

## 解读垂体肿瘤新分类,规范垂体腺瘤诊治

吴哲褒

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科,上海 200025

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.001

WHO 第四版内分泌器官肿瘤新分类已于 2017 年发布<sup>[1]</sup>,对于垂体肿瘤的分类作了详尽描述。对比 2004 年的第三版 WHO 分类<sup>[2]</sup>,主要的变化是垂体腺瘤亚型命名的改变;此外,对发生于垂体后叶肿瘤的命名也作了改变,比如垂体细胞瘤、颗粒细胞瘤以及梭形细胞嗜酸细胞瘤,同时增加了“鞍区室管膜瘤”这一类型。新版本还详细介绍了发生于鞍区的其他肿瘤,包括颅咽管瘤、间叶组织肿瘤、生殖细胞肿瘤和造血系统肿瘤<sup>[1]</sup>。本述评聚焦垂体前叶腺瘤的分类改变,以及新分类给临床带来的意义和挑战。

### 1 根据细胞系起源和激素表达来决定垂体腺瘤分类

这是这次新分类的最显著改变,除了垂体瘤激素的免疫表型之外,需要根据垂体腺瘤细胞分化(来源)谱系对其进行新分类,见表 1。

表 1 垂体腺瘤细胞的分类谱系

谱系	主要转录因子和其他辅助因子	腺垂体细胞
嗜酸性谱系	PIT-1	生长激素细胞
	PIT-1, ER $\alpha$	泌乳素细胞
	PIT-1, GATA-2	促甲状腺激素细胞
促肾上腺皮质激素细胞谱系	T-PIT	促肾上腺皮质激素细胞
促性腺激素细胞谱系	SF-1; GATA-2, ER $\alpha$	促性腺激素细胞

§ Pit-1: 垂体特异 POU 类同源结构域转录因子 1; ER $\alpha$ : 雌激素受体  $\alpha$ ; GATA-2: 锌指转录调控蛋白的 GATA 家族成员; T-PIT: T-box 家族成员 TBX19; SF-1: 类固醇生成因子 1。

从表 1 看出,随着转录因子在前叶垂体细胞分化和特定垂体激素调节中作用认识的增加,也改变了我们对垂体细胞本质的认识。这些主要的转录因子包括:垂体特异 POU 类同源结构域转录因子 1 (PIT-1),类固醇生成因子 1 (SF-1), T-box 家族成员 TBX19 (T-PIT)。PIT-1 主要参与诱导嗜酸性细胞谱系分化为 GH、PRL、TSH 细胞, T-PIT 主要参与调节 ACTH 细胞的分化成熟, SF-1 是性腺细胞系特定转录因子<sup>[3-5]</sup>。FSH、LH 和 TSH 细胞表达 GATA-2, ER $\alpha$  表达于 PRL 和 FSH、LH 细胞上。鉴于上述认识的更新,在垂体激素染色的基础上,必要时加做垂体转录因子 (PIT-1, SF-1, T-PIT) 及辅助因子 ER $\alpha$  染色,即可完成垂体腺瘤的诊断,见表 2。

从表 2 可见,新分类非常强调垂体腺瘤细胞的谱系来源,例如将“分泌生长激素的腺瘤”改名为“生长激素细胞腺瘤”(“growth hormone producing adenoma” vs “somatotroph adenoma”),定义为来源于 PIT-1 细胞系和分泌生长激素的一群肿瘤。因此,这些垂体转录因子在腺瘤分化谱系的识别中显得非常重要,在某种程度上,也决定了某一亚型的诊断。比如,零细胞腺瘤在新分类中定义为:对垂体激素和转录因子均没有细胞特异性免疫组化证据的腺瘤。在临床实际中,我们也发现零细胞腺瘤不仅只是激素阴性<sup>[5-6]</sup>。因此,新分类结合垂体转录因子来评估所有激素阴性的垂体腺瘤。这样,只有少数腺瘤才能被诊断为零细胞腺瘤。

基金项目:国家自然科学基金(81671371,81471392),上海交通大学医学院“高峰高原计划”(20161407)。

收稿日期:2017-12-18

作者简介:吴哲褒(1973-),男,主任医师,教授,博导,专业特长:神经系统肿瘤;垂体瘤的临床与基础研究。Email: zhebaowu@aliyun.com

表2 垂体腺瘤的病理分类

腺瘤类型	免疫表型	转录因子及其他辅助因子
生长激素细胞腺瘤		
致密颗粒型生长激素细胞腺瘤 <sup>a</sup>	GH ± PRL ± α-亚基 LMWCK:核周或弥漫	PIT-1
稀疏颗粒型生长激素细胞腺瘤	GH ± PRL LMWCK:点状(纤维小体)	PIT-1
泌乳生长激素细胞腺瘤	GH + PRL(在相同细胞) ± α-subunit	PIT-1, ERα
混合性泌乳-生长激素细胞腺瘤	GH + PRL(在不同细胞) ± α-subunit	PIT-1, ERα
泌乳激素细胞腺瘤		
稀疏颗粒型泌乳激素细胞腺瘤 <sup>a</sup>	PRL	PIT-1, ERα
致密颗粒型泌乳激素细胞腺瘤	PRL	PIT-1, ERα
嗜酸性干细胞腺瘤	PRL, GH(局灶且不稳定) LMWCK:点状(纤维小体)	PIT-1, ERα
促甲状腺激素细胞腺瘤	β-TSH, α-亚基	PIT-1, GATA2
促肾上腺皮质激素细胞腺瘤		
致密颗粒型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤 <sup>a</sup>	ACTH, LMWCK:弥漫	T-PITb
稀疏颗粒型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤	ACTH, LMWCK:弥漫	T-PITb
Crooke 细胞腺瘤	ACTH, LMWCK:环状	T-PITb
促性腺激素细胞腺瘤		
稀疏颗粒型促性腺激素腺瘤 <sup>a</sup>	β-FSH, β-LH, α-亚基(不同组合)	SF-1, GATA2, ERα
零细胞腺瘤	无	无
多激素细胞腺瘤		
多激素 PIT-1 阳性腺瘤(以前称为静止性第三亚型腺瘤) <sup>b</sup>	GH, PRL, β-TSH ± α-亚基	PIT-1
具有不常见的免疫组化组合的腺瘤	不同组合: ACTH/GH, ACTH/PRL	其他转录因子
双激素细胞腺瘤		
同时具有两种不同激素细胞型腺瘤	PRL 和 ACTH 常见	PIT-1 和 T-PITb

a 常见形态变体; b 尚无可用商业抗体

§ LMWCK:低分子量细胞角蛋白; Pit-1:垂体特异 POU 类同源结构域转录因子1; ERα:雌激素受体 α; GATA-2: 锌指转录调控蛋白的 GATA 家族成员; T-PIT: T-box 家族成员 TBX19; SF-1: 类固醇生成因子1。

显然,对转录因子及相关组化染色的依赖,给临床病理带来了极大的挑战。转录因子的商业化抗体来源,以及对染色结果的分析,都是临床病理医师面临的困境。结果分析的假阳性和假阴性,会造成临床诊断不必要的困惑。

## 2 新版分类系统对临床预后判断的意义

从两个层面来解读这一点,一是垂体腺瘤亚型的分类用以指导临床判断预后。以致密颗粒型生长激素腺瘤(DGSAs)和稀疏颗粒型生长激素腺瘤(SGSAs)为例,DGSAs 通常表现为肿瘤小、不容易侵犯海绵窦和压迫视神经;而 SGSAs 通常为侵袭大腺瘤,更具侵袭性,对药物的治疗反应差,预后也更差些<sup>[7,8]</sup>。另一个例子,就是静止性促肾上腺皮质激素腺瘤,因为这部分肿瘤倾向于大腺瘤,并且常见海绵窦、蝶窦和颅骨侵犯,具有梗死和出血倾向。由于病变具有侵袭性、卒中及复发倾向,因此,这类腺瘤的临床确诊非常重要。尤其是其中的一个新的实体肿瘤类型——多激素 PIT-1 阳性腺

瘤(以前称为静止性第3亚型腺瘤),转录因子 PIT-1 呈核弥漫强阳性表达,该肿瘤侵袭性高、无病生存率低、易复发<sup>[5,6,9,10]</sup>。显然,这一精细层面的病理分类,使得临床医师对预后有了初步的判断,也使得这一分类系统具有巨大的临床意义。

需要特别指出的是,新版分类强调了五类“high-risk pituitary adenomas”,即五种高危垂体腺瘤<sup>[1]</sup>,包括:稀疏颗粒型生长激素细胞腺瘤、多激素 PIT-1 阳性腺瘤、静止性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤、Crooke 细胞腺瘤和男性泌乳素细胞腺瘤。由于他们具有内在的侵略行为、高度侵袭性、低无病生存时间、高复发率,新版系统性地将这部分肿瘤进行归类阐述<sup>[1]</sup>。

另一个层面就是靶向受体表达对临床预后的判断。在新版分类中,特别提到了四个基因作为预后判断指标:SSTR2、SSTR5、MGMT 和 MSH6。SSTR2 和 SSTR5 作为生长抑素类似物的作用靶点,其在生长激素腺瘤、ACTH 腺瘤、TSH 腺瘤中的表达,跟药物

作用的疗效相关。另一方面,替莫唑胺现已用于难治性垂体腺瘤的治疗中<sup>[11,12]</sup>。与此同时, MGMT 和 MSH6 作为替莫唑胺化疗相关的预后指标<sup>[1]</sup>, 直接写入到垂体瘤预后的指标中, 颇受关注。

但显然, 新版分类忽略了多巴胺 2 型受体 (DRD2) 和 DRD5 表达在垂体瘤药物治疗中的作用, DRD2 和 DRD5 的表达决定卡麦角林和溴隐亭的治疗效果<sup>[13,14]</sup>。相对而言, 多巴胺受体激动剂价格要远远便宜于生长抑素类似物。我们以往的研究表明, 可以根据垂体瘤上 DRD2 和 DRD5 的表达水平进行前瞻性的临床对照研究, 来观察多巴胺受体激动剂治疗效果<sup>[15]</sup>。

### 3 新增的实体肿瘤类型

新版中很重要的“一增一减”, 就是增加了垂体母细胞瘤这一实体肿瘤, 去除了“非典型垂体瘤”这一概念。非典型垂体瘤这个概念很模糊, 难以鉴定, 发生率差异很大, 2.7% ~ 18%<sup>[16,17]</sup>。Ki-67 值, p53 染色和肿瘤侵袭标准的界定, 三者变化都比较大, 因此, “非典型垂体瘤”在临床中不再适用。

需要特别指出的是, 新版中新增一类实体瘤, 即垂体母细胞瘤, 为罕见的原发于垂体腺的恶性肿瘤, 多见于出生 24 个月内的婴儿, 平均 8 月大小。垂体母细胞瘤是 DICER1 基因杂合子种系突变引起的 DICER1 综合征或胸膜肺母细胞瘤 (PPB)-家族性肿瘤和发育不良综合征的一部分。女性发病率略高。通常有 cushing 病的表现和症状。肿瘤由具有类似于未成熟 Rathke 上皮的菊形团样结构的腺上皮、类似胚体的小而原始的细胞和类似于腺垂体细胞的较大分泌性上皮细胞组成<sup>[18,19]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. (eds) WHO classification of tumours of endocrine organs [M], 4th edn. IARC Press, Lyon, 2017, 12-45.
- [2] De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al. (eds) World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs [M]. IARC Press, Lyon, 2004, 9-47.
- [3] Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically nonfunctioning pituitary adenomas [J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(4):349-355.
- [4] Mete O, Asa SL. Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2013, 30(3):158-164.
- [5] Mete O, Asa SL. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas [J]. *Brain Pathol*, 2012, 22(4):443-453.
- [6] Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, et al. Null cell adenomas of the pituitary gland: an institutional review of their clinical imaging and behavioral characteristics [J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(1):63-70.
- [7] Heck A, Ringstad G, Fougner SL, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(1):72-78.
- [8] Asa SL, Kucharczyk W, Ezzat S. Pituitary acromegaly: not one disease [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(3):C1-C4.
- [9] 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(1):92-99.
- [10] Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(2):131-142.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Leng ZG, Lin SJ, Wu ZR, et al. Activation of DRD5 (dopamine receptor D5) inhibits tumor growth by autophagic cell death [J]. *Autophagy*, 2017, 13(8):1262-1277.
- [14] Li Q, Su Z, Liu J, et al. Dopamine receptor D2S gene transfer improves the sensitivity of GH3 rat pituitary adenoma cells to bromocriptine [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1):377-384.
- [15] 吴哲褒. 应重视垂体催乳素腺瘤的药物治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(31):2404-2405.
- [16] Chiloiro S, Doglietto F, Trapasso B, et al. Typical and atypical pituitary adenomas: a single-center analysis of outcome and prognosis [J]. *Neuroendocrinology*, 2015, 101(2):143-150.
- [17] Zada G, Woodmansee WW, Ramkissoon S, et al. Atypical pituitary adenomas: incidence, clinical characteristics, and implications [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(2):336-344.
- [18] Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, et al. Pituitary blastoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 116(6):657-666.
- [19] Sahakitrungruang T, Srichomthong C, Pornkunwilai S, et al. Germline and somatic DICER1 mutations in a pituitary blastoma causing infantile-onset Cushing's disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):E1487-E1492.