

## . 综 述 .

## 垂体腺瘤假包膜分离技术的临床应用和进展

徐 强 综述 朱玉辐 审校

【关键词】垂体腺瘤;假包膜;囊外切除

【文章编号】1009-153X(2018)06-0442-04

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1\*1

垂体腺瘤(pituitary adenoma, PA)是起源于垂体前叶细胞的常见良性神经内分泌肿瘤,发病率约为1/10万人,约占神经系统肿瘤的15%,仅次于胶质瘤及脑膜瘤<sup>[1]</sup>。近年来,随着神经内分泌学、影像学检查技术的提高,PA的发病率呈上升趋势,达3.9/10万<sup>[2]</sup>。除部分特定类型的肿瘤和人群外,PA的治疗仍以手术为主。手术治疗以满意的肿瘤切除、充分减压、术后内分泌缓解为主要目标。近十年来,神经内镜设备的发展,神经内镜下经鼻蝶入路切除PA具有路径直接、创伤小、疗效好、病人恢复快等优点,目前已成为治疗非侵袭性PA常规术式。尽管影像学技术、内分泌激素检测方法及微创技术的联合运用,使PA的全切率得到很大的提高;但是,临床更关注肿瘤切除后神经内分泌功能的恢复和残存垂体腺功能的保护。为此,有学者在经鼻蝶入路的基础上提出沿着PA假包膜外分离切除肿瘤的方法,认为这样可以提高肿瘤的全切率,降低术后复发率,更利于功能型PA术后内分泌功能恢复。本文主要对PA假包膜的临床应用进行综述,以提高对PA假包膜分离技术的认识和临床实践应用。

## 1 PA假包膜的发现和形成过程

PA假包膜首次发现于20世纪40年代,至今已有80余年。Costello<sup>[3]</sup>在尸检中发现PA周围存在一层组织包膜,并首次提出“假包膜”的概念,认为PA假包膜是肿瘤挤压周围邻近的垂体组织形成的,并非真正的肿瘤组织包膜。此后,Wrightson<sup>[4]</sup>同样报道PA与正常垂体组织之间的确存在包膜。近十年来,有多篇文献报道切除PA术中镜下、术后病理均证实

假包膜的存在,并对其进行更深层次研究。2006年,Oldfield和Vortmeyer<sup>[5]</sup>首次详细描述PA假包膜的形成过程;当肿瘤直径<2 mm时,肿瘤细胞压迫周围正常垂体组织导致腺体移位,此时并不能形成完整的假包膜;而当肿瘤直径达到2~3 mm时,受压的垂体形成一层包膜将肿瘤与周围组织分开,同时提出假包膜囊外分离切除肿瘤的手术方式。之后,越来越多的神经外科医生开始注重假包膜分离技术在PA切除术中的临床应用,借助假包膜区分肿瘤组织和正常垂体组织的边界,认为假包膜囊外切除能够提高全切率,降低复发率。

## 2 PA假包膜的组织结构特点

分子遗传学研究认为,PA起源于单个肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。PA假包膜是肿瘤挤压周围邻近的垂体组织形成的一层膜状结构,厚度一般在0.5~1.0 mm<sup>[4,5]</sup>,存在多种形态<sup>[7]</sup>:假包膜完整覆盖肿瘤;薄层的纤维组织;较厚的纤维组织;微黄色、正常腺体样;钙化,密集纤维化。Oldfield和Vortmeyer<sup>[5]</sup>认为假包膜由受压的垂体腺泡及其外周网织纤维(主要含有胶原Ⅲ)形成。Weil等<sup>[8]</sup>在神经垂体腺瘤中并未发现假包膜,由于垂体后叶缺乏网状纤维,间接的支持假包膜内存在网状纤维。Lee等<sup>[7]</sup>认为假包膜由成纤维细胞、胶原纤维以及受压的垂体细胞形成,经masson染色证实假包膜内有PA细胞浸润生长。而Farnoud等<sup>[9]</sup>认为假包膜由周围相邻的细胞基底膜受压形成。

## 3 假包膜与PA之间的关系

3.1 与肿瘤大小关系 根据肿瘤直径大小将PA分为微腺瘤(直径<10 mm)、大腺瘤(直径10~30 mm)和巨大腺瘤(直径>30 mm)<sup>[10]</sup>。Kawamata等<sup>[11]</sup>研究发现较小PA的假包膜比较完整,并完全包裹肿瘤,术中易辨认,可沿着假包膜将肿瘤与正常组织分离,从而完全切除肿瘤;而较大PA假包膜往往不完整。Lee等<sup>[7]</sup>

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.06.022

作者单位:221000 江苏徐州,徐州医科大学附属医院神经外科(徐强、朱玉辐)

通讯作者:朱玉辐, E-mail: fuggle99@126.com

同样发现近半数微腺瘤存在完整假包膜。然而, Oldfield 和 Vortmeyer<sup>[5]</sup>认为所有 PA 直径超过 2~3 cm 时,都会形成明确的假包膜。因此,垂体微腺瘤容易发现假包膜,且往往是完整的包绕肿瘤组织,对肿瘤直径在 2 cm 左右,术中要重点关注。

**3.2 与肿瘤激素类型关系** 临床荟萃分析发现,PA 假包膜与肿瘤激素类型存在一定关系。Kawamata 等<sup>[11]</sup>发现生长激素腺瘤在内镜下均可观察到假包膜。这与 Lee 等<sup>[7]</sup>报道生长激素腺瘤假包膜出现率是 55% 存在明显差异,导致这种差异原因考虑与手术设备和手术技巧有关。神经内镜具有良好的持续清晰深部照明,灵活的多视角抵近观察和鱼眼放大效应功能,提高了术中假包膜发现率。近年来,有研究报道生长激素型 PA 的假包膜出现比例高,可能与继发性升高的生长激素导致纤维增生有关<sup>[12]</sup>。而 Lee 等<sup>[7]</sup>发现泌乳素型 PA 中假包膜发现率最高,达到 70.9%,促肾上腺皮质激素腺瘤和无功能腺瘤分别为 40.0% 和 50.7%。泌乳素腺瘤假包膜存在比例高,可能与多巴胺受体激动剂的使用有关,因为后者促进网状纤维的形成<sup>[13]</sup>。因此,PA 假包膜出现率并非 100%,相比而言,生长激素腺瘤和泌乳素腺瘤更容易发现。

**3.3 与肿瘤卒中囊变关系** 垂体肿瘤卒中囊变后,对 PA 周围假包膜的形成可能有促进作用。垂体卒中即因 PA 生长速度过快而血供不足,导致瘤内缺血坏死、继发出血。垂体卒中导致肿瘤体积突然增大,对周围组织压迫面积增大,压力增高,从而对周边脑组织产生压迫,这可能有助于假包膜的生成。Sugawara 等<sup>[14]</sup>报道 5 例卒中囊变形成包裹性血肿的无功能型垂体大腺瘤均存在明显的假包膜。后来,李俊君等<sup>[15]</sup>也报道 7 例囊变 PA 全部存在假包膜。

**3.4 与肿瘤生物学行为关系** 诊断 PA 的生物学行为需要术前影像学对肿瘤进行 Hardy 分类<sup>[16]</sup>和/或 Knosp 分级<sup>[17]</sup>、术中观察、术后组织病理学检查。Lee 等<sup>[7]</sup>发现近半数 PA 假包膜内存在肿瘤细胞浸润,尤其在大腺瘤中更多见,但假包膜往往不完整。所以,非侵袭性 PA 常存在完整的包膜。而 Jagannathan 等<sup>[18]</sup>认为随着肿瘤体积增大可能会侵犯邻近结构,但肿瘤仍持有完整假包膜。

4 PA假包膜的临床应用

**4.1 假包膜术中辨别** 目前 MRI 已经成为 PA 诊断的首选检查方法。除了 MRI 平扫及增强扫描外,动态和延迟增强技术的应用,提高了垂体微腺瘤的诊断率<sup>[19]</sup>。因假包膜菲薄,术前无法明确是否存在假包

膜,完全依靠术中镜下判断。PA 周围的膜性结构包括双层硬脑膜、垂体包膜和假包膜<sup>[5,20]</sup>,增加了假包膜辨别的难度,况且不是所有肿瘤均存在假包膜,进一步增加寻找和判断假包膜的困难。结合文献和我们的经验总结如下:①术前 MRI 确诊存在 PA,要重点关注 1~2 cm 腺瘤,而>2 cm 或突破鞍膈腺瘤假包膜多不完整。打开鞍底硬脑膜后,在灯光照射下可见稍闪光的垂体包膜,根据肿瘤所在位置仔细甄别。切开垂体包膜后,仔细地将垂体包膜向两侧分离扩大垂体及垂体包膜窗,再分离寻找假包膜。当肿瘤位置表浅,内镜下可见膨隆部位多为肿瘤,常在相应部位发现质韧、浅黄色的假包膜;对于大腺瘤,打开硬脑膜后,由于鞍内压力高,使得肿瘤组织自行涌出,此时可见周边的垂体包膜,然后在漏口周边分离探查,仔细寻找假包膜,必要时先行囊内切除减压,再寻找肿瘤假包膜。②术前 MRI 未发现的功能型腺瘤,术中尽量扩大骨窗和硬膜,进行探查,必要时应用术中 B 超<sup>[21]</sup>。③既往显微镜下对腺瘤周边膜性结构辨别有一定困难,近十年,神经内镜技术得到极大发展,借助神经内镜良好的持续清晰深部抵近照明,灵活的多视角观察及鱼眼放大效应功能,利于术中辨别和寻找 PA 假包膜。

**4.2 假包膜外分离技术应用** 近年来,神经外科医生开始将假包膜作为手术的界面采用囊外分离的方式切除 PA,沿着垂体腺与肿瘤之间形成的假包膜进行分离,可以实现肿瘤全切和垂体正常功能的最大化保护<sup>[22]</sup>。但并不是所有的 PA 都可以采用囊外完整切除的方式。首先,不是所有的 PA 术中都能发现假包膜<sup>[7,23]</sup>。其次,PA 假包膜存在多种形态,薄厚不均,肿瘤侵袭假包膜界面,使假包膜间断不完整。术中假包膜发现率比较低,可能跟假包膜质地柔软有关<sup>[12]</sup>。术中行囊外切除时,假包膜很容易破碎,而完整的假包膜分离比较困难,需要在内镜下精细操作和良好耐心。除此之外,还与术者在术中对假包膜的辨认有关。

打开鞍底后,锐性切开硬脑膜时,要做到仅切开硬脑膜,保证垂体包膜的完整性。在 MRI 指导下分开垂体包膜寻找、分辨假包膜。当发现 PA 假包膜较完整且厚韧时,可沿包膜外完整切除肿瘤及包膜,而当肿瘤包膜不完整或较薄,且肿瘤较大时,则需先行包膜内切除肿瘤减压后再切除假包膜,这要求仔细寻找并剥离粘连在正常垂体组织上的假包膜。不能识别假包膜时,先行瘤内部分切除减压,再作甄别。瘤内切除后,仍不能分辨假包膜时,仅做传统肿瘤切



除,执着的寻找假包膜是不理智的,甚至会造成颈动脉损伤等灾难性后果。

当采用假包膜外分离肿瘤时,解剖操作要始终在假包膜外的界面上进行,且分离操作的力量应主要作用在假包膜面上,降低对正常垂体组织的损伤,术中连续无中断的假包膜外操作可获得完整的假包膜肿瘤囊。

总之,假包膜外分离和完整切除在 2 cm 腺瘤和小腺瘤上容易实现。对于突破鞍膈的大腺瘤,尽可能应用假包膜分离技术以提高肿瘤切除率。

## 5 假包膜囊外分离切除肿瘤与术后并发症关系

**5.1 与术后脑脊液漏关系** 脑脊液鼻漏是经鼻蝶窦入路 PA 切除术后的常见并发症<sup>[24]</sup>。为了全切肿瘤,尤其是大腺瘤,术中脑脊液漏很难避免,尤其是采用囊外切除时,剥离黏附在非薄鞍膈上的假包膜时,更增加脑脊液漏的风险。Kinoshita 等<sup>[25]</sup>报道无功能性 PA 假包膜完全切除术中脑脊液漏发生率较高,妥善处理并不增加术后脑脊液漏。张铭芙等<sup>[23]</sup>也证实假包膜囊外切除会增加术中脑脊液漏的发生率,但有效鞍底重建后不影响病人预后。我们认为采用假包膜外切除大腺瘤、巨大腺瘤增加脑脊液漏发生原因考虑如下:首先,不利于观察肿瘤周边组织情况;其次,假包膜与鞍膈四周黏连紧密,鞍膈四周转折处的假包膜最容易破损,鞍膈孔蛛网膜部是漏的关键区。因此,切除大腺瘤时,先行囊内减压后再将假包膜完全切除,术前有效降低颅内压对降低术中脑脊液漏可能有一定的作用。

**5.2 与术后垂体功能不全关系** 目前,有研究认为假包膜外切除 PA 并不增加垂体功能低下的发生率。Qu 等<sup>[22]</sup>强调囊外切除技术有助于鉴别和区分 PA 和正常垂体,降低误切正常脑垂体组织的风险。第一,绝大多数情况下,肿瘤组织与正常垂体组织不易辨别,假包膜外切除肿瘤避免因盲目切除导致的垂体损伤,且完全切除肿瘤减少术后瘤腔出血的发生<sup>[15]</sup>。第二,假包膜有助于术中发现垂体微腺瘤<sup>[5]</sup>,区分肿瘤与正常垂体的分界,减少对正常垂体的干扰及无谓的探查,减少术后垂体功能低下的发生率。

我们发现假包膜囊外切除病人,术后一过性尿崩症增多,考虑可能与假包膜囊外分离操作面更大,操作更具侵略性有关。其次,囊外切除腺瘤可能导致一小部分正常垂体组织的去除,因为假包膜是一层压缩正常垂体前叶,这也是一方面原因。而大腺瘤体积较大,正常垂体腺被压缩成为一个薄的膜状

结构,看起来类似假包膜,当误认为假包膜并切除,导致术后垂体功能低下发生。

## 6 假包膜分离技术与术后复发和内分泌治愈率关系

尽管手术设备和技术得到相应提高,目前 PA 总治愈率约 80%。研究发现假包膜内存在浸润的肿瘤细胞,故肿瘤假包膜全切除可以降低肿瘤术后复发率。Lee 等<sup>[7]</sup>报道 616 例 PA 中假包膜完整切除复发率为 0.8%;而次全切除为 42.1%,并且复发的多为 Hardy III 级的无功能 PA;术后对肿瘤假包膜完整、肿瘤全切的病例进行内分泌学随访发现,促肾上腺皮质激素腺瘤治愈率为 100%,无功能腺瘤为 99.1%,生长激素腺瘤为 88%,泌乳素腺瘤为 70.6%;他们认为,假包膜完全切除能够提高肿瘤切除率,提高内分泌缓解率,降低术后复发率。Jagannathan 等<sup>[18]</sup>报道促肾上腺皮质激素腺瘤假包膜外切除肿瘤复发率明显下降,对于直径 2~3 cm 的肿瘤,假包膜外切除安全和有效。

功能型 PA 术后疗效评估的关键是术后垂体激素能否恢复正常。肿瘤全切率的提高预示着生物学治愈率的提高。多项研究均表明囊外切除能提高 PA 生物学治愈率<sup>[5, 11, 12, 18, 22, 29]</sup>。李俊君等<sup>[15]</sup>利用假包膜囊外全切 28 例功能性 PA,术后内分泌学检查激素水平恢复正常;他们认为假包膜外切除功能性 PA 可提高治愈率,减少并发症发生。Tao 等<sup>[12]</sup>利用假包膜外切除 43 例生长激素腺瘤,发现假包膜外切除 PA 能够提高肿瘤全切率,提高内分泌治愈率。

## 7 总结和展望

综上所述,PA 假包膜是肿瘤生长压迫周围腺体组织形成的一层膜状结构,但并不是所有 PA 均存在假包膜。由于假包膜内存在肿瘤细胞浸润,所以术中尽可能的全部切除假包膜。尽管假包膜的完全切除增加术中脑脊液漏的发生率,尤其是垂体大腺瘤,而术中人工修补鞍底并妥善处理并不增加术后脑脊液漏的发生率,不影响病人预后。因此,术中发现假包膜后,仔细沿着假包膜这层界面分离肿瘤,对降低术后肿瘤复发率、提高内分泌缓解率、减少术后垂体功能不全发生率具有重要的意义。近年来,随着神经外科手术设备的改进和技术的推广应用,3D-神经内镜、神经导航技术、术中磁共振、术中多普勒技术等越来越多的应用在 PA 手术中。术中高分辨率神经内镜提供更加清晰和立体画面,有助于分辨 PA 假包膜和观察瘤周组织结构;神经导航与术中磁

共振和术中超声的联合应用进一步提高肿瘤切除率。假包膜分离技术与术中高新辅助技术的联合应用,对PA安全有效的切除具有重要的意义。

### 【参考文献】

- [1] Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas [J]. J Neurooncol, 2014, 117(3): 379-394.
- [2] Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, *et al.* The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011 [J]. Eur J of Endocrinol, 2014, 171(4): 519-526.
- [3] Costello RT. Subclinical adenoma of the pituitary gland [J]. Am J Pathol, 1936, 12(2): 205-215.
- [4] Wrightson P. Conservative removal of small pituitary tumours: is it justified by the pathological findings [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1978, 41(3): 283-289.
- [5] Oldfield EH, Vortmeyer AO. Development of a histological pseudocapsule and its use as a surgical capsule in the excision of pituitary tumors [J]. J Neurosurg, 2006, 104(1): 7-19.
- [6] Herman V, Fagin J, Gonsky R, *et al.* Clonal origin of pituitary adenomas [J]. J Neurosurg, 1990, 73(5): 731-735.
- [7] Lee EJ, Ahn JY, Noh T, *et al.* Tumor tissue identification in the pseudocapsule of pituitary adenoma: should the pseudocapsule be removed for total resection of pituitary adenoma [J]. Neurosurgery, 2009, 64(3 Suppl): 69-70.
- [8] Weil RJ, Vortmeyer AO, Nieman LK, *et al.* Surgical remission of pituitary adenomas confined to the neurohypophysis in Cushing's disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(7): 2656-2664.
- [9] Farnoud MR, Kujas M, Derome P, *et al.* Interactions between normal and tumoral tissues at the boundary of human anterior pituitary adenomas: an immunohistochemical study [J]. Virchows Arch, 1994, 424(1): 75-82.
- [10] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(5): 324-329.
- [11] 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 [J]. Neurosurg Rev, 2005, 28(3): 201-208.
- [12] Tao X, Liu T, Zhang X, *et al.* Time to revive the value of the pseudocapsule in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone adenomas [J]. World Neurosurg, 2016, 89: 65-71.
- [13] Bevan JS, Webster J, Burke CW, *et al.* Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage [J]. Endocr Rev, 1992, 13(2): 220-240.
- [14] Sugawara T, Aoyagi M, Tanaka Y, *et al.* Chronic encapsulated expanding hematoma in nonfunctioning pituitary adenoma [J]. Neurosurg Rev, 2013, 36(3): 395-402.
- [15] 李俊君, 曹奕强, 王伟民. 经蝶窦入路假包膜外切除功能性垂体腺瘤[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2016, 21(2): 66-68.
- [16] Qian ZR, Asa SL, Siomi H, *et al.* Overexpression of HMGA2 relates to reduction of the let-7 and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas [J]. Mod Pathol, 2009, 22(3): 431-441.
- [17] 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]. J Neurosurg, 1993, 33(4): 610-618.
- [18] Jagannathan J, Smith R, Devroom HL, *et al.* Outcome of using the histological pseudocapsule as a surgical capsule in Cushing disease [J]. J Neurosurg, 2009, 111(3): 531-539.
- [19] 夏建洪. 垂体腺瘤 MRI 诊断价值的研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2012, 10(6): 17-18.
- [20] Peker S, Kurtkaya-Yapici O, Kiliç T, *et al.* Microsurgical anatomy of the lateral walls of the pituitary fossa [J]. Acta Neurochir (Wien), 2005, 147(6): 641-649.
- [21] 冯 铭, 王任直. 垂体腺瘤假包膜及其临床应用[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(7): 750-751.
- [22] Qu X, Yang J, Sun JD, *et al.* Transsphenoidal pseudocapsule-based extracapsular resection for pituitary adenomas [J]. Acta Neurochir (Wien), 2011, 153(4): 799-806.
- [23] 张铭芙, 刘 宁, 李 莹, 等. 垂体腺瘤假包膜囊外切除术的临床研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(3): 191-193.
- [24] 李振举, 邓 侃, 王任直, 等. 伽玛刀治疗后的垂体腺瘤经蝶手术脑脊液漏的防治[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(3): 320-322.
- [25] Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, *et al.* The surgical side effects of pseudocapsular resection in non-functioning pituitary adenomas [J]. World Neurosurg, 2016, 93: 430-435.

(2017-08-21 收稿, 2018-04-10 修回)