

Ki-67 指数对肾上腺皮质癌术后的预后评估价值

马成泉¹ 周智恩¹ 张震宇¹ 吴兴成¹ 纪志刚¹ 李汉忠¹ 毛全宗¹

[摘要] **目的:**探索 Ki-67 指数对肾上腺皮质癌(ACC)术后预后的预测价值。**方法:**分析 2010 年 1 月—2018 年 1 月经术后病理证实的 40 例 ACC 患者临床及病理数据。将其分为存活组和死亡组,根据疾病分期、Ki-67 免疫组织化学染色和随访结果,利用 Cox 比例风险回归模型分析 Ki-67 指数及其联合肿瘤分期对 ACC 术后的预后影响。**结果:**共有 40 例患者纳入研究,存活组患者 24 例,Ⅲ~Ⅳ期肿瘤分期为 33.3%,Ki-67 平均指数为 17.2%,Ki-67 指数>10%者占 54.2%。死亡组患者 16 例,Ⅲ~Ⅳ期肿瘤分期为 56.3%,Ki-67 平均指数为 34.2%,>10%者占 93.8%。单因素分析发现,性别、肿瘤直径、分期、Ki-67 指数均是影响患者预后的危险因素。当 Ki-67 指数>10%与≤10%对比 $HR=10.30(P=0.026)$ 。经多因素分析,Ki-67 指数是影响患者预后的独立危险因素,Ki-67 指数>10%与≤10%对比 $HR=13.33(P=0.02)$ 。通过将 Ki-67 指数与分期联合评估预后价值,C-index 显著提高为 0.84(95%CI:0.67~1.02),综合判别改善指数(IDI)为 0.291($P=0.013$)。**结论:**Ki-67 指数是 ACC 术后患者预后的独立影响因素,其与肿瘤分期联合可以显著提高 ACC 患者术后预后情况预测能力的评估。

[关键词] 肾上腺皮质癌;Ki-67 指数;预后因素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.04.003

[中图分类号] R736.6 **[文献标志码]** A

Value of Ki-67 index in evaluating the prognosis of adrenocortical carcinoma after surgery

MA Chengquan ZHOU Zhien ZHANG Zhenyu WU Xingcheng
JI Zhigang LI Hanzhong MAO Quanzong

(Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

Corresponding Author: MAO Quanzong, E-mail: maoquanzong@163.com

Abstract Objective: To explore the predictive value of Ki-67 index for the prognosis of adrenocortical carcinoma (ACC) after surgery. **Methods:** The clinical and pathological data of 40 ACC patients confirmed by postoperative pathology from January 2010 to January 2018 were retrospectively analyzed. They were divided into survival group and death group. Based on the disease stage, Ki-67 immunohistochemical staining and follow-up results, the Cox proportional hazard regression model was used to analyze the influence of Ki-67 index and tumor stage on the prognosis of ACC. **Results:** A total of 40 patients were included in the study; 24 were survival patients; tumor stage Ⅲ-Ⅳ accounted for 33.3%; the average Ki-67 index was 17.2%, and those with a Ki-67 index>10% accounted for 54.2%. There were 16 patients who died. The proportion of stage Ⅲ-Ⅳ tumors was 56.3%, the average Ki-67 index was 34.2%, and those with>10% accounted for 93.8%. Univariate analysis found that gender, tumor diameter, stage, and Ki-67 index are risk factors that affect the prognosis of patients. When Ki-67 index>10%, HR of ≤10% is 10.30 ($P=0.026$). For multivariate analysis, Ki-67 index is an independent risk factor for the prognosis of patients. Compared to Ki-67 index≤10%, HR of Ki-67 index>10% is 13.33 ($P=0.02$). When the prognostic value was evaluated by combining the Ki-67 index and stage, the C-index was significantly improved to 0.84 (95%CI: 0.67- 1.02), and the IDI was 0.291 ($P=0.013$). **Conclusion:** Ki-67 index is an independent factor influencing the prognosis of patients with ACC after surgery. The combination of Ki-67 index and tumor stage can significantly improve the evaluation of the prognostic ability of ACC patients after surgery.

Key words adrenocortical carcinoma; Ki-67 index; prognostic factors

肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)是一种罕见且预后差的恶性肿瘤,其发病率约为每年 0.5~2.0/1000 000^[1]。据报道,ACC 在肾上腺偶发肿瘤中占 14%,虽然发病高峰在 50 岁

左右,但在任何年龄都有发现。由于 ACC 隐匿性发作,通常该病在早期到进展期之前不会引起任何临床症状。根据国际癌症控制联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)的分期标准,Ⅰ期或Ⅱ期 ACC 可实现 R0 切除,预后理想。如果是Ⅲ期或Ⅳ期切除,5 年生存率非常低,据报道为 6%~15%^[1-2]。对于 ACC 的预后因素,除了肿瘤分期

¹ 中国医学科学院北京协和医院泌尿外科(北京,100730)
通信作者:毛全宗,E-mail:maoquanzong@163.com

外,基因测序和其他分子生物学检查并没有重要的可参考因素^[3-5]。目前,Ki-67 免疫组织化学染色被用于评估 ACC 的恶性潜能,也是进一步治疗的基础^[5]。本研究分析了 40 例 ACC 患者的 Ki-67 免疫组织化学染色结果对患者预后的影响。

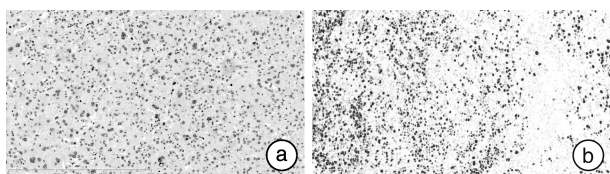
1 资料与方法

1.1 研究对象

研究人群来自于 2010 年 1 月—2018 年 1 月我院泌尿外科住院手术患者。初步诊断为 ACC 患者 120 例,接受手术治疗 89 例,均采用开放根治性切除手术方式,最终病理结果仅发现 40 例为 ACC。将 40 例 ACC 患者纳入本研究,其中男 21 例,女 19 例;年龄 24~74 岁,平均 48.9 岁;左侧 ACC 19 例,右侧 ACC 21 例;发现原因:常规体检发现肾上腺占位 18 例,腰部或腹部疼痛 7 例,高血压筛查 3 例,原因不明的长期低热、消瘦 8 例,中央肥胖和多毛发的迹象 4 例。所有患者采用 2004 版 UICC 肾上腺肿瘤 TNM 分期系统,病理诊断明确,II~IV 期患者术后配合米托坦药物治疗。所有参与者均填写书面知情同意书。

1.2 ACC 患者诊断方法

40 例患者的 Ki-67 免疫组织化学染色结果均来自我院病理诊断中心提供的常规病理诊断报告。图 1a、图 1b 分别代表图免疫组织化学 Ki-67 指数 $\leq 10\%$ 和 $> 10\%$ 。



a: 免疫组织化学 Ki-67 指数 5% ($\leq 10\%$); b: 免疫组织化学 Ki-67 指数 30% ($> 10\%$)

图 1 ACC 免疫组织化学 Ki-67 指数

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 和 R 3.5.1 统计软件对数据进行处理,采用 Cox 比例风险回归模型分析性别、年龄、肿瘤大小、分期或 Ki-67 指标与预后的关系。生存函数采用 Kaplan-Meier 法分析,结果采用 log-rank 法检验。Cox 回归模型的判别能力以 C-statistic 和 C-index 进行。一个回归模型相对于另一个模型的判别能力的提高被衡量为综合判别改善指数(IDI)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

40 例 ACC 患者均行手术治疗,肿瘤直

径 3.5~19.0 cm,平均 9.1 cm;随访时间 5.0~101.0 个月,平均 34.4 个月;患者 Ki-67 指数的范围 3%~60%,平均 23.9%,见表 1。

2.2 Cox 回归分析结果

单因素分析发现,性别、肿瘤直径、分期、Ki-67 指数均是影响患者预后的危险因素,对于肿瘤分期,与 I~II 期比较,III~IV 期预后更差。经多因素分析,分期与 Ki-67 指数是影响患者预后的独立危险因素,与 I~II 期比较,III~IV 期预后更差,见表 2。

表 1 40 例 ACC 患者一般资料 例(%)

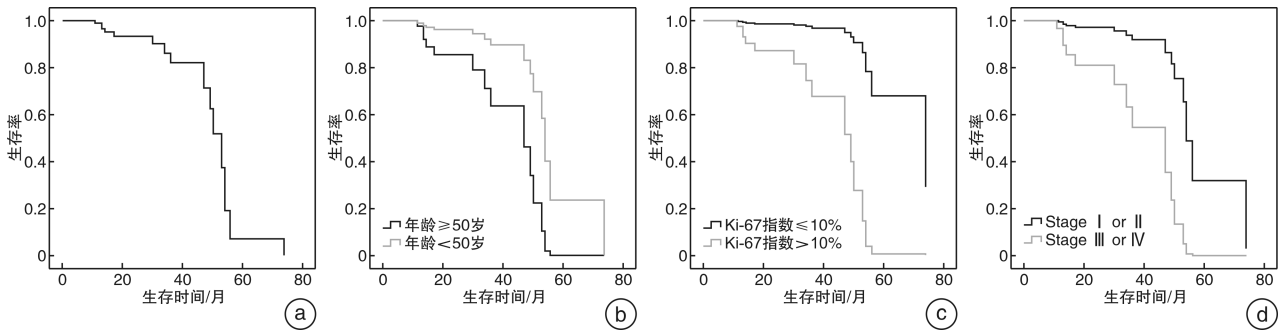
分组	存活组(n=24)	死亡组(n=16)
平均肿瘤直径/cm	8.20	10.91
平均随访时间/月	32.3(5~101)	37.4(11~74)
性别		
男	8(33.33)	13(81.25)
女	16(66.67)	3(18.75)
年龄		
<50 岁	12(50.00)	11(68.75)
≥50 岁	12(50.00)	5(31.25)
直径/cm		
≤10	20	6
>10	4	10
分期		
I~II	16(66.67)	7(43.75)
III~IV	8(33.33)	9(56.25)
Ki-67 指数		
≤10%	11(45.83)	1(6.25)
>10%	13(54.17)	15(93.75)

表 2 ACC 患者总生存的单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析

	单因素分析		多因素分析	
	HR	P	HR	P
性别	2.38	0.009	/	0.342
年龄	/	0.976	/	/
直径	5.01	0.004	/	0.359
分期	7.22	0.002	7.11	0.004
Ki-67 指数	10.30	0.026	13.33	0.020

2.3 分期+Ki-67 指数对 ACC 患者预后的预测

Ki-67 指数与分期分别对 ACC 患者总生存率的影响见图 2。分期对患者死亡预测的 C-index 为 0.76(95%CI:0.61~0.90);当通过将 Ki-67 指数与分期联合来评估死亡的预后价值时,C-index 显著提高为 0.84(95%CI:0.67~1.02),IDI 为 0.291(P=0.013)(图 3)。



a: 所有 ACC 患者总生存率; b: 年龄对 ACC 患者总生存率的影响; c: Ki-67 指数对 ACC 患者总生存率的影响; d: 肿瘤分期对 ACC 患者总生存期的影响。

图 2 生存曲线

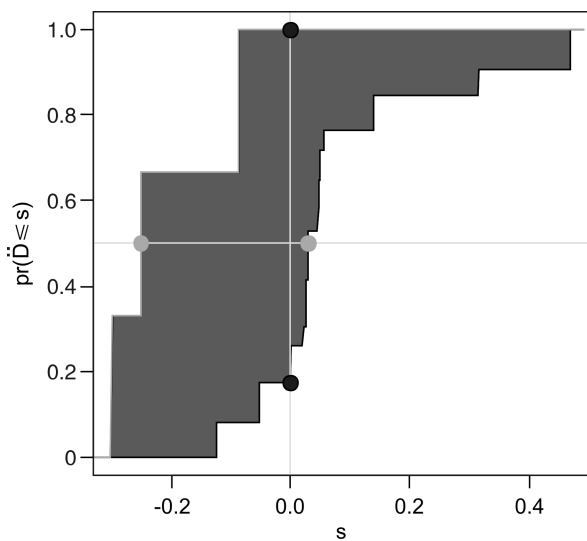


图 3 IDI 指数的预测

3 讨论

对于 ACC 预后的分子标志物, 研究普遍认为 Ki-67 指数是一项更有意义的指标^[1,6-8]。本研究表明, 存活组患者的 Ki-67 平均指数为 17.2%, 死亡组患者的 Ki-67 平均指数为 34.2%。Ki-67 指数越高, 肿瘤分期越高, 提示恶化程度越快, 预后越差。研究发现 1 例 ACC 患者肿瘤大小仅 3.5 cm, 但 Ki-67 指数为 40%, 并且在切除 9 个月后发现肝转移。Ki-67 指数是一个重要的独立预后因素, 在发现更具体的预后因素之前, 指南推荐当 Ki-67 指数 >10% 时^[1], 应采用米托坦进行辅助治疗, 本研究总体生存期(OS)数据支持该建议。由于患者分布在全国各地, 随访的无复发生存期(RFS)数据可能被低估。统计分析 RFS 与肿瘤分期及 Ki-67 指数的相关性具有重要意义。

ACC 的初步诊断较困难, Kieler 等^[9]对一组 ACC 患者进行全基因检测, 未发现对 ACC 诊断和治疗有意义的特异性基因突变。根据指南及相关临床研究^[1,10], 腹膜后肾上腺区域病灶 >5 cm 时,

应怀疑 ACC。ACC 本身缺乏特异性临床表现, 无活检病理诊断, 术前影像学资料难以做出可靠诊断。多数报道认为 CT 检查相对更有意义, 而 MRI 和 FDG-PET 是二线筛查的选择^[11]。当 CT 平扫显示肿瘤密度均匀, CT 值 <10 HU, 或肿瘤直径 <4 cm 时, ACC 基本可以排除。文献报道肾上腺区 >5 cm 的肿瘤伴有皮质醇症状和多毛是 ACC 的征象, 但临床实际只有极少数患者有皮质醇症状和多毛(不足 3%~9%)^[12]。因此仅根据肿瘤的大小来区分疾病是不够的。本次研究, 有 120 例患者最初怀疑 ACC, 最终 89 例患者接受了手术治疗, 病理诊断结果包括超过 14 种类型, 嗜铬细胞瘤 18 例, 肾上腺腺瘤 9 例, 肾上腺转移的肾细胞癌 6 例, 肾上腺转移的肺癌、淋巴瘤 3 例, 肾上腺转移的胃肠癌 2 例, 肾上腺转移的肝细胞癌 2 例, 肾上腺恶性纤维组织细胞瘤 2 例, 副神经节瘤 1 例, 肾上腺转移的急性髓系白血病 1 例, 卵巢黏液腺癌肾上腺转移 1 例, 肾上腺脂肪肉瘤 1 例, 平滑肌肉瘤 1 例。除了最常见的静息性嗜铬细胞瘤的病理类型外, 还可见其他器质性恶性肿瘤的肾上腺转移, 以及肾上腺肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤。这些资料显示了 ACC 诊断的复杂性。

手术是目前治疗 ACC 最有效的方法, 特别是在早期, 实现 R0 切除术最理想。Leong 等^[13]研究发现 I 期、II 期、III 期、IV 期术后 5 年生存率分别为 81%、61%、50%、13%, 分期越早, 手术效果越好。对于 I~II 期 ACC 患者, 腹腔镜手术可以切除肿瘤, 预期效果与开放手术基本相同^[14]。完整的切除是保证疗效的重要因素。但有近 50% 的 ACC 患者在确诊时有远处转移或错过了手术机会。虽然已经采用其他药物或方法进行辅助治疗^[15], 但米托坦是 ACC 药物治疗的主要基础, 尤其是对转移性和复发性 ACC^[16], 其使用仍存在争议^[17-18]。

对于 ACC 的遗传学标记物等其他预后因素的

研究仍未有明显进展。诊断时的肿瘤分期是影响 ACC 预后的重要因素,本研究充分证明了这一点。16 例死亡患者中,Ⅲ期、Ⅳ期 9 例,平均生存时间 22.9 个月,Ⅰ期、Ⅱ期患者平均生存时间 50.4 个月($P < 0.05$)。24 例持续随访患者中,Ⅲ、Ⅳ期仅 8 例,平均随访时间 19.4 个月;Ⅰ、Ⅱ期最长随访时间 101 个月,平均 35.6 个月。虽然随访仍在进行,但结果也部分说明了肿瘤分期的重要性。研究中发现年龄 < 50 岁的患者生存率较差(P 值无明显差异),这与 Jouinot 等^[10]研究不完全一致,可能是由于混杂因素造成的,需要进一步研究。

总之,ACC 是一种恶性程度高、易复发和转移的恶性肿瘤,晚期治疗的有效方法少,早期发现和根治性手术仍是最好的治疗方法。Ki-67 指数可作为判断术后预后的重要指标,联合分期可以更好的指导对临床手术后患者的预后判断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(4):G1-G46.
- [2] Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, et al. Management of adrenocortical carcinoma: are we making progress? [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13: 17588359211038409.
- [3] Cantini G, Fei L, Canu L, et al. Circulating Fascin 1 as a Promising Prognostic Marker in Adrenocortical Cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 698862.
- [4] Mete O, Gucer H, Kefeli M, et al. Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Adrenal Cortical Carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2):201-213.
- [5] Parianos C, Kyriakopoulos G, KostaKis ID, et al. Adrenocortical Cancer: A 20-Year Experience of a Single Referral Center in Prognosis and Outcomes[J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53(11):709-716.
- [6] Martins-Filho SN, Almeida MQ, Soares I, et al. Clinical Impact of Pathological Features Including the Ki-67 Labeling Index on Diagnosis and Prognosis of Adult and Pediatric Adrenocortical Tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2021, 32(2):288-300.
- [7] Puglisi S, Perotti P, Cosentini D, et al. Decision-making for adrenocortical carcinoma: surgical, systemic, and endocrine management options [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(11):1125-1133.
- [8] Babinska A, Peksa R, Wisniewski P, et al. Diagnostic and prognostic role of SF1, IGF2, Ki67, p53, adiponectin, and leptin receptors in human adrenal cortical tumors[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(3):427-433.
- [9] Kieler M, Mullauer L, Koperek O, et al. Analysis of 10 Adrenocortical Carcinoma Patients in the Cohort of the Precision Medicine Platform MONDTI [J]. *Oncology*, 2018, 94(5):306-310.
- [10] Jouinot A, Bertherat J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Adrenocortical carcinoma: differentiating the good from the poor prognosis tumors [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(5):R215-R230.
- [11] Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(2):R51-R64.
- [12] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(2):282-326.
- [13] Leong D, Nyantoro M, Shedzad H, et al. Management of adrenocortical carcinoma in Western Australia: a perspective over 14 years [J]. *ANZ J Surg*, 2021, 91(1-2):62-67.
- [14] Ball MW, Hemal AK, Allaf ME. International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology International Consultation on Minimally Invasive Surgery in Urology: laparoscopic and robotic adrenalectomy [J]. *BJU Int*, 2017, 119(1):13-21.
- [15] Kroiss M, Deutschbein T, Schlotelburg W, et al. Treatment of Refractory Adrenocortical Carcinoma with Thalidomide: Analysis of 27 Patients from the European Network for the Study of Adrenal Tumours Registry [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(9):578-584.
- [16] Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23):2372-2380.
- [17] Paragliola RM, Torino F, Papi G, et al. Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma—Review and State of the art [J]. *Eur Endocrinol*, 2018, 14(2):62-66.
- [18] Feliu C, Cazaubon Y, Guillemin H, et al. Therapeutic drug monitoring of mitotane: Analytical assay and patient follow-up [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(11).

(收稿日期:2021-08-02 修回日期:2022-01-25)