

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121039

· 论著 ·

伽玛刀放射外科治疗术后残留或复发无功能型垂体腺瘤的多中心临床分析

孙时斌¹, 刘晓民², 刘东³, 孙君昭⁴, 童鹰⁵

(1. 北京市神经外科研究所 首都医科大学附属北京天坛医院 伽玛刀室, 北京 100070; 2. 天津市环湖医院 神经外科伽玛刀中心 南开大学医学院, 天津 300350; 3. 天津医科大学第二医院 伽玛刀中心, 天津 300211; 4. 中国人民解放军总医院第一医学中心 神经外科医学部, 北京 100142; 5. 浙江大学医学院附属第一医院 神经外科, 浙江 杭州 310003)

摘要: **目的** 多中心临床研究分析伽玛刀治疗术后残留或复发无功能型垂体腺瘤(NFPA)的长期临床疗效及在综合治疗中的地位。**方法** 收集4家医院的伽玛刀中心2000年1月—2015年1月诊治符合纳入标准的患者451例,其中男219例(49%),女232例(51%),年龄13~79岁,中位年龄50岁。中位肿瘤体积为4.0 cm³ (0.79~55.3 cm³),中位周边处方剂量14Gy(8~21Gy),中位中心处方剂量30Gy(16~42Gy)。**结果** 所有患者治疗后均定期随访,随访6~213个月,中位随访时间50个月。肿瘤控制率94%(424/451),3、5、8、10年和15年的累积肿瘤控制率分别为95%(431/451)、93%(419/451)、92%(415/451)、88%(397/451)和80%(361/451)。垂体功能减退率22%(99/451)。视神经功能障碍发生率8%(36/451),外展神经功能障碍1.3%(6/451),动眼神经功能障碍1%(5/451)。**结论** 临床多中心研究显示,伽玛刀治疗外科术后残留或复发的NFPA安全有效,可以被作为一线治疗考虑。

关键词: 无功能型垂体腺瘤;伽玛刀放射外科;多中心;随访研究

中图分类号:R651.1*3

Gamma Knife radiosurgery for postsurgical residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study

SUN Shibin¹, LIU Xiaomin², LIU Dong³, SUN Junzhao⁴, TONG Ying⁵

(1. Gamma Knife Center, Beijing Neurosurgical Institute, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Gamma Knife Center, Department of Neurological, Tianjin Huanhu Hospital, Medical College of Nankai University, Tianjin 300350, China; 3. Gamma Knife Center, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 4. Department of Neurosurgery, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100142, China; 5. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Abstract: Objective To evaluate the long-term clinical outcomes of Gamma Knife surgery (GKS) for residual or recurrent non-functioning pituitary adenomas (NFPAs) after surgery and the role of GKS in the management of NFPAs via a multicenter study. **Methods** Between Jan 2000 and Jan 2015, 451 patients with postsurgical residual or recurrent NFPAs undergoing GKS from four gamma knife centers were enrolled in this study according to the inclusion criteria. Of them, 219 were male and 232 were female. Their ages ranged from 13 to 79 years old with a median age of 50. The median tumor volume was 4.0 m³ (0.79 ~ 55.3 m³). The median margin dose was 14Gy (8 ~ 21 Gy), and the median maximum dose was 30Gy (16 ~ 42 Gy). **Results** The median duration of follow-up was 50 months (6 ~ 213 months). The tumor control rate of this cohort was 94%. The cumulative tumor control rates of 3-, 5-, 8-, 10-, and 15-year were 95%, 93%, 92%, 88%, and 80% respectively. The rate of new onset hypopituitarism was 22%. The rates of new or worsening visual

dysfunction, the abducens nerve dysfunction, and the oculomotor nerve dysfunction were 8%, 1.3%, and 1% respectively. **Conclusion** From the multicenter study, GKS provides a high tumor control and a low complication rate for postsurgical residual or recurrent NFPA, and should be considered as the routine adjuvant treatment of residual or recurrent NFPA after surgery.

Keywords: Nonfunctioning pituitary adenoma; Gamma Knife radiosurgery; Multicenter study; Follow up

无功能型垂体腺瘤(nonfunctioning pituitary adenoma, NFPA)是成人垂体大腺瘤中最常见的类型,约占垂体肿瘤的15%~30%^[1-2]。目前垂体腺瘤的首选治疗是经蝶显微镜切除或内镜切除手术^[3],但是对于向鞍旁或鞍上侵袭的大型腺瘤手术全切还是困难的,术后残留或复发的肿瘤需要进一步的治疗,然而进一步的治疗策略有颇多争议。2次手术风险大,全切率也比第1次手术明显降低,因此从二十世纪80年代以后,放射治疗在垂体瘤的综合治疗中一直有着重要的地位,放射治疗实施的方式也随着现代影像和计算机技术的发展而日新月异,从传统分次放疗到单次大剂量的精准放射外科治疗,概念和设备不断推陈出新,在提高肿瘤控制率的同时尽量降低垂体功能减退率和脑神经损伤率。从上世纪90年代以后,国外发表的单中心及多中心文献^[4-18]已证实了伽玛刀放射外科(gamma knife radiosurgery, GKS)治疗NFPA的安全性、有效性,并肯定GKS是术后残留或复发垂体腺瘤重要的补充治疗。

积极开展高质量的多中心临床研究,可以为临床指南的制定和临床策略的抉择提供高级别的循证医学证据,也是当前临床医学的一个发展趋势。但是目前国内还没有多中心的长期随访研究,缺乏我们国内自己的循证医学依据,本研究弥补了这一空白。为了进一步研究我国GKS治疗外科术后残留或复发NFPA的长期临床疗效、并发症发生率及影响因素,以及在现代微侵袭神经外科时代GKS在NFPA综合治疗中的地位和作用,本文进行了国人的多中心临床随访研究。

1 资料与方法

1.1 病例来源

收集2000年1月—2015年1月行GKS治疗并符合纳入标准NFPA患者451例,其中北京市神经外科研究所首都医科大学附属北京天坛医院伽玛刀室诊治293例,天津医科大学第二医院伽玛刀中心诊治105例,解放军总医院第一医学中心神经外科诊治23例,浙江大学医学院附属第一医院神经外科

诊治30例。纳入标准:多中心NFPA外科术后再接受GKS治疗的长期临床随访研究纳入标准如下:①GKS前至少接受过1次外科手术,且病理证实为NFPA;②GKS前的内分泌化验及临床症状符合NFPA诊断;③GKS前及最后1次随访的内分泌化验齐全;④GKS及最后1次随访的视力视野检查齐全;⑤有最后1次随访的MRI;⑥随访时间 ≥ 6 个月。

1.2 临床资料

451例患者中,男219例,女232例;年龄13~79岁,中位年龄50岁。伽玛刀治疗前有368例患者曾行1次手术,其中269例行经蝶手术、99例行开颅手术;71例曾行2次手术;10例曾行3次手术;2例曾行4次手术。伽玛刀治疗前29例患者有放疗史。436例患者接受了1次伽玛刀治疗,13例患者接受了2次伽玛刀治疗,2例患者接受了3次伽玛刀治疗。本组中421例患者有明确的Knosp分级^[19],侵袭鞍旁海绵窦的Knosp 3~4级患者281例;鞍上侵袭并靠近视路的患者208例。本组451例患者分为外科术后GKS早期治疗组(手术与GKS时间间隔 ≤ 6 个月)和延迟治疗组(手术与GKS时间 > 6 个月),其中早期治疗组218例,延迟治疗组233例。

1.3 治疗方法

4家伽玛刀中心的伽玛刀治疗设备使用为Leksell伽玛刀(Leksell Gamma Unit),其中天坛医院2002年5月前为B型,2002年6月—2011年9月为C型,2011年10月以后升级为Perflexion型。中国人民解放军总医院第六医学中心2015年以前使用OUR-XGD旋转式伽玛刀,2015年后使用Perflexion型。中位肿瘤体积为 4.0 cm^3 (平均 6.2 cm^3 , $0.79 \sim 55.3 \text{ cm}^3$),中位周边处方剂量14Gy(平均14Gy, $8 \sim 21 \text{ Gy}$),中位中心处方剂量30Gy(平均30Gy, $16 \sim 42 \text{ Gy}$)。视神经及视交叉受照射剂量 $\leq 9 \text{ Gy}$,海绵窦外侧壁受照射剂量 $\leq 15 \text{ Gy}$,正常垂体 $< 15 \text{ Gy}$,海绵窦内颈内动脉受照射剂量尽量避开在20Gy外,每个靶点的热区都尽量避开重要的组织结构。

1.4 随访标准

垂体腺瘤患者在伽玛刀治疗前后,均需要进行

完整的神经病学、眼科学、内分泌学评估,眼科学检查主要包括视力、视野的检查,内分泌学评估包括下丘脑-垂体-甲状腺轴系、下丘脑-垂体-肾上腺轴系和下丘脑-垂体-性腺轴系激素水平的测定。患者接受伽玛刀治疗后,被建议半年、1年及逐年随诊。随诊形式包括患者来诊、信访及电话等。详细记录临床症状体征的改善,神经影像学的复查和可能相关的副作用进行比较、分析。本研究以肿瘤平均直径改变2 mm(体积改变10%)作为肿瘤体积明显改变的判定标准。GKS后新出现的垂体功能减退的定义为^[20]:GKS后至少3个月出现新的激素轴缺损。

1.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0版进行统计学分析伽玛刀放射外科治疗NFPA后肿瘤控制率、垂体功能减退及视力下降的影响因素,以Kaplan-Meier法(KM法)分析GKS治疗NFPA的临床疗效及并发症发生的影响因素, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 临床结果

2.1 患者免疫组化的检测

早期垂体瘤手术后的绝大部分病理并不提供免疫组化染色结果,天坛医院提供的NFPA外科术后再接受GKS治疗组中,有60例患者随访到免疫组化结果。36例裸细胞垂体腺瘤中3例GKS后肿瘤复发,10例静默型FSH阳性垂体腺瘤中1例GKS后肿瘤复发,7例皮质醇静默型垂体腺瘤(silent corticotroph adenoma, SCA)中2例GKS后肿瘤复发(图1),5例静默型混合性垂体腺瘤和2例静默型GH阳性垂体腺瘤中,无肿瘤复发。

2.2 肿瘤控制率

随访6~213个月(平均50个月)。本组451例患者中,MRI证实259例(57%)患者的肿瘤有明显萎缩,165例(37%)患者的肿瘤体积无明显改变,27例(6%)患者的肿瘤有明显增大,肿瘤总控制率94%(424/451)。有明显鞍旁侵袭的Knosp 3~4级患者见图2,有明显鞍上侵袭的患者见图3,随访结果显示接受GKS治疗后肿瘤亦可得到有效的控制。3、5、8、10年和15年的累积肿瘤控制率分别为95%、93%、92%、88%和80%(图4)。

2.3 患者内分泌功能的随访

97例(22%)患者GKS治疗后发生了垂体功能减退,其中30例(7%)患者发生下丘脑-垂体-甲

状腺轴功能减退,27例(6%)患者发生下丘脑-垂体-性腺功能减退,25例(6%)患者发生下丘脑-垂体-肾上腺功能减退。

2.4 患者脑神经功能受损的随访

35例(8%)患者GKS治疗后发生不同程度的视力下降,其中6例患者出现双目失明情况。6例(1.3%)出现外展神经功能障碍,4例(1%)出现动眼神经功能障碍。

2.5 临床疗效及并发症的影响因素

采用KM法分析肿瘤控制率的影响因素发现患者性别、年龄、手术与GKS相隔时间、有无放疗史、周边剂量大小、肿瘤体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$ 、有否鞍旁侵袭及有否鞍上侵袭与患者GKS治疗后肿瘤控制率无明显相关性,而肿瘤体积 $\geq 5 \text{ cm}^3$ 为肿瘤控制率的显著影响因素($P = 0.041$)。具体数据见表1。

采用KM法分析垂体功能减退率的影响因素发现患者性别、年龄、手术与GKS相隔时间、有无放疗史、周边剂量大小、肿瘤体积 $\geq 5 \text{ cm}^3$ 及有否鞍旁侵袭与患者GKS治疗后垂体功能减退率无明显相关性,而肿瘤体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$ 、有否鞍上侵袭及GKS前有否垂体功能减退均为垂体功能减退率的显著影响因素($P < 0.05$)。具体数据见表1。

采用KM法分析视神经受损率的影响因素发现患者性别、年龄、手术与GKS相隔时间、有无放疗史、周边剂量大小及有否鞍旁侵袭与患者GKS治疗后视神经受损率无明显相关性,而肿瘤体积 $\geq 5 \text{ cm}^3$ 、肿瘤体积 $\geq 10 \text{ cm}^3$ 及有否鞍上侵袭均为视神经受损率的显著影响因素($P < 0.05$)。具体数据见表1。

3 讨论

3.1 长期肿瘤控制率及影响因素

文献报道,GKS治疗NFPA的肿瘤控制率一般为89.6%~100%,3、5年及10年的累积肿瘤控制率分别为93%~100%,88.2%~97%和76%~91%^[4-18]。本临床多中心研究对象为术后残留或复发的NFPA,肿瘤控制率达到94%,3、5、8、10年和15年的累积肿瘤控制率分别为95%、93%、92%、88%和80%。因此GKS治疗外科术后残留或复发的NFPA可以起到长期的肿瘤控制作用。

从本组患者资料看,肿瘤体积大小无疑是影响肿瘤控制率的最重要因素,肿瘤体积越大肿瘤控制率越低。Knosp 3~4级垂体腺瘤大部分都是大体积

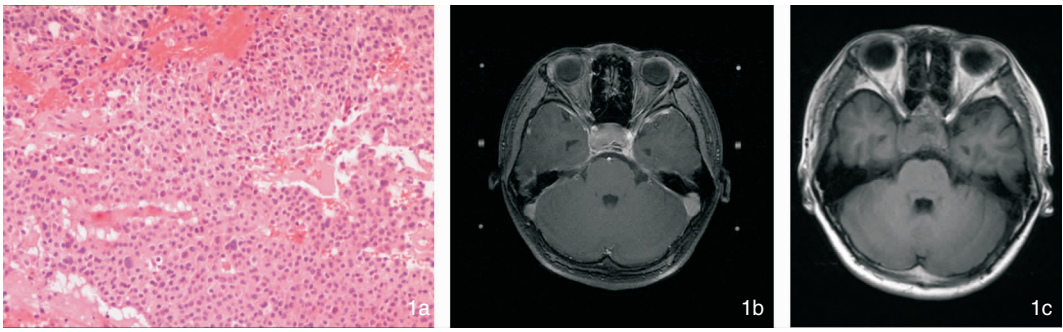


图 1 患者,男,16 岁,SCA 经蝶术后放疗后复发,GKS 治疗后 30 个月复查 MRI 示肿瘤增大,周边剂量 15Gy,中心剂量 30Gy,无垂体功能减退,视力略有下降 1a:病理结果示 ACTH 偶见(+),余激素阴性,细胞异型性 (HE ×100); 1b:GKS 定位; 1c:GKS 后 30 个月增大

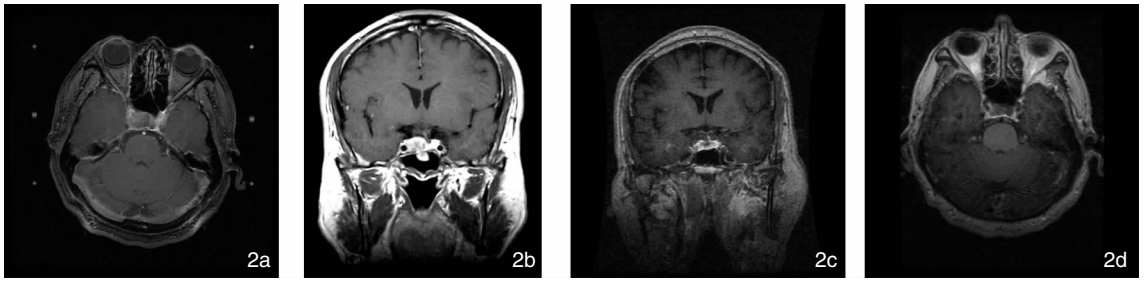


图 2 患者,男,58 岁,鞍旁侵袭 NFPA 经蝶术后再行 GKS 治疗后 14 年复查 MRI 示肿瘤明显缩小,周边剂量 15Gy,中心剂量 33Gy,无垂体功能减退,无脑神经功能障碍 2a:GKS 定位; 2b:GKS 前 CT 冠位; 2c:GKS 后 14 年复查 CT 冠位; 2d:GKS 后 14 年复查 CT 水平位

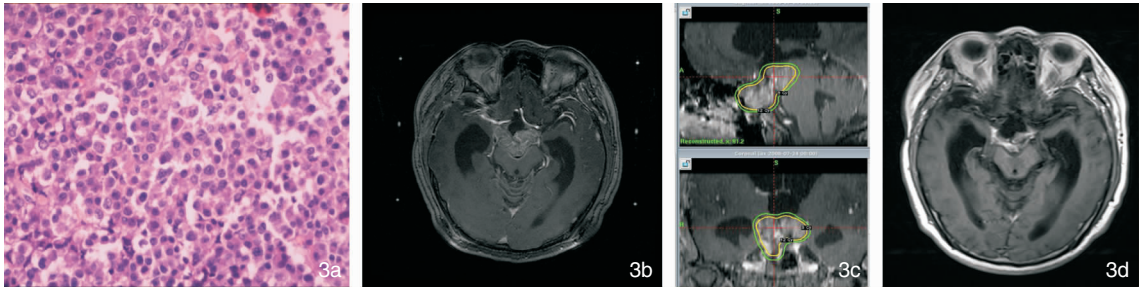


图 3 患者,男,52 岁,鞍上侵袭 NFPA 经蝶术后再行 GKS 治疗后 69 个月复查 MRI 示肿瘤明显缩小,周边剂量 12Gy,中心剂量 27Gy,无垂体功能减退,无脑神经功能障碍 3a:病理结果示 PRL 及 LH 阳性,余阴性,细胞异型性 (HE ×200); 3b:GKS 定位; 3c:GKS 治疗计划; 3d:GKS 后 69 个月明显缩小

的侵袭性肿瘤,侵犯海绵窦、颈内动脉、脑神经及骨质,易发生囊变坏死和出血,Ki-67 指数 $\geq 3\%$ 、核异型性、核分裂能力 $> 2/10$ 个高倍镜的肿瘤更易有复发倾向,无论对于外科还是放射治疗都还依然是一个挑战。

在天坛医院 NFPA 外科术后再行 GKS 治疗的病例组中,不同免疫组化分类的 NFPA 所表现的临床结果是不一致的。SCA 是一类特殊的 NFPA,较其他类型的 NFPA 更具有侵袭性和进展性,易复发,且个别病例可以转为 ACTH 型垂体腺瘤。2014 年弗吉尼亚医学中心的 Xu 等^[21]发表了第 1 篇 GKS 治疗 SCA 的临床报道,2017 年该中心发表了 1 篇

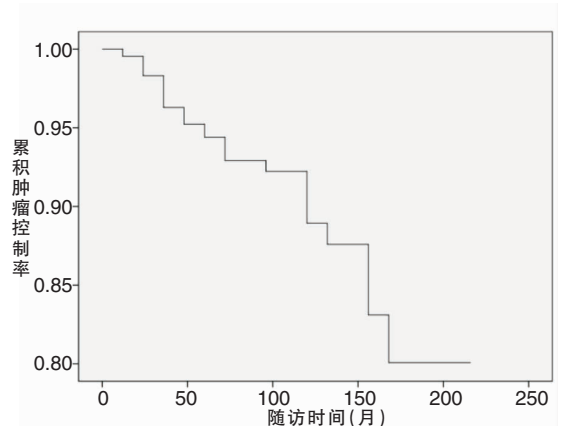


图 4 多中心 NFPA 外科术后再接受 GKS 治疗累积肿瘤控制率

表1 KM法分析GKS治疗NFPA后影响患者肿瘤控制率、垂体功能减退率及视神经受损率的P值

影响因素	例数(例)	肿瘤控制率	垂体功能减退率	视神经受损率
性别		0.784	0.076	0.276
男	219			
女	232			
年龄(岁)		0.271	0.115	0.532
<60	227			
≥60	224			
手术至GKS时间间隔(月)		0.988	0.860	0.536
≤6	218			
>6	233			
周边剂量(Gy)		0.353	0.494	0.802
<13	62			
≥13	389			
放疗史		0.768	0.201	0.608
无	422			
有	29			
体积分组(cm ³)		0.041	0.055	0.020
<5	270			
≥5	181			
体积分组(cm ³)		0.090	0.004	0.000
<10	369			
≥10	82			
鞍旁侵袭		0.530	0.899	0.075
无	170			
有	281			
鞍上侵袭		0.081	0.003	0.042
无	243			
有	208			
GKS前垂体功能减退		-	0.000	-
无	313			
有	138			

GKS治疗NFPA的多中心临床报道^[22],建议给予SCA≥17 Gy的周边处方剂量以提高肿瘤控制率。在本组中病理证实7例SCA,其中2例GKS治疗后肿瘤复发,包括1例45岁男性患者在经历3次外科手术和1次GKS后5年发展为Cushing氏病。而本组中病理证实10例FSH静默型NFPA,其中只有1例患者在GKS后肿瘤复发。本组病历资料中GKS治疗SCA的肿瘤控制率为71%(5/7),低于GKS治疗FSH静默型NFPA的肿瘤控制率90%(9/10)和总的肿瘤控制率94%(424/451)。免疫组化分类对疗效的影响,需要更多的临床资料支持。

3.2 垂体功能减退的影响因素

NFPA接受GKS治疗后的长期垂体功能减退发生率一般为9.3%~30.3%^[4-18]。侵袭性无功能垂体腺瘤由于体积较大及其侵袭性,对正常垂体产生的压迫作用使许多患者在进行手术前就已经发生了垂体功能低下。可能影响垂体功能减退的因素很多,包括周边剂量、中心剂量、垂体瘤与正常垂体是

否有正常边界、正常垂体受照射剂量、垂体柄受照射剂量、有否手术史、有否放疗史等。

从本组病例资料看,大体积瘤灶和鞍上侵袭都是显著的影响因素,因为两者的瘤灶离下丘脑及垂体柄的距离更近,行GKS治疗可能会增加下丘脑及垂体柄功能受损伤的几率。有否外科术后垂体功能减退在本组患者也为一个显著的影响因素,说明垂体功能在外科手术后受到损伤后可能会对射线的反应更加敏感,更容易增加受损伤的概率。

Xu等^[23]对262例患者进行回顾性分析,认为肿瘤周边剂量、肿瘤是否向鞍上生长是垂体功能减退发生的两个独立因素,而与肿瘤体积、有否外科手术史或者放射治疗无关。从本课题影响因素分析看,如果肿瘤体积较大,向鞍上侵袭,正常垂体及垂体柄的受照射剂量明显增大,GKS肿瘤对垂体功能的损伤概率就会增加,与Xu的结论一致。

垂体腺瘤周边对射线较敏感的、与内分泌激素水平相关的重要结构包括下丘脑、垂体柄和正常垂

体,但在外科术后肿瘤与正常垂体的边界经常难以分辨,有时甚至垂体柄也难以辨认。因此在实际的临床治疗中,由于解剖结构混乱导致正常垂体和垂体柄接受到较高的照射剂量,鞍上侵袭的 NFPA 在 GKS 后更容易发生垂体功能减退。一般建议垂体柄根部受照射最大剂量不超过 12Gy,正常垂体受照射剂量不超过 14Gy。

本组中,GKS 后新发生垂体功能减退按激素轴减退类别排列如下:甲状腺功能减退(7%) > 性腺功能减退(6%)、肾上腺皮质功能减退(6%),从本组看 GKS 后甲状腺功能减退出现的患者是最多的。下丘脑-垂体-甲状腺激素轴相较其他两个激素轴对射线损伤是最敏感的,GKS 后出现损伤的时间最早,出现损伤的比例也是最高的。

3.3 视神经受损伤的影响因素

视神经是对射线最敏感的颅内组织,有文献认为小部分视路接受 10~12Gy 的照射剂量,不会增加视力损伤的概率,一般视神经及视交叉的受照射剂量被严格限制 $\leq 9\text{Gy}$ 。由于长期的肿瘤压迫,侵袭性无功能型垂体腺瘤患者的视神经及海绵窦内的颅神经要比一般的患者更加脆弱。

综上所述,肿瘤体积越大、鞍上侵袭度越高发生视力下降的概率就越大。但从本组病例看,GKS 治疗 NFPA 的周边剂量范围 12~16Gy 是比较安全的,发生脑神经损伤的概率很低。肿瘤复发或卒中导致肿瘤体积增大压迫视路才是视力下降的主要原因,而非过量的射线照射引起眼底病变或损伤视觉通路。

3.4 外科术后 GKS 的时间窗

Pomeraniec 等^[24]2017 年发表了 1 篇多中心临床研究报道,9 家国际伽玛刀研究协会的中心 1987—2015 年 496 例无功能型垂体大腺瘤经蝶后再行 GKS 治疗的患者中,符合入组标准的 222 例,分为经蝶术后早期治疗(术后 6 个月内)和延迟治疗(术后 6 个月以上)两组。Pomeraniec 等分析结果认为外科术后 GKS 早期干预治疗较延迟干预治疗的肿瘤控制率更高,延迟的放射外科治疗会增加 GKS 后肿瘤复发的几率且内分泌功能更易受影响。

2017 年 Sadik 等^[25]报道了 1 组 50 例 NFAP 外科术后再行 GKS 治疗的病例回顾,13 例外科术后 6 个月内行 GKS 治疗为早期辅助治疗组,37 例术后 MRI 发现肿瘤复发再行 GKS 治疗为延迟治疗组。Sadik 等认为两组的肿瘤控制率无明显差异,但早期辅助治疗组较延迟治疗组的垂体功能减退率的发生

率更低。

如上讨论,肿瘤体积是影响 GKS 治疗 NFPA 肿瘤控制率的最重要因素,如果外科术后一定观察到肿瘤复发再行延迟的放射外科治疗,确实增加了放射外科治疗的难度,其最终的临床结果也必然降低肿瘤控制率并增加发生并发症的可能,而 GKS 早期干预治疗已被证实不会增加远期垂体功能减退和颅神经受损概率。Pomeraniec 和 Sadik 等也均认为 GKS 早期干预治疗确实更有利外科术后肿瘤残留的患者。当然 GKS 早期干预的时间不能过于提前,外科术后 3~4 个月内术区会发生较大的变化,术区的手术痕迹需要逐渐修复,鞍隔高度逐渐恢复,术后的炎症或少量出血逐渐吸收,紊乱的解剖结构逐渐清晰,且术后垂体功能的一过性减退也会逐渐恢复。

综上所述,我们建议对于外科术后肿瘤残留的患者要采取个体化治疗策略。外科术后 3~4 个月手术的痕迹才能逐渐消退,手术引起的一过性垂体功能减退也才能逐渐恢复至正常,因此术后 GKS 干预治疗的时间应在术后 6 个月左右。对于侵袭性垂体腺瘤、SCA、ki-67 等分裂指数明显增高的易复发易进展的患者,术后 GKS 更应该提倡早期介入干预。术后有明显的残留肿瘤,即使建议不实施早期 GKS 治疗,也需要定期的动态随访,不要等到肿瘤明显复发生长后对患者造成进一步的损伤再考虑 GKS 治疗。残留的肿瘤体积越大,肿瘤侵袭度越高,越应该行早期的 GKS 治疗。

4 结论

由于现代神经外科技术的快速发展,显微镜及内镜技术的日臻成熟,外科术后残留肿瘤的体积往往更适合于 GKS 治疗。GKS 治疗外科术后残留或复发的 NFPA 安全有效,可以被作为一线治疗考虑。外科术后残留肿瘤行 GKS 治疗的时间窗选择应该作个体化决策,最佳 GKS 介入干预时间为外科术后 6 个月左右。对于侵袭性垂体腺瘤、SCA、ki-67 > 3% 等易复发易进展的患者,术后 GKS 更应该早期介入干预。

参考文献:

- [1] 朱慧娟,王任直. 垂体腺瘤临床诊治进展[J]. 协和医学杂志, 2020,11(5):533-536.
- [2] Minniti G, Flickinger J, Tolu B, et al. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy[J]. Pituitary, 2018,21(2):

- 154 - 161.
- [3] Zhang YZ, Wang ZC, Liu YJ, et al. Endoscopic transsphenoidal treatment of pituitary adenomas[J]. *Neurol Res*,2008, 30(6): 581 - 586.
- [4] Feigl GC, Bonelli CM, Berghold A, et al. Effects of gamma knife radiosurgery of pituitary adenomas on pituitary function[J]. *J Neurosurg*,2002,97(5 Suppl):415 - 421.
- [5] Wowra B, Stummer W. Efficacy of gamma knife radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: a quantitative follow-up with magnetic resonance imaging-based volumetric analysis[J]. *J Neurosurg*,2002,97(5 Suppl):429 - 432.
- [6] Pollock BE, Cochran J, Natt N, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: results from a 15-year experience[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2008, 70(5):1325 - 1329.
- [7] Park KJ, Kano H, Parry PV, et al. Long-term outcomes after gamma knife stereotactic radiosurgery for nonfunctional pituitary adenomas[J]. *Neurosurgery*, 2011,69(6):1188 - 1199.
- [8] Losa M, Valle M, Mortini P, et al. Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking[J]. *J Neurosurg*, 2004,100(3):438 - 444.
- [9] Starke RM, Williams BJ, Jane JA Jr, et al. Gamma Knife surgery for patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism[J]. *J Neurosurg*, 2012,117(1):129 - 135.
- [10] Lee CC, Kano H, Yang HC, et al. Initial Gamma Knife radiosurgery for nonfunctioning pituitary adenomas[J]. *J Neurosurg*,2014, 120(3): 647 - 654.
- [11] Bir SC, Murray RD, Ambekar S, et al. Clinical and radiologic outcome of Gamma Knife radiosurgery on nonfunctioning pituitary[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2015,76(5):351 - 357.
- [12] Hasegawa T, Shintai K, Kato T, et al. Stereotactic radiosurgery as the initial treatment for patients with nonfunctioning pituitary adenomas[J]. *World Neurosurg*,2015, 83(6): 1173 - 1179.
- [13] Mingione V, Yen CP, Vance ML, et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma[J]. *J Neurosurg*,2006,104(6):876 - 883.
- [14] Gopalan R, Schlesinger D, Vance ML, et al. Long-term outcomes after Gamma Knife radiosurgery for patients with a nonfunctioning pituitary adenoma[J]. *Neurosurgery*,2011,69(2):284 - 293.
- [15] Iwata H, Sato K, Tatewaki K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma; high local control with low toxicity[J]. *Neuro Oncol*,2011, 13(8):916 - 922.
- [16] Runge MJ, Maarouf M, Hunsche S, et al. LINAC radiosurgery for nonsecreting pituitary adenomas. Long-term results[J]. *Strahlenther Onkol*,2012,188(4):319 - 325.
- [17] Sheehan JP, Kondziolka D, Flickinger J, et al. Radiosurgery for residual or recurrent non-functioning pituitary adenoma[J]. *J Neurosurg*, 2002,97(5 Suppl):408 - 414.
- [18] Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study[J]. *J Neurosurg*,2013,119(2):446 - 456.
- [19] 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 - 617.
- [20] Tonšić KZ, Dušek T, Kraljević I, et al. Hypopituitarism after gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma[J]. *Endocr Res*, 2017,42(4):318 - 324.
- [21] Xu Z, Ellis S, Lee CC, et al. Silent corticotroph adenomas after stereotactic radiosurgery: a case-control study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014,90(4):903 - 910.
- [22] Inbar OC, Xu ZY, Lee CC, et al. Prognostic significance of corticotroph staining in radiosurgery for non-functioning pituitary adenomas: a multicenter study[J]. *J Neurooncol*, 2017,135(1):67 - 74.
- [23] Xu Z, Vance ML, Schlesinger D, et al. Hypopituitarism after stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas[J]. *Neurosurgery*, 2013,72(4):630 - 637.
- [24] Pomeranec IJ, Dallapiazza RF, Xu Z, et al. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal resection for nonfunctioning pituitary macroadenomas: a matched cohort study[J]. *J Neurosurg*,2016,125(1):202 - 212.
- [25] Sadik Z, Voormolen E, Depauw P, et al. Treatment of nonfunctional pituitary adenoma postoperative remnants: adjuvant or delayed gamma knife radiosurgery[J]. *World Neurosurg*,2017,100: 361 - 368.

(收稿日期:2021-02-01)

本文引用格式:孙时斌,刘晓民,刘东,等.伽玛刀放射外科治疗术后残留或复发无功能型垂体腺瘤的多中心临床分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(2):211 - 217. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121039

Cite this article as:SUN Shibin, LIU Xiaomin, LIU Dong, et al. Gamma Knife radiosurgery for postsurgical residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021,27(2):211 - 217. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121039