

2022 年第五版 WHO 垂体肿瘤分类解读

李储忠 何艳姣 谢微嫣 李桂林 张亚卓

首都医科大学,北京市神经外科研究所,北京 100070

通信作者:张亚卓,Email:zyz2004520@yeah.net

【摘要】 2022 年第五版《WHO 内分泌与神经内分泌肿瘤分类》对垂体肿瘤的分类进行了重大更新。与 2017 年第四版相比,最主要的变化包括明确了垂体前叶、后叶和下丘脑肿瘤的分类,将“垂体腺瘤”这一命名更新为“垂体神经内分泌肿瘤”,并进一步完善了基于肿瘤细胞谱系、激素表达和其他相关特征的垂体神经内分泌肿瘤分类。本文将从神经外科临床应用的角度,解读第五版 WHO 垂体肿瘤分类。

DOI: 10. 3760/cma. j. cn112050-20220413-00200

2017 年第四版《WHO 内分泌肿瘤分类》(以下简称旧版分类)出版以来,基于垂体细胞谱系的垂体肿瘤分类方法被广泛接受,进一步推动了对垂体肿瘤分类研究的深入。首先,随着人们对肿瘤细胞谱系的深入认识和理解,一些新的分类被定义,一些定义不明确分类被重新认识。其次,“垂体神经内分泌肿瘤(pituitary neuroendocrine tumor, PitNET)”这一命名逐渐被大家所接受,对“垂体腺瘤”这一沿用日久的命名形成了冲击。最后,一些垂体肿瘤的发生、发展机制取得了新进展,如垂体后叶肿瘤、垂体母细胞瘤等。基于以上进展,2022 年第五版《WHO 内分泌与神经内分泌肿瘤分类》如期出版,反映了近年来垂体肿瘤研究的新理念、新进展。本文将从神经外科临床应用的角度,解读第五版 WHO 垂体肿瘤分类(以下简称新版分类)。

一、垂体前叶肿瘤

(一)垂体前叶神经内分泌肿瘤

1. “垂体神经内分泌肿瘤”取代“垂体腺瘤”

新版分类将“垂体腺瘤”统一修改为“PitNET”,原因包括:首先,腺垂体激素分泌细胞是神经内分泌细胞,因此来源于该细胞的肿瘤应该属于神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN);其次,腺瘤的定义是腺上皮来源的良性肿瘤,不具有侵袭和转移的特征,但垂体腺瘤异质性强,侵袭性肿瘤约占 40%,其侵袭周围结构呈浸润性生长,“垂体腺瘤”这一命名不能反映肿瘤侵袭及转移的临床特征;最后,难治性垂体肿瘤的治疗方法与其他 NEN 的治疗方法类似。基于以上原因,新版分类将垂体腺瘤统一重新命名为“PitNET”^[1],与 NEN 分类系统相一致^[2-3],该分类根据肿瘤的部位

将 NEN 分为不同类型。但这一命名方法也有争议,毕竟大多数垂体腺瘤是良性的,PitNET 所代表的可能为恶性的含义,相比“垂体腺瘤”更容易引起患者的误解,尤其是无需临床干预的、影像学偶然发现的微小肿瘤^[4]。总之,PitNET 的应用反映了垂体肿瘤的高度异质性,但仍需进一步的研究以阐明其临床和分子病理学特征。

2. 完善了基于谱系的 PitNET 分类

新版分类仍延续了旧版基于细胞谱系的垂体肿瘤分类(表 1)。垂体前叶包括三种谱系的神经内分泌细胞,其中生长激素(GH)细胞、催乳素(PRL)细胞、促甲状腺素(TSH)细胞属于垂体转录因子 1(pituitary transcript factor 1, PIT1)细胞谱系,PRL 细胞和 GH 细胞来源于 PRL-GH 细胞的分化;促肾上腺皮质激素(ACTH)细胞属于 T-box 转录因子 19(T-box pituitary transcription factor, TPIT)细胞谱系;促性腺激素细胞属于类固醇生成因子 1(steroidogenic factor 1, SF1)细胞谱系。其中 PIT1 谱系细胞最为复杂,相对应的 PIT1 谱系的肿瘤分类也最复杂。

新版分类仍然提倡基于免疫组织化学的分层分类方式,首先根据垂体转录因子确定肿瘤谱系,包括 PIT1、TPIT、SF1、内皮转录因子 2/3(GATA2/3)和雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)^[5];然后根据激素表达来区分肿瘤的类型,包括 GH、PRL、促甲状腺激素 β 亚单位(thyroid stimulating hormone subunit beta, TSH- β)、ACTH、卵泡刺激素 β 亚单位(follicle stimulating hormone subunit beta, FSH- β)、黄体生成素 β 亚单位(luteinizing hormone subunit beta, LH- β)、糖蛋白

表 1 第五版 WHO 垂体神经内分泌肿瘤(PitNET)分类

肿瘤类型(占 PitNET 的比例,%)	肿瘤亚型	肿瘤免疫组织化学染色			激素过度分泌相关
		转录因子	激素	LMWK	临床特征 ^a
PIT1 谱系的 PitNET					
GH 细胞肿瘤(10% ~ 15%)	致密颗粒型	PIT1	GH、 α -SU	核周	典型肢大
	稀疏颗粒型		GH	纤维小体 >70%	不典型肢大
PRL 细胞肿瘤(2% ~ 30%)	稀疏颗粒型	PIT1、ER α	PRL(核旁点状)	弱或阴性	高 PRL 血症
	致密颗粒型		PRL(胞质弥漫)	弱或阴性	高 PRL 血症
PRL-GH 细胞肿瘤(1.1% ~ 2.0%)	—	PIT1、ER α	GH 为主,PRL、 α -SU	核周	肢大和高 PRL 血症
混合性 GH 和 PRL 细胞肿瘤 (1% ~ 4%)	—	PIT1、ER α	GH 成分:GH、 α -SU(有或无);PRL 成分:PRL	混合性肿瘤亚型特征	肢大和高 PRL 血症
嗜酸性干细胞肿瘤(2%)	—	PIT1、ER α	单一形态肿瘤细胞,PRL 为主,GH (呈局灶或多变)	散在纤维小体	高PRL 血症、亚临床 肢大(有或无)
成熟 PIT1 谱系肿瘤(罕见)	—	PIT1、ER α 、 GATA2/3	单一形态肿瘤细胞,GH 为主,不同 程度表达 PRL、 α -SU、TSH- β	核周	肢大、高 PRL 血症 和甲亢
未成熟 PIT1 谱系肿瘤 (1% ~ 3%)	—	PIT1、ER α 、 GATA2/3	单一形态肿瘤细胞,不同程度地表 达 GH、PRL、TSH- β 中一个或多 个,和(或) α -SU,或无激素表达	局灶/多变	肢大和(或)高 PRL 血症和(或)甲亢
TSH 细胞肿瘤(<1%)	—	PIT1、 GATA2/3	α -SU、TSH- β	弱或阴性	甲亢
TPIT 谱系的 PitNET					
ACTH 细胞肿瘤 (15% ~ 17%)	致密颗粒型	TPIT、 NeuroD1	ACTH 和其他 POMC 衍生物	弥漫强阳性	典型库欣病,多为 微型肿瘤
	稀疏颗粒型		ACTH 和其他 POMC 衍生物	不同程度(通常弥漫)	不典型库欣病,多为 大型肿瘤
	Crooke 细胞肿瘤		ACTH 和其他 POMC 衍生物	核周环状	多变,库欣病不常见
SF1 谱系的 PitNET					
促性腺激素细胞肿瘤 (31% ~ 49.5%)	—	SF1、ER α 、 GATA2/3	α -SU、FSH- β 、LH- β 或无激素表达	多变	性功能低下,功能 性肿瘤罕见
未明确谱系的 PitNET					
未分类的多激素 肿瘤(0.5%)	—	多种组合	单一形态肿瘤细胞,多种激素组合	多变	多变
裸细胞肿瘤(0% ~ 5%)	—	无	无	多变	无
多发 PitNET					
同时性多发性肿瘤(1.2%)	—	多种组合	多种形态肿瘤细胞,多种激素组合	多变	多变

注：^a激素过度分泌相关临床特征包括肢端肥大症(简称肢大)、高 PRL 血症、甲状腺功能亢进(简称甲亢)和库欣病;混合性肿瘤可以发生于任何肿瘤的多种组合,但最多见的是混合性 GH-PRL 细胞肿瘤;所有类型的肿瘤均可表现为临床无功能肿瘤;鞍区肿瘤的鞍上扩展均可能因垂体柄阻断效应导致高 PRL 血症,但血 PRL 很少超过 150 ng/ml,PRL 细胞肿瘤通常表现为与肿瘤体积相关的高 PRL 血症(肿瘤越大,PRL 水平越高);GATA2 和 GATA3 为同源基因,免疫组织化学抗体存在交叉反应(LMWK 为低分子量角蛋白,包括 CAM5.2、CK8/18;PIT1 为垂体特异转录因子 1;GH 为生长激素;PRL 为催乳素;TSH 为促甲状腺激素;ACTH 为促肾上腺皮质激素;FSH 为卵泡刺激素;LH 为黄体生成素;ER α 为雌激素受体 α ;GATA2/3 为内皮转录因子 2/3;NeuroD1 为神经源性分化因子 1;TPIT 为 T-box 转录因子 19,即 TBX19;SF1 为类固醇生成因子 1; α -SU 为糖蛋白激素 α 亚单位;POMC 为阿片黑素促皮质素原,是 ACTH 的前体;TSH- β 、FSH- β 、LH- β 分别为促甲状腺激素、卵泡刺激素、黄体生成素 β 亚单位;“—”表示肿瘤无亚型)

激素 α 亚单位(glycoprotein hormones common subunit alpha, α -SU),进一步利用低分子量角蛋白区分肿瘤亚型,包括 CAM5.2、CK8/18 等^[6];最后利用 Ki-67、生长抑素受体、多巴胺受体、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶等指标结合肿瘤临床信息进一步确定肿瘤的分子特征^[7]。同时,肿瘤细胞超微结构分析有助于组织病理检测结果不明确的复杂垂体肿瘤分类,新版分类还强调了与预后相关的细胞谱系和相关临床因素的作用。

其中与旧版分类不同的新分类包括如下几种。

(1)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。①PRL-GH 细胞肿瘤起源于 PRL-GH 细胞,约占所有 PitNET 的 1.1%~2.0% 和 PIT1 谱系肿瘤的 7%;临床表现类似于致密颗粒 GH 细胞肿瘤,组织病理检测结果可见肿瘤为单一形态的细胞,同时分泌 GH 和 PRL。②嗜酸性干细胞肿瘤起源于 PRL-GH 前体细胞,同时具有向 PRL 和 GH 分化的能力,约占 PitNET 的 2% 和 PIT1 谱系肿瘤的 7%;临床主要表现为高 PRL 血症,但与单纯 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。

(2)PIT1 谱系多激素肿瘤:新版分类将旧版分类中的 PIT1 阳性多激素肿瘤(即最初的静默 3 型肿瘤)重新分为两种肿瘤,分别为成熟 PIT1 谱系肿瘤和未成熟 PIT1 谱系肿瘤。①成熟 PIT1 谱系肿瘤临床罕见,临床表现为肢端肥大症或巨人症,甲状腺功能亢进和高 PRL 血症三种高激素分泌状态的单独一种或不同症状的混合;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^[8],约占 PitNET 的 1%~3%,多为巨大侵袭性肿瘤,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。组织病理检测可见核异形,免疫组织化学检测显示 70%~80% 是多激素染色,至少包括 GH、TSH 和 PRL 中的两种激素,但偶有病例只表达一种甚至无激素表达。

(3)未明确谱系的 PitNET: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^[9]或 ACTH 细胞肿瘤^[10];免疫组织化学检测未能明确染色,也可能来源于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,临床诊断的裸细胞肿瘤越来越少,已经降至 PitNET 的不足 5%,甚至有研究认为随着病理检测方法学的改进,裸细胞肿瘤可能会消失。

(4)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^[11]。肿瘤的发生可能与家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,未成熟的 PIT1 谱系 PitNETs 和多激素 PitNETs 也可以成为多发肿瘤的一部分。

(5)转移性 PitNET:新版分类采用“转移性 PitNET”取代旧版分类的“垂体腺瘤”的命名,因为很多转移性 PitNET 与恶性肿瘤相比分化良好、细胞异型性不明显^[12]。命名为转移性 PitNET 可以避免与神经内分泌瘤相混淆,后者往往是高度恶性的肿瘤。转移性 PitNET 约占 PitNET 的 0.12%~0.56%,其发生转移的机制仍不清楚,发生转移的肿瘤类型以 ACTH 细胞肿瘤和 PRL 细胞肿瘤更为常见;转移部位以颈部淋巴结、肝脏、骨组织多见,也可以沿蛛网膜下腔播散^[13]。

(二)其他垂体前叶肿瘤

1. 颅咽管瘤

颅咽管瘤分为造釉细胞型和乳头型,与旧版分类相比,新版分类详细描述了两种类型肿瘤的临床病理学特点,强调了造釉细胞型肿瘤中 CTNNB1 基因突变和乳头型肿瘤中 BRAF 基因突变的作用。

2. 垂体母细胞瘤

垂体母细胞瘤临床非常罕见,属于 DICER1 基因突变引起的 DICER1 综合征。DICER1 基因突变可诱发全身多种肿瘤,包括垂体母细胞瘤、甲状腺肿瘤、胸膜肺母细胞瘤等。垂体母细胞瘤由三种不同的成分组成,包括未分化的原始细胞、Rathke 囊上皮细胞和垂体神经内分泌细胞。神经内分泌细胞以 ACTH 细胞最为常见,多见于<2 岁的婴儿库欣病,也有成人发生垂体母细胞瘤的报道^[14-15]。

二、垂体后叶肿瘤

1. 垂体细胞来源的肿瘤

垂体细胞来源的肿瘤较为罕见,2019 年的一篇

荟萃分析仅总结了 266 例垂体细胞瘤^[16]。新版分类将旧版分类的鞍区颗粒细胞瘤、梭形细胞嗜酸细胞瘤和鞍区室管膜瘤归类为垂体细胞瘤的亚型,分别重新命名为颗粒垂体细胞瘤、嗜酸细胞垂体细胞瘤和室管膜垂体细胞瘤,其分别对应正常垂体后叶细胞的嗜酸性细胞、颗粒细胞和类似于室管膜细胞的细胞亚型。垂体细胞瘤均表达甲状腺转录因子 1 (thyroid transcription factor 1, TTF1)^[17],该基因是内侧基底节下丘脑和垂体后叶的标志物。

2. 神经元肿瘤

(1) 神经节细胞瘤和混合性神经节细胞瘤-PitNET: 该类肿瘤约占鞍区肿瘤的 0.5%, 包括神经节细胞瘤、混合性神经节细胞瘤-PitNET 和节细胞胶质瘤。单纯神经节细胞瘤仅占 15%, 由分化成熟的、类似下丘脑神经元的细胞组成; 混合性神经节细胞瘤-PitNET 混合有肿瘤性垂体神经内分泌细胞^[18-19]; 神经节细胞胶质瘤临床少见, 可以单独存在或混合有 PitNET。该类肿瘤可能起源于垂体干细胞、祖细胞, 或由肿瘤性垂体神经内分泌细胞转化而来, 因为在神经节细胞中发现有垂体转录因子的表达。

(2) 鞍区神经细胞瘤: 鞍区神经细胞瘤临床罕见^[20], 其肿瘤起源尚未清楚, 部分肿瘤表达 TTF1 和血管加压素, 提示该肿瘤可能源自下丘脑。

三、其他鞍区肿瘤

包括来源于脑膜、间质、生殖细胞和造血系统的肿瘤, 新版分类均进行了较详细的阐述。

总之, 第五版 WHO 垂体肿瘤分类较旧版分类进行了很多重要的更新, 反映了近年来对垂体肿瘤发生、发展机制的新认识, 对于指导垂体肿瘤的临床诊断和治疗有着重要的意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, et al. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(4):C5-C8. DOI: 10.1530/ERC-17-0004.
- [2] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12):1770-1786. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y.
- [3] Asa SL, Mete O, Cusimano MD, et al. Pituitary neuroendocrine tumors: a model for neuroendocrine tumor classification[J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(9):1634-1650. DOI: 10.1038/s41379-021-00820-y.
- [4] Ho K, Fleseriu M, Kaiser U, et al. Pituitary neoplasm nomenclature workshop: does adenoma stand the test of time? [J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5(3):bvaa205. DOI: 10.1210/jendso/bvaa205.
- [5] Mete O, Asa SL. Structure, function, and morphology in the classification of pituitary neuroendocrine tumors: the importance of routine analysis of pituitary transcription factors[J]. *Endocr Pathol*, 2020, 31(4):330-336. DOI: 10.1007/s12022-020-09646-x.
- [6] Asa SL, Mete O. Cytokeratin profiles in pituitary neuroendocrine tumors [J]. *Hum Pathol*, 2021, 107: 87-95. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.10.004.
- [7] Cree IA. From counting mitoses to Ki67 assessment: technical pitfalls in the new WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1):3-5. DOI: 10.1007/s12022-021-09701-1.
- [8] Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W, et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(2):131-142. DOI: 10.1038/modpathol.2015.151.
- [9] Kontogeorgos G, Thodou E. The gonadotroph origin of null cell adenomas [J]. *Hormones (Athens)*, 2016, 15(2):243-247. DOI: 10.14310/horm.2002.1652.
- [10] McDonald WC, McDonald KN, Helmer JA, et al. The role of T-box transcription factor in a pituitary adenoma diagnostic algorithm [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(5):592-598. DOI: 10.5858/arpa.2020-0091-OA.
- [11] Mete O, Alshaikh OM, Cintosun A, et al. Synchronous multiple pituitary neuroendocrine tumors of different cell lineages [J]. *Endocr Pathol*, 2018, 29(4):332-338. DOI: 10.1007/s12022-018-9545-4.
- [12] Saeger W, Mawrin C, Meinhardt M, et al. Two pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) with very high proliferation and TP53 mutation - high-grade PitNET or PitNETc? [J]. *Endocr Pathol*, 2021(2021-10-20) [2022-04-12]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12022-021-09693-y>. DOI: 10.1007/s12022-021-09693-y. [published online ahead of print].
- [13] Oh MC, Tihan T, Kunwar S, et al. Clinical management of pituitary carcinomas [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(4):595-606. DOI: 10.1016/j.nec.2012.06.009.
- [14] de Kock L, Sabbaghian N, Plourde F, et al. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(1):111-122. DOI: 10.1007/s00401-014-1285-z.
- [15] de Kock L, Priest JR, Foulkes WD, et al. An update on the central nervous system manifestations of DICER1 syndrome [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(4):689-701. DOI: 10.1007/s00401-019-01997-y.
- [16] Guerrero-Pérez F, Marengo AP, Vidal N, et al. Primary tumors of the posterior pituitary: a systematic review [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(2):219-238. DOI: 10.1007/s1154-019-09484-1.
- [17] Schmid S, Solomon DA, Perez E, et al. Genetic and epigenetic characterization of posterior pituitary tumors [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142(6):1025-1043. DOI: 10.1007/s00401-021-02377-1.
- [18] Cossu G, Daniel RT, Messerer M. Gangliocytomas of the sellar region: a challenging diagnosis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 149:122-135. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.08.002.
- [19] Sakata K, Fujimori K, Komaki S, et al. Pituitary gangliocytoma producing TSH and TRH: a review of "gangliocytomas of the sellar region" [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10):3109-3121. DOI: 10.1210/clinem/dgaa474.
- [20] Zhao X, Li M, Zhang G, et al. Extraventricular neurocytoma at the sellar region: Report of 8 cases and literature review [J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 99:379-386. DOI: 10.1016/j.jocn.2022.03.038.

(收稿: 2022 - 04 - 13)

(本文编辑: 刘岩红)