

促甲状腺激素腺瘤的生长抑素受体表达与肿瘤侵袭性及相关性分析:系列报道

沈如飞¹, 彭桂亮², 唐雪峰³, 张磊¹, 李松¹, 杨辉¹, 郑宏庭¹, 隆敏²

(1. 陆军军医大学第二附属医院内分泌科, 重庆 400037; 2. 陆军军医大学第一附属医院内分泌科, 重庆 400038;
3. 重庆市人民医院病理科, 重庆 401121)

【摘要】目的:垂体促甲状腺激素腺瘤(thyroid stimulating hormone adenoma, TSHoma)的术后缓解率在不同研究间存在较大差异,本研究拟初步探究生长抑素受体(SSTRs)表达与TSH瘤形态特点、肿瘤侵袭性、术后缓解率间的相关性。**方法:**本研究回顾性分析了2015年10月至2019年4月于陆军军医大学第二附属医院诊断为10例TSH瘤患者的临床资料,9例患者接受了经鼻蝶或经颅垂体瘤切除术的。通过调阅磁共振成像图像详细评估肿瘤体积、侵袭性和T2加权信号强度重点区域(region of interests, ROI)信号强度。针对海绵窦侵袭性(cavernous sinus invasion score, CSIS)、蝶窦侵犯(sphenoid sinus invasion score, SSIS)、鞍上扩展(suprasellar extension score, SSES)进行评分,并计算累积评分(cumulative score, CS)。另外,对患者的垂体组织切片进行生长抑素受体(subtype-specific somatostatin receptors, SSTR)免疫组织化学染色,并用半定量免疫评分法进行评分。根据评分中位数,将患者分为高分组(\geq 中位数)、低分组($<$ 中位数),比较临床资料间的差异。**结果:**10例TSH瘤患者年龄中位数为32.5岁,男女比为3:2,均为大腺瘤,多向鞍上、鞍旁、海绵窦侵袭性生长,体积差异大(0.50~93.20 mL)。TSH瘤SSTRs染色评分呈现出如下趋势:SSTR2>SSTR5=SSTR3>SSTR1。进一步分析,高SSTR2评分组的TSH水平、肿瘤体积、knosp分级和侵袭性评分高于低评分组,而缓解率低于低评分组;与之相反的是,高SSTR5/SSTR2比值组的甲状腺激素水平、促甲状腺激素水平、肿瘤体积、knosp分级和海绵窦侵袭性评分低于低SSTR5/SSTR2组,而缓解率更高。遗憾的是,本研究中TSH瘤的侵袭性程度与肿瘤体积、甲状腺激素水平、TSH水平、ROI信号强度之间没有相关性。**结论:**SSTR2的表达量、SSTR5/SSTR2比值与侵袭性、生化水平有相关性,可能影响手术预后。

【关键词】垂体促甲状腺激素腺瘤;侵袭性;生长抑素受体

【中图分类号】R736.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-29

SSTRs expression and tumor invasiveness in TSH-secreting adenomas and correlation analysis: a series of reports

Shen Rufe¹, Peng Guiliang², Tang Xuefeng³, Zhang Lei¹, Li Song¹, Yang Hui¹, Zheng Hongting¹, Long Min²

(1. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital(Xinqiao Hospital) of Army Medical University;

2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital(Southwest Hospital) of Army Medical University;

3. Department of Pathology, Chongqing General Hospital)

【Abstract】Objective: The postoperative remission rate of thyroid-stimulating hormone (TSH)-secreting pituitary adenoma (TSHoma) varies greatly among different studies. This study was intended to preliminarily explore the correlation between the expression of somatostatin receptors (SSTRs) and the morphological characteristics, tumor invasiveness, and prognosis of TSHoma. **Methods:** This study retrospectively analyzed the clinical data of 10 patients who were diagnosed with TSHoma in the Second Affiliated Hospital of Army Medical University from October 2015 to April 2019, and nine of them underwent transsphenoidal or transcranial pituitary tumor resection. By reviewing magnetic resonance imaging images, a detailed assessment of tumor volume, invasiveness, and T2 weighted signal intensity in key regions of interest (ROIs) was conducted. Cavernous sinus invasiveness, sphenoid sinus invasion, suprasellar expansion were scored, and their cumulative score was calculated. In addition, the pituitary tissue slices of patients were immunohistochemically stained with SSTRs and scored using the semi-quantitative immune scoring method. According to the median score, patients were divided into high score group (HSG) (\geq median) and low score group

作者介绍: 沈如飞, Email: shenrufe@126.com,

研究方向: 垂体疾病的基础与临床研究、肾上腺与性腺疾病的遗传学和临床研究。

通信作者: 隆敏, Email: longmin_casper@163.com。

基金项目: 重庆市中青年医学高端人才项目。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231007.1608.011>
(2023-10-08)

(LSG)(<median), and the differences in clinical data between the two groups were evaluated. **Results:** The median age of 10 patients with TSHoma was 32.5 years, and the male-to-female ratio was 3:2. All of them had macroadenomas, with aggressive growth to the suprasellar, parasellar, and cavernous sinus and varied volumes (0.50–93.20 mL). The SSTRs staining score of TSHoma showed the following trend: SSTR2>SSTR5=SSTR3>SSTR1. The further analysis showed that the TSH level, tumor volume, Knosp grade, and invasion score in the HSG of SSTR2 were higher than those in the LSG, while the remission rate was lower than that in the LSG. On the contrary, the thyroid hormone level, TSH level, tumor volume, Knosp grade, and cavernous sinus invasion score in the HSG of SSTR5/SSTR2 ratio were lower than those in the LSG, and the remission rate was higher than that in the LSG. Unfortunately, the invasiveness degree of TSHoma was not correlated with tumor volume, thyroid hormone level, TSH level, and signal intensity in the ROI. **Conclusion:** The expression level of SSTR2, especially the SSTR5/SSTR2 ratio, is correlated with invasiveness and biochemical levels, which may affect the prognosis after surgery.

[Key words] thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenoma; invasiveness; somatostatin receptor

垂体促甲状腺激素腺瘤(thyroid stimulating hormone adenoma, TSHoma)是甲状腺功能亢进症的一种罕见病因,可导致促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)不适当分泌进而引起一系列临床症状^[1]。已有不同研究报道中,TSH瘤术后生化缓解率差异大(约为20%~100%),一篇荟萃分析结果显示微腺瘤和大腺瘤的经鼻蝶窦手术(transsphenoidal pituitary surgery, TSS)后生化缓解率分别为87%、49%^[2]。因此,寻找影响缓解率的可能因素显得尤为重要。研究表明,图像分析技术如磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是一种预测无功能垂体腺瘤(non-functioning pituitary adenomas, NFPAS)患者TSS术后复发或进展的客观工具^[3],也可用于评估经生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA)治疗的生长激素大腺瘤的生化缓解率^[4]。有研究认为,海绵窦侵袭、肿瘤均质性和生长激素共分泌被认为是TSH瘤能否全切的重要预测因素。由此可见,深入研究磁共振成像中肿瘤的特征如大小、体积和侵袭程度可以为判断预后提供线索。多部专家共识提出生长抑素类似物可用于TSH瘤术前准备、术后未愈,主要通过TSH瘤细胞表面的生长抑素受体(subtype-specific somatostatin receptors, SSTRs)控制甲功水平和缩小瘤体^[1,5]。因此,SSTRs表达量可影响SSA治疗效果,而详细地描述分析TSH瘤组织中不同类型SSTRs表达量和特点有利于后续药物治疗。目前,关于TSH瘤中SSTR的表达量的研究很少^[6-7],SSTRs表达量与侵袭性、术后生化缓解率、术前生化水平等的相关性尚不清楚。本项研究旨在描述TSH瘤患者的MRI特征,并寻找影响肿瘤侵袭性和治疗后生化缓解的可能因素。

1 资料与方法

1.1 病例收集

本研究收集了2015年10月至2019年4月在陆军军医大学第二附属医院诊断为TSH瘤患者的临床资料进行分析。诊断标准如下^[1]:①甲状腺功能亢进和/或颅内压迫的症状和体征(如头痛、垂体功能减退等)或异常体检结果;②甲功异常:游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平高而TSH水平正常或高于正常范围;③鞍区MRI提示垂体占位;④无家族史、父母甲状腺功能正常或基因测序(二代测序)排除垂体性甲状腺激素不敏感综合征(pituitary resistance to thyroid hormone, PRTH)。期间共有12例甲功异常患者,其中2例患者被排除(1例女性通过基因测序证实为PRTH,1例男性为异嗜性抗体干扰),最终10例患者纳入本研究(图1)。收集所有患者的临床数据,如性别、年龄、术前和术后3月测定的甲状腺激素水平(thyroid hormones, TH)和TSH水平、垂体前叶激素水平和病理特征。本经陆军军医大学附属第二医院伦理委员会批准(2021-研第035-02),并且获得了患者的知情同意。

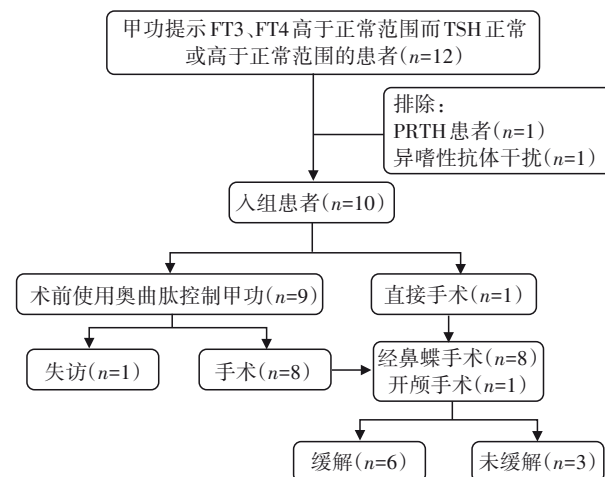


图1 本研究中患者入组及治疗流程

1.2 初诊时鞍区 MRI 特征

所有患者均完善鞍区 MRI 平扫加增强,采用 3.0T MRI 扫描(Sigma HDxt, USA)并由专业放射科医生测量评估,包括垂体瘤的前后径(anteroposterior diameter, AD)、上下径(vertical diameter, VD)和左右径(transverse diameter, TD)、Knosp 和 Hardy 分级、对周围结构(包括海绵窦、蝶窦和鞍上间隙)的侵袭评分。根据最大径,将肿瘤分类为大腺瘤(≥ 10 mm)或微腺瘤(< 10 mm),并使用如下公式计算肿瘤体积: $\pi/6 \times AD \times VD \times TD^{[8]}$ 。此外,在 T2 加权图像上比较瘤体实性部分与相邻颞叶脑灰质信号强度,将其分为低强度或等强度^[8]。计算侵袭性累积评分(cumulative score, CS)=海绵窦评分(cavernous sinus invasion score, CSIS)+蝶窦评分(sphenoid sinus invasion score, SSIS)+鞍上评分(suprasellar extension score, SSES)。

1.3 免疫组化染色(immunohistochemistry, IHC)与分析

如前所述^[6]进行 SSTRs 和垂体特异转录因子(pituitary transcription factor-1, PIT-1)的 IHC 染色,抗 SSTR1、抗 SSTR3 和抗 SSTR5 抗体的稀释度为 1:100,抗 SSTR2 抗体的稀释率为 1:50。抗 SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5 和 pit-1 的兔单克隆抗体分别为 ab140945、ab9550、ab28680 和 ab28618(Abcam, 英国剑桥)、ZM-0208(ZSGB-BIO, 中国北京)。所有切片均由两例经验丰富的病理学家独立分析,并通过半定量免疫反应评分法进行评分^[7,9],该方法的总分为染色强度(0, 阴性;1, 弱;2, 中等;3, 强)乘以阳性染色细胞百分比(1, 1%~9%;2, 10%~50%;3, 51%~80%;4, 80%~100%)。

1.4 定义

侵袭性:CS ≤ 3 时为轻度侵袭性,CS ≥ 3 时为强侵袭性。缓解标准:①手术时和术后 3 月复查 MRI 图像中无肿瘤残余;②缺乏临床症状;③在最后一次随访中 FT3、FT4 和 TSH 正常化或低于正常水平^[2,10,11]。

1.5 统计学处理

用 IBM SPSS Statistics 21.0 版本进行分析,非正态分布的连续变量以中位数和四分位间距(interquartile range, IQR)表示,并使用 Mann-Whitney U 型检验对其中位数进行比较。

检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肿瘤体积和 MRI 特征

10 例 TSH 瘤患者均为大腺瘤,体积差异较大,中位体积为 4.09 mL,据 Knosp 和 Hardy 分级,9 例患者的垂体肿瘤具有侵袭性特征,根据 CS 评分,9 例均具有高度侵袭性。部分患者腺瘤伴有囊性变(2 例)或出血信号(1 例),且不同程度地侵袭至海绵窦、蝶窦,或鞍上(见表 1)。进一步分析显示,CS 与 Knosp 分级、CSIS 和 SSIS 有相同趋势。另外,在 T2 加权图像上,3 例患者为等信号,4 例患者为高信号;3 例表现为腺瘤液化,肿瘤体积、侵袭程度与 T2 加权 MRI 信号之间没有关系。

2.2 TSH 瘤的生化水平及其与 MRI 特征间关系

本研究中,FT3、总三碘甲状腺素(total triiodothyronine, TT3)、FT4、总甲状腺素(total thyroxine, TT4)和 TSH 的中位数和 IQR 分别为 10.78(9.29, 11.56) pmol/L、3.94(3.1, 4.19) nmol/L、32.46(29.6, 42.62) pmol/L、165.5(160.7, 212.38) nmol/L 和 6.31(3.17, 9) mIU/L。3 例(30%)、3 例(30%)和 5 例(50%)患者的 TSH、TT3 和 TT4 水平在正常范围(见表 2)。根据 TSH 水平中位数分为高 TSH 水平组(TSH ≥ 6.97 mIU/L)和低 TSH 水平组(TSH < 6.97 mIU/L),高 TSH 水平组均为男性患者且中位肿瘤体积更大,侵袭特征间无差异(见表 3)。

2.3 SSTRs 表达量与肿瘤侵袭性的关系

所有肿瘤组织均显示 Pit-1 阳性,SSTRs 表达量间存在差异(见图 2,表 4),IHC 染色强度顺序为 SSTR2>SSTR5=SSTR3>SSTR1。进一步分析显示,高 SSTR2 评分组的 TSH 水平、肿瘤体积、knosp 分级和侵袭性评分高于低评分组,而缓解率低于低评分组;与之相反的是,高 SSTR5/SSTR2 比值组的甲状腺激素水平、TSH 水平、肿瘤体积、knosp 分级和侵袭性评分低于低 SSTR5/SSTR2 组,而缓解率更高(见表 5)。

表 1 本研究中 TSH 瘤患者的磁共振图像特征

病例	AD/mm	TD/mm	VD/mm	肿瘤体积/mL	增强模式	Knosp 分级	Hardy 分级	CSIS	SSIS	SSES	CS	T2W-AS	缓解
1	15.65	19.95	13.01	2.13	低强化	2	Ⅲ/A	2	2	0	4	高信号	是
2	9.68	10.38	9.44	0.50	同等强化	0	I/A	0	0	0	0	N.A.	是
3	14.78	18.52	19.12	2.74	低强化	1	Ⅱ/B	1	0	3	4	等信号	是
4	11.76	13.01	13.67	1.10	低强化	2	Ⅲ/B	1	0	2	3	N.A.	是
5	15.73	19.13	16.78	2.64	低强化	1	Ⅲ/B	1	2	2	5	N.A.	是
6	16.73	22.97	27.08	5.45	同等强化	4	Ⅳ/E	3	3	1	7	高信号	是
7	43.01	65.13	63.54	93.20	同等强化	3	Ⅳ/D	3	3	3	9	等信号	否
8	23.01	24.29	24.58	7.19	低强化	3	Ⅲ/D	2	0	3	5	等信号	否
9	26.67	30.38	33.44	14.19	低强化	4	Ⅳ/E	3	3	3	9	高信号	否
10	27.87	37.12	56.01	30.34	低强化	3	Ⅲ/D	3	3	3	9	高信号	失访

注:AD:前后径,TD:左右径,VD:上下径,CSIS:海绵窦侵犯评分,SSIS:蝶窦侵犯评分,SSES:鞍上延伸评分,CS:累积评分,T2W-AS:瘤体实性部信号 T2 加权图像上与相邻颞叶脑灰质比较

表 2 本研究中 TSH 瘤患者的临床特征

病例	性 别	年龄/ 岁	主诉	FT3/ (pmol·L ⁻¹)	TT3/ (nmol·L ⁻¹)	FT4/ (pmol·L ⁻¹)	TT4/ (nmol·L ⁻¹)	TSH/ (mIU·L ⁻¹)	TRAb/ (IU·L ⁻¹)	共分泌	缓解
1	女	28	孕前检查	8.80 [#]	3.56 [#]	42.62 [#]	243.76 [#]	2.82	0.30	-	是
2	男	32	乏力、低钾血症	9.75 [#]	3.94 [#]	28.38 [#]	181.00	7.63 [#]	1.32	-	是
3	男	17	头痛	10.81 [#]	3.10	32.46 [#]	130.40	14.27 [#]	0.42	-	是
4	女	62	术前检查	11.56 [#]	3.99 [#]	37.83 [#]	258.90 [#]	2.25	0.80	-	是
5	女	33	月经紊乱	10.78 [#]	4.19 [#]	29.60 [#]	156.00	3.17	未测	PRL-TSH	是
6	女	49	头痛、溢乳、性欲减退	8.78 [#]	2.89	30.98 [#]	165.40	6.31 [#]	1.16	PRL-TSH	是
7	男	29	多汗、头痛、体重下降、乏力	9.29 [#]	2.92	28.52 [#]	165.50	5.38 [#]	0.35	-	否
8	男	30	乏力	16.13 [#]	4.68 [#]	72.88 [#]	>320.00 [#]	9.00 [#]	0.53	-	否
9	男	47	体重下降、震颤、怕热	30.95 [#]	7.83 [#]	53.41 [#]	>308.8	24.41 [#]	0.30	-	否
10	男	33	肢端肥大、视力下降	14.88 [#]	4.88 [#]	43.20 [#]	261.30 [#]	11.65 [#]	未测	GH-TSH	不确定
I.N./%	/	/	/	0.00	30.00	0.00	50.00	30.00	/	/	/

注:FT3:游离三碘甲状腺素,FT4:游离甲状腺素,TT3:总三碘甲状腺素,TT4:总甲状腺素,TSH:促甲状腺激素,TRAb:促甲状腺激素受体抗体,PRL:泌乳素,I.N.:不适当正常范围比例,[#]:异常值。参考范围:FT3:3.10~6.89 pmol/L,TT3:1.3~3.1 nmol/L,FT4:11~22 pmol/L,TT4:66~181 nmol/L,TSH:0.27~4.20 mIU/L,TRAb:0~1.75 IU/L,SHBG:17.1~77.6 nmol/L(男)、34.3~147.7 nmol/L(绝经前女性)、26.4~118 nmol/L(绝经后女性)

表 3 不同 TSH 水平组间的肿瘤体积与侵袭性比较

组别	病例	性别	年龄/ 岁	FT3/ (pmol·L ⁻¹)	FT4/ (pmol·L ⁻¹)	TSH/ (mIU·L ⁻¹)	肿瘤体积/ mL	Knosp 分级	CSIS	SSIS	SSES	CS
低 TSH 水平组	1	女	28	8.80	42.62	2.82	2.13	2	2	2	0	4
	4	女	62	11.56	37.83	2.25	1.10	2	1	0	2	3
	5	女	33	10.78	29.60	3.17	2.64	1	1	2	2	5
	6	女	49	8.78	30.98	6.31	5.45	4	3	3	1	7
	7	男	29	9.29	28.52	5.38	93.20	3	3	3	3	9
	中位数	/	33	9.29	30.98	3.17	2.64	2	2	2	2	5
高 TSH 水平组	2	男	32	9.75	28.38	7.63	0.50	0	0	0	0	0
	3	男	17	10.81	32.46	14.27	2.74	1	1	0	3	4
	8	男	30	16.13	72.88	9.00	7.19	3	2	0	3	5
	9	男	47	30.95	53.41	24.41	14.19	4	3	3	3	9
	10	男	33	14.88	43.20	11.65	30.34	3	3	3	3	9
	中位数	/	32	14.88	43.20	11.65	7.19	3	2	0	3	5

注:CSIS:海绵窦侵犯评分,SSIS:蝶窦侵犯评分,SSES:鞍上延伸评分,CS:累积评分。参考范围:FT3:3.10~6.89 pmol/L,FT4:11~22 pmol/L,TSH:0.27~4.20 mIU/L

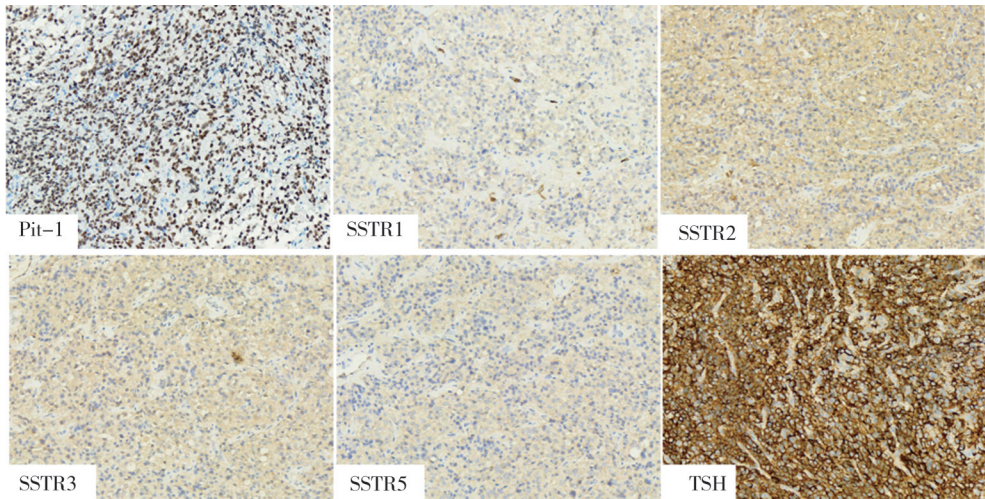


图 2 典型病理形态学图片(免疫组化染色,200×)

表 4 9 例 TSH 瘤患者瘤体组织切片的 SSTRs 免疫组化染色评分

病例	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR5	SSTR5/SSTR2	缓解
1	2	4	3	3	0.75	是
2	6	4	4	12	3.00	是
3	2	6	12	12	2.00	是
4	1	2	1	3	1.50	是
5	4	6	12	6	1.00	是
6	1	4	2	2	0.50	是
7	2	6	4	4	0.67	否
8	3	6	1	2	0.33	否
9	6	9	4	4	0.44	否

注:SSTR 为生长抑素受体

表 5 不同 SSTR2、SSTR5/SSTR2 分组间肿瘤体积、侵袭性、生化水平和缓解率间的比较

项目	病例	肿瘤体 积/mL	Knosp 分级	CSIS	SSIS	SSES	CS	SSTR1 评分	SSTR2 评分	SSTR3 评分	SSTR5 评分	SSTR5/ SSTR2	FT3/ (pmol·L ⁻¹)	FT4/ (pmol·L ⁻¹)	TSH/ (mIU·L ⁻¹)	缓 解	
SSTR2	低评 分组	1	2.13	2	2	2	0	4	2	4	3	3	0.75	8.80	42.62	2.82	是
		2	0.50	0	0	0	0	0	6	4	4	12	3	9.75	28.38	7.63	是
		4	1.10	2	1	0	2	3	1	2	1	3	1.50	11.56	37.83	2.25	是
		6	5.45	4	3	3	1	7	1	4	2	2	0.50	8.78	30.98	6.31	是
	中位数	1.62	2.00	1.50	1.00	0.50	3.50	1.50	4.00	2.50	3.00	1.13	9.28	34.41	4.57		
	高评 分组	3	2.74	1	1	0	3	4	2	6	12	12	2	10.81	32.46	14.27	是
		5	2.64	1	1	2	2	5	4	6	12	6	1	10.78	29.60	3.17	是
		7	93.20	3	3	3	3	9	2	6	4	4	0.67	9.29	28.52	5.38	否
		8	7.19	3	2	0	3	5	3	6	1	2	0.33	16.13	72.88	9.00	否
		9	14.19	4	3	3	3	9	6	9	4	4	0.44	30.95	53.41	24.41	否
	中位数	7.19	3.00	2.00	2.00	3.00	5.00	3.00	6.00	4.00	4.00	0.67	10.81	32.46	9.00		
SSTR5/ SSTR2	低评 分组	6	5.45	4	3	3	1	7	1	4	2	2	0.50	8.78	30.98	6.31	是
		7	93.20	3	3	3	3	9	2	6	4	4	0.67	9.29	28.52	5.38	否
		8	7.19	3	2	0	3	5	3	6	1	2	0.33	16.13	72.88	9.00	否
		9	14.19	4	3	3	3	9	6	9	4	4	0.44	30.95	53.41	24.41	否
	中位数	10.69	3.50	3.00	3.00	3.00	8.00	2.50	6.00	3.00	3.00	0.47	12.71	42.20	7.66		
	高评 分组	1	2.13	2	2	2	0	4	2	4	3	3	0.75	8.80	42.62	2.82	是
		2	0.50	0	0	0	0	0	6	4	4	12	3	9.75	28.38	7.63	是
		3	2.74	1	1	0	3	4	2	6	12	12	2	10.81	32.46	14.27	是
		4	1.10	2	1	0	2	3	1	2	1	3	1.50	11.56	37.83	2.25	是
		5	2.64	1	1	2	2	5	4	6	12	6	1	10.78	29.60	3.17	是
		中位数	2.13	1.00	1.00	0.00	2.00	4.00	2.00	4.00	4.00	6.00	1.50	10.78	32.46	3.17	

注:CSIS:海绵窦侵犯评分,SSIS:蝶窦侵犯评分,SSES:鞍上延伸评分,CS:累积评分,SSTR:生长抑素受体,FT3:游离三碘甲状腺素,FT4:游离甲状腺素,TSH:促甲状腺激素。参考范围:FT3:3.10~6.89 pmol/L,FT4:11~22 pmol/L,TSH:0.27~4.20 mIU/L。

2.4 缓解率及影响因素

10 例患者中,9 例接受了经鼻蝶及开颅垂体瘤切除术,6 例患者达到了缓解标准(缓解组)。此外,其余 3 例患者中有 1 例(患者 8)在术后第 1 周获得短暂的生化缓解,术后第 4 周

再次出现甲功异常,MRI 显示垂体柄附近有残留垂体瘤。尽管患者数量较少,但进一步比较缓解组和非缓解组的 MRI 特征,缓解组的 SSES 和 CS 低于非缓解组,而 SSTR5/SSTR2 比值更高(见表 6)。

表6 缓解组与非缓解组的甲功水平、侵袭性、SSTs表达的差异性分析

	缓解组(n=6)	未缓解组(n=3)	Z 值	P 值
FT3/(pmol·L ⁻¹)	10.27(8.80, 11.00)	16.13(9.29, 30.95)	-1.291	0.262
TT3/(nmol·L ⁻¹)	3.75(3.05, 4.04)	4.68(2.92, 7.83)	-1.033	0.381
FT4/(pmol·L ⁻¹)	31.72(29.30, 39.03)	53.41(28.52, 72.88)	-1.033	0.381
TT4/(nmol·L ⁻¹)	173.20(149.60, 247.55)	165.50(165.50, 165.50)	0	1
TSH/(mIU·L ⁻¹)	4.74(2.68, 9.29)	9.00(5.38, 24.41)	-1.291	0.262
CSIS	1.00(0.75, 2.25)	3.00(2.00, 3.00)	-1.745	0.095
SSIS	1.00(0, 2.25)	3.00(0, 3.00)	-0.966	0.381
SSES	1.50(0, 2.25)	3.00(3.00, 3.00)	-2.041	0.048
CS	4.00(2.25, 5.50)	9.00(5.00, 9.00)	-1.961	0.048
SSTR1	2.00(1.00, 4.50)	3.00(2.00, 6.00)	-0.927	0.381
SSTR2	4.00(3.50, 6.00)	6.00(6.00, 9.00)	-1.923	0.095
SSTR3	3.50(1.75, 12.00)	4.00(1.00, 4.00)	-0.397	0.714
SSTR5	4.50(2.75, 12.00)	4.00(2.00, 4.00)	-0.657	0.548
SSTR5/SSTR2	1.25(0.69, 2.25)	0.44(0.33, 0.67)	-2.066	0.048

注:参考范围:FT3:3.10~6.89 pmol/L, TT3:1.3~3.1 nmol/L, FT4:11~22 pmol/L, TT4:66~181 nmol/L, TSH:0.27~4.20 mIU/L

3 讨论

TSH瘤是一种罕见的神经内分泌肿瘤,首次系列报道发表于1988年且仅有9例^[12]。由于定位诊断依赖于MRI且肿瘤侵袭特征可能影响手术结局^[1],因此,TSH瘤的图像分析对于正确诊断及评估TSS缓解率显得至关重要。本研究报道了10例患者的MRI图像特点及病理组化染色特征并发现TSH瘤组织切片的SSTRs评分谱大致为:SSTR2>SSTR5=SSTR3>SSTR1。进一步发现高TSH水平组患者均为男性且中位肿瘤体积更大,高SSTR2、低SSTR5/SSTR2患者的侵袭性更强、缓解率更低,可能是不良预后的指标。

本研究详细地报道了TSH瘤的MRI影像学特征为具有侵袭特征的大腺瘤与既往研究相似^[13-14]。与其他类型的垂体腺瘤相比,TSH瘤的侵袭性特征导致手术治愈难度更大。本中心病例初诊时均为大腺瘤,且增强扫描示弱强化,这也证实了既往文献结果^[10],但本研究患者的诊断年龄更小。鞍外延伸侵袭可能影响TSH瘤治疗疗效^[14-15],本研究90%的腺瘤均有不同程度的鞍外延伸,但侵袭性评分与肿瘤体积、甲状腺激素(FT3、FT4和TSH水平)等不相关。此外,本研究结果提示CS可作为最佳指标以便全面评估TSH瘤侵袭特征。此外,鉴于既往研究结果提示肿瘤大小、鞍旁扩张和海绵窦侵犯可预测

垂体腺瘤的GTR或治愈率^[16-18],本研究意图寻找影响预后的因素。本系列结果提示SSES和CS可能影响手术结果而非CSIS,后者在既往研究中与大腺瘤预后差有关^[19]。

虽然已有研究报道了不同垂体腺瘤中各种SSTR亚型的表达谱,但涉及TSH瘤的样本量极少。例如,Horiguchi K等^[20]和Chinez L等^[7]研究中仅包括3例TSH瘤患者。本研究利用免疫组化染色和评分系统直观地观察到SSTR亚型的表达谱:SSTR2>SSTR5=SSTR3>SSTR1。虽然我们试图寻找SSTRs表达量与甲状腺功能或MRI特征之间的关系,仅发现SSTR2和SSTR5的表达与基线TSH水平相关趋势,以及SSTR5和SSTR5/SSTR2与Knosp分类和CSIS相关。此外,本研究结果提示低SSES、CS以及高SSTR5/SSTR2比值可能预示着良好的手术结局,可能与低侵袭程度有关。结合已有研究结果揭示SSTR5/SSTR2比值是SRL治疗结果的预测因素^[21],因此,SSTR5/SSTR2比值可能作为临床治疗的预后标志物。

最后,本研究的病例数量相对较少可能影响结果的可靠性,需要在更大规模研究中验证。例如,我们未能发现SSTR2表达与T2加权MRI信号之间的相关性,以及基线TSH、TH和肿瘤大小与SSTRR表达之间的关系。

综上所述,我们建议在Knosp或Hardy分级系统基础上,可同时采用CS和CSIS用于评估肿瘤对

周围结构的扩展或侵袭。SSTR5/SSTR2在缓解病例中更高,与侵袭程度负有关,这可能是评估肿瘤侵袭性和良性生化缓解的指标之一。MRI的侵袭特征与肿瘤体积或生化水平之间没有关系。手术治疗仍然作为最大限度切除手段,即使存在残留肿瘤也可以实现短期生化缓解,但密切随访TH、TSH对于评估缓解与早期复发恢复至关重要。因TSH瘤系罕见病,我们目前积累的病例数量有限,需要更多的临床病例来验证我们的结果。

参 考 文 献

- [1] Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas[J]. Journal of endocrinological investigation, 2019, 42(12): 1401-1406.
- [2] Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management[J]. Pituitary, 2019, 22(1): 79-88.
- [3] Galm B P, Martinez-Salazar E L, Swearingen B, et al. MRI texture analysis as a predictor of tumor recurrence or progression in patients with clinically non-functioning pituitary adenomas[J]. European journal of endocrinology, 2018, 179(3): 191-198.
- [4] Galm B P, Buckless C, Swearingen B, et al. MRI texture analysis in acromegaly and its role in predicting response to somatostatin receptor ligands[J]. Pituitary, 2020, 23(3): 212-222.
- [5] Luo P, Zhang L, Yang L, et al. Progress in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of TSH-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumor [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 580264.
- [6] Gatto F, Barbieri F, Castelletti L, et al. In vivo and in vitro response to octreotide LAR in a TSH-secreting adenoma: characterization of somatostatin receptor expression and role of subtype 5[J]. Pituitary, 2011, 14(2): 141-147.
- [7] Chinezu L, Vasiljevic A, Jouanneau E, et al. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies[J]. Human pathology, 2014, 45(1): 71-77.
- [8] Potorac I, Petrossians P, Daly A F, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly[J]. Endocrine-related cancer, 2016, 23(11): 871-881.
- [9] Abdulrahman A, Eckstein M, Jung R, et al. Expression of GP88 (Progranulin) Protein Is an Independent Prognostic Factor in Prostate Cancer Patients [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12): 2029.
- [10] Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases[J]. Journal of neurosurgery, 2014, 121(6): 1462-1473.
- [11] Herguido NG, Fuentes ED, Venegas-Moreno E, et al. Surgical Outcome and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors in a Tertiary Referral Center[J]. World neurosurgery, 2019, 130: e634-e639.
- [12] Trouillas J, Girod C, Loras B, et al. The TSH secretion in the human pituitary adenomas[J]. Pathology, research and practice, 1988, 183(5): 596-600.
- [13] Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, et al. Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? [J]. Pituitary, 2015, 18(5): 583-591.
- [14] Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz N R, et al. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas[J]. Clinical endocrinology, 2014, 80(3): 395-402.
- [15] Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma [J]. European journal of endocrinology, 2017, 177(4): R183-R197.
- [16] Ahmadi J, North CM, Segall HD, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenomas[J]. AJR American journal of roentgenology, 1986, 146(2): 257-262.
- [17] Fahlbusch R, Buchfelder M. Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas[J]. Acta Neurochir (Wien), 1988, 92(1-4): 93-99.
- [18] Micko AS, 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]. Journal of neurosurgery, 2015, 122(4): 803-811.
- [19] Yamada S, Takada K, Ozawa Y, et al. The results of transsphenoidal surgery for 44 consecutive acromegalic patients[J]. Endocrine journal, 1997, 44(3): 395-402.
- [20] Horiguchi K, Yamada M, Umezawa R, et al. Somatostatin receptor subtypes mRNA in TSH-secreting pituitary adenomas: a case showing a dramatic reduction in tumor size during short octreotide treatment[J]. Endocrine journal, 2007, 54(3): 371-378.
- [21] Gatto F, Barbieri F, Gatti M, et al. Balance between somatostatin and D2 receptor expression drives TSH-secreting adenoma response to somatostatin analogues and dopastatins[J]. Clinical endocrinology, 2012, 76(3): 407-414.

(责任编辑:唐秋姗)