

· 综述 ·

恶性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的治疗

王芬 童安莉 曾正陪

【摘要】 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤是一种少见的神经内分泌肿瘤,其中10%~17%为恶性肿瘤。其死亡率很高,治疗上存在很大难度。治疗方法包括放射性核素治疗、化学治疗、靶向治疗等。¹³¹I-MIBG治疗是应用最广泛的治疗方法,能延缓病情进展,提高生存时间,但仅仅对于肾上腺髓质显像阳性的病灶有效;奥曲肽显像在定位诊断中体现出很大优势,但核素标记的生长抑素类似物治疗因不良反应和经验较少却应用不多,目前相关文献有限;化学治疗也是一种有效的治疗方法,但治疗时间长,不良反应中等;苏尼替尼在靶向治疗中显示出应用前景,但仍然需要更多证据支持。

【关键词】 恶性嗜铬细胞瘤;恶性副神经节瘤;治疗

Treatment of malignant pheochromocytomas and paragangliomas Wang Fen, Tong Anli, Zeng Zhengpei. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health and Family Planning Commission, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Corresponding author: Tong Anli, Email: tonganli@hotmail.com

【Abstract】 Pheochromocytoma and paraganglioma (PPGL) are rare neuroendocrine tumors. Malignant PPGL, accounting for 10%-17% of all PPGL, has a high mortality rate. And its treatment is challenging. Several therapies are available nowadays including radionuclide therapy, chemotherapy, target therapy, etc. ¹³¹I-MIBG radiotherapy is the most widely applied method which is effective in delaying disease progression and elevating survival time in positive MIBG scintigraphy. Somatostatin receptor scintigraphy is important in detecting metastasis lesions while radiolabeled octreotide derivatives are seldom employed because of side effects and less experience. Chemotherapy is also an effective method with a moderate side effect. But it needs to be employed monthly. Sunitinib seems to be promising, but evidence at present is limited.

【Key words】 Malignant pheochromocytoma; Malignant paraganglioma; Therapy

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)大部分为良性肿瘤,手术完整切除即可治愈。恶性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(MPP)占10%~17%,是指在非嗜铬组织中,如淋巴结、骨、肝、肺等出现转移灶。目前尚无有效的早期鉴别PPGL良、恶性的方法。肿瘤转移的时间与首次发病时间间隔差异很大,长者可在20年后出现转移。MPP的治疗十分棘手,手术能减轻瘤负荷;但MPP常为多发性、浸润性生长,无法完全手术切除。MPP的进展速度个体差异较大,在权衡治疗利弊后,对进展缓慢的部分患者可采取密切随访。MPP的非手术治疗包括¹³¹I-MIBG治疗、化学治疗、靶向治疗等。本文将对MPP的非手术治疗进行综述。

1 MPP的自然病程

1973年梅奥诊所观察了18例仅经手术和姑息治疗的MPP患者的自然病程,结果显示患者的5年生存率为44%^[1]。同样,2013年Hescot等^[2]回顾性分析了57例MPP患者的病情进展情况。这些患者在随访1年内如出现病情进展即开始系统性治疗;若无进展,则观察至1年后才开始治疗。中位随访时间为5个月。研究显示,1年无进展生存率为46%(95%CI:33%~59%),中位无进展生存时间为13.7个月。诊断后1年、2年、5年的生存率分别是94%、85%、44%。由此可见,MPP患者总体自然生存时间较长,部分患者的肿瘤进展缓慢,对这部分患者可密切随诊观察。

2 放射性核素治疗

2.1 ¹³¹I-MIBG治疗 1983年,Sisson等^[3]首次采用¹³¹I-MIBG治疗MPP,之后陆续有个案或小样本报

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.11

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院内分泌科,卫生和计划生育委员会内分泌重点实验室

通信作者:童安莉,Email:tonganli@hotmail.com

道。在这些单中心回顾性研究中, Rutherford 等^[4]的研究纳入的病例数较多, 该研究观察 22 例 MPP 患者接受¹³¹I-MIBG 治疗(单次剂量 200~270 mCi)的疗效, 结果显示, 患者的 5 年生存率为 68%, 从 MPP 的诊断到死亡的中位生存时间为 17 年(7.6, 26.4 年), 从第 1 次接受¹³¹I-MIBG 治疗后的中位生存时间为 11.1 年(0, 22.7 年)。尽管这个研究样本量不大, 但是对于 MPP 来说, 该研究有力地肯定了¹³¹I-MIBG 治疗对 MPP 的疗效。2014 年, van Hulsteijn 等^[5]荟萃分析了既往¹³¹I-MIBG 治疗的 17 项研究共 243 例患者(不包括 Rutherford 的研究)的临床资料。患者平均年龄为 25~49 岁, 平均随访时间 24~62 个月, ¹³¹I-MIBG 累积中位剂量为 186~1 065 mCi, 中位治疗次数为 1~7 次。¹³¹I-MIBG 对减小肿瘤体积及减小肿瘤内分泌功能的完全有效率、部分有效率、病情稳定率、病情进展率分别为 3%, 27%, 52%, 18% 和 11%, 40%, 21%, 28%。有两项研究随访时间较长, 显示患者的 5 年生存率分别为 45%、64%; 另外两项研究报道了平均无进展时间分别为 23.1 个月、28.5 个月^[6]。Loh 等^[7]的研究也显示, ¹³¹I-MIBG 治疗有效率为 73% (85/116), 有效组平均生存期较无效组长 9 个月。以上研究表明 ¹³¹I-MIBG 治疗能使 73%~82% 患者的病情缓解或稳定, 延长肿瘤的无进展时间, 改善 5 年生存率。然而¹³¹I-MIBG 治疗的完全缓解率十分低, 很难治愈 MPP。Loh 等^[7]分析了 5 例¹³¹I-MIBG 治疗完全缓解的 MPP 病例, 随访了 16~58 个月无复发迹象。在完全缓解的患者中, 通常肿瘤负荷较小, 只有软组织存在转移。

对于¹³¹I-MIBG 治疗采用的剂量, 目前尚无统一标准。Loh 等^[7]发现 1997 年之前的研究常采用的剂量为单次 100~200 mCi。之后的研究多采用单次剂量 150~300 mCi。2009 年 Gonias 等^[8]采用了单次中位治疗剂量为 818 mCi (492~1 160 mCi) 的方案治疗 49 例 MPP 患者, 治疗次数 1~3 次, 累积治疗剂量为 492~3 191 mCi。肿瘤体积评估方面, 5 例 (10%) 患者完全缓解, 10 例 (20%) 部分缓解, 16 例 (33%) 轻度缓解, 3 例 (6%) 病情稳定, 15 例 (31%) 病情进展。而在用较小剂量 $[(145 \pm 5.0) \text{ mCi}]$ 治疗的 MPP 患者中, 未见 1 例完全缓解^[9]。大剂量¹³¹I-MIBG 的完全缓解率明显高于小剂量组 (10% vs. 0~3%)。当转移灶肿瘤体积较小, 同时适合¹³¹I-MIBG 治疗时, 提前保存外周血干细胞, 采取大剂量¹³¹I-MIBG 治疗是值得考虑的一种治疗方式。

在 van Hulsteijn 等^[5]对 243 例患者的荟萃分析中, 骨髓抑制是¹³¹I-MIBG 治疗最常见的不良反应, 87% 的患者出现 3~4 级中性粒细胞减少, 83% 的患者出现血小板减少。在 Rutherford 等^[4]研究的 22 例患者中, 恶心、呕吐为最常见的不良反应; 5~6 次¹³¹I-MIBG 治疗后 9% (2 例) 的患者出现卵巢功能衰竭; 13.6% (3 例) 的患者在 2~5 次治疗后出现甲状腺功能减退。¹³¹I-MIBG 治疗的不良反应随治疗剂量增加而增加。在较大累积剂量 (756.7~1 324.3 mCi) 的治疗中还有患者出现血液系统肿瘤(骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病、慢性髓系白血病)和肺部疾病(闭塞性细支气管炎、急性呼吸窘迫综合征)^[8, 10]。在输注¹³¹I-MIBG 治疗药物时患者可出现高血压发作, 多发生在开始注射 0.5~2 h, 服用硝苯地平可控制血压。

总体来说, ¹³¹I-MIBG 治疗对部分缓解或稳定 MPP 的病情有帮助, 可增加患者的 5 年生存率, 但完全缓解率低, 肿瘤体积较小时完全缓解率增加, 增加¹³¹I-MIBG 的剂量可能提高完全缓解率。¹³¹I-MIBG 治疗的大部分不良反应是可耐受和可逆性的, 如消化系统、血液系统不良反应。当治疗剂量大于 800 mCi 时, 呼吸系统并发症及血液系统肿瘤的发生率明显上升。

2.2 核素标记的生长抑素类似物治疗 PPGL 主要表达生长抑素受体 2A 和 3^[11-12]。对于腹腔外的 PPGL 病灶, 生长抑素受体显像阳性率高于肾上腺髓质显像。对于生长抑素受体显像阳性的患者可考虑使用肽受体放射性核素治疗 (PRRT)。2006 年 van Essen 等^[13]观察了 12 例接受¹⁷⁷Lu-Octreotate 治疗的 PPGL (其中 9 例为 MPP) 患者; 平均单次剂量 273.8 mCi, 累积剂量 821.4~1 095.2 mCi, 中位随访时间 13 个月 (4~30 个月)。根据基线情况将患者分为病情进展组 (4 例)、病情稳定组 (5 例) 和不能评价组 (3 例)。¹⁷⁷Lu-Octreotate 治疗后, 病情进展组有 2 例患者病情缓解, 1 例稳定, 1 例进展; 病情稳定组有 2 例患者病情进展, 2 例病情稳定, 1 例因缺乏数据无法评估; 不能评价组病情均稳定。总体而言, 16.7% 的患者出现病情缓解, 50% 的患者病情稳定。提示 PRRT 治疗对 MPP 存在一定帮助。2008 年 Forrer 等^[14]观察了 28 例接受 2~4 次放射性核素标记的生长抑素类似物治疗的患者, 平均随访时间 (19±14.6) 个月, 2 例患者部分缓解, 5 例轻度缓解, 13 例病情稳定。PRRT 治疗对于肾上腺髓质显像

阴性而生长抑素受体显像阳性的 MPP 患者而言存在很大优势,但目前相关文献不多,以上两项研究均提示有部分疗效。PRRT 的不良反应主要包括肾功能不良及骨髓抑制。

3 化学治疗

常用化学治疗包括 CVD(环磷酰胺、长春新碱和达卡巴嗪)和 EP(依托泊苷和顺铂)方案。CVD 方案由 Keiser 等^[15]在 1985 年首次提出,目前共有数十项关于 CVD 治疗 MPP 的研究。2014 年, Niemeijer 等^[16]荟萃分析了 4 项 CVD 方案治疗 MPP 的研究,纳入共 50 例患者,平均年龄 30~40 岁,平均化学治疗疗程 1~22 次。肿瘤消失率 4%(95% CI:1%~15%),部分缓解率 37%(95% CI:25%~51%),无明显变化者占 4%(95% CI:7%~27%)。Huang 等^[17]对 18 例采用 CVD 方案治疗的 MPP 患者进行长达 22 年的随访,化学治疗应答组中位生存时间为 3.8 年,而无应答组为 1.8 年;10 例完全及部分缓解的患者中有 9 例是在治疗 2~4 个疗程后起效。以上研究表明,CVD 方案治疗 MPP 有一定疗效,也有治愈的可能,病情缓解或稳定的患者占 45%,较¹³¹I-MIBG 治疗低。但化学治疗起效较快,对于病情进展迅速的 MPP 患者,更推荐采取化学治疗。

化学治疗的不良反应主要是骨髓抑制、周围神经病变、胃肠道反应、肝功能不良、低血压。Tanabe 等^[18]根据不良反应评价标准划分了不良反应分级,包括 2~3 级的胃肠道反应,2 级的骨髓抑制和肝功能不良,也有严重骨髓抑制的报道^[19]。在 Huang 等^[17]研究的 18 例患者中,2 例出现周围神经病变(分别为 3、25 次化学治疗疗程后),1 例出现心源性休克;而另外 2 例接受了 36~43 次化学治疗疗程的患者并未出现显著的不良反应。说明周围神经病变可能与个体差异有关。

4 靶向治疗

部分 PPGL 的分子机制较清楚,与致病基因突变有关,根据激活的信号通路将其分为两类,第一类与缺氧机制有关,共同途径为使缺氧诱导因子产生增加,促进下游的靶基因表达,最终导致肿瘤形成,如 VHL、SDH 基因突变;第二类与 RET、NF1、MAX 和 TMEM127 等基因突变有关,导致丝裂原活化蛋白激酶或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路的过度激活,促进肿瘤形成。针对目前阐明的分子机制,部分靶向治疗药物近几年被应用到 MPP 中,如依维莫司、苏尼替尼等。

依维莫司在神经内分泌肿瘤的治疗中发挥着一定作用。近几年来,依维莫司也被试用于 MPP 的治疗。2009 年 Druce 等^[20]报道了 4 例对化学治疗、化学治疗联合¹³¹I-MIBG 治疗不敏感的 MPP 患者采取依维莫司 10 mg qd 治疗,其中有 2 例联合达卡巴嗪/替莫唑胺治疗,3~6 个月后 4 例患者病情均进展,3 例患者在治疗后近期死亡。常见不良反应(包括口腔溃疡、血小板减少和高血糖等)可耐受,但 1 例患者出现非细菌性肺炎。2012 年 Oh 等^[21]观察了 7 例 MPP 患者使用依维莫司(10 mg qd)的情况。中位疾病无进展时间为 3.8 个月,4 个月疾病无进展率为 42.9%。上述研究提示依维莫司的临床疗效有限。

与依维莫司相比,苏尼替尼显示出更好的治疗前景。2009 年 Joshua 等^[22]观察了 3 例接受苏尼替尼治疗的 MPP 患者,这 3 例患者分别采用 CVD、EP、生长抑素类似物治疗后疾病均出现进展,随后用苏尼替尼(50 mg qd,服药 28 d,休息 14 d 为一疗程)治疗,1 例患者在 6 个疗程后接近完全缓解,2 例患者在 2~3 个疗程后出现病情缓解。

2012 年 Ayala-Ramirez 等^[23]回顾性研究了 17 例用苏尼替尼治疗的 MPP 患者,采用影像学评估,21.4% 的患者部分缓解,35.7% 病情稳定;43% 高血压减轻,11.7% 减停降压药物。中位无进展生存期为 4.1 个月(95% CI:1.4 个月~11.0 个月),中位生存时间为 26.7 个月。不良反应方面,有 3 例患者分别因不能耐受的乏力、痛性骨转移、较严重的手足综合征停药,其他常见如血压升高、腹泻、口腔溃疡、乏力均在可耐受范围之内。

5 其他治疗

其他对于 MPP 的治疗包括放射治疗、射频消融术、冷冻消融术、酒精注射、栓塞,证据不多,病例数量也较少。栓塞治疗主要适用于肝脏转移灶,对减轻瘤负荷有一定帮助。但总体来说对生存时间改善不明显。

综上所述,MPP 的治疗十分棘手,缺乏很有效的治疗方法;患者的病情及肿瘤进展情况个体差异较大,因此治疗选择上要因人而异。对于进展缓慢的患者也可密切观察;手术可以减轻瘤负荷,但不影响患者的最终生存期;¹³¹I-MIBG 治疗、PRRT、化学治疗对延缓疾病进展均有帮助,但治愈率低;核素治疗因仅仅对核素显像阳性的病变部位有效,存在一定局限性。依维莫司治疗效果有限,而苏尼替尼虽显示出良好的治疗前景,但目前未获得美国食品药物

监督管理局批准治疗 MPP 的适应证。由于 MPP 很少见,病例数少,目前对其治疗尚缺乏前瞻性研究,期待今后的研究能提供 MPP 治疗的更高级别的证据。

参 考 文 献

- [1] Remine WH, Chong GC, Van Heerden JA, et al. Current management of pheochromocytoma [J]. *Ann Surg*, 1974, 179 (5): 740-748.
- [2] Hescot S, Lebouilleux S, Amar L, et al. One-year progression-free survival of therapy-naïve patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10):4006-4012. DOI: 10.1210/jc.2013-1907.
- [3] Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH, et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma [J]. *J Nucl Med*, 1984, 25(2):197-206.
- [4] Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, et al. Management of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre [J]. *QJM*, 2015, 108 (5): 361-368. DOI: 10.1093/qjmed/hcu208.
- [5] van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, et al. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(4):487-501. DOI: 10.1111/cen.12341.
- [6] Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, et al. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(4):725-733.
- [7] Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 1997, 20(11):648-658.
- [8] Gonias S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [¹³¹I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(25):4162-4168. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3496.
- [9] Shilkrot M, Bar-Deroma R, Bar-Sela G, et al. Low-dose iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy for patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: single center experience [J]. *Am J Clin Oncol*, 2010, 33(1):79-82. DOI: 10.1097/COC.0b013e31819e2c28.
- [10] Sze WC, Grossman AB, Goddard I, et al. Sequelae and survivorship in patients treated with (131)I-MIBG therapy [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(3):565-572. DOI: 10.1038/bjc.2013.365.
- [11] Patel YC. Somatostatin and its receptor family [J]. *Front Neuroendocrinol*, 1999, 20(3):157-198.
- [12] Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk M, Sowa-Staszczak A, et al. Somatostatin receptors expression (SSTR1-SSTR5) in pheochromocytomas [J]. *Przegl Lek*, 2008, 65(9):405-407.
- [13] van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, et al. Effects of therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(10):1599-1606.
- [14] Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, et al. Radiolabeled DOTA-TOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 52(4):334-340.
- [15] Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy [J]. *Hypertension*, 1985, 7(3 Pt 2):118-124.
- [16] Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(5):642-651. DOI: 10.1111/cen.12542.
- [17] Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients [J]. *Cancer*, 2008, 113(8):2020-2028. DOI: 10.1002/cncr.23812.
- [18] Tanabe A, Naruse M, Nomura K, et al. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Horm Cancer*, 2013, 4(2):103-110. DOI: 10.1007/s12672-013-0133-2.
- [19] Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, et al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience [J]. *Cancer*, 2012, 118(11):2804-2812. DOI: 10.1002/cncr.26577.
- [20] Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M, et al. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) [J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41(9):697-702. DOI: 10.1055/s-0029-1220687.
- [21] Oh DY, Kim TW, Park YS, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas [J]. *Cancer*, 2012, 118(24):6162-6170. DOI: 10.1002/cncr.27675.
- [22] Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1):5-9. DOI: 10.1210/jc.2008-1836.
- [23] Ayala-Ramirez M, Choungnet CN, Habra MA, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11):4040-4050. DOI: 10.1210/jc.2012-2356.

(收稿日期:2015-07-11)