

- proves left ventricular remodeling in conscious dogs with healed myocardial infarction [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6): 1014 – 1021
- 5 Ng GA, Brack KE, Patel VH, *et al.* Autonomic modulation of electrical restitution, alternans and ventricular fibrillation initiation in the isolated heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(4): 750 – 760
 - 6 Brack KE, Coote JH, Ng GA. Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(3): 437 – 446
 - 7 Brack KE, Patel VH, Mantravardi R, *et al.* Direct evidence of nitric oxide release from neuronal nitric oxide synthase activation in the left ventricle as a result of cervical vagus nerve stimulation [J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt12): 3045 – 3054
 - 8 Osman F, Kundu S, Tuan J, *et al.* Ganglionic plexus ablation during pulmonary vein isolation – predisposing to ventricular arrhythmias? [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2010, 10(2): 104 – 107
 - 9 He B, Lu Z, He W, *et al.* Effects of ganglionated plexi ablation on ventricular electrophysiological properties in normal hearts and after acute myocardial ischemia [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1): 86 – 93
 - 10 Yu L, He W, Huang B, *et al.* Atrial ganglionated plexus stimulation prevents myocardial ischemia reperfusion arrhythmias by preserving connexin43 protein [J]. *Circulation*, 2012, 126(21 Suppl): A18522
 - 11 Chang KC, Bartg AS, Sasano T, *et al.* CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signalling in the heart [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(11): 4477 – 4482
 - 12 Crottie L, Monti MC, Insolia R, *et al.* NOS1AP is a genetic modifier of long – QT syndrome [J]. *Circulation*, 2009, 120(17): 1657 – 1663
 - 13 Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, *et al.* Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein [J]. *Circulation*, 2005, 112(2): 164 – 170
 - 14 Kakinuma Y, Akiyama T, Sato T. Cholinoceptive and cholinergic properties of cardiomyocytes involving an amplification mechanism for vagal efferent effects in sparsely innervated ventricular myocardium [J]. *FEBS J*, 2009, 276(18): 5111 – 5125
 - 15 Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, *et al.* Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(1): 223 – 231
 - 16 Rossi P, Ricci A, De Paulis R, *et al.* Epicardial Ganglionated plexus stimulation decreases post – operative inflammatory response in humans [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(6): 943 – 950
 - 17 Kong SS, Liu JJ, Hwang TC, *et al.* Tumour necrosis factor – α and its receptors in the beneficial effects of vagal stimulation after myocardial infarction in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(5): 300 – 306
 - 18 Flaim SN, McCulloch AD. Acetylcholine – induced shortening of the epicardial action potential duration may increase repolarization gradients and LQT3 arrhythmic risk [J]. *J Electrocardiol*, 2007, 40(6 Suppl): S66 – S69
 - 19 Shalaby AA, El – Saed A, Nemec J, *et al.* Exacerbation of electrical storm subsequent to implantation of a right vagal stimulator [J]. *Clin Auton Res*, 2007, 17(6): 385 – 390
 - 20 Kataoka M, Takatsuki S, Tanimoto K, *et al.* A case of vagally mediated idiopathic ventricular fibrillation [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5(2): 111 – 115

(收稿日期: 2015 – 11 – 05)

(修回日期: 2015 – 11 – 10)

垂体转移癌的研究进展

王海滕 高 路 幸 兵

摘 要 垂体转移癌是一种罕见的由其他部位恶性肿瘤转移至垂体区域的恶性肿瘤, 无典型临床及影像学特点, 术前与鞍区其他肿瘤鉴别诊断困难, 主要通过手术治疗, 预后不良。本文就垂体转移癌的流行病学、病理生理、临床特征及其诊断、治疗、预后这几方面做一综述。

关键词 垂体 癌症 转移

中图分类号 R739.41

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.005

垂体转移癌是指颅内或颅外的恶性肿瘤转移至垂体区域, 包括腺垂体、神经垂体、垂体硬膜、蛛网膜、鞍膈等, 是一种十分罕见的颅内恶性肿瘤。本文对垂体转移癌的流行病学、病理生理、临床特征及其诊断、

治疗、预后等方面进行综述。

一、流行病学

垂体转移癌的发生率约为 0.14% ~ 28.10%, 在尸检中发现率更高。有文献显示垂体肿瘤中约有 1% 是转移癌^[1]。患有恶性肿瘤的人群中约有 1.0% ~ 3.6% 会出现垂体转移^[2]。某些肿瘤类型有非常高的垂体转移率, 如乳腺癌、白血病、淋巴瘤等, 6% ~ 29% 的乳腺癌患者被检查出垂体转移, 可能与

作者单位: 100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院神经外科

通讯作者: 幸兵, 电子信箱: xingbingemail@aliyun.com

乳腺癌患者体内激素水平异常有关^[1]。激素尤其是泌乳素水平的升高,有利于乳腺癌细胞的增殖及转移。全身多发转移者或者有骨转移的患者容易出现垂体转移^[2]。

关于垂体转移癌在垂体中好发的部位目前尚无定论。多数人认为神经垂体后叶较腺垂体相对更易受累。其原因是神经垂体由颈内动脉-垂体下动脉供血,而腺垂体接受垂体门脉系统血供。较大样本垂体转移癌人群调查也证实了这一点,一项涉及 88 例垂体转移癌患者的调查结果显示,57% 累及神经垂体,13% 的患者累及前叶,余下者侵犯两叶或垂体包膜以及垂体柄^[1]。也有一些研究者提出了不同意见,如乳腺癌多转移至腺垂体,其机制不明确,推测与乳腺癌患者腺垂体微环境中的相关激素水平较高,对癌细胞产生吸引作用^[3]。排除了乳腺癌的高垂体转移率因素,男女性别发生率没有明显差异。

二、病理生理

常见的原发肿瘤:发生垂体转移的原发癌症中乳腺癌最常见,其次为肺癌。前列腺、肾脏、胃肠道肿瘤、淋巴瘤、白血病、甲状腺癌、浆细胞瘤等也被报道发生过垂体转移^[2]。其中在男性中最常见的是肺癌,女性中则为乳腺癌^[4]。

2. 转移方式:直接血行播散至神经垂体;血行转移到垂体柄,再生长至前、后叶;血行播散到斜坡、鞍背、海绵窦,之后再累及垂体;软脑膜受累后播散^[5]。

3. 可能的基因改变:垂体肿瘤转化基因 1 (the pituitary tumor transforming gene 1, PTTG1) 是一种垂体来源的转化基因,其表达产物在调控细胞周期和肿瘤形成方面发挥着重要作用。PTTG1 可以调控有丝分裂中姐妹染色单体的正常分离^[6]。并且在肿瘤转移以及血管生成方面起着正性作用。一些与内分泌密切相关的肿瘤类型中 PTTG1 都被发现有很高的表达,如垂体癌、甲状腺癌、卵巢癌、乳腺癌等。所以目前认为若原发肿瘤患者体内 PTTG1 水平很高,那么垂体转移的风险大,需格外关注^[7]。

三、临床症状

垂体转移癌缺少特异性的症状体征,其临床表现可能被原发肿瘤的全身症状(乏力、体重减轻、中枢神经系统受累等)所掩盖。对 190 例症状性垂体转移癌患者回顾分析,尿崩症状占 45.2%,视力受损占 27.9%,腺垂体功能不全占 23.6%,眼肌麻痹占 21.6%,头痛占 15.8%,其他症状包括高泌乳素血症、垂体卒中、精神症状、意识障碍等^[2]。垂体转移

癌容易被误诊和延迟诊断的原因有二:①在尿崩等症出现之前,许多患者因肿瘤全身多处转移而去世;②当垂体转移瘤达到一定体积后,占位效应较明显时才会造成垂体功能的变化。但有时垂体柄上的较小局灶性占位也可诱发尿崩。

1. 神经垂体功能:转移癌更容易侵犯神经垂体,所以尿崩(diabetes insipidus, DI)通常是最早出现的且是最常见以及有鉴别意义的症状^[8]。半数以上的垂体转移癌患者均表现为 DI。

2. 腺垂体功能:垂体-肾上腺、垂体-甲状腺和垂体-性腺 3 个轴的功能减退。主要表现为甲状腺功能低下或肾上腺功能低下,其次为性腺功能低下^[2]。腺垂体前叶功能受损多为肿瘤组织压迫所致。很多研究者认为腺垂体功能的变化并不能在此类患者中准确的反应出来。因为患者本身的原发肿瘤以及系统性疾病会造成患者的基本情况差从而掩盖了腺垂体本身的功能紊乱。少数患者的垂体功能是亢进的。当转移癌转移至原本即患有促生长激素腺瘤或者促肾上腺皮质激素腺瘤患者的垂体中时,患者会出现库欣综合征、肢端肥大症等。如果原发肿瘤可以异位分泌促肾上腺皮质激素或者生长激素,那么发生垂体转移后也同样会出现垂体功能亢进^[2]。

3. 压迫症状:因为转移至鞍区的肿瘤具有占位效应。当肿瘤体积增大,向鞍上突破时便会出现视野视力变化,最主要的变化是双颞侧偏盲。若肿瘤向两侧海绵窦侵犯,比侵袭性垂体腺瘤更易引起眼外肌麻痹,通常表现为动眼神经麻痹,滑车神经及展神经较少受累。小部分患者因垂体柄受压而引起垂体柄效应,血浆中泌乳素水平轻度升高。

四、影像学表现

影像表现无特异性,类似表现也见于良性垂体腺瘤,因此导致术前诊断困难。

1. 磁共振成像(MRI):有垂体转移相关临床表现的患者,如果出现以下影像学现象时要高度怀疑垂体转移癌诊断可能:垂体柄的增厚以及增强; T_1 WI 垂体后叶高信号的消失; T_1 WI 等或低信号、 T_2 WI 高或等信号;增强后均匀或不均匀强化;海绵窦的侵犯;蝶鞍周围的纤维化,硬化。

2. 电脑断层扫描(CT):垂体转移癌在 CT 上往往表现为稍高信号或等信号,均匀或者不均(如果伴有出囊性变、坏死等)强化。因垂体转移癌生长较快,且早期累及鞍上,在通过鞍隔时,鞍隔会限制肿瘤的生长并形成明显的凹痕,故在矢状位观察转移癌常呈

哑铃状^[5]。

3. 正电子发射断层显像术(PET)和单光子发射计算机断层成像术(SPECT):PET和SPECT有助于垂体转移癌的早期诊断,其利用肿瘤细胞代谢旺盛,摄取葡萄糖能力强等特点,借助放射性核素¹⁸F或¹¹C对肿瘤进行葡萄糖代谢显像,对鉴别诊断有一定价值且有助于判断是否合并全身其他地方转移。据最新的临床研究结果显示,组织学证实为垂体转移癌者^{99m}Tc-联胍尼克酰胺-3聚乙二醇-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸环肽二聚体(^{99m}Tc-3PRGD2)SPECT检查中肿瘤皮质放射性比值远高于2-[¹⁸F]氟-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET检查结果。并且,垂体转移癌患者的肿瘤皮质放射性比值远远高于垂体腺瘤患者^[9]。

五、诊断与鉴别诊断

1. 诊断:确诊依赖于病理检查,目前垂体病检主要有两种手段:经鼻蝶窦入路肿瘤切除或活检,主要的并发症包括脑脊液漏(7.0%),暂时性(9.0%)或永久性(2.0%)的尿崩以及垂体功能低下(8.5%)^[10]。由于临床症状及MRI表现不特异,术前诊断需要结合临床症状和是否合并恶性肿瘤病史。若患者为老年人,既往有恶性肿瘤病史,并且有尿崩或者眼肌麻痹等症状,那么需要高度怀疑垂体转移的可能。如果合并脑膜转移,那么术前腰穿取脑脊液做脱落细胞学检查确诊。垂体转移癌的临床、影像表现均不特异,所以与其相关的临床研究均致力于提高术前诊断的特异性。近年来因核素技术的发展使得应用PET、SPECT技术来诊断的准确性有所提高。今后将继续进行这方面的努力,以期尽早诊断、尽快开展治疗。

2. 鉴别诊断:垂体转移癌需要与垂体腺瘤、颅咽管瘤、生殖细胞肿瘤、组织细胞增多症等疾病鉴别。因其临床表现和影像学特征无特异性,所以鉴别主要依靠病史、内分泌激素检查和影像学综合判断。是否有尿崩症状被认为是鉴别垂体腺瘤与垂体转移癌最有意义的要点。垂体转移癌绝大部分合并尿崩,而仅有少数腺瘤患者有尿崩^[11]。垂体腺瘤多数生长缓慢,而转移癌可短期内生长速度快且呈侵袭性生长^[12]。

六、治疗手段

需要根据患者的全身情况决定垂体转移癌的治疗方法,手术切除是首选疗法。经蝶入路是目前最成熟、安全、微创的手术方式。肿瘤多数质地脆、血运丰富,具有恶性肿瘤特征,向鞍旁及鞍上呈侵袭性生长,手术全切困难,且易发生脑脊液渗漏。因患者预后

差,生存期短,故不宜追求肿瘤全切,肿瘤常与鞍膈粘连紧密,刮除肿瘤时应谨慎,尽量避免脑脊液渗漏。肿瘤切除后即可缓解视力视野损伤及眼肌麻痹、头痛等症状^[5]。具体是否手术以及手术方式的选择依赖于患者自身情况、肿瘤性质以及患者意愿。

1. 放射治疗:包括普通放疗、放射手术(γ 刀治疗)及两者联合。接受放射治疗的患者无论是从影像学上还是症状上都得到一定程度的缓解^[13]。但是目前对放疗的范围(针对垂体周围还是全脑)尚存在争议。支持照射垂体区域的研究者认为减少放疗的范围可以避免全脑照射时出现的不良反应;而支持全脑放射治疗的研究者认为,垂体转移癌可以通过脑膜途径转移,如果只照射垂体区域,不能达到控制局部复发率的目的。然而,放疗存在一定风险。因为恶性肿瘤的侵袭性,肿瘤与视觉通路之间关系密切,试验性放疗的应用受到质疑并且可能会严重损伤患者的视力。出于减少对周围组织损伤的角度考量, γ 刀的应用效果远好于传统放疗^[14]。一些新型放疗手段也被应用于治疗垂体转移癌,如三维适形调强放疗,因其定位精准,便于调控剂量而逐渐被人们重视^[15]。

2. 术后化疗:多为针对原发肿瘤的全身辅助治疗。目前没有针对垂体转移癌成功的文献报道。

3. 激素治疗:对于因垂体转移造成垂体功能低下者需要相应激素的替代治疗。对于乳腺癌或前列腺癌来源的垂体转移癌患者,激素治疗是可选且有效的。在激素受体阳性的乳腺癌患者中,内分泌治疗是非常重要的。对于绝经前的女性应用他莫昔芬,绝经后的女性应用芳香化酶抑制剂来曲唑、阿那曲唑^[16]。而至于前列腺癌转移患者,标准的辅助治疗方法是通过睾丸切除术或黄体激素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)激动剂刺激实现雄激素去势疗法^[17,18]。雌激素可以抑制此类患者体内的睾酮水平,并且不会像LHRH激动剂一样造成骨质破坏等不良反应^[19]。

4. 分子靶向治疗:目前尚无针对垂体转移癌的分子靶向治疗,但对于原发肿瘤的治疗可以采用此法。无论采用何种治疗方法,垂体转移癌的预后不佳。手术治疗并不能延长患者的生存时间,但可以帮助缓解症状,缩小肿瘤体积;内分泌激素替代治疗能改善患者的生活质量。

七、预 后

因原发肿瘤的强侵袭性,垂体转移癌患者的预后一般较差。转移癌患者术后的平均生存时间约为6~

7 个月。具体生存时间取决于原发肿瘤的恶性程度以及患者的一般情况。只存在垂体一处转移灶的患者往往有较好的预后。而患者年龄超过 65 岁,原发肿瘤为小细胞肺癌,诊断出原发肿瘤以及垂体转移间隔 <1 年者,预后相对较差^[2]。

参考文献

- Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland[J]. *Neurosurg Focus*, 2004, 16(4):1-4
- John K, Varvara V, Despina P, *et al.* Tumors metastatic to pituitary gland: case report and literature review[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2):574-580
- Kim YH, Lee BJ, Lee KJ, *et al.* A case of pituitary metastasis from breast cancer that presented as left visual disturbance[J]. *Korean Neurosurg Soc*, 2012, 51(2):94-97
- Zoli M, Mazzatenta D, Faustini - Fustini M, *et al.* Pituitary metastases: role of surgery[J]. *World Neurosurg*, 2013, 79(2):327-330
- 高俊, 关键, 王国华, 等. 垂体转移瘤的诊断和处理[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 16(4):165-167
- Vlotides G, Eigler T, Melmed S. Pituitary tumor - transforming gene physiology and implications for tumorigenesis [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(2):165-186
- Fortunatin N, Felicetti F, Donadio M, *et al.* Pituitary lesions in breast cancer patients: a report of three cases[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6):2762-2766
- Marsh JC, Garg S, Wendt JA, *et al.* Intracranial metastatic disease rarely involves the pituitary: Retrospective analysis of 935 metastases in 155 patients and review of the literature[J]. *Pituitary*, 2010, 13(3):260-265
- Yuantao H, Zhaohui Z, Xiaona J, *et al.* Combined ¹⁸F - FDG PET/CT and ^{99m}Tc 3PRGD2 SPECT/CT imaging in a case of pituitary metastases[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(7):550-552

- Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short - term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta - analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8):843-849
- Al - Aridi R, El Sibai K, Fu P, *et al.* Clinical and biochemical characteristic features of metastatic cancer to the sella turcica: an analytical review[J]. *Pituitary*, 2014, 17(6):575-587
- 于凤凯, 胥利兵. 肺癌合并垂体转移瘤 1 例[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(1):118-119
- Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, *et al.* Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases[J]. *Surg Neurol*. 2009, 72(3):248-255
- Huang MC, Lee LS, Ho DM, *et al.* A metastatic pituitary carcinoid tumor successfully treated with γ knife radiosurgery[J]. *Chin Med J*, 2001, 64(7):414-418
- Patel N, Teh BS, Powell S, *et al.* Rare case of metastatic prostate adenocarcinoma to the pituitary[J]. *Urology*, 2003, 62(2):352
- Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2014, 16(2):206
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, *et al.* Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891 [J]. *Clin Oncol*, 2006, 24(12):1868-1876
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration - resistant prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2):467-479
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, *et al.* Single - therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta - analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(7):566-577
(收稿日期:2015-11-12)
(修回日期:2015-12-07)

(上接第 11 页)

- Semba RD, Crasto C, Strait J, *et al.* Elevated serum fibroblast growth factor 21 is associated with hypertension in community - dwelling adults[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(6):397-399
- Zhu SL, Ren GP, Zhang ZY, *et al.* Therapeutic effect of fibroblast growth factor 21 on hypertension induced by insulin resistance[J]. *Acta Pharm Sin*, 2013, 48(9):1409-1414
- Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, *et al.* Fibroblast growth factor - 21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones[J]. *Cell*, 2012, 148(3):556-567
- He JL, Liu Y, Wu D, *et al.* Perspective of FGF - 21, a new metabolic regulator in neurocontrol of circulation and pathological process of hypertension[J]. *J Nat Sci*, 2015, 1(5):1-5
- 李巧元, 柳景华, 吕昀, 等. 急性冠脉综合征血浆成纤维细胞生长因子 21 变化的临床意义[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2011, 2(2):69-73
- Tanajak P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of fibroblast growth factor 21 on the heart[J]. *J Endocrinol*, 2015, 227(2):13-30

- Cong WT, Ling J, Tian HS, *et al.* Proteomic study on the protective mechanism of fibroblast growth factor 21 to ischemia - reperfusion injury[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(11):973-984
- Patel V, Adya R, Chen J, *et al.* Novel insights into the cardio - protective effects of FGF21 in lean and obese rat hearts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):1-11
- Planavila A, Redondo - Angulo I, Villarroya F. FGF21 and cardiac physiopathology[J]. *Front Endocrinol:Lausanne*, 2015, 6:133
- Planavila A, Redondo I, Hondares E, *et al.* Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1-12
- 孟哲颖, 王玉, 林艳端, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对高糖诱导心肌细胞肥大的保护作用[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2015, 1(1):23-28
- 孟哲颖, 王玉, 林艳端, 等. 成纤维细胞生长因子 21 降低链脲佐菌素型糖尿病小鼠心肌组织中炎性因子的表达[J]. *上海医学*, 2015, 3(3):205-209
(收稿日期:2015-11-16)
(修回日期:2015-11-25)