

# 侵袭性垂体腺瘤的诊断和经蝶手术治疗进展

肖瑾 综述 程宏伟,王卫红 审校

安徽医科大学第一附属医院神经外科,安徽 合肥 230022

**摘要:**侵袭性垂体腺瘤的诊断主要依靠术前影像学检查、手术中发现以及术后病理诊断。手术治疗仍是绝大部分侵袭性垂体腺瘤的有效选择。手术方法的选择、手术切除技巧以及多种新技术的应用明显提高了侵袭性垂体腺瘤的手术治疗效果。本文就近年来侵袭性垂体瘤的诊断和手术治疗进展进行综述。

**关键词:**垂体腺瘤;侵袭性;诊断和治疗;神经外科手术

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.020

垂体腺瘤是起源于垂体细胞的单克隆性肿瘤,约占颅内肿瘤的 10% ~ 15%。尽管一直认为该类肿瘤是良性,但有多达 25% ~ 55% 的肿瘤呈侵袭性生长,表现恶性的生物学行为,以致手术难以切除,术后复发率高,甚至进一步发展为垂体瘤,出现脑脊液或者全身转移,被称为“侵袭性垂体腺瘤(invasive pituitary adenoma, IPA)”。经蝶手术切除肿瘤仍是治疗除泌乳素型 IPA 外 IPA 首选的、主要的治疗方式。本文就近年来 IPA 的诊断和经蝶手术治疗进展进行综述。

## 1 IPA 的诊断

IPA 的确切定义和诊断目前尚无统一标准。依靠肿瘤的术前影像学表现、术中探查所见、术后病理学诊断、分子生物学诊断对肿瘤生长方式、生物学行为的综合判断是当前诊断 IPA 的主要依据<sup>[1,2]</sup>。影像诊断中,以 Knosp 分类<sup>[3]</sup>较为常用,Knosp 分类中的Ⅲ级(肿瘤向侧方生长达海绵窦内上方颈内动脉的侧壁)和Ⅳ级(肿瘤完全包绕海绵窦内颈内动脉)被认为是 IPA。术中探查硬脑膜、蝶骨以及海绵窦的侵犯可进一步证实肿瘤的侵袭性<sup>[1,4]</sup>。而术后病理检查则是诊断 IPA 的客观依据。有作者将 Ki-67 指数 > 3% 作为诊断 IPA 的病理学诊断标准,但是存在争议。随着分子生物学的发展,一些分子生物学标记物如染色体的改变、肿瘤抑制基因、癌基因、P53、增殖细胞抗原以及小核 RNA(miRNAs)等被发现与垂体腺瘤的侵袭性相关,但无单一的分子标记物能够单独预测垂体腺瘤的侵袭性。因此,在诊断 IPA 时,必须同时考虑两

个方面,一是肿瘤的侵袭性生长方式,可以通过术前影像学、术中探查以及术后病理检查来诊断<sup>[1,4]</sup>;另一是肿瘤的侵袭性生长行为,可通过肿瘤的分子生物学、免疫组织化学研究以及肿瘤有无复发等诊断<sup>[5]</sup>。

## 2 IPA 的经蝶手术治疗进展

### 2.1 显微镜经蝶切除 IPA

一百多年前 Horsley 和 Cushing 最先应用经蝶切除垂体腺瘤,但是由于照明及视野的局限性,该术式一度被废弃。随着神经影像技术、显微解剖技术以及术中定位技术(无框架的立体定向技术)的发展,尤其是术中显微镜的应用,经蝶手术成为垂体腺瘤手术的首选术式。20 世纪后半部,经蝶手术几乎全部在显微镜下进行,手术早期自唇下入路,尽管该入路术中暴露良好,但是具有术后上唇和切口麻木的不适,渐渐地被单侧鼻孔入路取代<sup>[6]</sup>。单侧鼻孔入路通过一侧鼻腔先折断鼻中隔根部,然后咬除或者磨除蝶窦前壁,暴露蝶窦腔及鞍底。此为传统的经蝶入路。Couldwell 等<sup>[7]</sup>将传统的经蝶入路改良,根据 IPA 的侵袭生长的方向选择不同的手术入路,通过磨除或咬除如鞍结节、鞍旁和下斜坡等相应的骨质扩大骨窗,显露前颅底、海绵窦侧下方及下斜坡,以此暴露该区的肿瘤。这种改良的经蝶入路被称之为扩大经蝶入路。显微镜下扩大经蝶入路为 IPA 的手术治疗提供了新的思路。国内协和医院赵兵等<sup>[8]</sup>进一步明确了扩大经蝶入路的概念,并将之进一步完善,通过对 117 例 IPA 患者的手术治疗,他们认为扩大经蝶入路具有不损伤脑

收稿日期:2016-04-25;修回日期:2016-08-17

作者简介:肖瑾(1977-),女,在读博士,副主任医师,主要从事神经外科的临床和基础研究工作。

通讯作者:程宏伟(1974-),男,博士,主任医师,主要从事神经外科临床和基础研究工作。

组织及重要的血管神经、从海绵窦下侧壁进入海绵窦切除肿瘤对其血管神经损伤小等优点,但是强调了术者的经验和显微手术技巧,认为术者丰富的经验和娴熟的手术技巧可明显降低手术并发症。而术中神经导航、高速磨钻、神经电生理监护技术、术中MRI等多种新技术的发展促进了显微镜下对IPA的手术治疗发展,显著提高了手术的安全性和肿瘤的全切除率<sup>[9,10]</sup>。

## 2.2 内镜经蝶切除IPA

近几年来,神经内窥镜技术发展迅速,内窥镜经蝶入路切除垂体腺瘤渐成趋势。内镜经鼻蝶的手术由耳鼻喉科医师率先开展,随着内镜经蝶手术的盛行,开放的经窦手术临床已很少应用。1992年,法国的一位耳鼻喉科医师首次报道了利用内窥镜切除垂体腺瘤<sup>[11]</sup>。1996年神经外科医师Jho和Carrau首次报道了完全内镜经蝶切除垂体瘤的经验<sup>[12]</sup>。90年代早期国内学者也相继开展了此技术<sup>[13]</sup>,认为内镜经蝶简便、安全、有效,但提出需掌握手术的适应症,尤其对于垂体腺瘤,强调了病例选择。但随着内镜器械、设备的发展和完善,神经导航技术、术中MRI以及神经电生理监测技术、术中超声成像技术的发展<sup>[14-16]</sup>,使得内镜经蝶技术完成了从单纯活检、辅助显微镜切除肿瘤到单独完全使用切除IPA的蜕变。国内天坛医院<sup>[17]</sup>报道了最大一组(135例)内镜扩大经蝶切除侵及海绵窦的垂体腺瘤的经验,手术采用外侧入路和内侧入路两种入路方式到达海绵窦,其中外侧入路是通过海绵窦前下壁进入海绵窦切除肿瘤,而内侧入路则是通过海绵窦内侧壁进入海绵窦切除肿瘤。无论是内侧入路还是外侧入路,作者都强调了高技术集成如神经导航技术、神经电生理技术、术中超声技术等在内镜经蝶切除IPA,尤其是在侵及海绵窦内肿瘤中不可或缺的作用。同时,文中作者还分析了影响肿瘤全切除的相关因素、术后常见并发症的处理以及生长激素型腺瘤和药物难以治愈的侵袭性泌乳素型腺瘤的具体处理方法,认为内镜经蝶是治疗侵及海绵窦的垂体腺瘤的一种安全、有效的方法。Paluzzi等<sup>[18]</sup>报道了555例内镜经蝶治疗垂体腺瘤(其中290例为向鞍上、鞍旁以及下方生长的IPA)的手术体会,作者应用双人四手操作,认为对于IPA,采用扩大的内镜经蝶手术,需要切除鼻中隔后部行双侧蝶窦切开,更广泛的鞍底骨质去除包括去除鞍结节以及蝶骨平台的骨质。根据肿瘤的生长

方式采用不同的手术入路。对于向鞍上生长尤其是哑铃型生长的IPA,应采用经蝶骨平台入路,术中内镜下磨除鞍结节及部分蝶骨平台的骨质;对于侵及海绵窦的肿瘤则采用经海绵窦入路,磨除鞍旁骨质,游离床突上颈内动脉及海绵窦前壁,经海绵窦内侧壁切除肿瘤;而对于向斜坡方向生长的IPA,则采用经斜坡入路,根据肿瘤侵及的范围决定磨除斜坡骨质的范围。在手术入路与肿瘤切除过程中同样强调了高技术集成的应用。无论是采用三种手术入路的其中一种还是三种手术入路的联合使用,他们认为内镜经蝶在切除复发性垂体腺瘤以及向鞍上或者海绵窦入侵的肿瘤更具有优势。

## 2.3 显微镜经蝶和内镜经蝶的比较

内镜经蝶切除IPA较之传统的显微镜经蝶是新发展的一项手术技术。两者相比较,孰优孰劣?答案不尽相同。国内白吉伟等<sup>[19]</sup>的一项前瞻性研究认为,内镜经蝶组的手术时间和住院时间比显微镜经蝶短,对于Knosp3级的IPA的切除内镜具有明显的优势。Little等<sup>[20]</sup>对内镜经蝶和显微镜经蝶患者术后的鼻腔状况和健康状况的评分的多中心研究发现术后3个月内镜经蝶组的患者术后鼻腔状况评分要优于显微镜经蝶组,但长期随访两者并无统计学意义。另一组研究<sup>[21]</sup>则得出了相反的结论,术后1个月和术后3个月随访时显微镜经蝶组的患者鼻腔状况评分和嗅觉功能的评分要高于内镜经蝶组,但作者并没有指出长期随访结果。随着手术技术不断地进步,伴随而来的对两种技术的优劣的争论将会一直继续,内镜经蝶和显微镜经蝶各有优势,前者是否最终会取代后者,成为IPA的标准术式,尚需多中心大宗病例的进一步研究。

## 2.4 假包膜外切除技术

早在1936年,Costello<sup>[22]</sup>便观察到了在垂体瘤与正常垂体组织之间存在一层假包膜。多年后,Farnoud等<sup>[23]</sup>应用免疫组化发现假包膜位于肿瘤的边缘,由肿瘤与正常垂体之间受压的瘤周细胞组成。2006年,Oldfield和Vortmeyer等<sup>[24]</sup>应用垂体腺瘤的手术包膜一词来描述组织学上证实的假包膜,认为假包膜是随着肿瘤生长而产生的位于肿瘤与邻近正常垂体组织之间的一层膜,其将肿瘤与正常垂体和垂体包膜分开。组织学上,假包膜由受压的腺泡和网硬蛋白构成,其中网硬蛋白是保持手术包膜张力和完整性的重要成分。如何根据垂体腺瘤的手术包膜切除肿瘤,不同的文献里描述了不同的

技术方法,总结起来大致有以下三种:1) Hashmoto 等<sup>[25]</sup>通过电凝和结扎海绵窦、切除鞍膈和打开肿瘤包膜将覆盖在肿瘤表面的硬脑膜和垂体组织切除。通过解剖垂体组织、垂体包膜、蛛网膜来暴露肿瘤包膜的外面,然后再通过瘤内减压达到肿瘤上方直至完全切除肿瘤。2) Chacko 等<sup>[26]</sup>则将肿瘤和邻近的垂体包膜切除,保留硬脑膜。肿瘤切除在硬脑膜与垂体包膜之间进行。3) 近年文献报道<sup>[26-28]</sup>的假包膜外切除肿瘤。对于 IPA,无论在内镜还是在显微镜下,首先按照传统的包膜内减压,将瘤体缩小,然后分离肿瘤与邻近正常垂体的假包膜外界面,完全切除肿瘤,这样不仅提高了对肿瘤的全切除率,而且提高了对垂体功能的保护。尽管近年来手术设备和相关手术辅助技术有了迅速发展,对于 IPA 的手术治疗结果仍不能令人满意。利用假包膜外切除技术可明显提高肿瘤的全切除率,降低复发率,同时与传统的包膜内切除相比并不增加手术后脑脊液漏和垂体功能低下等并发症的发生<sup>[27-30]</sup>。

但是需要注意的是,并不所有类型的垂体腺瘤均有假包膜形成, Lee 等<sup>[31]</sup>发现假包膜存在于 70.9% 的泌乳素型腺瘤, 55% 的生长激素型腺瘤以及 40% 的促肾上腺皮质激素腺瘤中。肿瘤大小与假包膜的形成机制文献报道则无一致意见,一部分学者<sup>[31,32]</sup>认为小的腺瘤易形成境界清楚的假包膜;而 Oldfield 和 Vortmeyer<sup>[24]</sup>则认为无论小的或大的垂体腺瘤都具有境界清晰的假包膜,侵袭性腺瘤则可能具有不完整的假包膜。因此,假包膜外切除仅适用于有假包膜存在的腺瘤,对于有明显假包膜的微小腺瘤可直接行整块切除,而包膜完整或不完整的 IPA,则需瘤内切除减压后再沿包膜外切除。至于如何在术前或术中判断假包膜的存在与否以及其如何分辨垂体包膜和正常垂体,则需进一步研究。

### 3 展望

随着影像医学、术中辅助技术、病理诊断技术、分子生物学技术等的发展, IPA 的诊断已取得了重要进展,但仍缺乏相对统一的标准及特异性和敏感性均高的诊断方法。经蝶切除垂体腺瘤已成为绝大部分垂体腺瘤中心治疗 IPA 的主要手段,但是显微镜经蝶和内镜经蝶到底哪一种更有优势,仍需多中心大宗病例的研究。假包膜外切除 IPA,虽然在一定程度上提高了肿瘤全切除率,降低术后复发率,但是术中对假包膜、垂体包膜、垂体组织的辨认亦无客观标准。如何利用假包膜外切除技术进

一步提高对 IPA 全切除率和垂体功能的保护,仍需大量研究。

### 参 考 文 献

- [1] 位振清,王任直,姚勇等. 磁共振成像、术中探查和病理在侵袭性垂体腺瘤诊断中的作用. 中华神经外科杂志, 2014, 30(10):1019-1022.
- [2] Chacko G, Chacko AG, Kovacs K, et al. The clinical significance of MIB-1 labeling index in pituitary adenomas. Pituitary, 2010, 13:337-344.
- [3] Knosp E, Steiner E, Kitz, K. et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. Neurosurgery, 1993, 33(4):610-615.
- [4] Micko AS, Wöher 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 Neurosurg. 2015, 2(6):1-9.
- [5] 刘健. 垂体腺瘤侵袭性生物学指标研究. 国际神经病学神经外科杂志, 2010, 37(5):430-433.
- [6] Griffith HB, Veerapen R. A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. J Neurosurg. 1987, 66:140-142.
- [7] Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, et al. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. Neurosurgery, 2004, 55(3):539-550.
- [8] 赵兵,魏宇魁,康军等,扩大经蝶窦入路治疗侵袭性垂体腺瘤. 中华神经外科杂志, 2009, 25(1):12-15.
- [9] Fomekong E, Duprez T, Docquier MA, et al. Intraoperative 3T MRI for pituitary macroadenoma resection: Initial experience in 73 consecutive patients. Clin Neurol Neurol. 2014, 126:143-149.
- [10] 许志勤,苏长保,王任直等,神经导航在经蝶垂体腺瘤手术中的应用. 中华神经外科杂志, 2011, 49(8):707-711.
- [11] Jankowski R, Auque J, Simon C. et al. Endoscopic pituitary tumor surgery. Laryngoscope. 1992, 102(2):198-202.
- [12] Jho HD, Carrau RL. Endoscopy Assisted Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma. Acta Neurochir( Wien ), 1996, 138(12):1416-1425.
- [13] 张秋航,郭永清,杨占群等,经鼻内窥镜手术在颅底外科的应用. 临床耳鼻咽喉科杂志. 1998, 12(3):103-105.
- [14] Sylvester PT, Evans JA, Zipfel GJ, et al. Combined-field intraoperative magnetic resonance imaging and endoscopy increase extent of resection and progression-free survival for pituitary adenomas. Pituitary, 2015, 18(1):72-85.

- [15] Ishikawa M, Ota Y, Naohiro Y, et al. Endonasal ultrasonography-assisted neuroendoscopic transsphenoidal surgery. *Acta Neurochir*, 2015, 157(5):863-868.
- [16] 严波, 张秋航, 吕海丽等. 影像导航技术在颅底外科中的应用. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 49(9):726-732.
- [17] 鲁润春, 李储忠, 桂松柏等. 内镜经鼻蝶窦入路治疗侵袭性海绵窦肿瘤. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(10):979-983.
- [18] Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Stefkó ST, et al. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients. *Pituitary*, 2014, 17(4):307-319.
- [19] 白吉伟, 李储忠, 桂松柏等. 内镜和显微镜经鼻腔蝶窦入路切除垂体腺瘤疗效比较的前瞻性研究. *中华神经外科杂志*, 2015, 31(4):325-328.
- [20] Little AS, Kelly DF, Milligan J, et al. Comparison of sinonasal quality of life and health status in patients undergoing microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary lesion: a prospective cohort study. *J Neurosurg*, 2015, 123(3):799-807.
- [21] Hong SD, Nam do H, Seol HJ, et al. Endoscopic binostril versus transnasal transseptal microscopic pituitary surgery: Sinonasal quality of life and olfactory function. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(3):221-225.
- [22] Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland. *Am J Pathol*, 1936, 12(2):205-216.
- [23] Farnoud MR, Kujas M, Derome P. et al. Interactions between normal and tumoral tissues at the boundary of human anterior pituitary adenomas. *Virchows Arch*, 1994, 424(1):75-82.
- [24] Oldfield EH, Vortmeyer AO. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors. *J Neurosurg*, 2006, 104(1):7-19.
- [25] Hashimoto N, Handa H, Yamagami T. Transsphenoidal extracapsular approach to pituitary tumors. *J Neurosurg*, 1986, 64(1):16-20.
- [26] Chacko AG, Chacko G, Seshadri MS, et al. The "capsule" of pituitary macroadenomas represents normal pituitary gland: a histopathological study. *Br J Neurosurg*, 2003, 17(3):213-218.
- [27] Qu X, Yang J, Sun JD, et al. Transsphenoidal pseudocapsule-based extracapsular resection for pituitary adenomas. *Acta Neurochir*, 2011, 153(4):799-806.
- [28] Chamoun R, Takashima M, Yoshor D. Endoscopic extracapsular dissection for resection of pituitary macroadenomas: technical note. *J Neurol Surg*. 2014, 75(1):48-52.
- [29] Kim EH, Ku CR, Lee EJ, et al. Extracapsular en bloc resection in pituitary adenoma surgery. *Pituitary*. 2015, 18(3):397-404.
- [30] Kawamata T, Kubo O, Hori T. Surgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas with intensive microsurgical pseudocapsule resection results in complete remission of acromegaly. *Neurosurg Rev*. 2005, 28(3):201-208.
- [31] Lee EJ, Ahn JY, Noh T. Tumor tissue identification in the pseudocapsule of pituitary adenoma: should the pseudocapsule be removed for total resection of pituitary adenoma. *Neurosurgery*. 2009, 64(3 Suppl):ons62-69.
- [32] Ceylan S, Cabuk B, Koc K, et al. Endoscopic distinction between capsule and pseudocapsule of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013, 155(9):1611-1619.