

后腹膜巨大恶性嗜铬细胞瘤 1 例

A Case of Posterior Peritoneum Tremendous Malignant Pheochromocytoma

WANG Xia, YU Rong, QIAN Jun, et al.

王霞, 余蓉, 钱军, 张明

(苏州市立医院东区, 江苏 苏州 215000)

关键词: 嗜铬细胞瘤; 后腹膜; 巨大

中图分类号: R736.3 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2018)04-0406-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B025

嗜铬细胞瘤(pheochromocytomas, PCCs)主要发生于肾上腺髓质, 大多数为良性, 约 10% 为恶性。异位 PCCs 具有更高的恶性趋势, 占 30%~40%^[1]。恶性 PCCs 在临床上属于较为少见的恶性肿瘤, 复发率高, 预后不良, 其临床症状和病理特征与良性 PCCs 类似, 鉴别诊断难度大, 主要依据自然病程作出判断。恶性肿瘤通常体积较大, 瘤内有坏死, 诊断恶性的金标准是在无嗜铬细胞瘤的部位和内脏发现肿瘤转移。恶性 PCCs 5 年生存率为 20%~50%, 10 年生存率几乎为 0, 故提高对恶性 PCCs 的认识, 做到早期诊断和治疗, 对改善此类患者预后具有积极的意义。本文报道 1 例后腹膜巨大恶性 PCCs。

1 临床资料

患者, 男性, 38 岁, 因确诊嗜铬细胞瘤 5 个月余于 2016 年 11 月 16 日入住我院肿瘤内科。患者 2016 年 6 月无明显诱因下出现左侧腰区疼痛不适, 阵发性加重, CT 示腹膜后肿块包绕腹主动脉, 累及左肾(Figure 1)。6 月 29 日转入我科予腹膜后肿块穿刺活检, 病理示: 纤维结缔组织中见嗜碱性细胞巢团, 结合免疫组化结果及临床病史倾向肾上腺髓质肿瘤(嗜铬细胞瘤)(Figure 2)。免疫组化结果: CgA(+), Ki67(+10%), Inhibin-α(灶+), Melan-a(-), Syn(+), CD56(+), S-100(散+), AE1/AE3(-), EMA(-),

通讯作者: 张明, 副主任, 主任医师, 硕士生导师, 硕士; 苏州市立医院东区肿瘤内科, 江苏省苏州市白塔西路 16 号(215000); E-mail: jsszmm@163.com

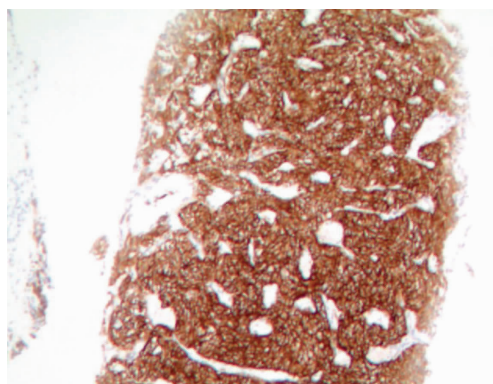
收稿日期: 2017-03-30; 修回日期: 2017-05-02

TFE3(-), desmin(-), CD10(-)。7 月 13 日提请多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT), 考虑恶性肿瘤, 范围较大, 不适合手术切除, 可先行化疗后视病情转归加局部放疗。故 7 月 16 日、8 月 6 日行环磷酰胺 0.8g d₁+达卡巴嗪 0.2 d₁₋₅+长春地辛 3mg



Huge mass in the posterior peritoneum, wrapped around the abdominal aorta, involving the left kidney

Figure 1 The CT image of the patient



Basophilic cell nests in the fibrous connective tissue(x200)

Figure 2 The pathological image of the patient

d₁ 化疗 2 个疗程,并配合恩度 30mg 泵 24h d₁₋₇。病程中持续监测血压不高。化疗间歇期患者出现黑便伴腰背部疼痛,查胃肠镜未见明显胃肠道病变,考虑为恶性嗜铬细胞瘤特异性消化道出血,予对症治疗后好转。腰椎 MRI:(1)胸腰段部分(约 T6 椎体)异常信号,结合病史考虑转移性病变可能;(2)L5/S1 椎间盘变性、突出;(3)盆腔少量积液。8 月 26 日复查 CT:腹膜后肿块包绕腹主动脉,累及左肾;下腔静脉瘤栓;左肺多发结节,符合转移瘤;评价病情稳定,于 8 月 30 日予环磷酰胺 0.8g d₁+达卡巴嗪 0.2 d₁₋₅+长春地辛 3mg d₁ 化疗 1 个疗程,未再行恩度靶向治疗;化疗期间患者再次出现黑便,予对症处理。9 月 27 日至 10 月 21 日开始予局部姑息放疗。现患者为进一步诊治入住我科。既往病史无特殊。家族史:父母兄妹子女均无高血压、糖尿病史,否认其他家族性遗传病史。查体:KPS 70 分,全身皮肤黏膜无黄染,全身浅表淋巴结未及肿大。腹软,全腹无压痛、反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,双下肢不肿。复查 CT:嗜铬细胞瘤复查:腹膜后肿块包绕腹主动脉,累及左肾;下腔静脉瘤栓;左肺多发结节,符合转移瘤。对比前片,腹膜后肿块较前缩小。患者一般情况可,治疗有获益,目前无明显不适主诉,予定期随访中。

2 讨论

本例患者为青年男性,既往无高血压病史,以左侧腰部疼痛起病,查腹部增强 CT 提示后腹膜巨大肿块,包绕腹主动脉,累及左肾,下腔静脉瘤栓。皮质醇、尿儿茶酚胺、尿 17-羟皮质类固醇测定正常,结合患者症状、体征、相关实验室检查、影像学检查、穿刺病理结果,PCCs 诊断明确。经全院 MDT 讨论,考虑为恶性 PCCs。

PCCs 最常见临床表现为血压升高,且血压高低程度取决于肿瘤释放儿茶酚胺类物质入血的速度及浓度,而儿茶酚胺的分泌表型与年龄及肿瘤部位相关^[2]。研究报道^[3],约 80%~90%患者有高血压表现,亦有 10%~20%患者血压正常。本例患者病程中持续监测血压未见增高,考虑为功能静息型 PCCs。但也不应对此类患者放松警惕,临床应提高重视,因一旦机体受到外伤、手术、情绪改变等应激反应时,儿茶

酚胺类物质可大量快速释放入血,引起高血压危象。PCCs 典型的临床表现为发作性头痛、皮肤苍白、心悸、高血压及多汗,其中,心悸、头痛、多汗被称为恶性 PCCs 三联症,恶性 PCCs 还常合并腰腹部疼痛,进行性消瘦等肿瘤压迫、消耗表现。本例病例与常见 PCCs 相比有以下特点:①肿瘤体积较大,达 14.5cm×8.3cm;②生长部位为后腹膜;③肿瘤包绕腹主动脉,累及左肾,手术难度较大;④无恶性高血压表现。

从组织病理学分析,良性 PCCs 形态上多为圆形或卵圆形,瘤体直径多小于 3cm,边界清,包膜相对完整,镜下可见肿瘤组织为条索状或团块状排列,胞体较大,核大而圆。恶性 PCCs 和良性 PCCs 的表现类似,偶可见异型性细胞及胞核分裂,如有侵犯周围的包膜、血管,恶性可能性大。有研究者尝试建立一种名为肾上腺嗜铬细胞瘤量化评分体系^[4],用以指导恶性 PCCs 的病理诊断,但由于该系统过于复杂,因此在临床中并未得到广泛应用。

为了提高恶性 PCCs 的早期诊断率,国内外学者从多方面进行了研究。其中 3-甲氧基肾上腺素(metanephrine, MN)因其检测阳性率高,特异性好,且方便、经济,在国际上被推荐为 PCCs 初筛指标。研究发现^[5],18F-FDG PET 对恶性 PCCs 的敏感性较高,但由于 PET-CT 价格昂贵,辐射剂量较大,临床应用更多的还是 CT 及 MRI 检查。近期研究表明,由于嗜铬细胞瘤患者具有较高的家族聚集性^[6],运用癌症基因组图谱对遗传易感基因的进一步探索,有助于 PCCs 更加准确、全面的诊断^[7]。

手术治疗是治疗恶性嗜铬细胞瘤最有效的方法,对于单发的恶性 PCCs,如瘤体体积小、未向周围组织侵犯,可行腹腔镜或机器人手术;对于体积较大,周围粘连,瘤体内伴出血、坏死的 PCCs,则应行开放性手术治疗;对于手术范围较大、有手术禁忌或出现远处转移灶的患者,则可行化疗或放疗。结合该患者病例资料,其肿瘤较大,包绕大血管,经 MDT 讨论,无法行手术治疗,故仅行姑息性放化疗。在化疗反应良好的患者中,转移性 PCCs 的中位生存期为 3.8 年,对化疗无反应的患者中,中位生存期仅 1.8 年^[8],较差的预后与 *SDHB* 基因突变相关^[9]。目前最成熟的化疗方案是环磷酰胺、长春新碱和达卡巴嗪的联合用药(Averbuch 方案:环磷酰胺 750mg/m² d₁,长春新碱

1.4mg/m² d₁, 达卡巴嗪 600mg/m² d_{1,21})。在一个对 18 例患者随访 22 年的研究中, 该方案完全缓解率为 11%, 部分缓解率为 44%, 中位生存期为 3.3 年^[10]。近年来随着分子靶向药物广泛应用, 有研究报道^[11]用索坦治疗 17 例恶性 PCCs, 其中 8 例患者疾病得到控制。其他一些分子靶向药物如伊马替尼、mTOR 抑制剂依维莫司也正在研究中, 期待更多的临床研究的开展和有效药物的研发, 为恶性 PCCs 的治疗提供新的思路。¹³¹I-MIBG 治疗认为是除手术治疗以外最有效的姑息治疗方法。但由于恶性 PCCs 本身是一种罕见疾病, 目前仍没有大样本的循证医学证据明确合适的放疗剂量和分割剂量, 仍需要更大样本量进一步的随访研究。

恶性 PCCs 如能早期发现, 获得及时治疗, 大多可经手术切除治愈。随着精准化医学的发展, 分子生物学方法检测被广泛应用于良恶性肿瘤的诊断, PCCs 的诊断率已较前明显提高, 但由于某些肿瘤早期并无特异性症状, 诊断难度仍较大, 因此临床医务工作者应在诊治过程中, 多注意鉴别诊断, 必要时行相关医技检查。因 PCCs 发病率低, 治疗方案尚未标准化, 因此需要建立多中心的大型临床研究, 以期进一步规范该病的诊疗程序, 指导临床实践。

参考文献:

- [1] Johnston PC, Silversides JA, Wallace H, et al. Pheochromocytoma crisis: two cases of undiagnosed pheochromocytoma presenting after elective nonrelated surgical procedures[J]. Case Rep Anesthesiol, 2013, 2013: 514714.
- [2] Richter S, Qin N, Pacak K, et al. Role of hypoxia and HIF2 α in development of the sympathoadrenal cell lineage and chromaffin cell tumors with distinct catecholamine phenotypic features [J]. Adv Pharmacol, 2013, 68: 285-317.
- [3] Manger WM. The protean manifestation of pheochromocytoma [J]. Horm Metab Res, 2009, 41(9): 658-663.
- [4] 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(5): 551-566.
- [5] Lender JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (6): 1915-1942.
- [6] ARSKI D. Management and follow up of extra 'adrenal pheochromocytoma[J]. Cent European J Urol, 2014, 67(2): 156-161.
- [7] Suh YJ, Choe JY, Park HJ. Malignancy in pheochromocytoma or paraganglioma: integrative analysis of 176 cases in TCGA[J]. Endocr Pathol, 2017. [Epub ahead of print]
- [8] 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: 2020-2028.
- [9] Jimenez C, Rohren E, Habra MA, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma[J]. Curr Oncol Rep, 2013, 15: 356-371.
- [10] Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine[J]. Ann Intern Med, 1988, 109: 267-273.
- [11] Ayala Ramirez M, Chougnat 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): 4949-4050.