

用于临床医生、患者及其家庭成员的指导手册

Pheochromocytoma, Paraganglioma,
and Related Syndromes

嗜铬细胞瘤、副神经节瘤 及相关综合征

编 著 Hartmut P. H. Neumann

主 译 戚晓平

嗜铬细胞瘤、副神经节瘤 及相关综合征

编著 Hartmut P. H. Neumann

主 译 戚晓平

译 者(以姓氏笔画为序)

马炬明	卢 伟	成 军	孙长贵
李 峰	余秀华	赵坚强	赵益华
郭 良	曹治列	斯友良	

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

嗜铬细胞瘤、副神经节瘤及相关综合征 / (德) 哈特穆特·纽曼编著; 戚晓平主译. —北京: 人民卫生出版社, 2017
ISBN 978-7-117-25439-7

I. ①嗜… II. ①哈… ②戚… III. ①嗜铬细胞瘤 - 综合征 - 诊疗 ②神经节瘤 - 综合征 - 诊疗 IV. ①R730.264

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 264508 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台
人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

嗜铬细胞瘤、副神经节瘤及相关综合征

主 译: 戚晓平

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/32 印张: 5.5

字 数: 110 千字

版 次: 2017 年 12 月第 1 版 2017 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-25439-7/R · 25440

定 价: 46.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

本书中文版受

国家自然科学基金项目 (NO.81472861)

浙江省重大科技专项计划项目 (2014C03048-1)

南京军区医学科技创新课题重点项目基金 (10Z036)

资 助

译者和审核人员的机构单位及 Email:

Hartmut P. H. Neumann, MD, Preventive Medicine Unit University of Freiburg, Germany. E-mail: hartmut. neumann@uniklinik-freiburg. de

Marta Barontini, MD, PhD, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIECONICET Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina. E-mail: mbarontini@cedie. org. ar

Graeme Eisenhofer, MD, Medical Clinic, University of Dresden, Germany. Email: graeme. eisenhofer@uniklinikum-dresden. de

Oliver Gimm, MD, Department of Surgery, University of Linköping, Sweden. Email: oliver. gimm@liu. se

Ronald de Krijger, MD, Department of Pathology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. Email: r. dekrijger@erasmusmc. nl

Jacques W. M. Lenders, MD, Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: j. lenders@aig. umcn. nl

William M. Manger, MD, PhD, Chairman, National Hypertension Association of the USA, New York. Email: nathypertension@aol. com

Mihaela Maria Muresan, MD, Service Endocrinologie, HDL, Thonon-les-Bains, France. Email: m-muresan@ch-hopitauxduleman. fr

Giuseppe Opocher, MD, Department of Medical and Surgical Sciences, Familial Cancer Clinic, Veneto Institute of Oncology, University of Padova, Italy. Email: giuseppe. opocher@unipd. it

Mercedes Robledo, PhD, Spanish National Cancer Center (CNIO), Madrid, Spain. Email: mrobledo@cnio. es

Kurt Werner Schmid, MD, Institute for Pathology, University of Essen, Germany. Email: KW. Schmid@uk-essen. de

Henri Timmers, MD, PhD, Dept. of Endocrinology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: h. timmers@ endo. umcn. nl

Martin K. Walz, MD, Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie, Kliniken Essen-Mitte, Germany. Email: mkwalz@ kliniken-essen-mitte. de

Nelson Wohllk, MD, Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Santiago de Chile, Universidad de Chile, Chile. Email: nwohllk@gmail. com

William F Young, MD, Mayo Clinics, Rochester, Minnesota, USA. Email: wyoung@mayo. edu

戚晓平, 马炬明, 卢伟, 成军, 孙长贵, 余秀华, 斯友良, 曹治列, 李峰. 中国人民解放军第一一七医院, 中国, 杭州. Email: qxplmd@ vip. sina. com

郭良, 赵坚强. 浙江省肿瘤医院, 中国, 杭州. Email: zhaojianqiang 73@163. com

赵益华. 浙江省乐清市人民医院, 中国, 乐清. Email: zyh248@126. com

中文版序

我怀着极为欣喜的心情祝贺 Hartmut P.H. Neumann 教授所著的《嗜铬细胞瘤、副神经节瘤及相关综合征》中文译本的出版!

本书主编结合自身多年的临床诊治经验、科研成果及相关文献,为读者提供了有关嗜铬细胞瘤、副神经节瘤包括血管球瘤最新的临床诊治、分子遗传方面的信息和新理念:嗜铬细胞瘤、副神经节瘤不仅是一种疾病,而可能是某种综合征的临床表型之一。本书详细地介绍了嗜铬细胞瘤、副神经节瘤相关的各种综合征,总结了目前与嗜铬细胞瘤、副神经节瘤发病相关的易感(致病)基因,并有专门的章节加以论述。既有合理的检测方法,又有诊治及随访措施,图文并茂,临床与基础研究有机结合。如能熟知掌握,拓展嗜铬细胞瘤、副神经节瘤的分子诊治思路,对减少或避免临床漏诊、误诊、误治,有效实践转化医学和精准医疗具有重要意义。

目前,国内关于嗜铬细胞瘤、副神经节瘤的分子遗传学研究相对较少,《嗜铬细胞瘤、副神经节瘤及相关综合征》被译为中文呈献给广大读者,相信对每位临床医师或相关疾病的患者,都是十分有用的参考用书。

在此,也向本书的译者们表示由衷的祝贺!

金百冶

浙江大学附属第一医院

2017年6月

中文版前言

《嗜铬细胞瘤、副神经节瘤及相关综合征》由德国弗莱堡大学 Hartmut P.H. Neumann 教授所著,包含了目前最新的研究进展,尤其是概括了当今与嗜铬细胞瘤、副神经节瘤(血管球瘤)密切相关的致病基因。原作者以极其细腻而简洁的笔触,向读者展现了最新的临床诊治和分子遗传等方面信息,不仅有详细的临床特征描绘,而且有检查(测)方法的合理建议;既有临床诊治经验分享,又有随访措施和注意事项总结,图文并茂,相信对每位从事这些疾病诊治的临床医师或相关疾病的患者,都是十分有用的参考用书。

有鉴于此,我们将该书译成中文,奉献给国内读者。在翻译过程中,我们本着让读者容易理解的一个宗旨,在忠实于原文的基础上,并征得原作者的同意,对译本内容作了一些修正和补充。

此书得以顺利出版,首先衷心感谢浙江大学附属第一医院泌尿外科主任、博士生导师金百冶教授的仔细审阅,以及为此书题写了指导性的序。同时,我们非常感谢医院领导、科室同仁在此书翻译、出版过程中给予的支持。

衷心感谢人民卫生出版社的领导和编辑,没有他们的积极支持、细心审校、编辑,中译本是不可能出版的。

真诚感谢原著作者 Hartmut P. H. Neumann 教授无偿的版权赠予!

由于水平有限,翻译不足之处,敬请谅解为盼。同时,我们恳请广大读者,本着对中译本的关心,不吝批评指正。

译 者

2017 年 7 月

原书前言及致谢

本书的目的旨在全面深入地提供关于嗜铬细胞瘤、副神经节瘤(血管球瘤)临床诊治及其分子遗传方面的信息。本书源于患者的迫切希望和我们多年的临床、科研工作,以及涉及这个领域的多个科学出版物为背景出版。本书是由我在德国弗莱堡及国外的许多同事共同参与合作完成,我想借此机会向他们通过私人或电子邮件的形式无数次的帮助表达感谢,无论是提供某个特殊的家族史还是相关科研项目。德文原版的出版,我要感谢我所在的弗莱堡实验室以及其他领域的同事,在手稿的校对以及其他想法上提供的帮助。本书中部分结果来自于我本人或者我作为部分贡献者的科学出版物,详见本书的参考文献部分。

Hartmut P. H. Neumann

目 录

1. 致读者	1
2. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤诊疗中心的标准	2
3. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤的定义	3
4. 嗜铬细胞瘤的危险程度	9
5. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤的症状和体征	14
6. 儿茶酚胺和 3- 甲氧基肾上腺素等生化指标	17
7. 影像学检查	22
8. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤的术前管理	30
9. 嗜铬细胞瘤手术的管理	32
10. 血管球瘤手术的管理	40
11. 病理组织学	43
12. 术后监测	48
13. 恶性嗜铬细胞瘤和血管球瘤	51
14. 儿童、青少年和孕妇的嗜铬细胞瘤	56
15. 分子遗传学诊断	58
16. 多发性内分泌腺瘤 2 型	77

17. Von Hippel-Lindau 病	84
18. 1 型神经纤维瘤病和嗜铬细胞瘤	88
19. 副神经节瘤综合征 1~4 型	91
20. 遗传性嗜铬细胞瘤新的致病基因	103
21. 突变、突变表和遗传密码	104
22. 弗莱堡实验室检测到的基因突变表	118
23. 参考文献	133

1. 致 读 者

本书是根据最权威的医疗标准为患者提供关于嗜铬细胞瘤、副神经节瘤(血管球瘤)及其相关综合征的最新信息。

本书所提供的信息对不同的读者有不同的意义。例如,某些患者可能处于肿瘤引起的症状和体征阶段,或可能肿瘤已被确诊但尚未接受手术,或处于肿瘤已切除的后续长期随访阶段。其他的读者可通过阅读本书,查询关于基因检测的作用或特定突变结果对临床意义方面的信息。虽然我们可以对每种疾病分别撰写一本小册子出版,但这会导致大量信息的重叠和重复。因此,我们竭力为读者提供一本内容全面、简洁而实用的关于嗜铬细胞瘤、副神经节瘤包括血管球瘤及其相关综合征的手册。本书每个章节均包含了对关键问题的评论和解答。

本书是根据我们在德国弗莱堡多年的临床诊治经验以及临床和分子遗传学方面的研究总结而成。本书中许多珍贵的图片既作为关键的影像学举例,同时又用来说明一些重要的概念,每张图表都附有详细的标注解解释。

我们非常希望读者能提出宝贵的建议,以便再版时予以修正。

2. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤 诊疗中心的标准

嗜铬细胞瘤和血管球瘤患者应及时到具有丰富经验的医疗中心进行诊治。该医疗中心除了具备本书介绍的理论基础外,还需大量的临床实践经验。由于这些疾病较为罕见,每年新确诊的患者数较少,但每个医疗中心每年新确诊的嗜铬细胞瘤患者数应不少于 10 例。然而,就诊治这类患者来说,在一些大型的综合性医院确诊例数可能会更少。因此,考虑到医生对这些疾病的临床诊治经验不足,部分患者可能存在误诊、漏诊或不规范治疗,对患者的不满诊治经历可以理解。目前嗜铬细胞瘤的诊治提倡综合的预防性医疗检查和跨学科多中心的规范化治疗。前者应包括分子诊断和咨询服务,这些现代化的分析方法需要专门的实验室、遗传咨询以及临床支持作为预防医学的一部分。患者迫切地希望到专业的医疗中心就诊,接受综合、规范的医疗,并愿意接受这些中心的长期随访。因此,建议在将来能够建立综合性的跨学科医疗中心,对嗜铬细胞瘤患者进行规范化治疗。

3. 嗜铬细胞瘤、血管球瘤的定义

神经系统是人体内最重要的调节系统,体内各系统和器官的功能活动都是在神经系统的直接或间接调控下完成的。例如心率、血压、血氧水平、血浆酸碱平衡、呼吸、器官的血液供应、体温和消化调节等。人体的副神经节是一个特殊、广泛的调节网络,称为自主或副神经节神经系统(图1)。肾上腺,特别是其核心(髓质),是人体

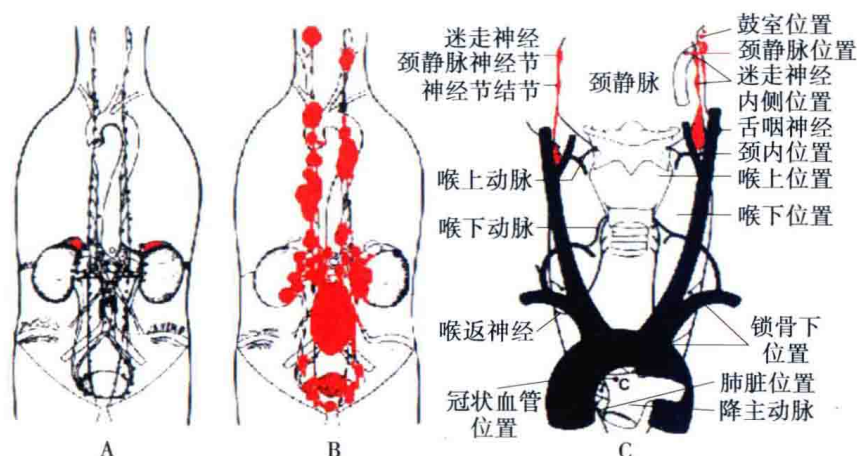


图1 副神经节系统

肾上腺嗜铬细胞瘤的位置(左)、肾上腺外嗜铬细胞瘤(中)和血管球瘤(右)。嗜铬细胞瘤和血管球瘤位置用红色标记

最大的副神经节。肾上腺长约 4~6cm, 宽约 2~3cm, 厚约 0.3~0.6cm, 位于腹膜后的膈、肾之间。肾上腺由核心的髓质和周围的皮质组成。起源于肾上腺髓质的分泌儿茶酚胺的肿瘤称为嗜铬细胞瘤(图 1、图 2)。

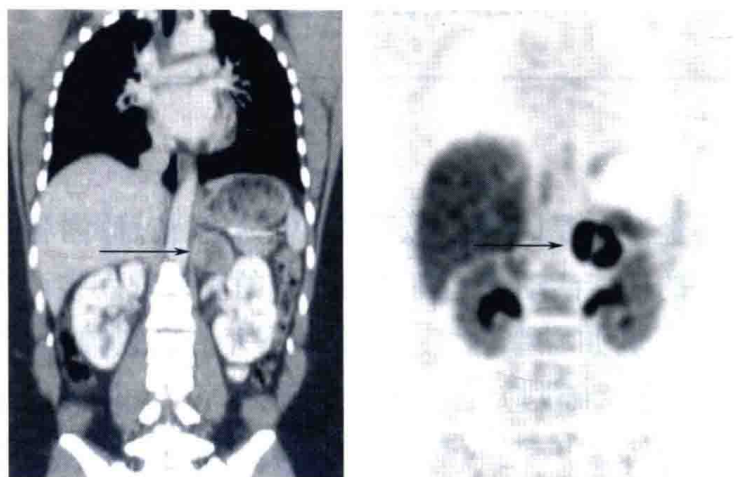


图 2 左侧肾上腺嗜铬细胞瘤(正面图)

左:胸部、腹部和骨盆的增强 CT;右:同一部位的 $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET。

随着肾盂对比度增加,左侧肾上腺肿瘤、肝、肾可见各自活性

副神经节分布于人体不同的部位,尤其在胸部、腹部及大动脉附近广泛分布。起源于这些副神经节的肿瘤称为肾上腺外嗜铬细胞瘤(位于肾上腺外)(图 3)。肾上腺外嗜铬细胞瘤和异位嗜铬细胞瘤统称为副神经节瘤,约占嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的 9%~24%,其中恶性占 30%~40%。

嗜铬细胞瘤(图 2~图 4)是一种较罕见的肿瘤,大多为良性,恶性少见。男、女发病率无明显差别,典型的诊断年龄在 30~50 岁。可分为家族性和非家族性嗜铬细胞瘤。近年来,研究发现有家族遗传背景的嗜铬细胞瘤高达 30%。已明确的遗传性致病综合征有:多发性内分泌腺瘤