

中国复发性垂体腺瘤诊治专家共识(2019)



扫一扫下载指南原文

中国垂体腺瘤协作组 中华医学会神经外科学分会

通信作者: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, Email:wangrz@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.19.004

关于垂体腺瘤手术后复发的诊断,目前有多种不同标准,尚未完全统一。有些学者认为,只要术后影像学检查发现肿瘤再次增大,即可诊断为复发;亦有学者认为,彻底切除垂体腺瘤,达到临床治愈缓解水平后,肿瘤再次生长,才称为复发(recurrence)。术后残留肿瘤组织继续生长,属于残留肿瘤再生长(regrowth),不应诊断为复发。在《中国复发性垂体腺瘤诊治专家共识》(以下简称本共识)中对复发性垂体腺瘤的定义为:垂体腺瘤切除术后已消失的症状体征再次出现;内分泌指标达到缓解标准后再次升高;影像学检查再次出现肿瘤生长。正是由于对复发概念的理解不同,以及由于术后随访时间长短不一且缺少大宗病例报道,另外各种类型的垂体腺瘤的复发率有较大差别,所以目前文献报道的垂体腺瘤复发率差别较大,在5.4%~44%。

一、垂体腺瘤临床治愈的标准

垂体腺瘤严格意义上的治愈,应该满足下列4个方面:(1)致病肿瘤在影像上的完全消除;(2)激素超量分泌正常化;(3)恢复正常的垂体-激素轴功能;(4)激素超量分泌引起的外周症状体征和引起的并发症的逆转。

无功能性垂体腺瘤临床治愈的判断主要依靠术者判断和术后影像学检查结果,垂体MRI增强扫描是首选,对于在磁共振上难以鉴别的肿瘤和瘢痕组织,可行PET/CT或PET/MRI检查,有助于瘢痕和肿瘤的鉴别^[1]。

功能性垂体腺瘤临床治愈的判断标准除了影像学上无肿瘤残留以外,主要依靠术后内分泌学检查^[2]。(1)垂体生长激素腺瘤:血清生长激素(GH)水平控制到随机GH<2.0 μg/L,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)GH谷值<1 μg/L;血清促生长因子(IGF)-1水平下降至与年龄和性别相匹配的正常范围内^[3-4];(2)垂体泌乳素腺瘤:对于具备手术指征的垂体泌乳素腺瘤,术后第1天血泌乳素(PRL)水平

能比较准确地反映预后情况可以作为手术疗效的评价指标之一。有学者认为,术后即刻泌乳素水平降至10 μg/L以下者提示复发可能小^[5];(3)垂体促肾上腺皮质激素腺瘤:多数学者认为血清皮质醇水平低于140 nmol/L(5 μg/dl)者为缓解。24 h尿游离皮质醇(24 h UFC)可作为辅助评估工具,若低于28~55 nmol/L(10~20 μg)/24 h提示缓解^[6-7];(4)垂体促甲状腺激素腺瘤:术后3~6个月甲亢症状消失、神经性症状消失、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT)3,4正常^[8];(5)垂体促性腺激素腺瘤:性腺激素高水平相关症状缓解,血黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌激素正常;(6)垂体多激素混合腺瘤:各种分泌亢进的激素水平均下降至对应的各种单激素功能性垂体腺瘤的治愈标准。

二、临床表现

垂体腺瘤在经过治疗后达到治愈水平,其占位压迫及激素分泌过多或低下的临床表现在大部分患者身上会显著缓解,甚至消失。但垂体腺瘤明确复发后,一系列临床表现会再次出现^[2]。

1. 占位压迫效应:各种类型的垂体大腺瘤可压迫、浸润垂体及其周围组织,引发垂体前叶激素分泌不足导致垂体前叶功能减退;压迫视神经、视交叉,引起视野缺损和视力减退;若肿瘤向两侧生长,可包绕海绵窦,影响第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经及第Ⅴ对颅神经眼支功能,引起眼睑下垂、瞳孔对光反射消失、复视、眼球运动障碍及面部疼痛等海绵窦综合征表现;垂体巨大腺瘤可出现头痛、恶心、呕吐和颅压增高表现。部分垂体腺瘤可出现垂体卒中。

2. 激素分泌超量:(1)垂体泌乳素腺瘤:育龄期女性,多有自发或触发溢乳,另外,出现月经周期的改变,出现不同程度的月经稀少、甚至闭经,或会影响排卵,引起不孕。血清雌激素水平低,可引起乳腺萎缩、阴毛脱落、外阴萎缩、阴道分泌物减少及骨质疏松等症状。男性患者雄激素水平下降可导致

性欲减退、阳痿、射精量及精子数目减少、不育及骨质疏松等。(2)垂体生长激素腺瘤:表现为肢端肥大症的特征性外貌,如面容丑陋、鼻大唇厚、手足增大、皮肤增厚、多汗和皮脂腺分泌过多,随着病程延长更有头形变长、眉弓突出、前额斜长、下颏前突、有齿疏和反咬合、枕骨粗隆增大后突等。另外,患者还会出现胰岛素抵抗、糖耐量减低;心脑血管系统受累:高血压、心肌肥厚、心脏扩大、心律不齐、心功能减退、冠心病;呼吸系统受累:打鼾和睡眠呼吸暂停;骨关节受累;结肠息肉等。(3)垂体促肾上腺皮质激素腺瘤:向心性肥胖、高血压、糖尿病或糖耐量受损、低血钾、骨质疏松、宽大紫纹、皮肤瘀斑、月经紊乱和儿童生长发育迟缓等。如果未得到及时诊治则预后不好。严重的低血钾、难以控制的感染及心脑血管并发症可以致命。(4)垂体促甲状腺激素腺瘤:TSH分泌过多致甲状腺合成和分泌甲状腺激素增加,引发患者出现不同程度甲状腺功能亢进表现,包括心悸、多汗、大便次数增加、体质量下降、易激惹、失眠、甲状腺不同程度肿大,伴有结节等。有些患者并发甲亢周期麻痹、甲亢心脏病和甲亢危象。一般不伴有突眼、黏液性水肿等自身免疫性甲状腺疾病的相关表现。而有些患者甲亢表现甚轻,易被忽视。(5)垂体多激素混合腺瘤:根据激素混合类型的不同,出现不同临床表现的组合,如肢端肥大症、闭经溢乳、甲状腺功能亢进、库欣病等。

三、影像学评估

MRI影像上肿瘤对海绵窦、蝶窦等鞍区周围结构的侵袭性,是与垂体腺瘤的复发性直接相关的因素。垂体无功能腺瘤的复发主要依靠影像学检查进行确诊,首选垂体增强MRI^[9-10]。功能性垂体腺瘤的复发,垂体增强MRI亦有很好的参考价值。垂体MRI有助于了解垂体腺瘤与周围组织结构的毗邻关系,有助于手术方案的制定及预后的判断。序列包括矢状面T1WI薄层冠状面和T1/T2WI薄层成像;动态增强冠状面T1WI成像。也可增强冠状面高分辨扫描或加做三维(3D)采集的高分辨力成像,可以提高微腺瘤的检出率和诊断信心^[9]。最后进行矢状面T1WI采集。对于大腺瘤患者应加鞍区CT平扫观察鞍区骨质情况。对于磁共振检查禁忌患者可行鞍区CT薄层扫描,行矢状位及冠状位重建。MRI对发现垂体微肿瘤的阳性率低于初次手术前,功能性垂体腺瘤可依靠内分泌检查。对于MRI阴性病例PET/CT或PET/MRI可增加肿瘤发现率。

瘢痕的鉴别:复发性垂体腺瘤因手术后鞍区正

常解剖结构紊乱,术野内瘢痕形成,不易分辨瘢痕组织、肿瘤组织和垂体组织。PET/CT或PET/MRI有助于瘢痕和肿瘤组织的鉴别。文献中报道,尤其是生长激素腺瘤和促肾上腺皮质激素腺瘤中,即使原有垂体腺瘤完全切除后,在垂体其他区域出现第二处、甚至第三处新的垂体腺瘤。

四、内分泌学评估

复发性垂体腺瘤可能存在垂体功能低下和(或)某些激素分泌亢进。在功能性垂体腺瘤中内分泌检查是复发诊断的金标准。功能性垂体腺瘤的复发指的是经治疗后达到内分泌缓解标准,但一段时间后激素水平再次升高,达到内分泌垂体腺瘤的诊断标准^[2]。几种主要的功能性垂体腺瘤复发的内分泌诊断标准如下:(1)垂体泌乳素腺瘤^[5,11-13]:血清泌乳素是确诊垂体泌乳素腺瘤复发的良好指标。血清泌乳素达到临床治愈标准后再次升高、超出正常范围,即应警惕肿瘤复发。如果血清泌乳素 $>100\sim 250\mu\text{g/L}$,并排除其他特殊原因引起的高泌乳素血症,则支持泌乳素腺瘤复发的诊断。如血清泌乳素 $<100\mu\text{g/L}$,须结合具体情况谨慎诊断。垂体大腺瘤复发率明显高于微腺瘤。术后轻度泌乳素升高者,也可能是因为垂体柄偏移或手术损伤垂体柄导致的垂体柄效应,而不一定表示肿瘤残留或复发。(2)垂体生长激素腺瘤^[3,4,14]:GH和IGF-1是判断垂体生长激素腺瘤复发的两个指标。GH和IGF-1同时超出正常范围,应高度警惕肿瘤复发。由于GH是脉冲式分泌,单次检查GH $<2\mu\text{g/L}$ 不能作为排除诊断。在临床表现不明确,且IGF-1水平不是非常高的患者中,确诊需要进行OGTT试验。如果OGTT试验中GH谷值水平 $>1\mu\text{g/L}$,判断为肿瘤复发。(3)垂体促肾上腺皮质激素腺瘤^[6,15-16]:血ACTH、血皮质醇(F)和24hUFC这3项指标中有两项超出正常范围,且排除外源性激素的作用时,要高度怀疑肿瘤复发。确诊需要行1mg过夜地塞米松抑制试验、经典小剂量和大剂量DST,甚至再次行双侧岩下窦静脉取血(BIPSS)+DDAVP兴奋试验。另外,近年提出的深夜唾液皮质醇水平是一种敏感性及特异性均极高(92%~100%)的检查手段,在欧美已列入诊断标准。(4)垂体促甲状腺激素腺瘤^[8,17-18]:完全缓解后出现临床症状、生化异常超量分泌和(或)影像发现有肿瘤性增大则认为肿瘤复发。血清甲状腺相关激素检测,当出现血FT3、FT4高于正常范围,且血清TSH水平不被抑制时,提示腺瘤复发可能。(5)垂体性腺激素

腺瘤:完全缓解后出现临床症状、生化异常超量分泌和(或)影像发现有肿瘤增大则认为肿瘤复发。(6)垂体多激素混合腺瘤:一种以上的激素水平异常超量分泌,至该种单激素功能性垂体腺瘤的复发标准。

五、治疗

1. 手术治疗:手术可致鞍区解剖结构紊乱,原手术路径和术区瘢痕形成,重要神经血管与肿瘤粘连,肿瘤组织和垂体的界面有时难以分辨清楚,导致再次手术的难度明显高于初次手术,尤其是经蝶窦入路手术,再次手术会导致颈内动脉损伤的风险也明显增加。明确再次手术指征之后,必须综合评估患者全身情况,做好全面术前准备工作,并考虑如下一些可能会影响再次手术效果的因素:(1)经由经验丰富的术者的手术效果往往更好,即便有肿瘤残留,再次手术的难度通常很大,除非有足够证据证明患者可以获益于再次手术。因此了解既往手术的背景资料非常重要,包括手术医院的垂体腺瘤工作开展情况和术者经验和水平;(2)详细了解既往手术前后的病情变化,包括症状体征、影像学 and 激素水平,评价治疗效果,分析肿瘤复发因素;(3)充分了解过往手术情况(可以借手术记录),根据手术重要信息,判断再次手术的难度,做好术前计划。这些重要信息包括:手术是否顺利、有无静脉窦或动脉出血等影响手术进程的因素、有无术中脑脊液漏及具体修补方法和材料等;(4)术后恢复情况,包括术后神经血管和垂体及下丘脑功能;(5)术后病理学结果,尤其是 Ki-67 标记指数和 2017 年垂体腺瘤新分类中的亚型结果。对提示存在高复发风险的肿瘤,应制定详细的术后辅助治疗方案;(6)充分与患者和家属沟通,强调复发肿瘤再次手术的必要性和风险,尤其是有多次手术和放疗史,且肿瘤呈侵袭性生长的患者;(7)术者应对手术硬件设施条件和自身手术经验做出客观的评估,确定是否具备完成再次手术的条件(比如显微镜、神经内镜、神经导航、动力系统、血管超声多普勒和神经电生理监测等),以及围手术期处理各种并发症的能力;(8)术前常规行多学科团队(MDT)联合会诊,充分讨论手术的可行性,制定最佳治疗方案。

制定详细周密的手术计划是再次手术成功与否的关键。根据既往手术情况、肿瘤影像学特征和术者经验等综合因素,决定经蝶窦入路还是经颅入路。经蝶窦入路仍然是复发性肿瘤的首选入路;经颅入路则适用于切除广泛累及前颅底、鞍旁和三脑室等处的巨大垂体腺瘤。侵袭性垂体腺瘤常向鞍

外、鞍旁生长,传统显微镜经蝶窦入路显露肿瘤非常有限。随着神经内镜鼻颅底技术的发展,内镜器械和手术技巧不断改良进步,明显提高广泛侵袭颅底、海绵窦和(或)向鞍上生长的垂体腺瘤的显露和切除率。手术过程中当解剖位置判断困难时,可借助术中 C 型臂、神经导航等辅助技术。术中血管超声多普勒,对于识别和判断颈内动脉位置走行的作用显而易见。有经验的术者应会熟练运用经蝶窦入路和经颅入路才能达到满意的手术治疗效果。必要时可采取联合入路和分期手术以切除肿瘤。

2. 药物治疗:(1)垂体无功能腺瘤:目前临床仍然缺乏有效的药物治疗。然而,有研究表明卡麦角林在控制有对应受体的无功能腺瘤的生长和替莫唑胺控制难治性复发性垂体腺瘤方面有一定效果,但需要进一步证实。(2)垂体泌乳素腺瘤^[5]:多巴胺激动剂(DA),是垂体泌乳素腺瘤患者的首选治疗药物,目前主要有溴隐亭(BRC)和卡麦角林(CAB),其他还有培高利特(pergolide)和喹高利特(quinagolide)。药物能使绝大多数患者 PRL 水平正常和肿瘤体积显著缩小,而且药物治疗适用于各种大小的肿瘤。由于培高利特和喹高利特较少使用,因此本共识不作推荐。(3)垂体生长激素腺瘤^[3]:药物治疗包括生长抑素受体配体(SRL),即:SSA;DA;GH 受体拮抗剂;主要用于术后疾病未缓解患者的辅助治疗。(4)垂体促肾上腺皮质激素腺瘤^[6]:主要通过手术治疗,对其治疗有效的药物不多,其中最常用的药物为肾上腺酶抑制剂,如酮康唑。除此之外,肾上腺抑制药(米托坦)、垂体靶向药物(帕瑞肽,卡麦角林)与糖皮质激素受体拮抗剂(米非司酮)也已有应用。(5)垂体促甲状腺激素腺瘤^[8]:①生长抑素类似物:TSH 腺瘤细胞表面有生长抑素受体表达(SSTR),生长抑素能有效地减少 TSH 腺瘤细胞分泌 TSH。长效生长抑素类似物控制甲亢的能力达 90%,使肿瘤缩小 20% 的能力达 40%。生长抑素类似物可用于 TSH 腺瘤的术前准备、术后未愈的患者。生长抑素类似物治疗期间,应注意相关的不良反应,如胃肠不良反应、胆囊炎、胆结石和高血糖。对善宁敏感,可以预测长效生长抑素类似物的疗效。②多巴胺受体激动剂:TSH 腺瘤细胞上有多巴胺 2 型受体的表达,因此,多巴胺受体激动剂,如溴隐亭、卡麦角林,可试用于对该类药物敏感的患者。③抗甲状腺药物:抗甲状腺药物可使甲状腺激素水平下降甚至正常,但是抗甲状腺药物可使 TSH 增高,故不建议单独长期使用,仅可

术前短期应用。无论在术前准备还是术后未缓解患者的药物治疗,均首选生长抑素类似物。在生长抑素类似物不能耐受、不敏感、经济不能负担等情况下,方可使用抗甲状腺药物。

3. 放射治疗:(1)常规放射治疗:放射治疗通常不作为复发性垂体腺瘤的首选治疗方法,而常用作垂体腺瘤经手术后病情不能完全缓解,以及肿瘤术后残留或复发的辅助性或挽救性治疗。当患者不能耐受或拒绝手术治疗时,也可考虑单独行放射治疗。对术后完全缓解的患者,不推荐预防性放疗。但对术后病理学 Ki-67 指数 >3%, 以及病理学特点属于难治性垂体腺瘤的患者,需要密切随访,甚至建议术后尽早开展放疗,以减少肿瘤再燃机会。分割放疗:适应证广泛,尤其适用于侵袭性大腺瘤及影像学阴性的微腺瘤;肿瘤与视神经或视交叉距离在 2~5 mm, 也建议采用常规分割放疗,以减少对视觉通路的损伤。垂体腺瘤分割放疗可以选用常规照射技术、三维适形放疗技术及调强放疗技术等^[19-20]。随着放疗技术的进步,推荐采用三维适形放疗技术或调强放疗技术进行精确放疗。运用计算机治疗计划系统进行治疗计划设计,以 MRI 和 CT 图像融合,确定照射靶区及周围危及器官,精准评估剂量分布。推荐采用热塑面罩进行头部固定,限制摆位变化在 2~5 mm。照射剂量建议 45~50 Gy, 常规分割 20~25 次。常规分割放疗,起效缓慢,起效时间一般为 6 个月~2 年,不同类型的垂体腺瘤的生化缓解率和肿瘤控制率有所不同。(2)伽玛刀放射外科(GKS)^[21]:利用颅外多方向的射线精准聚焦照射,而靶区周边的剂量梯度锐减,使灶周正常组织的功能得以保护,明显降低治疗的不良反应。GKS 多为一次性治疗。GKS 控制无功能性垂体腺瘤生长的边缘处方剂量为 12~16 Gy;对功能性垂体肿瘤,达到生化指标缓解的边缘剂量通常需要 18~35 Gy, 剂量选择视肿瘤大小和邻近正常组织对放射线耐受性而定,建议采用平均 25 Gy 的边缘处方剂量。过高的边缘处方剂量,要面临较高的导致垂体功能减退的治疗不良反应的发生率。

六、病理学特点:依据 2017 年 WHO 对垂体腺瘤的分类,将垂体腺瘤分为生长激素细胞腺瘤、泌乳素细胞腺瘤、促甲状腺激素细胞腺瘤、促肾上腺皮质激素细胞腺瘤、促性腺激素细胞腺瘤、零细胞腺瘤、多激素细胞腺瘤及双激素细胞腺瘤。分类指出有高风险的复发倾向的垂体腺瘤类别^[22],如增殖活性升高的垂体腺瘤(Ki-67>3%)以及垂体腺瘤的

特殊亚型:稀疏颗粒型生长激素细胞腺瘤、男性泌乳素细胞腺瘤、静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤、Crooke 细胞腺瘤和垂体特异转录因子 1(PIT1)阳性多激素腺瘤(以前称为静止 III 型垂体腺瘤)。与原发肿瘤相比,复发性肿瘤可能与原发肿瘤有不同的病理增殖性结果。一项最新的回顾性研究表明^[23],与初次肿瘤比较,第一次复发肿瘤中 43% 的患者 Ki-67 指数增加,31% 的患者 Ki-67 指数减少,26% 的患者 Ki-67 指数不变。而第二次复发与第一次复发比较,40% 患者 Ki-67 指数增加,38% 的患者 Ki-67 指数减少,22% 患者 Ki-67 指数不变。同时发现,p53 的表达在 34% 患者中增加,22% 减少,44% 的患者中没有变化。Ki-67 及 P53 的表达是增殖性的指标,目前仍是用于评估垂体腺瘤增殖和复发的主要指标。复发性垂体腺瘤的 Ki-67 标记指数及 P53 表达呈动态变化,部分腺瘤复发后增殖能力明显增加、侵袭性增强,通过联合手术、放疗及化疗等多种手段,仍不能控制肿瘤生长和(或)激素分泌,说明肿瘤已经进展为难治性垂体腺瘤甚至垂体腺癌,故需要动态关注患者 Ki-67 指数变化,以期预测肿瘤进展,指导临床对复发性垂体腺瘤的尽早开展个体化的综合治疗。

七、随访

对于复发性垂体腺瘤的患者更应该重视其随访,通过 MDT 协作,制定个体化治疗方案,并为其终身随访建立患者的垂体腺瘤注册资料库。不同类型的垂体腺瘤患者随访的细节有所不同,大体原则如下:(1)出院前测定垂体激素和行垂体增强 MRI 检查。(2)出院时强调健康宣教,嘱咐长期随访对其病情控制及提高生存质量的重要性,并给予随访卡,告知随访流程。患者每年将接受随访问卷调查,若有地址电话变动时及时告知随访医师。(3)经内镜手术的患者,建议在术后 2~4 周行鼻内镜复查鼻腔情况,减少鼻腔并发症的发生。术后 1 及 3 个月进行全面垂体激素检测,以评估垂体功能,根据需要进行激素替代治疗。对于有并发症的患者,针对性检查随访。术后 3 个月复查垂体增强 MRI。(4)根据术后 3 个月随访结果,在术后 6 个月选择性复查垂体激素和垂体增强 MRI 等。着重对比残留肿瘤或可疑术后瘢痕处的大小变化,并根据情况决定是否缩短下次复查时间间隔。(5)对于控制良好的患者,术后每年复查 1 次垂体激素水平,术后每年根据患者病情控制的程度,复查垂体增强 MRI;对于有并发症的患者应每年进行 1 次并发症的评估。

八、结语

复发性垂体腺瘤的治疗,理想上是从神经外科医生、内分泌科医生、神经放射科医生、放射肿瘤科医生、病理科医生和神经眼科医生等组成的MDT协作工作中获益,得到对病情进展的预判,尽早开展规范化的个体化治疗。复杂性的复发性垂体腺瘤应在垂体卓越中心诊治,从而得到更良好的预后及有助于对这方面垂体腺瘤的医学研究。

共识编写组成员名单(按姓氏笔画排名):王任直(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、王海军(中山大学附属第一医院)、王茂德(西安交通大学医学院第一附属医院)、毛志钢(中山大学附属第一医院)、卞留贯(上海交通大学附属瑞金医院)、王镛斐(复旦大学附属华山医院)、冯铭(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、包新杰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、刘小海(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、刘志雄(中南大学湘雅医院)、孙青芳(上海交通大学附属瑞金医院)、李士其(复旦大学附属华山医院)、李松(第三军医大学新桥医院)、寿雪飞(复旦大学附属华山医院)、吴群(浙江大学附属第二医院)、吴安华(中国医科大学附属第一医院)、张南(复旦大学附属华山医院)、张承能(台湾林口长庚医院)、杨辉(第三军医大学新桥医院)、姚勇(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、赵刚(吉林大学第一医院)、赵曜(复旦大学附属华山医院)、雷霆(华中科技大学附属同济医院)、蔡博文(四川大学华西医院)、潘力(复旦大学附属华山医院)、章翔(空军军医大学西京医院)

共识执笔者名单:包新杰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、张南(复旦大学附属华山医院)、王任直(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas[J]. *BMJ*, 2014,10;349:g5390. DOI: 10.1136/BMJ.G5390.
- [2] Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review[J]. *JAMA*, 2017, 7;317(5):516-524. DOI: 10.1001/JAMA.2016.19699.
- [3] 中华医学会神经外科学分会, 中国垂体腺瘤协作组, 中华医学会儿内分泌学分会. 中国肢端肥大症诊治指南[J]. *中华神经外科杂志*, 2013,29:975-979.
- [4] Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 3933-3951. DOI: 10.1210/JC.2014-2700.
- [5] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体催乳素腺瘤诊治共识(2014版)[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(31): 2406-2411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.31.004.
- [6] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015)[J].

中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.11.002.

- [7] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 2807-2831. DOI: 10.1210/JC.2015-1818.
- [8] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体促甲状腺激素腺瘤诊治专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(15): 1128-1131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.15.004.
- [9] Bonneville JF. Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors[J]. *Front Horm Res*, 2016, 45:97-120.
- [10] Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas[J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(3): 543-548.
- [11] Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(13):1219-1226.
- [12] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 273-288. DOI: 10.1210/JC.2010-1692.
- [13] Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, et al. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(10): 1562-1567. DOI: 10.1016/J.JOCN.2015.03.058.
- [14] Shanik MH. Limitations of Current Approaches for the Treatment of Acromegaly[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(2): 210-219. DOI: 10.4158/EP15825.RA.
- [15] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1526-1540. DOI: 10.1210/JC.2008-0125.
- [16] Raff H. Cushing syndrome: update on testing[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(1):43-50.
- [17] Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1):135.
- [18] Duarte FH, Jallad RS, Salgado LR, et al. TSH-secreting pituitary tumors: two case reports and literature review[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2009, 53(9):1157-1166.
- [19] Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy[J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(3):445-457.
- [20] Minniti G, Clarke E, Scaringi C, et al. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2016, 21(4):370-378. DOI: 10.1016/J.RPOR.2014.09.004.
- [21] Lee CC, Sheehan JP. Advances in Gamma Knife radiosurgery for pituitary tumors[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(4):331-338. DOI: 10.1097/MED.0000000000000269.
- [22] Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 521-535. DOI: 10.1007/S00401-017-1769-8.
- [23] Saeger W, Muller M, Buslei R, et al. Recurrences of Pituitary Adenomas or Second De Novo Tumors: Comparisons with First Tumors[J]. *World Neurosurg*, 2018, 119: e118-e124. DOI: 10.1016/J.WNEU.2018.07.056.

(收稿日期:2019-03-10)

(本文编辑:刘小梅)