

論文

嗜鉻細胞瘤之臨床回顧

毛蓓穎^{1,2}¹ 辜公亮基金會和信治癌中心醫院，台北，台灣² 社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 是源於自主神經系統之嗜鉻細胞 (chromaffin cell) 長出來的神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor; NET)。此病的臨床表現多變，可以是一顆不經意發現的腫瘤 (意外瘤; incidentaloma)，也可能是高血壓危象 (hypertensive crisis) 伴隨著腦血管或心臟併發症。約 40% 至 80% 的嗜鉻細胞瘤病人出現心悸、嚴重頭痛和大量冒汗的典型三聯體 (triad) 症狀。偵測血漿游離型甲氧基腎上腺素 (metanephrine) 異常升高是確立診斷的最明確方法。目前亦有多種影像學檢查可定位腫瘤。切除腫瘤可根治病人的高血壓，但手術前應控制血壓，手術中要避免發生高血壓危機，以及手術後宜補充水份以防止循環衰竭。腹腔鏡手術因併發症較少，恢復期較短而成為首選治療方式。有些嗜鉻細胞瘤為惡性腫瘤，但很難診斷，因此術後需持續追蹤生化值。惡性的嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤 (paraganglioma) 之治療頗為困難，五年存活率低於 60%。

關鍵字：嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma)、神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor; NET)、高血壓 (hypertension)、副神經節瘤 (paraganglioma)、兒茶酚胺 (catecholamine)

前言

嗜鉻細胞 (chromaffin cell) 為神經節後分泌兒茶酚胺 (catecholamine) 之交感神經元¹。嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 和副神經節瘤 (paraganglioma) 是源自於嗜鉻細胞的神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor; NET)。嗜鉻細胞瘤這個名詞起源於兒茶酚胺經嗜鉻氧化作用後呈現灰褐色。雖然醫學教科書常基於嗜鉻陽性 (chromaffin positivity) 之

特質而將嗜鉻細胞瘤及副神經節瘤放在一起，但副神經節瘤在嗜鉻染色中常為弱陽性，甚至是陰性的。這類腫瘤起源於神經嵴 (neural crest) 細胞衍生的三種組織：腎上腺髓質 (adrenal medulla)、交感神經的副神經節 (sympathetic paraganglia) 和副交感神經的副神經節 (parasympathetic paraganglia)。交感神經系統的副神經節長出的腫瘤最常出現

在主動脈分叉點以及下腸繫膜動脈附近，即楚克坎度氏器 (the organ of Zukerkandl) 的位置，較少見於腹部其它地方、骨盆腔或胸腔²。由副交感神經系統的副神經節長出的腫瘤最常出現在頭頸部，如頸動脈體 (carotid body)。

由文獻中發現，專家們對嗜鉻細胞瘤和副神經節瘤的定義不太一致。2004 年世界衛生組織很簡單地把這類的腫瘤分為腎上腺外副神經節瘤 (extra-adrenal paraganglioma) 和腎上腺內副神經節瘤 (intra-adrenal paraganglioma)，後者即為嗜鉻細胞瘤，但有些專家則有不同的定義。他們將這類腫瘤中不分泌或只分泌些微荷爾蒙的非功能性腫瘤 (nonfunctional tumor)，稱為副神經節瘤；它們最常出現在副交感神經系統之副神經節。相反地，會分泌荷爾蒙的功能性腫瘤 (functional tumor) 稱為嗜鉻細胞瘤；它們最常出現在腎上腺，但也可能出現在腎上腺以外其它地方。這些腎上腺外嗜鉻細胞瘤 (extra-adrenal pheochromocytoma) 有時也稱為功能性的副神經節瘤 (functional paraganglioma)。所謂腫瘤的「功能性」，指的是腫瘤分泌荷爾蒙以致產生臨床症候。強調這點不是沒有道理的，因為雖然嗜鉻細胞瘤和副神經節瘤兩者都可以分泌正甲腎上腺素 (norepinephrine; NE; noradrenaline; NA)，但只有嗜鉻細胞瘤才能分泌腎上腺素 (epinephrine)。這是因為甲基化需要腎上腺皮質的參與。

傳統上，許多教科書為嗜鉻細胞瘤湊出所謂的「10 的規則 (rule of 10s)」。亦即 10% 的腫瘤出現在兩側腎上腺；10% 的腫瘤出現在腎上腺以外的地方；10% 的腫瘤有家族遺傳性；

10% 的腫瘤出現在兒童身上；10% 的腫瘤為惡性的。然而，隨著資訊不斷更新，現在這個規則已經不太適用了。

流行病學

嗜鉻細胞瘤的年發生率大約是每百萬人口有 2 至 8 位病人³。約 11% 至 15% 之嗜鉻細胞瘤是意外發現 (意外瘤; incidentaloma) 或於屍體解剖時發現的^{4,5}。嗜鉻細胞瘤的盛行率為每 4500 人中有 1 名病人；副神經節瘤則為每 1700 人中有 1 名病人。此病確診時大都在 20 至 40 多歲左右，但此瘤也可出現在幼兒及老年人。大約 25% 至 33% 的嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤的病人屬於遺傳症候群^{6,7}，這些病人確診時的平均年齡比偶發性腫瘤的病人約年輕 15 歲。

臨床表徵

嗜鉻細胞瘤的荷爾蒙症狀主要是由腎上腺素作用在 α 和 β 腎上腺素激導性受體 (adrenergic receptor) 所造成的。在此我們稍微複習一下此生理現象。兒茶酚胺透過 $\alpha 1$ 受體造成血管收縮、瞳孔放大和子宮收縮；透過 $\alpha 2$ 受體造成突觸前 (presynaptic) 正甲腎上腺素釋放及血小板聚集。正甲腎上腺素則透過 $\beta 1$ 受體 (存在於心肌、脂肪和小腸) 以及 $\beta 2$ 受體 (存在於血管、氣管、子宮平滑肌、骨骼肌及肝臟) 來影響生理機能。 α 受體對正甲腎上腺素的親和力最高、對腎上腺素次之、對異丙腎上腺素 (isoproterenol) 最低。相反地， β 受體對異丙腎上腺素的反應最強，對正甲腎上腺素的反應最弱。而 α 受體和 β 受體對拮抗劑的反應也不同。

通訊作者：毛蓓穎醫師
電話：886-2-2897-0011 ext 1732
傳真：886-2-2858-6134
地址：112 台北市北投區立德路 125 號 辜公亮基金會和信治癌中心醫院
E-mail: bethmau@kfsyscc.org

由正常人對兒茶酚胺的反應可推知，絕大多數嗜鉻細胞瘤病人的主要症狀是高血壓。通常病人的高血壓是持續性的（約佔一半的病人），不過高血壓也可以是陣發性的（佔 1/3 至 45%）；少部份（10%至 20%）的病人則無高血壓現象。在所有高血壓的病人中，每一千人中有 1 位病人有嗜鉻細胞瘤。

以病人高血壓的程度看來，其視網膜病變和心臟肥大狀況都不算嚴重。心血管方面的併發症還包括心絞痛、心肌梗塞、心律不整、擴大性心肌病變和中風。其它症狀包括：心悸、盜汗、直立性低血壓、呼吸急促、皮膚濕冷、嚴重頭痛、噁心、嘔吐、上腹痛、視力障礙、感覺異常、多尿和多飲、便秘、蒼白、衰弱、體重減輕、焦慮及慌張。兒茶酚胺危機可造成循環衰竭、肺水腫、心律不整以及顱內出血。嗜鉻細胞瘤的臨床表現是如此多變，以致有「偉大的模仿者（great mimic）」的稱呼。這些症狀中，以心悸、嚴重頭痛和大量冒汗極為典型，而構成所謂的三聯體（triad），約 40%至 80%的病人表現此典型的三聯體症狀。這三個症狀再加上高血壓就很容易讓人聯想到嗜鉻細胞瘤。然而，許多有三聯體症狀和高血壓患者並無此病；而有三聯體症狀之嗜鉻細胞瘤病人中大約只有 37%有高血壓⁸。此外，老年人若體重明顯減輕且有持續性的高血壓，也要懷疑有嗜鉻細胞瘤。

荷爾蒙陣發式的釋放，可以有不同的間隔，發作當中病人會出現焦慮、蒼白以及心悸等症狀，常持續一個小時左右。手術、姿勢改變、運動、懷孕、觸摸腫瘤、排尿（尤其是膀胱的嗜鉻細胞瘤）以及藥物（例如三環抗抑鬱藥〔tricyclic antidepressant; TCA〕、鴉片、鄰

茴香醯胺鹽酸鹽〔metoclopramide〕）都可以誘發荷爾蒙的釋放。在陣發式發作期外，病人除了有高血壓外，其他的理學檢查往往是正常的。

少數嗜鉻細胞瘤病人可能多年都無症狀，有些病人甚至可能在出現症狀前，腫瘤就已長得非常大。此外有極少數（文獻記載才 14 例）的嗜鉻細胞瘤分泌多巴胺（dopamine; DA），這類的嗜鉻細胞瘤病人不會出現高血壓症狀⁹。

有時嗜鉻細胞瘤是遺傳症候群的一部份，因此病人的臨床表現除了以上所述之外，還有其它症候群的表現。在所有嗜鉻細胞瘤伴隨的症候群中，最為人所知的就是「多發性內分泌贅瘤第二型（multiple endocrine neoplasia type 2; MEN-2）」。這是一種體染色體顯性的遺傳疾病，可以再區分為 2A 型及 2B 型（MEN-2A, MEN-2B）。MEN-2A 的特徵是甲狀腺髓狀癌（medullary thyroid carcinoma）、嗜鉻細胞瘤和副甲狀腺機能亢進；大約 10%的 MEN-2A 病人的最初表現就是嗜鉻細胞瘤¹⁰。MEN-2B 除了有甲狀腺髓狀癌及嗜鉻細胞瘤外，還有多發性黏膜神經瘤（multiple mucosal neuroma），但沒有副甲狀腺機能亢進。大部份 MEN-2 的嗜鉻細胞瘤是良性的，出現於腎上腺，而且是雙側的。腎上腺髓質在腫瘤發生前即有增生現象。兒童之嗜鉻細胞瘤較為家族性的 MEN-2，症狀和成人病患類似，但較常有高血壓、冒汗、視力障礙、體重減輕、多飲及多尿等症狀。25%至 40%的病童，其腫瘤為多發性，並且會出現在腎上腺外其它地方。

逢希伯 - 林道症候群（von Hippel-Lindau disease; VHL）為體染色體顯性的遺傳疾病，

大約 20%至 30%的逢希伯 - 林道症候群病人有嗜鉻細胞瘤。但有些家族之嗜鉻細胞瘤發生率高達 90%。逢希伯 - 林道症候群的病人易有視網膜及小腦的血管母細胞瘤（hemangioblastoma）。其他重要特徵還包括腎清細胞癌（renal clear cell carcinoma）、胰島細胞瘤（islet cell tumor）、內耳的內淋巴囊腫瘤（endolymphatic sac tumor）、附睪及闊韌帶（broad ligament）的囊腺瘤（cystadenoma）以及胰臟與腎臟多發性囊泡。如果能把嗜鉻細胞瘤當作逢希伯 - 林道症候群伴隨的特徵之一，就可以提早診斷視網膜、胰臟及中樞神經的腫瘤。

神經纖維瘤第一型（Neurofibromatosis type 1; NF1）為醫學史上第一個被報告的嗜鉻細胞瘤伴隨症候群。典型的神經纖維瘤表徵包括咖啡牛奶斑（cafe-au-lait spots）、腋下皮膚雀斑、虹膜出現立奇氏（Lisch）結節。大約 1%的神經纖維瘤第一型病人有嗜鉻細胞瘤；相反地，有 5%至 10%的嗜鉻細胞瘤病人出現神經纖維瘤第一型症候群。這類病人的嗜鉻細胞瘤主要出現在腎上腺，而且可能是惡性的。

診斷

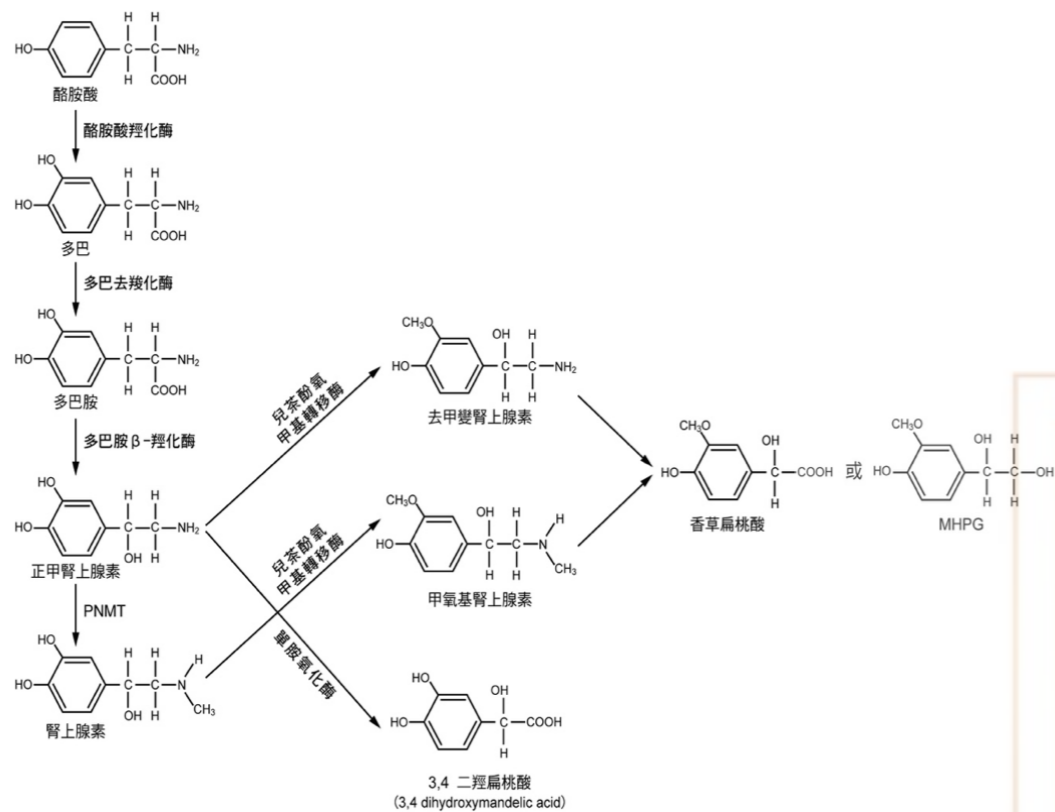
當懷疑病人罹患嗜鉻細胞瘤時，首先要排除其它疾病的可能性。例如本態性高血壓、焦慮發作、使用可卡因（cocaine）或安非他命（amphetamine）、巨球細胞增多症（mastocytosis）、類癌症候群（carcinoid syndrome）（但此病通常不會有高血壓）、顱內病變、可樂定（clonidine）脫癮、自發性癲癇（autonomic epilepsy）及佯病危機（factitious crisis）。據統計，從出現高血壓

到確立診斷嗜鉻細胞瘤平均耗時三年¹¹。當病人被發現有無症狀的腎上腺腫瘤時，可能的診斷除了嗜鉻細胞瘤之外，還包括腎上腺非功能性腺瘤、醛類脂醇瘤（aldosteronoma）和皮質醇生成腺瘤（cortisol-producing adenoma）。

嗜鉻細胞瘤及副神經節瘤可以製造及儲存兒茶酚胺，包括正甲腎上腺素、腎上腺素及多巴胺。診斷此類腫瘤必須要靠生化檢測證實血漿或尿中有過量的兒茶酚胺或其代謝產物。但是頭頸部的副神經節瘤通常無法靠生化檢測證實。在此我們先複習一下兒茶酚胺的代謝（圖一）。

兒茶酚胺的生成始於酪氨酸（tyrosine; Tyr）。首先是酪氨酸轉變為左旋多巴（levodopa; L-dopa），然後變成多巴胺；接著變成正甲腎上腺素和腎上腺素。兒茶酚胺在肝臟和腎臟中由單胺氧化酶（monoamine oxidase; MAO）和兒茶酚氧甲基轉移酶（catechol-O-methyl transferase; COMT）代謝。MAO 和 COMT 將正甲腎上腺素及腎上腺素轉變成去甲變腎上腺素（normetanephrine）、甲氧基腎上腺素（metanephrine）、methoxyhydroxyphenylglycol (MHPG) 和香草扁桃酸（vanillylmandelic acid; VMA）。這些代謝物最後以游離的方式或是與葡萄糖醛酸化合物（glucuronide）或硫酸鹽（sulfate）結合後從尿中排除。

一開始的檢測通常是測量尿中的香草扁桃酸、甲氧基腎上腺素（全部或部份的）和兒茶酚胺。正甲腎上腺素和腎上腺素的尿中代謝物包括甲氧基腎上腺素、香草扁桃酸和同香草酸



圖一、兒茶酚胺的生成始於酪氨酸 (tyrosine; Tyr)。首先是酪氨酸羧化酶 (tyrosine hydroxylase; TH) 將酪氨酸轉變為二羥苯基丙胺酸 (L-dihydroxyphenylalanine)，即左旋多巴 (levodopa; L-dopa)；然後芳香族左旋胺基酸去羧化酶 (aromatic L-amino acid decarboxylase; AADC) 將多巴 (dopa) 變成多巴胺 (dopamine; DA)；接著多巴胺β-羧化酶 (dopamine-β-hydroxylase; DBH) 再將多巴胺轉變成正甲腎上腺素 (norepinephrine; NE; noradrenaline; NA)；最後苯乙醇胺氮甲基轉移酶 (phenylethanolamine-N-methyltransferase; PNMT) 再將L正甲腎上腺素變為L腎上腺素 (L-epinephrine)。PNMT 只存在於腎上腺髓質及楚克坎度氏器 (the organ of Zukerkandl) 的細胞。兒茶酚胺在肝臟和腎臟中由單胺氧化酶 (monoamine oxidase; MAO) 和兒茶酚氧甲基轉移酶 (catechol-O-methyl transferase; COMT) 代謝。MAO 和 COMT 將正甲腎上腺素及腎上腺素轉變成去甲變腎上腺素 (normetanephrine)、甲氧基腎上腺素 (metanephrine)、香草扁桃酸 (vanillylmandelic acid; VMA) 和 methoxyhydroxyphenylglycol (MHPG)

(homovanillic acid; HVA)。檢測 24 小時尿液的正常值如下：

- 游離的正甲腎上腺素和腎上腺素 <100 μg (<582 nmol)
- 總量甲氧基腎上腺素 <1.3 mg (<7.1 μmol)
- 香草扁桃酸 (VMA) <10 mg
- 同香草酸 (HVA) <15 mg (<82.4 μmol)

在正常情況下，健康人尿液中只會出現微量的上述物質。但是在極端壓力下、昏迷、脫水、睡眠呼吸中止、吃了大量的香草 (尤其是腎功能不全的人) 或是使用某些藥物如蘿芙木 (rauwolfia)、生物鹼 (alkaloids)、甲

基多巴 (methyldopa) 的時候，上述物質濃度就會升高。以上這些檢驗中，尿中香草扁桃酸值最不具特異性，因為喝茶或咖啡、吃水果、使用某些藥物如甲基多巴，都可能造成假陽性。

測量血漿及尿液兒茶酚胺含量也可作為診斷參考。然而由於腫瘤的荷爾蒙活性不一，使得在一系列的兒茶酚胺測量中可能出現相當程度的差異。因此，只有在發生「症狀危機 (symptomatic crisis)」時做檢測是比較有用的。此外，由於嗜鉻細胞瘤是一種神經內分泌腫瘤，診斷時也可檢測血漿的嗜鉻粒蛋白 A (chromogranin A; Cg A) 濃度，但其靈敏度及特異性和檢測血漿中的兒茶酚胺差不多。

甲氧基腎上腺素升高是診斷嗜鉻細胞瘤的基礎。因為嗜鉻細胞瘤是間接性的分泌兒茶酚胺，但甲氧基腎上腺素卻是持續地升高。因此，血漿甲氧基腎上腺素是最靈敏，且最不會因壓力 (包括抽血) 而假性升高的指標。檢驗前需禁止飲食、抽煙和劇烈運動 8 至 12 小時。抽血前先讓病人平躺 15 至 20 分鐘。檢驗值超過正常上限 4 倍即可證明有嗜鉻細胞瘤¹²。如果檢驗值沒有超過正常上限 4 倍，那麼可利用可樂定抑制試驗法 (clonidine suppression test) 檢測血漿兒茶酚胺和去甲變腎上腺素¹²。但須注意的是檢測方法應使用高效能液相層析儀 (high-performance liquid chromatography; HPLC) 或液相層析儀-質譜儀 (liquid chromatography-mass spectrometry; LCMS)。否則所測之值不只有游離型 (free form) 甲氧基腎上腺素而已，還包括結合型 (conjugated form) 甲氧基腎上腺素。總之，所有生化檢驗中最具價值的是檢測血漿游離的甲氧基腎上腺素^{13,14}。

雖然偽陽性的結果已因檢測方法的更新而減少，但生理壓力及引起兒茶酚胺升高的藥物仍會造成混淆。例如左旋多巴、柳胺苄心定 (labetalol)、激發副交感神經的藥物 (sympathomimetics)。由於嗜鉻細胞瘤臨床上仍不多見，因此檢驗結果如為「可能升高」往往最後卻發現是偽陽性。在這種情況下，利用別的方法重新檢驗常可釐清診斷。如果可能的話，應儘量排除會造成偽陽性的生理 (如心衰竭、休克、高血壓) 和藥理 (如可樂定脫癮、三環抗抑鬱藥) 因素。

如果實驗室無法檢測血漿游離的甲氧基腎上腺素，那麼可重覆檢測二次 24 小時的尿液甲

氧基腎上腺素和兒茶酚胺。美國梅約醫學中心 (Mayo Clinic) 認為高出正常值上限的兩倍就有意義了¹⁵。尿液甲氧基腎上腺素值的診斷靈敏度不佳，將特異性定在 100% 時靈敏度只有 53%。所以此法和血漿游離的甲氧基腎上腺素檢測比起來有較低的靈敏度，但是有較高的特異性。不過，陰性預測值 (negative predictive value) 可達 95%。至於藥理學檢測法如酚妥拉明檢驗法 (phentolamine test，又叫立致停檢驗法 [regitine test]) 及升糖激素激發檢驗法 (glucagon provocation test)，則因靈敏度低，現在已很少使用。尤其是升糖激素激發檢驗法還有可能造成血壓升高¹⁶，根本就該廢掉不用。

在其他檢驗方面，可發現高血鈣，以及因血容量減少而使血紅素和血容比假性升高的紅血球增多症 (erythrocytosis)。由於兒茶酚胺會抑制胰島素的分泌，所以有些病人會出現尿糖、高血糖，甚至明顯的糖尿病。

腫瘤的定位

嗜鉻細胞瘤 98% 在腹部、2% 至 3% 在胸部、1% 在頸部¹⁷。副神經節瘤 69% 在頭頸部、22% 在腹部、10% 在胸部¹⁸。在定位嗜鉻細胞瘤和副神經節瘤方面，電腦斷層攝影 (computerized tomography; CT) 和核磁共振顯影 (magnetic resonance imaging; MRI) 兩者的靈敏度差不多。大約有 4% 的腎上腺意外瘤為嗜鉻細胞瘤¹⁹，通常在做電腦斷層攝影或核磁共振攝影時被發現。對於偵測腎上腺內 0.5 公分大之嗜鉻細胞瘤，電腦斷層攝影的靈敏度高達 93% 至 100%；而對於腎上腺外 1 公分大之腫瘤，靈敏度則不到 90%²⁰。另外，T2-

weighted 核磁共振攝影加顯影劑「釷 (gadolinium)」是偵測嗜鉻細胞瘤的理想方法。在偵測腎上腺外嗜鉻細胞瘤及副神經節瘤方面，核磁共振攝影優於電腦斷層攝影。此外，核磁共振攝影可釐清嗜鉻細胞瘤與血管的關係，有助於術前的評估。

腫瘤也可用放射性物質來定位，如 ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 或 ^{131}I -MIBG、 ^{18}F -正子攝影 (positron emission tomography; PET) 或 ^{111}In -體抑素類似物接受體閃爍照影術 (somatostatin receptor scintigraphy; SRS)。以 ^{123}I -MIBG 為例，靜脈注射 0.5 mCi 後於第一、二、三天為病人掃描。由於正常的腎上腺組織很少會攝入這些藥劑，但 90% 的嗜鉻細胞瘤會攝入這些藥劑，因此核子醫學顯像可用於診斷，這對遺傳性症候群尤其有用。 ^{123}I -MIBG 的影像比 ^{131}I -MIBG 的影像好²¹。前者之靈敏度為 83% 至 100%，後者為 77% 至 90%^{20,22}。正子攝影可用 ^{18}F -多巴 (^{18}F -DOPA)、 ^{18}F -多巴胺 (^{18}F -DA) 或 ^{18}F -脫氧葡萄糖 (^{18}F -deoxyglucose; ^{18}F -DG) 方式顯影。 ^{18}F -DA 正子攝影的靈敏度與電腦斷層攝影和核磁共振攝影兩者相當，但特异性更佳。 ^{18}F -DOPA 正子攝影比 ^{123}I -MIBG 更能偵測到嗜鉻細胞瘤²³，但對轉移的副神經節瘤則用途有限²⁴。有研究指出，對於 SDHB 基因突變之腫瘤， ^{18}F -DG 正子攝影的靈敏度為 97% 至 100%； ^{18}F -DA 正子攝影的靈敏度為 70% 至 88%；而 ^{123}I -MIBG 的靈敏度則只有 65% 至 80%²⁵。此外， ^{111}In -SRS 使用體抑素胜肽 (octreotide) 來偵測腫瘤，常用於評估腫瘤轉移，靈敏度可達 90%。

還有其他方法可用來定位嗜鉻細胞瘤。例

如將導管插入腔靜脈 (vena cava)，然後在不同位置反覆抽血檢驗兒茶酚胺，可用來定位腫瘤。兒茶酚胺的型態有時也可用來判斷腫瘤的位置，例如在腎上腺外的嗜鉻細胞瘤就不會發現腎上腺素上升的現象。10% 的嗜鉻細胞瘤為雙側性，兒童病人有 20% 為雙側性；但家族性的病例可高達 50% 為雙側性。

治療

對於沒有轉移的嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤，手術 (尤其是腹腔鏡手術) 切除原發病灶是首選方法。要想安全地達成此一目標有三個重點要注意：(1) 手術前控制血壓；(2) 手術中避免發生高血壓危機；(3) 手術後因血中兒茶酚胺濃度會瞬間減少，需補充水份以防止循環衰竭。控制血壓的藥物包括甲型腎上腺素激導性阻斷劑 (α -blocker) 如酚妥拉明 (phentolamine) 及酚苄明 (phenoxybenzamine)，以及乙型腎上腺素激導性阻斷劑 (β -blocker) 如普萘洛爾 (propranolol)。

開刀前應充分準備以確保手術安全。通常於手術前 10 至 14 天開始準備^{26,27}。開始時用相對低劑量的甲型腎上腺素激導性阻斷劑，如一天口服三次 5 至 10 mg 酚苄明，然後每隔數日慢慢增加劑量到一天口服三次 20 至 40 mg。此外，也可選用甲型腎上腺素激導性阻斷劑如 doxazosin 和 terazosin。病人飲食不限鹽及水份，以避免發生端坐性低血壓。若能達到足夠的甲型腎上腺素激導性阻斷 (α -blockade) 可將手術前後的併發症降到 3% 以下²⁸。未達到足量之甲型腎上腺素激導性阻斷前，可用口服哌唑嗪 (prazosin) 或靜脈注射酚妥拉明來處理

疾病的發作。手術前的血壓要維持在 160/90 mmHg 以下及中等程度的靜態平衡 (orthostasis)。甲型腎上腺素激導性阻斷劑的副作用包括反射性心博過速、鼻充血、無法射精。當單獨使用酚苄明無法控制血壓時，可再加上其他的抗高血壓藥物，如鈣通道阻斷劑 (calcium-channel blockers) 或血管緊張素轉換酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme; ACE)。最有效及安全的方法是開刀前三天起，每天靜脈注射 2 小時的酚苄明 (0.5 mg/kg 於生理食鹽水中)。

乙型腎上腺素激導性阻斷劑用於心博過速之心律不整 (tachyarrhythmias) 的病人、以分泌腎上腺素為主的腫瘤，或是控制甲型腎上腺素激導性阻斷劑所造成的心博過速。乙型腎上腺素激導性阻斷劑必須在甲型腎上腺素激導性阻斷劑生效後方可使用，使用劑量為每天 3 至 4 次的普萘洛爾 10 mg，到每天三次 20 至 40 mg。乙型腎上腺素激導性阻斷劑的副作用是會產生心博緩慢之鬱血性心臟衰竭。

如果術前血壓已控制住，可讓病人攝取高鹽飲食以增加血容量。手術前 24 小時即應住院監控循環容量，可先輸血 1 至 2 單位。總之，術前增加血容量可避免術後發生低血壓²⁹。

雖然傳統的手術為剖腹術 (laparotomy)，但是穿腹膜 (transperitoneal) 或腹膜後的 (retroperitoneal) 腹腔鏡手術，較少出現併發症，而且恢復期也較短。腫瘤在 9 公分以內者都可使用腹腔鏡手術。不論是那一種手術方式，重點是儘量減少碰觸腫瘤、迅速找到腎上腺靜脈，以及避免弄破腫瘤莢膜。有時嗜鉻細胞瘤是在病人懷孕時診斷出來的，可在懷孕 4

至 6 個月時，用內視鏡移除腫瘤。以目前的手術技巧而言，保留腎上腺皮質是辦得到的，尤其是在遺傳性的疾病中更應如此，因為這類病人的嗜鉻細胞瘤常為雙側性的。腎上腺外的腹內嗜鉻細胞瘤也可用內視鏡術移除。術後必須證明兒茶酚胺值回復到正常。如果執行雙側腎上腺皮質保留術，那麼就必須檢測促腎上腺皮質激素 (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) 以排除皮質醇 (cortisol) 缺乏的可能性。

手術應由有處理嗜鉻細胞瘤經驗的外科醫師及麻醉科醫師執行，且手術過程中應以動脈內導管持續監控血壓，因為在手術當中血壓會不穩定，尤其是在插管及碰觸腫瘤的時候。手術中的高血壓危機可用硝基氰酸鹽 (nitroprusside) 點滴 (2 至 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 或酚妥拉明靜脈注射 (1 至 5 mg) 來控制；過速之心律不整可用普萘洛爾靜脈注射 (0.5 至 2 mg) 或利多卡因 (lidocaine) 來控制；而低血壓可以容量灌注 (volume perfusion) 來應付，例如在含葡萄糖之點滴液中加入正甲腎上腺素 (4 至 12 mg/L)。有些低血壓的病人對左旋去甲腎上腺素 (levarterenol) 反應不佳，但對靜脈注射 100 mg 氫化可體松 (hydrocortisone) 反應良好。此外，當腫瘤切除後，有時會發生低血糖狀況，尤其是已服用口服降血糖藥物的病人身上更容易發生，所以術後要注意檢測血糖。

術後 2 至 6 週要檢驗血漿或尿液之甲氧基腎上腺素³⁰。術後五年內每年要追蹤生化值，之後則每二年驗 1 次。如果生化值沒降或是疾病復發，則需重新定位腫瘤。惡性的嗜鉻細胞瘤或副神經節瘤的治療頗費神，且預後難料。五年存活率約 36% 至 60%³¹。治療方法包括：

減少腫瘤體積、以甲型腎上腺素激導性阻斷劑控制症狀、化療和核醫電療。¹³¹I-MIBG 之使用劑量為 200 mCi，每月一次，共 3 至 6 個週期，但先決條件是 ¹²³I-MIBG 攝影為陽性。89% 可見症狀減輕，67% 可見生化值改善³²。如果 ¹²³I-MIBG 攝影為陰性或腫瘤長得太快，則使用化學療法³³。療程包括在第 1 及第 2 天使用 600 mg/m² 達卡巴嗪 (dacarbazine)、第 1 天使用 750 mg/m² 環磷醯胺 (cyclophosphamide) 及 1.4 mg/m² 長春新鹼 (vincristine)。如此每 21 天重覆 1 次，共 3 至 6 個週期，大約有 1/3 的病人可達到部份緩解³⁴。另外，¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate 為藥物的「胜肽受體放射線療法 (peptide receptor radiotherapy; PRRT)」仍在試驗中³⁵。

結語

神經內分泌腫瘤並非新名詞，但醫界對此類腫瘤卻相當陌生，主要是因為神經內分泌腫瘤的成員複雜，而每一成員都很少見之故。本篇所回顧的嗜鉻細胞瘤即是神經內分泌腫瘤的一種。近年來基因探索方面的進步，提供我們很多新知。我們期待嗜鉻細胞瘤和副神經節瘤之謎逐步揭開後，能帶給病人最佳的照護。

引用文獻

1. Lack, EE. Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia. Washington, DC: Armed Forces Institute of pathology; 1997. Developmental, physiologic and anatomic aspects of adrenal cortex and medulla; p.1-31.
2. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. J Clin Hypertens (Greenwich) 2002;4:62-72.
3. Cryer PE. Phaeochromocytoma. Clin Endocrinol Metab 1985;14:203-220.
4. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. Eur J Endocrinol 1999;141:619-24.

5. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2110-6.
6. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C; Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002;346:1459-1466.
7. Eric Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HP; European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. Clin Cancer Res 2009;15:6378-6385.
8. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. Eur J Endocrinol 1999;141:619-24.
9. Foo SH, Chan SP, Ananda V, Rajasingam V. Dopamine-secreting phaeochromocytomas and paragangliomas: clinical features and management. Singapore Med J. 2010;51:e89-93.
10. Cance WG, Wells SA Jr. Multiple endocrine neoplasia. Type IIa. Curr Probl Surg 1985;22:1-56.
11. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. Orphanet J Rare Dis 2006;1:49.
12. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2656-66.
13. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. Hypertension. 2004;43:907-10.
14. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002;287:1427-34.
15. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4533-9.
16. Lenders JW, Pacak K, Huynh TT, et al. Low sensitivity of glucagon provocative testing for diagnosis of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:238-45.
17. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. Endocr Rev 1994;15:356-368.
18. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5210-6.
19. Mittendorf EA, Evans DB, Lee JE, Perrier ND. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21:509-25.
20. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:479-91.
21. Shulkin BL, Ilias I, Sisson JC, Pacak K. Current trends in functional imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. Ann N Y Acad Sci 2006;1073:374-82.
22. Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising phaeochromocytomas--experience and meta-analysis. Anticancer Res 2006;26:1599-604.
23. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET--initial results. Radiology 2002;222:507-512.
24. Timmers HJ, Hadi M, Carrasquillo JA, et al. The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. J Nucl Med 2007;48:1599-1606.
25. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 2007;25:2262-9.
26. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:92-102.
27. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4069-79.
28. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg 1999;229:755-64.
29. Hack HA. The perioperative management of children with phaeochromocytoma. Paediatr Anaesth 2000;10:463-76.
30. Young WF Jr. Paragangliomas: clinical overview. Ann N Y Acad Sci 2006;1073:21-9.
31. Van Heerden JA, Sheps SG, Hamberger B, Sheedy PF 2nd, Poston JG, ReMine WH. Pheochromocytoma: current status and changing trends. Surgery 1982;91:367-373.
32. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. ¹³¹I-MIBG therapy in metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:725-33.
33. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1217-25.
34. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer 2007;14:569-85.
35. 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 Nucl Med 2006;47:1599-1606.