

双镜联合手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤的疗效分析

孙 霄 冯思哲 梁国标 韩 松 孙晓宇 白 杨 李心宁 王格宇 孙瑛玮

【摘要】目的 探讨经颅手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术治疗巨大(>4 cm)侵袭性垂体腺瘤的疗效。**方法** 回顾性分析 2017 年 9 月~2023 年 3 月双镜联合手术治疗的 18 例巨大侵袭性垂体腺瘤的临床资料,观察术后肿瘤切除率、激素缓解情况以及颅内感染、术区出血等并发症发生情况。**结果** 肿瘤全切除 14 例(77.8%),次全切除 4 例(22.2%)。手术时间平均(5.2±1.4) h。术后内分泌复查:术前泌乳素增高的 11 例中,术后恢复正常 8 例,无明显变化 3 例;术前 1 例促肾上腺皮质激素增高,术后恢复正常。术后出现肾上腺功能减退 2 例(11.1%)、暂时性尿崩症 2 例(11.1%)、远隔部位急性硬膜外血肿 1 例、脑脊液漏 1 例,无颅内感染、术区出血。术后随访 3~24 个月,平均(10.1±9.1)个月;1 例次全切除术后复发(肿瘤直径约 1 cm),经 γ 刀治疗后未见明显生长,未再次手术治疗。头痛缓解率为 78.6%(11/14),视力及视野改善率为 85.7%(12/14)。**结论** 经颅显微镜下手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤是安全、有效、可行的。巨大侵袭性垂体腺瘤经术前充分评估难以从单一入路切除时,可选择双镜联合手术,争取一期安全切除肿瘤。

【关键词】 巨大侵袭性垂体腺瘤;经鼻蝶入路;神经内镜手术;经颅手术;双镜联合手术;疗效

文章编号】 1009-153X(2023)09-0545-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1⁺1

Efficacy of transcranial surgery combined with transsphenoidal endoscopic surgery for patients with giant invasive pituitary adenoma

SUN Xiao, FENG Si-zhe, LIANG Guo-biao, HAN Song, SUN Xiao-yu, BAI Yang, LI Xin-ning, WANG Ge-yu, SUN Ying-wei.
Department of Neurosurgery, The General Hospital of Northern Theater Command, 110016

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of transcranial surgery (TCS) combined with transsphenoidal endoscopic surgery (TSES) for patients with giant (>4 cm) invasive pituitary adenoma. **Methods** The clinical data of 18 patients with giant invasive pituitary adenoma, who underwent TCS combined with TSES from September 2017 to March 2023, were retrospectively analyzed. The postoperative tumor resection rate, hormone remission, intracranial infection, operative area bleeding, and other complications were observed. **Results** Total tumor resection was achieved in 14 patients (77.8%), and subtotal in 4 (22.2%). The average operation time was (5.2±1.4) hours. Postoperative endocrine reexamination showed that of 11 patients with increased prolactin before surgery, 8 patients returned to normal and 3 did not change significantly after surgery. Additionally, one patient with increased adrenocorticotrophic hormone before surgery returned to normal after the procedure. Adrenal insufficiency occurred in 2 patients (11.1%), temporary diabetes insipidus in 2 (11.1%), acute epidural hematoma at a remote site in 1, and cerebrospinal fluid leakage in 1. There were no intracranial infection or operative area bleeding. Follow-up ranged from 3 months to 24 months with an average of (10.1±9.1) months. One patient recurred after subtotal resection (tumor diameter approximately 1 cm), which was subsequently treated using gamma knife therapy without any significant growth thereafter. The headache remission rate was 78.6% (11/14), and the improvement rate for vision and visual field reached up to 85.7% (12/14). **Conclusions** TCS combined with TSES is a safe, effective, and feasible approach for treating giant invasive pituitary adenomas. When a giant invasive pituitary adenoma is difficult to be resected from a single approach after adequate preoperative evaluation, combined surgery can be selected to achieve one-stage safe tumor resection.

【Key words】 Giant invasive pituitary adenomas; Transcranial surgery (TCS); Transsphenoidal endoscopic surgery (EETS); Efficacy

垂体腺瘤是起源于垂体前叶的良性神经内分泌

肿瘤,是中枢神经系统常见的肿瘤之一,约占脑肿瘤的 15%^[1]。垂体腺瘤的临床表现主要有视力下降、视野缺损、乳房异常泌液、电解质紊乱、性功能下降等,严重影响病人的生活质量。除少数泌乳素型垂体腺瘤可选择药物作为初始治疗外,其他类型的垂体腺瘤多以手术治疗为主^[2]。目前,一般将直径>4 cm 的垂体腺瘤称为巨大垂体腺瘤。肿瘤侵袭性生长是垂体腺瘤较难治疗的主要临床特征之一^[3,4]。巨大侵袭

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.09.001
基金项目:辽宁省科学技术计划项目(2021JH2/10300116;2022JH2/101500023)
作者单位:110016 沈阳,北部战区总医院神经外科(孙 霄、冯思哲、梁国标、韩 松、孙晓宇、白 杨、李心宁、王格宇、孙瑛玮)
通讯作者:冯思哲,E-mail:fengsizhe@sohu.com

性垂体腺瘤手术难度大,不易完全切除,如何在最大范围内切除肿瘤,保留垂体功能,降低术后并发症的发生率是手术难点^[5]。巨大侵袭性垂体腺瘤术前评估经单一入路难以完全切除时,可以考虑经颅显微镜下手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术,以提高肿瘤全切除率。2017 年 9 月至 2023 年 3 月经颅显微镜下手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤 18 例,取得良好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:①术后病理诊断为垂体腺瘤;②接受经颅手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术治疗;③首次手术;④年龄>18 岁;⑤术后随访 3 个月以上;⑥肿瘤直径>4.0 cm,且鞍上部分呈异形性生长,术前评估经单一入路难以全切除。排除标准:①有恶性肿瘤病史;②存在凝血功能异常;③合并重要脏器功能障碍;④存在认知功能障碍。

1.2 一般资料 18 例中,男 8 例,女 10 例;年龄 30~73 岁,平均(53.8±9.9)岁;肿瘤最大直径 4.1~5.2 cm,平均(4.4±0.3)cm。头痛 14 例,垂体功能减退 1 例,视力、视野受损 14 例,功能激素分泌增多 12 例。无功能型 6 例,功能型 12 例(泌乳素型 11 例,促肾上腺皮质激素型 1 例)。

1.3 影像学资料及内分泌检查 术前接受垂体 3.0 T MRI 平扫+增强扫描,了解肿瘤大小、与周围重要解剖结构关系以及侵袭情况。根据垂体冠状位 T₂增强像进行 Knosp 分级:3 级 5 例,4 级 13 例。术前进行内分泌激素水平评估,其中功能性垂体腺瘤术后 1 周内激素水平在未进行药物干预情况下恢复到正常范围归为生化缓解。

1.4 手术方法 取右侧眉弓弧形切口或额外侧入路切口,长约 5.0 cm,铣刀制作 3.0 cm×3.0 cm 的骨瓣。悬吊硬脑膜后,将切口用无菌塑料膜粘贴封闭。

双侧鼻孔用碘伏消毒,鼻粘膜表面浸润肾上腺素。神经内镜下,找到蝶窦开口,将鼻中隔右侧粘膜部分带蒂取下,形成带血供的粘膜瓣。扩大蝶窦开口,折断骨性鼻中隔。磨开蝶窦,清除蝶窦内粘膜。磨开鞍底骨质并做 1.5 cm×1.5 cm 的骨窗。“十”字形切开鞍底硬膜,留取标本后,分块切除肿瘤。将内部减压后,打开眉弓切口的硬脑膜。显微镜下,顺额叶向视交叉探查,在第一间隙,将肿瘤与前交通动脉复合体及视神经分离,小心保护垂体柄。幕上术者将鞍膈向下方推挤,神经内镜在下方分块切除肿瘤。反复操作,直至肿瘤完全切除。瘤床彻底止血,另取

股部皮下筋膜及肌肉、脂肪组织,经鼻填塞重建鞍底,再用人工生物硬脑膜及生物胶封闭。显微镜下观察经鼻腔填塞的肌肉、脂肪组织对颅内结构是否有压迫,生理盐水轻柔冲洗观察水密性。幕上彻底止血,确保血压升至 140/90 mmHg 时仍无出血,周围覆盖止血纱。眉弓切口内用人工用硬脑膜封闭,还纳骨瓣。眉弓皮肤切口用可吸收缝线皮内缝合(图 1),鼻塞填塞鼻腔。

1.5 评价指标 ①术后 3 d 内检测血清泌乳素、生长激素、促肾上腺皮质激素水平。②术后立即复查头部 CT,明确是否有肿瘤残余及新发血肿;术后 3 个月内复查垂体 MRI 平扫+增强,评价肿瘤切除率,明确肿瘤是否复发。③观察颅内感染、鼻腔出血、脑脊液漏、术区出血、尿崩症、电解质紊乱等术后并发症情况。④观察视力下降、视野缺损、头痛、皮肤粗糙、肢端肥大等情况。⑤记录手术时间、术后住院时间。

2 结果

2.1 手术疗效 肿瘤全切除 14 例(77.8%;图 1),次全切除 4 例(22.2%)。手术时间平均(5.2±1.4)h。术后住院时间在 5~13 d,平均(8.2±2.3)d。

术后内分泌复查:8 例泌乳素恢复正常,3 例无明显变化;1 例促肾上腺皮质激素恢复正常。2 例(11.1%)术后出现肾上腺功能减退,经过甲强龙替代治疗 3 个月,激素水平恢复正常后停药;2 例(11.1%)术后出现暂时性尿崩症,经补液及口服去氨加压素后逐渐恢复;1 例术后 1 h 出现左侧额颞部急性硬膜外血肿,急诊行血肿清除术,恢复良好;1 例术后 2 h 出现脑脊液漏,经腰大池持续引流治疗 1 周恢复正常;1 例术后合并病毒性肺炎转回当地医院继续治疗。无颅内感染、鼻腔出血、术区出血。

2.2 随访情况 术后随访 3~24 个月,平均(10.1±9.1)个月。1 例次全切除术后复发,复发肿瘤直径在 1 cm 左右,经 γ 刀治疗后,肿瘤未见明显生长,暂未行再次手术治疗。头痛症状术后缓解 11 例,改善率为 78.6%;视力及视野损害改善 12 例,改善率为 85.7%。

3 讨论

临床上,侵袭性垂体腺瘤多从鞍内向鞍外生长,会侵犯鞍区相关结构,对鞍区内重要血管、神经形成包绕,明显增加手术全切除的难度,使肿瘤的复发几率明显增高^[6]。有研究表明,肿瘤直径>3.0 cm、呈侵袭性生长、部分切除、无辅助治疗是垂体腺瘤术后复发的独立危险因素^[7]。因此,如何在最大范围内切除

肿瘤,保留垂体功能,减少手术相关并发症,降低肿瘤的复发率是治疗垂体肿瘤的重中之重^[8,9]。

目前,巨大侵袭性垂体腺瘤主要采用手术治疗。手术入路可分为经鼻蝶入路、经颅入路以及联合入路^[10]。目前,开颅手术常用的入路有经额下入路、经前纵裂入路、经翼点入路、经额外侧入路等^[11]。巨大侵袭性垂体腺瘤多向鞍上鞍旁生长、多侵及海绵窦、包绕颈内动脉、部分肿瘤可蔓延至颅中窝,向上与下丘脑及前交通动脉复合体粘连。开颅

手术可以清楚地显示鞍上结构,能最大化地切除肿瘤,视神经减压效果最好,但与经鼻蝶入路手术相比,其所造成的医源性损伤较大、手术时间长、术后并发症多^[12]。经鼻蝶入路手术的优点:通过自然间隙进入术区,对周围血管、神经骚扰较少,神经内镜还可以进行抵近观察,能够进一步细致地观察和切除肿瘤^[13,14]。但是,在对侧方海绵窦及鞍膈上方手术盲区内的肿瘤多需凭借术者经验而非直视下切除,所以当肿瘤向两侧或鞍膈上方侵犯较多时,经鼻蝶入路手术会让瘤体的全部显露及切除变得十分困难,使肿瘤全切率降低。有研究表明,经鼻蝶入路神经内镜手术切除 Knosp 分级Ⅲ~Ⅳ级垂体腺瘤的全切除率为 67.1%,经鼻蝶入路显微镜下手术的全切除率仅为 32.3%^[15]。如果强行在非直视下对手术盲区的肿瘤进行切除,则可能出现灾难性的后果,严重者可能会危及病人的生命。

据报道,经颅手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤可以提供更高的肿瘤切除率,视力改善效果也更好^[16,17]。Kuga 等^[18]报道翼点入路开颅手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术切除凸向第三脑室生长的垂体腺瘤,虽然可以提高肿瘤的全切除率,但是手术时间长,损伤大,术后并发症发生率及致残率、病死率均明显增高。我们对传统的联合入路手术方式进行改进,采用眉弓上小切口经额外侧入路锁孔手术,这样既缩短了开颅的时间,减少了开颅手术对病人的创伤,又能够在术者有足够显微神经外科经验的基础上对肿瘤进行妥善的分离,保护周围的重要血管和神经,在提高肿瘤全切除率的同时,降低并发症发生率、致残率以及病死率。经鼻入路神经内镜手术切除肿瘤时,术者需要小心轻柔地切除肿瘤,辨识和分离假包膜,并在假包膜下切除肿瘤,同时还需要处理海绵窦各间隙内的肿瘤,在处理鞍上及鞍旁的肿瘤时,主要是吸除从上方被分离推挤下来的肿瘤,不需要在下方强行切除。而显微镜下的术者主要是能够在直视下更好地分离肿瘤边界,而非切除肿瘤,在显微镜下可以将经鼻入路神经内镜下不可视的肿瘤向下推移,使之在经鼻入路下可视而安全切除;还可将 Willis 环主要动脉及其分支从肿瘤表面安全分离。术中向下推移鞍膈提供的张力,使经鼻入路更容易切除肿瘤,而又不像单纯经鼻入路切除鞍上肿瘤时对血管神经产生牵拉,同时也能起到良好的导航作用。在显微镜下可以看到经鼻入路的手术器械,随时提醒经鼻入路术者(哪里是安全的,哪里是危险的),避免了手术盲

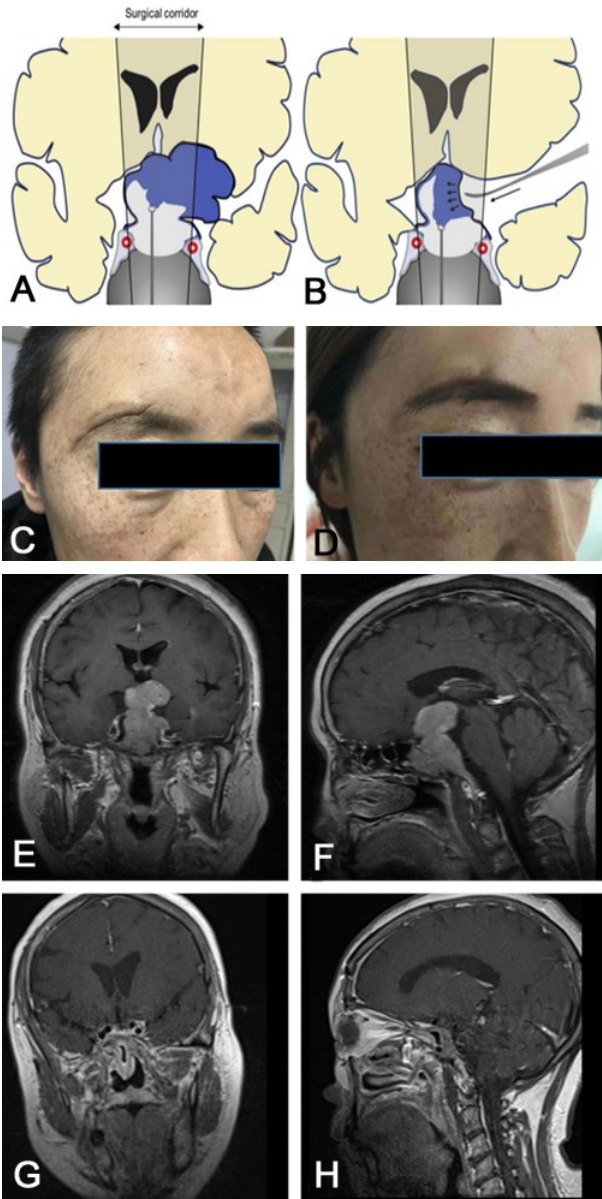


图1 经颅手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤

A. 经鼻入路手术切除鞍区及视野内鞍上肿瘤的手术通路;B. 经鼻入路外的肿瘤由侧方经颅入路将肿瘤推挤示意图;C. 术后1周切口;D. 术后3个月切口;E、F. 术前MRI T₁增强扫描;G、H. 术后T₁增强扫描

区,可以让经鼻入路术者在不打开鞍膈及海绵窦时可以预判颈内动脉的位置,避免损伤颈内动脉,二者互为补充,提高了手术安全性。术中应尽量保持鞍膈的完整性,这样既有利于预防颅内感染,又有利于预防脑脊液漏。在肿瘤切除后,通过显微镜可以观察到经鼻入路手术后颅底多层重建时是否过度填塞向上而压迫了视神经,还可以检查鞍底重建的水密性,确保鞍底重建成功。但需注意的是,联合入路手术经颅手术组医生最好要有脑血管外科手术操作的坚实基础,经鼻入路手术和经颅入路手术的两个主要完成人均需要相当丰富的手术经验,配合默契。联合入路根据手术组医生的经验,可以多种形式双镜联合,但经鼻入路建议在神经内镜下完成。

综上所述,经颅入路手术联合经鼻蝶入路神经内镜手术治疗巨大侵袭性垂体腺瘤是安全、有效、可行的。巨大侵袭性垂体腺瘤经术前充分评估难以从单一入路切除时,可选择经鼻蝶入路+经颅入路联合手术,争取一期安全地切除肿瘤。

【参考文献】

[1] 张世彬,陈图南,吴国材,等. 神经导航辅助下扩大经鼻蝶入路神经内镜手术切除巨大侵袭性垂体腺瘤 1 例[J]. 中国临床神经外科杂志, 2023, 28(3): 219-220.

[2] 王云锋,闫惠颖,杭春华,等. 经鼻蝶入路神经内镜手术联合眶上外侧入路显微手术治疗大型垂体腺瘤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(12): 961-963.

[3] 佚名. 中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识(2019)[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(19): 6.

[4] 徐志明,李胜利,李 彤,等. 假包膜外切除术治疗无功能型垂体腺瘤的疗效[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(5): 382-383.

[5] LUZZI S, GIOTTA LUCIFERO A, RABSKI J, *et al.* The party wall: redefining the indications of transcranial approaches for giant pituitary adenomas in endoscopic era [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(8): 2235.

[6] 李 兵,张溢华,黄 平,等. 垂体腺瘤术后复发的危险因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(7): 436-438.

[7] 张溢华,徐伦山,许民辉. 经鼻蝶入路神经内镜手术治疗侵袭性垂体腺瘤的进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(5): 385-387.

[8] 康盈盈,朱丽娟,王文节,等. 垂体影像学特征在无功能性

垂体腺瘤术后内分泌功能评估中的作用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(06): 440-443+446.

[9] AVERSA A, NAJJAR J, AL- MEFTY O. Transcranial approach to invasive giant pituitary adenoma: 2- dimensional operative video [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2022, 23: e160-e161.

[10] 段高伟,宋志斌,王 龙,等. 巨大型垂体腺瘤手术治疗新进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(59): 50-52.

[11] MAKARENKO S, ALZHRANI I, KARSY M, *et al.* Outcomes and surgical nuances in management of giant pituitary adenomas: a review of 108 cases in the endoscopic era [J]. *J Neurosurg*, 2022. doi: 10.3171/2021.10.JNS21659. Online ahead of print.

[12] 徐 佳,王彬彬,王协锋,等. 游离鼻粘膜瓣在垂体腺瘤经鼻入路神经内镜手术鞍底重建中的应用[J]. 中国临床神经外科杂志, 2022, 27(12): 1013-1015.

[13] MUHSEN BA, NAJERA E, CAPPELLO Z, *et al.* Endoscopic endonasal approach for resection of giant nonfunctional pituitary adenoma [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 230: 107725.

[14] FAVIER V, LE CORRE M, SEGARBIEUX F, *et al.* Endoscopic subperichondrial transseptal transsphenoidal approach is safe and efficient for non- extended pituitary surgery [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277: 1079-1087.

[15] 贺 虎,王 飞,凌士营. 经鼻蝶神经内镜与显微镜下切除垂体瘤的安全性及疗效对比[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2022, 35(1): 12-17.

[16] KINO H, ITO Y, AKUTSU H, *et al.* Combined endoscopic endonasal and bilateral subfrontal approach for a nonfunctioning pituitary adenoma associated with an internal carotid artery- superior hypophyseal artery aneurysm [J]. *World Neurosurg*, 2020, 134: 297-301.

[17] DI SOMMA A, GUIZZARDI G, VALLS CUSINÉ C, *et al.* Combined endoscopic endonasal and transorbital approach to skull base tumors: a systematic literature review [J]. *J Neurosurg Sci*, 2022, 66: 406-412.

[18] KUGA D, TODA M, OZAWA H, *et al.* Endoscopic endonasal approach combined with a simultaneous transcranial approach for giant pituitary tumors [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: 173-179.

(2023-06-12 收稿, 2023-08-01 修回)