论著

文章编号:1000-5404(2009)21-2084-02

泌乳素腺瘤伽玛刀治疗后早期内分泌功能的改变及意义

沈光建,许民辉,邹咏文,耿明英,李飞鹏 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042)

摘 要:目的 探讨泌乳素腺瘤患者伽玛刀治疗后早期内分泌功能的变化规律及意义。**方法** 对有完整近期随访资料的27例患者进行回顾分析,调查其临床症状和泌乳素(prolactin, PRL)水平在治疗后6个月的动态变化,并评估该变化可能的临床意义。**结果** 在随访的6个月中,临床症状短暂或持续好转者24例(89%),PRL水平短暂或持续降低21例(78%)。临床症状好转和PRL下降主要发生于治疗后前2个月。临床症状好转率及PRL水平在治疗后前2个月与其他月份间比较有显著差异($P<0.05$)。**结论** 泌乳素腺瘤伽玛刀治疗后内分泌功能紊乱的改善在2个月内更为显著,应被视为育龄女性着孕或避孕的重点时期之一。

关键词: 伽玛刀;泌乳素腺瘤;内分泌功能

中图法分类号: R335.1; R730.56; R736.4 **文献标识码:** A

Alternation and significance of endocrinal function for prolactinoma in early stage after gamma knife radiosrugery

SHEN Guang-jian, XU Min-hui, ZOU Yong-wen, GENG Ming-ying, LI Fei-peng (Department of Neurosurgery, Institute of Surgery Research, Daping hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore the changes of endocrinal function and their roles in early stage of prolactinoma after gamma knife radiosurgery (GKRS). **Methods** A total of 27 prolactinoma patients admitted during November 1997 to November 2007 with intact early stage followed-up data were retrospectively reviewed. The dynamical changes for clinical symptoms, and prolactin (PRL) levels during 6 months after GKRS were investigated. The possible clinical roles for the changes were evaluated. **Results** During 6 months after GKRS, the clinical symptoms were improved in 24 patients (89%) and PRL level was decreased in 21 patients (78%) transiently or persistently. The improvement in the symptoms and the reduction in PRL level occurred mostly in the first 2 months after GKS. In Chi-square testing and *t* testing showed that there was significant difference between the first or second month and most of the other month after GKRS on improvement rate in the symptoms and PRL levels. **Conclusion** Endocrinal malfunction of prolactinoma can be ameliorated more significantly during the first 2 months after GKS, so this period should be regarded as one of key-stages for pregnancy or contraception in reproductive age females.

Key words: gamma knife radiosurgery; prolactinoma; endocrinological function

泌乳素腺瘤是最常见的垂体肿瘤,临床上主要表现为肿瘤的占位压迫和内分泌功能紊乱,相关的治疗也主要针对于此。放射外科虽已成为治疗泌乳素腺瘤的重要手段之一[1],但其在改善内分泌功能紊乱中的作用并不显著。目前的文献报道大多着眼于中、长期结果,早期的内分泌功能变化由于被认为实际意义有限而重视不够,故泌乳素腺瘤伽玛刀治疗后内分泌功能变化全过程及意义仍有待进一步澄清。本研究对27例有完整近期随访资料的患者进行回顾性分析,旨在了解泌乳素腺瘤伽玛刀治疗后早期内分泌功能变化规律,并对可能的意义进行探讨。

1 资料与方法

1.1 患者资料

选择1997年11月至2007年11月本院(所)伽玛刀中心收治的159例中有完整近期随访资料的27例泌乳素腺瘤患者,均为女性,年龄16~37岁,平均27.6岁,病程4~72个月,平均14.7个月。均有服用嗅隐亭经过,15例无效,12例不能耐受药物副作用或长期服药。4例(15%)有经颅或经蝶手术经过。主要临床表现:单纯闭经或月经紊乱10例(37%),闭经或月经紊乱+泌乳17例(63%);有内分泌功能紊乱,3个月以上未怀孕者9例(33%),合并视野缩小者2例(7.4%)。泌乳素水平均高于正常(≤25 ng/ml),平均167.2 ng/ml,其中,<100 ng/ml 9例,100~200 ng/ml 11例,>200 ng/ml 7例。MRI表现:除5例贴近或轻微压迫视路外,余者肿瘤上缘与视路距离

作者简介:沈光建,男,贵州省铜仁市人,博士,副主任医师,主要从事立体定向和放射神经外科方面的研究。电话:(023)68757977, E-mail: gmd@cqgmd.com

收稿日期:2009-03-16;修回日期:2009-04-24

2～15 mm;肿瘤平均容积为 4.311(0.082～22.85) cm^3,其中,<0.125 cm^3 4 例,0.125～3.375 cm^3 13 例,>3.375 cm^3 10 例。

1.2　伽玛刀治疗

在局麻下安装 Lekse11-G 型立体定向框架后,以 1.0 特斯拉磁共振机行 1～3 mm 无层间距或 10% 层间距的薄层水平及冠状定位扫描。将定位片传入计算机后,用 OUR-XGD 旋转式伽玛刀治疗规划系统进行规划治疗。主要治疗计划参数:等中心数目 1～4 个,肿瘤边缘的等剂量曲线 45%～70%,边缘剂量 10～30 Gy(平均 16.5 Gy),中心剂量 25～60 Gy(平均 35.3 Gy);视路受照剂量 <10 Gy。

1.3　随访

治疗后停止使用嗅隐亭,每月进行临床随访和泌乳素水平的测定至治疗后 6 个月。临床症状疗效评价标准:缓解:症状完全消失;改善:症状部分消失;无变化:症状无变化;加重:症状加重或增加;死亡:治疗和随访中死亡。缓解和改善视为临床症状好转。放免法测定泌乳素水平。怀孕病例记为内分泌症状缓解和泌乳素水平正常。

1.4　统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件,对临床症状和 PRL 水平,分别采用双尾 χ^2 检验和独立样本 t 检验逐月比较其差异。

2　结果

在随访的 6 个月中,临床症状短暂或持续好转者 24 例(89%),缓解者 17 例(63%);PRL 水平短暂或持续降低 21 例(78%),达正常者 13 例(48%)。临床症状好转率在治疗后前 2 个月发生最高,第 3 个月最低,以后又逐渐增高,但未达治疗后前 2 个月的水平。3 例患者受孕,均发生在治疗后前 2 个月。PRL 水平呈现相反的变化。χ^2 检验表明,临床症状好转率在治疗后第 1 个月与第 3、4、5、6 个月间,治疗后第 2 个月与第 3 个月间有显著差异($P<0.05$);t 检验示:PRL 水平在治疗后第 1 个月与第 3、4、5、6 个月间,治疗后第 2 个月与第 3、4、5 个月间有显著差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1　泌乳素腺瘤伽玛刀治疗后不同时间内分泌功能的动态变化($n=27$)

随访时间(月)	临床症状		泌乳素水平	
	好转例数(%)	缓解例数(%)	实测值($\bar{x}\pm s$,ng/ml)	正常例数(%)
1	21(78%)	14(52%)	87.9±70.1	9(33%)
2	20(74%)	12(44%)	94.4±73.8	9(33%)
3	9(33%)^{ab}	4(15%)	163.8±103.4^{ab}	4(15%)
4	12(44%)^{a}	6(22%)	148.8±85.0^{ab}	4(15%)
5	12(44%)^{a}	6(22%)	138.0±82.0^{ab}	6(22%)
6	13(48%)^{a}	8(30%)	132.6±79.6^{a}	7(26%)

a:$P<0.05$,与治疗后第 1 个月比较;b:$P<0.01$,与治疗后第 2 个月比较

3　讨论

泌乳素腺瘤传统的治疗方法(口服溴隐亭、经颅或经蝶手术等)虽行之有效,但也或多或少有自身的局限性,如部分患者对药物治疗无效、存在副反应和不能长期耐受服药,手术对一些患者不适合并具有一定风险和复发率等。在治疗泌乳素腺瘤方面,放射外科能有效地控制肿瘤生长[1]。Pouratian 等[2] 观察了 28 例泌乳素腺瘤伽玛刀治疗后体积变化情况,平均随访期 52 个月,发现肿瘤生长控制率达 89%;Pan 等[3] 报道,伽玛刀治疗 164 例泌乳素腺瘤,边缘剂量 6～72 Gy,中位随访期 33.2(6～72)个月,结果 162 例(99%)肿瘤生长得到控制;Jezkova 等[4] 报道伽玛刀治疗 35 例 PRL 腺瘤,平均随访期 75.5 个月,肿瘤控制生长 97.1%;马志明等[5] 报道伽玛刀治疗 51 例 PRL 腺瘤,肿瘤边缘平均剂量 26.1 Gy,平均随访 37 个月,肿瘤控制率 100%。对于内分泌功能紊乱,文献报道治愈率在 0%～84%,更多的是在 30% 左右。在 Pouratian 等[2] 的报道中,对内分泌功能紊乱治愈的标准进行严格定义,即在未使用多巴胺激动剂的情况下血清泌乳素水平 <20 ng/ml,并以此评估了 23 例患者的伽玛刀治疗后内分泌变化情况,结果发现仅 26% 在治疗后平均 24.5 个月的时间里达到了内分泌功能紊乱的治愈[2]。由此,就改善内分泌功能而言,放射外科并非十分理想的治疗方法。这也是目前对放射外科在泌乳素腺瘤治疗中的地位存有争议的主要原因之一。

不过,目前的文献报道大多着眼于中、长期结果,缺乏详尽的近期观察资料,故对泌乳素腺瘤伽玛刀治疗后内分泌功能变化全貌及相关的意义的认识仍有不足。为此,本组对 27 例患者伽玛刀治疗后 6 个月内分泌功能的动态变化进行了调查,结果发现:治疗后前 2 个月临床症状好转率及 PRL 水平的降低明显较高,3 个月时显著下降,以后再缓慢回升,接近大多数已报道的中、长期结果,但仍不及治疗后前 2 个月。导致这一现象的机制并不清楚,可能的原因是:由于放射剂量的差异性,电离辐射除直接或通过血管因素间接致肿瘤细胞坏死外,对部分肿瘤的内分泌功能亢进仅起到了短时抑制作用。这一结果虽实际意义有限,但对育龄女性而言仍值得重视,即放射外科治疗后前 2 个月内应是着孕或避孕的重点时期之一。本组 3 例患者受孕均发生于这一时期。

参考文献:

[1] Mayberg M, Vermeulen S. Advances in stereotactic radiosurgery in the treatment of pituitary adenomas[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2007,14(4): 296－300.

[2] Pouratian N, Sheehan J, Jagannathan J, *et al*. Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas[J]. Neurosurgery, 2006, 59(2): 255－266.

[3] Pan L, Zhang N, Wang E M, *et al*. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas[J]. J Neurosurg, 2000, 93(Suppl 3): 10－13.

[4] Jezkova J, Hana V, Krsek M, *et al*. Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 70(5): 732－741.

[5] 马志明,仇　斌,侯永宏, 等. 垂体泌乳素腺瘤的伽玛刀治疗[J]. 中南大学学报:医学版,2006, 31(5): 714－716.

(编辑　龙　亮)