

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201704005

· 颅底疾病专栏 ·

侵袭性垂体瘤的诊断与治疗

——附2例误诊病例报道及文献复习

朱振潮^{1,2}, 陈卓², 彭杨², 邱前辉²

(1. 汕头大学医学院, 广东 汕头 515000; 2. 广东省人民医院 广东省医学科学院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510080)

摘要: **目的** 探讨侵袭性垂体瘤的特点和诊疗方法, 以减少临床上对该病的误诊误治。**方法** 通过报道2015~2016年诊治的2例曾在外院误诊误治的侵袭性垂体瘤病案, 并结合文献对该病的特点及诊疗方式进行总结与分析。**结果** 侵袭性垂体瘤因其侵袭性特点而容易被误诊为其他相似疾病, 导致后续治疗方案的误差。目前该病尚缺乏统一、确切的诊断标准, 其诊断主要依靠病史、术前影像学检查、术中探查和术后病理检查, 治疗上仍以手术为主, 药物为辅, 该病的手术全切率较低, 易复发。**结论** 只有熟练掌握侵袭性垂体瘤的临床特点及诊疗方法, 才能避免临床上误诊误治。

关键词: 侵袭性垂体瘤; 误诊; 文献复习

中图分类号: R651.1⁺3 **文献标识码:** A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(4): 315-319, 322]

Diagnosis and treatment of invasive pituitary adenoma (Report of two misdiagnosed cases and literature review)

ZHU Zhen-chao^{1,2}, CHEN Zhuo², PENG Yang², QIU Qian-hui²

(1. Medical College of Shantou University, Shantou 515000, China; 2. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **Objective** To discuss the characteristics, diagnosis and treatment of invasive pituitary adenoma (IPA) for reducing misdiagnosis and therapeutic error of this disease. **Methods** Two patients with IPA previously misdiagnosed in other hospitals were treated in Guangdong General Hospital in 2005 and 2006. The clinical data including characteristics, diagnosis and treatment of this disease were summarized and analyzed retrospectively in combination with literature review. **Results** Due to its invasive clinical behavior, IPA was easily misdiagnosed as other similar diseases, which led to subsequent treatment error. Owing to absence of uniform and exact diagnostic criteria, the diagnosis of IPA was usually established via medical history, preoperative imageological examinations, intraoperative findings and postoperative pathological examination. Surgery was the main treatment of IPA, and adjuvant medicine treatment was usually necessary. With low total resection rate, IPA was prone to relapse. **Conclusion** Clinical misdiagnosis and therapeutic error of IPA can only be avoided by mastering the clinical features, diagnosis and treatment of this tumor.

Key words: Invasive pituitary adenoma; Misdiagnosis; Literature review

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23(4): 315-319, 322]

侵袭性垂体瘤(Invasive pituitary adenoma, IPA)是垂体瘤中的一种特殊类型,指垂体腺瘤呈结节样生长且易侵犯周围结构,并向颅底、海绵窦、鼻窦及脑内生长,侵犯周围硬脑膜及骨组织。因其在病理组织学上表现为良性,但生物学行为类似恶性,因此被定义为介于非侵袭性垂体瘤与垂体腺癌之间的肿

瘤。该病缺乏特异性的分子生物学标准,主要依靠影像学、术中探查和术后病理检查综合判断,临床上较容易造成误诊。为此本文通过报道2015~2016年在我科诊治的2例曾在外院误诊误治的IPA,分析其误诊原因,并结合文献对该病的临床表现、病理学特点、影像学特征、治疗方法进行进一步总结分析,为IPA的临床诊治提供一定的参考。

作者简介:朱振潮,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:邱前辉,Email:qiuqianhui@hotmail.com

1 病例报告

病例1,患者男,54岁,因“鼻塞流涕1年,发现蝶窦占位5个月”于2015年2月收入我院,患者1年前无明显诱因出现鼻塞流涕,经药物保守治疗后仍反复发作。鼻咽MRI检查结果提示:左侧鼻息肉伴蝶鞍区占位病变,肿物大小约2.1 cm × 1.4 cm,考虑黏液囊肿的可能性大,并在外院行左侧功能性鼻内镜鼻窦手术,术后病理诊断:(左蝶窦)恶性肿瘤,小圆细胞肿瘤,原始神经外胚叶肿瘤。病理切片予国内某知名肿瘤医院会诊,诊断为小细胞恶性肿瘤,符合骨外尤文肉瘤。患者入院后复查鼻咽+颅底MRI平扫+增强检查结果提示蝶窦腔内见一肿块,T1WI呈等信号,T2WI呈混杂低信号,大小约25 mm × 23 mm,增强扫描呈明显强化(图1)。完善术前检查及各项准备工作后,全麻鼻内镜下鼻-颅底肿物切除术,术中可见肿物呈白色,包膜完整,由蝶窦后壁膨出,后壁骨质变薄呈蛋壳样改变。上达视神经管水平,下达蝶窦底壁,向右达蝶骨嘴,向左达蝶窦外侧壁。视神经管骨质破坏,蝶窦外侧壁骨质完整。分块切除肿瘤,检查未见肿物残留。术后2周复查颅底MRI检查未见肿瘤残留(图2);术后病理所见:瘤细胞形态较一致,核中等大小,圆形,染色质匀细,核仁不明显,部分核深染。胞浆中等丰富,粉染细颗粒状或透亮。核分裂像不易见。呈弥漫片状或梁索状分布,可见菊心样结构。间质丰富薄壁血管及明显玻璃样变性的纤维组织增生(图3)。免疫组化结果:Syn(++),CgA(+++),S100(-),Ki67(+ < 1%),EMA(-),ACTH(-),FSH(-),TSH(-),hGH(少数+),LH(-),Pr(++),Vimentin(少数+)。病理诊断:垂体腺瘤。结合患者病史、影像学资料及术中所见,明确诊断为侵袭性垂体瘤。术后患者拒绝后续检查和治疗。术后1.5年行电话随访,患者当地医院复查MRI未见复发。

病例2,患者女,65岁,因“右侧蝶窦典型类癌切除术后4个月,复发半个月”而收入我院,患者于4个月前曾因头痛行鼻窦MRI检查,结果提示右侧蝶窦占位性病变,并在外院鼻内镜下行右侧蝶窦肿物切除术。术后病理结果提示:右侧蝶窦典型类癌。半个月前复查鼻窦MRI发现右侧蝶窦原有手术区再次出现肿物,考虑为复发。患者入住我科后经完善术前检查,于全麻下行鼻-颅底肿瘤切除术,术中

可见肿物破坏蝶鞍及部分垂体硬脑膜。完全切除肿瘤,检查未见肿物残留。术后病理镜下所见:黏膜内胶原纤维增生,其中可见片状生长的肿瘤。瘤细胞大小较一致,体积小,核小、圆形,核分裂罕见,胞浆中等量,透亮或嗜碱性,呈器官样排列。肿瘤间质富于血窦。免疫组化结果:ACTH(散在+),FSH(-),TSH(-),hGH(个别+),LH(-),Pr(-),Ki67(约1%+),Syn(+++),CgA(+),CD56(+++),CAM5.2(胞浆点状+)。病理诊断:垂体腺瘤。结合患者病史、影像学资料及术中所见,明确诊断为侵袭性垂体瘤。术后未予补充后续治疗,随访1年未见复发。

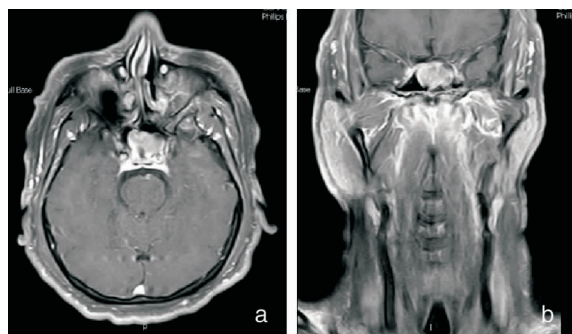


图1 蝶窦内见一肿块,T1WI呈等信号,T2WI呈混杂低信号,大小约25 mm × 23 mm,增强扫描呈明显强化 a:水平位;b:冠状位

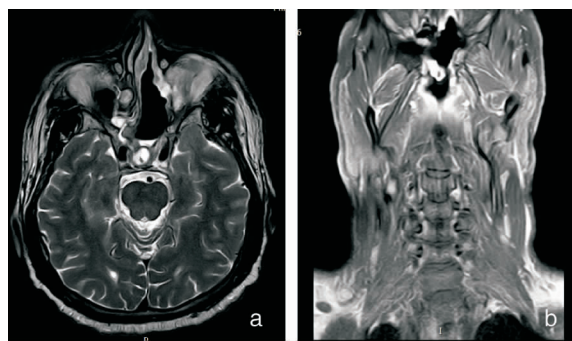


图2 蝶窦肿瘤术后复查示蝶窦、左侧筛窦及鼻道呈术后改变,局部见少许混杂短T1长T2信号(考虑为术中填塞物),增强扫描未见明显强化 a:水平位;b:冠状位

2 讨论

2.1 侵袭性垂体瘤的临床特点

IPA最早在1940年由学者Jefferson提出,指垂体腺瘤呈结节性生长,容易超过垂体窝侵犯至周围结构,并产生巨大的占位效应^[1]。IPA在临床上少

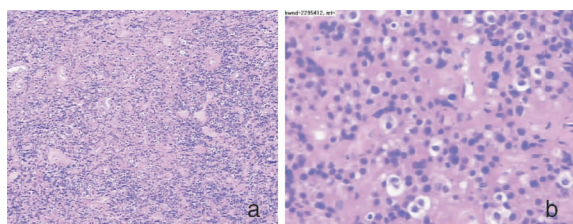


图3 病检示瘤细胞形态较一致,核中等大小,圆形,染色质均匀,核仁不明显,部分核深染。胞浆中等丰富,粉染细颗粒状或透亮。核分裂像不易见。呈弥漫片状或梁索状分布,可见菊心样结构。间质丰富薄壁血管及明显玻璃样变性的纤维组织增生 a:HE ×100;b:HE ×400

见,约占垂体腺瘤的10%,好发于成人,以20~59岁年龄段多见,病程1个月至13年,平均(3.78±3.53)年。部分病例的临床表现与非侵袭性垂体瘤相似,在IPA中,功能性腺瘤因垂体或靶腺功能亢进或减退可导致相应的症状出现,如巨人症、肢端肥大;在不同性别方面,女性常表现为停经泌乳、男性则出现垂体性肥胖、阳痿等。而无功能性垂体腺瘤,则可根据其不同部位的占位性程度,而出现不同的临床表现:如压迫视神经时,则引起视力下降甚至失明、双侧颞侧偏盲,以及眼底视盘原发萎缩等症状。如肿瘤内出血坏死导致垂体卒中或垂体梗死时,可出现突发性剧烈头痛,伴剧烈单眼或双眼疼痛及视力急剧下降,呈蛛网膜下腔出血症状,严重时可引起嗜睡甚至昏迷。IPA向上侵犯海绵窦则会引起III-VI组脑神经麻痹等海绵窦综合征。由此可见IPA临床症状多变,且早期症状不典型,在临床上容易被误诊。结合本文报道2例病例,1例是在慢性鼻窦炎诊治过程中行影像学检查时偶然发现,1例则是以头痛为首发症状,均为不典型症状。潘源等^[2]在对138例国内垂体瘤患者误诊的文献报道指出,误诊的症状主要包括视力下降、性功能减退、月经不调、头痛、多饮多尿等,而误诊为眼科疾病如视神经炎或青光眼等则最为常见,误诊为阳痿、不孕及月经失调等疾病次之;亦有误诊为甲状腺功能亢进症、糖尿病、Cushing综合征、电解质紊乱、周期性麻痹、高血压及冠心病等。多数误诊患者因反复就诊而导致病情被延误,从而治疗效果随之变差。

2.2 IPA的影像学特点

垂体MRI平扫和增强扫描可清楚显示垂体肿瘤大小、对周围组织的侵袭范围及判断鞍底区有无骨质破坏情况。尤以冠状位及矢状位最为清晰,是目前诊断垂体瘤的最理想检查方式。因此MRI检

查能有效指导临床诊断及手术治疗。Knosp等^[3]根据垂体瘤冠状位MRI提出分级如下:0级:海绵窦未受侵,肿瘤局限鞍内和颈内动脉内侧壁连线内;I级:肿瘤位于颈内动脉中央连线,内侧静脉丛受侵已消失;II级:肿瘤位于颈内动脉外侧壁连线内侧,内侧和上方或下方的静脉丛已消失;III级:肿瘤长到ICA外侧壁连线外,突到海绵窦外,海绵窦内各静脉丛将消失。海绵窦外侧腔也消失,可见外侧壁隆起;IV级:海绵窦内颈内动脉被肿瘤包裹,静脉丛消失。III、IV级定义为海绵窦IPA。傅迎霞等^[4]对MRI诊断的准确性研究中,结果显示MRI判断侵袭性垂体瘤的敏感性为68.2%,特异性为93.7%,阳性预测值为67%,阴性预测值为94.7%,故MRI可用于诊断侵袭性垂体瘤及明确对邻近结构侵犯的方式和范围,从而有助于手术和后续治疗方案的选择。而林亚南等^[5]研究发现,垂体瘤突破鞍底侵入蝶窦,伴斜坡骨质广泛破坏时易误诊为脊索瘤;当垂体瘤突破鞍隔向上生长时,如囊变坏死不明显时易误诊为脑膜瘤。另外,鞍区的肿瘤类型较多,如胶质瘤、生殖细胞瘤、颅咽管瘤等,表现也多种多样。因此,如单纯靠影像学检查,有时较难分辨,如本文上述报道的病例一样,容易被误诊。

2.3 IPA的分子病理学特征

IPA病理学上缺乏明显特征,凭光镜下很难与其他肿瘤鉴别。一般来说,瘤细胞形态较一致,体积小,核小、圆形,核分裂象不易见,胞浆中等量,透亮或嗜碱性,呈器官样排列。肿瘤间质富于血窦等。本文报道2例病例的误诊,均是术前及术后病理结果不符所致。病例1报道的原始神经外胚叶肿瘤,由1991年Schmidt等^[6]提出其诊断标准:①光学显微镜下细胞形态属小圆细胞恶性肿瘤,并伴有Homer-Wright(H-W)菊形团的排列;②免疫组织化学分析有2种以上不同神经标记表达呈阳性,如NSE、S-100、Syn、CD99、CgA等。病例2报道的典型类癌或神经内分泌癌,与IPA具有相似的肿瘤细胞学结构,而Syn、CgA、NSE等是一组特异性和敏感性较高的神经内分泌标记物,大部分类癌患者均呈强阳性^[7]。笔者总结上述2例误诊报道并结合文献分析,此类肿瘤细胞学形态缺乏特征性,病理诊断上可能存在主观性误差,而免疫组化鉴别时采用的不同神经标志物染色存在重叠,即两类肿瘤均有相同的标志物。但如有生长激素及其系列促激素阳性,则可提示垂体瘤。在IPA的病理诊断时,需结合病史,在进行免疫组化鉴别时有的放矢地采用对应的标志

物。另外,垂体瘤的侵袭性分子学研究十分热门,Ki-67 抗原、p53 抑癌蛋白被认为是用于判断垂体瘤侵袭性潜质^[8-9],增殖细胞核抗原、成纤维细胞生长因子、纤维母细胞生长因子、金属蛋白酶、端粒酶及 CD46 等,在垂体瘤侵袭性研究中有所提及。未来的方向可能是通过肿瘤分子学诊断垂体腺瘤的侵袭,或者判断其预后情况。

2.4 IPA 的诊断要点

IPA 尚缺乏统一、确切的诊断标准,主要依靠详细的病史采集、完善术前影像学检查、结合手术中所见以及术后的病理免疫组化结果进行综合诊断。

2.5 侵袭性垂体瘤的治疗

2.5.1 手术治疗 IPA 首选手术治疗,手术目的是尽量全切或大部分切除肿瘤,以解除肿瘤对脑组织、视神经及视交叉的压迫。根据肿瘤的大小、与周围结构的关系及侵袭范围和方向,从而选择不同的手术入路^[10-12]。①经蝶窦入路:此入路目前已日渐成熟,内镜技术的飞速发展为该入路的开展提供了便利。在内镜视野下,术区病变图像被清晰放大,配合内镜精密的操作器械,可达到最大程度的切除颅底肿瘤组织^[13-14]。本文报道的 2 例病例均是在内镜下经鼻-蝶窦入路完成,术中配合使用 0°、30° 鼻内镜及低温等离子消融技术,达到肿瘤的全切除。此手术方式最常见的并发症是脑脊液鼻漏,术中应尽量保护鞍隔蛛网膜,对一些鞍隔缺损、体积大、广泛浸润生长的肿瘤,术中很难避免撕裂蛛网膜,若术中已发现脑脊液漏出,应予严格修补,改善患者术后生活质量^[15-16];②经颅入路:随着颅底显微外科的发展,目前临床上逐渐开展了许多经过改良或崭新的手术入路:如扩大经翼点入路、经眶额蝶联合入路、经额蝶窦入路、扩大经额硬脑膜外入路等,上述各种入路均各具优缺点,术前根据对肿瘤的位置、大小、侵犯范围评估后,再选择相应的入路方式;③经蝶窦和经颅联合入路:对于单纯经蝶窦入路很难达到肿瘤全切的病例,采用经蝶窦和经颅的联合入路可提高肿瘤的全切除率。随着影像学技术的发展,术中磁共振成像能有效的判断肿瘤的切除程度,为手术结果的实时判断提供了客观依据,从而在提高手术精确性和安全性的同时,亦提高了肿瘤的全切除率^[17]。

2.5.2 药物治疗 对于手术未能全切除的肿瘤,可根据患者的病情采用综合治疗。国内学者认为,多巴胺受体激动剂溴隐亭可作为侵袭性巨大垂体腺瘤泌乳素瘤的首选治疗方案,研究显示部分患者仅通

过药物治疗即可达到影像学上肿瘤消失的目的,虽然大部分患者仍需通过综合治疗,但溴隐亭对侵袭性巨大垂体腺瘤泌乳素瘤有明显的缩小作用^[18]。近年来研究得比较热门的是新垂体靶向药物,如替莫唑胺及帕瑞肽等。Ceccato 等^[19]发现,替莫唑胺及帕瑞肽单用或联合用药,对术中仅能行部分切除或复发性的肿瘤均有良好疗效。

2.5.3 放射治疗 由于 IPA 具有侵袭特性,加上颅底结构的复杂和高危性,决定了肿瘤有时难以作根治性切除,导致术后容易复发。据临床研究显示^[20],伽玛刀对治疗复发性或残留的垂体瘤病灶有良好效果,认为伽玛刀治疗垂体瘤安全有效。对靠近视交叉及视神经的残留肿瘤,要掌握照射剂量,避免引起放射性视神经损伤。近年来,分次立体定向放射治疗成为治疗巨大、侵袭性垂体瘤的热门治疗方法,取得满意的疗效,且并发症少^[21]。

经过上述误诊病例报道及文献分析,笔者总结,IPA 在诊断及治疗过程中容易与鞍区的其他肿瘤混淆,需要通过详细的病史采集、MRI 影像学资料、术中所见及相关病理检查结果,甚至需免疫组化等来鉴别和确诊。其治疗上仍以手术为主,并注意术后并发症的处理,以药物及放射治疗为辅。该病的手术全切率较低,易复发。因此,临床上需熟练掌握 IPA 的临床特点及诊疗方法,提高该病的治疗效果。

参考文献:

- [1] Jefferson G. Extrasellar Extensions of Pituitary Adenomas: (Section of Neurology)[J]. Proc R Soc Med,1940,33(7):433-458.
- [2] 潘源,韩冲,丁学华. 国内垂体瘤误诊分析[J]. 中国综合临床,2009,25(11):1228-1229.
- [3] 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]. Neurosurgery, 1993,33(4):610-618.
- [4] 傅迎霞,郭莉莉,柏根基. 磁共振成像对侵袭性垂体瘤的诊断价值[J]. 临床放射学杂志,2014,33(1):15-18.
- [5] 林亚南,程敬亮,白洁,等. 非典型侵袭性垂体瘤的 MR 表现及误诊分析(附 20 例报告)[J]. 实用放射学杂志,2014(4):568-570.
- [6] Schmidt D, Herrmann C, Jurgens H, et al. Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. A report from the Kiel Pediatric Tumor Registry[J]. Cancer,1991,68(10):2251-2259.
- [7] 钟文娟,邱峰,胡丽丽,等. 31 例原发性肺类癌的诊治及预后分析[J]. 中国肿瘤临床,2014(11):724-728.

(下转第 322 页)