

## · 综述 ·

## 巨大囊性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤诊治研究进展

张越 周波

重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016

通信作者:周波, Email:zhoubo915@126.com

**【摘要】** 嗜铬细胞瘤并不常见,而巨大囊性嗜铬细胞瘤更为少见,是嗜铬细胞瘤的一个亚组,大部分因为肿瘤坏死和出血过程形成囊性,极少为真囊肿。因为大部分儿茶酚胺在肿瘤内代谢或储存,当肿瘤发生囊性退变时,儿茶酚胺生成减少或储存在胞膜下,不易释放入血,导致其缺乏典型嗜铬细胞瘤的常见症状,生化检查儿茶酚胺代谢产物阴性亦不少见,加之影像学表现多样,不易与其他腹腔或腹膜后占位鉴别,早期诊断极困难。本文就巨大囊性嗜铬细胞瘤的发生机制、临床表现、诊治等方面综述其进展,以加深对本病的认识,提高临床诊断的准确率。

**【关键词】** 嗜铬细胞瘤;副神经节瘤;囊肿;诊治

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200922-09042

**Research progress on diagnosis and treatment of giant cystic pheochromocytoma/paraganglioma**

Zhang Yue, Zhou Bo. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Zhou Bo, Email:zhoubo915@126.com

**【Abstract】** Pheochromocytoma is not common, while giant cystic pheochromocytoma is even more rare. It is a subgroup of pheochromocytoma. Most of them are cystic due to tumor necrosis and hemorrhagic process, and rarely are true cysts. Because most of the catecholamines are metabolized or stored in the tumor, when the tumor undergoes cystic degeneration, the production of catecholamines is reduced or stored under the cell membrane, which is not easy to release into the blood, resulting in a lack of common symptoms of typical pheochromocytoma. Biochemical examination of catecholamines metabolites is more likely to be negative. In addition to the diverse imaging findings, it is not easy to differentiate from other abdominal or retroperitoneal space, and early diagnosis is extremely difficult. This article reviews the progress of giant cystic pheochromocytoma in terms of its mechanism, clinical manifestations, diagnosis and treatment, in order to deepen the understanding of the disease and improve the accuracy of clinical diagnosis.

**【Keywords】** Pheochromocytoma;Paraganglioma;Cyst;Diagnosis and treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200922-09042

嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PCC)系指起源于神经冠,位于肾上腺髓质,分泌一种或多种儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤,当这些嗜铬细胞构成的肿瘤位于肾上腺外自主神经节时则被称之为副神经节瘤(paraganglioma, PGL),两者统称为嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)。PPGL多为实性肿瘤,直径3~6 cm,一般直径大于6 cm时被称为巨大PPGL<sup>[1]</sup>。研究表明,肿瘤越大,越易形成囊性。Ito等<sup>[2]</sup>回顾

分析了84例PCC患者,当肿瘤直径大于6 cm时,37例瘤体呈囊性变,其中8例呈高度囊性改变。同时病例报告亦显示囊性PPGL患者临床谱宽,往往更缺乏典型的“三联征”,生化检查儿茶酚胺代谢产物阴性亦不少见,加之影像学表现多样,不易与其他腹腔或腹膜后占位病变鉴别,临床上误诊误治屡见不鲜。更严重的是,不恰当的检查 and 手术可导致严重并发症,包括血压骤升或休克、心律失常、心力衰竭、多器

官功能障碍,甚至猝死<sup>[3]</sup>。

## 1 患病率

PPGL 中 80%~85% 位于肾上腺髓质,而 15%~20% 则来自肾外嗜铬组织<sup>[4]</sup>。高血压人群中 PPGL 占 0.1%~0.6%<sup>[5]</sup>。既往尸检研究发现,PPGL 的发生率高达 0.05%,提示许多肿瘤被漏掉,导致患者早亡<sup>[6]</sup>。Andreoni 等<sup>[7]</sup> 回顾性分析了 31 例 PCC 患者的肿瘤特征,结果发现 6 例(19%)为囊性。囊性嗜铬细胞瘤可以分为真囊肿或假性囊肿,属于肾上腺囊肿。据报道,肾上腺囊肿的发生率为 0.2%<sup>[8]</sup>。

## 2 病理机制

2.1 囊肿的分类 囊肿一词表示一个封闭的结构,是一个囊状的肿块。从解剖学上讲,囊肿可以含有液态、气态或半固态物质,可能涉及任何器官,大小从微观到极大不等。一般而言,肾上腺的囊性病变,可分为 3 种主要类型:纯囊性型、寄生囊肿和其他实体肿瘤因坏死和出血过程导致的囊性部分<sup>[9]</sup>。出血性囊肿也称为假性囊肿或出血性假性囊肿。纯囊性型包括 3 种不同的子类型,最常见的是血管或内皮囊肿,起源于淋巴管瘤或血管瘤。最罕见的亚组是上皮囊肿,称为真囊肿,与先天性腺囊和相关液体潴留有关。

2.2 形成机制 囊性 PCC 大多是肿瘤因坏死和出血导致的囊性部分,即假性囊肿,但也有罕见的真皮囊肿的囊性 PCC<sup>[10]</sup>。囊肿形成的机制与肿瘤的大小相关,当肿瘤生长快于血管生长时,常出现退变或者中心坏死出血,形成假性囊肿。囊性 PCC 发生也与基因突变密切相关,有报道 *NFI* 基因突变与囊性 PCC 发生相关<sup>[11]</sup>。

## 3 临床表现

3.1 占位效应 巨大囊性 PPGL 因为体积较大,容易挤压周围脏器及神经,可以表现为腰痛、腹痛,也可以表现为反酸、早饱、恶心等消化不良症候群<sup>[12]</sup>。

3.2 儿茶酚胺分泌的表现 因为大部分儿茶酚胺在肿瘤内代谢或储存,当肿瘤发生囊性退变时,儿茶酚胺生成减少或储存在胞膜下。PPGL 常常呈寂静型,但当受到挤压等诱因时,即使少量儿茶酚胺入血也会引起高血压、头痛、心悸、大汗等表现。若肿瘤破裂时,大量儿茶酚胺进入血液,导致高血压急症或

低血压、儿茶酚胺心肌病,甚至 PPGL 危象、多系统危象等的发生。

3.3 意外瘤 指患者因为其他原因行影像学检查时发现囊性 PPGL,通常无上述相关临床症状<sup>[13]</sup>。

## 4 诊断

4.1 定性诊断 与典型的 PPGL 不同,囊性 PPGL 内虽然含有大量的儿茶酚胺,但大部分儿茶酚胺在肿瘤内代谢或储存,并不释放入血,所以一部分患者血液或尿液儿茶酚胺及其代谢产物检查可以没有异常。Ito 等<sup>[2]</sup> 回顾分析了 15 例囊性 PCC 患者,儿茶酚胺代谢产物阳性率为 40%。而经典的 PCC 血儿茶酚胺代谢产物检测的敏感性 & 特异性可分别达 84% 和 81%,尿儿茶酚胺代谢产物测定的敏感性 & 特异性亦可分别为 86% 和 88%<sup>[14]</sup>。

4.2 影像学特征 囊性 PPGL 影像学表现多样,由于体型较大,与周围结构分界不清,最易被误诊为肝、肾肿物<sup>[15]</sup>,胰腺或腹膜后肿物<sup>[16]</sup>。诊断囊性 PPGL 需仔细甄别 CT、MRI 和核医学影像肿瘤特征。在平扫 CT 上的典型表现为薄壁均匀衰减病变,CT 值小于 10 HU,可在血管壁或隔中观察到钙化,但需要注意与肾上腺皮质癌和恶性 PPGL 鉴别。囊性 PPGL 在 MRI 上表现为边界清晰的球形肿块,常常有薄壁、内部间隔和钙化,MRI T<sub>2</sub> 加权像高信号、T<sub>1</sub> 加权像低信号被认为是其显著影像特征。<sup>123</sup>I 标记的间碘变胍(<sup>123</sup>I-MIBG)在 PPGL 的诊断中有重要价值,Hoegerle 等<sup>[17]</sup> 评估了 <sup>123</sup>I-MIBG 在 14 例 PCC 和 3 例 PGL 中诊断的准确性,结果发现,<sup>123</sup>I-MIBG 具有 100% 的特异性,71% 的灵敏度,但应注意当囊性 PCC 有大量坏死时,<sup>123</sup>I-MIBG 扫描结果可能是阴性。

4.3 基因诊断 有研究报道 *NFI* 基因突变与囊性 PPGL 发生相关<sup>[11]</sup>,必要时要进一步行基因分析和家系调查。

4.4 恶性潜能 除非在诊断时有局部浸润或转移的证据,否则无法在术前确定 PPGL 的恶性潜能。据报道,有 10%~17% 的 PPGL 为恶性肿瘤<sup>[18]</sup>。但是, Park 等<sup>[19]</sup> 的研究表明,肿瘤直径大于 5.5 cm 提示恶性 PPGL 的可能性很高。Rijken 等<sup>[20]</sup> 研究表明,琥珀酸脱氢酶亚基 B (SDHB) 基因失活突变与转移性 PCC 的发生相关。此外,良恶性鉴别可参考肾上

腺嗜铬细胞瘤量表评分(PASS),该评分系统评估血管侵犯、包膜侵犯、肾上腺周围脂肪组织侵犯、局灶性或融合性坏死、高细胞性、肿瘤细胞纺锤形、细胞单一化、每高倍视野>3个核分裂象、不典型核分裂象、核多形性和肿瘤细胞染色增多。结果发现,侵袭性肿瘤的PASS $\geq 4$ ,而低恶性风险的病变PASS $< 4$ <sup>[21]</sup>。

**4.5 并发症** 囊性PPGL由于体积巨大,生长快,囊肿容易破裂、出血、感染,尤其在创伤后。同时,体积较大时局部受压会引起疼痛,肾血管受压引起动脉高压。

**4.6 鉴别诊断** (1)与临近脏器囊性占位的鉴别:当囊性PPGL较大时,需要与临近脏器的囊性占位区分,要注意的是,囊性PPGL表现为低密度,CT值5~15 HU,增强时边缘强化。对于性质不明的囊性病变,当没有排除PPGL时,穿刺活检应为禁忌,因为肿瘤富含血管,穿刺易导致肿瘤出血破裂,诱发PPGL危象、猝死等严重后果。(2)与肾上腺皮质来源肿瘤的鉴别:临床表现联合生化检查有助于区分二者,MIBG对于识别生化阴性PPGL亦具有重要价值。(3)与转移性肿瘤的鉴别:当无法明确是否为转移性肿瘤时,可以行PET-CT检查明确原发灶。

## 5 治疗

**5.1 术前准备** 囊性PPGL少见,对于性质不明的肾上腺区域及腹膜后的囊性占位,需作好充分准备,提高手术安全性,避免术中PPGL危象的发生<sup>[14]</sup>。术前准备主要包括控制高血压和扩容。常用的药物有 $\alpha$ 受体阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和钙离子拮抗剂。 $\alpha$ 受体阻滞剂有酚苄明、多沙唑啉、哌唑啉和特拉唑啉。若 $\alpha$ 受体阻滞剂控制血压不理想,或者患者无法耐受 $\alpha$ 受体阻滞剂的不良反应,可以加用或单独使用硝苯地平、氨氯地平及尼卡地平<sup>[22]</sup>。当有心动过速时,需加 $\beta$ 受体阻滞剂,在没有应用 $\alpha$ 受体阻滞剂控制血压之前,不能单独使用 $\beta$ 受体阻滞剂,否则会导致高血压危象,甚至心脏停搏<sup>[23]</sup>。其次,术前需要扩容,以减少术后低血压的发生。

**5.2 手术方式选择** 手术切除是治疗巨大囊性肿瘤的唯一选择。需整体切除,但是手术方式没有统一的推荐。Bittner等<sup>[24]</sup>在2013年的报道显示,由于

传统的开放式肾上腺切除术具有广阔的手术视野和较高的手术范围,因此在治疗大型肿瘤和恶性肿瘤时仍是肾上腺切除术的首选。Zhu等<sup>[25]</sup>的报道显示,腹腔镜肾上腺切除术治疗包括大型肿瘤在内的PCC是安全、可行和有效的,并且手术时间更短,术后恢复更佳。腹腔镜肾上腺切除术对于直径12 cm以内的肿瘤被认为是安全和有效的。Fu等<sup>[1]</sup>的研究显示,机器人辅助后腹腔镜肾上腺切除术也可以安全地应用于巨大PCC的切除。肿瘤的术中操作也与高血压、PPGL危象发生有关,早期隔离肿瘤静脉引流降低了术中PPGL危象的风险。

**5.3 术后并发症管理** 重症监护对术后24 h至关重要,患者通常会经历血压和心率的波动以及低血糖的可能。术后低血糖的发生率约43%,表现为嗜睡、昏睡、乏力、出汗及苍白等,因此,术中及术后需要密切关注血糖变化,及时补充葡萄糖。部分患者在肿瘤切除时及术后发生持续性低血压<sup>[26]</sup>,需要补充血容量、使用血管活性药物。

## 6 随访

由于巨大囊性PPGL体积较大,恶性潜能较大,需要终身随访<sup>[27]</sup>。

综上所述,囊性PPGL少见,临床表现不典型,容易误诊,对于性质不明的腹膜后囊性占位,需要通过定性及定位诊断,最终确定囊肿性质,提高正确诊断率。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Fu SQ, Zhuang CS, Yang XR, et al. Comparison of robot-assisted retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for large pheochromocytoma: a single-centre retrospective study [J]. BMC Surg, 2020, 20 (1): 227. DOI:10.1186/s12893-020-00895-5.
- [2] Ito Y, Obara T, Yamashita T, et al. Pheochromocytomas: tendency to degenerate and cause paroxysmal hypertension [J]. World J Surg, 1996, 20 (7): 923-927. DOI:10.1007/s002689900140.
- [3] Yamada Y, Fujiwara H, Banno H, et al. Complete atrioventricular dissociation and sinus arrest after pheochromocytoma resection [J]. IJU Case Rep, 2020, 3 (3): 108-111. DOI:10.1002/iju5.12160.

- [4] Tevosian SG, Ghayee HK. Pheochromocytomas and paragangliomas [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48 (4): 727-750. DOI:10.1016/j.ecl.2019.08.006.
- [5] Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, et al. Pheochromocytoma: a genetic and diagnostic update [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24 (1): 78-90. DOI:10.4158/EP-2017-0057.
- [6] Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma [J]. *Endocr Regul*, 2019, 53 (3): 191-212. DOI:10.2478/enr-2019-0020.
- [7] 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]. *BJU Int*, 2008, 101 (3): 345-350. DOI:10.1111/j.1464-410X.2007.07370.x.
- [8] Pogorzelski R, Toutounchi S, Krajewska E, et al. Adrenal cysts - optimal laparoscopic treatment [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2018, 13 (3): 288-291. DOI: 10.5114/witm.2018.75872.
- [9] Carsote M, Ghemigian A, Terzea D, et al. Cystic adrenal lesions: focus on pediatric population (a review) [J]. *Clujul Med*, 2017, 90 (1): 5-12. DOI:10.15386/cjmed-677.
- [10] Chakraborty PP, Patra S, Biswas SN, et al. Pure cystic adrenal space-occupying lesion: always rule out cystic pheochromocytoma [J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: bcr2016216337. DOI: 10.1136/bcr-2016-216337.
- [11] Pan D, Liang P, Xiao H. Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumors: a case report and literature review [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12 (1): 637-643. DOI:10.3892/ol.2016.4670.
- [12] 罗琼, 陈小军. 囊性异位嗜铬细胞瘤一例 [J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37 (6): 1066-1067. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2018.06.049.
- [13] Clements HA, Wilson MS, Smith DM. Incidental giant cystic pheochromocytoma: a case report and review of the literature [J]. *Scott Med J*, 2020, 65 (2): 64-70. DOI:10.1177/0036933019900339.
- [14] Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, et al. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (10): 1505. DOI:10.3390/cancers11101505.
- [15] 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 (1): 64-68. DOI: 10.1002/ccr3.149.
- [16] Gupta A, Bains L, Agarwal MK, et al. Giant cystic pheochromocytoma: a silent entity [J]. *Urol Ann*, 2016, 8 (3): 384-386. DOI: 10.4103/0974-7796.184886.
- [17] Hoegerle S, Nitzsche E, Altehoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET--initial results [J]. *Radiology*, 2002, 222 (2): 507-512. DOI: 10.1148/radiol.2222010622.
- [18] 王芬, 童安莉, 曾正陪. 恶性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的治疗 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36 (3): 187-190. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.11.
- [19] Park J, Song C, Park M, et al. Predictive characteristics of malignant pheochromocytoma [J]. *Korean J Urol*, 2011, 52 (4): 241-246. DOI:10.4111/kju.2011.52.4.241.
- [20] Rijken JA, Niemeijer ND, Jonker MA, et al. The penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHB germline mutation carriers [J]. *Clin Genet*, 2018, 93 (1): 60-66. DOI: 10.1111/cge.13055.
- [21] Stenman A, Svahn F, Hojjat-Farsangi M, et al. Molecular profiling of pheochromocytoma and abdominal paraganglioma stratified by the PASS algorithm reveals chromogranin B as associated with histologic prediction of malignant behavior [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43 (3): 409-421. DOI:10.1097/PAS.0000000000001190.
- [22] 赵磊, 梁朝朝. 嗜铬细胞瘤的诊断及治疗进展 [J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2019, 11 (3): 181-183. DOI: 10.3870/j.issn.167424.2019.03.016.
- [23] Fernandois M, Altamirano J, Rojas F, et al. Manejo perioperatorio de feocromocitoma y paraganglioma [ Perioperative management of paragangliomas and pheochromocytomas ] [J]. *Medwave*, 2020, 20 (2): e7830. DOI:10.5867/medwave.2020.02.7830.
- [24] Bittner JG 4th, Gershuni VM, Matthews BD, et al. Risk factors affecting operative approach, conversion, and morbidity for adrenalectomy: a single-institution series of 402 patients [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27 (7): 2342-2350. DOI: 10.1007/s00464-013-2789-7.
- [25] Zhu W, Wang S, Du G, et al. Comparison of retroperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for large pheochromocytoma: a single-center retrospective study [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17 (1): 111. DOI:10.1186/s12957-019-1649-x.
- [26] 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]. *IJU Case Rep*, 2019, 2 (4): 218-220. DOI: 10.1002/iju5.12087.
- [27] Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (9): 3296-3305. DOI: 10.1210/jc.2017-00992.

(收稿日期: 2020-09-22)

(本文编辑: 刘欣)