DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.12.040
第24卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 12
1462 2002年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)12-1462-03

伽玛刀治疗垂体腺瘤145例分析

陈立朝,许民辉,邹咏文,陈广鑫 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042)

提 要:目的 分析和评价伽玛刀治疗垂体腺瘤的疗效。方法 分析我科近4年伽玛刀治疗的145例垂体腺瘤病人,肿瘤直径3.8~45.9 mm,平均15.6 mm,采用MRI和γ-plan计算机联网定位,选用4 mm和8 mm准直器治疗,肿瘤周边处方剂量8~36 Gy,平均22.7 Gy(非功能腺瘤18.5 Gy,功能腺瘤24.1 Gy)。结果 本组124例获随访6~56个月,肿瘤消失24例(19.4%),缩小95例(76.6%),1例(0.8%)肿瘤增大;激素值恢复正常13例(13.3%),较术前下降71例(72.4%);临床症状改善114例(91.9%),4例(3.2%)症状加重,2例(1.6%)垂体功能低下,1例(0.8%)肿瘤内出血,全组无视力损害与死亡。结论 伽玛刀治疗垂体腺瘤创伤小、并发症少、疗效好,但要严格掌握适应征和精确规划以减低并发症的发生。

关键词:伽玛刀;垂体腺瘤
中图法分类号:R734.6;R812 文献标识码:A

Gamma knife treatment of pituitary adenoma: a report of 145 cases

CHEN Li-zhao, XU Min-hui, ZOU Yong-wen, CHEN Guang-xin (Department of Neurosurgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study and assess the therapeutic efficacy of Gamma knife on pituitary adenoma. Methods An analysis of 145 cases with pituitary adenoma treated by Gamma knife in our department in the past 4 years was performed. Adenoma diameter varied from 2.8 to 46.9 mm, averaging 15.6mm. In all cases, 4 mm and 8 mm isocenters were targeted at pituitary adenoma located by MRI and γ-plan network. The target margin dose varied from 8 to 36 Gy, averaging 22.7 Gy (nonfunctioning adenomas, 18.5 Gy; functioning adenomas, 24.1 Gy). Results The follow-up of 124 cases after radiosurgery varied from 6 to 56 months. Pituitary adenoma of 24 patients(19.4%) disappeared, 95 (76.6%) decreased, and 1 (76.6%) increased. Endocrinological normalization rate was 13 cases (13.3%), and a significant decrease of excessive hormone production was found in 71 patients (72.4%). Amelioration of clinical symptom was found in 114 patients (91.9%), deterioration in 4 patients (3.2%). Postradiosurgical complications were found in 2.4%. Neither optical lesion nor death was found in all cases. Conclusions Gamma knife radiosurgery is a minimally invasive technique to treat pituitary adenoma with satisfactory therapeutic efficacy. It is associated with a low risk of complication. Grasping adaptive sign strictly and planning precisely are needed to decrease complication.

Key words: Gamma knife; pituitary adenoma

我科从1997—2001年对145例垂体腺瘤采用奥沃伽玛刀治疗,124例获得长期的随访,结合文献并分析和评价伽玛刀治疗垂体腺瘤的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

从1997—2000年采用伽玛刀治疗的145例垂体腺瘤,其中男性51例,女性94例,男女比例1∶1.84,年龄16~76岁,平均41.2岁。病程34 d至15年,平均2.8年。临床症状表现为:头痛43例,头昏17例,闭经35例,泌乳42例,月经紊乱27例,肢端肥大21例,性功能减退56例,柯兴氏征11例,多饮多尿4例,视力减退8例,其中14例有开颅或经鼻蝶显微手术史。头颅MRI提示腺瘤体积44.2~28.9 cm^3,平均16.7 cm^3,肿瘤直径3.8~45.9 mm,平均15.6 mm,122例肿瘤距离视路≥5 mm,内分泌学检查、放免激素测定及手术后病理检查,腺瘤性质分别为泌乳素(PRL)腺瘤69例,生长激素(GH)腺瘤30例,促肾上腺皮质激素(ACTH)腺瘤11例,促甲状腺素瘤(TRH)3例,混合性腺瘤(Mixed)6例,无功能腺瘤(No-function)26例。

1.2 治疗方法

局麻下安装OUR头颅伽玛刀定位架,尽量使靶点位于头架中心,1.0T头颅MRI薄层三维扫描(3mm)信号输入伽玛刀控制系统,采用三维TPS软件规划(β-2.0、β-2.1版本,东南大学开发),尽量选用4 mm和8 mm准直器治疗,50%~80%等剂量曲线使肿瘤满意覆盖,视路接受的照射剂量<8 Gy。各类腺瘤伽玛刀治疗情况见表1。

表1 各类腺瘤治疗情况

Tab 1 Treatment of Gamma knife in all kinds of pituitary adenoma

Classification	*n*	Tumor diameter(mm)	Prescription dosage of tumor magin (Gy)
PRL	69	4.2~37.3	11~36
GH	30	5.3~29.2	12~28
ACTH	11	4.8~27.1	11~33
TRH	3	3.8~29.3	12~35
Mixed	6	5.6~25.6	11~32
No-function	26	9.7~45.9	8~28

2 结果

本组获随访124例,随访6~56个月,平均26个月。复查

作者简介:陈立朝(1971—),男,湖南省沅江市人,硕士研究生,主治医师,主要从事脑外伤后继发性脑损害机制的研究,发表论文9篇。电话:(023)68757243

收稿日期:2002-05-20;修回日期:2002-08-16

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

头颅 MRI 提示: 肿瘤消失 24 例(19.4%), 肿瘤体积缩小 95 例(76.6%), 肿瘤体积增大 1 例(0.8%), 肿瘤体积不变 4 例(3.2%); 复查激素值: 激素水平恢复正常 13 例(13.3%), 较术前下降 71 例(72.4%), 激素水平无下降 40 例(14.3%); 临床症状(头昏、头痛、闭经、泌乳、月经紊乱、肢端肥大、性功能减退、柯兴氏征、多饮多尿、视力减退): 改善 114 例(91.9%), 7 例(5.7%)症状加重, 3 例(2.4%)症状无改善。其中 4 例(肿瘤直径24.8~45.9 mm)行伽玛刀治疗后 15~27 月, 影像检查(头颅 MRI)提示肿瘤无改变或增大、激素水平无改变且临床症状加重而行手术治疗, 术后恢复良好。不同内分泌类型垂体腺瘤γ-刀治疗后随访情况详见表 2~4(表中数字均为例数)。

γ-刀治疗前情况与γ-刀治疗后随访结果采用 Microsoft Office 97 中 Excel 统计软件进行 χ^2 检验。

表 2　不同内分泌功能腺瘤γ-刀术后头颅 **MRI** 随访情况

Tab 2　Follow-up of skull MRI after treatment of Gamma knife classification case tumor diameter(mm) prescription dosage of tumor margin (Gy)

Classification	Abolition	Diminution (≥50%)	Diminution (<50%)	Unchanged	Augmentation
PRL	9	38	15	1	1
GH	5	18	5	1	0
ACTH	4	5	0	0	0
TRH	1	2	0	0	0
Mixed	1	3	0	0	0
No-function	4	9	2	2	0

表 3　不同内分泌功能腺瘤γ-刀术后激素水平随访情况

Tab 3　Follow-up of hormonal level after treatment of Gamma knife

Classification	Normal	Descent(≥50%)	Descent(<50%)	Unchanged
PRL	8	34	11	11
GH	4	10	3	10
ACTH	1	5	2	1
TRH	0	3	0	0
Mixed	1	3	0	0
No-function	0	0	0	17

表 4　不同内分泌功能腺瘤γ-刀术后临床症状随访情况

Tab 4　Follow-up of clinical symptom after treatment of Gamma knife

Classification	Amelioration	Unchanged	Deterioration
PRL	61	1	2
GH	25	0	2
ACTH	8	0	1
TRH	3	0	0
Mixed	3	1	0
No-function	14	1	2

γ-刀治疗后, 上述各种内分泌功能腺瘤的影像检查(头颅 MRI)与临床症状比治疗前有非常显著改善($P<0.01$); PRL、GH、ACTH、TRH 腺瘤在γ-刀治疗后其激素水平和治疗前比较有的显著下降($P<0.05$)。

2 例(1.6%)出现垂体功能低下, 分别为促肾上腺皮质激素(ACTH)腺瘤和促甲状腺素瘤(TRH); 1 例(0.8%)出现肿瘤内出血, 为无功能腺瘤。全组无视力损害与死亡。

3　讨论

目前认为伽玛刀治疗垂体腺瘤的适应症[1~7]: ①大腺瘤术后残留, 经蝶手术后, 压迫视路的肿瘤已被切除, 残留肿瘤相对远离视路, 非常适合行伽玛刀治疗; ②大腺瘤术后肿瘤复发, 对于垂体腺瘤全切除术后复发肿瘤, 应当选择伽玛刀治疗。复发肿瘤常见于扩大的垂体窝, 位置较低, 放射野能够远离视路, 此时的先决条件是视路未降入"空蝶鞍"内; ③患者一般情况很差, 不能耐受手术或拒绝手术治疗的大腺瘤, 而肿瘤与视路之间距离≥5mm, 伽玛刀可以作为主要治疗手段。如肿瘤与视路之间距离<5mm, 治疗必须非常谨慎; ④垂体微腺瘤, 对于分泌型垂体微腺瘤, 应先作显微神经外科切除术, 伽玛刀作为重要的辅助治疗残留肿瘤及复发的肿瘤。本组 145 例伽玛刀治疗的垂体腺瘤, 肿瘤直径 3.8~45.9 mm, 平均 15.6 mm, 122 例肿瘤距离视路≥5mm, 其中 14 例开颅或经鼻蝶显微手术后残留。由于患者一般情况很差, 不能耐受手术或拒绝手术治疗, 另外 23 例肿瘤距离视路<5 mm 的大腺瘤行伽玛刀治疗。对于伽玛刀治疗垂体腺瘤的适应症及禁忌征, 我们的经验是: 未出现视力下降或视野缺损的垂体腺瘤均可行伽玛刀治疗, 但当垂体腺瘤与视路之间距离<5 mm, 规划时必须非常谨慎, 确保视路承受剂量不超过 8~10 Gy; 对于已有视力下降或视野缺损的垂体腺瘤, 应作为伽玛刀治疗垂体腺瘤应作为伽玛刀治疗垂体腺瘤的禁忌征。

伽玛刀治疗垂体腺瘤的目的在于去除肿瘤或控制肿瘤生长和控制激素过多分泌。各家报道的结果显示肿瘤生长的控制率要比激素过多分泌的控制率高得多, 但结果相差较大。Lim[8] 报道伽玛刀治疗 65 例垂体腺瘤病人, 其中 43 例为分泌型。随访 40 例病人显示肿瘤缩小达 50%以上为 27 例(65.7%), 随访 38 例内分泌型病人, 其中 17 例(44.7%)内分泌降到正常范围。Morange[9] 报道一组内分泌型病人, 15 例生长素型病人治疗 1 年后激素水平下降了 77%, 仅 3 例降到正常水平, 10 例泌乳素型病人治疗一年后激素水平下降了 66%, 无一例降至正常水平, 6 例 Cushing's 病治疗一年后有 4 例(66%)激素水平降至正常范围。本组获随访 124 例, 随访 6~56 个月, 平均 26 个月, 肿瘤消失 24 例(19.4%), 缩小 95 例(76.6%), 1 例(0.8%)肿瘤增大; 激素值恢复正常 13 例(13.3%), 较术前下降 71 例(72.4%); 临床症状改善 114 例(91.9%), 4 例(3.2%)症状加重, 上述各组报道的治疗结果相近。经鼻蝶显微手术切除垂体腺瘤, 治愈率 21%~88.9%, 手术成功率平均 63%, 死亡率 0.6%, 残废率 5.5%, 复发率 13.1%, 约 5%的病例发生垂体功能低下[10]。尽管伽玛刀治疗垂体腺瘤的疗效与并发症均优于经鼻蝶显微手术垂体腺瘤, 但伽玛刀只能作为显微手术的辅助治疗, 特别是对于垂体大腺瘤且肿瘤与视路之间距离<5mm 时, 应首选显微手术并辅以伽玛刀治疗。本组 4 例(肿瘤直径 24.8~45.9 mm, 肿瘤与视路之间距离<5 mm)行

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

伽玛刀治疗后 15~27 月，影像检查(头颅 MRI)提示肿瘤无改变或增大、激素水平无改变且临床症状加重而行手术治疗，术后恢复良好，提示伽玛刀治疗垂体腺瘤失败后，手术治疗垂体腺瘤是重要的补救手段。

伽玛刀治疗垂体腺瘤的并发症主要有[7,10~13]：①垂体功能低下，垂体功能低下是伽玛刀治疗垂体腺瘤后的一个重要并发症，其发生率在 10% ~33%，一般认为与定位不精确和剂量过大有关。②视路损害，一般视路损害表现在伽玛刀治疗后 7 到 30 个月，发生原因一般认为与定位不精确，肿瘤与视路距离过小，视路承受剂量超过 8~10 Gy 有关。③肿瘤内出血，放射外科治疗后再出血的风险期被认为有两个不同的阶段，第一阶段为术后 6 个月到 3 年，受照射的病变组织中的血管部分发生行化和组织学上的改变，引起进行性血管闭塞。3 年后为第二阶段，放射导致的变化达到最高峰，此时血管壁由于血管内外膜的增生而变得肥厚，并为不同来源的成胶质层所代替。在此期间，任何外因导致的血压升高，血流加速或缺血性梗塞，均可引起病灶的瘤卒中。特别是对那些有过卒中史、高血压病史或肿瘤血运丰富者更易发生。④肿瘤控制不良或激素高分泌控制不良，虽然各家报道的结果显示肿瘤生长的控制率要比激素过多分泌的控制率高得多，但偶有肿瘤体积继续增大的报道，特别是对激素高分泌控制不良常有报道。本组获随访的 124 例中，2 例(1.6%)出现垂体功能低下，分别为促肾上腺皮质激素(ACTH)腺瘤和促甲状腺素瘤(TRH)；1 例(0.8%)出现肿瘤内出血，为无功能腺瘤，全组无视力损害与死亡，明显低于上述各组中各种并发症的发生率。为了降低各种并发症的发生率，根据我们的经验，在治疗过程中应注意以下方面：①选择头颅 MRI 定位，不仅能清楚地显示肿瘤范围，而且更重要的是能显示视路及其与肿瘤的距离，为选择治疗剂量提供重要依据。②鞍隔周围肿瘤尽量选择 4 mm 或 8 mm 准直器，这样才能给予肿瘤足够剂量而不损伤视路，通常视神经承受剂量低于 8~10 Gy。本组 18 例垂体微腺瘤由于选择 4 mm 准直器，尽管肿瘤周边剂量达到 36 Gy，视神经承受剂量仍低于 8~10 Gy。本组 23 例肿瘤距离视路< 5 mm 的垂体大腺瘤，为确保视神经承受剂量低于 8~10 Gy，一方面选择 4 mm 或 8 mm 准直器治疗，另一方面减低肿瘤周边剂量。③精确定位，不仅能提高伽玛刀治疗垂体腺瘤疗效，也能减少治疗后出现的并发症。④选择合适的照射剂量：选择既能纠正内分泌紊乱又能控制肿瘤的最小剂量，通常肿瘤周边剂量不低于 30~35 Gy。

综上所述，伽玛刀作为治疗垂体腺瘤的一种重要的辅助方法，具有创伤小、并发症少、疗效好的优点，特别是与常规显微神经外科手术联合治疗垂体腺瘤，已显示出其优势，但对于分泌型垂体腺瘤如何控制内分泌避免并发症，仍须进一步探讨。

参考文献：

[1] Plowman P N, Doughty D. Stereotactic radiosurgery, X: clinical isodosimetry of gamma knife versus linear accelerator X-knife for pituitary and acoustic tumours[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1999, 11(5): 321—329.

[2] Wolffenbuttel B H, Kitz K, Beuls E M. Beneficial gamma-knife radiosurgery in a patient with Nelson's syndrome[J]. Clin Neurol Neurosurg, 1998, 100(1): 60—63.

[3] Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas: usefulness of combined transsphenoidal and gamma knife radiosurgery for adenomas invading the cavernous sinus[J]. Radiat Oncol Investig, 1998, 6(1): 26—34.

[4] Mehta M P. The physical, biologic, and clinical basis of radiosurgery[J]. Curr Probl Cancer, 1995, 19(5): 265—329.

[5] Tung G A, Noren G, Rogg J M, *et al*. MR imaging of pituitary adenomas after gamma knife stereotactic radiosurgery[J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 177(4): 919—924.

[6] Jackson I M, Noren G. Role of gamma knife therapy in the management of pituitary tumors[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, 28(1): 133—142.

[7] Park Y G, Kim E Y, Chang J W, *et al*. Volume changes following gamma knife radiosurgery of intracranial tumors[J]. Surg Neurol, 1997, 48(5): 488—493.

[8] Lim Y J, Leem W, Kim T S, *et al*. Four years' experience in the treatment of pituitary adenomas with gamma knife radiosurgery[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1998, 70(Suppl): 95—109.

[9] Morange R I, Regis J, Dufour H. Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas[J]. Acta Neurochir, 1998, 140(5): 437—443.

[10] Thoren M, Hoybye C, Grenback E. The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas[J]. J Neurooncol, 2001, 54(2): 197—203.

[11] Hoybye C, Grenback E, Rahn T. Adrenocorticotropic hormone-producing pituitary tumors: 12- to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery[J]. Neurosurgery, 2001, 49(2): 284—291.

[12] Thoren M, Rahn T, Guo W Y, *et al*. Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma knife in the treament of growth hormone—producing pituitary tumors[J]. Neurosurgery, 1991, 29: 663.

[13] Brown R D Jr, Wiebers D O, Forbes G, *et al*. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations[J]. J Neurosurg, 1988, 68: 352—357.

(编辑 冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net