

· 垂体肿瘤专题 ·

¹H-MRS 对卵泡刺激素免疫阳性垂体腺瘤的诊断和预后评估的价值

闫 进 李 松 杨 辉

【摘要】目的 探讨¹H-磁共振波谱(¹H-MRS)对卵泡刺激素(FSH)免疫阳性垂体腺瘤的诊断和预后评估的价值。**方法** 收集自 2007 年 1 月至 2015 年 1 月经病理确诊的 28 例 FSH 免疫阳性垂体腺瘤患者的临床资料, 术后 6 例复发; Knosp 分级 3~4 级 15 例, 1~2 级 13 例; 所有患者术前均行¹H-MRS 检查, 分析胆碱(Ch)/肌酐(Cr)、Ch/N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、NAA/Cr 等比值。**结果** 28 例病变区 Ch/NAA 比值增高比例(75.0%)较丘脑外侧皮质区明显增高(7.1%; $P<0.05$); 受试者工作特征(ROC)曲线显示, Ch/NAA 比值的阈值为 1.2595, 诊断腺瘤的敏感度为 75.0%, 特异度为 92.9%。15 例 Knosp 分级 3~4 级患者 Ch/NAA 比值和 Ch/Cr 比值增高比例(80.0%)较 13 例 Knosp 分级 1~2 级患者明显增高(15.4%; $P<0.05$); ROC 曲线显示, Ch/Cr 比值和 Ch/NAA 比值均有统计学差异($P<0.05$), Ch/NAA 比值曲线下面积为 0.841, 结果更为显著; Ch/NAA 比值的阈值为 2.235, 区分腺瘤 Knosp 分级敏感度为 80.0%, 特异度为 84.6%。6 例复发患者 Ch/Cr 比值增高比例(83.3%)较 22 例未复发患者明显增高(27.3%; $P<0.05$); ROC 曲线显示, Ch/Cr 比值的阈值为 2.2685, 评估腺瘤复发敏感性为 83.3%, 特异性为 72.7%。**结论** ¹H-MRS 对 FSH 免疫阳性垂体腺瘤的术前诊断、Knosp 分级和预后评估具有参考价值。

【关键词】 垂体腺瘤; 卵泡刺激素; 免疫阳性; ¹H-磁共振波谱; 诊断; 复发; 预后评估

【文章编号】 1009-153X(2015)10-0588-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Value of ¹H-MRS to diagnosis and assessment of prognoses in patients with non-functioning gonadotroph adenomas

YAN Jin, LI Song, YANG Hui. Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

【Abstract】Objective To investigate the value of ¹H-MRS to diagnosis and assessment of prognoses in patients with non-functioning gonadotroph adenomas (NFGA). **Methods** The clinical data of 28 patients with NFGA proved by pathological examination in whom FSH was positive, from January, 2007 to January, 2015 were collected. The ¹H-MRS imaging data of 28 patients, of whom, 6 had relapse and 22 not, were analyzed retrospectively. The relationship of ratios of Ch/Cr, Ch/NAA and NAA/Cr with diagnosis of NFGA, Knosp grade and prognosis was analyzed. **Results** The efficiency of ¹H-MRS to diagnosis of NFGA: the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy rate were 75.0%, 92.9%, 91.3%, 78.8% and 83.9% respectively. The ratio of Ch/NAA threshold was 1.2595. The efficiency of ¹H-MRS to predicting Knosp grade: the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy rate were 80.0%, 84.6%, 85.7%, 78.6% and 89.3% respectively. The ratio of Ch/NAA threshold was 2.235. The efficiency of ¹H-MRS to predicting NFGA recurrence: the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy rate were 83.3%, 72.7%, 45.5%, 94.1% and 75.0% respectively. The ratio of Ch/Cr threshold was 2.2685. **Conclusion** ¹H-MRS may provide valid reference index for the diagnosis, Knosp grade and prognoses in the patients with NFGA.

【Key words】 ¹H-MRS; Non-functioning gonadotroph adenomas; Diagnosis; Recurrence

临床上, 垂体功能型促性腺激素腺瘤较少见, 但是促性腺激素免疫阳性腺瘤较常见^[1,2]。¹H-磁共振波谱(¹H-magnetic resonance spectrum, ¹H-MRS)在脑肿瘤、癫痫、多发性硬化等疾病中广泛应用^[3,4], 而在垂体腺瘤中的报道较少。本文回顾性分析自 2007 年 1 月至 2015 年 1 月 28 例病理检查证实为卵泡刺激

素(follicule-stimulating hormone, FSH)阳性垂体腺瘤患者的临床资料, 探讨¹H-MRS 对垂体 FSH 免疫阳性腺瘤的诊断和预后评估的价值, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组男 21 例, 女 7 例; 年龄 29~72 岁, 平均 49.8 岁。随访期间 6 例复发, 其中男 5 例, 女 1 例; 年龄 29~72 岁, 平均 50.3 岁。

1.2 临床表现 头昏、头痛 11 例, 视觉障碍 16 例, 性功能障碍 2 例。6 例复发患者中, 头昏、头痛 3 例, 视觉障碍 4 例, 性功能障碍 1 例。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.10.004

作者单位: 400037 重庆, 第三军医大学新桥医院神经外科(闫 进、李 松、杨 辉)

通讯作者: 杨 辉, E-mail: 13808390069@163.com

1.3 ¹H-MRS 检查 采用 GE Signa 3.0 T 磁共振成像系统,扫描感兴趣区(region of interest, ROI)为病变区和丘脑外侧皮质区(不分左右);扫描参数:TR 9002 ms, TE 152.4 ms, FOV 24 cm, Vol 1 cm³;充分抑制水信号,取仪器自带软件分析胆碱(choline, Ch)/肌酐(creatine, Cr)、Ch/N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)、NAA/Cr 等比值。

1.4 垂体激素检查 28 例患者术前和术后次日晨起 6:30~7:30 检验静脉血 FSH、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)。

1.5 Knosp 分级 术前 Knosp 分级 1 级 3 例, 2 级 10 例, 3 级 11 例, 4 级 4 例。6 例复发患者中, Knosp 分级 2 级 1 例, 3 级 2 例, 4 级 3 例。

1.6 肿瘤大小 28 例患者中, 巨大腺瘤 14 例(直径 \geq 3 cm 或体积 \geq 10 cm³); 复发患者中, 巨大腺瘤 5 例。

1.7 诊断标准 免疫病理结果表现为 FSH 阳性, 无促性腺激素的活动性分泌, 无卵巢过度刺激综合征、睾丸增大、性早熟等临床症状^[5]。

1.8 随访和复发 术后 1、3、6 个月及术后 1 年随访 1 次, 以后每年随访 1 次。复发标准: 症状好转后再出现或加重, 伴或不伴激素水平升高, 影像学见肿瘤增大。28 例患者术后随访 4~53 月, 平均(14.5 \pm 9.4)月。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析 ¹H-MRS 各指标的敏感性和特异性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹H-MRS 中 Ch/NAA 比值诊断 FSH 免疫阳性垂体腺瘤的效果 病变区 Ch/NAA 比值增高 21 例(75.0%), 丘脑外侧皮质区 Ch/NAA 比值增高 2 例(7.1%), 两者差异显著($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, Ch/NAA 比值的阈值为 1.2595, 敏感度为 75.0%, 特异度为 92.9%, 准确度为 83.9%, 阳性预测值为 91.3%, 假阳性率为 8.7%, 阴性预测值为 78.8%(图 1A)。

2.2 ¹H-MRS 中 Ch/NAA、Ch/Cr 比值与 Knosp 分级关系 15 例 Knop 分级 3~4 级患者中, Ch/NAA 和 Ch/Cr 比值增高 12 例(80.0%); 13 例 Knop 分级 1~2 级患者中, Ch/NAA 和 Ch/Cr 比值均增高 2 例(15.4%); 两者差异显著($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, Ch/Cr 和 Ch/NAA 比值均有统计学差异($P < 0.05$), Ch/NAA 比值曲线下面积为 0.841, 结果更为显著; Ch/NAA 比值的阈值为 2.235, 敏感度 80.0%, 特异度 84.6%, 准确

度为 89.3%, 阳性预测值 85.7%, 阴性预测值 78.6%(图 1B)。

2.3 ¹H-MRS 中 Ch/Cr 比值判断 FSH 免疫阳性腺瘤复发的效果 6 例复发患者中(图 2), Ch/Cr 比值增高 5 例(83.3%); 22 例未复发患者中, Ch/Cr 比值增高 6 例(27.3%); 两者差异显著($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示, Ch/Cr 比值的阈值为 2.2685, 敏感性 83.3%, 特异性 72.7%, 准确度为 75.0%, 阳性预测值 45.5%, 阴性预测值 94.1%(图 1C)。

2.4 术后血清 FSH、LH 水平及 FSH/LH 比值变化 28 例患者术后第 1 天晨起空腹血清 FSH、LH 水平及 FSH/LH 比值与术前无明显变化($P > 0.05$)。

3 讨论

Saeger 等^[1]曾报道 1996~2005 年在德国登记的病理确认的 3 489 例垂体腺瘤中, FSH/LH 免疫阳性腺瘤占 24.8%, 男性多见, 多无内分泌功能的改变, 多因视觉功能障碍、头痛等症状就诊, 或检查其他疾病时被偶然发现, 就诊时往往已出现视觉障碍、头痛等症状, 多数已经侵袭到视交叉、鞍上、斜坡、海绵窦、蝶窦等周围组织, 全切难度大, 复发率极高^[2]。

Mayson 和 Snyder^[6]认为 FSH 免疫阳性腺瘤患者血清 FSH 水平升高或者正常, 常伴或不伴 LH 水平降低, 激素作为其诊断的敏感性及特异性都很低。本研究分析, 无论复发与否, 手术前后患者血清 FSH/LH 比值及血清 FSH、LH 水平无明显变化($P > 0.05$)。

¹H-MRS 在诊断肿瘤组织和级别上, 除了胶质瘤和转移瘤准确度是 78% 以外, 黑色素瘤、胶质瘤、多形细胞瘤等成对比较的准确度接近 90%^[3]。本研究 28 例患者垂体腺瘤组织 Ch/NAA 比值较丘脑外侧皮质明显增高($P < 0.05$), 根据 ROC 曲线结果, Ch/NAA 比值阈值为 1.2595, 敏感度 75.0%, 特异度 92.9%, 准确度为 83.9%。这提示 Ch/NAA 比值 \geq 1.2595 可作为诊断 FSH 免疫阳性腺瘤的参考指标。本组 Knosp 分级 3~4 级患者 Ch/NAA 和 Ch/Cr 比值均增高的比例较 Knosp 分级 1~2 级患者明显增高($P < 0.05$), Ch/NAA 比值阈值为 2.235, 敏感度 80.0%, 特异度 84.6%, 准确度为 89.3%。这提示 Ch/NAA 比值 \geq 2.235 可作为判断 FSH 免疫阳性腺瘤 Knosp 级别的参考指标。本组 6 例患者 Ch/Cr 比值增高比例较未复发患者明显增高($P < 0.05$), Ch/Cr 比值阈值为 2.2685, 判定预后复发的敏感度 83.3%, 特异度 72.7%, 准确度 75.0%。这提示 Ch/Cr 比值 \geq 2.2685 可作为判断 FSH 免疫阳性腺瘤复发的参考指标。

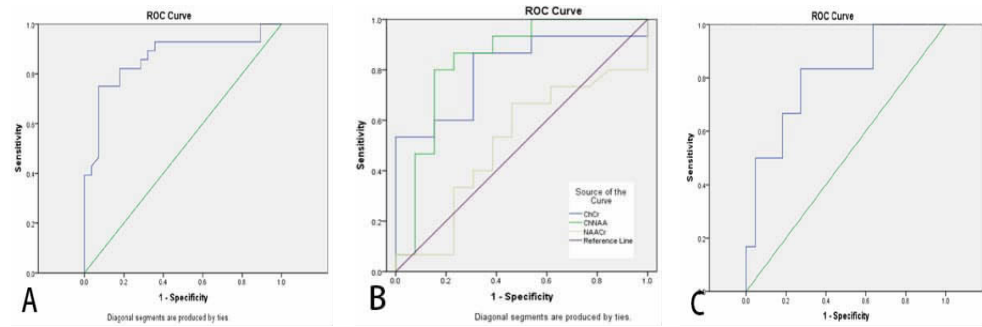


图1 磁共振波谱各指标的受试者工作特征曲线
A. Ch/NAA 比值诊断 FSH 免疫阳性垂体腺瘤; B. Ch/NAA、Ch/Cr 比值判断 FSH 免疫阳性垂体腺瘤 Knosp 分级; C. Ch/Cr 比值评估 FSH 免疫阳性垂体腺瘤复发; FSH: 卵泡刺激素

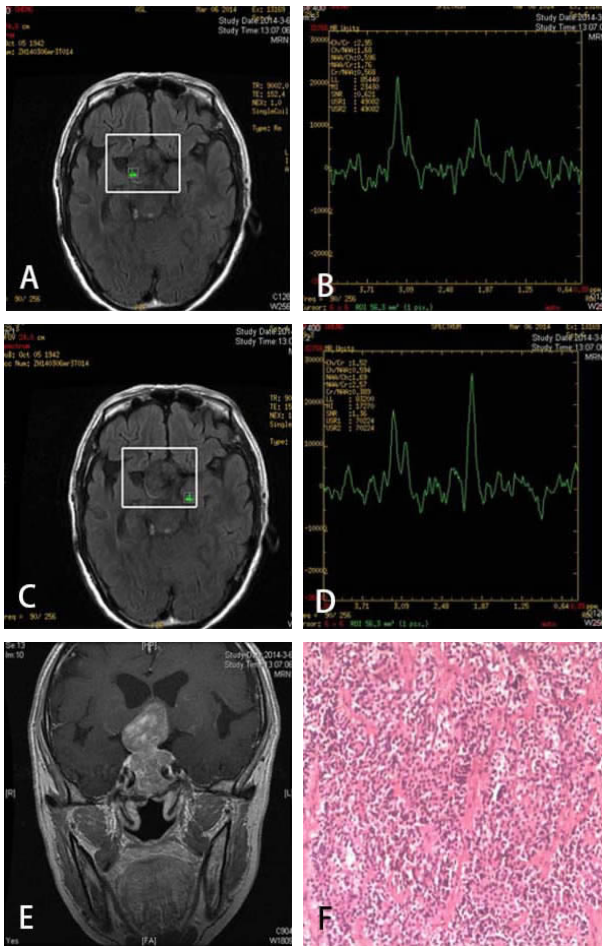


图2 1例复发FSH免疫阳性垂体腺瘤患者¹H-MRS影像及术后病理图
A、B. 垂体腺瘤部位及¹H-MRS曲线图; C、D. 丘脑外侧皮质部位及¹H-MRS曲线; E. 头颅MRI冠状位平扫; F. 术后FSH免疫组化染色(×100); FSH. 卵泡刺激素; MRS. 磁共振波谱

既往报道,无功能型垂体腺瘤复发率为6.4%~34%,手术全切率为43%~96%。Roelfsema等^[7]进行Meta分析认为,没有任何因素与无功能型垂体腺瘤的复发相关。而另一项长期随访研究中称Knosp分级和侵袭性可以预测无功能型垂体腺瘤的复发^[2],手术未全切除是肿瘤复发的危险因素。因此,¹H-MRS在FSH免疫阳性垂体腺瘤患者Knosp分级中的预测

作用对制定患者的诊疗方案非常关键,Knosp分级3~4级的患者,术中轻柔操作,尽量全切,术后易复发,对残余肿瘤行放射治疗,加强随访。

总之,¹H-MRS为FSH免疫阳性垂体腺瘤的诊断、Knosp分级的判断和预后的评估提供了一个有效的无创的检查手段,¹H-MRS在FSH免疫阳性垂体腺瘤中的广泛应用仍需大样本病例的证实。

【参考文献】

[1] Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, *et al.* Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 156(2): 203-216.

[2] Dallapiazza RF, Grober Y, Starke RM, *et al.* Long-term results of endonasal endoscopic transsphenoidal resection of nonfunctioning pituitary macroadenomas [J]. *Neurosurgery*, 2015, 76(1): 42-53.

[3] Oz G, Alger JR, Barker PB, *et al.* Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders [J]. *Radiology*, 2014, 270(3): 658-679.

[4] Bulik M, Jancialek R, Vanicek J, *et al.* Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(2): 146-153.

[5] Ntali G, Capatina C, Grossman A, *et al.* Clinical review: functioning gonadotroph adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 4423-4433.

[6] Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(3): 429-436.

[7] Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis [J]. *Pituitary*, 2012, 15(1): 71-83.

(2015-07-30收稿)