

中国垂体腺瘤外科治疗专家共识

中国垂体腺瘤协作组

近年来,随着社会经济水平和人们健康意识的提高,垂体腺瘤的发现率逐年增高。由于垂体腺瘤不仅具有肿瘤的各种特性,又可以引起内分泌功能的异常(包括不孕、不育),给患者、家庭及社会带来很大的不良影响。垂体腺瘤是良性肿瘤,外科手术治疗是多种类型垂体腺瘤患者治疗的主要方法,如果治疗得当,多数患者可以治愈。但由于中国地域辽阔,经济发展不平衡,医疗水平参差不齐,医务人员对疾病的认识和处理亦存在很大差异,严重影响了垂体腺瘤患者的预后。为了解决上述问题,提高垂体腺瘤外科治疗水平,中国垂体腺瘤协作组组织各位垂体腺瘤相关专家和学者撰写了《中国垂体腺瘤外科治疗专家共识》,希望通过共识,提高对垂体腺瘤外科治疗的认识,规范垂体外科治疗的行为,为中国垂体外科的发展做出贡献。

一、垂体腺瘤概论

垂体腺瘤发病率在颅内肿瘤中排第 2 位,约占颅内肿瘤的 15%,人口发病率为 8.2%~14.7%,尸体解剖的发现率为 20%~30%^[1-3]。

1. 分类:(1)根据激素分泌类型分为:功能性垂体腺瘤(包括催乳素腺瘤、生长激素腺瘤、促甲状腺激素腺瘤、促肾上腺皮质激素腺瘤、促性腺激素腺瘤及混合性垂体腺瘤)和无功能性垂体腺瘤。(2)根据肿瘤大小分为:微腺瘤(直径<1 cm)、大腺瘤(直径 1~3 cm)和巨大腺瘤(直径>3 cm)。(3)结合影像学分类、术中所见和病理学分为侵袭性垂体腺瘤和非侵袭性垂体腺瘤。不典型垂体腺瘤:Ki-67>3%、P53 染色广泛阳性、细胞核异型性,临床上以上 3 点有 2 点符合可诊断为不典型垂体腺瘤^[4-5]。

2. 主要临床表现:(1)头痛;(2)视力视野障碍;(3)肿瘤压迫邻近组织引起的其他相应症状;(4)功能性垂体腺瘤的相应症状体征。

3. 诊断:(1)相应的临床表现;(2)内分泌学检

查:催乳素腺瘤:催乳素>150 μg/L 并排除其他特殊原因引起的高催乳素血症。血清催乳素<150 μg/L,须结合具体情况谨慎诊断。生长激素腺瘤:不建议用单纯随机生长激素水平诊断,应行葡萄糖生长激素抑制试验。如果负荷后血清生长激素谷值<1.0 μg/L,可以排除垂体生长激素腺瘤。同时需要测定血清类胰岛素因子(IGF)-1。当患者血清 IGF-1 水平高于与年龄和性别相匹配的正常值范围时,判断为异常^[6]。库欣病:血皮质醇昼夜节律消失、促肾上腺皮质激素(ACTH)正常或轻度升高、24 h 尿游离皮质醇(UFC)升高。库欣病患者经典小剂量地塞米松抑制实验(LDDST)不能被抑制,大剂量地塞米松抑制实验(HDDST)能被抑制。有条件的医院进行岩下窦静脉取血测定 ACTH 水平有助于提高库欣病和异位 ACTH 综合征的鉴别诊断。促甲状腺激素腺瘤:血浆甲状腺素水平升高, TSH 水平多数增高,少数在正常范围;(3)鞍区增强磁共振或动态磁共振扫描:鞍区发现明确腺瘤。部分库欣病患者 MRI 可能阴性。

二、垂体腺瘤手术治疗指征

垂体腺瘤手术治疗目的包括切除肿瘤缓解视线下降等周围结构长期受压产生的临床症状;纠正内分泌功能紊乱;保留正常垂体功能;明确肿瘤组织学。

1. 手术指征:(1)经鼻蝶入路手术:①存在症状的垂体腺瘤卒中。②垂体腺瘤的占位效应引起压迫症状。可表现为视神经、动眼神经等临近脑神经等受压症状以及垂体受压引起的垂体功能低下,排除催乳素腺瘤后应首选手术治疗。③难以耐受药物不良反应或对药物治疗产生抵抗的催乳素腺瘤及其他高分泌功能的垂体腺瘤(主要为 ACTH 瘤、GH 瘤)。④垂体部分切除和(或)病变活体组织检查术。垂体部起源且存在严重内分泌功能表现(尤其是垂体性 ACTH 明显增高)的病变可行垂体探查或部分切除手术;垂体部病变术前不能判断性质但需治疗者,可行活体组织检查明确其性质。⑤经鼻蝶手术的选择还需考虑到以下几个因素:瘤体的高度;病变形状;瘤体的质地与血供情况;鞍隔面是否光滑完整;

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.05.003

通信作者:王任直,100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科,Email:wangrz@126.com

颅内及海绵窦侵袭的范围大小;鼻窦发育与鼻腔病理情况;患者全身状况及手术意愿。(2)开颅垂体腺瘤切除术:不能行经蝶窦入路手术者;鼻腔感染患者。(3)联合入路手术:肿瘤主体位于鞍内、鞍上、鞍旁发展,呈“哑铃”形。

2. 禁忌证:(1)经鼻蝶入路手术:垂体激素病理分泌亢进导致系统功能严重障碍或者垂体功能低下导致患者全身状况不佳为手术相对禁忌,应积极改善患者的全身状况后手术。①活动性颅内或者鼻腔、蝶窦感染,可待感染控制后再手术。②全身状况差不能耐受手术。病变主要位于鞍上或呈“哑铃形”。③残余或复发肿瘤无明显症状且手术难以全部切除者。(2)开颅垂体腺瘤切除术:①垂体微腺瘤;②有明显的垂体功能低下者,需先纠正再行手术治疗。

三、围手术期病情的评估和处理

对围手术期患者的评估和治疗包括:(1)手术适应证、手术时机和手术方式的选择;(2)术前术后垂体激素异常导致的合并症或患者原有内科疾病的治疗;(3)术前术后腺垂体功能的评价及激素水平的调整和治疗;(4)术前后水、电解质平衡的调整;(5)围手术期病情的宣传教育等方面。建议三级以上医院由经验丰富的垂体腺瘤治疗方面的多学科协作团队或小组来共同参与制定治疗方案。

围手术期处理要着重关注以下方面:(1)并发心血管病变,包括肢端肥大性心脏病、心功能不全、心律失常等,术前、术后需经心血管内科会诊给予强心利尿、血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂治疗等治疗;如果垂体生长激素腺瘤患者术前已发现明确心脏病损,即使其心功能可以耐受手术,也可以先使用中长效生长抑素类药物,改善其心脏病变,再予手术治疗^[7-9]。对于合并高血压、糖尿病的患者,手术前后均应给予相应的对症处理,积极控制血压和血糖。垂体腺瘤尤其是生长激素腺瘤合并呼吸睡眠暂停综合征(OSAS)的患者麻醉风险高^[10],术前应请麻醉师和心血管科医生共同会诊,在围麻醉期应及时调整麻醉深度,酌情给予心血管活性药物,防止血流动力学剧烈波动,降低围麻醉期心血管意外的发生率。(2)术后水电解质和尿崩症的处理:对垂体腺瘤术后患者应常规记录 24 h 出入液量,监测水电解质和尿比重。如果术后即出现尿崩症症状,根据出入量和电解质情况必要时给予抗利尿激素等治疗^[11]。(3)围手术期的激素替代治疗:垂体腺瘤患者术前需进行腺垂体功能的评估,包括甲状

腺轴、肾上腺轴、性腺轴、生长激素、IGF-1 等激素水平的测定^[12]。对于存在继发性甲状腺功能减低和继发性肾上腺皮质功能减低,需要给予生理替代量的治疗。垂体腺瘤患者手术当日补充应激剂量的糖皮质激素(库欣病除外),术后调整糖皮质激素的剂量以维持患者的正常生命体征和水电解质平衡,并逐渐降低糖皮质激素的剂量至生理替代剂量。垂体腺瘤患者术后应规范随诊进行临床评估及垂体功能评价,以调整激素替代治疗剂量,部分患者需要终身腺垂体激素替代治疗^[13-14]。

四、手术室条件及人员培训

1. 显微镜、内镜及器械:具备神经外科手术显微镜或内镜系统和垂体腺瘤经蝶或开颅手术多种显微操作器械。

2. 监测系统:术中 C 型臂或神经导航设备。

3. 人员培训:具备颅底显微操作训练的基础并参加垂体腺瘤显微操作培训班,在上级大夫指导下做过 50 例以上的类似手术。内镜手术操作人员要具备神经内镜操作的解剖训练并持有准入证,在上级大夫指导下做过 50 例以上的内镜下操作。

五、手术治疗

1. 经鼻蝶入路手术:(1)手术原则:充分的术前准备^[15]。①术中定位;②切除肿瘤,更好地保护垂体功能。③做好鞍底及脑脊液漏的修补,解剖生理复位^[16]。(2)手术方法:①显微镜下经鼻蝶入路手术^[17]:术前准备:抗生素溶液滴鼻、修剪鼻毛;体位:仰卧位,根据肿瘤生长方向适当调整头后仰的角度;经鼻中隔黏膜下沿中线进入,暴露蝶窦前壁及蝶窦开口,打开蝶窦前壁后处理蝶窦黏膜,暴露鞍底骨质;高速磨钻打开鞍底骨质后,定位后剪开鞍底硬脑膜,暴露肿瘤后沿一定顺序用环形刮匙、吸引器、肿瘤钳切除肿瘤;瘤腔用止血材料适度填塞,如明胶海绵、流体明胶、再生氧化纤维素(速即纱)等,小骨片、纤维蛋白黏合剂等重建鞍底(必要时使用自身筋膜、肌肉或脂肪等进行修补),鼻中隔及黏膜复位,鼻腔适度填塞。②神经内镜下经鼻蝶入路手术方法:a. 内镜进入选定的鼻孔(常规经右侧),在鼻中隔的外侧可见下鼻甲。用浸有肾上腺素稀释液(1 mg 肾上腺素/10 ml 生理盐水)的棉片依次填塞在下鼻道(下鼻甲与鼻中隔之间)、中鼻道及上鼻道,使得鼻道间隙明显扩大后,将内镜沿鼻道进入到蝶筛隐窝,可发现蝶窦开口。确定蝶窦开口可依据、在后鼻孔的上缘,沿着鼻中隔向蝶筛隐窝前行 0.8 ~ 1.5 cm;b. 在中鼻甲根部下缘向上 1 cm。c. 沿蝶窦

开口前缘向内侧在蝶窦前壁及鼻中隔的筛骨垂直板上做弧形切开,将黏膜瓣翻向后鼻孔(近中鼻甲根部有蝶腭动脉分支),显露蝶窦前壁。d. 用高速磨钻磨除蝶窦前壁骨质及蝶窦腔内分隔,充分暴露鞍底。可见 OCR(颈内动脉-视神经隐窝)、视神经管隆起、颈内动脉隆起、斜坡隐窝、蝶骨平台等解剖标志。充分打开鞍底骨质。穿刺后切开鞍底硬膜,可以采用沿肿瘤假包膜分离或者采用刮匙和吸引等方式切除肿瘤。切除肿瘤后采用可靠方法进行鞍底重建,蝶窦前壁黏膜瓣及鼻甲予以复位后撤镜。e. 术后处理:其他同经鼻显微手术。

2. 开颅手术:(1)经额下入路的手术方法:①头皮切口:多采用发际内冠状切口。②颅骨骨瓣:一般做右侧额骨骨瓣,前方尽量靠近前颅底。③肿瘤显露:星状切开硬脑膜,前方与眶上平齐。沿蝶骨嵴侧裂锐性切开蛛网膜,释放脑脊液,降低颅内压。探查同侧视神经和颈内动脉,显露视交叉前方的肿瘤。④肿瘤切除:电凝并穿刺肿瘤,切开肿瘤假包膜,先行囊内分块切除肿瘤。游离肿瘤周边,逐步切除肿瘤。对于复发的肿瘤,术中注意不要损伤肿瘤周边的穿支动脉和垂体柄。(2)经翼点入路的手术方法:①皮瓣及骨瓣:翼点入路的皮肤切口尽量在发际线内。骨瓣靠近颅底,蝶骨嵴尽可能磨除,以便减轻对额叶的牵拉。②肿瘤显露:锐性切开侧裂池,释放脑脊液。牵开额叶显露视神经和颈内动脉。从视交叉前后、视神经-颈内动脉和颈内动脉外间隙探查,从而显露肿瘤主体。③肿瘤切除方法同上。

3. 联合入路的手术方法:以上各种入路联合内窥镜或显微镜经鼻蝶手术^[18]。

六、术中特殊情况处理

1. 术中出血:(1)海绵间窦出血:术中遇到海绵间窦出血,可选用止血材料进行止血。如出血难以控制,可考虑使用经蝶窦手术专用枪状钳夹钳夹闭止血;(2)海绵窦出血:吸引器充分吸引保持术野清晰,尽快切除肿瘤后,局部填塞适量止血材料及棉片压迫止血,但需避免损伤窦内神经及血栓形成;(3)鞍上出血:如垂体大腺瘤向鞍上侵袭,与 Willis 动脉环粘连,术中牵拉、刮除肿瘤时可能会造成出血,严重者需压迫后转介入或开颅手术治疗;(4)颈内动脉及其分支出血:因颈内动脉解剖变异或肿瘤包绕颈内动脉生长,手术中可能会造成颈内动脉损伤,引起术中大出血,甚至危及患者生命。此时,应立即更换粗吸引器,保持术野清晰,迅速找到出血点,如破口不大,可用止血材料、人工脑膜及棉片等进行压迫

止血,如破口较大则局部填塞压迫止血后转介入治疗。这类患者术后均需血管造影检查以排除假性动脉瘤;(5)脑内血肿:开颅手术时由于脑压板过度牵拉、损伤额叶可出现脑内血肿;巨大垂体腺瘤只能部分切除时易发生残留卒中,故术后应注意观察患者神志瞳孔变化,一旦病情恶化立即行 CT 检查,及时发现血肿及时处理,必要时再次开颅清除血肿和减压^[19]。此外,开颅手术时提倡开展无脑压板手术治疗。

术中止血方法及材料的选择。对于垂体腺瘤手术来说,术中止血非常关键,止血不彻底可以影响患者功能,甚至生命。术中静脉出血时,可以采用棉片压迫止血及双极电凝电灼止血的方法。如果海绵间窦或海绵窦出血难以彻底止血时,可以选用止血材料止血,如明胶海绵、流体明胶、再生氧化纤维素(速即纱)等。如果是瘤腔内动脉出血,除压迫止血外,需同时行数字减影脑血管造影(DSA),明确出血动脉和部位,必要时通过介入治疗的方法止血。

2. 术中脑脊液漏:(1)术中鞍隔破裂的原因:①受肿瘤的压迫,鞍隔往往菲薄透明,仅存一层蛛网膜,刮除上部肿瘤时,极易造成鞍隔的破裂;②肿瘤刮除过程中,鞍隔下降不均匀,出现皱褶,在刮除皱褶中的肿瘤时容易破裂;③在试图切除周边肿瘤时容易损伤鞍隔的颅底附着点;④鞍隔前部的附着点较低,鞍隔塌陷后,该部位容易出现脑脊液的渗漏或鞍底硬膜切口过高,切开鞍底时直接将鞍隔切开;⑤伴有空蝶鞍的垂体腺瘤患者有时鞍隔菲薄甚至缺失。(2)术中减少脑脊液漏发生的注意要点:①术中要注意鞍底开窗位置不宜过高,鞍底硬膜切口上缘应距离鞍隔附着缘有一定距离;②搔刮肿瘤时应尽量轻柔,特别是刮除鞍上和鞍隔皱褶内的残留肿瘤时;③术中注意发现鞍上蛛网膜及其深部呈灰蓝色的鞍上池。(3)脑脊液漏修补方法:①对破口小、术中仅见脑脊液渗出者,用明胶海绵填塞鞍内,然后用干燥人工硬膜或明胶海绵加纤维蛋白黏合剂封闭鞍底硬膜;②破口大者需要用自体筋膜或肌肉填塞漏口,再用干燥人工硬膜加纤维蛋白黏合剂封闭鞍底硬膜,术毕常规行腰大池置管引流。术中脑脊液漏修补成功的判断标准:以纤维蛋白黏合剂封闭鞍底前在高倍显微镜或内镜下未发现有明确的脑脊液渗出为标准。

3. 额叶挫伤:常发生在开颅额下入路手术,由于脑压板过度牵拉额底所致。术后应注意观察患者神志瞳孔变化,一旦病情恶化立即行 CT 检查,及时发现血肿和挫伤灶,及时处理,必要时开颅清除血肿

和减压。

4. 视神经及颈内动脉损伤:开颅手术在视交叉、视神经间歇中切除肿瘤、经蝶窦入路手术凿除鞍底损伤视神经或用刮匙、吸引器切除鞍上部分肿瘤时可能损伤视神经,特别是术前视力微弱的患者,术后会出现视力下降甚至失明。预防只能靠娴熟的显微技术和轻柔的手术操作,治疗上不需再次手术,可用神经营养药、血管扩张药和高压氧治疗。颈内动脉损伤处理见上文。

七、术后并发症的处理

1. 术后出血:表现为术后数小时内出现头痛伴视力急剧下降,甚至意识障碍、高热、尿崩症等下丘脑紊乱症状。应立即复查 CT,若发现鞍区或脑内出血,要采取积极的方式,必要时再次经蝶或开颅手术清除血肿。

2. 术后视力下降:常见原因是术区出血;鞍内填塞物过紧;急性空泡蝶鞍;视神经血管痉挛导致急性视神经缺血等原因也可以致视力下降。术后密切观察病情,一旦出现视功能障碍应尽早复查 CT,发现出血应尽早手术治疗。

3. 术后感染:多继发于脑脊液漏患者。常见临床表现包括:体温超过 38 ℃ 或低于 36 ℃。有明确的脑膜刺激征、相关的颅内压增高症状或临床影像学证据。腰椎穿刺脑脊液检查可见白细胞总数 $> 500 \times 10^6/L$ 甚至 $1\,000 \times 10^6/L$,多核 > 0.80 ,糖 $< 2.8 \sim 4.5 \text{ mmol/L}$ (或者 $< 2/3$ 血糖水平),蛋白 $> 0.45 \text{ g/L}$,细菌涂片阳性发现,脑脊液细菌学培养阳性。同时酌情增加真菌、肿瘤、结核及病毒的检查以利于鉴别诊断。

经验性用药选择能通过血脑屏障的抗生素。根据病原学及药敏结果,及时调整治疗方案。治疗尽可能采用静脉途径,一般不推荐腰穿鞘内注射给药,必需时可增加脑室内途径。合并多重细菌感染或者合并多系统感染时可联合用药。一般建议使用能够耐受的药物说明中最大药物剂量以及长程治疗(2~8 周或更长)。

4. 中枢性尿崩症:如果截至出院时未发生尿崩症,应在术后第 7 天复查血钠水平。如出院时尿崩情况仍未缓解,可选用适当药物治疗至症状消失。

5. 垂体功能低下:术后第 12 周行内分泌学评估,如果发现任何垂体-靶腺功能不足,都应给予内分泌替代治疗。

八、病理学及分子标志物检测

采用免疫组织化学方法,根据激素表型和转录

因子的表达情况对垂体腺瘤进行临床病理学分类(表 1)在我国切实可行,应予推广。

表 1 垂体腺瘤临床病理学分类(根据文献[20]改编)

有功能垂体腺瘤	无功能垂体腺瘤
(1) GH-PRL-TSH 家族	(1) 静止性 GH 腺瘤
(2) 分泌 GH 的垂体腺瘤	(2) 静止性 PRL 腺瘤
(3) 密颗粒型 GH 细胞腺瘤	(3) 静止性 TSH 腺瘤
(4) 疏颗粒型 GH 细胞腺瘤	(4) 静止性 ACTH 腺瘤,亚型 1
(5) 混合性(GH-PRL 细胞)腺瘤	(5) 静止性 ACTH 腺瘤,亚型 2
(6) 分泌 PRL 的垂体腺瘤	(6) 静止性促性腺激素腺瘤,亚型 3
(7) PRL 细胞腺瘤	(7) 零细胞腺瘤,嗜酸细胞腺瘤
(8) 嗜酸干细胞腺瘤	
(9) 分泌 TSH 的垂体腺瘤	
(10) TSH 细胞腺瘤	
(11) ACTH 家族	
(12) 分泌 ACTH 的垂体腺瘤	
(13) 密颗粒型 ACTH 细胞腺瘤	
(14) 疏颗粒型 ACTH 细胞腺瘤	
(15) 促性腺激素家族	
(16) 分泌促性腺激素的垂体腺瘤	
(17) 不能分类垂体腺瘤	
(18) 罕见的多激素垂体腺瘤	

绝大多数垂体腺瘤属良性肿瘤,单一的卵圆形细胞形态,细胞核圆形或卵圆形,染色质纤细,核分裂象罕见,中等量胞质,Ki-67 标记指数通常 $< 3\%$;如细胞形态有异形,细胞核仁清晰,核分裂象易见,Ki-67 标记指数 $> 3\%$,p53 蛋白呈阳性表达,可诊断“非典型”垂体腺瘤;如垂体腺瘤细胞有侵犯鼻腔黏膜下组织,颅底软组织或骨组织的证据,可诊断“侵袭性”垂体腺瘤;如发生转移(脑、脊髓或全身其他部位)可诊断垂体癌^[21-22]。最近发现:FGF 及其受体 FGFR 与垂体腺瘤的侵袭性密切相关;MMP9 和 PTTG 在侵袭性垂体腺瘤中呈高表达。垂体腺瘤相关的分子遗传学研究发现:GADD45 与无功能垂体腺瘤密切相关;IGFBP5、MYO5A 在侵袭性垂体腺瘤中有过度表达,但仅有 MYO5A 在蛋白水平上有过度表达;ADAMTS6、CRMP1、PTTG、CCNB1、AURKB 和 CENPE 的过度表达,认为与 PRL 腺瘤复发或进展相关^[23-24]。此外,对于有遗传倾向的家族性患者、垂体巨大腺瘤、罕见的多激素腺瘤和不能分类垂体腺瘤的年轻患者建议检测 MEN1 和 AIP 基因。

九、手术疗效评估和随访

治愈标准和随访:(1) 生长激素腺瘤:随机生长激素水平 $< 1 \mu\text{g/L}$,IGF-1 水平降至与性别、年龄相匹配正常范围为治愈标准^[6]。(2) PRL 腺瘤:没有多巴胺受体激动剂等治疗情况下,女性 PRL < 20

$\mu\text{g/L}$, 男性 $\text{PRL} < 15 \mu\text{g/L}$, 术后第 1 天 $\text{PRL} < 10 \mu\text{g/L}$ 提示预后良好。(3) ACTH 腺瘤: 术后 2 d 内血皮质醇 $< 20 \mu\text{g/L}$, 24 h 尿游离皮质醇和 ACTH 水平在正常范围或低于正常水平(UFC)。术后 3 ~ 6 个月内血皮质醇、24 h 尿游离皮质醇和 ACTH 在正常范围或低于正常水平, 临床症状消失或缓解。(4) TSH 腺瘤术后 2 d 内 TSH、游离 T3 和游离 T4 水平降至正常。(5) 促性腺激素腺瘤术后 2 d 内 FSH 和 LH 水平降至正常。(6) 无功能腺瘤术后 3 ~ 6 个月 MRI 检查无肿瘤残留。

对于功能性腺瘤, 术后激素水平恢复正常持续 6 个月以上为治愈基线; 术后 3 ~ 4 个月进行首次 MRI 检查, 之后根据激素水平和病情需要 3 ~ 6 个月复查, 达到治愈标准时 MRI 检查可每年复查 1 次。

十、影像学评估

影像学在垂体腺瘤的诊断、鉴别诊断以及术后残留、并发症及复发的评价上有重要的地位。目前磁共振成像为垂体病变首选的影像学检查方法, 部分需要鉴别诊断的情况下可以选择加做 CT 检查。

需要进行薄层(层厚 $\leq 3 \text{ mm}$)的鞍区冠状位及矢状位成像, 成像序列上至少包括 T1 加权像和 T2 加权像, 对于怀疑垂体腺瘤的病例, 应进行对比剂增强的垂体 MRI 检查, 对于怀疑是微腺瘤的病例, MRI 设备技术条件允许的情况下应进行动态增强的垂体 MRI 检查。

垂体腺瘤的术后随访, 常规应在术后早期(1 周内)进行 1 次垂体增强 MRI 检查, 作为基线的判断。术后 3 个月进行 1 次复查, 此后根据临床情况决定影像复查的间隔及观察的期限。

垂体腺瘤的放疗前后应有垂体增强 MRI 检查, 放疗后的复查间隔及观察的时限参照肿瘤放疗的基本要求。

十一、辅助治疗

1. 放射治疗指征, 伽马刀治疗指征: 放射治疗是垂体腺瘤的辅助治疗手段, 包括: 常规放疗 Radiotherapy(RT), 立体定向放射外科/放射治疗 Stereotactic Radiosurgery (SRS)/Radiotherapy (SRT)。RT、SRS/SRT 治疗垂体腺瘤的指征^[25-28]: (1) 手术后残留或复发者; (2) 侵袭性生长或恶性者; (3) 催乳素腺瘤药物无效、或患者不能耐受不良反应者, 同时不能或不愿接受手术治疗者; (4) 有生长趋势、或累及海绵窦的小型无功能腺瘤可首选 SRS; (5) 因其他疾患不适宜接受手术或药物治疗者; 体积大的侵袭性的、手术后反复复发的、或恶性

垂体腺瘤适合选择 RT, 包括调强放疗(IMRT)、图像引导的放疗(IGRT)等。小型的、与视神经有一定间隔的、或累及海绵窦的垂体腺瘤更适宜选择一次性的 SRS 治疗。介于以上两者之间的病变, 可以考虑 SRT 治疗。

如果患者需要尽快解除肿瘤压迫、恢复异常激素水平引发的严重临床症状, 不适宜首选任何形式的放射治疗。

2. 药物治疗指征: (1) 病理学证实为催乳素腺瘤或催乳素为主的混合性腺瘤, 如术后 PRL 水平仍高于正常值, 且伴有相应症状者, 需要接受多巴胺受体激动剂^[29]; (2) 生长激素腺瘤术后生长激素水平或 IGF-1 水平仍未缓解者, 且 MRI 提示肿瘤残留(尤其是残留肿瘤位于海绵窦者), 可以接受生长抑素类似物治疗, 对伴有 PRL 阳性的混合腺瘤, 也可以尝试接受多巴胺激动剂治疗; (3) ACTH 腺瘤如术后未缓解者, 可选用生长抑素类似物或针对高皮质醇血症的药物治疗。

十二、随访

术后第 1 天及出院时行垂体激素检测及其他相关检查, 如视力、视野等, 详细记录患者症状、体征变化。推荐早期(术后 1 周内)行垂体增强 MRI 检查。

患者出院时, 强调健康教育, 嘱咐长期随访对其病情控制及提高生存质量的重要性, 并给予随访卡, 告知随访流程。患者每年将接受随访问卷调查, 若有地址、电话变动时, 及时告知随访医师。

术后第 6 ~ 12 周进行垂体激素及相关检测, 以评估垂体及各靶腺功能。对于有垂体功能紊乱的患者给予相应的激素替代治疗, 对于有并发症的患者随诊相应的检查项目。

术后 3 个月复查垂体 MRI, 评估术后影像学变化, 同时记录患者症状体征变化。对于垂体功能紊乱, 需激素替代治疗的患者, 应每月随访其症状、体征变化及激素水平, 记录其变化, 及时调整替代治疗。患者病情平稳后, 可每 3 个月评估垂体及各靶腺功能, 根据随诊结果, 调整激素替代治疗。有些患者需要终生激素替代治疗。

根据术后 3 个月随访结果, 在术后 6 个月选择性复查垂体激素水平和垂体 MRI 等相关检查。对于控制良好的患者, 术后每年复查垂体激素及相关检查, 根据患者病情控制程度复查垂体 MRI; 对有并发症的患者应每年进行 1 次并发症的评估。术后 5 年以后适当延长随访问隔时间, 推荐终身随诊。

十三、小结

本共识系统介绍了垂体腺瘤诊断、治疗及术后随访等有关垂体腺瘤外科治疗方面的原则,重点论述了外科手术治疗指征、围手术期处理、手术方式选择及各种并发症的预防和处理。由于垂体腺瘤的复杂性和多样性,治疗过程中仍会遇到各种问题,希望在有条件的医院建立以神经外科、内分泌科、妇产科、放射科及放疗科等多科人员组成的垂体会诊中心,共同商定治疗方案;广大患者及家属也应到这样垂体诊治中心医院进行治疗,以期获得最佳疗效。

本共识编写人员:王任直、周良辅、周定标、金自孟、任祖洲、苏长保、惠国桢、章翔、张亚卓、李士其、王海军、姚勇、贾旺、王镛斐、吴哲褒、于春江、周涛、康军、张宏伟、贾桂军、幸兵、连伟、冯铭、邓侃、赵曜、卞留贯、张大键、毛志刚、漆松涛、潘军、王伟民、雷霆、刘志雄、姜曙、蔡博文、王宁、赵刚、赵兴利、高宇飞、张建民、吴群、王茂德、康德智、鲁小杰、徐淑军、张庭荣、夏鹤春、韩国强、邓志峰、赵建农、顾锋、朱慧娟、龚凤英、李益明、姚斌、郁琦、华克勤、王世宣、刘阿力、张福泉、潘力、王恩敏、徐德生、冯逢、朱朝辉、耿道颖、李桂林、钟定荣、汪寅、张宏冰、单广良

参 考 文 献

- [1] Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(12):4769-4775.
- [2] Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, et al. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9):4268-4275.
- [3] Annegers JF, Coulam CB, Abboud CF, et al. Pituitary adenoma in Olmstead County, Minnesota, 1935-1977. A report of an increasing incidence of diagnosis in women of children age[J]. Mayo Clin Proc, 1978, 53(10):641-643.
- [4] Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas[J]. Neurosurgery, 2006, 59(2):341-353; discussion -53.
- [5] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of World endocrine organs[J]. Lyon: IARC, 2004:10-35.
- [6] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2014, 99(11):3933-3951.
- [7] Thomas JG, Gadgil N, Samson SL, et al. Prospective trial of a short hospital stay protocol after endoscopic endonasal pituitary adenoma surgery[J]. World Neurosurg, 2014, 81(3-4):576-583.
- [8] Shao S, Li X. Clinical features and analysis in 1385 Chinese patients with pituitary adenomas[J]. J Neurosurg Sci, 2013, 57(3):267-275.
- [9] Schmitt H, Buchfelder M, Radespiel-Troger M, et al. Difficult intubation in acromegalic patients: incidence and predictability[J]. Anesthesiology, 2000, 93(1):110-114.
- [10] Juvin P, Lavaut E, Dupont H, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients[J]. Anesth Analg, 2003, 97(2):595-600.
- [11] Kinoshita Y, Tominaga A, Arita K, et al. Post-operative hyponatremia in patients with pituitary adenoma: post-operative management with a uniform treatment protocol[J]. Endocrine journal, 2011, 58(5):373-379.
- [12] Cozzi R, Lasio G, Cardia A, et al. Perioperative cortisol can predict hypothalamus-pituitary-adrenal status in clinically non-functioning pituitary adenomas[J]. J Endocrinol Invest, 2009, 32(5):460-464.
- [13] Arafah BM. Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas[J]. Pituitary, 2002, 5(2):109-117.
- [14] Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, et al. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly[J]. Endocr Pract, 2004, 10(3):213-225.
- [15] Christian E, Harris B, Wrobel B, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: implementation of an operative and perioperative checklist[J]. Neurosurg Focus, 2014, 37(4):E1.
- [16] Kaptain GJ, Kanter AS, Hamilton DK, et al. Management and implications of intraoperative cerebrospinal fluid leak in transnasoseptal transsphenoidal microsurgery[J]. Neurosurgery, 2011, 68(1):144-150.
- [17] Zador Z, Gnanalingham K. Endoscopic transnasal approach to the pituitary--operative technique and nuances[J]. Br J Neurosurg, 2013, 107(6):718-726.
- [18] Leung GK, Law HY, Hung KN, et al. Combined simultaneous transcranial and transsphenoidal resection of large-to-giant pituitary adenomas[J]. Acta Neurochir, 2011, 153(7):1401-1408.
- [19] Berker M, Hazer DB, Yucel T, et al. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature[J]. Pituitary, 2012, 15(3):288-300.
- [20] Love S, Louis DN, Ellison DW. Greenfield's Neuropathology. 8th edn[J]. London, Arnold, 2008.
- [21] Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(4):R121-132.
- [22] Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up[J]. Acta Neuropathol, 2013, 126(1):123-135.
- [23] Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, et al. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4):1708-1716.
- [24] Liu X, Ma S, Yao Y, et al. Differential expression of folate receptor alpha in pituitary adenomas and its relationship to tumor behavior[J]. Neurosurgery, 2012, 70(5):1274-1280.
- [25] Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy[J]. J Neurooncol, 2014, 117(3):445-457.
- [26] Sheehan JP, Xu Z, Lobo MJ. External beam radiation therapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas[J]. Neurosurg Clin N Am, 2012, 23(4):571-586.
- [27] Kim W, Clelland C, Yang I, et al. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas[J]. Surg Neurol Int, 2012, 3(Suppl 2):S79-89.
- [28] Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1992-2003.
- [29] Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas[J]. Endocrine reviews, 2006, 27(5):485-534.

(收稿日期:2014-12-15)

(本文编辑:刘小梅)