

# 儿童肾上腺皮质癌1例并文献回顾

张 鹏<sup>1</sup>, 朱荣坤<sup>2</sup>, 尹晓萌<sup>1</sup>, 郝希伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月9日; 录用日期: 2023年4月5日; 发布日期: 2023年4月14日

## 摘 要

目的: 了解儿童肾上腺皮质癌的临床特点、诊断及治疗方式, 提高对本病的认识。方法: 报道我院近期收治的1例肾上腺皮质癌患儿的临床资料, 并检索中国知网、PubMed、万方等数据库, 对相关文献进行回顾, 归纳总结儿童肾上腺皮质癌的临床特点。结果: 本例患儿以库欣综合征为首发症状, 增强CT提示肾上腺区占位呈不均匀强化, 行开放式手术, 术后辅助依托泊苷 + 阿霉素 + 顺铂方案化疗。术后随访1年, 疾病无复发。结论: 肾上腺皮质癌是儿童罕见的实体肿瘤, 临床特点多样, 部分病例表现隐匿。其诊断需结合临床表现、实验室检查、影像学检查进行综合判断, 病理检查为其诊断的金标准。手术为目前首选方式, 必要时需辅助化疗、放疗等治疗。

## 关键词

肾上腺皮质癌, 儿童, 诊断, 治疗

# Adrenocortical Carcinoma in Children: One Case Report and Literature Review

Peng Zhang<sup>1</sup>, Rongkun Zhu<sup>2</sup>, Xiaomeng Yin<sup>1</sup>, Xiwei Hao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To understand the clinical characteristics, diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma in children, and to improve the understanding of this disease. **Methods:** The clinical

\*通讯作者 Email: 17853296227@163.com

data of a child with adrenocortical carcinoma recently admitted to our hospital were reported, and the relevant literatures were reviewed by searching CNKI, PubMed, Wanfang and other databases, and the clinical characteristics of children with adrenocortical carcinoma were summarized. Results: In this case, Cushing's syndrome was the first symptom. Enhanced CT revealed uneven enhancement of adrenal mass. Open surgery was performed, followed by chemotherapy with etoposide + adriamycin + cisplatin. The 1-year follow-up showed no recurrence of the disease. Conclusion: Adrenocortical carcinoma is a rare solid tumor in children with various clinical features and hidden manifestations in some cases. The diagnosis should be combined with clinical manifestations, laboratory examination and imaging examination, and pathological examination is the gold standard for diagnosis. Surgery is the preferred method at present, and adjuvant chemotherapy and radiotherapy are required if necessary.

## Keywords

Adrenal Cortical Carcinoma, Children, Diagnosis, Treat

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

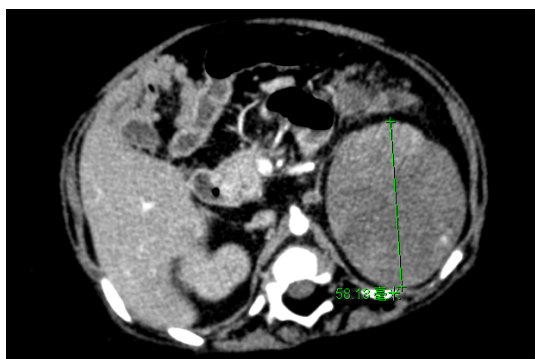
## 1. 引言

肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)是罕见的肾上腺区肿瘤,发病率较低,恶性程度较高,预后较差[1][2],这使得对ACC的正确诊断及规范治疗尤为关键。本文分析我院2022年所收治的1例儿童肾上腺皮质癌病例的临床资料,并结合相关文献资料,对于儿童肾上腺皮质癌的临床特点、诊断及治疗进行分析总结,为儿童肾上腺皮质癌的临床诊治提供参考。

## 2. 病例资料

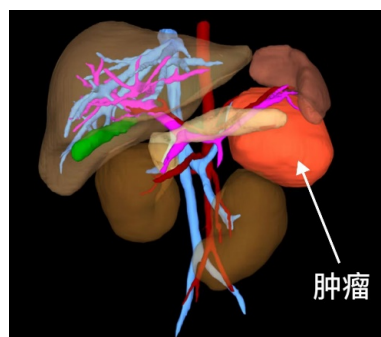
患儿男性,1岁1月,“体型增长过快4月余”入院。患儿家长于4月前发现患儿体型较前增胖过快,伴面部红斑,头面部毛发增多,眼角分泌物增多,大腿内侧出现皮纹,站立无力,饮水较前明显增多,多尿,经常烦躁不安,身高无明显增长,体重增加显著,3月前体重12.5 kg,2月前体重17.5 kg。1月前出现食欲不振,体重较前减轻,因体型较同龄儿童肥胖,就诊于当地医院,行超声检查提示:左肾上腺区占位,考虑腺瘤可能性大,测血清皮质醇42.2 nmol/L(8:00,5~25)。患儿平素身体健康,母亲临产期高血糖,无家族性遗传代谢病史、传染病病史及肿瘤病史。入院后查体,体温36.6℃,脉搏110次/分,呼吸20次/分,血压145/122 mmHg,体重11.5 kg;满月面容,前额毛发较多,双颊红疹,水牛背;双肺呼吸音稍粗,无啰音;心脏查体未见明显异常;腹软,未触及明显包块,余无异常;外生殖器短小;大腿内侧紫色皮纹、皮疹,四肢较短,肌力较弱,全身皮下水肿。入院后完善相关实验室检查:1)血常规:白细胞计数 $31.40 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $20.25 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞计数 $8.32 \times 10^9/L$ ,血红蛋白90 g/L,平均红细胞体积57.10 fL,平均血红蛋白含量15.30 pg;2)血生化:钾3.00 mmol/L,钠130.00 mmol/L,二氧化碳18.00 mmol/L,血清谷草转氨酶67.00 U/L,血清谷丙转氨酶100.00 mmol/L,乳酸脱氢酶1034.00 mmol/L;3)肿瘤标志物:NSE174.40 ng/mL,CA125 209.60 U/mL;4)8点皮质醇957 nmol/L,16点皮质醇741.00 nmol/L,促肾上腺皮质激素<1.50 pg/mL,醛固酮(卧位)>2000.00 pg/mL;5)性激素6项:促卵泡生成素1.25 mIU/mL(参考范围0.2~3.8 mIU/mL),促黄体生成素<0.10 mIU/mL(参考范围0.2~1.4 mIU/mL),泌乳素297.80 mIU/L(参考范围82.7~538.5 mIU/L),睾酮0.64 nmol/L(参考范围0.42~0.72

nmol/L), 雌二醇 43.75 pmol/L (参考范围 99.4~192 pmol/L), 孕酮 7.23 nmol/L; 6) 凝血常规、传染病标志物、尿液分析、粪便常规未见明显异常。完善泌尿系超声提示: 左侧肾上腺区见  $5.8 \times 5.4 \times 4.5$  cm 低回声团, 形态尚规则, 边界清, 内回声不均匀, 中间似见少量囊变区, CDFI: 内血流信号稀少。完善全腹增强 CT 提示: 左侧肾上腺区可见软组织肿块影, 大小约  $58 \text{ mm} \times 49 \text{ mm}$ , 边界尚清, 密度不均, 内见钙化, 增强扫描呈明显不均匀性强化, 邻近组织结构受压移位, 左侧肾上腺腺瘤可能性大, 不排除腺癌(见图 1)。完善海信计算机辅助手术系统 CAS (见图 2)。结合患儿现病史、临床表现及辅助检查, 诊断意见: 左侧肾上腺皮质瘤、库欣综合征、醛固酮增多症。因患儿血压 145/122 mmHg、钾 3.00 mmol/L, 术前给予患儿静脉泵入硝普钠( $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )控制血压, 口服枸橼酸铍钾及静脉补钾纠正低钾血症, 术前静滴氢化可的松预防肾上腺危象发生及预防使用抗生素。经积极术前准备后, 为患儿行左侧肾上腺肿瘤切除术, 手术顺利, 术中见左侧肾上腺区实行占位约  $6 \times 5$  cm, 包膜完整, 周围未见肿瘤浸润及淋巴结肿大(见图 3, 图 4)。术后病理检查: 1) 肉眼所见: 结节样物一枚, 大小  $5.5 \times 4$  cm 切面灰黄, 部分区域金黄, 质软, 被覆包膜; 2) 免疫组化: CKpan(部分+), Syn(-), CgA(-), MelanA(+), Calretinin(-), Ki-67(+, 5%), Inhibina (极个别+), Pax-8(-), GATA3(-), CD56(+); 3) 镜下: (左侧肾上腺肿瘤)意见为肾上腺皮质肿瘤(大小  $5.5 \times 4$  cm), 肿瘤细胞形态单一, 胞浆嗜酸, 呈片状增生, 伴大片坏死及钙化, 核分裂像可见(热点区  $> 5$  个/50HPF), 结合形态学及免疫组化结果, 考虑肾上腺皮质腺癌(见图 5)。术后第 9 天, 患儿转入儿童血液肿瘤科给予依托泊苷 + 阿霉素 + 顺铂方案化疗治疗。术后随访 1 年, 未发生手术并发症, 手术切口恢复良好, 复查 CT 及 PET-CT 等检查无明显异常, 未发现肿瘤复发及转移。



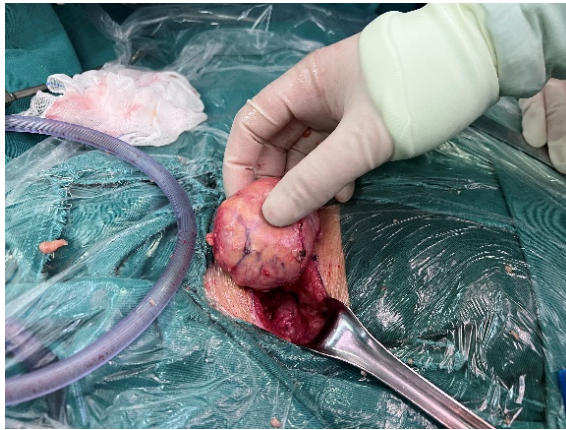
**Figure 1.** Enhanced CT revealed uneven enhancement of the left adrenal mass

**图 1.** 增强 CT 提示左侧肾上腺区占位呈不均匀强化



**Figure 2.** Hisense Computer aided Surgery system CAS reconstruction of tumor model

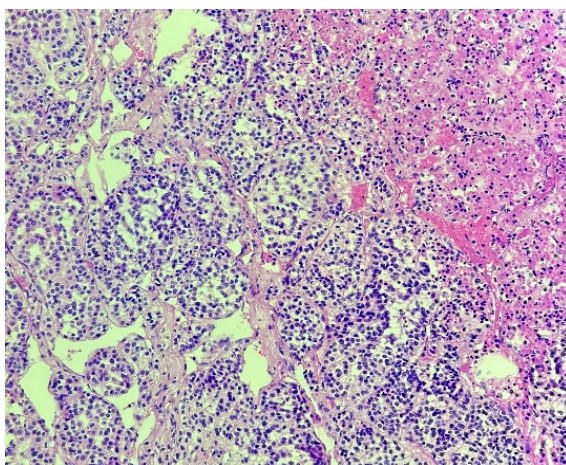
**图 2.** 海信计算机辅助手术系统 CAS 重建肿瘤模型



**Figure 3.** Intraoperative tumor  
**图 3.** 术中肿瘤



**Figure 4.** Gross tumor specimen  
**图 4.** 肿瘤大体标本



**Figure 5.** Pathological pictures: Adrenocortical tumor with mass necrosis (HE  $\times$  200)  
**图 5.** 病理图片: 肾上腺皮质肿瘤伴大片坏死(HE  $\times$  200)

### 3. 讨论

ACC 是罕见的肾上腺恶性肿瘤，儿童期更为少见，全球发病率为每百万 15 岁以下儿童 0.3~0.38 例，男女比例约为 1.5:1 [3]。ACC 的发病原因尚不明确，部分病例可继发于 Li-Fraumeni 综合征，Lynch 综合征和多发性内分泌瘤 MEN1 等，Jonathan 等的研究发现 Tp53 突变与 ACC 发生具有相关性，但目前并未有研究表明 ACC 的发生具有家族性[4] [5]。

ACC 多具有内分泌功能，称为功能性 ACC，多以皮质醇增多症、库欣综合征和外周性早熟为首发症状，高血压、向心性肥胖、满月脸、多血质外貌、面部痤疮、皮肤紫纹和骨质疏松多为典型的临床表现。存在阴茎增大或阴蒂肥大、阴毛发育、声音低哑等男性化者约占儿童 ACC 临床表现的 84.2%，表现为女性化的病例十分罕见[6]。同时，部分病例起病隐匿，称为无功能性 ACC，多以发热、腹痛、腹部肿块、贫血、纳差等肿瘤所引起的非特异性症状就诊。临床上常用的实验室检查包括血清皮质醇、促肾上腺皮质激素、醛固酮、性激素、24 h 尿儿茶酚胺和肿瘤标志物等测定。本例患儿以库欣综合征为主要症状就诊，其体格检查也多符合典型 ACC 临床表现，如满月脸、紫纹、高血压等。

ACC 增强 CT 主要表现为肿块呈不均匀强化，内部可见不规则低密度区，部分钙化，肿瘤内部结构不均，肿瘤实质内供血存在差异，肿瘤容易出现坏死、出血[7]。如肿瘤体积多 $\geq 6$  cm，部分肿瘤呈分叶状，边缘不光滑，包膜不完整，与周围脏器、血管联系紧密，此时需要高度怀疑 ACC 的可能[8]。部分肿瘤呈易突破包膜，侵袭性生长，如临床表现为无功能性肿瘤，则与肾上腺神经母细胞瘤鉴别诊断困难。神经母细胞瘤多瘤体巨大，易出现坏死囊变，钙化多见，侵犯周围器官或组织，包裹周围血管，局部或远处可出现淋巴结转移[9]。CT 影像学诊断误诊率较高，但对于 ACC 诊断具有提示作用，同时也可明确肿瘤解剖位置及与周围毗邻关系，为手术提供指导。MRI 和 PET-CT 对于 ACC 的诊断也十分重要，MRI 检查可以显示肿瘤与周围软组织关系，确定邻近脏器受累情况，观察有无瘤栓；PET-CT 检查对于肿瘤有无远处转移，判断肿瘤良恶性及肿瘤分期具有重要意义[10]。

ACC 最终确诊主要依靠病理学诊断，常使用 Weiss 标准，包括高核级、核分裂  $> 5/50$  高倍视野；非典型核分裂、透明细胞  $< 25\%$ ；肿瘤细胞呈弥漫性分布、肿瘤坏死、静脉侵犯、窦状间隙侵袭和侵犯包膜中的 3 项或 3 项以上则强烈提示 ACC [11]。但根据欧洲内分泌外科医生学会(ESES)和欧洲肾上腺肿瘤研究网络(ENSAT)的研究[12]，肾上腺活检仅推荐用于横断面成像不为良性且活检结果会影响临床治疗的肿瘤，肾上腺活检存在显著的误诊率与相关并发症，对于 ACC 的诊断能力较低。同时，由于理论上穿刺活检存在针道播散风险，所以当临床表现与影像学检查考虑 ACC 时，不建议行穿刺活检，而直接行手术切除[13]。对于 ACC 的临床分期，临床通常推荐使用 ENSAT 的肿瘤分期，I 期肿瘤直径  $\leq 5$  cm；II 期肿瘤直径  $> 5$  cm；III 期肿瘤以周围组织、局部淋巴结或静脉累及为特征；IV 期肿瘤发生远处转移[12]。

对于 ACC 的治疗，根据王作鹏等人[14]研究，手术是治疗肿瘤的有效方法，且完全性手术切除是目前已知唯一可根除 ACC 的治疗方式，将肿瘤完整切除的患儿预后多相对较好。手术方式包括开放手术与腹腔镜手术。Tiffany 等人[15]认为，手术切缘阴性是最重要的影响预后的因素，但由于部分肿瘤与周围血管紧密联系，腹腔镜手术操作困难，如无法将肿瘤完整切除，将会增加复发概率。同时，Anand Vaidya 等[16]也认为，为了提高生存率和减轻激素相关症状的关键是对于肿瘤彻底切除。ESES、ENSAT 和指南共识推荐开放手术作为确诊或高度怀疑恶性肾上腺肿瘤的首选治疗方式[12] [17]。目前的辅助治疗包括化疗、放疗、靶向治疗。由于 ACC 术后具有高度复发风险，根治性手术后通常需要辅助化疗治疗。米托坦是治疗 ACC 有效的药物，且也是目前 FDA 唯一批准可用于任何 ACC 分期的化疗药物[13]。有回顾性分析证实[18]，米托坦辅助治疗后行手术治疗的患者无进展生存期较未使用米托坦治疗手术的患者更长(中位数 13.1 个月 vs 7.4 个月)，对于无法手术治疗的患者，应用米托坦后 24% 的患者病情无进展，50% 的患

者病情部分缓解。此外,一项对 177 例肾上腺皮质癌患者预后的回顾性分析显示[19],应用米托坦辅助治疗的患者无进展生存期显著增加。米托坦联合依托泊苷、阿霉素和顺铂适应于无法手术完整切除的晚期或复发的 ACC 患者,但此方案具有较高的不良反应发生风险[20]。有研究表明,术后辅助放疗可降低 ACC 局部复发风险,但对于改善 ACC 患者总生存率或癌症特异性生存率无明显意义[21]。在靶向治疗中,胰岛素样生长因子 1 受体抑制剂、类固醇生长因子 1 反向激动剂、选择性雌激素调节剂等目前尚无明确疗效,仍需进一步实验研究[21] [22]。

ACC 作为儿童期罕见的实体肿瘤,发病率低。ACC 的诊断需要结合临床表现、影像学表现进行综合判断,病理检查仍为其诊断的金标准,对于临床高度怀疑 ACC 的病例,应直接行开放手术治疗,术后依据病理结果给予辅助治疗。ACC 恶性程度高,预后差,术后需密切复查,长期随访[21]。由于本研究病例数过少,且目前研究多为小样本分析,无法评价其普遍性,我们期待未来可有多中心、大样本研究来提高对儿童肾上腺皮质癌的认识。

## 参考文献

- [1] Else, T., Kim, A.C., Sabolch, A., *et al.* (2014) Adrenocortical Carcinoma. *Endocrine Reviews*, **35**, 282-326. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1029>
- [2] Ahmed, A.A., Thomas, A.J., Ganeshan, D.M., *et al.* (2020) Adrenal Cortical Carcinoma: Pathology, Genomics, Prognosis, Imaging Features, and Mimics with Impact on Management. *Abdominal Radiology*, **45**, 945-963. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02371-y>
- [3] Brondani, V.B. and Fragoso, M. (2020) Pediatric Adrenocortical Tumor—Review and Management Update. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, **27**, 177-186. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000540>
- [4] Benassai, G., Desiato, V., Benassai, G., *et al.* (2014) Adrenocortical Carcinoma: What the Surgeon Needs to Know. Case Report and Literature Review. *International Journal of Surgery*, **12**, S22-S28. <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2014.05.030>
- [5] Wasserman, J.D., Novokmet, A., Eichler-Jonsson, C., *et al.* (2015) Prevalence and Functional Consequence of TP53 Mutations in Pediatric Adrenocortical Carcinoma: A Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 602-609. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.6863>
- [6] 韩炜, 李军, 秦红, 等. 儿童肾上腺皮质癌的诊断与治疗[J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(1): 44-48.
- [7] 黄莉, 刘鸿圣, 田金生, 余波任. 儿童肾上腺皮质癌临床及影像学表现[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(10): 1495-1498.
- [8] Gaujoux, S., Weinandt, M., Bonnet, S., *et al.* (2017) Surgical Treatment of Adrenal Carcinoma. *Journal of Visceral Surgery*, **154**, 335-343. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2017.06.010>
- [9] Wang, F., Liu, J., Zhang, R., *et al.* (2018) CT and MRI of Adrenal Gland Pathologies. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **8**, 853-875. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.09.13>
- [10] Pinto, E.M., Zambetti, G.P. and Rodriguez-Galindo, C. (2020) Pediatric Adrenocortical Tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **34**, Article ID: 101448. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101448>
- [11] Lam, A.K. (2017) Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocrine Pathology*, **28**, 213-227. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9484-5>
- [12] Fassnacht, M., Arlt, W., Bancos, I., *et al.* (2016) Management of Adrenal Incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in Collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*, **175**, G1-G34. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>
- [13] 张琼, 任静祎, 纪洪辰, 张红梅. 肾上腺皮质癌 1 例报道并文献回顾[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4153-4158.
- [14] Wang, Z., Liu, G., Sun, H., *et al.* (2019) Clinical Characteristics and Prognosis of Adrenocortical Tumors in Children. *Pediatric Surgery International*, **35**, 365-371. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4409-z>
- [15] Sinclair, T.J., Gillis, A., Alobuia, W.M., Wild, H. and Kebebew, E. (2020) Surgery for Adrenocortical Carcinoma: When and How? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **34**, Article ID: 101408. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101408>
- [16] Vaidya, A., Nehs, M. and Kilbridge, K. (2019) Treatment of Adrenocortical Carcinoma. *Surgical Pathology Clinics*, **12**, 997-1006. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.010>

- 
- [17] 中国医师协会泌尿外科分会. 肾上腺皮质癌诊治专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(11): 902-908.
- [18] De Filpo, G., Mannelli, M. and Canu, L. (2021) Adrenocortical Carcinoma: Current Treatment Options. *Current Opinion in Oncology*, **33**, 16-22. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000695>
- [19] Ilanchezhian, M., Varghese, D.G., Glod, J.W., et al. (2022) Pediatric Adrenocortical Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 961650. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.961650>
- [20] 米托坦治疗肾上腺皮质癌专家共识(2021) [J]. 协和医学杂志, 2021, 12(5): 674-83.
- [21] Alyateem, G. and Nilubol, N. (2021) Current Status and Future Targeted Therapy in Adrenocortical Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 613248. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.613248>
- [22] 岳晓妍, 王浩宇, 赖亚新. 肾上腺皮质癌治疗方式研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(32): 111-114.