

· 标准与规范 ·

2018 年欧洲内分泌协会难治性垂体腺瘤和垂体腺癌诊治指南

刘小海 代从新 王任直

2017 版世界卫生组织 (WHO) 垂体肿瘤分型已于日前发布^[1],除了通过强调垂体分化机制来对垂体腺瘤进行分型补充外,最重要的一点就是废除了“非典型垂体腺瘤”(APA),提出了“难治性垂体腺瘤”(refractory pituitary adenoma)。目前,对于难治性垂体腺瘤和垂体腺癌发生率、诊断标准、治疗方法以及随访等,国内外尚无明确的定义。欧洲内分泌杂志于 2018 年第 1 期刊登了《欧洲内分泌协会难治性垂体腺瘤和垂体腺癌诊治指南》^[2],旨在为临床难治性垂体腺瘤和垂体腺癌的诊治提供临床指南。

1. 多学科协作 (MDT) 的必要性:难治性垂体腺瘤患者的诊断和治疗需要 MDT 才能取得最佳效果。因此,一经诊断,治疗上需要依赖 MDT,MDT 包括神经外科、内分泌科、放疗科、放射科、病理科及肿瘤科等专业。MDT 涵盖了患者的诊断和全身评估、最佳的治疗、各种治疗之间的合理衔接和配合以及终生随访。因此,MDT 团队的诊治应贯穿难治性垂体腺瘤患者的终生^[3]。

2. 难治性垂体腺瘤确诊和评估:(1)难治性垂体腺瘤的诊断:指南推荐难治性垂体腺瘤的定义为:经过正规的标准治疗(手术、放疗和常规药物治疗),仍不能控制肿瘤(肿瘤复发或肿瘤快速生长)。然而,指南并未给出具体的诊断标准,这给临床医师如何确诊难治性垂体腺瘤带来了困惑。(2)难治性垂体腺瘤后续评估:常规评估:利用 MRI,综合评估肿瘤大小、形态、侵袭性以及生长速率(多次 MRI 比较)。完善的内分泌激素检测,以再次明确肿瘤活性。一旦确诊后,因每隔 3~6 个月进行 1 次常规评估(MRI 及内分泌),以明确肿瘤大小变化及垂体功能^[4]。特殊评估:①垂体腺癌诊断:所有考虑难治性垂体腺瘤的患者,均应进行头、全脊髓 MRI 及

PET 等检查,排除蛛网膜下腔转移或全身其他系统转移^[5]。②常规病理学及肿瘤活性评估:需要对肿瘤进行组织病理学分析,包括垂体激素、转录因子和增殖标志物,例如 Ki-67、p53 和有丝分裂指数。对分泌激素及转录因子的免疫组化染色,有利于明确肿瘤类型,但是对难治性垂体腺瘤的诊断及肿瘤细胞增殖活性判断并无帮助。目前,用于肿瘤活性评估的分子标志物仍然十分缺乏,Ki-67、p53 和有丝分裂指数用于初步判断肿瘤的增殖和侵袭活力。肿瘤 Ki-67 $\geq 3\%$ 或 p53(+) 或有丝分裂指数升高常常提示肿瘤增殖活力升高。如果 Ki-67 $\geq 3\%$ 合并 p53(+),或者 Ki-67 $\geq 3\%$ 合并丝分裂指数升高,则提示预后较差^[6]。对于年轻、具有明确垂体腺瘤等内分泌肿瘤家族史的患者,建议性种系遗传检测,寻找相关遗传学改变。值得一提的是,虽然绝大部分难治性垂体腺瘤在影像学上表现为侵袭性大腺瘤,但是侵袭性垂体腺瘤并非均是难治性垂体腺瘤。例如,部分巨大侵袭无功能腺瘤全切后预后较好,而巨大侵袭性泌乳素腺瘤一般对多巴胺受体非常敏感,患者预后较好^[7]。

3. 治疗:(1)治疗原则:难治性垂体腺瘤基本特性是手术、药物治疗和放疗均不能控制肿瘤生长。针对这种特性,治疗上需要依赖 MDT 多学科协作团队,选择最有利的治疗方法或者组合,并加强随访。(2)手术:指南建议所有患者在选择放疗、药物治疗前,MDT 需要讨论是否具备手术的可能性及手术的方式(经蝶窦对比开颅,全切对比大部分切除即减压手术)。在考虑手术指征的同时,要综合患者全身状态和手术并发症发生率。如果手术能达到减压目的(肿瘤压迫视神经交叉、下丘脑、脑积水及剧烈头痛等)或手术能达到近全切的可能,则建议手术,并由鞍区肿瘤手术经验丰富的神经外科医师主刀^[8]。多个研究提示,手术经验丰富的外科医师能降低手术并发症发生率和死亡率^[9]。有研究提示,内镜下广泛暴露能有助于侵袭海绵窦及其他部位的

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.20.006

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医院 北京协和医院神经外科

通信作者:王任直,Email: wangrz@126.com

肿瘤的切除^[8-9]。开颅手术适用于主要鞍上生长的肿瘤。肿瘤巨大,造成脑积水、下丘脑压迫症状时,可先行脑室分流手术,待患者症状好转后,再进一步治疗。(3)放疗:针对难治性垂体腺瘤,指南推荐,对所有的 MRI 提示肿瘤残余的患者均进行放射治疗。放疗包括普通分割外照射放疗和立体定向放疗,均可有能效控制肿瘤生长。普通放疗通常总剂量 45~54 Gy,分割成 25~30 个单元照射,主要用于肿瘤形状不规则者,特别是当肿瘤侵犯视通路、垂体柄及脑干等重要结构时,普通放疗对正常组织的损伤较小而首选。而立体定向放疗可 1 次完成,常规剂量为 12~14 Gy,最高可达 16 Gy。当射线可能损伤视通路时,立体定向放疗可以分割为 5 个单元,总剂量 25 Gy^[10]。选择立体定向放疗时,一般要求肿瘤边缘距离视通路至少 3~5 mm,且肿瘤最大径不超过 3 cm^[11]。但两种放射治疗的疗效,目前并无随机对照研究对比。但是有文献报道,对于常规放疗后剩余的增殖性较强的残余肿瘤,再次选择立体定向放疗具有一定效果^[12]。(4)药物治疗:①泌乳素瘤:相比溴隐亭,卡麦角林是目前针对泌乳素腺瘤最有效且最易耐受的药物^[13]。在欧美等其他国家,卡麦角林是泌乳素腺瘤的首选药物。在绝大多数泌乳素腺瘤患者中,一般 2 mg/周的剂量即可获得良好疗效。即使疗效不佳,也可通过提高剂量至 3.5 mg/周来增加疗效,此时,仅有 10%~15% 患者出现耐药^[14]。男性巨大侵袭性泌乳素腺瘤患者常常出现耐药,预后不佳^[15]。多巴胺激动剂耐药(多巴胺激动剂抵抗)是指 3.5 mg/周卡麦角林或 15 mg/d 的溴隐亭治疗 3 个月后,未能使催乳素正常化,肿瘤体积减少不到 50%,此部分肿瘤仅占泌乳素瘤的约 10%。对多巴胺激动剂耐药的泌乳素腺瘤通常是侵袭性大腺瘤,肿瘤的血管生成性更强,增殖性更强^[16-17]。耐药肿瘤通常表达较低数量的多巴胺 D2 受体和雌激素受体^[18]。②肢端肥大症:垂体生长激素腺瘤表达生长抑素受体 SSTR2 和 SSTR5,因此,生长抑素类似物(兰瑞肽、奥曲肽及帕瑞肽)被用来治疗肢端肥大症。兰瑞肽单药治疗 63 例初治的肢端肥大症患者中,27 例(43.5%)类胰岛素样生长因子(IGF-1)降至正常同时生长激素 <2.5 ng/ml^[19],且肿瘤大小下降超过 20%。在 1 项共 358 例初治肢端肥大症的随机对照研究中,兰瑞肽有效率 19%,而奥曲肽的有效率高达 31%^[20]。文献报道索马杜林(Pegvisomant),生长激素受体拮抗剂,可使 63%~93% 的肢端肥大症患者的 IGF-1 降

至正常,但是对肿瘤大小影响不大^[21]。而且,索马杜林和生长抑素类似物合用,可以使绝大多数肢端肥大症患者的 IGF-1 降至正常。③库欣病:垂体 ACTH 腺表达生长抑素受体 SSTR5、少量 SSTR2 及多巴胺受体。因此,帕瑞肽是目前唯一 FDA 批准用于治疗库欣病的药物。在 1 个包括 162 例库欣病的队列研究中,帕瑞肽能使 26% 患者的 UFC 降至正常^[22]。但多巴胺受体激动剂尚未被证实对库欣病有效^[23]。④指南推荐替莫唑胺为难治性垂体腺瘤和垂体腺瘤一线治疗药物。药物使用 3 个周期后可进行疗效评价,单个周期治疗量为 150~200 mg/m²,连用 5 d,休息 23 d。对替莫唑胺敏感的患者,建议持续治疗至少 6 个月。2006 年 3 个不同的团队几乎同时报道了 4 例替莫唑胺治疗有效的难治性垂体腺瘤。在 2010 至 2016 年相继报道了 11 项单入组患者至少 3 例以上的替莫唑胺治疗研究。这些研究共包括了 106 例,其中 34 例有为垂体腺瘤,其余为难治性垂体腺瘤,治疗时间大多为替莫唑胺 150~200 mg·m⁻²·d⁻¹,每 4 周用药 5 d,休息 23 d。尽管肿瘤类型、治疗时间表或随访时间表略有不同,但整体有效率(定义为肿瘤体积缩小甚至消失)大致相似,约 47% (95% CI 36~58)^[24]。在欧洲内分泌协会针对难治性垂体腺瘤的大型调查中(尚未发表),在 156 例可评价的患者中观察到了类似的疗效(37%),其中,13 例肿瘤(5 例垂体腺瘤和 8 例难治性性腺瘤)肿瘤完全消失,约占所有治疗患者的 5%,且临床功能性肿瘤的反应优于非功能性肿瘤。指南建议:替莫唑胺使用 3 个周期后可进行疗效评价,药物敏感的患者中,建议持续治疗至少 6 个月。对于胶质母细胞瘤患者,根据 6 个月的治疗原则,标准治疗时间为 6~12 个月^[25]。然而,在具有良好的耐受性和疗效的情况下,一些患者持续用药长达数年。在 1 项大型 ESE 调查中,替莫唑胺治疗时间中位数为 9 个月(1~36 个月),替莫唑胺停药后随访时间中位数为 21 个月(11~42 个月)。目前尚无研究表明,延长用药时间可以改善患者获得持续缓解。但是,随着随访观察时间延长,肿瘤再次进展的患者就越多。在北欧的 1 项多中心研究中,有效的患者从替莫唑胺停止时的 48% 下降到 32 个月后的 33%^[26]。替莫唑胺作为一种口服化疗药,患者一般耐受性好。对难治性垂体腺瘤患者,替莫唑胺最常见的并发症分别是:乏力(60%),恶心呕吐(33%)及骨髓抑制(31%)^[27]。一般通过降低替莫唑胺剂量或延迟治疗周期患者可以获得好转而继续治

疗^[26]。最严重的并发症是骨髓抑制及肝功能损伤。因此,应用经典方案时,建议在每疗程的第 22 天查血常规,如果白细胞总数低于 $1.5 \times 10^9/L$ 或血小板低于 $100 \times 10^9/L$ 时要停药治疗。直到中性粒细胞计数超过 $1.5 \times 10^9/L$,血小板计数超过 $100 \times 10^9/L$,才能开始新的治疗周期。因此,建议治疗患者每 2 周进行 1 次血常规检查。在放疗剂量未达到最大耐受剂量时,指南建议考虑进行联合放化疗,有报道提示联合放化疗具有协同作用^[23]。但是因临床对照研究不足,联合放疗尚不足以作为临床首选。替莫唑胺的作用是将甲基插入 DNA 碱基,促使 DNA 鸟嘌呤的甲基化,导致 DNA 双螺旋结构裂解。一种内源性 DNA 修复蛋白 O(6)-甲基鸟嘌呤甲基转移酶(MGMT)可以清除该甲基基团,从而潜在地抵消替莫唑胺的细胞毒性作用。MGMT 启动子甲基化导致的 MGMT 低表达与胶质母细胞瘤对替莫唑胺治疗的反应有关^[28]。但 MGMT 表达水平作为难治性垂体肿瘤替莫唑胺反应的预测指标的价值尚不清楚。据报道,MGMT 低表达似乎提示替莫唑胺敏感,而 MGMT 高表达提示耐药,但部分病例尽管 MGMT 表达较低也可能对替莫唑胺没有反应^[29]。因此,指南建议,如有肿瘤组织标本需进行 MGMT 的免疫组化染色,染色阳性提示预后不佳。当替莫唑胺治疗有效且 6 个疗程后发生再进展,建议第 2 轮替莫唑胺化疗,用药 3 个疗程评估疗效。但是目前仅有的几项研究提示,替莫唑胺仅在少部分再进展病例中有效。⑤其他治疗:指南建议,替莫唑胺治疗无效的患者,考虑应用其他系统化疗药物。目前最多是,洛莫司汀(CCNU)与氟尿嘧啶(5-Fu)联合使用用于治疗难治性垂体腺瘤及垂体腺癌,但是仅仅在少部分患者中达到肿瘤控制的效果。转化研究发现,RAF/MEK/ERK、PI3K/Akt/mTOR 及 EGFR 通路在垂体腺瘤中表达上调,与肿瘤发生和进展有关,有可能用于垂体腺瘤的靶向治疗。然而,在所有尝试了依维莫司(Everolimus)治疗 8 例难治性垂体腺瘤和垂体腺癌患者中,均未能控制肿瘤进展。但是,络氨酸激酶抑制剂 lapatinib 被发现在 2 例难治性垂体泌乳素腺瘤中控制了肿瘤进展^[30-31]。

4. 随访:一旦确诊难治性垂体腺瘤,必须终生随访。随访间隔建议为 3~12 个月(一般随访时间为 3~6 个月)。每次随访均需完成 MRI 及垂体激素检测。

5. 结束语:对于难治性垂体腺瘤及垂体腺癌,多学科协作是诊治的基石。未来的努力方向是,建

立国际化的疾病注册网络和协作中心,联合转化研究人员和临床医师,注册新的临床试验,利用肿瘤标本探究肿瘤的发病机制,从而确定新的治疗靶点,以便在诊断和治疗方面不断深入。

参 考 文 献

- [1] Lloyd RV, Osamura YO, Kloeppel G, et al. World health organization classification of tumours of endocrine organs[M]. 4th edn. Lyon:IARC, 2017:11-63.
- [2] Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(1): G1-G24. DOI: 10.1530/EJE-17-0796.
- [3] Dai C, Feng M, Liu X, et al. Refractory pituitary adenoma: a novel classification for pituitary tumors[J]. Oncotarget, 2016, 7(50):83657-83668. DOI: 10.18632/oncotarget.13274.
- [4] Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, et al. Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2015, 76(3): 228-238. DOI: 10.1016/j.ando.2015.04.003. Epub 2015 Jun 23.
- [5] Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas[J]. J Neurooncol, 2014, 117(3):459-468. DOI: 10.1007/s11060-014-1413-6.
- [6] Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up[J]. Acta Neuropathol, 2013, 126(1): 123-135. DOI: 10.1007/s00401-013-1084-y.
- [7] Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, et al. Aggressive pituitary tumors[J]. Neuroendocrinology, 2015, 101(2): 87-104. DOI: 10.1159/000371806.
- [8] Powell M, Grossman A. Quality indicators in pituitary surgery: a need for reliable and valid assessments. What should be measured? [J]. Clin Endocrinol, 2016, 84(4):485-488. DOI: 10.1111/cen.13007.
- [9] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience[J]. Neurosurgery, 1997, 40(2):225-236.
- [10] Minniti G, Clarke E, Scaringi C, et al. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas[J]. Rep Prac Oncol Radiother, 2016, 21(4): 370-378. DOI: 10.1016/j.rpor.2014.09.004.
- [11] Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy[J]. J Neurooncol, 2014, 117(3):445-457.
- [12] Starke RM, Williams BJ, Jane JA Jr, et al. Gamma Knife surgery for patients with nonfunctioning pituitary macroadenomas: predictors of tumor control, neurological deficits, and hypopituitarism[J]. J Neurosurg, 2012, 117(1):129-135. DOI: 10.3171/2012.4.JNS112250.
- [13] Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(5):267-278. DOI: 10.1038/nrendo.2011.37.
- [14] Molitch ME. Management of medically refractory prolactinoma[J]. J Neurooncol, 2014, 117(3):421-428. DOI: 10.1007/s11060-013-1270-8.
- [15] Delgrange E, Daems T, Verhelst J, et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(5):747-752. DOI: 10.1530/EJE-09-

- 0012.
- [16] Salenave S, Ancelle D, Bahougne T, et al. Macroprolactinomas in children and adolescents: factors associated with the response to treatment in 77 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3):1177-1186. DOI:org/10.1210/jc.2014-3670.
 - [17] Delgrange E, Sassolas G, Perrin G, et al. Clinical and histological correlations in prolactinomas, with special reference to bromocriptine resistance[J]. *Acta Neurochir*, 2005, 147(7):751-757.
 - [18] Delgrange E, Vasiljevic A, Wierinckx A, et al. Expression of estrogen receptor alpha is associated with prolactin pituitary tumor prognosis and supports the sex-related difference in tumor growth[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(6):791-801. DOI: 10.1530/EJE-14-0990.
 - [19] Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4):1282-1290. DOI: 10.1210/jc.2013-3318.
 - [20] Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3):791-799. DOI: 10.1210/jc.2013-2480.
 - [21] Van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5):1589-1597. DOI: 10.1210/jc.2011-2508.
 - [22] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10):914-924. DOI: 10.1056/NEJMoa1105743.
 - [23] Burman P, Edén-Engström B, Ekman B, et al. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(1):17-24. DOI: 10.1530/EJE-15-0807.
 - [24] Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O(6)-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11):E280-E290. DOI: 10.1210/jc.2010-0441.
 - [25] Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16):2563-2569.
 - [26] Bengtsson D, Schroder HD, Andersen M, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4):1689-1698. DOI: 10.1210/jc.2014-4350.
 - [27] McCormack AI, Wass JA, Grossman AB. Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(10):1133-1148. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02520.x.
 - [28] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10):997-1003.
 - [29] Annamalai AK, Dean AF, Kandasamy N, et al. Temozolomide responsiveness in aggressive corticotroph tumours: a case report and review of the literature[J]. *Pituitary*, 2012, 15(3):276-287. DOI: 10.1007/s11102-011-0363-7.
 - [30] Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2563-2569.
 - [31] Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, et al. Prolactinoma ErB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors[J]. *Endocrine*, 2014, 46(2):318-327. DOI: 10.1007/s12020-013-0093-x.

(收稿日期:2018-03-29)

(本文编辑:刘小梅)

2018 中国医师协会检验医师年会暨第十三届全国检验与临床学术会议通知

由中国医师协会、中国医师协会检验医师分会和世界华人医师协会主办的“2018 中国医师协会检验医师年会暨第十三届全国检验与临床学术会议”定于 2018 年 6 月 27 至 29 日在福建福州召开。本次会议以“提升检验医学根本 满足国家健康战略需求”为主题,邀请国内外知名专家共同探索检验医学发展方向,分享检验行业人才培养经验。本次会议将授予国家级继续教育学分 I 类 6 分,同时举行临床检验设备展览会。

注册及缴费:网上注册;<http://lab.cmdamt.org/2018>;现场注册:福州海峡国际会展中心一层;2018 年 5 月 31 日后不再接受注册费汇款。汇款信息及注意事项详见会议网站(<http://lab.cmdamt.org/2018>),汇款发票及会议资料请在大

会现场注册处领取。

报到注册时间:2018 年 6 月 27 日 8:30 ~ 21:00;6 月 28 至 29 日 8:30 ~ 17:00。

学术会议时间:2018 年 6 月 28 至 29 日 8:30 ~ 17:00。

会议地点:福州海峡国际会展中心,福州市仓山区城门镇南江滨西大道 198 号。

交通方式:距福州火车站 9.8 公里,距福州火车站 15.4 公里,距福州长乐国际机场 45.6 公里。可乘地铁或公交车到达会展中心。

交通及住宿费自理。

联系人:胡智颖,010-63926283、13164231765;雷婷,010-63926391、18611300332。