

8例新生儿肾上腺肿块的诊断与治疗

朱小江,汪俊,邓永继,马耿,郭云飞

南京医科大学附属儿童医院泌尿外科,江苏 南京 210008

[关键词] 神经母细胞瘤;肾上腺肿块;新生儿

[中图分类号] R736.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)03-411-03

doi:10.7655/NYDXBNS20180327

新生儿期的肾上腺肿块常因产前B超检查而发现,包括恶性肿瘤、良性肿瘤及肾上腺出血等,其中以神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)和肾上腺出血最为常见,而NB是围产期最常见的恶性肿瘤,在儿童中是仅次于脑肿瘤的第二大实体肿瘤。它们之间的鉴别常较为困难,且治疗措施不尽相同,甚至存在一定争议。现收集南京医科大学附属儿童医院2008年4月—2015年6月共8例新生儿肾上腺肿块患儿的临床资料进行分析。

1 病例资料

2008年4月—2015年6月共收治8例新生儿肾上腺肿块的患儿,年龄4~25 d,其中产前检查发现5例,均为足月儿;出生后发现3例,1例为早产儿。其中3例考虑肾上腺出血可能性大,1例为孕36周发现肾上腺肿物,出生后即来院就诊,无特殊不适临床表现;另2例出生后因黄疸、阴囊血肿就诊而发

现肾上腺肿物。3例患儿相关肿瘤学检查指标阴性,予定期复查B超,随访时间4~14个月,病灶较前明显缩小,均未行手术探查。此3例肿块在B超上主要表现为囊性或囊实性,4.1~4.7 cm,3例均位于右侧肾上腺。尿香草扁桃酸(vanillylmandelic acid, VMA)/高香草酸(homovaniilic acid, HVA)、神经烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)均正常。5例肾上腺NB患儿临床资料见表1, N-myc扩增均为阴性。CT检查主要表现为不规则囊实性病变,周围可见散在钙化灶,增强后囊实性病变呈不均匀强化,局部呈环形强化。相关病例的CT检查结果见图1。

5例NB患儿中,年龄0~25 d,4例患儿完善相关检查后行剖腹探查,证实为NB I期,手术完整切除后未行化疗,患儿无瘤生存、恢复良好。1例患儿为母亲孕38周产前检查发现左侧肾上腺占位,出生后即来院完善尿VMA/HVA、NSE、LDH及腹部CT平扫

表1 5例肾上腺NB患儿的临床资料

病例	发现时间	病变部位	肿块大小 (cm)	肿块性质 (B超)	尿VMA/Cr ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	尿HVA/Cr ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	NSE(ng/mL)	LDH(U/L)
1	生后25 d	右	3.2	实性	1.98	1.61	20.18	268
2	孕38周	左	3.2	囊性	2.53	2.16	24.22	157
3	孕39周	左	4.8	囊实性	5.22	4.75	48.43	302
4	孕36周	右	5.1	实性	23.92	25.10	67.50	116
5	孕34周	右	2.3	囊实性	2.39	1.79	113.80	470

病例	病理	INSS分期	危险分期	N-myc扩增	治疗方法	转归	随访时间(月)
1	NB,UH	I期	低	阴性	手术切除,未化疗	无瘤存活	9
2	NB,UH	I期	低	阴性	随访后增大,手术切除,未化疗	无瘤存活	10
3	NB,FH	I期	低	阴性	手术切除,未化疗	无瘤存活	48
4	NB,FH	I期	低	阴性	手术切除,未化疗	无瘤存活	14
5	NB,UH	I期	低	阴性	手术切除,未化疗	无瘤存活	10

UH:预后不良型;FH:预后良好型。

及增强等相关检查,因肿块包膜完整、尿VMA/HVA及NSE正常,征得患儿家长知情同意后,行观察等待,2个月后复查腹部CT检查提示肿块增大明显

(图1A、1B),于患儿生后2个月27d时行手术切除,病理证实为NB(分化差型),术后石蜡切片行N-myc扩增为阴性,未行化疗。



图1 部分患儿CT扫描检查结果
A:病例2患儿出生后12d时的CT增强扫描;B:病例2患儿3月龄时CT增强扫描;C、D:病例3患儿出生后12d时的CT重建图片(C)和CT增强图片(D);E:肾上腺出血病例,腹部CT增强检查,显示右肾上腺增大,密度不均匀,增强后包块中央未见明显强化,周边可见强化。

图1 部分患儿CT扫描检查结果

2 讨论

随着超声检查的普及以及检查技术的提高,围产期肾上腺肿块的检出率出现了逐年上升趋势。临床上围产期肾上腺肿块最常见有NB及肾上腺出血,这两者有时很难鉴别。围产期NB的临床特征和生物学特性与年长儿不同,肿瘤N-myc基因拷贝数常正常,且多为超二倍体核型,预后良好。而年长儿的NB常为二倍体核型且常伴N-myc扩增,预后差^[1]。有统计分析,86%的新生儿NB有着良好的病理组织结构,90%N-myc无扩增,79%为非整倍体核型^[2]。有报道称围产期NB生物学特征分化差的比例很小,即使存在N-myc扩增或二倍体DNA核型,预后也比大于1岁的患儿好^[3]。此外,Nuchtern等^[4]也报道了临床上90%的新生儿NB为I期或II期。本组5例NB患儿中,术后病理提示NB(分化差型)为3例,2例为组织结构良好型,与文献报道围产期NB分化差比例很小有一定差别,可能与病例数较少有关。

胎儿期NB常无特殊症状,其发生胎盘转移很罕见,罕有合并胎儿水肿、胎盘肥大症等^[5]。而新生儿NB的症状也无特异性,主要有腹胀、腹部包块、呼吸急促等。2/3的围产期NB尿儿茶酚胺代谢产物阴性^[6]。本院5例NB患儿中仅1例尿VMA/HVA升高,所以尿儿茶酚胺代谢物阴性并不能完全除外NB。

NB的鉴别诊断包括肾积水、腹部的隔离肺和肾上腺出血等。腹部的隔离肺常位于左侧,超声检查显示比NB有更多回声,常在妊娠中期被检出,CT检查提示肿物有异常的体循环动脉血供可明确诊断。而NB常在妊娠晚期被发现,超声表现可以从囊性肿物到钙化的实体瘤。肾上腺出血常继发于由难产而引起的产伤、窒息、败血症、出血异常等。肾上腺出血常发生于右侧,会自发消退,留下纤维化和钙化病灶。临床上常很难区分囊性NB和肾上

腺出血^[7]。囊性NB是一种比较独特的组织类型,常发生在围产期,在所有类型NB中生存率最高^[8]。

目前对新生儿肾上腺NB的处理仍存在较多争议,主要在早期管理、观察等待(watch and wait)及手术指征、观察的持续时间等方面。Holgerson等^[9]于1996年就曾报道产前超声检查发现肾上腺肿物在出生后4个月内自发消退。而之后有越来越多的NB自发消退的病例被报道^[10],甚至一些已转移至肝脏的NB患者也出现了自发消退现象。93例未切除肿瘤的婴儿中,44例肿瘤消退,有的肿瘤直径甚至超过5cm,部分肿瘤在6个月后又出现了自发消退^[11]。日本研究者对尿VMA和HVA升高的小于6月龄的患儿进行前瞻性研究,其纳入标准有:肿瘤直径不超过5cm,Evans分期I期或II期,肿瘤未侵及椎管及大血管,尿VMA及HVA肌酐比不超过50 μg/mg。所有纳入病例完全的自发缓解率59%~70%,且无复发^[12]。同样德国的1项前瞻性研究中,纳入观察的患儿标准为年龄小于1岁,经活检证实为NB,N-myc基因无扩增,INSS I、II、III期NB,47%(44/93)的患儿有一定程度消退,17例完全消退,而4%(4/93)的患儿进展为IV期^[13]。美国儿童肿瘤学组(Children's Oncology Group, COG)建议可考虑对于满足以下条件的婴儿实施观察等待:实体肾上腺肿瘤<3.1cm或囊性<5cm,INSS分期I期、年龄<6个月,其甚至推荐将范围放宽至所有局限性、非浸润性NB(国际NB风险组L1)、年龄在1岁之内的患者。但有临床症状的患儿建议行肿瘤切除或活检^[14]。另外,支持观察等待观点的学者还认为外科手术存在一定风险,包括术后肠梗阻、肠套叠、膈神经损伤、乳糜漏等^[15]。超过10%的患者有着或大或小的手术并发症,包括死亡^[16]。

当然也有较多研究者对观察等待持反对观点,建议在肿瘤进展不明确的情况下早期行肿瘤切除^[17]。Kerbl等^[18]则建议对于施行观察等待的早期偶发NB

应行活检穿刺明确病理类型,避免遗漏预后差的病理类型。手术切除仅在那些观察过程中有进展的患者中进行,或有局部症状的较大肿瘤、除肾上腺外的其他部位的肿瘤^[19]。也有作者指出手术指征包括:肿物增长50%以上,VMA或HVA未恢复正常,或VMA/HVA增加50%以上或VMA/HVA比值倒置^[20]。Cozzi等^[6]指出手术并不能阻止肿瘤进展,患儿预后与肿瘤生物学行为有关,而无关乎手术时机。国内姚伟等^[21]也有类似观点,其建议对无法明确肾上腺肿块性质的患儿,进行随访观察,1个月内复查,若肿块增大或无明显缩小趋势,需考虑肿瘤性疾病的可能,积极手术探查,而对于肿块缩小的患儿可继续随访,这样并不会明显延误肿瘤的诊断以及影响治疗效果。另外,张宪伟等^[22]将血常规中红细胞、白细胞及血小板分析用于评价NB预后,也为我们对新生儿NB的危险程度评估提供了新思路。

对围产期肾上腺肿块不能完全除外肿瘤的患儿,建议根据COG指南进行影像学分期,满足条件并在征得家长知情同意下,行观察等待,并在短期内进行复查,必要时及时手术探查,最大限度减少手术及麻醉的相关风险。目前,国内对围产期肾上腺肿块的处理尚无规范化治疗标准,新生儿NB的诊断及处理仍是临床面临的一大挑战。

[参考文献]

- [1] Brodeur GM, Azar C, Brother M, et al. Neuroblastoma. effect of genetic factors on prognosis and treatment[J]. *Cancer*, 1992, 70(6 suppl): 1685-1694
- [2] Isaacs H. Fetal and neonatal neuroblastoma: retrospective review of 271 cases [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2007, 26(4): 177-184
- [3] Gigliotti AR, Di Cataldo A, Sorrentino S, et al. Neuroblastoma in the newborn. A study of the Italian neuroblastoma registry [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(18): 3220-3227
- [4] Nuchtern JG. Perinatal neuroblastoma [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2006, 15(1): 10-16
- [5] George RE, Lipshultz SE, Lipsitz SR, et al. Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma [J]. *J Pediatr*, 2004, 144(4): 444-448
- [6] Cozzi DA, Mele E, Ceccanti S, et al. Long-term follow-up of the "wait and see" approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma [J]. *World J Surg*, 2013, 37(2): 459-465
- [7] Nam SH, Kim DY, Kim SC, et al. Neonatal neuroblastoma needs the aggressive treatment? [J]. *World J Surg*, 2012, 36(9): 2102-2107
- [8] Kozakewich HP, Perez -Atayde AR, Donovan MJ, et al. Cystic neuroblastoma: emphasis on gene expression, morphology, and pathogenesis [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 1998, 1(1): 17-28
- [9] Holgersen LO, Subramanian S, Kirpekar M, et al. Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses [J]. *J Pediatr Surg*, 1996, 31(1): 153-155
- [10] Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of malignant disease [J]. *J Am Med Assoc*, 1959, 169(15): 1758-1759
- [11] Yamamoto K, Hayashi Y, Hanada R, et al. Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(8): 2033-2038
- [12] Tanaka M, Kigasawa H, Kato K, et al. A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(4): 573-578
- [13] Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1504-1510
- [14] Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(4): 573-580
- [15] Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al. Surgical treatment of neuroblastomas in infants under 12 months of age [J]. *J Pediatr Surg*, 1998, 33(8): 1246-1250
- [16] Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural course of neuroblastoma detected by mass screening: a 5-year prospective study at a single institution [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 3012-3017
- [17] Gupta K, Bansal A. Congenital neuroblastoma: an autopsy report [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2012, 31(5): 331-335
- [18] Kerbl R, Urban CE, Lackner H, et al. Connatal localized neuroblastoma. The case to delay treatment [J]. *Cancer*, 1996, 77(7): 1395-1401
- [19] Koh V, Soh SY, Chan MY, et al. Neuroblastoma in children under 12 months in singapore - 15-year experience and outcomes from KKH [J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2015, 34(3): 155-161
- [20] Salloum R, Garrison A, Von Allmen D, et al. Relapsed perinatal neuroblastoma after expectant observation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(1): 160-162
- [21] 姚伟,李凯,肖现民,等. 新生儿肾上腺肿块的鉴别诊断及治疗 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2012, 33(2): 100-104
- [22] 张宪伟,孙杭,梁雪红,等. 外周全血细胞计数在儿童神经母细胞瘤预后中的意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(11): 1463-1467