

药物治疗无效的垂体泌乳素腺瘤经蝶窦入路手术治疗疗效分析

赵 奕 连 伟 幸 兵 姚 勇 冯 铭 王任直

摘 要 **目的** 总结垂体泌乳素腺瘤的手术疗效。**方法** 回顾性分析笔者医院 61 例药物治疗无效而行手术治疗的垂体泌乳素腺瘤患者的临床资料。**结果** 男性患者 12 例,女性患者 49 例,患者平均年龄 25.7 岁,平均病程 42.8 个月。临床主要表现为女性月经紊乱或男性性功能障碍 28 例(45.9%)、头痛 33 例(54.1%)、视物模糊 26(42.6%)例等。术前血清泌乳素水平在 6.45~9325.32ng/ml,肿瘤最大直径 5~80mm,鞍上生长伴视交叉上抬占 42.3%,均行经鼻蝶窦入路垂体腺瘤切除术。术后初始完全缓解 41 例(67.2%),部分缓解 20 例(32.8%),长期随访中完全缓解 32 例,复发 5 例。术后并发症包括暂时性尿崩症 30 例(49.2%),术后新出现垂体功能低下 2 例(3.3%)。**结论** 手术治疗对于药物治疗无效的泌乳素瘤患者具有较好的治疗效果,对于肿瘤体积较小及无周围组织侵袭的患者选择手术治疗有望明显改善患者预后,更适合于不想终身服药的患者。

关键词 垂体泌乳素腺瘤 经蝶窦入路 外科微创手术 治疗

中图分类号 R651

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.032

Therapeutic Effect Analysis of Drug Invalid Prolactinoma with Transphenoid Approach Microsurgical Operation. Zhao Yi, Lian Wei, Xing Bing, et al. Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Abstract **Objective** To summarize the operation therapeutic effect of drug invalid prolactinoma. **Methods** Totally 61 cases of drug invalid prolactinoma patients who took the operation were reviewed retrospectively. **Results** There were 12 males and 49 females, and the average age was 25.7, and the average course of the disease was 42.8 months. The main clinical manifestation was paramenia and male sexual dysfunction (45.9%), headache (54.1%), diminution of vision (42.6%) and so on. The preoperative serum prolactin was between 6.45–9325.32ng/ml, the maximum diameter of the tumors was between 5–80mm, the suprasellar tumor with optic chiasma compression was 42.3%. All of them were taken the transsphenoid approach microsurgical operation. 41 cases (67.2%) were initial complete remission, 20 cases(32.8%) were partial complete remission, 31 cases were long-term complete remission, and 5 cases were recurrence. The postoperative complication was temporal diabetes insipidus (49.2%), of which 2 cases were hypopituitarism. **Conclusion** Transsphenoid microsurgical operation is more effective in drug invalid prolactinoma patients. It can make a better progress in prognosis in microadenoma and non-invasive pituitary adenoma patients, and it is more suitable in the patients who resist medicine therapy.

Key words Prolactinoma; Transsphenoid approach; Microsurgical operation; Therapy

垂体泌乳素腺瘤是垂体腺瘤中最常见的类型,约占垂体腺瘤的 40%,占有分泌功能型垂体腺瘤的 50%~60%^[1]。泌乳素腺瘤发生率约为(30~50)/100000,男女性别比例约为 1:3^[2]。目前,泌乳素腺瘤治疗首选多巴胺受体激动剂的药物治疗,但当药物治疗无效时,手术治疗仍是有必要的。本研究回顾性分析了北京协和医院 61 例药物治疗无效而行经蝶窦入路手术治疗的垂体泌乳素腺瘤患者的临床表现、肿

瘤特点及疗效。

对象与方法

1. 临床资料:选取 2005 年 1 月~2013 年 12 月笔者医院神经外科因药物治疗无效而行手术治疗的垂体泌乳素腺瘤的患者,药物治疗无效的标准为:溴隐亭 15mg/d 连续服用 3 个月以上,泌乳素不能控制正常或肿瘤增大的患者。术前用药时间 6~18 个月,平均 10 个月。术后病理诊断明确。术后随访通过门诊及电话,随访时间为术后即刻、3 个月、6 个月、1 年及 2 年,排除失访的患者后共入组 61 例。

2. 影像学检查:61 例患者均行垂体增强 MRI 检查。

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院神经外科

通讯作者:连伟,电子信箱:lwpumch@hotmail.com

3. 实验室检查:测定术前及术后血清泌乳素及其他激素水平,如肾上腺皮质激素、24h 尿游离皮质醇(urinary free cortisol,UFC)、血皮质醇、血促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH)、睾酮、生长激素及甲状腺激素等。

4. 治疗方法:61 例患者均行经鼻蝶窦入路微创外科垂体腺瘤切除术。

5. 随访:术后即刻(术后 3 天内)、3 个月、6 个月、1 年及 2 年门诊随访,复查泌乳素水平及垂体 MRI,以观察患者病情情况。笔者将病情改善标准定义为 ≥ 1 种症状较前好转。初始完全缓解标准定义为术中完全切除肿瘤、术后第 3 天泌乳素水平降至正常($\leq 30\text{ng/ml}$)且症状消失。随访完全缓解标准定义为术后 1 年泌乳素水平在正常范围内、无相关临床症状、影像学提示未见肿瘤。复发即定义为症状再次出现或泌乳素水平重新升高,超过正常范围。影像学提示可见肿瘤复发。

6. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,采用 t 检验、 χ^2 检验及相关分析进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床表现:患者男性 12 例,女性 49 例,患者平均年龄 25.7 岁,平均病程 42.8 个月,临床主要表现为女性月经紊乱或男性性功能障碍 28 例(45.9%)、头痛 33 例(54.1%)、视力下降或视野缺损 26 例(42.6%)、触发泌乳 6 例(9.8%)、乳房增大 3 例(4.9%)、胡须减少 4 例(6.6%)、头发减少 5 例(8.2%)、阴毛减少 5 例(8.2%)、腋毛减少 5 例(8.2%)、不育 2 例(3.3%)。

2. 影像学表现:61 例均行垂体增强 MRI 检查,肿瘤最大直径 5~80mm,平均直径 29.2mm,微腺瘤(最大径 $< 10\text{mm}$)32 例(52.5%),大腺瘤(10mm $<$ 最大径 $< 40\text{mm}$)17 例(27.9%),侵袭性巨腺瘤($> 40\text{mm}$)12 例(19.7%)。鞍内生长 32 例(52.5%),鞍上生长不伴视交叉上抬 7 例(11.5%),鞍上生长伴视交叉上抬 2 例(3.3%),巨大腺瘤或鞍旁侵袭生长 20 例(32.8%)。

3. 术前内分泌激素化验:手术前血清泌乳素水平在 6.45~9325.32ng/ml,平均 305.74ng/ml。其他内分泌激素变化:肾上腺皮质激素升高 10 例,其中 24h UFC 升高 4 例,血皮质醇升高 5 例,ACTH 升高 1 例,睾酮降低 9 例。生长激素升高 16 例,甲状腺功能亢进 4 例,甲状腺功能减退 3 例。

4. 病理结果:61 例患者术后病理染色结果均为泌乳素+~+++ ,病理免疫组化染色提示:单纯泌乳素腺瘤 32 例,混合腺瘤 29 例,其中生长激素-泌乳素混合腺瘤 12 例,ACTH-泌乳素混合腺瘤 8 例,促甲状腺激素(thyrotropic hormone,TSH)-泌乳素混合腺瘤 4 例,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)-泌乳素混合腺瘤 2 例,黄体生成素(luteinizing hormone,LH)-泌乳素混合腺瘤 3 例。Ki-67 指数 $< 1\%$ 35 例,1%~3% 15 例,3%~5% 7 例, $\geq 5\%$ 4 例。Ki-67 指数与肿瘤复发关系见表 1。Ki-67 指数越高,复发率越高(< 0.01),Ki-67 $\leq 3\%$ 的泌乳素腺瘤的复发率低于 Ki-67 $> 3\%$ 的患者($P < 0.01$)。

表 1 Ki-67 指数与术后复发的关系

序号	Ki-67 指数 (%)	n	复发 (n)	复发率 (%)
1	< 1	35	0	0
2	1~3	15	1	6.7
3	3~5	7	2	28.6
4	> 5	4	2	50.0

P 值总 $P = 0.001$, $P_{1\&2} = 0.123$, $P_{1\&3} = 0.001$, $P_{1\&4} = 0.000$, $P_{2\&3} = 0.163$, $P_{2\&4} = 0.035$, $P_{3\&4} = 0.477$ 。 < 1 vs ≥ 1 , $P = 0.007$; < 3 vs ≥ 3 , $P = 0.000$; < 5 vs ≥ 5 , $P = 0.002$

5. 预后:61 例患者术后症状改善 59 例,其中女性月经紊乱或男性性功能障碍改善 28 例,头痛改善 33 例,视力、视野改善 26 例,症状无明显改善 2 例。术后初始完全缓解 41 例,部分缓解 20 例(32.8%)。长期随访中,完全缓解 31 例,复发 5 例。微腺瘤 32 例全部(100%)达到初始完全缓解,大腺瘤 9 例(52.9%)达到初始完全缓解,巨大腺瘤及侵袭性腺瘤无一达到完全缓解。肿瘤体积越大,症状改善率越低。垂体泌乳素腺瘤生长方式与缓解关系见表 2。鞍内生长与鞍上、鞍旁及巨大腺瘤相比初始完全缓解率显著升高($P < 0.05$),复发率显著降低($P < 0.01$)。术后即刻泌乳素水平与复发关系见表 3。术后并发症包括暂时性尿崩症 30 例(49.2%),术后新出现垂体功能低下 2 例(3.3%)。

讨 论

垂体泌乳素腺瘤系 WHO 分级为 I 级的肿瘤,肿瘤多生长于鞍内,瘤体体积较小,生长较缓慢,瘤体较大的多发生于青年男性。女性发生率明显高于男性,尤其年龄在 20~40 岁的患者,这可能与女性对泌乳素敏感度更高、出现月经紊乱症状更易发觉有关,笔者医院收集数据中女性患者约为男性患者 4

表 2 生长方式与缓解的关系 [n(%)]

序号	生长方式	n	初始完全缓解	随访完全缓解
1	鞍内生长	32	32(100)	32(100.0)
2	鞍上生长不伴视交叉上抬	7	7(100)	3(42.9)
3	鞍上生长伴视交叉上抬	2	2(100)	1(50.0)
4	巨大腺瘤或鞍上、鞍旁侵袭性生长	20	0(0)	0(0)

P 值随缓解与否,总 $P=0.000$, $P_{1\&2}=0.000$, $P_{1\&3}=0.000$, $P_{1\&4}=0.000$, $P_{2\&3}=0.584$, $P_{2\&4}=0.010$, $P_{3\&4}=0.001$

表 3 术后即刻泌乳素水平与复发的关系 [n(%)]

泌乳素水平 (ng/ml)	n	术后即刻复发时间			
		1 ~ 3 个月	3 ~ 6 个月	6 ~ 12 个月	12 ~ 24 个月
0 ~ 15	35	0(0)	0(0)	0(0)	1(2.9)
15 ~ 30	6	0(0)	0(0)	1(16.7)	3(50.0)

倍^[3]。男性泌乳素腺瘤相对女性来说通常肿瘤体积更大,这可能与早期男性较少表现出症状疏于筛查所致。男性泌乳素腺瘤通常是由于出现了性功能障碍症状才被发现,此时往往因瘤体过大导致蝶鞍的骨质已经受到侵袭破坏。垂体泌乳素腺瘤的病因不明,主要可能有以下几个方面的诱因:运动、饮食、压力(生理或心理)、神经刺激(如来自胸壁或乳头的刺激)、性行为及怀孕等。垂体泌乳素腺瘤绝大多数都是良性的,恶性占极少数。泌乳素腺瘤中垂体瘤转化基因(pituitary tumor transforming gene, PTTG)呈现过表达。垂体泌乳素腺瘤可与垂体生长激素腺瘤一起呈混合性腺瘤表现^[4]。大多数泌乳素腺瘤都是单发疾病,但有极少数也可以合并多发性内分泌瘤 1 型(multiple endocrineneoplasia type 1, MEN1)。

垂体泌乳素腺瘤主要临床表现是继发性性腺功能紊乱。Smith 等^[5]对 66 例垂体泌乳素腺瘤的患者进行研究,其中女性 70.5% 表现为头痛,63.6% 表现为痛经,50% 表现为溢乳;男性中 86.4% 表现为垂体功能减退,72.7% 表现为头痛。在笔者的研究中,主要以头痛、女性月经紊乱或男性性功能障碍及视力下降或视野缺损为主要表现,这与国外的报道基本一致。在女性,约 10% ~ 20% 的高泌乳素血症患者会出现闭经症状,且性腺功能减退症状与泌乳素水平相关。对于女性来说,泌乳素腺瘤较小时即可出现泌乳及闭经症状。溢乳是高泌乳素血症另一个症状,并不常见,但与是否绝经无绝对的关系。对于男性来说,性腺功能减退主要表现为阳痿、性欲低下、不育、男性乳腺发育甚至泌乳。溢乳对于男性来说少于女性,这可能与男性乳腺腺体对泌乳素不敏感有关。男性垂体泌乳素腺瘤的临床症状可由于垂体瘤体积过大累及周围组织引起,如头痛,视力、视野障碍。对于多巴

胺激动剂不耐受的患者来说头痛是最常见的一个症状,术后 6 个月约 48.3% 的患者头痛情况可以减轻^[6]。垂体泌乳素腺瘤的诊断主要靠临床症状、血清泌乳素水平及影像学(鞍区 MRI),当女性出现月经稀发、闭经或溢乳时或男性出现性功能下降时均需测定泌乳素水平,当血清泌乳素 > 200ng/ml 时通常可认定泌乳素腺瘤存在,当泌乳素为 20 ~ 200ng/ml 时可怀疑为泌乳素腺瘤或其他鞍区占位病变所致。约 40.9% 的患者影像学提示为垂体泌乳素微腺瘤(直径 < 1.0cm),59.1% 的患者表现为大或巨大腺瘤(直径 ≥ 1.0cm),侵袭性巨大腺瘤约占垂体泌乳素腺瘤的 2% ~ 3%。26.2% 的患者出现蝶鞍侵袭,48.5% 的患者存在瘤内囊性变,16.7% 的患者出现鞍区周围的侵袭^[1]。

在过去很长一段时间内外科手术是治疗垂体泌乳素瘤的有效手段之一,但 20 世纪 80 年代中期,研究发现溴麦角环肽不仅可以降低泌乳素水平,还可以使垂体泌乳素瘤体积缩小,应用溴麦角环肽后 2/3 的患者泌乳素水平恢复正常,约 46% 的患者肿瘤体积在 6 周内缩小一半以上^[7]。但是溴麦角环肽每日需维持的药物浓度较高,且很多患者会对其产生药物抵抗或耐受。目前随着药物研究的进一步发展,卡麦角林因其不良反应小、半衰期长且用药方法相对简单等优势而被用作一线多巴胺受体激动剂药物,但因为溴麦角环肽与卡麦角林的药理机制比较相似,所以当耐药性产生时两种药物往往对垂体泌乳素腺瘤的治疗均无效,约 12% 的应用溴麦角环肽的患者及约 3% 应用卡麦角林的患者会出现多巴胺受体激动剂耐药^[8]。我国因未正式批准卡麦角林药品进口,故在我国目前无法合法途径获得此药。有一些肿瘤在应用 6 ~ 12 周药物之后泌乳素水平并未恢复正常或从

影像学上看仅出现瘤体减小,这些肿瘤体积缩小可能与肿瘤中多巴胺受体的密度有关^[9]。由于药物的广泛应用,垂体泌乳素瘤的手术治疗适应证范围相对缩小,主要有以下几点:①突发视力障碍,伴发严重头痛、意识障碍及垂体卒中;②保守治疗失败,如每日应用15mg 溴麦角环肽3个月后血清泌乳素浓度仍无法恢复正常的患者或每周应用卡麦角林1.5~3.0mg超过3个月泌乳素水平仍未恢复正常;③服药治疗后泌乳素可降至正常但肿瘤体积进行性增大;④服用溴麦角环肽或卡麦角林出现严重药物不良反应(如疼痛、情绪改变、认知功能障碍、恶心、呕吐或失眠等),患者难以耐受;⑤其他情况,如因服药后肿瘤体积缩小造成的自发性脑脊液漏,或合并内科疾病而无法应用多巴胺受体激动剂。

经蝶窦入路显微手术是目前治疗垂体泌乳素腺瘤的标准术式,开颅手术相对较少应用,一般仅是在经蝶窦入路无法显露的情况下采用,术中需要特别注意除了尽可能全切肿瘤之外,对于肿瘤周边正常垂体组织要妥善保护,以免出现术后新的垂体前叶功能低下^[10]。Margari等^[11]报道了1例52岁女性侵袭性垂体泌乳素腺瘤出现急性脑干受压症状,他们采用手术治疗,术后患者泌乳素水平显著降低且肿瘤组织对脑干的压迫亦得到解除。然而,对于侵袭性大腺瘤来说外科手术的治疗效果很有限,有观点认为通过手术可减小肿瘤的体积从而提高对多巴胺受体激动剂的敏感度。

近年来,内镜技术的发展为泌乳素瘤的手术治疗提供了另一种途径。垂体泌乳素腺瘤的外科手术预后主要取决于瘤体的体积以及术者的经验。有研究表明应用外科手术治疗对于预计生存时间在10年以上的患者效果比用药治疗的效果更好^[12]。关于肿瘤复发率方面目前仍没有较明确的研究结论,有报道复发率为0~50%不等。Ki-67指数也可以作为评价垂体泌乳素腺瘤及预测术后效果的指标,Ki-67>3%时其侵袭性及复发率都将更高^[13]。最近一项关于外科手术治疗垂体泌乳素瘤术后效果的Meta评价分析结果表明,约73.7%的垂体泌乳素微腺瘤及约32.4%的垂体泌乳素大腺瘤的患者外科手术1~3个月后血清泌乳素可恢复到正常水平^[14]。笔者医院的治愈率略高于国外的报道。Amar等^[15]研究观察到垂体泌乳素微腺瘤术后第1天泌乳素水平在10ng/ml以下时,对该病的治愈率能达到100%。笔者医院的研究结果与之相似。

综上所述,经蝶窦入路显微手术是针对多巴胺受体激动剂抵抗或对药物不良反应不耐受的垂体泌乳素腺瘤患者的首选治疗方法。对于肿瘤体积较小,无周围组织侵袭的患者选择手术治疗疗效良好,可明显改善患者预后。

参考文献

- Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma[J]. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(5): 575-596
- Salazar LópezOrtiz CG, Hernández Bueno JA, González Bárcena D, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia[J]. Ginecol Obstet Mex, 2014, 82(2): 123-142
- Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1994, 41(3): 359-364
- Corenblum B, Sirek AM, Horvath E, et al. Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1976, 42(5): 857-863
- Smith TR, Hulou MM, Huang KT, et al. Current indications for the surgical treatment of prolactinomas[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(11): 1785-1791
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R, et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(7): 3180-3186
- Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1985, 60(4): 698-705
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea[J]. N Engl J Med, 1994, 331(14): 904-909
- Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas[J]. Minerva Endocrinol, 2004, 29(4): 241-275
- Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas[J]. Minerva Endocrinol, 2016, 41(3): 316-323
- Margari N, Pollock J, Stojanovic N. A novel surgical approach for the management of giant invasive prolactinoma compressing the brainstem[M]. Endocrinol Diabetes Metab Case Report, 2016
- Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, et al. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States[J]. World Neurosurg, 2016, 87: 65-76
- Huan C, Cui G, Lu C, et al. Role of Ki-67 in acromegalic patients with hyperprolactinemia: retrospective analysis in 61 Chinese patients[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(2 Suppl): 719-723
- Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, et al. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results[J]. Neurosurgery, 1999, 44(2): 254-261
- Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, et al. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery[J]. J Neurosurg, 2002, 97(2): 307-314

(收稿日期:2016-11-03)

(修回日期:2016-11-14)