



复发库欣病患者二次手术治疗后缓解影响因素分析

郑舒颖, 孙昱皓, 王宝锋, 孙青芳, 卞留贯

引用本文:

郑舒颖, 孙昱皓, 王宝锋, 等. 复发库欣病患者二次手术治疗后缓解影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 640-645.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210704>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

卵巢内膜样囊肿保守性手术后不同用药方案对短期复发率的影响

Comparison of short-term recurrence rate after different drug treatments for ovarian endometrioid cyst after conservative operation

中国临床医学. 2020, 27(5): 742-749 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201057>

藏区高原肺包虫病胸腔镜和开胸内囊穿刺摘除术疗效对比

Efficacy comparison of thoracoscopic and thoracotomy cystectomy with needle aspiration for pulmonary hydatid disease in the plateau area of Tibet

中国临床医学. 2020, 27(2): 289-292 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192219>

绝经状态对女性冠心病患者植入药物支架后长期结局的影响

Effect of menopausal status on long-term outcome of women undergoing drug-eluting stent implantation

中国临床医学. 2021, 28(2): 258-261 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201815>

肝脏未分化胚胎性肉瘤的临床诊治

Clinical diagnosis and treatment of undifferentiated embryonal sarcoma of liver

中国临床医学. 2019, 26(3): 360-363 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190044>

HBV相关肝细胞肝癌微血管癌栓局部免疫微环境对患者术后预后的影响

Effect of immune microenvironment of microvascular invasion on prognosis of patients with HBV-related hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2021, 28(2): 198-203 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202722>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210704

复发库欣病患者二次手术治疗后缓解影响因素分析

郑舒颖, 孙昱皓, 王宝锋, 孙青芳, 卞留贯*

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科, 上海 200025

引用本文 郑舒颖, 孙昱皓, 王宝锋, 等. 复发库欣病患者二次手术治疗后缓解影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 640-645. ZHENG S Y, SUN Y H, WANG B F, et al. Analysis of influencing factors of remission in patients with recurrent Cushing's disease after reoperation[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(4): 640-645.

[摘要] **目的:** 分析接受再次手术的复发性库欣病患者的缓解率及其影响因素。**方法:** 回顾性分析 2003 年 1 月至 2018 年 12 月行第 2 次经蝶手术的 22 例复发性库欣病患者(随访超过 6 个月)的临床资料。分析患者第 2 次术前生化指标、双侧岩下窦静脉采血结果、MRI 结果。同时评估术后血清皮质醇、24 h 尿游离皮质醇(urinary free cortisol, UFC)和病理结果。术后缓解定义为术后血清皮质醇小于 50 $\mu\text{g/L}$ 或者 24 h UFC 值处于正常范围。分析两次术前 MRI 结果、促肾上腺皮质激素(ACTH)水平、24 h UFC、肿瘤大小等因素与第 2 次术后缓解的相关性。**结果:** 16 例(72.7%)患者在第 2 次术后获得缓解, 平均随访时间为 64.5 个月。22 例患者初次术前均有明显库欣病影像学证据, 其中有 8 例(36.4%)再次手术前无复发的明显影像学证据。MRI 显示存在垂体占位的 14 例患者中 10 例(71.4%)再手术后缓解; 8 例 MRI 未显示明显肿瘤的患者中 6 例于再次手术后缓解。微腺瘤患者(75.0%, 15/20)的再手术后缓解率略优于大腺瘤患者(50.0%, 1/2), 但差异无统计学意义。缓解患者二次术前 ACTH 和 UFC 水平均低于术后未缓解组, 但差异无统计学意义。二次术后, 病理结果显示有 ACTH 阳性腺瘤证据的患者有更高的缓解率(86.7% vs 42.9%, $P < 0.05$), 而复发时的年龄较大非手术结果的不利因素。**结论:** 二次手术对于初次手术后复发的库欣病患者是一个较好的选择, 而其远期效果须延长随访时间进一步验证, 缓解相关因素须增加病例进一步筛选。

[关键词] 库欣病; 复发; 垂体腺瘤; 再手术

[中图分类号] R 736.4 **[文献标志码]** A

Analysis of influencing factors of remission in patients with recurrent Cushing's disease after reoperation

ZHENG Shu-ying, SUN Yü-hao, WANG Bao-feng, SUN Qing-fang, BIAN Liu-guan*

Department of Neurosurgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the remission rate of patients with recurrent Cushing's disease (CD) and its related factors. **Methods:** Clinical data of 22 patients with recurrent CD who underwent a second transsphenoidal surgery from Jan. 2003 to Dec. 2018 were retrospectively analyzed. Patients were followed up for over 6 months. Biochemical indexes, bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) results, and MRI results before the second surgery were analyzed. Postoperative serum cortisol, 24-hour urinary free cortisol (UFC) levels, and postoperative pathology were evaluated. Postoperative remission was defined as postoperative serum cortisol less than 5 $\mu\text{g/L}$ or UFC within the normal range. The correlations between preoperative MRI results, adreno-cortico-tropic-hormone (ACTH) level, UFC level, tumor size, and other factors and remission after the second operation were statistically analyzed. **Results:** Totally, 16(72.7%) patients achieved remission after the second surgery, with a mean follow-up of 64.5 months. All the 22 patients had obvious imaging evidence before the first operation, among whom 8 cases (36.4%) had no obvious imaging evidence of recurrence before the second operation. Of the 14 patients with MRI showing pituitary adenomas, 10 (71.4%) were in remission after reoperation, and 6 of the 8 patients with negative MRI also benefited from reoperation. The disease control rate after reoperation in patients with microadenoma (75.0%, 15/20) was better than that in patients with macroadenoma (50.0%, 1/2), but there was no statistically significant difference. The levels of ACTH and UFC in the remission patients before the second operation were lower than those in the non-remission group, but the differences were not statistically significant. Patients with pathologic evidence of ACTH-positive adenoma after the second surgery had a higher remission rate (86.7% vs 42.9%, $P < 0.05$). And older age at the time of

[收稿日期] 2021-03-31 **[接受日期]** 2021-05-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81770779). Supported by National Natural Science Foundation of China (81770779).

[作者简介] 郑舒颖, 博士生. E-mail: susanmelty@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel:021-64370045, E-mail: blg11118@rjh.com.cn

recurrence was not an unfavorable factor for the outcome of the surgery. **Conclusions:** Reoperation is a considerable option for patients with recurrent CD after initial surgery. However, further studies with longer follow-up periods and more cases are needed to confirm the long-term effects of reoperation, and other related factors need to increase the number of cases for further screening.

[Key Words] Cushing's disease; recurrence; pituitary adenoma; reoperation

经蝶垂体手术是库欣病患者的一线治疗选择,术后缓解率高达94%^[1-3]。然而,在一部分接受手术的患者中,高皮质醇血症未得到缓解或缓解后复发,而复发甚至出现于手术后数10年。术后长期随访的患者中有7%~31%未获得缓解,3%~29%的患者高皮质醇血症缓解后复发^[1, 4-6]。

对于初次手术后复发的患者,可考虑再次垂体手术、药物治疗(酮康唑、帕瑞肽)、常规放射治疗、放射外科(伽玛刀)治疗及双侧肾上腺切除术^[2, 4-7]。再次手术的缓解率高达70%,可作为复发性库欣病的治疗策略之一^[2]。常规放射治疗的缓解率也较高,为56%~84%,但可能伴随多种并发症,包括垂体功能低下、放射性脑坏死、脑血管病、鞍区和(或)鞍旁结构损伤及肿瘤^[2]。作为辅助治疗而非初始治疗时,放射外科治疗的缓解率更高^[2, 8];而药物治疗和双侧肾上腺切除术不作为首选治疗,只有在经蝶手术失败且其他治疗方法无效或有禁忌的情况下,才以辅助治疗方法应用^[2]。

然而,针对不同临床症状、影像学及病理特征的患者,二次经蝶手术疗效的影响因素和远期疗效尚缺乏研究。本研究旨在通过回顾分析复发库欣病患者二次手术后缓解的相关因素,探讨复发库欣病患者再次手术的治疗策略和患者选择,以提高疾病的最终缓解率,同时避免不必要的再次手术。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共436例库欣病患者2003年1月至2018年12月在本中心接受经蝶垂体瘤手术,其中403例有完整的随访资料。403例患者中,女性326例、男性77例,平均年龄为(39±10)岁。48例患者(50例次手术)接受了再次经蝶手术,其中13例患者由于随访数据不完整或接受过3次经蝶手术被排除;余35例患者中有22例患者在初次经蝶术后获得缓解,但均在随访过程中经内分泌学检查明确垂体源性库欣综合征复发,并接受第2次手术,符合本研究纳入标准。本研究经伦理委员会批准(2020临伦审第64号),患者知情同意。

22例患者第1次术前临床表现包括向心性肥胖、满月脸、水牛背、紫纹、痤疮、多毛,女性患者月经紊乱等。合并高血压7例、糖尿病2例、低血钾2

例。22例患者第1次手术为经蝶手术,而非开颅手术,第1次术后均达到内分泌缓解,且症状明显改善,但在随访中出现临床症状加重或复发。22例患者中,女性19例、男性3例,第2次手术时的年龄为23~74岁,两次手术之间平均间隔(80.0±63.5)个月(7~216个月);第2次手术后平均随访(64.5±38.9)个月(13~145个月)。

1.2 术前诊断 复发诊断标准:有新出现的相关症状或症状复发、血清皮质醇升高、24 h尿游离皮质醇(urinary free cortisol, UFC)升高和地塞米松抑制试验[小剂量地塞米松实验(low-dose dexamethasone suppressing test, LDDST)和大剂量地塞米松抑制试验(high-dose dexamethasone suppressing test, HDDST)]阳性(用药后上述指标下降)。这些指标常用于评估库欣病缓解、复发或持续未缓解^[9]。所有患者再次手术前均行垂体MRI,以明确影像学诊断,便于术前规划手术方案。需要时行双侧岩下窦静脉采血(bilateral inferior petrosal sinus sampling, BIPSS),阳性为无促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)刺激时中枢与外周促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)比例≥2。

1.3 手术策略 对于术前MRI可见明确占位的患者,术中对影像学所提示的病变区域进行探查后,切除可疑肿瘤组织并通过快速冰冻切片进行病理检查。随后对瘤腔周围边缘1~2 mm垂体组织进行扩大切除。若术前MRI未发现明确占位,则广泛打开硬膜暴露整个腺垂体。若术前BIPSS结果显示对侧促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)水平升高,则术中进一步探查该侧。若在BIPSS显示ACTH水平较高的一侧发现肿瘤,可仅探查该侧,以减少术后垂体功能低下的发生;若在该侧未发现明显肿瘤,则行该侧的半垂体切除。

肿瘤冰冻病理检查明确切除标本中有肿瘤组织时,保留对侧正常垂体;若冰冻切片为阴性,则行腺垂体次全切除,保留垂体中间叶和神经垂体。若术中发现腺瘤具有侵袭性,则对受累的硬膜和海绵窦内侧壁进行切除或电凝,且条件允许时行术后病理检查。鞍底采用标准的多层重建,包括鞍内脂肪、肌肉填充和硬膜外阔筋膜覆盖。鼻中隔皮瓣修

复仅用于术中出现高流量脑脊液漏的病例。

1.4 效果评估与激素替代治疗 术后即刻血皮质醇 $<50\ \mu\text{g/L}$ 或24 h UFC下降至正常定义为立即缓解;术后血皮质醇水平仍升高提示未缓解的高皮质醇血症;术后血皮质醇下降至正常或低于正常值并持续一段时间后再次出现高皮质醇血症(UFC $>90\ \mu\text{g}/24\ \text{h}$)为复发^[10]。其中发生垂体功能低下的患者适当接受激素替代治疗。评估患者的手术结果和在各个随访时间点的缓解情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,采用独立样本 t 检验来分析各组间基线和其他连续性指标的差异,使用 Fisher 精确概率法检验 MRI 结果、术后病理、并发症等分类资料。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 病例总体情况 结果(表 1)显示:确诊库欣病复发的 22 例患者中,有 8 例患者再次手术前的 MRI 表现为阴性(2 名高年资神经放射专家阅片后未发现确凿的占位证据),其余 14 例患者术前 MRI 提示垂体占位。16 例(72.7%)在再次手术后获得缓解。

2.2 典型病例 患者女性,35 岁,2009 年 1 月因月经紊乱半年,因口渴、多饮、多尿、多食、易饥及体质量下降明显 5 个月就诊。空腹血糖为 $7.5\ \text{mmol/L}$,诊断为糖尿病,同时发现血压增高。2009 年 4 月发现脸变圆,上唇长须明显,伴低血钾,同时腹部有紫纹、满月脸、水牛背。2009 年 6 月门诊查肾上腺 CT,示双侧肾上腺增粗,考虑肾上腺皮质增生可能。入院后查血钾,示其明显降低,口服葡萄糖耐量试验提示糖尿病诊断明确。血尿皮质醇和 ACTH 水平升高,昼夜节律消失,LDDST 中两指标不被抑制,HDDST 能

抑制。BIPSS 结果提示垂体来源库欣综合征,左侧存在优势分泌;垂体 MRI 显示蝶鞍左侧微腺瘤(图 1A)。库欣病诊断明确,采用经蝶入路手术切除肿瘤,达到肉眼全切除。患者在术后 1 个月获得延迟缓解,症状明显减轻。然而,术后 4~5 年患者再次出现肥胖、紫纹,入院复查提示库欣病复发,MRI 显示肿瘤原位复发(图 1B)。二次经鼻内镜手术后,患者即刻缓解(图 1C),同时接受激素替代治疗。术后 3 个月随访时发现患者仍存在高皮质醇血症及甲状腺功能减退,停用可的松,继续左甲状腺素钠片替代治疗。术后 1 年随访检查提示患者为内分泌缓解状态(图 1D),甲状腺激素正常,后数年随访示疾病控制良好。

表 1 患者两次手术前后情况

指标	初次手术	再手术
平均年龄/岁	41.4 ± 12.9	48.0 ± 15.5
MRI		
可见肿瘤	22	14
阴性	0	8
LDDST		
阴性	10	22
NA	12	0
HDDST		
阳性	10	20
阴性	1	2
NA/NP	11	0
BIPSS		
阳性	5	10
NA/NP	15	12
术后病理		
阳性	13	15
阴性	5	6
NA	4	1

LDDST:小剂量地塞米松实验;HDDST:大剂量地塞米松实验;BIPSS:双侧岩下窦静脉采血。NA:数据不可用;NP:未执行

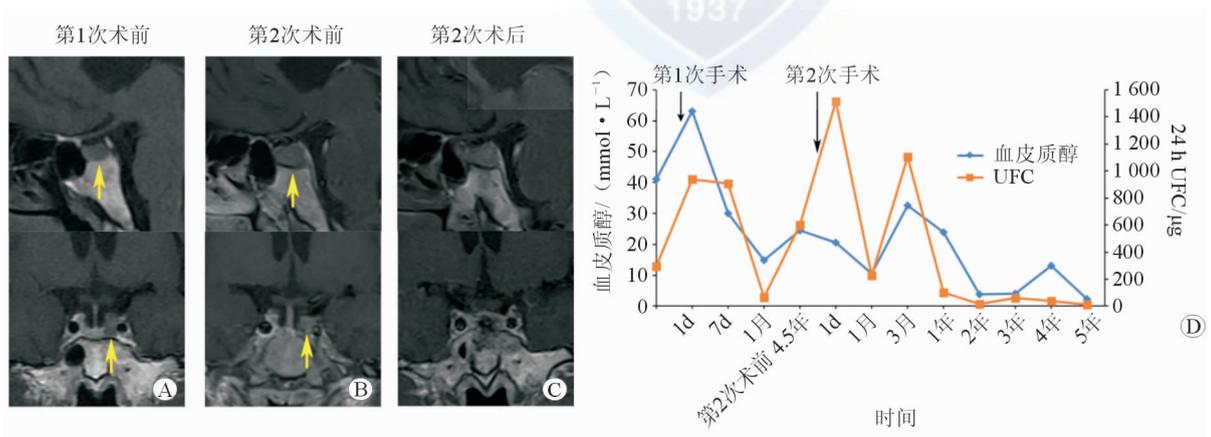


图 1 典型病例两次手术前后 MRI 及生化结果

A~C:2 次手术术前和第二次术后 MRI 显示原位复发鞍内病变(黄色箭头);D:术前及术后血、尿皮质醇变化

2.3 二次术后缓解的相关因素 14例MRI显示存在占位的患者中有10例(71.4%)经再次手术后达到缓解;8例MRI阴性患者中有6例(75.0%)经再次手术后获得缓解。再次手术前有和无MRI占位表现患者再次手术后缓解率差异无统计学意义。

将22例患者按二次手术后缓解情况分为缓解组($n=16$)和未缓解组($n=6$),结果(表2)显示:虽然微腺瘤患者的二次手术后缓解率(75.0%,15/20)优于大腺瘤患者缓解率(50.0%,1/2),但差异无统计学意义。

表2 二次术后缓解的相关因素单因素分析

指标	缓解组($n=16$)	未缓解组($n=6$)	P值	95%CI
初次手术				
术前ACTH/(pg·mL ⁻¹)	146.4±126.2	100.0±80.2	0.558	-119.4~212.2
微腺瘤n(%)	15(93.8)	5(83.3)	0.481	
大腺瘤n(%)	1(6.3)	1(16.7)		
二次手术				
平均年龄/岁	52.4±15.0	36.2±10.2	0.025	2.25~30.2
女性n(%)	14(87.5)	5(83.3)	1.000	
术前ACTH/(pg·mL ⁻¹)	76.8±17.2	138.4±53.9	0.346	-484.7~361.6
术前24hUFC/μg	438.2±216.3	515.7±135.9	0.660	-487.3~332.3
MRI阳性n(%)	10(62.5)	4(66.7)	1.000	
术后病理阳性n(%)	13(81.3)	2(33.3)	0.025	

2.4 二次手术后并发症 22例患者中,有7例(31.8%)在二次手术后出现非严重并发症,其中2例(9.1%)患者出现甲状腺功能减退,术后给予激素替代治疗;5例(22.7%)术后发生一过性尿崩,随访均恢复良好。无术后脑脊液鼻漏、颅内感染、颈动脉损伤或颅神经麻痹等严重并发症。

3 讨论

3.1 诊断及手术策略 库欣病首次经蝶术后复发率为10%~25%^[11-17]。3%~29%的患者在初次手术治疗成功后出现高皮质醇血症复发^[1,4,6]。再次手术后缓解率(70%)不低于其他二线治疗,如放射手术和药物治疗^[2,18]。与初次术前检查患者相比,术后复发患者中MRI明确显示占位者较少。对于那些MRI阴性的患者,进行BIPSS确认,对提高复发诊断率和缓解率至关重要^[19-20];尤其对于在第1次手术前未进行BIPSS的患者,复发后该项检查可提供更多的信息,有助于发现假阳性垂体来源库欣综合征,避免不必要的第2次手术。对于术中未发现明显肿瘤的患者,BIPSS结果也有指导探查或垂

体部分切除的价值。若BIPSS结果显示明显的单侧优势分泌,提示存在MRI未显示的海绵窦侵犯可能,需要广泛打开海绵窦侧壁进行探查。对于肉眼可见的肿瘤,选择性腺瘤切除是合理的选择。部分研究者^[21-22]采用扩大切除,切除包括肿瘤及边缘类正常组织2~3mm。半垂体切除较常见于在手术中未发现肿瘤而MRI或BIPSS提示肿瘤来源明显在该侧的情况^[23]。当BIPSS结果与MRI结果不一致时,应首先探查MRI提示存在肿瘤的一侧,并广泛探查对侧以发现微小肿瘤。有研究^[22,24]认为,对于该类患者可进行垂体次全切除甚至全切除,使缓解率提高为75.9%~81.8%。因全垂体切除易使患者生活质量降低,且对缓解率无明显提高作用,近年来已很少采用^[24-25]。另外,对于这些扩大切除的患者,尽管术后缓解率较高,但病理结果阳性率仍较低。

对于手术入路的选择,Burke等^[26]对接受显微镜和经鼻内镜手术的队列进行了比较,尽管术后缓解或复发无明显差异,但内镜术后能获得更好的预后。Lonser等^[27]研究表明,组织学证实20%以上

体部分切除的价值。若BIPSS结果显示明显的单侧优势分泌,提示存在MRI未显示的海绵窦侵犯可能,需要广泛打开海绵窦侧壁进行探查。对于肉眼可见的肿瘤,选择性腺瘤切除是合理的选择。部分研究者^[21-22]采用扩大切除,切除包括肿瘤及边缘类正常组织2~3mm。半垂体切除较常见于在手术中未发现肿瘤而MRI或BIPSS提示肿瘤来源明显在该侧的情况^[23]。当BIPSS结果与MRI结果不一致时,应首先探查MRI提示存在肿瘤的一侧,并广泛探查对侧以发现微小肿瘤。有研究^[22,24]认为,对于该类患者可进行垂体次全切除甚至全切除,使缓解率提高为75.9%~81.8%。因全垂体切除易使患者生活质量降低,且对缓解率无明显提高作用,近年来已很少采用^[24-25]。另外,对于这些扩大切除的患者,尽管术后缓解率较高,但病理结果阳性率仍较低。

对于手术入路的选择,Burke等^[26]对接受显微镜和经鼻内镜手术的队列进行了比较,尽管术后缓解或复发无明显差异,但内镜术后能获得更好的预后。Lonser等^[27]研究表明,组织学证实20%以上

的库欣病患者有海绵窦浸润。因此,建议经验丰富的外科医生对库欣病患者进行患侧鞍区硬脑膜和内侧海绵窦壁切除。与显微镜入路相比,内镜下蝶鞍(包括海绵窦)的扩大探查更安全、更可行。Micko等^[28]认为,内镜下可完整探查鞍区的整个内侧壁,扩大侧方可视角度,便于分辨肿瘤与其他正常组织。因此,内镜较显微镜下经蝶入路更能提高复发患者的术后缓解率,但仍需要更多的研究来加以验证。

3.2 术前影像检查 MRI阴性并不一定意味着垂体腺瘤不存在或病理结果阴性。Wagenmakers等^[29]的病例对照研究表明,虽然术前MRI阳性的再次手术缓解率高达72.7%,但第1次或第2次手术前MRI显示的阳性结果无法预测再次经蝶手术后缓解。术前MRI可为垂体腺瘤的诊断提供参考,但对患者的预后预测价值有限,特别是对于初次手术后原有解剖结构受到破坏的患者^[7]。本研究中,再次手术前MRI阳性患者有更高的缓解率,但差异无统计学意义。再次手术前MRI阴性复发患者的术后缓解率已达50%,因此对于MRI阳性及阳性患者,再次手术均可考虑。

但前次手术中正常结构的破坏、组织愈合、鞍区手术材料的填充等可导致解剖结构混乱,因此MRI对前次手术区域的显示有其局限性^[30-31]。Knappe^[7]等对MRI能否提示手术的意义提出了不同的看法,认为MRI对微腺瘤的检出率低(漏诊率为38%~70%),通常无助于确定治疗策略。而在MRI未提供肿瘤确切证据的病例中,BIPSS对于外科医生确定疾病是否来源于垂体至关重要^[19-20],但如果肿瘤位于海绵窦或其他鼻窦区域,BIPSS则可能对鉴别肿瘤没有帮助。

3.3 术后病理检查 本研究中,再次手术后缓解组病理结果为阳性的患者更多($P=0.025$)。但有研究认为病理结果不能预测术后缓解情况。Ram等^[10]研究中,17例患者中有11例术后病理检查未发现肿瘤,这11例中有6例获得缓解,缓解率不低于术后病理阳性患者。Locatelli等^[19]的研究中,12例患者中有8例无再次手术后阳性病理结果,其中5例手术后缓解;而术后缓解的患者中,病理结果阳性率不高;病理结果阳性患者与阴性患者缓解率差异无统计学意义,对手术结果也无预测作用。目前很少有证据支持2次病理结果中的任何一次对再手术结果有预测作用。

综上所述,库欣病经蝶手术后缓解的患者在随访过程中可能复发。本研究结果证实,再次手术对于该类患者是较为合理的选择,但仍需要更长随访时间的后续研究证实再次手术的远期效果;同时需要更多的病例用于筛选可能预测手术结果的相关因素,以帮助外科医生判断该类患者能否从二次手术中获益,从而作出手术决策。再次手术后病理结果阳性对术后缓解的预测意义仍未确定;而手术时年龄较大并非再次手术结果的不利因素。需要对每例复发的库欣病患者进行全面和个性化评估,并进行更长期的随访以评价再次手术的长期效果,以进一步确定再次手术指征。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] SUN Y, SUN Q, FAN C, et al. Diagnosis and therapy for Cushing's disease with negative dynamic MRI finding: a single-centre experience[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(6): 868-876.
- [2] BODAGHABADI M, RIAZI H, ARAN S, et al. Repeated transsphenoidal surgery or gamma knife radiosurgery in recurrent cushing disease after transsphenoidal surgery[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2014, 75(2): 91-97.
- [3] ARANDA G, ENSEÑAT J, MORA M, et al. Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term follow-up[J]. Pituitary, 2015, 18(1): 142-149.
- [4] SHEEHAN J M, VANCE M L, SHEEHAN J P, et al. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transsphenoidal surgery[J]. J Neurosurg, 2000, 93(5): 738-742.
- [5] DIMOPOULOU C, SCHOPOHL J, RACHINGER W, et al. Long-term remission and recurrence rates after first and second transsphenoidal surgery for Cushing's disease: care reality in the Munich Metropolitan Region [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(2): 283-292.
- [6] RUTKOWSKI M J, FLANIGAN P M, AGHI M K. Update on the management of recurrent Cushing's disease [J]. Neurosurg Focus, 2015, 38(2): E16.
- [7] KNAPPE U J, LÜDECKE D K. Persistent and recurrent hypercortisolism after transsphenoidal surgery for Cushing's disease[J]. Acta Neurochir Suppl, 1996, 65: 31-34.
- [8] LIU J K, FLESERIU M, DELASHAW J B JR, et al. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery[J]. Neurosurg Focus, 2007, 23(3): E8.
- [9] FLESERIU M, HAMRAHIAN A H, HOFFMAN A R, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical

- review; diagnosis of recurrence in cushing disease[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(12): 1436-1448.
- [10] RAM Z, NIEMAN L K, CUTLER G B JR, et al. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease [J]. *J Neurosurg*, 1994, 80(1): 37-45.
- [11] CICCARELLI E, GHIGO E, MIOLA C, et al. Long-term follow-up of 'cured' prolactinoma patients after successful adenectomy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1990, 32(5): 583-592.
- [12] BOCHICCHIO D, LOSA M, BUCHFELDER M. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(11): 3114-3120.
- [13] ABOSCH A, TYRRELL J B, LAMBORN K R, et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(10): 3411-3418.
- [14] SWEARINGEN B, BILLER B M, BARKER F G 2ND, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130(10): 821-824.
- [15] UTZ A L, SWEARINGEN B, BILLER B M. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, 34(2): 459-478.
- [16] ATKINSON A B, KENNEDY A, WIGGAM M I, et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(5): 549-559.
- [17] PATIL C G, PREVEDELLO D M, LAD S P, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 358-362.
- [18] RUDNIK A, ZAWADZKI T, GALUSZKA-IGNASIAK B, et al. Endoscopic transsphenoidal treatment in recurrent and residual pituitary adenomas—first experience [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2006, 49(1): 10-14.
- [19] LOCATELLI M, VANCE M L, LAWS E R. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9): 5478-5482.
- [20] ZAIDI H A, PENN D L, COTE D J, et al. Root cause analysis of diagnostic and surgical failures in the treatment of suspected Cushing's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 53: 153-159.
- [21] GUILHAUME B, BERTAGNA X, THOMSEN M, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 66(5): 1056-1064.
- [22] HAMMER G D, TYRRELL J B, LAMBORN K R, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12): 6348-6357.
- [23] BAKIRI F, TATAI S, AOUALI R, et al. Treatment of Cushing's disease by transsphenoidal, pituitary microsurgery: prognosis factors and long-term follow-up[J]. *J Endocrinol Invest*, 1996, 19(9): 572-580.
- [24] CARR S B, KLEINSCHMIDT-DEMASTERS B K, KERR J M, et al. Negative surgical exploration in patients with Cushing's disease: benefit of two-thirds gland resection on remission rate and a review of the literature[J]. *J Neurosurg*, 2018, 129(5): 1260-1267.
- [25] REES D A, HANNA F W, DAVIES J S, et al. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 56(4): 541-551.
- [26] BURKE W T, PENN D L, REPETTI C S, et al. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent cushing disease: updated [J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(6): E1030-E1036.
- [27] LONSEY R R, KSENDZOVSKY A, WIND J J, et al. Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease[J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(2): 272-279.
- [28] MICKO A S, WÖHRER 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.
- [29] WAGENMAKERS M A, NETEA-MAIER R T, VAN LINDERT E J, et al. Repeated transsphenoidal pituitary surgery (TS) *via* the endoscopic technique: a good therapeutic option for recurrent or persistent Cushing's disease (CD)[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(2): 274-280.
- [30] ABE T, TANIOKA D, SUGIYAMA K, et al. Electromagnetic field system for transsphenoidal surgery on recurrent pituitary lesions-technical note[J]. *Surg Neurol*, 2007, 67(1): 40-44; discussion 44-45.
- [31] WANG S, XIAO D, WANG R, et al. Repeated transsphenoidal surgery for resection of pituitary adenoma [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(2): 452-455.