

论 著

基于增强T1WI的直方图分析在区分促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤的鉴别诊断价值*

王 炜^{1,2} 刘馨遥^{1,2} 申 雨^{1,2}
余璇^{1,2} 白 岩^{1,2,3,*} 王梅云^{1,2,3}

1.郑州大学人民医院医学影像科

2.河南省人民医院医学影像科

3.河南省科学院生物医学研究所

(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨CE-T1WI直方图分析在区分促性腺和非促性腺激素性垂体大腺瘤的诊断价值。方法 回顾性收集2021年9月至2022年9月本院68例垂体瘤患者的临床资料，根据术后病理分为30例促性腺和38例非促性腺。采用3Dslicer勾画感兴趣区，并提取8个直方图参数Perc.10%、Perc.90%、峰度、平均值、中位数、最大值、最小值、偏度，并联合有统计学意义的参数制定总参数模型进行分析。采用独立样本t检验或Mann-Whitney U检验。采用Knosp分级来评估垂体腺瘤的侵袭性。绘制受试者工作特征曲线(ROC)，并计算曲线下面积(AUC)评估相关参数对于促性腺和非促性腺激素性垂体大腺瘤的诊断效能。结果 Perc.10%、Perc.90%、最大值、平均值、中位数、最小值有统计学意义(P值均<0.001)。总参数模型的AUC为0.921(0.842、0.967)，诊断效能最高。非促性腺激素性垂体大腺瘤更具有侵袭性(P=0.02)。结论 基于CE-T1WI直方图分析有助于促性腺和非促性腺激素性垂体大腺瘤的区分。

【关键词】磁共振成像；T1加权成像；直方图分析；垂体腺瘤；

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】国家重点研发计划专项项目(2023YFC2414200)；
国家自然科学基金面上项目(8237071337)；
河南省医学科技攻关省部共建重大项目(SBGJ202101002)；
河南省科技研发计划联合基金项目(225200810062)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.04.010

The Value of Histogram Analysis Based on Enhanced T1WI in the Differential Diagnosis of Gonadotrophin and Non-Gonadotrophin Pituitary Macroadenoma*

WANG Wei^{1,2}, LIU Xin-yao^{1,2}, SHEN Yu^{1,2}, YU Xuan^{1,2}, BAI Yan^{1,2,3,*}, WANG Mei-yun^{1,2,3}.

1.Department of Medical Imaging, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

2.Department of Medical Imaging, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

3.Institute of Biomedical Sciences, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the diagnostic value of enhanced T1WI histogram analysis in differentiating gonadotropin from non-gonadotropin pituitary macroadenoma. Translate into English. **Methods** The clinical data of 68 patients with pituitary tumor in our hospital from September 2021 to September 2022 were retrospectively collected, and were divided into 30 cases of gonadotropin and 38 cases of non-gonadotropin according to postoperative pathology. 3Dslicer was used to outline the region of interest, and eight histogram parameters, Perc.10%, Perc.90%, kurtosis, mean value, median value, maximum value, minimum value, and skewness, were extracted, and combined with statistically significant parameters, a total parameter model was developed for analysis. Independent sample t test or Mann-Whitney U test were used. Knosp grading was used to evaluate the aggressiveness of pituitary adenomas. Receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted and area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic efficacy of relevant parameters for gonadotropin and non-gonadotropin pituitary macroadenoma. **Results** The values of Perc.10%, Perc.90%, maximum, average, median and minimum were statistically significant ($P<0.001$). The AUC of the total parameter model was 0.921 (0.842, 0.967), and the diagnostic efficiency was the highest. Non-gonadotropin pituitary macroadenomas were more aggressive ($P=0.02$). **Conclusion** CE-T1WI histogram analysis is helpful to distinguish between gonadotropin and non-gonadotropin pituitary macroadenoma.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging (MRI); T1-weighted Imaging; Histogram Analysis; Pituitary Adenoma

垂体腺瘤是发生于腺垂体的良性肿瘤。占有所有颅内肿瘤5%-20%^[1]，腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$ 称为垂体大腺瘤^[2]，约占垂体腺瘤的一半。大腺瘤有较大可能会侵犯重要的鞍旁血管和神经结构，导致视野缺损，包括双颞偏盲和视力下降，以及头痛等临床症状。大腺瘤在临床的治疗上，通常选用显微镜下经蝶入路治疗方法^[3]。

垂体腺瘤又称为神经内分泌肿瘤(PitNETs)可以分为多种组织学亚型，其的治疗方式和预后也会有所不同^[4]。根据2022年世界卫生组织(world health organization, WHO)采用免疫组化作为诊断工具对垂体腺瘤进行了分类^[5]，其中可将垂体神经内分泌肿瘤分为促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤^[6]。促性腺激素性垂体大腺瘤是来源于类固醇生成因子1(steroidogenic factor 1, SF-1)谱系的促性腺细胞，主要产生促黄体生成素(β -LH)和促卵泡激素(β -FSH)。促性腺激素性垂体腺瘤相比于其他亚型的腺瘤，此肿瘤临床症状不明显^[7]，只有大腺瘤侵犯海绵窦时才表现压迫症状，延误临床的治疗。研究证明，94%的垂体腺瘤中存在生长抑素受体3型，且该受体是药物治疗替代手术治疗的靶点^[8-9]，为促性腺激素垂体腺瘤的治疗提供新的方向，所以早期术前区分促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤有助于制定最佳治疗方案。

目前，磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是识别垂体和鞍旁周围病变的首选横断面成像方式，并提供了较高的检测准确性^[10]，并且术前进行MRI扫描可以减少对垂体功能的损害^[11]。在先前的研究中，常规MRI已用于鉴别生长激素分泌型垂体腺瘤和非生长激素分泌型垂体腺瘤^[12]，但对促性腺激素性垂体腺瘤的诊断无意义。前期多项研究结果表明，通过磁共振T2加权成像(T2 weighted imaging)对垂体腺瘤的质地进行评估，为手术入路的选择提供了影像学依据，但并未对区分亚型进行过多赘述^[13-14]。

经对大量文献进行阅读及总结，前期很少有研究对区分促性腺和非促性腺激素性垂体大腺瘤的方法进行具体表述，相关研究还很缺乏。目前，对比增强后T1WI的图像分析已广泛用于肿瘤的鉴别诊断中。因此本研究探讨的是基于增强T1加权成像(contrast enhanced T1 weighted imaging, CE-T1WI)的直方图分析在区分促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究获得当地机构审查委员会的批准，并获得所有患者的知情同意

【第一作者】王 炜，男，在读研究生，主要研究方向：脑肿瘤影像诊断。E-mail: ww230501@163.com

【通讯作者】白 岩，男，主任医师，主要研究方向：脑肿瘤影像诊断。E-mail: resonance2010@126.com

书。搜集2021年9月至2022年9月河南省人民医院经病理验证的30例促性腺激素性和38例非促性腺激素性垂体大腺瘤的患者资料。根据2017年WHO垂体腺瘤分类进行组织病理学诊断,对于促性腺激素性垂体大腺瘤,免疫组织化学显示 β -LH、 β -FSH和 α -亚基以及SF1的表达有不同程度的反应性。

纳入标准:病理诊断为促性腺激素和非促性腺激素性垂体腺瘤;手术前行MRI检查;垂体腺瘤占位 $\geq 1\text{cm}$;年龄 >18 岁;MRI检查后1周内完成手术切除及病理组织学诊断。**排除标准:**MRI影像质量不佳影响诊断分析;瘤内出现大面积出血区;病理结果和临床资料缺少;明确垂体病变为垂体癌,既往有其他恶性肿瘤者;最终病理结果诊断为非垂体腺瘤者。

1.2 增强MRI检查 本研究中的所有患者均在一台西门子Prisma 3T系统上进行了术前MRI扫描。扫描序列包括轴向T1WI, TR 400ms, TE 2.46ms, 层厚6mm, 视野(FOV)为 $230\text{mm} \times 230\text{mm}$;轴向T2WI, TR 4600ms, TE 97ms, 层厚6mm, 视野为 $230\text{mm} \times 230\text{mm}$ 。用钆基造影剂(Gd-DTPA)以 0.1 mmol/kg 的速率静脉注射进行常规MRI对比增强。

1.3 影像分析 所有影像诊断均有两名经验丰富的放射科医生进行独立分析,在此之前他们对病理学诊断结果一无所知,且通过两名放射医师之间的共识解决分歧。将增强MRI的原始

数据(DICOM)导入3Dslicer软件中沿病灶边缘手动勾画感兴趣区(region of interest, ROI),勾画时选择最佳层面,避免肿瘤内部坏死区域、瘤内囊变及出血等;运用SlicerRadiomics的特征提取,提取所勾画ROI的直方图参数,包括Perc.10%、Perc.90%、峰度、平均值、中位数、最大值、最小值、偏度(图1)。Knosp分级:0级,无颈动脉内侧线延伸;1级,腺瘤穿过颈动脉内侧线;2级,延伸超过中线;3级,延伸至颈内动脉外侧线外;4级为完全包裹颈内动脉^[15-16]。该Knosp分级中3或4级表示是肿瘤侵犯海绵窦。

1.4 统计学方法 运用SPSS软件26版本,直方图分析的定量特征值以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。促性腺激素和非促性腺激素性垂体大腺瘤两组参数使用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验,符合正态分布且方差齐的计量资料两组间比较采用两独立样本T检验,方差不齐时采用t'检验,不符合正态分布的采用Mann-Whitney U进行差异性分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,评估具有统计学差异的参数的诊断效能,获取各参数的曲线下面积(area under the curve, AUC)、得出最佳临界值所对应的敏感度和特异度(图2)。垂体大腺瘤Knosp分级采用卡方检验进行分析,分析两组肿瘤分级与亚型的相关性。

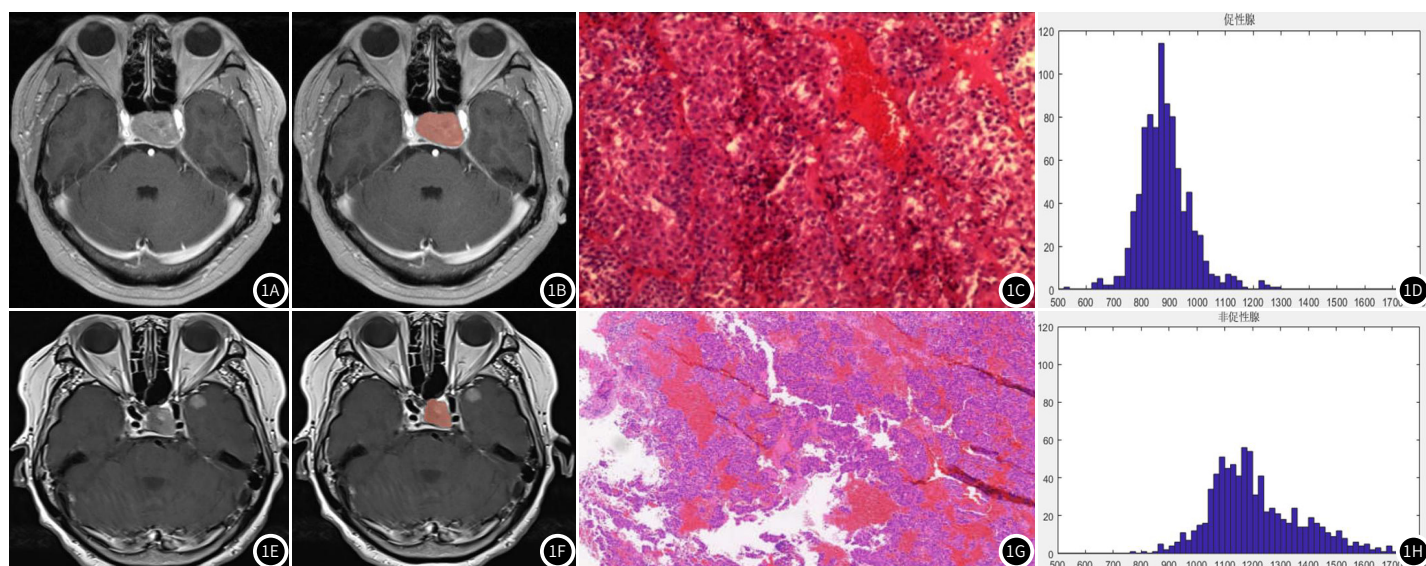


图1A-图1H 1A: 男性, 49岁, 促性腺激素性垂体大腺瘤, 轴位增强扫描图像。1B: 肿瘤的ROI轮廓。1C: 病理图, 免疫组化提示肿瘤细胞弥漫表达转录因子SF-1, 部分表达FSH、ER, 符合稀疏颗粒型促性腺激素细胞腺瘤。1D: 对应于ROI的直方图, Perc.10%、Perc.90%、最大值、平均值、中位数和最小值分别为781、989、1286、880.039、873、472。1E: 女性, 55岁, 非促性腺激素性垂体大腺瘤, 轴位增强扫描图像。1F: 肿瘤的ROI轮廓。1G: 病理图, 免疫组化标记提示肿瘤细胞弥漫表达转录因子Tpit, 个别表达ACTH, 符合Tpit谱系垂体神经内分泌肿瘤(PitNETs)/稀疏颗粒型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤。1H: 对应于ROI的直方图, Perc.10%、Perc.90%、最大值、平均值、中位数和最小值分别1039、1454.3、1746、1211.212、1180.5、779。非促性腺激素性腺瘤的灰度值是明显高于促性腺激素性腺瘤。

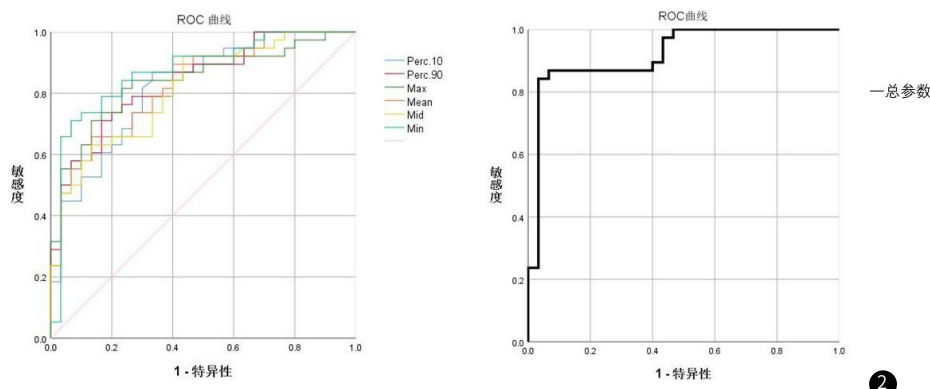


图2 区分促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤具有统计学意义的直方图参数的ROC曲线, 包括Perc.10%、Perc.90%、最大值、中位数、平均值、最小值和总参数模型, 其中总参数模型的AUC显著高于单个参数, 表明总体诊断性能优越。

2 结 果

2.1 促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤的直方图参数分析 CE-T1WI直方图分析中, 6组参数有统计学意义, 分别为Perc.10%、Perc.90%、最大值、平均值、中位数、最小值, 且P值均小于0.001(表1)。采用卡方检验分析Knosp分级评估垂体腺瘤的侵袭性, 有统计学意义(P=0.02)。

2.2 有统计学意义的直方图参数的诊断效能 分别绘制CE-T1WI

直方图分析参数Perc.10%、Perc.90%、最大值、平均值、中位数、最小值鉴别促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤的ROC曲线, 以及曲线下面积、敏感度、特异度分别为(0.822、0.868、0.667)、(0.836、0.711、0.833)、(0.839、0.816、0.767)、(0.827、0.659、0.867)、(0.814、0.632、0.867)、(0.873、0.711、0.933)(表2)。利用这些参数可以有效地区分鉴别这两组肿瘤。

表1 促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤直方图分析参数的比较

参数	促性腺激素瘤	非促性腺激素瘤	P值
Perc.10%	807.079±170.682	1092.156±298.029	<0.001
Perc.90%	1111.61±201.649	1511.841±411.579	<0.001
最大值	1502.501±240.329	2064.039±616.877	<0.001
平均值	953.225±173.466	1283.386±341.015	<0.001
峰度	5.43±3.631	6.289±5.356	0.570
中位数	944.405±177.649	1260.208±340.626	<0.001
最小值	567.292±153.057	805.1±201.385	<0.001
偏差	0.645±0.862	0.91±0.925	0.059

表2 直方图各参数及总参数模型在区分促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤的诊断价值

各个参数	敏感度	特异性	AUC
Perc.10%	0.868	0.667	0.822
Perc.90%	0.711	0.833	0.836
最大值	0.816	0.767	0.839
平均值	0.658	0.867	0.827
中位数	0.632	0.867	0.814
最小值	0.711	0.933	0.873
总参数模型	0.842	0.967	0.921

3 讨 论

垂体腺瘤是垂体最常见的疾病类型, 垂体前叶肿瘤又是垂体肿瘤最常见的, 其中促性腺激素性垂体腺瘤占大多数^[17]。且在无功能性垂体腺瘤中(nonfunctioning pituitary adenomas, NFPA), 大多数是促性腺激素性垂体腺瘤^[18-19]。尽管促性腺激素性垂体腺瘤发生频率很高, 相比于其他类型的垂体腺瘤, 对此类肿瘤的研究仍然是不够充分的。

前期, Bai^[20]等人利用磁共振指纹技术(magnetic resonance fingerprinting, MRF)对促性腺激素和非促性腺激素垂体大腺瘤进行鉴别, 但该方法需要增加病人扫描时间, 并且需进行后期后处理, 需要花费大量时间。本研究基于MRI增强后T1WI直方图分析对区分促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤的价值进行探讨, 方法更为简便快捷, 联合各参数构建总参数模型的诊断效能更高。

3.1 直方图特征各参数比较 直方图分析是一种运用量化分析肿瘤内部一致性的方法, 通过提取ROI中的图像数据, 对病变部位进行数据分析, 发现常规影像中人眼难以鉴别的特征^[21]。本文中我们选取8个直方图参数, 包括Perc.10%、Perc.90%、峰度、平均值、中位数、最大值、最小值、偏度。其中Perc.10%、Perc.90%、最大值、平均值、中位数、最小值6组特征参数对两组肿瘤有统计学意义。对于促性腺激素性和非促性腺激素性垂体大腺瘤的区分, 增强后T1WI直方图分析各个参数中, 最小值的AUC(0.873, 敏感度: 0.711 特异性: 0.933)显著高于其他参数的AUC, 而总参数模型的AUC(0.921, 敏感度: 0.842 特异性: 0.967)又显著大于各个参数AUC, 因此联合6个特征参数建立的总参数模型具有更高的诊断效能。这些特征参数反映了两种肿瘤在

灰度值上的体现, 强调了两组强化的差异性。出现此类结果可能是由于细胞内环境、细胞类型以及生物学活性有所不同, 从而导致不同肿瘤亚型对于对比剂的渗透作用不同。此前的研究也强调了大多数促性腺激素性垂体腺瘤与其他亚型腺瘤不同, 呈低水平激素型, 同时发现在免疫染色时只有少部分的肿瘤细胞发生不同强度的染色^[22], 因此可能会影响对比剂的渗透作用。

3.2 Knosp分级与各亚型的相关性 虽然大多数PitNET是良性的, 对常规治疗有良好的疗效, 但各亚型垂体腺瘤均有着较高比例的侵袭性, 其不可预测的快速演变影响了患者的整体生活质量^[23]。Knosp分级现已广泛运用于垂体腺瘤术前的评估^[24-25], 3和4级常提示海绵窦侵犯, 而0、1或2级常提示无海绵窦侵犯。且在对239例经蝶鞍手术治疗垂体大腺瘤的研究中, 证实垂体腺瘤的Knosp等级相比于垂体大小, 对肿瘤切除范围更具有指导意义^[26]。本研究探讨了肿瘤侵袭性与两种亚型肿瘤的关系, 分析结果显示非促性腺激素性比促性腺激素性垂体大腺瘤侵袭性的占比更高, 更易侵犯海绵窦(P=0.02)。在此前的报道中也证实了非促性腺激素性垂体腺瘤更具侵袭性^[20]。探讨垂体腺瘤的Ki-67标记指数和Knosp分级的相关性分析中表明, 侵袭性垂体腺瘤(3级或4级)特征为高Ki-67指数、快速生长、频繁复发和对常规治疗耐药^[27-28], 提示高Ki-67表达对于垂体腺瘤的侵袭性是正相关的。同样, 在Lorenzo^[29]的研究团队中, 利用MRI放射组学和机器学习来预测垂体大腺瘤高增殖指数的研究, 也表明垂体大腺瘤Ki-67增殖指数与侵袭性呈正相关。Schreiber^[30]等人的研究中描述了促性腺激素垂体腺瘤缺乏Ki-67, 提示肿瘤增殖能力缺乏, 从而影响侵袭性, 解释了促性腺激素垂体腺瘤具有较低的侵

侵袭性相比于非促性腺激素性垂体腺瘤。同时,对无细胞垂体瘤和促性腺激素垂体腺瘤的研究中,Almeida等^[31]也指出了,与促性腺激素性垂体腺瘤相比,NFPA更容易呈现侵袭性,具有更高的增殖指数,其原因可能与细胞分化程度相关(促性腺激素性垂体腺瘤分化程度较高)。

3.3 局限性 本研究为回顾性研究,存在一些局限性:(1)该研究中选取的样本量较小,可能会存在选择偏移,未来需要增加样本量进行前瞻性研究来验证本次的研究结果;(2)本次研究选择的是最佳层面,而非肿瘤的三维结构特征,在之后的研究中应该提取全肿瘤结构特征进行分析,使结果更具有客观性、准确性;(3)选取样本只在一个研究中心,未进行多中心选取样本来保证样本的客观性;(4)本研究只探讨了基于常规序列增强后T1WI直方图的鉴别分析,未对其他序列进行阐述;

综上所述,基于增强后T1WI直方图参数分析有助于促性腺激素性垂体大腺瘤和非促性腺激素性垂体大腺瘤的鉴别诊断,并且联合所有有统计学意义的参数的总参数模型相比于单个参数更具有诊断效能,能够指导临床治疗方案的制定,并提供更加准确的影像学诊断依据。Knosp分级也有助于术前了解肿瘤的侵袭性,为治疗的选择提供更客观的依据。

参考文献

- [1] GRAFFEO C S, YAGNIK K J, CARLSTROM L P, et al. Pituitary adenoma incidence, management trends, and long-term outcomes: a 30-year population-based analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2022, 97(10): 1861-1871.
- [2] SYRO L V, ROTONDO F, RAMIREZ A, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 97.
- [3] YAN J L, CHANG C N, CHEN P Y. Endoscopic transsphenoidal surgery for resection of pituitary macroadenoma: a retrospective study[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0255599.
- [4] MELMED S. Pituitary-tumor endocrinopathies[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 937-950.
- [5] ASA S L, METE O, PERRY A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 6-26.
- [6] NEOU M, VILLA C, ARMIGNACCO R, et al. Pangenomic classification of pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(1): 123-134, e5.
- [7] METE O, CINTOSUN A, PRESSMAN I, et al. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophyseal tumors[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(6): 900-909.
- [8] ØYSTESE K A, CASAR-BOROTA O, NORMANN K R, et al. Estrogen Receptor α , a Sex-Dependent Predictor of Aggressiveness in Nonfunctioning pituitary adenomas: SSTR and sex hormone receptor distribution in NFPA[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9): 3581-3590.
- [9] MODENA D, MORAS M L, SANDRONE G, et al. Identification of a novel SSTR3 full agonist for the treatment of nonfunctioning pituitary adenomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13).
- [10] 廖磊, 汤韬, 王良敏. MRI对垂体瘤的诊断及鉴别价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17(12): 8-10.
- [11] 王博展, 刘卫平, 魏礼洲. 术前MRI影像对内镜下经鼻蝶垂体瘤切除术中垂体功能保护的价值[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2016, 14(3): 18-20.
- [12] HAGIWARA A, INOUE Y, WAKASA K, et al. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation[J]. *Radiology*, 2003, 228(2): 533-538.
- [13] 武春雪, 蒙茗, 王政, 等. 磁共振T2WI对垂体腺瘤质地的评估[J]. *磁共振成像*, 2017, 8(10): 721-725.
- [14] 黄琦, 张劲梅. 术前MRI在评估不同质地垂体瘤中的应用[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17(4): 10-12.
- [15] FANG Y, PEI Z, CHEN H, et al. Diagnostic value of knosp grade and modified knosp grade for cavernous sinus invasion in pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pituitary*, 2021, 24(3): 457-464.

- [16] ASMARO K, ZHANG M, RODRIGUES A J, et al. Cytodifferentiation of pituitary tumors influences pathogenesis and cavernous sinus invasion[J]. *J Neurosurg*, 2023, 139(5): 1216-1224.
- [17] RAM N, KHAN S A, DAS B, et al. Functional pituitary gonadotroph adenoma in male patients: case report[J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(8): 1652-1655.
- [18] TRESOLDI A S, CAROSI G, BETELLA N, et al. Clinically nonfunctioning pituitary incidentalomas: characteristics and natural history[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(7-8): 595-603.
- [19] HAMBLIN R, FOUNTAS A, LEVY M, et al. UK practice on incidentally detected non-functioning pituitary microadenomas: analysis of two national surveys during a 12-year interval[J]. *Pituitary*, 2023, 26(1): 94-104.
- [20] BAI Y, SHEN Y, CHEN R, et al. Magnetic resonance fingerprinting for preoperative differentiation between gonadotroph and non-gonadotroph pituitary macroadenomas[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(11): 8420-8428.
- [21] 王宝龙, 赵伟, 丁爽, 等. MRI纹理分析技术在孤立性纤维瘤(SFT)和血管瘤型脑膜瘤(AM)鉴别中的应用价值研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(3): 14-17, 20.
- [22] KONTOGORGOS G, KOVACS K, HORVATH E, et al. Null cell adenomas, oncocytoomas, and gonadotroph adenomas of the human pituitary: an immunocytochemical and ultrastructural analysis of 300 cases[J]. *Endocr Pathol*, 1993, 4(1): 20-27.
- [23] TAGUCHI A, KINOSHITA Y, AMATYA V J, et al. Differences in invasiveness and recurrence rate among nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumors depending on tumor subtype[J]. *Neurosurg Rev*, 2023, 46(1): 317.
- [24] GUAN X, WANG Y, ZHANG C, et al. Surgical experience of transcranial approaches to large-to-giant pituitary adenomas in knosp grade 4[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 857314.
- [25] DIRISIO A C, FENG R, SHUMAN W H, et al. The Knosp criteria revisited: 3-dimensional volumetric analysis as a predictive tool for extent of resection in complex endoscopic pituitary surgery[J]. *Neurosurgery*, 2023, 92(1): 179-185.
- [26] CHEN Y, XU X, CAO J, et al. Transsphenoidal surgery of giant pituitary adenoma: results and experience of 239 cases in a single center[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 879702.
- [27] YUHAN L, ZHIQUN W, JIHUI T, et al. Ki-67 labeling index and Knosp classification of pituitary adenomas[J]. *Br J Neurosurg*, 2021: 1-5.
- [28] CHEN Y, CAI F, CAO J, et al. Analysis of related factors of tumor recurrence or progression after transnasal sphenoidal surgical treatment of large and giant pituitary adenomas and establish a nomogram to predict tumor prognosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 793337.
- [29] UGGA L, CUOCOLO R, SOLARI D, et al. Prediction of high proliferative index in pituitary macroadenomas using MRI-based radiomics and machine learning[J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(12): 1365-1373.
- [30] SCHREIBER S, SAEGER W, LÜDECKE D K. Proliferation markers in different types of clinically non-secreting pituitary adenomas[J]. *Pituitary*, 1999, 1(3-4): 213-220.
- [31] ALMEIDA J P, STEPHENS C C, ESCHBACHER J M, et al. Clinical, pathologic, and imaging characteristics of pituitary null cell adenomas as defined according to the 2017 World Health Organization criteria: a case series from two pituitary centers[J]. *Pituitary*, 2019, 22(5): 514-519.

(收稿日期: 2024-04-03)

(校对编辑: 姚丽娜)