

· 论 著 ·

成人肾母细胞瘤的临床诊断与治疗

周 凯¹, 周文泉¹, 葛京平¹, 吴 波²

[摘要] **目的** 探讨成人肾母细胞瘤(adult Wilms' tumor, AWT)的临床诊断、鉴别及治疗。**方法** 结合文献回顾性分析 3 例 AWT 的临床特点、病理资料与诊治情况。**结果** 3 例均行手术治疗,术后辅以化疗,随访 1~4 年,仍生存。**结论** AWT 术前与其他肾脏恶性肿瘤不易鉴别。治疗上首选手术切除肿瘤,术后根据病理分期辅以放疗和化疗,可明显提高治愈率并改善其预后。

[关键词] 肾母细胞瘤;成人;诊断;治疗

[中图分类号] R318.17 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2011)05-0389-04

Diagnosis and treatment of adult Wilms' tumor

ZHOU Kai¹, ZHOU Wen-quan¹, GE Jing-ping¹, WU Bo². 1. Department of Urology, 2. Department of Pathology, Clinical School of Medicine College of Nanjing University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To explore the methods of diagnosis and treatment for adult Wilms' tumor.

Methods Clinical data of 3 cases of adult Wilms' tumor were analysed retrospectively and literatures were reviewed. **Results** All patients were treated by surgery, radiotherapy and chemotherapy. Followed up 1-4 years, 3 patients are alive. **Conclusion** Adult nephroblastoma is difficult to identify from other renal malignant neoplasms. Surgery is recommended for all patients. Radiotherapy and chemotherapy can significantly improve the curative ratio and prognosis according to pathological stage.

[Key words] Wilms' tumor; adult; diagnosis; treatment

肾母细胞瘤(Wilms' tumor)又称肾胚胎性瘤(Nephroblastoma),是肾脏恶性肿瘤,多见于儿童,成人肾母细胞瘤(adult Wilms' tumor, AWT)罕见。2004 年 1 月至 2010 年 6 月我科共收治 AWT 3 例,现报告如下并作文献复习。

1 临床资料

例 1. 女, 24 岁。体检发现右肾占位 1 个月伴肉眼血尿入院。彩色多普勒声学造影检查示:右肾下极凸向肾包膜外可见一 5.6 cm × 7.1 cm 的类圆形低回声团块, 界清, 彩色多普勒血流显像(color doppler flow imaging, CDFI)示周边可见彩色血流信号;其内可见数个无回声区, 较大的约 1.7 cm × 1.2 cm;另见右肾下极实质内一 2.9 cm × 3.8 cm 的低回声团块, 与前者相连, 界欠清。注入造影剂后示:右肾下极内肿块显示清晰, 呈“快进快出”状态,

凸向肾实质内, 右肾实质内肿块较造影前明显增大, 大小约 4.6 cm × 4.7 cm。CT 平扫:CT 值为 22 HU, 右肾下极见类圆形低密度影, 其内见不规则更低密度影, 部分突出于肾形外, 边缘模糊, 分界不清。CT 增强:增强后 CT 值为 50 HU, 呈轻度均匀强化, 其内见更低密度影未见强化, 肾周间隙无异常, 腹膜后未见明显肿大淋巴结影。诊断为右肾下极占位。心电图、X 线胸片未见异常, 超声示肝胆胰脾未见占位。

例 2. 男, 24 岁。因右侧腰部胀痛伴发热 3 d 入院。体格检查:体温 38.1℃, 脉搏 80 次/min, 血压 16/11 kPa。右上腹触及肿物, 边界不清, 质硬, 无活动, 右上腹压痛, 右肾区叩痛。实验室检查:白细胞计数 $23.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 0.86, 血红蛋白 143 g/L, 红细胞沉降率 70 mm/h。泌尿系彩超提示:右肾区正常肾脏结构消失, 为两相互融合的等回声团块所替代, 大小分别为 14.1 cm × 11.4 cm、10.9 cm × 9.3 cm, 团块结构紊乱, 呈“蜂窝”状改变, CDFI 示其周边及内部见线状彩色血流信号。进一步超声造影示:注造影剂后, 团块周边部于 9 s 左右开始显影, 由外向内快速填充, 11 s 左右团块内部见线状及团块强化, 并见多个大小不等的无造影剂充填区。

基金项目: 南京军区医药卫生科研基金课题(08MA090)

作者简介: 周 凯(1983-), 男, 江西南昌人, 硕士研究生, 从事泌尿外科学专业

作者单位: 210002 江苏南京, 南京大学医学院临床学院(南京军区南京总医院), 1. 泌尿外科, 2. 病理科

印象:右肾区巨大囊性实性占位,肾癌可能。消化系彩超:①腹水;②肝胆胰脾未见异常。CT 平扫:右肾区可见一巨大的囊性肿块影,大小约 19 cm × 13 cm × 12 cm,肿块边缘较清楚,其内密度不均匀,可见散在的软组织密度影(图 1A)。CT 增强:实性部分可见强化,呈逐渐强化改变,囊性部分未见强化,与右侧腰大肌分界不清,周围软组织受压移位,右侧肾上腺受压上抬。印象:右肾区偏良性肿瘤(混合性上皮间质瘤)可能性大(图 1B)。X 线胸片、心电图均未见异常。为明确囊性占位内有无脓液,遂在超声引导下右肾穿刺造瘘术,于右肾下极囊性病变处选取 2 个穿刺点,以空针抽出 5 ml 暗红色液体,送细菌培养和穿刺液常规检查。结果提示为血性液体,未培养出细菌。肿瘤标志物提示:卵巢癌抗原(CA125)45.82 IU/ml,神经元特异性烯醇化酶(NSE)16.63 μg/L,血浆内毒素水平为 1.3 EU/ml,提示重度内毒素血症。ECT 检查:右肾滤过功能减低,肾小球滤过率(GFR)34.1 ml/min;左肾滤过功能代偿,GFR 85.4 ml/min。考虑患者一般情况差,肿瘤血供不丰富,若栓塞右肾动脉主干,栓塞剂易脱落引起肺栓塞,以及造影剂量大易引起对侧肾功能损伤等因素,未行肾动脉栓塞和 DSA 造影检查。术前行 CT 引导下肿瘤穿刺活检,病理诊断为出血及变性

坏死组织伴少许梭形细胞,疑为肿瘤,但未能确诊。

例 3. 男,47 岁。右侧腰部阵发性胀痛 1 个月入院。偶伴头晕、恶心,无畏寒、发热。在外院行 CT 检查示右肾占位。我院彩超检查:右肾中上部见一大约 6.6 cm × 7.6 cm 的略强回声团块,内回声分布不均匀,CDFI 示其内可见彩色血流信号。诊断为右肾实性占位,考虑肾癌。消化系彩超:肝胆胰脾未见占位。血、尿常规,肝功能,血肌酐及尿素氮未见异常,心电图、X 线胸片未见异常。

2 结 果

3 例均经手术顺利切除患肾,肿瘤最大者 20 cm × 15 cm × 9 cm,肾脏结构已破坏,肿瘤包膜尚完整(图 2),最小者 8.5 cm × 8 cm × 4.5 cm,距肾门约 2 cm。术后均经病理证实为肾母细胞瘤,均未见肾门淋巴结转移。镜检:其中 1 例伴高度恶性梭形细胞肿瘤,另有 1 例以胚芽成分为主侵犯至周围脂肪组织(图 3)。

免疫组化标记结果:WT1(+++)1 例(图 4),WT1(+)2 例;CD99(+)3 例(图 5);Ki67 部分(+)3 例;CKpan(+++)2 例,CKpan(+)1 例。1 例加做 P53(+++),TOPO II(++);另 1 例加做 CD117、SMA、S100、CD34、EGFR、bcl-2 均为阴性。

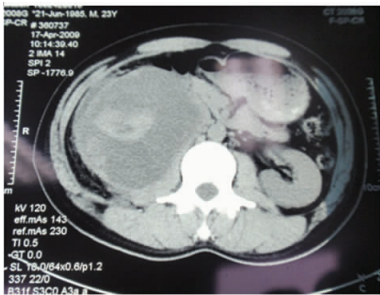


图 1A

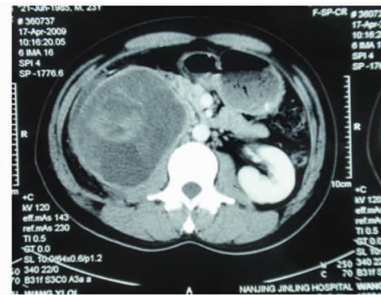


图 1B

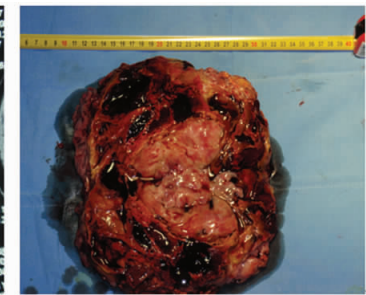


图 2

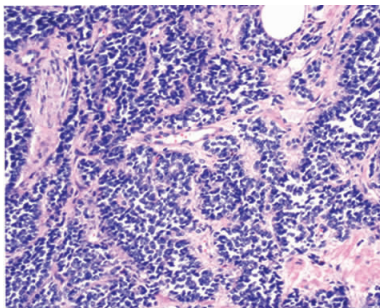


图 3

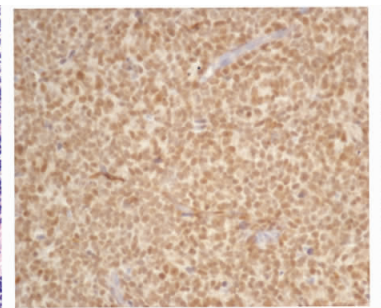


图 4

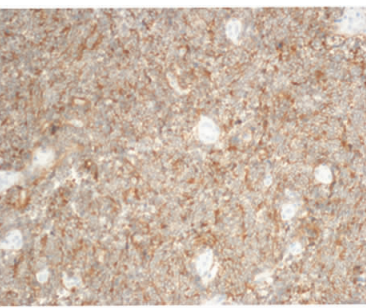


图 5

- 图 1 腹部 CT 平扫 + 增强图像
- 图 2 肿瘤切面界限不清,灰红色,有多个不规则的出血区,质地均匀、软
- 图 3 成人肾母细胞瘤,瘤细胞呈片巢状分布,侵袭性生长。瘤细胞形态单一,胞质稀少,细胞核小、呈多边形,染色质丰富,肿瘤间质为少量胶原纤维(HE × 400)
- 图 4 肿瘤细胞核 WT1 弥漫阳性(EnVision × 200)
- 图 5 瘤细胞胞质 CD99 阳性表达(EnVision × 200)

按美国国家肾母细胞瘤研究组(National Wilms' tumor Study group, NWTs)分期标准^[1]: I 期 1 例, II 期 2 例。3 例术后恢复顺利, I 期予更生霉素和长春新碱化疗, II 期另加阿霉素化疗, 每 6 个月 1 个疗程, 共 3 个疗程, 随访至今仍生存, 无复发。

3 讨论

典型的 Wilms 瘤包括三种成分: 后肾胚芽组织、间质细胞和上皮组织。肾母细胞瘤占儿童肿瘤 6% ~ 7%, 而 90% 发生在 7 岁以下儿童, 平均年龄在 3 岁左右, 成人罕见, 至今报道不足 300 例。在欧洲及美国, AWT 年发病率小于 2/10 万, 男女及左右肾脏发生率没有差别。

肾母细胞瘤的分子生物学形成机制仍不清楚, 研究发现两个家族性 WT 基因: WT1 定位于染色体 17q12-q21, WT2 定位于染色体 19q13^[2]。WT1 基因编码锌指结构的转录因子对于肾脏的发育起关键作用, 同时 WT1 亦被认为是一种抑癌基因, 大约 10% 的小儿肾母细胞瘤中 WT1 基因发生突变。此外, 染色体位点 1q 和 16q 出现杂合性缺失 (LOH) 也使该肿瘤复发的风险增加。研究发现 FZD2、FZD7 和 CTNNB1 等基因上调, 故推测 Wnt/ β -连环素信号通路参与了肾母细胞瘤的发生^[3]。Su 等^[4]研究 4 例 AWT 样本后发现 1 例出现核 β -连环素。

小儿肾母细胞瘤多表现为无症状的上腹部肿块, 晚期才会出现肉眼血尿、腰痛等症状。据统计小儿肾母细胞瘤初始症状中血尿仅占 10% ~ 15%。AWT 多表现为腹痛、血尿、季肋部包块, 其他全身表现有发热、消瘦及贫血等, 偶可见高血压。本组 1 例出现肉眼血尿, 1 例出现腹部包块、腹痛伴发热, 另 1 例仅以腰痛为首发症状。疼痛可因局部浸润、肿瘤出血和坏死、肿瘤压迫周围组织脏器等引起。发热是由于肿瘤释出的蛋白质所致, 提示肿瘤进展较快。本组 1 例出现重度内毒素血症。AWT 多见于年轻人, 30 岁以下的患者占 75%。AWT 诊断标准^[5]: ①肾脏原发肿瘤; ②具有原始母细胞样梭形或圆形细胞成分; ③有未成熟或胚胎样肾小管或小球样结构形成; ④没有肾细胞癌组织; ⑤组织学图像明确; ⑥年龄大于 15 岁。

影像学检查是 AWT 重要的辅助检查手段。CT 和 MRI 是目前发现肿瘤并确定其与周围组织关系及有无转移的重要手段。排泄性泌尿系造影可见肾外形增大, 肾盂肾盏变形、伸长、移位或有破坏。部分病例肾功能减退或完全不显影, 需应用大剂量造影剂造影。82% 的 AWT 有特征性的动脉造影表

现^[5], 即肿瘤少血管性, 供养血管纤细, 并伴纤细弯曲呈波浪状的血管伸入肿瘤内, 形成所谓“藤蔓状”或“细面条状”血管。本组有 1 例彩色多普勒超声造影示: 造影剂后团块内部见线状及团块强化, 并见多个大小不等的无造影剂充填区, 与 AWT 的少血管影像特点基本吻合, 因此超声造影检查可能为术前诊断提供参考, 且具有无创、对肾功能影响小、较经济的特点。

AWT 的确诊只能依靠病理检查, 在 3 种特征性成分中 (后肾胚芽细胞、间质细胞和上皮细胞), 后肾胚芽细胞为 Wilms 瘤的基本成分, 间质组织占肿瘤的绝大部分, 上皮细胞形成发育不全的肾小管。需与之相鉴别的疾病有: ①肾细胞癌: 一些肾癌可能有腺性成分和丰富的肉瘤样或未分化的细胞, 但无论成人还是儿童肾母细胞瘤都不会有肾癌中成熟的腺样结构, 故可将有无原始肾小管形成作为肾母细胞瘤与其他肿瘤的胚胎成分相鉴别的依据。②后肾腺瘤: 肾脏良性肿瘤, 镜下可见肾小球和花蕾样结构, 在稍大一些腔隙内细胞堆积成球形团块, 似新生儿肾小球样结构; 如分化差时细胞密集排列呈同心圆状细胞团, 似花蕾样。小腺泡状结构, 在细胞密集或散在分布的基础上, 部分细胞排列成小腺泡状, 背景稀疏, 水肿状, 间质细胞少。③肾恶性横纹肌样瘤: 婴幼儿多见, 瘤细胞丰富, 嗜酸性, 呈腺肉瘤样排列, 电镜及免疫组化未发现横纹肌分化。④中胚叶肾瘤: 肉眼肿瘤无明显包膜, 与肾实质无明显分界, 镜下仅含有间叶性成分, 而无上皮性成分, 瘤细胞无明显异型性。⑤神经母细胞瘤: 可进行骨髓穿刺、尿香草扁桃酸 (VMA) 和高香草酸 (HVA) 定量、血清乳酸脱氢酶 (LDH)、甲胎蛋白 (AFP) 定量及 NSE 定量等检查与之鉴别。典型的 AWT 中细胞角蛋白 (CK) 均表达阳性, 部分病例 CD99 表达弱阳性, 本组中 2 例 CKpan 强阳性, 1 例 CKpan 弱阳性, CD99 均表达弱阳性, 与之相符。由于肾母细胞瘤多方向、多潜能使免疫组化呈多向性表达, 如上皮膜抗原 (EMA)、波形蛋白 (Vimentin)、NSE 及 S100 等阳性表达均有助诊断。本组 1 例术前曾在 CT 引导下经皮肾穿刺活检, 仍未能明确诊断。经皮肾穿刺活检对小儿肾母细胞瘤诊断率高达 90%, 但在成人由于此病较为罕见且穿刺所取组织较少, 故仍有误诊或漏诊的可能, 应引起注意。

据报道, 未成熟的畸胎瘤和恶性间叶瘤, 两者亦不形成肾小管和肾小球样结构, 也应注意对之加以鉴别。另外对所有肾母细胞瘤的患者均应行肺部及肝脏检查, 因为本病最易转移至肺部, 其次为肝脏。

但本组无一例发生远处转移。虽然从病理上讲 AWT 与小儿肾母细胞瘤在显微镜下并无差别,成人的预后却比小儿差。由于 AWT 发病率低,目前仍参照儿童肾母细胞瘤分型及分期。NWTS 把病理标本与临床结果联系起来,将多种组织特征分为预后较好的和不好的两组^[1]。

由于病例较少,故而 AWT 目前仍无一个被广泛认可的治疗方案。手术切除肿瘤是首选治疗方法,只要病情允许应尽可能切除原发灶甚至转移灶,如肿瘤较大可先行肾动脉栓塞或术前放、化疗后再行肿瘤切除。而对肿瘤可顺利切除的患者一般不主张行术前放、化疗。以 NWTS 为代表的学者则主张根据分期不同选择不同的治疗方案。NWTS 指出,临床分期是肿瘤侵袭性的重要标志,即使是小剂量化疗,亦可破坏肿瘤的组织结构,从而不能进行分期,结果是可能导致误诊或给予不适当的治疗方案^[6]。

AWT 治疗关键是根据术后病理行规范化的辅助治疗,辅助治疗多遵循化疗(二药或三药联用)、肾区及转移灶的放疗、双肺预防性放疗等联合治疗原则。研究认为 I 期 AWT 采用更生霉素和长春新碱化疗 6 个月;Ⅱ期以上患者还要加阿霉素化疗 15 个月;对Ⅲ期 AWT 建议用更生霉素、长春新碱和阿霉素联合化疗 15 个月并对瘤床进行放疗^[7]。Kaur 等^[8]提出对于早期 AWT,顺铂与足叶乙苷联合应用可作为化疗一线方案。王子平等^[9]报道,对于 I 期 AWT 患者术后化疗+肾区及双肺预防性放疗最长无瘤生存达 28 年。我们认为应根据分期采取规范化的治疗方案,尽量减少治疗措施叠加,缩短治疗时间,提高患者的生存质量。鉴于本病Ⅲ、Ⅳ期易发生双肺转移,可行全肺预防性照射。对于复发患者只用放疗结合化疗(放线菌素 D 加长春新碱加阿霉素三药联用)也可取得较好效果^[6]。

综上所述,AWT 是一种非常罕见的恶性肾实体瘤,与儿童的肾母细胞瘤差别较大,发病率低,预后

不佳。成人出现腰背部疼痛、季肋部包块,影像学发现肾肿物,需要考虑 Wilms 瘤的可能。由于超声、CT、MRI 和肾动脉造影等影像学诊断仅能显示肾肿物的存在,所以 AWT 的术前诊断比较困难,但超声声学造影为本病提供了新的诊疗手段,疾病的预后与其临床分期、组织分化和治疗方式有关。由于目前尚不能进行大规模的临床研究,尚不能提供公认的最好的治疗模式,因此有必要进行多学科联合研究作进一步的探索。对疾病早期诊断、早期治疗及术后根据病理分型和分期进行规范化治疗,可明显提高治愈率并改善其预后。

【参考文献】

- [1] 夏同礼. 现代泌尿病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:138-139.
- [2] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. 泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 冯晓莉,何群,陆敏,等译. 北京:人民卫生出版社,2006:45-49.
- [3] Nakamura L, Ritchey M. Current Management of Wilms' tumor[J]. Curr Urol Rep, 2010, 11(1):58-65.
- [4] Su MC, Huang WC, Lien HC. Beta-catenin expression and mutation in adult and pediatric Wilms' tumors[J]. Apmis, 2008, 116(9):771-778.
- [5] 田艳,赵玉亮. 成人肾母细胞瘤诊断治疗现状[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(3):275-277.
- [6] 蒋也平,孙宁,沈颖,等. 肾母细胞瘤的化疗和放疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(3):234-236.
- [7] Arrigo S, Beckwith JB, Sharple S, et al. Better survival after combined modality care for adults with Wilms'tumour; a report from the National Wilms'tumour study[J]. Cancer, 1990, 66(5):827-830.
- [8] Kaur N, Gupta A, Shrivastava UK, et al. Adult Wilms' tumor: management considerations[J]. Int Urol Nephrol, 2005, 37(1):17-20.
- [9] 王子平,孙燕,林琳. 11 例成人肾母细胞瘤临床治疗分析[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(9):619-621.

(收稿日期:2011-03-03;修回日期:2011-04-29)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)