

内镜下经鼻蝶垂体瘤复发及残留再次手术的临床疗效

吴继国 周凯 孙宏杰 吴鹏飞 张庭荣

830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院神经外科一病区

通信作者: 张庭荣, Email: zhangtingrong999@sohu.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.009

【摘要】目的 探讨内镜下经鼻蝶垂体瘤复发及残留再次手术的临床疗效。**方法** 回顾性分析2015年1月-2018年6月我院收治的69例垂体瘤患者, 比较再次手术和首次手术的临床手术时间、术后住院时间、手术并发症、肿瘤全切率。**结果** 两次手术肿瘤全切率、手术时间差异无统计学意义($P > 0.05$), 但再次手术的术后住院天数 $[(13.30 \pm 6.81)d]$ 较首次手术 $[(9.60 \pm 3.55)d]$ 延长, 差异有统计学意义($t=2.16, P < 0.05$); 再次手术并发症的发病率明显高于首次手术, 尤其脑脊液漏、颅内感染、尿崩症的发病率明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 内镜下经鼻蝶垂体瘤复发及残留再次手术的肿瘤全切率与首次手术差别不大, 但术后并发症的发病率明显增加, 术后住院天数延长, 再次手术在切除肿瘤及保护重要邻近解剖结构方面较首次手术复杂性及难度明显提高。

【关键词】 垂体肿瘤; 外科手术; 并发症; 肿瘤全切率

Clinical efficacy of endoscopic transsphenoidal reoperation for recurrent and residual pituitary adenoma Wu Jiguo, Zhou Kai, Sun Hongjie, Wu Pengfei, Zhang Tingrong
Ward1, Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830011, China

Corresponding author: Zhang Tingrong, Email: zhangtingrong999@sohu.com

【Abstract】Objectives To investigate the clinical efficacy of endoscopic transsphenoidal reoperation for recurrent or residual pituitary adenoma. **Methods** A total of 69 patients with pituitary adenoma admitted from January 2015 to June 2018 were retrospectively analyzed. Operation time, postoperative length of stay, operation complication rates and resection rates were compared for both first-time operation and reoperation groups. **Results** There were no statistically significant differences in resection rates and operation time across the two groups ($P > 0.05$). However, the postoperative length of stay was significantly longer in reoperation group than that of the first-time operation group $[(13.30 \pm 6.81)d \text{ vs } (9.60 \pm 3.55)d; t=2.16, P < 0.05]$. There was also a significant difference in operation complication rates across the two groups, characterized by an increase in the occurrence of cerebrospinal fluid leakage, intracerebral infectious and diabetes insipidus in the reoperation group ($P < 0.05$). **Conclusions** The total resection rate of recurrent and residual endoscopic transsphenoidal pituitary adenomas is not significantly different from that of the first operation, but the incidence of complications increases significantly, the length of hospitalization after operation prolongs, and the complexity and difficulty of reoperation in resecting tumors and protecting important adjacent anatomical structures are significantly higher than those of the first operation.

【Key words】 Pituitary neoplasm; Surgical procedure; Complication; Tumor resection rate

近年来,随着神经内镜技术及硬件设备的迅速发展,神经内镜下经鼻蝶入路切除垂体瘤的手术方式以其创伤小、愈合快等优点得到广泛应用^[1]。但因垂体瘤与鞍膈、垂体及垂体柄、双侧海绵窦、颈内动脉等重要邻近解剖关系密切,有些可侵犯海绵窦包绕颈内动脉,有些向鞍上扩展甚至突破鞍膈,导致一些垂体瘤,尤其是侵袭性腺瘤一次性难以全切^[2],

并且,目前许多文献报道了垂体瘤在全部切除后再次复发并不罕见^[3-4]。本文总结了69例垂体瘤患者再次手术与首次手术的临床疗效对比分析。

一、资料与方法

1.一般资料: 纳入标准: (1) 两次手术方式均为神经内镜经鼻蝶入路; (2) 临床资料完整者。排除标准: (1) 心肺肾功能不全者; (2) 首次手术后患者行放疗或

药物治疗者；(3)合并有其他肿瘤或重大疾病者。

回顾性分析2015年1月—2018年6月新疆医科大学第一附属医院收治的符合纳入及排除标准的69例垂体瘤患者，首次手术和再次手术为同一组患者，所有患者术前均行垂体MRI增强扫描，肿瘤主体均位于鞍内，其中合并鞍上生长53例，向双侧海绵窦侵袭性生长16例，鞍上生长合并向双侧海绵窦侵袭性生长9例。手术方式均为神经内镜经鼻蝶入路，患者及家属表示知情并签署知情同意书，其中男性32例，女性37例。

2. 手术方法：再次手术的手术方法与首次手术基本相同，使用0°和30°诺道夫硬性内镜，0.1%肾上腺素棉片扩张鼻道，找到蝶窦前壁，确认犁状骨根部的残留弹弓样骨质结构，这是确认中线的重要解剖标志。进入已开放的蝶窦，并清除蝶窦内肉芽瘢痕及炎性组织，辨认鞍底，根据术前垂体瘤的影像学特征，可适当扩大骨窗显露，包膜内结合包膜外切除肿瘤后见瘤腔各个面均无残瘤，鞍膈塌陷，检查未见明显出血点后鞍底重建。如术中发现鞍膈破口，并见脑脊液流出，可取大腿外侧阔筋膜、肌肉及脂肪组织结合使用人工硬膜，甚至使用黏膜瓣修补漏口。

3. 术后观察：(1)手术完成后均行MRI检查，进一步比较以明确肿瘤切除程度；(2)记录并比较两次手术的手术时间及术后住院天数；(3)比较两次手术的手术并发症，包括电解质紊乱、颅内感染、鼻腔出血、术区渗血、脑脊液漏、尿崩症；(4)术后随访时间均为3个月。

4. 统计学方法：采用SPSS 22.0统计软件处理，计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组均数比较采用配对t检验；计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两次手术全切率比较：再次手术的全切率为57.97%(40/69)，与首次手术全切率71.01%(49/69)比较差异无统计学意义($\chi^2=2.56, P > 0.05$)。

2. 两次手术时间及术后住院天数的比较：见表1。两次手术的手术时间差异无统计学意义($P > 0.05$)，但再次手术术后住院天数较首次手术延长，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 两次手术并发症比较：见表2。再次手术的并发症中，颅内感染、脑脊液漏及尿崩症的发病率明显高于首次手术，差异有统计学意义($P < 0.05$)，而垂体功能低下、电解质紊乱、鼻腔出血、术区渗血的发病率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两次手术时间及术后住院天数的比较($\bar{x} \pm s$)

手术次数	例数	手术时间(min)	术后住院天数(d)
再次手术	69	168.80 ± 34.33	13.30 ± 6.81
首次手术	69	150.00 ± 27.72	9.60 ± 3.55
t值		-1.96	-2.16
P值		0.06	0.04

讨论 垂体腺瘤是颅内常见的良性肿瘤，因肿瘤的生长方式、大小及内分泌类型各异，其治疗方法也不同，除泌乳素型垂体腺瘤首选多巴胺激动剂治疗外^[5]，手术仍是垂体瘤的主要治疗方式。但垂体瘤术后复发和(或)再生长所占的比例并不低，约为6%~21%^[6]。Di Maio等^[7]报道，垂体腺瘤术后复发率可高达30%，而垂体瘤术后残瘤再生长的比例高达75%。其中有垂体瘤本身生物学特性原因导致全切后复发，也有手术残瘤导致的再生长。侵袭性大腺瘤因肿瘤体积较大，往往有多个分叶，肿瘤侵入双侧海绵窦并包绕双侧颈内动脉甚至中颅窝，或者广泛侵袭蝶鞍重要临近结构，是导致垂体瘤难以全切的因素^[8]。术后已缓解的临床症状重新出现，经MRI或CT复查发现肿瘤再生或残瘤肿瘤增大者，以及内分泌检测发现已降至正常的激素水平再次异常升高者，则可考虑肿瘤复发。对于肿瘤大小超过1.0 cm并有明显占位效应或激素水平明显升高者，则建议手术治疗。

因内镜在术区变换角度方便有优势，可使手术盲区大大缩小，鞍膈海绵窦硬膜反折处、鞍结节上

表2 两次手术并发症的比较(例)

手术次数	例数	垂体前叶功能低下	电解质紊乱	颅内感染	鼻腔出血	术区渗血	脑脊液漏	尿崩症
再次手术	69	15	18	13	2	1	19	21
首次手术	69	9	12	5	3	1	9	11
χ^2 值		1.82	1.53	4.09	0.21	0.00	4.48	4.07
P值		0.18	0.22	0.04	0.65	1.00	0.03	0.04

方等均可在直视下探查。因此,由于暴露不充分或肿瘤体积较大而残留的肿瘤,内镜下再手术时可获得大体全切^[9]。内镜下经鼻蝶入路因首次手术后术区局部解剖结构受损,在愈合过程中易出现纤维结缔组织增生并形成瘢痕,导致再次手术过程中解剖标志及正常组织难以辨识,严重时可能造成再次损伤^[10]。

Jahangiri等^[11]报道,垂体瘤经蝶入路再次手术的并发症,尤其是尿崩症、脑脊液鼻漏及颅内感染的发病率较首次手术明显增加,本研究符合文献报道,且平均术后住院天数延长。(1)再次手术术后尿崩症的发病率增加的原因分析:垂体后叶、垂体柄和丘脑下部受到肿瘤的长期压迫及侵蚀,术后下丘脑功能很难快速恢复,代偿功能较差,再次手术轻微的损伤即可能引起尿崩症。Lee等^[12]认为,肿瘤体积越大,则需进行的操作越多,从而更易损伤垂体后叶或垂体柄,因此其术后尿崩症的发生风险较大。本研究发现再次手术出现的尿崩症患者,均属于垂体大腺瘤及垂体巨大腺瘤,手术过程复杂,损伤垂体后叶及垂体柄的概率较高,术后尿崩症的发生率也随之增加,故在切除肿物时应充分暴露术区,可适当扩大鞍底骨窗,动作应轻柔,在鞍内肿瘤切除后,鞍膈塌陷,其中间上突处为垂体柄附着处,应避免牵拉,术中及术后严密观察患者尿量。(2)脑脊液鼻漏及颅内感染发病率增加的原因分析:在首次手术中术区正常解剖结构被破坏,术后局部组织增生、瘢痕形成,使得术中解剖更困难,以及局部增生组织对蛛网膜的牵扯及破坏;术后毛细血管增生,肿瘤组织纤维化使其质地变韧,肿瘤切除难度增大^[13],以及体积较大的肿瘤大多数突破鞍膈,切除鞍内肿瘤后,鞍上肿瘤塌陷致鞍膈形成皱褶,刮除皱褶内的肿瘤时容易损伤鞍膈。因瘢痕组织与鞍膈粘连紧密,切除肿瘤后术中难以判断鞍膈是否塌陷,杜绝盲目牵拉肿瘤,避免损伤与瘢痕组织粘连的鞍膈及蛛网膜,在扩大鞍底骨窗后切开鞍底硬膜时,应避免损伤延伸到骨窗缘的硬脑膜和蛛网膜。当脑膜由于各种原因受到损伤时,蛛网膜下腔直接与鼻窦相通后形成脑脊液鼻漏,进而导致颅内感染等并发症^[14]。在本次研究中,患者首次手术中出现脑脊液漏的,再次出现脑脊液漏的发生率明显增高,可能与鞍膈及蛛网膜漏口在愈合的过程中与阔筋膜形成瘢痕愈合有关,再次手术时容易导致鞍膈再次损伤。因为正常脑组织有血脑屏障,一般不会发生感染,一旦

术中出现脑脊液漏,颅脑组织直接与外界相通,脑组织失去血脑屏障的保护。胡爱香等^[15]报道,行内镜经蝶垂体瘤切除术手术时间 < 4 h时感染概率相对较小, > 4 h感染率高达10.94%。颅内感染作为颅脑手术后较为常见的临床并发症,往往会影响和波及脑、脊髓及其邻近的解剖结构的多种病理过程,一旦发生,极难控制,严重影响患者的预后,最终造成死亡率的显著增加^[16]。

围手术期的注意事项:(1)心理指导:再次手术对很多患者都是很大的心理打击,术前应充分告知患者的目前病情,把再次手术的必要性及术后可能发生的并发症向患者及家属告知,让患者保持乐观的心态接受和配合治疗。(2)再次手术的患者,术后应严密观察患者的尿量,若尿量 > 600 ml/h,连续超过2 h,或24 h尿量超过2 500 ml,尿比重 < 1.005 ^[17],尿液颜色变淡,提示尿崩症,应记录24 h出入量,并观察患者有无脱水、电解质紊乱等。如患者术中出现脑脊液漏且术后给予腰大池引流者,每天化验脑脊液1~2次,观察患者体温,定期复查炎症指标,并要保持引流通畅,强化抗生素使用。

总之,随着现代内镜手术技术的突飞猛进,对于垂体瘤残留或复发的患者,内镜下经鼻蝶入路再次手术仍然是疗效确切的首选手术方法,手术安全可靠、效果肯定,但手术并发症尤其术后尿崩症、脑脊液漏及颅内感染的发病率高于首次手术,再次手术在切除肿瘤及保护重要器官方面较首次手术复杂性及难度明显增高。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计、论文撰写为吴继国,研究实施、论文修订为周凯,绘制图表为孙宏杰,资料收集为吴继国、吴鹏飞,张庭荣审校

参 考 文 献

- [1] Wolf A, Goncalves S, Salehi F, et al. Quantitative evaluation of headache severity before and after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma[J]. J Neurosurg, 2016, 124(6): 1627-1633. DOI: 10.3171/2015.5.JNS1576.
- [2] 徐钰,肖群根,刘胜文,等.二次经鼻蝶入路垂体瘤显微切除术45例[J].华中科技大学学报,2012,41(3):358-360.DOI:10.3870/j.issn.1672-0741.2012.03.024.
Xu Y, Xiao QG, Liu SW, et al. Transsphenoidal Reoperation on Pituitary Adenomas: A Report of 45 Cases[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2012, 41(3): 358-360.
- [3] 吴升祥,张国龙,张磊,等.内镜下经鼻蝶入路二次手术治疗复发垂体瘤245例[J].中国临床新医学,2015,8(10):958-961. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2015.10.20.
Wu SX, Zhang GL, Zhang L, et al. The clinical efficacy of

- endoscopic transsphenoidal reoperation for recurrent pituitary tumor [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2015, 8 (10): 958-961.
- [4] Negm HM, Al-Mahfoudh R, Pai M, et al. Reoperative endoscopic endonasal surgery for residual or recurrent pituitary adenomas [J]. J Neurosurg, 2017, 127(2): 397-408. DOI: 10.3171/2016.8.JNS152709.
- [5] 中国垂体腺瘤协作小组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识 (2014版) [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(30): 2406-2410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.31.004.
- [6] Cavallo LM, Solari D, Tasiou A, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal removal of recurrent and regrowing pituitary adenomas: experience on a 59-patient series [J]. World Neurosurg, 2013, 80(3/4): 342-350. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.10.008.
- [7] Di Maio S, Cavallo LM, Esposito F, et al. Extended endoscopic endonasal approach for selected pituitary adenomas: early experience [J]. J Neurosurg, 2011, 114(2): 345-353. DOI: 10.3171/2010.9.JNS10262.
- [8] Koutourousiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, et al. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations [J]. J Neurosurg, 2013, 118(3): 621-631. DOI: 10.3171/2012.11.JNS121190.
- [9] Mattozo CA, Dusick JR, Esposito F, et al. Suboptimal sphenoid and sellar exposure: a consistent finding in patients treated with repeat transsphenoidal surgery for residual endocrine-inactive macroadenomas [J]. Neurosurgery, 2006, 58(5): 857-865. DOI: 10.1227/01.NEU.0000261577.25603.DE.
- [10] Rabadán AT, Hernández D, Ruggeri CS. Pituitary tumors: our experience in the prevention of postoperative cerebrospinal fluid leaks after transsphenoidal surgery [J]. J Neurooncol, 2009, 93 (1): 127-131. DOI: 10.1007/s11060-009-9858-8.
- [11] Jahangiri A, Wagner J, Han SW, et al. Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in more than 1000 operations [J]. J Neurosurg, 2014, 121 (1): 67-74. DOI: 10.3171/2014.3.JNS131532.
- [12] Lee JI, Cho WH, Choi BK, et al. Delayed hyponatremia following transsphenoidal surgery for pituitary adenoma [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2008, 48(11): 489-494. DOI: 10.2176/nmc.48.489.
- [13] 田维东, 孟祥辉, 周涛, 等. 内镜下经鼻入路垂体腺瘤切除术中及术后脑脊液漏的相关因素分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(6): 563-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.06.005.
- Tian WD, Meng XH, Zhou T, et al. Risk factors for cerebrospinal fluid fistulas due to endoscopic transnasal surgery for pituitary neoplasms [J]. Chin J Neuromed, 2018, 17(6): 563-569.
- [14] Yang L, Wu J, Zhang G, et al. A novel technology: percutaneous injection of fibrin glue as a treatment for frontal sinus cerebrospinal fluid rhinorrhea [J]. J Craniofac Surg, 2013, 24(5): 1646-1649. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182902de6.
- [15] 胡爱香, 李静, 石月欣, 等. 垂体瘤患者术后颅内感染影响因素与疾病负担分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2488-2490. DOI: 10.11816/en.ni.2016-161348.
- Hu AX, Li J, Shi YX, et al. Influencing factors for postoperative intracranial infections in pituitary tumor patients and economic burden of disease [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2016, 26(11): 2488-2490.
- [16] Zhang C, Hu L, Ding X, et al. The Role of Sulfadiazine for the Treatment of Refractory Intracranial Infection [J]. Turk Neurosurg, 2015, 25(6): 895-899. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.11920-14.1.
- [17] 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]. Endocr J, 2011, 58(5): 373-379. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-352.

(收稿日期: 2018-10-12)

(本文编辑: 戚红丹)