

## 垂体腺瘤临床诊治进展

朱惠娟<sup>1,2</sup>, 王任直<sup>3</sup>

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院<sup>1</sup> 内分泌科 国家卫健委内分泌重点实验室  
<sup>2</sup> 转化医学中心 <sup>3</sup> 神经外科, 北京 100730

通信作者: 朱惠娟 电话: 010-69155073, E-mail: shengxin2004@126.com

**【摘要】** 垂体腺瘤是较常见的神经内分泌肿瘤, 多为良性, 但其高分泌激素或大腺瘤干扰腺垂体及周围组织器官的正常功能, 严重影响患者的健康和预后。多学科参与的规范诊疗是垂体腺瘤临床应对的重要原则。2017年世界卫生组织第4次修订了垂体腺瘤的病理诊断分类, 高危垂体腺瘤和难治性垂体腺瘤依然是临床诊治的难点, 存在诸多挑战, 而垂体腺瘤的发生机制和潜在治疗靶点亦有待进一步揭示。本文系统总结了垂体腺瘤的发病机制和临床诊治进展。

**【关键词】** 垂体腺瘤; 难治性垂体腺瘤; 多学科综合治疗协作组

**【中图分类号】** R651; R584 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)05-0533-04

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.007

## Clinical Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas

ZHU Hui-juan<sup>1,2</sup>, WANG Ren-zhi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission of the People's Republic of China,

<sup>2</sup>The Translational Medicine Center, <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHU Hui-juan Tel: 86-10-69155073, E-mail: shengxin2004@126.com

**【Abstract】** Pituitary adenomas (PAs) are a kind of neuroendocrine neoplasm (NEN) and mostly benign. However, the hyper function of adenohypophysis and the compression to surrounding tissues and organs are often seriously presented in macroadenomas. The standardized diagnosis and treatment of PAs by multidisciplinary team is important. In 2017, the World Health Organization (WHO) revised the pathological diagnosis classification of PAs for the fourth time. High risk PAs and refractory PAs are still challenge in clinical diagnosis and treatment. The mechanism and potential therapeutic target of PAs need to be further revealed. The pathogenesis and clinical diagnosis and treatment of pituitary adenomas were reviewed.

**【Key words】** pituitary adenoma; refractory pituitary adenoma; multiple disciplinary team

*Med J PUMCH*, 2020, 11(5): 533-536

垂体腺瘤约占颅内肿瘤的15%<sup>[1]</sup>, 人群中垂体腺瘤患病率约为1.5%~26.7%<sup>[2]</sup>。随着CT和MRI等影像学检查的广泛应用, 意外发现的垂体腺瘤逐渐增多。研究发现, 体检的健康人群可经CT发现4%~20%的微腺瘤(<10 mm)以及0.2%的大腺瘤(≥10 mm), 经MRI发现10%的微腺瘤以及0.11%~

0.3%的大腺瘤<sup>[2]</sup>。无功能垂体微腺瘤的患病率虽然较高, 但进展为需临床干预的患者较少。梅奥中心的荟萃研究发现, 大腺瘤增大的风险为12.5/100人年, 微腺瘤为3.3/100人年<sup>[3]</sup>。虽然垂体腺瘤绝大多数为良性, 且其中半数为激素分泌型垂体腺瘤, 由于腺垂体激素的高分泌状态以及大腺瘤对周围正常腺垂体功

能的影响,可导致垂体-性腺轴、甲状腺轴、肾上腺皮质轴和生长激素(growth hormone, GH)-类胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)轴等多个机体重要的内分泌腺体功能亢进或低减,从而导致心脑血管疾病、糖脂代谢紊乱和骨代谢异常等全身多系统功能障碍,甚至危及生命。其次,侵袭性生长的垂体腺瘤由于难以手术彻底切除、药物治疗疗效有限,导致病情迁延也成为临床诊疗中的挑战。

## 1 发病机制

垂体腺瘤的发病机制尚未完全阐明,随着二代测序等分子生物学技术在临床的广泛应用,发现基因突变、表观遗传学和拷贝数变异等遗传学改变参与垂体腺瘤的发生和侵袭性机制。约15%的家族性孤立性垂体腺瘤患者发现存在芳香烃受体相互作用蛋白(aryl hydrocarbon receptor-interacting protein, AIP)基因突变<sup>[4]</sup>。特别是年龄低于18岁的GH(或GH/催乳素混合)大腺瘤患者,AIP基因突变检出率可达20.5%<sup>[5]</sup>。GNAS基因突变导致的McCune-Albright综合征<sup>[6]</sup>,MEN1基因突变导致的多发内分泌腺瘤病1型患者均可能发生垂体腺瘤<sup>[7]</sup>,其中绝大多数是泌乳素瘤或无功能垂体瘤。目前已知的还有USP8、CDKN1B、PRKAR1A、GPR101、SDHx、RET、NF1、DICER1等基因缺陷,均与垂体腺瘤的发生相关<sup>[8]</sup>。基因组甲基化的研究结果虽未能全面解释各种类型垂体瘤的发生机制,但发现肿瘤抑制因子和细胞周期调节蛋白的甲基化异常与垂体腺瘤的大小、侵袭性生长特征和功能状态相关<sup>[9]</sup>。

## 2 病理诊断及难治性垂体腺瘤概念

2017年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)颁布了第4版内分泌器官相关肿瘤的病理分型,修订了垂体和鞍区肿瘤的病理分类和命名<sup>[10]</sup>。新版病理分类强调根据垂体瘤的细胞分化来源直接分类命名。在腺垂体分泌激素的免疫组化染色基础上,建议进一步完善转录因子作为细胞分化来源的重要标志物,如垂体特异性转录因子-1(pituitary-specific transcription factor-1, PIT-1)在垂体生长激素细胞腺瘤、泌乳素细胞腺瘤和促甲状腺激素细胞腺瘤中的表达,雌激素受体- $\alpha$ (estrogen receptor- $\alpha$ , ER- $\alpha$ )在泌乳素细胞腺瘤中的表达,GATA结合蛋白-2(GATA-binding protein 2, GATA2)在促甲状腺激素细胞腺瘤

中的表达,T盒转录因子19在促肾上腺皮质激素细胞腺瘤中的表达,类固醇生成因子-1(steroidogenic factor-1, SF-1)在促性腺激素细胞腺瘤中的表达。转录因子免疫组化结合垂体激素免疫组化染色的结果弥补了因染色试剂和技术本身的系统误差以及肿瘤细胞异质性导致的病理结果偏差,对垂体零细胞腺瘤和多激素型垂体腺瘤有了更精确的诊断标准,对临床诊断和治疗决策具有重要的指导意义<sup>[11-12]</sup>。

第3版垂体瘤分类中将核分裂相增多、Ki-67增殖指数>3%和p53染色阳性的垂体瘤定义为“非典型垂体腺瘤”。但临床实践中影像学结果和神经外科医师直观判断垂体腺瘤的侵袭性与肿瘤的预后相关性更佳,因此在新版病理分类中取消了“非典型垂体腺瘤”的诊断<sup>[13]</sup>。但同时根据垂体瘤不同亚型的临床预后和侵袭性的生物学行为提出了“高危垂体腺瘤”的概念,其中包括稀疏颗粒型促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)细胞腺瘤、男性泌乳素细胞腺瘤、Crooke's细胞腺瘤、寂静型ACTH细胞腺瘤和多激素型PIT-1阳性腺瘤。这些类型的垂体腺瘤常为大腺瘤,呈侵袭性生长和对药物不敏感等特点导致临床预后较差,需要临床医师的密切随访和积极干预<sup>[10]</sup>。

2016年欧洲垂体病理工作组(European Pituitary Pathology Group, EPPG)和欧洲神经内分泌学会建议将“垂体腺瘤”重新命名为“垂体神经内分泌肿瘤(pituitary neuroendocrine tumour, PitNET)”<sup>[14]</sup>。建议在PitNET的病理报告中规范2017年WHO第4版垂体肿瘤的诊断流程,根据激素类型和转录因子明确肿瘤类型和亚型。Ki-67>3%时需密切观察预后,>10%时需深入检查和随访,警惕转移病灶,同时需注意鉴别非神经内分泌来源的其他肿瘤类型。EPPG还建议在WHO建议的病理诊断内容外还应增加能够指导垂体瘤治疗反应的病理诊断内容。例如生长抑素(somatostatin, SST)<sub>2</sub>和SST<sub>5</sub>的免疫组化染色对垂体瘤使用SST治疗的反应具有提示意义,而泌乳素细胞腺瘤需要提示ER- $\alpha$ 的表达水平。替莫唑胺对部分难治性垂体腺瘤具有重要治疗作用,根据胶质瘤的诊治经验,O6-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O6-methylguanine-DNA methyl transferase, MGMT)低表达水平与更好的替莫唑胺治疗反应有关,MGMT的免疫组化表达水平可能对难治性垂体腺瘤的治疗具有指导意义<sup>[15]</sup>。但垂体学会对“PitNET”的命名提出了不同意见<sup>[16]</sup>,认为用“tumor”代替“adenoma”的命名会造成歧义,忽略了垂体

腺瘤由垂体腺细胞来源的本质,约99.9%的无功能微腺瘤并不带来有临床意义的后果,不需要医疗干预。“tumor”的潜在恶性含义也会导致患者焦虑。神经内分泌肿瘤的公认定义中并未纳入垂体腺瘤,罕见的PitNET报道中可观察到细胞角蛋白、突触素和嗜铬粒蛋白A等神经内分泌肿瘤特异性表达的蛋白免疫组化染色阳性和更高的Ki-67增殖指数<sup>[17]</sup>。有关垂体腺瘤是否是神经内分泌肿瘤的争议仍在继续,但对于垂体腺瘤患者客观的临床评估、全面的激素检测和影像学检查有助于临床选择恰当的治疗方式,规范精准的病理分型对术后随访和辅助治疗决策具有重要的临床意义。

垂体瘤以良性腺瘤为主,但少部分患者经过规范的手术治疗,甚至联合药物和放射治疗依然不能控制肿瘤生长,严重影响患者的生活质量,甚至危及患者生命。此类垂体瘤成为临床诊治的难点和基础研究的热点。欧洲内分泌协会定义此类肿瘤为“难治性垂体腺瘤”,即呈快速侵袭性生长的大腺瘤或经规范治疗后临床迅速增大或复发的垂体腺瘤<sup>[15]</sup>,但缺乏统一明确的诊断标准。难治性垂体腺瘤约占手术患者的10%<sup>[18]</sup>,其预警和复发后治疗成为临床挑战。针对“难治性垂体腺瘤”的英文命名,北京协和医院神经外科较早提出“refractory”较“aggressive”能更准确体现此类垂体腺瘤诊疗上困难、恶性进展及更差的预后<sup>[19]</sup>。2019年,中国垂体腺瘤协作组根据临床实践,提出了难治性垂体腺瘤的诊断定义:(1)垂体腺瘤影像学上呈侵袭性生长,生长快速,Ki-67 $\geq$ 3%;(2)即使手术全切,肿瘤在术后6个月内复发;(3)手术、药物治疗和放射治疗等规范治疗后肿瘤继续生长;(4)全身检查除颅脑椎管内或全身其他系统的转移,并指出临床实践中应密切关注此类垂体肿瘤患者的诊断、治疗和密切随访<sup>[20]</sup>。

### 3 治疗

垂体瘤患者的诊疗需要多学科团队的密切合作,涉及内分泌科、神经外科、神经影像科、放射治疗科、病理科、眼科、妇产科等多个学科。多学科综合治疗协作组(multiple disciplinary team,MDT)诊疗模式对于垂体疾病患者规范诊疗和改善患者预后具有重要的临床意义。手术、药物和放射治疗是垂体腺瘤治疗的重要手段。

#### 3.1 手术治疗

经鼻蝶垂体瘤切除术是大多数无功能大腺瘤和功能

性垂体腺瘤的治疗方法,内镜技术、神经导航技术和术中多普勒超声技术的引入显著提高了垂体腺瘤手术的安全性和疗效。近10余年神经内镜在垂体瘤外科诊疗领域应用广泛,虽然已有的临床研究对显微镜和内镜两种经鼻蝶入路垂体瘤切除术的临床结局仍存在争论,不可否认的是,神经内镜在手术视野、解剖结构的清晰显露以及侵袭海绵窦肿瘤的切除中具有明显优势<sup>[21]</sup>。

#### 3.2 药物治疗

药物治疗在垂体腺瘤患者的治疗中也发挥着重要作用。溴隐亭、卡麦角林等多巴胺受体激动剂对80%以上的泌乳素细胞腺瘤具有显著疗效,成为药物治疗的首选,卡麦角林尚未在中国上市。随着经鼻蝶垂体瘤切除手术技术的进步,微腺瘤的切除率超过90%,越来越多的临床研究在探索将其作为泌乳素微腺瘤的首选治疗。长效生长抑素类似物作用于垂体腺瘤的SST<sub>2</sub>、SST<sub>5</sub>等受体,直接抑制肿瘤的生长和激素合成分,可用于生长激素细胞腺瘤、ACTH细胞腺瘤和促甲状腺激素细胞腺瘤患者的术前治疗,并发病的改善以及残留肿瘤的辅助治疗。此外,目前国外临床使用的Pegvisomant作为生长激素受体的拮抗剂,能抑制IGF-1的生成,可用于不能接受生长抑素类似物治疗的患者或联合治疗。

#### 3.3 放射治疗

无论是常规分割放射治疗还是立体定向放射治疗,在垂体腺瘤中均发挥着重要的治疗作用。放射治疗起效相对较慢,特别是常规分割放射治疗,其发挥控制和缩小肿瘤的作用可能延续数年,临床需密切观察患者肿瘤体积和激素水平变化。放射治疗更多应用于外科手术后残余垂体瘤的治疗,其中残留体积较大的患者可选择调强适形分割放射治疗,而残留体积较小者可选择伽玛刀放射治疗,观察肿瘤体积的同时需关注放射治疗相关不良反应<sup>[22]</sup>。

#### 3.4 难治性垂体腺瘤的治疗

难治性垂体腺瘤虽经过规范的治疗,仍难以控制肿瘤的复发和增长,严重影响患者的预后。替莫唑胺作为二代烷化剂类抗肿瘤药物口服后经转化水解成活性代谢物具有抗肿瘤作用,2004年首次成功治疗泌乳素型垂体癌患者后逐渐在难治性垂体腺瘤和垂体癌患者中应用<sup>[23]</sup>。肿瘤组织的MGMT表达水平与替莫唑胺的疗效呈负相关,欧洲内分泌学会发布的难治性垂体腺瘤和垂体癌临床指南中将替莫唑胺作为此类肿瘤的一线化疗药物<sup>[24]</sup>。病例数有限的临床研究证实,超过半数的侵袭性垂体癌患者接受替莫唑胺治疗能长期达到部分缓解<sup>[25]</sup>。目前我国替莫唑胺治疗适应证



中尚不包括难治性垂体腺瘤, 相关临床研究正在进行中。酪氨酸激酶抑制剂等靶向抗肿瘤药物对难治性垂体腺瘤的治疗作用仍在探索中。

#### 4 小结与展望

垂体腺瘤作为一类复杂的内分泌肿瘤, 因其自身激素分泌和/或对周围腺垂体及组织器官的压迫, 严重影响患者的生活质量和预后。规范的临床定性定位诊断、全面的并发症评估、必要时的基因检测有助于患者个体化诊疗方案的制定, 而难治性垂体腺瘤的诊治则有赖于MDT治疗决策和长期随访。

#### 参 考 文 献

- [1] Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004—2009 [J]. *J Neurosurg*, 2014, 121: 527-535.
- [2] Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26: 47-68.
- [3] Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas; a systematic review and metaanalysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 905-912.
- [4] Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene [J]. *Science*, 2006, 312: 1228-1230.
- [5] Schöfl C, Jürgen H, Michael D, et al. Frequency of AIP gene mutations in young patients with acromegaly; a registry-based study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E2789-E2793.
- [6] Yao Y, Liu Y, Wang LJ, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176: 295-303.
- [7] 王林杰, 王鸥, 潘慧, 等. 多发性内分泌腺瘤病1型合并垂体腺瘤的临床特点 [J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32: 266-269.
- [8] Tatsi C, Stratakis CA. The Genetics of Pituitary Adenomas [J]. *J Clin Med*, 2019, 9: 30.
- [9] Duong CV, Emes RD, Wessely F, et al. Quantitative, genome-wide analysis of the DNA methylome in sporadic pituitary adenomas [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19: 805-816.
- [10] Osamura RY. *Tumours of the Pituitary Gland* [M] //Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017: 11-64.
- [11] 袁仙仙, 朱惠娟. 2017年世界卫生组织垂体肿瘤病理分类变化及临床意义 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34: 623-626.
- [12] Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, et al. Silent subtype 3 pituitary adenoma: a clinicopathologic analysis of the Mayo Clinic experience [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71: 92-99.
- [13] Raverot G, Vasiljevic A, Jouanneau E, et al. A prognostic clinicopathologic classification of pituitary endocrine tumors [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44: 11-18.
- [14] Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea ML, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal [J]. *Virchows Arch*, 2019, 475: 687-692.
- [15] Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178: G1-G24.
- [16] Ho KKY, Fleseriu M, Wass J, et al. A tale of pituitary adenomas: to NET or not to NET; Pituitary Society position statement [J]. *Pituitary*, 2019, 22: 569-573.
- [17] Nasi D, Perano D, Ghadirpour R, et al. Primary pituitary neuroendocrine tumor: Case report and literature review [J]. *Surg Neurol Int*, 2017, 8: 101.
- [18] Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al. Aggressive pituitary adenomas--diagnosis and emerging treatments [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10: 423-435.
- [19] 马四海, 姚勇, 代从新, 等. 替莫唑胺治疗难治性垂体腺瘤一例报告并文献复习 [J]. *中华神经外科杂志*, 2011, 27: 484-488.
- [20] 中国垂体腺瘤协作组, 中华医学会神经外科学分会. 中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识 (2019) [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99: 1454-1459.
- [21] Goshtasbi K, Leirich BM, Abouzari M, et al. Endoscopic versus nonendoscopic surgery for resection of pituitary adenomas; a national database study [J]. *J Neurosurg*, 2020. doi: 10.3171/2020.1.JNS193062. [Epub ahead of time].
- [22] Castinetti F. Radiation techniques in aggressive pituitary tumours and carcinomas [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21: 287-292.
- [23] Zhu Y, Shaninian H, Hakimian B, et al. Temodar: novel treatment for pituitary carcinoma [J]. *US Endocr Soc*, 2004, 138: 43-45.
- [24] Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178: G1-G24.
- [25] Lizzul L, Lombardi G, Barbot M, et al. Long-course temozolomide in aggressive pituitary adenoma: real-life experience in two tertiary care centers and review of the literature [J]. *Pituitary*, 2020, 23: 359-366.

(收稿日期: 2020-04-20)