**研究方案**

（版本号：1.0 版本日期：2023.06.15）

**项目名称： 基于人工智能方法在超声影像图像中预测前列腺癌T分期的价值：一项回顾性、多中心的诊断性研究**

本院研究者： 向莉华

科室名称： 超声医学科

**研究者声明及方案签字页**

本人作为该研究项目的主要负责人，将遵循卫生部《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》（2016）、WMA《赫尔辛基宣言》（2013）和CIOMS《人体生物医学研究国际道德指南》（2002）和GCP的伦理原则，在药物临床试验质量管理规范指导下，使用伦理委员会批准的方案，根据本方案要求进行研究，以保证研究的科学性并保护受试者的健康与权利。

姓 名：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

签 名：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

日 期：\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**方案摘要**

|  |  |
| --- | --- |
| 方案标题 | 基于人工智能方法在超声影像图像中预测前列腺癌T分期的价值：一项回顾性、多中心的诊断性研究 |
| 版本号/版本日期 | 1.0/2023.06.15 |
| 申办及参与单位 | 上海市第十人民医院 |
| 主要研究者 | 向莉华 |
| 研究性质 | 临床研究 |
| 研究目的 | 预测前列腺癌淋巴结转移辅助临床决策及路径 |
| 样本量 | 2484 |
| 研究对象 | 前列腺癌患者 |
| 研究方法 | 通过人工智能分析患者前列腺超声声像图信息，预测前列腺癌的淋巴结转移风险，评估该方法在辅助制定前列腺癌患者治疗方案及决策的临床获益。 |
| 纳入标准 | 前列腺穿刺术前行超声检查的患者 |
| 排除标准 | 已切除前列腺患者；已参与其他临床研究者；拒绝参与者 |
| 试验结束标准 | 样本量达标 |
| 脱落/剔除标准 | 受试者拒绝填写问卷或不配合医师检查/失访/数据丢失或损坏 |
| 提前退出标准 | 受试者要求退出/严重不良事件 |
| 给药方案 | 未涉及 |
| 主要评价指标 | 人工智能联合超声预测前列腺癌淋巴结转移 |
| 次要疗效指标 | 人工智能联合超声预测前列腺癌风险 |
| 安全性指标 |  |
| 研究进展计划 | 3-4个月招募，1个月结果读图分析，1-2个月统计发表论文 |
| 统计学分析方法 | 一致性检验，t检验，卡方检验，回归分析，方差分析 |
| 研究成果发表形式 | SCI论著和国内核心期刊 |

1. **研究目的**
2. 主要目的

评估在人工智能辅助下，通过超声无创性的在术前预测前列腺癌T分期，辅助临床决策的获益情况。

1. 次要目的

评估通过超分辨率提高前列腺超声视频图像质量，进一步提高人工智能预测前列腺癌的T分期。

1. 探索性目的

在构建人工智能算法时，探讨并构建一种更适合分析超声图像及视频的人工智能网络结构，通过人工智能的辅助提高超声图像的分析。

1. **研究背景**

前列腺癌（prostate cancer，PCa）是老年男性最常见的恶性肿瘤之一[1]。在欧美国家，PCa发病率仅次于肺癌，是男性肿瘤死亡的第五大致死性恶性肿瘤。我国PCa发病率虽低于西方国家，但近年来其发病率及死亡率呈逐渐上升趋势[2]。与西方国家不同，我国初诊前列腺癌中，仅1/3属于临床局限性前列腺癌，多数患者处于中晚期，严重影响患者预后[3]。

前列腺癌肿瘤分期（T分期）是判断前列腺癌风险高低的指标之一，其不同的T分期对应不同的风险，同时具有不同的预后。前列腺癌腺外浸润（T3）包括T3a（单侧或双侧囊外延伸，EPE）和T3b（肿瘤侵犯精囊，SVI）。当前列腺癌为T3分期时，对应的前列腺癌为高危前列腺癌，这部分患者手术治疗的几率较低，术后转移复发的风险较高，因此如何在术前预测前列腺癌T分期是辅助临床医生制定诊疗计划的重点。

目前用于术前诊断前列腺癌T分期的主要影像方法包括超声及磁共振，经直肠超声的价值并不高于直肠指检。在1.5T磁共振中，T2加权成像是前列腺癌局部分期最有用的方法，对于检测T3肿瘤虽然具有较高的特异性，但敏感性较低。研究指出MRI预测EPE、SVI和T3的敏感性和特异性分别为0.57 (95% CI: 0.49–0.64) and 0.91 (95% CI: 0.88–0.93), 0.58 (95% CI: 0.47–0.68) and 0.96 (95% CI: 0.95–0.97), and 0.61 (95% CI: 0.54–0.67) and 0.88 (95% CI: 0.85–0.91)[4-7]。尽管3.0T磁共振可能具有更高的分辨率，可能具有更高的敏感性及特异性，然而阅读者之间的一致性较差，难以满足临床需求。另一方便磁共振价格昂贵，造影剂过敏、幽闭恐惧及金属禁忌、肝肾功能不全等禁忌使得磁共振难以普及，急需新的诊断方法。

人工智能作为计算机科学的⼀个分支，研究、开发用于模拟、延伸和扩展⼈的智能的理论、方法、技术及应用系统的一门新的技术科学。理论上能够帮助医生在超声图像上识别前列腺癌及其风险程度，进而进一步预测前列腺癌T分期，但目前还没有相关研究发表。因此，我们设计本研究以回答上述关键问题。

[1] CULP M B, SOERJOMATARAM I, EFSTATHIOU J A, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates [J]. Eur Urol, 2020, 77(1): 38-52.

[2] REN S C, CHEN R, SUN Y H. Prostate cancer research in China [J]. Asian J Androl, 2013, 15(3): 350-3.

[3] WEINREB J C, BARENTSZ J O, CHOYKE P L, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2 [J]. Eur Urol, 2016, 69(1): 16-40.

[4] LOEB S, BJURLIN M A, NICHOLSON J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer [J]. Eur Urol, 2014, 65(6): 1046-55.

[5] BJURLIN M A, CARTER H B, SCHELLHAMMER P, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing [J]. J Urol, 2013, 189(6): 2039-46.

[6] MOLDOVAN P C, VAN DEN BROECK T, SYLVESTER R, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel [J]. Eur Urol, 2017, 72(2): 250-66.

[7] BOROFSKY S, GEORGE A K, GAUR S, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate [J]. Radiology, 2018, 286(1): 186-95.

1. **试验依据**
2. 研究前期的动物实验及文献基础

本研究不涉及动物实验。相关文献基础：

超声作为一种经济有效且易于使用的成像方式，是前列腺评估最常用的影像学手段之一。经直肠超声能够近距离抵近前列腺，提高了其分辨率，能够进一步提高诊断。

与大多数实体肿瘤不同，前列腺癌具有散发、多灶的特征，较难通过超声诊断。大多数前列腺癌(60%-80%)在经直肠灰阶超声上是低回声，约30% - 40%的前列腺癌是等回声，约1.5%的前列腺癌是高回声[1]。然而，由于单纯超声诊断前列腺癌的敏感性和特异性有限，只有在40-50%之间，国际上普遍认为单独应用灰阶超声诊断前列腺癌的效果有限。

经直肠超声前列腺癌显示率受多种因素影响，多项研究结果显示肿瘤病灶大小、病灶位置是主要影响因素，PSA水平、Gleason评分也有影响。然而也有研究指出，前列腺癌的显示率与病灶大小、病灶位置、PI-RADS评分无关，而与前列腺体积相关有关，体积越小显示率越高[2-7]。

经直肠超声同样可以用于前列腺癌的分期，目前一部分研究显示经直肠对于前列腺癌的分期无明显价值，另一部分认为其具有一定的价值，尤其对于pT3前列腺癌，经直肠超声能够检出包膜侵犯，其敏感性为15%-69% ，特异性为 51%- 97%[8-13]。在弹性成像的帮助下，前列腺癌诊断的灵敏度与特异度均有明显提升，可达96%和85%[14]。

前列腺癌肿瘤分期（T分期）与患者的预后息息相关，然而目前术前预测T分期的效能较差。作为定位、诊断前列腺癌最重要的MRI在预测T分期上表现欠佳，主要原因可能在于MRI对于前列腺包膜的分辨率较低，通过肉眼评估周围脂肪层对称情况难以满足临床术前判断前列腺癌T分期的要求。

病灶特征与肿瘤分化及转移状况相关。越来越多研究基于超声声像图用于预测淋巴结转移，主要运用于甲状腺与乳腺癌中，且具有较好的诊断价值。近年来，我国社会经济的快速发展，人工智能（AI）技术随之发展的更加迅猛和强大，取得了一定的成就，已经被应用于各个领域的发展过程当中，特别是对于超声医学的发展，起到了至关重要的作用。AI能够从图像中获得更多人类肉眼无法识别的特征及信息。前期我们通过3D卷积神经网络对前列腺超声视频进行建模，通过内部及外部验证，发现基于超声视频诊断前列腺癌的诊断效能为0.86-0.89，与多参数磁共振相当。因此，人工智能在发现超声图像中具有巨大的潜能。

经直肠超声通过直肠途径抵近前列腺，具有较高的分辨率，对前列腺包膜以及前列腺与后方直肠的关系显示较佳，通过人工智能的方法或许能够术前预测前列腺癌T分期。

[1] GANIE F A, WANIE M S, GANIE S A, et al. Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histo pathology in prostatic cancer [J]. J Educ Health Promot, 2014, 3(38.

[2] Shinohara K,Wheeler TM,Scardino PT.The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations[J].J Urol,1989,142(1):76-82..

[3] Ellis JH,Tempany C,Sarin MS, et al.MR imaging and sonography of early prostatic cancer: pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis[J].AJR Am J Roentgenol,1994,162(4):865-872.

[4] Augustin H,Graefen M,Palisaar J, et al.Prognostic significance of visible lesions on transrectal ultrasound in impalpable prostate cancers: implications for staging[J].J Clin Oncol,2003,21(15):2860-2868.

[5] Yang T,Zhang L,Chen Y, et al.The predictive efficacy of hypoechoic lesion in ultrasound for prostate cancer in Chinese people: five-year experience in a moderated 10-core transperineal prostate biopsy procedure[J].Oncotarget,2017,8(45):79433-79440.

[6] Steinkohl F,Luger AK,Pichler R, et al.Visibility of MRI prostate lesions on B-mode transrectal ultrasound[J].Med Ultrason,2018,20(4):441-445.

[7] Eisenberg ML,Cowan JE,Davies BJ, et al.The importance of tumor palpability and transrectal ultrasonographic appearance in the contemporary clinical staging of prostate cancer[J].Urol Oncol,2011,29(2):171-176.

[8] Onur R,Littrup PJ,Pontes JE, et al.Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection[J].J Urol,2004,172(2):512-514.

[9] Brock M,von Bodman C,Sommerer F, et al.Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy[J].BJU Int,2011,108(8 Pt 2):E217-222.

[10] Hofmockel G,Wirth MP,Manseck A, et al.[Value of transrectal ultrasound in determining the T-stage of prostate cancer][J].Urologe A,1993,32(5):407-410.

[11] Smith JA Jr,Scardino PT,Resnick MI, et al.Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial[J].J Urol,1997,157(3):902-906.

[12] Colombo T,Schips L,Augustin H, et al.Value of transrectal ultrasound in preoperative staging of prostate cancer[J].Minerva Urol Nefrol,1999,51(1):1-4.

[13] May F,Treumann T,Dettmar P, et al.Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer[J].BJU Int,2001,87(1):66-69.

[14] Littrup PJ,Bailey SE.Prostate cancer: the role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management[J].Radiol Clin North Am,2000,38(1):87-113.

1. 受试者选择依据

前列腺癌患者，术前接受了前列腺穿刺及超声检查；

前列腺穿刺纳入标准：

（1） PSA>10ng/ml，不论fPSA/PSA或PSAD异常；

（2） 直肠指检异常；

（3） PSA4~10ng/ml，合并fPSA/PSA或PSAD异常；

（4） 术前完成多参数磁共振，发现异常；

（5） 男性患者，年龄18岁-80岁；

受试者排除标准：

1. 穿刺病理提示前列腺癌，但拒绝或无法手术者；
2. 前列腺癌术后；
3. 前列腺癌内分泌及放化疗术后；
4. 无法配合完成超声检查；
5. 本人或家属拒绝参加。
6. 剂量选择/给药方案/剂量调整依据

本研究不涉及给药。

1. 终点选择依据

主要终点：人工智能联合超声预测前列腺癌T分期。

次要终点：人工智能联合超声预测前列腺癌风险。

1. 风险及获益依据

本研究涉及超声检查，无创无风险。前列腺穿刺活检风险：疼痛、血尿、发热、泌尿系感染、周围组织器官伤害；前列腺穿刺获益：鉴别诊断前列腺良恶性病变，对前列腺恶性肿瘤进行Gleason评分分级，对周围组织、淋巴结进行评估，为治疗提供依据。在获取超声图像过程中，将使用灰阶超声视频，可更全面的了解前列腺癌患者肿瘤的信息，为下一步治疗提供依据，故对患者是受益的。

1. **研究内容**
2. 受试者招募

本研究在进行前列腺穿刺及超声检查的患者中招募受试者。招募过程遵循伦理要求并签订知情同意书。

1. 样本量计算

方法学可靠性验证所需样本量：以灵敏度和特异度进行样本量计算。样本量的估算公式如下：



N为所需样本量；α取0.05，β取0.2（检验效能为80%）；μα和μβ分为显著性水平和把握度(power)对应的正态分布函数的分位数。p为预期灵敏度或特异度的估计值，p0为临床能够接受的灵敏度或特异度的最低标准，病例组或非病例组的样本量分别由灵敏度和特异度来估算。

前期研究发现，MRI诊断前列腺癌T分期的敏感性为p=60%，特异性为p’=90%。能够接受的最低敏感性p0=45%，特异性p0’=75%,按照敏感性计算N=86，按照特异性计算需要N’=54。取最大按照4:1的比例进行试验与验证，所需要的数据为430。

1. 具体研究内容

1）人工智能算法构建，包括：

**①基于先验知识筛选的前处理机制**。

在前列腺超声影像中，低回声区域通常表示病灶或异常区域，其在整张超声影像中的占比较低，病灶区域是稀疏的。这些区域是医生进行前列腺肿瘤分期中主要关心的区域，对低回声区域的准确识别可以有效的提升模型的分类准确性。

基于上述考虑，我们结合医学分割大模型设计了基于分割的关键帧辅助分类诊断模型。借助大模型的先验知识，对视频中的每一帧分割出一个感兴趣区域（Region Of Interest,ROI)。在获得这些感兴趣区域的分割之后，我们使用自适应的多中心聚类方法，我们设定了图像距离评估算法，即计算两个图像之间的相似度和ROI区域的交并比加权。即设定dij为第i帧对第j帧的距离，定义为

其中IoUij为两帧之间的分割内容的重叠率，T为整个视频的帧数，Idxij为第i帧和第j帧之间帧索引差的绝对值

对第i帧，我们定义局部密度为

再定义每个数据点到相对密度更高点的最小距离

根据每一帧的最小距离选择高密度中心，计算每个点的密度乘积可获得密度乘积的阈值

用来筛选密度中心{}，在选出一些高密度中心之后我们基于统计学筛选阈值为均方加平均值的筛选方法选出关键帧，最后通过ROI面积大小选出唯一关键帧Fkey\_frame。然后计算其他帧和该帧的相似度Simi

使用同样的阈值筛选方法筛选掉相似度过低的帧，阈值为

如果一整个视频片段的相似度都低于相似度阈值，那么这个视频片段就会被丢弃，不加入使用。这是由前列腺超声影像数据形式决定的，这样的超声数据采样时一开始和结束的时候有大量无关帧，没有病灶内容，通过前处理压缩掉这些干扰信息。这样就基于先验知识筛选出更加接近低回声区域的部分。

**②基于CLIP的文本图像对齐机制**。

对比学习（Contrastive Learning） 是视频CLIP(Contrastive Language-Image Pretraining)的核心。与图像CLIP类似，视频CLIP通过对比学习来训练模型，使得视频和对应的文本描述在同一空间中具有相似的表示。对比学习的目标是将配对的文本和视频映射到临近的嵌入空间中，而将不相关的文本和视频映射到距离较远的嵌入空间。

在筛选过后，利用滑动窗口的方法对于每个视频按照一定的步长和窗口长度采样出多个视频片段，作为视觉转换器（Vision Transformer，VIT）的输入。实验设定中，每一帧都被都打包成16\*16\*3的块，将这些块送入视觉转换器的编码器进行特征提取，嵌入位置编码和类别词元作为视觉特征，整个视频的特征就表示为该视频片段的视觉特征的平均。

我们在上述的基础上通过对计算得到的每个视频帧的视觉特征额外加入一个总结词元，设计多头自注意力作为对本片段视频做出总结。除此之外，为了让模型学习数据分布的能力，随机初始化一队可学习的向量作为全局提示词元，利用之前的分类令牌和随机初始化的可学习向量作为局部提示词元。这三类词元在最后一层编码器中被添加到倒数第二层编码器提取的视觉特征中，利用预训练的自注意力机制模块输出帧视觉特征，最后池化平均为视频输出。

对于文本特征，我们使用预训练BERT（Bidirectional Encoder Representations from Transformers）模型。模型一共12层，每一层都由多头自注意力和前馈神经网络组成，最后一层的输出作为提取出的文本表征。

训练时，模型接收一组视频-文本对，目标是将视频和相应的文本描述映射到一个共享的嵌入空间。在这个空间中，正确配对的视频和文本表示应该更接近，而不相关的视频和文本表示应该相互远离。使用对比损失中的 InfoNCE 损失（Noise Contrastive Estimation），作为模型的损失函数，它通过对比正样本（正确配对的文本和视频）和负样本（随机配对的文本和视频）来优化模型。

2）实验结果：

①与相关工作对比

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 方法 | 主干网络 | ACC | F1分数 |
| 基于图片 | ResNet50 | CNN |  |  |
| US\_UCL |  |  |
| RadFormer | Transformer |  |  |
| PVTv2(SOTA) | 78.41% | 79.56% |
| 基于视频 | VideoMAEv2 | Transformer | 91.37% | 91.11% |
| m2clip(SOTA) | 89.21% | 85.59% |
| (OURS) | **91.55%** | **91.12%** |

表3.1 对比实验客观效果表

针对我们的模型和其他模型的学习与验证的对比。我们将现有的模型分类为两大类：基于图片的工作和基于视频的工作。我们使用统一的训练验证集划分，同时我们遵守各自工作的训练验证设置。对于基于图片的工作，我们将视频当中的每一帧输入，将一个视频所有帧的分类评分平均作为视频分类评分。

对于我们的工作，我们使用AdamW优化器，在0.0008的学习率下训练100个轮次来最小化交叉损失。

②消融实验

1. 采样方法消融：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 采样帧数 | 步长 | 采样方法 | ACC | F1分数 |
| 8 | / | 连续采样 | 不收敛 | 不收敛 |
| 1 | 滑动窗口 | 90.43% | 90.03% |
| 2 | **91.55%** | **91.12%** |
| 4 | 84.57% | 85.72% |
| 16 | 1 | 87.23% | 84.59% |
| 2 | 86.69% | 85.96% |
| 4 | 82.12% | 83.54% |
| 8 | 89.08% | 87.32% |

表3.2 采样方法消融客观效果表

我们首先对采样的方法做了消融实验，针对视频模态的CLIP工作最基本的切分方法连续采样，即一段视频首尾相连的切分成若干个视频片段来作为输入。随后我们使用了我们的滑动窗口采样方法，我们对视频片段长度和滑动步长取了不同值，实验结果如上。

1. 前处理模块消融：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 前处理方式 | Acc | F1-Score |
| 不使用前处理 | 86.19% | 86.13% |
| 修改label | 85.77% | 82.24% |
| 丢弃 | **91.55%** | **91.12%** |

表3.3 前处理模块消融客观效果表

随后我们针对我们的前处理机制执行了消融实验，针对与关键帧相似度过低的片段，我们认为其包含病灶区域过少，可以丢弃或者将其标签从1或者2也就是T0期患者或者T1期患者修改标签为0，即未患癌病例。从表3.3中可以看出，直接丢弃以减少无用信息的干扰有助于模型的准确分类。

1. **研究方法**
2. 入组标准（诊断标准、入选标准、排除标准）

诊断标准：手术切除前列腺并扩大淋巴结清扫，前列腺病理采用Gleason评分，前列腺癌病理T分期主要分为pT2（肿瘤局限于前列腺：T2a：肿瘤累及前列腺一叶的1/2以内；T2b：肿瘤累及范围大于前列腺一叶的1/2，但仅累及前列腺一叶；T2c：肿瘤累及前列腺两叶）及pT3（肿瘤前列腺外侵犯：T3a：前列腺外侵犯（单侧或者双侧），或者镜下见膀胱颈浸润；T3b：肿瘤侵及精囊腺）。

1）受试者的招募

本研究受试者在临床怀疑前列腺癌，拟行前列腺穿刺活检患者中招募；

2）纳入标准：

前列腺穿刺纳入标准：

（1） PSA>10ng/ml，不论fPSA/PSA或PSAD异常；

（2） 直肠指检异常；

（3） PSA4-10ng/ml，合并fPSA/PSA或PSAD异常；

（4） 术前完成多参数磁共振，发现异常；

（5） 男性患者，年龄18岁-80岁；

3）排除标准：

（1） 穿刺病理提示前列腺癌，但拒绝或无法手术者；

（2） 前列腺癌术后；

（3） 前列腺癌内分泌及放化疗术后；

（4） 无法配合完成超声检查；

（5） 本人或家属拒绝参加。

2. 分组

本研究设计不对受试者进行分组。

3. 干预

本研究的干预措施即超声检查。

1. 设盲

本研究使用人工智能技术，不涉及设盲。

1. 随机化

本研究为自身对照，受试者符合条件连续纳入研究，无随机化步骤。

1. 研究步骤

1) 研究准备：

招募→知情同意谈话→入组

2) 数据现场收集

分别使用灰阶超声，CDFI对同一个受试者的前列腺进行成像，并留存动图。

3）人工智能数据学习与分析

将图像输入所构建的人工智能网络中，经过训练与学习输出分析分型信息后与病理信息对比。

1. 受试者提前退出/终止试验标准

提前退出标准：

1. 患者拒绝影像学、病理等信息纳入；
2. 病理结果不明确；
3. 患者无法耐受疼痛；难以控制的出血。

终止试验标准：

1. 达到样本量；
2. 受试者拒绝参与；

3）完成数据收集前，成像设备损坏，无法完成交互；

4）研究过程中难以保证数据安全，如数据泄露、丢失；

5）出现其他重大情况对受试者带来损失，或者难以保证研究的科学性，经讨论必要时可终止试验。

**六、试验程序**

1. 受试者管理
2. 受试者的招募方式

本研究前瞻性纳入受试者。以行前列腺穿刺的患者为招募目标，在其穿刺活检前询问入组意愿，同意入组后即刻完成相关检查。

1. 知情同意过程

完善术前检查，排除禁忌症操作前签署知情同意书，一式两份，一份交临床医生放病例，一份留我科存档。

1. 核对入排标准

由行穿刺活检的医生根据纳入、排除标准询问查询患者相关情况进行入组标准的核对。

1. 检查病史及合并用药记录

查询患者相关病例，排除禁忌症。

1. 安全性评价程序（不良事件的评估、检测及报告）

本研究无创，理论上不存在直接的健康风险。受试者为行前列腺穿刺活检及前列腺癌根治+扩大淋巴结清扫，其不良反应主要为穿刺活检及手术引起的相关风险，故制定了不良事件的评估、检测及报告制度，详见CRF表。

**不良事件报告表**

|  |  |
| --- | --- |
| 记录所有观察到的不良事件，通过患者术中及术后询问得到不良事件。  有无不良事件发生？□有 □无 | |
| 不良事件名称 |  |
| 开始发生日期及时间 | 20□□年□□月□□日□□时□□分 |
| 结束日期及时间 | 20□□年□□月□□日□□时□□分 |
| 不良事件严重程度 | □轻 □中 □重 |
| 是否采取措施（如是，请记录） | □是 □否 |
| 与本研究的关系 | □无关 □有关 |
| 是否发生严重不良事件（如是，请记录） | □是 □否 |
| 所发生不良事件的转归 | □得到解决  □仍然存在  □存在  □不详 |
| 患者是否因此不良事件而退出试验 | □是 □否 |

1. 风险控制及管理程序

医学数据以数字化方式保存，存在泄漏和损坏的风险。由专人管理，并留有备份。

1. 中止/退出程序

终止试验标准：

1）达到样本量；

2）受试者拒绝参与；

3）完成数据收集前，成像设备损坏，无法完成交互；

4）研究过程中难以保证数据安全，如数据泄露、丢失；

5）出现其他重大情况对受试者带来损失，或者难以保证研究的科学性，经讨论必要时可终止试验。

一旦触发中止/退出标准，试验立即中止。经整改，视后续效果决定继续或结束。受试者退出后编号予以保留，继续招募新的受试者补充至总数达标。

1. 访视要求

无需访视

1. **试验的开始与结束**

从招募到第一位受试者开始，到最后一名受试者结束。

1. **提前终止试验的临床标准**
2. 设备不可逆损坏，试验全部终止。
3. 提前完成计划内样本量；
4. 受试者拒绝参与。
5. **数据安全及监察计划**
6. 数据管理方法概述

专人（数据保管员）保管原始数据及备份硬盘

1. 不良事件和严重不良事件的报告和收集

使用专门的不良事件报告表，详见病例报告表。

1. 医疗安全措施

本试验全程无创，不干涉患者的正常诊疗步骤。设立专人负责与受试者的解释与沟通。

1. 与伦理委员会、上级药监部门的沟通

研究开始前将进行伦理委员会审查。试验开始后全程接受该机构的监督与指导。

1. 数据的内部分析计划

由数据保管员负责数据的安全性，包括稳定的存储与防止泄密，分析时由专员

1. 数据安全与监察报告递交给伦理委员会的频率

每月一次

1. **伦理原则和相关法规的遵从性**

遵循卫生部《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》（2016）、WMA《赫尔辛基宣言》（2013）和CIOMS《人体生物医学研究国际道德指南》（2002）和GCP的伦理原则。

1. **统计分析计划**

诊断试验结果均采用卡方或t检验。计算人工智能模型诊断前列腺癌淋巴结转移、前列腺癌风险分层的敏感性、特异性及准确性。构建受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic，ROC），分析人工智能技术的诊断效能。P<0.05为差异有统计学意义。

1. **研究成果的发表形式**

本研究拟发表2-3篇SCI论文、核心期刊论文。

1. **多中心单位及编号（排名不分先后）**
2. 同济大学附属第十人民医院——PI单位
3. 宁波市第二医院
4. 怒江州第一人民医院
5. 蚌埠第一人民医院
6. 崇明第二人民医院
7. 宁波市鄞州第二医院