

# 侵袭性垂体腺瘤的诊断和治疗

杨 坤<sup>1</sup>, 邹元杰<sup>1</sup>, 刘宏毅<sup>1\*</sup>, White William<sup>2</sup>, 刘 永<sup>1</sup>, 章文斌<sup>1</sup>, 阚文武<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属脑科医院神经外科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>Barrow 神经研究所, 菲尼克斯 85013, 美国)

**[摘要]** 目的:探讨侵袭性垂体腺瘤(invasive pituitary adenoma, IPA)的诊断与治疗方法。方法:回顾 77 例影像学诊断为 IPA 患者的临床资料,分析其中 75 例经鼻蝶手术治疗病例的影像资料、术中所见、病理结果及治疗效果。结果:Hardy-Wilson 分级、分期:Ⅲ级 15 例,Ⅳ级 7 例,C 期 3 例,D 期 1 例,E 期 73 例;Knosp 分级:2 级 4 例,3 级 67 例,4 级 6 例。2 例 Knosp 4 级病例为泌乳素(prolactin, PRL)腺瘤,予药物治疗,余 75 例行经鼻蝶手术治疗。术中发现 Knosp 3 级患者中,12 例为单纯压迫海绵窦;4 例 Knosp 4 级患者均为侵袭海绵窦。病理检查 Ki67 增殖指数>3%者 59 例。肿瘤全切除 56 例,次全切除 17 例,部分切除 2 例。术后伽马刀治疗 13 例(次全切除者 11 例,部分切除者 2 例)。术后随访 6~36 个月,复发 13 例。再次手术:全切除 2 例,次全切除 9 例(3 例曾行伽马刀治疗),部分切除 2 例。结论:IPA 的诊断,应综合影像学检查、术中所见和病理学结果判定;其手术全切率偏低,术后复发率较高;治疗应采取手术切除,结合放射治疗和药物治疗,严密随访。

**[关键词]** 垂体腺瘤;侵袭性;诊断;治疗

**[中图分类号]** R739.41

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)11-1477-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20171124

垂体腺瘤(pituitary adenoma, PA)是常见的颅内良性肿瘤,占颅内肿瘤的 14.1%~18.2%<sup>[1-2]</sup>。部分垂体腺瘤具有恶性肿瘤的生物学特征,向鞍区周围组织浸润生长,破坏正常结构,称为侵袭性垂体腺瘤(invasive pituitary adenoma, IPA),其手术全切率低,复发率高。本研究回顾性分析 77 例头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)诊断为 IPA 患者的相关资料,为临床诊断治疗提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

男 39 例,女 38 例;年龄 31~69 岁,平均 42.7 岁。病程 3~26 个月,平均 11.2 个月。临床表现:①视力视野损害:70 例均有视野缺损;②内分泌异常:月经异常 7 例,性功能障碍 31 例,停经泌乳 2 例,甲状腺功能亢进 1 例,肢端肥大 14 例;③其他:头痛或伴有头晕 13 例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 MRI 扫描方法

采用 3.0T Siemens MAGNETOM Verio 超导型磁共振(Siemens 公司,德国)。平扫采用自旋回波(spin echo, SE)序列 T1WI 行轴位、矢状位及冠状位扫描,

快速自旋回波(turbo spin echo, TSE)序列 T2WI 行轴位及冠状位扫描。增强扫描采用 SE 序列 T1WI 行轴位、矢状位及冠状位扫描。T1WI 扫描参数:TR 450 ms, TE 15 ms;T2WI 扫描参数:TR 3 000 ms, TE 80 ms。横轴位、冠状位及矢状位层厚为 5 mm。对比剂采用静脉注射 Gd-DTPA。

#### 1.2.2 术前影像学诊断标准

根据头颅 MRI,采用 Hardy-Wilson 分级、分期标准(Ⅲ、Ⅳ级、C~E 期可诊断为 IPA)<sup>[3]</sup>和 Knosp 分级标准(3 级、4 级为 IPA)<sup>[4]</sup>。

#### 1.2.3 手术方法

显微镜或神经内镜经鼻蝶入路切除垂体腺瘤;术中观察肿瘤与周围组织结构的关系;肿瘤组织常规病理学检查。

#### 1.2.4 评判肿瘤切除程度

肿瘤切除程度依照术后 1 d MRI 平扫及增强影像结果评判<sup>[5]</sup>,全切除为未见肿瘤残留,次全切除为残留肿瘤小于原肿瘤 10%,部分切除为残留肿瘤超过 10%。

## 2 结果

### 2.1 影像学

Hardy-Wilson 分级、分期:Ⅲ级 15 例,Ⅳ级 7 例,C 期 3 例,D 期 1 例,E 期 73 例(表 1);Knosp 分级:2 级 4 例,3 级 67 例,4 级 6 例(表 2)。

[基金项目]江苏省政府留学奖学金(2014294)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:hyliu18@126.com

表 1 Hardy-Wilson 分期分级

Hardy-Wilson 分期	术前 MRI 诊断例数	术中诊断例数	Ki67 增殖指数>3 的病例数
Ⅲ级鞍底局部穿孔	15	15	13
Ⅳ级鞍底弥漫性破坏	7	5	5
C 期第三脑室严重移位	3	3	3
D 期颅内(硬膜外)	1	1	1
E 期进入海绵窦内或下方(硬膜外)	73	61	56

Hardy-WilsonⅢ、Ⅳ级及 C、D、E 认为是 IPA(分级和分期存在病例重叠),Ⅳ级中有 2 例为药物治疗。

表 2 Knosp 分级及病理结果

Knosp 分级	术前 MRI 诊断例数	术中诊断例数	Ki67 增殖指数>3%的病例数
2 级	4	4	3
3 级	67	55	52
4 级	6	4	4

Knosp 3、4 级认为是侵袭性垂体瘤;4 例 Knosp 2 级病例存在鞍底局部穿孔,符合 Hardy-WilsonⅢ级标准;4 级中有 2 例为药物治疗。

2.2 手术所见

经鼻蝶手术治疗 75 例。Knosp 3 级患者中,12 例为单纯压迫海绵窦;4 例 Knosp 4 级患者均侵犯海绵窦。肿瘤切除程度:肿瘤全切除 56 例,次全切除 17 例,部分切除 2 例。病理检查结果:59 例患者 Ki67 增殖指数>3%,其中 Knosp 2 级 3 例,Knosp 3 级 52 例(术中诊断 Knosp 3 级的有 49 例),Knosp 4 级 4 例(表 3)。

2.3 其他治疗及随访

2 例 Knosp 4 级病例为泌乳素(prolactin,PRL)腺瘤,进行药物治疗。术后伽马刀治疗 13 例(次全切除者 11 例,部分切除者 2 例)。随访 6~36 个月,复发 13 例,均为 Ki67 增殖指数>3%病例;再次手术:全切除 2 例,次全切除 9 例(3 例曾行伽马刀治疗),部分切除 2 例(表 3)。

表 3 治疗结果 (n)

切除程度	Knosp 2 级	Knosp 3 级	Knosp 4 级	伽马刀治疗	复发	Ki67 增殖指数>3%
全切除 (n=56)	4	52	—	—	2	2
次全切除 (n=17)	—	15	2	11	9	9
部分切除 (n=2)	—	—	2	2	2	2

3 讨论

IPA 的概念由 Jefferson 在 1940 年首先提出,至

今没有明确一致的定义。本文主要指侵犯垂体周围组织结构,导致手术无法根治性切除(图 1A、B)、术后容易复发的垂体腺瘤。

影像学是术前诊断 IPA 的重要依据,可以指导医生制定手术策略,更准确地和患者及家属交流病情、判断预后,具有重要意义。术前诊断依据主要是头颅 MRI,诊断标准为 Knosp 分级和 Hardy-Wilson 分级、分期。Knosp 分级判断肿瘤对海绵窦的侵袭性,3、4 级可以诊断为 IPA。由于垂体窝无骨性外侧壁,垂体与海绵窦间仅有一层海绵窦内侧壁,甚至部分正常个体在颈内动脉海绵窦段和垂体之间没有硬膜分隔,肿瘤常可侵及鞍旁结构。本组术前影像学诊断 Knosp 3 级 67 例。需要注意的是部分 MRI 诊断的海绵窦侵袭并非真正被肿瘤侵犯,而是由于肿瘤压迫海绵窦或呈“指样”凸入海绵窦的内侧壁所致,使海绵窦部分不显影,影响影像学判断。所以根据 MRI 诊断 IPA 时应认真分辨垂体、海绵窦、肿瘤的信号特征及相互关系,特别是 Knosp 3 级病例。有报道当肿瘤包绕颈内动脉≥25%时,海绵窦侵袭的可能性较高。Cottier 等<sup>[6]</sup>认为颈内动脉被垂体腺瘤包绕≥67%,阳性预测值为 100%;肿瘤超过颈内动脉海绵窦段和床突上段外侧壁连线,阳性预测值为 85%;颈动脉沟静脉间隙消失,阳性预测值为 95%。可见 4 级的判断则较为可靠、简单。本组 Knosp 4 级 4 例,术中得到证实。

Hardy-Wilson 的分级分期全面评价肿瘤侵袭性,但对海绵窦的侵袭性描述较为简单;一般认为Ⅲ~Ⅴ级或 C、D、E 期的肿瘤为侵袭性腺瘤。其中向后组筛窦生长的判断较为明确,而有时候向蝶窦生长会与蝶鞍下沉扩大混淆。只有突破鞍底硬膜或骨质才能称为向蝶窦生长,可以弥漫性整体长入蝶窦,在矢状位头颅 MRI 上可见肿瘤内部残留的鞍底骨质低信号影(图 1C),也可以是局部破坏小丘样突入蝶窦。向鞍隔方向生长的肿瘤,其对鞍上结构的影响有 3 种方式:①肿瘤位于鞍隔及鞍隔孔蛛网膜内,仅推移相邻组织结构;②经扩大的鞍隔孔,突破蛛网膜浸润相邻组织结构;③破坏鞍隔浸润相邻组织结构。本组 Hardy-Wilson C 期 4 例,其中 2 例术中见肿瘤顶部鞍隔面光滑,肿瘤全切除;其头颅 MRI 显示肿瘤顶部圆钝、T2WI 可见局部蛛网膜间隙。如果肿瘤顶部呈分叶状、向组织间隙生长、与脑组织关系紧密,则多有浸润。

头颅 CT 对诊断具有一定意义,IPA 患者头颅 CT 可见鞍底、鞍背、上斜坡等周围骨质的侵蚀破坏;

骨质广泛破坏则是 IPA 诊断的可靠指针(图 1D)。

影像学是诊断 IPA 的主要依据,但是目前一般认为术中所见是诊断“金标准”,即显微镜或神经内镜下证实肿瘤生长超过垂体窝,向海绵窦、蝶窦、前颅底、斜坡、下丘脑或三脑室浸润性生长的,可以诊断为 IPA。本组病例均为影像学诊断为 IPA,实际得到手术证实的有 63 例,被排除的 12 例都是 Knosp 3 级,术中可以见到光滑的海绵窦内侧壁,其中部分在术后 24 h 内复查头颅 MRI 示海绵窦恢复显影(图 1E、F)。这可能是腺瘤向鞍旁生长使得海绵窦内侧壁的适应性扩展而形成的影像学假象,而肿瘤和垂体囊之间尚存在外科手术界线。

事实上,术中所见也不能完全准确判断垂体瘤的侵袭性。如果肿瘤侵犯膜性结构,没有出现破损,就需要相应膜性结构的病理检查证实,但是鞍底以外的硬膜组织常常难以获取。对于这些病例,肿瘤的分子病理学参数将有重要的参考价值。

2004 年世界卫生组织把垂体腺瘤划分为典型、不典型垂体腺瘤和垂体癌。“不典型垂体腺瘤”的定义为:侵袭性生长、有丝分裂指数升高、Ki67 增殖指数>3%及有广泛的 P53 表达。Ki67 增殖指数>3%则认为垂体瘤具有侵袭性<sup>[7]</sup>,P53 免疫反应强阳性也被认为是反映侵袭性的指标之一。本组 63 例术中确认 IPA 的患者,59 例病理检查提示 Ki67 增殖指数>3%,比例为 93.7%;手术治疗的 4 例 Knosp 4 级病例

均为 Ki67 增殖指数>3%;12 例未见侵袭海绵窦的患者,有 3 例病理检查提示 Ki67 增殖指数>3%。本组病例随访 6~36 个月,复发 13 例,均为 Ki67 增殖指数>3%的病例,其重要临床意义可见一斑。其他如 P21、P62、FGF-4、MMP-2 等分子生物学指标也可反映垂体瘤侵袭性。通过检测这些指标的变化,有助于评价垂体腺瘤增殖活性、侵袭行为、判断预后及指导术后个体化治疗。

IPA 的治疗首先遵循一般垂体瘤的治疗原则。PRL 腺瘤首选溴隐亭等药物治疗,生长激素(growth hormone, GH)腺瘤可选择生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA)等药物治疗。本组 Knosp 4 级病例有 2 例为 PRL 腺瘤,予溴隐亭治疗,疗效良好(图 1G、H)。

其他类型腺瘤首选手术治疗,争取最大程度切除肿瘤,解除占位效应,控制激素水平。手术方式有经鼻蝶和经颅两种。对于 IPA,手术可能需要联合入路或分期进行。无法全切的肿瘤,需要结合切除程度和病理结果,选择放疗等其他治疗。本组次全切除 17 例、部分切除 2 例,其中 13 例术后行伽马刀治疗。术后放疗可以延长患者无复发生存时间,但有致垂体功能低下、视神经萎缩和迟发性放射性脑坏死等不良反应<sup>[8]</sup>。伽马刀等立体定向放射治疗与传统放疗比较,可减少风险和并发症,应用越来越广泛<sup>[9]</sup>。

复发病例,可以再次手术治疗,常较第 1 次手术

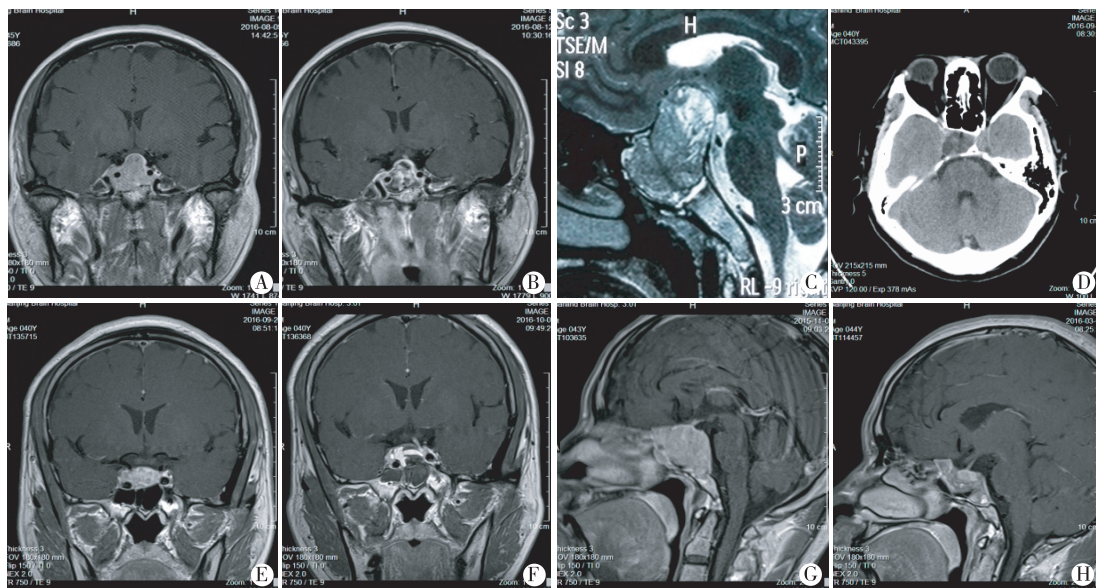


图 1 IPA 的影像学检查结果  
A:包裹右侧海绵窦段颈内动脉;B:术后右侧海绵窦内可见少许肿瘤残留(鞍内斑片状高信号为填塞的脂肪组织);C:向蝶窦、后组筛窦生长的 IPA,可见鞍底骨质(肿瘤内纵型弧形低信号影);D:头颅 CT 示右侧海绵窦侵犯,骨质受累;E:术前诊断 Knosp 3 级病例;F:术中见右侧海绵窦内侧壁光滑,术后 24 h 内复查头颅 MRI 显示海绵窦再显影;G:弥漫性生长的泌乳素型 IPA 术前头颅 MRI;H:弥漫性生长的泌乳素型 IPA 口服溴隐亭治疗 3 个月头颅 MRI。

图 1 IPA 的影像学检查结果

困难。现有研究认为替莫唑胺化疗对 IPA 有效,能够控制肿瘤生长、改善内分泌水平<sup>[10-11]</sup>。

综上所述,IPA 的诊断需要通过影像学、术中所见和病理检查综合评价。手术是治疗 IPA 最重要的手段;根据肿瘤切除程度、病理结果,部分病例可行放射治疗或其他治疗。

#### [参考文献]

- [1] Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas[J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(2): 341-353
- [2] Shibui S. The present status and trend of brain tumors based on the data of the brain tumor registry of Japan[J]. *Brain Nerve*, 2012, 64(3): 286-290
- [3] Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery: The herbert olivercrona lecture[J]. *J Neurosurg*, 1984, 61(5): 814-833
- [4] 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[J]. *Neurosurgery*, 1993, 33(4): 610-618
- [5] 杨 坤, 邹元杰, 刘宏毅, 等. 经单鼻孔蝶窦入路显微手术切除垂体大腺瘤[J]. *南京医科大学学报(自然科学*

版), 35(9): 1680-1683

- [6] Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, et al. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging [J]. *Radiology*, 2015,(2): 463-469
- [7] Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, et al. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(2): 336-344
- [8] Zibar Tomšić K, Dušek T, Kraljević I, et al. Hypopituitarism after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma [J/OL]. *Endocr Res*, 2017: 1-7. doi:10.1080/07435800.2017.1323913
- [9] Li X, Li Y, Cao Y, et al. Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery for treatment of pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 110-116
- [10] Losa M, Bogazzi F, Cannavo S, et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas[J]. *J Neurooncol*, 2016, 126(3): 519-525
- [11] Lasolle H, Cortet C, Castinetti F, et al. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(6): 769-777

[收稿日期] 2017-09-08

(上接第 1447 页)

- [8] 王 健, 金德闻. 康复医学领域的表面肌电应用研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2006, 21(1):6-7
- [9] Wang L, Li H, Wang Z, et al. Study on upper limb rehabilitation system based on surface EMG [J]. *Biomed Mater Eng*, 2015, 26(Suppl 1): S795-S801
- [10] Stegeman DF, Kleine BU, Lapatki BG, et al. High-density surface EMG: Techniques and applications at a motor unit level[J]. *Biocybern Biomed Eng*, 2012, 32(3): 3-27
- [11] Drost G, Stegeman DF, Van Engelen BG, et al. Clinical applications of high-density surface EMG: a systematic review[J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2006, 16(6): 586-602
- [12] Min L, Sarkar N, Guang M, et al. Can surface EMG be adequately described by digital sampling? [J]. *Nonlinear*

*Dynamics Psychol Life Sci*, 2014, 18(3): 229-249

- [13] Wagner JM, Dromerick AW, Sahrman SA, et al. Upper extremity muscle activation during recovery of reaching in subjects with post-stroke hemiparesis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(1): 164-176
- [14] Lee JA, Hwang PW, Kim EJ. Upper extremity muscle activation during drinking from a glass in subjects with chronic stroke[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(3): 701-703
- [15] Carius D, Kugler P, Kuhwald HM, et al. Absolute and relative intrasession reliability of surface EMG variables for voluntary precise forearm movements [J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2015, 25(6): 860-869

[收稿日期] 2017-06-11