



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.004

http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.004

Journal of Clinical Surgery 2024 ,32( 1) : 014-017

## • 专家笔谈 •

# 国际垂体学会垂体催乳素腺瘤诊疗共识更新解读

舒凯 万学焱 雷霆

[关键词] 垂体催乳素腺瘤; 高催乳素血症; 多巴胺受体激动剂; 经蝶手术; 放射治疗

垂体催乳素( prolactin ,PRL) 腺瘤是颅内最常见的一种神经内分泌疾病 ,通常占垂体病变的 50%左右 ,病人常常表现高 PRL 血症、月经不调、泌乳、视野缺损、勃起功能障碍等。有关垂体 PRL 腺瘤的临床诊治 ,国际垂体学会 2006 年在《Clinical Endocrinology》发表了垂体 PRL 腺瘤的临床指南<sup>[1]</sup> ,2011 年联合内分泌学会在《J Clin Endocrinol Metab》发表了有关高 PRL 血症的临床诊治指南<sup>[2]</sup> ,2014 年中国垂体瘤协作组在《中华医学杂志》上发表了《中国垂体催乳素腺瘤诊治共识( 2014 版)》<sup>[3]</sup>。随着 2022 年世界卫生组织有关垂体内分泌肿瘤病理分型的出版<sup>[4]</sup> ,长期服用多巴胺受体激动剂所带来的不良反应、耐药性、难治性垂体 PRL 腺瘤的出现<sup>[5-6]</sup> ,以及显微手术治疗疗效 ,国际垂体学会在前期指南的基础上 ,根据新的证据 ,在《Nature Reviews: Endocrinology》对垂体 PRL 腺瘤的相关诊疗予以更新<sup>[7]</sup>。本文基于“三个特点”:包括不同多巴胺受体激动剂药物治疗 PRL 腺瘤的诊疗共识、经验丰富的垂体瘤中心对手术治疗的要求以及现有的临床研究结论 ,对此共识与先前发表的指南或共识的更新要点作一解读。

### 一、垂体 PRL 腺瘤的诊断

1.激素评估:作为功能性垂体腺瘤 ,垂体 PRL 腺瘤的主要表现是高 PRL 血症和肿瘤占位效应所致的临床表现 ,如月经不调、不育或性腺机能减退、勃起功能障碍。然而 ,并不是所有的高 PRL 血症病人均由垂体 PRL 腺瘤所致 ,对于 PRL<200 ng/ml 的病人 ,临床上需要排除生理状态下如应激、怀孕等以及病理情况下如药物、下丘脑垂体病变、原发性甲状腺功能减退、肝肾疾病等的影响。临床实践中 ,我们需要注意 PRL

检测的 hook 效应 ,这种效应往往导致血清 PRL 水平和肿瘤大小之间的不匹配。当高血清 PRL 浓度在双位点免疫放射测定法中饱和抗体时 ,可以观察到较低的 PRL 检测结果 ,此时 ,我们建议对血清样本进行连续稀释 ,以消除某些放射免疫测定结果可能导致 PRL 值偏低不实的假象。

2.影像评估:对于确诊高 PRL 血症 ,高度怀疑垂体或鞍区病变的病人而言 ,磁共振( magnetic resonance image ,MRI) 常常被推荐用于临床诊断。同时 ,共识认为 ,对于手术或药物治疗后的病人 ,每 3~6 个月也应该行 MRI 检查;随访过程中 ,对有新发的视力障碍、头痛或泌乳 ,以及垂体功能障碍以及 PRL 水平的升高 ,病人也应该行 MRI 检查。对于特殊的病人 ,如体内存在磁不相容植入物 ,这些病人临床上并不适合 MRI 检查 ,共识并未指出这类病人该如何选择相关检查。对于这类病人 ,我们中心的经验是推荐鞍区 CT 增强扫描 ,评估鞍区病变的大小、毗邻关系 ,必要时还可完善头颅 CTA 检查 ,评估鞍区病变与周围血管的关系 ,排除动脉瘤 ,为手术做相应准备。

### 二、垂体 PRL 腺瘤的治疗

1.不同多巴胺受体激动剂药物治疗 PRL 腺瘤的诊疗共识:垂体 PRL 腺瘤治疗的总体目标是降低病人的 PRL 水平 ,恢复病人的内分泌功能 ,缩小肿瘤的大小以及解除占位效应。此共识继续肯定了多巴胺激动剂( dopamine agonists ,DA) 的一线治疗作用 ,尤其是卡麦角林( cabergoline ,CAB) 在垂体 PRL 腺瘤中的作用。此外 ,对于溴隐亭( bromocriptine ,BRC) 等 DA 不耐受或不敏感的病人 ,也强烈推荐 CAB 治疗。122 例垂体 PRL 大腺瘤病人采用 CAB 治疗的研究中 ,96 例病人使用标准剂量的 CAB( 每周 0.5~1.5 mg) ,19 例病人使用更高剂量( 每周 2.0~7.0 mg) 达到了正常的 PRL 水平<sup>[8]</sup> ,对于垂体 PRL 巨腺瘤 ,97 例在接受

作者单位: 430030 武汉 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科

通信作者: 雷霆 ,Email: tlei@tjh.tjmu.edu.cn

BRC 或 CAB 治疗的病人中, 58 例(60%) 达到了正常的 PRL 水平。虽然 40% 的病人 PRL 水平没有达到正常水平, 但有 65 例(74%) 病人的最大肿瘤直径减少了 30% 以上<sup>[9]</sup>。不可否认的是, 不是所有的病人对 DA 敏感。关于药物治疗抵抗的垂体 PRL 腺瘤, 目前并未有统一的定义, 因此, 难以确定药物抵抗垂体 PRL 腺瘤的发生率。考虑到 DA 药物的剂量和类型, 以及服药的时间, Maiter 将耐药的垂体 PRL 腺瘤定义为: (1) 在最大耐受剂量的 DA 下, 至少 3~6 个月未能达到正常 PRL 水平; (2) 肿瘤直径未减少  $\geq 30\%$ 。根据这一标准, 耐 BRC 的 PRL 腺瘤的发生率约为 20%~30%, 微腺瘤对 CAB 的耐药率为  $<10\%$ , 大腺瘤为 15%~20%<sup>[6]</sup>。国外专家共识一致认为, 相比 BRC 而言, CAB 治疗存在一定优势(口服剂量低, 频率减少, 耐药率低), 然而对于我国病人而言, 由于 CAB 并未在中国上市, 国内大部分病人目前仍然只能使用 BRC 治疗垂体 PRL 腺瘤, 而其他极少数病人使用 CAB 是从香港等其他地方获取, 因此, 国内外有关药物治疗的观点存在差异。

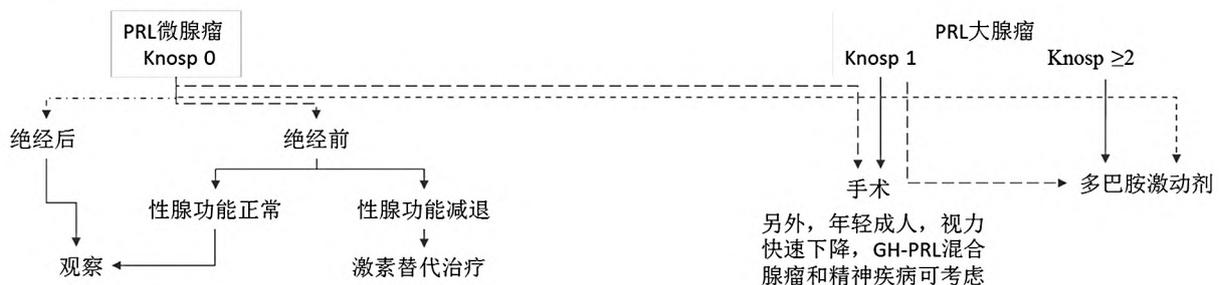
DA 疗效值得肯定, 然而其不良反应也不能忽视, 如胃肠道反应、心脏瓣膜疾病、肿瘤卒中以及脑脊液漏。长期服药的经济负担也需考虑。有研究显示, 在 5 年内, 显微镜下经鼻蝶垂体瘤手术的预期成本为 13 650 美元, 而口服 CAB 的成本为 19 621 美元, 口服 BRC 为 16 580 美元。在 10 年内, 显微镜下经鼻蝶垂体瘤手术的预期成本为 15 029 美元, 口服 CAB 的成本为 31 201 美元, 口服 BRC 为 24 845 美元; 因此, 随着年限的延长, 药物治疗成本逐年增加, 而手术增加的成本却并不明显<sup>[10]</sup>。鉴于药物治疗的不良反应以及沉

重的负担, 对于某些可以通过手术治愈的病人, 手术治疗可能成为这些病人的首要选择。

2. 部分病人在经验丰富的垂体瘤中心可推荐手术治疗: 在临床诊治经验丰富的垂体瘤中心, 根据病人的意愿, 部分 Knops 0 级微腺瘤和 Knops 1 级的垂体大腺瘤病人可以首选手术治疗, 这是此共识更新的最大亮点(图 1)。2006 版指南认为, 如果病人是垂体大腺瘤卒中伴有神经症状, 伴有神经症状的囊性垂体腺瘤以及药物不耐受的病人, 推荐手术治疗。2011 年指南并未提及手术的治疗作用, 而 2014 年中国垂体瘤协作组发表的《中国垂体催乳素腺瘤诊治共识(2014 版)》的手术适应证则是在 06 版指南上, 增加了药物致使肿瘤缩小导致病人脑脊液漏或者药物治疗后垂体卒中病人, 以及具有手术意愿, 手术者认为可以较好疗效的病人。除了垂体腺瘤卒中, 药物治疗导致脑脊液漏以及伴有神经症状的囊性垂体腺瘤外, 2006 和 2014 版指南基本上将手术治疗作为二线治疗。

对于垂体瘤诊治经验丰富的神经外科中心或医生, 手术治疗 PRL 腺瘤具有更高的临床要求: 无论是手术治疗还是药物辅助后手术治疗, 在尽量全切肿瘤的前提下, 要求保留残余正常垂体的功能, 力争达到激素恢复正常水平。因此, 在这些中心, 经蝶手术治疗垂体 PRL 腺瘤值得推荐。文献报道, 由经验丰富的神经外科医生进行的经蝶窦手术(TSS), 93% 的垂体微腺瘤病人和 75% 的经筛选的垂体大腺瘤病人可以恢复到正常的 PRL 水平<sup>[11-12]</sup>。陈娟等<sup>[13]</sup>报道 61 例经假性包膜外切除的垂体 PRL 微腺瘤, 术后 3 个月内月经恢复规律的病人 59 例(96%), 泌乳症状完全消失 33 例(94%), 术后半年内成功受孕 15 例, 术后近期治愈

1. 治疗方案的选择



2. 二线治疗的选择

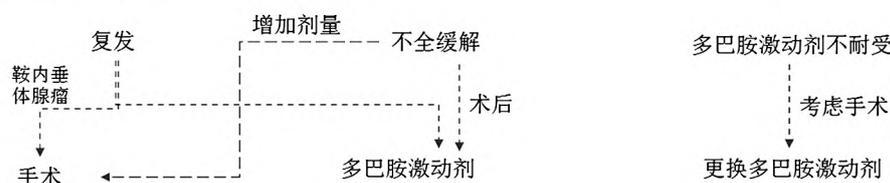


图 1 垂体 PRL 腺瘤的治疗

率为 96% ,并发症发生率为 0。近期 ,本中心前瞻性研究了自 2011 年以来 107 例经假性包膜外经鼻蝶垂体腺瘤手术的垂体 PRL 微腺瘤病人长期随访的临床数据 ,发现最常见的手术适应证是口服药物无效 (41.1%) ,病人的个人意愿 (35.5%) ,另外 ,20.6% 的病人在肿瘤边界清晰的年轻女性 ,手术后随访 1 年发现激素缓解率为 90.7%。进一步研究发现 ,不同手术指征病人的缓解率也不相同:依照病人个人意愿进行手术的病人术后激素长期缓解的有 36 例 (94.7%) ,药物抵抗的病人术后缓解 30 例 (81.1%) ,边界清楚的年轻女性缓解 22 例 (100%)。此外 ,微腺瘤不同肿瘤分型的全切率也不全相同:中央型全切率为 100% ,而偏侧型与垂体上型病人分别为 91.5% 和 50.0%<sup>[14]</sup>。徐钰等<sup>[15]</sup> 回顾性分析了垂体大腺瘤的临床治疗数据发现 ,144 例垂体大腺瘤病人中 ,全切 91 例 (63.2%) ,次全切 39 例 (27.1%) ,部分切除 14 例 (9.7%) ,61 例 (77.2%) 病人的术前内分泌异常在术后 3 个月时有不同程度的缓解。相对于微腺瘤 ,垂体大腺瘤的手术疗效不尽如人意 ,正因如此 ,共识才推荐 Knops 1 级的大腺瘤病人可推荐行手术治疗 ,对于术后激素缓解不佳的病人 ,可推荐采取药物予以治疗。新版共识认为 ,除了部分病人可以首选手术治疗外 ,年轻女性以及有怀孕需求的垂体大腺瘤病人手术治疗可以选择。

3. 放射治疗: 垂体腺瘤作为一种良性肿瘤 ,放疗是一种谨慎的选择。对于药物治疗不理想 ,或者手术后肿瘤残留药物难以控制或无法采取手术切除的病人 ,通常建议采取立体定向放射治疗。放疗的不良反应是存在的 ,尤其是垂体功能低下、神经损伤、视力下降以及继发性肿瘤等。近年来 ,侵袭性垂体腺瘤或者恶性垂体癌相继被报道 ,这类肿瘤常常以侵袭性生长 ,生长快 ,药物控制不佳为特点 ,也称为难治性垂体腺瘤 ,对于这类肿瘤 ,共识推荐采用替莫唑胺治疗 ,约 37% 的病人可达到部分缓解<sup>[16]</sup>。此外 ,针对难治性垂体腺瘤 ,国内王任直教授团队发起的替莫唑胺联合放疗在难治性垂体腺瘤中的治疗作用 ,不仅肯定了放疗在治疗垂体腺瘤中的作用 ,同时探索性的评估替莫唑胺在难治性垂体腺瘤中的疗效。

### 三、垂体 PRL 腺瘤的其他特殊情况

本共识中还提到一些患有垂体 PRL 腺瘤的特殊情况 ,如囊性垂体腺瘤 ,男性 PRL 腺瘤 ,侵袭性垂体腺瘤和耐 DA 的垂体 PRL 腺瘤 ,妊娠和垂体 PRL 腺瘤 ,青少年垂体 PRL 腺瘤以及绝经期垂体 PRL 腺瘤等特殊情况的处理。

对于囊性垂体腺瘤 ,首先需要排除鞍区的囊性病变 ,对于药物治疗有效 ,占位效应不明显的病人 ,应该

采取药物治疗 ,而 2006 版和 2014 版指南则推荐伴有神经症状的囊性垂体腺瘤行手术治疗。因此 ,有关囊性 PRL 腺瘤的治疗目前仍存在争议<sup>[17]</sup>。

男性 PRL 腺瘤多表现为乳房发育、不育以及性功能障碍 ,肿瘤多较大 ,呈现出侵袭性生长 ,增值指数高 ,细胞异型性明显 ,血供丰富的特点 ,虽然部分大腺瘤不易被药物控制 ,常常需要联合手术或放疗予以控制 ,但是 DA 可以使 80% ~ 85% 的男性 PRL 腺瘤病人血清 PRL 恢复正常 ,90% 的肿瘤体积显著缩小<sup>[18]</sup>。

目前的治疗方案使得患有 PRL 腺瘤的女性病人怀孕成为可能 ,妊娠期的病人如何治疗随访值得关注。共识认为 ,对于微腺瘤和鞍内型大腺瘤 ,一旦确诊妊娠 ,可以停止 DA 药物治疗 ,微腺瘤每 3 个月随访 1 次 ,大腺瘤每 1 个月随访 1 次 ,3 个月评估视力、视野;对于侵袭性大腺瘤 ,如果需要控制肿瘤生长 ,可使用 DA 治疗。有关妊娠期间药物治疗 ,虽然 BRC 更加安全 ,然而共识则推荐既往对于 CAB 有效的病人可采取最低剂量的 CAB 控制肿瘤的生长。如果出现神经症状 ,例如视野缺损 ,推荐 MRI 平扫。占位效应明显的病人 ,推荐手术治疗。

### 四、总结与展望

对于垂体 PRL 腺瘤 ,部分 Knosp 0 级微腺瘤和 Knosp 1 级的垂体大腺瘤病人在垂体瘤诊治经验丰富的神经外科中心首选手术治疗 ,其他垂体 PRL 腺瘤目前仍推荐药物治疗。由于 CAB 并未在中国上市 ,大部分病人目前仍然只能使用 BRC 治疗 ,CAB 对于国内病人而言 ,是否更加有效 ,耐药率更低等 ,有待国内上市后进一步评估;对于难治性垂体腺瘤的诊治 ,除放疗外 ,仍需要进一步探索其他治疗方法 ,以期改善病人的预后。

### 参考文献

- [1] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas [J]. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65(2): 265-273.
- [2] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(2): 273-288.
- [3] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识 (2014 版) [J]. 中华医学杂志 2014; 31(31): 2406-2411.
- [4] Wan XY, Chen J, Wang JW, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Adenomas/Pituitary Neuroendocrine Tumors: Clinical Practices, Controversies and Perspectives [J]. Curr Med Sci 2022; 42(6): 1111-1118.
- [5] Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma [J]. Neuroendocrinology 2019; 109(1): 42-50.
- [6] Wan X, Yan Z, Tan Z, et al. MicroRNAs in Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma [J]. Neuroendocrinology 2022; 112(5): 417-426.
- [7] Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement [J]. Nat Rev Endocrinol 2023; 19(12): 722-740.
- [8] Delgrange E, Daems T, Verhelst J, et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas:



[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.005

http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2024.01.005

Journal of Clinical Surgery 2024 ,32( 1) : 017-021

• 专家笔谈 •

# 美国国立综合癌症网络临床实践指南: 乳腺癌( 2023.V4) 更新解读

李永峰 汤鸿超 夏文杰 仲妙春 孟旭莉

[关键词] 乳腺癌; 诊治进展; 美国国立综合癌症网络指南; 指南解读

癌症已成为我国重大公共卫生问题<sup>[1]</sup>。2020 年全球新增癌症病例约 1 929 万例,其中中国约有 457 万新发病例,占全球的近四分之一<sup>[2]</sup>。乳腺癌的快速增长尤其引人关注,已超越肺癌,成为全球第一大癌症<sup>[3]</sup>。乳腺癌在美国占有所有恶性肿瘤发病率的三分之一左右,而在中国,更是女性发病率最高的恶性肿瘤,显示出这一疾病对女性健康的巨大影响<sup>[1]</sup>。乳腺癌的异质性和复杂性要求我们不断深化对其生物学特性的理解,以促进诊疗技术的进步。随着分子生物学的发展,乳腺癌研究已经实现了从单一治疗策略到基于基因表达谱的多维度个体化治疗的转变<sup>[4]</sup>。2023 年 V4 版 NCCN 指南的更新,是基于这些研究进展和临床实践的反馈。与 2022 年 V1 版本相比,2023 版在乳腺癌治疗方面提供了更具体、更个性化的方案,尤其是对晚期复发或转移乳腺癌病人的治疗策略进行了显著优化。本综述结合最新的研究成果和循证医学证据,

梳理 2023 年 NCCN 乳腺癌治疗指南的主要更新内容。

## 一、保乳手术和个体化放疗

保乳手术 (breast-conserving surgery, BCS) 已成为早中期乳腺癌病人的首选治疗方法,其目标是在切除肿瘤的同时最大程度地保留乳腺组织。作为 BCS 不可或缺的部分,腋窝分期被归类为 category 1 推荐。2015 年,《Clinical Medicine & Research》发表的一项研究显示,相比于单纯乳房切除术,保乳手术联合放疗在生存率方面展现出更优的预后 (3 年生存率 96.5% vs. 93.4%; 5 年生存率 92.9% vs. 88.3%; 10 年生存率 80.9% vs. 67.2%)<sup>[5]</sup>。为改善美观效果,尤其在切除较大体积肿瘤的情况下,常会考虑进行肿瘤整形重建手术,包括局部组织重排、局部皮瓣、区域皮瓣、乳房缩小和乳房上提等技术。在乳腺癌的传统治疗策略中,即使在保留皮肤的乳房切除术时,乳头通常也需切除。然而,随着最新医学指南的出台,对于经过资深多学科团队细致筛选的病人,现在已可实施保留乳头的乳房切除术 (nipple-areola complex sparing mastec-

作者单位: 310022 浙江省人民医院乳腺外科  
通信作者: 孟旭莉, Email: mxlmail@126.com

a study in 122 patients [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160( 5) : 747-752.

[9] Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170( 6) : r213-r227.

[10] 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.

[11] Giese S, Nasi-Kordhishti I, Honegger J. Outcomes of Transsphenoidal Microsurgery for Prolactinomas - A Contemporary Series of 162 Cases [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129( 3) : 163-171.

[12] Zamanipour Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020; 105( 3) : e32-e41.

[13] 陈娟, 涂超, 李朝曦, 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) : 1016-1018.

[14] Wan XY, Li LH, Chen J, et al. Surgical Technique and Efficacy Analysis of Extra-pseudocapsular Transnasal Transsphenoidal Surgery for Pituitary Microprolactinoma [J]. Curr Med Sci, 2022, 42( 6) : 1140-1147.

[15] Xu Y, Wan XY, Li LH, et al. Extra-pseudocapsular Transnasal Transsphenoidal Resection of Pituitary Macroadenoma: Technique Note and Evaluation of Endocrine Function [J]. Curr Med Sci, 2022, 42( 6) : 1148-1156.

[16] McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016 [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178( 3) : 265-276.

[17] Guo X, Chen J, Zhang Z, et al. Surgical Treatment of Cystic Pituitary Prolactin-Secreting Macroadenomas: A Single Center Study of 42 Patients [J]. Brain Sci, 2022, 12( 6) : 699.

[18] Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89( 4) : 1704-1711.

( 收稿日期: 2023-12-20)  
( 本文编辑: 孙清源 杨泽平)