

功能性垂體腺瘤之內科治療

林仁德

林口長庚醫院 內分泌暨新陳代謝科

摘要

垂體腺瘤在內科臨床病例中並不罕見，其中一半以上是功能性腺瘤。近年來由於對垂體功能性腺瘤分泌之機轉及相關荷爾蒙作用受器分子結構之了解，有多種作用在腫瘤細胞抑制性藥物在臨床上應用。因而內科醫師在功能性垂體腺瘤扮演角色益形重要。以促乳素瘤而言藥物使用已成第一線之治療方式。內科醫師對功能性垂體腺瘤之治療方式應包括治療或術前之評估。整體之評估除臨床表徵完整記錄、神經學之檢查；在影像上包括腺瘤對腦部神經、血管之壓迫及完整之內分泌系統功能評估、基礎荷爾蒙之檢查及進一步必要之動態荷爾蒙檢查，不論患者接受內外科治療方式，以病患為主之長期評估不論垂體功能低下或體內代謝疾病及併發症之發生均須有完整之考量。如此才可能對患者提出長遠之治療計畫。

關鍵詞： 偶見瘤 (Incidentaloma)
微腺瘤 (Microadenoma)
似胰島素生長因子-1 (Insulin-like growth factor-1)
體抑素衍生物 (Somatostatin analogs)

前言

垂體腺瘤在成人大約佔腦部原位瘤之5-20%。若以解剖或放射影像檢查來看，垂體腺瘤盛行率甚至高達16.7%^{1,2}。大部份這些偶見瘤 (incidentaloma) 均是微腺瘤 (microadenoma) -1公分以下。臨床上不一定有任何症狀或表徵。就臨床診斷之垂體腺瘤而言，有30-39%為非功能性瘤。其餘之功能性瘤則以促乳素瘤 (prolactinoma) 最常見。其餘分別是生長素，促皮質素瘤 (corticotropinoma, ACTH)，甲狀腺促素瘤 (thyrotropinoma, TSH)³。就微腺瘤而言，以目前回溯性之研究，長期追蹤此瘤長大之機

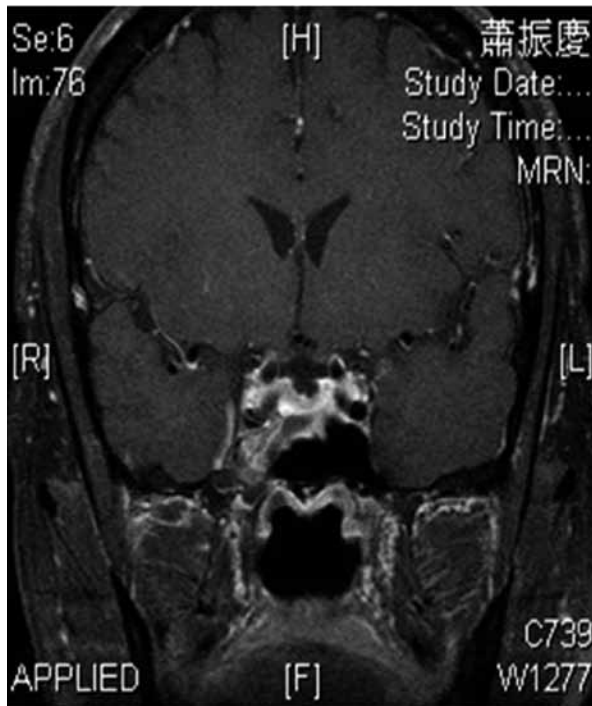
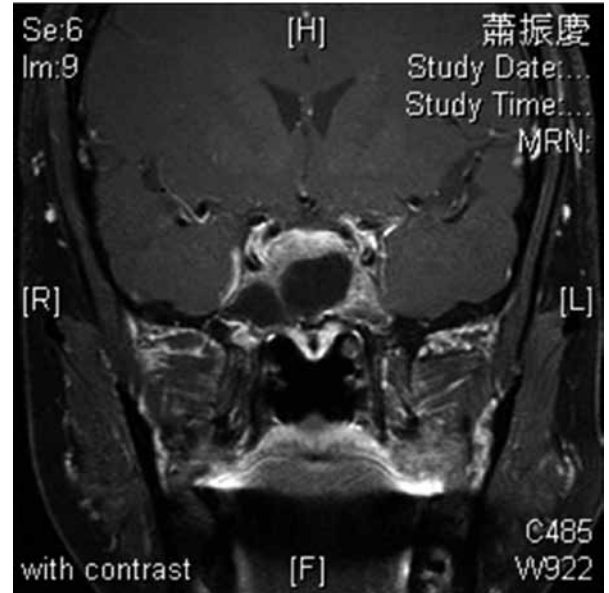
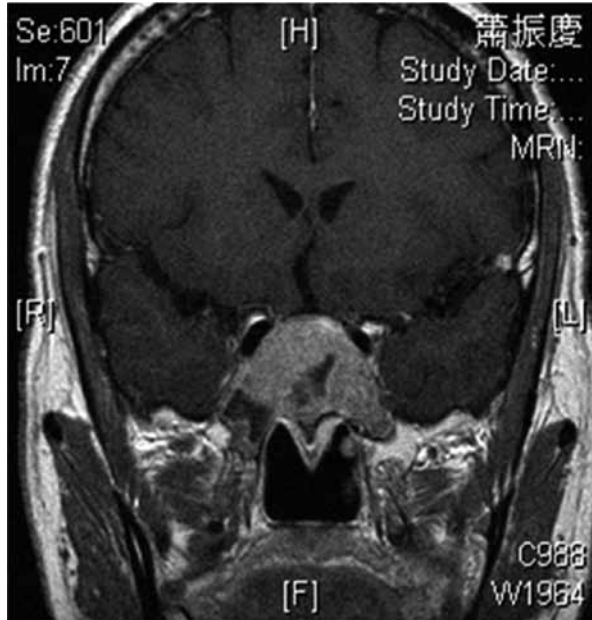
會並不大。但若為功能性瘤則在病人造成之臨床症狀後依實際情況決定治療之策略。1公分以上之巨大腺瘤 (macroadenoma) 對臨床醫師而言，較積極之治療策略是有必要。內科醫師在垂體腺瘤近年來扮演之角色由於治療藥物之進步，臨床及長期追蹤病例資料漸趨豐富，在功能性垂體腺瘤治療上能主導治療之機會愈來愈多，因而本文將分析內科治療上近年之進展。

促乳素瘤

促乳素瘤是最常見之功能性垂體腺瘤。由於女性病患臨床症狀經期異常，不孕或溢乳較易被發現，因而在50歲以前之診斷病例女

性比男性約10:1。一般而言促乳素瘤之診斷，必須先排除其它因素所引起之高促乳素症，如藥物、胸部病變、甲狀腺低能症、腎功能衰竭…等原因。而此些非促乳素瘤造成之高促乳素症，血中促乳素值多會低於150 $\mu\text{g/L}$ ，相對的150 $\mu\text{g/L}$ 以上診斷為促乳素瘤機會則大增，

甚至促乳素值高於500 $\mu\text{g/L}$ 則可能是1公分以上之巨促乳素瘤(macroprolactinoma)。病人臨床症狀與促乳素值不一定相關，但促乳素高於150 $\mu\text{g/L}$ 則較易發生性功能障礙⁴。臨床上，有些非功能性之垂體腺瘤造成之高促乳素症，常是在手術前不易鑑別診斷。若使用藥物治療，



圖一：40歲男性磁共振攝影中 A. 診斷垂體腺促乳素巨瘤(2005/Nov.); B-D, 在使用 cabergoline 治療後1、3、6年後垂體腺瘤已偵測不到。

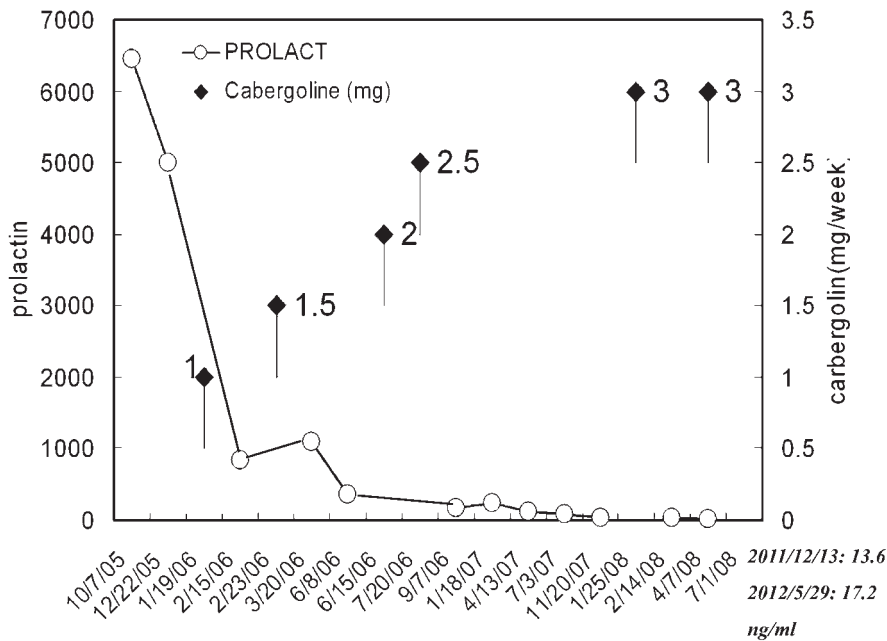
腫瘤沒有縮小且促乳素值下降不如預期，則須考慮是非促乳素瘤。

近30年來，由於dopamine-agonists使用在促乳素瘤病例，大多反應極佳，不論是性功能之恢復或促乳素瘤之縮小，以微促乳素瘤有80~90%病人，巨促乳素瘤有70%之病例有反應。因而藥物之治療儼然已是促乳素瘤之第一線治療，除非在藥物治療後腫瘤繼續長大，或腦下垂體中風(pituitary apoplexy)，持續性神經壓迫，或腦脊隨液(CSF)外溢才須使用外科手術⁵。早期dopamine-agonists, bromocriptine 之使用往往副作用比較大。病人有嗜睡，頭暈副作用，甚至端坐性低血壓、暈倒，病人在改用cabergoline以後，大部分效果較好、副作用少，且服用方便。多數病人每周服用一次。

圖一為一位40歲男性甲狀腺乳突癌病人接受全甲狀腺切除術後在內分泌及新代科門診追蹤。於2005年9月晚上在家中突然劇烈頭痛、嘔吐。在急診初步電腦斷層攝影檢查後疑似腦下垂體病變，因而住院治療進一步檢查。在追蹤治療檢查中由磁共振攝影中診斷垂體腺巨瘤且促乳素高達6,500 ng/ml以上。病人開始接受cabergoline治療(圖二)。自2005年10月由每

周0.5 mg在門診中逐漸增加劑量至每周3 mg。由圖一之影像(B-D)也可發現在6年中，垂體腺瘤有逐漸縮小現象，同時促乳素也維持在15至20 ng/ml。病人並無不適之主訴，在2次追蹤心臟超音波並無明顯異常。

以藥物長期治療促乳素瘤仍有一些潛在性的問題。藥物安全性，長期使用近期分析可能增加亞臨床心臟瓣膜纖維化⁶，由於促乳素瘤使用劑量不似大劑量(3~4 mg/天)使用在巴金森氏症。因而臨床上造成心臟瓣膜病變較少。另一方面是抗藥性(resistance)之促乳素瘤。經驗上，使用cabergoline每周1.5 mg以上促乳素仍在100 ng/ml以上，半年後腫瘤仍未減少，則需要考慮促乳素瘤之抗藥性⁷。至於dopamine-agonist包括bromocriptine, cabergoline使用中女性病例懷孕安全性，多數報告並未增加懷孕之併發症。高促乳素血症在促乳素瘤女性病人可能經由藥物、手術治療後有受孕機會，對微腺瘤之病人，dopamine-agonists不論是bromocriptine或cabergoline仍呈主要建議治療方式⁸。大部份病人治療後恢復正常排卵且腫瘤長大機會只有2.7%。



圖二：促乳素巨瘤病例在使用cabergoline由1 mg至3 mg/每周後，血中促乳素降至正常範圍。

生長素瘤：肢端肥大

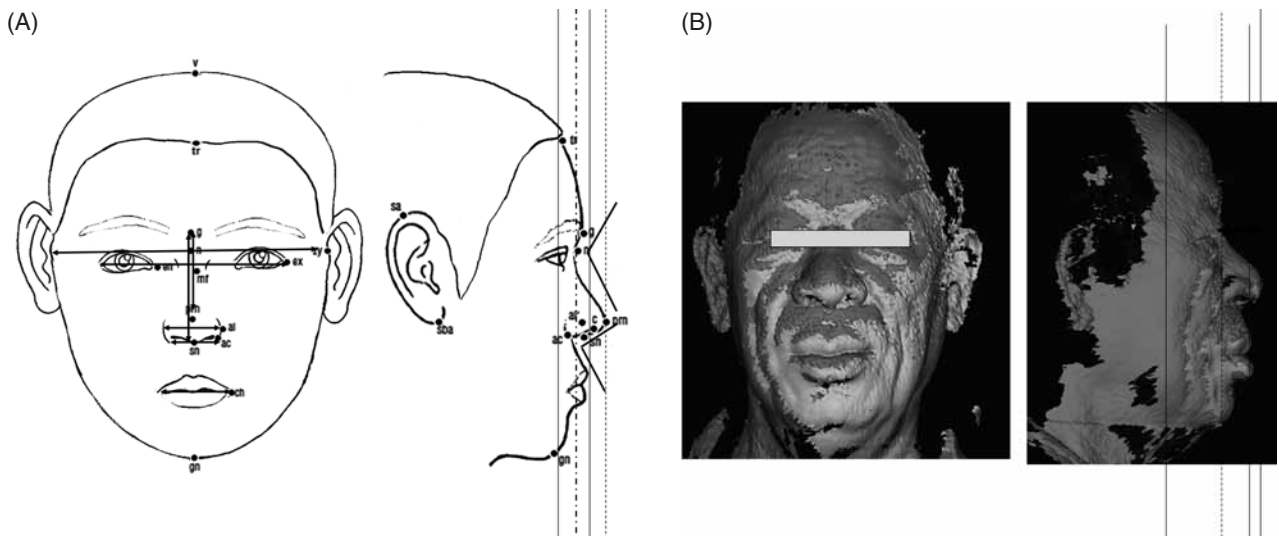
生長素瘤造成之肢端肥大在內科之病例病不常見，但卻是內科醫師不得不謹記在心之重要鑑別診斷重要疾病。雖說典型之病例呈現手大腳粗、五官輪廓突出明顯、齒咬合異常、手麻、高血壓等等診斷表徵，然臨床上仍有10年以上糖尿病、高血壓才被確診之病例。由於肢端肥大症在不治療之情況下，十年之存活率下降⁹，且發生之併發症如：心血管、代謝與關節疾病比例甚高，生活品質也下降。因而早期診斷與治療仍甚迫切。

診斷上，似胰島素生長因子-1 (IGF-1)比生長素(GH)與病人臨床症狀相關性較高，可作為第一線篩選，但似胰島素生長因子-1之檢驗數值須與同性別、年齡層做比較。若似胰島素生長因子-1、生長素之資料無法做診斷，進一步可以口服葡萄糖試驗確定診斷¹⁰。手術治療仍是第一線之治療方式。但由於垂體腺巨瘤仍有40%手術無法治癒，因而藥物治療包括術後殘餘、再發或腦下垂體功能低下之病例。術後2~3個月荷爾蒙的追蹤治療極其重要。以2010年美國內分泌治療之準則來看，術後隨意之生長激素 $>1 \mu\text{g/L}$ 或口服葡萄糖糖測試生長素 $>0.4 \mu\text{g/L}$ 則為活動性之肢端肥大(active disease)¹¹。長期追蹤似胰島素生長因子-1或生

長素會上升，甚至垂體腺瘤會慢慢長大。內科之治療在此刻是介入時機。

近期以臉部照相，由電腦程式處理作為診斷肢端肥大症之診斷方式，其正確性可達86%¹²。或許未來經由簡單之照相方式可幫助醫師達到早期診斷與治療後追蹤之方式。圖三為三度空間臉部攝影之示意圖與56歲男性病例在術前臉部照相之圖譜。與正常人比較其耳鼻距離、深度、體積均有明顯之不同。

體抑素衍生物(somatostatin analogues)是目前肢端肥大症藥物治療中第一線有效之治療方式。體抑素不同之衍生物結合在體抑素不同之受器(receptor)活化細胞信息之傳遞進而抑制生長素之分泌¹³。目前台灣最常用是肌肉注射之octreotide long-acting release及皮下注射之lanreotide slow release。不同之劑量可4周至6周注射一次。在近期44個臨床試驗meta-analysis使用長效型體抑素衍生物，似胰島素生長因子-1達到正常值有67~47%¹⁴。生長素達正常值有57~48%。治療後垂體腺瘤縮小則達6~18%。症狀改善則可達75%。而治療中主要副作用是腸胃方面症狀，尤其初期有腹瀉、噁心；中長期有40%發生膽結石。近期進行臨床試驗pasireotide (SOM-230)由於可結合在五種人類體抑素受器中之4種，預期效果會更佳。然胃腸之副作用，高血糖仍是治療中須追蹤之重點¹⁵。



圖三：三度空間臉部攝影之示意圖(A)與肢端肥大症之病例(B)。

在口服藥dopamine-agonists早期使用之bromocriptine由於副作用較大，且效果不佳，目前較少使用。cabergoline 1998年Abs等人報告似胰島素生長因子-1達正常者有39%。尤其對同時分泌生長素與促乳素之腫瘤效果較佳¹⁶。因而可預期近十年有許多合併體抑素衍生物與cabergoline同時使用來加強治療效果，或增加體抑素衍生物每次注射劑量來增強治療成效之報告¹⁰。另一類生長素受器拮抗性藥物pegvisomant由於台灣並未引進且費用極高就不在此介紹。

總結而言，藥物治療在肢端肥大目前為術後殘餘或再發第二線治療方式，在調整至適當劑量腫瘤仍無法控制，則須考慮再度手術或其他體外立體定位電療(stereotatic)等方式。

庫欣氏病與甲狀腺促素瘤之藥物治療

在台灣庫欣氏病或ACTH分泌瘤造成之庫欣氏症候群並不常見，不似國外報告，佔庫欣氏症候群至60%¹⁷。臨床診斷以24小時尿中free cortisol上升與ACTH正常或升高為依據，若影像中證實垂體腺瘤則更確定。

一般而言ectopic ACTH須列入鑑別診斷。亞臨床(subclinical)庫欣氏病則須臨床醫師提高警覺，早期診斷。由於庫欣氏病在術後有7~31%未治癒，同時術後cortisol正常仍有3~22%會再發¹⁸。因而術後藥物之治療對此些病例極其重要。早期內科醫師會使用adrenolytic藥物治療，如ketoconazole, metyrapone, mitotane等藥物，部分病人雖可達到24小時尿液cortisol控制至正常情況，但在治療之病理機轉反而可能使ACTH上升，因而少數病例更須兩側腎上腺摘除之劇烈手段。近期所完成之pasireotide在庫欣氏病第三期臨床試驗¹⁹結果相當令人鼓舞。在使用600 µg及900µg /bid尿液中free cortisol可降44.5%，同時25%病人可達正常。2012年美國內分泌年會義大利等多國之延續12個月之報告²⁰也發現對血壓、身體質量數(BMI)、血脂均有改善，血糖部分仍是此藥治療須提高警覺之處。進一步組合性藥物之併用治療如

pasireotide合用ketoconazole等方式正是目前在試用進行中。

甲狀腺促素瘤是罕見之次發性甲狀腺亢進疾病，約佔垂體腺瘤之2%。臨床上甲狀腺機能亢進病人，若尚未接受任何治療在free T4高之情況下若TSH正常或上升都須將甲狀腺促素瘤列入鑑別診斷²¹。甲狀腺促素瘤須與甲狀腺荷爾蒙抗性藉由TRH刺激檢查或血中a-subunit of TSH鑑別診斷。外科治療仍是甲狀腺促素瘤之首選。對殘餘或再發之病例在藥物上以octreotide LAR或lanreotide Autogel^{22,23}治療為主。以長期之治療經濟效益考量，體外電療為輔助之治療方式。

結語

功能性垂體腺瘤除促乳素瘤外，第一線仍以手術治療為主。由於近年來不同藥物對特定荷爾蒙受器作用單一性愈來愈清楚，且藥物之使用不只副作用減少，藥效在體內作用時間也愈來愈長。相信在不久的將來，內科藥物在功能性垂體腺瘤將佔重要角色。

參考文獻

1. Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 47-68.
2. Daly AF, Trichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 543-4.
3. Lleva RR, Inzucchi SE. Diagnosis and management of pituitary adenomas. *Current Opinion in Oncology* 2011; 23: 53-60.
4. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 2142.
5. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 265-73.
6. Elenkova A, Shabani R, Kalinov K, Zacharieva S. Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 17-25.
7. Vasilev V, Daly AF, Vroonen L, Zacharieva S, Beckers A. Resistant prolactinomas. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 312-6.
8. Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2672-9.

9. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al., for the Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 189-98.
10. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al., Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-17.
11. Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P, Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited--the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 399-406.
12. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M, et al. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2074-80.
13. Del Porto LA, Liubinas SV, Kaye AH. Treatment of persistent and recurrent acromegaly. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 181-90.
14. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4465-73.
15. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, et al. Pasireotide Acromegaly Study Group. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2781-9.
16. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374-8.
17. Berg C, Meinel T, Lahner H, et al. Recovery of pituitary function in the latepostoperative phase after pituitary surgery: results of dynamic testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 853-9.
18. Aghi MK. Management of recurrent and refractory Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 560-8.
19. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al; Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-24.
20. Bertherat J, Schopohl J, Ludlam WH, et al. Long-term pasireotide use leads to significant and sustained improvements in the signs and symptoms of Cushing disease: 24-month results from a randomized phase III study. The 94th Annual meeting Endocrine Society Houston 2012; (Abstract, SUN-734).
21. Refetoff S, Weiss RE & Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Reviews* 1993; 14: 348-99.
22. Gancel A, Vuillermet P, Legrand A et al. Effects of a slow-release formulation of the new somatostatin analogue lanreotide in TSH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 421-8.
23. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al. Different response to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 176-81.

Medical Treatment of Functional Pituitary Tumors

Jen-Der Lin

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University, Taiwan, R.O.C.*

Cases of pituitary tumors are not unusual in medical wards or clinics. Over half of these cases are functional pituitary tumors. During recent years, with the elucidation of the secretion mechanism of functional pituitary tumors and the molecular structures of receptors and agonists, many new drugs were developed as antagonists of pituitary tumors. In the past decade, doctors of internal medicine played more important roles in the treatment of functional pituitary tumors. Medical treatment was considered as the first line of treatment for prolactinomas. For patients with functional pituitary tumors, preoperative functional evaluation, complete recording of clinical presentation, neurological examination, and complete imaging studies are important before treatment. Measurement of baseline hormone levels and dynamic functional evaluation before and after medical or surgical treatments are important. Therapeutic goals for functional pituitary tumors are alleviation of tumor mass effects and maintenance of normal pituitary functions in the patients. (*J Intern Med Taiwan* 2013; 24: 265-270)