

· 专家论坛 ·

推动垂体腺瘤规范化治疗,提高垂体腺瘤诊治水平 ——《中国肢端肥大症诊治指南(2013 版)》解读

姚勇 王任直

随着医学诊断技术的发展和人们健康意识的提高,垂体腺瘤的发现率越来越高。据最新文献报道,垂体腺瘤发病率为 78~94/10 万,较传统数据高 3~5 倍^[1],总体患病率达到 16.7%^[2]。由于垂体腺瘤多发于青壮年,这无论是对个人、家庭还是社会都有很大影响。此外,由于疾病本身或常常伴有垂体靶腺功能低下,严重影响健康及生育功能,甚至影响家庭幸福和社会稳定^[3]。由于垂体是人体重要的内分泌中枢器官,无论是垂体激素的升高还是低下都会引起相关系统的变化。此外,肿瘤还会压迫周围重要组织结构引起相应症状。所以,垂体腺瘤患者临床表现涉及全身各个系统,表现多种多样,而每例患者表现又各有不同,给垂体腺瘤的诊断和治疗带来种种困难。

垂体生长激素腺瘤(肢端肥大症)约占垂体腺瘤的 12.5%^[4]。由于肿瘤分泌过量的生长激素,可以引起患者多个系统的症状和体征,主要包括:(1)生长激素过高引起的问题,如肢端肥大症、巨人症,并发颈椎病、腕管综合征、糖尿病、高血压、心肌肥大甚至心衰、睡眠呼吸暂停综合征等多种并发症;(2)垂体功能低下引起的症状,如性腺功能低下引起的闭经、不育,肾上腺皮质功能低下,甲状腺功能低下;(3)肿瘤压迫症状,出现视力视野障碍,海绵窦综合征等。正是这种多系统多功能的改变,严重影响患者健康和生存质量,使死亡风险增加 2~3 倍,寿命缩短 10 年^[5]。近年来,我国对垂体生长激素腺瘤的诊断和治疗已经取得了长足的进步,但仍然存在一定的困难,包括对肿瘤的诊断,肿瘤的手术治疗,如何将生长激素和胰岛素样生长因子(IGF)-1 等生化水平控制在正常范围以及并发症的管理等。正是针对上述存在的各种问题,中华医学会内分泌学分会

和中华医学会神经外科学分会于 2006 年共同制定了《中国肢端肥大症治疗规范(草案)》^[6],对中国垂体生长激素腺瘤的诊断和治疗起到了积极的推动作用。随着科学技术的发展和进步,近年来在肢端肥大症的诊断和治疗方面又有了很大进展。为了更好的普及这些知识,中国垂体腺瘤协作组联合中华医学会内分泌学分会和中华医学会神经外科学分会,再次组织专家学者对第一版《中国肢端肥大症治疗规范(草案)》进行了修订后再版,即本期刊登的《中国肢端肥大症诊治指南(2013 版)》^[7](以下简称指南 2013 版),希望能够给广大医务工作者和患者朋友以帮助。指南 2013 版的内容主要包括以下几点:(1)更新了诊断和疗效评估的生化标准。(2)明确了手术治疗的优势、适合人群和手术方法的改进。(3)强调了部分患者术前给予生长抑素类似物(SSA)治疗的必要性和临床获益。(4)药物治疗的适合人群和临床获益。(5)强调了长期监测随访和多学科合作的重要性。

在诊断和疗效评估的生化标准上,指南 2013 版与国际标准保持了一致,即随机生长激素 < 2.5 μg/L,口服葡萄糖(OGTT)生长激素抑制试验中谷值 < 1 μg/L,IGF-1 在与年龄性别相匹配的正常范围作为诊断和疗效判断标准值,突出了生化达标的重要性。垂体生长激素腺瘤的首选治疗方法仍然是手术治疗。主要方法是经鼻蝶窦垂体腺瘤切除术。内镜下经鼻蝶窦手术是近年广泛开展的微创手术方式。应用神经内镜技术能在狭小的术野中获得清晰、广阔的视野,可以清楚辨认病变周围的神经、血管等重要结构。同时能够切除位于手术显微镜下死角的残余肿瘤组织,提高手术疗效。显微神经外科和神经内镜在单鼻孔入路经蝶窦切除垂体腺瘤手术中各有其优缺点,最大限度地利用各自的优点,进一步结合神经导航和术中 MR 等新技术,有可能进一步提高手术疗效。

目前,手术面临的主要挑战是对生长激素大腺瘤患者来说,手术治愈率低,容易复发,尤其是侵袭

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.27.003

作者单位:100710 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科垂体腺瘤外科治疗中心

通信作者:王任直,Email:wangrz@126.com

性大腺瘤,没有更好的手术切除方法。文献报道的传统显微手术的总体治愈率为 57.3%,其中微腺瘤 80%~91%,大腺瘤 40%~52%^[8]。指南 2013 版中提到了影响手术效果的主要因素包括肿瘤体积、质地和侵袭性以及术前生长激素和 IGF-1 水平。对于非侵袭性垂体生长激素腺瘤,且术前生长激素和 IGF-1 水平仅略高于正常的垂体微腺瘤,手术治愈可以达到 80% 以上,而肿瘤侵犯海绵窦或术前生长激素 >200 $\mu\text{g/L}$ 的肿瘤几乎没有治愈的可能。对于有心血管、呼吸系统等并发症的垂体生长激素腺瘤患者,其手术风险也明显高于其他类型的垂体瘤。

近年来,国内外陆续发表了术前 SSA 治疗对于提高手术效果的临床研究报道。一项挪威的多中心前瞻性随机对照研究发现,奥曲肽 LAR 术前使用 6 个月(20 mg/月)组的手术缓解率(标准为术后 3 个月 IGF-1 水平正常)为 50%,而未使用组仅为 16%,差异有统计学意义($P < 0.05$)^[9]。复旦大学附属华山医院神经外科的单中心前瞻性随机对照研究发现,侵袭性大腺瘤患者术前使用奥曲肽 LAR(20 mg/月)治疗 3 个月,与未接受治疗组相比术后 6 个月缓解率(标准为 OGTT 试验生长激素谷值低于 1 $\mu\text{g/L}$ 且 IGF-1 水平正常)分别为 42.1%和 10%, $P < 0.05$;并且术前使用奥曲肽 LAR 治疗 3 个月的患者,心脏射血分数由 56.8%增加到 62.1%^[10]。新近的一项荟萃分析纳入了多项术前 SSA 治疗的临床研究,结果显示,术前使用 SSA 可显著改善生长激素分泌型垂体腺瘤的手术效果,作者建议对所有的生长激素分泌型垂体大腺瘤患者予以术前 SSA 治疗,已期达到更好的手术效果。但也有回顾性研究分析显示,术前 SSA 治疗组在手术缓解率和并发症发生率上与未接受药物治疗者相比差异并无统计学意义。

基于上述数据,指南 2013 版推荐对术前高生长激素和 IGF-1 水平、无严重视神经交叉压迫症状的垂体生长激素大腺瘤患者以及术前存在全身合并

症无法即刻接受手术治疗的患者术前应给予 SSA 治疗,以降低手术风险,提高手术效果。

肢端肥大症诊断和治疗的关键在于规范化。指南 2013 版在治疗上强调了手术、药物和放疗的联合治疗,强调了根据患者的病情选择个体化治疗,并长期监测和随访的重要性。在病程的整体管理上,强调了神经外科、内分泌科、放疗科、影像科等科室的多学科合作以及对并发症的综合评估治疗。相信指南 2013 版能够更好的切实的指导临床实践,使我国肢端肥大症以及垂体腺瘤的诊疗工作达到更高的水平。

参 考 文 献

- [1] Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Ann Endocrinol*, 2012,73:79-80.
- [2] Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*, 2004,101:613-619.
- [3] 周任远,王国民,张跃辉,等. 垂体腺瘤男性患者性功能障碍的临床观察. *中华医学杂志*, 2012,92:110-113.
- [4] Terada T, Kovacs K, Stefanescu L, et al. Incidence, pathology, and recurrence of pituitary adenomas: study of 647 unselected surgical cases. *Endocrine Pathology*, 1995,6:301-310.
- [5] Ayuk J, Sheppard MC. Does acromegaly enhance mortality? *Rev Endocr Metab Disord*, 2008,9:33-39.
- [6] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会神经外科学分会. 中国肢端肥大症诊治规范(草案). *中国实用内科杂志*, 2006,26:1772-1777.
- [7] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会神经外科学分会,中国垂体腺瘤协作组. 中国肢端肥大症诊治指南(2013 版). *中华医学杂志*, 2013,93:2106-2111.
- [8] Arosio M, Ronchi CL, Epaminonda P, et al. New therapeutic options for acromegaly. *Minerva Endocrinol*, 2004,29:225-239.
- [9] Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93:2984-2990.
- [10] Shen M, Shou X, Wang Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J*, 2010,57:1035-1044.

(收稿日期:2013-06-04)

(本文编辑:刘小梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“循证医学”栏目征稿

本刊开辟“循证医学”栏目,为您提供最佳临床诊疗方案,实践循证医学的园地。同时也邀请您把自己临床工作中成功运用循证医学的方法解决的典型病例提交给本刊,为广大临床医师借鉴。让我们共同促进 21 世纪医学从经验医学向循证医学转化。

具体形式为临床循证,临床证据,循证病例报告(如:手

术的方法,手术时机,用药是否有效,能多大程度地预防并发症,药物的副作用有多大,预后,随访结果等)。

书写要求按实践循证医学的 5 个步骤书写,第一步,提出问题;第二步,查询证据;第三步,评价证据(根据文献);第四步,应用证据;第五步,后效评价。

推动垂体腺瘤规范化治疗, 提高垂体腺瘤诊治水平——《中国肢端肥大症诊治指南(2013版)》解读

作者: [姚勇](#), [王任直](#)
作者单位: [中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科垂体腺瘤外科治疗中心, 100710](#)
刊名: [中华医学杂志](#) 
英文刊名: [National Medical Journal of China](#)
年, 卷(期): 2013, 93(27)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyx201327003.aspx