

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00462

# 成人肾上腺成神经细胞瘤的诊断和治疗(1例报告并文献复习)

## Diagnosis and treatment of adult adrenal neuroblastoma: a case report and review of literature

张振声<sup>1</sup>△, 许传亮<sup>1</sup>△, 王洋<sup>2</sup>, 邓震<sup>1</sup>, 徐伟东<sup>1</sup>, 杨波<sup>1</sup>, 唐亮<sup>1</sup>, 罗文彬<sup>1</sup>, 沈诞<sup>1</sup>, 陶立阳<sup>2</sup>, 孙颖浩<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433

[关键词] 成神经细胞瘤; 肾上腺肿瘤; 成人; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 730.264

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2010)04-0462-03

**1 临床资料** 患者,男,40岁。因右腰腹部胀痛1个月于2009年2月9日入院。体检:右上腹压痛,右肾区叩痛(+),且随呼吸移动。实验室检查:血肾素卧位7.00 ng/(ml·h)[参考值0.050.79 ng/(ml·h)],立位7.38 ng/(ml·h)[参考值0.936.56 ng/(ml·h)];血管紧张素Ⅱ卧位85.22 ng/L(参考值28.252.2 ng/L),立位107.10 ng/L(参考值55.3115.3 ng/L),余肾上腺内分泌指标及肝功能检测均无明显异常。B超显示右肾上腺区实质性占位,12 cm×9.5 cm×5.4 cm,右肾受挤压向下移位。CT显示右肾上腺区肿物,12.5 cm×9.0 cm×5.5 cm,密度不均,散在斑点状钙化灶,与右肾关系不清,增强扫描肿物呈不均匀强化(图1A),静脉肾盂造影检查(IVP)提示右肾集合系统明显受压变形(图1B),MRI提示肿瘤压迫右肾,与右肾上腺极粘连(图1C)。诊断:右肾上腺恶性肿瘤。2009年2月16日全麻下经右侧第10肋,切口行右肾上腺肿瘤根治性切除术。切除第10肋切开膈肌,打开胸腔。术中发现右肾上腺区肿瘤较拳头略大,呈淡黄色,质硬、不光滑,有包膜,与右肾上腺极粘连明显,局部未及明显肿大淋巴结。仔细分离,将肿瘤完整切除。游离右肾上腺过程中,血压未见明显波动。手术顺利。术后5 d拔除右侧胸腔引流管,术后8 d出院。病理检查:结节状肿物1个,大小14.0 cm×10.0 cm×8.0 cm。切面灰黄色,结节状,有包膜。镜下见肿瘤细胞呈卵圆形、立方及多边形,大小不一,成片巢状排列,核大小不一,核分裂像多见,并见较多瘤巨细胞散在分布,肿瘤组织灶片状坏死(图1D)。诊断:(右肾上腺)恶性肿瘤,倾向于分化性成神经细胞瘤。免疫组化:CAM 5.2(-),EMA(-),VI(+),MART(-),INH-a(±),NF(-),NSE(±),Syn(+,图1E),Chr(-),SCLC(±),Nestin(-),NBT(-),ACTH(-),D2-40(-),P53(++,图1F),P16(-),Ki-67(++),结合形态学,免疫酶标提示肿瘤表达神经内分泌相关标志物,考虑为分化性成神经细胞瘤。术后2周开始应用干扰素α免疫治疗共2个疗程。术后2周开始

放疗,隔日1次,每次剂量200 cGy,共28次,总剂量5 600 cGy。随访9个月未见肿瘤复发及转移。

**2 讨论** Virshow于1863年首次描述了成神经细胞瘤(NB)。该肿瘤起源于交感神经组织,是最常见的儿童恶性肿瘤之一,约占儿童恶性肿瘤的8%~10%<sup>[1]</sup>。成人发生NB者罕见,肾上腺来源的NB更为罕见。

NB多为单侧,不论同时发生还是相继发生,双侧发生率极其罕见<sup>[2]</sup>,患者临床表现不具特异性<sup>[3-5]</sup>,常以发现腹部包块、发热或腹痛为主诉,可伴消瘦、纳差、乏力、面色苍白等全身症状,一些常见的症状则多因肿瘤转移压迫引起,如呼吸急促、全身骨关节痛、下肢痛以及发现转移肿块,以上症状可单独出现或与其他症状伴随出现。NB患者影像学表现也不具典型性<sup>[6-7]</sup>,如B超常可发现后腹膜肿块边界欠规整,与肾上腺极常无明显界限,肿块内可见高回声光带、光团,低回声光点及液性暗区。CT常可见肿瘤边缘清晰,有时与肾脏粘连,增强后见边缘稍有强化,块影内无明显增强,亦缺乏特异性。因此,NB患者术前常被诊断为嗜铬细胞瘤、无功能腺瘤或腺癌。术前常规应行腹部CT、血常规、24 h尿VMA、血LDH等检查以作定位、定性诊断,必要时行骨穿、全身骨扫描、胸片或肝脏B超等了解有无远处转移以便分期、判断预后,并初步制定治疗方案。目前,国际上对成人NB的分期主要参照儿童NB的分期标准<sup>[8]</sup>。最终确诊仍需靠肿瘤切除标本或远处转移的活组织(如骨髓、淋巴结等)的病理检查。

大体上,NB通常较大,质较软,呈灰色,界限相对清楚,出血、坏死和钙化常见,出血多时类似血肿,不足10%的病例出现多灶性改变<sup>[9]</sup>。病理学特点为结节状,切面呈灰白色髓样组织,有假包膜覆盖。NB的细胞形态学特点为细胞小而规则,核圆形,深染,略大于淋巴细胞,细胞质少,胞质边界不清,1/3的病例可见Homer Wright菊团样结构形成,其特点为肿瘤细胞聚积在充满纤维性物质的中央区周围,没有血管<sup>[10]</sup>。免疫组化NSE(+)有助于神经内分泌肿瘤的诊断。

[收稿日期] 2009-11-25

[接受日期] 2010-02-25

[作者简介] 张振声,硕士,讲师、主治医师。E-mail: zzsimmu1981@gmail.com;许传亮,博士,教授、主任医师。E-mail: xuchuanliang@medmail.com.cn

△共同第一作者(Co-first authors)。

\*通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81873405, E-mail: sunyh@medmail.com.cn

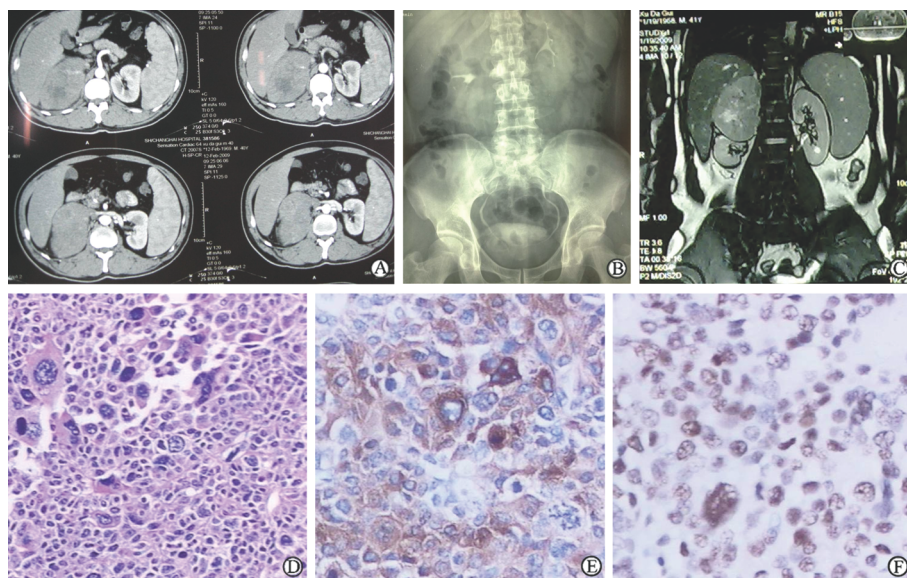


图1 成人肾上腺成神经细胞瘤影像和病理图

A:CT显示右肾上腺区肿物,12.5 cm×9.0 cm×5.5 cm;B:IVP提示右肾集合系统明显受压变形;C:MRI提示肿瘤压迫右肾,与右肾上腺极粘连;D:镜下见肿瘤细胞卵圆形、立方及多边形,大小不一,成片巢状排列,核大小不一,核分裂像多见,并见较多瘤巨细胞散在分布,肿瘤组织灶片状坏死;E:免疫组化示 Syn(+);F:免疫组化示 P53(++)。Original magnification:×100(D),×200(E),×400(F)

肾上腺 NB 恶性程度高,预后较差。成人 NB 一般呈惰性过程,但其最终预后差<sup>[1]</sup>。成人肾上腺 NB 患者的治疗方法主要为综合治疗,包括术前化疗、手术治疗、术后免疫治疗、术后化疗、术后放疗等。手术治疗的原则是尽可能切除可见病灶,包括淋巴结的清扫。对于体积较小的 NB, Koike 等<sup>[1]</sup>尝试采用腹腔镜下肿瘤切除,随访 2.5 年未见复发。但对于体积较大的肿瘤仍建议开放手术切除,我们的经验是如肿瘤较大,采用第 10 肋切口切开膈肌有利于暴露分离肿瘤,减少手术难度和操作的盲目性。术中完整切除肿瘤辅以术后化疗可能对提高生存期有所帮助。化疗是成人 NB 重要的治疗手段<sup>[12]</sup>, NB 患者的化疗方案药物主要有环磷酰胺、多柔比星、鬼臼毒素以及顺铂、卡铂等铂类药物,CAV(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱)化疗方案是最常见的<sup>[13]</sup>。成人 NB 术后放疗疗效的报道罕见,但多项关于儿童和青少年 NB 患者的研究表明术后辅以放疗有助于改善预后。本例患者经过总剂量为 5 600 cGy 放疗后,目前肿瘤控制良好,长期效果仍有待进一步观察。胡海龙等<sup>[14]</sup>对 1 例成人 NB 患者在术后采用白介素 2、干扰素 α 免疫治疗及化疗等综合治疗,随访 1 年未见复发。近来 Johnsen 等<sup>[15]</sup>在体外细胞实验和小鼠体内实验均已证实非甾体抗炎药物(NSAIDs)对 NB 具有显著抑制作用,且通过磁共振氢质子波谱分析可以有效检测 NB 瘤体变化情况,提示 NSAIDs 类药物有望用于 NB 的辅助治疗。

近年来,许多学者试图研究 NB 的肿瘤标志物以利于该肿瘤的筛查、诊断、预后判断和临床随访,MYCN、染色体 1p、CD44、Trk-A、NSE、LDH、ferritin 及 MDR 等指标具有潜在的预后判断价值,特别是 MYCN、染色体 1p 异质体的缺失等被认为与总体生存率及无病生存率相关<sup>[16]</sup>,Ki-67 的表达也对预后具有统计学意义<sup>[17]</sup>,还有学者发现 NSE 表达升高见于进展期病变,预后较差<sup>[18]</sup>。本例患者 Ki-67 明显表达,

NSE 亦有表达,提示进展较为迅速和预后不良。但是,由于缺乏大规模前瞻性的临床研究,目前还不能明确何种肿瘤标志物对预后判断最有价值,也无法应用于临床以判断早期复发,定期复诊并行影像学检查是随访的主要手段。

综上所述,成人肾上腺 NB 是一种较为罕见的、恶性程度较高的肿瘤,临床表现不具特异性,术前诊断困难,预后较差。早期诊断和综合治疗是提高生存率的关键。手术彻底切除肿瘤,术后辅以放疗、化疗等综合治疗有助于改善预后,术后随访主要依赖于定期行影像学检查。

#### [参考文献]

- [1] Franks L M, Bollen A, Seeger R C, Stram D O, Matthay K K. Neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival[J]. *Cancer*, 1997, 79: 2028-2035.
- [2] Suzuki H, Honzumi M, Funada M, Tomiyama H. Metachronous bilateral adrenal neuroblastoma[J]. *Cancer*, 1985, 56: 1490-1492.
- [3] Woods W G, Tuchman M, Robison L L, Bernstein M, Leclerc J M, Brisson L C, et al. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma[J]. *Lancet*, 1996, 348: 1682-1687.
- [4] Castleberry R P. Neuroblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33: 1430-1437.
- [5] Mehta N, Tripathi R P, Popli M B, Nijhawan V S. Bilateral intraabdominal ganglioneuroblastoma in an adult [J]. *Br J Radiol*, 1997, 70: 96-98.
- [6] 刘建辉. 成人肾上腺神经母细胞瘤一例[J]. *临床放射学杂志*, 1998, 17: 225.
- [7] Schultz C L, Haaga J R, Fletcher B D, Alfidri R J, Schultz M A. Magnetic resonance of the adrenal glands: a comparison with computed tomography[J]. *AJR*, 1984, 143: 1235-1240.
- [8] Castleberry R P, Pritchard J, Ambros P, Berthold F, Brodeur G M, Castel V, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report[J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33: 2113-2116.

[9] Hiyama E, Yokoyama T, Hiyama K, Yamaoka H, Matsuura Y, Nishimura S, et al. Multifocal neuroblastoma: biologic behavior and surgical aspects[J]. *Cancer*, 2000, 88:1955-1963.

[10] Joshi V V, Silverman J F. Pathology of neuroblastic tumors[J]. *Semin Diagn Pathol*, 1994, 11:107-117.

[11] Koike K, Iihara M, Kanbe M, Omi Y, Aiba M, Obara T. Adult-type ganglioneuroblastoma in the adrenal gland treated by a laparoscopic resection: report of a case[J]. *Surg Today*, 2003, 33:785-790.

[12] Dosik G M, Rodriguez V, Benjamin R S, Bodey G P. Neuroblastoma in the adults: effective combination chemotherapy[J]. *Cancer*, 1978, 41:56-63.

[13] Brodeur G M, Castleberry R P. Neuroblastoma[M]//Pizzo P A, Poplack D G. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: J. B. Lippincott Co., 1997:761-797.

[14] 胡海龙, 韩瑞发, 张文岚. 成人肾上腺神经母细胞瘤(附1例报告并文献复习)[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33:1238-1240.

[15] Johnsen J I, Lindskog M, Ponthan F, Pettersen I, Elfman L, Orrego A, et al. NSAIDs in neuroblastoma therapy[J]. *Cancer Lett*, 2005, 228:195-201.

[16] Riley R D, Heney D, Jones D R, Sutton A J, Lambert P C, Abrams K R, et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma[J]. *J Clin Cancer Res*, 2004, 10(1 Pt 1): 4-12.

[17] Rudolph P, Lappe T, Hero B, Berthold F, Parwaresch R, Harms D, et al. Prognostic significance of the proliferative activity in neuroblastoma[J]. *Am J Pathol*, 1997, 150:133-145.

[18] Massaron S, Seregini E, Luksch R, Casanova M, Botti C, Ferrari L, et al. Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma[J]. *Tumour Biol*, 1998, 19:261-268.

[本文编辑] 孙 岩