% CI: 0.664~0.899), 似然比检验 $P = 0.002$, 提示模型拟合度得到改善。在 Model B 基础上加入 TBR 得到 Model C, TBR 成为独立相关因素($OR = 1.212$, 95% CI: 1.048~1.400, $P < 0.05$), 模型 AUC 进一步提升至 0.838 (95% CI: 0.740~0.936), 似然比检验 $P < 0.001$, 提示 TBR 可显著提升模型预测效能, Model C 为 mCRPC 亚组的最优评估模型。见表 7、表 8、图 1。

Table 5. Nested models for predicting high bone metastasis burden in the mHSPC subgroup
表 5. mHSPC 亚组骨转移高负荷的嵌套评估模型

	OR (95% CI)		
	Model A	Model B	Model C
Gleason ≥ 8 分	2.778 (1.099~7.025)*	1.566 (0.472~5.200)	1.146 (0.298~4.403)
T3~4 期	2.978 (1.071~8.283)*	4.337 (1.046~17.985)*	2.363 (0.500~11.174)
ALP (U/L)	-	1.033 (1.017~1.050)*	1.041 (1.021~1.060)*
TBR	-	-	1.330 (1.090~1.624)*

注: * $P < 0.05$; Model A: 临床指标(Gleason 评分 ≥ 8 分 + T3~4 期); Model B: 临床指标 + ALP; Model C: 临床指标 + ALP + TBR。mHSPC: 激素敏感亚组。

Table 6. Performance of nested models in the mHSPC subgroup
表 6. mHSPC 亚组嵌套评估模型效能

	AUC (95% CI)	似然比 χ^2	P 值
Model A	0.689 (0.574~0.804)	参考	-
Model B	0.901 (0.839~0.963)	9.506	$P = 0.009$ (vs A)
Model C	0.934 (0.883~0.985)	48.888	$P < 0.001$ (vs B)

Table 7. Nested models for predicting high bone metastasis burden in the mCRPC subgroup
表 7. mCRPC 亚组骨转移高负荷的嵌套评估模型

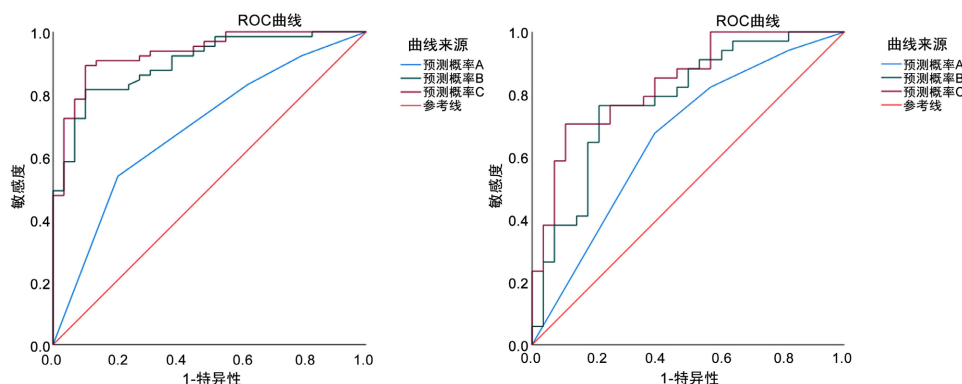
	OR (95% CI)		
	Model A	Model B	Model C
Gleason ≥ 8 分	3.243 (1.005~10.468)*	1.919 (0.545~6.757)	2.068 (0.526~8.134)
T3~4 期	1.848 (0.567~6.026)	1.060 (0.298~3.776)	0.778 (0.198~3.057)
ALP (U/L)	-	1.005 (1.001~1.008)*	1.006 (1.001~1.010)*
TBR	-	-	1.212 (1.048~1.400)*

注: * $P < 0.05$; Model A: 临床指标(Gleason 评分 ≥ 8 分 + T3~4 期); Model B: 临床指标 + ALP; Model C: 临床指标 + ALP + TBR。mCRPC: 去势抵抗亚组。

Table 8. Performance of nested models in the mCRPC subgroup
表 8. mCRPC 亚组嵌套评估模型效能

	AUC (95% CI)	似然比 χ^2	P 值
Model A	0.661 (0.522 ~ 0.799)	参考	-
Model B	0.782 (0.664 ~ 0.899)	14.466	$P = 0.002$ (vs A)
Model C	0.838 (0.740 ~ 0.936)	23.509	$P < 0.001$ (vs B)

综上, 从模型预测效能来看, 整合模型(Model C)在 mHSPC 亚组的 AUC 达到 0.934, 优于 mCRPC 亚组的 0.838。这一差异可能与两组样本量的不同(94 vs 62)有关, 也可能反映了去势抵抗阶段肿瘤异质性更强、疾病状态更复杂, 使得单纯基于 ALP 与 TBR 的模型预测难度增加。尽管如此, Model C 在两个亚组中均为最优模型, 且相较于基础模型(Model A)的 AUC 提升幅度均具有统计学意义, 提示该整合模式在疾病不同阶段均具有稳定的预测价值。



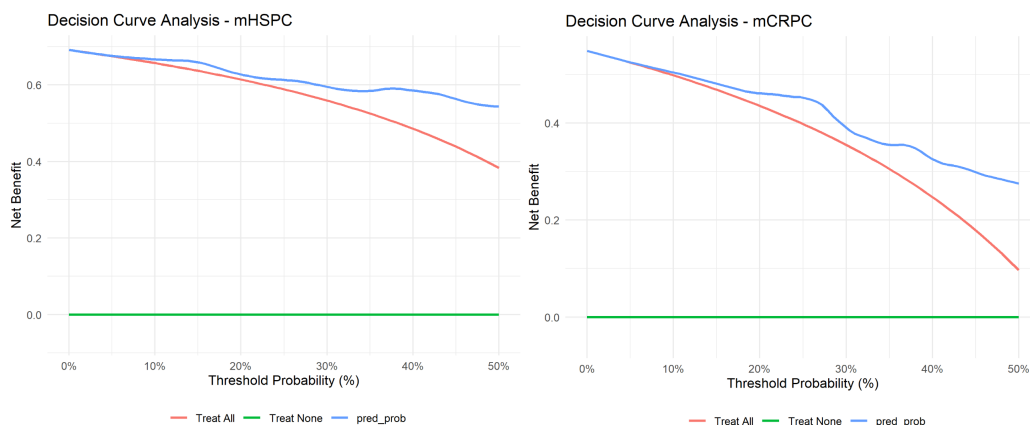
注: 蓝色曲线 A 为 Model A 的预测概率; 绿色曲线 B 为 Model B 的预测概率; 紫色曲线 C 为 Model C 的预测概率。ROC 为受试者工作特征曲线; AUC 为曲线下面积。mHSPC: 激素敏感亚组; mCRPC: 去势抵抗亚组。

Figure 1. ROC curves of nested models for predicting high bone metastasis burden in the mHSPC (left) and CRPC (right) subgroup

图 1. mHSPC (左)与 mCRPC (右)亚组嵌套模型预测高瘤负荷的 ROC 曲线分析图

3.4. Model C 的临床决策曲线分析

DCA 结果显示, 在 mHSPC 亚组中, Model C 在阈值概率 10%、20%、30%时的净获益分别为 0.668、0.633、0.590; 在 mCRPC 亚组中, 对应净获益分别为 0.504、0.460、0.380。在 10%~30%的临床合理阈值范围内, Model C 的净获益均高于“全部干预”及“全部不干预”策略, 表明该模型具有正向临床净获益, 可作为临床决策的辅助工具。见图 2。



注: 横坐标为阈值概率(%), 纵坐标为净获益。蓝色曲线为 Model C 的净获益曲线; 红色曲线为“全部干预”策略; 绿色水平线为“全部不干预”策略(净获益恒为 0)。mHSPC: 激素敏感亚组; mCRPC: 激素敏感亚组。

Figure 2. Decision curve analysis of Model C for predicting high bone metastasis burden in the mHSPC (left) and mCRPC (right) subgroup

图 2. mHSPC (左) 及 mCRPC (右)亚组 Model C 预测高瘤负荷的决策曲线分析图

4. 讨论

瘤负荷的精准分层是前列腺癌个体化治疗的关键。本研究通过回顾 156 例前列腺癌骨转移患者的临床资料, 系统检验了全身骨显像半定量参数 TBR 联合血清 ALP 在骨转移瘤负荷分层中的价值。结果提示: ① ALP 与 TBR 都是独立于常规临床指标的高瘤负荷预测因子; ② ALP 和 TBR 分别从全身骨代谢总量与局部病灶峰值活性两个维度来评估骨转移状态, 在基础临床指标上同时纳入二者后, 评估模型的准确性在两个亚组中都获得明显提升; ③ 当采用 Model C 辅助决策时, 在合理阈值下可获得正向收益。

4.1. ALP 与 TBR 的独立预测价值与维度关系

1) ALP、TBR 的独立预测价值

ALP 与 TBR 对高瘤负荷的独立预测价值在本研究中得到证实, 且两者从不同维度反映了肿瘤负荷的特征。ALP 作为经典的骨形成标志物, 其预测价值主要源于对“全身骨代谢总量”的量化。基线资料比较与单因素分析显示, 两亚组中高瘤负荷患者的 ALP 水平和 TBR 值均显著高于低瘤负荷患者(均 $P < 0.05$)。多因素分析进一步确认, 在调整了其他混杂因素后, 这两个指标仍保持独立的判别能力。Obeng 等 [24] 的研究也证实, ALP 是前列腺癌骨转移的独立危险因素($OR = 4.24$), 且其水平变化可反映骨转移的进展程度 [25]。因此, ALP 作为成骨细胞活性的标志物, 本质上是通过累积效应来反映全身骨骼对肿瘤侵袭的代谢应答强度。TBR 作为全身骨显像的半定量参数, 反映的是局部病灶的成骨代谢峰值活性。也有研究发现在 mCRPC 患者中, 定量 SPECT 参数可有效监测肿瘤负荷变化; SPECT/CT 测得的病灶/背景 SUV 比值与 PET/CT 高度一致, 是量化骨代谢的有效工具 [12]。TBR 作为骨显像的半定量参数, 通过量化所有病灶中单个像素点的最高放射性浓聚, 反映局部区域成骨活动的峰值强度, 具备评估肿瘤攻击力的潜力。

2) “局部峰值 + 全身总量”的生物学基础

ALP 与 TBR 分别从两个层面来反映恶性循环的强度, 根植于前列腺癌骨转移的病理生理机制。前列腺癌骨转移以成骨性病变为主, 它的发生与发展是一个由肿瘤细胞与骨微环境相互作用驱动的复杂病理生理过程。其核心机制在于肿瘤细胞定植骨骼后, 经历定植、休眠、再激活和重塑四个阶段, 在此过程中, 通过分泌多种细胞因子持续刺激成骨细胞, 导致骨形成异常亢进 [26]; 同时, 部分病灶也可以伴随破骨过程激活, 肿瘤细胞分泌的白细胞介素-6 (IL-6) 等因子可促进破骨细胞分化, 使骨吸收标志物水平升高, 形成“成骨 - 破骨偶联”的恶性循环 [27] [28]。

在这个过程中, 血清 ALP 作为成骨细胞活性的标志物, 反映肿瘤 - 骨相互作用在全身骨骼系统的净效应。当肿瘤细胞侵犯骨骼时, 成骨细胞被激活, 加速 ALP 的分泌并释放入血 [29]。转移灶越多、累及范围越广, 全身成骨细胞被激活的程度越高, ALP 水平随之上升, 因此 ALP 可视为反映负荷的“量”的指标。BS 所用的 ^{99m}Tc -亚甲基二膦酸盐 (^{99m}Tc -MDP) 显像剂, 主要通过与无机盐成分产生化学吸附、与有机成分结合而浓聚于骨组织, 显像剂在骨骼中聚集的多少主要与骨骼代谢更新、成骨和骨质修复的活跃程度、骨血流灌注等因素关系密切。TBR 基于 ^{99m}Tc -MDP 在最热病灶像素点的局部摄取, 体现了该区域的血流灌注和成骨活性峰值, 可综合反映病灶的血供状态与成骨反应强度, 是病灶的“质”的功能性指标。上述机制从生物学机制层面为 ALP 与 TBR 的潜在互补关系提供了可能的解释, 为本研究中提出的“局部峰值 + 全身总量”双维度评估模式提供了理论依据。

3) 整合模型(Model C)预测效能的验证

为进一步验证 ALP 及 TBR 互补关系的临床价值, 本研究构建了嵌套评估模型。结果显示, 在 mHSPC 亚组, 仅用基础临床指标(Gleason 评分 ≥ 8 分 + T3~4 期)建模时, 预测准确性只有 0.689; 在此基础上加入 ALP 后, 模型的 AUC 升至 0.901 (似然比检验 $P = 0.009$); 再引入 TBR 后, AUC 进一步升至 0.934 (似然比检验 $P < 0.001$), 证明 TBR 在 ALP 的基础上又增加了新的预测维度。mCRPC 亚组在依次加入 ALP

及 TBR 后呈现出相同的趋势(从 0.661 到 0.782 再到 0.838)。从嵌套模型的递进式结果可以看出, ALP 联合 TBR 可以显著提升对高瘤负荷的预测能力, 且在激素敏感与去势抵抗阶段均表现稳定。从数值上看, 整合模型在 mHSPC 亚组的预测效能优于 mCRPC 亚组。这一差异可能与两组样本量的不同有关, 也可能反映了去势抵抗阶段肿瘤异质性更强、疾病状态更复杂, 使得模型评估难度相对增加。

多指标联合评估骨转移负荷的理念很早就有研究提出。早在上世纪 80 年代末就有研究提出了基于骨显像的 EOD 分级[30], 之后在此基础上, Imai 等[31]提出将骨显像 EOD 分级与血清 ALP 水平相结合, 构建了 EOD 评分系统, 并证实该联合评分对前列腺癌骨转移患者生存的预测价值优于单一指标。近年来, 不少研究证实了影像学参数与生化指标联合的临床价值[32]。SPECT/CT 联合 ALP 检测的效果, 从最终的联合检测的结果来看, SPECT/CT 的检测灵敏度较高, ALP 检测的特异度较高, 联合检测可有效综合两种检查结果的优点[33][34]。另有研究表明 ALP 水平与前列腺癌骨转移等级之间存在有相关关系, 可作为判断肿瘤骨转移分级的重要指标[35]。近期的一项多中心研究也进一步证实, 由 ALP 及放射组学构建的列线图模型在预测骨转移数量 ≥ 4 个时表现出良好的效能(AUC = 0.849)[36]。本研究在此基础上, 由 ALP 联合 TBR 构建的整合模型得到的结果表明: ① 嵌套模型证实二者具有独立预测价值, 联合使用可以形成信息互补、提升预测性能; ② “局部峰值 + 全身总量”的模式在激素敏感阶段和病情更复杂的去势抵抗阶段都表现出稳定预测能力; ③ 对于临床实践中可能遇到的临界病例的精准判别, 该整合模型可以提供初步理论依据。

4.2. 与现有研究的对比与延伸

1) 与骨代谢标志物相关研究的对比

在骨转移患者中, BMs 水平已作为疾病监测、早期诊断及疗效评估的重要辅助工具[37], 尤其是在我国的晚期癌症患者中, 发现 ALP 在骨转移患者中显著升高, 在临床诊断和病情监测中具有应用价值[38][39]。既往研究已证实 ALP 水平升高与前列腺癌骨转移患者更短的 OS 相关, 也是 SREs 的独立相关因素。其中不乏有研究通过建立 ALP 在内的临床指标整合模型, 证实其独立预测价值及整合模型的评估效能[40]。但对于瘤负荷分层的应用中现有研究较少, 本研究在这此基础上将 ALP 的预测价值延伸到负荷分层, 明确它在识别高瘤负荷中的作用, 并将 ALP 与 TBR 联合, 量化其在基础临床指标之外的增量贡献。

2) 与影像学半定量参数相关研究的对比

在影像学半定量参数方面, 尽管视觉评估仍常用于临床随访中判断示踪剂摄取变化, 但定量分析在监测肿瘤代谢变化方面更具客观性和可重复性。既往研究多聚焦于 BSI 等复杂参数[41][42]。近年来代谢骨体积(MBV)、标准摄取值(SUV)及总骨摄取量(TBU)等定量指标也已被提出作为新的影像学标志物, 用于定量评估前列腺癌骨转移瘤负荷[43]。尽管 BSI 已被证实是可靠的影像学定量参数, 但其计算需依赖专业软件和计算机辅助诊断系统, 在基层医院的推广受限[44]。而本研究采用的 TBR 基于常规全身骨显像即可获得, 无需额外购置软件, 具有良好的临床可及性。虽然 TBR 的标准化程度不如 BSI, 但本研究通过统一的 ROI 勾画规则, 在一定程度上保证了结果的可比性[45]。在分层评估策略上, 多数现有研究将 mHSPC 与 mCRPC 患者混同分析, 这种做法可能掩盖两个阶段的重要差异——毕竟去势抵抗阶段的肿瘤生物学行为更加侵袭、异质性更强。本研究分别针对两个亚组建模, 发现整合模型在疾病不同阶段均表现稳定, 为模型的普适性提供了证据。

4.3. 整合模型(Model C)的临床转化

1) 为治疗决策提供量化参考

前列腺癌骨转移高瘤负荷的患者通常需要更积极的全身治疗, 低瘤负荷患者则可能从相对温和的方案中获益。Anand 等[46]的研究中为了对接受 ^{223}Ra 治疗的患者进行有效的临床管理, 对患者进行分层以便选择后续治疗方案, 研究表明同时出现 aBSI 和 ALP 下降的患者的中位 OS 明显长于仅出现 ALP 下降的患者(134 周 vs 77 周, $P = 0.029$)。疾病扩展范围(extent of disease, EOD)是 Soloway [30]等在 1988 年提出的一个基于骨显像的半定量分级系统, 用来评估前列腺癌骨转移的负荷, 该分级后来被广泛用于预后分层, 也是 CHARTED/SYMPHONY 标准的早期雏形。传统分层标准以病灶计数为核心, 为临床提供了明确的二元决策框架——高瘤负荷者强化治疗, 低瘤负荷者常规治疗。然而, 这种硬分类在边界病例(如病灶数接近阈值)时可能面临决策困境, 且难以区分“病灶多但活性低”与“病灶少但活性高”两种不同生物学状态。

本研究构建的 Model C 通过整合反映全身骨代谢总量的 ALP 和反映局部病灶峰值活性的 TBR, 将瘤负荷评估从“计数”维度拓展至“代谢”维度。决策曲线分析显示, 在 10%~30%的临床常用阈值范围内, Model C 的净获益明显高于“全部干预”及“全部不干预”策略(mHSPC 亚组: 0.590~0.668; mCRPC 亚组: 0.380~0.504), 当临床医生采用 Model C 辅助决策时, 在合理阈值下可获得正向收益。Model C 输出的是连续概率而非二元分类, 优势在于能够更好地适应不同临床场景下的风险偏好, 临床医生可根据自身对风险-获益的权衡, 选择合适的阈值概率。例如, 如果医生更担心漏诊, 或者倾向于更积极地识别出高瘤负荷患者, 则可以选择较低的阈值(如 10%), 此时模型净获益更高; 相反, 如果医生更注重避免过度治疗, 就可选择较高阈值(如 30%)。和传统硬分类标准相比, Model C 作为“决策精细化工具”, 提供的连续概率输出能够更灵活地适应个体化决策需求。也为构建“解剖分布-功能代谢”融合的瘤负荷分层标准, 以及开展以预后指标(OS、SREs 等)为结局的前瞻性研究, 进行了初步探索。

4.4. 研究的局限性与未来展望

1) 模型构建存在内源性偏倚风险

本研究在模型在 mCRPC 亚组的模型构建中, 面临一个方法学上难以完全规避的问题。SYMPHONY 标准将内脏转移(M1c 期)直接定义为高瘤负荷, 导致 M1c 期与结局变量存在定义上的部分重叠。理论上, 最严谨的处理方式是剔除 M1c 期患者, 仅对 M1b 期人群进行敏感性分析来验证结论的稳健性。然而, 在临床实践中, 多发骨转移患者常合并内脏转移, 若强行剔除 M1c 期患者, 可能会导致严重的选择偏倚, 使研究人群丧失临床代表性, 且样本量大幅缩减, 影响统计效能。未来可以采用独立于 SYMPHONY 标准的结局定义(比如直接以转移数量为结局变量), 从根本上规避定义重叠问题; 或者采用多状态模型分别对 M1b 期与 M1c 期患者进行亚组分析, 探索 ALP 和 TBR 在不同人群中的预测价值是否存在差异。

2) 单中心回顾性设计的固有局限

本研究为单中心回顾性设计, 受回顾性研究限制, 可能存在幸存者偏倚(低瘤负荷比例可能偏高)、选择偏倚(病情复杂者可能因资料完整性不足被排除), 对结果的稳健性产生一定影响。本研究中 mCRPC 亚组样本量相对较小(62 例), 最终模型纳入 4 个预测变量, 对应 EPV = 8.5, 略低于传统推荐的 10, 可能对模型的泛化能力产生一定影响。可能的原因包括: ① 回顾性收集基线资料时, 符合纳入标准的 mHSPC 患者(疾病早期阶段基数较大)数量多于 mCRPC 患者(需经 ADT 治疗后进展); ② 高瘤负荷的 mCRPC 患者病程进展更快, 部分患者已进入后续治疗线或失访, 导致其完整基线资料难以获取; ③ 本中心在数据收集期间收治的 mCRPC 患者总数有限。既往研究表明, EPV 在 5~9 之间时, 回归系数的估计偏差及置信区间覆盖率仍处于可接受范围, 模型过拟合风险较低[47], 因此, 尽管样本量有限, 但 mCRPC 亚组 EPV = 8.5 仍处于可接受范围, 本研究的模型构建在统计学上具备一定稳健性。后续计划开展多中心研究以扩大样本量并设计前瞻性队列, 进一步验证模型的泛化能力, 以及在不同疾病阶段中

的稳定性。

3) 骨转移诊断标准及关键变量测量的局限性

由于骨病灶穿刺活检在临床实践中可操作性差、患者接受度低,本研究采用了“影像学(MRI/CT证实骨质破坏)联合血清学(tPSA > 50 ng/ml)”的诊断标准。这个标准符合临床常规,但与金标准病理诊断相比,仍存在极少数误诊或漏诊的可能。这一入组标准(tPSA > 50 ng/ml)也间接影响了部分关键变量的测量效能。本研究中的 fPSA/tPSA 在单因素分析中未显示出对高瘤负荷的预测价值($P > 0.05$),可能和上述入组标准引起的范围限制效应有关。且当 tPSA 或 fPSA 超过仪器检测上限时,其结果被统一记录为上限值,致使部分样本的 fPSA/tPSA 比值集中于 0.2 这一常数,数据的真实变异性被掩盖。后续研究可考虑对高度怀疑但不典型病例进行随访验证,采用更宽泛的入组标准及更精确的检测方法重新评估。

4) 决策曲线分析的定位与局限

本研究采用决策曲线分析评估了 Model C 的临床净获益,结果显示在 10%~30%的阈值范围内模型具有正向净获益。需要说明的是,本研究未将传统分层标准作为比较规则纳入 DCA,原因在于研究结局(高瘤负荷)本身由传统标准定义,若将其同时作为决策规则,新模型与传统标准将面临用同一尺度衡量自身的方法学局限,无法进行公平比较。因此,本研究的 DCA 聚焦于模型自身的决策潜力,而非证明其优于传统标准。未来将以独立于两种决策规则的金标准(如 OS、PFS)开展前瞻性研究,进一步验证 ALP 和 TBR 的临床决策价值。对于病灶数量接近传统分层阈值的患者,本研究虽证实了联合模型对高瘤负荷的整体评估效能及临床净获益,但是没能进一步对临界病例进行亚组分析验证,未来可以设计前瞻性队列,以探索该模型是否能在临界病例中提供超越单纯计数的增量预测效能,以及能否为临床治疗决策提供更个体化的依据。

5) 动态监测价值有待进一步探索

本研究仅评估了基线单次测量的判别价值,未涉及治疗过程中指标的动态变化。已有研究提示,ALP 早期下降与 mCRPC 患者更长的 OS 相关;TBR 的变化趋势理论上也能反映局部病灶对治疗的反应。后续研究应将这两个指标纳入常规随访体系,分析治疗后第 3、6、12 个月等关键时间点的 ALP 及 TBR 变化率,探讨其与 rPFS、OS 及 SREs 发生风险的动态关联,进一步验证其在预后评估和疗效监测中的价值。

4.5. 小结

本研究回顾性分析了 156 例前列腺癌骨转移患者的临床资料,主要发现如下:第一,ALP 与 TBR 均为骨转移高瘤负荷的独立相关因素。在 mHSPC 与 mCRPC 两亚组中,高瘤负荷组患者的 ALP 水平与 TBR 值均显著高于低瘤负荷组,多因素分析确认两者保持独立的判别能力。第二,相关性分析显示,ALP 与骨转移数量呈中度正相关,TBR 与骨转移数量无显著线性相关,二者分别从全身骨代谢总量与局部病灶峰值活性两个维度反映骨转移状态。嵌套模型分析进一步证实,在临床指标(Gleason 评分、T 分期)基础上,TBR 联合 ALP 的模型判别效能明显提升,整合模型(Model C)在两个亚组中均为最优。第三,决策曲线分析显示,Model C 在 10%~30%的合理阈值范围内具有正向净获益,具备临床决策辅助价值。

4.6. 结论

1) 全身骨显像 TBR 和血清 ALP,从全身骨代谢总量、局部病灶的成骨活性峰值两个不同维度反映骨转移状态。在常规临床病理指标(Gleason 评分、T 分期)基础上,二者联合后能明显提升对前列腺癌骨转移高瘤负荷的识别能力。

2) 整合模型(Model C)在临床常用决策阈值范围内具有正向净获益,可为前列腺癌骨转移高瘤负荷患者的精准识别和个体化治疗提供更灵活的量化参考,有助于临床制定更具针对性的治疗策略。

声 明

通过我院医学伦理委员会审查批准(批准文号: 20250228014), 本回顾性研究免签署知情同意书, 所有研究过程均严格保护患者隐私, 符合伦理规范。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 胡林军, 关有彦. 转移性前列腺癌化疗的治疗进展[J]. 中国医刊, 2023, 58(6): 601-604.
- [3] Yang, Y. (2022) Comments on National Guidelines for Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer 2022 in China (English Version). *Chinese Journal of Cancer Research*, **34**, 456-457. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.05.05>
- [4] Perez-Lopez, R., Lorente, D., Blackledge, M.D., Collins, D.J., Mateo, J., Bianchini, D., *et al.* (2016) Volume of Bone Metastasis Assessed with Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging Is Associated with Overall Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Radiology*, **280**, 151-160. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015150799>
- [5] Abdel-Rahman, O. (2018) Predictors of Skeletal-Related Events among Cancer Patients with Bone Metastases Treated with Zoledronic Acid: A Secondary Analysis of a Randomized Study. *Expert Opinion on Drug Safety*, **17**, 757-761. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1497157>
- [6] Smith, M.R., Coleman, R.E., Klotz, L., Pittman, K., Milecki, P., Ng, S., *et al.* (2015) Denosumab for the Prevention of Skeletal Complications in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Comparison of Skeletal-Related Events and Symptomatic Skeletal Events. *Annals of Oncology*, **26**, 368-374. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu519>
- [7] Saad, F., Ivanescu, C., Phung, D., Lorient, Y., Abhyankar, S., Beer, T.M., *et al.* (2017) Skeletal-Related Events Significantly Impact Health-Related Quality of Life in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Data from PREVAIL and AFFIRM Trials. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, **20**, 110-116. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.62>
- [8] Davila, D., Antoniou, A. and Chaudhry, M.A. (2015) Evaluation of Osseous Metastasis in Bone Scintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine*, **45**, 3-15. <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2014.07.004>
- [9] 中国前列腺癌研究协作组(CPCC), 叶定伟, 黄健. CPCC 晚期前列腺癌中国专家共识--转移性激素敏感性前列腺癌起始应用新型内分泌治疗的全程管理(2022年版)[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(12): 1242-1259.
- [10] Sweeney, C.J., Chen, Y., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D.F., Eisenberger, M., *et al.* (2015) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 737-746. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503747>
- [11] Sweeney, C.J., *et al.* (2018) Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review of Current and Emerging Therapies. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 556-565.
- [12] Tabotta, F., Jreige, M., Schaefer, N., Becce, F., Prior, J.O. and Nicod Lalonde, M. (2019) Quantitative Bone SPECT/CT: High Specificity for Identification of Prostate Cancer Bone Metastases. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **20**, Article No. 619. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-3001-6>
- [13] Saad, F., Eastham, J.A. and Smith, M.R. (2012) Biochemical Markers of Bone Turnover and Clinical Outcomes in Men with Prostate Cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **30**, 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.08.007>
- [14] 黄新, 侯亚坤, 陶宁, 等. 高瘤负荷骨转移前列腺癌患者列线图预后模型的构建与评估[J]. 现代泌尿外科杂志, 2024, 29(3): 205-211.
- [15] Gravis, G., Boher, J., Fizazi, K., Joly, F., Priou, F., Marino, P., *et al.* (2015) Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *European Urology*, **68**, 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.022>
- [16] Fizazi, K., Massard, C., Smith, M., Rader, M., Brown, J., Milecki, P., *et al.* (2015) Bone-Related Parameters Are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology*, **68**, 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.001>
- [17] Wymenga, L.F.A., Boomsma, J.H.B., Groenier, K., Piers, D.A. and Mensink, H.J.A. (2001) Routine Bone Scans in Patients with Prostate Cancer Related to Serum Prostate-specific Antigen and Alkaline Phosphatase. *BJU International*, **88**, 226-230. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02275.x>
- [18] Saxby, H., Mikropoulos, C. and Bousios, S. (2020) An Update on the Prognostic and Predictive Serum Biomarkers in

- Metastatic Prostate Cancer. *Diagnostics*, **10**, Article 549. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080549>
- [19] Bombardieri, E., Aktolun, C., Baum, R.P., Bishof-Delaloye, A., Buscombe, J., Chatal, J.F., *et al.* (2003) Bone Scintigraphy: Procedure Guidelines for Tumour Imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **30**, B99-B106. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1347-2>
- [20] Van den Wyngaert, T., Strobel, K., Kampen, W.U., Kuwert, T., van der Bruggen, W., Mohan, H.K., *et al.* (2016) The EANM Practice Guidelines for Bone Scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **43**, 1723-1738. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>
- [21] Gillessen, S., Bossi, A., Davis, I.D., *et al.* (2023) Management of Patients with Advanced Prostate Cancer-Metastatic and/or Castration-Resistant Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. *European Journal of Cancer*, **185**, 178-215.
- [22] Buyyounouski, M.K., Choyke, P.L., McKenney, J.K., Sartor, O., Sandler, H.M., Amin, M.B., *et al.* (2017) Prostate Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 245-253. <https://doi.org/10.3322/caac.21391>
- [23] 赵明, 滕晓东, 何向蕾, 等. 2014 年国际泌尿病理协会前列腺癌分级系统新进展和新的预后分组[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(10): 673-675.
- [24] Obeng, F., Yawson, A., Hammond, N., Boakye, S.A., Kpankyaano, B., Boadu, A.W., *et al.* (2025) Predicting Bone Metastasis in Prostate Cancer Patients Using Total Serum Prostate-Specific Antigen and Serum Alkaline Phosphatase: Model Development, Validation, and Deployment as a Digital Risk Estimator. *Cureus*, **17**, e87786. <https://doi.org/10.7759/cureus.87786>
- [25] Kamiya, N., Suzuki, H., Yano, M., Endo, T., Takano, M., Komaru, A., *et al.* (2010) Implications of Serum Bone Turnover Markers in Prostate Cancer Patients with Bone Metastasis. *Urology*, **75**, 1446-1451. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.11.049>
- [26] Ebrahim, T., Hadebe, B., Aldous, C., Tinarwo, P. and Nyakale, N. (2022) Segmented Linear Correlations between Bone Scan Index and Prostate Cancer Biomarkers, Alkaline Phosphatase, and Prostate Specific Antigen in Patients with a Gleason Score ≥ 7 . *Medicine*, **101**, e29515. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029515>
- [27] Xu, Y., Zhang, G., Liu, Y., Liu, Y., Tian, A., Che, J., *et al.* (2024) Molecular Mechanisms and Targeted Therapy for the Metastasis of Prostate Cancer to the Bones (Review). *International Journal of Oncology*, **65**, Article No. 104. <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5692>
- [28] Santos, M., Koushyar, S., Dart, D.A. and Uysal-Onganer, P. (2025) From Hypoxia to Bone: Reprogramming the Prostate Cancer Metastatic Cascade. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 7452. <https://doi.org/10.3390/ijms26157452>
- [29] Swetha., S., Rao, G.N., Mahalakshmi, V. and Sathya, R. (2025) Alkaline Phosphatase and Acid Phosphatase in Health and Disease—A Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **29**, 324-334. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_304_24
- [30] Soloway, M.S., Hardeman, S.W., Hickey, D., Todd, B., Soloway, S., Raymond, J., *et al.* (1988) Stratification of Patients with Metastatic Prostate Cancer Based on Extent of Disease on Initial Bone Scan. *Cancer*, **61**, 195-202. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880101\)61:1<195::aid-cnrcr2820610133>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880101)61:1<195::aid-cnrcr2820610133>3.0.co;2-y)
- [31] Imai, K., Tomaru, Y., Ohnuki, T., Yamanaka, H., Sakai, H., Kanetake, H., *et al.* (1992) Significance of a New Stratification of Alkaline Phosphatase and Extent of Disease in Patients with Prostate Carcinoma with Bone Metastasis. *Cancer*, **69**, 2983-2989. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920615\)69:12<2983::aid-cnrcr2820691220>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920615)69:12<2983::aid-cnrcr2820691220>3.0.co;2-1)
- [32] Kitajima, K., Kuyama, J., Kawahara, T., Suga, T., Otani, T., Sugawara, S., *et al.* (2023) Assessing Therapeutic Response to Radium-223 with an Automated Bone Scan Index among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Data from Patients in the J-RAP-BSI Trial. *Cancers*, **15**, Article 2784. <https://doi.org/10.3390/cancers15102784>
- [33] 范群, 苏福, 杨荣水, 等. SPECT/CT 融合骨显像联合碱性磷酸酶诊断肺癌骨转移的价值研究[J]. 吉林医学, 2024, 45(2): 303-305.
- [34] 王钟灵, 王梓延, 李光明, 等. 血清 ALP 联合 PSA 在前列腺癌骨转移 SPECT 骨显像分级中的应用[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(23): 45-47.
- [35] Wang, C., Wei, X., Zhou, C., Wang, J., Zhang, Y., He, H., *et al.* (2025) Precise Prediction of Bone Metastases and Metastatic Burden Using Exosomal miRNAs and Radiomics: A Multi-Center Study. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 677. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06691-0>
- [36] Jiang, H. (2025) Prostate Cancer Bone Metastasis: Molecular Mechanisms of Tumor and Bone Microenvironment. *Cancer Management and Research*, **17**, 219-237. <https://doi.org/10.2147/cmar.s495169>
- [37] Chai, X., Yinwang, E., Wang, Z., Wang, Z., Xue, Y., Li, B., *et al.* (2021) Predictive and Prognostic Biomarkers for Lung Cancer Bone Metastasis and Their Therapeutic Value. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 692788.

- <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.692788>
- [38] Nailya, K.G., Larisa, N.V., Artem, A.B., *et al.* (2020) Bone Turnover Markers in Primary and Metastatic Bone Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, e23513.
- [39] Jiang, C., Hu, F., Li, J., Gao, G. and Guo, X. (2023) Diagnostic Value of Alkaline Phosphatase and Bone-Specific Alkaline Phosphatase for Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, **202**, 233-244. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07066-z>
- [40] Yoshida, A., Higashiyama, S. and Kawabe, J. (2021) Assessment of a Software for Semi-Automatically Calculating the Bone Scan Index on Bone Scintigraphy Scans. *Clinical Imaging*, **78**, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.12.016>
- [41] Hirano, H., Nagata, M., Nagaya, N., Nakamura, S., Ashizawa, T., Lu, Y., *et al.* (2023) Bone Scan Index (BSI) Scoring by Using Bone Scintigraphy and Circulating Tumor Cells (CTCs): Predictive Factors for Enzalutamide Effectiveness in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 8704. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35790-5>
- [42] Beck, M., Sanders, J.C., Ritt, P., Reinfelder, J. and Kuwert, T. (2016) Longitudinal Analysis of Bone Metabolism Using SPECT/CT and ^{99m}Tc-Diphosphono-Propanedicarboxylic Acid: Comparison of Visual and Quantitative Analysis. *EJNMMI Research*, **6**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0217-4>
- [43] Peng, C., Juan, C., Mao, W., *et al.* (2022) Retrospective Analysis of Risk Factors for Bone Metastasis in Newly Diagnosed Prostate Cancer Patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 3832-3839.
- [44] Wakabayashi, H., Nakajima, K., Mizokami, A., Namiki, M., Inaki, A., Taki, J., *et al.* (2013) Bone Scintigraphy as a New Imaging Biomarker: The Relationship between Bone Scan Index and Bone Metabolic Markers in Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Annals of Nuclear Medicine*, **27**, 802-807. <https://doi.org/10.1007/s12149-013-0749-x>
- [45] Zafeirakis, A. (2014) Scoring Systems of Quantitative Bone Scanning in Prostate Cancer: Historical Overview, Current Status and Future Perspectives. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, **17**, 136-144.
- [46] Anand, A., Trägårdh, E., Edenbrandt, L., Beckman, L., Svensson, J., Thellenberg, C., *et al.* (2020) Assessing Radiographic Response to ²²³Ra with an Automated Bone Scan Index in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine*, **61**, 671-675. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.231100>
- [47] van Smeden, M., Moons, K.G., de Groot, J.A., Collins, G.S., Altman, D.G., Eijkemans, M.J., *et al.* (2019) Sample Size for Binary Logistic Prediction Models: Beyond Events per Variable Criteria. *Statistical Methods in Medical Research*, **28**, 2455-2474. <https://doi.org/10.1177/0962280218784726>