DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.2018040021

· 综述 ·

侵袭海绵窦垂体腺瘤的治疗进展

肖凯^{1,2}, 刘庆²

(1. 中南大学湘雅医学院, 湖南长沙 410013; 2. 中南大学湘雅医院 神经外科, 湖南长沙 410008)

摘要: 海绵窦是位于鞍旁一对重要的硬脑膜窦, 有颈内动脉和一些脑神经通过。垂体瘤是颅内常见肿瘤, 其在人群中发病率颇高。侵袭海绵窦的垂体腺瘤因累及海绵窦内重要血管、神经而导致其目前临床治疗效果欠佳。本文总结侵袭海绵窦垂体腺瘤的治疗进展, 特别是显微手术及内镜手术在切除侵袭海绵窦垂体腺瘤中的应用, 以及药物治疗和放射治疗的多学科综合治疗进展。展望侵袭海绵窦垂体腺瘤未来治疗方向。

关键词: 侵袭海绵窦垂体腺瘤; 诊断; 治疗; 研究热点; 展望

中图分类号: R651.1; R739.41 文献标识码: A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(4): 391-396]

Progress in the treatment of pituitary adenoma invading cavernous sinus

XIAO Kai^{1,2}, LIU Qing²

(1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: Cavernous sinuses are a pair of important sinuses located in the parasellar region which transmit the internal carotid artery and some brain nerves. Pituitary adenoma is a common intracranial tumor with a pretty high morbidity in the population. At present, the clinical treatment of pituitary adenoma invading the cavernous sinus is poorly effective. This article summarizes the progress in the treatment of pituitary adenoma invading the cavernous sinus, especially the applications of microscopic surgery and endoscopic surgery, as well as the progress of multidisciplinary and comprehensive treatment including drug treatment and radiotherapy. Future direction of the treatment for pituitary adenoma invading cavernous sinus is prospected.

Key words: Pituitary adenoma invading cavernous sinus; Diagnosis; Treatment; Research focus; Outlook

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(4): 391-396]

垂体腺瘤是颅内常见的良性肿瘤, 根据肿瘤有无功能, 可分为功能型和无功能型垂体腺瘤; 根据肿瘤生长方式, 可分为侵袭性垂体腺瘤和非侵袭性垂体腺瘤, 部分侵袭性垂体腺瘤可向鞍旁侵袭海绵窦; 对于这部分累及海绵窦的垂体腺瘤, 可表现为内分泌异常的症状或肿瘤占位效应所引起的症状, 其对海绵窦的侵袭累及重要血管及神经是影响手术全切及治疗效果的重要因素。海绵窦内存在静脉丛、颈内动脉及Ⅲ~Ⅵ对脑神经, 侵袭海绵窦垂体腺瘤的手术治疗难度大、风险高是业内学者普遍认同的; 随着放射治疗的发展, 部分学者如 Kim 等^[1]对侵袭海绵窦垂体腺瘤的外科治疗不甚积极。近来研究表

明, 外科手术尽可能切除海绵窦内肿瘤, 对于术后放射治疗控制肿瘤生长, 达到内分泌缓解有明显作用^[2]。基于这一治疗理念的转变, 本文将对侵袭海绵窦垂体腺瘤的治疗进展及研究热点进行综述。

1 侵袭海绵窦垂体腺瘤的定义与判断

目前对于侵袭海绵窦垂体腺瘤的诊断主要是根据术前 MRI 影像, 按照 Knosp 分级诊断标准来判断肿瘤是否侵袭海绵窦或者根据术中直视所见判断海绵窦是否受侵袭。Knosp 分级采用测量海绵窦冠状位 MRI 上垂体腺瘤与颈内动脉海绵窦段(C4)及床突上段(C2)血管管径的连线的关系, 来判断肿瘤与海绵窦的关系。但其有以下局限性: ①部分肿瘤在影像学上难以鉴别肿瘤侧突还是侵袭海绵窦, 且影

基金项目: 国家科技支撑计划资助项目(2014BA104B00)。

作者简介: 肖凯, 在读博士研究生。

通信作者: 刘庆, Email: leuqing@163.com

像学上判断的结果与术中观察的结果可能不符^[3-6];②术中观察结果并非一定准确,尤其是术中显微镜观察的结果可能导致假阳性率升高,这可能与术中显微镜视角小,不足以判断肿瘤压迫海绵窦内侧壁还是侵入海绵窦内有关^[3]。

2017 年 Ajlan 等在分析其内镜切除海绵窦受累垂体腺瘤的手术效果及并发症时提出,现行的 Knosp 分级仅对 C2/C4 所在冠状面进行判断是否存在海绵窦侵袭,而忽略了肿瘤在其他冠状层面对于海绵窦的侵袭,并认为 Knosp 分级既不能准确评估垂体瘤侵袭海绵窦,也不能为手术入路的选择提供帮助。Abdulrazag Ajlan 进一步提出,后续关于侵袭海绵窦的垂体腺瘤的影像学诊断分级,必须充分考虑肿瘤与颈内动脉在各个方向上的关系并为手术入路的选择提供参考^[7]。

2017 年 Fernandez-Miranda^[8]在 Harris 和 Rhoton 提出的海绵窦静脉间隙四分法(内侧、外侧、上方、下方间隙)的基础上,结合改良后 Knosp 分级(即 Knosp3 级分为 3A-累及颈内动脉上方间隙,3B-累及颈内动脉下方间隙),提出海绵窦腔隙新分法:上方间隙、下方间隙、外侧间隙和后方间隙。Fernandez-Miranda 认为海绵窦内侧间隙常常因为颈内动脉而闭塞,侵袭入海绵窦的肿瘤往往会往颈内动脉上方、下方甚至后方生长。这种分类方法是根据海绵窦内肿瘤与颈内动脉水平段及垂直段两个部分的关系进行分类,有效的结合了术前 MRI 影像和术中可能涉及的静脉解剖间隙,有利于术前针对受累静脉间隙选择合适的手术入路。

2 侵袭海绵窦垂体腺瘤的治疗

侵袭海绵窦垂体腺瘤的治疗包括手术治疗、药物治疗及放射治疗等,手术治疗是大多数侵袭海绵窦垂体腺瘤的首选方式^[9-10],但多需采取综合治疗。

2.1 手术治疗

目前关于侵袭海绵窦垂体腺瘤外科手术治疗的研究,主要集中在经鼻内镜、多技术辅助内镜经鼻方面,关于显微镜下切除侵袭海绵窦垂体腺瘤的报道很少。这可能与内镜的固有优势及内镜技术在神经外科的推广有关。手术治疗侵袭海绵窦的垂体腺瘤,主要包括经颅及经鼻两种途径:

经颅手术适于肿瘤主体位于海绵窦的垂体腺瘤,主要包括硬膜外和硬脑膜下两种入路。只有显露海绵窦外侧壁内层下诸多颅神经和海绵窦段颈内

动脉,直视下操作才不易损伤神经血管。硬膜下入路,主要靠牵拉脑组织显露病变,其优点是显露时间短,但常需牺牲颞极引流静脉或 Labbe 静脉,海绵窦神经血管解剖不易辨认,切开海绵窦时易造成损伤。硬膜外入路具有易于分辨神经走行、出血容易控制、脑组织牵拉轻、海绵窦显露充分等优点,但对海绵窦邻近结构显露欠佳^[11]。

2010 年 Spallone 等^[12]报道,通过额眶颧开颅硬膜外磨除前床突联合硬脑膜下入路,14 例病例中 13 例实现肉眼下全切除并实现临床或内分泌控制,术后平均随访 78 个月,肿瘤无复发,1 例术后出现偏瘫及永久性动眼神经麻痹。2011 年周定标教授团队^[13]运用经耳前颧弓硬脑膜外入路对 3 例侵袭海绵窦并包绕颈内动脉的垂体腺瘤实施了全部切除。但上述病例数太少,其临床效果有待进一步探究。

一些学者^[14-18]曾提出改良经鼻蝶入路治疗侵袭海绵窦的垂体腺瘤,其中扩大经蝶入路应用最为广泛。2005 年张荣伟^[19]报道扩大经鼻显微镜切除 22 例侵袭海绵窦垂体腺瘤,全切 13 例,7 例近全切,2 例大部切除,除 3 例出现脑神经损伤外,未出现其他并发症。手术全切率 59%,分泌性腺瘤的内分泌治愈率为 54%。也有部分学者尝试显微经颅结合经鼻切除侵袭海绵窦垂体腺瘤,2013 年武汉同济医院万学焱等^[20]通过显微经鼻联合经颅一期或二期手术治疗 37 例侵袭海绵窦垂体腺瘤,全切除 11 例,次全切除 14 例,部分切除 12 例。术后症状改善 28 例,缓解 5 例,未愈 4 例。

随着医学设备的发展以及微创理念在神经外科医生中的深入,越来越多的神经外科医生尝试使用神经内镜结合各种辅助技术切除侵袭海绵窦垂体腺瘤。如结合术中导航,可更加迅速寻找定位病灶,了解病灶切除程度及可能的残留部分;结合术中超声多普勒用于定位颈内动脉并降低颈内动脉损伤的风险。2008 年,Kitano 等^[21]报道扩大经蝶入路内镜下切除侵袭海绵窦垂体瘤 36 例,全切率和次全切除率共计 72%,无严重术后并发症及永久性脑神经麻痹和颈内动脉损伤。2014 年位振清等^[22]报道多技术辅助神经内镜经鼻切除侵袭海绵窦垂体腺瘤 72 例,29 例全切,全切除率 40.3%,32 例次全切除,11 例大部分切除;同期显微扩大经鼻组 55 例患者,9 例全切除,全切率 12.5%,28 例次全切除,18 例大部分切除。2017 年 Dhandapani 等^[3]一项关于侵袭海绵窦垂体腺瘤的 Meta 分析表明,相比于显微镜组,

内镜组的整体切除率高于显微镜组,尤其是在 Knosp 分级 3、4 级的患者,神经内镜组全切率(0% ~ 73%)平均 47%,显微镜组全切率平均 21%。相比于显微扩大经鼻蝶,内镜经鼻在广角条件下可通过更大范围的暴露,如切除中鼻甲,打开后组筛窦,个体化暴露翼腭窝等,直接从海绵窦前壁颈内动脉外侧方切除累及海绵窦内的肿瘤,这是显微镜相比于内镜难以企及的优势。

值得一提的是,不管是显微镜还是神经内镜,它们都只是切除肿瘤的一种工具。虽说神经内镜有其固有的优势,但是决定手术效果的重要因素是手术医生对疾病的认识,对解剖的熟练程度,操作手法的精细程度等。

2.2 药物治疗

按内分泌功能分型,累及海绵窦的垂体腺瘤常见于泌乳素型腺瘤、生长激素型腺瘤、无功能型垂体腺瘤,其中以泌乳素型腺瘤和无功能型垂体腺瘤更常见^[23]。目前临床上对于侵袭海绵窦垂体腺瘤的药物治疗方案并未形成一致,且大多数治疗方案仍来自于对非侵袭性垂体腺瘤的研究。

2.2.1 泌乳素型腺瘤

泌乳素型腺瘤药物治疗适用于部分泌乳素型垂体微腺瘤及巨大侵袭性泌乳素型垂体腺瘤。2005 年吴哲褒等^[24]报道经溴隐亭治疗的侵袭性巨大泌乳素型腺瘤,肿瘤平均缩小体积达 93.3%。2016 年 Jethwa 等^[25]通过 Meta 分析提出,对预期生存期超过 10 年的垂体微腺瘤患者,经鼻手术的成本-效果比终生服用药物治疗更高,垂体微腺瘤患者的手术治疗必须通过经验丰富的神经外科医生的筛选。我们认为,对于肿瘤病灶明确、边界清楚的垂体微腺瘤患者可选择手术治疗。目前临床药物治疗主要以口服多巴胺激动剂为首选,如溴隐亭、卡麦角林,其他还有培高利特和喹高利特。据国外文献报道,卡麦角林相比于溴隐亭,在降低泌乳素水平,缩小肿瘤体积等方面更优于溴隐亭,且副作用更小^[26],但目前我国国内由于溴隐亭已经证实其安全有效,且价格相对便宜,在我国大部分医疗部门可以提供,其作为泌乳素腺瘤首选。除了急性肿瘤卒中诱发视力急剧下降需要急诊手术减压之外,多巴胺受体激动剂是绝大多数泌乳素大或巨大腺瘤患者的首选治疗^[27],但临床上有一部分患者口服溴隐亭达 15 mg/d 效果仍不理想,此部分病人的耐药机制有待进一步研究。据文献报道^[28],目前有 40 余篇个案报告替莫唑胺对于治疗高度侵袭性多巴胺受体激动剂抵抗的泌乳素腺瘤有效,这一治疗方案甚至

纳入了 2017 年欧洲内分泌协会临床指南中,但其具体的使用方案仍待进一步研究。

目前有关泌乳素型腺瘤口服药物治疗持续时间尚无统一标准。国内 2014 年指南建议至少口服药物保持泌乳素正常 2 年且肿瘤体积缩小 50%,可考虑逐步减量。2006 年垂体瘤协会基于数个小的前瞻性研究,建议口服药物保持泌乳素正常至少 3 年且肿瘤显著缩小,可考虑停药;2011 年内分泌协会指南建议口服药物保持泌乳素正常至少 2 年且磁共振显示无肿瘤残留,可考虑停药。2017 年有作者对 89 例血清泌乳素达正常水平后停药的泌乳素腺瘤患者进行回顾性分析,89 例泌乳素达正常后停药的患者中,停药后 2 年有 57.3% 的患者复发;并提出建议,满足以下条件者是最适合停止药物治疗的:①磁共振影像学上无肿瘤残留;②服药期间 PRL 最低值 < 1 ng/dL;③服药时间 > 6 年。此部分患者有 66.7% 的患者实现长期内分泌缓解,停药后 1 年无复发^[29]。因此,目前关于口服多巴胺受体激动剂治疗泌乳素腺瘤的撤药时机,仍有待进一步探究。

2.2.2 生长激素型腺瘤

生长激素型腺瘤的治疗应力争在首次手术后即达到内分泌缓解,即随机生长激素水平低于 1 μ /L,IGF-1 降至与年龄相适应的正常水平,其可降低死亡率以及并发症的发生率^[27]。不同于泌乳素腺瘤,生长激素腺瘤患者药物治疗一般用于术后尚未达到内分泌缓解患者的辅助治疗或者评估为手术无法切除的患者。目前治疗生长激素腺瘤的药物主要包括生长抑素类似物(SSA)、多巴胺受体激动剂(DA)和生长激素受体拮抗剂(GHRA)三大类。生长抑素类似物包括奥曲肽、兰瑞肽,这两者属于长效剂,每月仅需使用一次,坚持一年者,分别有 25% 和 38% 的患者 IGF-1 可达到正常水平,主要副作用是胃肠道反应和胆囊结石,胃肠道反应大多数具有自限性。帕瑞肽多数用于前两者药物治疗无效的患者,IGF-1 治愈率约 25%,主要副作用是生长激素导致的胰岛素抵抗的高血糖。生长激素受体拮抗剂包括培维索孟,不同于生长抑素类似物,其需每日使用,IGF-1 治愈率达 63%,主要副作用是肝脏损害。从理论上来说,使用培维索孟治疗时,IGF-1 对垂体促生长激素细胞缺乏负反馈,所以培维索孟可能导致肿瘤加速生长,但目前尚未在长期随访中发现。对于单一药物治疗无效的患者,可考虑培维索孟联合生长抑素类似物或者联合多巴胺受体激动剂^[30]。

2.2.3 无功能型垂体腺瘤

无功能型垂体腺瘤的

治疗主要依赖手术治疗和必要的放射治疗,药物治疗仅能作为最后的补充治疗。无功能型垂体腺瘤在使用药物治疗的过程中没有可靠的灵敏的生物学指标反映药物治疗效果,仅能凭借 MRI 图像上显示的肿瘤大小来判断药物治疗是否有效^[31]。目前认为治疗有效的药物主要包括 DA 与 SSA 类药物,但治疗效果不如生长激素与泌乳素腺瘤明显^[32]。2017 年 Greenman^[33] 在欧洲内分泌杂志中提出了一个治疗理念上的转变,关于药物治疗无功能型腺瘤的目的是稳定肿瘤大小、阻止肿瘤生长,而非缩小肿瘤体积。一项基于大量临床数据观察的结果^[33] 表明,对于术后明显残留的无功能型腺瘤患者,接受多巴胺受体激动剂治疗的患者相比于术后随访观察的患者在降低再次手术率、放疗需求及肿瘤控制方面是有优势的;另外,选择性的 SSTR3 配体在体外证明是有效的;替莫唑胺可作为放疗后仍呈侵袭性生长的无功能型腺瘤患者的补救治疗。尽管无功能型垂体腺瘤在垂体瘤中所占比例颇高,但是目前在内分泌学和神经外科学中尚无正式统一的关于无功能型垂体腺瘤的药物治疗指南,针对性治疗的药物也有待进一步研究^[31]。

2.3 放射治疗

侵袭性垂体腺瘤难以手术全切除,即使达到镜下全切除,其术后复发率也远高于非侵袭性垂体腺瘤;临床上有一部分病人虽然在影像学上达到全切,但其内分泌检验并未缓解;更甚有一部分肿瘤手术无法全切,药物治疗也无法达到内分泌缓解。因此对于以上患者术后行进一步放射治疗很有必要。常用的放射治疗方式包括传统的常规外放射治疗与立体定向放射外科治疗。相比于立体定向放射外科治疗,常规外放射治疗效果确切,但有一定的垂体功能减退及放射性脑损伤发生率。伽玛刀是立体定向放射外科治疗垂体腺瘤主要方式,可单独亦可辅助用于治疗垂体腺瘤,安全、可靠^[34]。立体定向伽玛刀治疗通常需要肿瘤与视交叉有 3~5 mm 的距离,以减少对视神经的损伤概率。因此,在放疗前预估将产生视神经损伤时,必要的药物治疗或手术减压、缩小肿瘤体积,使肿瘤与周围重要神经结构产生一定的距离是不可缺少的。

目前临床指南推荐有生长趋势、或累及海绵窦的小型无功能腺瘤可首选立体定向放射外科治疗;小型的、与视神经有一定间隔的、或累及海绵窦的垂体腺瘤更适宜选择一次性的立体定向放射外科治疗;体积大的、侵袭性的、手术后反复复发的,或恶性

垂体腺瘤适合选择常规放疗。

目前关于术后残留的无功能腺瘤是否需早期行放射治疗仍存有争议。2017 年 Pomeranic 等^[35] 在一项 222 例无功能型垂体瘤术后伽玛刀的研究中发现,相比于期待治疗,术后早期(6 月内)行伽玛刀治疗,能够降低残余肿瘤进展的风险,但伽玛刀后发生内分泌功能低下的风险,二者并没有显著差异。Sadik 等^[36] 在一项 50 例无功能型垂体腺瘤术后伽玛刀治疗中报道,术后早期伽玛刀治疗和术后延迟伽玛刀治疗在控制肿瘤大小上无明显差异,但术后早期伽玛刀治疗能降低内分泌功能低下发生的风险。关于无功能腺瘤术后残留的伽玛刀治疗时机,仍存在争议。

3 目前研究热点及未来展望

现临床上广泛应用的基于临床表现、免疫组化及血清激素放免测定的垂体腺瘤临床功能分型,不能揭示肿瘤发生的分子机理,近年来其局限性渐显,很多临床的问题不能解释,例如:大部分肿瘤生长缓慢而仅有少部分肿瘤生长迅速,其中机理何如?为什么有些肿瘤膨胀性生长,有些侵袭性生长?为什么手术全切后有些肿瘤得以彻底治愈,有些极易复发?为什么某些肿瘤对放化疗敏感,而某些肿瘤耐药耐放疗等。随着生物学的发展,特别是基因测序技术的进步,人们对垂体腺瘤的研究逐渐转向了对肿瘤全基因组、全外显子组和转录组等进行大规模、高深度的测序研究。如上海华山医院赵曜课题组利用全外显子组测序技术,在国际上首次发现 ACTH 型垂体瘤特有的高频泛素特异性蛋白酶 8 (Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 8, USP8) 基因突变,并进一步证实 USP8 基因突变可通过增强 EGFR-MAPK 信号通路,介导 ACTH 的过度分泌^[37]。2017 年 11 月,该团队发现 CDH23 基因突变可能通过降低 CDH23 与钙离子结合的能力,进而减弱蛋白功能,介导垂体瘤的发生^[38]。可以预见,基于肿瘤基因组和转录组研究的分子病理分型将成为临床功能分型的重要补充,深入了解侵袭海绵窦垂体瘤的发病机制有利于推动侵袭海绵窦垂体瘤的个体化、精准治疗的实现。

4 总结

综上所述,目前侵袭海绵窦垂体瘤的治疗仍是

一个十分棘手的问题,多学科联合个体化治疗是大势所趋。随着对其研究的深入,侵袭海绵窦垂体腺瘤的患者将得到更合理及精确有效的治疗。

参考文献:

- [1] Kim M, Paeng S, Pyo S, et al. Gamma Knife surgery for invasive pituitary macroadenoma[J]. *J Neurosurg*,2006,105 (Suppl):26 -30.
- [2] Sheehan JP, Xu Z, Lobo MJ. External beam radiation therapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas [J]. *Neurosurg Clin N Am*,2012,23(4):571 -586.
- [3] Dhandapani S, Singh H, Negm HM, et al. Cavernous sinus invasion in pituitary adenomas: systematic review and pooled data meta-analysis of radiologic criteria and comparison of endoscopic and microscopic surgery[J]. *World Neurosurg*,2016,96:36 -46.
- [4] Yasuda A, Campero A, Martins C, et al. The medial wall of the cavernous sinus; microsurgical anatomy [J]. *Neurosurgery*,2004,55(1):179 -189.
- [5] Kehrli P, Ali M, Reis M. Anatomy and embryology of the lateral sellar compartment (cavernous sinus) medial wall [J]. *Neurol Res*,1998,20(7):585 -592.
- [6] 潘力雄,刘运生,陈忠平. 海绵窦侵袭性垂体瘤 MRI 和术中 所见比较及其临床意义[J]. *中国医学影像学杂志*,2001,9 (5):333 -335.
Pan LX, Liu YS, Chen ZP. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space; A magnetic resonance imaging compared with surgical findings[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*,2001,9(5):333 -335.
- [7] Ajlan A, Achrol AS, Albakr A, et al. Cavernous sinus involvement by pituitary adenomas: clinical implications and outcomes of endoscopic endonasal resection[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2017,78(3):273 -282.
- [8] Fernandez-Miranda JC, Zwagerman NT, Abhinav K, et al. Cavernous sinus compartments from the endoscopic endonasal approach: anatomical considerations and surgical relevance to adenoma surgery[J]. *J Neurosurg*, 2018,129(2):430 -441.
- [9] Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas; current treatment strategies[J]. *Pituitary*,2009,12(3):256 -260.
- [10] Colao A, Grasso LF, Pivonello R, et al. Therapy of aggressive pituitary tumors [J]. *Expert Opin Pharmacother*,2011,12(10):1561 -1570.
- [11] 苏君,袁贤瑞,刘庆. 颞前经海绵窦入路个体化切除海绵窦区 肿瘤 31 例回顾性分析[J]. *中华外科杂志*,2016,54(5):367 -371.
Su J, Yuan XR, Liu Q. Pretemporal transcavernous approach tailored surgery of cavernous sinus tumors; a consecutive series of 31 cases report[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2016,54(5):367 -371.
- [12] Spallone A, Vidal RV, Gonzales JG. Transcranial approach to pituitary adenomas invading the cavernous sinus: A modification of the classical technique to be used in a low-technology environment [J]. *Surg Neurol Int*, 2010,1:25.
- [13] 卜博,周定标,余光新. 经耳前颞弓硬膜外入路切除海绵窦肿瘤 60 例分析[J]. *中华神经外科杂志*,2011,27(6):576 -579.
Bu B, Zhou DB, Yu GX. Resection of cavernous sinus tumor with subtemporal preauricular extradural approach: clinical experience and analysis of 60 case [J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2011,27(6):576 -579.
- [14] Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, et al. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases [J]. *Neurosurgery*,2004,55(3):539 -550.
- [15] Jane JA Jr, Thapar K, Kaptain GJ. Pituitary surgery: transsphenoidal approach[J]. *Neurosurgery*, 2002,51(2):435 -442.
- [16] Kitano M, Taneda M. Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. Technical note[J]. *J Neurosurg*,2001,94(6):999 -1004.
- [17] Sabit I, Schaefer SD, Couldwell WT. Extradural extranasal combined transmaxillary transsphenoidal approach to the cavernous sinus: a minimally invasive microsurgical model[J]. *Laryngoscope*, 2000,110(2 Pt 1):286 -291.
- [18] Yasuda A, Campero A, Martins C, et al. Microsurgical anatomy and approaches to the cavernous sinus[J]. *Neurosurgery*,2005,56 (1 Suppl):4 -27.
- [19] 张荣伟,杨辉,袁绍纪. 扩大经蝶入路显微手术治疗海绵窦侵袭性垂体瘤[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*,2006,11(6):269 -270.
Zhang RW, Yang H, Yuan SJ. The extend transsphenoidal microsurgery for the pituitary adenoma involved cavernous sinus [J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery*, 2006,11(6):269 -270.
- [20] 万学焱,徐钰,雷霆等. 侵袭性垂体腺瘤治疗和预后影响因素分析[J]. *中华神经外科杂志*,2013,29(5):451 -455.
Wan XY, Xu Y, Lei T. Invasive pituitary adenomas: clinical outcome and treatment strategies [J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*,2013,29(5):451 -455.
- [21] Kitano M, Taneda M, Shimono T, et al. Extended transsphenoidal approach for surgical management of pituitary adenomas invading the cavernous sinus [J]. *J Neurosurg*,2008,108(1):26 -36.
- [22] 位振清,王任直,姚勇. 多技术辅助神经内镜下侵袭海绵窦的垂体腺瘤的治疗[J]. *中国医学科学院学报*,2014,36(2):189 -193.
Wei ZQ, Wang RZ, Yao Y. Treatment of pituitary adenomas invading cavernous sinus with neuroendoscopy assisted by multiple techniques [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2014,36(2):189 -193.
- [23] 崔涛,富奇志. 海绵窦侵袭性垂体瘤 MRI 与病理对照研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010,13(21):18 -20.
Cui T, Fu QZ. Comparative study on magnetic resonance imagine and pathology in cavernous sinus invasive pituitary adenoma [J].

- Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2010, 13(21): 18-20.
- [24] 吴哲褒, 于春江. 溴隐亭治疗侵袭性巨大泌乳素腺瘤的长期随访结果[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21(3): 131-137.
Wu ZB, Yu CJ. Treatment of invasive giant prolactinomas with bromocriptine; results of long-term follow-up[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2005, 21(3): 131-137.
- [25] Jethwa PR, Patel TD, Hajar tAF, et al. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States[J]. World Neurosurg, 2016, 87: 65-76.
- [26] Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524.
- [27] 朱振潮, 陈卓, 彭杨. 侵袭性垂体腺瘤的诊断与治疗—附2例误诊病例报道及文献复习[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(4): 315-318, 322.
Zhu ZC, Chen C, Peng Y. Diagnosis and treatment of invasive pituitary adenoma (Report of two misdiagnosed cases and literature review) [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23(4): 315-318, 322.
- [28] Almalki MH, Aljoaib NN, Alotaibi MJ, et al. Temozolomide therapy for resistant prolactin-secreting pituitary adenomas and carcinomas: a systematic review [J]. Hormones (Athens), 2017, 16(2): 139-149.
- [29] Ji MJ, Kim JH, Lee JH. Best candidates for dopamine agonist withdrawal in patients with prolactinomas[J]. Pituitary, 2017, 20(5): 578-584.
- [30] Mehta GU, Lonser RR. Management of hormone-secreting pituitary adenomas[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(6): 762-773.
- [31] Mercado M, Melgar V, SalameL, et al. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects [J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2017, 64(7): 384-395.
- [32] 齐春晓, 王宁. 侵袭性垂体瘤的治疗现状[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(19): 8901-8904.
Qi CX, Wang N. The current treatment of invasive pituitary adenoma[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7(19): 8901-8904.
- [33] Greenman Y. Present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(3): R113-R124.
- [34] Vladyka V, Liscák R, Simonová G. Radiosurgical treatment of hypophyseal adenomas with the Gamma knife: results in a group of 163 patients during a 5-year period[J]. Cas Lek Cesk, 2000, 139(24): 757-766.
- [35] Pomeraniec IJ, Kano H, Xu Z, et al. Early versus late Gamma Knife radiosurgery following transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenomas: a multicenter matched-cohort study[J]. J Neurosurg, 2017, 27: 1-10.
- [36] Sadik ZHA, Voormolen EHJ, Depauw PRAM, et al. Treatment of nonfunctional pituitary adenoma postoperative remnants: adjuvant or delayed Gamma Knife radiosurgery [J]. World Neurosurg, 2017, 100: 361-368.
- [37] MA ZY, SONG ZJ, CHEN JH, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease[J]. Cell Res, 2015, 25(3): 306-317.
- [38] Zhang Q, Peng C, Song J. Germline mutations in CDH23, encoding cadherin-related 23, are associated with both familial and sporadic pituitary adenomas [J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(5): 817-823.

(收稿日期: 2018-02-26)

(上接第373页)

- [16] 杨国宁, 段卫先, 寸丽花, 等. 耳源性颅内并发症显微手术治疗经验 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(1): 41-42.
Yang GN, Duan WX, Cun LH, et al. Experience of microsurgical treatment for otogenic intracranial complications [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2010, 24(1): 41-42.
- [17] Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial [J]. Eur J Neurol, 2012, 19(7): 1030-1036.
- [18] Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis [J]. Eur J of Neurol, 2006, 13(6): 553-559.
- [19] 陈胜利, 陈永平, 张丽娜, 等. 颅内静脉窦血栓形成治疗的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(4): 211-215.
Chen SL, Chen YP, Zhang LN, et al. Advances in treatment of intracranial venous sinus thrombosis [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2014, 11(4): 211-215.

(收稿日期: 2017-10-30)