

• 临床研究 •

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤分类下临床病理再评价的单中心研究*

尹绪龙, 曹彩霞, 张铭鑫, 于文娟, 杨学成[△]

266000 山东 青岛, 青岛大学附属医院 泌尿外科(尹绪龙、张铭鑫、杨学成), 保健/老年医学科(曹彩霞), 病理科(于文娟); 273300 山东 临沂, 平邑县中医医院 外三科(尹绪龙)

[摘要] 目的: 探讨在 2017 版世界卫生组织肾上腺肿瘤新分类标准下嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO)/副神经节瘤(paranglioma, PGL)的临床病理特点等方面的差异, 为提高临床上对 PHEO/PGL 的认识提供相关参考, 进一步评价新版分类标准下肾上腺嗜铬细胞瘤和副神经节瘤分级系统(the grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma, GAPP)评分系统的临床应用价值。方法: 回顾性收集 2008 年 7 月至 2018 年 12 月青岛大学附属医院泌尿外科收治的行手术治疗并经术后病理确诊的 PHEO/PGL 患者 306 例, 将 306 例 PHEO/PGL 患者按照 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤新分类标准进行重新分类, 比较 PHEO/PGL 的临床表现、病理特点、实验室检查等方面的差异。采用 Spearman 秩相关分析苯乙醇胺 N-甲基转移酶(phenylethanolamine N-methyltransferase, PNMT)免疫组化染色定性结果与 GAPP 评分之间的相关性。结果: 306 例 PHEO/PGL 患者中, 有高血压症状者 244 例(79.74%), 具有典型三联征(头痛、心悸、多汗)表现者 76 例(24.84%); PGL 患者持续性高血压症状的比例和体重减轻的发生率高于 PHEO 患者(均 $P < 0.05$)。PGL 患者的去甲肾上腺素水平高于 PHEO 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。306 例 PHEO/PGL 患者的 GAPP 评分为(3.3 ± 1.8)分, 其中高分化 74 例(24.18%)、中分化 189 例(61.76%)、低分化 43 例(14.05%)。PGL 患者的 GAPP 评分高于 PHEO 患者[(3.5 ± 1.7)分 vs (3.0 ± 1.9)分], 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肾上腺病理评估方面, PGL 患者的血管/包膜侵犯率(18.9% vs 3.9%)、分泌去甲肾上腺素的比例(44.6% vs 30.2%)明显高于 PHEO 患者, 分泌肾上腺素的比例更低(18.9% vs 37.9%), 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。PHEO 及 PGL 患者的 GAPP 评分均与 PNMT 免疫组化定性评分之间存在负相关。结论: PHEO/PGL 患者多数伴有高血压症状, PGL 的去甲肾上腺素水平高于 PHEO, PGL 的 GAPP 评分高于 PHEO, PHEO、PGL 患者的 GAPP 评分与 PNMT 免疫组化定性评分之间均存在负相关关系。

[关键词] 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 肾上腺肿瘤; 分类; 临床病理**[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.08.005

引文格式: Yin XL, Cao CX, Zhang MX, et al. Reevaluation of clinicopathology of pheochromocytoma and paraganglioma based on update on adrenal tumours in 2017 world health organization (WHO) of endocrine tumours: a single center study [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(8): 682-687, 693. [尹绪龙, 曹彩霞, 张铭鑫, 等. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤分类下临床病理再评价的单中心研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(8): 682-687, 693.]

Reevaluation of Clinicopathology of Pheochromocytoma and Paranglioma Based on Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours: A Single Center Study

Yin Xulong, Cao Caixia, Zhang Mingxin, Yu Wenjuan, Yang Xuecheng

Department of Urology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China (Yin Xulong, Zhang Mingxin, Yang Xuecheng); Department of Health and Geriatrics, The Affiliated Hos-

pital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China (Cao Caixia); Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China (Yu Wenjuan); Third Department of Surgery, Pingyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linyi 273300,

[收稿日期] 2019-03-05 [修回日期] 2019-07-31

[基金项目] * 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号: 2018 WS381); 山东省高等学校科技计划项目(编号: YJKT 201742)

[通讯作者] [△] 杨学成, E-mail: taishan198403@163.com

Shandong, China (Yin Xulong)

Corresponding author: Yang Xuecheng, E-mail: taishan198403@163.com

This study was supported by Project of Medical and Health Technology Development Program in Shandong province (NO. 2018WS381) and Science and Technology Plan Project of College and University of Shandong Province of China (NO. YJKT201742).

[**Abstract**] **Objective:** To discuss clinicopathological differences between pheochromocytoma (PHEO) and paraganglioma (PGL) based on findings for the adrenal tumours in the fourth edition of the World Health Organization (WHO) classification of endocrine tumours, provide relevant references for the improvement in the clinical understanding of PHEO or PGL, and evaluate the clinical application value of the grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma (GAPP) based on new classification criteria. **Methods:** Data of 306 patients with PHEO or PGL admitted to the Department of Urology at the Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2008 to December 2018 were collected retrospectively. Patients with PHEO or PGL were reclassified according to update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Differences between PHEO and PGL were compared in terms of clinical manifestations, pathological features, laboratory examination. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation between qualitative scores of immunohistochemical staining of phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) and GAPP scores. **Results:** Among 306 patients with PHEO or PGL, 244 (79.74%) had hypertension symptoms, 76 (24.84%) had three typical signs and symptoms of Whipple's disease (headache, palpitation, hyperhidrosis). Proportion of persistent hypertension symptoms and incidence of weight loss in patients with PGL were higher than those in patients with PHEO ($P < 0.05$). Norepinephrine (NE) levels in patients with PGL were higher than those in patients with PHEO ($P < 0.05$). The average GAPP score of 306 patients with PHEO or PGL was (3.3 ± 1.8) . Among them, 74 (24.18%) were highly differentiated, 189 (61.76%) were moderately differentiated and 43 (14.05%) were poorly differentiated. The average GAPP score of patients with PGL was significantly higher than that of patients with PHEO [(3.5 ± 1.7) vs (3.0 ± 1.9) , $P < 0.05$]. Pathological results of adrenal gland showed that incidence of vascular/capsular invasion rate (18.9% vs 3.9%) and that of NE secretion (44.6% vs 30.2%) in patients with PGL were significantly higher than those in patients with PHEO, and incidence of adrenaline secretion in the former was significantly lower than that in the latter (18.9% vs 37.9%, $P < 0.05$). There was a negative correlation between GAPP scores and qualitative scores of immunohistochemical staining of PNMT in patients with PHEO or PGL ($P < 0.05$). **Conclusion:** Most of PHEO or PGL patients had hypertension symptoms. NE levels and the average GAPP score in patients with PGL was higher than those in patients with PHEO. There was a negative correlation between GAPP scores and qualitative scores of immunohistochemical staining of PNMT in patients with PHEO or PGL.

[**Key words**] Pheochromocytoma; Paraganglioma; Adrenal tumor; Classification; Clinicopathology

嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (phaeochromocytomas and paragangliomas, PPGLs) 是一类起源于神经嵴的神经内分泌肿瘤^[1-2], 嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma, PHEO) 起源于肾上腺髓质是肾上腺内交感神经副神经节瘤, 而副神经节瘤 (paraganglioma, PGL) 是起源于肾上腺以外的自主神经系统神经节和神经周围区域神经嵴衍生的副神经节细胞的 PGL^[3-4]。PPGLs 作为一种罕见疾病, 发病率约为 0.2/10 万, PHEO/PGL 临床表现的异质性很大, 除了明显的高血压征象以外, 临床上无明显的特异性体征和症状, 往往导致其漏诊率极高, 多数患者都是因为体检或疾病诊断时影像学偶然发现^[5-6]。从组织学上看, PHEO 与 PGL 无差异, 但越来越多的分子和基因学研究发现两种肿瘤存在一定的差异性^[7]。在 2017 版世界卫生组织 (World Health Organization, WHO)

肾上腺肿瘤新分类标准中, 关于 PHEO/PGL 的部分改变较大, 将 2004 版所称的良性与恶性 PHEO 合并, 改用转移性 PHEO/PGL^[8-9]。日本 PHEO 研究组提出了基于 4 种组织学特征、Ki-67 指数以及儿茶酚胺类型的肾上腺嗜铬细胞瘤和副神经节瘤分级系统 (the grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma, GAPP) 评分系统^[10], 将 PHEO/PGL 分为高、中、低分化组。本研究旨在 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤新分类标准下比较不同 PHEO/PGL 患者的临床、病理情况, 进一步评价新版分类标准下 GAPP 评分系统的价值, 进而在临床上推广应用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究, 收集 2008 年 7 月至

2018 年 12 月青岛大学附属医院泌尿外科收治的经手术治疗并经术后病理确诊的 306 例 PHEO/PGL 患者的临床资料。纳入标准:①术前影像学检查发现有肾上腺或腹膜后占位病变;②术后病理组织学形态及免疫组化确诊为 PHEO/PGL;③临床资料齐全、完整。排除标准:①年龄 < 18 岁患者;②头颈部 PGL 患者;③非病情原因而主动出院患者或拒绝随访者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 研究对象手术前 24h 内尿儿茶酚胺测定,详细记录患者的一般资料(性别、年龄、身体质量指数、脉搏、收缩压、舒张压等)、疾病史(糖尿病、冠心病等)、临床症状(持续性高血压、阵发性高血压,头痛、心悸、多汗三联征,恶心、呕吐

表 1 肾上腺病理评分(GAPP 评分)

Table 1. Adrenal Gland Pathology (GAPP scores)

Score	Histological characteristic				Ki-67 index	Type of catecholamines
	Cell morphology	Cell density	Acne necrosis	Vascular or capsular invasion		
0	Organ-like structure	Low (< 150/HPF)	No	No	< 1%	Adrenaline/nonfunctional
1	Irregular nest of cancer	Medium (150 - 250/HPF)	/	/	1% ~ 3%	Norepinephrine
2	Pseudo chrysanthemum	High (> 250/HPF)	Yes	Yes	> 3%	

HPF: High power field.

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计分析软件对数据进行分析处理。符合或近似符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用最小显著性差异法;对非正态计量资料采用中位数及四分位间距 ($M, P_{25} \sim P_{75}$) 进行统计描述,组间比较采用非参数的 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用率或百分比 (%) 进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 秩相关分析苯乙醇胺 N-甲基转移酶 (phenylethanolamine N-methyltransferase, PNMT) 免疫组化染色定性结果与 GAPP 评分之间的相关性。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入符合条件的 PPGLs 患者 306 例,其中,男性 142 例(46.4%)、女性 164(53.6%),年龄 20 ~ 83 岁,平均年龄(49.9 ± 12.4)岁。其中,PHEO 患者 232 例(75.8%),男 104 例、女 128 例,平均年龄(49.8 ± 12.6)岁;PGL 患者 74 例(24.2%),男

等)、实验室指标[血红蛋白(hemoglobin, Hb)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、尿酸(uric acid, UA)、血肌酐(serum creatinine, SCR)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、肾上腺素(epinephrine, E)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺等(dopamine, DA)]、病理诊断结果(免疫组化结果、GAPP 评分)。

1.2.2 新病理分类及 GAPP 评分 将纳入的 PHEO/PGL 患者按照 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤新分类标准,306 例 PHEO/PGL 患者重新定义为转移性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(metastatic PHEO/PGL);由 2 名经验丰富的病理主治医师按照 GAPP 评分系统进行评分(表 1),总分 10 分,0 ~ 2 分为高分化,3 ~ 6 分为中分化,7 ~ 10 分为低分化。

38 例、女 36 例,平均年龄(50.4 ± 12.1)岁;PHEO 与 PGL 患者的性别($\chi^2 = 0.960, P = 0.327$)、年龄($t = -0.366, P = 0.715$)之间差异无统计学意义。

2.2 临床表现及合并症

306 例 PPGLs 患者中,高血压患者 244 例(79.74%),具有典型三联征(头痛、心悸、多汗)表现者 76 例(24.84%)、有两种症状者 57 例(18.63%)、一种症状者 75 例(24.51%),同时还表现为其他症状包括腰或背部疼痛 54 例(17.65%)、恶心呕吐 39 例(12.75%)、乏力 47 例(15.36%)、体重减轻 51 例(16.67%)、视物模糊 26 例(8.50%),合并糖尿病或糖耐量异常 84 例(27.45%)、心肌损伤 69 例(22.25%)、脑梗死 53 例(17.32%)、肾功能不全 27 例(8.82%)。对 PHEO 与 PGL 患者的临床表现及合并症进行比较,发现 PGL 患者持续性高血压症状的比例(63.5% vs 37.1%)和体重减轻的发生率(25.7% vs 13.8%)高于 PHEO 患者(均 $P < 0.05$),而其他典型临床症状及主要合并症方面两组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 2)。

2.3 实验室检查结果

激素检测显示,PGL 患者的尿 NE 水平高于

PHEO 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);而其他激素水平及实验室检查结果显示 PHEO 与 PGL 患者之间均无统计学差异(均 $P > 0.05$,表 3)。

2.4 GAPP 评分结果

306 例 PPGLs 患者的 GAPP 评分为(3.3 ± 1.8)分,其中高分化 74 例(24.18%)、中分化 189 例(61.76%)、低分化 43 例(14.05%)。PGL 患者的表 2 PPGLs 患者临床表现及合并症[$n(\%)$]

GAPP 评分高于 PHEO 患者[(3.5 ± 1.7)分 vs (3.0 ± 1.9)分],差异有统计学意义($P < 0.05$);肾上腺病理评估方面,PGL 患者的血管/包膜侵犯率(18.9% vs 3.9%)、分泌 NE 的比例(44.6% vs 30.2%)明显高于 PHEO 患者,分泌 E 的比例更低(18.9% vs 37.9%),差异有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 4)。

Table 2. Clinical Manifestations and Complications of PPGLs Patients [$n(\%)$]

Variable	PPGLs ($n=306$)	PHEO ($n=232$)	PGL ($n=74$)	χ^2	P
Hypertensive symptom	244(79.7)				
Persistent hypertension	133(43.5)	86(37.1)	47(63.5)	15.967	<0.001
Paroxysmal hypertension	59(19.3)	44(19.0)	15(20.3)	0.061	0.804
Persistent complicated with or accompanied by paroxysmal hypertension	52(17.0)	39(16.1)	13(17.6)	0.023	0.880
Headache, palpitation, hyperhidrosis	208(68.0)				
Three symptoms	76(24.8)	58(25.0)	18(24.3)	0.014	0.097
Two symptoms	57(18.6)	42(18.0)	15(20.3)	0.174	0.677
One symptom	75(24.5)	58(25.0)	17(23.0)	0.125	0.724
Other symptom	217(70.9)				
Lumbar/Back pain	54(17.7)	37(16.0)	17(23.0)	1.905	0.168
Nausea and vomiting	39(12.8)	28(12.1)	11(14.9)	0.394	0.530
Malaise	47(15.4)	37(16.0)	10(13.5)	0.256	0.613
Weight loss	51(16.7)	32(13.8)	19(25.7)	5.704	0.017
Blurred vision	26(8.5)	19(8.2)	7(9.5)	0.116	0.733
Complication	233(76.1)				
Abnormal glucose tolerance	84(27.5)	65(28.0)	19(25.7)	0.154	0.694
Myocardial damage	69(22.6)	53(22.8)	16(21.6)	0.048	0.826
Cerebral infarction	53(17.3)	39(16.8)	14(18.9)	0.174	0.676
Renal insufficiency	27(8.8)	21(9.1)	6(8.1)	0.062	0.803

PPGLs: Pheochromocytomas and paragangliomas; PHEO: Pheochromocytoma; PGL: Paraganglioma.

P : Comparisons between PHEO patients and PGL patients.

表 3 PPGLs 患者实验室检查结果

Table 3. Laboratory Results of PPGLs Patients

Variable	PPGLs ($n=306$)	PHEO ($n=232$)	PGL ($n=74$)	t/Z	P
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	135.3 \pm 18.4	135.5 \pm 19.4	135.1 \pm 17.3	0.158	0.874
FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.05 \pm 1.8	6.2 \pm 5.9	5.9 \pm 1.6	1.226	0.221
UA ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	273.9 \pm 89.9	271.9 \pm 275.9	275.9 \pm 88.2	-0.330	0.741
SCR ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	62.3 \pm 17.8	62.2 \pm 62.4	62.4 \pm 19.1	-0.088	0.930
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.65 \pm 0.7	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.9	-1.332	0.184
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.5 \pm 1.3	4.6 \pm 1.3	4.4 \pm 1.2	1.173	0.242
E* [(M, P ₂₅ ~ P ₇₅), ug/24h]	22.5 (5.5 ~ 99.7)	23.5 (8.6 ~ 89.2)	19.5 (4.0 ~ 160.8)	1.127	0.814
NE* [(M, P ₂₅ ~ P ₇₅), ug/24h]	193.5 (75.1 ~ 634.2)	173.0 (54.3 ~ 624.1)	274.7 (188.2 ~ 687.5)	3.518	0.001
DA* [(M, P ₂₅ ~ P ₇₅), ug/24h]	156.8 (124.9 ~ 478.1)	129.1 (113.7 ~ 491.6)	196.8 (156.7 ~ 465.2)	2.012	0.097

PPGLs: Pheochromocytomas and paragangliomas; PHEO: Pheochromocytoma; PGL: Paraganglioma; Hb: Hemoglobin; FBG: Fasting blood-glucose; UA: Uric acid; SCR: Serum creatinine; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; E: Epinephrine; NE: Norepinephrine; DA: Dopamine.

*: Mann-Whitney U test, t test was used for the rest.

表 4 PPGLs 患者肾上腺病理评估结果及 GAPP 评分 [n(%)]

Table 4. Pathological Evaluation of Adrenal Gland and the Average GAPP Score in Patients with PPGLs [n(%)]

Variable	PPGLs (n = 306)	PHEO (n = 232)	PGL (n = 74)	χ^2	P
Cell morphology					
Organ-like structure	207(67.6)	160(69.0)	47(63.5)	0.762	0.383
Irregular nest of cancer	89(29.1)	65(28.0)	24(32.4)	0.530	0.466
Pseudo chrysanthemum	10(3.3)	7(3.0)	3(4.1)	1.191	0.662
Cell density					
Low (<150/HPF)	38(12.4)	26(11.2)	12(16.2)	1.294	0.255
Medium (150-250/HPF)	173(56.5)	132(56.9)	41(55.4)	0.051	0.822
High (>250/HPF)	95(31.0)	74(31.9)	21(28.4)	0.324	0.569
Acne necrosis	52(17.0)	42(18.1)	10(13.5)	0.838	0.360
Vascular or capsular invasion	23(7.5)	9(3.9)	14(18.9)	18.256	<0.001
Ki-67 index					
<1%	86(28.1)	67(28.9)	19(25.7)	0.285	0.593
1%~3%	193(63.1)	146(62.9)	47(63.5)	0.008	0.928
>3%	27(8.8)	19(8.2)	8(10.8)	0.479	0.489
Type of catecholamines					
Adrenaline	102(33.3)	88(37.9)	14(18.9)	9.126	0.003
Norepinephrine	103(33.7)	70(30.2)	33(44.6)	5.226	0.022
Nonfunctional	101(33.0)	74(31.9)	27(36.5)	0.535	0.465
GAPP ($\bar{x} \pm s$, score)	3.3 ± 1.8	3.0 ± 1.9	3.5 ± 1.7	-2.020	0.044

GAPP: Grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma; PPGLs: Pheochromocytomas and paragangliomas; PHEO: Pheochromocytoma; PGL: Paraganglioma; HPF: High power field.

2.5 GAPP 评分与 PNMT 免疫组化定性评分的相关性

分别对 PPGLs、PHEO 和 PGL 患者的 GAPP 评分与 PNMT 免疫组化定性评分结果进行相关性分析,结果显示,PPGLs 患者以及 PHEO、PGL 患者的 GAPP 评分与 PNMT 免疫组化定性评分之间均存在负相关关系,有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 5)。

表 5 PPGLs 患者 GAPP 评分与 PNMT 免疫组化定性评分相关性分析

Table 5. Correlation between GAPP Scores and Qualitative Scores of Immunohistochemical Staining of PNMT in Patients with PPGLs

GAPP Scores	Qualitative scores of immunohistochemical staining of PNMT					
	PPGLs		PHEO		PGL	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P
	-0.394	0.009	-0.189	0.018	-0.476	0.001

GAPP: Grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma; PNMT: Phenylethanolamine N-methyltransferase; PPGLs: Pheochromocytomas and paragangliomas; PHEO: Pheochromocytoma; PGL: Paraganglioma.

3 讨论

PHEO 和 PGL 是一种罕见的神经内分泌肿瘤,由于过度分泌的儿茶酚胺,因此患者有较高的继发性高血压发生率,甚至继发严重的心血管事件,甚至导致死亡。然而,“良性”和“恶性”PPGLs 之间的区别一直存在争议。目前,由于没有组织学系统评价这组肿瘤侵袭性的生物学行为,因此,所有 PPGLs 均被认为有转移潜能,2017 年 5 月 WHO 下属国际癌症研究机构正式出版了第 4 版《内分泌器官肿瘤分类》,对 2004 版《内分泌器官肿瘤病理学和遗传学》中肾上腺肿瘤部分进行了修订,分为肾上腺皮质肿瘤、肾上腺髓质和肾上腺外 PGL。其中,对肾上腺髓质和肾上腺外 PGL 中的 PHEO 和 PGL 进行了重要修订,主要是将其中的 PHEO、头颈部/交感神经 PGL、混合性 PHEO、混合性 PGL 全部定义为恶性,并进一步用转移性肿瘤替代了恶性肿瘤^[11-13]。

PHEO 和 PGL 最典型和常见的临床表现为高血压症状同时伴发头痛、心悸、多汗的三联征现象,本组 PPGLs 患者中 79.74% 的患者有高血压症状,同时有 24.84% 患者伴发典型三联征(头、心悸、多

汗)。PPGLs 的临床表现受多种因素的影响,最主要还受分泌儿茶酚胺类型的影响,分泌高浓度的 NE 的 PPGLs 患者常表现为持续性高血压症状,而分泌高浓度 E 的 PPGLs 患者常出现体位性低血压,而分泌无功能儿茶酚的 PPGLs 患者常表现为血压正常^[14-15]。本组患者中,PGL 患者的分泌 NE 的比例明显高于 PHEO 患者,而分泌 E 的比例低于 PHEO 患者,同时发现 PGL 患者持续性高血压症状的比例明显高于 PHEO 患者,证实 PPGLs 的临床表现主要受儿茶酚胺分泌类型的影响。

在 PPGLs 肿瘤细胞内,E、NE 代谢生成甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN)和甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine, NMN),因此,血浆中 MN 和 NMN 水平的上升提示 PPGLs 细胞产生的儿茶酚胺释放进入血液,因此,检测 MN 和 NMN 水平相对于直接检测血液中的儿茶酚胺具有更高的灵敏度和特异性^[16]。检测显示,PGL 患者的 NE 水平高于 PHEO 患者,其 NE 持续释放入血可引起持续性的高血压症状发作,PGL 患者高血压症状高于 PHEO 患者也证实了这一点。

在 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤新分类标准及 GAPP 评分系统标准下,对 PPGLs 患者的 HE 染色切片进行了重新评估。GAPP 评分主要考虑组织细胞形态、细胞密度、粉刺样组织坏死、血管或包膜侵犯、Ki-67 免疫组化指数、儿茶酚胺类型等 9 项内容,总分 10 分,0~2 分为高分化,3~6 分为中分化,7~10 分为低分化,得分越高,恶性程度的风险越高^[17]。本组 PPGLs 中,PGL 患者的 GAPP 评分高于 PHEO 患者[(3.5 ± 1.7)分 vs (3.0 ± 1.9)分],差异有统计学意义($P < 0.05$);具体肾上腺病理评估指标方面,PGL 患者的血管/包膜侵犯率、分泌 NE 的比例明显高于 PHEO 患者,分泌 E 的比例更低。相关性分析显示,PPGLs 患者以及 PHEO、PGL 患者的 GAPP 评分与 PNMT 免疫组化定性评分之间均存在负相关关系。提示 GAPP 评分对 PPGLs 患者以及 PHEO 和 PGL 患者的肿瘤分级具有很好的提示作用,可以作为其预测因子^[18-19]。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的

学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Babic B, Patel D, Aufforth R, et al. Pediatric patients with pheochromocytoma and paraganglioma should have routine preoperative genetic testing for common susceptibility genes in addition to imaging to detect extra-adrenal and metastatic tumors [J]. *Surgery*, 2017, 161(1):220-227.
- [2] Mete O, Gucer H, Kefeli M, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers of adrenal cortical carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 42(2):201-213.
- [3] Nakamura Y, Yamazaki Y, Tezuka Y, et al. Expression of CYP11B2 in aldosterone-producing adrenocortical adenoma; regulatory mechanisms and clinical significance [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 240(3):183-190.
- [4] Lam AK. Lipomatous tumours in adrenal gland: WHO updates and clinical implications [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(3):R65-R79.
- [5] 张富勋,吴侃.嗜铬细胞瘤与副神经节瘤基因组学新进展 [J]. *中国肿瘤临床*,2018,45(18):969-972.
- [6] 明道红.肾上腺嗜铬细胞瘤及异位嗜铬细胞瘤 CT 和 MRI 的影像学特征及诊断价值 [J]. *贵州医科大学学报*,2018,43(9):1096-1100.
- [7] Tischler AS, Kimura N, Mencil AM. Pathology of pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073:557-570.
- [8] Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization(WHO)of endocrine tumour [J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(3):213-227.
- [9] 苏鹏,刘志艳,Thomas J Giordano. 2017 版 WHO 肾上腺肿瘤分类解读 [J]. *中华病理学杂志*,2018,47(10):804-807.
- [10] 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.
- [11] 方三高,魏建国,周晓军. WHO(2017)肾上腺肿瘤分类解读 [J]. *诊断病理学杂志*, 2018,25(12):801-806.
- [12] 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.
- [13] Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk Stratification on Pheochromocytoma and Paraganglioma from Laboratory and Clinical Medicine [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9):E242.
- [14] 祝宇,蒋文,林登强.嗜铬细胞瘤生物学行为预测的演变 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*,2018,10(5):257-260.
- [15] 仰馨,王辉,范钦和,等.肾上腺混合性嗜铬细胞瘤 2 例报道 [J]. *诊断病理学杂志*,2017,24(12):939-941.