

# 静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤与库欣病的转化机制研究进展

鄢思凡, 胡继良\*

暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院神经外科, 广东 深圳

收稿日期: 2025年9月29日; 录用日期: 2025年10月23日; 发布日期: 2025年11月3日

## 摘要

静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤(SCAs)是一类特殊类型的垂体神经内分泌肿瘤, 临床上不表现出库欣综合征症状但具有ACTH免疫反应性。近年研究发现, 这类肿瘤具有显著的侵袭性和高复发率特征, 且部分病例可转化为功能性促肾上腺皮质激素腺瘤, 导致库欣病。本文系统综述了SCAs的临床病理特征、分子遗传学改变、向功能性肿瘤转化的潜在机制及治疗策略。现有证据表明, SCAs与功能性促肾上腺皮质激素腺瘤在基因组不稳定性、USP8基因突变频率等方面存在显著差异, 且转化过程可能涉及表观遗传调控改变、ER应激反应通路激活等分子机制。深入了解这类肿瘤的转化机制对临床预后评估和治疗选择具有重要意义。

## 关键词

静默性促肾上腺皮质激素腺瘤, 库欣病, 肿瘤转化, USP8突变, 垂体神经内分泌肿瘤

# Research Progress on the Transformation Mechanism of Silent Adrenocorticotrophic Hormone Cell Adenoma and Cushing's Disease

Sifan Yan, Jiliang Hu\*

The Second Clinical Medical College of Jinan University, Department of Neurosurgery, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: September 29, 2025; accepted: October 23, 2025; published: November 3, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 鄢思凡, 胡继良. 静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤与库欣病的转化机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(11): 93-99. DOI: 10.12677/acm.2025.15113070

## Abstract

Silent corticotropin cell adenomas (SCAs) are a special type of pituitary neuroendocrine tumor that do not exhibit Cushing's syndrome symptoms clinically but have ACTH immunoreactivity. In recent years, studies have found that this type of tumor has significant characteristics of invasiveness and a high recurrence rate, and some cases can transform into functional adrenocorticotrophic hormone adenomas, leading to Cushing's disease. This article systematically reviews the clinical and pathological characteristics, molecular genetic changes, potential mechanisms of functional tumor transformation, and treatment strategies of SCAs. Existing evidence suggests that there are significant differences between SCAs and functional adrenocorticotrophic hormone adenomas in terms of genomic instability, USP8 gene mutation frequency, and the transformation process may involve molecular mechanisms such as epigenetic regulatory changes and activation of ER stress response pathways. A deep understanding of the transformation mechanism of such tumors is of great significance for clinical prognosis evaluation and treatment selection.

## Keywords

Silent Adrenocorticotrophic Hormone Adenoma, Cushing's Disease, Tumor Transformation, USP8 Mutation, Pituitary Neuroendocrine Tumor

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

垂体促肾上腺皮质激素细胞腺瘤根据其功能状态可分为功能性和静默性两大类。静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤(silent corticotroph adenomas, SCAs)约占所有 ACTH 免疫阳性垂体肿瘤的 20% [1] [2], 其组织学上表达 ACTH 和相关转录因子 TPIT, 但临床上不表现出皮质醇增多症状。这类肿瘤具有独特的生物学行为, 与其他无功能性垂体腺瘤相比, SCAs 表现出更强的侵袭性生长倾向, 特别是向海绵窦和蝶窦方向的侵犯[3], 且术后复发率高达 11.9% [4]。

临床上最引人关注的现象是部分 SCAs 可经历功能转化, 从静默状态转变为功能性促肾上腺皮质激素腺瘤, 导致库欣病的典型临床表现[5] [6]。研究发现这种转化可发生在初次手术后长达 128 个月[7]。这一现象对临床管理提出了特殊挑战, 也为了解垂体肿瘤的生物学特性提供了独特视角。目前对 SCAs 转化机制的认识仍不充分, 可能涉及基因组不稳定性、体细胞突变积累、表观遗传调控改变等多因素参与 [8]。

本文旨在系统回顾 SCAs 的临床病理特征, 分析其向库欣病转化的潜在分子机制, 并探讨这一转化过程对临床治疗策略的影响, 以期为此类特殊垂体肿瘤的精准管理提供理论基础。

## 2. 静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤的临床病理特征

### 2.1. 流行病学与临床表现

SCAs 在垂体神经内分泌肿瘤中相对罕见, 约占所有无功能性垂体腺瘤的 15.7% [4]。流行病学研究显示, SCAs 患者平均年龄为 52.3 岁, 女性占比约 61.3%~72.9%, 明显高于男性[9] [10]。与功能性促肾上腺皮质激素腺瘤不同, SCAs 患者缺乏典型库欣综合征表现, 但其占位效应相关症状更为突出, 包括视

力障碍(由视交叉受压引起)、头痛以及垂体功能减退等[3][11]。值得注意的是, SCAs 通常以大腺瘤形式出现, 且具有特殊的侵袭模式。多项研究发现, 与其他无功能性垂体腺瘤相比, SCAs 更倾向于向蝶窦方向和后下方生长, 同时也有较高比例向鞍上扩展[3]。这种独特的生长方式可能与肿瘤本身的生物学特性有关, 也为手术治疗带来了特殊挑战。

## 2.2. 病理学特征与诊断

SCAs 的诊断依赖于组织病理学和免疫组织化学检查。典型的 SCAs 在光镜下表现为嗜碱性或嫌色性腺瘤, 免疫组化显示 ACTH 和转录因子 TPIT 阳性。约 20% 的 SCAs 可同时表达其他垂体谱系转录因子如 SF1 或 PIT1, 提示可能存在细胞分化上的异质性[10][12]。一个重要的病理学发现是 SCAs 中囊性变相当常见, 但其临床意义尚未完全阐明。与功能性促肾上腺皮质激素腺瘤相比, SCAs 在组织学上常表现出更高的核异型性和增殖活性, Ki-67 指数通常也较高[13]。然而, 目前尚缺乏可靠的生物标志物来预测 SCAs 的侵袭性行为和对治疗的反应。

临床诊断 SCAs 需结合影像学、内分泌评估和病理结果综合判断[14][15]。由于这类肿瘤在常规 MRI 上可能难以检测[16], 68Ga-DOTATOC PET/CT 曾被尝试用于肿瘤定位, 但研究显示其相比 MRI 并无明显优势, 且肿瘤对 68Ga-DOTATOC 的摄取与术前 ACTH 水平呈负相关[17]。

## 3. 静默性向功能性转化的临床证据

### 3.1. 转化病例的临床特征

文献中报道的 SCAs 功能转化案例揭示了这一过程的临床特点。一项病例报告描述了一例侵袭性 SCA, 在完全切除后两次复发, 并在初次手术后 128 个月转化为功能性肿瘤, 出现典型的库欣病临床和生化特征[7]。类似地, 另一研究报道了一例静默性促肾上腺皮质激素腺瘤在首次全切除并缓解六年后, 复发为侵袭性 ACTH 分泌肿瘤, 伴随颈动脉受压和库欣征象[1]。这些案例表明, SCAs 的功能转化可能是一个相对缓慢的过程, 但一旦发生, 肿瘤常表现出更强的侵袭性行为。但研究仅报告单个病例, 样本量极小, 难以推广到更广泛的 SCA 患者群体, 不能用于确定转化发生率或风险因素, 无法建立可靠的转化预测模型, 并难以区分是真正的功能转化还是初始诊断时的取样误差。转化后的肿瘤往往对常规治疗反应不佳, 需要多模式干预, 包括手术、放射治疗(如分次立体定向放疗)和药物治疗(如卡麦角林、酮康唑等)。

### 3.2. 转化发生的频率与时间模式

就 SCAs 功能转化的确切发生率而言, 目前尚无大宗研究数据, 临床查看表明, 完成双侧肾上腺切除术后, 大约三分之一至一半的库欣病患者会出现促肾上腺皮质激素腺瘤进展情况[18], 但其中静默性肿瘤转化所占的比例还不清楚, 转化所经历的时间跨度差别显著, 从数月到十多年不等, 说明或许有相异的分子机制驱动这个进程。尤其需要注意, 哪怕初次手术中病理证实已彻底切除的病例, 依然可能在后期出现转化, 这说明肿瘤细胞也许存在“静默”然而未完全清除的情形, 说不定在特定条件下可获得分泌功能, 历经长期随访的相关数据显示, SCAs 患者依然需要定期开展临床及生化监测, 为早期发现可能产生的转化[7]。

## 4. 分子机制研究进展

### 4.1. 基因组不稳定性与拷贝数变异

比较基因组学研究揭示了 SCAs 与功能性促肾上腺皮质激素腺瘤在基因组层面的显著差异。研究显示, 导致库欣病的功能性促肾上腺皮质激素腺瘤拷贝数变异较少, 而静默性促肾上腺皮质激素腺瘤则表

现出更多的基因组改变。这种基因组不稳定性的差异可能解释了两类肿瘤在生物学行为上的不同表现。特别值得注意的是, 16p 和 16q 区域的改变在无 GNAS 突变的生长激素腺瘤中常见, 而在促肾上腺皮质激素细胞谱系中, 不同功能状态的肿瘤也表现出不同的基因组改变模式。这些发现支持“个体化遗传事件在垂体腺瘤形成中起重要作用”的观点[8], 也提示基因组不稳定性的不同模式可能促进同一细胞谱系中不同表型肿瘤的发生。

## 4.2. USP8 基因突变的作用

USP8 基因编码一种去泛素化酶, 是目前在促肾上腺皮质激素腺瘤中发现的主要体细胞驱动突变基因[19]。meta 分析数据显示, USP8 突变在功能性促肾上腺皮质激素肿瘤中的发生率显著高于静默性肿瘤, 提示 USP8 突变状态可能与肿瘤的功能活性密切相关[20]。USP8 突变通过影响表皮生长因子受体等蛋白的降解, 可能增强 ACTH 的合成和分泌[21]。这一机制可以部分解释为何 USP8 突变在功能性肿瘤中更为常见。然而, 也有研究发现 USP8 突变在侵袭性促肾上腺皮质激素大腺瘤和侵袭性肿瘤中频率较低, 暗示 USP8 野生型肿瘤可能倾向于更具侵袭性的表型[22]。

## 4.3. 其他分子机制

SCAs 的分子生物学基础主要表现为激素生物合成和分泌相关基因的转录抑制, 包括激素加工肽酶和分泌囊泡结构组织相关基因的下调。这些肿瘤表现出上皮-间质转化(EMT)特征, 表现为间质基因表达增加和激素调节转录本的丢失。值得注意的是, 血管平滑肌细胞和周细胞基质细胞群体也显示出间质特征的塑性变化, 这种转录重编程可能是导致 POMC 加工缺陷和肿瘤侵袭性的共同机制[23]。在内质网(ER)应激机制方面, 肿瘤微环境中的缺氧和酸中毒等条件持续诱发 ER 应激, 通过未折叠蛋白反应的激活来维持细胞存活[24][25]。GRP78 作为关键的 ER 应激传感器, 在肿瘤中常上调表达, 帮助肿瘤细胞适应微环境变化[26]。研究表明, ER 应激可通过 ATF4 等转录因子调控下游靶基因的表达, 可能最终克服静默状态下的分泌障碍。此外, ER 应激还会通过小细胞外囊泡调节肿瘤微环境中的细胞通讯和免疫应答, 形成有利于肿瘤进展的恶性循环[27]。

肿瘤微环境在 SCAs 的激素分泌调控中具有多重作用: 一方面, ER 应激信号可从肿瘤细胞传递至浸润的巨噬细胞等免疫细胞, 改变其能量代谢需求[28]; 另一方面, 微环境中的神经浸润可能通过 ER 应激诱导的神经突生长促进肿瘤神经支配[29]。这些机制共同构成了一个动态的调控网络, 其中 UPR 和自噬等过程既帮助肿瘤细胞应对蛋白毒性压力[30][31], 又可能通过调节 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞功能等途径影响抗肿瘤免疫。这种微环境与 ER 应激的双向互动, 为理解静默型肿瘤最终获得 ACTH 分泌能力提供了现代视角。

## 5. 临床管理与治疗挑战

### 5.1. 诊断难点与策略

SCAs 及其功能转化给临床诊断带来特殊挑战。常规 MRI 可能难以检测微小促肾上腺皮质激素腺瘤[16], 而双侧岩下窦取样仍是鉴别库欣病和异位 ACTH 综合征的安全方法[32]。对于疑似转化病例, 需要结合临床评估、生化检查和影像学随访综合判断。一个特殊的诊断困境是“碰撞病变”的存在, 即同时存在促肾上腺皮质激素腺瘤(直径可能小于 2 mm)和其他垂体肿瘤[33]。这类微小促肾上腺皮质激素病变在常规检查中极易被漏诊, 可能导致对病因的错误归因。

### 5.2. 治疗选择与预后

SCAs 的治疗策略需考虑其高侵袭性和潜在转化风险。手术切除是首选治疗方法, 但即使达到影像学



上的完全切除, 仍可能出现后期转化。对于侵袭海绵窦等关键结构的肿瘤, 完全切除可能难以实现, 需要辅助放疗或药物治疗。药物治疗方面, 目前针对促肾上腺皮质激素腺瘤的特异性治疗仍很有限[34]。卡麦角林、酮康唑等可用于控制激素过量症状, 但真正的肿瘤靶向治疗尚在开发中。研究发现, 生长抑素受体表达模式可能影响治疗反应, 而 HSP90 抑制剂等新型药物显示出潜在应用前景[35]。双侧肾上腺切除术后出现的 Nelson 综合征是一个特殊治疗挑战。欧洲库欣综合征登记处数据显示, 这种情况在库欣病患者中的发生率和表现形式存在很大差异, 需要个体化管理[36]。

## 6. 未来研究方向与展望

### 6.1. 转化预测标志物的探索

开发可预测 SCAs 功能转化的可靠生物标志物是未来研究的关键方向, 能预测其侵袭性病程以及对传统或新疗法反应的可靠生物标志物十分关键, 但目前还没有建立起临床可用的预测模型, 基因组不稳定性模式、USP8 突变情形、ER 应激反应标志物等都可能成为潜在的预测因子[8] [27], 影像组学模型及临床量表的开发初步有了进展, 有研究试图构建基于影像特征的预测模型, 以求达成 SCAs 术前的快速精准诊断, 这类方法未来也许能应用到转化风险评估中[37]。单细胞 RNA 测序已揭示 SCAs 存在显著的转录组异质性, 包括激素加工酶相关基因的缺陷、上皮-间质转化特征及间质细胞可塑性[23], 而空间转录组技术可进一步解析肿瘤微环境中不同细胞亚群的空间分布与互作网络[38]。液体活检则有望通过循环肿瘤 DNA 监测 SCAs 的基因组不稳定性特征, 实现无创转化监测[8]。

### 6.2. 靶向治疗策略的开发

针对促肾上腺皮质激素腺瘤分子特性的靶向治疗是未来发展的关键方向。目前“针对库欣病促肾上腺皮质激素腺瘤的医疗治疗很有限”, 开发特异性靶向促肾上腺皮质激素细胞的治疗手段需要鉴定该细胞谱系特异性蛋白[39]。基于 USP8 突变状态的分层治疗、针对 SSTR5 的治疗、HSP90 抑制剂等都可能成为未来个体化治疗的组成部分。同时, 对肿瘤微环境和免疫特征的深入了解也可能为免疫治疗提供机会。

### 6.3. 长期随访体系的完善

鉴于 SCAs 功能转化可能发生在初次治疗多年后, 建立系统的长期随访体系至关重要。这应包括定期的临床评估、生化监测和必要的影像学复查, 以早期发现转化迹象。特别对于接受过双侧肾上腺切除术的患者, 更需要警惕 Nelson 综合征的发生[35]。多中心协作研究和大数据登记将有助于更全面了解 SCAs 的自然病程和转化规律, 为临床管理提供更可靠的循证依据。

## 7. 结论

静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤可看作一类特殊的垂体神经内分泌肿瘤, 具备独有的临床病理表现和分子特质, 其向功能性库欣病转变是一个复杂的进程, 牵扯基因组不稳定性、USP8 等基因产生突变、ER 应激反应通路激活等多个因素, 这类肿瘤的侵袭性行为及转化潜能对临床诊断和治疗造成了特殊挑战。未来需进一步把转化的精确分子机制阐明, 开发可信赖的预测生物标志物及有效的靶向治疗方式, 创建规范的长期随访机制对早期发现并管理转化病例很关键, 对 SCAs 转化机制的透彻领悟不仅能改善患者预后, 也会为垂体肿瘤生物学给出新的认知。

## 参考文献

- [1] Demarchi, G., Perrone, S., Esper Romero, G., De Bonis, C., Casasco, J.P., Sevrer, G., *et al.* (2022) Case Report:

- Progression of a Silent Corticotroph Tumor to an Aggressive Secreting Corticotroph Tumor, Treated by Temozolomide. Changes in the Clinic, the Pathology, and the  $\beta$ -Catenin and A-Sma Expression. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 870172. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.870172>
- [2] 阎晓玲. 静止性促肾上腺皮质激素腺瘤[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(1): 46.
- [3] Himstead, A.S., Wells, A.C., Kurtz, J.S., Moldenhauer, M.R., Davies, J.L., Fote, G.M., *et al.* (2024) Silent Corticotroph Adenomas Demonstrate Predilection for Sphenoid Sinus, Cavernous Sinus, and Clival Invasion Compared with Other Subtypes. *World Neurosurgery*, **191**, e41-e47. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.08.027>
- [4] Maragkos, G.A., Mantziaris, G., Pikis, S., Chytka, T., Liscak, R., Peker, S., *et al.* (2023) Silent Corticotroph Staining Pituitary Neuroendocrine Tumors: Prognostic Significance in Radiosurgery. *Neurosurgery*, **93**, 1407-1414. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002607>
- [5] 孙雅苹. 2017 年 WHO 新分类下静止性与非静止性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤的术前影像学比较与分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2021.
- [6] 孙瑛璇, 李储忠, 张亚卓. 促肾上腺皮质激素细胞肿瘤生化静默机制研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(6): 623-626.
- [7] Goyal-honavar, A., Abraham, A.P., Asha, H.S., Chacko, G. and Chacko, A. (2024) Functional Transformation of a Corticotroph Pituitary Neuroendocrine Tumor 128 Months Following Primary Excision—A Case Report. *Turkish Neurosurgery*, **35**, 355-359. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.jtn.44912-23.2>
- [8] Mohan, D.R., Paes, T., Buelvas Mebarak, J., Meredith, D.M., Soares, B., Vaz, V., *et al.* (2025) Non-Recurrent Mutations and Copy Number Changes Predominate Pituitary Adenoma Genomes. *European Journal of Endocrinology*, **192**, 590-602. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf086>
- [9] Raub, S.L., Fixman, B., Hanks, T., *et al.* (2025) Clinical and Radiographic Presentation and Surgical Outcomes of T-Box Pituitary Transcription Factor (TPIT) Silent Corticotroph Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Multi-Institutional Experience and Review of the Literature. *World Neurosurgery*, **196**, Article 123791. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2025.123791>
- [10] Raub, S., Fixman, B., Hanks, T., Nistal, D., Peterson, R., Eaton, J., *et al.* (2025) Clinical and Radiographic Presentation and Surgical Outcomes of T-Box Pituitary Transcription Factor (TPIT) Silent Corticotroph Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Multi-Institutional Experience and Review of the Literature. *World Neurosurgery*, **196**, Article 123791. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2025.123791>
- [11] Sumislowski, P., Huckhagel, T., Krajewski, K.L., Aberle, J., Saeger, W., Flitsch, J., *et al.* (2023) Cystic versus Non-Cystic Silent Corticotrophic Adenomas: Clinical and Histological Analysis of 62 Cases after Microscopic Transsphenoidal Surgery—A Retrospective, Single-Center Study. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 2468. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29628-3>
- [12] 周诚斌, 王宝锋, 卞留贯. 静止性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤的诊断及研究进展[J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19(3): 348-351+355.
- [13] Sahakian, N., Goetz, L., Appay, R., Graillon, T., Raingeard, I., Piazzola, C., *et al.* (2024) Outcome of Non-Functioning ACTH Pituitary Tumors: Silent Does Not Mean Indolent. *Pituitary*, **27**, 644-653. <https://doi.org/10.1007/s11102-024-01428-6>
- [14] 谢远扬. 静默性促肾上腺皮质激素细胞腺瘤术前临床特征研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2023.
- [15] 周婷婷. 影像组学在垂体静止性促肾上腺皮质激素细胞瘤术前预测中的应用价值研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2023.
- [16] Uysal, S., Sulu, C., Muradov, I., Sahin, S., Gul, N., Soyluk Selcukbiricik, O., *et al.* (2025) Clinical Features and Remission Rates in Cushing's Disease: A Comparison of MRI-Detectable and MRI-Undetectable Pituitary Adenomas. *Hormone and Metabolic Research*, **57**, 163-169. <https://doi.org/10.1055/a-2527-2029>
- [17] Kim, K., Kim, D., Lee, M., Park, Y.W., Ahn, S.S., Moon, J.H., *et al.* (2025) 68Ga-DOTATOC PET/CT in the Localization of Pituitary Tumors in Cushing's Disease. *Endocrinology and Metabolism*, **40**, 637-647. <https://doi.org/10.3803/enm.2024.2249>
- [18] Bessiène, L., Moutel, S., Lataud, M., Jouinot, A., Bonnet-Serrano, F., Guibourdenche, J., *et al.* (2022) Corticotroph Tumor Progression Speed after Adrenalectomy. *European Journal of Endocrinology*, **187**, 797-807. <https://doi.org/10.1530/eje-22-0536>
- [19] Theodoropoulou, M. and Reincke, M. (2022) Genetics of Cushing's Disease: From the Lab to Clinical Practice. *Pituitary*, **25**, 689-692. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01253-9>
- [20] Perez-Rivas, L.G., von Selzam, V., Sharma, P., Reincke, M. and Theodoropoulou, M. (2025) Prevalence and Clinical Associations of USP8 Variants in Corticotroph Tumours: A Systematic Review and Aggregate Data Meta-Analysis of 2171 Cases. *European Journal of Endocrinology*, **192**, S41-S52. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf097>

- [21] Nerubenko, E., Ryazanov, P., Kuritsyna, N., Paltsev, A., Ivanova, O., Grineva, E., *et al.* (2024) Cushing's Disease Manifestation in USP8-Mutated Corticotropinoma May Be Mediated by Interactions between WNT Signaling and SST Trafficking. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12886. <https://doi.org/10.3390/ijms252312886>
- [22] Perez-Rivas, L.G., Simon, J., Albani, A., Tang, S., Roeber, S., Assié, G., *et al.* (2022) TP53 Mutations in Functional Corticotroph Tumors Are Linked to Invasion and Worse Clinical Outcome. *Acta Neuropathologica Communications*, **10**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01437-1>
- [23] Zhang, D., Hugo, W., Bergsneider, M., Wang, M.B., Kim, W., Vinters, H.V., *et al.* (2022) Single-Cell RNA Sequencing in Silent Corticotroph Tumors Confirms Impaired POMC Processing and Provides New Insights into Their Invasive Behavior. *European Journal of Endocrinology*, **187**, 49-64. <https://doi.org/10.1530/eje-21-1183>
- [24] Su, F., Yang, X., Yan, Z., Wu, J., Li, X., Xu, T., *et al.* (2025) Endoplasmic Reticulum Stress-Induced CRELD2 Promotes APMAP-Mediated Activation of TGF- $\beta$ /SMAD and NF- $\kappa$ B Pathways in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1616201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1616201>
- [25] Liang, X., Liu, J., Liu, X., Jin, Y., Xu, M., Han, Z., *et al.* (2023) LINP1 Represses Unfolded Protein Response by Directly Inhibiting Eif2 $\alpha$  Phosphorylation to Promote Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Experimental Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00395-1>
- [26] Xia, S., Duan, W., Liu, W., Zhang, X. and Wang, Q. (2021) GRP78 in Lung Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02786-6>
- [27] Abusdal, M., Normann, K.R., Nyman, T.A., Øystese, K.A.B., Sundaram, A.Y.M., Dahlberg, D., *et al.* (2024) PCSK1N as a Tumor Size Marker and an ER Stress Response Protein in Corticotroph Pituitary Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **110**, 1065-1075. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae643>
- [28] Wei, W., Zhang, Y., Song, Q., Zhang, Q., Zhang, X., Liu, X., *et al.* (2022) Transmissible ER Stress between Macrophages and Tumor Cells Configures Tumor Microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 403. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04413-z>
- [29] Jiang, C.C., Marsland, M., Wang, Y., Dowdell, A., Eden, E., Gao, F., *et al.* (2022) Tumor Innervation Is Triggered by Endoplasmic Reticulum Stress. *Oncogene*, **41**, 586-599. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02108-6>
- [30] Chipurupalli, S., Ganesan, R., Martini, G., Mele, L., Reggio, A., Esposito, M., *et al.* (2022) Cancer Cells Adapt FAM134B/BiP Mediated ER-Phagy to Survive Hypoxic Stress. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 357. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04813-w>
- [31] Alam, R., Kabir, M.F., Kim, H. and Chae, H. (2022) Canonical and Noncanonical ER Stress-Mediated Autophagy Is a Bite the Bullet in View of Cancer Therapy. *Cells*, **11**, Article 3773. <https://doi.org/10.3390/cells11233773>
- [32] Mao, J.N., Yan, H.Y., Chen, J.Y., *et al.* (2023) Comparison of the Preoperative Diagnostic Accuracy of BIPSS versus MRI for Cushing Disease: A Single-Centre Experience. *BMC Endocrine Disorders*, **23**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01277-7>
- [33] Li, J., Chen, S., Tan, H., Yu, Y., Tang, Y., Cai, B., *et al.* (2025) Oncocytic Pituicytoma in a Patient with Cushing's Disease: A Case Report and Narrative Literature Review. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1487120. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1487120>
- [34] Araki, T., Wang, J., Lawrence, R. and Kawakami, Y. (2022) Aberrant Nuclear Translocation of E2F1 and Its Association in Cushing's Disease. *Endocrinology*, **163**. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqac086>
- [35] Pecori Giraldi, F., Cassarino, M.F., Sesta, A., Lasio, G. and Losa, M. (2023) Silibinin, an HSP90 Inhibitor, on Human ACTH-Secreting Adenomas. *Neuroendocrinology*, **113**, 606-614. <https://doi.org/10.1159/000529710>
- [36] Valassi, E., Castinetti, F., Ferriere, A., Tsagarakis, S., Feelders, R.A., Netea-Maier, R.T., *et al.* (2022) Corticotroph Tumor Progression after Bilateral Adrenalectomy: Data from ERCUSYN. *Endocrine-Related Cancer*, **29**, 681-691. <https://doi.org/10.1530/erc-22-0074>
- [37] Wang, H., Chang, J., Zhang, W., Fang, Y., Li, S., Fan, Y., *et al.* (2023) Radiomics Model and Clinical Scale for the Preoperative Diagnosis of Silent Corticotroph Adenomas. *Journal of Endocrinological Investigation*, **46**, 1843-1854. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02042-2>
- [38] Lin, S., Liu, Y., Zhang, M., Xu, X., Chen, Y., Zhang, H., *et al.* (2021) Microfluidic Single-Cell Transcriptomics: Moving Towards Multimodal and Spatiotemporal Omics. *Lab on a Chip*, **21**, 3829-3849. <https://doi.org/10.1039/d1lc00607j>
- [39] Budzen, K., Mukai, K., Mitsui, Y., Otsuki, M., Fukuhara, A., Oshino, S., *et al.* (2025) Mutual Associations among Responsiveness to Differential Diagnostic Tests for Cushing's Disease, Tumor Size, and Somatostatin Receptor 5 Expression in Corticotroph Tumors. *Endocrine Journal*, **72**, 93-102. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej24-0344>