

94 例男性泌乳素腺瘤的预后分析

李朝曦 李 然 淦 超 徐 钰 陈 娟 张华楸 雷 霆

【摘要】目的 探讨单纯药物或药物联合手术治疗男性垂体泌乳素腺瘤的疗效。方法 回顾性分析 2010 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 94 例男性垂体泌乳素腺瘤的临床资料,根据初始治疗方式分为药物组(溴隐亭,38 例)和综合组(手术后联合溴隐亭治疗,56 例)。所有病人随访 24~84 个月,平均 47.6 个月;分为早期随访(6 个月内)和长期随访(2 年及以上)。结果 手术治疗 56 例中,显微镜下肿瘤全切除 22 例,次全切除 28 例,大部分切除 6 例;5 例微腺瘤及 7 例鞍内生长型泌乳素腺瘤,手术全切肿瘤,达到根治目的。综合组和药物组早期随访泌乳素水平均明显下降,综合组中位数泌乳素水平由治疗前 2 213 ng/ml 降至 28.9 ng/ml,药物组中位数泌乳素水平由治疗前 2 153 ng/ml 降至 88.5 ng/ml;两组无统计学差异($P>0.05$)。药物维持下,药物组早期缓解 12 例(35.6%),长期缓解 20 例(52.6%);综合组早期缓解 21 例(37.5%),长期缓解 41 例(73.2%)。两组早期缓解率无统计学差异($P>0.05$),但是综合组长期缓解率明显高于药物组($P<0.05$)。综合组溴隐亭平均用量[(5.2±3.3)mg]显著低于药物组[(7.6±3.9)mg; $P<0.05$]。结论 男性泌乳素腺瘤是一个长期治疗过程,首选药物治疗,经验丰富的医生经蝶手术治疗可减少溴隐亭剂量,降低耐药病人比例,提高远期治疗效果。

【关键词】泌乳素腺瘤;男性;经蝶手术;溴隐亭;疗效

【文章编号】1009-153X(2018)03-0149-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1*1

Analysis of treatment and prognoses in of 94 male patients with prolactinomas

LI Chao-xi, LI Ran, GAN Chao, XU Yu, CHEN Juan, ZHANG Huaqiu, LEI Ting. Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical School, Huazhong University of Sciences and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】Objective To explore the long-term therapeutic effects of transsphenoidal microsurgery and bromocryptine on prolactinomas in male patients. Methods The clinical data of 94 male patients with prolactinomas treated by bromocryptine or transsphenoidal microsurgery and bromocryptine from January, 2010 to December, 2014 were analyzed retrospectively. All the patients were followed up from 24 to 84 months (mean, 47.6 months). Results The patients who underwent transsphenoidal microsurgical treatment followed by medical treatment needed significantly less dosage of oral bromocryptine and had significantly higher remission rate than the patients treated only by oral bromocryptine during the following-up ($P<0.05$). Conclusion The male patients with prolactinomas should be treated first by oral bromocryptine, and the microsurgical treatment is very helpful to decrease in the dosage of bromocryptine and improving the therapeutic effects.

【Key words】Prolactinomas; Male; Transsphenoidal microsurgery; Bromocryptine

垂体腺瘤中,泌乳素腺瘤发病率最高,约占所有垂体腺瘤的 40%,约占功能性垂体腺瘤的 60%^[1]。目前,多巴胺受体激动剂(溴隐亭、卡麦角林等)是治疗泌乳素腺瘤的首选方案,作用机制是激活多巴胺 2 型受体或多巴胺 5 型受体,诱导细胞自噬,抑制肿瘤生长^[2,3]。手术治疗泌乳素腺瘤存在一定争议,尤其是肿瘤体积大、泌乳素水平高的病人^[4]。我们早期临床发现手术联合药物治疗侵袭性泌乳素腺瘤效果更显著,但缺乏系统研究。本文回顾性分析 94 例男性

泌乳素腺瘤的临床资料,比较单纯药物与药物联合手术的疗效,为男性泌乳素腺瘤的治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2010 年 1 月至 2014 年 12 月收治随访资料完整的男性泌乳素腺瘤 94 例,其中头痛 36 例,视力下降 44 例,性功能下降 47 例,泌乳 9 例;肿瘤最大径 5~68 mm,平均(27.9±14.1)mm;血清泌乳素水平 45~46 900 ng/ml,中位数 2 194 ng/ml。按初始治疗方式分为综合组(手术联合药物治疗,56 例)和药物组(单纯药物治疗,38 例)。两组临床表现及一般资料无统计学差异,见表 1。

1.2 肿瘤侵袭性判定 ①对于未手术病人,根据 Knosp 侵袭性垂体腺瘤 MRI 分级法分为非侵袭性

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.03.003
基金项目:国家自然科学基金(81270865);卫生部临床重点专科基金
作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科(李朝曦、李 然、淦 超、徐 钰、陈 娟、张华楸、雷 霆)
通讯作者:雷 霆,E-mail:tlei@tjh.tjmu.edu.cn

表 1 两组病人一般资料比较

临床资料	药物组	综合组
年龄(岁)	40.5±12.2	38.6±11.3
主要症状(例)		
头痛	13	23
性功能下降	22	25
泌乳	3	6
视力障碍	22	22
侵袭性(例)	21	35
泌乳素水平(ng/ml,中位数)		
治疗前	2 153	2 213.3
治疗后	88.5	28.9
治疗前肿瘤最大径(mm)	30.3±15.9	26.3±12.6
随访时间(月)	49.2±51.1	46.3±47.2

(0~Ⅱ级)及侵袭性(Ⅲ~Ⅳ级)腺瘤。②对于手术病人,根据术中肿瘤与海绵窦等重要结构关系或术后鞍底硬膜病理检查判断肿瘤侵袭性。

1.3 疗效判断 ①缓解,随访期间临床症状改善或消失,MRI复查未见明显肿瘤残余,且血清泌乳素水平≤15 ng/ml;②部分缓解,随访期间症状有所改善,MRI复查肿瘤体积缩小≥50%,血清泌乳素水平在15~100 ng/ml;③无效,随访期间症状无改善,MRI复查肿瘤体积无明显缩小,血清泌乳素水平≥100 ng/ml。

1.4 停药指征 口服药物2年以上,最低药物维持剂量<2.5 mg/d,末次随访MRI未见明显肿瘤残余,且血清泌乳素水平≤15 ng/ml持续1年以上。

1.5 统计学方法 采用SPSS17.0软件分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 手术情况 综合组56例行基于假包膜的经蝶手术治疗,术前均无药物治疗史,显微镜下肿瘤全切除22例,次全切除28例,大部分切除6例。术中根据与海绵窦等重要结构关系判断为侵袭性肿瘤32例,鞍底硬膜病理检查肿瘤侵袭35例。1例因术后脑脊液鼻漏行经蝶修补术,其余55例术后恢复平稳。术后1个月复查血清泌乳素水平,序贯口服溴隐亭治疗。5例微腺瘤及7例鞍内生长型泌乳素腺瘤,手术全切肿瘤,达到根治目的。

2.2 随访及疗效对比 所有病人随访24~84个月,平均47.6个月;分为早期随访(6个月内)和长期随访(2年及以上)。随访期内临床症状均不同程度改善,结

合泌乳素水平划入不同疗效组。口服药物2年以上,综合组尝试停药(不含根治12例)15例中,成功停药9人;药物组尝试停药11例中,成功7例。

综合组和药物组早期随访泌乳素水平均明显下降,综合组中位数泌乳素水平由治疗前2 213 ng/ml降至28.9 ng/ml,药物组中位数泌乳素水平由治疗前2 153 ng/ml降至88.5 ng/ml;两组无统计学差异($P>0.05$)。药物维持下,药物组早期缓解12例(35.6%),长期缓解20例(52.6%);综合组早期缓解21例(37.5%),长期缓解41例(73.2%)。两组早期缓解率无统计学差异($P>0.05$),但是综合组长期缓解率明显高于药物组($P<0.05$)。综合组溴隐亭平均用量 $[(5.2\pm3.3)\text{mg}]$ 显著低于药物组 $[(7.6\pm3.9)\text{mg}; P<0.05]$ 。

3 讨论

男性泌乳素腺瘤较女性少见^[5],但男性泌乳素腺瘤大小、侵袭程度及血清泌乳素水平均高于女性病人。超过70%的男性泌乳素腺瘤为大腺瘤^[6]。男性泌乳素腺瘤特点可能与雌激素受体等有关^[7]。目前,多巴胺受体激动剂(溴隐亭、卡麦角林等)对于高泌乳素血症及肿瘤体积控制疗效显著,但仍有约20%泌乳素微腺瘤及约30%泌乳素大腺瘤出现药物不敏感甚至耐药现象^[8],男性泌乳素腺瘤耐药比例更高^[9]。

近年来,随着垂体腺瘤经蝶手术如假包膜内切除等技术进步,手术切除程度越来越高,正常垂体及垂体柄功能保存率也不断提高,并发症也越来越少^[10]。本文手术治疗的56例中,89%达到次全切除及以上,其中5例微腺瘤及7例鞍内生长型泌乳素腺瘤术后无需联合溴隐亭治疗,长期随访血清泌乳素均在正常范围内。研究报道53%男性泌乳素腺瘤术后仍需要序贯药物治疗,90%病人药物治疗后需要长期维持^[11]。本文病例78.6%病人术后需要序贯药物治疗。这可能与本文男性病人肿瘤体积大、侵袭性明显等相关。

近期研究表明,术前口服多巴胺受体激动剂,特别是溴隐亭,可引起肿瘤血管周围纤维化,降低手术切除程度及影响预后,这种影响在微腺瘤及鞍内生长型大腺瘤及女性病人中尤为明显,男性病人药物治疗对肿瘤质地影响较小^[12]。本文手术病例术前均无口服药物史,减少了肿瘤血管周围纤维化对手术影响,增加了全切肿瘤可能性。

泌乳素腺瘤治疗早期溴隐亭剂量调整频繁,可以反映药物治疗敏感性,因此我们对比分析两组治

疗早期药物剂量,发现综合组口服药物剂量明显低于药物组($P<0.05$)。这与国外研究结果一致^[13]。治疗早期,两组缓解率无统计学差异($P>0.05$),但综合组长期治疗效果优于药物组($P<0.05$),这提示男性泌乳素腺瘤的治疗是一个长期过程(≥ 2 年)。男性泌乳素腺瘤是否需要终生服药目前尚有争议,但对于侵袭性肿瘤强调足量(可达 15 mg/d)、足程(至少 2 年)服药,多数学者建议长期药物治疗后若影像学及血清学指标控制良好,可考虑停药^[14],但停药后复发比例较高。本文病例根据停药指征 26 例尝试停药,其中 9 例再次出现泌乳素水平高于正常值,需要继续药物治疗。

综上所述,男性泌乳素腺瘤通过手术治疗,仍有大部分病人需要口服药物治疗(78.6%),但对于某些特定肿瘤(微腺瘤及鞍内生长期腺瘤)经由经验丰富的医生手术,可以达到根治目的,术后不需要辅助药物治疗,手术可作为首选治疗方案。对于足程、足量服药后肿瘤体积不再缩小、性功能要求高的青壮年以及治疗中出现脑脊液鼻漏的病人,手术也是必要选择。另外一部分病人通过手术治疗可以提高药物治疗效果及治疗敏感性,在控制手术并发症前提下,是对治疗的重要补充。男性泌乳素腺瘤药物治疗是一个足量、足期过程,大部分病人需要终生服药。

【参考文献】

[1] Klibanski A. Clinical practice: prolactinomas [J]. N Engl J Med, 2010, 362(13): 1219-1226.

[2] Leng ZG, Lin SJ, Wu ZR, *et al.* Activation of DRD5 (dopamine receptor d5) inhibits tumor growth by autophagic cell death [J]. Autophagy, 2017, 13(8): 1404-1419.

[3] 甄甄,雷琢玮,雷霆. 垂体泌乳素微腺瘤治疗进展 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 9(1): 56-58.

[4] Kreutzer J, Buslei R, Buchfelder M, *et al.* Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients [J]. Eur J Endocrinol,

2008, 158(1): 11-18.

[5] 淦超,李朝曦,陈娟,等. 女性泌乳素腺瘤手术预后的影响因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(6): 395-397.

[6] 朱明欣,张华楸,雷霆,等. 手术治疗男性垂体泌乳素腺瘤 73 例临床分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2012, 8: 359-361.

[7] 李朝曦,淦超,雷霆,等. 垂体泌乳素腺瘤雌激素 α 受体及多巴胺 2 型受体 L 亚型表达及意义[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2015, 20(12): 529-531

[8] 刘阳,连伟,王任直. 垂体泌乳素腺瘤诊疗中常见问题及解决方案[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(11): 698-700, 703.

[9] Olafsdottir A, Schlechte J. Management of resistant prolactinomas [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006, 2(10): 552-561.

[10] 陈娟,淦超,雷霆,等. 假性包膜在垂体催乳素微腺瘤经蝶窦手术中的意义 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 10, 30(10): 1016-1018.

[11] Anderegg L, Seiler RW, Christ E, *et al.* Long-term follow-up of primary medical versus surgical treatment of prolactinomas in men: effects on hyperprolactinemia, hypogonadism, and bone health [J]. World Neurosurg, 2017, 97: 595-602.

[12] Huang YM, Hu H, Wu K, *et al.* Sex-related changes in tumor consistency in prolactinoma patients after bromocriptine pretreatment [J]. Oncol Trans Med, 2016, 2(5): 203-209.

[13] Anderegg L, Frey J, Andres RH, *et al.* 10-year follow-up study comparing primary medical vs. surgical therapy in women with prolactinomas [J]. Endocrine, 2017, 55(1): 223-230.

[14] 雷霆, Fahlbusch R, Nomicos P, 等. 巨大垂体泌乳素腺瘤溴隐亭治疗停止后泌乳素持续抑制(病例报告及文献复习)[J]. 德国医学, 1999, 16(6): 328-329.

(2017-07-12 收稿, 2017-12-23 修回)