



垂体腺瘤诊治的最新进展

包新杰, 姜桑种, 郭晓鹏, 王子豪, 冯铭, 邓侃, 连伟, 姚勇, 幸兵, 马文斌, 王任直*

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院神经外科, 垂体腺瘤诊治中心, 北京 100730

* 联系人, E-mail: wangrz@126.com

收稿日期: 2021-04-29; 接受日期: 2021-06-16; 网络版发表日期: 2021-08-16

摘要 垂体腺瘤是颅内常见肿瘤, 多为良性, 但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. 2017年世界卫生组织提出了垂体腺瘤新分型, 以垂体分化为基础, 根据腺垂体细胞谱系对垂体腺瘤进行分类, 这对临床诊治策略和肿瘤预后预测具有重要的指导价值. 难治性垂体腺瘤的诊治仍然是一个世界性的难题, 近年来对其定义和治疗有较多进展. 多学科团队协作是垂体腺瘤诊治的基石, 患者将从垂体瘤卓越中心获得最佳的诊断和治疗. 本文系统综述了近年来国内外垂体腺瘤诊断和治疗的最新进展.

关键词 垂体腺瘤, 难治性垂体腺瘤, 多学科协作, 垂体瘤卓越中心

垂体腺瘤是颅内最常见的肿瘤之一, 约占所有颅内肿瘤的15%^[1]. 近年来, 随着社会经济水平的提高和人民健康意识的增强, 垂体腺瘤的检出率逐年升高. 最新的一项横向研究结果表明, 垂体腺瘤的人群患病率已由7.5~15/10万人上升至77.6/10万人^[2]. 而普通人群放射影像学死亡人群尸检抽样调查显示, 垂体腺瘤的检出率可高达14.4%~22.5%^[3], 提示垂体腺瘤的实际发病率远超目前的流行病学研究数据. 根据是否分泌激素, 可将垂体腺瘤分为无功能性垂体腺瘤和功能性垂体腺瘤. 垂体腺瘤对人体的危害除了肿瘤本身造成的占位效应, 如头痛、视力下降、视野缺损等, 还包括腺瘤导致的激素分泌亢进以及大腺瘤对周围正常腺垂体功能的影响, 这二者可致垂体-肾上腺皮质轴、性腺轴、甲状腺轴、生长激素轴等多个内分泌腺体功能的亢进或低下, 从而引起全身代谢紊乱及多系统功能障碍.

尽管大部分垂体腺瘤为良性肿瘤, 表现为缓慢增长, 然而大约35%的垂体腺瘤具有侵袭性, 其中一些垂体腺瘤患者的肿瘤表现出更具侵袭性的临床行为, 其生长速度较一般肿瘤显著增快, 同时伴有较高的复发率, 即使联合手术、放射治疗及药物治疗亦不能控制肿瘤进展, 此类肿瘤被定义为难治性垂体腺瘤^[4]. 难治性垂体腺瘤严重影响患者健康, 甚至危及患者生命, 预后差, 已成为神经外科临床诊治中的一大难题和挑战^[5].

1 病理诊断

2017年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)颁布了第4版垂体腺瘤分型. 新版垂体腺瘤分型以垂体分化为基础, 根据腺垂体细胞谱系对垂体腺瘤进行分类. 因此, 了解垂体分化及其激素调节, 有助于

引用格式: 包新杰, 姜桑种, 郭晓鹏, 等. 垂体腺瘤诊治的最新进展. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 979-987

Bao X J, Jiang S Z, Guo X P, et al. An update on the clinical diagnosis and treatment of pituitary adenomas (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 979-987, doi: 10.1360/SSV-2021-0126

临床医师对垂体腺瘤进行明确诊断。在腺垂体细胞分化的过程中, 垂体转录因子决定着腺垂体祖细胞的分化方向^[6]: (i) T-PIT因子(T-box家族成TBX19)驱动与促肾上腺皮质激素分化有关的前阿黑皮素原谱系; (ii) 垂体特异性POU-同源结构域转录因子(PIT-1)引导生长激素细胞、泌乳素细胞和促甲状腺激素细胞的分化; (iii) 类固醇生成因子1(SF-1)和GATA-2参与分泌促性腺激素细胞的分化。新版WHO分类根据其垂体细胞谱系, 而不是根据产生的激素对垂体腺瘤进行分类, T-PIT, PIT-1和SF-1这三种转录因子在新分型中起到了关键作用, 尤其是对垂体激素免疫染色局灶性/弱的腺瘤、零细胞腺瘤以及多激素PIT-1阳性腺瘤有了更精确的诊断标准, 这对临床诊治策略和肿瘤预后预测具有重要的指导价值^[7]。

在未将转录因子这一概念用于垂体腺瘤的诊断之前, 静默性垂体腺瘤是指有一项或多项垂体前叶激素免疫组化染色阳性, 但在生化指标上不能检测出激素高分泌的一类垂体无功能腺瘤; 而零细胞腺瘤的诊断是指激素染色全阴性的垂体腺瘤。然而, 根据最新版WHO垂体腺瘤分型, 一部分激素免疫组化阴性, 但转录因子染色阳性的腺瘤也可定义为静默性垂体腺瘤。而零细胞腺瘤的诊断标准较前更加严苛, 要求对腺垂体激素及转录因子免疫组化染色均为阴性才可诊断, 因而只有极少数无功能腺瘤可被诊断为零细胞腺瘤^[8]。根据最新标准, 绝大多数的垂体无功能腺瘤的临床定义可以转变为静默性垂体腺瘤^[9]。

新版WHO分类依据不同亚型垂体腺瘤的临床预后和侵袭性的生物学行为提出了五类“高风险(high risk)垂体腺瘤”^[7], 包括稀疏颗粒性生长激素细胞腺瘤、静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤(silent corticotroph adenomas, SCA)、Crooke's细胞腺瘤、多激素PIT-1阳性腺瘤以及男性泌乳素细胞腺瘤, 其中SCA是目前的研究热点。2021年, 北京协和医院垂体团队深入研究了SCA的基础和临床特征。通过高通量测序、共表达网络分析和功能注释, 发现了SCA侵袭性相关的基因。这些标志基因会引起癌症相关通路以及MAPK信号传导通路中的相关分子变化, 例如, 若干受体酪氨酸激酶(EGFR, EGFR3和NTRK1), 其下游信号传导因子(如RRAS和JAK1等)在SCA中增强表达, 共同参与调节肿瘤的发生发展^[10]。另外, 通过超高效液相色谱-质谱法(ultra-performance liquid chromatography-

mass spectrometry, UPLC-MS)对54个SCA标本(34例为侵袭性/20例为非侵袭性)进行了脂质组学分析。通过差异分析共鉴定出28种在侵袭性和非侵袭性肿瘤之间的显著差异脂质分子, 继而使用2种脂质、17个基因和4条分子途径构建了功能连接的网络。最后应用多种机器学习算法来识别导致侵袭性表型形成的4种最关键脂质分子^[11]。临床上SCA常常是大腺瘤, 表现为侵袭性生长, 易侵犯海绵窦、蝶窦和鞍底骨质, 具有卒中的倾向, 更容易复发并难以控制, 其行为更具侵袭性, 临床预后较差, 需要临床医生的密切随访和积极干预^[12]。

2 垂体神经内分泌肿瘤的概念

“腺瘤”一词用于定义良性肿瘤, 不能准确反映侵袭性和难治性垂体腺瘤的临床特征, 因为这些肿瘤不能被完全切除, 常规治疗难以治愈, 又由于垂体腺瘤也是神经内分泌细胞族的成员, 因此在2017年, 国际垂体病理学团体(the International Pituitary Pathology Club)提出将“垂体腺瘤”重新命名为“垂体神经内分泌肿瘤(pituitary neuroendocrine tumor, PitNET)”^[13], 以此来强调垂体腺瘤生物学行为的广泛性。欧洲垂体病理学组(European Pituitary Pathology Group, EPPG)认可这一术语, 同时建议在PitNET的病理报告中规范WHO第4版垂体肿瘤的诊断流程^[14]。标准化的多步骤诊断流程包括临床和神经影像学特征的总结、激素的免疫组化和转录因子、增殖性的评估, 以及在有指征时使用分子标志物, 如生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)来预测治疗反应。然而, 一部分内分泌学者提出了反对意见^[15], 他们认为用“PitNET”代替“垂体腺瘤”会造成歧义, 因为新术语忽略了垂体腺瘤由垂体腺细胞起源的本质, 绝大多数垂体腺瘤表现为良性的临床行为, 同时患者经常将“肿瘤(tumor)”这个词与恶性联系在一起, 新命名可能会导致过度治疗, 增强患者的焦虑情绪和负面体验。因此, 需要一个更完美的对垂体腺瘤的定义以准确反映腺瘤临床行为的高度异质性。有关垂体腺瘤是否应该划分为PitNET的争议仍在继续, 但对于垂体腺瘤患者全面客观的临床评估、完整的激素检测和影像学评估有助于临床医生选择恰当的治疗方式, 规范精准的病理分型对预后预测和辅助治疗决策具有重要的临床意义。

3 难治性垂体腺瘤

2004版WHO垂体肿瘤分型中,首次提出了“非典型垂体腺瘤”^[16],但在随后的研究中发现^[17],许多非典型垂体腺瘤在手术全切或大部分切除后,肿瘤生长缓慢,患者预后良好,而部分典型垂体腺瘤却在手术全切后快速复发,且肿瘤生长速度明显加快,更容易侵犯周围结构,即使经过多次手术、联合放射治疗和药物治疗,均不能控制肿瘤生长,患者预后差.由此可见,非典型垂体腺瘤并不能提示肿瘤的生物行为学行为和预后.因此,2017版的分型中废除了“非典型垂体腺瘤”的定义,并以“难治性垂体腺瘤”这一概念取而代之.难治性垂体腺瘤约占所有就诊垂体腺瘤患者的0.5%,其发病率约为0.5/100000人年^[3].难治性垂体腺瘤的特点是在影像学上呈侵袭性生长,生长速度比一般垂体腺瘤快速,虽经手术、药物及放射治疗等多模式标准化治疗,肿瘤仍继续生长和/或激素超量分泌,严重影响患者健康,但肿瘤尚未出现颅脑椎管内转移或远处转移.可见难治性垂体腺瘤更多是从肿瘤的生物行为学及临床转归角度来定义,但是这一概念主观性强,缺乏可量化的诊断指标和标志物,很容易导致不同临床医生做出不同的临床判断.针对难治性垂体腺瘤缺乏统一明确的诊断标准这一问题,中国垂体腺瘤协作组综合相关文献,尤其是总结了临床医生在工作中遇到的问题和经验后,在2019年提出了难治性垂体腺瘤的诊断建议^[18]:(i) 肿瘤影像学上呈侵袭性生长,且生长快速,Ki-67指数 $\geq 3\%$;(ii) 即使手术全切,肿瘤短期(6个月)内复发;(iii) 手术、药物和放射治疗等常规治疗后肿瘤继续生长;(iv) 全身检查未见颅脑椎管内或全身其他系统的转移灶.更准确的定义和更客观的诊断标准有助于加强临床医师对难治性垂体腺瘤的认识并开展早期诊断和治疗.

目前学界对难治性垂体腺瘤的英文命名存在一定的争议,欧洲内分泌学会^[4]及WHO均使用“aggressive”来命名,而北京协和医院则建议使用“refractory(难以治疗的)”一词来定义难治性垂体腺瘤^[19,20].因为难治性垂体腺瘤的定义除了强调肿瘤侵袭性行为以及生物学行为偏向恶性外,更重要的是强调了常规治疗无法控制,病人预后较差.而“aggressive”英文原意为“侵略性”,本身并没有难治的含义,更没有提示病人预后差的意义.“refractory”则不同,它字面含义即为难以治疗,用于形容与良性肿瘤相比具有独特侵袭性的垂体腺瘤.“refractory”一词不仅可以用来定义腺瘤对多种

常规治疗反应差,而且还可以强调病人的预后差.因此,本文认为“refractory”比“aggressive”更符合难治性垂体腺瘤的定义.

4 治疗

垂体腺瘤的诊疗需要从传统的单学科治疗观念转变为多学科团队(multiple disciplinary team, MDT)协作诊治.MDT由神经外科、内分泌科、放射影像科、放疗科、神经病理科、妇科、神经眼科等专业的富有垂体腺瘤诊治经验的医生所组成.MDT是垂体腺瘤诊治的基石,其诊疗模式涵盖患者的诊断、最佳治疗模式的选择以及各种治疗之间的合理组合和衔接.垂体瘤卓越中心(Pituitary Tumors Centers of Excellence, PTCOE)的建立则为难治性垂体腺瘤患者提供了一个规范化、个性化诊治的平台,全面、专业、合理、科学的诊治方案将极大改善此类患者的预后.目前,手术、药物和放射治疗是垂体腺瘤治疗的三大重要手段.

(1) 手术治疗.中国垂体腺瘤协作组在2015年出台了《中国垂体腺瘤外科治疗专家共识》^[21],以期提高临床医生对垂体腺瘤外科治疗的认识并规范垂体外科治疗的行为.目前,经鼻蝶窦入路是绝大多数垂体腺瘤切除的首选手术方法.显微镜、神经内镜、神经导航、术中磁共振、动力系统、血管超声多普勒、神经电生理监测和术中荧光等多种技术的引入及术中多技术联合应用大大提高了垂体手术的安全性和肿瘤的切除率.但是,侵袭性垂体腺瘤的完整切除对神经外科医生来说目前仍是一大挑战.北京协和医院的一项回顾性研究^[22]结果提示,多技术辅助神经内镜扩大经蝶入路能够显著提高侵袭海绵窦的垂体腺瘤的切除率和安全性,并且减少术后并发症的发生率,改变了以往显微镜下侵袭海绵窦垂体腺瘤暴露困难、难于全切的局面.但是,对于多次复发的垂体腺瘤,其治疗效果仍不能令人满意.对此,中国垂体腺瘤协作组制定了《中国复发性垂体腺瘤诊治专家共识(2019)》.共识中强调“制定详细周密的手术计划是再次手术成功与否的关键”,由经验丰富的术者在硬件设施完善的条件下才能达到满意的手术治疗效果.近10余年,随着神经内镜器械和技术的完善,神经内镜下经蝶入路已成为治疗垂体腺瘤的主要手术方式之一,因为它比显微镜手术更符合现代微创外科技术发展的趋势.尽管已有的临床

研究对显微镜和内镜两种经蝶入路垂体腺瘤切除术临床结局的优劣性比较仍存在争论, 但垂体外科界已经主张不同层次的手术医生应该使用神经内镜行经蝶入路垂体腺瘤切除术^[23,24]。

(2) 药物治疗。(i) 垂体泌乳素细胞腺瘤: 多巴胺激动剂是垂体泌乳素细胞腺瘤患者的首选治疗。溴隐亭、卡麦角林对80%以上的垂体泌乳素细胞腺瘤具有显著疗效, 可以显著降低泌乳素水平并缩小肿瘤体积。溴隐亭已被证实安全有效, 且价格相对便宜, 我国大部分医疗机构都可以提供, 因此溴隐亭是我国推荐治疗垂体泌乳素细胞腺瘤的首选药物。溴隐亭需要每日服用, 初始给药剂量为0.625~1.25 mg/d, 最高可逐步加量到15 mg/d, 但继续加量并不能进一步改善疗效。因此, 不建议服用15 mg/d以上的大剂量, 建议改为卡麦角林治疗。卡麦角林只需每周给药一至两次, 每次给药剂量0.25~0.5 mg, 每月剂量增加0.25~0.5 mg直到泌乳素水平正常, 剂量很少需要超过每周3 mg, 但卡麦角林尚未在中国大陆上市^[25]。(ii) 垂体生长激素细胞腺瘤: 肢端肥大症患者体内长期过量的生长激素(growth hormone, GH)及胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)不仅造成面容变丑、手足增粗等外在表现, 同时也造成患者心血管系统、呼吸系统、骨骼系统、能量及物质代谢等方面的合并症, 严重降低了生活质量并缩短了预期寿命^[26~28]。95%垂体生长激素细胞腺瘤表达生长抑素受体SSTR2或SSTR5, 生长抑素类似物可直接抑制生长激素的合成和肿瘤的生长, 此类药物包括奥曲肽微球注射剂、长效兰瑞肽、兰瑞肽缓释水凝胶, 国外已经上市长效帕瑞肽缓释剂型、奥曲肽口服胶囊剂型等; 其他治疗药物还包括多巴胺受体激动剂和生长激素受体拮抗剂培维索孟(pegvisomant)等^[29]。北京协和医院于2017年在国内提出重视对肢端肥大症患者合并症的研究, 近年来在该领域内进行了大量临床及转化医学研究^[27,28,30~44]。治疗后, 随着激素水平的下降, 肢端肥大症患者的远期死亡率可显著下降并接近健康人群水平; 多数合并症可以逆转, 但也有部分合并症不可逆转。但是, 即使是已治愈的患者, 其生活质量也无法完全恢复至健康人群水平^[28]。(iii) 垂体促肾上腺皮质激素细胞腺瘤: 主要通过手术治疗, 药物治疗处于辅助地位, 对其治疗有效的药物不多, 主要包括直接作用于垂体抑制ACTH分泌的药物, 如帕瑞肽(生长抑素类似物)、卡麦角林等, 肾上腺类

固醇生成抑制剂, 如酮康唑、甲吡酮、米托坦和依托米酯等, 以及糖皮质激素受体拮抗剂, 如米非司酮等^[45]。2020年3月, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准库欣病一线用药Osilodrostat^[46]上市, 这是FDA批准的首个11- β 羟化酶抑制剂, 可直接阻断肾上腺皮质醇激素合成。库欣病患者无论是否接受过手术治疗, 都可应用Osilodrostat作为治疗药物。(iv) 垂体促甲状腺激素细胞腺瘤: 药物治疗包括生长抑素类似物、多巴胺受体激动剂和抗甲状腺药物。垂体促甲状腺激素细胞腺瘤表达SSTR, 因此生长抑素类似物能有效减少肿瘤细胞分泌促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)。长效生长抑素类似物控制甲亢的能力达90%, 能使40%的患者肿瘤体积缩小20%。无论在术前准备还是术后未愈患者的药物治疗, 均首选生长抑素类似物。多巴胺受体激动剂可对同时合并高泌乳素血症的患者以及对该药物敏感的患者适用, 但其效果有限。抗甲状腺药物会升高TSH效应, 因此不建议长期使用, 仅限术前准备短期使用^[47]。(v) 垂体无功能腺瘤: 由于肿瘤体积大且常侵犯海绵窦, 手术治疗垂体无功能腺瘤后常见肿瘤残留, 因此开发有效的药物手段将具有重要的临床价值, 但目前临床仍然缺乏有效的药物治疗。目前尝试用于治疗无功能腺瘤的药物包括多巴胺受体激动剂、生长抑素类似物、多巴胺受体激动剂与生长抑素类似物联合治疗、替莫唑胺、肽受体放射性核素治疗(peptide receptor-radionuclide therapy, PRRT)、促性腺激素释放激素受体激动剂和拮抗剂、叶酸受体介导的靶向药物、靶向PI3K/AKT/mTOR通路药物等, 但这些药物的有效性证据仍不能确定。有研究表明, 卡麦角林在控制有对应受体的垂体无功能腺瘤的生长以及替莫唑胺控制难治性垂体无功能腺瘤方面有一定效果, 但需要更多的临床研究进一步证实^[48]。

(3) 放射治疗。放射治疗包括常规分割放疗和立体定向放射治疗, 放射治疗更多应用于外科手术后残余肿瘤的治疗^[49]。体积大的、术后多次复发的或恶性垂体腺瘤适合选择常规放射治疗。随着技术的进步, 推荐选用三维适形放疗技术或调强放疗技术进行精准放疗。常规分割放疗起效缓慢, 起效时间一般为6~24个月, 不同类型的垂体腺瘤生化缓解率和肿瘤控制率不尽相同。小型的、与视神经有一定距离(至少3~5 mm)或累及海绵窦的垂体腺瘤更适宜选择一次性伽马刀放

射外科治疗^[50]。接受放疗后, 需要指导患者终身定期进行内分泌检测, 评估垂体功能状态, 如果明确垂体功能低下, 需要及时激素替代治疗。

(4) 难治性垂体腺瘤的治疗. 基于难治性垂体腺瘤临床表现多样性, 诊断复杂性以及治疗多选择性等多方面的诊疗难点, 中国垂体腺瘤协作组制定了《中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识》^[18], 以规范难治性垂体腺瘤的诊疗。替莫唑胺作为二代烷化剂类抗肿瘤药是欧洲治疗难治性垂体腺瘤的一线化疗药物^[4], 但是目前国内替莫唑胺适应证中尚未列入难治性垂体腺瘤。北京协和医院神经外科正在开展全国多中心临床研究, 观察替莫唑胺对难治性垂体腺瘤的疗效, 并探讨决定替莫唑胺对难治性垂体腺瘤效果的分子标志物。国外, 病例数有限的临床研究结果证实, 难治性垂体腺瘤患者在替莫唑胺长期治疗期间, 均未出现疾病进展, 半数患者能达到长期部分缓解^[51]。已有的研究发现, MGMT的表达水平可能提示肿瘤对替莫唑胺的敏感性, 但尚无确切定论。MGMT低表达似乎提示肿瘤对替莫唑胺治疗敏感, MGMT高表达提示肿瘤对替莫唑胺耐药^[52,53]。尽管部分病例MGMT表达较低, 但也可能对替莫唑胺没有反应^[54]。无论如何, MGMT仍是目前为止相对可靠的预测药物疗效的分子标志物。靶向治疗研究发现^[55,56], 抑制PI3K/mTOR信号通路不仅表现出抗垂体腺瘤的作用, 也能提高垂体腺瘤细胞对放疗和化疗的敏感性, 但仍需进一步的临床试验证实mTOR抑制剂对难治性垂体腺瘤的疗效。针对其他信号通路如RAF/MEK/ERK以及靶点如EGFR和VEGF的相关研究也在开展中。肿瘤的免疫治疗是一种很有前景的治疗方法, 最近受到越来越多的关注。难治性垂体腺瘤中, 存在表达程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1), 且明显高于其他亚型, 提示PD-1阻断剂可能是一种有前景的替代疗法。已有两项垂体腺瘤免疫治疗的注册临床试验(NCT04042753和NCT02834013)正在进行中, 目前处于患者招募阶段^[57]。北京协和医院基于国外多个数据库收录的大宗垂体腺瘤队列转录组测序数据, 共分析了259个包括各个临床亚型的垂体腺瘤标本的免疫细胞浸润情况, 他们发现各个临床亚型垂体腺瘤分别具有独特的免疫细胞浸润特点, 基于整体免疫细胞丰度, 通过无监督一致性聚类将其分为3个亚型, 发现1型和2型具有热肿瘤

特征, 而3型具有冷肿瘤特征, 并且预测1型和2型对免疫治疗具有更高的应答率。该研究为将来难治性垂体腺瘤的治疗提供了新的思路^[58]。

5 垂体瘤卓越中心

《中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识》还提出, 难治性垂体腺瘤患者应该到PTCOE^[59]就诊, 以保证得到最准确的诊断和最恰当的治疗。PTCOE是由具备丰富专业知识与扎实技术水平的内分泌科医生、神经外科医生、神经放射医生、神经病理医生、放射肿瘤医生、神经眼科医生以及专科护士等组成的多学科协作治疗中心, 为追求卓越治疗与技术而生, 以达到为患者提供综合、全面、个体化诊疗的核心目标。PTCOE通过科学规划, 不仅大大缩减了患者在多个科室间周转的时间, 减少了重复性就诊, 提高了医疗服务的协调性; 更重要的是通过中心的团队协作, 提高了治疗方案的科学性与合理性, 能为患者提供最佳的个体化诊治。PTCOE具备完善的随访系统, 有利于患者的追踪随访, 了解患者治疗后的全过程, 并及时给予恰当有效的指导。此外, PTCOE建有完善的垂体腺瘤患者资料库及生物样本库, 有助于医生开展更深入的基础及临床转化研究^[60,61]。

在未来, PTCOE团队将不仅涵盖专科医生, 同时还有可能包括跨行业或领域的人员, 如计算机和统计学等人员, 团队各成员群策群力, 为患者的诊断、治疗、随访和功能重建提供最全面、科学的方案。PTCOE有利于患者诊治, 并可促进垂体疾病研究的发展, 毋庸置疑, 推广PTCOE的诊疗模式将是顺势所趋。

6 总结

由于垂体腺瘤的复杂性和多样性, 诊疗过程中会遇到各种问题, 多学科合作的诊疗模式将有助于推动垂体腺瘤诊疗的规范化、精准化和个性化。垂体腺瘤尤其是难治性垂体腺瘤患者应在由经验丰富的垂体外科医生、内分泌科医生等组成的PTCOE就诊。患者将从PTCOE获得最个体化的诊疗。未来应大力推广和建设PTCOE, 着力建设垂体腺瘤数据平台, 为垂体腺瘤的预防、早期诊断和治疗发挥重要作用。

参考文献

- 1 Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*, 2020, 382: 937–950
- 2 Fernandez A, Karavitaki N, Wass J A H. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol*, 2010, 72: 377–382
- 3 Dekkers O M, Karavitaki N, Pereira A M. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21: 209–212
- 4 Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178: G1–G24
- 5 Dai C, Liu X, Ma W, et al. The treatment of refractory pituitary adenomas. *Front Endocrinol*, 2019, 10
- 6 Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocr Pathol*, 2015, 26: 349–355
- 7 Lopes M B S. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*, 2017, 134: 521–535
- 8 Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathol*, 2018, 35: 57–61
- 9 Drummond J, Roncaroli F, Grossman A B, et al. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 2473–2489
- 10 Bao X, Wang G, Yu S, et al. Transcriptomic analysis identifies a tumor subtype mRNA classifier for invasive non-functioning pituitary neuroendocrine tumor diagnostics. *Theranostics*, 2021, 11: 132–146
- 11 Wang Z, Guo X, Wang W, et al. UPLC-MS/MS-based lipidomic profiles revealed aberrant lipids associated with invasiveness of silent corticotroph adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106: e273–e287
- 12 Jiang S, Zhu J, Feng M, et al. Clinical profiles of silent corticotroph adenomas compared with silent gonadotroph adenomas after adopting the 2017 WHO pituitary classification system. *Pituitary*, 2021, doi: 10.1007/s11102-021-01133-8
- 13 Asa S L, Casar-Borota O, Chanson P, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24: C5–C8
- 14 Villa C, Vasiljevic A, Jaffrain-Rea M L, et al. A standardised diagnostic approach to pituitary neuroendocrine tumours (PitNETs): a European Pituitary Pathology Group (EPPG) proposal. *Virchows Arch*, 2019, 475: 687–692
- 15 Ho K K Y, Fleseriu M, Wass J, et al. A tale of pituitary adenomas: to NET or not to NET. *Pituitary*, 2019, 22: 569–573
- 16 Kovacs K. The 2004 WHO classification of pituitary tumors: comments. *Acta Neuropathol*, 2006, 111: 62–63
- 17 Tortosa F, Webb S M. Atypical pituitary adenomas: 10 years of experience in a reference centre in Portugal. *Neurologia*, 2016, 31: 97–105
- 18 China Pituitary Adenoma Specialist Council, Chinese Society of Neurosurgery. Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Aggressive Pituitary Adenomas (2019) (in Chinese). *Natl Med J China*, 2019, 99: 1454–1459 [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). 中华医学杂志, 2019, 99: 1454–1459]
- 19 Dai C, Kang J, Liu X, et al. How to classify and define pituitary tumors: recent advances and current controversies. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 604644
- 20 Liu X H, Wang R Z. The incidence of refractory pituitary adenomas and its terminology (in Chinese). *Chin J Nerv Ment Dis*, 2019, 45: 500–501 [刘小海, 王任直. 难治性垂体腺瘤发生率及命名思考. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45: 500–501]
- 21 China Pituitary Adenoma Specialist Council. Chinese Expert Consensus on Surgical Treatment of Pituitary Adenomas (in Chinese). *Natl Med J China*, 2015, 95: 324–329 [中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识. 中华医学杂志, 2015, 95: 324–329]
- 22 Bao X, Deng K, Liu X, et al. Extended transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus using multiple complementary techniques. *Pituitary*, 2016, 19: 1–10
- 23 Little A S, Kelly D F, White W L, et al. Results of a prospective multicenter controlled study comparing surgical outcomes of microscopic versus fully endoscopic transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenomas: the Transsphenoidal Extent of Resection (TRANSSPHER) Study. *J Neurosurg*, 2020, 132: 1043–1053
- 24 Goshtasbi K, Leirich B M, Abouzari M, et al. Endoscopic versus nonendoscopic surgery for resection of pituitary adenomas: a national database

- study. *J Neurosurg*, 2021, 134: 816–824
- 25 China Pituitary Adenoma Specialist Council. Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Prolactinomas (2014) (in Chinese). *Natl Med J China*, 2014, 2406–2411 [中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识(2014版). 中华医学杂志, 2014: 2406–2411]
 - 26 Gadelha M R, Kasuki L, Lim D S T, et al. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev*, 2019, 40: 268–332
 - 27 Guo X, Wang K, Yu S, et al. Patient characteristics, diagnostic delays, treatment patterns, treatment outcomes, comorbidities, and treatment costs of acromegaly in China: A nationwide study. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 610519
 - 28 Guo X, Wang K, Yu S, et al. Quality of life and its determinants in patients with treated acromegaly: a cross-sectional nationwide study in China. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106: 211–225
 - 29 Chinese Society of Endocrinology. Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Acromegaly (2020) (in Chinese). *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36: 751–760 [中华医学会内分泌学分会. 肢端肥大症诊治中国专家共识(2020版). 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36: 751–760]
 - 30 Li Y L, Zhang S, Guo X P, et al. Correlation analysis between short-term insulin-like growth factor-I and glucose intolerance status after transsphenoidal adenomectomy in acromegalic patients: a large retrospective study from a single center in China. *Arch Endocrinol Metab*, 2019, 63: 157–166
 - 31 Guo X, Zhao Y, Wang M, et al. The posterior pharyngeal wall thickness is associated with OSAHS in patients with acromegaly and correlates with IGF-1 levels. *Endocrine*, 2018, 61: 526–532
 - 32 Zhang X, Ma J, Wang Y, et al. Elevated serum IGF-1 level enhances retinal and choroidal thickness in untreated acromegaly patients. *Endocrine*, 2018, 59: 634–642
 - 33 Zhang Y, Guo X, Pei L, et al. High levels of IGF-1 predict difficult intubation of patients with acromegaly. *Endocrine*, 2017, 57: 326–334
 - 34 Guo X, Cao Y, Cao J, et al. Reversibility of cardiac involvement in acromegaly patients after surgery: 12-month follow-up using cardiovascular magnetic resonance. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 598948
 - 35 Wang Z, Gao L, Guo X, et al. Preoperative fasting C-peptide acts as a promising predictor of improved glucose tolerance in patients with acromegaly after transsphenoidal surgery: a retrospective study of 64 cases from a large pituitary center in China. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 736
 - 36 Guo X, Cao J, Liu P, et al. Cardiac abnormalities in acromegaly patients: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 1–10
 - 37 Guo X, Gao L, Shi X, et al. Pre- and postoperative body composition and metabolic characteristics in patients with acromegaly: a prospective study. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 1–10
 - 38 Guo X, Gao L, Zhang S, et al. Cardiovascular system changes and related risk factors in acromegaly patients: a case-control study. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 1–7
 - 39 Qin L, Guo X, Gao L, et al. Preoperative and postoperative bone mineral density change and risk factor analysis in patients with a GH-secreting pituitary adenoma. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 1–8
 - 40 Wu X, Gao L, Guo X, et al. GH, IGF-1, and age are important contributors to thyroid abnormalities in patients with acromegaly. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 1–8
 - 41 Guo X, Fu H, Pang H, et al. Risk of left ventricular hypertrophy and diastolic and systolic dysfunction in Acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*, 2018, 48: 28–33
 - 42 Zhang F, Guo X, Gao L, et al. Lung function and blood gas abnormalities in patients with acromegaly. *J Clin Neurosci*, 2020, 73: 130–135
 - 43 Guo X, Gao L, Zhao Y, et al. Characteristics of the upper respiratory tract in patients with acromegaly and correlations with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Sleep Med*, 2018, 48: 27–34
 - 44 Xing B, Guo X P. Attaching more importance on the comorbidity research of acromegaly (in Chinese). *Chin J Minim Invas Neurosurg*, 2017, 22: 145–148 [幸兵, 郭晓鹏. 重视肢端肥大症合并症的研究. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017, 22: 145–148]
 - 45 China Pituitary Adenoma Specialist Council. Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease (in Chinese). *Natl Med J China*, 2016, 96: 835–840 [中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015). 中华医学杂志, 2016, 96: 835–840]
 - 46 Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8: 748–761
 - 47 Chai X F, D K. Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Thyrotroph Pituitary Adenomas (in Chinese). *Natl Med J China*, 2017, 97: 1128–1131 [柴晓峰, 邓侃. 中国垂体促甲状腺激素腺瘤诊治专家共识(2017). 中华医学杂志, 2017, 97: 1128–1131]

- 48 China Pituitary Adenoma Specialist Council, Chinese Society of Neurosurgery. Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Recurrent Pituitary Adenomas (in Chinese). *Natl Med J China*, 2019, 99: 1449–1453 [中国垂体腺瘤协作组, 中华医学会神经外科学分会. 中国复发性垂体腺瘤诊治专家共识(2019). *中华医学杂志*, 2019, 99: 1449–1453]
- 49 Minniti G, Flickinger J. The risk/benefit ratio of radiotherapy in pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33: 101269
- 50 Lee C C, Sheehan J P. Advances in Gamma Knife radiosurgery for pituitary tumors. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity*, 2016, 23: 331–338
- 51 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. *Pituitary*, 2020, 23: 359–366
- 52 Losa M, Mazza E, Terreni M R, et al. Salvage therapy with temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163: 843–851
- 53 McCormack A, Dekkers O M, Petersenn S, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*, 2016, 178: 265–276
- 54 Annamalai A K, Dean A F, Kandasamy N, et al. Temozolomide responsiveness in aggressive corticotroph tumours: a case report and review of the literature. *Pituitary*, 2012, 15: 276–287
- 55 Lee M, Wiedemann T, Gross C, et al. Targeting PI3K/mTOR signaling displays potent antitumor efficacy against nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 3204–3215
- 56 Dai C, Zhang B, Liu X, et al. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR pathway enhances temozolomide-induced cytotoxicity in pituitary adenoma cell lines *in vitro* and xenografted pituitary adenoma in female nude mice. *Endocrinology*, 2013, 154: 1247–1259
- 57 Dai C, Liang S, Sun B, et al. The progress of immunotherapy in refractory pituitary adenomas and pituitary carcinomas. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 608422
- 58 Wang Z, Guo X, Gao L, et al. The immune profile of pituitary adenomas and a novel immune classification for predicting immunotherapy responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105: e3207–e3223
- 59 Casanueva F F, Barkan A L, Buchfelder M, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): a pituitary society statement. *Pituitary*, 2017, 20: 489–498
- 60 Liu X H, Wang R Z. Using multidisciplinary cooperation in the diagnosis and treatment of refractory pituitary adenomas. *Natl Med J China*, 2019, 99: 1443–1445
- 61 Frara S, Rodriguez-Carnero G, Formenti A M, et al. Pituitary Tumors Centers of Excellence. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49: 553–564

An update on the clinical diagnosis and treatment of pituitary adenomas

**BAO XinJie, JIANG ShenZhong, GUO XiaoPeng, WANG ZiHao, FENG Ming, DENG Kan,
LIAN Wei, YAO Yong, XING Bing, MA WenBin & WANG RenZhi**

Department of Neurosurgery, Pituitary Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Pituitary adenomas are one of the most common intracranial tumors and mostly benign. However, due to their pathophysiologic endocrine secretion and anatomic compression of surrounding tissues and structures, they potentially lead to significant morbidity and poor prognosis. In 2017, the World Health Organization proposed a new classification of pituitary adenomas. Based on pituitary differentiation, pituitary adenomas are classified according to the lineage of pituitary cells. This has important guiding values for clinical management strategies and prediction of tumor prognosis. The diagnosis and treatment of aggressive/refractory pituitary adenomas is still a worldwide problem. In recent years, much progress has been made in its definition and treatment. Multiple disciplinary team is the cornerstone of the diagnosis and treatment of pituitary adenomas. Patients will get the best possible medical care and treatment from the Pituitary Tumors Centers of Excellence. The latest advances in the diagnosis and treatment of pituitary adenomas are systematically reviewed.

pituitary adenomas, aggressive/refractory pituitary adenomas, multiple disciplinary team, Pituitary Tumors Centers of Excellence

doi: [10.1360/SSV-2021-0126](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0126)