

• 综述 •

嗜铬细胞瘤的诊断及治疗进展

赵磊 梁朝朝

doi:10.3870/j.issn.1674-4624.2019.03.016

【摘要】 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤是分别起源于肾上腺及肾上腺外嗜铬细胞的神经内分泌肿瘤。嗜铬细胞瘤最有效的治疗方式是手术,术中血流动力学的不稳定给手术带来巨大的风险。本文对嗜铬细胞瘤的术前诊断、术前准备、术中麻醉和手术治疗、术后处理等方面的进展分别予以介绍,以进一步优化嗜铬细胞瘤的临床诊断及治疗,提高疗效,降低嗜铬细胞瘤的手术风险。

【关键词】 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 诊断; 治疗

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO)是起源于肾上腺髓质嗜铬细胞的神经内分泌肿瘤,储存和分泌儿茶酚胺,包括肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴胺。肾上腺外来源的 PHEO 称为副神经节瘤(paraganglioma, PGL)。PHEO 典型的临床表现有高血压、头痛、出汗和心悸等,严重者可导致高血压危象、心力衰竭、心肌病和心肌梗死等,危及生命。随着麻醉学和临床医学技术的发展与进步,PHEO 手术死亡率从开始的高达 50%,现逐步下降至 3% 以下^[1]。尽管 PHEO 的诊疗取得了巨大的进步,但 PHEO/PGL 的手术对于麻醉和外科医生来说仍然是一个不可轻视的高风险手术,是一个挑战。较好的术前准备、术中处理、术后监测及治疗对于取得 PHEO/PGL 手术治疗的成功至关重要。本文对 PHEO/PGL 的诊断和治疗进展做一综述。

一、术前诊断

1. 定性诊断:过去 PHEO 的实验室检查主要依赖患者血或尿儿茶酚胺浓度测定,目前我国许多医疗单位仍采用这种方式。但研究发现 PHEO 释放儿茶酚胺具有波动性,在分泌低水平时检查,可导致假阴性率较高,血儿茶酚胺检测诊断 PHEO 的敏感性及特异性分别为 84% 和 81%,尿儿茶酚胺测定分别为 86% 和 88%^[2]。尽管儿茶酚胺释放是波动性的,但儿茶酚胺在肿瘤内部的代谢是持续不断的,儿茶酚胺代谢产物甲氧基肾上腺素类物质持续释放入血,目前研究发现测定血甲氧基肾上腺素类物质浓度诊断 PHEO/PGL 有较高的敏感性和特异性,分别为 99% 和 89%;24 h 尿甲氧基肾上腺素测定较血中水平测定诊断 PHEO 的敏感性及特异性稍低,分别为 97% 和 69%^[2]。因此,对于 PHEO/PGL 的诊断,目前主张检查血或 24 h 尿甲氧基肾上腺素及甲氧基去甲肾上腺素浓度。分泌多巴胺的肿瘤临床上较少见,但多巴胺及其代谢产物 3-甲氧酪胺的异常升高常提示 PHEO 的生物学行为可能是恶性,转移性 PHEO 患者血 3-甲氧酪胺水平可升高,对其进行检测有一定意义^[3]。

2. 定位诊断:CT 和 MRI 是临床上诊断 PHEO/PGL 常用的影像学定位手段。CT 增强扫描 PHEO 呈明显强化,肿

瘤内可有坏死囊性变、钙化及出血等。在 MRI 上表现为 T₂ 期高信号,呈“灯泡征”表现^[4]。MRI 较 CT 在诊断颅底及颈部 PGL 方面更有优势。

¹²³I-间碘苄胍(¹²³I-metaiodobenzylguanidine, ¹²³I-MIBG)功能显像诊断 PHEO 和 PGL 的敏感性、特异性分别为 85%~88%、70%~100% 和 56%~75%、84%~100%^[5]。¹³¹I 的半衰期大约 8 d,并可以被甲状腺吸收,因其具有放射性,可对甲状腺功能造成损害,而¹²³I 的半衰期仅 13 h,对人体损伤小,因此,¹²³I-MIBG 功能显像应用较多。对于无法行手术治疗的转移性 PHEO/PGL,¹²³I-MIBG 显像阳性可应用¹³¹I-MIBG 进行内放射治疗。对于体积较大的原发性肿瘤、多部位病灶、复发性肿瘤等转移或恶性风险较大的患者可进行¹²³I-MIBG 功能显像。

¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)PET 常用于转移性 PHEO/PGL 的诊断,敏感性优于¹²³I-MIBG 功能显像^[6]。

以¹⁸F-二羟苯丙氨酸(6-[¹⁸F]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine, ¹⁸F-FDOPA)作为示踪剂的 PET 即¹⁸F-FDOPA PET,其敏感性较¹²³I-MIBG 高,特异性较¹⁸F-FDG 高,主要用于诊断腹膜后非转移性 PGLs^[7]。

3. 基因诊断:对于发病年龄较小、多部位、复发性肿瘤、双侧 PHEO、PGL 及有家族史的 PHEO/PGL 患者进行基因检测,常可发现 PHEO/PGL 易感基因突变,研究发现有 1/3 的患者存在基因突变^[8]。PHEO/PGL 易感基因分为两大类,第一类是缺氧途径,第二类是激酶信号途径。第一类有三羧酸循环酶相关基因如琥珀酸脱氢酶家族基因(SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)、延胡索酸水解酶、苹果酸脱氢酶和异柠檬酸脱氢酶;还有 von Hippel-Lindau(VHL)肿瘤抑制基因、低氧诱导因子 2 α 、egl-9 家族缺氧诱导因子 2 和缺氧诱导因子 1。常见的是 VHL 综合征,临床表现有 PHEO、肾癌、小脑或视网膜血管母细胞瘤、胰腺囊肿等^[9]。第二类包括 RET 原癌基因、神经纤维瘤蛋白、跨膜蛋白 127、MYC 相关因子 X、驱动蛋白家族成员 1B、HRas 原癌基因和 ATRX 染色质重构蛋白。较常见的临床综合征有多发性内分泌腺瘤综合征(multiple endocrine neoplasia, MEN)和神经纤维瘤病(neurofibromatosis, NF)。MEN2 型系 RET 基

因突变所致,表现为 PHEO 和甲状腺髓样癌等。NF 分为 NFⅠ型(NFⅠ)和Ⅱ型(NFⅡ),主要特征为皮肤牛奶咖啡斑和周围神经多发性神经纤维瘤等^[9]。

二、治疗

1.术前准备:①术前超声心动图检查:PHEO/PGL 分泌的儿茶酚胺对心肌可产生毒性作用,长期刺激会导致儿茶酚胺心肌病。Agarwal 等^[10]的前瞻性研究发现,20% 的 PHEO 患者左心室射血分数<45%,平均射血分数为 54.2%。因此术前行超声心动图检查有利于评估患者心功能状态,优化患者术前准备。②术前 24 h 动态血压测定:PHEO 患者中有 30% 无明显临床症状,血压正常或有体位性低血压^[11]。这部分患者行 24 h 动态血压监测可以发现无症状的高血压,评估患者血压情况及手术心血管风险^[12]。③术前药物准备:目前尚无前瞻性随机对照研究支持哪种术前降血压方案较好,常用的药物有 α 受体阻滞剂、β 受体阻滞剂和钙离子拮抗剂。α 受体阻滞剂有非选择性 α 受体阻滞剂酚苄明和选择性 α₁ 受体阻滞剂如多沙唑嗪、哌唑嗪和特拉唑嗪。酚苄明对术前及术中血压控制较好,但术后易出现低血压;选择性 α₁ 受体阻滞剂术前不良反应较少,但术中血压控制稍弱,术中仍需要辅助其他降血压措施^[13]。若 α 受体阻滞剂控制血压不理想,或患者无法耐受 α 受体阻滞剂的不良反应,可以加用或单独使用钙离子拮抗剂,常用的药物有硝苯地平、氨氯地平及尼卡地平等。有研究^[13]认为钙离子拮抗剂有心脏保护及肾保护作用,不会导致体位性低血压和反射性心动过速。当有心动过速时,需加用 β 受体阻滞剂,在没有应用 α 受体阻滞剂控制血压之前,不能单独使用 β 受体阻滞剂,否则会导致高血压危象,甚至心脏停搏,另外,β 受体阻滞剂慎用于充血性心力衰竭或心肌病^[14]。④术前血压控制目标^[15]:在美国,酚苄明较常用于 PHEO/PGL 患者的术前准备,术前应用 7~14 d 至血压达到正常水平,对于有儿茶酚胺心肌病、心肌梗死及脉管炎的患者,术前准备需更长时间。治疗的同时,宜高盐饮食及大量补充水分,减少体位性低血压及术后低血压发生率。血压一般控制在坐位时 130/80 mmHg 以下,站立位收缩压在 90 mmHg 以上,心率控制在坐位时 60~70 次/min,站立位 70~80 次/min。

2.术中处理:①术中麻醉:术中可以应用硝酸甘油、硝普钠、尼卡地平和酚妥拉明等。尼卡地平 1~5 min 起效,药效持续 3~6 h,应避免用量较大导致术后低血压。氯维地平是第三代二氢吡啶衍生物,一种超短效静脉用钙通道阻断剂,起效快,作用消除快,半衰期约 1 min,可以更加精确地进行术中血压的控制^[16]。近年来发现硫酸镁可用于 PHEO 手术中血压的控制,增加血流动力学稳定性。硫酸镁可以抑制儿茶酚胺的释放,竞争性抑制儿茶酚胺受体,抑制钙离子受体,因此可以舒张血管和降低血压,并具有抗心率失常作用^[17]。术中低血压的处理首选补足血容量,必要时输血。若在容量充足的情况下仍发生低血压,需要使用血管活性药物,如去甲肾上腺素、去氧肾上腺素、多巴胺或血管加压素等。其中血管加压素可用于去甲肾上腺素治疗无效的顽固性低血压,它作用于 V₁ 受体,不受肾上腺素能受体下调的影响^[14]。②

手术治疗:对于 PHEO 手术方式的选择,肿瘤<6 cm 首选腹腔镜或后腹腔镜手术。>6 cm 者,肿瘤无明显浸润性表现的可以选择腹腔镜手术,也可以开放手术。对于肿瘤直径较大,如 8 cm 以上的 PHEO,采用开放或是微创手术尚存在争议。一般认为术者腹腔镜经验较丰富,肿瘤与周围脏器及大血管无明显粘连,无局部浸润表现,可以选择腹腔镜手术或机器人手术,但应避免肿瘤在分离过程中破裂,减少局部复发风险^[18]。机器人与普通腹腔镜比较,虽手术时间较腹腔镜稍长,但术中出血较少,术后患者恢复较快,住院时间较短,特别是对于较大的 PHEO,机器人较有优势,手术时间方面机器人主要受学习曲线的影响^[19]。PHEO 术中是否预先控制肾上腺中央静脉存有争议。Paganini 等^[20]研究发现,早期控制血管有利于术中血流动力学的稳定,经腹腔途径更有利于早期控制肾上腺中央静脉。国内学者研究^[21]发现,经后腹腔途径行 PHEO 切除不预先控制肾上腺中央静脉是安全有效的,并不会导致明显的血流动力学波动。

3.术后处理:①术后低血糖:PHEO 的切除导致血儿茶酚胺急剧下降,出现高胰岛素血症和低血糖,若未及时发现,可导致严重不良后果。发生率约 4%,常发生在术后早期,表现为嗜睡、昏睡、乏力、出汗及苍白等。因此,术中及术后 48 h 内需要密切关注血糖变化,及时补充葡萄糖^[22]。②术后血流动力学不稳定:部分 PHEO/PGL 患者肿瘤切除后发生持续性低血压,补充血容量后仍需要应用血管活性药物如去甲肾上腺素或血管加压素等,需要进入重症监护室进行治疗。部分患者术后仍表现持续的高血压,可能原因有肿瘤残留、高循环容量和肾功能不全等,必要时应用降血压药物或利尿剂^[23]。

三、术后随访

PHEO 术后 2~6 周需要复查血甲氧基肾上腺素类水平,评估肿瘤是否有残留,对升高的患者,术后 3 个月进行相关影像学检查^[12]。对大部分患者,一般建议术后随访时间为 10 年,但是高危患者(发病年龄较小、多病灶、有家族史及肿瘤较大)需要终身随访。对 PGL、家族性及转移性 PHEO 等需要经常进行随访^[24]。

综上所述,随着术前药物准备的完善,麻醉技术的进步,微创技术的发展,手术技术的提高及术后严密的监护,PHEO/PGL 的手术治疗愈来愈安全,疗效明显改善,并发症发生率显著降低。

参 考 文 献

- [1] Pisarska M, Pedziwiatr M, Budzyński A. Perioperative hemodynamic instability in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma[J]. Gland Surg, 2016, 5(5):506-511.
- [2] Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16(7):442.
- [3] Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma met-hoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk fac-

- tors of tumour size , location and SDHB mutation status[J]. Eur J Cancer ,2012 ,48(11) :1739-1749 .
- [4] Jacques AE , Sahdev A , Sandrasagara M , et al . Adrenal pheochromocytoma :correlation of MRI appearances with histology and function[J]. Eur Radiol ,2008 ,18(12) :2885-2892 .
- [5] Milardovic R , Corssmit EP , Stokkel M . Value of 123I-MIBG scintigraphy in paraganglioma[J]. Neuroendocrinology ,2010 ,91(1) :94-100 .
- [6] Fikri AS , Kroiss A , Ahmad AZ , et al . Localization and prediction of malignant potential in recurrent pheochromocytoma/paraganglioma(PCC/PGL)using 18F-FDG PET /CT[J]. Acta Radiol ,2014 ,55(5) :631-640 .
- [7] Taïeb D , Timmers HJ , Hindié E , et al . EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging ,2012 ,39(12) :1977-1995 .
- [8] Buffet A , Venisse A , Nau V , et al . A decade(2001-2010)of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Horm Metab Res ,2012 ,44(5) :359-366 .
- [9] Mercado-Asis LB , Wolf KI , Jochmanova I , et al . Pheochromocytoma :a genetic and diagnostic update[J]. Endocr Pract ,2018 ,24(1) :78-90 .
- [10] Agarwal G , Sadacharan D , Kapoor A , et al . Cardiovascular dysfunction and catecholamine cardiomyopathy in pheochromocytoma patients and their reversal following surgical cure : Result of a prospective case-control study[J]. Surgery ,2011 ,150(6) :1202-1211 .
- [11] Yu R , Nissen NN , Chopra P , et al . Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in an academic hospital from 1997 to 2007[J]. Am J Med ,2009 ,122(1) :85-95 .
- [12] Clement DL , DeBuyzere ML , De Bacquer DA , et al . Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension[J]. N Engl J Med ,2003 ,348(24) :2407-2415 .
- [13] Naranjo J , Dodd S , Martin YN . Perioperative Management of Pheochromocytoma [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth ,2017 ,31(4) :1427-1439 .
- [14] Azadeh N , Ramakrishna H , Bhatia NL , et al . Therapeutic goals in patients with pheochromocytoma :a guide to perioperative management[J]. Ir J Med Sci ,2016 ,185(1) :43-49 .
- [15] Pacak K . Preoperative management of the pheochromocytoma patient[J]. J Clin Endocrinol Metab ,2007 ,92(11) :4069-4079 .
- [16] Lord MS , Augoustides JG . Perioperative management of pheochromocytoma :Focus on magnesium , clevipidine , and vasopressin[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth ,2012 ,26(3) :526-531 .
- [17] Houston M . The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease [J]. J Clin Hypertension (Greenwich) ,2011 ,13(11) :843-847 .
- [18] Sessa L , Nomine-Criqui C , Germain A , et al . Robotic transperitoneal left adrenalectomy for a 10cm pheochromocytoma[J]. J Visc Surg ,2016 ,153(4) :307-308 .
- [19] Agrusa A , Romano G , Navarra G , et al . Innovation in endocrine surgery :robotic versus laparoscopic adrenalectomy . Meta-analysis and systematic literature review [J]. Oncotarget ,2017 ,8(60) :102392-102400 .
- [20] Paganini AM , Balla A , Guerrieri M , et al . Laparoscopic transperitoneal anterior adrenalectomy in pheochromocytoma :experience in 62 patients[J]. Surg Endosc ,2014 ,28(9) :2683-2689 .
- [21] Zhang X , Lang B , Ouyang JZ , et al . Retroperitoneoscopic adrenalectomy without previous control of adrenal vein is feasible and safe for pheochromocytoma [J]. Urology ,2007 ,69(5) :849-853 .
- [22] Chen Y , Hodin RA , Pandolfi C , et al . Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma[J]. Surgery ,2014 ,156(6) :1404-1408 .
- [23] Bruynzeel H , Feelders RA , Groenland TH , et al . Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma[J]. J Clin Endocrinol Metab ,2010 ,95(2) :678-685 .
- [24] Lenders JW , Eisenhofer G , Mannelli M , et al . Pheochromocytoma[J]. Lancet ,2005 ,366(9486) :665-675 .

(收稿日期 :2018-07-06)

(本文编辑 :徐汉玲)