

· 诊治指南 ·

2014 年美国内分泌学会成人肢端肥大症 诊疗指南介绍

包薇萍 刘超

美国内分泌协会于 2014 年 10 月 30 日发布了最新版肢端肥大症诊断和治疗临床实践指南。该指南采用 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) 系统来描述推荐等级和证据质量。就推荐等级而言,强烈推荐用词语“推荐”和数字“1”表示,较弱推荐用“建议”和数字“2”表示。“+”代表证据质量,“+”代表证据极不充分,“++”代表证据质量不充分,“+++”代表证据质量充分,“++++”代表证据相当充分。

肢端肥大症是一种由于生长激素过多分泌引起的慢性疾病。过多的生长激素刺激机体过度合成胰岛素样生长因子-1 (IGF-1), 导致全身多系统的组织增生、结构改变, 可伴有多系统受累, 病死率增加。

超过95%的肢端肥大症患者是由生长激素释放细胞异常增殖形成生长激素瘤, 导致生长激素、IGF-1分泌过多。在不足5%的病例中, 下丘脑肿瘤或神经内分泌肿瘤(肺、胰腺来源的)过量分泌生长激素释放激素, 从而导致生长激素细胞过量增殖, 形成肢端肥大症。更少见的是由于腹部或造血系统肿瘤产生异位分泌生长激素引起肢端肥大症。

1 成人肢端肥大症的诊断

1.1 对有面容改变或肢体肥大等肢端肥大症相关表现的个体推荐进行 IGF-1 水平检测。(1 | + + +)

1.2 没有肢端肥大症典型临床表现的患者, 出现下

述症状时, 需考虑肢端肥大症的可能, 推荐进行 IGF-1 水平检测。包括睡眠呼吸暂停综合征、2 型糖尿病、高血压、无力性关节炎、腕管综合征、多汗等。(1 | + + +)

1.3 对于垂体有占位者, 推荐行 IGF-1 水平检测排除肢端肥大症。(1 | + + + +)

1.4 不能依靠随机生长激素检测结果诊断肢端肥大症。(1 | + + + +)

1.5 对于 IGF-1 水平升高或可疑升高的患者, 推荐行口服葡萄糖抑制试验, 患者饮用糖水后检测生长激素水平, 若生长激素 $> 1.0 \mu\text{g/L}$ 可确诊肢端肥大症。(1 | + + + +)

1.6 在进行实验室检测后, 推荐行影像学检查, 评估肿瘤大小、外观和鞍旁受压程度。(1 | + + + +)

首选 MRI 检查, 在 MRI 有禁忌或没有 MRI 情况下建议行 CT 检查。(2 | + + +)

1.7 影像学检查提示肿瘤临近视交叉, 建议行视野测定。(2 | + + + +)

2 并发症与死亡风险的管理

2.1 所有肢端肥大症患者建议筛查相关并发症, 包括高血压、糖尿病、心血管疾病、骨关节炎和睡眠呼吸暂停综合征。(2 | + + +)

2.2 这些并发症需严格控制并接受长期监测。(无推荐等级)

2.3 建议行结肠镜检查筛查结肠肿瘤。(2 | + + +)

2.4 有明显的甲状腺结节患者建议进行甲状腺超声测定。(2 | + + +)

2.5 推荐评估垂体功能, 若存在垂体功能减退症予替代治疗。(1 | + + + +)

3 治疗目标

3.1 建议使IGF-1水平下降至与年龄和性别相匹配的正常范围内。(2 | + +)

3.2 将随机血清生长激素水平控制在 $<1.0 \mu\text{g/L}$ 。(2 | +)

3.3 通过治疗,使生长激素与IGF-1维持在相匹配水平。(2 | + +)

4 手术治疗

适应症

4.1 对大多数患者推荐经蝶手术。(1 | + + +)

4.2 若初次手术后鞍内残留,建议再次手术。(2 | + +)

术前药物治疗

4.3 不建议术前使用药物治疗来提高手术切除疗效。(2 | + +)

4.4 患者合并有严重咽喉部黏膜肥厚和睡眠呼吸暂停综合征,或者心力衰竭,建议术前予生长抑素受体配体即生长抑素类似物治疗,降低严重并发症增加的手术风险。(2 | +)

外科减瘤手术

4.5 肿瘤若已侵犯鞍旁组织,外科手术切除效果不理想,建议行部分切除手术,以改善其对后续药物治疗的反应。(2 | + +)

术后检查

4.6 手术切除垂体瘤组织后,建议 12 周后监测 IGF-1 和随机生长激素水平。(2 | + + +) 建议行口服葡萄糖抑制试验,明确生长激素的谷值是否超过 $1.0 \mu\text{g/L}$ 。(2 | + + +)

4.7 术后 12 周后推荐行影像学检查(通常使用 MRI 扫描),以观察有无残余肿瘤组织。(1 | + + +) 首选 MRI 检查,在 MRI 有禁忌或没有 MRI 情况下进行 CT 检查。(2 | + +)

5 药物治疗

5.1 对于手术后不能持续改善症状的患者,推荐药物治疗。(1 | + + + +)

5.2 如果患者有明显的中重度生长激素过量分泌产生的症状和体征,而没有发现固定的肿块,建议使

用生长激素类似物或培维索孟(生长激素受体拮抗剂)作为初始治疗药物。(2 | + +)

5.3 如果患者查 IGF-1 水平轻度升高,存在轻度的生长激素过度分泌症状和体征,建议用多巴胺受体激动剂,常选用卡麦角林作为初始治疗药物。(2 | + +)

5.4 对于使用生长抑素类似物的患者,不推荐常规进行腹部超声筛查胆石症。(2 | + +) 患者有明显胆石症的症状和体征时建议予查腹部超声。(2 | + +)

5.5 予培维索孟治疗的患者建议连续行 MRI 评估肿瘤大小。(2 | + +)

5.6 予培维索孟治疗的患者建议前 6 个月每个月检测肝功能,然后每 6 个月检测肝功能。如果转氨酶超过 3 倍,建议停药。(2 | + +)

5.7 如果患者对生长抑素类似物不敏感,可考虑加用培维索孟或卡麦角林。(2 | + +)

5.8 在以下情形下首选生长抑素类似物治疗:对于手术效果不佳或肿瘤广泛入侵海绵窦,没有视交叉压迫或不耐受手术。(2 | + + +)

6 放射治疗/立体定向放射治疗

6.1 术后肿瘤组织残余,以及药物治疗无效或无法耐受药物治疗不良反应患者,建议放射治疗。(2 | + +)

6.2 立体定向放射治疗(伽马刀)作为肢端肥大症患者的常规放射治疗。在以下几种情况不建议使用:技术不成熟、存在明显的残余肿瘤、肿瘤太靠近视交叉导致放射计量超过 8 Gy 。(2 | + +)

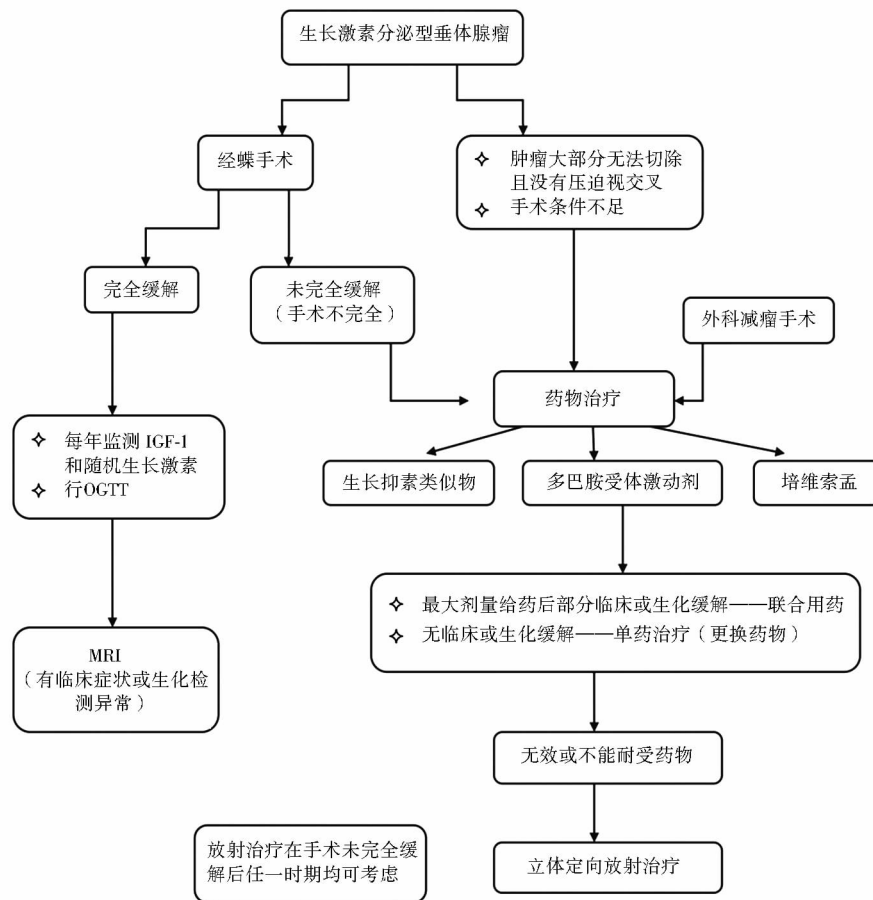
6.3 对于接受放射治疗的患者,在停药后推荐每年评估一次生长激素和 IGF-1 水平。(1 | + + +)

6.4 推荐放射治疗患者每年检测激素水平以筛查放射治疗后引起的垂体功能减退及其他辐射不良反应。(1 | + + + +)

7 生长激素分泌型垂体腺瘤治疗流程(图 1)

8 特殊情况

巨人症



注:IGF-1:胰岛素样生长因子-1;OGTT:口服葡萄糖耐量试验

图1 生长激素分泌型垂体腺瘤治疗流程图

8.1 儿童巨人症患者也推荐手术作为首选治疗方案,并在术后根据患者病情和治疗反应选择继续药物治疗或放射治疗。(1 | + + +)

妊娠

8.2 建议尝试妊娠前2个月,停止使用长效生长抑素类似物和培维索孟,可使用短效制剂如奥曲肽直至受孕。(2 | + +)

8.3 在妊娠期间,推荐暂停肢端肥大症的药物治疗,只有明显的肿瘤或控制头痛时考虑使用。(1 | + +)

8.4 大腺瘤的妊娠女性,建议连续监测视野。(2 | + + +)

8.5 妊娠期间不建议监测生长激素和(或)IGF-1。(2 | + + +)

(本文摘译自 Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 3933-3951. DOI:10.1210/jc.2014-2700.)

(收稿日期:2015-01-22)