

女性泌乳素腺瘤手术预后的影响因素分析

淦超 李朝曦 陈娟 徐钰 张华楸 雷霆

【摘要】目的 探讨女性泌乳素腺瘤病人经蝶手术预后的影响因素。方法 回顾性分析2011~2014年首次行手术治疗的138例女性泌乳素腺瘤病人的临床资料。结果 138例术后初始缓解率为80.4%,超过3个月第一次随访术后缓解率为80.7%。术前泌乳素<500 ng/ml病人初始缓解为95.3%,随访术后缓解率为87.6%。无海绵窦侵袭生长的微腺瘤初始缓解率为93.9%,随访术后缓解率为91.3%。多因素Logistic回归分析显示肿瘤侵犯海绵窦、术前高泌乳素血症是女性泌乳素腺瘤手术效果的独立影响因素( $P<0.05$ )。114例术后随访3~51个月,平均 $(20.1\pm12.3)$ 个月;第一次随访术后缓解的病人5例复发,复发率为5.4%。结论 对具备手术指征的无海绵窦侵犯、术前泌乳素<500 ng/ml的女性泌乳素腺瘤,经鼻蝶手术治疗能取得极佳的疗效。

【关键词】垂体腺瘤;泌乳素腺瘤;女性;经蝶手术;预后;影响因素

【文章编号】1009-153X(2017)06-0395-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1\*1

Risk factors for prognosis of female prolactinoma patients after transphenoidal surgery

GAN Chao, LI Chao-xi, CHEN Juan, XU Yu, ZHANG Hua-qiu, LEI Ting. Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical School, Huazhong University of Sciences and Technology, Wuhan 400030, China

【Abstract】Objective To explore the independent risk factors for the prognosis of female prolactinoma patients treated by transphenoidal surgery. Methods The clinical data of 138 female prolactinoma patients, who firstly underwent surgery from 2011 to 2014, were analyzed retrospectively. Results The initial remission rate was 80.4% in 138 patients. The remission rate was 80.7% 3 months after surgery. Of the patient with preoperative prolactin <500 ng/ml, the initial remission rate was 95.3%, and 3-month postoperative remission rate was 87.6%. The initial remission rate of micro-adenoma without cavernous sinus invasion was 93.9%, and the remission rate was 91.3% 3 months after surgery. Multivariate Logistic regression analysis showed that tumor invasion of cavernous sinus and preoperative hyperprolactinemia were independent risk factors for the prognosis ( $P<0.05$ ). Of 114 patients followed up for 3 to 51 months (mean,  $20.1\pm12.3$  months), the recurrence rate was 5.4%. Conclusion The transphenoidal surgery is a good choice for female prolactinoma patients without cavernous sinus invasion or with preoperative prolactin less than 500 ng/ml.

【Key words】Prolactinoma; Female; Transphenoidal surgery; Prognosis; Risk factor

垂体泌乳素腺瘤是垂体腺瘤中最常见的一种亚型,女性多于男性,男女比例约为1:10<sup>[1]</sup>。自20世纪70年代早期开始,多巴胺受体激动剂被认为是治疗垂体泌乳素腺瘤非常有效的药物,目前是泌乳素腺瘤的首选治疗方案。本文回顾性总结经鼻蝶手术治疗女性泌乳素腺瘤的临床资料,探讨手术效果的独立影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2011~2014年在我院首次行手术治疗的138例女性泌乳素腺瘤病人,年龄16~58岁,平均 $(28.76\pm8.48)$ 岁。术前口服多巴胺受体激动

剂(溴隐亭)治疗41例,时间3个月~3年。月经不规律128例,其中闭经87例;泌乳69例,明显头痛17例。

1.2 实验室检查 口服溴隐亭治疗,术前停药4周以上。术前泌乳素水平31.3~20 600 ng/ml,中位数为147.1 ng/ml。泌乳素<200 ng/ml 85例,200~500 ng/ml 28例,>500 ng/ml 25例。

1.3 影像学检查 术前常规鞍区MRI平扫及增强,肿瘤直径3~48 mm,平均 $(12.2\pm7.8)$  mm。微腺瘤(直径≤10 mm)87例,大腺瘤(10~40 mm)49例,巨大腺瘤(>40 mm)2例。MRI示肿瘤有囊变或卒中(面积>50%)16例。根据Knosp分级标准<sup>[2]</sup>,MRI和术中均证实肿瘤有海绵窦侵犯24例。

1.4 手术资料 138例均采用经鼻蝶手术,为了减少不同手术团队手术技术及术前、术后、随访管理的差别,选取的所有女性泌乳素腺瘤病人均来自垂体瘤亚专科团队手术病人。术后3 d、3个月常规复查泌

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.06.009  
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(淦超、李朝曦、陈娟、徐钰、张华楸、雷霆)  
通讯作者:雷霆,E-mail: tlei@tjh.tjmu.edu.cn

乳素,术后3个月常规复查鞍区MRI平扫及增强,以后每半年复查泌乳素,每年复查鞍区MRI。初始缓解是指术后3 d泌乳素水平正常。术后缓解是指术后3 d、3个月泌乳素水平正常。术后复发是指超过3月第一次随访术后缓解后再次泌乳素水平高于正常。

1.5 统计学分析 采用SPSS 18.0软件分析,术前及术后泌乳素值行K-S正态分布检测均为右偏态分布,采用中位数描述,在行统计分析前均用log转换进行矫正。正态分布定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示;采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素Logistics回归分析检验影像手术效果的独立影响因素; $P<0.05$ 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 手术疗效 138例术后3 d泌乳素水平为0.26~5 767.45 ng/ml,中位数为6.04 ng/ml,其中111例泌乳素水平在正常范围,总体初始缓解率为80.4%,其中微腺瘤初始缓解率为89.7%(78/87),大腺瘤为65.3%(32/49),巨大腺瘤为50%(1/2)。术前泌乳素<200 ng/ml病人初始缓解率为95.3%(81/85),<500 ng/ml病人初始缓解为92.0%(104/113)。术后24例失访,114例持续随访超过3个月。随访的114例中,97例术后3 d复查泌乳素正常范围达到85.1%,术后超过3个月第一次随访复查泌乳素正常范围92例,术后缓解率达到80.7%。术前泌乳素<500 ng/ml的病人随访术后缓解率为87.6%(85/97)。无海绵窦侵袭生长的微腺瘤病人初始缓解率达93.9%,随访术后缓解率为91.3%。无海绵窦侵袭生长且不伴有视力下降的大腺瘤病人初始缓解率为88.5%,随访术后缓解率为87.0%。

2.2 手术治疗效果的影响因素分析 138例中,111例初始缓解(缓解组),27例未达到初始缓解(未缓解组)。未缓解组术前泌乳素较高( $P<0.0001$ ),肿瘤直径较大( $P<0.001$ ),海绵窦侵袭比例较高( $P<$

0.0001),而两组年龄、溴隐亭治疗史、肿瘤囊变或卒中无统计学差异( $P>0.05$ )。见表1。

进一步对存在统计学差异的可能影响手术疗效的危险因素海绵窦侵袭(侵袭vs未侵袭)、术前泌乳素水平(行log转换后)、肿瘤大小进行Logistic回归分析,结果示肿瘤大小与手术效果无相关性( $P>0.05$ )。重新对海绵窦侵袭和术前泌乳素水平行Logistic回归,示海绵窦侵袭( $P<0.01$ )、术前泌乳素增高( $P<0.001$ )是手术效果的独立影响因素。

考虑肿瘤大小和泌乳素水平可能存在相关性,行相关性分析证实术前泌乳素水平与最大肿瘤直径具有明显相关性( $r=0.694$ ;  $P<0.001$ ;回归方程为 $y=1.770+0.433x$ , $x$ 为肿瘤最大直径, $y$ 为对泌乳素行log转换后的值)。

2.3 术后并发症及长期随访 术后无死亡病例。术后18例出现一过性小便增多,多在1周内自行缓解,无长期尿崩症;无手术干预脑脊液鼻漏;1例伴有海绵窦侵袭生长的大腺瘤术后出现一侧视力较术前下降;无垂体功能低下需要长期激素替代治疗;无颈内动脉损伤及颅内感染的病例。

114例术后随访3~51个月,平均(20.1±12.3)个月。术后3个月,泌乳素正常的92例中有3例大腺瘤术后半年复查泌乳素示复发,2例微腺瘤术后1年复查泌乳素复发,复发率为5.4%。复发的2例微腺瘤进一步行MRI检查,1例示肿瘤复发,另1例MRI未见明显肿瘤,均建议小剂量药物控制。

3 讨论

目前,药物治疗依然在垂体泌乳素腺瘤的治疗中起着中流砥柱的作用。随着多巴胺受体激动剂的改进,从国内的溴隐亭,到国际上普遍使用的卡麦角林,以及喹高利特等新型多巴胺受体激动剂,不断地巩固着它的绝对地位<sup>[3]</sup>。国内也于2014年更新了垂体催乳素腺瘤诊疗共识,明确了药物治疗的首选地位以及手术治疗的指征<sup>[4]</sup>。

表1 女性泌乳素腺瘤术后3 d治疗效果的影响因素的单因素分析结果

危险因素	缓解组(n=111)	未缓解组(n=27)
年龄(岁)	29.2±6.9	28.2±4.9
术前泌乳素水平(中位数,ng/ml)	128.2*	751.7
平均最大肿瘤直径(cm)	1.05±0.54*	1.92±1.16
溴隐亭治疗数(例)	35(31.5%)	6(22.2%)
海绵窦侵袭生长(例)	6(5.4%)*	16(59.3%)
肿瘤囊变卒中情况(例)	13(11.7%)	3(11.1%)

注:与未缓解组相应值比,\* $P<0.05$

本文包含所有未全切肿瘤及侵袭海绵窦在内的泌乳素腺瘤术后3 d总体初始缓解率为80.4%,除去失访病人,超过3个月的随访术后缓解率为80.7%。这些结果比绝大多数首选药物治疗泌乳素腺瘤的研究结果要好<sup>[5,6]</sup>。选择手术治疗的微腺瘤初始缓解率为89.7%,超过3个月的首次随访缓解率为87.7%。这与 Kreutzer 等<sup>[7]</sup>报道的84.8%首次随访缓解率相当。肿瘤侵袭海绵窦生长一直是肿瘤全切的难题,除去这部分病人,无海绵窦侵袭生长的微腺瘤初始缓解率可达93.9%(随访缓解率为91.3%),无海绵窦侵袭生长且不伴有视力下降的大腺瘤病人初始缓解率为88.5%(随访缓解率为87.0%);两者进行合并,初始缓解率为92.6%,随访缓解率为89.1%。这和 Muriel 等<sup>[8]</sup>报道,<2 cm小泌乳素腺瘤手术初始缓解率为94%,微腺瘤随访缓解率达到91%的结果相似。在我们术后3个月复查泌乳素正常的病人中,有5例术后半年到1年复发,复发率为5.4%。这个结果与过去公布的手术治疗泌乳素腺瘤的复发率相当<sup>[7-9]</sup>。

经验认为,药物治疗后会导致肿瘤纤维化,与周围正常垂体间粘连增加,手术过程渗血增多,影响术野;肿瘤囊变或卒中导致肿瘤与正常垂体间边界不清,容易术后残留。而本文发现,年龄、溴隐亭治疗史、肿瘤囊变或卒中不影响手术治疗效果。这与早前的报道一致<sup>[9]</sup>。进一步通过多因素 Logistic 回归发现术前高泌乳素血症和肿瘤侵袭海绵窦生长是影响手术疗效的独立危险因素。术前泌乳素水平行 log 转换后方满足正态分布,与肿瘤大小存在线性相关,通过术前 MRI 测量肿瘤最大直径,可预测泌乳素水平,对于偏差较大者,需注意检测过程中的“钩子效应”带来的偏差。本文中术前泌乳素<500 ng/ml 的病人能取得理想的术后缓解率,因此,对于无海绵窦侵袭生长,术前泌乳素水平低于500 ng/ml,手术治疗是一个不错的选择。

目前,我们对泌乳素腺瘤均采用假性包膜下手术切除技巧,术后疗效更好<sup>[10]</sup>。手术并发症低、术后效果好、创伤小、复发率低等优势,也为那些具有手术指针的垂体泌乳素腺瘤患者提供了更加多样的选择。总之,在当前的状况下,多学科间以及病人本身的通力合作,制定个体化的治疗方案及完善术后随

访显得格外重要。

【参考文献】

[1] Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas [J]. *Pituitary*, 2005, 8(1): 3-6.

[2] Knosp E, Steiner E, Kitz K. 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.

[3] 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.

[4] 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): 2406-2411.

[5] Webster J, Piscitelli G, Polli A, *et al.* A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea Cabergoline Comparative Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(14): 904-909.

[6] Ono M, Miki N, Kawamata T, *et al.* Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4721-4727.

[7] Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, *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.

[8] Babey M, Sahli R, Vajtai I, *et al.* Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists [J]. *Pituitary*, 2011, 14(3): 222-230.

[9] Losa M, Mortini P, Barzaghi R, *et al.* Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(7): 3180-3186.

[10] 陈娟, 淦超, 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, 30(10): 1016-1018.

(2017-03-07 收稿, 2017-04-30 修回)