

肾上腺皮质瘤的诊断和治疗

唐勇 梁霞 综述 王植柔 审校

(广西医科大学附属肿瘤医院 南宁市 530021)

肾上腺皮质瘤(Adrenocortical carcinoma, ACC)临床上较为少见,发病率约为0.5~2/10万。目前尽管对ACC的临床诊断及分子生物学特性有一定的了解,但由于其发病率低对其自然病程、诊断和治疗的反应等临床资料方面仍掌握不多,本文对ACC目前研究的进展综述如下。

1 临床表现

ACC常发生于年幼及70~80岁年龄段之间人群,5岁及40~50岁是发病的高峰期^[1,2]。女性多于男性,左侧多于右侧,双侧肾上腺皮质瘤患者仅占2%~6%^[3,4]。ACC亦可发生于肾上腺外^[5]。在较大肾上腺肿瘤中,有9%~19%的患者合并有静脉血栓,尤其是肿瘤位于右侧肾上腺者,多合并有静脉血栓。

约62%的ACC为功能性,38%无功能。在功能性ACC患者中,常见的综合征是Cushing's综合征,30%~40%的患者存在此综合征。少数患者可表现为Werner综合征^[6]。最常见的临床表现是体重增加、向心性肥胖、肌肉萎缩、高血压和痤疮等;在ACC女性患者中,多毛及停经较为常见,有3%~30%的女性患者表现为单纯的女性男性化症状^[3];在成年女性患者中表现为闭经、多毛、痤疮、肌肉萎缩、声音低沉、暂时性脱发和性欲亢进等;而在年幼女性患者中则表现为青春期的性早熟。女性男性化是ACC与腺瘤产生的Cushing's综合征相区别的一种特征性改变。在ACC男性患者中,由于肿瘤分泌雄(甾)烯二酮在外周血中转化为雌激素,患者可有女性化表现,主要为乳房发育。

对于无功能ACC患者,多数是由于肿瘤生长至较大时引起相关临床表现,或者由于其他无关原因的影像学检查所发现。最常见的主诉为腹部疼痛和/或腹部可触及包块。其他临床表现有消瘦、乏力、发热、纳差、恶心、呕吐以及肌肉疼痛等^[4]。部分患者可在最初的疾病诊断之前出现其他的较为隐匿的临床症状。由于肿瘤的快速生长,患者可出现呼吸困难及胸部疼痛症状。其他少见的临床表现有血尿、下肢远端水肿、Budd-Chiari综合征和泌尿系梗阻^[4]。

2 诊断

2.1 激素测定

激素水平测定可用于功能性ACC患者的诊断及鉴别诊断。ACC合并内分泌功能亢进最好的检测方法是检测24h泌尿系皮质醇激素的排泄量。应当连续2次,最好3次对24h尿中的皮质醇进行检测。超过90%的ACC引起的Cushing's综合征患者24h尿中的游离皮质醇含量超过200 $\mu\text{g}/24\text{h}$,相比之下,97%的正常人24h尿中的游离皮质醇含量小于100 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 。同时,可通过检测患者血浆和尿中的类固醇,包括血浆中的脱氢表雄(甾)酮(DHEA)和硫酸去氢表雄酮(DHEA-S)、 Δ^5 雄(甾)烯二酮、 Δ^4 雄(甾)烯二酮、孕烯醇酮、17-羟基孕(甾)烯醇酮和11-脱氧皮质(甾)醇;尿中的17-酮类固醇(17-KS)、17-羟基皮(质)甾(甾)酮(17-OHCS)和11-脱氧四氢代谢物(tetrahydro-metabolite of 11-deoxycortisol)等对功能性ACC进行诊断。

ACC引起Cushing's综合征患者的内分泌功能亢进症状是否为促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性,主要通过放免法同时测定血浆中的ACTH和皮质醇进行判断:如果血浆中的皮质醇含量超过50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 而ACTH小于5 pg/ml ,那么,ACC患者皮

质醇的分泌是非ACTH依赖性的。由于ACC患者血浆和尿中的游离皮质醇不能被地塞米松抑制实验(2mg,每6h服用1次,持续2天)所抑制,这可与垂体病变引起Cushing's综合征相鉴别。临床可通过检测血浆中的睾丸激素,血浆中的肾上腺雄性激素(DHEA和DHEA-S)及24h尿中的17-KS来诊断ACC引起的女性男性化症状。检测血浆中的雌二醇和/或雌激素酮来诊断ACC引起的男性女性化症状。而诊断ACC引起的高醛固酮症则需检测血浆中的醛固酮和肾素活性。

2.2 影像学检查

诊断ACC的重要手段还包括影像学检查。超声检查能有效发现肾上腺肿块,但受限于操作者的水平及患者的身体状态。Xiao等^[7]报道超声检查能发现87%的ACC患者,但有12%的假阴性率。超声检查能够确定肿瘤侵犯周围组织结构的范围。

由于在腹膜后肾上腺周围存在脂肪组织的存在,使用CT检查能够较好地显示肾上腺肿块。CT能够发现3~5mm的肾上腺结节。Xiao等^[7]报告CT检查可发现98%的肾上腺肿瘤,其假阳性率和阴性率均小于10%。CT能够提供肿块的大小、性质、钙化灶、坏死和浸润范围等情况。多组研究表明鉴别肾上腺肿瘤良恶性的关键在于肿瘤的大小。多数肾上腺皮质瘤的直径超过6cm,肾上腺恶性肿瘤浸润的范围超过5cm或者更多,边缘模糊并且形态不规则,且呈异常的生长^[8]。

MRI在某些方面优于CT。MRI能够发现血管内的血栓,尤其在肾门、肾上腺、肾脏静脉中的血栓。MRI能够通过T₁和T₂加权像的图像密度值的比较,准确地对原发ACC、无功能性肾上腺腺瘤、嗜铬细胞瘤进行鉴别诊断。原发性ACC在T₂加权像中呈高密度值。无功能肾上腺腺瘤常表现为低密度值。嗜铬细胞瘤在T₂加权像中呈独特的亮球^[9]。

其他侵入性的造影检查,如¹²⁵I肾上腺皮质扫描、静脉造影及动脉X线造影可为CT或MRI提供更进一步的辅助性检查。放射性胆固醇闪烁扫描将生化和放射图像相结合,以更好地鉴别存在异常的肾上腺功能的肾上腺腺瘤和ACC,或者描绘肾上腺肿瘤的功能状态。选择性动脉X线摄影可以帮助鉴别肾上腺与肾上腺极之间的肿瘤。

最近研究表明,¹¹C-碳标记-羟化酶正电子发射体层显像(¹¹C-metomidate positron emission tomography, MTO PET)扫描检查能够很好地区分肾上腺皮质或非皮质肿瘤,但不能鉴别肿瘤良恶性^[10];而¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖正电子发射体层显像(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG PET)扫描检查则能较好地肾上腺良恶性肿瘤进行鉴别,并且FDG-PET扫描能较好地用于肾上腺皮质瘤的随访观察,以了解肿瘤有无转移及局部复发^[11]。由于肾上腺皮质瘤肿瘤细胞中的免疫抗原Ki-67高阳性率,对肿瘤细胞进行免疫抗原Ki-67表达的检测有助于肾上腺皮质瘤与肾上腺腺瘤的鉴别诊断^[12]。

2.3 病理组织和分级

目前主要以肾上腺肿瘤的大小来区别肾上腺良、恶性肿瘤,通常以6cm为界,肿瘤直径大于6cm则高度提示肿瘤恶性。ACC表现为表面不平、质软、脆、单个结节,常发生坏死及出血。组织学上ACC含有乏脂细胞质小体以及细胞核和核仁的增多^[8]。

由于对肾上腺皮质瘤及良性肿瘤鉴别较困难,故可从大体及镜下病理的特点、免疫组化等对肾上腺恶性肿瘤进行诊断:大体病理恶性肿瘤湿重超过500mg,切面由数个较大分叶组成,有坏死,和/或钙化并且肿瘤内部有出血。Lucon等^[13]运用Weiss评分(Weiss's score)作为肾上腺皮质瘤良、恶性的预测指标:Weiss评分<3为良性肿瘤,Weiss评分>3则为恶性肿瘤。

ACC患者诊断时I~IV期分别占21%、20%、20%和39%。局部浸润多为肾脏(26%)及次级静脉(9%~19%)^[3,7]。远处转移患者中有48%转移至肝脏,45%转移至肺,29%有淋巴结转移,13%有骨转移,也可转移至胰腺、脑、横膈、小肠及甲状腺。罕见的眼眶转移亦有报道^[14]。

3 治疗

ACC可采用手术切除、化学治疗及高能X线或其它高能射线对肿瘤进行放射治疗,对于直径小于5cm的ACC可使用经皮射频消融(percutaneous radiofrequency ablation, RFA)治疗,短期内局部肿瘤控制较好,但远期疗效有待进一步观察^[15]。目前主要治疗手段为开放根治性手术切除。对于I、II期者首要治疗方法是手术切除;III期者先行肿瘤切除及局部淋巴结清扫术再行辅助化疗及放疗;IV期患者以化疗及放疗为主,若局部及转移的肿瘤病灶能手术切除则行手术切除。多数患者接受了同侧肾上腺切除,部分患者接受了肾上腺及同侧肾脏切除、肾脏及脾脏联合切除。对于有静脉癌栓的患者可通过心脏旁路循环手术使其得到根治。对ACC患者进行腹腔镜下手术切除仍需进一步探讨。Henry等^[16]报道了对19例肾上腺肿瘤直径大于6cm的患者进行腹腔镜下手术切除,术后病理提示13例为良性肾上腺肿瘤,6例为ACC。恶性患者中有2例术中因发现明显恶性证据而中转开放手术。术后6个月1例患者死于肝脏转移瘤,5例患者随访8~83个月未见肿瘤复发。

开放手术有55%的患者能够完全切除肿瘤。肿瘤完全切除后的复发率为35%~85%。术后若肿瘤局部复发,完整切除局部复发肿瘤是患者获得长期生存的关键。部分学者认为ACC手术切除后复发,若能再次手术切除,则患者可有较好的生存率。但Wajchenberg等^[4]报道进一步的手术切除未能改变预后。目前对于未能完全切除肿瘤的患者处理仍存在争议,部分学者建议尽可能将肿瘤切除,Orlando等^[17]报道了1例巨大无功能的肾上腺皮质瘤患者手术切除术后2次局部复发,均再行手术切除,患者获得长期生存。但有部分学者认为减瘤手术并不改善患者的生存期^[4]。

对于手术不能切除患者以及复发或肿瘤固定不能再次手术者应进行化疗。目前临床用于治疗ACC的化疗药物仍较局限,主要的化疗药物是米托坦(Mitotane, o, p'-DDD)。几个交替化疗方案,包括顺铂、足叶乙甙、5-氟尿嘧啶、盐酸阿霉素、长春新碱、舒拉明钠和醋酸棉酚等,都有一定的效果。但口服米托坦与持续静脉滴注盐酸阿霉素、足叶乙甙以及长春新碱联合使用,疗效并不优于单独口服米托坦^[18]。Williamson等^[19]进行II期临床实验,联合使用顺铂50mg/m²静脉滴注,d1,2;足叶乙甙100mg/m²静脉滴注,d1~3对进展期ACC的客观反应率(Objective responses, OR)仅为11%(5/45),认为将上述两种药物联合使用对进展期ACC的作用有限。

此外,放射治疗也可用于治疗患者,但作用有限,主要用于减轻骨转移患者的疼痛。

4 预后

成人ACC患者的预后通常很差。儿童患者的预后较成人好。主要是由于患儿较早出现激素相关症状而得到早期诊

断,早期进行了手术治疗。虽然Kendrick等^[20]认为分泌醛固酮的肾上腺皮质瘤患者的预后优于未分泌醛固酮的肾上腺皮质瘤患者,但其它多数研究表明预后与患者的年龄,性别或者肿瘤有否功能无关^[3,4]。然而,分期是显著的预后因素,I~IV期患者的5年生存率分别为30%~45%,12.5%~57%,5%~18%和0%^[3,4,7]。高度浸润性肿瘤及未能完全切除的肿瘤在数月内可发展很快。外科手术切除是延长生存期的唯一手段。未能切除肿瘤患者的中位生存期仅为3~9个月,而完全切除肿瘤患者的中位生存期为13~28个月^[3,4,7]。

5 展望

肾上腺皮质瘤是发病率较低的侵袭性肿瘤,目前仍缺乏早期诊断的手段,诊断时常为进展期患者。分期是显著的预后因素,年龄、性别和肿瘤有否功能不是其预后因素。完整切除肿瘤是目前惟一有效的治疗手段,米托坦和其他的内科治疗手段仍需进一步确定。

参考文献

- Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29(1):15-25.
- Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am*, 2000, 27(3):403-421.
- Tritos NA, Cushing GW, Heatley G, et al. Clinical features and prognostic factors associated with adrenocortical carcinoma: Lahey Clinic Medical Center experience. *Am Surg*, 2000, 66(1):73-79.
- Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*, 2000, 88(4):711-736.
- Bani-Hani KE. Primary non-functional extra-adrenal adrenocortical carcinoma. *Saudi Med J*, 2003, 24(3):301-304.
- Takazawa R, Ajima J, Yamauchi A, et al. Unusual double primary neoplasia: adrenocortical and ureteral carcinomas in werner syndrome. *Urol Int*, 2004, 72(2):168-170.
- Xiao XR, Ye LY, Shi LX, et al. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years' experience. *Br J Urol*, 1998, 82(2):199-205.
- Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(4):387-399.
- Ilias I, Alesci S, Pacak K. Current views on imaging of adrenal tumors. *Horm Metab Res*, 2004, 36(6):430-435.
- Zetting G, Mitterhauser M, Wadsak W, et al. Positron emission tomography imaging of adrenal masses: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and the 11beta-hydroxylase tracer ¹¹C-metomidate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(9):1224-30.
- Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*, 2001, 16(4):289-295.
- Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(3):335-341.
- Lucon AM, Pereira MA, Mendonca BB, et al. Adrenocortical tumors: results of treatment and study of Weiss's score as a prognostic factor. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2002, 57(6):251-256.
- Bartley GB, Campbell RJ, Salomao DR, et al. Adrenocortical carcinoma metastatic to the orbit. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2001, 17(3):215-220.

(下转第90页)

tin/ paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer . J Natl Cancer Inst ,2003 ,95(17) :1320-30.

6 Muggia F, Braly P, Brady M, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: gynecologic oncology group study. J Clin Oncol, 2000 ,18 (1) : 106-15.

7 The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group: Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. Lancet, 2002, 360: 505-15.

8 Vasey PA , Jayson G C, Alan C, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. Journal of the National Cancer Institute ,2004, 96, 1682-91.

9 Kristensen G, Vergote I, Stuart G, et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stage II b - IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin (TEC) vs paclitaxel/carboplatin (TC). Int J Gynecol Cancer ,2003, 13 (suppl 2) :172-177.

10 Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study: J Clin Oncol, 2003, 21(15) :2843-8.

11 Vasey PA, Atkinson R, Coleman R, et al. Docetaxel-carboplatin as first line chemotherapy for epithelial ovarian cancer . British Journal of Cancer, 2001, 84(2) :170-178.

12 Maurie M, Liu PY, Sharon W, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a southwest oncology group and gynecologic oncology group trial . J Clin Oncol ,2003, 21 :2460-65.

13 沈 铿, 李孟达, 丰有吉, 等. 泰素周疗和三周疗法作为卵巢癌一线化疗的多中心对照研究. 中华医学杂志, 2005, 85(30) :2099-03.

14 Keiichi F, Maurie M, Mark M, et al. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology, 2005, 97:10-15.

15 David S, Alberts MD, Liu PY, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med , 1996, 335:1950-5.

16 Maurie M, Brian N. Bundy, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the gynecologic oncology group, southwestern oncology group, and eastern cooperative oncology group . J Clin Oncol ,2001, 19:1001-7.

17 Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Group. Oncologico Nord-Ovest. Gynecol Oncol, 2000 ,76(2) :157-62.

18 Deplanque G, Goupil A, Fabbro M, et al. Phase II trial of oxaliplatin (OXA) combined with paclitaxel (P) as first-line chemotherapy for patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC) : Preliminary results. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) , 2004: 5075.

19 Martin G, Wimten B, Huinink, et al. Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer . Journal of Clinical Oncology, 2001, 19 (7) :1893-1900.

20 Jalid S, Gülten O, Dirk S, et al. A new therapeutical approach: Topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy with paclitaxel and platinum. J Obstet Gynaecol Res, 2003, 29(3) : 123-131.

(2005-12-08 收稿)

(上接第 87 页)

15 Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, et al. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. Cancer, 2003, 97(3) :554-560.

16 Henry JF, Sebag F, Iacobone M, et al. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. World J Surg, 2002, 26(8) :1043-47.

17 Orlando R, Pelizzo MR, Lirussi F. Adrenocortical carcinoma: a 15-year survival after complete resection and repeated resection. A retrospective study in a patient with an expected poor prognosis. Anticancer Res, 2003, 23(3C) :2929-31.

18 Abraham J, Bakke S, Rutt A, et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. Cancer, 2002, 94(9) :2333-43.

19 Williamson SK, Lew D, Miller GJ, et al. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. Cancer, 2000, 88(5) :1159-65.

20 Kendrick ML, Curlee K, Lloyd R, et al. Aldosterone-secreting adrenocortical carcinomas are associated with unique operative risks and outcomes. Surgery, 2002, 132(6) :1008-11.

(2005-10-20 收稿)