

· 综 述 ·

嗜铬细胞瘤诊治现状和进展

王 钧 综述, 肖明朝 审核

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

关键词:嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;肾上腺;儿茶酚胺类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.27.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)27-2791-03

1886 年有研究从胚胎神经管畸形的嗜铬细胞中分离出了分泌儿茶酚胺的罕见肿瘤细胞——嗜铬细胞瘤^[1]。2004 年世界卫生组织将来源于肾上腺髓质分泌儿茶酚胺的肿瘤定义为嗜铬细胞瘤 (phaeochromocytomas, PHEO), 将来源于肾上腺外 (通常位于胸腔、腹腔和盆腔^[2]) 交感神经节分泌儿茶酚胺的肿瘤定义为副神经节瘤 (paragangliomas, PGL)。现将 PHEO 诊治现状和进展作一综述。

1 定性诊断

根据病史及临床表现考虑 PHEO 或其他疾病需要与 PHEO 鉴别时, 首先需要进行生化检查定性^[3]。主要生化指标包括: 尿中的儿茶酚胺 (catecholamine, CA)、尿中的香草基杏仁酸 (vanillylmandelic acid, VMA)^[4], 血中的儿茶酚胺, 血和尿中甲氧基肾上腺素 (Metanephrines, MN) [甲变肾上腺素 (normetanephrine, NM)、间甲肾上腺素 (metanephrines, M)], 3-甲氧酪胺 (肾上腺素-N、去甲肾上腺素-NE 和多巴胺-DA), 血中的嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CGA)^[4]。而 VMA 的漏检率达 35% 以上^[5-6]; 尿中 M 是以结合形式检查的, 肾功能障碍可能引起假阳性^[4], 所以很少使用。成人的儿茶酚胺水平较儿童高, 随着年龄的增加儿茶酚胺的排泄产物与尿肌酐浓度比值降低^[7]; 药物、饮食、体位、运动等都有可能将假阳性或假阴性; 对于功能性的 PHEO 而言激素的成分、分泌量、间歇性分泌的时间间隔长短、分泌的模式等都有不同。这就客观地决定了任何检测方法均不可能达到 100% 准确^[4]。根据 2005 年举行的第 1 次嗜铬细胞瘤国际研讨会的意见, 公认将血或尿中分次 M/NM、或两者联合进行检查作为 PHEO 的初始检查的通用方法, 只有结果高于参考区间上限 4 倍时准确诊断 PHEO 性才接近 100%^[8], 否则就应该联合尿分次 MN 和血浆/血清的 CGA 检查, 因为同一患者分次血浆中 MN 和 CGA 都为阳性时比只有 MN 为阳性时患有嗜铬细胞来源的肿瘤的可能性高出 50 倍; 联合使用 CGA 和尿分次 MN 检查可以使需要进一步检查的患者数降低 10 倍左右, 并可以完全检出真正的阳性病例^[9]。只分泌 DA 的 PHEO 患者 (如头颈部的 PGL) 血中 M/NM 是正常的^[10], 只能通过检测 3-甲氧酪胺才能诊断^[4]。有研究提出 M 的定量检查将是儿童患者最好的检查方式, 须强调要在仰卧位采集血标本^[3]。总之, 对于哪一方法是最有价值、最可靠的诊断方法仍有分歧^[4], 在临床实践中医师应该根据患者的具体情况选择合适的指标进行检查。

2 定位诊断

在定性检查明确后就该进行影像学的定位检查^[8,11]。在早期应用静脉肾盂造影、血管造影及腹部超声检查等进行定位, 后来计算机断层摄影 (computer tomography, CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imagine, MRI)、放射核素扫描技术

〔如同碘苯甲胍 (metaiodobenzylguanidine, MIBG)、正电子发射断层扫描术 (positron emission tomography, PET) 等〕^[5,12] 相继应用于 PHEO 病变的定位。前两种方法已很少应用, 目前常用的包括解剖影像学检查 (B 超、CT、MRI) 和功能影像学检查 (MIBG、PET)^[13]。各种方法均有其优劣势, 超声检出率为 89%, 而 CT 和 MRI 的检出率是 96%^[14], 对于儿童和妊娠期患者应用 MRI 以其准确 (如显示肿瘤与血管的关系^[12])、非侵袭性、可避免因使用对比剂而引起高血压危象的风险而优于 CT 检查^[3,8-10]。虽然 MRI 有较高的诊断率, 但在区分 PHEO 和其他病变 (如转移性肿瘤) 上和界定 PHEO 病变的范围 (单发、多发、肾上腺内还是肾上腺外) 存在不足^[3,7-8,13], 所以就需功能性影像学检查。核医学扫描对于定性检查不能确定的肿瘤也能提供精确的定位^[13]。对多种功能性影像学检查对比研究表明, 18F-氟多潘洛效果最好^[12-13,15], 且没有 MIBG 或其他的放射性核素蓄积^[13]。总之, 影像学检查只是对 PHEO 的临床和激素评价的补充和协助, 而不能用于确诊^[13,16]。在大多数病例的定位诊断过程中联合使用 MRI 和 MIBG 已经足够^[8]。

3 基因检查

有研究报道, 散发病例中有相关综合征 RET、SDHD、VHL、SDHB 基因突变患者约为 24% 的。世界各地相关报道表明, 成人 PHEO 中有 12%~27.4% 存在已知相关基因的突变^[17], 大约 40% 的儿童嗜铬细胞瘤患者都有遗传基础^[3]。这说明了基因检查在这类患者中应用的必要性。目前发现的与 PHEO 发病有关的基因有 4 类 6 种: RET、VHL、NF1 及 SDH (SDHB、SDHC、SDHD)^[2]。而 RET 与多发性内分泌肿瘤 (multiple endocrine neoplasms, MEN) 有关; VHL 与 VHL 病有关; NF1 与多发性神经纤维瘤 1 型有关。这就决定了家族遗传性 PHEO 有单独的常染色体显性遗传或混杂相关综合征一起遗传的特点^[7], 相关基因突变的位点、方式都不是单一的 1 种, 如 SDHB 基因就有 20 种不同的突变^[18]。2006 年第 1 次国际嗜铬细胞瘤研讨会的综合指南提出, 有以下任何表现的患者应该考虑遗传学检查^[19]: 有可疑的家族史; 年龄小于 35 岁; 有多发、双侧肾上腺、肾上腺外和恶变的 PHEO 患者^[1]。如果从 10 岁进行筛查, 疾病的诊断率在 SDHB 突变患者中可达 96%, 而在 SDHD 突变的患者中可达 100%。所以对于 PHEO 儿童患者都应该进行基因分析检查, 即使先辈中没有相关综合征的患者中仍然有 11%~24% 的发生 6 种相关基因突变^[6]。

4 治疗

PHEO 治疗以外科手术为主, 也最有效^[3,20]。在麻醉诱导、插管、皮肤切开、建气腹和处理肿瘤中都可能引起 CA 的失控性释放^[21], 从而引起 1 个或多个心血管系统并发症^[21], 甚至危及生命。自 1950 年开始采用药物预处理, 术中死亡率由

45%下降到2%以下^[1]。有研究表明,术前使用了 α -受体阻滞剂的患者中术中并发症发生率为3%而未使用的患者为69%^[22],故术前的预处理非常重要。开放性手术和腹腔镜手术后可能出现低血压、低血糖、复发和转移等,所以术后处理和随访是必要的,特别是儿童患者需要长期或终身随访。

4.1 术前准备 对 PHEO 患者进行术前准备的目的是使血压、心率和器官的功能趋于正常。扩容、预防手术操作时儿茶酚胺爆发性释放和它所致的心血管系统的损害^[5,22]。原理是扩血管和扩容,方法包括药物及饮食摄入疗法^[5]。目前常用的药物包括:选择性/非选择性的 α/β -受体阻滞剂、钙通道抑制剂、抑制儿茶酚胺合成的药物^[21]、血管紧张素受体阻滞剂^[8]。术前使用非选择性 α -受体阻滞剂酚苄明(phenoxybenzamine, POB)以对术中儿茶酚胺的突然释放^[10]。但需使用2~3周后才开始有血容量增加,术中仍然可出现高血压危象,容易引起直立性低血压和反应性心动过速而须使用 β -受体阻滞剂,对中枢有镇静等不良反应,半衰期长、与肾上腺素不可逆的共价键结合而在术后容易出现长时间的难治性低血压,至少8d以上。而选择性 α_1 -受体阻滞剂(如多沙唑嗪)与POB相比有不会引起心动过速,没必要使用 β -受体阻滞剂,除非肿瘤本身产生肾上腺素,术后不会引起长时间的难治性低血压,对中枢神经系统不良反应小^[23]。术前的舒张压较低且术中处理肿瘤时的心率也较低、术后恢复稳定,反映在血压相对较高^[21]。两相比较后者更具有优势。当 α -受体阻滞剂出现心动过速、直立性低血压、胃肠道功能紊乱、鼻黏膜水肿等不良反应时可以采用钙通道阻滞剂弥补前者的不足^[24],对血压正常或阵发性高血压 PHEO 患者不会引起低血压^[22]及与儿茶酚胺有关的冠状动脉痉挛,所以可以用于有冠状动脉痉挛和心肌炎的 PHEO 患者^[1]。酪氨酸是为了术中降低作用于血管的药物及液体在体内的代谢和减少出血量^[11],但只有在其他药物无效时方可谨慎使用^[3],其不良反应多,如:镇静作用(嗜睡)、抑郁、焦虑、溢乳、还有少见的锥体外束征、腹泻和结晶尿等,当儿童患者服用甲基酪氨酸出现抑郁和焦虑症状时须引起重视^[22]。 β -受体阻滞剂不能够预防心律失常,只有在出现心动过速才有使用 β -受体阻滞剂的指征^[21],前提是已有足量的 α -受体阻滞剂的使用^[22]。单独使用 α -受体阻滞剂作术前准备只能使患者的血容量恢复60%^[22],所以需要摄入高盐(>10 g Na)、流质为主的食物或术前夜继续给予输注生理盐水(通常是1~2 L)扩容以免术后低血压的发生^[11,22]。应避免摄入以下药物和食物:胰高血糖素、类固醇、组胺、血管紧张素 II、后叶加压素、拟交感胺(如奶酪、香蕉、葡萄酒、酱油、任何发酵食品、香烟、不新鲜的肉和鱼)、减肥药、利奈唑啉、多巴胺受体拮抗剂(如甲氧氯普胺、氯丙嗪、丙氯拉嗪)等,因为它们都有促进儿茶酚胺释放的作用^[22]。术前准备的时间以前认为须2~3周,但有研究表明,4~7 d足够^[21]。准备的目的是:成人 PHEO 患者血压为130/80 mm Hg左右、站立位收缩压在100 mm Hg左右(不能低于80/45 mm Hg);心率控制在坐位60~70次/分,站立70~80次/分^[3]。儿童患者可以根据年龄、体质量及具体病情参照相关指标。另外术前对血钾、血糖、心电图^[22]等可能在术中出现异常情况的处理很重要;术后低血糖在儿童患者发生率特别高^[3]。总之,如何进行术前准备没有统一意见和标准^[8],需要根据具体情况行个体化处理。

4.2 手术治疗 治疗嗜铬细胞瘤的手术方式有开放性手术

(open surgery, OA)和腹腔镜手术(laparoscopy, LA)。目前 LA 被认为是治疗 PHEO 的金标准^[24],具有以下优势:平均失血量少、手术时间短、切除瘤体更大、平均住院时间短、进食时间早、下床活动时间早^[11]、术中出现高血压的情况少、SIRS 的发生率低、局部创伤和全身系统影响小^[25]、疼痛和使用止痛药较少^[26]等。以前对内镜切除 PHEO 的直径限制有大约6 cm 的肿瘤;但最近有研究报道,内镜切除 PHEO 直径达11 cm^[10]。以前多数报道是对肾上腺内的 PHEO 进行 LA 治疗,但也有对儿童 PGL 应用 LA 治疗的报道^[9]。LA 的手术进路国外多采用经腹,国内多采用经腹膜后进路,后者优越性包括有更大的操作空间、更清晰的解剖学结构、对肾上腺中央静脉的控制更早^[27]。传统气腹压控制在15 mm Hg左右,而以8~10 mm Hg的气腹压对儿茶酚胺的释放和血流动力学的波动的影响相对较小^[28]。由于肾上腺髓质与皮质布局一致,为了避免肿瘤的残留,大范围的切除对复发率高的患者是很必要的^[14]。长期随访残留肾上腺的复发率为10%~20%^[1],需要权衡利弊以选择全切还是部分切除。总之,不管手术方式如何,早期定性、定位及充分的术前准备等对手术成功非常重要,术者的经验和技术的保障^[11]。

4.3 术后处理 功能性 PHEO 患者的 CA 的合成和分泌的速度即使是没有被提高也是正常肾上腺髓质的27倍以上^[10];在术中处理肿瘤时可能有大量的 CA 释放,可超过血液浓度正常水平的1000倍^[1],PHEO 患者术后体内的儿茶酚胺水平会骤减,术后短期内可能出现低血压和低血糖^[21]。从而术后需要长时间的监护及对症处理^[11]。目前还无法准确的确诊 PHEO 的良、恶性,预测 PHEO 术后是否复发和转移^[29]。即使在1期手术后达到显微镜下边界阴性的患者中也有16%~17%复发^[1,20]。而复发和转移的时间有1~20年的报道不等^[25,30]。有研究表明,患者较年轻、肿瘤体积较大、家族遗传病患者、肾上腺外和双侧损害和右侧发病的 PHEO 患者复发率较高。儿童患者的真性复发率^[14]和恶变率^[5,20]都较成人患者高,对于儿童 PHEO 患者应该进行每年1次的儿茶酚胺检测维持终身^[14]。

5 展望

不断更新的生化检查、基因检查、不断发展的影像学检查、术前恰当的 α -受体阻滞剂的使用、腹腔镜下保留皮质肾上腺部分切除术等,已经对 PHEO 的诊断和治疗有了很多的改变。特殊基因型与临床表型的相互关系的发现已使 PHEO 患者个体化的处理、治疗和随访成为可能。基因组的微阵列分析已鉴定了一个能预测 PHEO 分类的、包含100个基因的基因组。根据对遗传学进行的遗传组分和分子水平缺陷的联合检查,有望成为研究其他肿瘤的新模式和方法。不断地改进检查方法,特别是对儿童 PHEO 患者、有家族遗传病史等高危人群的筛查,必将促进将来对这类疾病的治疗和认识水平的提高。

参考文献:

- [1] Adler JT, Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions[J]. *Oncologist*, 2008, 13(7): 779-793.
- [2] Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2006, 65(6): 699-705.

- [3] Havekes B, Romijin JA, Eisenhofer G, et al. Update on pediatric pheochromocytoma[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24(5):943-950.
- [4] d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, et al. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(5):569-575.
- [5] Bissada NK, Safwat AS, Seyam RM, et al. Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(3):540-543.
- [6] Safwat AS, Bissada NK, Seyam RM, et al. The clinical spectrum of pheochromocytoma: analysis of 115 patients[J]. *BJU Int*, 2008, 101(12):1561-1564.
- [7] Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4-to 20-year-old population[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1073:30-37.
- [8] Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, October 2005 [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(2):92-102.
- [9] Kravarusic D, Pinto-Rojas A, Al-Assiri A, et al. Laparoscopic resection of extra-adrenal pheochromocytoma-case report and review of the literature in pediatric patients [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(10):1780-1784.
- [10] Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(4):935-956.
- [11] Ludwig AD, Feig DI, Brandt ML, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children[J]. *Am J Surg*, 2007, 194(6):792-796.
- [12] Ilias I, Pacak K. Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome[J]. *Endocr Regul*, 2009, 43(2):89-93.
- [13] Ilias I, Sahdev A, Reznik RH, et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(3):587-599.
- [14] Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Kazaryan AM, et al. Pheochromocytoma surgery: epidemiologic peculiarities in children[J]. *World J Surg*, 2004, 28(6):592-596.
- [15] Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 6-18F-fluorodopamine PET with 123I-metaiodobenzylguanidine and 111In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(10):1613-1619.
- [16] Lev I, Kelekar G, Waxman A, et al. Clinical use and utility of metaiodobenzylguanidine scintigraphy in pheochromocytoma diagnosis[J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(3):398-407.
- [17] Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C, et al. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic pheochromocytoma at presentation? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2):227-231.
- [18] Timmers HJ, Kozupa A, Eisenhofer G, et al. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3):779-786.
- [19] Bayley JP, van Minderhout I, Weiss MM, et al. Mutation analysis of SDHB and SDHC: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma[J]. *BMC Med Genet*, 2006, 7:1.
- [20] Pham TH, Moir C, Thompson GB, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3):1109-1117.
- [21] van der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma[J]. *Neth J Med*, 2006, 64(8):290-295.
- [22] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11):4069-4079.
- [23] Deutsch E, Tobias JD. Vasopressin to treat hypotension after pheochromocytoma resection in an eleven-year-old boy[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006, 20(3):394-396.
- [24] Erlic Z, Neumann HP. Familial pheochromocytoma[J]. *Hormones(Athens)*, 2009, 8(1):29-38.
- [25] Lang B, Fu B, OuYang JZ, et al. Retrospective comparison of retroperitoneoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma[J]. *J Urol*, 2008, 179(1):57-60.
- [26] Rescorla FJ. Malignant adrenal tumors[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2006, 15(1):48-56.
- [27] Lang B, Fu B, OuYang JZ, et al. Retrospective comparison of retroperitoneoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma[J]. *J Urol*, 2008, 179(1):57-60.
- [28] Sood J, Jayaraman L, Kumra VP, et al. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: is a lower intraabdominal pressure helpful? [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(2):637-641.
- [29] Thounon E, Elkahoul AG, Guillemot J, et al. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12):4865-4872.
- [30] Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10):3822-3828.