

· 垂体肿瘤专题 ·

垂体生长激素腺瘤经蝶手术预后的影响因素分析

傅 炜 卞留贯 陈 晓 钟志宏 孙昱皓 孙青芳

【摘要】目的 探讨垂体生长激素(GH)腺瘤经蝶手术预后的影响因素。**方法** 回顾性分析 60 例经蝶手术治疗垂体 GH 腺瘤患者的临床资料,术后缓解标准为血清 IGF-1 水平在年龄校正后的正常范围,以及随机血清 GH 水平 $<1.0\text{ }\mu\text{g/L}$ 或 OGTT-GH 谷值 $<0.4\text{ }\mu\text{g/L}$ 。**结果** 术后总缓解率为 60%(36/60)。微腺瘤术后缓解率(90.0%)明显高于大腺瘤(46.0%; $P<0.05$),非侵袭性腺瘤术后缓解率(73.2%)明显高于侵袭性腺瘤(31.6%; $P<0.05$),术前血清 GH $\leq 30\text{ }\mu\text{g/L}$ 患者术后缓解率(72.5%)明显高于术前血清 GH $>30\text{ }\mu\text{g/L}$ 患者(35.0%; $P<0.05$)。术后缓解患者术后 1 d 血清 GH 水平明显低于未缓解患者($P<0.05$),根据受试者工作特征(ROC)曲线,术前血清 GH 水平 $>1.16\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,判断术后不缓解的敏感度为 80.6%,特异度为 100%。术后缓解患者术中 GH 下降程度明显低于未缓解患者($P<0.05$),根据 ROC 曲线,术中血清 GH 水平下降程度 $<40\%$ 时,判断术后不缓解的敏感度为 79.4%,特异度为 61.9%。**结论** 术前 GH 水平 $>30\text{ }\mu\text{g/L}$ 、大腺瘤、侵袭性腺瘤是垂体 GH 腺瘤术后缓解的不良因素;术后 1 d 血清 GH 水平 $<1.16\text{ }\mu\text{g/L}$ 对术后缓解具有良好的预测效果;术中血清 GH 下降程度 $>40\%$ 对术后缓解具有一定的预测效果。

【关键词】 肢端肥大症;生长激素腺瘤;经蝶手术;缓解;影响因素

【文章编号】 1009-153X(2015)10-0584-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1*1

Analysis of factors related to prognoses in patients with growth hormone-secreting pituitary adenomas after transsphenoidal surgery

FU Wei, BIAN Liu-guan, CHEN Xiao, ZHONG Zhi-hong, SUN Yu-hao, SUN Qing-fang. Department of Neurosurgery, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective To investigate factors affecting postoperative remission in patients with growth hormone(GH)-secreting pituitary adenomas. **Methods** The clinical data of 60 patients with acromegaly, who underwent transsphenoid surgery in our center were analyzed retrospectively. The factors related to the postoperative remission were analyzed by the Cox proportional hazards model. **Results** Of 60 patients with GH-secreting pituitary adenomas, 36 received postoperative biochemical remission and 24 not. The remission rate (90.0%, 9/10) was significantly higher in the patients with microadenomas than that (46.0%, 23/50) in the patients with macroadenomas ($P<0.05$). The remission rate (73.2%, 30/41) was significantly higher in the patients with non-invasive adenomas than that (31.6%, 6/19) in the patients with invasive adenomas ($P<0.05$). The remission rate (72.5%, 29/40) was significantly higher in the patients with preoperative serum GH level $\leq 30\text{ }\mu\text{g/L}$ than that (35.0%, 7/20) in the patients with preoperative serum GH level $>30\text{ }\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$). Cox proportional hazards model showed that the size and invasiveness of the adenomas, preoperative serum GH level were the factors affecting the postoperative remission. The rate of decrease in the serum GH level was significantly lower in the postoperative remission patients than that in the patients without postoperative remission immediately after the removal of the adenomas ($P<0.05$). The serum GH level was significantly lower in the postoperative remission patients than that in the patients without postoperative remission 1 day after the surgery. **Conclusion** Higher preoperative GH levels, macroadenomas and invasive adenomas suggest the bad prognoses in the patients with GH-secreting pituitary adenomas. The rate of decrease in the serum GH levels immediately after the removal of the adenomas and the serum GH level 1 day after the surgery may be helpful to predicting the prognoses in the patients with GH-secreting pituitary adenomas.

【Key words】 Acromegaly; Growth hormone-secreting pituitary adenoma; Transsphenoid surgery; Remission; Factor

肢端肥大症是生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,

IGF-1)过度分泌导致躯体进行性改变并造成一系列全身表现的罕见疾病。95%以上的肢端肥大症是过度分泌 GH 的良性垂体腺瘤引起的。肢端肥大症的患病率为(40~70)/100 万人,年新增发病率为(3~4)/100 万人,男女发病率相近,平均发病年龄约为 40 岁^[1]。肢端肥大症患者过度分泌的 GH 和 IGF-1,可导致脑血管、心血管、代谢及呼吸系统的并发症发生率

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.10.003

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科(傅 炜、卞留贯、陈 晓、钟志宏、孙昱皓、孙青芳)

通讯作者:卞留贯, E-mail: rj11118@163.com

明显升高,标准化死亡率提升一倍以上,预期寿命缩短 10 年^[2,3]。本研究回顾性分析我院近 5 年内经蝶手术治疗的垂体 GH 腺瘤患者的临床资料,探讨垂体 GH 腺瘤经蝶手术预后的影响因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2009 年 2 月至 2014 年 12 月经蝶手术治疗垂体 GH 腺瘤患者 63 例,3 例因病例资料不完整予以排除,其余 60 例患者纳入研究,其中男 21 例,女 39 例;年龄 26~74 岁,平均(47.9±11.2)岁;病程 1 个月至 30 年,平均(5.8±5.9)年。术后随访 8~1 267 d,中位随访时间为 440.5 d。

1.2 临床表现 58 例(96.7%)有典型肢端肥大症状,糖尿病 18 例(30.0%),高血压 14 例(23.3%),头痛 11 例(18.3%),视力视野缺损 9 例(15.0%),月经紊乱 5 例(8.3%),性功能减退 4 例(6.7%)。

1.3 内分泌学检查 包括血清 GH 水平、口服糖耐量试验 GH 水平(oral glucose tolerance test-growth hormone, OGTT-GH)、血清 IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)、促甲状腺素、甲状腺激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇、泌乳素、卵泡刺激素、黄体生成激素、雌激素、孕酮、睾酮,以及 24 h 游离尿皮质醇。术后 1 d 测定血清 GH、IGF-1 水平,以及甲状腺轴、肾上腺轴、性腺轴激素水平。术后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年及之后每半年门诊或住院随访,复查 GH、OGTT-GH、IGF-1、IGFBP-3 及全垂体激素。

1.4 影像学检查 所有病例术前均行垂体 MRI 动态增强扫描,根据冠状位、矢状位以及轴位的最大径来计算肿瘤体积,并由此将肿瘤分为微腺瘤(≤10 mm)和大腺瘤(>10 mm)。根据 Knosp 分级法^[4]及 Wilson 改良的 Hardy 分级分期法^[5]确定肿瘤的侵袭性,将 Knosp 分级 3 级及以上和 Wilson 改良的 Hardy 分级分期 3~4 级或 C~E 期的垂体腺瘤定义为侵袭性垂体腺瘤。本组 60 例患者中,大腺瘤 50 例,微腺瘤 10 例;非侵袭性腺瘤 41 例,侵袭性腺瘤 19 例。

1.5 手术方法 本组 60 例患者手术均由本中心同一名高年资主任医师独立完成,以确保手术效果稳定性。手术均采取经鼻蝶入路。术中发现肿瘤时取第一次外周血(术中 0 min),以吸引、环匙、瘤钳分块切除肿瘤组织,判断肿瘤切除约一半时抽取第二次外周血(约术中 20 min),肿瘤切除完成后取第三次外周血(约术中 40 min)。

1.6 缓解标准 IGF-1 水平在年龄校正后的正常范

围,以及随机血清 GH 水平<1.0 μg/L 或 OGTT-GH 谷值<0.4 μg/L。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术效果 本组 60 例患者中,术后缓解 36 例,其中男 13 例,女 23 例;总缓解率达 60%。

2.2 年龄、性别以及肿瘤大小、侵袭性与术后缓解的关系 术后缓解患者性别、年龄与未缓解患者均无明显差异(*P*>0.05)。微腺瘤术后缓解率(90.0%, 9/10)明显高于大腺瘤(46.0%, 23/50; *P*<0.05)。非侵袭性腺瘤术后缓解率(73.2%, 30/41)明显高于侵袭性腺瘤(31.6%, 6/19; *P*<0.05)。

2.3 术前血清 GH 水平与术后缓解的关系 未缓解患者术前血清 GH 中位水平[30.36 μg/L; 95% 可信区间(confidential interval, CI)为 23.00~37.72 μg/L]明显高于缓解患者(14.98 μg/L; 95% CI 为 10.73~19.23 μg/L; *P*<0.05)。术前 GH>30 μg/L 的 20 例患者中,术后缓解 7 例,未缓解 13 例,缓解率为 35.0%;术前 GH≤30 μg/L 的 40 例患者中,术后缓解 29 例,未缓解 11 例,缓解率为 72.5%;两者缓解率存在统计学差异(*P*<0.05)。

2.4 术中血清 GH 水平与缓解的关系 60 例患者中,术中测定血清 GH 的患者共 55 例,其中术后缓解患者术中 GH 下降程度为(57.3±25.0)%,未缓解患者术中下降程度为(36.5±30.7)%,两者差异显著(*P*<0.05)。以术中 GH 下降程度与缓解关系作 ROC 曲线,可见 AUC 为 0.70,说明术中 GH 下降程度对 GH 腺瘤术后缓解有中等预测价值。ROC 曲线分析显示,术中 GH 下降程度的最佳临界值为 40%,此时约登指数(Youden index, YI)最大,敏感度为 79.4%,特异度为 61.9%。见图 1。

2.5 术后 1 d 血清 GH 水平与术后缓解的关系 未缓解患者术后 1 d 血清 GH 中位水平(8.29 μg/L; 95% CI 为 4.19~12.39 μg/L)明显高于缓解患者(0.85 μg/L; 95% CI 为 0.63~1.08 μg/L; *P*<0.05)。以术后 1 d 血清 GH 水平与术后缓解的关系作受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,得到曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.96,说明术后 1 d 血清 GH 水平对于 GH 腺瘤术后缓解有良好的预测价值。ROC 曲线分析显示,术后 1 d 血清 GH 水平的最佳临界值为 1.16 μg/L,此时 YI 最大,敏感度

为 80.6%, 特异度为 100%。见图 2。

3 讨论

3.1 肢端肥大症的术后缓解标准 肢端肥大症的生化缓解标准在近 20 年来一直在被反复修改。近年来, 针对肢端肥大症的生化缓解的诊断标准愈发严格。1999 年, 肢端肥大症共识工作组 (Acromegaly Consensus Group, ACG) 提出将与年龄、性别相匹配的正常 IGF-1 水平加上 OGTT-GH<1 μg/L 作为生化缓解标准^[6]。然而, Melmed 等^[7]在 2005 年提出缓解标准中 OGTT-GH 的谷值因更接近于正常人群的水平。因此, 在 2009 年 ACG 提出的最新指南中, 肢端肥大症患者生化缓解的标准被定义为与年龄相匹配的正常 IGF 水平加上随机血清 GH<1 μg/L; 而对于行垂体 GH 腺瘤切除的患者, OGTT-GH 谷值小于 0.4 μg/L 亦可以定义为缓解标准^[8]。我们的研究中采用 2009 年 ACG 的最新生化缓解标准, 即与年龄相匹配的正常 IGF-1 水平及随机血清 GH<1 μg/L, 或 OGTT-GH 谷值小于 0.4 μg/L。

3.2 肿瘤大小与术后缓解 经蝶手术术后的缓解率

受到肿瘤的大小的影响。微腺瘤患者术后长期缓解率为 70%~88%, 大腺瘤患者术后缓解率仅为 50%~61%^[9]。本研究微腺瘤术后缓解率为 90.0%, 大腺瘤仅为 46.0%。我们认为这可能与微腺瘤较少产生侵袭性, 从而更易做到术中全切有关。

3.3 肿瘤侵袭性与术后缓解 侵袭性腺瘤是引起术后不缓解的主要因素之一, 大部分侵袭性腺瘤患者都需要在手术后接受辅助治疗^[10,11]。Shin 等^[12]发现, 术前影像学诊断 Hardy-Wilson 分级、分期中 C~E 期、Ⅲ~Ⅳ级以及 Knosp 分级中 3~4 级 GH 腺瘤患者, 术后缓解率分别只有 34%、43%及 14%。本研究侵袭性腺瘤术后缓解率为 31.6%, 明显低于非侵袭性腺瘤 (73.1%; $P<0.05$)。我们认为这是由于侵袭性腺瘤极易侵犯海绵窦, 而该区域神经、血管丰富, 致使手术风险增大, 难度增高, 肿瘤难以达到根治性切除, 导致术后缓解率降低。

3.4 术前血清 GH 水平与术后缓解 术前血清基础 GH 水平与术后的缓解率之间存在密切关系。研究发现, 术前血清 GH 水平<10 μg/L 患者术后缓解率 (86%) 明显高于 GH 水平>25 μg/L 患者 (50%; $P<0.05$); 而当术前血清 GH 水平>50 μg/L 时, 术后缓解率将进一步下降至 25%; 当>125 μg/L 时, 缓解率降至 0^[13,14]。本研究发现术前血清 GH>30 μg/L 患者术后缓解率 (30%) 明显于术前血清 GH≤30 μg/L 患者 (72.5%; $P<0.05$)。

3.5 术中血清 GH 水平与术后缓解 由于 GH 的半衰期较短 (20~30 min), 从理论上来说, 术中 GH 测定能动态测定肿瘤的切除程度。有学者指出利用术中 GH 测定能有效提高手术效果, 认为肿瘤切除后 60 min 血清 GH 下降至≤4.5 μg/L 可以作为肿瘤全切的指标^[15,16]。Abe 和 Ludecke^[17]在之后的研究中进一步发现对于肿瘤切除前血清 GH 水平>40 μg/L 的病人, 术中血清 GH 下降程度超过 50% 在预测肿瘤全切上有更好的效果。Otani 等^[18]在 2012 年提出采用 65% 作为术中 GH 下降的标准时, 其特异性与敏感性能达到 60%, 对术后缓解有一定的预测效果。我们之前研究发现术中 GH 下降超过 50% 的患者术后缓解率可达 76.9%, 明显高于下降不足 30% 的患者 (26.7%; $P<0.05$)^[19]。本研究发现以 40% 作为术中 GH 下降的临界值时, 对术后缓解预测敏感度与特异度分别达 79.4% 和 61.9%。这与上述研究结果相一致。

3.6 术后 1 d 血清 GH 水平与术后缓解 Kim 等^[20]对于 194 例随访时间大于 1.5 年的病人, 分别于术后 2、6、12、24、48、72 h 测定血清 GH 水平, 结果发现术后 24

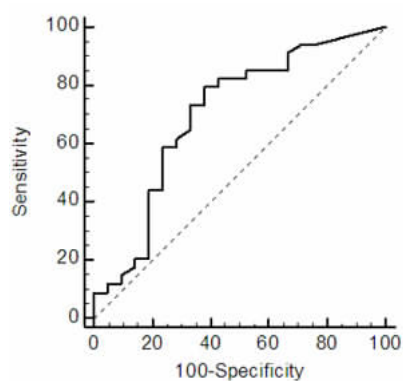


图 1 术中生长激素下降程度与垂体生长激素腺瘤术后缓解的受试者工作特征曲线

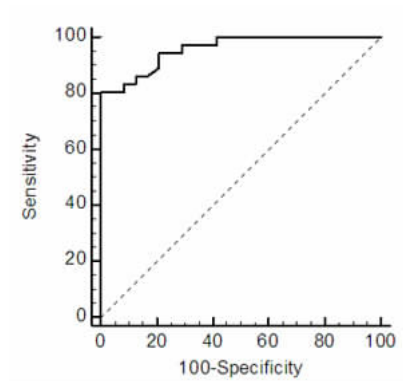


图 2 术后 1 d 血清生长激素水平与垂体生长激素腺瘤术后缓解的受试者工作特征曲线

h 血清 GH 水平 $<1 \mu\text{g/L}$, 患者缓解率可达 88.6%~92.1%, 对远期缓解有较好的预测效果。而 Hazer 等^[21]研究显示术后 1 d 血清 GH 水平 $<2.33 \mu\text{g/L}$ 可有效预测患者远期缓解, 灵敏度为 63%, 特异度为 77%。本研究发现, 当选用 $1.16 \mu\text{g/L}$ 为标准时, 对于术后缓解预测的敏感度达 80.56%, 特异度达 100%。这表明术后 1 d 血清 GH 水平对于判断术后长期缓解具有高度预测价值。

【参考文献】

- [1] Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly [J]. Pituitary, 1999, 2(1): 29-41.
- [2] Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(2): 89-95.
- [3] Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, *et al.* Mortality in acromegaly: a metaanalysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(1):61-67.
- [4] Knosp E, Steiner E, Kitz K, *et al.* Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings [J]. Neurosurgery, 1993, 33(4): 610-618.
- [5] Wilson CB. Neurosurgical Management of Large and Invasive Pituitary Tumors [M]. Clinical Management of Pituitary Disorders. New York: Raven Press, 1979. 335-342.
- [6] Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, *et al.* Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2): 526-529.
- [7] Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini, F, *et al.* Guidelines for acromegaly management [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(9): 4054-4058.
- [8] Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, *et al.* A consensus on criteria for cure of acromegaly [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7): 3141-3148.
- [9] Marquez Y, Tuchman A, Zada G. Surgery and radiosurgery for acromegaly: a review of indications, operative techniques, outcomes, and complications [J]. Intern J Endocrinol, 2012, 2012: 386401.
- [10] Zhao B, Wei YK, Li GL, *et al.* Extended transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the anterior cranial base, cavernous sinus, and clivus: a single-center experience with 126 consecutive cases [J]. J Neurosurg, 2010, 112(1): 108-117.
- [11] Yang, I, Kim, W, De Salles, A, *et al.* A systematic analysis of disease control in acromegaly treated with radiosurgery [J]. Neurosurg Focus, 2010, 29(4): E13.
- [12] Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, *et al.* Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission [J]. Pituitary, 2013, 16(4): 435-444.
- [13] De P, Rees DA, Davies N, *et al.* Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(8): 3567-3572.
- [14] Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure' [J]. Eur J Endocrinol, 2005, 152(3): 379-387.
- [15] Lüdecke DK. Recent developments in the treatment of acromegaly [J]. Neurosurg Rev, 1985, 8(3-4): 167-173.
- [16] Yamada S, Shishiba Y, Kitano, M, *et al.* Decrease in human growth hormone (HGH) levels during transsphenoidal surgery for acromegaly as a guide for prognosis [J]. Endocrinol Jap, 1985, 32(6): 899-906.
- [17] Abe T, Lüdecke DK. Recent primary transnasal surgical outcomes associated with intraoperative growth hormone measurement in acromegaly [J]. Clin Endocrinol, 1999, 50(1), 27-35.
- [18] Otani R, Fukuhara N, Ochi T, *et al.* Rapid growth hormone measurement during transsphenoidal surgery: analysis of 252 acromegalic patients [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52(8), 558-562.
- [19] 陈晓, 何新尧, 施秀华, 等. 生长激素 (GH) 水平在垂体 GH 腺瘤缓解及预后判断中的意义 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2013, 12(3): 235-238.
- [20] Kim EH, Oh MC, Lee EJ, *et al.* Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly [J]. Neurosurgery, 2012, 70(5): 1106-1113.
- [21] Hazer DB, Işık S, Berker D, *et al.* Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria [J]. J Neurosurg, 2013, 119(6), 1467-1477.

(2015-07-30 收稿)