

# 垂体偶发瘤： 垂体学会国际共识指南声明

Maria Fleseriu、Mark Gurnell、Ann McCormack、Fukuoka Hidenori、Andrea Glezer、Fabienne Langlois、Theodore H.Schwartz、Yona Greenman、Nidhi Agrawal、Amit Akirov、Irina Bancos、Cristina Capatina、Frederic Castinetti、Michael Catalino、Mirjam Christ-Crain、Liza Das、Andjela Drincic、Pamela U. Freda、Monica R. Gadelha、Andrea Giustina、Felicia Hanzu、Ken KY Ho、Kristina Isand、Susanna Mallea Gil、<sup>1 2 3 4 5 6 38 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23</sup>  
                                             
Adam N. Mamelak、Hani J. Marcus、MelHA Melin Uygur、Mark Molitch、Lisa B. Nachtigall、Elisabeth Nowak、Alberto M. Pereira、Maria M. Pineyro、Ismat Shafiq、Luis Syro、Yutaka Takahashi、Elena V. Varlamov、Greisa Vila、Gabriel Zada、Niki Karavitaki、Shlomo Melmed 和垂体学会国际偶发瘤共识小组\*<sup>24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 24</sup>  
         

摘要

部分

这篇垂体学会共识文章就垂体偶发瘤的治疗提出了基于证据的共识，垂体偶发瘤被定义为偶然发现的意外鞍区或鞍旁发现

是在一项未针对临床怀疑的垂体病变进行的影像学研究中发现的。当需要内分泌、神经外科和眼科会诊、专门的垂体成像、垂体激素检测和视觉评估的大腺瘤、微腺瘤、囊性病变和空蝶鞍时，以及当需要手术切除的偶然垂体腺瘤和囊性鞍区病变时，建议进行。针对 1 型多发性内分泌肿瘤患者、儿童和青少年、老年人和孕妇的特殊考虑。共识研讨会得出的结论是，诊断和管理方法应针对个体化

偶然发现的垂体病变的具体临床背景。如果出现新的或恶化的病变特异性体征或症状，特别是在手术或手术时，应考虑咨询多学科垂体肿瘤卓越中心

当对最合适的后续管理存在不确定性时，正在考虑其他辅助干预措施。

|            |
|------------|
| 介绍方法       |
| 流行病学和自然史   |
| 诊断         |
| 内分泌评估 临床评估 |
| 手术治疗的指征    |
| 特别考虑       |
| 管理患者的期望    |
| 结论         |

完整的隶属关系列表出现在论文的末尾。\*论文末尾显示了作者及其隶属关系的列表。电子邮件: [fleseriu@ohsu.edu](mailto:fleseriu@ohsu.edu) 

# Consensus statement

## 简介

垂体偶发瘤是在影像学研究期间偶然发现的鞍区或鞍旁发现。尽管这些患者可能隐匿地存在与激素过量、垂体功能减退或肿块效应相关的症状，但由于怀疑垂体病变而未进行影像学检查。在偶然发现的所有病变中，垂体腺瘤是最常诊断的，其次是Rathke裂囊肿(RCC)和空蝶鞍；还遇到血管、炎症、浸润性和感染性病因(框 1)。极少数情况下，可能会检测到双垂体偶发瘤，最常见的是分泌生长激素和分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)的垂体腺瘤，更罕见的是肾细胞癌。垂体腺瘤主要是良性的，临床上惰性，发病率是由于激素分泌过多和/或生长到压迫局部结构造成的。尽管临床上无功能的垂体腺瘤(NFPA)仅包括一种偶然瘤，但文献中通常使用“NFPA”和“垂体偶然瘤”一词互换使用。MicroNFPA被定义为直径<10 mm的腺瘤，几乎总是在没有明显体征或症状的情况下被检测到，没有显示出激素分泌活性，并且诱发激素缺乏的可能性很低。MicroNFPA通常通过定期观察而不是通过手术切除来管理。大NFPA(定义为直径≥10 mm)在NFPA识别时更有可能与视野变化或海绵窦侵犯相关，而微NFPA则更有可能与视野变化或海绵窦侵犯相关。偶然发现或由于症状而发现的NFPA特征可能存在显著差异。MacroNFPA在许多国家都采用保守管理，从而能够纵向研究NFPA行为。因此，这种保守的做法使人们能够全面了解垂体腺瘤是如何产生的<sup>1–314, 56789</sup>

没有或很少有明显的临床症状可能会随着时间的推移而进展。

在有限的循证报告的限制下，本垂体学会共识总结了垂体偶发瘤患者的流行病学和自然史、诊断检查和治疗选择。我们区分垂体腺瘤和其他类型的偶然瘤，特别是区分微腺瘤和大腺瘤，因为后者真正偶然发现的可能性较低。

我们针对一系列主题提供建议：当有必要转诊至专家时；何时进行更先进的影像学、内分泌和其他临床评估和诊断研究；以及何时考虑对检测到的每种类型的病变进行手术。我们提出了在独特人群中发现的偶发瘤的治疗方法，包括患有1型多发性内分泌肿瘤的儿童、青少年、老年人和孕妇。

总体而言，诊断和管理方法应根据具体的临床情况进行个体化。如果出现新的或恶化的体征或症状，应考虑咨询多学科垂体肿瘤卓越中心。这些中心汇集了具有垂体疾病诊断和治疗专业知识的内分泌学家、神经外科医生、神经放射科医生、眼科医生、病理学家和放射肿瘤学家。这种协作、经验丰富的方法对于正在考虑手术干预的垂体偶发瘤患者以及当对最合适的下一步治疗存在不确定性时，可能特别重要。<sup>10, 11 10, 11</sup>

## 方法

垂体学会于2024年1月至9月期间主办了四次偶然瘤共识小组的虚拟会议

起草并讨论建议。研讨会主席(MF和S.M.)确定与诊断和管理相关的主题，并在虚拟指导委员会计划会议期间进行解决并分配，该会议将根据各自的出版记录和在该领域的公认地位选择的专业成员(成员:MF、MG、AM、HF、A. Glezer、FL、T.HS、YG、NK和S. M.)。我们制定了基于证据的主题摘要，要求对2024年1月之前发表的英文、PubMed索引的论文进行批判性审查，使用搜索词包括“垂体偶发瘤”和“偶发瘤”，并使用与讨论主题相关的术语，包括“流行病学”、“自然史”、“诊断”、“影像学”、“监测”、“激素”、“垂体功能低下”、“症状”、“视野测试”和“手术”。这些术语中的每一个也都在病变类型的背景下被考虑，包括“垂体腺瘤”、“蛛网膜囊肿”、“拉特克裂囊肿”、“颅咽管瘤”和“空蝶鞍”。书面摘要和建议草案由所有指导委员会成员分四轮审查并在随后的虚拟会议上进行讨论。

2024年9月，建议被发送给完整的共识小组，该小组由40名代表21个不同医疗保健体系国家的专家内分泌学家和神经外科医生组成，然后在虚拟会议上分小组讨论。向整个小组报告关键讨论点和建议的变化，然后根据多数意见最终确定共识建议。

垂体学会之前发布的共识声明使用GRADE原则对支持建议的证据进行分级。基于极低质量或低质量证据的建议被评为弱，基于中等质量或高质量证据的建议被评为强。由于垂体偶发瘤的治疗没有高质量证据，中等质量证据也非常有限，我们考虑了影响GRADE专家建议强度的因素，例如理想的和不良效果之间的平衡，以及更强的“推荐”和更弱的“建议”之间的区别。通过对所有建议(标记建议1(R1)、R2等)进行投票达成共识。<sup>12, 13 14, 15 13</sup>

会议结束后，整理了通过的共识建议 and 所有讨论点。在2024年1月的初始截止日期之后发表的数据，在后续的文献综述中使用相同的关键词进行识别，并酌情添加。然后将手稿草案分发给所有作者以供最终批准。

## 流行病学和自然史

### 流行病学

垂体偶发瘤的频率来自尸检、影像学 and 人群研究。这里提供了可用数据的简要概述。有关更多详细信息，请参阅补充框1。根据定义，尸检时偶然发现但未怀疑的鞍区和/或鞍旁病变不是偶然瘤，因为它们在影像学上没有识别出其他指征。然而，在调查偶发瘤流行病学时，通常会考虑这些研究，因为它们是病变频率的指标，如果进行了成像，可能会在病变期间被检测到<sup>1, 7, 16–46</sup>

病人的一生。

毫不奇怪，尸检研究显示偶然垂体腺瘤的发生率最高(补充表1)。对33项研究(包括超过19,000例尸检)的调查显示，总共<sup>16, 47</sup>

框 1 | 垂体偶发瘤:鉴别诊断

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 垂体前叶病变 <ul style="list-style-type: none"><li>• 垂体腺瘤</li><li>• 垂体增生</li><li>• 垂体癌</li></ul>                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• 软骨瘤或软骨肉瘤</li><li>• 生殖细胞瘤</li><li>• 下丘脑胶质瘤</li><li>• 垂体细胞瘤</li><li>• 滤泡性淋巴瘤</li></ul> |
| 血管 <ul style="list-style-type: none"><li>• 海绵体内颈动脉瘤</li><li>• 海绵状静脉畸形</li></ul>                                                                                                  | 渗透性的 <ul style="list-style-type: none"><li>• 结节病</li><li>• 淀粉样变性</li><li>• 色素沉着症</li><li>• 朗格汉斯细胞组织细胞增生症</li></ul>           |
| 囊肿 <ul style="list-style-type: none"><li>• 拉克裂囊肿</li><li>• 囊性垂体腺瘤</li><li>• 皮样囊肿</li><li>• 表皮样囊肿</li><li>• 蛛网膜囊肿</li></ul>                                                       | 空蝶鞍 <ul style="list-style-type: none"><li>• 特发性的</li><li>• 继发性垂体萎缩(由于中风、垂体炎、手术或放疗)</li></ul>                                 |
| 炎症性的 <ul style="list-style-type: none"><li>• 垂体炎<ul style="list-style-type: none"><li>- 特发性的</li><li>- 淋巴细胞性、肉芽肿性或黄色瘤性</li></ul></li><li>• 继发于免疫治疗</li><li>• IgG4 疾病继发</li></ul> | 传染性的 <ul style="list-style-type: none"><li>• 细菌性脓肿</li><li>• 结核病</li><li>• 真菌感染</li><li>• 梅毒</li></ul>                       |
| 其他肿瘤 <ul style="list-style-type: none"><li>• 颅咽管瘤</li><li>• 脑膜瘤</li><li>• 转移(乳腺、肺、结肠或其他)</li><li>• 淋巴瘤</li></ul>                                                                 | 正常的 <ul style="list-style-type: none"><li>• 正常解剖学的变体</li><li>• 技术艺术品</li></ul>                                               |

改编自 Langlois 和 Fleseriu。<sup>3</sup>

发现了 2, 084 个病变，平均患病率为 10.7%(范围为 1.5-31.1%)。相比之下，当仅限于 MRI 检测到的垂体偶发瘤时，研究显示汇总频率为 3.4%;然而，研究中纳入的人群和使用的方法是异质的(补充表 2)。对 29 项 MRI 研究(包括 38, 406 名患者)的荟萃分析报告称，垂体肿瘤的粗略估计值为每 1, 000 次扫描 2.7 次(95% CI 1.7-4.0)。<sup>16 30</sup>

基于人群的研究估计特定区域内垂体腺瘤的总体频率;然而，这些研究并不都区分偶然检测到的垂体腺瘤。根据横断面区域报告，临床相关垂体腺瘤的患病率为每 10 万人 78-94 例。多年来，特定国家的标准化发病率有所增加，从每年 0.59-0.73 例/10万人增加到每年 1.6-2.0 例/10万人，持续 8-14 年(补充框 1)。

37, 38 39, 40

涵盖超过 2, 000 名患者的 18 项临床研究的汇总估计表明，影像学检测到的偶然垂体腺瘤中约 43% 是大腺瘤(表 1);然而，报告的比率差异很大。<sup>8, 27, 48</sup>

自然史

偶然发现的 NFPA 通常会被保守地跟踪，这可以估计偶然瘤的总体自然史。对 11 项研究的系统评价发现，每项研究 3.3 项(95% CI 2.1-4.5)<sup>7, 8, 23, 26, 44, 49-60 61</sup>

每 100 人年生长出 12.5 个微腺瘤和 12.5 个 (95% CI 7.9-17.2) 大腺瘤。然而，稳定性、生长甚至腺瘤缩小的情况报道各不相同，异质性归因于研究设计、队列大小、成像技术和随访时间以及纳入其他垂体病变患者的差异。因此，使用这些报告来告知管理算法中的后续间隔具有挑战性。详情请参阅补充框 2。

诊断

头痛、创伤、脑血管症状、内耳功能障碍、认知缺陷和视力障碍是常见的临床特征，会引发影像学检查并随后检测垂体偶发瘤(框 2)。<sup>1-3, 7, 8, 16</sup>

初级保健和内科医生、神经科医生、耳鼻喉科医生、眼科医生、急诊室医生和肿瘤科医生最有可能要求对这些症状进行影像学检查。尽管头痛可能部分与偶发瘤有关或由偶发瘤引起，但在影像学偶然发现鞍区病变之前，可能不会考虑鞍区病变。<sup>1, 44</sup>

什么时候需要进行内分泌科咨询?

- **R1。我们建议，对于新发现的垂体偶发瘤患者，尽可能咨询内分泌科医生，以建立初步诊断，进行激素评估和详细影像学检查，并确定后续评估的频率。**
- **R2。我们建议咨询内分泌科医生，如果合适，还应咨询神经外科医生，特别是对于具有以下一项或多项特征的垂体偶发瘤，可能表明需要早期干预:**
  - 腺瘤最大直径≥10毫米或海绵窦侵犯
  - 与之前的成像研究相比，最大直径增加了 15-20% 的证据
  - 视野缺损或病变位于视交叉处或附近或鞍上空间
  - 眼肌麻痹或剧烈头痛
  - 提示垂体功能低下或激素分泌过多的临床体征和症状
  - 怀孕的愿望或怀孕期间的诊断

检测到垂体偶发瘤后，影像学、内分泌和临床评估应确定后续监测和/或手术干预的必要性。个性化评估应考虑与病变大小增加相关的风险，特别是与肿块效应、激素功能障碍和视力丧失有关的风险。重复成像显示病变最大直径增加 15-20% 的患者应转诊至内分泌科医生或神经外科医生。尽管这种生长可能并不表明需要干预，但对于明显生长的垂体需要密切观察

# Consensus statement

表1 |不同病因垂体偶发瘤的特征

| 学习                                       | <i>n</i>            | 年龄、性别             | 病变大小和类型                                                   | 垂体功能减退症        | 视力缺陷 | 手术    | 生长或复发                               |
|------------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|------|-------|-------------------------------------|
| Reincke 等人，<br>1990 年(参考文献。53).          | 18                  | 44 岁，<br>67% F    | 61% 大腺瘤，<br>15%泌乳素瘤                                       | 17%            | 11%  | 22%   | 24 个月时增长 17%                        |
| 多诺万和科<br>伦布鲁姆，<br>1995 年(参考<br>文献。49).   | 31                  | 33 岁，<br>65% F    | 59% 大腺瘤                                                   | 美国             | 美国   | 美国    | 10%，增长至<br>6.4年                     |
| Nishizawa 等人，<br>1998 年(参考文献。<br>85).    | 28                  | 63 岁，<br>56% F    | 100%大腺瘤<br>(微腺瘤除外)，<br><br>70% NFPA，13% RCC，<br>7%泌乳素瘤    | 美国             | 美国   | 美国    | 美国                                  |
| Feldkamp 等<br>人，1999 年(参<br>考文献。26).     | 67                  | 47 岁，<br>67% F    | 37% 大腺瘤，<br>12% 催乳素瘤                                      | 15%            | 4.5% | 美国    | 3% 的微腺瘤，26% 的巨腺瘤<br>2.7年            |
| 2004 年第 4 天(参考<br>文献。28).                | 46                  | 16-77 岁，<br>52% F | 59% 大腺瘤，<br>15%泌乳素瘤                                       | 41%            | 35%  | 37%   | 9% 微腺瘤和<br>14% 的大腺瘤正在<br>生长         |
| Oyama 等<br>人，2005 年<br>(参考文献<br>48).     | 550                 | 49 岁，<br>61% F    | 17% 大腺瘤，61% NFPA，<br>29% 患有肾细胞癌，排除催乳<br>素 >100 ng/dl      | 20%亚临床         | 排除   | 51%   | 47% 的症状、53% 的随访、12% 的 27 个月时有<br>增长 |
| Arita 等人，<br>2006 年(参考<br>文献。24).        | 42                  | 61 岁，<br>57% F    | 88% 大腺瘤，<br>100% 垂体腺瘤(其他排除)                               | 美国             | 美国   | 28.5% | 40% 增长，20%<br>症状，9.5% 中风            |
| Karavitaki 等<br>人，2007 年(参<br>考文献。8).    | 40 例(15 例垂体<br>偶发瘤) | 52 年，<br>55% F    | 60% 大腺瘤，<br>100% NFPA                                     | 27% 或更高        | 12%  | 2.5%  | 42 个月内增长 35%                        |
| Dekkers 等<br>人，2007 年<br>(参考文献。<br>58).  | 28                  | 55 岁，<br>46% F    | 100%大腺瘤                                                   | 美国             | 美国   | 美国    | 美国                                  |
| Anagnostis 等<br>人，2011 年(参<br>考文献。23).   | 61                  | 53 岁，<br>38% F    | 78% 大腺瘤，77% NFPA，<br>18% 催乳素瘤，2% 肾细胞癌                     | 12%            | 45%  | 48%   | 随访期间生长的比例为<br>11%，手术后的比例为<br>48%    |
| Famini 等<br>人，2011 年<br>(参考文献1).         | 282                 | 美国                | 41% NFPA，8% 催乳素瘤，<br>8%非腺瘤性病变                             | 美国             | 16%  | 美国    | 美国                                  |
| Esteves 等人，<br>2015 年(参考文<br>献。25).      | 71                  | 52 年，<br>62% F    | 63% 为大腺瘤，71% 为垂体腺<br>瘤(59% 为 NFPA)，13% 为肾<br>细胞癌，7% 为催乳素瘤 | 25%            | 6%   | 美国    | 美国                                  |
| Imran 等<br>人，2016 年<br>(参考文献。<br>27).    | 328                 | 55 岁，<br>52% F    | 71% 大腺瘤，55% NFPA，<br>14% 为肾细胞癌，11% 为催乳素瘤                  | 36%            | 排除   | 32%   | 13%非手术，<br>术后34%                    |
| Iglesias 等<br>人，2017 年<br>(参考文献。<br>43). | 57                  | 56 岁，<br>51% F    | 72% 大腺瘤，100% NFPA(其他<br>排除)                               | 24%            | 美国   | 美国    | 4% 随着增长                             |
| Ishii 等人，<br>2019 年(参考文<br>献92).         | 65                  | 56 岁，<br>48% F    | 51% NFPA，17% RCC，<br>6%泌乳素瘤                               | 15% ACTH<br>缺乏 | 美国   | 美国    | 美国                                  |
| Tresoldi 等<br>人，2020 年<br>(参考文献。<br>56). | 371                 | 50 年，<br>64% F    | 49% 大腺瘤，100% NFPA(其<br>他排除)                               | 23%            | 美国   | 29%   | 3 年增长率为 15%                         |
| Freda 等                                  | 131                 | 59 岁，             | 85% 大腺瘤                                                   | 27%            | 6%   | 37%   | 美国                                  |

# Consensus statement

|                                   |    |               |                                           |     |     |     |       |
|-----------------------------------|----|---------------|-------------------------------------------|-----|-----|-----|-------|
| 人，2020 年<br>(参考文献<br>29).         |    | 55% F         |                                           |     |     |     |       |
| 康斯坦丁斯库<br>等人，2023 年(参考<br>文献。44). | 65 | 60年，<br>43% F | 100% 大腺瘤(不包括微腺<br>瘤)、100% NFPA(不包括其<br>他) | 45% | 12% | 40% | 每年10% |

选定的研究包括那些以垂体偶发瘤作为纳入标准或偶发瘤构成一个具有单独数据和分析的亚组的研究。本表共纳入2241例患者，平均年龄53岁;55% 的患者为女性，61% 的垂体偶发瘤为大腺瘤。  
ACTH，促肾上腺皮质激素;F，女性;NA，不可用;NFPA，无功能垂体腺瘤;肾细胞癌，Rathke 裂囊肿。

群众。对于所有病变，应考虑由内分泌科医生、神经外科医生和神经放射科医生组成的多学科团队方法，特别是当适当的治疗存在不确定性时。  
定期监测成像和随后的激素检测的成本负担是管理垂体的一个重要考虑因素

偶然瘤。一项对共识小组成员的非正式调查发现，在拥有国家卫生系统的国家，MRI 的费用从公立医院的 175 美元当量到在私人诊所或医院进行的 750 美元当量不等。在美国，MRI 的费用可能超过 5，000 美元。垂体激素组的费用可能高达 500 美元



美国以外的私人诊所至少是美国的两倍。确定每位患者每次评估的临床需求有助于最大限度地减少患者和医疗保健系统的成本负担。

什么时候需要专门进行垂体成像？

诊断时。

- R3. 在其他脑部影像学(例如 CT、脑部 MRI 或 F-氟脱氧葡萄糖 (FDG) PET-CT)偶然检测到垂体或鞍区病变后，我们建议对大多数患者进行具有垂体专用序列的 MRI。<sup>18</sup>
- R4. 我们建议，除非有禁忌症，否则使用钆增强与垂体 MRI 一起使用，以改善偶然垂体病变的特征。
- R5. 我们建议在可能的情况下使用标准化成像方案，包括钆前和钆后冠状和矢状平面的 T1 加权自旋回波 MRI，以及冠状平面的 T2 加权快速(涡轮)自旋回波 MRI，切片厚度≤3 mm。
- R6. 我们建议，当现有图像为可能的诊断提供足够的信息时，可能不需要专门的垂体成像。

定期监测的时间间隔。

- R7. 我们建议诊断后首次影像学检查的时间应个体化。在没有新的或恶化的体征或症状的情况下，微腺瘤的可接受间隔为 2-3 年，距视交叉≥5 mm 的巨大腺瘤为 1 年，距视交叉≥5 mm 的巨大腺瘤为 6-12 个月  
距视交叉<5毫米，假设不进行手术切除。
- R8. 为了进一步确定后续的影像学间隔，我们建议考虑年龄以及第一次重复 MRI 后腺瘤生长的速度和方向，以及腺瘤的一致性(实性与囊性)、T2 加权图像上的强度和垂体柄偏差。
- R9.对于缓慢增大的大腺瘤和距视交叉 <5 mm 的稳定大腺瘤，我们建议每 1-2 年重复一次 MRI。增大或侵袭性(包括海绵窦延伸)大腺瘤可能需要更紧密的成像间隔，并且可以考虑进行手术干预。
- R10. 对于距视交叉≥5 mm 的稳定大腺瘤，我们建议每 2-3 年重复一次 MRI。

停止监测成像。

- R11. 在没有新的或恶化的体征或症状的情况下，我们建议重新评估对体积<5毫米且在初次MRI后2-3年重复MRI中保持稳定的微腺瘤定期监测成像的必要性，特别是对于预期寿命缩短、功能状态不佳或有手术禁忌症的患者。对于何时停止成像尚未达成共识。共识小组的一些成员考虑建议在 5 年后重复进行成像，具体取决于临床情况，例如 40 岁以下的患者。

具有垂体专用序列的 MRI 适应症

偶然发现的鞍区或鞍旁病变可能无法在初始脑成像中充分表征，可能需要额外的专门垂体聚焦成像序列。<sup>1, 62</sup>

我们不建议常规 CT，因为软组织对比度与 MRI 相比对于腺瘤的成像较差，并且不太容易理解邻近结构(包括海绵窦)的侵犯。鞍区或鞍旁病变可以通过广泛的磁共振序列来识别，包括在颈椎成像过程中，垂体通常在矢状切片上可见。然而，磁共振序列和平面根据颅内成像的主要指征而有所不同。使用较厚的切片(例如 5 毫米切片)，通常只能在每个平面的一到两张图像上捕获鞍区，并且可以为某些适应症机会地观察垂体。<sup>22, 63</sup>

尽管 PET 偶然检测到垂体病变的病例报告，但针对其他临床适应症接受全身 F-FDG PET-CT 的患者的多个回顾性系列研究表明，<1% 的患者垂体摄取局部增加。然而，对这些发现的进一步评估可能会产生高垂体病理学率。在对 40, 967 名患者进行的图表审查中，在排除有垂体腺瘤或其他病变病史的患者后，仅在 30 名患者中观察到垂体偶发 FDG 摄取(发生率为 0.073%)。然而，在这30名患者中，19名接受随访MRI的患者中有18名发现垂体腺瘤，并且没有一个是转移。同样，在另外两项针对 13, 145 名和 24, 007 名患者的研究中，分别在 0.8% 和 0.13% 的患者中观察到垂体偶发 FDG 摄取。垂体腺瘤、原发肿瘤的转移扩散以及非腺瘤性炎症或浸润性病变均被检测到。其他 PET 放射性示踪剂的局部摄取(例如<sup>64, 65 18 34 -36 34 35, 36</sup>

框 2 | 在两项大型单中心研究中发现偶发瘤的影像学指征 (n = 413)

|                  |                  |
|------------------|------------------|
| 神经系统和其他临床症状      |                  |
| • 头痛             | • 记忆丧失           |
| • 视力丧失或模糊        | • 精神状态改变         |
| • 复视             | 受伤或生病            |
| • 脑神经麻痹          | • 脑血管意外、短暂性脑缺血发作 |
| • 鼻窦炎，鼻中隔偏曲，鼻子出血 | • 创伤             |
| • 耳炎             | • 脑转移筛查          |
| • 原发性眼部疾病        | • 癫痫发作           |
| • 耳鸣、听力丧失        | • 多发性硬化症         |
| • 颈部疼痛或肿胀、喉咙感染   | • 帕金森病           |
| • 乳突炎            | • 颈椎疾病           |
| • 尿失调综合征         | 其他               |
| • 晕厥             | • 非垂体脑肿块的随访      |
| • 眩晕，头晕          | • 牙科 X 光检查       |
| • 疲劳             | • MRI 研究志愿者      |
|                  | • 选择性筛查 MRI      |

数据是从基于图表审查的回顾性研究中检索的，这可能会限制演示的具体性。不同中心和国家之间的影像学适应症有所不同。改编自 Famini 等人 and Freda 等人。<sup>1 29</sup>

少数报告描述了垂体腺瘤引起的 Ga-DOTATATE、Ga-DOTATOC 和 F-胆碱,无法准确估计发病率。<sup>68 68 18 66, 67</sup>

对于因另一种适应症而进行的 PET 显示垂体摄取增加的患者,由于确定原发性鞍区病理的可能性很高,因此需要对垂体和周围结构进行专门的 MRI。当存在明显的合并症或有限的预期寿命可能证明保守方法是合理的时,需要与患者进行讨论。<sup>63, 68 63</sup>

采用标准化 MRI 方案增加了正确识别偶然发现的垂体病变性质的可能性,并有助于与后续扫描进行比较。优选精细矩阵(例如 256 × 256 或更大)和小视野(16-18 厘米)来聚焦鞍和周围的结构。<sup>63, 64, 69, 70</sup>

钆增强应用于专门的垂体MRI;然而,对重复暴露于钆造影剂的影响的担忧导致重新考虑使用哪些造影剂以及何时可能不需要增强造影剂,因为增加了 T2 加权序列的使用。然而,获取一整套基线对比前和对比后图像对于促进最佳诊断并可能减少或消除后续成像的需求非常重要。CT 电视对比增强可考虑用于评估肿块钙化和颅底骨延伸。<sup>71, 72 63 64, 69</sup>

**影响干预与定期监测的因素** 尽管它们并不都明确定义,但预测偶发瘤增大的几个因素可能有助于识别可能受益于手术干预的患者。对 NFPA 的研究表明,患者接受观察与手术,可以了解在不干预的情况下腺瘤进展的可能性。一般来说,大腺瘤比微腺瘤生长得更快。大腺瘤也更有可能会表现出症状性肿大,伴有视野缺损、新的或恶化的垂体激素缺乏以及中风。<sup>7, 8, 59 6, 61, 73</sup>

腺瘤大小。诊断时较大的尺寸已被广泛研究作为随后病变生长的潜在危险因素。因此,新提出的垂体腺瘤预后的综合分类将腺瘤大小作为评估垂体疾病严重程度的计算评分中的危险因素。<sup>74</sup>

在一项针对 19 项研究(包括 1, 057 名 NFPA 患者)的荟萃分析中,大腺瘤更有可能生长(34% 对 12%; $P < 0.01$ )或中风(5% 与 <1%; $P = 0.01$ )与微腺瘤相比。大腺瘤生长的发生率为每 100 人年 10-14 起事件,而微腺瘤的发生率为每 100 人年 2-5 起事件。大约 40-45% 的大腺瘤在 3-4 年内表现出直径或体积增加,当随访 > 4 年时,另外 5-10% 会增长。与微腺瘤相比,大腺瘤中风的风险高出五倍,视野缺损的风险增加四倍,垂体激素缺损的风险高出三倍。然而,增长并不是线性的;大多数大腺瘤和微腺瘤随着时间的推移大小保持不变,有些在后续成像中可能会缩小或消失。此外,随着随访时间的延长,扩大的概率也会增加。例如,在一些研究中,无论最初情况如何,只有在 24-60 个月的随访后才会出现增加<sup>75 50, 51, 59, 61 8, 52 58 61 7, 50, 76</sup>

腺瘤大小,一些患者在诊断后长达 14 年仍出现生长<sup>24, 48, 50, 51, 55</sup>。

两个系列发现微腺瘤的生长率相当低。在 133 个偶然 NFPA 和非垂体鞍区肿块中,总体而言,腺瘤生长在 1 年时发生率为 2%,在 2 年时发生率为 5%,在 3 年时发生率为 9%。然而,当根据大小考虑生长时,随访期间没有一个<5毫米的微腺瘤和14%的≥5毫米的微腺瘤生长,而大腺瘤的这一比例为25%。另一项针对 271 个 microNFPA 的研究发现,在大约 3 年内(范围为 3-54 个月)的低增长率为 8%。初始腺瘤大小、性别和年龄不影响中位生长时间。92% 的腺瘤随着时间的推移没有生长,10% 萎缩,25.8% 在最后一次 MRI 上看不到;腺瘤<sup>27 50</sup> <5毫米的尺寸比≥5毫米的尺寸收缩的可能性更高(参考文献。<sup>50</sup>)。在 177 名微腺瘤患者中,大约三分之二的微腺瘤在长期随访期间保持不变或尺寸减小。<sup>77</sup>

腺瘤大小可以促使转诊进行手术切除,而发生大腺瘤增大的患者中,有 20-30% 进行了手术切除,而没有表现出大腺瘤增大的患者中,这一比例不到 4%。生长对临床症状,特别是视觉功能的影响,也是手术切除的重要驱动因素。每年 5.9 毫米的生长率以及总体增加 >3.5 毫米可预测视功能恶化,2 年时评估的大腺瘤体积生长率每月 >10 毫米可高度预测手术需求。未经处理的宏NFPA也会随着时间的推移而萎缩。在由 949 个宏观 NFPA 组成的英国 NFPA 联盟中,随访 5 年后腺瘤缩小的累积概率为 9.6%,而平均随访 4.9 年的 49 名患者中有 20% 显示尺寸减小(平均 3.5 ± 1.3 毫米)。<sup>52, 55, 59, 78 51, 52 56 51 61 3 52 59 79</sup>

群体效应。大腺瘤比微腺瘤更容易出现具有临床意义的生长。在 42 名患者(其中 88% 患有大腺瘤)的队列中,24% 在诊断后 4 年表现出症状性肿大,伴有视觉症状、全垂体功能减退和中风。尽管大小和肿大的可能性不相关,但腺瘤高度≥15 mm 的患者与腺瘤高度<15 mm 的患者相比,症状性肿大的风险增加( $P = 0.007$ )。相比之下,在 271 个 microNFPA 中,8.1% 的平均随访时间为 29 个月(范围为 3-154 个月),平均尺寸增加了 3.1 毫米( $SD 1.0$ )。<sup>24 24 50</sup>

视野缺损并不常见,几乎总是发生在大腺瘤而不是微腺瘤中。一项荟萃分析报告称,未经治疗的垂体偶发瘤患者的视觉症状发生率较低,为每 100 人年 0.65 例(95% CI 47-0.82)。197 名未经治疗的 NFPA 患者中,有 4% 出现新的垂体功能减退或垂体功能恶化,随访时间中位数为 37 个月(95% CI 12-170)。据报道,大腺瘤患者的垂体功能低下率高于微腺瘤患者,在对 50 名患者进行 3 年随访的系列研究中,大约 8% 的大腺瘤患者和没有微腺瘤患者出现垂体功能低下。<sup>61 51 52</sup>

大腺瘤患者的垂体卒中发生率从中位随访 35 个月的患者中 3% 到 85 个月的随访患者中 14% 不等,并且可能与腺瘤尺寸增大或缩小有关。腺瘤大小是中风的少数独立预测因素之一。在 385 名接受手术治疗的 NFPA 患者中,75% 患有大腺瘤,13% 的患者发现临床无症状中风。中风很少见<sup>51, 58 51, 76 58 80 81</sup>

# Consensus statement

见于微腺瘤。中风可能是垂体偶发瘤的首表现，也可能仅在影像学或有时在手术期间被识别出来，并且可能是由头部外伤引起的。然而，在对 11 项垂体偶发瘤研究的系统评价中，很少遇到中风，总体发病率为每 100 人年 0.6 例。<sup>7, 51, 52 82 24 82 – 86 61</sup>

腺瘤一致性。仅根据影像学确定腺瘤的一致性可能具有挑战性。然而，这些信息可能很有用，因为在成像上看起来坚实且被认为是 **NFPA** 的偶然病变比囊性病变更有可能扩大。在 265 个未手术切除的偶然病变中，**NFPA** 的肿大风险高于非垂体鞍区肿块，其中 75% 是肾细胞瘤或其他囊肿，比值为 **3.92(95% CI 1.27–12.07; P = 0.017)**。另外两项研究表明，在 51 个月和 23 个月的随访期间，20% 的假定为 **NFPA** 的实体病变尺寸增大，而在 23–24 个月的随访期间，假定为 **RCC** 的病变尺寸增加了 5%。在英国 **NFPA** 队列中，囊性或出血成分的存在预测 **macroNFPA** 收缩(纯实性病变的 **HR 0.30, 95% CI 0.19–0.48**)。<sup>87 27 55, 78 59</sup>

## 定期监测期间的成像间隔

先前的指南建议考虑偶然发现的垂体腺瘤的大小以及其他关键临床特征，以告知后续监测的需要和时机。例如，患者体内存在具有侵袭性生物学的巨大腺瘤<sup>62, 63, 68</sup>

65 岁以下的患者比老年患者肿大的风险可能更高，需要更密切的监测。然而，根据呈现的特征来定义结果的独立预测因素仍然很困难；事实上，一些研究没有确定任何此类因素。腺瘤尺寸增大的潜在预测因素包括腺瘤位置距视交叉 <1mm 和腺瘤<sup>88 8 51</sup> 诊断时尺寸 >15 毫米。在一项系列研究中，年龄并不是手术需求的独立预测因素，尽管在另一项研究中，发现 50 岁以上的女性比 50 岁以下的女性或男性更有可能出现进展。男性和女性都预测增长。垂体柄偏离以及诊断时存在激素缺乏与垂体偶发瘤进展有关。此外，T1 加权图像上的对比增强和 T2 加权图像上的高信号强度在体积增加的偶发瘤中比在保持稳定的偶发瘤中更常见。<sup>24 27 60 59 60 78 44 78</sup>

尽管评估风险和进展预测因素的方法在研究之间有所不同，但这些发现中的任何一个在定期监测期间定义成像间隔时可能被证明是有帮助的。无论计划的间隔时间安排如何，出现新的或恶化的体征或症状都应促使重复成像，并且应确定是否需要干预而不是持续监测。

大腺瘤。传统上，建议前 2 年每 6 个月对偶然发现的大腺瘤进行一次 **MRI**，然后 3–5 年每年一次；然而，英国 **NFPA** 的数据显示，长达 5 年的第一个年份的增长低于随后每年的增长。如果不进行手术，初次发现后一般可接受的成像间隔是距视交叉 ≥5 毫米的大腺瘤为 1 年，距视交叉 <5 毫米的大腺瘤为 6 个月。如果尺寸保持稳定，可以减少成像<sup>55, 62 59</sup>

根据患者和腺瘤特征频繁并最终停药。

微腺瘤。监测微腺瘤的建议认为，与大腺瘤相比，随访期间临床上显着病变生长的可能性较低。根据过去 5 年发表的大型观察性研究，除非病变靠近视交叉，否则应在诊断后 2–3 年进行第一次重复 **MRI**。<sup>7, 50, 51</sup>

微腺瘤大小可用于指导间隔。对于小微腺瘤(<5 毫米的微腺瘤)，一些已发表的评论表明不需要影像学监测。更谨慎的方法可能是停止对初次 **MRI** 后 2–3 年重复 **MRI** 显示保持稳定的微腺瘤的监测。然而，共识小组的一些成员建议在停止监测之前，根据临床情况，再过 5 年重复进行成像。对于大小 ≥5 毫米的微腺瘤，审查建议在 6 个月时进行 **MRI**，如果检测到生长，则每年进行一次，只有当微腺瘤保持稳定时，才在 2 年时重复进行。对于靠近视交叉的微腺瘤的罕见情况，可以考虑更频繁的成像。<sup>68, 89 68</sup>

腺瘤生长速度。诊断后 1–2 年内定期进行 **MRI** 检查可用于评估偶发瘤的生长速度，这可能为后续成像间隔提供信息。例如，一项针对 197 个 **NFPA** 的研究评估了每年第一次和第二次 **MRI** 之间腺瘤生长的截止值，发现体积增长<sup>58</sup>

每年 ≥0.88 厘米预示着视功能恶化。因此，对于生长速度慢于该截止值的腺瘤，可能需要延迟重复 **MRI**。然而，一般来说，对于缓慢增大的大腺瘤和距视交叉 <5 mm 的稳定大腺瘤，每年重复 **MRI** 是必要的，而对于距视交叉 ≥5 mm 的稳定大腺瘤，每 2–3 年重复 **MRI** 是必要的(图 1)。<sup>3 51</sup>

## 影响神经放射科专家咨询的因素

尽管许多中心都能够提供优化的垂体成像，但解释并不总是简单，可能需要特殊的专业知识。例如，正常的垂体生理学在青春期、更年期或怀孕期间可能会有所不同。具有出血成分的囊性病变可能很难评估，经验不足的放射科医生可能会高估亚临床鞍区或鞍旁出血或不干预即可解决的出血的重要性。<sup>90</sup>

当考虑进行干预或当对病变的性质和一致性或最合适的下一步治疗存在不确定性时，建议尽早咨询具有垂体成像专业知识的神经放射科医生和更广泛的垂体肿瘤卓越中心团队(图 2)。<sup>10, 11</sup>

## 内分泌评估

### 垂体功能什么时候需要检查

诊断时。

- **R12**。我们建议对所有初次就诊时偶然发现鞍区病变的患者(无论大小)以及偶然发现空鞍的患者进行垂体激素检测。症状的存在或不存在可能与初次就诊时的垂体功能障碍无关。



# Consensus statement

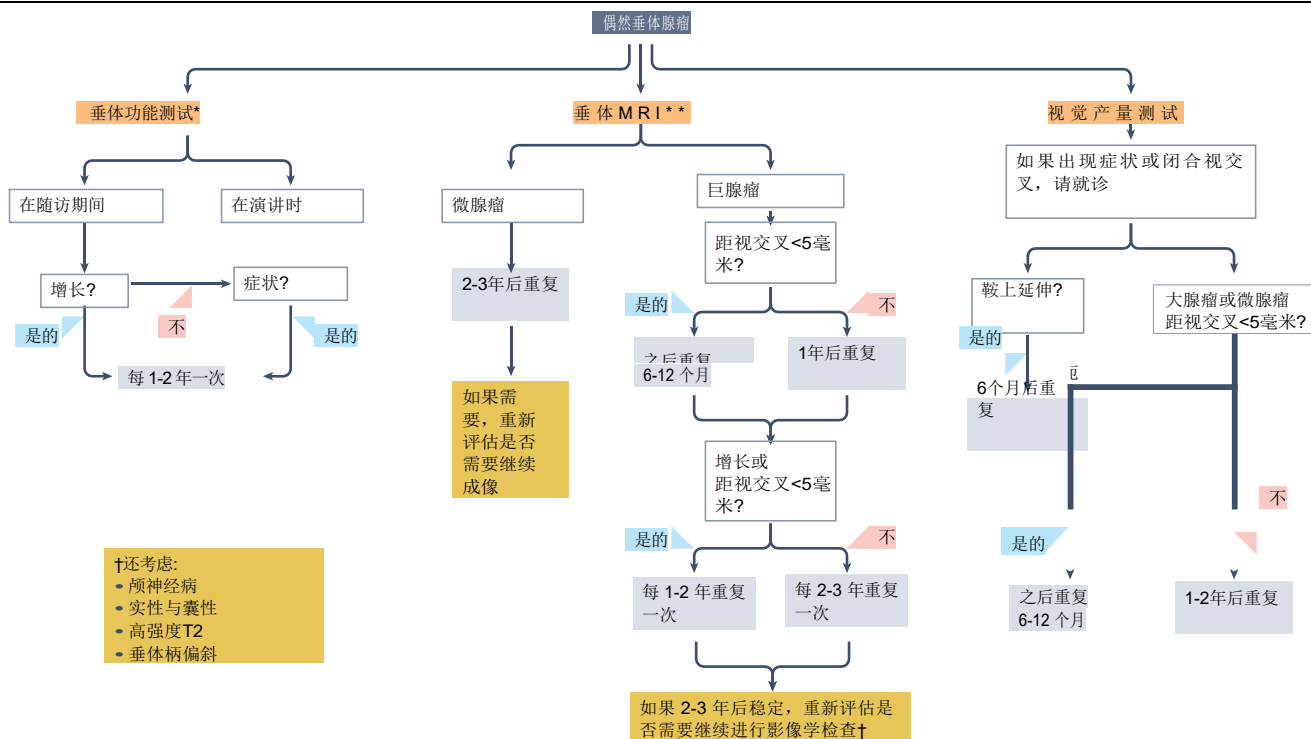


图 1 | 通过保守治疗对偶然发现的垂体腺瘤进行成像评估的算法。评估类型

进行的评估和时间取决于临床和肿瘤

特征。如果最初的成像是脑部 MRI 或 CT，大多数情况下需要具有特定序列的专门垂体 MRI。患者应在就诊时接受垂体功能测试，以排除垂体功能低下和/或激素分泌过多，并应接受视觉评估(包括视野测试)。进一步重复评估取决于腺瘤大小和视交叉附近的接近程度。如果大小<5毫米的微腺瘤在每隔2-3年重复进行的MRI中保持稳定，请重新评估是否需要继续进行成像。

对于距视交叉<5mm的巨大腺瘤和微腺瘤，可以在6-12个月后进行MRI之间的间隔内进行视野测试。评估和随访囊性病变、囊性腺瘤或其他鞍区或鞍旁肿块，包括Rathke裂囊肿和颅咽管瘤，应根据患者和病变特征进行个体化治疗。\*我们建议根据当前指南对有激素分泌过多或垂体功能低下记录的患者进行随访。

\*\*头部和/或鞍部 CT 可能有助于确诊颅咽管瘤、脊索瘤或其他非垂体病变。

- R13. 我们建议通过测量所有偶然发现垂体腺瘤的患者的催乳素和胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 水平来筛查催乳素和生长激素分泌过多;如果临床需要，应进行皮质醇增多症筛查。
- R14. 我们建议对所有鞍区病变患者进行垂体功能低下的基线筛查，通过测量游离甲状腺素 (T4)、促甲状腺激素 (TSH)、皮质醇(早晨)、ACTH、黄体生成素、卵泡刺激素 (FSH) 和 IGF1 水平;应根据需要测量男性的睾酮和女性的雌二醇。如果早晨皮质醇水平提示皮质醇减少症，则应进行下丘脑-垂体-肾上腺轴的动态测试。在纠正其他垂体激素缺乏症后，某些患者可能需要进行生长激素缺乏症的动态检测。月经规律的绝经前女性不需要进行性腺激素检测。

在随访期间。

- R15. 我们建议有激素分泌过多或垂体功能低下记录的患者按照当前针对这些疾病的指南进行治疗。

- R16. 我们建议在出现新临床症状的 1-2 年或更早时对所有微腺瘤和大腺瘤患者重复进行垂体激素评估，因为新的垂体功能低下(尽管不常见)可能会在没有并发症发生生长证据的情况下发生。
- R17. 我们建议对增大的微腺瘤和大腺瘤患者重复进行垂体激素评估。

## 筛查功能性垂体腺瘤

在汇总病例系列中，催乳素瘤占偶发瘤的 6-18%(表 1)。在 159 例手术切除的偶发瘤中，6.9% 分泌催乳素，5% 分泌生长激素。一项由 65 名偶发性腺瘤患者组成的较小系列接受内分泌评估，发现泌乳素分泌腺瘤的发生率为 6.2%，生长激素分泌腺瘤的发生率为 3.1%。对 35 个偶发性腺瘤的评估发现，9% 是分泌生长激素的腺瘤，在一项尸检研究中鉴定出 334 个临床无症状垂体腺瘤，39.5% 的泌乳素染色，13.8% 的 ACTH 染色，只有 2% 的生长激素染色。<sup>91 92 93 17</sup>

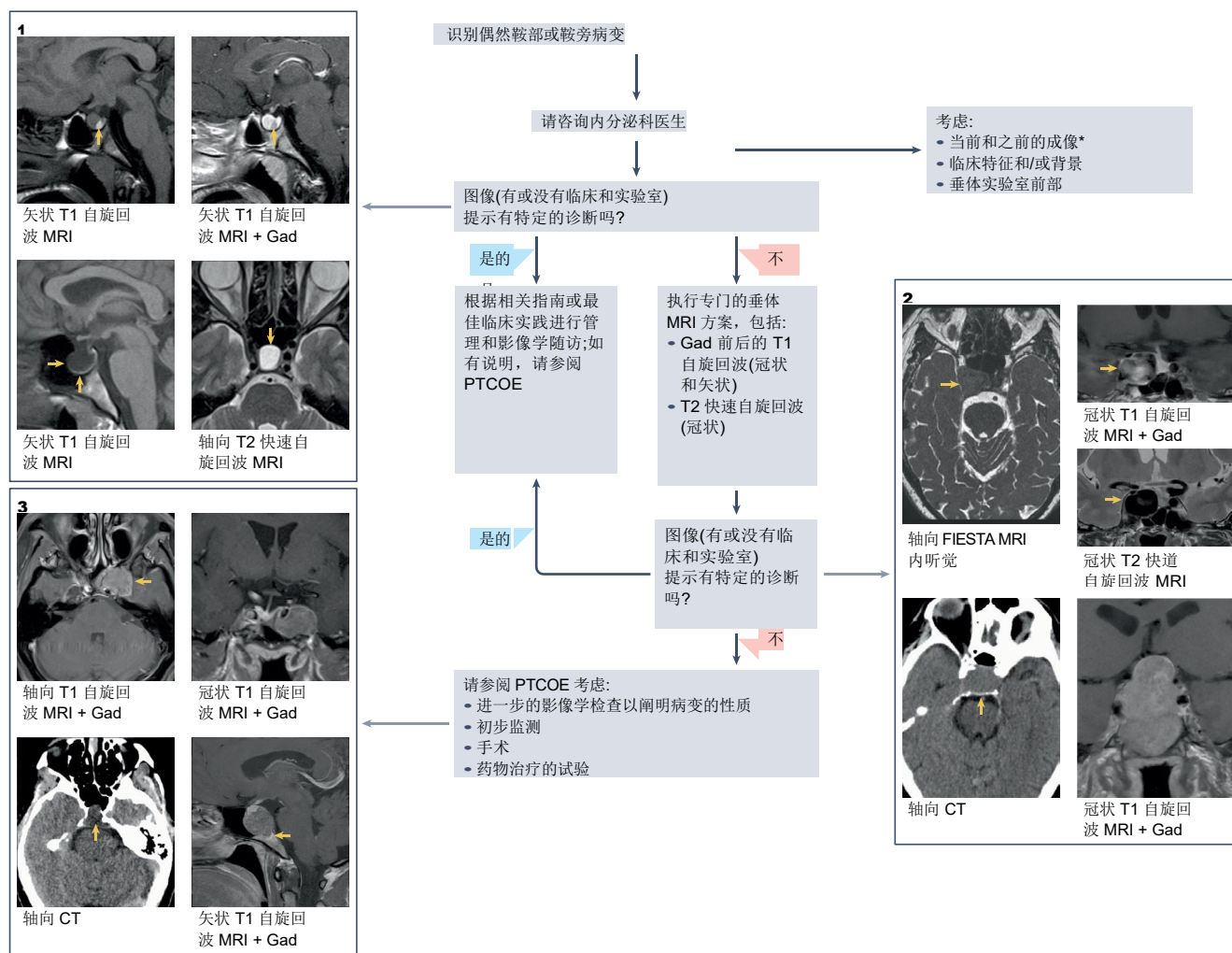
生长激素分泌腺瘤发生率的变化可能与未被识别的生长激素临床证据有关

# Consensus statement

分泌过多。在 112 名接受手术治疗的肢端肥大症患者中，17% 是在偶然影像发现后确诊的。然而，这些患者中有 58% 具有肢端肥大症的“回头看”临床特征，47% 出现耳鼻喉科表现，包括听力损失、鼻窦炎和耳鸣。在一项针对 67 例偶然诊断的垂体腺瘤的研究中，类似的症状是最常见的提示影像学特征，评估显示性欲减退<sup>94</sup>

三名患有巨泌乳素瘤的男性和 5 名患有巨泌乳素瘤的女性中有 1 名出现月经稀发。<sup>26</sup>

通常不建议在没有临床特征的情况下筛查库欣综合征。皮质醇增多症的筛查测试的假阳性率很高，这可能会引起患者不必要的焦虑。然而，在连续 68 名患有垂体偶发瘤但没有临床明显皮质醇增多症的患者中，有 7.3% 符合条件<sup>95 15</sup>



**图 2 | 偶然检测到的鞍区或鞍旁病变的基线成像评估。管理决策基于初始检查和/或额外的专门鞍区或鞍旁成像是否足以诊断，或者是否需要转诊至垂体肿瘤卓越中心 (PTCOE) 进行专家评估。(1) 偶然病变的例子，其中初始成像以及临床和实验室评估无需额外的基线成像即可进行诊断和治疗。**

一名 25 岁女性，在偏头痛评估期间偶然发现了 Rathke 裂囊肿(黄色箭头)。底部，27 岁男性，因肢体无力和感觉丧失评估期间检测到蛛网膜囊肿(黄色箭头)，导致鞍区偶发肿大、部分空虚。(2) 需要额外的专门鞍区或鞍旁成像来确定诊断并指导治疗的偶然病变例子。顶部，70 岁的女性在评估听力损失和耳鸣时发现偶然海绵窦动脉瘤(黄色箭头)。底部，62 岁男性，偶然

在突然发作的言语困难调查期间检测到垂体大腺瘤(黄色箭头)。(3) 附带病变的例子，在专门的鞍区或鞍旁成像后仍存在不确定性，需要在 PTCOE 进行进一步评估。顶部，59 岁男性，偶发左鞍旁在评估伴有复视的眼眶后头痛时检测到的质量(黄色箭头)。在专门的鞍区和鞍旁成像中，病变的性质仍不清楚。活检显示垂体腺瘤。底部，一名 45 岁女性，在评估额叶头痛时发现偶然鞍区肿块(黄色箭头)。最初怀疑是垂体腺瘤。然而，垂体神经放射科专家的审查表明，考虑到不典型的外观和可能的斜坡侵犯，可以进行更广泛的鉴别诊断。

手术中，脊索瘤被成功切除。\*仔细回顾历史影像学(例如脑 CT 或 MRI、颈椎 MRI)可能会发现病变很明显。FIESTA，采用稳态采集的快速成像；钆、钆;T1，T1加权;T2，T2加权。

# Consensus statement

Cushing 病的生化标准和 4.4% 的手术切除组织组织学证实了 ACTH。同样，在 105 名没有临床明显皮质醇增多症的患者中，4.8% 在手术后被诊断患有库欣病。目前尚不清楚没有明显皮质醇增多的 ACTH 分泌腺瘤是否会增加与长期皮质醇增多相关的心血管、骨骼和其他不良反应的风险。因此，即使没有典型的皮质醇增多症特征，也应根据提示库欣病的特征和/或合并症进行临床怀疑筛查。<sup>96 97 15 98</sup>

由于垂体腺瘤功能的临床证据可能很微妙和/或可能随着时间的推移缓慢进展，因此应对所有偶然发现鞍区病变的患者进行催乳素和生长激素轴的初步评估。如果初始内分泌评估排除了分泌性腺瘤，则如果临床上不需要或监测期间没有发现侵袭性腺瘤的迹象，则不需要进一步评估。如果筛查提示激素分泌过多或出现新的临床特征，应根据库欣病、肢端肥大症和催乳素瘤指南进行进一步检测和随访。先前记录的沉默腺瘤转变为具有功能的生长激素分泌或 ACTH 分泌腺瘤可能表明存在潜在的侵袭性垂体肿瘤，需要干预。<sup>16 62, 68 15 99 14 100</sup>

## 筛查垂体功能低下

据报道，多达一半的各种病因的偶发性瘤患者患有垂体功能减退症，包括垂体腺瘤、肾细胞瘤和其他鞍区病变。黄体生成素和/或 FSH、TSH 和生长激素缺乏是最常见的，精氨酸加压素缺乏 (AVP-D; 以前称为尿崩症) 相当罕见。<sup>91, 92, 101</sup>

一般来说，微腺瘤住院患者比大腺瘤住院患者更少出现激素缺乏。然而，患新内分泌疾病的风险没有差异(每 100 人年分别为 0.9 和 2.1;  $P = 0.15$ )，并且较大的腺瘤大小并不总是预示着激素功能恶化。临床症状也不一定预示着激素功能障碍。无论症状如何，通常建议对大腺瘤进行垂体功能检测，但微腺瘤病例的检测建议不太一致。<sup>7, 44, 52, 93, 102 9 27, 29, 56 29, 73 3, 16, 103</sup>

腺瘤大小。回顾性分析支持病变大小与垂体功能低下可能性的相关性，但需要仔细解释文献。在 903 例不同病因的鞍区肿块(垂体腺瘤、肾细胞瘤、颅咽管瘤和脑膜瘤)患者中，222 例垂体偶发瘤患者中，31% 至少有一个轴的激素缺乏，特别是性腺功能减退和甲状腺功能减退。大腺瘤 ( $P = 0.002$ ) 和男性 ( $P = 0.006$ ) 会增加新发或恶化的激素缺乏的风险; 由于 71% 的偶发瘤是大腺瘤，因此腺瘤大小可能导致垂体功能低下。<sup>101</sup>

在 371 名 NFPA 患者中，37% 的巨大腺瘤患者和 11% 的微腺瘤患者在诊断时至少存在一种激素缺乏症( $P < 0.001$ )。大腺瘤是激素功能障碍的重要预测因素(OR 3.38, 95% CI 1.81-6.29;  $P < 0.001$ )。然而，重要的是，即使没有腺瘤生长的证据，187 名同时具有影像学 and 激素功能且至少 3 年随访的患者中，有 3% 的垂体功能障碍恶化。<sup>56 56</sup>

英国 NFPA 联盟的结果显示，459 名微 NFPA 患者中约 10% 患有垂体功能减退症，其中 7.2% 患有性腺功能减退症，<2% 患有甲状腺功能减退症和肾上腺功能减退症。相比之下，在巨 NFPA 队列中，对先前完整的垂体激素轴进行重新评估，分别显示新发肾上腺功能减退、性腺功能减退和甲状腺功能减退的生化证据，在 4.0%、4.6% 和 4.9% 的患者中，以及高达 2.2% 的患者出现垂体功能衰竭，尽管有腺瘤稳定性的影像学证据。<sup>7 59</sup>

临床症状。对 269 名患者中偶然发现的 ( $n = 131$ ) 与有临床症状的 ( $n = 138$ ) NFPA  $> 6$  mm 进行比较，结果表明有症状组的垂体功能低下比偶然组更多(58.7% 与 27.4%;  $P < 0.0001$ )。然而，缺乏症状的阴性预测值(71%)和曲线下面积都未能帮助指导垂体测试的需要。<sup>29</sup>

肾细胞瘤患者垂体功能障碍的筛查 偶然肾细胞瘤患者的垂体功能低下尚未得到很好的描述，因为研究对于用于评估垂体功能的受影响轴的数量和诊断测试各不相同。134 名未接受手术治疗的肾细胞瘤患者中有 62 名(其中 48% 是偶然发现的)，16% 在诊断时患有垂体功能减退症，其中大多数是肾上腺功能减退症(9.7%)。37 个月随访后，垂体功能减退率下降; 10 名患者中有 5 名高催乳素血症得到缓解，并且没有发现新的缺陷，包括囊肿扩大的患者。然而，最大囊肿直径  $> 10$  毫米与激素功能障碍相关( $P = 0.04$ )，表明囊肿  $> 10$  毫米的患者需要监测垂体功能(参考文献。105)。由于 25% 的切除肾细胞瘤患者在诊断时表现出皮质醇减少症，因此基线时需要进行下丘脑-垂体-肾上腺轴测试。<sup>104 105 106</sup>

## 筛查空蝶鞍患者的垂体功能障碍

根据临床怀疑诊断为空蝶鞍的患者垂体功能低下的发生率明显高于偶然诊断的患者。功能和垂体体积不相关，尽管总鞍空患者比部分鞍空患者更容易患垂体功能低下。对 402 名原发性空蝶鞍患者进行的测试显示，40.5% 的患者表现出一种或多种轴缺陷，在偶然诊断的 289 名患者中，这一比例为 29%。临床可疑垂体病患者中甲状腺功能减退症(29.2% 比 2.8%)、生长激素缺乏症(20.4% 比 12.5%)、性腺功能减退症(50.4% 比 8.5%) 和高催乳素血症(15.7% 比 2.9%) 比偶然诊断的患者更常见，而皮质醇减少症(17.7% 比 13.5%) 和 AVP-D(1.7% 比 0.9%) 的发生率相似。男性( $P = 0.02$ )、临床怀疑( $P < 0.001$ ) 和创伤性脑损伤( $P = 0.003$ ) 可预测垂体功能低下。从部分空蝶鞍进展为完全空蝶鞍可能与激素恶化有关( $P = 0.006$ )。<sup>107 108 107 107</sup>

## 临床评估

由于中枢压迫效应、局部炎症或自主激素分泌，垂体偶发瘤患者可能会随着时间的推移而出现脑神经病变、垂体功能减退和/或激素过多。头痛、视野障碍、视力下降、复视，极少数情况下，下丘脑失调<sup>3, 6, 62</sup>



# Consensus statement

可能会出现脑脊液鼻漏。理想情况下，诊断出偶发瘤的患者的临床评估应由协作的多学科团队进行。

## 重复内分泌评估的指征

新激素缺乏。垂体偶发瘤患者新发垂体激素缺乏的发生率为每 **100** 人年 **1.2** 至 **2.4** 例。一些大腺瘤的发病率要高得多，高达每 **100** 患者年 **11.9** 例。<sup>51, 52, 56, 61 61</sup>

新发与体重增长相关的垂体激素缺乏频率差异很大，ACTH 缺乏率为 0.2-39.0%，生长激素缺乏率为 0.2-31.8%，TSH 缺乏率为 0.5-21.4%，黄体生成素和/或 FSH 缺乏率为 0.2-19.7%。由于从诊断开始就经常存在促性腺激素轴损伤，并且生长激素并不总是使用动态测试来评估，因此可能高估了新发黄体生成素和/或 FSH 缺乏率，而低估了生长激素缺乏率。如果早晨皮质醇水平不能诊断，建议进行 ACTH 刺激测试来确认大多数患者的肾上腺功能不全。<sup>7, 44, 54, 56, 58 109</sup>

尽管 microNFPA 中新激素缺乏率较低，在英国 NFPA 联盟队列的 459 名患者中仅发现了 2 例，但最初的肿块大小可能与垂体腺瘤生长的新发激素功能障碍无关。在 111 例 NFPA 患者中，随访时间中位数为 3.75 年(四分位数范围 4.33)，大约 5% 出现新的激素缺乏，但在 <5mm、5-10mm 和 >10mm 的大小类别中，新的激素缺乏与初始腺瘤直径之间没有关联(参考文献。27)。同样，在诊断后中位随访 3 年(四分位数范围 2-5)的 194 例偶然 NFPA 患者中，新发激素缺乏与肿块大小无关，194 例患者中有 10 例(5.2%) 重复影像学检测和激素检测显示新发激素缺乏，尽管肿块稳定或减小。在 35 例经保守治疗并随访中位 50 个月的巨型 NFPA 患者中，激素缺乏的患者在诊断后的前 2 年内表现出比没有激素缺乏的患者更快的腺瘤生长，所有基线时垂体功能低下的患者到第 5 年均出现生长(参考文献。44)。<sup>7 56</sup>

相比之下，在非腺瘤性囊肿患者中，新激素缺乏的风险与病变大小的关系比所有大 NFPA 患者更密切。瑞典肾细胞癌患者垂体登记显示，204 名囊肿直径 <10 mm 的患者在 1 年时垂体功能低下率为 3.3%，在 5 年时垂体功能低下率为 7%，而 174 名囊肿直径 ≥10 mm 的患者中垂体功能低下率分别为 20% 和 22%。<sup>110</sup>

**NFPA** 中新的激素过量。极少数情况下，临床上沉默的表达激素的垂体腺瘤可能会转化为分泌性腺瘤。在系统评价中确定的 20 名患者中，4 个沉默性促肾上腺皮质激素腺瘤和 4 个无效细胞腺瘤转化为库欣病，1 个沉默性生长激素腺瘤转化为肢端肥大症，中位转化时间为 72 个月(范围 12-276)。转化为激素分泌腺瘤的无症状腺瘤具有潜在的侵袭性。<sup>111 112 100</sup>

无症状促肾上腺皮质激素腺瘤向库欣病的转化已得到充分研究，但频率差异很大。据报道，176 名皮质营养腺瘤切除的患者中有 5 名 (2.8%) 在平均 4.2 年内转变为库欣病，而在<sup>113 114</sup>

75 个无症状促肾上腺皮质激素腺瘤，7 年内有 3 名 (4%) 患者发生转化。在 16 名转化为库欣病的无症状促肾上腺皮质激素腺瘤患者中，从诊断到转化的中位时间为 30 个月，其中 50% 在 12-24 个月内转化。这些患者中位需要 2.5 次手术 (95% CI 2-4); 81% 的人接受了放射治疗，只有三分之一的人康复了。<sup>11 5 1 16</sup>

无症状生长激素腺瘤发展为肢端肥大症的报道很少。这些腺瘤通常比 NFPA 和临床上明显的肢端肥大症更具侵袭性，并且通常难以治疗。在平均 3.9 年的随访中，有 17 名患者的 IGF1 水平升高，需要重复手术或放疗。<sup>117</sup>

## 什么时候需要进行眼科评估?

诊断时。

- **R18.** 对于有视力不佳或视神经或视交叉病变的患者，无论病变大小如何，我们建议进行眼科咨询和视野测试。
- **R19.** 我们建议对直径 ≥10 毫米的偶发瘤患者以及直径 <10 毫米且靠近视交叉的鞍区病变 (<3-5 毫米) 的患者进行视野测试。

在后续。

- **R20.** 如果不进行手术，我们建议在 6 个月后对鞍上延长的患者重复进行视野测试。
- **R21.** 我们建议所有大腺瘤患者在 1-2 年重复进行视野测试，因为基线时腺瘤生长和距视交叉的距离并不总是预示着视功能恶化。
- **R22.** 对于每年进行 MRI 随访的未压迫视交叉的大腺瘤患者，我们建议在 6-12 个月时进行视野测试，以检测在延长的 MRI 间隔期间潜在的早期腺瘤生长。
- **R23.** 我们建议视野测试结果异常的患者由神经眼科医生进行评估。

眼科评估的建议基于专家小组审查的有关大 NFPA、微 NFPA 和其他偶然病变患者视野异常发生率和视力丧失预测因素的数据。详情请参阅补充框 3。<sup>7, 8, 24, 26, 44, 51, 54, 56, 58, 61, 62, 118 - 124</sup>

## 手术治疗的指征

与其他可表现在所有年龄段的疾病(例如糖尿病)一样，决定采用更强化或保守的治疗方法时，应了解对个体患者的潜在风险和益处。因此，尽管这些指南都包含了特定年龄的阈值(来源于已发表的研究，如果有的话)，但共识小组建议在讨论治疗方案时考虑其他可能独立影响患者结果的因素(例如合并症和全身虚弱)。

## 偶发 NFPA 何时需要手术切除?

- **R24.** 根据当前指南，我们建议对偶然发现的分泌过多的垂体腺瘤进行手术。
- **R25.** 我们建议对视力受损、颅神经病变或与腺瘤相关的其他神经功能缺损的患者进行手术。



- **R26.** 在垂体肿瘤卓越中心进行评估后，我们建议对与视交叉相邻的腺瘤患者进行手术。然而，对于>65岁或任何年龄段的功能状态较差但视功能完整的患者，可以考虑观察。
- **R27.** 如果腺瘤距视交叉 $\geq 5$ 毫米，我们建议根据肿块大小和患者年龄进行个体化护理。对于年轻患者、连续MRI显示腺瘤生长或海绵窦侵犯证据的患者以及希望怀孕的女性，可以考虑进行手术咨询。
- **R28.** 我们建议对大多数患有严重和/或进行性视力丧失或由于垂体腺瘤中风而导致意识水平下降的患者进行手术。
- **R29.** 我们建议，对于抗头痛药物难治的严重头痛患者，在多学科诊所(包括神经科专家)评估后，应考虑手术的风险和益处。
- **R30.** 对于无症状的大腺瘤，我们建议在决定手术和观察时考虑年龄和功能状态。对于体弱的患者，密切观察生长证据可能是合适的。在没有驱动决策的临床因素的情况下，会考虑患者的偏好。
- **R31.** 我们建议考虑对进行性增大的大腺瘤患者(尤其是靠近视交叉的腺瘤)以及新发垂体功能低下的患者进行手术;然而，垂体缺陷的术后恢复并不能保证。

手术在垂体偶发瘤(尤其是 NFPA)治疗中的作用尚未明确定义，也没有随机研究评估结果。应与协作的多学科团队讨论手术指征以及潜在的益处和风险。<sup>61, 62, 125, 126 3, 6, 62</sup>

大腺瘤，包括偶然检测到的腺瘤，通常比微腺瘤具有更多的不良后果。然而，根据目前的指南，除泌乳素瘤外，无论肿块大小如何，都应将视力缺损、颅神经病变、其他神经功能缺损或海绵窦侵犯证实与偶发瘤相关，转诊进行跨学科讨论和手术考虑。新激素缺乏的发生并不总是与腺瘤大小有关，并且已经观察到术后垂体功能减退的恢复。对于新发激素缺乏和腺瘤进行性生长的良好手术候选者的患者，我们建议在专门的中心考虑手术，以降低术后新出现缺陷的风险。<sup>74 127 14, 15, 99, 128 59, 109, 129, 130</sup>

在权衡手术切除与观察偶然发现的无症状垂体腺瘤时，应考虑年龄、功能状态、腺瘤大小和海绵窦侵犯。例如，对于患有大微腺瘤或小巨腺瘤的育龄女性患者，手术或密切观察直至记录病变生长可能是合适的，特别是如果希望生育的话。然而，对于无症状且不适合手术的患有大腺瘤的虚弱患者，即使病变位于视交叉，也可以考虑观察。相比之下，如果手术并发症的风险较低且没有驱动决策过程的临床因素，则可以考虑患者偏好。例如，可能首选立即手术切除

考虑到连续成像和频繁临床评估的成本负担以及对患者对腺瘤持续生长可能性的焦虑的不利影响，超额观察。

垂体卒中患者的治疗是复杂且不断发展的。最初的建议要求对所有患有中风和视力或神经系统异常的患者进行紧急垂体手术。然而，对 97 名患者进行的多中心国际前瞻性登记证实，在中风事件发生 3 个月後，与保守治疗相比，手术并没有对改善视力带来益处。手术时间( $\leq 3$ 天与<sup>62</sup>事件发生后>3天)也不影响结果，两组的潜在腺瘤大小均有所减少。然而，由于手术是在病情较重的患者中进行的，因此很难将这些发现推广到所有中风患者。值得注意的是，这些结果仅适用于出现临床中风的患者，而不适用于进行垂体成像时有先前亚临床垂体出血迹象的 25% 患者。<sup>131 90</sup>

对分泌过多垂体腺瘤患者的个体化方法进行了详细回顾。手术切除是库欣病和肢端肥大症的主要治疗方法，有时也用于治疗某些催乳素瘤。TSH 分泌腺瘤极为罕见，偶然发现的腺瘤更为罕见。手术切除是首选方法。<sup>14, 73, 132, 133 14, 15, 128, 134 135 136 135, 137</sup>

## 囊性鞍区偶发瘤何时需要手术切除?

- **R32.** 我们建议进行详细的 MRI 和激素评估，以对偶然发现的囊性鞍区病变进行鉴别诊断。
- **R33.** 我们建议多学科团队讨论对有症状囊性腺瘤患者进行手术的风险和益处，特别是对于药物难治性严重头痛患者以及囊性病变更大和垂体卒中的患者。
- **R34.** 我们建议对无症状的小肾细胞癌(<10 mm)进行连续垂体MRI检查，频率取决于临床特征，类似于垂体腺瘤。
- **R35.** 我们建议，对于小肾细胞癌(<10 毫米)且抗头痛药物难治的严重头痛患者，在多学科诊所(包括神经科专家)评估后，应考虑手术的风险和益处。
- **R36.** 我们建议对与视觉和/或激素功能障碍相关的囊性病变更大进行手术。
- **R37.** 我们建议观察小的蛛网膜囊肿(<10 毫米)和较大的无症状蛛网膜囊肿( $\geq 10$  毫米)。
- **R38.** 我们建议多学科团队就小(<10 毫米)稳定颅咽管瘤的观察与手术进行基于证据的讨论。对于适合手术的患者，由专家神经外科医生进行手术可能有利于完全安全切除和确诊病理诊断。对于虚弱的患者，在没有质量效应的中心体征和症状的情况下观察可能是合理的。
- **R39.** 如果未能实现总体切除，我们建议手术切除扩大和大的颅咽管瘤( $\geq 10$  mm)，然后进行药物和/或放射治疗。在患者中 $\geq 65$ 岁或体弱的患者，如果视力完好，观察可能是合理的。

# Consensus statement

总体而言，20%的囊性鞍区病变，包括肾细胞癌、囊性垂体腺瘤和蛛网膜囊肿，被诊断为偶发瘤。独特的临床、生化和放射学检查结果对于诊断和治疗目的很重要。其余的通常会出现肿块压迫，导致头痛和视力受损。<sup>138 1, 139–141</sup>

## 拉克裂囊肿

肾细胞癌是尸检时发现的最常见的鞍区病变，占偶然垂体病变的三分之一，占MRI发现的非腺瘤肿块的19%。在116例肾细胞癌中，平均最大直径为13毫米(参考文献<sup>141</sup>)，27例肾细胞癌的范围为9毫米至30毫米。<sup>104, 142 1 140</sup>

在影像学上，肾细胞癌通常含有蜡样结节;大约40%的T2加权图像呈低信号，T1加权图像呈高信号，没有对比度增强，可能是由于蛋白质含量增加所致。一般来说，它们表现出最小的增强，壁薄，位于中间部，茎经常向前移位。在长期随访期间，只有一小部分病变进展，许多病变随着时间的推移而消退，没有形态学特征可以预测大小的变化。在229例接受连续MRI随访的中位时间为36.6个月的患者中，32%的患者自发消退;在另一组110例肾细胞癌中，中位随访时间为23个月，13.6%的肾细胞癌在MRI上消退，6.4%的肾细胞癌无法检测到。同样，在平均27个月的随访中，94.5%的RCC在连续成像中显示尺寸没有变化，而5%的RCC尺寸增大，16%的RCC尺寸减小。根据对75名偶然发现RCC的患者进行的连续MRI检查，其中21名患者的囊肿尺寸增大，平均囊肿生长率计算为每月0.0010厘米(95% CI 0.0015-0.0035)，与零没有统计学区别。值得注意的是，这些患者中只有9名接受了手术切除，这表明肾细胞癌生长可能没有临床意义。<sup>139, 143 144 78 123 78 55 3 145</sup>

鉴于肾细胞癌生长速度缓慢，无症状病变通常会进行连续成像随访。伴有顽固性头痛的小RCC(<10毫米)和与视觉和/或激素功能障碍相关的大(≥10毫米)或进行性生长的病变可考虑进行手术切除。囊肿引流导致0-9%的患者出现新的AVP-D，完全切除囊肿导致19-69%的患者出现新的AVP-D。术后应避免脑脊液漏，可能需要封堵囊肿。<sup>146 147 147, 148 147</sup>

## 囊性垂体腺瘤

出血或缺血性垂体腺瘤梗塞可导致MRI上明显的囊性成分，T1加权图像和T2加权图像具有异质性，呈等信号、壁增强，有时呈结节状。在82名囊性垂体腺瘤或肾细胞癌患者中，MRI显示病变内有隔膜、偏心位置、侵袭和先前出血引起的不同层液体。<sup>139 143</sup>

在47例接受手术治疗的患者中，包括27例(57%)患有肾细胞癌和17例(36%)患有囊性垂体腺瘤，患者就诊时激素功能紊乱各异，其中24-47%的囊性垂体腺瘤患者出现闭经和/或月经稀发、性欲下降和溢乳，而12.8-34.0%的肾细胞癌患者出现闭经和/或月经稀发、性欲下降和溢乳。术后，70%的囊性垂体腺瘤患者报告头痛得到改善，80%的患者视功能得到改善，33%的患者激素功能得到改善。因此，对于有症状的囊性垂体腺瘤患者，对于患有严重难治性头痛或激素过多的患者，通常会考虑手术。<sup>140 140</sup>

## 颅咽管瘤

颅咽管瘤占有所有颅内肿瘤的1%，占儿童鞍区肿瘤的5-10%。金刚烷瘤性肿瘤总是囊性的，仅限于鞍区，并且经常钙化。乳头状肿瘤通常呈实性或囊实混合肿瘤。可以看到T1加权MRI图像上的壁增强和高信号。与其他囊性病变相比，钙化有利于金刚砂瘤性颅咽管瘤的诊断，正常大小的鞍和鞍上囊肿位置也是如此。对比后3D T2-FLAIR图像对于区分颅咽管瘤和肾细胞癌非常敏感，因为肾细胞癌囊壁不太可能增强。颅咽管瘤可能比其他囊性病变具有更具侵袭性的病程。诊断时或检测到生长时进行治疗可能会带来更有利的结果，特别是对于65岁以下的患者和乳头状肿瘤患者，药物治疗可能有效。手术减压可以改善与肿块效应相关的症状;通过大体全切除可以实现缓解，次全切除随后进行放射可能同样有效地实现长期控制。然而，考虑到手术和放射治疗的治疗相关发病率，在记录囊肿生长之前观察可能是合理的。<sup>149 150 151 152</sup>

## 蛛网膜囊肿

蛛网膜组织通过鞍膈缺损突出可能导致蛛网膜囊肿，占鞍区病变的1.4%。这些与脑脊液等信号，没有MRI对比增强，因为囊肿的蛋白质含量高于<sup>153</sup>

## 框 3 | 未来方向

- 进行随访>10-15年的前瞻性研究，特别是针对40-65岁的患者，包括测量腺瘤生长、内分泌变化和整体健康影响。
- 根据人口统计学和放射组学定义持续性垂体腺瘤生长和新激素过量发展的危险因素。
- 标准化MRI报告，包括腺瘤体积测量、以毫米为单位测量的距视交叉距离以及修改后的Knosp分类。
- 定义较小病变(<5 mm)中“腺瘤”或“可能的腺瘤”与异质强化和可能的伪影的标准。
- 评估频繁进行临床、生化和影像监测的成本效益。
- 探索使用高级分析(包括机器学习)来促进改进的管理决策、解释复杂的影像数据并支持更准确和个性化的临床建议。
- 调查长期监测、潜在的激素功能障碍和无症状但接受监测的病症的心理压力对心理健康的影响，特别是对于65岁以下的患者。
- 优化患者的管理和监测策略
- <65岁，特别是年轻人和计划怀孕的女性。
- 定义小面积偶然颅咽管瘤<10mm的治疗策略，包括乳头状颅咽管瘤早期靶向治疗的作用。

# Consensus statement

脑脊液。在 10 年期间发现的 485 名蛛网膜囊肿患者中，92.5% 的成人和 72.4% 的儿童没有症状。平均随访 31 个月，95% 的囊肿体积没有变化，以前无症状的患者也没有出现症状。同样，在对 213 个蛛网膜囊肿进行 3.8 年的随访中，5 名患者 (2.3%) 表现出尺寸增大，2 名患者 (0.9%) 出现新的或恶化的症状。鉴于症状发生率低且增大风险小，小蛛网膜囊肿 (<10 毫米) 和无症状的大囊肿 (≥10 毫米) 可以保守观察。<sup>154 155 155 153 156</sup>

## 特别考虑

专家小组审查了 1 型多发性内分泌肿瘤患者垂体偶发瘤的治疗数据 (参考文献。157–168)，儿童和青少年、老年患者 (年龄 >65 岁) 和孕妇。详情请参阅补充框 4。<sup>25, 167, 169–175 176–186 6, 14, 15, 128, 134, 187–191</sup>

## 管理患者的期望

这里提出的建议基于已发表的同行评审证据以及共识小组成员的集体专业知识。我们还评估了偶发瘤患者如何与医疗保健系统互动，以更好地了解我们的建议对临床实践的影响。

指导委员会成员制定了一项患者调查，收集垂体偶发瘤的诊断和后续监测信息。这些结果为管理垂体偶发瘤患者的期望提供了重要的见解。<sup>192</sup>

共有 275 名患者参与了调查，其中 84% 来自英国、澳大利亚、日本和巴西；46% 的受访者年龄 <50 岁，<10% 的受访者年龄 ≥70 岁。性别没有记录。尽管这一有限的样本可能不能代表所有国家的垂体偶发瘤患者，但结果表明，准确的患者教育了解垂体偶发瘤的性质及其治疗至关重要。与患者的沟通应明确概述垂体偶发瘤的治疗方案和评估建议。应强调准确的专家评估和随访的重要性，特别是强调专家多学科专业护理的价值。

## 结论

在影像学上发现垂体偶发瘤需要内分泌科医生进行仔细评估，然后根据病变和患者特征向神经外科和/或眼科专家进行相关转诊。垂体学会的这份共识声明提供了诊断的影像学、内分泌和临床评估的建议，并指导垂体偶发瘤的管理和随访。关于 NFPA 的 MRI 监测或手术干预的决定应基于患者特征以及腺瘤大小和位置，并根据视觉、神经学和相关中央体征和肿块效应的症状进行指导。囊性病变、与遗传综合征相关的病变以及儿童、老年人和孕妇中发现的病变需要专家多学科团队的个体化方法，以确保最佳治疗。需要进行前瞻性研究来确定小病变患者手术干预的标准，优化具有挑战性的临床环境中的管理，并了解成本效益和心理健康

长期影像学 and 内分泌监测对垂体偶发瘤患者的影响 (框 3)。

Published online: 24 June 2025

在线发布: xx xx xxxx

## 参考

1. Farnini, P., Maya, M. M. & Melmed, S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 1633–1641 (2011).
2. Giraldo, E., Allen, J. W. & Ioachimescu, A. G. Pituitary incidentalomas: best practices and looking ahead. *Endocr. Pract.* **29**, 60–68 (2023).
3. Langlois, F. & Fleseriu, M. What to do with incidentally discovered pituitary abnormalities? *Med. Clin. North Am.* **105**, 1081–1098 (2021).
4. Budan, R. M. & Georgescu, C. E. Multiple pituitary adenomas: a systematic review. *Front. Endocrinol.* **7**, 1 (2016).
5. Ogando-Rivas, E., Alalade, A. F., Boatey, J. & Schwartz, T. H. Double pituitary adenomas are most commonly associated with GH- and ACTH-secreting tumors: systematic review of the literature. *Pituitary* **20**, 702–708 (2017).
6. Melmed, S. et al. Clinical biology of the pituitary adenoma. *Endocr. Rev.* **43**, 1003–1037 (2022).
7. Hamblin, R. et al. Natural history of non-functioning pituitary microadenomas: results from the UK non-functioning pituitary adenoma consortium. *Eur. J. Endocrinol.* **189**, 87–95 (2023).
8. Karavitaki, N. et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin. Endocrinol.* **67**, 938–943 (2007).
9. Rikvold, S. D., Pedersen, M. B., Andreassen, M. & Krogh, J. Natural history of non-functioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Horm. Metab. Res.* **55**, 443–451 (2023).
10. Casanueva, F. F. et al. Criteria for the definition of pituitary tumor centers of excellence (PTCOE): a pituitary society statement. *Pituitary* **20**, 489–498 (2017).
11. Giustina, A. et al. Pilot study to define criteria for pituitary tumors centers of excellence (PTCOE): results of an audit of leading international centers. *Pituitary* **26**, 583–596 (2023).
12. Swiglo, B. A. et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 666–673 (2008).
13. Guyatt, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924–926 (2008).
14. Petersenn, S. et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a pituitary society international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* **19**, 722–740 (2023).
15. Fleseriu, M. et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **9**, 847–875 (2021).
16. Molitch, M. E. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **23**, 667–675 (2009).
17. Buurman, H. & Saeger, W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur. J. Endocrinol.* **154**, 753–758 (2006).
18. Schoning, J. V. et al. Multiple tumorous lesions of the pituitary gland. *Hormones* **21**, 653–663 (2022).
19. Gobara, A. et al. T2 hypointense signal discovered incidentally at the posterior edge of the adenohypophysis on MRI: its prevalence and morphology and their relationship to age. *Neuroradiology* **64**, 1755–1761 (2022).
20. Chong, B. W., Kucharczyk, W., Singer, W. & George, S. Pituitary gland MR: a comparative study of healthy volunteers and patients with microadenomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **15**, 675–679 (1994).
21. Pineyro, M. M. et al. Strikingly low prevalence of pituitary incidentalomas in a teaching hospital in Uruguay. *Front. Endocrinol.* **14**, 1254180 (2023).
22. Kuo, M., Maya, M. M., Bonert, V. & Melmed, S. Prospective evaluation of incidental pituitary imaging findings in the Sella turcica. *J. Endocr. Soc.* **5**, bvaa186 (2021).
23. Anagnostis, P. et al. Pituitary incidentalomas: a single-centre experience. *Int. J. Clin. Pract.* **65**, 172–177 (2011).
24. Arita, K. et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. *J. Neurosurg.* **104**, 884–891 (2006).
25. Esteves, C. et al. Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort. *Pituitary* **18**, 777–781 (2015).
26. Feldkamp, J. et al. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas — results of a prospective study. *Clin. Endocrinol.* **51**, 109–113 (1999).
27. Imran, S. A. et al. Analysis and natural history of pituitary incidentalomas. *Eur. J. Endocrinol.* **175**, 1–9 (2016).
28. Day, P. F. et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary* **7**, 145–148 (2004).
29. Freda, P. U. et al. Presenting features in 269 patients with clinically nonfunctioning pituitary adenomas enrolled in a prospective study. *J. Endocr. Soc.* **4**, bvaa021 (2020).
30. Sunny, D. E. et al. Prevalence of incidental intracranial findings on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir.* **164**, 2751–2765 (2022).



# Consensus statement

31. Hall, W. A., Luciano, M. G., Doppman, J. L., Patronas, N. J. & Oldfield, E. H. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann. Intern. Med.* **120**, 817–820 (1994).
32. Yue, N. C. et al. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the cardiovascular health study. *Radiology* **202**, 41–46 (1997).
33. Vernooij, M. W. et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N. Engl. J. Med.* **357**, 1821–1828 (2007).
34. Jeong, S. Y. et al. Incidental pituitary uptake on whole-body 18F-FDG PET/CT: a multicentre study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37**, 2334–2343 (2010).
35. Hyun, S. H., Choi, J. Y., Lee, K. H., Choe, Y. S. & Kim, B. T. Incidental focal 18F-FDG uptake in the pituitary gland: clinical significance and differential diagnostic criteria. *J. Nucl. Med.* **52**, 547–550 (2011).
36. Ju, H., Zhou, J., Pan, Y., Lv, J. & Zhang, Y. Evaluation of pituitary uptake incidentally identified on F-FDG PET/CT scan. *Oncotarget* **8**, 55544–55549 (2017).<sup>18</sup>
37. Fernandez, A., Karavitaki, N. & Wass, J. A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin. Endocrinol.* **72**, 377–382 (2010).
38. Daly, A. F. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 4769–4775 (2006).
39. Raappana, A., Koivukangas, J., Ebeling, T. & Pirila, T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 4268–4275 (2010).
40. Watanabe, G., Choi, S. Y. & Adamson, D. C. Pituitary incidentalomas in the United States: a national database estimate. *World Neurosurg.* **158**, e843–e855 (2022).
41. Agustsson, T. T. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* **173**, 655–664 (2015).
42. Graffeo, C. S. et al. Pituitary adenoma incidence, management trends, and long-term outcomes: a 30-year population-based analysis. *Mayo Clin. Proc.* **97**, 1861–1871 (2022).
43. Iglesias, P. et al. Prevalence, clinical features, and natural history of incidental clinically non-functioning pituitary adenomas. *Horm. Metab. Res.* **49**, 654–659 (2017).
44. Constantinescu, S. M. et al. Natural history and surgical outcome of incidentally discovered clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *Endocr. Connect.* **12**, e230224 (2023).
45. McComb, D. J., Ryan, N., Horvath, E. & Kovacs, K. Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **107**, 488–491 (1983).
46. Suzuki, M. et al. Expression of proliferation markers in human pituitary incidentalomas. *Endocr. Pathol.* **17**, 263–275 (2006).
47. Tahara, S. et al. An overview of pituitary incidentalomas: diagnosis, clinical features, and management. *Cancers* **14**, 4324 (2022).
48. Oyama, K., Sanno, N., Tahara, S. & Teramoto, A. Management of pituitary incidentalomas: according to a survey of pituitary incidentalomas in Japan. *Semin. Ultrasound CT MR* **26**, 47–50 (2005).
49. Donovan, L. E. & Corenblum, B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch. Intern. Med.* **155**, 181–183 (1995).
50. Han, A. J., Varlamov, E. V. & Fliseriu, M. Nonfunctioning pituitary microadenomas: should imaging interval be extended? A large single-center cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **107**, e1231–e1241 (2022).
51. Kim, J. H. et al. Developing an optimal follow-up strategy based on the natural history of nonfunctioning pituitary adenomas. *J. Neurosurg.* **131**, 500–506 (2018).
52. Lenders, N. et al. Longitudinal evaluation of the natural history of conservatively managed nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol.* **84**, 222–228 (2016).
53. Reincke, M., Allolio, B., Saeger, W., Menzel, J. & Winkelmann, W. The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? *JAMA* **263**, 2772–2776 (1990).
54. Sam, A. H. et al. Clinical outcomes in patients with nonfunctioning pituitary adenomas managed conservatively. *Clin. Endocrinol.* **83**, 861–865 (2015).
55. Sanno, N., Oyama, K., Tahara, S., Teramoto, A. & Kato, Y. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur. J. Endocrinol.* **149**, 123–127 (2003).
56. Tresoldi, A. S. et al. Clinically nonfunctioning pituitary incidentalomas: characteristics and natural history. *Neuroendocrinology* **110**, 595–603 (2020).
57. Yuen, K. C. et al. Prevalence of GH and other anterior pituitary hormone deficiencies in adults with nonsecreting pituitary microadenomas and normal serum IGF-1 levels. *Clin. Endocrinol.* **69**, 292–298 (2008).
58. Dekkers, O. M. et al. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur. J. Endocrinol.* **156**, 217–224 (2007).
59. Fountas, A. et al. Conservatively managed non-functioning pituitary macroadenomas — cohort study from the UK Non-functioning Pituitary Adenoma Consortium. *Eur. J. Endocrinol.* **192**, 680–690 (2025).
60. Park, S. S., Kang, H., Kim, Y. H. & Kim, J. H. Different tumor growth pattern of clinically nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumor according to sex and age: a longitudinal study. *J. Endocrinol. Invest.* **47**, 1911–1921 (2024).
61. Fernandez-Balsells, M. M. et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 905–912 (2011).
62. Freda, P. U. et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 894–904 (2011).
63. Hoang, J. K. et al. Management of incidental pituitary findings on CT, MRI, and F-fluorodeoxyglucose PET: a white paper of the ACR incidental findings committee.<sup>18</sup> *J. Am. Coll. Radiol.* **15**, 966–972 (2018).
64. Bashari, W. A. et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **33**, 101278 (2019).
65. MacFarlane, J. et al. Advances in the imaging of pituitary tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **49**, 357–373 (2020).
66. Bashari, W. A. et al. Using molecular imaging to enhance decision making in the management of pituitary adenomas. *J. Nucl. Med.* **62**, 57S–62S (2021).
67. Bentestuen, M., Gossili, F., Almasi, C. E. & Zacho, H. D. Prevalence and significance of incidental findings on 68 Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET/CT: a systematic review of the literature. *Cancer Imaging* **22**, 44 (2022).
68. Galland, F. et al. Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Ann. Endocrinol.* **76**, 191–200 (2015).
69. Bashari, W. A., Gillett, D., MacFarlane, J., Scoffings, D. & Gurnell, M. In *The Pituitary* (ed. Melded, S.) 677–721 (Elsevier, 2022).
70. Raverot, G. et al. Biological and radiological exploration and management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann. Endocrinol.* **76**, 201–209 (2015).
71. Bonneville, J. F. A plea for the T2W MR sequence for pituitary imaging. *Pituitary* **22**, 195–197 (2019).
72. Nachtigall, L. B. et al. Physicians' awareness of gadolinium retention and MRI timing practices in the longitudinal management of pituitary tumors: a "Pituitary Society" survey. *Pituitary* **22**, 37–45 (2019).
73. Tritos, N. A. & Miller, K. K. Diagnosis and management of pituitary adenomas: a review. *JAMA* **329**, 1386–1398 (2023).
74. Ho, K. K. Y. et al. A proposed clinical classification for pituitary neoplasms to guide therapy and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **12**, 209–214 (2024).
75. Pernik, M. N. et al. The natural history of non-functioning pituitary adenomas: a meta-analysis of conservatively managed tumors. *J. Clin. Neurosci.* **95**, 134–141 (2022).
76. Molitch, M. E. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **37**, 151–171 (2008).
77. Hordejuk, D. et al. Long-term changes in the size of pituitary microadenomas. *Ann. Intern. Med.* **176**, 298–302 (2023).
78. Jung, H., Yang, S. Y. & Cho, K. T. Suggestion of follow-up period in nonfunctioning pituitary incidentaloma based on MRI characteristics. *Brain Tumor Res. Treat.* **12**, 40–49 (2024).
79. Ayalon-Dangur, I. et al. Natural history of nonfunctioning pituitary macroadenomas followed without intervention: a retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol.* **98**, 559–566 (2023).
80. Kajal, S., Ahmad, Y. E. S., Halawi, A., Gol, M. A. K. & Ashley, W. Pituitary apoplexy: a systematic review of non-gestational risk factors. *Pituitary* **27**, 320–334 (2024).
81. Chen, L., White, W. L., Spetzler, R. F. & Xu, B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J. Neurooncol.* **102**, 129–138 (2011).
82. Donegan, D. & Erickson, D. Revisiting pituitary apoplexy. *J. Endocr. Soc.* **6**, bvac113 (2022).
83. Bao, Y. J. et al. Pituitary apoplexy complicated with subarachnoid hemorrhage caused by incidentaloma following a head injury: case report. *Chin. Med. J.* **120**, 2341–2343 (2007).
84. Holness, R. O., Ogundimu, F. A. & Langille, R. A. Pituitary apoplexy following closed head trauma. Case report. *J. Neurosurg.* **59**, 677–679 (1983).
85. Nishizawa, S., Ohta, S., Yokoyama, T. & Uemura, K. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). *Neurosurgery* **43**, 1344–1348 (1998).
86. Saeed, O. & Braga, M. A 68-year-old man with an incidentally discovered pituitary lesion. *CAJMA* **189**, E605–E607 (2017).
87. Kamimura, K. et al. Consistency of pituitary adenoma: prediction by pharmacokinetic dynamic contrast-enhanced MRI and comparison with histologic collagen content. *Cancers* **13**, 3914 (2021).
88. Kim, Y. S., Ahn, S., Lee, Y. S., Jeun, S. S. & Park, J. S. Clinicopathological analysis of non-functioning pituitary adenomas (PAs) according to the 2022 WHO classification. *Pituitary* **27**, 665–672 (2024).
89. Boguszewski, C. L., de Castro Musolino, N. R. & Kasuki, L. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **33**, 101268 (2019).
90. Briet, C., Salenave, S., Bonneville, J. F., Laws, E. R. & Chanson, P. Pituitary apoplexy. *Endocr. Rev.* **36**, 622–645 (2015).
91. Ono, M. et al. A survey of surgically resected pituitary incidentalomas and a comparison of the clinical features and surgical outcomes of non-functioning pituitary adenomas discovered incidentally versus symptomatically. *Endocr. J.* **68**, 561–571 (2021).
92. Ishii, K. et al. Clinical investigation of pituitary incidentalomas: a two-center study. *Intractable Rare Dis. Res.* **8**, 239–244 (2019).
93. Morinaga, Y. et al. Characteristics and clinical outcomes in pituitary incidentalomas and non-incidental pituitary tumors treated with endoscopic transsphenoidal surgery. *Medicine* **99**, e22713 (2020).
94. Giraldi, E. A., Veledar, E., Oyesiku, N. M. & Ioachimescu, A. G. Incidentally detected acromegaly: single-center study of surgically treated patients over 22 years. *J. Invest. Med.* **69**, 351–357 (2021).
95. Torpy, D. J. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients with pituitary incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* **172**, C1–C4 (2015).
96. Toini, A. et al. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* **172**, 363–369 (2015).
97. Tamada, D. et al. Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors. *Endocr. J.* **63**, 47–52 (2016).
98. Coscia, K., Verrienti, M., Di Dalmazi, G. & Zatelli, M. C. Who and how to screen for endogenous hypercortisolism in adrenal and pituitary incidentaloma. *J. Endocrinol. Invest.* **48**, 63–71 (2025).



# Consensus statement

99. Giustina, A. et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary* **27**, 7–22 (2024).
100. Burman, P. et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur. J. Endocrinol.* **187**, 593–605 (2022).
101. Vaninetti, N. M. et al. A comparative, population-based analysis of pituitary incidentalomas vs clinically manifesting sellar masses. *Endocr. Connect.* **7**, 768–776 (2018).
102. Carosi, G. et al. Hypothalamic-pituitary axis in non-functioning pituitary adenomas: focus on the prevalence of isolated central hypoadrenalism. *Neuroendocrinology* **102**, 267–273 (2015).
103. Tritos, N. A. et al. Pituitary Society Delphi survey: an international perspective on endocrine management of patients undergoing transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Pituitary* **25**, 64–73 (2022).
104. Trifanescu, R., Ansoorge, O., Wass, J. A., Grossman, A. B. & Karavitaki, N. Rathke's cleft cysts. *Clin. Endocrinol.* **76**, 151–160 (2012).
105. Sala, E. et al. Natural history of Rathke's cleft cysts: a retrospective analysis of a two centres experience. *Clin. Endocrinol.* **89**, 178–186 (2018).
106. Langlois, F. et al. High prevalence of adrenal insufficiency at diagnosis and headache recovery in surgically resected Rathke's cleft cysts — a large retrospective single center study. *Endocrine* **63**, 463–469 (2019).
107. Carosi, G. et al. A multicenter cohort study in patients with primary empty sella: hormonal and neuroradiological features over a long follow-up. *Front. Endocrinol.* **13**, 925378 (2022).
108. Akkus, G. et al. Pituitary volume in patients with primary empty sella and clinical relevance to pituitary hormone secretion: a retrospective single center study. *Curr. Med. Imaging* **17**, 1018–1024 (2021).
109. Fleseriu, M., Christ-Crain, M., Langlois, F., Gadelha, M. & Melmed, S. Hypopituitarism. *Lancet* **403**, 2632–2648 (2024).
110. Pettersson, M. et al. Natural history and surgical outcome of Rathke's cleft cysts — a study from the Swedish pituitary registry. *Clin. Endocrinol.* **96**, 54–61 (2022).
111. Melmed, S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N. Engl. J. Med.* **382**, 937–950 (2020).
112. Guerrero-Perez, F., Marengo, A. P., Vidal, N. & Villabona, C. Pituitary adenomas with changing phenotype: a systematic review. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **128**, 835–844 (2020).
113. Ben-Shlomo, A. & Cooper, O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary* **21**, 183–193 (2018).
114. Righi, A. et al. The changing faces of corticotroph cell adenomas: the role of prohormone convertase 1/3. *Endocrine* **56**, 286–297 (2017).
115. Jahangiri, A. et al. A comprehensive long-term retrospective analysis of silent corticotrophic adenomas vs hormone-negative adenomas. *Neurosurgery* **73**, 8–17 (2013).
116. Zheng, G. et al. Clinical, laboratory, and treatment profiles of silent corticotroph adenomas that have transformed to the functional type: a case series with a literature review. *Front. Endocrinol.* **11**, 558593 (2020).
117. Langlois, F. et al. Clinical profile of silent growth hormone pituitary adenomas; higher recurrence rate compared to silent gonadotroph pituitary tumors, a large single center experience. *Endocrine* **58**, 528–534 (2017).
118. Ryu, W. H. et al. Conservative management of pituitary macroadenoma contacting the optic apparatus. *Can. J. Neurol. Sci.* **37**, 837–842 (2010).
119. Lithgow, K., Batra, R., Matthews, T. & Karavitaki, N. Management of endocrine disease: visual morbidity in patients with pituitary adenoma. *Eur. J. Endocrinol.* **181**, R185–R197 (2019).
120. Gan, L. et al. The predictive value of suprasellar extension for visual function evaluation in Chinese patients with nonfunctioning pituitary adenoma with optic chiasm compression. *World Neurosurg.* **116**, e960–e967 (2018).
121. Bonomo, G. et al. The suprasellar volume of nonfunctioning pituitary adenomas: a useful tool for predicting visual field deficits. *Pituitary* **23**, 552–557 (2020).
122. Castle-Kirsbaum, M. et al. Surgical outcomes and quality of life in Rathke's cleft cysts undergoing endoscopic transsphenoidal resection: a multicentre study and systematic review of the literature. *Pituitary* **25**, 285–295 (2022).
123. Kinoshita, Y. et al. Natural course of Rathke's cleft cysts and risk factors for progression. *J. Neurosurg.* **138**, 1426–1432 (2023).
124. Vosoughi, A. & Micieli, J. A. Optical coherence tomography abnormalities as the presenting sign of an involuted sellar/suprasellar mass. *Case Rep. Ophthalmol.* **15**, 757–761 (2024).
125. Aghi, M. K. et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas: executive summary. *Neurosurgery* **79**, 521–523 (2016).
126. Seltzer, J. et al. Outcomes following transsphenoidal surgical management of incidental pituitary adenomas: a series of 52 patients over a 17-year period. *J. Neurosurg.* **130**, 1584–1592 (2019).
127. Lefevre, E. et al. Clinical and therapeutic implications of cavernous sinus invasion in pituitary adenomas. *Endocrine* **85**, 1058–1065 (2024).
128. Giustina, A. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: a consensus. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **21**, 667–678 (2020).
129. Mavromati, M. et al. The impact of transsphenoidal surgery on pituitary function in patients with non-functioning macroadenomas. *Endocrine* **81**, 340–348 (2023).
130. Molitch, M. E. Nonfunctioning pituitary tumors. *Handb. Clin. Neurol.* **124**, 167–184 (2014).
131. Mamelak, A. N. et al. A prospective, multicenter, observational study of surgical vs nonsurgical management for pituitary apoplexy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **109**, e711–e725 (2024).
132. Fleseriu, M., Langlois, F., Lim, D. S. T., Varlamov, E. V. & Melmed, S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **10**, 804–826 (2022).
133. Fleseriu, M., Varlamov, E. V., Hinojosa-Amaya, J. M., Langlois, F. & Melmed, S. An individualized approach to the management of Cushing disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* **19**, 581–599 (2023).
134. Fleseriu, M. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* **24**, 1–13 (2021).
135. De Herdt, C., Philipse, E. & De Block, C. Endocrine tumors: thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur. J. Endocrinol.* **185**, R65–R74 (2021).
136. Rabbiosi, S. et al. Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs. *Thyroid* **22**, 1076–1079 (2012).
137. Dutta, A. et al. The outcome of TSHoma from a tertiary care institute in India. *Surg. Neurol. Int.* **12**, 161 (2021).
138. Tavakoli, S. et al. Cyst type differentiates Rathke cleft cysts from cystic pituitary adenomas. *Front. Oncol.* **11**, 778824 (2021).
139. Gadelha, M. R. et al. Approach to the patient: differential diagnosis of cystic sellar lesions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **107**, 1751–1758 (2022).
140. Tafreshi, A. R. et al. Differential clinical presentation, intraoperative management strategies, and surgical outcomes after endoscopic endonasal treatment of cystic sellar masses. *World Neurosurg.* **133**, e241–e251 (2020).
141. Montaser, A. S., Catalano, M. P. & Laws, E. R. Professor Rathke's gift to neurosurgery: the cyst, its diagnosis, surgical management, and outcomes. *Pituitary* **24**, 787–796 (2021).
142. Teramoto, A., Hirakawa, K., Sanno, N. & Osamura, Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology* **193**, 161–164 (1994).
143. Park, M. et al. Differentiation between cystic pituitary adenomas and Rathke cleft cysts: a diagnostic model using MRI. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **36**, 1866–1873 (2015).
144. Menendez-Torre, E. L. et al. Natural history and surgical outcomes of Rathke's cleft cysts: a Spanish multicenter study. *Front. Endocrinol.* **15**, 1413810 (2024).
145. Culver, S. A. et al. A case for conservative management: characterizing the natural history of radiographically diagnosed Rathke cleft cysts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 3943–3948 (2015).
146. Fleseriu, M., Yedinak, C., Campbell, C. & Delashaw, J. B. Significant headache improvement after transsphenoidal surgery in patients with small sellar lesions. *J. Neurosurg.* **110**, 354–358 (2009).
147. Arko, L. et al. Endonasal endoscopic fenestration of Rathke's cleft cysts: whether to leave the fenestration open or closed? *J. Neurol. Surg. B Skull Base* **82**, e101–e104 (2021).
148. Aho, C. J., Liu, C., Zelman, V., Couldwell, W. T. & Weiss, M. H. Surgical outcomes in 118 patients with Rathke cleft cysts. *J. Neurosurg.* **102**, 189–193 (2005).
149. Momin, A. A. et al. Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. *Pituitary* **24**, 517–522 (2021).
150. Azuma, M. et al. Usefulness of contrast-enhanced 3D-FLAIR MR imaging for differentiating Rathke cleft cyst from cystic craniopharyngioma. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **41**, 106–110 (2020).
151. Prieto, R. et al. Papillary craniopharyngioma: an integrative and comprehensive review. *Endocr. Rev.* **46**, 151–213 (2025).
152. Kulkarni, A., Konar, S., Shukla, D., Sadashiva, N. & Devi, B. I. Transventricular endoscopic approach for cystic craniopharyngioma: case series. *J. Neurol. Surg. B Skull Base* **84**, 591–597 (2023).
153. Al-Holou, W. N. et al. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in adults. *J. Neurosurg.* **118**, 222–231 (2013).
154. Nomura, M. et al. Contrast-enhanced MRI of intrasellar arachnoid cysts: relationship between the pituitary gland and cyst. *Neuroradiology* **38**, 566–568 (1996).
155. Hall, S. et al. Natural history of intracranial arachnoid cysts. *World Neurosurg.* **126**, e1315–e1320 (2019).
156. Carbone, J. & Sadasivan, A. P. Intracranial arachnoid cysts: review of natural history and proposed treatment algorithm. *Surg. Neurol. Int.* **12**, 621 (2021).
157. Thakker, R. V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 2990–3011 (2012).
158. de Laat, J. M. et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 study group (DMSG). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 3288–3296 (2015).
159. Verges, B. et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 457–465 (2002).
160. Newey, P. J. & Newell-Price, J. MEN1 surveillance guidelines: time to (re)think? *J. Endocr. Soc.* **6**, bvac001 (2022).
161. Pieterman, C. R. C. & Valk, G. D. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin. Endocrinol.* **97**, 409–423 (2022).
162. Damianse, S. S. P. et al. The importance of periodical screening for primary hyperparathyroidism in a pituitary tumor cohort in searching patients with MEN1 and its genetic profile. *Endocr. Pract.* **28**, 509–514 (2022).
163. Nunes, V. S., Souza, G. L., Perone, D., Conde, S. J. & Nogueira, C. R. Frequency of multiple endocrine neoplasia type 1 in a group of patients with pituitary adenoma: genetic study and familial screening. *Pituitary* **17**, 30–37 (2014).
164. Brandi, M. L. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights. *Endocr. Rev.* **42**, 133–170 (2021).
165. Cuny, T. et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur. J. Endocrinol.* **168**, 533–541 (2013).
166. Kamilaris, C. D. C. & Stratakis, C. A. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front. Endocrinol.* **10**, 339 (2019).

# Consensus statement

167. Korbonits, M. et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: part 1, general recommendations. *Nat. Rev. Endocrinol.* **20**, 278–289 (2024).
168. Trouillas, J. et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* **32**, 534–543 (2008).
169. Thaker, V. V., Lage, A. E., Kumari, G., Silvera, V. M. & Cohen, L. E. Clinical course of nonfunctional pituitary microadenoma in children: a single-center experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **104**, 5906–5912 (2019).
170. Shareef, M. et al. Pituitary incidentalomas in paediatric population: incidence and characteristics. *Clin. Endocrinol.* **94**, 269–276 (2021).
171. Souteiro, P. et al. Pituitary incidentalomas in paediatric age are different from those described in adulthood. *Pituitary* **22**, 124–128 (2019).
172. Boekhoff, S., Bison, B., Eveslage, M., Sowithayasakul, P. & Muller, H. L. Craniopharyngiomas presenting as incidentalomas: results of KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Pituitary* **22**, 532–541 (2019).
173. Derrick, K. M., Gomes, W. A. & Gensure, R. C. Incidence and outcomes of pituitary microadenomas in children with short stature/growth hormone deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* **90**, 151–160 (2018).
174. Hirsch, W. et al. Microadenomas of the pituitary gland in children with and without hypophyseal dysfunction in magnetic resonance imaging. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **15**, 157–162 (2002).
175. Korbonits, M. et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood and adolescence: part 2, specific diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* **20**, 290–309 (2024).
176. Minniti, G. et al. Diagnosis and management of pituitary tumours in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. *Eur. J. Endocrinol.* **153**, 723–735 (2005).
177. Chalif, E. J. et al. Pituitary adenoma in the elderly: surgical outcomes and treatment trends in the United States. *J. Neurosurg.* **137**, 1687–1698 (2022).
178. Spina, A., Losa, M. & Mortini, P. Pituitary adenomas in elderly patients: clinical and surgical outcome analysis in a large series. *Endocrine* **65**, 637–645 (2019).
179. Stalldecker, G., Ballarín, C., Díez, S. & Mallea-Gil, M. S. Pituitary adenomas in elderly patients [Spanish]. *Medicina* **79**, 191–196 (2019).
180. Araujo-Castro, M., Berrocal, V. R. & Pascual-Corralles, E. Pituitary tumors: epidemiology and clinical presentation spectrum. *Hormones* **19**, 145–155 (2020).
181. Thakur, J. D. et al. Pituitary adenomas in older adults ( $\geq 65$  years): 90-day outcomes and readmissions: a 10-year endoscopic endonasal surgical experience. *Pituitary* **24**, 14–26 (2021).
182. Liu, J. et al. Comparison of pituitary adenomas in elderly and younger adults: clinical characteristics, surgical outcomes, and prognosis. *J. Am. Geriatr. Soc.* **63**, 1924–1930 (2015).
183. Tardivo, V. et al. Surgical management of pituitary adenomas: does age matter? *Pituitary* **23**, 92–102 (2020).
184. Pereira, M. P. et al. Clinical characteristics and outcomes in elderly patients undergoing transphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma. *Neurosurg. Focus* **49**, E19 (2020).
185. Wilson, P. J., Omay, S. B., Kacker, A., Anand, V. K. & Schwartz, T. H. Endonasal endoscopic pituitary surgery in the elderly. *J. Neurosurg.* **128**, 429–436 (2018).
186. Memel, Z. et al. Outcomes following transphenoidal pituitary surgery in the elderly: a retrospective single-center review. *Oper. Neurosurg.* **16**, 302–309 (2019).
187. Nair, A., Sagili, H., Dorairaj, J. & Parvathi, T. Acromegaly incidentally diagnosed at term in a pregnant woman presenting with ventricular premature complexes. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* **10**, 2907 (2021).
188. Rosmino, J. et al. Non-functioning pituitary adenomas and pregnancy: one-center experience and review of the literature. *Arch. Endocrinol. Metab.* **64**, 614–622 (2021).
189. Luger, A. et al. ESE clinical practice guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* **185**, G1–G33 (2021).
190. Karaca, Z. et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey. *J. Endocrinol. Invest.* **41**, 129–141 (2018).
191. Lambert, K. et al. Macroprolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* **129**, 185–194 (2017).
192. Fukuoka, H. et al. Initial interactions of patients harboring pituitary incidentalomas with the healthcare system: a Pituitary Society international patient survey. *OSF* <https://osf.io/5e74g> (2025).

## Acknowledgements

M.G. is supported by the National Institute for Health and Care Research Cambridge Biomedical Research Centre (NIHR 203312). H.J.M. is supported by the University College London Hospitals/University College London Biomedical Research Centre. E.N. is supported by the Clinician Scientist Program RISE (Rare Important Syndromes in Endocrinology), supported by the Else-Kröner-Fresenius Stiftung and Eva Luise und Horst Köhler Stiftung. M.M.U. received a scholarship from The Society of Endocrinology and Metabolism of Türkiye. The authors thank Shira Berman for editorial support.

## Author contributions

M.F., M.G., A.M., H.F., A. Glezer, F.L., T.H.S., Y.G., N.K. and S.M. comprise the Steering Committee and wrote the initial draft manuscript. All authors contributed to the literature review, consensus recommendation discussions and manuscript editing. All authors approved the final manuscript.

## Competing interests

The authors declare no competing interests.

## Additional information

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01134-8>.

**Peer review information** *Nature Reviews Endocrinology* thanks Carla Scaroni, who co-reviewed with Alessandro Mondini; Pinar Kadioglu; and Pedro Marques for their contribution to the peer review of this work.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

© Springer Nature Limited 2025

Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA. Institute of Metabolic Science, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK. St Vincent's Hospital, School of Clinical Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia. Kobe University Hospital, Kobe, Japan. Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada.<sup>1 2 3 4 5 6</sup> Tel Aviv-Sourasky Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel. New York University Langone Medical Center, New York, NY, USA. Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petach Tikva, Israel. Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania. Aix-Marseille University, Marseille, France. University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA. University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland. Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India. University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA. Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA. Universidade Federal do Rio de Janeiro,<sup>7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18</sup> Rio de Janeiro, Brazil. San Raffaele Vita-Salute University, Milan, Italy. Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, Spain. Garvan Institute, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia. North Estonia Medical Center, Tallin, Estonia. Hospital Militar Central, Buenos Aires, Argentina. Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA. University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, London, UK. Marmara University, Istanbul, Turkey. Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA. Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. LMU University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Munich, Germany. Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan. Medical University of Vienna, Vienna, Austria. University of Southern California, Los Angeles, CA, USA. University of Birmingham, Birmingham, UK. Unaffiliated: Theodore H. Schwartz.<sup>19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38</sup>

---

# Consensus statement

---

## The Pituitary Society International Incidentaloma Consensus Group

### Steering Committee

---

Maria Fleseriu, Mark Gurnell, Ann McCormack, Hidenori Fukuoka, Andrea Glezer, Fabienne Langlois, Theodore H. Schwartz, Yona Greenman, Niki Karavitaki & Shlomo Melmed<sup>1 2 3 4 5 6 38 7 37 24</sup>

---

### Consortium Members

---

Nidhi Agrawal, Amit Akirov, Irina Bancos, Cristina Capatina, Frederic Castinetti, Michael Catalino, Mirjam Christ-Crain, Liza Das, Andjela Drincic, Pamela U. Freda, Monica R. Gadelha, Andrea Giustina, Felicia Hanzu, Ken K. Y. Ho,<sup>8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21</sup> Kristina Isand, Susana Mallea-Gil, Adam N. Mamelak, Hani J. Marcus, Meliha Melin Uygur, Mark Molitch,<sup>22 23 24 25 26 27</sup> Lisa B. Nachtigall, Elisabeth Nowak, Alberto M. Pereira, Maria M. Pineyro, Ismat Shafiq, Luis Syro, Yutaka Takahashi, Elena V. Varlamov, Greisa Vila & Gabriel Zada<sup>28 29 30 31 32 33 34 1 35 36</sup>