

• 综述 •

垂体细胞瘤的诊疗进展

刘方琨 综述 刘志雄 审校

中南大学湘雅医院神经外科 湖南 长沙 410008

摘 要: 垂体细胞瘤是一种定位于蝶鞍或者蝶鞍上区的极为少见的神经垂体肿瘤。患者症状主要有视力损害,头痛,尿崩症和月经紊乱等。主要依据免疫组织化学检测、肿瘤细胞对 S-100 和 GFAP 蛋白呈阳性表达、细胞角蛋白呈阴性表达的方法来确诊。肿瘤全切是最有效的治疗方法。能否全切取决于肿瘤的生长方式及浸润范围以及血供情况,术后放疗有一定的临床疗效。本文对 2008~2014 年医学英文文献报道的 27 例垂体细胞瘤患者作了一系统性的回顾分析,对该病的临床表现、影像学检查、病理学检查、手术治疗以及预后进行综述。

关键词: 垂体细胞瘤; 临床表现; 影像学评估; 病理分析; 治疗和预后

垂体细胞瘤是一种定位于蝶鞍或者蝶鞍上区的极为少见的神经垂体肿瘤^[1]。迄今为止,全世界仅报道了约 70 例,其中大部分都是小案例分析。它最早被广泛地定义为鞍内或鞍上区的肿瘤,特别是颗粒细胞瘤^[1,2]和毛细胞星形细胞瘤^[3]。2000 年 Brat 等为垂体细胞瘤的诊断制定了专门的病理标准,2007 年垂体细胞瘤被 WHO 归类为起源于神经垂体的低分化的神经胶质细胞肿瘤或者起源于垂体细胞的漏斗柄^[4]。对 1 例患者的遗传研究结果表明存在染色体 1p, 14q 和 22q 的缺失以及 5p 的过度表达^[5-8]。

本文仅对 2008~2014 年医学文献报道的 27 例患者进行系统性回顾分析,并对该病的临床表现、影像学检查、病理学检查、手术治疗以及预后进行综述。

1 人口统计数据

从 2008~2014 年,共 27 名患者通过手术治疗病理诊断为垂体细胞瘤^[1 2 9 11 13 15 17 18 23 25 28]。患者年龄范围为 11~71 岁,平均年龄为 45 岁。其中男 15 例,女 12 例,比例为 1.25:1。根据之前的研究表明,该病多发于中年患者,男性稍多,而且有研究者发现发病年龄可低至 11 岁^[10,11]。

2 临床表现

患者出现视力损害($n=21$) 77.8%,头痛(n

$=12$) 占 48.1%,1 例患者出现尿崩症。还有 2 例女性患者分别出现月经紊乱或催乳素水平升高^[9,12],2 例男性患者表现为性欲下降以及游离睾酮水平的降低^[13]。1 例患者出现了孤立性 ACTH 缺乏症^[14]。1 例患者出现了 Cushing 综合征^[15]。值得注意的是,有 1 名患者因肿瘤卒中入院^[9]。

垂体细胞瘤的临床表现与其他垂体腺瘤类似,患者出现典型的视力和内分泌症状^[16]。常见的临床表现是头痛,视力损害,尿崩症和月经紊乱^[10]。头痛和视力损害可能分别是由神经纤维刺激和视交叉的压迫引起的^[17,18]。性欲降低和月经紊乱可能是蝶鞍部肿瘤引起的垂体功能减退症的症状,但是目前缺乏足够的证据^[12]。不同程度的垂体功能减退、高泌乳素血症和尿崩症在垂体柄病变的患者中是很常见的^[3]。Kosuge 等认为垂体细胞瘤一开始生长在垂体柄的后叶或下部,神经垂体可能需要代偿其功能,从而导致了尿崩症的发生^[13]。由于肿瘤生长很缓慢,所以症状并不明显,因为神经垂体的功能可以用很低的速率代偿。

此外,由于该肿瘤的血运丰富,由于肿瘤卒中出血挤压第三脑室引起的症状也可以是首发症状。

3 影像学检查

存在垂体功能障碍的患者需要进行 CT 和 MRI 检查来明确鞍区病变、肿瘤的软组织形态、血液供

收稿日期:2014-10-09;修回日期:2014-12-08

作者简介:刘方琨(1992-),男,医师,博士研究生,主要从事垂体瘤的研究。

通讯作者:刘志雄(1969-),男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:颅底肿瘤的诊断和手术治疗研究。

应以及与主要血管的关系,从而为手术选择提供重要依据。影像学特点是鞍内或鞍上的肿块,有时会挤压邻近的组织如垂体柄或蝶骨并推向海绵窦^[19](见图1)。该肿瘤主要表现为MRI的 T_1 相等信号和 T_2 相的高信号,无流空效应,钆注射后均匀增强^[20]。神经垂体信号可能有或无^[13]。CT可见蝶鞍骨质扩大和破坏,同时也可能发现肿瘤内的钙化、坏死^[21]。

在我们总结的病例中,肿瘤的最大直径在7~22.9 mm之间,平均直径是18.3 mm。几乎所有病例在MRI表现为 T_1 相的等信号和 T_2 相的高信号,只有1例患者出现了 T_1 相的高信号。所有病例在增强CT上均出现了明显强化。

总之,影像学检查特异性不高,与其它鞍区肿瘤在CT和MRI上的表现相似,所以它的鉴别诊断应包括其它蝶鞍或蝶鞍上肿瘤,例如颗粒细胞瘤,脑膜瘤,神经鞘瘤,颅咽管瘤,纤维性星形细胞瘤和血管外皮细胞瘤等^[22]。通常在术前很难通过神经放射学检查确诊,特别是无功能垂体腺瘤。这就是为什么几乎所有的该类病例的最初诊断都大被误诊为脑膜瘤、颅咽管瘤等。因此需要肿瘤标本病理学检查和免疫组织化学分析来进行最终确诊。

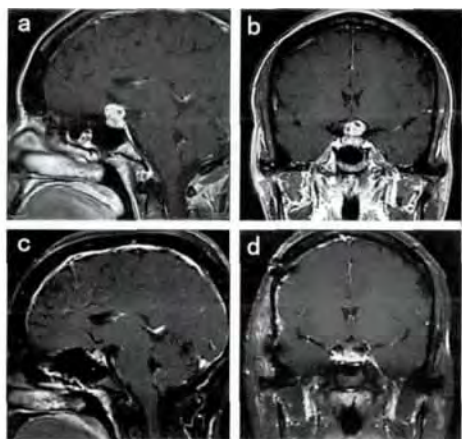


图1 术前MRI矢状(a)及冠状(b) T_1 表现出肿瘤对视交叉的压迫。术后MRI矢状(c)及冠状(d) T_1 表现出减瘤和对视交叉压迫的改善。

4 病理分析

大体见是一种较硬的、红色的非浸润性的良性赘生物,可能因高度血管化而难以切除^[23]。术中可见其血运丰富,边界较清,对邻近组织如视交叉,漏斗,下丘脑的压迫,对海绵窦的挤压。垂体细胞瘤有着梭形细胞的形态,细胞呈神经纤维束或

席纹状排列,其中没有颗粒成分。HE染色表明这些细胞的细胞质为拉长的,双极的且为嗜酸性。细胞没有或有很少的异质性和有丝分裂能力^[24](见图2)。在电镜下也没有观察到有丝分裂和胞质中线粒体聚集的证据^[25]。

在免疫组织化学中,肿瘤细胞对S-100和GFAP蛋白呈阳性或局灶性阳性表达^[26](见图3)。细胞角蛋白可为阴性或局灶性阴性。可能的原因是GFAP为中枢神经系统一个常见的胶质细胞标记。患者的免疫组织化学MIB-1增殖指数少于2%。Li等推荐的诊断标准为:①梭形肿瘤细胞,无或有很少的异质性和有丝分裂能力;②免疫组织化学GFAP(+);③免疫组织化学S-100(+)和波形蛋白(+);④患者的免疫组织化学MIB-1增殖指数少于2%^[27]。

我们统计的病例中所有标本均表现为S-100蛋白阳性,只有一例GFAP阴性,26例患者MIB-1少于2%,1个为2%~3%。所有标本的突触小泡蛋白、上皮膜蛋白和PAS反应均为阴性。

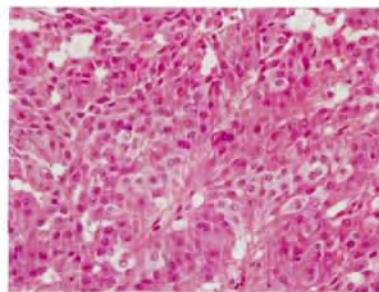


图2 HE染色,放大倍数 $\times 400$ 。垂体细胞瘤:紧凑,核中等大小,异型性很小。

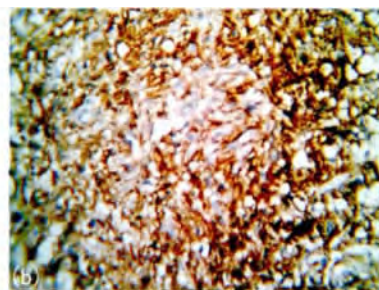


图3 免疫组化,肿瘤细胞表现为细胞质和细胞结构核的强而弥散的S-100蛋白标记染色;放大倍数 $\times 100$ 。

5 手术方式

手术方式包括经蝶或开颅^[28],统计的27例患

者中 10 例为经蝶手术,13 例为开颅切除,其余 4 例未报道。27 例中 11 例(40.7%)进行了肿瘤完全切除,15 例(55.6%)不全切除。1 例患者因肿块切除过程中出血较多,只进行了组织活检。其中 2 例患者在术中出现明显出血并立即得到了控制^[9]。

肿瘤次全切术后的病人很容易出现肿瘤复发(43.8%),但无此类报道^[29]。肿瘤的复发主要通过体检和影像学的随访确认。但是复发的肿瘤一般生长较缓慢,且无恶变倾向。Yasushi 等认为肿瘤生长的速率是可变的^[13]。

所有 27 例病例均未进行辅助化疗,但为了防止肿瘤复发,有作者建议在肿瘤不完全切除术后使用常规的放疗或立体定位放疗。有 2 例因为肿瘤残余给予了辅助化疗。但是目前其临床疗效尚不清楚^[30]。术后并发症的文献报道不多,仅有 1 例出现了暂时性的垂体功能减退症,使用氢化可的松和左甲状腺素钠进行治疗^[31]。另外,左甲状腺素和卡麦角林也被用于术后治疗中枢性的垂体功能减退和高泌乳素血症^[31]。另 1 例术后 7 年双颞侧偏盲的患者进行了再次经颅手术切除治疗。术中损伤导致的垂体功能恶化可能是导致这些并发症的原因。

6 讨论

在大部分情况下,垂体细胞瘤与其它垂体腺瘤临床表现和影像学表现相似。这也导致所有的病例开始都被误诊为其它的垂体腺瘤。所以建议神经外科医生根据影像学结果做出诊断时也要把垂体细胞瘤的可能性考虑在内。

垂体细胞瘤的诊断主要依靠典型的组织学和免疫组织化学的检测。肿瘤的手术复发时间无法预测且可变性较大。肿瘤全切和次全切方式的选择取决于肿瘤边界的清晰与否以及血供情况。尽管目前没有观察到任何恶变现象,还是建议尽量行肿瘤全切,因为肿瘤次全切除有相对高的复发率。但是同时,对垂体柄肿瘤的过度切除也可能导致永久性的垂体功能退化。

尽管辅助治疗的作用目前还不清楚,但是术后的放疗有一定的临床疗效。因此对术后放疗的疗效和对垂体细胞瘤的流行病学研究是十分必要的^[32,33]。

参 考 文 献

- [1] Wolfe SQ, Bruce J, Morcos JJ. Pituicytoma: case report. *Neurosurgery*, 2008, 63(1): 173-174.
- [2] Secchi F, Merciadri P, Rossi DC, et al. Pituicytomas: radiological findings, clinical behavior and surgical management. *Acta Neurochir*, 2012, 154(4): 649-657.
- [3] Gondim JA, Schops M, de Almeida JP. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*, 2010, 13(1): 68-77.
- [4] Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, et al. Pituicytoma: a distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *Am J Surg Pathol*, 2000, 24(3): 362-368.
- [5] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
- [6] Brat DJ, Scheithauer BW, Fuller GN, et al. Newly codified glial neoplasms of the 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: angiocentric glioma, pilomyxoid astrocytoma and pituicytoma. *Brain Pathol*, 2007, 17(3): 319-324.
- [7] Brandao RA, Braga MH, de Souza AA, et al. Pituicytoma. *Surg Neurol Int*, 2010, (1) 1: 79.
- [8] Ulm AJ, Yachnis AT, Brat DJ. Pituicytoma: report of two cases and clues regarding histogenesis. *Neurosurgery*, 2004, 54(3): 753-757.
- [9] Zygourakis CC, Rolston JD, Lee HS, et al. Pituicytomas and spindle cell oncocytoas: modern case series from the University of California, San Francisco. *Pituitary*, 2014, 18(1): 150-158.
- [10] Pirayesh Islamian A, Buslei R, Saeger W, et al. Pituicytoma: overview of treatment strategies and outcome. *Pituitary*, 2012, 15(2): 227-236.
- [11] Yilmaz Ö, Turan A, Yiğit H, et al. Case of pituicytoma in childhood. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(1): 11-12.
- [12] Chu J, Yang Z, Meng Q, et al. Pituicytoma: case report and literature review. *Br J Radiol*, 2011, 84(999): 55-57.
- [13] Kosuge Y, Hiramoto J, Morishima H et al. Neuroimaging characteristics and growth pattern on magnetic resonance imaging in a 52-year-old man presenting with pituicytoma: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2012, 6: 306.
- [14] John J. Orrego. Pituicytoma and isolated ACTH deficiency. *Pituitary*, 2009, 12(4): 371-372.
- [15] Schmalisch K, Schittenhelm J, Ebner FH, et al. Pituicytoma in a patient with Cushing's disease: case report and review of the literature. *Pituitary*, 2012, 15(1): S10-S16.
- [16] Furtado SV, Ghosal N, Venkatesh PK, et al. Diagnostic and clinical implications of pituicytoma. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(7): 938-943.
- [17] Huynh N, Stemmer-Rachamimov AO, Swearingen B, et al. Decreased Vision and Junctional Scotoma from Pituicytoma.

[1] Wolfe SQ, Bruce J, Morcos JJ. Pituicytoma: case report.

- Case Rep. Ophthalmol 2012 ,3(2) : 190-195.
- [18] Grote A , Kovacs A , Clusmann H , et al. Incidental pituitaryoma after accidental head trauma-case report and review of literature. Clin Neuropathol 2010 ,29(3) : 127-133.
- [19] Gibbs WN , Monuki ES , Linskey ME , et al. Pituitaryoma: diagnostic features on selective carotid angiography and MR imaging. Am J Neuroradiol 2006 ,27(8) : 1639-1642.
- [20] Cusick JF , Ho KC , Hagen TC , et al. Granular-cell pituitaryoma associated with multiple endocrine neoplasia type. J Neurosurg ,1982 ,56(4) : 594-596.
- [21] Hammoud DA , Munter FM , Brat DJ , et al. Magnetic resonance imaging features of pituitaryomas: analysis of 10 cases. J Comput Assist Tomogr 2010 ,34(5) : 757-761.
- [22] Hurley TR , D Angelo CM , Clasen RA , et al. Magnetic resonance imaging and pathological analysis of a pituitaryoma: case report. Neurosurgery ,1994 ,35(2) : 314-317.
- [23] Zhi L , Yang L , Quan H , Baining L. Pituitaryoma presenting with atypical histological features. Pathology ,2009 ,41(5) : 505-509.
- [24] Katsuta T , Inoue T , Nakagaki H , et al. Distinctions between pituitaryoma and ordinary pilocytic astrocytoma. Case report. J Neurosurg 2003 ,98(2) : 404-406.
- [25] Newnham HH , Rivera-Woll LM. Images in clinical medicine. Hypogonadism due to pituitaryoma in an identical twin. N Engl J Med 2008 ,359(26) : 2824.
- [26] Phillips JJ , Misra A , Feuerstein BG , et al. Pituitaryoma: characterization of a unique neoplasm by histology , immunohistochemistry , ultrastructure , and array-based comparative genomic hybridization. Arch Pathol Lab Med 2010 ,134(7) : 1063-1069.
- [27] 李照建 ,姚勇 ,王任直等. 垂体细胞瘤的临床诊治进展. 中国微侵袭神经外科杂志 ,2008 ,13(3) : 135-137.
- [28] Takei H , Goodman JC , Tanaka S , et al. Pituitaryoma incidentally found at autopsy. Pathol Int ,2005 ,55(11) : 745-749.
- [29] Chakraborti S , Mahadevan A , Govindan A , et al. Pituitaryoma: report of three cases with review of literature. Pathol Res Pract 2013 ,209(1) : 52-58.
- [30] Feng M , Carmichael JD , Bonert V , et al. Surgical management of pituitaryomas: case series and comprehensive literature review. Pituitary 2014 ,17(5) : 399-413.
- [31] Shah B1 , Lipper MH , Laws ER. Posterior pituitary astrocytoma: a rare tumor of the neurohypophysis: a case report. R Am. J Neuroradiol 2005 ,26(7) : 1858-1861.
- [32] Nishioka H , Ii K , Llena JF , et al. Immunohistochemical study of granular cell tumors of the neurohypophysis. VirchowsArchiv B Cell Pathol ,1991 ,60: (6) : 413-417.
- [33] 陈鑫 ,刘运生 ,刘志雄等. 90K/Mac-2 BP 在人脑星形细胞瘤中的表达. 国际神经病学神经外科学杂志 ,2012 ,39(5) : 395-399.