

垂体偶发瘤诊断与治疗进展

刘小海 李茗初 陈革 王任直

【摘要】 垂体偶发瘤系与垂体病变无关的影像学检查偶然发现的垂体病变,包括垂体腺瘤、颅咽管瘤、Rathke囊肿和垂体增生等鞍区病变。随着影像学技术特别是MRI的广泛应用,越来越多的垂体偶发瘤被检出。目前针对垂体偶发瘤的定义、自然病程、首次诊断时干预指征、随访计划等,仍有诸多问题尚未解决,误诊、误治或过度治疗并不罕见。本文试图探讨垂体偶发瘤的定义、自然病程以及是否存在预测肿瘤自然病程的相关因素、明确诊断、手术指征、个体化随访计划等,以期引起临床重视并进行相关研究,进一步理清临床尚未解决的问题。

【关键词】 垂体肿瘤; 腺瘤; 囊肿; 颅咽管瘤; 垂体炎; 增生; 综述

Diagnosis and treatment of pituitary incidentalomas

LIU Xiao-hai¹, LI Ming-chu¹, CHEN Ge¹, WANG Ren-zhi²

¹Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University; China International Neurosurgical Institute, Beijing 100053, China

²Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHEN Ge (Email: chengecn@139.com)

【Abstract】 Pituitary incidentalomas (PIs) are defined as previously unexpected pituitary lesions which are accidentally discovered during imaging examinations performed for unrelated reasons, including pituitary adenoma, craniopharyngioma, Rathke's cyst, pituitary hyperplasia and other sellar lesions. With the wide application of imaging techniques, especially MRI, more and more pituitary incidentalomas have been detected. However, there are still many problems regarding the definition of pituitary incidentaloma, natural course of disease, intervention indication at the first diagnosis, follow-up plan, and so on, resulting in misdiagnosis and overtreatment. This review attempts to discuss the definition, relevant factors for predicting the natural course of tumor, diagnosis, surgical indications, and individualized follow-up plan, and so on, in order to attract clinical attention and conduct related research to further clarify the clinical unsolved problems.

【Key words】 Pituitary neoplasms; Adenoma; Cysts; Craniopharyngioma; Hypophysitis; Hyperplasia; Review

This study was supported by Beijing Hospitals Management Center "Seedling Plan" Program (No. QMS20210802).

Conflicts of interest: none declared

影像学检查中偶然发现的垂体病变称为垂体偶发瘤(PIs)^[1],在神经外科和内分泌科门诊中较常见。患者大多主诉体检时、因其他疾病或头颈部疼

痛行MRI或CT检查时发现鞍区(垂体)病变,遂至神经外科或内分泌科门诊寻求进一步诊断与治疗。尽管美国内分泌学会(ES)2011年即发布《垂体偶发瘤:美国内分泌学会临床实践指南(2011版)》^[1],但目前关于垂体偶发瘤的定义、自然病程、首诊干预指征、随访计划等,仍有诸多问题尚未解决,误诊、误治或过度治疗并不罕见。本文综述近年垂体偶发瘤诊断与治疗进展,以期解答或探讨如下问题:如何正确定义垂体偶发瘤以更准确地指导临床诊断与治疗;垂体偶发瘤的病理分型;垂体偶发瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.10.013

基金项目:2021年度北京市医院管理中心“青苗”计划(项目编号:QMS20210802)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科 中国国际神经科学研究所(刘小海,李茗初,陈革);100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科(王任直)

通讯作者:陈革,Email:chengecn@139.com

的自然病程以及是否存在预测其自然病程的因素;垂体偶发瘤的明确诊断;垂体偶发瘤的手术指征;如何制定个体化随访计划。

一、垂体偶发瘤的定义

垂体偶发瘤狭义定义为,与垂体病变无关的影像学检查中偶然发现的垂体腺瘤^[2]。《垂体偶发瘤:美国内分泌学会临床实践指南(2011版)》^[1]则将垂体偶发瘤广义定义为,与垂体病变无关的影像学检查中偶然发现的垂体腺瘤、颅咽管瘤和 Rathke 囊肿等垂体病变。亦有学者认为还应包括生理性或病理性垂体增生^[3]。“偶然发现”系指影像学检查的动机并非视力视野损害、垂体激素过度分泌或垂体功能减退等,而是常规体格检查、头痛、轻度颅脑创伤或其他原因^[4-5]。笔者认为美国内分泌学会采用广义定义的依据是,无论是偶发的垂体腺瘤还是偶发的颅咽管瘤、Rathke 囊肿等,一经发现,后续临床评估、辅助检查(包括 MRI 增强扫描、垂体激素测定和视力视野检测等)、手术指征把握和随访计划制定均大同小异,故可将垂体偶发瘤的定义扩大化,并据此考量定义为垂体偶发病变,但是考虑到“pituitary incidentalomas”的直译和国内已形成的名词习惯,仍采用“垂体偶发瘤”这一名词,包括垂体腺瘤、颅咽管瘤、Rathke 囊肿和垂体增生等一系列垂体病变,但绝大部分为垂体腺瘤。

二、垂体偶发瘤患病率及需治疗的垂体腺瘤病例数

垂体偶发瘤患病率较高,但绝大部分患者无临床症状,无需手术干预,仅进行随访观察,故关于手术切除或经病理诊断的垂体偶发瘤文献报道较少。有学者总结 18 903 例垂体尸检结果,发现垂体占位性病变发病率为 10.6%^[6];因非垂体病变原因行头部影像学检查的成人队列中,有 4%~20% 患者 CT 可见微小(<1 cm)占位性病变^[7-8],10%~38% MRI 可见微小占位性病变,且发病率无性别和年龄差异:发病年龄 16~86 岁,女性多见,约占 67%^[9]。然而,根据非垂体病变死亡患者尸检以及正常人群影像学检查的垂体占位性病变发病率估算垂体偶发瘤患病率并不准确。美国肿瘤流行病学监控和预后数据库(SEER)收集约 30% 美国人口的肿瘤诊断、治疗和生存数据,该公共数据库涵盖的肿瘤临床病理学特征信息较全面,为大数据时代的医学研究提供了新思路^[10]。Watanabe 等^[10]从 SEER 数据库中选择 50 220 例垂体腺瘤和垂体偶发瘤患者,通

过分析发现垂体偶发瘤发病率自 2004 年的(0.73 ± 0.05)/10 万增至 2018 年的(2.00 ± 0.09)/10 万,平均发病率为(1.53 ± 0.02)/10 万。比利时 2005 年的流行病学数据显示,需治疗的垂体腺瘤病例数约为(94 ± 19.3)/10 万例^[11]。由此可见,垂体偶发瘤的流行病学数据与影像学发现的垂体占位性病变相差巨大,推测是由于虽然垂体偶发瘤的影像学发生率极高,但是绝大部分对患者/携带者不产生影响,如不进行影像学检查,难以发现其存在。

三、垂体偶发瘤的病理分型

垂体偶发瘤通常无临床症状,无需手术切除,术后病理学研究较少。约有 91% 的垂体偶发瘤术后病理诊断为垂体腺瘤,其余 9% 为非垂体腺瘤,其中绝大部分为 Rathke 囊肿和颅咽管瘤^[12]。笔者总结 3 项临床研究共 29 例手术切除的垂体偶发瘤患者的病理学结果,垂体腺瘤 23 例、Rathke 囊肿 4 例、颅咽管瘤 2 例,其中,垂体腺瘤免疫组化染色激素呈阴性占 50%、生长激素(GH)阳性占 10%、促性腺激素阳性占 15%、催乳素(PRL)阳性占 5%、多种激素同时呈阳性占 20%^[13-15]。有文献报道 2 例垂体增生患者因最初的影像学结果误诊为垂体腺瘤,予手术切除,术后经病理学证实为垂体增生^[16]。垂体增生可发生于青春期、更年期、妊娠期,也可见于原发性甲状腺功能减退症患者,影像学特征性表现为垂体对称性增大、上凸,呈“钟”形,增强扫描正常腺垂体呈均匀增强^[16]。因此,临床诊断垂体偶发瘤时,应注意鉴别是否为垂体增生,特别是生理性增生,避免误诊和过度治疗。

四、垂体偶发瘤的自然病程

目前,关于垂体偶发瘤自然病程的随访研究较少,主要针对垂体微腺瘤。Reinke 等^[17]为期 12~96 个月(平均 30 个月)的随访观察显示,7 例垂体微腺瘤(直径 < 10 mm)患者中 1 例肿瘤直径自 5 mm 增至 9 mm,4 例中等腺瘤(直径 10~30 mm)中 1 例肿瘤直径自 14 mm 增至 20 mm。Donovan 和 Corenblum^[15]共报告 31 例无症状性垂体偶发瘤,15 例为微腺瘤、16 例为中等腺瘤,随访 3~11 年、平均 6.4 年,仅 1 例中等腺瘤体积明显增大,肿瘤直径自 15 mm 增加至 20 mm,此时出现视野缺损而予以手术切除;4 例肿瘤直径增加 1~2 mm,均未予处理;1 例直径 17 mm 的垂体腺瘤行冠状动脉造影时予华法林致出血性垂体卒中,未予处理。一项 Meta 分析共纳入 14 项队列研究计 648 例垂体偶发瘤患者,结果显示,为期

1.2~8 年的随访期间,约 10% 的微腺瘤和 23% 的大腺瘤(直径 > 30 mm)体积增大^[18]。Imran 等^[19]也得出类似结论,而直径 < 5 mm 的肿瘤则未见体积增大。另一项 Meta 分析纳入 11 项观察研究计 864 例垂体偶发瘤患者,结果显示,大腺瘤(12.5/100 人年)和实性肿瘤(5.7/100 人年)体积增大的概率较高,而微腺瘤(3.3/100 人年)和囊性肿瘤(0.05/100 人年)体积增大的概率较低^[20]。

五、垂体偶发瘤的治疗前评估及治疗选择

临床一旦疑诊垂体偶发瘤,治疗前须进行完整的病史采集、体格检查和相关辅助检查,辅助检查包括鞍区 MRI 增强扫描和内分泌检测,必要时需行 CT 检查以利于发现垂体卒中、颅咽管瘤钙化等。对于毗邻或压迫视神经或视交叉的病变,应行视力视野检测。内分泌检测包括性激素,如睾酮、雌二醇、孕酮、黄体生成素(LH)、催乳素、卵泡刺激素(FSH);肢端肥大症指标,如空腹生长激素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1);肾上腺皮质功能指标,如空腹皮质醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)、24 小时尿游离皮质醇^[1,21]。经过系统评估,可初步判断垂体偶发瘤的类型、大小和自然病程等,并据此选择治疗策略。垂体腺瘤应根据各种临床分型进行诊断与治疗。除催乳素腺瘤外的所有分泌型垂体腺瘤均应手术切除^[22]。对于随访过程中垂体腺瘤增大、合并垂体功能低下、毗邻或压迫视神经但视力视野正常并计划妊娠,以及微腺瘤合并持续性难治性头痛且病因不明的患者,可考虑手术切除^[1]。晚近一项针对垂体偶发瘤手术疗效的前瞻性研究,于术后 3 和 6 周以及 3、6 和 12 个月采用前颅底问卷(Anterior Skull Base Questionnaire)对行经鼻垂体偶发瘤切除术的患者进行生活质量评估,发现术后 3 个月生活质量明显改善,表明对于符合干预标准的垂体偶发瘤患者,扩大经鼻入路手术(EEA)安全、有效^[23]。

Rathke 囊肿若无临床症状,应选择随访观察,一旦囊肿压迫视神经或视交叉导致垂体功能低下时,应予以手术切除^[24];但仅表现为头痛时,应谨慎手术,只有排除其他导致头痛的因素,并在向患者充分交代手术风险和术后头痛可能持续的情况下,方考虑手术。颅咽管瘤应综合考虑年龄、临床症状和手术预后,可以选择随访观察、放射治疗和手术切除^[25]。

六、垂体偶发瘤的随访

对于不符合手术指征的垂体偶发瘤应予以随

访观察,并定期评估肿瘤生长速度、垂体功能和视力视野等。《垂体偶发瘤:美国内分泌学会临床实践指南(2011 版)》^[1]建议,直径 > 1 cm 的垂体偶发瘤应于首次 MRI 检查后 6 个月复查 MRI;体积无变化者,每年复查一次 MRI,并测定垂体功能以除外垂体功能减退症,3 年后根据患者个体情况逐渐减少;直径 < 1 cm 的垂体偶发瘤,应于首次 MRI 检查后 1 年复查 MRI;体积无变化者,每 1~2 年复查一次,3 年后逐渐减少,且随访过程中,除非肿瘤体积进行性增大,否则无需测定垂体功能。随访过程中影像学检查显示肿瘤毗邻甚至压迫视神经或视交叉时,应行视力视野检测;肿瘤体积显著增大、垂体功能减退或垂体卒中影响视力视野时,应予以手术切除。

综上所述,随着影像学技术的发展,垂体偶发瘤检出率逐渐提高。应由富有临床经验的放射科医师评估 MRI 结果,当考虑垂体偶发瘤时,需进行详细的临床病史追溯、内分泌检测和视功能评估,必要时联合内分泌科、影像科、眼科、病理科等共同制定治疗或随访计划,避免误诊、误治或过度治疗。然而,目前仍有许多问题存在不确定性,如垂体微腺瘤的生长能力以及引起内分泌异常的能力等,希望未来能有更多前瞻性研究提供更多更系统的数据,从而形成统一的治疗方案以指导临床医师。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML; Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:894-904.
- [2] Turner HE. Pituitary, adrenal and thyroid incidentalomas [J]. *Endocrinol Relat Cancer*, 1998, 5:131-150.
- [3] Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF, Potorac I, Zacharieva S, Bonneville JF, Beckers A. Management of endocrine disease: pituitary 'incidentaloma'. *Neuroradiological assessment and differential diagnosis* [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175:R171-184.
- [4] Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas. Results of a prospective study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 51:109-113.
- [5] Arita K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Iida K, Sumida M, Migita K, Kurisu K. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination [J]. *J Neurosurg*, 2006, 104:884-891.
- [6] Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008, 37: 151-171.
- [7] Wolpert SM, Molitch ME, Goldman JA, Wood JB. Size, shape,

- and appearance of the normal female pituitary gland[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1984, 143:377-381.
- [8] Chambers EF, Turski PA, LaMasters D, Newton TH. Regions of low density in the contrast-enhanced pituitary gland: normal and pathologic processes[J]. *Radiology*, 1982, 144:109-113.
- [9] Hall WA, Luciano MC, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 120:817-820.
- [10] Watanabe G, Choi SY, Adamson DC. Pituitary incidentalomas in the United States: a national database estimate[J]. *World Neurosurg*, 2022, 158:e843-855.
- [11] Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:4769-4775.
- [12] Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28:81-117.
- [13] Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149:123-127.
- [14] Day PF, Guitelman M, Artese R, Fiszledjer L, Chervin A, Vitale NM, Stalldecker G, De Miguel V, Cornaló D, Alfieri A, Susana M, Gil M. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas[J]. *Pituitary*, 2004, 7:145-148.
- [15] Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma[J]. *Arch Intern Med*, 1995, 155:181-183.
- [16] Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, Schaison G. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:3009-3015.
- [17] Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J, Winkelmann W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland: is neurosurgery required[J]? *JAMA*, 1990, 263:2772-2776.
- [18] Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation[J]. *Pituitary*, 2018, 21:162-167.
- [19] Imran SA, Yip CE, Papneja N, Aldahmani K, Mohammad S, Imran F, Zwicker DA, Theriault C, Thompson K, Clarke DB, Van Uum S. Analysis and natural history of pituitary incidentalomas[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175:1-9.
- [20] Fernández - Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos - Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and Meta analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:905-912.
- [21] Esposito D, Olsson DS, Ragnarsson O, Buchfelder M, Skoglund T, Johannsson G. Non - functioning pituitary adenomas: indications for pituitary surgery and post-surgical management [J]. *Pituitary*, 2019, 22:422-434.
- [22] Langlois F, Fleseriu M. What to do with incidentally discovered pituitary abnormalities[J]? *Med Clin North Am*, 2021, 105:1081-1098.
- [23] Castle-Kirsbaum M, Wang YY, King J, Kam J, Goldschlager T. Quality of life and surgical outcomes in incidental pituitary adenomas undergoing endoscopic endonasal resection [J]. *J Neurosurg*, 2022.[Epub ahead of print]
- [24] Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma [J]. *Presse Med*, 2021, 50:104081.
- [25] Cossu G, Jouanneau E, Cavallo LM, Elbabaa SK, Giammattei L, Starnoni D, Barges - Coll J, Cappabianca P, Benes V, Baskaya MK, Bruneau M, Meling T, Schaller K, Chacko AG, Youssef AS, Mazzatenta D, Ammirati M, Dufour H, Laws E, Berhouma M, Daniel RT, Messerer M. Surgical management of craniopharyngiomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162:1159-1177.

(收稿日期:2022-09-30)

(本文编辑:彭一帆)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。