

产前诊断肾上腺肿块 26 例诊疗分析

顾 松¹ 陈其民¹ 褚 珺¹ 汤静燕² 潘 慈² 殷敏智³ 张忠德³ 徐 敏¹

【摘要】 目的 回顾近 10 年间我们诊治的产前 B 超发现的 26 例肾上腺肿块患儿临床资料,探讨 B 超检查发现胎儿肾上腺肿块的诊断和治疗。**方法** 2003 年 6 月至 2012 年 12 月本院收治经产前 B 超发现的新生儿肾上腺肿块 26 例,均进行了手术治疗,对该组病例进行回顾性分析和随访。**结果** 肾上腺肿块患儿 26 例;男 16 例,女 10 例;所有病例均进行了肿瘤肉眼完整切除+后腹膜肿大淋巴结清扫手术(其中 1 例因肿瘤浸润同侧肾脏而行肿瘤及受累肾脏一并切除术)。术后病理证实为肾上腺神经母细胞瘤 17 例,肾上腺血肿 5 例,海绵状血管瘤 2 例,成熟畸胎瘤和嗜铬细胞瘤各 1 例。神经母细胞瘤组与非神经母细胞瘤组在肿块大小($P=0.04, P<0.05$), B 超肿块内有血流信号($P=0.03, P<0.05$)、增强 CT 肿块内有强化($P=0.01, P<0.05$)上比较,差异有统计学意义。在巨大儿所占该组比例(体重 $>4\text{ kg}$)($P=0.363$)、随机尿 VMA/Crea 检查($P=0.389$)两个方面比较,差异无统计学意义。**结论** 通过评估肿块大小、肿块内血流信号(B 超)和肿块内有强化(增强 CT)等即可对神经母细胞瘤做出较为准确的诊断。而出生体重和随机尿 VMA/Crea 在鉴别诊断中意义不大。较大的新生儿肾上腺实质性肿块多数为肿瘤,如神经母细胞瘤等,建议出生后尽早手术,如果手术切除彻底则术后可不化疗;较小的囊性肿块可能为肾上腺血肿,出生后血肿可变小或者消失。4s 期神经母细胞瘤建议进行术后化疗,通常新生儿时期化疗耐受性较差,通常预后不佳。

【关键词】 超声检查,产前;肾上腺肿瘤;诊断;治疗

The diagnosis and treatments of adrenal masses found by Prenatal B ultrasound. GU Song, CHEN Qi-min, CHU Jun, et al. Department of Pediatric Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai, 200127, China, E-mail: gusongsmc@163.com

【Abstract】 Objective This paper reviewed 26 cases of adrenal masses found by prenatal B ultrasound in infants in our hospital in recent 10 years. **Methods** 26 cases of neonatal adrenal masses between 2003 June and 2012 December underwent operation in Shanghai Children's Medical Center. Gender, Birth weight, Random urine VMA/Crea, mass location, size, results of B ultrasound and contrast CT of these infants were analyzed. **Results** 26 cases had adrenal masses; male 16 cases, female 10 cases. All patients were tumor excision, retroperitoneal lymph node exploration and dissection (renal resection was performed in one case because of the right adrenal tumor infiltrating ipsilateral renal). Postoperative pathology showed adrenal neuroblastoma (NB) in 17 cases, 5 cases of adrenal hematoma, 2 cases of cavernous hemangioma, 1 cases of mature teratoma, 1 cases of pheochromocytoma. Significant statistically difference were found in tumor size ($P=0.04, P<0.05$), blood flow signal with B ultrasound ($P=0.03, P<0.05$), and mass enhancement in contrast CT scan ($P=0.01, P<0.05$) between NB and non NB groups. The proportion of the macrosomia (body weight, $>4\text{ kg}, P=0.363$) and VMA/Crea of random urine ($P=0.389$) had no statistically significant differences between NB and non NB groups. **Conclusion** Comparatively accurate diagnosis of neuroblastoma should be obtained through the assessment of tumor size, blood flow signal (B ultrasound) and enhanced in the mass (Contrast CT). And the birth weight and urinary VMA/Crea is not useful in the differential diagnosis. Most of the larger neonatal adrenal masses may be tumors, such as neuroblastoma, should be cured after birth as soon as possible. Small cystic mass may be adrenal hematomas and most of them may disappear after birth. Most of neonatal adrenal neuroblastoma can be cured with only operation, no need chemotherapy after operation, so the op-

erations should be thorough resection that is the key to guarantee the efficacy. The tolerance to chemotherapy is poor in neonates, and it is usually associated with poor prognosis.

【Key words】 Ultrasonography; Prenatal; Adrenal Gland Neoplasms; Diagnosis; Therapy

随着胎儿超声检查的日益普及与诊断技术的提高,产前 B 超发现胎儿肾上腺肿块的几率大幅提高。胎儿肾上腺肿块包括恶性肿瘤、良性肿瘤及血肿等,它们的临床表现不典型且类似,鉴别比较困难,而治疗策略又不尽相同。为此,对产前检查发现肾上腺肿块的诊断和治疗已经成为困扰小儿外科医生的难点之一。本文回顾了近 10 年间产前 B 超发现的 26 例肾上腺肿块患儿临床资料,着重探讨其诊断与治疗的方法。

材料与方法

一、研究对象

搜集 2003 年 6 月至 2012 年 5 月在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心外科进行过诊治的产前 B 超诊断为肾上腺肿块的新生儿共 26 例。男 16 例,女 10 例;病变位于左侧 8 例,右侧 18 例;手术时患儿年龄为出生后 9 ~ 92 d,平均 42 d。患儿均足月分娩,自然分娩 7 例,剖腹产 18 例,有难产史 1 例。出生体重 2 920 ~ 4 565 g,平均 3 563 g。26 例肾上腺肿块均为产前 B 超发现(检出时间孕 28 ~ 32 周),其中 15 例曾做产前 MRI 检查,占有病例的 57.7%。

二、诊断方法

根据产前 B 超检查、部分经过产前 MRI 检查,生后 B 超、CT 检查明确诊断为肾上腺肿块,所有患儿均经手术后病理检查明确诊断。神经母细胞瘤的临床分期标准:采用国际神经母细胞瘤分期系统 INSS,病理分类标准采用 Shimada 分类,分组织结构不良型(UFH)以及组织结构良好型(FH)^[1]。

三、一般资料的统计

包括病例总数、发病年龄、性别、出生体重、临床表现、随机尿 VMA/Crea、B 超、增强 CT、手术情况、病理结果以及预后的统计。采用邮寄信件、电话联系、患儿复诊等方式进行随访,了解患儿预后情况。

四、统计方法

采用 SPSS 15.0 Wilcoxon 秩和检验对结果进行统计学处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

除了产前 B 超检查诊断为肾上腺肿块外,12 例无任何临床表现,其余 14 例中表现为产瘤 2 例,黄疸 2 例,腹部包块 3 例,奶癣 6 例,咳嗽 1 例。患儿均接受血、尿、粪常规、肝肾功能、凝血全套及 B 超检查,26 例均行术前腹部增强 CT 检查。所有病例均行随机尿 VMA/Crea 检测,仅 5 例高于正常值,术后病理检查证实为进展期神经母细胞瘤。肾上腺肿块大小平均为 52 mm × 45 mm × 32 mm (最大为 60 mm × 52 mm × 45 mm,最小为 20 mm × 15 mm × 12 mm);B 超诊断为囊实性肿块 10 例,实质性肿块 12 例,囊性肿块 4 例。

一、治疗结果

所有病例均行一期手术完整切除肿瘤,并在术中常规进行后腹膜淋巴结探查,将肿大淋巴结进行清扫。术后病理检查证实为肾上腺神经母细胞瘤 17 例,除 1 例Ⅲ期神经母细胞瘤行右肾上腺肿瘤及被肿瘤浸润的右肾一并切除外,9 例Ⅰ期、3 例Ⅱ期和 1 例Ⅲ期患儿均行肿瘤肉眼完整切除术;2 例 4s 期和 2 例Ⅳ期均行原发灶肾上腺肿瘤完整切除术,并于术中行肝脏活检术,病理检查均显示肿瘤肝转移。术后病理显示神经母细胞瘤 17 例(FH 型 13 例,UFH 型 4 例;MYCN FISH 扩增阳性 3 例,其中 2 例为Ⅳ期肿瘤,1 例为 4s 期肿瘤);肾上腺血肿 5 例,海绵状血管瘤 2 例,成熟畸胎瘤 1 例,嗜铬细胞瘤 1 例。

二、随访结果

26 例患儿中,获随访 23 例,失访 3 例,失访者均为术后病理诊断为肾上腺出血,随访率为 88.5%。成功随访的 23 例患儿随访时间 2 ~ 31 个月,平均随访时间 16.3 个月。除 2 例Ⅳ期神经母细胞瘤肝转移死亡外,其余 24 例肾上腺肿块患儿均存活,其中 2 例 4s 期神经母细胞瘤患儿进行了术后小剂量化疗,随访时带瘤存活。其余 12 例Ⅰ~Ⅱ期和 1 例Ⅲ期新生儿神经母细胞瘤均未进行术后化疗,术后密切随访,术后每个月复查腹部 B 超,每 3 个月进行骨髓检查,均未发现肿瘤复发和转移。

三、病例分组比较结果

将所有患儿分成两组:神经母细胞瘤组及非神经母细胞瘤组,根据患儿产前检查情况、临床表现、CT 和 B 超检查结果、治疗方法、随访结果等数据进行比较。

神经母细胞瘤组 17 例,男 11 例,女 6 例;左侧 5 例,右侧 12 例,肾上腺肿块最大为 $60\text{ mm} \times 52\text{ mm} \times 45\text{ mm}$,最小为 $28\text{ mm} \times 27\text{ mm} \times 21\text{ mm}$ 。患儿均行 B 超及增强 CT 检查,17 例增强 CT 检查均可见肿块内强化,11 例可见钙化影。所有病例均行随机尿 VMA/Crea 检测,仅 5 例高于正常值。

非神经母细胞瘤组 9 例,男 5 例,女 4 例;左侧 3 例,右侧 6 例,肿块最大为 $43\text{ mm} \times 35\text{ mm} \times 25\text{ mm}$,最小为 $20\text{ mm} \times 15\text{ mm} \times 12\text{ mm}$ 。患儿均行 B 超检查,其中实质性病变 3 例,囊性病变 6 例,2 例探及肿块内血流信号,7 例未探及。9 例行增强 CT 检查,3 例见肿块边缘强化,其余均未见肿块内强化。均行随机尿 VMA/Crea 检测,结果均正常。

两组资料统计显示:神经母细胞瘤组与非神经母细胞瘤组在肿块大小($P=0.04, P<0.05$),B 超肿块内有血流信号($P=0.03, P<0.05$)、增强 CT 肿块内有强化($P=0.01, P<0.05$)上比较,差异有统计学意义。在巨大儿所占该组比例(体重 $>4\text{ kg}$, $P=0.363$)、随机尿 VMA/Crea 检查($P=0.389$)两个方面比较,差异无统计学意义。

讨 论

新生儿肾上腺肿块临床并不多见,但随着产前 B 超检查的普及和检查技术的提高,肾上腺肿块检出率大为提高^[2]。孕 20 周后超声检查即可发现胎儿肾上腺肿块及血供情况。新生儿肾上腺肿块以出血、神经母细胞瘤为主,也有畸胎瘤、血管瘤、嗜铬细胞瘤等报道^[3];多为单侧,以右侧好发^[4];临床表现不一,常见症状有黄疸、腹部肿块、贫血等。本组右侧病变占所有病例的 69.2%,与文献报道相符。

大多数胎儿及新生儿肾上腺肿块可通过产前超声检查做出较为正确的诊断。而 MRI 检查更有助于早期发现和早期诊断胎儿肾上腺肿块。B 超及 MRI 等影像学检查对于胎儿肾上腺肿块的诊断与鉴别诊断有重要意义。神经母细胞瘤占产前检出胎儿肾上腺肿块的 81%~85%^[5-6]。而肾上腺出血、畸胎瘤、血管瘤、嗜铬细胞瘤等检出率较低^[7]。本组神经母细胞瘤占全部病例的 65.4%,因而对于产前 B 超发现的肾上腺肿块,应首先考虑神经母细胞瘤

的诊断。

胎儿及新生儿神经母细胞瘤 B 超下可表现为实质性中等回声、囊性或囊实性低回声团块,彩色多普勒超声检查多可在肿块内探及血流信号^[6,8]。腹部增强 CT 显示为形态不规则,一般肿瘤内有强化^[9,10]。本组资料中,神经母细胞瘤组 B 超肿块内有血流信号($P=0.03, P<0.05$)、增强 CT 肿块内有强化($P=0.01, P<0.05$),差异有统计学意义,提示 B 超和增强 CT 在鉴别新生儿肾上腺肿块方面作用较大。同时动态 B 超随访也有助于明确肾上腺肿块性质,一般建议每 2 周复查 1 次,以免延误肿瘤的诊断、治疗。

在本组资料中,较大的新生儿肾上腺实质性肿块多数为肿瘤,如神经母细胞瘤。较小的囊性肿块可能为肾上腺血肿,此为胎儿宫内应急情况下肾上腺出血所致,部分血肿可逐渐吸收,患儿出生后血肿可变小或者消失;少部分也可能是肿瘤早期。新生儿肾上腺畸胎瘤、嗜铬细胞瘤少见。另外,通过比较发现神经母细胞瘤组与非神经母细胞瘤组在肿块大小方面有显著性差异($P=0.04, P<0.05$),因而肾上腺肿块大小对于鉴别诊断神经母细胞瘤也具有一定的价值。

24 h 尿 VMA 是诊断神经母细胞瘤的一种重要方法,但对于新生儿神经母细胞瘤的诊断价值有限。有文献报道,仅约 50% 的新生儿神经母细胞瘤尿 VMA 和 HVA 值升高^[11-12]。通常所用的指标是 24 h 尿 VMA,但是存在新生儿 24 h 尿液留取不易,尤其是女婴,容易出现尿液标本留取不全,并且需要添加防腐剂的弊端。我们采用 HPLC 法检测随机尿 VMA/Crea 以替代 24 h 尿 VMA,仅需数毫升尿液,随机留取一次尿液即可,快速简便,准确率较高。在本组资料中,仅 5 例随机尿 VMA/Crea 高于正常值,占有神经母细胞瘤患儿的 29.3%,均为进展期患儿(1 例Ⅲ期、2 例Ⅳ期和 2 例 4s 期肿瘤),而 I~Ⅱ期神经母细胞瘤患儿随机尿 VMA/Crea 值均正常。因此,随机尿 VMA/Crea 在新生儿肾上腺肿块的鉴别诊断中意义不大,不能作为排除肿瘤的依据。

MYCN 基因是 NB 迅速发展和预后不良的指标,有 MYCN 基因扩增阳性的患儿预后很差,反之,则预后较好^[13-14]。临床上 MYCN 基因扩增率只有 20% 左右^[15]。在本组资料中,17 例神经母细胞瘤中只有 3 例患儿肿瘤标本出现 MYCN 基因扩增,阳性率只有 17.6%。分别是 2 例Ⅳ期肿瘤和 1 例 4s 期肿瘤。其中 2 例Ⅳ期肿瘤在术后 1 年内死亡,1

例 4s 期肿瘤在随访期内带瘤存活,复查时肝脏肿瘤转移灶明显缩小。

近年来,鉴于新生儿神经母细胞瘤有自发消退的可能,而化疗又对新生儿有极大的风险,有学者提出了术后密切观察随访替代术后化疗的观点^[16-17]。由于新生儿肾上腺神经母细胞瘤大部分为 FH 型, I ~ II 期肿瘤,均可手术治愈,可不必进行术后化疗,因此确保手术中肉眼彻底切除肿瘤是保证疗效的关键。本组有 1 例 III 期肿瘤浸润同侧肾脏的病例,考虑到化疗对新生儿的极大风险,所以对肿瘤及受浸润的肾脏进行了手术切除,术后随访 15.2 个月,期间做了 3 次骨髓穿刺检查结果均为阴性,复查 2 次 MYCN FISH 结果均为阴性。但是 IV 期神经母细胞瘤患儿还是建议进行术后化疗,通常新生儿时期化疗耐受性较差。本组资料中有 2 例 IV 期肿瘤术后无法耐受化疗而死亡。

对于无法确诊的胎儿肾上腺肿块的治疗策略的选择,是小儿外科医生面临的一大挑战。目前建议密切随访,每 2 周复查 1 次 B 超,若肿块增大或无明显缩小趋势,需考虑肿瘤可能,建议积极手术探查。新生儿肾上腺肿块最佳手术探查时间建议在满月以后。绝大多数病例预后良好。较大的新生儿肾上腺实质性或囊实性肿块多数是神经母细胞瘤,建议尽早手术治疗。如果肿块明显缩小则继续随访,必要时也可在满月后进行手术探查,这样并不会显著影响肿瘤的诊断及治疗效果,还可避免在新生儿期进行不必要的探查及减少手术相关的风险。

参考文献

- 顾松,徐敏,洪莉,等. Bax 与 p53、Bcl-2、PCNA 在不同类型神经母细胞瘤中的表达及意义[J]. 临床小儿外科杂志, 2009, 8(3): 36-39.
- Balassy C, Navarro OM, Daneman A. Adrenal masses in children[J]. Radiol Clin North Am, 2011, 49(4): 711-727.
- Calisti A, Oriolo L, Molle P, et al. Neonatal adrenal masses: do we have reliable criteria for differential diagnosis and expectant management? [J]. Minerva Pediatr, 2012, 64(3): 313-318.
- Yao W, Li K, Xiao X, et al. Neonatal suprarenal mass: differential diagnosis and treatment[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(2): 281-286.
- Athanassiadou F, Kourtis M, Papageorgiou T, et al. Prenatally diagnosed cystic neuroblastoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2005, 44(3): 290-291.
- Grandó A, Montegón V, Gandara C, et al. Prenatal sonographic diagnosis of adrenal neuroblastoma[J]. J Clin Ultrasound, 2001, 29(4): 250-253.
- Schwärzler P, Bernard JP, Senat MV, et al. Prenatal diagnosis of fetal adrenal masses: differentiation between hemorrhage and solid tumor by color Doppler sonography[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999, 13(5): 351-355.
- Aslan H, Ozseker B, Gul A. Prenatal sonographic and magnetic resonance imaging diagnosis of cystic neuroblastoma [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 24(6): 693-694.
- Eo H, Kim JH, Jang KM, et al. Comparison of clinico-radiological features between congenital cystic neuroblastoma and neonatal adrenal hemorrhagic pseudocyst[J]. Korean J Radiol, 2011, 12(1): 52-58.
- Wu YH, Song B, Xu J, et al. Retroperitoneal neoplasms within the perirenal space in infants and children: differentiation of renal and non-renal origin in enhanced CT images[J]. Eur J Radiol, 2010, 75(3): 279-286.
- Sies CW, Florkowski CM, Sullivan M, et al. Urinary VMA, dopamine and the likelihood of neuroblastoma: a preferred way of reporting laboratory results? [J]. Ann Clin Biochem, 2006, 43(Pt 4): 300-305.
- Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, et al. Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(5): 504-509.
- Kohler JA, Rubie H, Castel V, et al. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIO-PEN study[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(17): 3671-3679.
- Wang LL, Suganuma R, Ikegaki N, et al. Neuroblastoma of undifferentiated subtype, prognostic significance of prominent nucleolar formation, and MYC/MYCN protein expression: a report from the Children's Oncology Group [J]. Cancer, 2013, 119(20): 3718-3726.
- 胡超, 杨体泉. 小儿神经母细胞瘤 N-myc 基因检测及临床意义[J]. 临床小儿外科杂志, 2007, 6(4): 52-55.
- Fisher JP, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(4): 207-215.
- Salim A, Mullassery D, Pizer B, et al. Neuroblastoma: a 20-year experience in a UK regional centre [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(7): 1254-260.