

· 指南与共识 ·

垂体意外瘤的临床诊治:共识与争议

胡欣¹ 李兴佳² 韩雪¹ 何志伟¹ 刘超^{1,2}¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,南京 210028; ²江苏省中医药研究院
瘰病证治重点实验室,南京 210028

通信作者:刘超,Email: liuchao@nfmcn.com

【摘要】 垂体意外瘤(PI)是指由于垂体以外的疾病行影像学检查而意外发现的垂体病变。随着近年来影像学技术的飞速发展与广泛应用,PI 的检出率逐年递增。虽然多数 PI 为无功能垂体腺瘤,但随着病灶体积的增长,其可能侵及垂体与邻近结构从而导致垂体功能减退和(或)视力障碍,而功能性垂体瘤过量分泌相应激素可对全身各系统造成危害。然而,全球范围内对 PI 的管理缺乏重视,难以形成规范的诊疗策略,进而造成误诊误治率显著增加。尽管国内外已颁布 PI 指南与共识,但在初始评估、随访观察、手术指征、药物干预及放射治疗等方面仍存在诸多争议。

【关键词】 垂体意外瘤;初始评估;随访观察;治疗措施

基金项目:国家自然科学基金项目(82205050)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220126-01050

Pituitary incidentaloma: consensus and controversies Hu Xin, Li Xingjia, Han Xue, He Zhiwei, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; Key Laboratory of TCM Syndrome & Treatment of Yingbing of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liuchao, Email: liuchao@nfmcn.com

【Abstract】 Pituitary incidentaloma (PI) refers to the lesions of the pituitary region discovered fortuitously by imaging for reasons unrelated to pituitary disease. In recent years, improvements in the quality and availability of radiological examinations leads to an increase in the discovery of PI. Most PIs are non-functioning pituitary adenomas, but the tumors eventually grow to provoke hypopituitarism and/or visual disturbances, and excess hormones secreted by functional pituitary adenoma do harm to the whole body. However, due to the lack of standardized PI management globally, it is challenging to develop an uniform diagnosis and strategy, leading to an uptick in misdiagnosis and mistreatment. Although PI guidelines and consensus have been issued at home and abroad, there are still controversies in initial evaluation, follow-up, surgical indications, medication and radiotherapy.

【Keywords】 Pituitary incidentaloma; Initial evaluation; Follow-up; Treatment

Fund program: Project of National Natural Science Foundation of China(82205050)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220126-01050

垂体意外瘤(PI)是指由于垂体以外的疾病行影像学检查而意外发现的垂体病变。瘤体直径不足 10 mm 为微腺瘤,而直径大于或等于 10 mm 者定义为大腺瘤。随着影像学技术的飞速发展及广泛应用,PI 的检出率逐年递增^[1]。虽然多数 PI 为无功能性垂体瘤(NFPA),但随着病灶体积的增长,其可能侵及垂体与邻近结构从而导致垂体功能减退和(或)视力障碍,而功能性垂体瘤过量分泌相应

激素可对全身各系统造成危害。迄今,PI 的诊治面临着诸多挑战,临床医生应如何评估其性质及对垂体和邻近结构的潜在影响?如何在漏诊漏治与过度诊断之间实现平衡?如何权衡病患的心理压力与社会医疗成本?据此,本文将在 2011 年美国内分泌学会(TES)《垂体意外瘤的临床实践指南》(简称 TES 指南)以及 2015 年法国内分泌学会(SFE)《无功能性垂体意外瘤的管理共识》(简称 SFE 共识)的

基础上,对 PI 的初始评估、随访观察、手术指征、药物干预及放射治疗等方面进行探讨,以期为临床实践提供更为规范的指导^[2]。

1 PI 的初始评估

PI 的最常见类型为腺瘤,其次是 Rathke 囊肿、颅咽管瘤、脑膜瘤、空泡蝶鞍等。在垂体腺瘤中,分泌催乳素、生长激素 (GH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的腺瘤占比分别为 32%~66%、8%~16%、2%~6%,仅不足 1%分泌促甲状腺激素^[3]。所有 PI 患者均应在条件允许的情况下行磁共振成像 (MRI) 检查以明确病灶性质及其对邻近结构的影响。尽管影像学检查有助于确定 PI 的性质,但其仍难以替代组织病理学及免疫组化。

在 PI 的诊治过程中,临床医师容易忽略内分泌激素的评估而更依赖影像学检查,致使误诊误治率上升。PI 的初始评估应侧重于垂体腺瘤是否具备功能以及肿瘤的大小是否会造成占位效应和垂体功能减退 (表 1)。鉴于多数垂体激素呈脉冲式分泌,仅凭激素的基础水平常常难以评判垂体功能紊乱,因此,应重视联合内分泌功能试验以进行精确诊断。

1.1 激素过度分泌的评估 近年来,激素过度分泌评估的争议焦点主要在于评估指标。TES 指南与 SFE 共识均推荐,所有 PI 患者应进行临床和实验室检查以评估有无激素过度分泌,筛查的激素包括催乳素、GH、ACTH 等。较为公认的是,所有 PI 患者应检测催乳素水平。尽管无症状 GH 瘤较为罕见,但绝大多数 GH 瘤可手术切除治愈,故应评估胰岛素样生长因子 (IGF)-1 水平以筛查 GH 瘤。疑似库欣病时,应测定血尿皮质醇。尽管少数学者支持对 PI 筛查血清 ACTH 水平,但 TES 指南与 SFE 共识指出,除非出现皮质醇增多症的临床症状及体征,否则不建议常规评估。若出现可疑征象时,可进一步

筛查甲状腺及性腺功能。此外,仅评估激素的基础水平可能导致漏诊,尤其是亚临床疾病,故必要时应行内分泌功能试验筛查。Toini 等^[4]通过测定午夜血清皮质醇、唾液皮质醇、尿游离皮质醇联合午夜 1 mg 地塞米松抑制试验筛查 68 例无症状 PI 患者发现,ACTH 瘤的患病率高达 7%,故其建议所有 PI 患者应详细评估以排除亚临床库欣病。相反的是,Torpy^[5]认为,库欣综合征的确诊试验假阳性率较高,因而,应慎重评估手术治疗亚临床库欣病的利弊。需要明确的是,激素过度分泌的筛查应建立在权衡早期筛查的潜在受益、患病风险、患者心理负担与社会医疗成本的基础上。

1.2 占位效应的评估

1.2.1 垂体功能减退的评估 目前,筛查垂体功能减退的争论集中在腺瘤的大小。TES 指南建议对所有 PI 患者进行临床和实验室检查以评估有无垂体功能减退。然而,鉴于微腺瘤引起的垂体功能减退风险较低,故 SFE 共识不推荐对直径 5 mm 以内的微腺瘤进行筛查,而对于 5 mm 以上的微腺瘤及大腺瘤应详细评估 (表 1)。Karavitaki 等^[6]对 40 例垂体腺瘤患者随访发现,尽管 12.5% 的微腺瘤体积较前增大,但所有微腺瘤患者均未出现垂体功能减退。然而,另一项研究表明,33.3% 的微腺瘤患者在诊断时就存在垂体功能缺陷^[7]。近来,Boguszewski 等^[8]亦更倾向于对 5 mm 以上的微腺瘤及大腺瘤进行激素测定。因此,国内外学者在垂体微腺瘤是否进行评估方面仍未达成一致。另一方面,各界对于垂体激素缺乏的筛查指标意见不一。一旦考虑筛查应测定垂体前叶激素及相应的靶腺激素。若激素基础水平无法确诊时,建议行 ACTH 兴奋试验以及 GH 激发试验等以进一步明确诊断。此外,当腺瘤体积较大时,应注意评估垂体后叶功能。

表 1 垂体意外瘤的初始评估

	TES 指南	SFE 共识	专家意见 ^[8]
生化评估	激素过度分泌或功能减退	微腺瘤:激素过度分泌:PRL、IGF-1;库欣病;皮质醇功能减退:<5 mm 无须评估,6~9 mm 需评估 大腺瘤:激素过度分泌或功能减退	微腺瘤<5 mm,无须评估;6~9 mm 需评估 PRL、IGF-1 大腺瘤:激素过度分泌或功能减退
眼科评估	MRI 上毗邻视神经或视交叉应筛查视野	MRI 上毗邻视神经应筛查视野	占位效应或毗邻视交叉应筛查视野
影像学评估	CT 上发现进一步行 MRI	未提及	排除伪影、增生及解剖结构变异

注:TES:美国内分泌学会;SFE:法国内分泌学会;PRL:催乳素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;MRI:磁共振成像;CT:电子计算机断层扫描

1.2.2 视野的评估 视野评估是衡量 PI 占位效应的重要指标。TES 指南建议, MRI 提示毗邻或压迫视神经或视交叉的 PI 患者应常规进行视野检查。同样, SFE 共识进一步界定病灶与视交叉的临界距离, 其以 5 mm 作为视野缺损的筛查指征。一项多中心研究显示, 大腺瘤者视野缺损比例明显高于微腺瘤^[9]。Iglesias 等^[10]发现, 当肿瘤直径超过 4 cm 时, 视野缺陷比例高达 90.9%。重要的是, 鞍上体积可能是预测视野缺损的关键指标, Bonomo 等^[11]确立了鞍上体积的最佳界值为 1.5 ml, 其预测视野缺损的敏感性和特异性分别为 81.3% 和 100%。因此, 腺瘤与视交叉的临界距离、腺瘤大小及鞍上体积是影响视野评估的主要因素。

2 PI 的随访观察

尽管对 PI 的自然病程认识尚不够全面, 但基于现有证据显示, 84.7%~91.9% 的肿瘤体积无明显变化或缩小, 故大多数专家支持对 NFPA 患者进行长期随访^[9,12]。然而, 针对无功能垂体微腺瘤的随访观察仍存在较大分歧。TES 指南推荐, 对于无手术指征的 PI 患者应行随访观察。随访的内容包括临床症状及体征、激素测定、视野评估及影像学检查等。在首次 MRI 扫描后, 大腺瘤患者应在 6 个月后复查垂体 MRI, 而微腺瘤患者则在 1 年后复查。若腺瘤体积无明显变化, 随后 3 年内, 大腺瘤患者每年复查 1 次, 微腺瘤患者 1~2 年复查 1 次, 此后可逐渐延长随访周期。在影像学随访过程中, 一旦发现 PI 体积增大进而毗邻或压迫视神经或视交叉时, 应进行视野评估。在评估垂体功能减退方面, 对于大腺瘤者应在首次筛查 6 个月后再评估激素指标, 随后每年评估一次, 而对于病灶体积无明显变化的微腺瘤者, 不建议进行复查。相反, SFE 共识不推荐对 5 mm 以内的垂体瘤进行监测。若直径为 6~9 mm 的微腺瘤病情稳定, 则在 2 年后停止随访。美国放射学会建议, 直径 10 mm 以内的实性或囊实性肿瘤未压迫毗邻或压迫视交叉则无须进行随访, 而病灶直径为 5~10 mm 时, 应考虑进行内分泌功能评估。Boguszewski 等^[8]认为, 微腺瘤在 1 年后复查垂体 MRI, 若病灶体积无明显增长, 可考虑停止随访。尽管各方看法不一, 但多数专家一致认为, 对于体积无明显变化且无症状的垂体微腺瘤无须常规复查激素相关指标, 而大腺瘤应定期进行激素测定、视野评估及影像学检查。

3 手术治疗

多数无功能性 PI 可采取随访观察的管理策略。除了催乳素瘤外, 手术切除是功能性垂体瘤的最佳治疗方案。PI 患者的手术适应证包括: 病变导致视野缺损; 其他视觉障碍 (如眼肌麻痹), 或是病变压迫导致神经功能受损; MRI 提示病变毗邻或压迫视神经或视交叉; 垂体卒中并伴有视觉损害; 催乳素瘤以外的高功能性肿瘤。另外, 对于病灶增长、邻近视交叉且有生育需求、垂体功能减退、持续性头痛的 PI 患者应进行多学科联合管理以综合评估手术方案的利弊。近年证据显示, PI 的手术预后明显优于症状性垂体瘤。Morinaga 等^[13]通过对比 35 例垂体意外腺瘤与 24 例症状性垂体腺瘤患者的手术结果发现, 尽管术前垂体功能减退的发生率相似, 但术后意外瘤组患者肿瘤残余体积更小, 且激素缺乏比例及再次手术率更低。即使在接受手术的 PI 患者中, 无症状 PI 患者的预后亦显著优于症状性 PI 者。Losa 等^[14]的回顾性分析显示, 无症状组术后肿瘤残余率为 8.9%, 明显低于临床症状组的 31.4%。

4 药物治疗

目前, PI 的治疗药物主要包括多巴胺受体激动剂、生长抑素类似物、替莫唑胺等。对于病灶压迫下丘脑-垂体柄而引起的高催乳素血症者, 多巴胺受体激动剂可显著改善其临床症状。此外, Vieira Neto 等^[15]发现, 所有 NFPA 上均有多巴胺 D₂ 受体的表达, 经卡麦角林治疗后, 67% 的术后肿瘤残留患者病灶较前明显缩小。另一项随访研究观察到, 多巴胺受体激动剂不但可以降低术后残留病灶增大的概率, 而且可显著提高 15 年无进展生存率^[16]。近来, Fusco 等^[17]尝试用长效奥曲肽进行 1 年以上的干预发现, 治疗组肿瘤增长率仅为 19%, 远低于对照组的 53%, 提示长效奥曲肽对 NFPA 具有潜在的治疗效应。2018 年欧洲内分泌学会《侵袭性垂体肿瘤及垂体癌的管理指南》提出, 替莫唑胺是侵袭性垂体瘤及垂体癌的一线化疗方案^[18]。近期, 一项多中心回顾性研究对替莫唑胺的疗效进行了评价, 在 43 例侵袭性垂体瘤及垂体癌患者中, 51.2% 的治疗应答者生存率显著升高^[19]。

5 放射治疗

放射治疗作为处理 PI 的二线方案, 主要用于术后残留、复发及无手术适应证、不耐受或拒绝手术的患者。放射治疗主要包括直线加速器 X 刀、伽马

刀、射波刀及质子治疗等,其中,以伽马刀立体定向治疗最为常见。Plitt 等^[20]随访了 53 例接受射波刀立体定向放射治疗的患者发现,术后肿瘤控制率高达 98.1%,而且,几乎所有患者都未出现垂体功能减退。另一项研究显示,75 例垂体瘤患者在分次立体定向放射治疗后影像学无进展生存率为 100%^[21]。因此,放射治疗是术后肿瘤残留的有效辅助措施。骨髓抑制、胃肠功能紊乱及皮肤反应是放射治疗最主要的不良反应。

随着影像学技术的发展,PI 的发现率将逐年攀升。尽管国内外颁布了指南与共识,但 PI 诊疗管理仍面临着诸多挑战。首先,肿瘤大小的筛查切点尚无统一标准。其次,内分泌功能紊乱的评估指标意见不一。再者,预判肿瘤生长倾向及复发的风险因素仍待识别。最后,如何权衡潜在利弊以选择更为合适的治疗方案尚不明晰。今后应针对上述领域开展更为深入的研究,以期建立规范的中国垂体意外瘤诊疗流程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma[J]. Presse Med, 2021, 50(4): 104081. DOI: 10. 1016/j. lpm. 2021. 104081.
- [2] Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 894-904. DOI: 10. 1210/jc. 2010-1048.
- [3] Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 19699.
- [4] Toini A, Dolci A, Ferrante E, et al. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(4): 363-369. DOI: 10. 1530/EJE-14-0599.
- [5] Torpy DJ. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients with pituitary incidentaloma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(4): C1-4. DOI: 10. 1530/EJE-15-0058.
- [6] Karavitaki N, Collison K, Halliday J, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 67(6): 938-943. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2007. 02990. x.
- [7] Carosi G, Malchiodi E, Ferrante E, et al. Hypothalamic-pituitary axis in non-functioning pituitary adenomas: focus on the prevalence of isolated central hypoadrenalism[J]. Neuroendocrinology, 2015, 102(4): 267-273. DOI: 10. 1159/000430815.
- [8] Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(2): 101268. DOI: 10. 1016/j. beem. 2019. 04. 002.
- [9] Tresoldi AS, Carosi G, Betella N, et al. Clinically nonfunctioning pituitary incidentalomas: characteristics and natural history[J]. Neuroendocrinology, 2020, 110(7-8): 595-603. DOI: 10. 1159/000503256.
- [10] Iglesias P, Arcano K, Triviño V, et al. Giant non-functioning pituitary adenoma: clinical characteristics and therapeutic outcomes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(4): 309-313. DOI: 10. 1055/a-1017-3288.
- [11] Bonomo G, Bertani GA, Carrabba GG, et al. The suprasellar volume of nonfunctioning pituitary adenomas: a useful tool for predicting visual field deficits[J]. Pituitary, 2020, 23(5): 552-557. DOI: 10. 1007/s11102-020-01060-0.
- [12] Han AJ, Varlamov EV, Fleseriu M. Nonfunctioning pituitary microadenomas, should imaging interval be extended? A large single-center cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(3): e1231-e1241. DOI: 10. 1210/clinem/dgab748.
- [13] Morinaga Y, Abe I, Nii K, et al. Characteristics and clinical outcomes in pituitary incidentalomas and non-incidental pituitary tumors treated with endoscopic transsphenoidal surgery[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(44): e22713. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000022713.
- [14] Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, et al. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(6): 735-742. DOI: 10. 1530/EJE-13-0515.
- [15] Vieira Neto L, Wildemberg LE, Moraes AB, et al. Dopamine receptor subtype 2 expression profile in nonfunctioning pituitary adenomas and in vivo response to cabergoline therapy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(5): 739-746. DOI: 10. 1111/cen. 12684.
- [16] Greenman Y, Cooper O, Yaish I, et al. Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(1): 63-72. DOI: 10. 1530/EJE-16-0206.
- [17] Fusco A, Giampietro A, Bianchi A, et al. Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitary adenoma: results from a case-control study[J]. Pituitary, 2012, 15(4): 571-578. DOI: 10. 1007/s11102-011-0370-8.
- [18] 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(1): G1-G24. DOI: 10. 1530/EJE-17-0796.
- [19] Lasolle H, Cortet C, Castinetti F, et al. Temozolomide treatment can improve overall survival in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(6): 769-777. DOI: 10. 1530/EJE-16-0979.
- [20] Plitt AR, El Ahmadieh TY, Aoun SG, et al. Fractionated cyberKnife stereotactic radiotherapy for perioptic pituitary adenomas[J]. World Neurosurg, 2019, 126: e1359-e1364. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2019. 03. 102.
- [21] Barber SM, Teh BS, Baskin DS. Fractionated stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas: single-center experience in 75 consecutive patients[J]. Neurosurgery, 2016, 79(3): 406-417. DOI: 10. 1227/NEU. 0000000000001155.

(收稿日期: 2022-01-26)