

## 肾上腺皮质瘤的临床及病理特征：一项单中心回顾性研究

吴清正<sup>1</sup>, 杨明秀<sup>1</sup>, 李冰<sup>1</sup>, 李淑英<sup>2</sup>, 郭紫欣<sup>1</sup>, 李一君<sup>1</sup>, 尹雅琪<sup>1</sup>, 王雅静<sup>1</sup>, 陈康<sup>1</sup>, 臧丽<sup>1</sup>, 谷伟军<sup>1</sup>, 母义明<sup>1</sup>, 吕朝晖<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100039; <sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心病理科, 北京 100039

[中图分类号] R586.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0655.2025.0609

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 吴清正, 杨明秀, 李冰, 等. 肾上腺皮质瘤的临床及病理特征: 一项单中心回顾性研究[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 786-792.

[收稿日期] 2025-04-07

[录用日期] 2025-05-21

[上线日期] 2025-06-09

**[摘要]** **目的** 探讨肾上腺皮质瘤(ACC)的临床及病理特征, 分析伴皮质醇增多症与无功能的ACC的差异, 评估Ki-67指数等指标的诊断价值。**方法** 回顾性分析2015年1月—2025年3月解放军总医院第一医学中心收治的57例ACC患者的临床资料。根据内分泌功能评估结果将其中47例分为伴皮质醇增多症组( $n=19$ )与无功能组( $n=28$ ), 比较两组间临床及病理特征的差异, 并采用非参数检验及Spearman相关性分析探讨Ki-67指数与肿瘤分期、影像学特征的关系。**结果** 57例中, 男20例, 女37例, 男:女=1:1.85; 年龄16~76岁, 确诊年龄( $48.7\pm 13.3$ )岁; 肿瘤直径( $10.53\pm 4.14$ ) cm; 肿瘤位于右侧12例(21.1%), 左侧34例(59.6%), 双侧11例(19.3%); 伴糖代谢异常16例(28.1%), 高血压31例(54.4%), 低钾血症20例(35.1%); ENSAT分期I期0例, II期15例(26.3%), III期24例(42.1%), IV期18例(31.6%)。57例中有47例完善了内分泌功能评估, 其中无功能ACC 28例(59.6%), 皮质醇增多症19例(40.4%), 包括皮质醇增多症合并性激素分泌增多1例。与无功能组比较, 伴皮质醇增多症组的高血压患病率明显增高( $P=0.014$ ), ENSAT分期较晚( $P=0.010$ ), 富血供比例较高( $P=0.048$ )。Ki-67指数中位值为20%(10%, 40%), 与肿瘤最大径及SUV<sub>max</sub>值无明显相关性, 但与ENSAT分期相关, IV期患者Ki-67指数明显高于II期( $P=0.032$ )。免疫组化结果显示, Inhibin- $\alpha$ 阳性率84.8%, Melan-A阳性率40.9%。**结论** ACC是一种罕见的恶性内分泌肿瘤, 伴皮质醇增多症的ACC患者更易合并高血压、分期更晚, 且富血供表现更常见, 临床应优先评估其内分泌功能并采取更积极的治疗策略。应结合影像学特征(如富血供)及免疫组化指标(Ki-67、Inhibin- $\alpha$ 、Melan-A)进行诊断。Ki-67在晚期明显升高可作为重要的预后指标指导个体化治疗。

**[关键词]** 肾上腺皮质瘤; 皮质醇增多症; Ki-67指数; ENSAT分期; 影像学特征

### Clinical and pathological characteristics of adrenal cortical carcinoma: a single-center retrospective study

Wu Qing-Zheng<sup>1</sup>, Yang Ming-Xiu<sup>1</sup>, Li Bing<sup>1</sup>, Li Shu-Ying<sup>2</sup>, Guo Zi-Xin<sup>1</sup>, Li Yi-Jun<sup>1</sup>, Yin Ya-Qi<sup>1</sup>, Wang Ya-Jing<sup>1</sup>, Chen Kang<sup>1</sup>, Zang Li<sup>1</sup>, Gu Wei-Jun<sup>1</sup>, Mu Yi-Ming<sup>1</sup>, Lyu Zhao-Hui<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Pathology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

\*Corresponding author, E-mail: metabolism301@126.com

This work was supported by the National Key Research and Development Plan of China (2022YFC2505300, 2022YFC2505301)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical and pathological characteristics of adrenal cortical carcinoma (ACC), compare differences between hypercortisolism and non-functional ACC, and assess the diagnostic value of indicators such as Ki-67 index. **Methods** The clinical data of 57 ACC patients admitted to the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2015 to March 2025 were retrospectively analyzed. According to the results of endocrine function assessment, 47 of these patients were divided into hypercortisolism group ( $n=19$ ) and non-functional group ( $n=28$ ). The differences in clinical and

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2022YFC2505300, 2022YFC2505301)

**[作者简介]** 吴清正, 医学硕士, 主要从事内分泌及代谢疾病方面的研究

**[通信作者]** 吕朝晖, E-mail: metabolism301@126.com

pathological characteristics between the two groups were compared, and non-parametric tests and Spearman correlation analysis were used to explore the relationship between Ki-67 index and tumor stage as well as imaging features. **Results** Among the 57 patients, there were 20 males and 37 females, with a male-to-female ratio of 1:1.85. The age ranged from 16 to 76 years, and the age at diagnosis was  $(48.7\pm 13.3)$  years. The tumor diameter was  $(10.53\pm 4.14)$  cm. The tumors were located on the right side in 12 cases (21.1%), on the left side in 34 cases (59.6%), and bilaterally in 11 cases (19.3%). Among them, 16 cases (28.1%) were complicated with glucose metabolism disorders, 31 cases (54.3%) had hypertension, and 20 cases (35.1%) had hypokalemia. According to ENSAT staging, there were 0 cases in stage I, 15 cases (26.3%) in stage II, 24 cases (42.1%) in stage III, and 18 cases (31.6%) in stage IV. Endocrine function assessment was completed in 47 of the 57 patients, including 28 cases (59.6%) of non-functional ACC and 19 cases (40.4%) of hypercortisolism (including 1 case of hypercortisolism combined with increased sex hormone secretion). Compared with non-functional group, hypercortisolism group had a significantly higher prevalence of hypertension ( $P=0.014$ ), later ENSAT stage ( $P=0.010$ ), and a higher proportion of hypervascularization ( $P=0.048$ ). The median Ki-67 index was 20% (10%-40%), showing no significant correlation with either the maximum tumor diameter or  $SUV_{max}$  value, but it was related to ENSAT staging, with Ki-67 index in stage IV patients being significantly higher than that in stage II ( $P=0.032$ ). Immunohistochemistry results showed that the positive rate of Inhibin- $\alpha$  was 84.8%, and the positive rate of Melan-A was 40.9%. **Conclusions** ACC is a rare malignant endocrine tumor. ACC patients with hypercortisolism are more likely to be complicated with hypertension, have later staging, and more common hypervascular manifestations. Clinically, their endocrine function should be prioritized for assessment, and more active treatment strategies should be adopted. Diagnosis should be combined with imaging characteristics (such as hypervascularization) and immunohistochemical indicators (Ki-67, Inhibin- $\alpha$ , Melan-A). The significant increase in Ki-67 in the advanced stage can serve as an important prognostic indicator to guide individualized treatment.

**[Key words]** adrenal cortical carcinoma; hypercortisolism; Ki-67 index; ENSAT staging; imaging characteristics

肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)是一种罕见的恶性内分泌肿瘤,起源于肾上腺皮质细胞。据报道,ACC的全球年发病率为 $(1\sim 2)/100$ 万<sup>[1]</sup>,其发病率较低,但侵袭性较高,且预后较差,ACC患者的估计5年总生存率不足50%<sup>[2]</sup>。ACC患者常表现为激素过量分泌相关的临床症状,包括库欣综合征、女性化或男性化特征,以及电解质紊乱等<sup>[3]</sup>。目前,ACC的早期诊断仍然是一个挑战,因为其症状缺乏特异性,且缺乏敏感性和特异性较好的肿瘤标志物。近年来的研究主要集中在ACC的分子机制、遗传学背景及新型治疗靶点的探索上<sup>[4]</sup>,为ACC的个体化诊断和治疗提供了新的视角和可能。本研究对ACC患者的临床及病理特征进行分析,探讨ACC的临床特征、诊断和治疗,旨在提高对本病的认识,为临床诊断和治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集2015年1月—2025年3月解放军总医院第一医学中心诊治的57例ACC患者进行回顾性分析,并根据内分泌功能评估结果将其中47例患者分为伴皮质醇增多症组( $n=19$ )与无功能组( $n=28$ )。纳入标准:(1)经细胞学或组织病理学明确诊断为ACC;(2)通过综合考虑影像学检查、内分泌功能评估以及临床特征的多学科会诊明确的ACC<sup>[5]</sup>。排除标准:(1)转移性ACC;(2)临床及病理资料严重缺失。本研究获解放军总医院第一医学中心伦理委员会审批(S2023-320-02)。

**1.2 资料收集及指标定义** 通过医院医疗系统收集所有研究对象的一般信息及病史,包括性别、年龄,是否存在高血压、糖代谢异常及低钾血症病史、手术及术后辅助治疗史。肿瘤功能状态通过患者的症状、体征和内分泌检查结果进行判定。伴皮质醇增多症ACC患者的典型临床表现包括向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤紫纹、多毛、痤疮等,实验室检查血皮质醇、尿游离皮质醇水平升高,促肾上腺皮质激素降低;无功能ACC患者皮质醇、性激素水平正常,无激素过量相关的症状。高血压定义为目前正在使用降压药物和(或)入院后3次以上平均收缩压 $\geq 140$  mmHg和(或)平均舒张压 $\geq 90$  mmHg。糖尿病定义为目前正在使用降糖药物和(或)入院后查空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L和(或)餐后2 h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L和(或)糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 。通过CT、MRI等影像学检查报告明确肿瘤钙化、出血、坏死、富血供及有无假包膜、静脉侵犯、周围淋巴结转移和远处转移。按照欧洲肾上腺肿瘤研究网络(European Network for the Study of Adrenal Tumours, ENSAT)分期系统进行肾上腺肿瘤的临床分期。

**1.3 指标分析** 比较伴皮质醇增多症与无功能ACC患者临床及病理特征差异;比较肿瘤不同ENSAT分期患者Ki-67指数的差异;采用Spearman相关分析探讨肿瘤最大径、肿瘤最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value,  $SUV_{max}$ )与Ki-67指数的关系;此外,比较不同影像学特征(如肿瘤出血、坏死、富血供、假包膜、静脉侵犯、淋巴结和远处转

移等)患者Ki-67指数的差异。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 27.0软件(IBM, Chicago, IL, USA)进行统计分析。计量资料呈正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;呈非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用Spearman相关分析探讨Ki-67指数与部分肿瘤特征的关系。采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 57例ACC患者中,男20例,女37例,男:女=1:1.85;年龄16~76岁,确诊年龄( $48.7\pm 13.3$ )岁;16例(28.1%)伴有糖代谢异常,31例(54.4%)伴有高血压,20例(35.1%)伴有低钾血症;5例(8.8%)经穿刺活检病理确诊,44例(77.2%)经手术切除后病理确诊,8例(14.0%)经多学科会诊明确诊断。肿瘤位于右侧12例(21.1%),左侧34例(59.6%),双侧11例(19.3%);肿瘤最大径( $10.60\pm 4.08$ )cm;11例(19.3%)接受过米托坦和(或)辅助性放疗,9例(15.8%)因肿瘤晚期出现远处转移或并发症等原因未接受手术或药物治疗,仅行姑息对症治疗;27例行正电子发射计算机断层显像/计算机体层摄影(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)检查,中位 $SUV_{max}$ 为( $12.86\pm 7.33$ )。45例有Ki-67指数结果,中位Ki-67指数为20%(10%, 40%);44例有Melan-A结果, Melan-A阳性18例(40.9%);46例有Inhibin- $\alpha$ 结果, Inhibin- $\alpha$ 阳性39例(84.8%)。按照ENSAT分期系统进行肾上腺肿瘤的临床分期,其中I期0例,II期15例(26.3%),III期24例(42.1%),IV期18例(31.6%)。47例完善了内分泌功能评估,其中无功能ACC 28例(59.6%),皮质醇增多症19例(40.4%,包括皮质醇增多症合并性激素分泌增多1例)。

**2.2 两组患者临床及病理特征比较** 伴皮质醇增多症组ACC患者高血压的患病率明显高于无功能ACC组( $P=0.014$ );在肿瘤ENSAT分期方面,伴皮质醇增多症的ACC患者分布更倾向于晚期(III期),而无功能组的患者则更多分布在II期和IV期( $P=0.010$ )。两组年龄、性别、糖尿病及低钾血症患病率,肿瘤部位、最大径、 $SUV_{max}$ 值、是否手术治疗以及病理特征(Ki-67指数、Melan-A、Inhibition- $\alpha$ )比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组肿瘤钙化、出血、坏死及是否可见假包膜、静脉侵犯、周围淋巴结转移和远处转移等影像学特征比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但伴皮质醇增多症组肿瘤富血供表现更常见( $P=0.048$ ) (表1)。

**2.3 临床指标与Ki-67指数的关系** 45例患者有Ki-67

指数结果,其中,Ki-67指数分布在10%的病例最多(10例),集中分布在20%~60%(图1)。肿瘤ENSAT分期II、III、IV期患者的中位Ki-67指数分别为10%(5%, 25%)、20%(10%, 52.5%)、35%(16.25%, 55%),Ki-67指数在II期与IV期之间差异有统计学意义( $P=0.032$ ),而在II期与III期之间( $P=0.299$ )、III期与IV期之间( $P=0.276$ )差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。此外,相关性分析结果显示,Ki-67指数与肿瘤最大径( $r=0.036, P=0.816$ )及肿瘤 $SUV_{max}$ 值均无明显相关性( $r=0.045, P=0.849$ )。

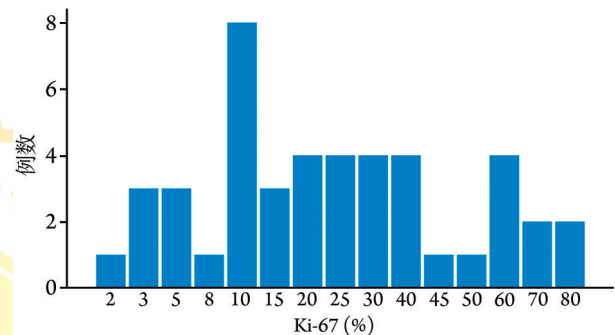


图1 45例ACC患者的免疫组化Ki-67指数分布图

**Fig.1** Distribution map of Ki-67 index in immunohistochemistry of 45 patients with ACC

**2.4 影像学特征与Ki-67指数的关系** 不同影像学特征(如肿瘤坏死、出血、富血供、假包膜、静脉侵犯、淋巴结和远处转移等)患者的Ki-67指数差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表2)。

## 3 讨论

ACC是一种罕见的内分泌恶性肿瘤,其发病率低,占有恶性肿瘤的0.05%~0.2%<sup>[6-7]</sup>。但ACC的进展迅速,通常在确诊时已处于晚期,预后较差<sup>[8]</sup>。大多数ACC患者在确诊时已出现转移性疾病,尤其是皮质醇分泌型肿瘤,其预后极差,早期易出现远处转移<sup>[9]</sup>,且其占比较高(约80%),这可能与ACC的激素分泌特性有关<sup>[10]</sup>。本组共有19例合并库欣综合征,其中5例发病时即伴肺、肝、骨骼等远处转移。本研究比较和分析了伴皮质醇增多症与无功能ACC患者的临床及病理特征,结果提示伴皮质醇增多症组患者更易出现高血压,ENSAT分期更晚,肿瘤富血供更常见。此外,本研究分析了不同临床病理指标(包括ENSAT分期、肿瘤最大径、肿瘤 $SUV_{max}$ 值等)和影像学特征与Ki-67指数的关系,发现ENSAT分期IV期患者较II期患者具有更高的Ki-67指数,而Ki-67指数与肿瘤最大径、肿瘤 $SUV_{max}$ 值及影像学特征均无明显的相关性。

Bharwani等<sup>[11]</sup>报道,ACC中位直径为9cm,近

表1 伴皮质醇增多症与无功能ACC患者的临床和病理特征比较

Tab.1 Comparison of clinical and pathological characteristics in patients with hypercortisolism and non-functional ACC

指标	伴皮质醇增多组(n=19)	无功能组(n=28)	t/ $\chi^2$ /U	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	49.1 $\pm$ 14.7	50.1 $\pm$ 12.3	1.199	0.279
性别[例(%)]			0.923	0.337
男	8(42.1)	8(28.6)		
女	11(57.9)	20(71.4)		
高血压[例(%)]	15(78.9)	12(42.8)	6.031	0.014
糖尿病[例(%)]	8(42.1)	8(28.5)	0.923	0.337
低钾血症[例(%)]	8(42.1)	8(28.5)	0.923	0.337
肿瘤部位[例(%)]			0.444	0.801
左侧	12(63.1)	15(53.5)		
右侧	4(21.0)	7(25.0)		
双侧	3(15.7)	6(21.4)		
肿瘤最大径(cm, $\bar{x}\pm s$ )	10.50 $\pm$ 3.35	10.94 $\pm$ 4.74	2.334	0.134
肿瘤 SUV <sub>max</sub> ( $\bar{x}\pm s$ )	13.76 $\pm$ 7.10	12.36 $\pm$ 8.83	0.188	0.669
手术治疗[例(%)]	14(73.6)	21(75.0)	0.319	0.572
ENSAT分期[例(%)]			9.284	0.010
I	0	0		
II	1(5.2)	11(39.2)		
III	13(68.4)	8(28.5)		
IV	5(26.3)	9(32.1)		
病理特征				
Ki-67指数[% M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	20(8, 60)	25(10, 35)	151.500	0.849
Melan-A[例(%)]	6(31.5)	8(28.5)	0.000	1.000
Inhibin- $\alpha$ [例(%)]	12(63.1)	19(67.8)	0.803	0.370
影像学特征[例(%)]				
钙化	1(5.2)	1(3.5)	0.080	0.778
出血	6(31.5)	8(28.5)	0.049	0.825
坏死	3(15.7)	3(10.7)	0.262	0.609
富血供	13(68.4)	11(39.2)	3.845	0.048
假包膜	4(21.0)	7(25.0)	0.098	0.754
静脉侵犯	6(31.5)	8(28.5)	0.049	0.825
周围淋巴结转移	7(36.8)	8(28.5)	0.365	0.551
远处转移	5(26.3)	9(32.1)	0.184	0.668

ACC. 肾上腺皮质癌; SUV<sub>max</sub>. 最大标准化摄取值; ENSAT. 欧洲肾上腺肿瘤研究联盟

70%的患者>6 cm, 左侧较右侧更常见, 双侧同时起病罕见, 仅占有ACC的2%~10%。本研究57例肿瘤平均最大径为10.60 cm, 左侧(34例, 59.6%)多于右侧(12例, 21.1%), 大小、部位与文献报道基本符合。ACC的发病年龄呈双峰分布, 常见于儿童时期和40~50岁的中年人群。ACC发病率在不同性别间差异不大, 但有研究显示女性的发病率可能略高于男性<sup>[12-13]</sup>。本研究患者的平均发病年龄为48.7岁, 女性多于男性, 与既往文献报道相符。女性ACC发病率高于男性的原因可能涉及多种因素。研究表明, 与男性相比, 女性的肾上腺皮质在发育阶段就表现出更高的干细胞活性和更新能力, 从而导致肾上腺

皮质结构和功能的性别差异; 女性通常表现出更高的肾上腺皮质激素异常, 这可能与WNT基因和蛋白激酶A(PKA)信号通路更活跃有关<sup>[14]</sup>。另一个可能的因素是激素的影响。雌激素在ACC的发病机制中扮演着重要角色。动物实验发现, 雌激素可能通过抑制肾素-血管紧张素系统(RAAS)和激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴来影响肾上腺皮质的功能<sup>[15]</sup>。此外, Hsing等<sup>[16]</sup>的一项病例对照研究纳入了176例死于ACC的美国患者(88例女性和88例男性), 结果观察到女性中口服避孕药者患病风险增加(OR=1.8, 95%CI 1.0~3.2), 尤其是25岁之前使用口服避孕药的个体(OR=2.5, 95%CI 1.2~5.5)。因此, ACC女性发病

**表2** 45例ACC患者的影像学特征与Ki-67指数的关系 [%、 $M(Q_1, Q_3)$ ]

**Tab.2** The relationship between imaging features and the Ki-67 index of 45 patients with ACC [%、 $M(Q_1, Q_3)$ ]

影像特征	Ki-67指数	U	P
坏死		103.5	0.363
有(n=7)	15(5, 25)		
无(n=38)	25(10, 41)		
出血		211.5	0.892
有(n=14)	20(10, 30)		
无(n=31)	25(10, 40)		
富血供		292.5	0.367
有(n=22)	25(10, 53)		
无(n=23)	20(10, 30)		
假包膜		211.5	0.732
有(n=12)	22.5(6, 60)		
无(n=33)	20(10, 40)		
静脉侵犯		287.5	0.244
有(n=17)	30(10, 50)		
无(n=28)	20(10, 29)		
淋巴结和远处转移		293.0	0.146
有(n=16)	30(15, 55)		
无(n=29)	20(10, 35)		

ACC. 肾上腺皮质癌

率略高于男性可能与雌激素的促肿瘤作用及性别的生理和生物学差异有关,但仍需进一步研究以更好地理解遗传和激素易感性在肾上腺肿瘤发展、行为和侵袭性中的作用。

本研究发现,伴皮质醇增多症的ACC患者高血压患病率明显高于无功能者,这与皮质醇过量分泌的直接生理效应一致——糖皮质激素可通过激活盐皮质激素受体及增加血管对儿茶酚胺的敏感性,导致水钠潴留和血压升高<sup>[17]</sup>。值得注意的是,尽管两组在肿瘤大小、部位及部分病理特征(如Ki-67指数)上无明显差异,但伴皮质醇增多症组的ENSAT分期更晚,提示皮质醇可能通过促进肿瘤侵袭(如血管侵犯或转移)而非单纯的增殖作用来驱动疾病的进展<sup>[18]</sup>。这一发现与既往研究结果一致<sup>[19-20]</sup>。功能性ACC更易突破包膜并侵犯周围结构,可能与糖皮质激素介导的局部免疫抑制(如调节性T细胞浸润增加)有关<sup>[21]</sup>。影像学上,伴皮质醇增多症组富血供比例更高,可能与肿瘤分泌血管内皮生长因子(VEGF)等促血管生成因子有关<sup>[22]</sup>,而两组钙化、坏死等特征无明显差异则提示此类形态学改变更多反映了肿瘤的共性生物学行为,而非功能状态的特定影响。

免疫表型在ACC的诊疗中具有重要作用。核增殖指数Ki-67是重要的诊断和预后评估指标,可用于

指导治疗,且与肿瘤的复发密切相关。同样,肾上腺肿瘤组织中Ki-67的高表达可用于ACC的诊断<sup>[23]</sup>。有研究认为,Ki-67>5%有助于区分皮质腺瘤与ACC<sup>[24]</sup>。本研究中,尽管Ki-67指数在两组间无明显差异,但其在整体队列中普遍高表达,进一步支持Ki-67为ACC诊断标志物的价值,也提示了本组病例的早期转移和不良预后,但其对功能分型的鉴别意义有限,可能与肿瘤异质性或样本量不足有关。也有研究认为Inhibin- $\alpha$ 和Melan-A在ACC中阳性率较高,对ACC的诊断具有较强的提示意义<sup>[25]</sup>。Inhibin- $\alpha$ 对肾上腺皮质来源的肿瘤具有高特异性,可有效区分原发ACC与转移性肿瘤<sup>[26]</sup>,且其表达水平的变化可能与肿瘤的侵袭性和预后密切相关<sup>[27]</sup>;Melan-A的表达与肿瘤分化程度相关,高分化者Melan-A阳性率较高,因此,Melan-A在肾上腺皮质肿瘤的诊断和分级中具有潜在的应用价值<sup>[28]</sup>,两者联合检测可提高诊断的准确性。本研究Inhibin- $\alpha$ 和Melan-A在ACC中的阳性率分别为84.8%和40.9%,与文献一致,提示可作为ACC病理诊断的重要辅助指标。

既往研究显示,肿瘤大小与肾上腺肿瘤的良恶性具有明显的相关性。Sworczak等<sup>[29]</sup>对57例肾上腺偶发瘤的研究表明,所有恶性肿瘤(包括ACC和嗜铬细胞瘤)均出现在直径>4 cm的肿瘤中,且>10 cm者100%为恶性。此外,Ki-67是参与细胞增殖和有丝分裂的重要调节蛋白,是一种常用的细胞增殖标志物,其表达水平通常与多种肿瘤的大小和侵袭性呈正相关<sup>[30]</sup>。然而,本研究未发现ACC肿瘤最大径与Ki-67的相关性,这可能反映了该肿瘤的独特生物学特性及测量方法的差异。未来的研究可能需要结合其他生物标志物和临床特征进行分析,以更全面地理解Ki-67在ACC中的作用。

影像学检查有助于ACC的诊断和分期。文献报道,CT诊断ACC的敏感性高达98%,误诊率及漏诊率<10%<sup>[31]</sup>。相比于CT,MRI能更清晰地显示肿瘤的内部结构和侵犯范围,对于评估肿瘤与周围软组织的关系及血管侵犯特别敏感,因此对术前明确分期具有重要价值<sup>[32]</sup>。此外,坏死和钙化均为皮质癌恶性征象<sup>[33]</sup>。既往关于不同肿瘤影像学特征与Ki-67指数之间关系的研究显示二者明显相关<sup>[34-35]</sup>。基于此,笔者试图寻找影像学特征对于评估ACC肿瘤增殖能力的意义。然而,对坏死、出血等肿瘤影像学特征与Ki-67之间的关系进行分析发现,二者之间不存在明显的相关性。此外,ACC的影像学特征与嗜铬细胞瘤等其他肾上腺肿瘤相似,从而使其诊断较困难。因此,进一步行功能影像学[如氟脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层扫描(FDG-PET)、放射性核素显像和生长抑素受体PET显像(DOTATATE-

PET)、碘-123间碘苄基胍显像(<sup>123</sup>I-MIBG)]检查很有必要。PET/CT显示ACC具有较高的代谢活性, SUV<sub>max</sub>值较高,有助于区分良恶性肾上腺病变,在评估肿瘤的生物行为学和远处转移方面具有独特优势<sup>[36-37]</sup>。另外,笔者分析了Ki-67指数与SUV<sub>max</sub>值的关系,发现二者之间无明显相关性。考虑Ki-67指数与以上(功能)影像学特征之间的关系可能因肿瘤类型和亚型的不同而异,而ACC的(功能)影像学特征与Ki-67指数之间可能并不具有直接的关系。不同的(功能)影像学技术和分析方法的准确性和一致性不同,这可能也会影响对(功能)影像学特征与Ki-67指数关系的评估。此外,样本量和研究设计也可能影响结果的显著性。未来可进行整合研究以深入探讨影像-代谢-增殖关联的潜在机制,揭示影像生物标志物在ACC诊断、治疗和预后评估中的临床价值。

本研究存在以下局限性:(1)由于ACC罕见,本研究虽然收集了近10年的样本,但从统计学的角度而言,样本量仍然有限;(2)部分病例是由多学科会诊明确诊断的,未进行细胞组织学检查;(3)为单中心、回顾性、横断面研究,缺乏对病例生存状态的随访,未进行预后因素的分析。因此,后续需要在多中心、更大样本的人群中验证本研究结果,并对研究对象进行随访,以进一步分析其预后的影响因素。

综上所述,本研究发现,伴皮质醇增多症的ACC患者表现出更高的高血压患病率、更晚的ENSAT分期(以Ⅲ期为主)及更常见的肿瘤富血供特征,提示对于疑似ACC尤其合并高血压的患者,应优先进行内分泌功能评估,确诊的功能性ACC需要采取更积极的综合治疗策略并加强随访监测。在诊断方面,应联合应用多模态影像学检查(重点关注富血供表现)及Ki-67、Inhibin- $\alpha$ 和Melan-A等关键免疫组化标志物,以提高诊断的准确性。此外,Ki-67指数在晚期(Ⅳ期)患者中明显升高,进一步证实其可作为评估肿瘤侵袭性和预后的重要生物学指标,用于指导个体化的辅助治疗决策和随访。

#### 【参考文献】

- [1] Xu F, Zhang P, Yuan M, *et al.* Bioinformatic screening and identification of downregulated hub genes in adrenocortical carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2730-2742.
- [2] Ettaieb M, Kerkhofs T, van Engeland M, *et al.* Past, present and future of epigenetics in adrenocortical carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1218.
- [3] 王岳鹏,李冰,吕朝晖,等.库欣病的诊治进展[J].*解放军医学杂志*, 2024, 49(11): 1244-1250.
- [4] Sun J, Huai J, Zhang W, *et al.* Therapeutic strategies for adrenocortical carcinoma: integrating genomic insights, molecular targeting, and immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1545012.
- [5] Fassnacht M, Dekkers O, 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.
- [6] Daga G, Sharma S, Mittal V. Bilateral aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: a rare entity[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2017, 8(1): 88-90.
- [7] Kuruba R, Gallagher SF. Current management of adrenal tumors [J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(1): 34-46.
- [8] Khosla D, Kapoor R, Singla AK, *et al.* Treatment outcomes of adjuvant radiotherapy in adrenocortical carcinoma - a 13-years experience from a tertiary care centre[J]. *Rare Tumors*, 2023, 15: 20363613231160699.
- [9] Sinclair TJ, Gillis A, Alobuia WM, *et al.* Surgery for adrenocortical carcinoma: when and how? [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(3): 101408.
- [10] Daher M, Varghese J, Gruschus SK, *et al.* Temporal trends in outcomes in patients with adrenocortical carcinoma: a multidisciplinary referral-center experience[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): 1239-1246.
- [11] Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, *et al.* Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(6): W706-W714.
- [12] Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, *et al.* Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations[J]. *Cancer*, 2000, 88(4): 711-736.
- [13] Roman S. Adrenocortical carcinoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2006, 18(1): 36-42.
- [14] Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, *et al.* Gender differences in human adrenal cortex and its disorders[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 526: 111177.
- [15] Babb JA, Masini CV, Day HW, *et al.* Sex differences in activated corticotropin-releasing factor neurons within stress-related neurocircuitry and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hormones following restraint in rats[J]. *Neuroscience*, 2013, 234: 40-52.
- [16] Hsing AW, Nam JM, Co Chien HT, *et al.* Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study[J]. *Int J Cancer*, 1996, 65(4): 432-436.
- [17] Bailey MA, Mullins JJ, Kenyon CJ. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors stimulate epithelial sodium channel activity in a mouse model of Cushing syndrome[J]. *Hypertension*, 2009, 54(4): 890-896.
- [18] Surman M, Janik ME. Stress and its molecular consequences in cancer progression[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2017, 71(0): 485-499.
- [19] Sada A, Asaad M, Bews KA, *et al.* Comparison between functional and non-functional adrenocortical carcinoma[J]. *Surgery*, 2020, 167(1): 216-223.
- [20] 王站,刘义,陈嘉洋,等.肾上腺皮质瘤的临床和病理特征:单中心40年回顾性分析[J].*中华泌尿外科杂志*, 2024, 45(4): 265-270.
- [21] Brown CC, Gottschalk RA. Volume control: turning the dial on regulatory T cells[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3847-3849.
- [22] Biselli-Chicote PM, Oliveira AP, Pavarino EC, *et al.* VEGF gene

- alternative splicing: pro- and anti-angiogenic isoforms in cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(3): 363-370.
- [23] Babińska A, Pęksa R, Wiśniewski 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.
- [24] Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, *et al.* Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(3): 335-341.
- [25] Zlatibor L, Paunovic I, Zivaljevic V, *et al.* Prognostic significance of immunohistochemical markers in adrenocortical carcinoma[J]. *Acta Chir Belg*, 2020, 120(1): 23-29.
- [26] Elmoneim HMA, Samaka RM, Ali H. Diagnostic role of inhibin  $\alpha$ -subunit and inhibin/activin  $\beta$ -subunit in adrenal cortical and medullary tumors in Egyptian patients[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2012, 20(5): 462-469.
- [27] Hofland J, Feelders RA, van der Wal R, *et al.* Serum inhibin pro- $\alpha$ C is a tumor marker for adrenocortical carcinomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(2): 281-289.
- [28] Păun D, Neamțu MC, Avramescu ET, *et al.* Inhibin alpha-subunit, melan A and MNF116 in pheochromocytomas[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2014, 55(3): 905-908.
- [29] Sworcak K, Babińska A, Stanek A, *et al.* Clinical and histopathological evaluation of the adrenal incidentaloma[J]. *Neoplasma*, 2001, 48(3): 221-226.
- [30] Wanis KN, Kanthan R. Diagnostic and prognostic features in adrenocortical carcinoma: a single institution case series and review of the literature[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 117.
- [31] 张溪, 丰琅, 张道新, 等. 肾上腺皮质癌24例临床分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(6): 2489-2492.
- [32] Krebs TL, Wagner BJ. MR imaging of the adrenal gland: radiologic-pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 1998, 18(6): 1425-1440.
- [33] Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment[J]. *J Urol*, 2003, 169(1): 5-11.
- [34] Sun M, Cheng J, Zhang Y, *et al.* Application of DWIBS in malignant lymphoma: correlation between ADC values and ki-67 index[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(4): 1701-1708.
- [35] Kitao T, Shiga T, Hirata K, *et al.* Volume-based parameters on FDG PET may predict the proliferative potential of soft-tissue sarcomas [J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(1): 22-31.
- [36] Libé R, Pais A, Violon F, *et al.* Positive correlation between  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake and tumor-proliferating antigen Ki-67 expression in adrenocortical carcinomas[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(5): 381-386.
- [37] Takeuchi S, Balachandran A, Habra MA, *et al.* Impact of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT on the management of adrenocortical carcinoma: analysis of 106 patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2014, 41(11): 2066-2073.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®