

巨大无功能肾上腺皮质癌 1 例报道并文献复习

李 鹏^{1,2}, 杨 庆²

(1. 解放军第一五三中心医院泌尿外科, 郑州 450014; 2. 第二军医大学附属长海医院泌尿外科, 上海 200003)

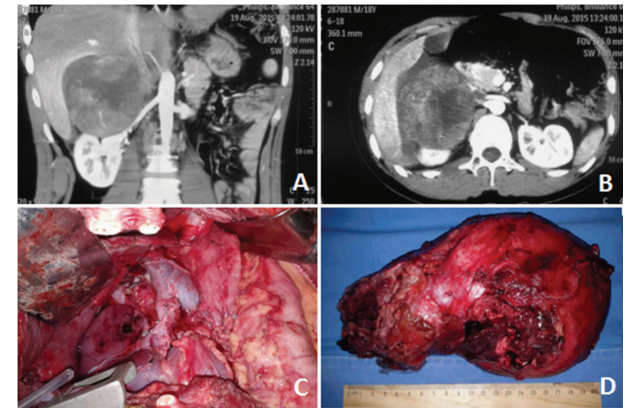
[中图法分类号] R699.3 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2017)30-4316-02

肾上腺皮质癌临床鲜见, 其中无功能者更为罕见, 该类肾上腺皮质癌缺乏特异性的临床症状, 其早期确诊困难、手术治疗难度大、预后较差。解放军第一五三中心医院于 2015 年 10 月收治右侧巨大肾上腺皮质癌 1 例, 肿瘤最长径约 23 cm, 成功实施右肾上腺肿瘤切除术。本文通过该病例资料结合文献复习对肾上腺皮质癌的诊断和治疗做简要讨论。

1 临床资料

患者, 男, 19 岁, 以“右侧腰腹部疼痛 6 周”为主诉于 2015 年 10 月 10 日入院。患者入院前 6 周无明显诱因出现右侧腰腹部持续性胀痛, 无放射痛, 无血压异常波动, 无消化道症状及排尿异常。入院查体: 右上腹隆起, 可触及一体积约 13 cm×10 cm 大小的包块, 形态欠规则, 内界达腹正中, 外界达右侧腋前线, 下界达肋缘下 6 cm, 上界不可触及, 质地偏硬, 活动度差, 轻度压痛, 余腹部无压痛、反跳痛。实验室检查: 血常规提示轻度贫血(Hb 105 g/L), 肝肾功能、电解质均正常, 甲胎蛋白、糖类抗原 125、糖类抗原 19-9、癌胚抗原水平均正常; 血皮质醇、促肾上腺皮质激素、醛固酮及儿茶酚胺均正常。腹部彩超: 于右侧肝肾间隙见 17.0 cm×14.3 cm×11.6 cm 实性非均质性肿块, 边界于肝脏分界欠清, 内呈分叶状, 彩色多普勒超声(CDFI)可见少量血流信号, 肝肾均被肿块挤压。肾动静脉 CT 增强造影: 右侧肾上腺区见巨大软组织肿块影, 边界欠清晰, 大小约 16 cm×12 cm, 该肿块部分由腹腔干旁起源于腹主动脉供血, 周围肝脏、右侧肾脏、下腔静脉及右肾静脉受压, 增强后病灶中度不均匀强化。胸部 CT 平扫、骨骼 ECT 均正常。入院诊断: “右侧肾上腺肿瘤; 肾上腺皮质癌? ”。患者于 2015 年 10 月 16 日在全身麻醉下行右侧肾上腺肿瘤切除术, 采用左侧半卧位, 经第 7 肋间胸腹联合切口, 术中于肝肾间隙内见一约 17 cm×16 cm 形态不规则肿物; 肝右叶、右肾、右肾动静脉及下腔静脉受压, 并分别向上、向下、向前侧内下以及向内侧方移位, 其中肝右叶受压变薄, 肿瘤包膜与右膈肌、肝脏、下腔静脉及右肾静脉重度粘连, 沿肿瘤包膜外切除肿瘤, 与周围粘连严重处采取锐性分离, 与受累血管无法分离处切除相应血管壁并行血管修补(图 1)。术中出血 4 600 mL, 输血去白悬浮红细胞 18 U、血浆 1 200 mL、冷沉淀 20 U, 术中血压波动在(80~160)/(40~100) mm Hg。术后病理, 大体: 切除肿瘤体积约 23 cm×15 cm×10 cm, 剖面为鱼肉样暗灰红色组织, 质软, 内呈分叶状, 内可见大量液化出血坏死灶; 镜检: 右肾上腺肿瘤组织成不规则巢团状及实质片状排列, 大部分瘤细胞圆形、卵圆形, 胞浆丰富, 嗜伊红染色或双嗜性, 细胞核圆形、卵圆形, 核仁可见, 部分瘤细胞及胞核部分核大、怪异, 体积偏大, 多形性明显, 肿瘤组织内血窦丰富, 可见灶性坏死, 并侵犯肝实质。免疫病理: Syn、PEG-10、SF-1 阳性, HPC 部分阳性, Topo II 50%、Ki-67 30%。病理诊断: 右侧肾上腺皮质癌。患者术后恢复顺

利, 于 2015 年 10 月 27 日病愈出院, 院外行密妥坦单药治疗, 术后连续随访 6 个月, 无复发及转移征象。



A: 术前 CT(冠状面); B: 术前 CT(水平面); C: 手术中所见; D: 手术切除标本

图 1 患者影像学及手术资料

2 讨论

肾上腺皮质癌是临床罕见的恶性肿瘤, 年发病率为仅为(0.5~2.0)/百万, 男女患病比例约为 1:1.5^[1]。根据其是否具备内分泌功能, 分为功能性和无功能性两类, 后者约占全部肾上腺皮质癌患者的 40%^[1]。因缺乏肾上腺皮质激素水平异常升高所致的特征性临床表现, 除体检发现的肾上腺偶发瘤外, 无功能性肾上腺皮质癌患者的就诊原因多与肿瘤局部进展有关; 就诊时肿瘤直径多超过 10 cm, 较为典型的症状是患侧腰腹部的持续性钝痛和(或)可触及的实性包块, 非特异性的症状还包括发热、贫血、体质量下降以及食欲减退^[2]。CT 平扫+增强是肾上腺皮质癌首选的影像学检查, 虽然其缺乏特异性, 但对于判断肿瘤良恶性、明确肿瘤与周围结构的关系、制定合理的手术方案具有重要的价值。提示肾上腺恶性肿瘤的 CT 特征包括: (1) 肿瘤直径大于 6 cm; (2) 肿瘤不均质; (3) 肿块边界不规则; (4) 肿瘤内部有出血、坏死、钙化或不规整增强; (5) 肿瘤侵犯淋巴结、下腔静脉、肾静脉等局部结构; (6) 平扫时肿瘤 CT 值小于 10 Hu, 增强扫描延迟相造影剂洗脱小于 50%, CT 值衰减单元 35 Hu^[3]。肾上腺皮质癌的 MRI 检查与 CT 等效, 其在 T1 加权像接近肝脏的信号强度, T2 加权像则呈中等或高信号强度, 可伴有内部的出血、坏死及周边的强化结节^[4-5]。肾上腺皮质癌的病理改变缺乏确切的形态学特征, 需借助 Weiss 组织学标准与肾上腺良性病变鉴别^[6]。该标准从 3 个方面描述了肾上腺恶性肿瘤的 9 种组织学特征: (1) 细胞学特征, 包括核异型性的大小、核分裂指数大于或等于 5/50 HP、不典型的核分裂^[7]; (2) 肿瘤结构特征, 包括透明细胞占全部细胞比例小于或等于 25%、肿瘤细胞呈弥漫性分布、肿瘤坏

死^[8-9]；(3)侵袭性的特征,包括静脉受侵犯、窦状样结构浸润、包膜浸润。具备 3 种以上组织学特征者被认为是肾上腺恶性肿瘤^[4]。IGF-2、Ki-67 等免疫组织化学标志增高有助于肾上腺皮质癌的病理诊断^[10-11]。

外科手术切除是肾上腺皮质癌主要的治疗手段。有学者认为,对于肿瘤直径小于 10 cm 且无局部侵犯的患者,经验丰富的手术医师可选择经腹腔镜实施手术,预后与开放手术相比差异无统计学意义($P>0.05$),但多数学者认为无论肿瘤体积大小均应首选开放手术治疗^[5,12]。无功能肾上腺皮质癌患者就诊时肿瘤体积通常较大,技术上多已失去实施腹腔镜手术的条件^[13]。手术切除的范围包括完整的肿瘤原发灶及周围脂肪组织;存在局部侵犯者,切除范围还应当包括受侵的邻近脏器,如肾脏、部分肝脏、脾脏、胰腺、胃脏、结肠以及腔静脉壁等;存在肾静脉或下腔静脉癌栓者可同时行癌栓取出术;区域淋巴清扫可不常规实施,因其目前对预后的价值仍不明确^[14]。肾上腺皮质癌特殊的围术期处理措施包括糖皮质激素的外源性补充,但对于内分泌指标正常者并不是必须的,本例患者手术前后均未给予内分泌治疗,手术后没有观察到肾上腺功能低下的临床表现。依据 2004 年 WHO 肾上腺皮质癌分期系统,该患者影像学、病理学分期均证实为 T₄N₀M₀ 期肿瘤,属临床Ⅳ期肿瘤,《中国 2014 年版泌尿外科疾病诊断与治疗指南(简称指南)》中建议本期肿瘤尽可能选择手术,但具体手术指征较为模糊,尤其是对于无功能的肾上腺皮质癌^[6]。欧洲的一项回顾性研究表明,在接受手术治疗的肾上腺皮质癌患者中,即使病程已进展至临床Ⅳ期,未发生远处脏器转移者的预后仍明显优于已发生转移者。故欧洲肾上腺肿瘤研究网络(European Network for the Study of Adrenal Tumours, ENSAT)建议将原属于Ⅳ期的 T₄N₀M₀、T_{3~4}N₁M₀ 划属Ⅲ期(表 1)。鉴于此,笔者认为对于肾上腺皮质癌患者,如无手术禁忌证,属于 ENSAT2008 分期Ⅰ~Ⅲ期者,均应选择手术治疗。密妥坦是肾上腺皮质癌辅助和晚期药物治疗最核心的一线用药,具体用药方法可参照《指南》推荐^[15]。本患者病理证实肿瘤已侵犯肝脏,故推荐后续治疗为密妥坦口服治疗。

表 1 肾上腺皮质癌 WHO2004、ENSAT2008 分期对照表^[16]

分期	WHO2004	ENSAT2008
Ⅰ	T ₁ N ₀ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀
Ⅱ	T ₂ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀
Ⅲ	T _{1~2} N ₁ M ₀	T _{1~2} N ₁ M ₀
	T ₃ N ₀ M ₀	T _{3~4} N _{0~1} M ₀
Ⅳ	T ₄ N ₀ M ₀	T _{1~4} ,N _{0~1} ,M ₁
	T _{3~4} N ₁ M ₀	
	T _{1~4} ,N _{0~1} ,M ₁	

综上所述,无功能性肾上腺皮质癌缺乏相应的内分泌检查结果支持,明确诊断需综合患者的临床表现、肿瘤影像学资料及病理学特征进行判定。术前一旦怀疑为肾上腺皮质癌,除确已证实远处转移且无条件手术切除原发肿瘤者,对其他各期肾上腺皮质癌患者均应积极实施手术切除治疗。

参考文献

[1] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma[J]. Endocr Rev, 2014, 35(2): 282-326.

[2] Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, et al. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: How much does tumor size predict the likelihood of malignancy? [J]. J Am Coll Surg, 2006, 202(3): 423-430.

[3] Fassnacht M, Alolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(2): 273-289.

[4] Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy [J]. N Engl J Med, 1990, 322(17): 1195-1201.

[5] Przytulska J, Rogala N, Bednarek-Tupikowska G. Current and emerging therapies for adrenocortical carcinoma—review [J]. Adv Clin Exp Med, 2015, 24(2): 185-193.

[6] Nakamura Y, Yamazaki Y, Felizola SJ, et al. Adrenocortical carcinoma review of the pathologic features, production of adrenal steroids, and molecular pathogenesis [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015, 44(2): 399.

[7] Papotti M, Libe R, Duregon E, et al. The Weiss score and beyond—histopathology for adrenocortical carcinoma [J]. Horm Cancer, 2011, 2(6): 333-340.

[8] Blanes A, Diaz-Cano SJ. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions - Value of mitotic figure variability [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127(3): 398-408.

[9] Aiba M, Fujibayashi M. Histopathological diagnosis and prognostic factors in adrenocortical carcinoma [J]. Endocr Pathol, 2005, 16(1): 13-22.

[10] Lehmann T, Wrzesinski T. The molecular basis of adrenocortical cancer [J]. Cancer Genet, 2012, 205(4): 131-137.

[11] Morimoto R, Satoh F, Murakami O, et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 Labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas [J]. Endocr J, 2008, 55(1): 49-55.

[12] Baudin E. Adrenocortical carcinoma [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2015, 44(2): 411-434.

[13] Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, et al. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy [J]. Surgery, 2012, 152(6): 1150-1157.

[14] Gaujoux S, Brennan ME. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma [J]. Surgery, 2012, 152(1): 123-132.

[15] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[16] Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification [J]. Cancer, 2009, 115(2): 243-250.