

文章编号: 1001-6325(2021)07-1066-05

短篇综述

囊性嗜铬细胞瘤的诊断和治疗进展

杨庭楷, 文进*, 纪志刚*, 董德鑫, 叶子兴

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院泌尿外科, 北京 100730)

摘要: 囊性嗜铬细胞瘤是非常罕见的神经内分泌肿瘤, 大多无明显临床症状, 术前经常不能被准确诊断。当影像学检查发现肾上腺区囊性占位时均应筛查囊性嗜铬细胞瘤的可能。目前最有效的治疗方式是手术切除, 腹腔镜肾上腺切除术已成为首选术式, 充分的术前准备和严密的术后监护是确保患者围手术期安全的重要前提。

关键词: 囊性嗜铬细胞瘤; 诊断; 外科手术

中图分类号: R736.6 文献标志码: A

Progress in diagnosis and treatment of cystic pheochromocytoma

YANG Ting-kai, WEN Jin*, JI Zhi-gang*, DONG De-xin, YE Zi-xing

(Department of Urology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: Cystic pheochromocytoma is an uncommon neuroendocrine tumor, which mostly has no obvious clinical symptoms, and difficult to make correct diagnosis before surgical operation. When a cystic mass in the adrenal gland is found by imaging examination, the possibility of cystic pheochromocytoma should be screened. At present, the most curative treatment is surgical resection. Laparoscopic adrenalectomy is the first choice. Adequate preoperative preparation and strict postoperative monitoring are important pre-requisites for ensuring the safety of patients during the peri-operative period.

Key words: cystic pheochromocytoma; diagnosis; surgical operation

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)是起源于肾上腺嗜铬细胞的罕见的神经内分泌肿瘤, 主要分泌儿茶酚胺类物质, 其主要临床表现为持续性或间歇性高血压、低血压、心悸、头痛和其他症状(脸色苍白、恶心、腹痛、胸痛、乏力、面色潮红、发抖和心律失常等), 严重时可出现高血压危象、心力衰竭、心肌梗死等危及生命的症状。囊性嗜铬细胞瘤(cystic pheochromocytoma)则更为罕见, 且其临床表现常不

典型, 由于术前漏诊嗜铬细胞瘤的潜在风险和可能导致的严重后果, 临床医生已经对肾上腺囊性占位进行更频繁的诊断筛查, 确诊囊性嗜铬细胞瘤的患者数量正在逐渐增加。本文结合国内外关于囊性嗜铬细胞瘤的部分病例报道, 对其诊断与治疗进展做一综述。

嗜铬细胞瘤的囊性改变是肿瘤黏液样变性或局部出血后坏死的结果, 该过程始于病灶内出血, 然

收稿日期: 2020-09-29 修回日期: 2021-04-27

基金项目: 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费临床与转化医学研究基金(2019XK320027); 外国文教专家项目管理基金(G20190001645)

*通信作者(corresponding author): wjpumch@163.com; jzgjxmc@163.com

后出现局部坏死,其触发机制可能是肿瘤体积过大,导致肿瘤血供不足。囊性嗜铬细胞瘤患者大多无明显临床症状,主要原因是分泌儿茶酚胺的细胞数量随着肿块中心广泛坏死的囊性区域的增加而显著减少,导致肿瘤主要由不具有生物活性的间质细胞构成,其他储存在囊肿中的儿茶酚胺及其代谢产物在肿瘤被分离出来之前没有释放到血液循环中^[1],这些因素也会导致大多数囊性嗜铬细胞瘤患者实验室检查呈阴性。有研究^[2]发现部分囊性嗜铬细胞瘤患者主诉腹痛,这可能是导致囊性改变的因素导致的,在囊性化过程中的任何阶段都可能会出现一定程度的疼痛,因此慢性腹部或腰部疼痛可能是囊性嗜铬细胞瘤更为常见的症状。曾经也有过囊性嗜铬细胞瘤表现为伴有复发的非心源性肺水肿、持续性低血压休克和急性冠脉综合症的病例报道^[3]。临床上,囊性嗜铬细胞瘤容易被误诊为肾肿瘤^[4]、肝脓肿、肝囊肿、胰腺远端肿物^[5]等。

1 诊断

1.1 定性诊断

对于嗜铬细胞瘤最常用的实验室检查是24 h尿游离儿茶酚胺测定。目前推荐的筛查方法是血浆游离肾上腺素或尿肾上腺素的测定,最新的证据表明血浆检测的敏感性与特异性优于尿液检测,而且血浆中肾上腺素的测定结果比尿中肾上腺素的假阳性结果少,游离肾上腺素、去甲肾上腺素和3-甲氧基酪胺的测定是首选的血浆测试方法,两种及以上儿茶酚胺代谢物的浓度增加高度提示嗜铬细胞瘤的可能^[6]。目前的文献报道中,血浆肾上腺素的敏感性为89.5%至100%,特异性为79.4%至97.6%。尿中肾上腺素检测的敏感性为85.7%至97.1%,特异性为68.6%至95.1%^[7]。

目前报道的大多数囊性嗜铬细胞瘤患者血清及尿实验室检查均为阴性,这是因为肿瘤分泌的儿茶酚胺大多在肿瘤内代谢,只有少量被释放到血液循环中,其含量不足以产生异常的尿液及血液化验指标,这增加了术前诊断囊性嗜铬细胞瘤的困难,若术前过于重视尿液和血浆的看似正常的实验室检查,可能会导致误诊^[8],进一步出现术中及术后更严重的后果。纯肾上腺素分泌型囊性

嗜铬细胞瘤^[9]很罕见,只占嗜铬细胞瘤总数的不到10%,但是其代谢活性比去甲肾上腺素分泌型高10倍,而去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)分泌型通常与持续性高血压有关;分泌大量的肾上腺素(epinephrine, E)与NE和阵发性高血压有关;纯E分泌型则可能导致低血压而不是高血压。对于可疑嗜铬细胞瘤或者无功能嗜铬细胞瘤患者,可以选择测定血浆嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA),血浆CgA水平也可以用于诊断和监测嗜铬细胞瘤的治疗效果。

1.2 定位诊断

CT(computed tomography)和MRI(magnetic resonance imaging)是临床上诊断嗜铬细胞瘤的常用影像学定位手段。在增强CT上,嗜铬细胞瘤表现为明显强化,肿瘤内可有坏死囊性变、钙化及出血等。囊性嗜铬细胞瘤在腹部CT上的主要特征是囊壁相对较厚,在给予造影剂后囊壁出现强化。磁共振成像显示肿瘤在T1加权图像上呈低强度信号,在T2加权图像上坏死区域呈高强度信号,并且MRI对于由病变内出血引起的液-液水平的检查比CT更敏感,而且避免了增强CT检查时注射碘造影剂引起高血压危象的潜在危险,因此在评估肾上腺囊肿时,如果其他影像学检查考虑肾上腺单纯囊肿甚至实验室检查也正常,应行MRI检查。但是对于体积较大的囊性嗜铬细胞瘤,腹部CT及MRI均不能准确地检查出肿瘤的起源器官,巨大的肾上腺肿瘤也会导致腺体的萎缩,使残余腺体无法辨认。因此,许多巨大囊性嗜铬细胞瘤通常直到手术切除时出现了血流动力学不稳定才能被诊断,甚至到术后病理检查才能确诊。若上述影像学检查无阳性发现时,可以行¹³¹I-间碘苄胍(¹²³I-metaiodobenzylguanidine, ¹³¹I-MIBG)功能显像^[10]。¹³¹I-MIBG是胍乙啶的类似物,与去甲肾上腺素竞争突触再摄取受体,儿茶酚胺分泌型肿瘤对该放射性药物的吸收增加。MIBG显像的优点是能够检查全身并定位肾上腺外病变,并且有助于确定在CT或MRI上不明显的较小的嗜铬细胞瘤,还可以评估嗜铬细胞瘤的功能状态,以及筛查可能复发或转移的嗜铬细胞瘤^[11]。有研究表明,氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射磁共振成像系统(positron emission tomography-magnetic resonance, PET/MR)或

者¹⁸F-FDG PET/CT 在此类疾病中的作用主要在于能够精确地显示肿瘤的组织结构,进一步评估疾病的程度^[12-13]。

1.3 病理诊断

目前很难根据临床表现、实验室检查或者组织病理学的特征来区分良恶性嗜铬细胞瘤,而是主要通过肿瘤有无局部侵袭或者远处转移来判断的,囊性嗜铬细胞瘤也是如此^[14]。既往认为肿瘤体积大小可以预测其恶性潜能^[15],然而随着大量巨大良性嗜铬细胞瘤的病例报告,肿瘤体积大小不再被用作侵袭性疾病的明确指标^[16]。在组织学上,PASS 评分(the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score)可以被用来区分肿瘤的良恶性^[17]。该评分系统通过评估肿瘤是否有血管及周围组织侵犯、肿瘤生长方式、肿瘤细胞结构等特点来评分并将评分相加,恶性肿瘤的 PASS 评分 ≥ 4 ,而良性肿瘤的 PASS 评分 < 4 。既往也有过恶性囊性嗜铬细胞瘤病例的报道,该病例侵犯了肝脏和右肾^[18]。

2 治疗

2.1 术前准备

手术切除是嗜铬细胞瘤的根治手段,但是具有较高的手术和麻醉风险,任何接受肾上腺手术的患者均应进行术前 24 h 尿或血浆肾上腺素测定。鉴于囊性嗜铬细胞瘤隐匿的临床表现导致术前易漏诊、误诊的特点,在手术治疗前进行充分的术前准备是极为重要的。目前针对嗜铬细胞瘤的术前药物准备首选 α 受体阻滞剂^[19],主要药物有非选择性 α 受体阻滞剂酚苄明和选择性 α_1 受体阻滞剂如多沙唑啉、哌唑啉和特拉唑啉。 α 受体阻滞剂可以防止术中儿茶酚胺分泌造成的并发症;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,钙离子拮抗剂可以阻断钙离子进入嗜铬细胞,从而抑制儿茶酚胺的释放。当患者出现心动过速时,需加用 β 受体阻滞剂对抗由 α 受体阻滞剂引起的反射性心动过速,最常用的药物为普萘洛尔;但在没有应用 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。

2.2 手术治疗

由于囊性嗜铬细胞瘤患者术前实验室检查经常为阴性,因此术前应警惕漏诊的可能并做好充分的术前准备,减轻术中的压力以及提高患者预后。手术成功的关键在于能否正确地暴露肿物以及防止肿瘤包膜破裂^[20]。手术时尝试抽吸囊液也不可取,因为囊液中含有大量的儿茶酚胺类物质,在被抽取后可能导致严重的急性低血压^[21]。在手术切除肿瘤的过程中,当发现意外的高血压时,手术团队必须立即考虑嗜铬细胞瘤的诊断。结扎肾上腺中央静脉会阻止大部分儿茶酚胺进入血液循环,降低术中出现高血压危象的风险,所以应在可行的情况下尽早完成这一步骤^[4]。

对于肿瘤最大直径 ≤ 12 cm 的肿瘤,腹腔镜肾上腺切除术是安全有效的^[22]。腹腔镜手术的优点是术后疼痛较少,术后肠梗阻的发生率更低,美容效果更好以及恢复更快,但是更容易导致囊肿破裂^[20]。目前有 4 例经腹腔镜切除直径 > 10 cm 的嗜铬细胞瘤的报道,其中 2 例采用了经腹膜入路^[23-24],1 例采用了腹膜后入路^[25],1 例未说明采用何种入路,但是进行了双侧肾上腺切除术^[26],这几例患者术前均有尿或血浆中肾上腺素升高,明确诊断为嗜铬细胞瘤,所有患者术前均接受了充分的 α 和/或 β 受体阻滞剂治疗,手术过程顺利,未发生严重的围手术期并发症,术后恢复良好。一项研究对接受腹腔镜手术的嗜铬细胞瘤患者根据肿瘤直径进行分组研究^[27],结果表明肿瘤直径较大的患者(≥ 6 cm)术前口服酚苄明的剂量更高,24 h 尿去甲肾上腺素和肾上腺素的水平更高,并且肿瘤直径 ≥ 8 cm 的患者需术中输血的更多,在重症监护病房的监护时间更长。

如果术前怀疑是局部晚期恶性肿瘤,或者是能够通过手术切除转移灶的晚期恶性肿瘤,应选择联合脏器切除术^[8],这会降低儿茶酚胺对心血管系统的影响和降低病死率。当晚期恶性肿瘤有局部浸润或远处转移不可手术切除时,应选择姑息治疗。

对于诊断为肾上腺囊性占位的患者,通常建

议复杂囊性病变更进行手术,例如病变有隔膜、厚壁、钙化、囊壁强化或病变内部有实性肿块;有明显临床症状的患者也应行手术治疗,例如无其他明确原因的慢性腹痛或者肿瘤压迫其他器官引起的症状等^[28]。

2.3 术后处理

由于嗜铬细胞瘤手术的高风险性,患者术后应于重症监护病房至少监护 24 h,以监控和处理血压、心率和血糖波动^[22]。术后长期细致的随访很重要,所有嗜铬细胞瘤手术的患者术后随访应该至少达到 10 年,高风险患者(年轻患者、遗传病患者、肿瘤体积较大患者等)应进行终生每年

随访。

3 小结

嗜铬细胞瘤是分泌儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤,其发病率不高,而囊性嗜铬细胞瘤更是罕见,患者通常无明显临床症状,术前实验室检查也经常无阳性发现,在手术治疗前很难确诊,CT、MRI 等影像学检查上发现肾上腺区域有囊性占位时均应警惕嗜铬细胞瘤。手术是囊性嗜铬细胞瘤的首选治疗方法,充分的术前准备、术中细致的操作、术后严密监测对于囊性嗜铬细胞瘤的成功治疗极为重要。

参考文献:

- [1] Li C, Chen Y, Wang W, *et al.* A case of clinically silent giant right pheochromocytoma and review of literature[J]. *Can Urol Assoc J*, 2012, 6: 267-269.
- [2] Andreoni C, Krebs RK, Bruna PC, *et al.* Cystic pheochromocytoma is a distinctive subgroup with special clinical, imaging and histological features that might mislead the diagnosis[J]. *Br J Urol Int*, 2008, 101: 345-350.
- [3] Dai J, Chen SJ, Yang BS, *et al.* Recurrence of non-cardiogenic pulmonary edema and sustained hypotension shock in cystic pheochromocytoma[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18: 449-452.
- [4] Wang H, Sun B, Xu Z, *et al.* Undiagnosed giant cystic pheochromocytoma: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10: 1444-1446.
- [5] Yagnik VD, Joshipura V, Sadhu R. Cystic pheochromocytoma masquerading as a cystic pancreatic tumour [J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89: 195-197.
- [6] Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, *et al.* Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: plasma versus urinary free or deconjugated O-methylated catecholamine metabolites [J]. *Clin Chem*, 2018, 64: 1646-1656.
- [7] Unger N, Hinrichs J, Deutschbein T, *et al.* Plasma and urinary metanephrines determined by an enzyme immunoassay, but not serum chromogranin A for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120: 494-500.
- [8] Sarveswaran V, Kumar S, Kumar A, *et al.* A giant cystic pheochromocytoma mimicking liver abscess an unusual presentation-a case report[J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3: 64-68.
- [9] Erem C, Kocak M, Onder EH, *et al.* Epinephrine-secreting cystic pheochromocytoma presenting with an incidental adrenal mass: a case report and a review of the literature[J]. *Endocrine*, 2005, 28: 225-230.
- [10] Kumar S, Parmar KM, Aggarwal D, *et al.* Simple adrenal cyst masquerading clinically silent giant cystic pheochromocytoma[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12. doi: 10.1136/bcr-2019-230730.
- [11] Antedomenico E, Wascher R. A case of mistaken identity: giant cystic pheochromocytoma[J]. *Curr Surg*, 2005, 62: 193-198.
- [12] Galatola R, Romeo V, Simeoli C, *et al.* Characterization with hybrid imaging of cystic pheochromocytomas: correlation with pathology[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11: 862-869.
- [13] Taieb D, Hicks R J, Hindie E, *et al.* European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46: 2112-2137.

- [14] Machairas N, Papaconstantinou D, Papala A, *et al.* A huge asymptomatic pheochromocytoma [J]. Clin Case Rep, 2018, 6: 1366-1367.
- [15] Cajipe KM, Gonzalez G, Kaushik D. Giant cystic pheochromocytoma[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017: doi: 10.1136/bcr-2017-222264.
- [16] Park J, Song C, Park M, *et al.* Predictive characteristics of malignant pheochromocytoma [J]. Korean J Urol, 2011, 52: 241-246.
- [17] Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26: 551-566.
- [18] Costa S, Cabral N, Abhrao A, *et al.* Giant cystic malignant pheochromocytoma invading right hepatic lobe: report on two cases [J]. Sao Paulo Med J, 2008, 126: 229-231.
- [19] Junejo SZ, Tuli S, Heimann DM, *et al.* A case report of cystic pheochromocytoma[J]. Am J Case Rep, 2017, 18: 826-829.
- [20] Bouassida M, Samet A, Mseddi MA, *et al.* Laparoscopic treatment of a cystic pheochromocytoma of 6cms; a challenging case [J]. Urol Case Rep, 2019, 26. doi: 10.1016/j.eucr.2019.100978.
- [21] Samejima M, Taguchi S, Miyagawa S, *et al.* Acute hypotension induced by suction of cystic fluid containing extremely high concentrations of catecholamines during resection of giant pheochromocytoma [J]. Int J Urol Case Rep, 2019, 2: 218-220.
- [22] Maharaj R, Parbhu S, Ramcharan W, *et al.* giant cystic pheochromocytoma with low risk of malignancy; a case report and literature review [J]. Case Rep Oncol Med, 2017, 2017. doi: 10.1155/2017/4638608.
- [23] Clements HA, Wilson MS, Smith DM. Incidental giant cystic pheochromocytoma; a case report and review of the literature[J]. Scott Med J, 2020, 65: 64-70.
- [24] Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, *et al.* Laparoscopic adrenalectomy of large cystic pheochromocytoma[J]. Surg Endosc, 2001, 15: 220. doi:10.1007/s004640040036.
- [25] Costa AC, Silwa M, Carvalho L, *et al.* Adrenal giant cystic pheochromocytoma treated by posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy[J]. Int J Surg Case Rep, 2017, 30: 201-204.
- [26] Martins D, Rodrigues D, Melo M, *et al.* Laparoscopic adrenalectomy as an effective approach to massive bilateral pheochromocytomas [J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-221009.
- [27] Liu H, Li B, Yu X, *et al.* Perioperative management during laparoscopic resection of large pheochromocytomas: A single-institution retrospective study [J]. J Surg Oncol, 2018, 118: 709-715.
- [28] Lee T, Slywotzky C, Lavelle M, *et al.* Cystic pheochromocytoma [J]. Radiographics, 2002, 22: 935-940.