

肾上腺皮质腺癌 39 例诊断与治疗体会*

张发明, 林浩, 潘金成, 庄锦涛, 陈旭, 黄斌, 王道虎, 丘少鹏[△]

中山大学附属第一医院泌尿外科(广州 510080)

【摘要】 目的 探讨肾上腺皮质腺癌(ACC)的诊断与治疗。方法 回顾性分析 39 例 ACC 患者(ACC 组)诊断与治疗的临床资料,并随机调取同期 39 例肾上腺腺瘤(ACA)患者(ACA 组)临床资料作对照。结果 ACC 组肿瘤最大径(11.66 ± 4.21)cm;Weiss 评分:3~5 分 13 例,>5 分 26 例。ACA 组肿瘤最大径(2.34 ± 1.27)cm;Weiss 评分:<3 分 37 例,3~5 分 2 例,>5 分 0 例。ACC 组 34 例行肿瘤完整切除,5 例仅行姑息性切除或活检术,术后 1 周内死亡 2 例;口服舒尼替尼治疗 2 例;随访 32 例,随访时间 1~80 个月,中位生存时间 12 个月,1 年与 5 年生存率分别为 45.7% 和 32.7%。ACA 组手术均顺利,术后随访 33 例,失访 6 例,随访时间 2~176 个月,均健在。结论 ACC 分期晚,预后差,与 ACA 鉴别较困难,肿瘤大小应作为良恶性鉴别指标之一,根治性切除术后易复发转移,可尝试舒尼替尼分子靶向药物治疗。

【关键词】 肾上腺皮质癌;肾上腺肿瘤;诊断;治疗

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20150414.013

The diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma: report of 39 cases. ZHAN Fa-ming, LIN Hao, PAN Jin-cheng, ZHUANG Jin-tao, CHEN Xu, HUANG Bin, WANG Dao-hu, QIU Shao-peng. Department of Urinary Surgery, the first affiliated hospital of Sun yat-sen university, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: QIU Shao-peng. E-mail: qiushp@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological characteristics and treatment of patients with adrenocortical carcinoma (ACC). **Methods** Thirty-nine patients diagnosed with ACC between January 1999 and March 2014 were evaluated, with 39 time-matched adrenocortical adenoma (ACA) were randomly drawn as control group. The clinical features and outcomes were reviewed. **Results** In ACC group, median age was 51.72 years (19 to 76 years), among whom Weiss score was between 3 and 5 in 13 cases and over 5 in 26 cases, with the tumor diameter of (11.66 ± 4.21) cm. In ACA group, Weiss score was lower than 3 in 27 cases and between 3 and 5 in 2 cases, with the tumor diameter of (2.34 ± 1.27) cm. Endocrinological evaluation was performed in all patients. En bloc resection was performed in 34 cases in ACC group, and palliative resection or biopsy was performed in 5 patients whom detected metastases at initial diagnosis. Two deaths were reported during the 1st week after surgery. Sorafenib was given to 2 cases in ACC group. With a follow-up of 1~80 months, the median survival time was 12 months, with the 1-year and 5-year survival rates of 45.7% and 32.7%, respectively. All patients in ACA group underwent operation successfully with satisfactorily postoperative rehabilitation. Thirty-three cases were followed up 2 to 176 months with no death. **Conclusion** ACC is a rare disease with a poor prognosis. Tumor sizes could be used as one of a valuable indicator for distinguishing. Patients with positive VEGF in tumor tissue could try Sunitinib for molecular targeted drug therapy.

【Key words】 adrenocortical carcinoma; adrenal gland neoplasms; diagnosis; treatment

肾上腺皮质腺癌(adrenocortical carcinoma, ACC)是源于肾上腺皮质的恶性肿瘤,临床上罕见,发病率约为 2/100 万^[1],占所有恶性肿瘤的 0.02%^[2],目前综合治疗效果不佳,5 年生存率低,约 23%~37%^[3-4],如何提高此病的诊断与治疗成为临床关注的焦点。本研究选择 ACC 患者 42 例,剔除 3 例因病历资料不全者,获取其中 39 例(ACC 组),并随机调取同期 39 例肾上腺腺瘤(adrenocortical adenoma, ACA)患者(ACA 组)作对照,就两组临床资料特点、诊治方法及预后作回顾性病例对照研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自 1999 年 1 月至 2014 年 3 月我院收治 ACC 患者 42 例,3 例因病历资料不全而剔除,ACC 组共 39 例,ACA 组亦 39 例(相同时间段内,Excel 随机数随机抽取相同病例数)。

ACC 组 34 例无功能,5 例无功能分别是 3 例原发性醛固酮增多症,1 例库欣综合征,1 例多发性腺瘤病(肢端肥大症、垂体瘤、2 型糖尿病、结节性甲状腺肿、多发性子宫肌瘤)。ACA 组 35 例无功能,4 例有功能分别为 3 例原发性醛固酮增多症,1 例库欣综合征。

两组患者均有腹部 CT 平扫+增强,ACC 组肿瘤最大径 4~20 cm,平均(11.66 ± 4.21)cm,肿瘤边界不清,形态不规则,密度不均匀,其内有坏死液化;ACA 组

* 国家自然科学基金资助项目(编号: 81272809)

[△]通信作者。教授;E-mail: qiushp@mail.sysu.edu.cn

肿瘤最大径 1~5.5 cm,平均(2.34 ± 1.27) cm;两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者一般情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$) 具有可比性 见表 1。

| 项目 | ACC 组 | ACA 组 | $\bar{x} \pm s$ P 值 |
|-----------|---------------|---------------|------------------------|
| 性别(例) | | | 0.034 |
| 男 | 22 | 13 | |
| 女 | 17 | 26 | |
| 年龄(岁) | 51.72 ± 12.95 | 48.88 ± 15.09 | 0.042 |
| 位置(例) | | | 0.786 |
| 左侧 | 16 | 18 | |
| 右侧 | 21 | 20 | |
| 双侧 | 2 | 1 | |
| 肿瘤最大径(cm) | 11.66 ± 4.21 | 2.34 ± 1.27 | 0.000 |
| 手术方式(例) | | | 0.000 |
| 开放手术 | 37 | 5 | |
| 腹腔镜下 | 2 | 34 | |

1.2 Weiss 评分标准^[5] (1)核异型大小;(2)核分裂指数 $\geq 5/50$ HP;(3)不典型核分裂;(4)透明细胞占全部细胞 $\leq 25\%$;(5)肿瘤细胞呈弥漫性分布;(6)肿瘤坏死;(7)静脉侵犯;(8)窦状样结构浸润;(9)包膜浸润。每项赋值 1 分,合分数 > 3 分即可考虑 ACC。

1.3 治疗方法 ACC 组行开放手术 37 例,其中根治性切除 32 例,姑息性切除或仅活检术 5 例(发现 ACC 时已发生远处转移:肝、肺、头颅、胸腹腔)腹腔镜手术 2 例;ACA 组行开放肿瘤切除术 5 例,后腹腔镜下肿瘤切除术 34 例。ACC 组中有 7 例为肾上腺腺瘤切除术后复发,ACA 组均为初次手术。

ACC 组开放手术均经腹,切口多为肋缘下斜切口,必要时行肋缘下“人”字型切口,打开侧腹膜,探查腹腔脏器有无转移,推移肿瘤,估计手术难易,右侧较难,肿瘤较大时靠近肝门,中央静脉短,易损伤腔静脉,可用腹腔镜器械 Hem-o-lock 结扎夹处理,肿瘤周围细小血管可用钛夹,减少打结时的“撕扯”,节约手术时

间和出血,肿瘤与周围脏器的致密粘连部分可行联合脏器切除,无法整块切除,则行活检术,不主张行“囊内”减瘤手术,出血难控制。ACA 组 34 例行腹腔镜手术,均经后腹膜腔,充分游离前后两个无血管平面,寻及肿瘤,超声刀切除,双极电凝创缘止血。

1.4 随访方法 随访方式采用门诊复诊、电话和信件联系,所有复发、转移的病例均经临床、影像或病理学证实。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料采用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 或 Fisher 确切概率法,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,log-rank 检验生存曲线差异。

2 结果

2.1 手术过程及并发症 ACC 组根治性切除 34 例,其中 1 例术中出血达 10 000 mL 以上,术后 3 d 死于多器官衰竭;1 例发现时右侧肾上腺肿物 3 cm,未治疗 2 年后增大至 8 cm,手术切除后病理报告肾上腺皮质腺癌。ACC 组姑息切除 4 例,其中 1 例行减瘤术、脾切除、横结肠部分切除、阑尾切除、回肠造瘘,术中出血 18 000 mL,术后 6 d 因心肺功能衰竭而死亡;3 例患者术中同时或分阶段行部分肝脏、肺叶、脾脏、胰腺体尾部切除术;1 例仅行活检术,术中发现肿瘤与肝中静脉、腔静脉致密粘连,放弃切除。ACA 组手术均顺利,无大出血和脏器损伤。

2.2 术后评估及治疗

2.2.1 Weiss 评分 ACC 组 3~5 分 13 例, > 5 分 26 例;ACA 组 < 3 分 37 例,3~5 分 2 例, > 5 分 0 例。

2.2.2 ACC 组临床分期 I 期 4 例(10.26%),II 期 6 例(15.38%),III 期 8 例(20.51%),IV 期 21 例(53.85%)。

2.2.3 术后治疗 ACC 组术后 3 例口服米托坦,其中 2 例口服米托坦后效果不佳,病理标本检测 VEGF 阳性,口服舒尼替尼,肺部转移病灶减少和缩小(图 1)。ACA 组患者术后未行任何后续治疗。

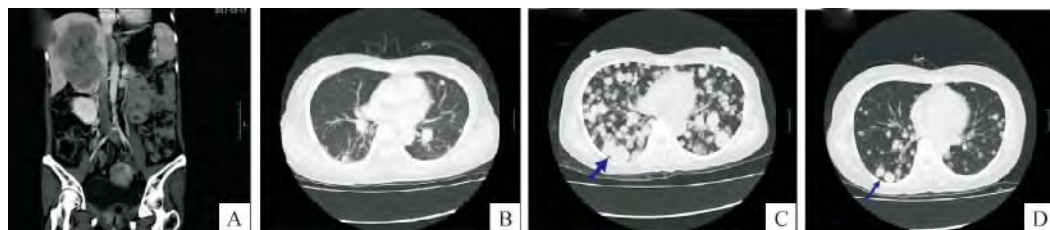


图 1 ACC 患者肺部转移病灶影像学表现
A:术前肾上腺肿物冠状图;B:治疗前肺部 CT;C:米托坦治疗后 1 年肺部 CT;D:停米托坦仅口服舒尼替尼治疗后 2 年肺部 CT;箭头:相同部位肿瘤缩小

图 1 ACC 患者肺部转移病灶影像学表现

2.3 生存情况 ACC 组术后随访 32 例,失访 7 例,随访率 82.05%,随访时间 1~80 个月,中位生存时间 12 个月,采用 Kaplan-Meier 法计算 1 年与 5 年生存率分

别为 45.7% 和 32.7%;ACA 组术后随访 33 例,失访 6 例,随访率 84.62%,随访时间 2~176 个月,均健在,log-rank 检验显示两组生存曲线比较差异有统计学

意义($P < 0.01$),见图2。

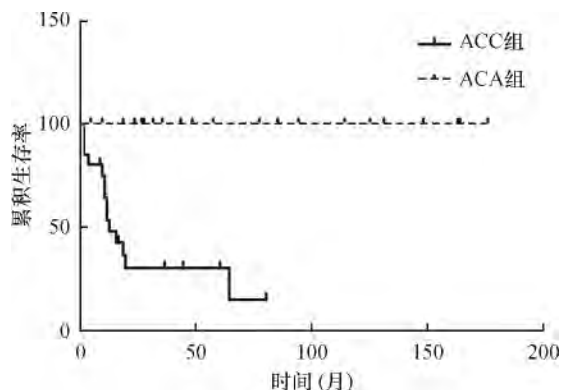


图2 两组患者生存曲线比较

3 讨论

ACC发病年龄呈双峰趋势,好发于婴幼儿及40~50岁的中年人^[6],本组ACC组平均年龄为(51.72±12.95)岁,显著高于ACA组,两组年龄差异有统计学意义。两组性别比较差异亦有统计学意义,ACA组女性比例明显较男性高,我们认为男性发现肾上腺实质性肿瘤应更多考虑恶性。

根据肿瘤组织有无内分泌功能分为功能性肿瘤和非功能性肿瘤两种类型,文献^[7]报道功能性肿瘤约占ACC的41.8%,因激素分泌的不同,又可分为皮质醇增多症、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤及其他等。本组ACC组中功能性肿瘤5例,其中3例原发性醛固酮增多症、1例库欣综合征、1例多发性腺瘤病,共占全组12.82%,与文献比较较低,可能跟病例数少有关;而ACA组中亦有3例原发性醛固酮增多症,1例库欣综合征,占10.26%,两组比较差异无统计学意义。

临床上对于肾上腺肿瘤良恶性的鉴别很困难,2004年WHO推荐采用改良的Weiss评判标准^[5]。本研究ACC组与ACA组患者术后Weiss评分比较差异有统计学意义,ACA组中有2例Weiss评分>3分,镜下两者均有包膜不完整,多核瘤巨细胞,核分裂象,被评判为良性,其依据可能是初发,且免疫组化相关指标低,如Ki-67仅1%阳性,此2例随访已达6年,无复发、转移灶的发生。本研究中ACC组Weiss评分>5分26例,可能是病例分期晚占多数有关(Ⅲ+Ⅳ期共29例)。

FASSNACHT等^[8]报道ACC最大径中位数>11cm,而ACA<5cm,肿瘤大小可作为良恶性的评判指标之一。本组ACC肿瘤最大径与ACA组比较差异有统计学意义。ACA组中肿瘤≤3cm者32例,而ACC组无一例<3cm,AYALA RAMIREZ等^[9]报道330例ACC,其最大径3.0~25cm,平均10.07cm,我们认为肿瘤大于3cm应考虑恶性可能,而不是5cm^[10]。

整块手术切除可能治愈ACC,但手术方式的选择

还存在争议。对于最大径小于6cm的ACA,腹腔镜手术是金标准^[11],而在ACC中的应用仍存在争议^[12]。本研究ACA组中33例行腹腔镜手术,而ACC组中仅2例,我们认为ACC不适宜腹腔镜手术切除,理由:(1)肿瘤体积大,ACC组肿瘤最大径平均(11.66±4.21)cm,超过6cm;(2)肿瘤异常血管丰富,本组中有2例术中出血量超过10000mL;(3)肿瘤与周围脏器粘连,尤其与大血管紧密粘连,如腔静脉、主动脉、肾蒂血管,易发生大出血;(4)术中常需联合脏器切除,ACC组有4例行联合脏器切除,如胰腺体尾部、脾脏、横结肠、肾脏、部分肝脏等,JIUROWICH等^[13]亦认为ACC不适宜腹腔镜手术。

米托坦是唯一批准用于ACC的药物,适用于晚期ACC,但效果不佳,反应率仅30%^[14],联合应用依托泊苷、阿霉素、顺铂或链脲霉素可以提高疗效^[15],但不良反应亦增加。KROISS等^[16]进行了舒尼替尼二期临床使用,结果显示对于米托坦无效的顽固性ACC有15.4%的反应率。本研究ACC组3例术后口服米托坦,效果不理想,其中2例尝试性给予口服舒尼替尼,肺部转移灶数目减少、体积缩小,效果显著。但WORTMANN等^[17]报道贝伐单抗联合卡培他滨治疗ACC,结果无一例有效,ACC分子靶向治疗值得深入研究。

ACC组中位生存时间12个月,1年与5年生存率分别为45.7%和32.7%,较国外报道稍低,可能与患者数少、分期晚占多数有关,中晚期占89.74%;与ACA行生存曲线比较,差异有统计学意义。

综上所述,ACC较ACA发病率低,鉴别较困难,肿瘤大小可考虑作为鉴别良恶性的指标之一;ACC患者倾向于开放手术,根治性切除术后易复发转移,如术后对于口服米托坦效果不佳而组织病理VEGF阳性的患者可尝试舒尼替尼分子靶向药物治疗。

参考文献

- [1] BILIMORIA K Y, SHEN W T, ELARAJ D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors [J]. *Cancer*, 2008, 113(11): 3130-3136.
- [2] VAUGHAN Jr E D. Diseases of the adrenal gland [J]. *Med Clin North Am*, 2004, 88(2): 443-466.
- [3] VENKATESH S, HICKEY R C, SELLIN R V, et al. Adrenal cortical carcinoma [J]. *Cancer*, 1989, 64(3): 765-769.
- [4] ICARD P, GOUDET P, CHARPENAY C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group [J]. *World J Surg*, 2001, 25(7): 891-897.
- [5] AUBERT S, WACRENIER A, LEROY X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(12): 1612-1619.
- [6] WAJCHENBERG B L, ALBERGARIA PEREIRA M A, MEDON-

- CA B B, et al. Adrenocortical carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88 (4): 711 - 736.
- [7] AYALA RAMIREZ M, JASIM S, FENG L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169 (6): 891 - 899.
- [8] FASSNACHT M, KROISS M, ALLOLIO B. Update in adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): 4551 - 4564.
- [9] AYALA RAMIREZ M, JASIM S, FENG L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169 (6): 891 - 899.
- [10] TERZOLO M, ALI A, OSELLA G, et al. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses: A retrospective study from 1989 to 1994 [J]. *Arch Surg*, 1997, 132 (8): 914.
- [11] PARNABY C, CHONG P, CHISHOLM L, et al. The role of laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours of 6 cm or greater [J]. *Surg Endosc*, 2008, 22 (3): 617 - 621.
- [12] BOURDEAU I, MACKENZIE FEDER J, LACROIX A. Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20 (3): 192 - 197.
- [13] JUROWICH C, FASSNACHT M, KROISS M, et al. Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature [J]. *Horm Metab Res*, 2013, 45 (2): 130 - 136.
- [14] HAAK H R, HERMANS J, van de VELDE C J, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients [J]. *Br J Cancer*, 1994, 69 (5): 947 - 951.
- [15] FASSNACHT M, TERZOLO M, ALLOLIO B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (23): 2189 - 2197.
- [16] KROISS M, QUINKLER M, JOHANSSEN S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (10): 3495 - 3503.
- [17] WORTMANN S, QUINKLER M, RITTER C, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162 (2): 349 - 356.
- (收稿日期:2014-11-13 编辑:庄晓文)

脑动静脉畸形破裂出血的个体化治疗体会*

赖湘, 叶敏, 张文波, 黄进兴, 梁明礼

广东省梅州市人民医院神经外科(514031)

【摘要】 目的 总结脑动静脉畸形(AVM)破裂出血的个体化治疗经验。方法 回顾分析64例脑AVM破裂出血患者的不同治疗方法和疗效,其中25例行显微外科手术治疗,28例行分次分期血管内栓塞治疗,11例行联合治疗(显微外科手术+血管内栓塞或伽马刀治疗)。结果 25例显微外科手术患者中,AVM全切除21例,4例AVM大部分切除(均为直接手术者);28例血管内治疗患者中,完全栓塞病变8例,大部分栓塞15例,部分栓塞5例;11例联合治疗患者中,一期血肿清除并AVM部分切除+二期血管内完全栓塞治疗3例;血管内栓塞后显微手术全切除4例,大部分切除1例;联合伽马刀治疗3例,AVM病灶消除均在80%以上。出院GOS评分:5分30例,4分17例,3分11例,2分3例,1分3例。结论 脑AVM破裂出血后应遵循个体化治疗原则,AVM破裂出血合并大量血肿急诊开颅血肿清除并术中情况切除AVM可获得良好预后,小型AVM破裂出血合并血肿开颅血肿清除+AVM全切除可获得根治,大型AVM破裂出血量不多可分次分期栓塞治疗,联合外科手术切除及伽马刀治疗降低再出血风险。

【关键词】 脑动静脉畸形;显微外科手术;血管内治疗;个体化治疗

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2015.07.010

脑动静脉畸形(AVM)是一种先天性的血管畸形,出血为其最常见及最危险的症状,43.5%~53.0% AVM以破裂出血为首发症状,出血后致死致残率高,首次出血后1年内再次出血的风险增加至6%~18%,目前均主张对破裂出血的AVM积极治疗^[1]。梅州市人民医院神经外科自2007年1月至2014年1月收治64例脑AVM破裂出血患者,采用显微外科手术、血管内栓塞及联合治疗等方法进行个体化治疗,取得良好效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共64例,其中男39例,女25例;年龄8~65岁,平均(31.4±4.2)岁。所有患者以自发性脑出血入院,表现为突发头痛、呕吐,伴有不同程度的意识障碍,合并肢体偏瘫14例、癫痫10例、失语5例。入院GCS评分:3~5分3例,6~8分21例,9~15分例40例。患者入院均行头颅CT扫描,表现为单纯脑内血肿37例,脑内血肿合并蛛网膜下腔出血(SAH)14例,其中幕上血肿45例(额叶18例,颞叶12例,顶叶8例,枕叶7例),幕下血肿6例;血肿大小为16~60 mL;单纯SAH13例,合并脑积水6例。53例行

* 广东省梅州市医药卫生科研立项课题(编号:2013-B-1)