

垂体神经内分泌肿瘤分类研究进展

严佳乐, 苏晓梅, 马晓梅*

新疆医科大学第三临床医学院(附属肿瘤医院)病理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月12日

摘要

垂体神经内分泌肿瘤是颅内常见的肿瘤, 2022年新版《WHO内分泌与神经内分泌肿瘤分类》的更新发生重大变化。与旧版相比, 主要在于将使用“垂体腺瘤”更改为“垂体神经内分泌肿瘤”。判别方法为利用垂体转录因子及激素表达分类垂体肿瘤, 以此归类肿瘤细胞谱系。

关键词

垂体神经内分泌瘤, 垂体腺瘤, 垂体母细胞瘤, 垂体细胞瘤

Progress in the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors

Jiale Yan, Xiaomei Su, Xiaomei Ma*

Department of Pathology, Third Clinical Medical College (Affiliated Cancer Hospital), Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 12th, 2023

Abstract

Pituitary neuroendocrine tumors are common intracranial tumors, and the update of the new edition of the WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine tumors has undergone significant changes. Compared with the old version, it is mainly to change the use of "pituitary adenoma" to "pituitary neuroendocrine tumor". The discrimination method is to use pituitary transcription factors and hormone expression to classify pituitary tumors into the tumor cell lineage.

*通讯作者。

Keywords

Pituitary Neuroendocrine Tumor, Pituitary Adenoma, PitNETs, Pituicytoma

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

垂体神经内分泌肿瘤为颅内常见的肿瘤之一，年发病率在(3.9~7.4)/10 万，仅次于胶质瘤和脑膜瘤，约占所有颅内肿瘤的 15% [1]。2004 年，WHO 第三版垂体肿瘤分型指南主要依据激素类型进行分类[2]。然而对于激素阴性表达的病人来说，并不能准确分类。2017 年，WHO 发布了新的垂体肿瘤分型指南[3] [4]，将三种垂体转录因子作为分型指标。垂体细胞的分化需要转录因子信号表达，生长激素(growth hormone, GH)细胞腺瘤和泌乳素(prolactin, PRL)细胞腺瘤的发生需要垂体特异性 POU 类同源结构域转录因子 1 (pituitary specific POU-class homeo domain transcription factor-1, Pit-1)的调控，Pit-1 调控 GH、PRL 和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)细胞分化，GATA2 和 SF-1 调控[5] [6]促性腺激素(gonadotropic hormone, GnH)细胞的分化，雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)调控 PRL 细胞分化，GATA2 调控 TSH 细胞分化。2022 年 WHO 在旧版基础上提出了新的见解，新的分类明确区分了前叶(腺垂体)与后叶(神经垂体)和下丘脑肿瘤，还讨论了鞍区的其他肿瘤[7]。前叶肿瘤分类有垂体神经内分泌瘤(PITNET；以前称为垂体腺瘤)，垂体内细胞瘤，两种类型的颅咽管瘤。世界卫生组织利用垂体转录因子及激素表达分类垂体肿瘤，以此归类肿瘤细胞谱系。使用免疫组化(PIT1、TPIT、SF1、GATA3 和 ER α)可将肿瘤进行准确分类。PIT1、TPIT 和 SF1 谱系定义的不同垂体神经内分泌肿瘤镜下病理特征和临床特征都有所不同。对于无免疫组化表达的肿瘤，将其分类为无垂体谱系分化证据的零激素表达垂体瘤。

与世界卫生组织 2017 年的分类不同，乳腺生长激素和嗜酸性干细胞肿瘤代表不同的 PIT1 谱系陷阱[8]。未成熟 PIT1 谱系肿瘤和成熟多激素 PIT1 谱系肿瘤替代了 PIT1 阳性多激素性肿瘤的诊断。罕见的多激素性肿瘤具有多谱系分化特征。强调了识别多个同步陷阱的重要性，以避免误分类。为了避免与神经内分泌癌(一种分化差的上皮性神经内分泌肿瘤)混淆，提倡使用“转移性垂体瘤”一词来取代以前的术语“垂体癌”。垂体谱系及亚型的使用能有效提示临床高危 PitNET 亚型。历史文献使用垂体细胞瘤、嗜酸细胞型、颗粒细胞型和室管膜型，但现在认为使用嗜酸细胞垂体细胞瘤、颗粒细胞垂体细胞瘤和室管膜垂体细胞瘤更为规范。神经节细胞瘤或神经细胞瘤是根据脑神经元中细胞大小归类。该分类为高度复杂度设定了标准，以允许个性化患者管理方法。

腺垂体的激素分泌细胞是神经内分泌细胞，因此它们的肿瘤是神经内分泌肿瘤[9]。多年来，根据 meta-static 行为的罕见性，它们被归类为腺瘤。然而，根据定义，腺瘤是良性的，良性意味着一种无害的疾病，不会威胁健康或生命，对宿主没有明显影响。这些不是大量垂体瘤的特征。事实上，垂体瘤通常是侵袭性肿瘤，可以渗入周围结构，与癌相似。此外，当它们确实转移时，没有形态学或分子特征可以预测转移扩散；使用传统的命名法，最初诊断为“腺瘤”，只有在确定转移后，诊断才变为“癌”。应该清楚，不存在转移性腺瘤；因此，该术语不适用于腺垂体细胞肿瘤。另一个重要点是，无法切除的垂体瘤的治疗方法与其他部位的神经内分泌肿瘤的治疗方法相同。基于垂体病理学中的这些问题，将这些病变重命名为 PitNET [10]。该方法的目的是为所有神经内分泌肿瘤(NEN)提供统一的分类系统[11]。这种

分类将上皮神经内分泌癌分为分化良好的神经内分泌肿瘤(NET)和分化不良的神经内分泌癌(NEC)。由于PITNET可能有转移,而且即使是转移性病变更通常也不会分化不良,因此没有理由使用“癌症”一词;相反,现在人们可以将PITNET分为原发性和转移性病变。有时,来自垂体外部位(如胰腺或消化系统)的神经网可能转移到垂体,并模仿PitNET的组织学行为[12][13];正确的诊断需要使用垂体转录因子,以确保PitNet与其他net区分开来[14]。

2. 激素表达有效分类垂体神经内分泌肿瘤

新分类侧重于各种细胞类型及其亚型,以及不显示正常细胞分化特征的肿瘤。众所周知腺垂体可以分泌六种激素,其中生长激素、泌乳素、乳房生长激素和促甲状腺激素属于PIT1谱系,促皮质激素属于TPIT谱系,而促性腺激素属于SF1谱系。在之前的2017年世界卫生组织分类中,乳房生长激素肿瘤未被归类为疾病类型,但在新版中,它们具有相关性。

生长激素、泌乳激素和促肾上腺皮质激素肿瘤分为稀疏和密集颗粒型;促生长激素和促肾上腺皮质激素肿瘤的致密颗粒形式与正常肿瘤相似,通常激素活性较高,而稀疏颗粒肿瘤更具侵袭性,可能是因为它们出现在较晚、更晚期,因为激素症状较少[15]。罕见的PITNET亚型是Crooke细胞瘤;这些非典型病变有克鲁克氏透明改变,提示激素合成和分泌的反馈抑制,但它们是高度增殖、侵袭性肿瘤。只有甲状腺滋养细胞和促性腺激素肿瘤没有公认的亚型。其中与旧版分类不同的新分类包括以下几种。

PIT1谱系双激素肿瘤: PRL-GH细胞肿瘤、混合性GH和PRL细胞肿瘤、嗜酸性干细胞肿瘤成为独立的PIT1谱系PITNET肿瘤,在旧版分类中前两种肿瘤属于GH细胞腺瘤;嗜酸性干细胞肿瘤属于PRL细胞腺瘤。① PRL-GH细胞肿瘤起源于PRL、GH细胞,约占所有PIT1的1.1%~2%和PIT1谱系肿瘤的7%;临床表现和致密颗粒GH细胞肿瘤相似,显微镜下肿瘤细胞单一,并表达分泌GH和PRL两种激素。② 而PRLGH前体细胞可分化为嗜酸性干细胞肿瘤,具有向PRL和GH分化的能力,嗜酸性干细胞肿瘤约占PitNETs的2%和PIT1谱系肿瘤的7%;患者可有高泌乳素血症,与稀疏PRL细胞肿瘤相比,PRL分泌能力较差(PRL水平/肿瘤体积较低);组织病理检测可见不成熟的肿瘤细胞,以及特征性的、大小不一的透明空泡(增生的巨大线粒体)。③ 混合性GH和PRL细胞肿瘤由两种分别表达GH和PRL的PIT1免疫阳性细胞群组成,约占PITNET的1%~4%,占肢端肥大症或巨人症患者的6%~14%,其预后较单纯GH细胞肿瘤或PRL细胞肿瘤差;组织病理检测可见GH细胞和PRL细胞两种形态,其中致密或稀疏颗粒GH细胞+稀疏颗粒PRL细胞多见。

PIT1谱系多激素肿瘤: 未成熟PIT1谱系肿瘤和成熟多激素PIT1谱系肿瘤替代了PIT1阳性多激素性肿瘤的诊断。① 成熟PIT1谱系肿瘤并不常见,患者多有肢端肥大症或巨人症,甲状腺功能亢进和高泌乳素血症这三种单独一种或不同症状混合的表现;组织病理检测可见分化良好的肿瘤细胞,其分泌GH、TSH和PRL三种激素的一种或多种。② 未成熟PIT1谱系肿瘤起源于PIT1谱系前体细胞,其分化较差[16],约占PITNET的1%~3%,多为巨大型侵袭性肿瘤,约30%为有激素分泌的功能性肿瘤,其分泌GH、TSH和PRL三种激素的一种或多种。镜下病理特征可见肿瘤细胞核异形,免疫组织化学检测显示70%~80%是多种激素阳性表达,至少包括GH、TSH和PRL中的两种激素,但偶尔可有只表达一种甚至无激素表达。

未明确谱系的PITET: 多激素肿瘤和裸细胞肿瘤归类为未明确谱系的PITNET。① 多激素肿瘤可能起源于具有多向分化潜能的垂体干细胞或祖细胞,具有多谱系分化的特点,仅占PITNET的0.5%;组织病理检测可见单一肿瘤细胞形态,表达两种以上的转录因子,最常见的组合是PIT1和SF1。② 裸细胞肿瘤不表达垂体转录因子和激素,但有NEN的标志物表达,该肿瘤的细胞来源目前仍有争议,可能来源于无功能的促性腺激素细胞肿瘤[17]或ACTH细胞肿瘤[18];免疫组织化学检测未能明确染色,也可能来

源未分化为激素分泌细胞的垂体干细胞。随着垂体转录因子在肿瘤分类中的广泛使用,无激素谱系表达肿瘤已经越来越少,甚至有研究认为随着病理检测方法的改进,这种肿瘤可能会消失。

同时性多发性 PITNET: 同时性多发性肿瘤约占 PITNET 的 1.2%, 由两个以上谱系的肿瘤细胞组成, 或不同谱系的肿瘤与裸细胞肿瘤混合[19]。肿瘤的发生可能与族孤立性垂体腺瘤或多发性内分泌腺瘤病 1 型有关。双谱系组合较三谱系组合更为多见, 常见的组合是 TPIT 谱系+PIT1 谱系或 SF1 谱系 + TPIT/PIT1 谱系, 未成熟 PIT1 谱系 PITNET 和多激素 PITNET 也可以成为多发肿瘤的一部分[20]。

3. 垂体神经内分泌肿瘤的预后指标

与其他肿瘤不同的是, PITNET 没有根据 Ki67 增殖指数来划分等级; 这是因为有更好的攻击行为生物标志物[21]。事实上, 肿瘤类型和亚型的分类具有重要的临床意义[22]。每种肿瘤谱系和细胞类型内的肿瘤分层已被相关临床数据所证实。致密颗粒的生长激素肿瘤的预后明显高于稀疏颗粒的生长激素肿瘤, 因为前者侵袭性高于后者。稀疏颗粒的促肾上腺皮质细胞肿瘤的预后明显低于密集颗粒的促肾上腺皮质细胞肿瘤, 因为稀疏颗粒的促肾上腺皮质细胞肿瘤更具侵袭性, 而 Crooke 细胞肿瘤的侵袭性特别强。垂体神经内分泌肿瘤依赖性甲状腺功能亢进的患者以未成熟的 PIT1 系肿瘤为最具侵袭性。在高催乳素血症患者中, 情况更为复杂, 因为患者人口统计学在改变肿瘤分类方面发挥了作用: 虽然稀疏颗粒的催乳素肿瘤往往非常无痛, 对药物治疗敏感, 但它们在男性中可能具有侵袭性, 而罕见的致密颗粒亚型通常总是具有侵袭性。未成熟的 PIT1 系肿瘤倾向于侵袭性, 无论其临床表现如何, 无论是肢端肥大症、甲状腺功能亢进症、高催乳素血症, 还是临床无功能肿瘤。在临床无功能肿瘤中, 无功能的促肾上腺皮质激素和无功能的 PIT1 系肿瘤, 包括无功能的未成熟的 PIT1 系肿瘤, 比更常见的无功能的促性腺激素肿瘤更具侵袭性[22] [23]。

然而, 一部分内分泌学者提出了反对意见[23], 他们认为用“PitNET”代替“垂体腺瘤”会造成歧义, 因为新术语忽略了垂体腺瘤由垂体腺细胞起源的本质, 绝大多数垂体腺瘤表现为良性的临床行为, 同时患者经常将“肿瘤(tumor)”这个词与恶性联系在一起, 新命名可能会导致过度治疗, 强患者的焦虑情绪和负面体验。因此, 需要一个更完美的对垂体腺瘤的定义以准确反映腺瘤临床行为的高度异质性。对于垂体腺瘤是否应该划分为 PitNET 的争议令人深思, 病人自身临床条件、激素水平和影像水平治疗东西评估对临床医生选择治疗方式至关重要, 只有精准的病理分型才能有效辅助医生, 因此分型这一行为具有临床意义[24]。

目前我们所了解的并没可靠指标可用来评判垂体神经内分泌肿瘤的侵袭性。肿瘤的侵袭性有“增殖”和“侵犯周围组织”这两种模式, 它们往往同时或先后出现可对人体造成不同伤害。近年来, 影像学[25]、病理学[26]、细胞分子生物学[27] [28]在垂体神经内分泌肿瘤的研究如火纯青。其中, “增殖”和由病理学、细胞分子生物学相关, 而“侵犯周围组织”主要由影像学指标来描述, 但他们的一致性没有得到证明。

4. 垂体神经内分泌肿瘤相关基因研究

垂体神经内分泌肿瘤对人体的危害不能忽视, 如头痛眩晕、视力受损、视野缺失等, 并且其分泌的过度激素及肿瘤自身体积压迫周围组织也可对人体产生危害, 从而影响内分泌的各种靶器官轴。而内分泌腺体功能的亢进或低下, 将会导致自身功能紊乱。垂体神经内分泌肿瘤是最常见的颅内肿瘤之一。由于其广泛的肿瘤异质性和缺乏用于生物标志物发现的高质量组织, 致病分子机制远未完全确定。

需要更多的研究来改进当前的临床病理分类系统, 最近有一篇来自国内的研究[29]对 200 名 PitNET 患者进行了迄今为止报告的最大规模的整合基因组学、转录组学、蛋白质组学和磷酸蛋白质组学分析。

来自于 Fan Zhang [29]等人的基因组学数据显示, PIT1 谱系增殖的标志可有 GNAS 拷贝数增加。他们用蛋白质组学的 PitNETs 分类从而确定了 7 个亚型, 过度表达上皮间质过渡(EMT)标记物的肿瘤聚集在一个更具侵袭性的亚组中。进一步分析包括 CDK6、TWIST1、EGFR 和 VEGFR2 在内的通路确定了不同族群潜在治疗靶点。寻求免疫靶点, 免疫亚型鉴定了 JAK1-STAT1-PDL1 轴的变化与免疫衰竭之间的关联, 以及 JAK3-STAT6-FOS/JUN 轴的变化和免疫浸润之间的关联。在 750 名 PitNET 患者的独立队列中, 这些确定的分子标记物和各种亚型中的交替被进一步证实有用。

加拿大和美国共同[30]最新研究的一篇报道称在 17PitNET 患者中发现了至少一个突变基因(包括 6/64 个非侵袭性、10/41 个侵袭性 PitNETs 和 1/6 个垂体瘤)。AIP 是最常见的突变基因, 其次是 NOTCH 和 TP53。

PARP15、LINC00599 和 ZAP70 的高甲基化在侵袭性 PitNET 中比非侵袭性 PitNET 更常见。与非侵袭性 PitNET 相比, 侵袭性 PitNET 中检测到 AIP、GNAS 和 PDCD1 的甲基化水平较低。对于 X 连锁基因, 男性在侵袭性和非侵袭性中表现出更高水平的 FLNA、UXT 和 MAGE 家族(MAGEA11, MAGEA1, MAGEC2)基因甲基化。Guaraldi [30]等人共同发现参与细胞增殖/分化、miRNA/LncRNA 转录后调节因子和抗肿瘤治疗靶点的基因的体细胞突变和甲基化水平在非侵袭性和侵袭性中不同。甲基化情况也因性别而异。结合遗传-表观遗传学分析和临床-放射学-病理学数据, 这可能有助于预测 PA/PitNET 行为。

5. 垂体神经内分泌肿瘤三种转录因子研究

Hickman 团队[31]回顾了 51 例促性腺激素肿瘤(GT)的 SF-1 免疫组化染色结果, 重新分成 4 组: 第 1 组—最近诊断的 GT (n = 20), 第 2 组—长期随访的非复发性 GT (n = 11), 第 3 组—初始切除复发的 GT (n = 7)和第 4 组—复发性 GT (n = 13)。评估最低染色视野中 SF-1 免疫标记的百分比(SF-1 标记指数(SLI)), 并对 SLI < 80%和 SLI > 80%的 GT 进行 RNA 测序。结果: SF-1 弥漫性强阳性染色是第 1/2 组中最常见的模式, 而第 3/4 组中则以 SF-1 斑片状染色为主。第 3/4 组的 SLI 中位数低于第 1/2 组。总体而言, SLI < 80%的 GT 比 SLI > 80%的 GT 更早复发。统计了 89 个具有统计学意义的差异表达基因(FDR < 0.05), 其中包括垂体干细胞基因(SOX2, GFRA3)和各种致癌基因(BCL2, ERBB4), 多在 SF-1 斑片状表达的 GT 中过度表达。结论: SF-1 斑片状染色反映了 GT 肿瘤异质性, 与弥漫性染色的 GT 相比分化程度相对较低。SF-1 免疫染色模式可能对 GT 具有预后意义, 可作为预测复发的指标。

PIT-1 参与嗜酸性谱系的异常细胞增殖, 尽管 PIT-1 的 mRNA 转录存在于所有垂体细胞中, 但 PIT-1 蛋白的表达仅存在于源于 PIT-1 干细胞的低分化的 PIT-1 谱系肿瘤。William C [32]等人对 136 例垂体腺瘤进行了 IHC 研究的相关聚类分析, 结果表明 PIT-1 细胞核阳性与 GH、PRL、ACTH 呈显著正相关, 并在该分析基础上推出“金标准”的新算法: 即先进行 PIT-1 染色的筛选, 再进行激素的筛选, 这对 PIT-1 谱系肿瘤的检测更加敏感。

来自 251 例 Pitnet 的队列中 56 例患者, 通过使用转录因子分析将零细胞表达肿瘤的发生率从 16.3%降低到 3.2%。Sjöstedt 等[33]人对 246 例不同类型的垂体腺瘤组织进行了 IHC 染色, 结果显示, 所有的促肾上腺皮质激素细胞腺瘤(静默性、原发和骨转移肿瘤)及被 8 个诊断为零细胞腺瘤的肿瘤(8/15)的 T-PIT 阳性。所有 SF-1、PIT-1 或垂体激素(除 ACTH 外)阴性的肿瘤均 T-PIT 阳性(1c)。根据激素和垂体特异性转录因子的免疫组化结果, 97.2%的垂体肿瘤患者(239 例)可精准分成 SF-1、PIT-1、T-PIT 谱系 3 类。仅剩余 7 例(2.8%)被重新诊断为零细胞腺瘤。欧洲垂体病理学组专家报道[34], 约 15%~20%的垂体腺瘤存在激素表达有限/缺失/异常, 在这种情况下, 特异性转录因子的分析对于确定垂体细胞谱系分化至关重要。T-PIT 在正常人体组织和不同类型垂体肿瘤上进行了检测, 该抗体具有高度特异性, 对于以皮质激素分化为基础的细胞免疫组化检测具有高度敏感性。所以新分类提供了一定的指导意义, 为肿瘤治疗有了更新

的方向。

6. 小结与展望

目前,手术是 PitNET 的一线治疗方法,而药物干预可用于两种特定的 PitNET 亚型,即 PRL PitNETs 的多巴胺激动剂, GH PitNETs 的生长抑素类似物[35]。但是这两种药物治疗效果无显著差异,作用相似,目前并无合适药物可对其他 PitNET 亚型有积极效果。尽管已经确定了几个有前途的分子靶点,例如 ACTH PitNETs 的 EGFR [36],但还需要可药用靶点来开发有效的治疗方法。需要更多的研究来改进当前的临床病理分类系统,而靶向治疗和免疫治疗等先进的治疗策略尚待探索。

总而言之, PitNET 激素分型的使用,具体分类其亚型,为肿瘤的治疗提供了新的方向不在基于过去笼统一概而论。而高危亚型可有效提示病人预后和治疗,这无疑对患者是收益的。但 PitNET 分型的研究只是刚刚开始,我们仍需探索其致病因素从而有效针对肿瘤的发生。建立个案化治疗并且治愈病人,或许不再是梦想,但我们仍需要积累大量的研究结果和大样本的治疗统计与随访资料。

参考文献

- [1] Daly, A.F. and Beckers, A. (2020) The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **49**, 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>
- [2] Kontogeorgos, G. (2005) Classification and Pathology of Pituitary Tumors. *Endocrine*, **28**, 27-35. <https://doi.org/10.1385/ENDO:28:1:027>
- [3] Nishioka, H. and Inoshita, N. (2019) The 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *No Shinkei Geka*, **47**, 597-606.
- [4] 燕羽佳, 刘佳雨, 阎晓玲, 等. 2017年WHO垂体肿瘤分类变化的解读与分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25(11): 525-528.
- [5] 刘涵. 垂体瘤患者临床特征、诊治及术后综合管理的探究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.
- [6] Cohn, A., Li, C.Y.L., Hoffman, S.E., et al. (2021) Characterization of Gonadotroph Pituitary Adenomas Based on the Recent 2017 WHO Pituitary Tumor Classification. *Journal of the Endocrine Society*, **5**, A640-A641. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1305>
- [7] Asa, S.L., Mete, O., Perry, A., et al. (2022) Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*, **33**, 6-26. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09703-7>
- [8] Pérez López, C., Zamarrón, Á., Isla, A., et al. (2021) Is the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas Practical? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, **69**, 234-235.
- [9] Asa, S.L., Mete, O., Cusimano, M.D., et al. (2021) Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Model for Neuroendocrine Tumor Classification. *Modern Pathology*, **34**, 1634-1650. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00820-y>
- [10] Asa, S.L., Asioli, S., Bozkurt, S., et al. (2020) Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNETs): Nomenclature Evolution, Not Clinical Revolution. *Pituitary*, **23**, 322-325. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01015-0>
- [11] Rindi, G., Klimstra, D.S., Abedi-Ardekani, B., et al. (2018) A Common Classification Framework for Neuroendocrine Neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) Expert Consensus Proposal. *Modern Pathology*, **31**, 1770-1786. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>
- [12] Williams, M.D., Harris, R., Dayan, C.M., et al. (2009) Thyroid Function and the Natural History of Depression: Findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a Meta-Analysis. *Clinical Endocrinology*, **70**, 484-492. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03352.x>
- [13] Nasr, C., Mason, A., Mayberg, M., et al. (2006) Acromegaly and Somatotroph Hyperplasia with Adenomatous Transformation Due to Pituitary Metastasis of a Growth Hormone-Releasing Hormone-Secreting Pulmonary Endocrine Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **91**, 4776-4780. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0610>
- [14] Feola, T., Carbonara, F., Verrico, M., et al. (2022) Immunotherapy for Aggressive and Metastatic Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNETs): State-of-the Art. *Cancers*, **14**, Article No. 4093. <https://doi.org/10.3390/cancers14174093>
- [15] Nie, D., Zhao, P., Li, C.Z., et al. (2022) Application of “Mosaic Sign” on T2-WI in Predicting the Consistency of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 922626. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.922626>
- [16] 唐晓爽, 张晓青, 尹华春, 等. 无功能垂体腺瘤的垂体相关转录因子表达与临床特征分析[J]. 中国临床神经外科

- 杂志, 2021, 26(12): 907-911.
- [17] Manojlovic-Gacic, E., Engström, B.E. and Casar-Borota, O. (2018) Histopathological Classification of Non-Functioning Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Pituitary*, **21**, 119-129. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0855-1>
- [18] Mete, O., Kefeli, M., Çalışkan, S. and Asa, S.L. (2019) GATA3 Immunoreactivity Expands the Transcription Factor Profile of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Modern Pathology*, **32**, 484-489. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0167-7>
- [19] Ben-Shlomo, A., Deng, N., Ding, E., *et al.* (2020) DNA Damage and Growth Hormone Hypersecretion in Pituitary Somatotroph Adenomas. *The Journal of Clinical Investigation*, **130**, 5738-5755. <https://doi.org/10.1172/JCI138540>
- [20] Wolfgang, S. (2021) WHO-Klassifikation der Hypophysentumoren des Jahres 2017. *Der Pathologe*, **42**, 333-351. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00932-x>
- [21] Ho, K.K.Y., Gadelha, M., Kaiser, U.B., *et al.* (2022) The NETting of Pituitary Adenoma: A Gland Illusion. *Pituitary*, **25**, 349-351. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01235-x>
- [22] Asa, S.L., *et al.* (2017) From Pituitary Adenoma to Pituitary Neuroendocrine Tumor (PitNET): An International Pituitary Pathology Club Proposal. *Endocrine-Related Cancer*, **24**, C5-C8. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0004>
- [23] Seriola, S., Doglietto, F., Fiorindi, A., *et al.* (2019) Pituitary Adenomas and Invasiveness from Anatomico-Surgical, Radiological, and Histological Perspectives: A Systematic Literature Review. *Cancers*, **11**, Article No. 1936. <https://doi.org/10.3390/cancers11121936>
- [24] Jiang, S.Z., Zhu, J.Y., Feng, M., *et al.* (2021) Clinical Profiles of Silent Corticotroph Adenomas Compared with Silent Gonadotroph Adenomas after Adopting the 2017 WHO Pituitary Classification System. *Pituitary*, **24**, 564-573.
- [25] Connor, S.E., Wilson, F. and Hogarth, K. (2014) Magnetic Resonance Imaging Criteria to Predict Complete Excision of Parasellar Pituitary Macroadenoma on Postoperative Imaging. *Journal of Neurological Surgery. Part B, Skull Base*, **75**, 41-46. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1353362>
- [26] Ilie, M.D., Vasiljevic, A., Bertolino, P., *et al.* (2022) Biological and Therapeutic Implications of the Tumor Microenvironment in Pituitary Adenomas. *Endocrine Reviews*, **44**, 297-311. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac024>
- [27] Stefanidis, P., Kyriakopoulos, G., Seretis, A.M., *et al.* (2022) Prognostic Factors for Invasiveness and Recurrence of Pituitary Adenomas: A Series of 94 Patients. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, **12**, Article No. 2413. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102413>
- [28] Rosinha, P., Fonseca, L., Amaral, C., *et al.* (2022) Pituitary Adenomas in the Elderly: Retrospective Comparative Analysis of Clinical/Tumor Features and Surgical Data by Age Group. *Medicine*, **101**, e30825. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030825>
- [29] Zhang, F., Zhang, Q., Zhu, J., *et al.* (2022) Integrated Proteogenomic Characterization across Major Histological Types of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Cell Research*, **32**, 1047-1067. <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00736-5>
- [30] Guaraldi, F., Morandi, L., Zoli, M., *et al.* (2022) Epigenomic and Somatic Mutations of Pituitary Tumors with Clinical and Pathological Correlations in 111 Patients. *Clinical Endocrinology*, **97**, 763-772. <https://doi.org/10.1111/cen.14827>
- [31] Hickman, R.A., Bruce, J.N., Otten, M., *et al.* (2021) Gonadotroph Tumours with a Low SF-1 Labelling Index Are More Likely to Recur and Are Associated with Enrichment of the PI3K-AKT Pathway. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **47**, 415-427. <https://doi.org/10.1111/nan.12675>
- [32] Mcdonald, W.C., Banerji, N., Mcdonald, K.N., *et al.* (2017) Steroidogenic Factor 1, Pit-1, and Adrenocorticotrophic Hormone: A Rational Starting Place for the Immunohistochemical Characterization of Pituitary Adenoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 104-112. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0082-OA>
- [33] Sjöstedt, E., Bollerslev, J., Mulder, J., *et al.* (2017) A Specific Antibody to Detect Transcription Factor T-Pit: A Reliable Marker of Corticotroph Cell Differentiation and a Tool to Improve the Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumours. *Acta Neuropathologica*, **134**, 675-677. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1768-9>
- [34] Burcea, I.F., Năstase, V.N. and Poiană, C. (2021) Pituitary Transcription Factors in the Immunohistochemical and Molecular Diagnosis of Pituitary Tumours—A Systematic Review. *Endokrynologia Polska*, **72**, 53-63. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0090>
- [35] Trouillas, J., Jaffrain-Rea, M.L., Vasiljevic, A., *et al.* (2020) Are Aggressive Pituitary Tumors and Carcinomas Two Sides of the Same Coin? Pathologists Reply to Clinician's Questions. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **21**, 243-251. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09562-9>
- [36] Trouillas, J., Jaffrain-Rea, M.L., Vasiljevic, A., *et al.* (2020) How to Classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers*, **12**, Article No. 514. <https://doi.org/10.3390/cancers12020514>