

老年垂体腺瘤的临床特征及显微外科治疗

赵 奕 焦 蒙 连 伟 辛 兵 姚 勇 冯 铭 王任直 吴煥文

摘 要 **目的** 总结分析老年垂体腺瘤的临床特征、治疗及预后情况。**方法** 回顾分析 2010 年 1 月~2012 年 12 月北京协和医院神经外科收治的年龄 ≥ 60 岁的经鼻蝶窦入路手术的垂体腺瘤患者 131 例,对其临床特征、治疗及预后情况加以分析。**结果** 131 例患者中男性 61 例(46.6%),女性 70 例(53.4%),患者年龄 60~83 岁,中位年龄 65.38 岁。临床表现主要为视力障碍或视野缺损(35.9%)。肿瘤最大径线平均 26.04 ± 10.72 mm,其中 58 例侵犯海绵窦。131 例患者中生长激素增高的 15 例(11.5%),IGF-1 增高 15 例(11.5%),血 ACTH 增高 8 例(6.1%),血清泌乳素增高 30 例(22.9%)。所有患者均行经鼻蝶窦入路显微外科垂体腺瘤切除术。患者术前合并症主要为高血压病(45.0%)。术后平均随访时间 39.6 ± 10.6 个月,随访中有 19 例(16.8%)肿瘤复发,16 例(14.2%)行放疗治疗,2 例(1.8%)2 次于笔者医院行手术治疗,失访 18 例(15.9%)。**结论** 老年垂体腺瘤患者手术效果、围术期病死率、并发症发生率与一般人群无明显差异,只要患者一般情况评估可以耐受手术及麻醉且术前准备完善,高龄并不是垂体腺瘤的手术禁忌证。

关键词 老年垂体腺瘤 临床特征 经蝶窦入路显微外科手术 预后

中图分类号 R651.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.028

Clinical Characteristics and Microsurgery Therapy of Pituitary Adenomas in Elderly Patients. Zhao Yi, Jiao Meng, Lian Wei, et al. Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical characteristics and treatment of pituitary adenomas in elderly patients. **Methods** This article was a retrospective study of 131 pituitary adenomas in elderly patients whose ages are not less than 60 years old, being taken transsphenoidal approach, that was admitted into Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) from January 2010 to December 2012, whose clinical characteristics, therapy and prognosis were studied. **Results** A total of 61 (46.6%) males and 70 females (53.4%) were included, whose mean age was 65.38 years old. The main clinical manifestation was visual defect (35.9%). The average maximum diameter of the tumors was 26.04 ± 10.72 mm, with 58 cases were invasive. As for the increasing of GH, IGF-1, ACTH, and PRL were 11.5%, 11.5%, 6.1%, and 22.9%. All patients were taken transsphenoidal approach surgery. The main complication before the operation was hypertension (45.0%). The average follow-up visit time was 39.6 ± 10.6 months. The tumor recurred in 19 patients, 16 patients were taken radiological therapy, 2 cases (1.8%) were taken another operation in our hospital, and the rate of loss to follow-up was 15.9%. **Conclusion** There is no significant difference in operation effect, the mortality in perioperative period and complications between the elderly and the general. The operation is permitted only if the patient can tolerate the operation and anesthesia, and the preoperative preparation is sufficient, the advanced age is not the contraindication.

Key words Pituitary adenomas in elderly; Clinical characteristics; Transsphenoidal approach surgery; Prognosis

垂体腺瘤是十分常见的颅内良性肿瘤,发生率约 1/10 万,占颅内肿瘤总数约 10%^[1]。垂体腺瘤以小儿和青年为主,老年人占垂体腺瘤总体病例约 10%,70 岁以上人群占垂体腺瘤总体病例约 5%^[2,3]。随着人均寿命延长,社会人口老龄化问题日益严峻,老

年人垂体腺瘤的比例也将进一步升高。为深入了解老年垂体腺瘤的临床特点,笔者回顾分析了 2010 年 1 月~2012 年 12 月笔者医院神经外科收治的经鼻蝶手术的垂体腺瘤病例,其中有 131 例患者年龄 ≥ 60 岁,约占同期垂体腺瘤手术患者的 5.5%。现对其临床症状、影像学特点、手术切除率、术后并发症及预后等情况进行总结如下。

资料与方法

1. 一般资料:笔者收集了 2010 年 1 月~2012 年 12 月北京协和医院神经外科收治的年龄 ≥ 60 岁的经

作者单位: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(赵奕、焦蒙、连伟、辛兵、姚勇、冯铭、王任直),病理科(吴煥文)

通讯作者:连伟,电子信箱:lwpumch@hotmail.com

鼻蝶窦入路手术的垂体腺瘤病例,共 131 例,其中 115 例(87.8%)为初次手术,16 例(12.2%)为第 2 次或第 3 次手术治疗垂体腺瘤,其中男性 61 例(46.6%),女性 70 例(53.4%),患者年龄 60~83 岁,中位年龄 65.38 岁。男性患者年龄 60~83 岁,平均年龄 65.35 ± 5.29 岁。女性患者年龄 60~78 岁,平均年龄 65.54 ± 4.53 岁。

2. 影像学检查:131 例患者术前及术后均进行了垂体 MRI 平扫加增强检查。

3. 实验室检查:所有患者术前及术后均行甲功及性激素等各项垂体相关激素的检查,包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT_4)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、促甲状腺激素(TSH)、血清泌乳素(PRL)、生长激素(GH)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、孕酮(P)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(F)。

4. 治疗方法:131 例患者均行经鼻蝶窦入路显微外科垂体腺瘤切除术。

5. 随访:术后即刻(术后 3 天内)、3 个月、6 个月、1 年、2 年及 3 年门诊随访,随访中采用临床表现、内分泌检查及影像学检查相结合评价疗效。治愈标准:临床症状消失,影像学检查提示未见肿瘤且术前异常升高的激素水平恢复正常。部分缓解标准:临床症状改善或消失,影像学提示肿瘤次全切除,术前异常升高的激素水平下降但仍高于正常。未缓解标准:临床症状仍存在,影像学检查提示肿瘤部分切除,术前异常升高的激素水平无改善。复发标准:复诊影像学检查提示肿瘤复发或激素水平正常后再次升高。

结 果

1. 一般情况:男性、女性人数比较差异无统计学意义($P < 0.05$),男性、女性患者年龄比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。

2. 临床表现:131 例患者中最常见的症状为视力、视野障碍,有视力障碍或视野缺损者 47 例(35.9%),其中 6 例(12.8%)单眼仅为指数或光感,2 例(4.3%)单眼失明;有头痛表现者 42 例(32.1%);有肢端肥大者 15 例(11.5%);有恶心呕吐者 11 例(8.4%);有 Cushing 综合征表现(脸变圆红、腹围增加、水肿、磕碰后易有淤斑、骨质疏松)者 8 例(6.1%);有多尿、烦渴者 3 例(2.3%);有畏寒并证实有中枢性甲减者 2 例(1.5%);有心悸多汗、手抖易怒者 1 例(0.8%);其他表现还包括食欲不振、

性功能减退、阴毛腋毛脱落、眼睑下垂、瞳孔对光反射消失、眼球运动障碍等共 23 例(17.6%)。患者无症状,意外发现者有 8 例(6.1%)。临床诊断为垂体无功能腺瘤的患者 106 例(80.9%),垂体生长激素腺瘤 15 例(11.5%),垂体促肾上腺皮质激素腺瘤 8 例(6.1%),垂体促甲状腺激素腺瘤 1 例(0.8%)。

3. 影像学检查:131 例患者垂体 MRI 平扫加增强检查提示肿瘤最大径线平均 26.04 ± 10.72 mm,最大值为 56 mm。微腺瘤(肿瘤最大径线(10 mm))15 例(11.5%),大腺瘤($10 \text{ mm} \leq$ 肿瘤最大径线(30 mm))85 例(64.9%),巨腺瘤(肿瘤最大径线 ≥ 30 mm)31 例(23.7%),其中大腺瘤最为常见。肿瘤多有周围骨质破坏,其中 58 例(44.3%)侵犯海绵窦,13 例(9.9%)压迫垂体柄,77 例(58.8%)视交叉受压。Knosp 分级选取左右两侧较高者进行分析,15 例(11.5%)为 0 级,18 例(13.7%)为 1 级,45 例(34.6%)为 2 级,12 例(9.2%)为 3 级,36 例(27.5%)为 4 级,共 48 例(36.6%)为侵袭性腺瘤(Knosp 3 级或 4 级),18 例(13.7%)合并垂体卒中表现。

4. 实验室检查:所有患者术前及术后均行垂体相关各项激素检查,包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、血清泌乳素(PRL)、生长激素(GH)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)、孕酮(P)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(F)。详见表 1 和表 2。

5. 手术治疗:131 例患者均行经鼻蝶窦入路显微外科垂体腺瘤切除术。根据术中所见及术后 MRI 复查结果,其中 88 例(67.1%)为全切除,15 例(11.5%)次全切除,28 例(21.4%)大部分切除。术中有 9 例(6.9%)出现脑脊液漏,均在术中即刻行脑脊液漏修补,后未再见到脑脊液漏。术中出血均能控制于 400 ml 以内。

6. 手术效果:术前有视力障碍或视野缺损者 47 例(35.9%),术后其中 33 例(70.2%)有不同程度视力或视野改善。术前诊断为垂体生长激素腺瘤者 15 例,术后 3 天内检查生长激素葡萄糖抑制试验,生长激素可抑制至 1.0 ng/ml 以下者 9 例(60.0%)。术前诊断为垂体促肾上腺皮质激素腺瘤者 8 例,术后 3 天内复查血 ACTH 和血皮质醇,5 例(62.5%)均降至正常,3 例(37.5%)有所下降,但未完全降至正常范围。

表 1 131 例老年垂体腺瘤患者甲状腺功能及性激素检查结果

甲状腺	n	百分比 (%)	性激素	n	百分比 (%)
TSH			E ₂		
高	4	3.1	高	1	0.8
低	6	4.6	低	16	12.2
正常	121	92.3	正常	114	87.0
T ₃			P		
高	2	1.5	高	0	0.0
低	7	5.3	低	5	3.8
正常	122	93.2	正常	126	96.2
T ₄			LH		
高	1	0.8	高	3	2.3
低	6	4.6	低	4	3.1
正常	124	94.6	正常	124	94.6
FT ₃			FSH		
高	2	1.5	高	10	7.6
低	9	6.9	低	0	0.0
正常	120	91.6	正常	121	92.4
FT ₄					
T			高	13	9.9
高	2	1.5	低	7	5.3
低	15	11.5	正常	111	84.7
正常	114	87.0	PRL		
			高	30	22.9
			低	2	1.5
			正常	99	75.6

TSH. 促甲状腺激素;T₃. 三碘甲状腺原氨酸;T₄. 甲状腺素;FT₃. 游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄. 游离甲状腺素;E₂. 雌二醇;P. 孕酮;LH. 黄体生成素;FSH. 卵泡刺激素;T. 睾酮;PRL. 血清泌乳素

表 2 131 例老年垂体腺瘤患者生长激素轴及肾上腺皮质轴检查结果

生长激素轴	n	百分比 (%)	肾上腺皮质轴	n	百分比 (%)
GH			血 F		
高	15	11.5	高	8	6.1
低	0	0.0	低	7	5.3
正常	116	88.5	正常	116	88.5
IGF - 1			血 ACTH		
高	15	11.5	高	8	6.1
低	2	1.5	低	0	0.0
正常	114	87.0	正常	123	93.9

GH. 生长激素;IGF - 1. 胰岛素样生长因子;F. 皮质醇;ACTH. 促肾上腺皮质激素

术前垂体功能减低的患者 18 例(13.7%),术后即刻恢复正常 6 例(33.3%)。

7. 病理结果:131 例患者均行术后病理及免疫组化染色检查,病理结果提示,垂体无功能腺瘤 106 例(80.9%),垂体生长激素腺瘤 15 例(11.5%),垂体促肾上腺皮质激素腺瘤 8 例(6.1%),垂体促甲状腺

激素腺瘤 1 例(0.8%),多激素型(GH + PRL)腺瘤 1 例(0.8%)。免疫组化染色提示:单纯 ACTH 分泌 8 例(6.1%),单纯 LH 分泌 10 例(7.6%),单纯 FSH 分泌 2 例(1.5%),单纯 TSH 分泌 1 例(0.8%),单纯 GH 分泌 11 例(8.4%),单纯 PRL 分泌 2 例(1.5%)。GH + PRL 分泌 1 例(0.8%),结果全阴性 94 例(71.8%)。Ki - 67 指数 < 1% 31 例(23.7%),1% ≤ Ki - 67 指数 < 3% 88 例(67.1%),3 ≤ Ki - 67 指数 < 5% 11 例(8.4%),Ki - 67 指数 ≥ 5% 1 例(0.8%)。p53(+)共 6 例(4.6%)。

8. 术前合并症及术后并发症:术前合并有高血压病患者有 59 例(45.0%),患缺血性心脏病者 24 例(18.3%),患心律失常者 4 例(3.1%),患糖尿病者 28 例(21.4%),患慢性阻塞性肺疾病(COPD)者 1 例(0.8%),6 例(4.6%)曾患其他系统肿瘤,3 例(2.3%)曾有腔隙性脑梗死或脑梗死病史。术后出现较严重并发症者有 2 例(1.5%),其中 1 例(0.8%)出现脑积液、脑干出血、颅内血肿、脑脊液漏、感染等,后家属考虑预后差,放弃治疗,自行出院。1 例(0.8%)术后出现心肌梗死,转入内科继续治疗后好转。其他术后并发症包括 2 例(1.5%)中枢神经系统感染,经抗生素治疗后好转;2 例(1.5%)术后 3 个月以上出现迟发性脑脊液漏,予蛛网膜下腔置管引流后好转;1 例(0.8%)出现动眼神经麻痹,3 例(2.3%)外展神经麻痹;12 例(9.2%)发现垂体激素缺乏如皮质醇缺乏、甲状腺功能减低、尿崩,予相应激素补充后好转。

9. 随访情况:术后平均随访时间 39.6 ± 10.6 个月,随访中有 19 例(14.5%)肿瘤复发,16 例(12.2%)行放疗治疗,2 例(1.5%)2 次于笔者医院行手术治疗。失访 18 例(13.7%)。

讨 论

近年来随着人均寿命不断提高,社会人口老龄化日趋明显,老年垂体腺瘤发生率有逐渐增高趋势,为老年患者实施经鼻蝶窦入路垂体腺瘤切除术并不少见,因此需要较大的样本来统计老年垂体腺瘤的临床特征和手术耐受性。

老年患者的垂体腺瘤绝大多数为无功能型垂体腺瘤。其临床表现首位是视力障碍或视野缺损及头痛,其他相对少见的还可以有肢端肥大、恶心呕吐、多尿烦渴、畏寒及心悸多汗等。因此首发症状多为压迫症状,如压迫视交叉导致视野缺损或视力下降、肿瘤占位效应导致的头痛等,在本研究中具有上述两种症

状的患者分别占 35.9% 和 32.1% 最为常见。与相关文献相比,儿童及青少年垂体腺瘤患者视力下降占 33.6%,而视野缺损占 11.4%^[4]。另外老年垂体腺瘤发现通常较晚,微腺瘤很少,仅占 11.4%,主要为大腺瘤和巨大腺瘤,多有周围组织结构侵犯,并有约 1/3 为侵袭性腺瘤。但老年患者肿瘤存在的时间也较长,因此其影像学上侵袭性特征可能并不代表肿瘤生物学行为^[5]。然而,老年垂体腺瘤视力障碍或视野缺损、头痛等症状特异性不强,极易被误诊为老年性白内障、眼底改变及脑血管相关疾病等,从而不能在早期得到及时正确诊断及治疗。因此单纯依据临床症状很难确诊,存在上述临床症状的患者应行头颅 CT 或 MRI 检查以明确诊断。

对于垂体巨大腺瘤经蝶窦入路手术相比开颅手术具有切除率更高、视野更开阔及复发率更低的优点^[6]。本研究统计的 131 例患者中,最大年龄 83 岁,即使是 80 岁以上患者选择经蝶手术治疗垂体腺瘤,高龄也不是其禁忌证,只要其一般情况良好,垂体激素缺乏在术前已进行合适的替代治疗,那么经蝶手术是安全且有效的治疗方式^[7]。手术的主要目的是视神经减压挽救视力以及切除肿瘤降低颅内压缓解头痛症状。因老年人常合并心、脑、肺等合并症,所以应严格控制手术指征。经蝶窦入路手术创伤小,术后恢复较快,更适用于老年垂体腺瘤患者。

老年人行垂体腺瘤手术一般合并症较多,应注意围术期管理。本研究统计的 131 个病例中,合并症包括高血压(45.0%)、糖尿病(21.4%)、缺血性心脏病(18.3%)以及有些不常见但对于评估手术风险也非常重要的心律失常、COPD 等。因此需要在采集病史时更加全面,以便进行更加完善的术前评估。大多数患者均能顺利完成手术,术后即使出现并发症经过相应治疗也可得到有效控制。仅有 2 例(1.5%)出现了较严重并发症。一项针对全年龄段垂体无功能腺瘤的 Meta 分析指出,经蝶窦手术的围术期病死率 < 1%,严重并发症概率 < 5%^[8]。事实上老年人行经蝶窦手术的围术期病死率和严重并发症概率并不会比一般人群更高^[9]。但对于 80 岁以上的老人其病死率比 70 岁以下老年人高 30%。131 例患者手术后有 12 例出现了不同形式的垂体激素缺乏,Robenshtok 等发现老年患者与青年患者比较,术后垂体功能低减更难恢复,具体数据为 45 岁以下患者恢复率为 58%,而 65 岁以上患者仅为 24%^[10]。本研究结果为 33.3%,与相关文献基本一致,这提示老年患者术后需更加注

意监测垂体激素水平,出现垂体功能不足可能需更长时间乃至永久进行激素替代治疗。

从手术效果来看,术前有视力障碍或视野缺损的患者中 70.2% 可以在术后得到改善,42.9% 的垂体生长激素腺瘤患者可以在术后 3 天内查生长激素葡萄糖抑制试验时生长激素被抑制到 1.0ng/ml 以下,库欣病患者术后 ACTH 和血皮质醇均有所下降,约一半可降至正常。术后平均随访 39.6 个月,明确有复发者占 14.5%,其中多数行放疗治疗,仅 2 例(1.5%)选择再次手术。据文献报道不同的年龄组垂体腺瘤复发以及需放疗和再次手术的概率比较差异无统计学意义^[10]。

综上所述,老年垂体腺瘤患者中无功能型腺瘤占绝大多数,多因肿瘤压近周围结构及占位效应产生的症状而得到诊断,一般发现较晚,肿瘤较大,侵袭性腺瘤更多,术前合并症更多。但手术效果、围术期病死率、并发症发生率与一般人群比较差异无统计学意义。因此,只要患者一般情况评估可以耐受手术及麻醉且术前准备完善,高龄并不是经蝶窦垂体腺瘤手术的禁忌证,条件许可时应积极手术治疗。

参考文献

- 王忠,苏宁,吴日乐,等. 神经内镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2014,13(3):276-278
- Minniti G, Esposito V, Piccirilli M, et al. Diagnosis and management of pituitary tumors in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(6): 723-735
- Sheehan JM, Douds GL, Hill K, et al. Transsphenoidal surgery for pituitary adenoma in elderly patients[J]. Acta Neurochir: Wien, 2008, 150(6):571-574
- 王静楠,王立翔,连伟,等. 儿童及青少年垂体腺瘤的临床特点及手术疗效[J]. 中华医学杂志,2016,96(37):2998-3002
- 胡佳,吕盛涛,崔新国,等. 中老年人垂体腺瘤的临床与病理分析[J]. 中国老年学杂志,2010,30(4):538-539
- Komotar RJ, Starke RM, Raper DM, et al. Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of giant pituitary adenomas[J]. Pituitary, 2012, 15(2):150-159
- Yunoue S, Tokimura H, Tominaga A, et al. Transsphenoidal surgical treatment of pituitary adenomas in patients aged 80 years or older[J]. Neurosurg Rev, 2014, 37(2):269-276
- Murad MH, Fernandez - Balsells MM, Barwise A, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta - analysis[J]. Clin Endocrinol: Oxf, 2010, 73(6): 777-791
- Locatelli M, Bertani G, Carrabba, G, et al. The trans - sphenoidal resection of pituitary adenomas in elderly patients and surgical risk[J]. Pituitary, 2013, 16(2):146-151
- Robenshtok E, Benbassat CA, Hirsch D, et al. Clinical course and outcome of nonfunctioning pituitary adenomas in the elderly compared with younger age groups[J]. Endocr Pract, 2014, 20(2):159-164

(收稿日期:2016-12-08)

(修回日期:2016-12-26)