

# 肾上腺恶性肿瘤预测生存列线图的建立

姚伟<sup>1</sup> 孙世伟<sup>1</sup> 王越<sup>1</sup> 岳鹏<sup>1</sup> 邓晓前<sup>1</sup> 郭福玉<sup>1</sup> 程伟<sup>1</sup> 尚吉文<sup>1</sup> 任瑞民<sup>1</sup> 张雁钢<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**分析肾上腺恶性肿瘤患者的生存情况,构建模型并进行验证。**方法:**回顾性收集 2014 年 8 月—2021 年 12 月就诊于山西白求恩医院的肾上腺恶性肿瘤患者,将患者按照 7 : 3 的比例随机分为训练组和内部验证组。训练组用来模型构建,内部验证组用于验证模型准确度。另选取 SEER 数据库中肾上腺恶性肿瘤患者进行外部验证。通过单因素 Cox 回归与多因素 Cox 回归筛选独立影响因素,构建列线图,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析列线图的预测效能,采用 C 指数和 Bootstrap 自抽样法验证列线图的区分度和一致性。**结果:**影响总生存期(overall survival,OS)的独立影响因素包括:年龄校正卡尔森合并症指数(age-adjusted charlson comorbidity index,aCCI)、肿瘤直径、病理类型、手术治疗。疾病特异生存期(disease-specific survival,DSS)的独立影响因素包括:aCCI、肿瘤直径、病理类型、手术治疗。术后患者无病生存期(disease-free survival,DFS)的独立影响因素包括:年龄和病理类型。根据筛选结果构建模型,三者的 C 指数分别为 0.944、0.944、0.857,临床决策曲线提示其分别可提高 15%、13%、13% 患者净获益率,说明模型预测效果良好。**结论:**本研究模型预测肾上腺恶性肿瘤患者 1 年、3 年、5 年的 OS、DSS、DFS,有助于预估肾上腺恶性肿瘤患者的生存情况,作为肾上腺恶性肿瘤评估预后工具,便于医师针对不同患者给予个性化治疗干预,提供患者最大化收益。

**[关键词]** 肾上腺;恶性肿瘤;预测模型;列线图;生存预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2023.11.005

**[中图分类号]** R636.6 **[文献标志码]** A

## Model to predict the survival of patients with adrenal malignant tumor

YAO Wei SUN Shiwei WANG Yue YUE Peng DENG Xiaoqian GUO Fuyu  
CHENG Wei SHANG Jiwen REN Ruimin ZHANG Yangang

(Department of Urology, Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, 030032, China)

Corresponding author: ZHANG Yangang, E-mail: urozyg@163.com

**Abstract Objective:** To analyze the survival of patients with adrenal malignant tumors, construct the model and validate it. **Methods:** Patients with adrenal malignant tumors who visited Shanxi Bethune Hospital from August 2014 to December 2021 were retrospectively collected. The patients were randomly divided into training group and internal validation group according to the ratio of 7 : 3. The training group was used to build the model, and the internal validation group was used to verify the accuracy of the model. In addition, patients with adrenal malignant tumors in SEER database were selected for external verification. The independent influence factors were screened by univariate Cox regression and multivariate Cox regression, and the prediction efficiency of the nomogram was analyzed by ROC curve, and the C-index and Bootstrap self-sampling methods were used to verify the discrimination and consistency of the nomogram. **Results:** Independent influence factors affecting overall survival(OS) included age-adjusted Charlson comorbidity index(aCCI), tumor diameter, pathological type, and surgical treatment. Independent factors influencing disease-specific survival(DSS) included aCCI, tumor diameter, pathology type, and surgical treatment. Independent factors influencing postoperative disease-free survival(DFS) included age and pathological type. According to the screening results, the C indices of the three were 0.944, 0.944 and 0.857, and the clinical decision curves showed that they could increase the net benefit rate of patients by 15%, 13% and 13%, respectively, indicating that the model had a good prediction effect. **Conclusion:** This research model predicts the OS, DSS and DFS of patients with adrenal malignant tumors for 1, 3 and 5 years, and is helpful to predict the survival of patients with adrenal malignant tumors. As a prognosis tool for assessing the survival of patients with adrenal malignant tumors, it is convenient for physicians to give personalized treatment interventions for different patients and provide patients with maximum benefits.

**Key words** adrenal glands; malignant tumor; prediction models; nomogram; survival

<sup>1</sup>山西医科大学第三医院(山西白求恩医院,山西医学科学院,同济山西医院)泌尿外科(太原,030032)

通信作者:张雁钢,E-mail:urozyg@163.com

肾上腺肿瘤是外科常见疾病之一,在我国发病率为 1.4%<sup>[1]</sup>,随着影像学的进步,肾上腺肿瘤检出率和发病率有逐年升高的趋势<sup>[2]</sup>。其中,恶性肿瘤占比虽低,但因其预后差,始终受到人们的关注。过去认为肾上腺恶性肿瘤主要包括肾上腺皮质癌(adrenal cortical carcinoma, ACC)以及转移癌,嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)中仅有一部分转移性潜能肿瘤被归为恶性。2019 版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肾上腺肿瘤分类中,认为所有嗜铬细胞瘤均有转移可能,统一称为转移性 PPGL<sup>[3-4]</sup>。本研究按照 WHO 新的划分标准,回顾性分析了 2014 年 8 月—2021 年 12 月就诊于山西白求恩医院的肾上腺恶性肿瘤患者,通过单因素与多因素 Cox 回归,寻找肾上腺恶性肿瘤潜在的预后影响因素并构建预测模型,另选取监测、流行病学及预后(surveillance, epidemiology, and end results, SEER)数据库中肾上腺恶性肿瘤患者进行外部验证,用以检验预测模型的可行性,以指导肾上腺恶性肿瘤患者的个性化治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性收集 2014 年 8 月—2021 年 12 月就诊于山西白求恩医院的肾上腺恶性肿瘤患者。纳入标准:①经病理学或至少 2 种影像学确诊的肾上腺恶性肿瘤患者;②相关病历数据及检验检查完善。排除标准:①失访患者;②随访时间不足 1 年的患者;③病历资料不完善的患者。

### 1.2 研究方法

本研究主要基于患者的基本病历数据、影像学数据及治疗情况对肾上腺恶性肿瘤患者的生存情况进行分析。主要纳入分析的因素包括:性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、高血压史、糖尿病史、冠心病史、脑梗史、既往其他器官肿瘤史、既往手术史、输血史、年龄校正卡尔森合并症指数(age-adjusted charlson comorbidity index, aC-CI)、血红蛋白、肿瘤大小、美国癌症联合委员会肾上腺肿瘤分期(American Joint Committee on Cancer stage, AJCC)、是否进行手术治疗。总生存期(overall survival, OS)定义为从确诊之日起至患者死亡或未次随访时间,将患者死亡视为事件发生。疾病特异生存期(disease-specific survival, DSS)定义为从确诊之日起至患者死亡或未次随访时间,将患者因肿瘤而死亡视为事件发生。无病生存期(disease-free survival, DFS)定义为经手术治疗的患者从治疗之日起至肿瘤复发、转移、死亡或未次随访时间,将患者肿瘤复发或转移,或因肿瘤而死亡视为事件发生。

使用卫宁健康住院病历及计算机化医生医嘱录入病历管理系统(上海,中国)获取患者基本病案数据及治疗情况。使用西门子双源 CT(慕尼黑,德国)扫描获取影像学数据。图像均采用薄层图像重

建。肿瘤直径具体测量方法为:取瘤体最大截面中最长径与瘤体上下极之差中的较大值作为肿瘤直径。

将患者按照 7:3 的比例随机分为训练组和内部验证组。训练组用来模型构建,内部验证组用于验证模型准确度。另选取 SEER 数据库中肾上腺恶性肿瘤患者进行外部验证。根据以下纳入和排除标准进行筛选:纳入标准:①来源于肾上腺的恶性肿瘤(原发部位代码=C74.0/C74.1/C74.9);②病理诊断准确;③完整的随访数据。排除标准:①重复患者数据;②患者年龄等数据不完整;③随访数据缺失或失去随访。

### 1.3 统计学方法

使用 R 4.2.2(奥地利维也纳统计计算基金会)和“survival”软件包处理数据。符合正态分布的连续性变量采用  $\bar{X} \pm S$  表示,并使用独立样本  $t$  检验比较组间差异;非正态分布连续性变量采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,并使用秩和检验比较组间差异;分类变量采用频数和百分比(%)表示,并根据单元格最小预期值使用 Pearson's  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验来比较组间差异。通过“survival”软件包进行单因素 Cox 回归,排除单因素 Cox 回归中  $P > 0.2$  的无关影响因素,将其他因素纳入下一步分析,通过逐步回归法多因素 Cox 回归筛选独立影响因素。得出独立影响因素并建立列线图模型。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和曲线下面积(area under the curve, AUC)对模型的预测效能进行验证。以 Bootstrap 自抽样法验证列线图模型并绘制校准曲线,评估模型的一致性。并通过临床决策曲线(decision curve analysis, DCA)分析患者净获益情况。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

收集 2014 年 8 月—2021 年 12 月就诊于山西白求恩医院的肾上腺恶性肿瘤患者 109 例,其中有 7 例失访、2 例随访时间不足 1 年、2 例影像学数据不完善,最终共计 98 例患者纳入本研究。患者基线资料如表 1 所示。其中,男 50 例(51.0%),女 48 例(49.0%);患者平均年龄为  $(50.92 \pm 14.95)$  岁,中位年龄为 52.5 岁;PPGL 62 例(63.3%),ACC 19 例(19.4%),转移癌 12 例(12.2%),其他肿瘤 5 例(5.1%)(包括恶性外周神经鞘膜瘤、非霍奇金 T 细胞淋巴瘤、神经内分泌癌、纤维肉瘤、脂肪肉瘤各 1 例)。随访期间共有 17 例患者因肿瘤相关因素死亡,6 例患者因其他因素死亡(心功能衰竭 3 例,肝功能衰竭 2 例,急性肺栓塞 1 例)。72 例患者经手术治疗,截至末次随访,无病生存患者 55 例(76.4%),带瘤生存患者 10 例(13.9%),因肿瘤死亡患者 7 例(9.7%)。上述 98 例患者通过随机编码分组分为训练组(69 例)和内部验证组(29 例)。

表 1 患者基线资料

例(%)， $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

变量	总队列(98 例)	分组		t/Z/ $\chi^2$	P 值
		训练组(69 例)	内部验证组(29 例)		
基本病例数据					
年龄/岁	52.50(40.25,62.50)	52.00(40.00,61.00)	53.00(43.00,65.00)	0.662	0.511
性别				0.284	0.594
男	50(51.0)	34(49.3)	16(55.2)		
女	48(49.0)	35(50.7)	13(44.8)		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.21(20.97,24.61)	23.44(21.01,25.16)	22.79(20.70,24.09)	1.140	0.256
高血压史				1.342	0.247
无	46(46.9)	35(50.7)	11(37.9)		
有	52(53.1)	34(49.3)	18(62.1)		
糖尿病史				0.148	0.700
无	80(81.6)	57(82.6)	23(79.3)		
有	18(18.4)	12(17.4)	6(20.7)		
冠心病史				0.737	0.391
无	84(85.7)	61(88.4)	23(79.3)		
有	14(14.3)	8(11.6)	6(20.7)		
脑梗史				0.001	0.999
无	88(89.8)	62(89.9)	26(89.7)		
有	10(10.2)	7(10.1)	3(10.3)		
吸烟史				0.481	0.488
无	66(67.3)	45(65.2)	21(72.4)		
有	32(32.7)	24(34.8)	8(27.6)		
肿瘤史				1.325	0.250
无	81(82.7)	59(85.5)	22(75.9)		
有	17(17.3)	10(14.5)	7(24.1)		
肿瘤史				0.025	0.873
无	62(63.3)	44(63.8)	18(62.1)		
有	36(36.7)	25(36.2)	11(37.9)		
输血史				0.073	0.787
无	76(77.6)	53(76.8)	23(79.3)		
有	22(22.4)	16(23.2)	6(20.7)		
aCCI	4.00(3.00,5.00)	4.00(3.00,5.00)	4.00(3.00,5.00)	1.253	0.201
血红蛋白/(g/L)	130.45±19.13	130.85±18.32	129.49±21.26	0.318	0.751
肿瘤情况					
病理类型				2.538	0.468
PPGL	62(63.3)	45(65.2)	17(58.6)		
ACC	19(19.4)	14(20.3)	5(17.2)		
肾上腺转移癌	12(12.2)	8(11.6)	4(13.8)		
其他	5(5.1)	2(2.9)	3(10.3)		
肿瘤分侧				0.580	0.748
左侧	35(35.7)	25(36.2)	10(34.5)		
右侧	53(54.1)	38(55.1)	15(51.7)		
双侧	10(10.2)	6(8.7)	4(13.8)		
肿瘤直径/mm	53.00(35.00,77.75)	53.00(35.00,78.00)	53.00(36.00,77.00)	0.027	0.981
T 分期				1.435	0.488
1	45(45.9)	32(46.4)	13(44.8)		
2	45(45.9)	30(43.5)	15(51.7)		
3	8(8.2)	7(10.1)	1(3.4)		
M 分期				0.001	0.999
0	97(99.0)	68(98.6)	29(100.0)		
1	1(1.0)	1(1.4)	0(0)		
AJCC 分期				1.913	0.384
I	45(45.9)	32(46.4)	13(44.8)		
II	44(44.9)	29(42.0)	15(51.7)		
III/IV	9(9.2)	8(11.6)	1(3.4)		
治疗情况					
手术治疗				0.024	0.878
无	26(26.5)	18(26.1)	8(27.6)		
有	72(73.5)	51(73.9)	21(72.4)		
生存情况					
OS/d	NR(2 826,NR)	NR(2 826,NR)	NR(NR,NR)	0.275	0.600
DSS/d	NR(NR,NR)	NR(NR,NR)	NR(NR,NR)	1.031	0.310
DFS/d	NR(2 460,NR)	NR(2 460,NR)	NR(2 250,NR)	0.010	0.920

注:NR:未达到。

SEER 数据库中共有 6 755 例肾上腺恶性肿瘤患者,排除信息不完善的病例后,共有 1 466 例患者被纳入外部验证组。上述患者中位年龄为 44 岁,其中男 677 例(46.2%),女 789 例(53.8%)。接受手术治疗、化疗、放疗的患者分别有 1 133 例(77.3%)、836 例(57.0%)、392 例(26.7%)。

## 2.2 单因素 Cox 回归

单因素 Cox 回归提示,影响患者 OS 的因素有:年龄( $HR = 1.097, 95\% CI: 1.037 \sim 1.160, P = 0.001$ )、既往肿瘤史( $HR = 4.210, 95\% CI: 1.449 \sim 12.233, P = 0.008$ )、aCCI( $HR = 1.751, 95\% CI: 1.251 \sim 2.452, P = 0.001$ )、肿瘤直径( $HR = 1.018, 95\% CI: 1.007 \sim 1.029, P = 0.002$ )、病理类型( $HR = 7.642, 95\% CI: 2.375 \sim 24.590, P = 0.001$ )、T 分期( $HR = 6.668, 95\% CI: 1.638 \sim 27.145, P = 0.008$ )、M 分期( $HR = 22.162, 95\% CI: 2.305 \sim 213.068, P = 0.007$ )、AJCC 分期( $HR = 8.074, 95\% CI: 2.117 \sim 30.790, P = 0.002$ )、手术治疗( $HR = 0.100, 95\% CI: 0.032 \sim 0.318, P < 0.001$ );影响患者 DSS 的因素有:年龄( $HR = 1.111, 95\% CI: 1.036 \sim 1.192, P = 0.003$ )、既往肿瘤史( $HR = 4.835, 95\% CI: 1.357 \sim 17.224, P = 0.015$ )、既往手术史( $HR = 4.250, 95\% CI: 1.098 \sim 16.444, P = 0.036$ )、aCCI( $HR = 1.924, 95\% CI: 1.305 \sim 2.836, P = 0.001$ )、肿瘤直径( $HR = 1.022, 95\% CI: 1.008 \sim 1.035, P = 0.002$ )、病理类型( $HR = 9.403, 95\% CI: 1.991 \sim 44.404, P = 0.005$ )、T 分期( $HR = 8.828, 95\% CI: 1.468 \sim 53.076, P = 0.017$ )、M 分期( $HR = 32.997, 95\% CI: 2.992 \sim 363.908, P = 0.004$ )、AJCC 分期( $HR = 11.262, 95\% CI: 2.048 \sim 61.918, P = 0.005$ )、手术治疗( $HR = 0.111, 95\% CI: 0.029 \sim 0.431, P = 0.001$ );影响术后患者 DFS 的因素有:年龄( $HR = 1.076, 95\% CI: 1.013 \sim 1.143, P = 0.018$ )、肿瘤病理类型( $HR = 12.132, 95\% CI: 2.410 \sim 61.063, P = 0.002$ )、术中输血( $HR = 5.095, 95\% CI: 1.297 \sim 20.023, P = 0.020$ )。

## 2.3 多因素 Cox 回归

排除单因素 Cox 回归中  $P > 0.2$  的无关影响因素,将其他因素纳入下一步分析,通过逐步回归法多因素 Cox 回归筛选独立影响因素。最终筛选出的影响 OS 的独立影响因素包括:aCCI( $HR = 2.159, 95\% CI: 1.419 \sim 3.286, P < 0.001$ )、肿瘤直径( $HR = 1.018, 95\% CI: 1.003 \sim 1.034, P = 0.021$ )、病理类型( $HR = 4.847, 95\% CI: 1.177 \sim 19.966, P = 0.029$ )、手术治疗( $HR = 0.155, 95\% CI: 0.044 \sim 0.544, P = 0.004$ )。DSS 的独立影响因素包括:aCCI( $HR = 2.597, 95\% CI: 1.489 \sim 4.527, P < 0.001$ )、肿瘤直径( $HR = 1.019, 95\% CI: 1.002 \sim 1.036, P = 0.027$ )、病理类型( $HR = 10.196, 95\% CI: 1.253 \sim 82.974, P < 0.030$ )、手术治疗( $HR = 0.163, 95\% CI: 0.039 \sim$

$0.690, P = 0.014$ )。术后患者 DFS 的独立影响因素包括:年龄( $HR = 1.063, 95\% CI: 1.001 \sim 1.129, P = 0.046$ )和病理类型( $HR = 9.586, 95\% CI: 1.821 \sim 50.469, P = 0.008$ )。

## 2.4 列线图的构建与验证

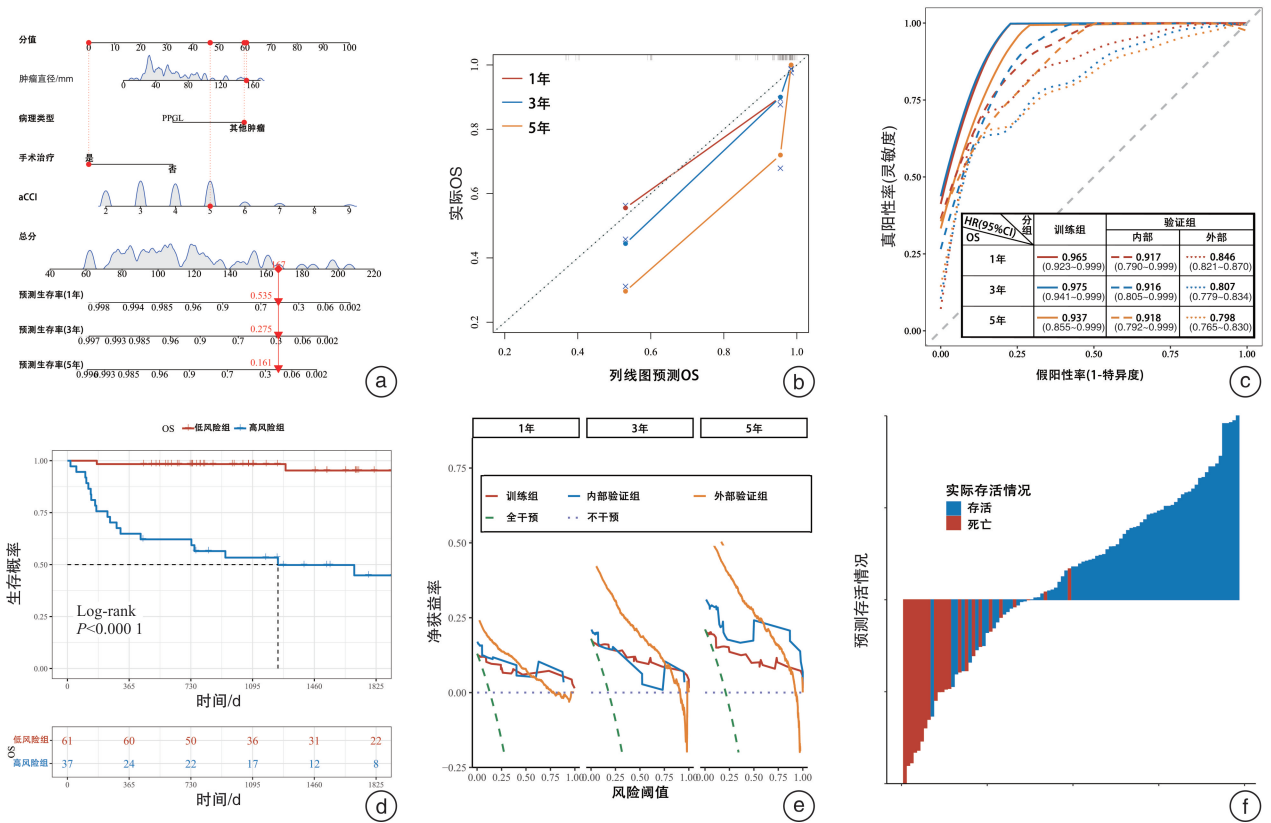
根据多因素 Cox 回归的结果构建模型,并通过列线图表示(图 1a)。列线图使用方法为根据患者各独立影响因素可分别得到其对应的得分,各因素得分的总和为总分,在总分线上找出对应的生存率值即为该患者不同生存期的生存概率。以 60 号患者为例,该患者肿瘤直径为 152 mm,病理类型为肾上腺转移癌,经过手术治疗,且其 aCCI 为 5 分,其 OS 预测模型则各指标对应的分数分别约为 60、60、0、47 分,总分为 167 分,对应发生 1 年、3 年、5 年生存率分别为 53.5%、27.5%、16.1%。

OS 模型的 C 指数为 0.944(95% CI: 0.908 ~ 0.980),经过 1 000 次重采样内部验证,可见校准曲线与理想曲线贴合良好,说明模型的预测手术难度的概率与实际情况有较好的一致性(图 1b)。根据模型拟合结果绘制 ROC 曲线,训练组 1、3、5 年的 AUC 分别为 0.965(95% CI: 0.923 ~ 0.999)、0.975(95% CI: 0.941 ~ 0.999)、0.937(95% CI: 0.855 ~ 0.999);内部验证组 1、3、5 年的 AUC 分别为 0.917(95% CI: 0.790 ~ 0.999)、0.916(95% CI: 0.805 ~ 0.999)、0.918(95% CI: 0.792 ~ 0.999);外部验证组 1、3、5 年的 AUC 分别为 0.846(95% CI: 0.821 ~ 0.870)、0.807(95% CI: 0.779 ~ 0.834)、0.798(95% CI: 0.765 ~ 0.830)。模型整体的灵敏度为 0.913,特异度为 0.787,约登指数为 0.700,表明该模型具有较高的预测能力(图 1c)。根据模型预测的高低风险分组,低风险组 5 年生存率为 95.3%,高风险组 5 年生存率为 44.8%,中位生存期为 42 个月(图 1d)。此外,DCA 提示该模型最高可提高 15% 左右的患者获益率,说明本模型预测效果佳(图 1e、f)。

同理,DSS 模型 C 指数为 0.944(95% CI: 0.904 ~ 0.983),DFS 模型 C 指数为 0.857(95% CI: 0.783 ~ 0.977),二者均具有较高的预测能力(图 2、3)。

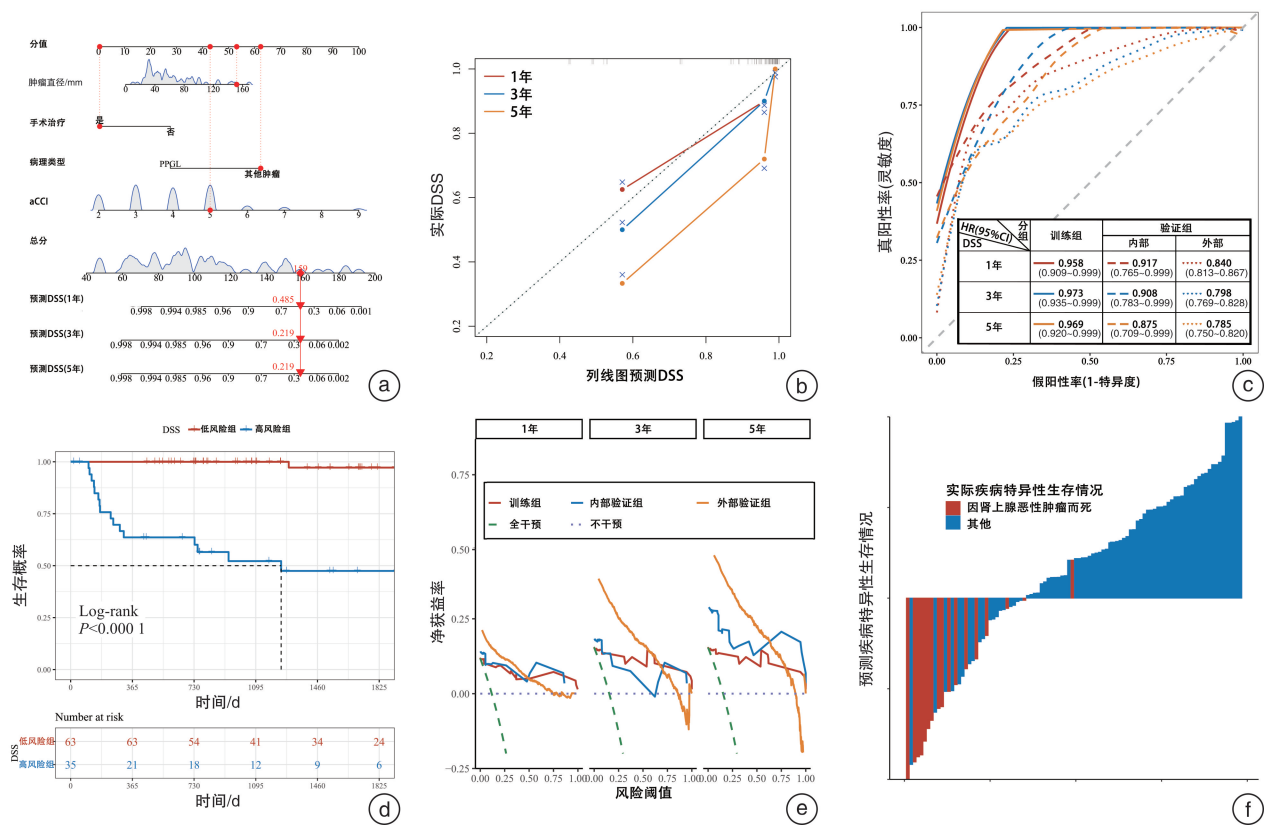
## 2.5 ACC 的危险因素亚组分析

对 19 例 ACC 患者进一步分析,单因素分析可见年龄( $HR = 1.165, 95\% CI: 1.047 \sim 1.297, P = 0.005$ )及 aCCI( $HR = 4.253, 95\% CI: 1.652 \sim 10.953, P = 0.003$ )显著影响患者的 OS。年龄( $HR = 1.152, 95\% CI: 1.031 \sim 1.288, P = 0.013$ )、既往肿瘤史( $HR = 5.312, 95\% CI: 1.032 \sim 27.330, P = 0.046$ )及 aCCI( $HR = 6.706, 95\% CI: 1.740 \sim 25.841, P = 0.006$ )显著影响患者 DSS。而手术对 OS( $P = 0.102$ )与 DSS( $P = 0.088$ )有一定的改善能力。



a: 列线图; b: 预测校准曲线; c: 训练组、内部验证组及外部验证组中的 ROC 曲线; d: 根据模型预测风险分组的 Kaplan-Meier 曲线; e: 预测模型的临床决策曲线分析; f: 训练组及内部验证组中每例患者的计算风险得分。

图 1 OS 预测模型的列线图及其性能



a: 列线图; b: 预测校准曲线; c: 训练组、内部验证组及外部验证组中的 ROC 曲线; d: 根据模型预测风险分组的 Kaplan-Meier 曲线; e: 预测模型的临床决策曲线分析; f: 训练组及内部验证组中每例患者的计算风险得分。

图 2 DSS 预测模型的列线图及其性能

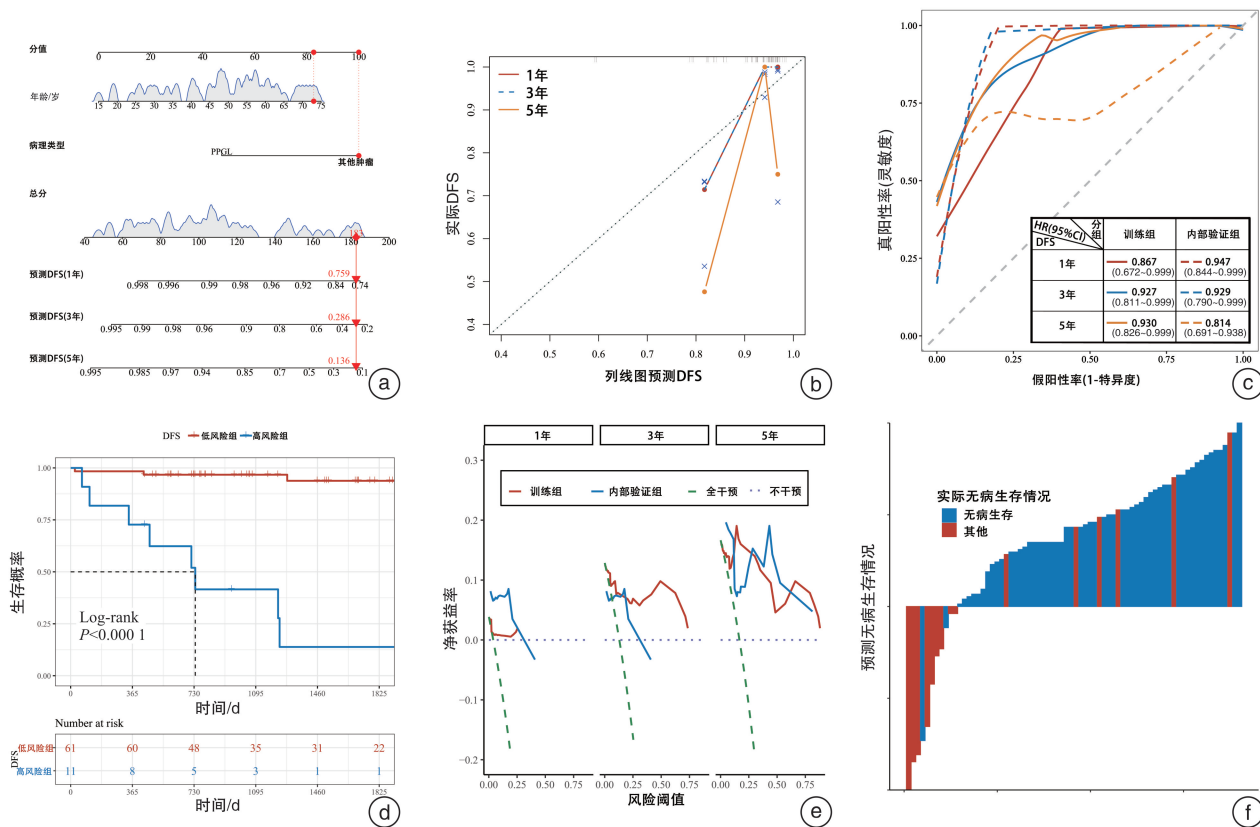


图 3 DFS 预测模型的列线图及其性能

通过逐步回归法多因素 Cox 回归筛选独立影响因素,可知 aCCI 是 ACC 患者 OS 的独立影响因素,而手术和 aCCI 是 ACC 患者 DSS 的独立影响因素。

### 2.6 肾上腺转移癌的原发部位分析

本研究共纳入肾上腺转移癌患者 12 例,原发于肾脏的患者占比最多,为 7 例,其中 5 例生存,2 例死亡;其他原发部位包括肝脏(1 例,死亡)、胰头(1 例,已死亡)、卵巢(1 例,已死亡)、胃(1 例,存活)、直肠(1 例,存活)。原发于肾脏的肾上腺转移癌患者 OS 预后优于其他部位的患者(HR = 0.206)。此外本研究发现,肿瘤直径(HR = 1.025,95%CI:1.001~1.050,P = 0.044)是肾上腺转移癌 DSS 的独立影响因素。

### 3 讨论

肾上腺恶性肿瘤作为泌尿外科热点疾病之一,生存预后一直以来都是医学界所关注的话题。肾上腺恶性肿瘤恶性程度高、病例量少,很多既往研究只能通过 SEER 数据库来预测疾病的 OS<sup>[5-6]</sup>,然而 SEER 数据库是针对美国人群,亚裔比例较低,国内参考价值有限。另有文章表明病理特征以及特殊基因表达可以预测恶性肿瘤恶性行为<sup>[7-9]</sup>,但缺乏生存及随访。本研究通过我院收集的病例基本数据建立临床预测模型,另选取 SEER 数据库中

肾上腺恶性肿瘤患者进行外部验证,得到一个完整且有效的预测模型,可以预测肾上腺恶性肿瘤预后,并针对不同患者制定个性化治疗及随访方案。

我们构建了 1 年、3 年、5 年 OS、DSS、DFS 列线图,并通过内部以及外部验证了它们的预测能力,增强了不同患者个性化治疗和生存评估。OS 和 DSS 预测模型纳入的危险因素包括 aCCI、肿瘤直径、病理类型、手术治疗,DFS 预测模型纳入的危险因素包括年龄和病理类型。

Charlson 等<sup>[10]</sup>在 1992 年首次提出 aCCI 可用于预测乳腺癌患者相关风险,至今为止,aCCI 在肾肿瘤等其他恶性肿瘤的预后方面的预测价值已得到验证<sup>[11-13]</sup>。在本研究中,aCCI 在 OS(HR = 2.159,95%CI:1.419~3.286,P < 0.001)和 DSS(HR = 2.597,95%CI:1.489~4.527,P < 0.001)中影响显著,是其独立影响因素。本研究首次采用了 aCCI 来预测肾上腺恶性肿瘤的长期生存。相对于单纯用年龄作为肾上腺恶性肿瘤预后预测因素<sup>[6,14-15]</sup>,aCCI 综合考虑了患者的基础疾病及身体状况,因而更具有明显的预测优势。

大量研究证实了肿瘤直径是肾上腺恶性肿瘤治疗以及预后的重要影响因素<sup>[16-19]</sup>。一方面,随着肿瘤直径的增加,恶性潜能及风险也会增加<sup>[20]</sup>;另一方面,较大的肿瘤也增加了手术治疗难度及时

间,从而影响患者的整体身体状态。本研究中,肿瘤直径是 OS 及 DSS 的独立影响因素,SEER 数据库中 5 年死亡患者的肿瘤直径显著大于 5 年生存患者,表明肿瘤直径影响肾上腺恶性肿瘤的长期生存。

PPGL 目前被视为肾上腺恶性肿瘤,然而本研究发现,其 OS 仍优于其他恶性肿瘤,该结果与 SEER 数据库中的结果相符。此外,病理类型对肾上腺恶性肿瘤预后的影响,在大量研究中得到广泛证实<sup>[21-22]</sup>。但我们不可忽视的是,虽然其预后优于其他恶性肿瘤,但其和其他恶性肿瘤有着严重影响激素水平、有转移及复发潜能等共同特点,故其仍然是临床及预后中的一大挑战。

对于肾上腺恶性肿瘤患者,及早地干预治疗可以显著改善患者的 OS 以及 DSS,从我们的内部验证和 SEER 数据库外部验证中,很明显发现干预治疗能够延长患者 OS,这也是大多学者的共识<sup>[16,23-26]</sup>。据文献报道,作为唯一美国 FDA 批准治疗肾上腺恶性肿瘤的化疗药物,密托坦的有效率不足 30%<sup>[24-26]</sup>,而放疗的效果相关研究尚缺大规模的独立随机对照实验<sup>[27-28]</sup>。从 SEER 数据库中,我们可以发现手术治疗和放疗效果更加显著,而化疗效果欠佳,作为外科常用治疗方式,根治性手术治疗是肾上腺恶性肿瘤的主要治疗方式,其影响更大<sup>[29-30]</sup>。

本研究基于临床资料、影像资料、治疗及随访资料,通过逐步回归法多因素 Cox 回归分别建立了肾上腺恶性肿瘤 OS、DSS、DFS 预测模型,并进行了 SEER 数据库的检验及验证,证明该模型最高分别提高 15%、13%、13% 的患者受益,具有较高的预测能力。

本研究的不足之处:肾上腺恶性肿瘤发病率低,收集到的病例数据有限,故本研究增设了 SEER 数据库作为外部验证。此外,我们后期研究可扩大病例数量,结合新算法来优化模型。

综上所述,本研究的模型有助于预测肾上腺恶性肿瘤患者 1、3、5 年的 OS、DSS、DFS,在疾病的生存预后方面准确可靠。本预测模型作为肾上腺恶性肿瘤评估预后工具,便于医师针对不同患者给予个性化治疗干预,提供患者最大化收益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Jing Y, Hu J, Luo R, et al. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population: A Cross-Sectional Study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(10): 1383-1391.
- [2] Karaosmanoglu AD, Onder O, Leblebici CB, et al. Cross-sectional imaging features of unusual adrenal lesions: a radiopathological correlation[J]. *Abdom Radiol*, 2021, 46(8): 3974-3994.
- [3] 李芳,王进京,邓会岩,等. WHO(2017)肾上腺内分泌肿瘤新分类解读[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(7): 709-713.
- [4] Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2. 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(7): 839-868.
- [5] Mei L, Khurana A, Al-Juhaishi T, et al. Prognostic Factors of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Combined SEER and TCGA Databases Review[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(7): 451-457.
- [6] Zheng L, Gu Y, Silang J, et al. Prognostic Nomograms for Predicting Overall Survival and Cancer-Specific Survival of Patients With Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 684668.
- [7] 杜学谦,孙青凤,田龙江. LncRNA HOTAIR、VEGF 在肾上腺恶性肿瘤组织中的表达及其预后相关性[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(2): 130-135.
- [8] Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2367-2374.
- [9] Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): 405-414.
- [10] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index[J]. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47(11): 1245-1251.
- [11] Takada Y, Kawashima H, Ohno E, et al. The impact of the age-adjusted Charlson comorbidity index as a prognostic factor for endoscopic papillectomy in ampullary tumors[J]. *J Gastroenterol*, 2022, 57(3): 199-207.
- [12] Di Donato V, D Oria O, Giannini A, et al. Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Predicts Survival in Endometrial Cancer Patients[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2022, 87(3-4): 191-199.
- [13] Kang HW, Kim SM, Kim WT, et al. The age-adjusted Charlson comorbidity index as a predictor of overall survival of surgically treated non-metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(1): 187-196.
- [14] Ahmed AA. Adrenocortical neoplasms in young children: age as a prognostic factor[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2009, 39(3): 277-282.
- [15] Wang W, Chang G, Sun Y, et al. Nomograms for Individualized Evaluation of Prognosis in Adrenocortical Carcinomas for the Elderly: A Population-Based Analysis[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(5): 1153-1160.
- [16] Sun S, Wang J, Yang B, et al. A nomogram for evaluation and analysis of difficulty in retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy: A single-center study with

- prospective validation using LASSO-logistic regression[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1004112.
- [17] Alberici L, Paganini AM, Ricci C, et al. Development and validation of a preoperative “difficulty score” for laparoscopic transabdominal adrenalectomy: a multi-center retrospective study[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(5):3549-3557.
- [18] Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, et al. Change in Adrenal Mass Size as a Predictor of a Malignant Tumor[J]. *Endocrine Practice*, 2010, 16(4):577-587.
- [19] Tan L, Ye Y, Xiao K, et al. A clinicopathological analysis of adrenal tumors in patients with history of extra-adrenal cancers[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):838.
- [20] Minguez OC, Gomez DSV, Alvaro LJ, et al. Tumour size in adrenal tumours; its importance in the indication of adrenalectomy and in surgical outcomes—a single-centre experience[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(10):1999-2006.
- [21] Zahir ST, Aalipour E, Barand P, et al. Clinicopathological Features of Adrenal Tumors: a Ten-year Study in Yazd, Iran [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(12):5031-5036.
- [22] Shetty I, Fuller S, Raygada M, et al. Adrenocortical carcinoma masquerading as pheochromocytoma: a histopathologic dilemma[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020, 2020:19-0147.
- [23] Crona J, Beuschlein F, Pacak K, et al. Advances in adrenal tumors 2018[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(7):R405-R420.
- [24] Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(23):2189-2197.
- [25] Toke J, Uhlyarik A, Lohinszky J, et al. Prognostic factors and mitotane treatment of adrenocortical cancer. Two decades of experience from an institutional case series [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:952418.
- [26] Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(3):263-270.
- [27] Habra MA, Ejaz S, Feng L, et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1):192-197.
- [28] Wu K, Liu X, Liu Z, et al. Benefit of Postoperative Radiotherapy for Patients With Nonmetastatic Adrenocortical Carcinoma: A Population-Based Analysis [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(12):1425-1432.
- [29] Gaujoux S, Bertherat J, Dousset B, et al. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a medico-surgical perspective [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012, 73(5):441-447.
- [30] Sun S, Wang Y, Yao W, et al. Development and validation of nomograms to predict survival of primary adrenal lymphoma: a population-based retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):14428.

(收稿日期:2023-05-04)

(上接第 826 页)

- [19] 张雪培, 魏金星, 张卫星, 等. 经腹腔入路腹腔镜肾上腺切除术治疗肾上腺肿瘤 371 例报告 [J]. *癌症*, 2009, 28(7):730-733.
- [20] Wu JC, Wu PC, Kang YN, et al. Laparoendoscopic single-site adrenalectomy versus multi-port laparoendoscopic adrenalectomy: a systemic review and meta-analysis [J]. *Ann Med Surg*, 2021, 66:102388.
- [21] 常德辉, 张斌, 蓝天, 等. 单孔后腹腔镜与传统后腹腔镜肾上腺肿瘤切除术的比较研究 [J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(2):134-137.
- [22] 夏开国, 宣强. 肾上腺肿瘤手术方式的研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(4):372-376.
- [23] Hattori S, Miyajima A, Maeda T, et al. Does laparoendoscopic single-site adrenalectomy increase surgical risk in patients with pheochromocytoma? [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(2):593-598.

(收稿日期:2023-04-16)