



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.004

· 综述与讲座 ·

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的诊疗进展

冯瑞颖 刘金波

[摘要] 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)是一组起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感神经链的神经内分泌肿瘤,是难治性高血压的病因之一。近年来,基于基因检测技术的快速发展和功能成像等影像学技术的广泛应用,PPGL的检出率和诊断率显著提高,并为PPGL的治疗提供了新的方法。目前,一些新疗法已经开展或正在进行临床试验,本文将对PPGL的诊治新进展进行综述。

[关键词] 嗜铬细胞瘤; 副神经节瘤; 诊断; 治疗; 进展

[中图分类号] R736.6

[文献标识码] A

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(PPGL)是一种罕见的神经内分泌肿瘤,起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感神经链。大多数PPGL在各年龄段均可发病,发病高峰30~50岁,其年发病率为2~8/百万人^[1-2]。PPGL通常会阵发性或持续性分泌儿茶酚胺(CA),典型临床表现为阵发性或持续性高血压及头痛、心悸、出汗三联征。过量释放的CA可诱发严重的心血管表现,包括Takotsubo心肌病、高血压危象和急性心肌梗死^[3],最终发展为多系统衰竭和死亡。因此,及时诊断尤为重要。近年来,基于基因检测技术的快速发展和功能成像等影像学技术的广泛应用,PPGL的检出率和诊断率显著提高,并为PPGL的治疗提供新的方法。目前,有些新疗法已经开展或正在进行临床试验,本文将对PPGL的诊治新进展进行综述。

一、诊断

1. 生化诊断

当临床上怀疑PPGL时,应通过生化检查来诊断

或排除疾病。由于CA的血浆水平会受到许多因素影响,且CA分泌为发作性,因此血浆CA对诊断的适用性较低,仅作为PPGL的诊断参考。研究发现,在肾上腺髓质嗜铬细胞或PPGL肿瘤细胞内含有大量的儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT),可导致细胞内CA大量转化为甲氧基肾上腺素(MN)和甲氧基去甲肾上腺素(NMN),并释放入血^[4]。与CA比较,MN类物质(MNs)的半衰期长,不受CA短期分泌变化的影响,对嗜铬细胞瘤(PCC)的诊断具有很高的价值。大量研究证实,与其他方法相比,MNs对于PCC的诊断具有更高的敏感度和特异度。Lenders等^[5]报道,血浆游离MN对PCC的诊断敏感度为99%、特异度为89%,尿液MN对其的诊断敏感度为97%、特异度为69%。Unger等^[6]报道,血浆游离NMN对PCC的诊断敏感度为91.7%、特异度为95.6%。因此,在PPGL筛查中,血浆游离或尿液MN和NMN可作为一线筛选指标。MNs的测定主要有放射免疫法、液相色谱电化学检测法(LC-ECD)和液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)等。LC-MS/MS由于其具有高敏感度、高特异度、高通量及多指标同时分析的能力,目前已成为检测MNs的首选方法^[7]。

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院内分泌科

通讯作者:刘金波,E-mail:jnbolu@sdu.edu.cn

- [32] Vieweg WV, Veldhuis JD, Carey RM. Temporal pattern of renin and aldosterone secretion in men; effects of sodium balance[J]. Am J Physiol, 1992, 262(5 Pt 2): F871-877.
- [33] Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(1): 10-20.
- [34] Funder JW. Primary Aldosteronism: At the Tipping Point[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(1): 65-66.
- [35] Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, et al. Variability of Aldosterone Measurements During Adrenal Venous Sampling for Primary Aldosteronism[J]. Am J Hypertens, 2021, 34(1): 34-45.
- [36] Wannachalee T, Zhao L, Nanba K, et al. Three Discrete Patterns of Primary Aldosteronism Lateralization in Response to Cosyntropin During Adrenal Vein Sampling[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12): 5867-5876.

- [37] Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, et al. International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(1): 42-54.
- [38] Omata K, Yamazaki Y, Nakamura Y, et al. Genetic and Histopathologic Intertumor Heterogeneity in Primary Aldosteronism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(6): 1792-1796.
- [39] Desrochers MJ, St-Jean M, El Ghorayeb N, et al. Basal contralateral aldosterone suppression is rare in lateralized primary aldosteronism[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 183(4): 399-409.
- [40] Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, et al. Primary Aldosteronism: State-of-the-Art Review[J]. Am J Hypertens, 2022, 35(12): 967-988.

(收稿时间:2023-03-05)

(本文编辑:高婷)

3-甲氧酪胺(3-MT)是多巴胺的代谢产物。早期研究表明,血浆 3-MT 可用于检测分泌多巴胺(DA)的 PPGL 或头颈部副神经节瘤(HNPGL)^[8-9]。此外,3-MT 还被认为转移性 PPGL 的新型生物标志物。一项纳入 1 211 例受试者的回顾性研究结果显示,与无转移者相比,转移性 PPGL 患者的血浆 3-MT 水平显著升高,且受试者工作特征(ROC)曲线分析结果表明,血浆 3-MT 水平预测转移性 PPGL 的准确性优于甲氧基去甲肾上腺素^[10]。最近,Pamporaki 等^[11]的研究证明,高水平的血浆 3-MT 与转移性 PPGL 和(或)HNPGL 患者的疾病特异性生存期(DSS)差有关,提示 3-MT 或可在转移性 PPGL 和(或)HNPGL 患者的个体化管理和随访中起到一定的帮助作用。

2. 影像诊断

肿瘤定位通常在生化结果为阳性后进行。CT 或 MRI 被认为是 PPGL 患者肿瘤定位的首选方法,在 PPGL 患者的诊断、分期和治疗反应评估中起着重要作用。但如果肿瘤体积小、位置特殊或既往存在手术史,则解剖成像方式可能无法定位肿瘤,因此,建议通过功能成像测试补充解剖学诊断。

(1)CT/MRI:CT 是主要的成像方式。通常,大多数 PPGL 平扫 CT 值 >10 HU,若瘤内出血或钙化,则平扫 CT 值会更高。据报道,CT 对肾上腺 PPGL 的诊断敏感度超过 95%^[8],对肾上腺外、复发或转移性 PPGL 的诊断敏感度较低^[12]。在 MRI 上,PCC 常表现为 T1WI 低信号、T2WI 高信号,约 1/3 患者可观察到 T2 加权成像上的“灯泡”明亮病变。一般 MRI 在检测 HNPGL 及一些家族性肾上腺 PCC 方面优于 CT^[13]。由于 MRI 没有电离辐射,因此其是对疑似患有 PPGL 的妊娠女性和儿童进行成像的理想选择。

(2)¹²³I-MIBG SPECT/CT:间碘苯胍(MIBG)是一种去甲肾上腺素类似物,可被摄取和储存于嗜铬细胞内。¹²³I-MIBG SPECT/CT 是 PPGL 定位和诊断的主要功能成像方式。据报道,¹²³I-MIBG SPECT/CT 诊断 PCC 的敏感度为 85%~88%、特异度为 70%~100%;诊断副神经节瘤(PGL)的敏感度为 56%~75%、特异度为 84%~100%^[14]。然而,许多研究却发现,对于 SDHx 基因突变、转移性 PPGL 和 HNPGL 患者,MIBG 的检出敏感度较低^[15-16]。目前,随着更新的放射性药物的出现,¹²³I-MIBG SPECT/CT 主要用于¹³¹I-MIBG 治疗前的筛查。

(3)¹⁸F-FDG PET/CT:¹⁸F-FDG 是一种敏感但非特异性的放射性药物,经葡萄糖转运蛋白(GLUT)进入细胞,其蓄积与葡萄糖代谢增加有关。对于非转移性 PPGL,¹⁸F-FDG PET/CT 敏感度(76.8%)与¹²³I-MIBG SPECT/

CT(75.0%)相似。但是,对于转移性 PPGL,¹⁸F-FDG PET/CT 敏感度(82.5%)高于¹²³I-MIBG SPECT/CT(50.0%)和 CT/MRI(74.4%)^[17]。因此,¹⁸F-FDG PET/CT 常用于转移性 PPGL 定位诊断。最近,van Berkel 等^[18]发现,动态全身¹⁸F-FDG PET/CT 可根据组织葡萄糖代谢率(MRglc)、最大标准摄取值(SUVmax)等指标区分簇 1(SDHx、VHL)基因相关 PPGL 与簇 2(RET、NF1)基因相关 PPGL 和散发性肿瘤,从而为 PPGL 的基因分型提供有效诊断信息。

(4)¹⁸F-FDOPA PET/CT:¹⁸F-FDOPA 是 L-DOPA 的氟化类似物,其通过氨基酸转运蛋白(LAT1/CD98)进入神经内分泌细胞,随后被芳香族氨基酸脱羧酶转化为¹⁸F-氟多巴胺。¹⁸F-FDOPA PET/CT 对 PCC 具有高度特异度(95%~100%),且因正常肾上腺组织缺乏摄取,其比其他放射性示踪剂更具优势^[19]。有研究发现,¹⁸F-FDOPA PET/CT 是 HNPGL 的极佳诊断工具^[20]。此外,与其他功能和解剖成像方式相比,¹⁸F-FDOPA 对检测簇 1b 相关的 PPGL 和簇 2 相关的 PPGL 敏感度较高,被认为是诊断此类患者的首选功能成像方式^[21]。

(5)⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-生长抑素类似物(SSA)PET/CT:⁶⁸Ga-DOTA-SSA 是一种检测 PPGL 肿瘤的新方法。由于 PPGL 表达高水平的生长抑素受体(SSTR),所以能被放射性物质标记的 SSA 特异性识别。一项纳入 13 项研究的 Meta 分析指出,⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 在 PPGL 患者中表现出较高的病变检出率(93%),且始终高于其他成像方式^[22]。同时,大量临床研究报告显示,⁶⁸Ga-DOTA-SSA 在 SDHx 相关的 PPGL、转移性 PPGL 及 HNPGL 肿瘤定位方面均显示出极好的结果^[23-24]。近年来,⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 正在迅速成为 PPGL 功能成像的一线诊断方案。

3. 基因诊断

分子遗传学表明,约 40% 的 PPGL 与遗传易感基因有关^[25]。据报道,致病基因类型影响 PPGL 的生化特征、影像学表现、个体化治疗及恶性潜能^[26]。因此,国内外指南一致认为应考虑对所有 PPGL 患者进行基因检测。经过几十年的深入研究,现已根据 PPGL 的遗传特征将其分为以下 3 个主要簇:

(1)假性缺氧信号簇(Cluster-1):与缺氧诱导因子(HIF)通路的激活有关。在正常氧分压下,HIF 通路激活可产生假性低氧状态,从而驱动细胞增殖及血管生成。根据不同机制,假性缺氧簇进一步可分为三羧酸(TCA)循环相关的代谢产物堆积激活 HIF- α 靶基因(簇 1a)和 VHL/EPAS1 直接参与 HIF 通路激活(簇 1b)两类。簇 1a 相关基因包括 SDHx、SDHAF2、FH、

MDH2、IDH1/2、SLC25A11、DLST 等,簇 1b 相关基因包括 VHL、PHD 1/2、EPAS1 等^[21,27]。有研究表明,簇 1 PPGL 与更具侵袭性的肿瘤行为相关^[28]。

(2) 激酶信号簇(Cluster-2):与激酶信号通路的异常激活有关,包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和雷帕霉素(mTOR)靶蛋白通路。这些通路的激活能够促进细胞生长、增殖和存活。簇 2 相关基因包括 RET、NF1、TMEM127、MAX 及 HRAS 等^[21,27]。与簇 1 肿瘤相比,簇 2 肿瘤分化程度更高,恶性潜能更小,且具有相对较好的预后^[28]。

(3) Wnt 信号簇(Cluster-3):与 Wnt 及 Hedgehog 信号通路激活相关。Wnt 通路参与多种发育过程,如细胞增殖、粘附和运动及细胞极性和分化。Wnt 相关基因改变包括 MAML3 融合和 CSDE1 突变^[21,27]。目前认为该类型的 PPGL 是散发性的,在临床上往往具有侵袭性和转移性^[28]。

二、治疗

1. 手术治疗

手术治疗仍是非转移性 PPGL 患者的一线治疗方案。近年来经腹腔镜行肾上腺肿瘤微创切除术取得了良好疗效并已广泛应用。一项纳入了 14 项研究的 Meta 分析显示,与开放式手术相比,腹腔镜肾上腺切除术可降低术中血流动力学不稳定及术后并发症的发生率,并缩短饮食恢复时间和住院时间^[29]。对于转移性 PPGL 的患者,手术治疗可减少肿瘤体积和改善临床症状。同时,Roman-Gonzalez 等^[30]的研究证实,转移性 PPGL 患者原发肿瘤切除与总生存期改善相关。但转移性 PPGL 通常肿瘤体积较大且与血管关系密切,因此多采用开放性手术。

2. 非手术治疗

(1) 联合化疗:全身化疗适用于不可切除和转移性 PPGL,尤其是肿瘤负荷高和进展快的患者。目前,环磷酰胺-达卡巴嗪-长春新碱(CVD)方案的治疗作用已得到肯定。一项长达 22 年的前瞻性单臂临床研究在随访 18 例经 CVD 治疗的 PPGL 患者后,发现 CVD 联合化疗产生了 11% 的肿瘤完全缓解(CR)率和 44% 的部分缓解(PR)率,且 CVD 化疗与肿瘤缩小、症状改善有关^[31]。然而,化疗过程中可能会出现高血压危象、骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常及神经系统毒性等并发症。替莫唑胺(TMZ)是米托唑胺的 3-甲基类似物,作为达卡巴嗪的口服等效物,TMZ 在转移性 PPGL 患者中具有与 CVD 方案相似的抗肿瘤疗效。在 Hadoux 等^[32]的研究中,15 例转移性 PPGL 患者给予 TMZ 治疗后,50% 的 SDHB 突变患者出现 PR,而无

SDHB 突变的患者均未出现 PR。值得注意的是,与无 SDHB 突变患者相比,SDHB 突变患者的无进展生存时间(PFS)明显增加(19.7 个月比 2.9 个月),表明 TMZ 的疗效似乎与 SDHB 突变有关。最近有研究发现,将 TMZ 与聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂联合使用,不仅可提高细胞毒性,且可减少转移性病灶,延长 SDHB 敲低移植瘤模型鼠的总体存活率,有望成为簇 1 PPGL 尤其是具有 SDHB 突变者的新型治疗方法^[33]。

(2) 放射性核素治疗

① 高比活度(HAS)¹³¹I-MIBG:HAS¹³¹I-MIBG 最近获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的批准,用于治疗年龄≥12 岁的转移性、不可手术切除的 PPGL 患者^[34]。与常规¹³¹I-MIBG 不同,HAS¹³¹I-MIBG 单位剂量放射性更高,不良反应更小。HAS¹³¹I-MIBG 治疗的主要目的是稳定疾病和控制症状。在一项由 68 例接受至少 1 次 HAS¹³¹I-MIBG 治疗的 PPGL 患者组成的多中心、单臂 II 期临床试验中,17 例患者(25%)达到了主要终点(即抗高血压药物减少至少 50%,且持续至少 6 个月)^[35]。在 64 例患有可评估疾病的患者中,59 例(92%)达到 PR(15 例,23%)或疾病稳定[SD,(44 例,69%)]。此外,接受至少 1 次治疗剂量的患者中,达到 PR 患者比例从 3 个月时的 6% 增加到 12 个月时的 23%,表明 HAS¹³¹I-MIBG 的治疗效果持久。其常见不良反应包括骨髓抑制、恶心/呕吐和疲劳。

② 肽受体放射性核素治疗(PRRT):部分 PPGL 能高度表达生长抑素受体,放射性核素标记的生长抑素类似物通过与 PPGL 细胞膜表面的生长抑素受体结合来发射 β 射线并造成细胞损伤。目前,最常用的放射性核素是⁹⁰Y-Dotatoc 和¹⁷⁷Lu-Dotatate。其中后者已被批准用于 SSTR 阳性胃胰腺神经内分泌肿瘤的治疗,但未批准其治疗 PPGL^[36]。迄今为止,对于 PRRT 在 PPGL 中的治疗作用尚在进行临床研究。最近,Severi 等^[37]报道了 PRRT 在进展性或转移性 PPGL 中的 II 期临床试验结果,研究发现在接受⁹⁰Y-Dotatoc 或¹⁷⁷Lu-Dotatate 治疗的 46 例患者中,观察到 4 例 PR、33 例 SD 和 9 例疾病进展(PD),总体疾病控制率(DCR)为 80%,中位总生存期(mOS)为 142.6 个月;且患者对⁹⁰Y-Dotatoc 和¹⁷⁷Lu-Dotatate PRRT 均具有良好的耐受性,没有造成明显的肾脏损伤或骨髓抑制。

(3) 分子靶向治疗

① 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs):TKIs 可有效阻断酪氨酸激酶活性,抑制信号传导,从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖。最近,一项纳入 160 例患者的 Meta 分析结果表明,转移性 PPGL 患者可从 TKIs 治疗中获益,PR 和 DCR 分别高达 30% 和 80% 以上,TKIs 可能是转移

性 PPGL 的一种有前途的治疗方法^[38]。

舒尼替尼是一种口服酪氨酸激酶抑制剂,其靶向作用于血管内皮生长因子(VEGF)受体 1 和 2、血小板衍生生长因子(PDGF)的信号通路受体和其他酪氨酸激酶(如 c-KIT、FLT3 和 RET)^[39]。早期的体外研究表明,舒尼替尼可诱导大鼠 PCC 细胞凋亡,抑制 CA 的合成和分泌^[40-41]。一些临床试验表明,转移性 PPGL 患者接受舒尼替尼治疗后出现临床症状改善或影像学缓解^[42-44]。最近的一项多中心Ⅱ期临床试验评估了舒尼替尼在进展性 PPGL 患者中的疗效,结果显示,在 23 例可评估的病例中,3 例患者(13%)达到 PR,16 例患者(70%)达到 SD,DCR 为 83%,中位 PFS 为 13.4 个月;值得注意的是,在获得 PR 的 3 例患者中,均被发现具有基因突变(RET 或 SDHx 突变)^[45]。此外,2021 年欧洲肿瘤医学会议上报道了舒尼替尼在恶性进展性 PPGL 进行的随机、双盲临床研究的结果,研究显示,与安慰剂组的 12 个月无进展生存率(PFSR,18.9%)相比,舒尼替尼治疗患者的 12 个月 PFSR(35.9%)明显升高;安慰剂组中位 PFS 为 3.6 个月,舒尼替尼组中位 PFS 为 8.9 个月^[46]。

几项小型队列研究和(或)临床试验均表明,除舒尼替尼外,卡博替尼、乐伐替尼和帕唑帕尼等对转移性 PPGL 也产生或可能产生积极影响^[47-49]。最近这几种 TKIs 的疗效和安全性正在Ⅱ期临床试验中进行评估(www.ClinicalTrials.gov)。

②激酶信号通路抑制剂:激酶信号通路的异常激活与簇 2 突变有关,如 PI3K/AKT/mTOR 或 Ras/Raf/MEK/ERK 通路。因此,抑制激酶信号传导的药物可能代表这些肿瘤的有效治疗选择。依维莫司是一种口服 mTOR 通路抑制剂。研究发现,依维莫司通过抑制 mTOR 及其下游信号级联减少小鼠 PCC(MPC 和 MTT)细胞增殖^[50]。在 Oh 等^[51]报道的一项多中心、单臂、开放标签的Ⅱ期临床试验中,7 例 PPGL 患者接受依维莫司治疗,最终 5 例患者达到 SD,2 例患者发展为 PD。中位 PFS 为 3.8 个月,PFSR 为 42.9%;且在 4 例患者中观察到肿瘤体积缩小。常见的不良反应包括皮疹、腹泻、厌食、口腔溃疡和乏力等。然而,Druce 等^[52]在 4 例进行性、转移性 PPGL 的患者中使用依维莫司,结果发现这 4 例患者在治疗 3~6 个月后均出现疾病再次进展。总之,依维莫司在 PPGL 中的疗效和安全性仍未明确,需进一步探讨。

③缺氧诱导因子 2 α (HIF-2 α)抑制剂:Belzutifan 是第 2 代小分子 HIF-2 α 抑制剂,于 2021 年 8 月被美国 FDA 批准用于治疗无需立即手术的、与 VHL 综合征相关的肾细胞癌、中枢神经系统血管细胞瘤及胰腺

神经内分泌肿瘤^[53]。2021 年 Kamihara 等^[54]报道了 1 例 Pacak-Zhuang 综合征患者,使用 Belzutifan 治疗后其 PGL 相关指标迅速降低,同时 MRI 结果显示肿瘤体积明显缩小。目前虽缺乏 Belzutifan 针对转移性 PPGL 的临床研究,但已有一项研究 Belzutifan 对转移性 PPGL 影响的Ⅱ期临床试验正在招募中,因此 Belzutifan 有望成为治疗转移性 PPGL 的可能选择之一。

(4)免疫检查点抑制剂(ICIs):近年来,以程序性死亡受体(PD)-1/PD-配体 1(PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4 抑制剂为主的免疫检查点治疗已广泛应用于实体肿瘤和血液系统肿瘤^[55]。通过阻断免疫检查点与其配体结合可恢复肿瘤特异性 T 细胞激活作用,从而达到杀伤肿瘤的目的。目前,PPGL 的免疫检查点治疗处于早期阶段。在 Jimenez 等^[56]报道的Ⅱ期临床试验中,有 11 例进展性 PPGL 患者接受帕博利珠单抗治疗,结果显示,40% 的患者在 27 周时没有疾病进展的证据,然而,客观缓解率(ORR)仅为 9%。此外,Economides 等^[57]报道了 1 例转移性 PGL 患者,先后经手术、¹³¹I-MIBG、卡博替尼、帕博利珠单抗、全身化疗治疗效果均较差,在使用卡博替尼和纳武利尤单抗联合治疗后,患者甲氧基肾上腺素水平明显降低,且肿瘤体积显著缩小。最近,为进一步评价 ICIs 治疗 PPGL 的疗效和安全性,易普利姆玛单抗、纳武利尤单抗和帕博利珠单抗正在招募受试者参加更大规模的临床试验。

(5)生长抑素类似物:PPGL 通常表达生长抑素受体 SSTR2 和 SSTR3,因此在具有强 SSTR 表达的患者中可考虑使用 SSA 治疗。据报道,这些类似物具有双重作用,一方面可减少肿瘤细胞增殖,另一方面可抑制肿瘤激素分泌的功能^[58]。目前已有的生长抑素类似物包括奥曲肽(Octreotide)、兰瑞肽(Lanreotide)和帕瑞肽(Pasireotide)。早期研究表明奥曲肽的治疗并未显著改变 PPGL 中 CA 的分泌^[59-60]。最近有研究发现,Pasireotide 可抑制 PCC 细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和抑制 CA 分泌,为 PPGL 提供潜在的新型治疗选择^[61-62]。

三、总结

PPGL 的诊断需要根据生化指标、影像学及遗传学综合判断。在治疗方面,手术为非转移性 PPGL 的一线治疗方法,首选经腹腔镜行肾上腺肿瘤微创切除术。所有 PPGL 中约有 15%~25% 发展为转移性疾病。对于转移性 PPGL 患者,传统治疗方法包括手术、全身药物化疗等,但治疗有效率有限。目前,随着 PPGL 发病机制研究不断深入,放射性核素治疗、靶向治疗、

免疫治疗等新方法不断涌现,为 PPGL 提供了潜在的治疗选择,但相关研究大多样本量较小,需要大规模、多中心的临床试验来进一步评估疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979 [J]. *Mayo Clin Proc*, 1983, 58 (12): 802-804.
- [2] Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data [J]. *Acta Med Scand*, 1986, 220 (3): 225-232.
- [3] Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (8): 2435.
- [4] Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (6): 2175-2185.
- [5] Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? [J]. *JAMA*, 2002, 287 (11): 1427-1434.
- [6] Unger N, Pitt C, Schmidt IL, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154 (3): 409-417.
- [7] Lagerstedt SA, O' Kane DJ, Singh RJ. Measurement of plasma free metanephrine and normetanephrine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma [J]. *Clin Chem*, 2004, 50 (3): 603-611.
- [8] Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas; utility of plasma methoxytyramine [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (4): 2068-2075.
- [9] Van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP, et al. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (1): 209-214.
- [10] Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine; a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (11): 1739-1749.
- [11] Pamporaki C, Prodanov T, Meuter L, et al. Determinants of disease-specific survival in patients with and without metastatic pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 169: 32-41.
- [12] Chatal JF, Charbonnel B. Comparison of iodobenzylguanidine imaging with computed tomography in locating pheochromocytoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61 (4): 769-772.
- [13] Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers; a multicenter prospective study from the PGL EVA Investigators [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (1): E162-E173.
- [14] Van Berkel A, Pacak K, Lenders JW. Should every patient diagnosed with a pheochromocytoma have a ¹²³I-MIBG scintigraphy? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81 (3): 329-333.
- [15] Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of ¹⁸F-fluoro-L-DOPA, ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose, and ¹⁸F-fluorodopamine PET and ¹²³I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (12): 4757-4767.
- [16] Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-¹⁸F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to ¹²³I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas; correlation with vesicular monoamine transporter expression [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (6): 2800-2810.
- [17] Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104 (9): 700-708.
- [18] van Berkel A, Vriens D, Visser EP, et al. Metabolic Subtyping of Pheochromocytoma and Paraganglioma by ¹⁸F-FDG Pharmacokinetics Using Dynamic PET/CT Scanning [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60 (6): 745-751.
- [19] Noordzij W, Glaudemans A, Schaafsma M, et al. Adrenal tracer uptake by ¹⁸F-FDOPA PET/CT in patients with pheochromocytoma and controls [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (7): 1560-1566.
- [20] Heimbürger C, Veillon F, Taieb D, et al. Head-to-head comparison between ¹⁸F-FDOPA PET/CT and MR/CT angiography in clinically recurrent head and neck paragangliomas [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44 (6): 979-987.
- [21] Nolting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43 (2): 199-239.
- [22] Han S, Suh CH, Woo S, et al. Performance of ⁶⁸Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Meta analysis [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60 (3): 369-376.
- [23] Janssen I, Chen CC, Taieb D, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57 (2): 186-191.
- [24] Jha A, Ling A, Millo C, et al. Superiority of ⁶⁸Ga-DOTATATE over ¹⁸F-FDG and anatomic imaging in the detection of succinate dehydrogenase mutation (SDHx)-related pheochromocytoma and paraganglioma in the pediatric population [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45 (5): 787-797.
- [25] Buffet A, Burnichon N, Favier J, et al. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34 (2): 101416.
- [26] Jhawar S, Arakawa Y, Kumar S, et al. New Insights on the Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma and Its Clinical Implications [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (3): 594.
- [27] Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31 (2): 181-193.
- [28] Corssmit EPM, Snel M, Kapiteijn E. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma; management options [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32 (1): 20-26.
- [29] Fu SQ, Wang SY, Chen Q, et al. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma; a meta-analysis [J]. *BMC Surg*, 2020, 20 (1): 167.
- [30] Roman-Gonzalez A, Zhou S, Ayala-Ramirez M, et al. Impact of Surgical Resection of the Primary Tumor on Overall Survival in Patients With Metastatic Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma [J]. *Ann Surg*, 2018, 268 (1): 172-178.
- [31] 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.
- [32] Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135 (11): 2711-2720.
- [33] Pang Y, Lu Y, Caisova V, et al. Targeting NAD⁺/PARP DNA Repair Pathway as a Novel Therapeutic Approach to SDHB-Mutated Cluster I Pheochromocytoma and Paraganglioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24 (14): 3423-3432.
- [34] Jimenez C, Nunez R, Wendt R. High-specific-activity iodine 131 metaiodobenzylguanidine for the treatment of metastatic pheochromocytoma or paraganglioma; a novel therapy for an orphan disease [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27 (3): 162-169.
- [35] Pryma DA, Chin BB, Noto RB, et al. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity ¹³¹I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60 (5): 623-630.
- [36] Desai H, Borges-Neto S, Wong TZ. Molecular Imaging and Therapy for Neuroendocrine Tumors [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20 (10): 78.
- [37] Severi S, Bongiovanni A, Ferrara M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic progressive pheochromocytoma and paraganglioma; long-term toxicity, efficacy and prognostic biomarker data of phase II clinical trials [J]. *ESMO Open*, 2021, 6 (4): 100171.
- [38] Zhou Y, Cui Y, Zhang D, et al. Efficacy and Safety of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Metastatic Pheochromocytomas/Paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108 (3): 755-766.
- [39] Christensen JG. A preclinical review of sunitinib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor with anti-angiogenic and antitumour activities [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18 Suppl 10: x3-x10.
- [40] Aita Y, Ishii KA, Saito Y, et al. Sunitinib inhibits catecholamine synthesis and secretion in pheochromocytoma tumor cells by blocking VEGF receptor 2 via PLC-gamma-related pathways [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303 (8): E1006-E1014.
- [41] Saito Y, Tanaka Y, Aita Y, et al. Sunitinib induces apoptosis in pheochromocytoma tumor cells by inhibiting VEGFR2/Akt/mTOR/S6K1 pathways through modulation of Bcl-2 and BAD [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302 (6): E615-E625.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.005

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.005

· 综述与讲座 ·

睡眠呼吸障碍与难治性高血压

杨超超 张瑞 韩学尧

[摘要] 睡眠呼吸障碍是一种常见但诊断率低、极易被忽视的疾病,与心脑血管不良事件的发生密切相关。其中,阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)综合征是睡眠呼吸障碍中最常见的类型,也是高血压的独立危险因素之一。而在高血压患者,尤其是难治性高血压(RH),OSA的患病率可高达80%左右。两种疾病之间存在双向关联。本文旨在汇总既往研究以阐明OSA和RH之间的联系及相应的治疗可能带来的获益,希望引起人们的重视,改善疾病预后,减轻社会和经济负担。

[关键词] 睡眠呼吸障碍; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 难治性高血压

[中图分类号] R766;R544.1

[文献标识码] A

高血压是导致心血管疾病发生和全因死亡的主要危险因素之一,其患病率逐渐增高,已成为全球性的公共卫生问题,尤其是难治性高血压(RH)危害更大。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)综合征与RH密切相关。本文将从流行病学、病理生理机制和治疗等方面对

OSA和RH的关系做一综述。

一、疾病概述

睡眠呼吸障碍以睡眠期间发生呼吸异常为特征,可分为4大类:OSA综合征、中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)综合征、睡眠相关低通气障碍和睡眠相关低氧血症障碍^[1],其中OSA是睡眠呼吸障碍中最常见的类型。

OSA以睡眠期间反复发生上呼吸道部分或完全

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院内分泌科

通讯作者:韩学尧,E-mail:xueyaohan@sina.com

- [42] 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):4040-4050.
- [43] Hata J, Haga N, Ishibashi K, et al. Sunitinib for refractory malignant pheochromocytoma: two case reports [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(7):1309-1312.
- [44] Yuan G, Liu Q, Tong D, et al. A retrospective case study of sunitinib treatment in three patients with Von Hippel-Lindau disease [J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(9):766-772.
- [45] O'kane GM, Ezzat S, Joshua AM, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial [J]. Br J Cancer, 2019, 120(12):1113-1119.
- [46] Baudin E, Goichot B, Berruti A, et al. First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): an academic double-blind trial investigating sunitinib [J]. Ann Oncol, 2021, 32(Suppl 5):S621-S625.
- [47] Wang K, Schutze I, Gulde S, et al. Personalized drug testing in human pheochromocytoma/paraganglioma primary cultures [J]. Endocr Relat Cancer, 2022, 29(6):285-306.
- [48] Hassan Nelson L, Fuentes-Bayne H, Yin J, et al. Lenvatinib as a Therapeutic Option in Unresectable Metastatic Pheochromocytoma and Paragangliomas [J]. J Endocr Soc, 2022, 6(5):bvac044.
- [49] Jasim S, Suman VJ, Jimenez C, et al. Phase II trial of pazopanib in advanced/progressive malignant pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocrine, 2017, 57(2):220-225.
- [50] Nolting S, Maurer J, Spottl G, et al. Additive Anti-Tumor Effects of Lovastatin and Everolimus In Vitro through Simultaneous Inhibition of Signaling Pathways [J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0143830.
- [51] 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.
- [52] 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.

- [53] Deeks ED. Belzutifan: First Approval [J]. Drugs, 2021, 81(16):1921-1927.
- [54] Kamihara J, Hamilton KV, Pollard JA, et al. Belzutifan, a Potent HIF2alpha Inhibitor, in the Pacak-Zhuang Syndrome [J]. N Engl J Med, 2021, 385(22):2059-2065.
- [55] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance [J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16:223-249.
- [56] Jimenez C, Subbiah V, Stephen B, et al. Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab in Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(8):2307.
- [57] Economides MP, Shah AY, Jimenez C, et al. A Durable Response With the Combination of Nivolumab and Cabozantinib in a Patient With Metastatic Paraganglioma: A Case Report and Review of the Current Literature [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:594264.
- [58] Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12):3049.
- [59] Plouin PF, Bertherat J, Chatellier G, et al. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with pheochromocytoma: a placebo-controlled trial [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1995, 42(3):289-294.
- [60] Lamarre-Cliche M, Gimenez-Roqueplo AP, Billaud E, et al. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 57(5):629-634.
- [61] Pasquali D, Rossi V, Conzo G, et al. Effects of somatostatin analog SOM230 on cell proliferation, apoptosis, and catecholamine levels in cultured pheochromocytoma cells [J]. J Mol Endocrinol, 2008, 40(6):263-271.
- [62] Streit L, Moog S, Hugel S, et al. Somatostatin analogue pasireotide (SOM230) inhibits catecholamine secretion in human pheochromocytoma cells [J]. Cancer Lett, 2022, 524:232-244.

(收稿时间:2023-03-05)

(本文编辑:高婷)