

引用本文:王星淇,龚亮,贾衡,等.基于垂体腺瘤术后临床资料建立复发预测模型[J].安徽医药,2023,27(3):576-579.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.034.

◇临床医学◇



基于垂体腺瘤术后临床资料建立复发预测模型

王星淇,龚亮,贾衡,苗发安,范月超

作者单位:徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221000

通信作者:范月超,男,教授,硕士生导师,研究方向为颅底肿瘤的诊治,Email:fyc626@163.com

摘要: **目的** 基于病人的临床资料建立一种易于实施的评分系统,对垂体腺瘤的复发做出预测。**方法** 回顾性选取2017年1月至2021年1月徐州医科大学附属医院垂体腺瘤病人作建模组,均接受经鼻内镜下垂体腺瘤切除术,平均随访时间大于1年。对可能引起术后复发的相关因素行统计学分析,依据已证相关特征建立评分系统,通过受试者操作特征曲线(ROC曲线)曲线下面积(AUC)评价该评分系统预测复发的能力,根据约登指数分析出评分临界值,另随访同期该院36例同种疾病病人作验证组,佐证评分系统的预测效能。**结果** 最终被纳入建模组病人157例。建模组中,28例(17.8%)的病人在>12个月的随访中出现复发;复发的可能性可通过Ki-67指数、改进后Knosp分级、大小及肿瘤残余进行预测(均 $P<0.05$);垂体腺瘤评分系统在预测肿瘤复发方面显示出良好的预测能力[AUC=0.92, 95%CI: (0.85, 0.98)],约登指数最大值为0.752,提示最佳预测临界分数为3分,当评分 ≥ 3 分时,肿瘤复发可能性高;验证组评分 ≥ 3 分有7例,复发4例,评分 < 3 分有29例,复发1例($P=0.002$);评分系统作为预测指标,准确率为0.889,较单一影响因素高。**结论** 垂体腺瘤评分系统较可靠地预测了垂体腺瘤的术后复发,以量化指标作为术后评估的一部分,可有效快速的对病人病情及预后做出预测,为后续治疗提供参考。

关键词: 垂体腺瘤; 肿瘤复发,局部; 评分系统; 预测效能

A model to predict relapse of pituitary adenomas based on postoperative clinical data

WANG Xingqi, GONG Liang, JIA Heng, MIAO Fa'an, FAN Yuechao

Author Affiliation: Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To develop an easy-to-implement scoring system based on patients' clinical data to predict the relapse of pituitary adenomas. **Method** Patients with pituitary adenoma in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2017 to January 2021 were retrospectively selected as the modeling group, all of whom underwent endoscopic pituitary adenoma resection, with a mean follow-up time of >1 year. A statistical analysis of the factors associated with possible postoperative relapse was performed to create a scoring system based on known relevant characteristics. The ability of the scoring system to predict recurrence was evaluated by the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve (ROC curve), and then the scoring threshold was analyzed according to Youden's J statistic. An additional same period 36 patients were followed up as a validation group to corroborate the predictive efficacy of this scoring system. **Results** 157 patients were finally included in the model building group, 28 patients (17.8%) in the modeling group had a relapse at 12 months follow-up. The likelihood of relapse was predicted by Ki-67 index, improved Knosp classification, tumor size, and tumor remnants (all predictions: $P<0.05$). The pituitary adenomas scoring system was a good predictor of tumor relapse [AUC=0.92, 95% CI: (0.85, 0.98)], with a maximum Jorden J statistic of 0.752, suggesting an optimal predictive threshold score of 3. High likelihood of tumor relapse when the score was ≥ 3 . There were 7 cases with scores ≥ 3 and 4 cases of relapse in the validation group. There were 29 cases with scores < 3 and 1 case of relapse ($P=0.002$); the accuracy of the scoring system as a predictor was 0.889, which was higher than the single influencing factor. **Conclusion** The pituitary adenomas scoring system, which uses quantitative indicators as part of the postoperative evaluation, is a more reliable predictor of postoperative relapse of pituitary adenoma, and can efficiently and rapidly predict the patient's condition and prognosis, thus providing a reference for subsequent treatment.

Key words: Pituitary adenomas; Neoplasm recurrence, local; Scoring system; Predictive performance

垂体腺瘤作为鞍区最常见的颅内原发性中枢神经系统肿瘤,其患病率约为10%~17%^[1-2]。尽管它通常被称为良性肿瘤,但在临床表现、医学影像学及组织病理学方面存在异质性,部分肿瘤可表现

出侵袭性行为,这就导致垂体腺瘤病人预后的多样化^[3]。少数病人行垂体瘤切除术后,会出现复发、进展等预后不佳表现。Ki-67标记指数是垂体腺瘤的增殖标记,目前已被证明与复发有关^[4-5]。相似的

是,代表肿瘤侵袭性指标的改进 Knosp 分级(由 Marie 研究小组修订,建议将 3 级分为 3A 级:侵犯海绵窦上间隙;3B 级:侵犯海绵窦下间隙)也被证明与垂体腺瘤预后有关^[6-8]。此外,传统的对于肿瘤功能性、体积、术后残余的研究同样被证明与复发有关^[9-10]。尽管这些对于临床、病理和影像学特征的研究阐明了与垂体腺瘤术后复发的相关性,但对于复发可能性的预测仍然具有很高的主观性。而定量评分系统为预测预后和辅助临床决策提供了客观手段。本研究的目的便是建立一种简单的垂体腺瘤术后评分系统,用于预测手术后的复发情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2017 年 1 月至 2021 年 1 月徐州医科大学附属医院收治并完成经鼻内镜下垂体腺瘤切除术的病人资料作建模组,对所有病人资料进行整理,具体包括病人人口统计学、临床症状、术前术后检查结果、既往治疗史、肿瘤特征及免疫组化、肿瘤侵袭性、切除范围、其他治疗和随访结果(包括肿瘤复发、进展)。所有病人平均随访时间大于 1 年,并定期于门诊复查鞍区磁共振成像(MRI)。如果临床数据丢失或不完整(包括病史, MRI 成像或长期临床随访),以及病理结果证明不是垂体腺瘤病人,将排除在外。另随访同期该院 36 例同种疾病病人作验证组。病人或其近亲属对手术知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 预测指标 本实验分析中所有手术均由同一医疗组完成,术中切除肿瘤组织立即送快速病理,并术后行免疫组化分析。激素检查严格遵循术前、术后及出院后定期检查,主要包括促性腺激素(FSH-LH)、催乳素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇、促甲状腺激素(TSH)、游离-T4 和生长激素。肿瘤的改进 Knosp 分级、大小以及是否有肿瘤残余由两位医学影像科医生通过 MRI 及两位手术医生经内镜观察后共同认证,互相之间无交流。

1.3 术后评分系统建立 选择病人临床、病理和影像学特征来建立评分系统,用于预测垂体瘤术后的复发概率。该评分系统主要考虑 5 个变量,这些变量均已被证明会影响垂体瘤的预后结果:Ki-67 指数、改进后 Knosp 分级、肿瘤功能性、大小及肿瘤残余。为了简化临床应用,将 Ki-67 分为 $\geq 3\%$ 和 $< 3\%$;改进后 Knosp 分级分为 $\geq 3B$ 和 $< 3B$;肿瘤功能性分为功能性和无功能性腺瘤;肿瘤长径分为 ≥ 4 cm 和 < 4 cm;肿瘤残余分为有残余和无残余。对每个变量以二分类为基础进行赋分,表 1 给出了术后评分系统的细分,具体为:Ki-67 $\geq 3\%$ 得 1 分, $< 3\%$ 得 0 分;改进

后 Knosp 分级 $\geq 3B$ 得 1 分, $< 3B$ 得 0 分;无功能性垂体腺瘤得 1 分,功能性垂体腺瘤得 0 分;肿瘤长径 ≥ 4 cm 得 1 分, < 4 cm 得 0 分;术后有残余得 1 分,无残余得 0 分。分值 0~5 之间。

1.4 复发定义 目前尚无完全统一的垂体腺瘤术后复发的诊断标准,综合相关研究将垂体腺瘤复发定义为以下 3 点:①与术后首次复查的影像学资料相比,随访复查 CT 或 MRI 发现肿瘤重新出现或术后残存瘤体不断生长增大。②术后已缓解的症状,部分或全部重新出现,或出现新的临床症状。③功能性垂体腺瘤病人术后激素水平已恢复至正常水平或有所下降,规律复查激素水平提示已下降的激素水平再次升高。关于残存肿瘤的继续生长增大是否属于肿瘤复发问题,目前众说纷纭,少数人认为应称作“残存肿瘤再燃”,这部分人认为原有肿瘤完全切除后重新再生的肿瘤才能称复发。通常普遍认为垂体腺瘤术后复发包含残存肿瘤的继续生长。本研究中我们将术后残存肿瘤在影像学上的生长增大视为术后复发^[11-12]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 χ^2 检验用于比较分类变量。行单因素分析和多因素二元 logistic 回归分析,以评估临床、病理和影像学特征与复发之间的关联。通过受试者操作特征曲线(ROC 曲线)曲线下面积(AUC)、准确率,对术后评分系统预测复发能力进行评估。通过约登指数得出评分临界值。

2 结果

2.1 建模组

2.1.1 病人特征 最终被纳入建模组病人为 157 例,其中男性 72 例,女性 85 例,年龄(49.68 ± 12.53)岁,范围为 10~78 岁。Ki-67 指标 $\geq 3\%$ 有 40(25.48%)例;改进 Knosp 分级 $\geq 3B$ 有 9(5.73%)例;术后留有残余 53(33.76%)例;功能性垂体腺瘤 39(24.84%)例;肿瘤长径(2.284 ± 1.043)cm,范围为 0.5~6.3 cm,其中 ≥ 4 cm 有 14(8.92%)例;另术前存在视力下降、视野缺损有 101(64.33%)例;术前存在头痛 96(61.14%)例;存在肢端肥大 14(8.91%)例;出现面部潮红、满月脸、水牛背 5(3.18%)例。

2.1.2 复发结果 病人 157 例,出现术后复发 28 例,复发率 17.8%。

2.1.3 影响复发的危险因素 单因素分析显示 Ki-67 指数、改进 Knosp 分级、肿瘤长径、是否功能性及术后残余与肿瘤复发有关($P < 0.05$)(表 1),对以上特征行多变量 logistic 回归分析显示 Ki-67 指数、改进 Knosp 分级、肿瘤长径及是否有术后残余为垂体

腺瘤复发的独立危险因素($P<0.05$)(表2)。垂体腺瘤的肿瘤功能性在单因素 χ^2 检验中 $P=0.032$,虽在多因素回归分析中 $P=0.078$,但为提高预测准确及全面性,也将其纳入评分系统。

表1 垂体腺瘤157例复发危险因素单因素分析/例(%)

影响因素	未复发组 ($n=129$)	复发组 ($n=28$)	χ^2 值	P 值
性别			0.00	0.947
男	59(81.94)	13(18.06)		
女	70(82.35)	15(17.65)		
年龄			0.92	0.338
≥60岁	43(78.18)	12(21.82)		
<60岁	86(84.31)	16(15.69)		
Ki-67			32.24	<0.001
≥3%	21(52.5)	19(47.5)		
<3%	108(92.31)	9(7.69)		
头痛			0.14	0.707
有	78(81.25)	18(18.75)		
无	51(83.61)	10(16.39)		
改进 Knosp 分级			27.95	<0.001
≥3B	1(11.11)	8(88.89)		
<3B	128(86.49)	20(13.51)		
肿瘤功能性			4.62	0.032
有	37(94.87)	2(5.13)		
无	92(77.97)	26(22.03)		
视力视野损伤			0.19	0.667
有	82(81.19)	19(18.81)		
无	47(83.93)	9(16.07)		
肿瘤长径			34.28	<0.001
≥4 cm	3(21.43)	11(78.57)		
<4 cm	126(88.11)	17(11.89)		
肿瘤残余			38.36	<0.001
有	29(54.72)	24(45.28)		
无	100(96.15)	4(3.85)		

表2 垂体腺瘤157例复发的多因素二元logistic回归分析

危险因素	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 95%CI
Ki-67	0.70	4.73	0.030	0.22(0.06, 0.86)
改进 Knosp 分级	2.15	4.29	0.038	0.01(0.00, 0.79)
肿瘤功能性	1.20	3.10	0.078	8.24(0.79, 86.10)
肿瘤长径	0.97	6.07	0.014	0.09(0.01, 0.61)
肿瘤残余	0.78	14.89	<0.001	0.05(0.01, 0.23)

2.1.4 评分系统 垂体腺瘤术后评分系统对每位病人行量化评分,分值区间为0~5分,ROC曲线分析显示AUC=0.92,95%CI:(0.85,0.98),体现了极好的预测性。统计每位病人约登指数,最大为0.752,对应分值为2.5分,提示2.5分具备最高的灵敏度和特异度,但为了简化应用,分值取整,故当术后评分系统≥3分时,病人复发概率高。

2.2 验证组

2.2.1 病人特征及复发结果 纳入验证组病人为36例,复发5例,复发率13.9%。其中男性15例,女性21例,年龄(50.86 ± 12.19)岁,范围为13~77岁。术后评分≥3分有7(19.44%)例,复发4例;Ki-67指标≥3%有9(25%)例,复发2例;改进Knosp分级≥3B有2(5.56%)例,复发1例;术后留有残余12(33.33%)例,复发3例;肿瘤长径≥4 cm有3(8.33%)例,复发1例。

2.2.2 评分系统验证结果 验证组术后评分≥3分有7例,复发4例;<3分有29例,复发1例($\chi^2=9.48$, $P=0.002$)。术后评分系统准确率为0.889;Ki-67指标≥3%准确率为0.722;改进Knosp分级≥3B准确率为0.861;术后留有残余准确率为0.694;肿瘤长径≥4 cm准确率为0.833,评分系统具有最高准确率。

3 讨论

垂体腺瘤是颅内第二常见的非恶性肿瘤,与神经胶质瘤、脑膜瘤及其他颅内肿瘤不同,垂体腺瘤除了会对周围的脑组织产生压迫以外,其特殊性在于肿瘤还会对神经内分泌轴造成影响从而引发严重的全身性疾病,手术切除是较可靠的治疗手段。目前,尽管大量文献已经证明经鼻内镜切除肿瘤的方式较显微镜切除有了较低的术后脑脊液漏发生率和较高肿瘤全切率,复发率也相对降低,但对于垂体腺瘤手术后复发的预测仍是较为主观的^[13-14]。一直以来,不论是对垂体腺瘤病人的预后评估,还是对病人在不同中心和研究中危险因素的讨论,都缺少相应的量表,对不同特征进行统一的量化分析。而对于已经拥有完善的临床预后指标以及评判标准,这样的量表是否还能提供更多的附加价值。分析表明,单因素卡方检验及多因素回归分析提示Ki-67指数、改进的Knosp分级、肿瘤长径及术后残余是垂体腺瘤复发的独立危险因素($P<0.05$),结合以上综合指标的客观评分系统,不仅能够适应于临床,而且能够较可靠地预测垂体腺瘤手术后的复发[AUC=0.92,95%CI:(0.85,0.98)]。约登指数提示术后评分系统预测评分≥3分时,有更高的术后复发率。验证组复发结果提示术后评分系统有较可信的预测效能($P=0.002$)。另术后评分系统预测准确率为0.889,较单一影响因素稍高,因此,应用术后评分系统比常规考虑个别临床因素有更大的临床参考价值。

在本研究中,创新性地应用了改进的Knosp分级对肿瘤进行预测,相较传统的Knosp分级,其更为细致地将3级划分为3A和3B级,相关文献研究表明,3A级腺瘤的海绵窦浸润率为26.5%,全切除

(GTR)率和内分泌缓解(ER)率分别为85%和67%,而对于3B级腺瘤,手术观察到的浸润率为70.6%,GTR率和ER率分别为64%和0%^[7]。所以应用3B级为预测的临界值,相较传统对侵袭性的定义更为精准。分析发现,无功能垂体腺瘤相对功能性垂体腺瘤有更高的复发概率,一方面是因为其占据总的垂体腺瘤1/3以上的基数,另一方面,无功能性垂体腺瘤通常表现为无活动性,只有在出现头痛、视野缺损等临床症状时才被发现。并且常由于体积因素导致术后留有残余,易出现残留部位的复发。由于无功能性垂体腺瘤的隐蔽特性,往往可以把它对复发的影响归因于前文探讨的肿瘤长径及肿瘤残余^[15-17]。

术后评分系统仍有不足之处,未能对更多的病理亚型进行分析,比如垂体腺瘤的一些特定病理类型,包括稀疏颗粒状生长激素腺瘤、沉默促肾上腺皮质激素腺瘤、克鲁克细胞腺瘤、男性泌乳素腺瘤等,这些亚型倾向于表现出更具攻击性的临床行为^[11,18]。另外,评分系统对每个预测因素平等赋分,这就导致了当面临只有一种预测因素或最终评分相同时,改进后Knosp分级明显比肿瘤的功能性或肿瘤长径更具说服力^[19]。

总之,垂体腺瘤术后评分系统可以较好地预测垂体腺瘤的复发风险。它能够作为一种工具来简化对影响预后关键因素的分析,用量化的指标直观地显示出可能的结果,为临床的诊疗和病人预后的管理提供更多便利,具有良好的临床参考价值。

参考文献

- [1] MOLITCH M E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524.
- [2] MEHTA GU, LONSER RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas[J]. Neuro-oncology, 2017, 19(6): 762-773.
- [3] BURCEA I, POIANA C. Updates in aggressive pituitary tumors [J]. Acta Endocrinologica (Bucharest), 2020, 16(2): 267.
- [4] CAI X, ZHU J, YANG J, et al. A nomogram for preoperatively predicting the Ki-67 index of a pituitary tumor: a retrospective cohort study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 687333. DOI: 10.3389/fonc.2021.687333.
- [5] WEI L D, LI C, LI D, et al. Treatment and prognostic factors of pituitaryoma: a single-center experience and comprehensive literature review[J]. Pituitary, 2021, 24(5): 754-767.
- [6] BUCHY M, LAPRAS V, RABILLOU M, et al. Predicting early post-operative remission in pituitary adenomas: evaluation of the modified knosp classification [J]. Pituitary, 2019, 22 (5) : 467-475.
- [7] MICKO A S, WOHRER A, WOLFSBERGER S, et al. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification [J]. J Neurosurg, 2015, 122(4): 803-811.
- [8] MACHADO LF, ELIAS PCL, MOREIRA AC, et al. MRI radiomics for the prediction of recurrence in patients with clinically non-functioning pituitary macroadenomas[J]. Comput Biol Med, 2020, 124: 103966. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.103966.
- [9] NAKHLEH A, ASSALIYA NAFFA M, SVIRI G, et al. Outcomes of pituitary apoplexy: a comparison of microadenomas and macroadenomas[J]. Pituitary, 2021, 24(4): 492-498.
- [10] TAWEESOMBOONYAT C, OEARSAKUL T. Prognostic Factors of Acromegalic Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma After Transsphenoidal Surgery [J/OL]. World Neurosurg, 2021, 146: e1360-e1366. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.12.013.
- [11] LV L, YIN S, ZHOU P, et al. Clinical and pathologic characteristics predicted the postoperative recurrence and progression of pituitary adenoma: a retrospective study with 10 years follow-up [J/OL]. World Neurosurg, 2018, 118: e428-e435. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.06.210.
- [12] 尹杰. 神经内镜经鼻--蝶垂体瘤切除术后复发的相关因素分析 [D]. 大连:大连医科大学, 2019.
- [13] VAN GOMPEL JJ, ATKINSON JLD, CHOBY G, et al. Pituitary tumor surgery: comparison of endoscopic and microscopic techniques at a single center [J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96 (8) : 2043-2057.
- [14] 张科, 王斌, 徐培坤, 等. 神经内镜下辅助导航单鼻孔经蝶窦垂体腺瘤切除术25例临床观察[J]. 安徽医药, 2016, 20 (11): 2107-2109, 2110.
- [15] LYU W, FEI X, CHEN C, et al. Nomogram predictive model of post-operative recurrence in non-functioning pituitary adenoma [J]. Gland Surg, 2021, 10(2): 807-815.
- [16] HARARY M, DIRISIO AC, DAWOOD HY, et al. Endocrine function and gland volume after endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary macroadenomas [J/OL]. J Neurosurg, 2018, 2018: 1-10. DOI: 10.3171/2018.5.JNS181054.
- [17] OSORIO RC, PEREIRA MP, JOSHI RS, et al. Socioeconomic predictors of case presentations and outcomes in 225 nonfunctional pituitary adenoma resections [J/OL]. J Neurosurg, 2021, 2021: 1-12. DOI: 10.3171/2021.4.JNS21907.
- [18] LIU J, HE Y, ZHANG X, et al. Clinicopathological analysis of 250 cases of pituitary adenoma under the new WHO classification [J]. Oncol Lett, 2020, 19(3): 1890-1898.
- [19] ELSARRAG M, PATEL P D, CHATRATH A, et al. Genomic and molecular characterization of pituitary adenoma pathogenesis: review and translational opportunities [J/OL]. Neurosurg Focus, 2020, 48(6): E11. DOI: 10.3171/2020.3.FOCUS20104.

(收稿日期:2022-01-12,修回日期:2022-02-11)