

# 临床非功能垂体腺瘤的诊疗现状

龙樱 詹显全\*

作者单位：中国湖南省长沙市湘雅路 87 号中南大学湘雅医院卫生部肿瘤蛋白质组学重点实验室、结构生物学与药物设计湖南省工程实验室、抗癌药物国家地方联合工程实验室（邮编 410008）

\* 通讯作者：詹显全，Email: yjzhan2011@gmail.com, Tel: 86-731-84327905。

基金项目：国家高技术“863 计划”子项目（2014AA020610-1），国家自然科学基金（81272798; 81572278），湖南省自然科学基金（14JJ7008），湖南省百人计划基金（詹显全），和湘雅医院人才引进基金（詹显全）。

## 摘要

垂体是人体内分泌系统的重要调控腺体，对于维持内平衡的稳态发挥关键作用。非功能性垂体腺瘤是一种无异常激素分泌的一种疾病，这一特性导致其早期诊断十分困难。随着疾病的发展往往会压迫周围神经产生明显的病征，如出现视力功能障碍、颅神经麻痹和头痛等症状才得以确诊。此时垂体已经发生功能衰减，对内分泌系统的中枢调控作用已经丧失，会对患者产生全身性的影响。本文中主要介绍目前非功能性垂体腺瘤的诊断与治疗的现状，对该类疾病的准确分类与高效治疗提供指导。

关键词：垂体腺瘤；非功能性垂体腺瘤；诊疗状态

## ABSTRACT

Pituitary is an important regulatory gland in human endocrine system and plays a key role in maintaining homeostasis in the body. Non-functional pituitary adenoma is a disease that is free of abnormal hormone secretion, and this feature makes early diagnosis difficult. As the disease develops, it tends to compress the peripheral nerves to produce obvious symptoms, such as visual dysfunction, cranial nerve palsy and headache. At this time, the pituitary has undergone functional attenuation, and the central regulation of the endocrine system has been lost, which will have a systemic effect on the patient. This article mainly introduces the current status of diagnosis and treatment of non-functional pituitary adenomas, and provides guidance for accurate classification and efficient treatment of such diseases.



<http://ijcr.oajrc.org>

OPEN ACCESS

DOI: 10.26855/ijcr.20180001

Published: 2018-09-09

通讯作者：詹显全，Email: yjzhan2011@gmail.com, Tel: 86-731-84327905。

基金项目：国家高技术“863 计划”子项目（2014AA020610-1），国家自然科学基金（81272798; 81572278），湖南省自然科学基金（14JJ7008），湖南省百人计划基金（詹显全），和湘雅医院人才引进基金（詹显全）。

\*Corresponding author: ZHAN Xianquan, Email: yjzhan2011@gmail.com, Tel: 86-731-84327905.

**Keyword:** Pituitary adenoma; nonfunctional pituitary adenoma; current status of diagnosis and treatment

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81272798; 81572278 to X. Z.), the Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (Grant No. 14JJ7008 to X. Z.), China “863” Plan Project (Grant No. 2014AA020610-1 to X. Z.), Hunan Provincial Hundred Talent Funds (to X.Z.), and the Xiangya Hospital Funds for Talent Introduction (to X.Z.).

## 背景

垂体作为身体的“主腺体”，是内分泌系统的关键控制者，能通过分泌特定的激素调节代谢、生殖、应激反应和生长等许多重要生理过程。垂体腺位于颅底底部的蝶骨蝶鞍内，与下丘脑，视觉通路，海绵窦，颈动脉和颅神经有着重要的解剖关系。垂体腺由两个解剖学和功能上不同的结构组成，腺垂体（垂体前叶）和神经垂体（垂体后叶）。垂体的主要内分泌功能存在于其前叶，其中包含多种细胞类型，并能分泌相应的激素，包括生长激素、催乳激素、促甲状腺激素、促卵泡激素、黄体生成素、促肾上腺皮质激素和促黑素细胞激素<sup>1</sup>。垂体腺瘤占颅内肿瘤的15%以上，其发病率为每10万人80-90<sup>2</sup>。根据其分泌激素的能力分为功能性或非功能性垂体腺瘤。在临床上诊断与治疗的垂体腺瘤中大约30-40%是非功能性垂体腺瘤，该类肿瘤缺乏临床和生物化学证据证明存在肿瘤相关的激素过量表达<sup>3</sup>。手术是帮助NFPA患者将受影响的重要结构的减压和快速症状改善的首要选择，大多数受试者头痛得到解决，80%视力下降患者视力得到提升，40%完全达到正常化<sup>4</sup>。然而，因大部分的NFPA是浸润性大腺瘤，因此完全切除常常是具有挑战性的。据报道手术结果变化很大，总的切除率从18到83%。然而，目前对于NFPA病人术后的治疗策略缺乏明确的指导，主要

以定时随访和放疗为主，此外，目前还没有任何药物治疗被批准用于治疗NFPA<sup>4, 5</sup>。

## 1 手术结果对 NFPA 长期预后的影响

虽然对于大多数侵袭性大腺瘤的完全切除是具有挑战性的，但残留肿块的存在和大小明显影响未治疗肿瘤的自然病程<sup>6</sup>。一项包括15项研究和971例患者的meta分析显示，手术后未检测到肿瘤的患者复发率为12%，而术后残余患者中有46%经历疾病复发，平均肿瘤体积倍增时间为3.4年<sup>7</sup>。与鞍内残留物（复发率30-33.3%）相比，具有鞍外侵袭的残余肿瘤的复发率更高（复发率52.3-66.7%）<sup>6, 8, 9</sup>。因此，在手术过程中，应该制定以实现肿瘤最大切除效果为目标的策略。内窥镜鼻内入路正在成为垂体经蝶窦显微手术的首选技术，因为它可以更好地观察手术区域，对侧方和鞍上侵袭组织具有更好的控制，使用内窥镜的手术结果报告显示其改善了治疗效果<sup>10, 11</sup>。术中磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, iMRI）是优化肿瘤切除的另一种有效的方式。iMRI引导经蝶入路手术的研究报告显示“总全切除率”的显著增加和额外肿块切除的便利性，导致了较低的术后复发率<sup>12, 13</sup>。尽管如此，神经外科医生协会并不推荐其常规使用，该设备的使用与安装成本高昂，并且使用该技术会延长手术时间，可能会对患者造成其他负面影响<sup>14</sup>。

## 2 NFPA 的准确病理诊断治疗策略与其对药物治疗选择的影响

### 2.1 NFPA 的传统分类法

NFPA是一种异质性非常高的肿瘤，常采用的传统检测方法包括针对细胞分泌的激素的免疫组织化学检测、电子显微术、原位杂交或反向溶血空斑试验将其分为几种组织学亚

型。通过传统的免疫组化检测的方法一般将非功能性垂体腺瘤分为以下几个亚型：（1）促性腺激素细胞瘤型，分泌促卵泡激素、促黄体化激素或其亚基，又可进一步分为促卵泡激素阳性、促黄体化激素阳性及促黄体化激素与促卵泡激素双阳性这几类亚型；（2）沉默型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤，分泌促肾上腺皮质激素；（3）沉默型促生长激素细胞腺瘤，分泌生长激素；（4）其余无激素表达的肿瘤被称之为免疫组化阴性的非功能性垂体腺瘤，可分为两种：裸细胞腺瘤型和大嗜酸性细胞腺瘤型<sup>15</sup>。很明显，每种亚型的临床表现和预后都存在一些差异。然而，因为许多 NFPA 并不分泌任何激素，所以单独使用免疫组织化学来实现非功能性垂体腺瘤的精确分类存在限制。

## 2.2 WHO 修订的关于 NFPA 的新分类法

分子生物学的最新进展阐明了涉及腺垂体细胞发育的细胞分化途径。在分化过程中，有组织的复杂细胞分化过程由特定的转录因子精确调控。垂体转录因子在确定垂体腺瘤的细胞分化和激素生成方面也有作用，因此可以作为诊断标记。世界卫生组织（WHO）于 2017 年重新修订了“WHO 内分泌器官肿瘤分类法”（第 4 版）。新的 WHO 分类法提出应用转录因子免疫组织化学法来确定腺垂体细胞谱系以实现对其准确亚型分类<sup>16</sup>。腺垂体细胞分化有三条主要途径和确定的转录因子：（1）促肾上腺皮质激素细胞通过 *t-box* 垂体转录因子（*Tpit*）决定；（2）由垂体确定的生长激素细胞 / 催乳素细胞 / 促乳生长激素细胞 / 促甲状腺激素细胞由垂体转录因子 1（*Pit-1*）决定；（3）促性腺激素细胞由在雌激素受体- $\alpha$ （*ER $\alpha$* ）存在的情况下由类固醇生成因子-1（*SF-1*）和 / 或 *GATA-2* 确定。然而，目前，仍然没有针对 *Tpit* 的可靠商业抗体。

来自德国垂体肿瘤登记处的关于 2000 多份标本调查研究显示，其中有 44.4% 通过免疫组化的方式被归类为裸细胞腺瘤<sup>17</sup>。然而，最近 Nishioka 等使用分子生物学标记的方式证明，真正的裸细胞腺瘤实际上很少见<sup>3</sup>。在对 516 例 NFPA 的初步常规分析中，58.1% 分为促性腺激素细胞腺瘤，9.9% 为沉默型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤，8.9% 分为其他沉默型腺瘤（*GH*、催乳素（*PRL*）或 *TSH* 阳性染色），23.1% 对所有激素染色呈阴性。在用针对特异性转录因子（包括 *SF-1*、*ER- $\alpha$* 、*Pit-1* 和 *Tpit*）的抗体染色后，66.4% 和 26.9% 的初始免疫阴性肿瘤被重新分类为属于促性腺激素细胞腺瘤和促肾上腺皮质激素腺瘤系。两个样本被发现属于 *Pit-1* 谱系，只有 6 例（5%）保留了初始诊断的裸细胞腺瘤型的结果<sup>3</sup>。

适当使用针对垂体转录因子免疫组织化学法，为准确诊断激素表达阴性的垂体腺瘤提供补充作用，可以防止它们被错误分类为裸细胞腺瘤<sup>16</sup>。因此采用这一检测方式，使非功能性垂体腺瘤的亚分类进行了相应地修改，主要分为：促性腺激素细胞腺瘤、沉默型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤、*pit-1* 起源的沉默型腺瘤和裸细胞腺瘤

（I）促性腺激素细胞腺瘤：促性腺细胞腺瘤是非功能性垂体腺瘤最常见的亚型（约占检测的四分之三<sup>3</sup>）。尽管很多散在细胞或促性腺激素细胞群中有许多为阴性或微弱阳性，但可通过 *SF-1* 的核免疫反应性可靠地检测到它们。促性腺激素细胞腺瘤中的大多数是良性的，主要发现在中年和老年患者中，是一种缓慢增长的肿瘤。非功能性垂体腺瘤众所周知的常见临床特征是该亚型的主要表征。

（II）沉默型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤：传统上，沉默型促肾上腺皮质激素腺瘤已通

过其 ACTH 免疫反应性与其他非功能的腺瘤区分开来。然而，无论肿瘤的功能状态如何，促肾上腺皮质激素腺瘤和非肿瘤性的促肾上腺皮质激素细胞，都表达 Tpit<sup>18, 19</sup>。检测结果发现，约四分之一的激素表达阴性腺瘤是 Tpit 阳性的，并伴有原皮质黑皮素 (POMC) mRNA 的上调表达<sup>3</sup>。因此，仅用 ACTH 免疫组织化学检测这种亚型是不够的，而在某些情况下需要评估 Tpit 表达情况以进行准确诊断。这种亚型显示出较明显的女性优势，并且更容易出现具有明显海绵窦侵犯性的大腺瘤<sup>20</sup>。对该类腺瘤的手术完全切除十分困难，并且其中一些被认为具有侵袭行为。

(III) pit-1 起源的沉默型腺瘤：pit-1 起源的沉默型腺瘤属于生长激素细胞 / 催乳素细胞 / 促乳生长激素细胞 / 促甲状腺激素细胞家族，该亚型在非功能性垂体腺瘤中所占比例少于 10%。它们比其他亚型更复杂，并且形态异质，包括多分泌型 pit-1 阳性腺瘤 (旧的分类标准称之为沉默 3 亚型腺瘤<sup>21</sup>)、沉默型促甲状腺细胞腺瘤和沉默型生长激素腺瘤等。这种亚型通常在年轻患者中所占比例较大。临床上数据显示，它们中的大部分是侵袭性的，是具有高 Ki-67 增殖指数的大腺瘤，因此在手术后往往表现出低切除率和高复发率<sup>20, 21</sup>。

(IV) 裸细胞腺瘤：在新的 WHO 内分泌器官肿瘤分类法中，裸细胞腺瘤的定义被广泛修订。目前这个亚型被定义为由腺垂体细胞组成的，在垂体激素、转录因子和超微结构特征等方面均不表现出任何特异性细胞类型分化特征的腺瘤<sup>16</sup>。激素免疫阴性的腺瘤占非功能性垂体腺瘤的 20-30%，而裸细胞腺瘤非常罕见，只占不到 5% (占非功能性垂体腺瘤的 1.2%)<sup>3</sup>。尽管目前定义的这种亚型的临床数据有限，但它们可能代表侵袭性的腺瘤<sup>22</sup>。

2.3 NFPA 的病理诊断对治疗选择的影响  
在临床实践中，尤其是年轻患者的非功能性垂体腺瘤，因其频繁复发并且具有侵袭的临床特征，获得准确的组织学诊断有助于其针对性地高效治疗<sup>20</sup>。此外，准确的病理分类对风险分层很重要。一般认为沉默型促肾上腺皮质激素细胞瘤<sup>23</sup>以及沉默 3 型腺瘤<sup>21</sup>现在被认为是低分化单形多分泌型 Pit-1 谱系腺瘤<sup>24</sup>，一般发现其具有更强的生物入侵行为，因此需要更多仔细的随访或者更积极的治疗方法。此外，与促性腺激素腺瘤 (肿瘤复发率 34%) 相比，发现多分泌型腺瘤 (肿瘤复发率 80%) 手术后肿瘤复发速度显著更高<sup>25</sup>。

此外，需要探讨的一个重要问题是沉默性腺瘤是否可以与他们的谱系特异性功能对应细胞系对治疗作出类似的反应。这些沉默肿瘤的生长抑素和多巴胺受体表达谱尚未得到很好的表征。在一项研究中，与 ACTH 分泌型肿瘤相比，沉默型促肾上腺皮质激素细胞腺瘤中生长抑素受体 (SSTR) 1 mRNA 表达高 17 倍，SSTR2 mRNA 表达高 5 倍。另一方面，SSTR5 mRNA 在功能性 ACTH 分泌肿瘤中比非功能性垂体腺瘤中高 15 倍<sup>26</sup>，表明后者采用帕瑞肽治疗效果可能不会太好。一个 ACTH 沉默型肿瘤对卡麦角林治疗有明显收缩反应的，其多巴胺 2 受体 (D2R) mRNA 表达与对照的泌乳素瘤相似<sup>27</sup>。关于 SSTR 蛋白表达和对特定受体配体的反应的数据不适用于沉默型腺瘤。因此，沉默型 ACTH 或 Tpit 表达型腺瘤对帕瑞肽或沉默性 GH、TSH 或 Pit-1 腺瘤对 SSTR2 配体优先的可能反应仍有待研究。

## 3 药物治疗对 NFPA 术后治疗的作用

### 3.1 常规术后治疗

目前公认的常规 NFPA 术后管理包括对大多数患者进行保守的随访, 并选择性使用放疗<sup>5</sup>。使用这两种策略的标准并不完善, 尽管从理论上讲, 大多数中心通常会放射性治疗最具侵袭性的肿瘤。两种治疗方案都有重要的缺点, 需要仔细考虑:

常规放疗对术后残留 NFPA 治疗的有效性有很长的记录 (10 年保险统计的无复发生存期 (PFS) 超过 90%<sup>28</sup>), 但其与并发症发生率高有关, 其中最常见的是 50% 以上患者发生垂体机能减退<sup>29</sup>。另外存在着概率较低但不可忽略的其他副作用, 如视力受损、继发性脑肿瘤<sup>30</sup>、中风<sup>31</sup> 以及可能的神经认知或神经心理学损伤的风险。

现代立体定向放射治疗允许向肿瘤局部照射, 避免周围的正常组织, 因此可能具有更好的安全特性<sup>32</sup>。而得到的数据却不令人满意。最近一项由北美伽马刀联盟主持的多中心研究, 以 500 多患者为基础<sup>33</sup> 确认了治疗效果 (精确 PFS 5 年为 95%, 术后 10 年 85%), 但颅神经衰退或新的缺陷发生率为 9.3%, 其中主要涉及视神经 (6.6%)。由于该研究的中位随访时间 36 个月相对较短, 因此不能可靠地估计垂体机能减退的发展。随着更长的随访时间 (中位数 75 个月), 新发的垂体前叶功能损伤的发生率在五年时为 40%, 在十年时为 72%<sup>34</sup>, 与传统放疗的报道相似。因此, 即使是现代放射治疗技术与明显的副作用相关联, 对于有关的患者的合理使用是有助于治疗的, 主要针对于具有高 Ki-67 增殖指数的侵袭性肿瘤, 其被认为具有较高的肿瘤复发风险<sup>35</sup>。

放射治疗的替代方案将是保守的随访, 每年 MRI 成像检查肿瘤进展。鉴于其复发率低, 这种策略对于完全切除肿瘤的患者来说是完全足够的, 而且对于那些留下非常小的组织残留的患者来说, 这种策略也是适合的

<sup>6</sup>。另一方面, 如 Reddy 等报道的那样, 对于手术后患者肿瘤体积稍偏大的患者, 在 5 年、10 年和 15 年的复发率分别为 23.1%、46.7% 和 67.9%<sup>8</sup>。这些患者中的许多人在复发后将需要额外的手术和 / 或放疗, 导致 NFPA 患者的标准化死亡率 (SMR) 升高为 1.65 (1.18-2.24)<sup>36</sup>。因此, 预防这些患者肿瘤复发的药物治疗将具有很高的临床意义。

## 3.2 受体靶标的药物治疗

### 3.2.1 多巴胺受体激动剂

DR 在大多数 NFPA 中表达, 这构成了其作为药物靶标的基础。多巴胺受体激动剂 (DAs) 在体外和体内降低了促性腺激素的分泌, 并且在体外实验中, 三分之二的 NFPA 抑制了胸腺嘧啶核苷掺入<sup>37</sup>。研究者提出了 NFPA 治疗目标的概念性变化, 以稳定和预防肿瘤生长而不是肿瘤缩小<sup>38</sup> 为治疗目标, 因为这对于在脑部神经重要结构没有明显压迫的情况下是足够的。在一项小型研究中, 平均剂量为 8mg/ 日的溴隐亭在 33 名患者的治疗, 有 78.8% 患者的肿瘤得到了控制, 相比之下, 未经治疗的对照组患者的肿瘤控制率为 33.3%<sup>4</sup>。此外, 在另一项研究中, 大量患者使用长效 DA 卡麦角林。在平均一段时间内 8.8 年 (1-24 年) 用卡麦角林 (平均每周剂量: 1.5mg, 范围: 0.5-3.5mg) 治疗部分经鼻蝶形切除 NFPA 后的 79 名患者 (80% 的患者残余尺寸 > 10mm)。其对照组为在术后第一次 MRI 检查中发现肿瘤残留 (n=55), 或在保守随访期间已有证据显示肿瘤生长 (补救治疗, n=24)。预防性治疗在 87.3% 的患者中达到总体肿瘤控制 (38.2% 的肿瘤缩小, 49.1% 的肿瘤稳定), 未治疗的对照组 (n=60) 为 46.7%。预防和对照组 15 年的 PFS 分别为 0.805 和 0.24, 而对照组为 0.04。重要的是, 通过影像学检

查发现, 治疗相关肿瘤控制的增加可以改善临床结果, 因为预防治疗组中只有 13% 的患者需要额外手术或放疗, 而对照组为 42%<sup>39</sup>。令人惊讶的是, 通过免疫组织化学和定量 RT-PCR 检查, DA 治疗的肿瘤反应与肿瘤组织中的 DR2 蛋白或 mRNA 表达无关<sup>39</sup>。

### 3.2.2 生长激素抑制素受体配体

尽管有关生长抑素体外抗分泌和抗增殖作用的大量数据, 但累积报道的生长抑素受体配体 (SRL) 用于治疗 NFPA 的临床经验非常稀少。Colao 等人评估了包括 100 例用皮下注射奥曲肽 (生长抑制素) 平均治疗患者 6 个月的小型非对照研究<sup>40</sup>。肿瘤体积减少 5%, 增加 12%, 83% 的患者维持不变。可以得出结论, SSTR2 结合主导的 SRL 不能有效诱导肿瘤缩小, 但需要长期良好设计的研究来评估它们在控制肿瘤生长中的价值。当考虑将 SRL 用于 NFPA 的药物治疗时, 应注意垂体瘤中 SSTR 表达模式的广泛异质性。在 NFPA 中, SSTR3 和 SSTR2 是主要表达的 SSTR 亚型<sup>41, 42</sup>。已显示 SSTR1<sup>43</sup> 和 SSTR2<sup>44</sup> 特异性类似物在体外能抑制 NFPA 细胞增殖, 但 SSTR5 选择性激动剂实际上促进了 NFPA 细胞活力<sup>43</sup>。此外, 在生长激素腺瘤中, 截断的 SSTR5 受体变异体 *sst5TMD4* 与侵袭性特征和对 SRL 治疗的抗性相关, 尽管其表达水平低, 但在 50% 的 NFPA 中已被检测到<sup>45</sup>。*sstTMD4* 对 NFPA 生物学和治疗反应的影响仍有待确定。在缺乏 SSTR5 并有丰富的 SSTR3 表达特征的肿瘤亚组中, 多受体配体帕瑞肽通过抑制血管内皮生长因子分泌减少 NFPA 细胞活力<sup>46</sup>。一项关于 118 例样品的免疫染色结果显示, 其中 83% 的 NFPA 样本发现中至高水平的 SSTR3 表达, 而只有 16% 的患者具有这种程度的 SSTR2 表达<sup>47</sup>。SSTR3 的配体结合后诱导 p53 相关的凋亡<sup>48</sup>, 通过酪氨酸磷酸酶活化抑制促有丝分裂途径并且抑制内皮

细胞增殖同时产生抗血管生成作用<sup>49</sup>。这些数据表明, SSTR3 是 NFPA 治疗的有希望的分子靶标。Zatelli 等人的体外研究表明, 尽管帕瑞肽能有效地结合 SSTR3, 但其与 SSTR5 结合的亲和力最高, 可能在优先表达该受体的肿瘤中具有不良作用<sup>43</sup>。此外, 使用帕瑞肽治疗后存在大量葡萄糖代谢受损和糖尿病病例的库欣病<sup>50</sup> 和肢端肥大症<sup>51</sup>, 使其不适合作为 NFPA 肿瘤稳定的预防性治疗药物。尽管如此, 如果证明有效, 它对于控制积极增长的肿瘤是有价值的。应优先考虑选择性 SSTR3 类似物的临床发展, 以促进 NFPA 的针对性治疗。

### 3.3 替莫唑胺

替莫唑胺 (TMZ) 是常规用于治疗恶性神经胶质瘤的烷化剂。它也表现出对转移性黑色素瘤、神经内分泌肿瘤和侵袭性垂体腺瘤具有治疗效果<sup>52</sup>。虽然 TMZ 是一种有价值的药物, 也许对于侵袭性、进行性和复发性非典型垂体腺瘤和耐常规多模式治疗的癌症的唯一有效的化疗药物, 但由于缺乏对照试验, 应谨慎使用。肿瘤缩小或稳定通常在治疗过程的早期出现, 但不幸的是, 多达 50% 的患者报告有逃逸和复发<sup>53</sup>。使用双硫仑<sup>54</sup>、乙胺嘧啶<sup>55</sup> 和 HIF-1 $\alpha$  抑制剂<sup>56</sup> 使垂体细胞对 TMZ 治疗敏感的策略在体外垂体细胞系和异种移植肿瘤小鼠模型中证明是有效的。

### 3.4 临床实验的治疗药物

#### 3.4.1 生长激素抑制素受体介导药物靶向

##### 3.4.1.1 肽受体放射性核素治疗 (PRRT)

PRRT 与放射性标记生长抑素类似物联用是治疗转移性神经内分泌肿瘤的重要且常规使用的方式<sup>57</sup>。这种治疗的功效取决于生长抑素受体的高表达, 主要是肿瘤组织中的 SSTR2。迄今为止, 4 例垂体肿瘤患者使用了 PRRT, 结果混杂<sup>58, 59</sup>。尽管如此, 对于

表达 SSTR 并且对常规治疗耐药的进行性垂体瘤来说, 这是一种概念上很有希望的治疗选择, 值得进一步研究。

#### 3.4.1.2 由奥曲肽介导的肿瘤靶向细胞毒性药物传递

将有效的化学治疗药物如喜树碱、甲氨蝶呤、紫杉醇和多柔比星与 SSTR2 优先的生长抑素类似物进行偶联<sup>60</sup>, 可将细胞毒性药物递送至受体特异性位点, 从而有可能增强抗肿瘤作用, 同时减少对正常组织的毒副作用。尽管在体外实验中显示有效, 许多药物-生长抑素类似物杂合体易于水解药物和配体之间的酯键, 从而限制了其在体内的应用。近来研究表明, 使用可切割的二硫化物插入接头的阿霉素-奥曲肽生物缀合物可能具有很强的适用性。它抑制 AtT20 小鼠垂体细胞中的 ACTH 分泌, 但在垂体、胰腺和乳腺癌细胞系中具有细胞毒性<sup>61</sup>。这种药物对癌症患者或侵袭性垂体瘤患者的临床价值仍有待确定。

#### 3.4.2 叶酸受体介导药物靶向

叶酸受体  $\alpha$  (FR- $\alpha$ ) 在多种上皮来源的肿瘤中过表达, 如乳腺癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌和卵巢癌。鉴于 FR- $\alpha$  在正常组织中的表达受限制, 它是递送肿瘤选择性药物的有吸引力的治疗靶标<sup>62</sup>。目前已经开发了不同的治疗方法, 包括 FR- $\alpha$  特异性单克隆抗体以及叶酸与化学治疗剂的结合物, 其处于肺癌和卵巢癌的早期临床测试中。在 NFPA 中 FR- $\alpha$  的 mRNA 和蛋白都过表达, 而在正常垂体或分泌性垂体肿瘤中则不表达<sup>63</sup>, 在具有高 Ki-67 增殖指数的侵袭性和较大肿瘤中表达更为丰富<sup>64</sup>。叶酸受体- $\alpha$  靶向脂质体多柔比星在源自 NFPA 患者的原代细胞培养物中具有抗增殖、抗侵袭和促凋亡活性<sup>65</sup>, 因此可能用于治疗侵袭性肿瘤。

#### 3.4.3 靶向 PI3K/AKT/mTOR 信号通路药物

已有研究发现 PI3K/AKT/mTOR 途径在垂体腺瘤中过度活化。与其他垂体肿瘤相比, NFPA 具有较高的 AKT 和细胞周期蛋白 D1 mRNA 表达水平<sup>66</sup>。此外, 高磷酸化的 AKT 水平与 NFPA 的早期复发相关<sup>67</sup>, 并且 mTOR 通路调节蛋白 RAPTOR 和 RICTOR 的表达水平与肿瘤大小和侵袭性相关<sup>68</sup>。因此, 抑制 PI3K 信号传导可能是垂体腺瘤的一种有价值的治疗靶点, 并且特异性地适用于 NFPA<sup>69</sup>。mTOR 抑制剂依维莫司是雷帕霉素的衍生物, 显著降低细胞活力并促进 NFPA 原代培养的细胞凋亡<sup>70</sup>。PI3K-AKT-mTOR 双重抑制剂 NVP-BEZ235 在体外和体内都具有针对 NFPA 的抗增殖作用<sup>71</sup>。与奥曲肽联合治疗可降低 AKT 磷酸化, 并赋予对雷帕霉素单药治疗耐药的 NFPA 细胞的对药物的敏感性, 并增强对雷帕霉素敏感细胞的抗增殖作用<sup>72</sup>。不幸的是, 联合使用依维莫司和奥曲肽未能控制抗 TMZ 治疗的 ACTH 垂体癌<sup>73</sup>。尽管在临床前模型中有前景, 但 mTOR 抑制剂在治疗 NFPA 中的作用仍有待确定。

## 4 总结与讨论

在新的 WHO 内分泌肿瘤分类法中, 提出应用转录因子免疫组织化学法来确定腺垂体细胞谱系的方法有助于对垂体腺瘤进行准确的亚型分类, 也有助于根据 NFPA 患者的状态制定出最适合的治疗方案。目前, 经蝶窦手术仍然是大的垂体肿瘤和有症状患者的首选治疗方法。应将具有显著术后残留肿瘤的患者根据肿瘤进展的危险因素进行分层。具有侵袭性生物学行为的肿瘤应考虑放射治疗, 而低风险患者可以提供 DA 治疗以预防肿瘤进展。与保守的随访相比, DA 治疗对于手术后具有显著临床肿瘤残留的患者来说是一种有吸引力的治疗手段, 因为它具有良好的肿瘤控制效果, 并且较少需要重复手术和放

疗。基于有限的体外数据，SSTR3 选择性配体可能对于治疗 NFPA 具有优异的效力。放疗药物 TMZ 仍然是治疗侵袭性 NFPA 的核心手段。PRRT 与使用放射性标记的生长抑素类似物联合药物、叶酸受体介导的药物和

靶向 PI3K/AKT/mTOR 途径的抑制剂是目前处于临床研究阶段的治疗方式，数据证明这些药物对于当前可用药物耐药的肿瘤有效，有希望用于治疗侵袭性的非功能性垂体腺瘤。

## 参考文献

1. Dorton A. The pituitary gland: Embryology, physiology, and pathophysiology. *Neonatal Network*. 2000, 19(2): 9-17.
2. Caffarini M, Orciani M, Trementino L, et al. Pituitary adenomas, stem cells, and cancer stem cells: What's new?. *J Endocrinol Investigation*. 2017, : 1-9.
3. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The complementary role of transcription factors in the accurate diagnosis of clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrine Pathol*. 2015, 26(4): 349-355.
4. Greenman Y. Management of endocrine disease: Present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2017, 177(3): R113-R124.
5. Greenman Y, Stern N. Optimal management of non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine*. 2015, 50(1): 51-55.
6. Greenman Y, Ouaknine G, Veshchev I, et al. Postoperative surveillance of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: Markers of tumour quiescence and regrowth. *Clin Endocrinol*. 2003, 58(6): 763-769.
7. Chen Y, De Wang C, Su ZP, et al. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: A systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinol*. 2012, 96(4): 333-342.
8. Reddy R, Cudlip S, Byrne JV, et al. Can we ever stop imaging in surgically treated and radiotherapy-naïve patients with non-functioning pituitary adenoma?. *Eur J Endocrinol*. 2011, 165(5): 739-744.
9. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N, et al. The natural history of surgically treated but radiotherapy - naïve nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*. 2009, 71(5): 709-714.
10. McLaughlin N, Eisenberg AA, Cohan P, et al. Value of endoscopy for maximizing tumor removal in endonasal transsphenoidal pituitary adenoma surgery. *J Neurosurg*. 2013, 118(3): 613-620.
11. Messerer M, De Battista JC, Raverot G, et al. Evidence of improved surgical outcome following endoscopy for nonfunctioning pituitary adenoma removal: Personal experience and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2011, 30(4): E11.
12. Buchfelder M, Schlaffer S. Intraoperative magnetic resonance imaging for pituitary adenomas. *Front Horm Res*. 2016, 45: 121.
13. Berkmann S, Schlaffer S, Nimsy C, et al. Follow-up and long-term outcome of nonfunctioning pituitary adenoma operated by transsphenoidal surgery with intraoperative high-field magnetic resonance imaging. *Acta Neurochirurgica*. 2014, 156(12): 2233-2243.
14. Kuo JS, Barkhoudarian G, Farrell CJ, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on surgical techniques and technologies for the management of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurg*. 2016, 79(4): E536-538.
15. Zhan X, Wang X, Long Y, et al. Heterogeneity analysis of the proteomes in clinically nonfunctional pituitary adenomas. *BMC Medical Genomics*. 2014, 7(1): 69.
16. Nishioka H, Inoshita N. New who classification of pituitary adenomas: Assessment of pituitary transcription factors and the



- prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathol.* 2018, : 1-5.
17. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, *et al.* Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the german pituitary tumor registry. *Eur J Endocrinol.* 2007, 156(2): 203-216.
  18. Asa SL. Practical pituitary pathology: What does the pathologist need to know?. *Arch Pathol Lab Med.* 2008, 132(8): 1231-1240.
  19. Mete O, Asa SL. Clinicopathological correlations in pituitary adenomas. *Brain Pathol.* 2012, 22(4): 443-453.
  20. Nishioka H, Inoshita N, Sano T, *et al.* Correlation between histological subtypes and mri findings in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocrine Pathol.* 2012, 23(3): 151-156.
  21. Erickson D, Scheithauer B, Atkinson J, *et al.* Silent subtype 3 pituitary adenoma: A clinicopathologic analysis of the mayo clinic experience. *Clin Endocrinol.* 2009, 71(1): 92-99.
  22. Balogun JA, Monsalves E, Juraschka K, *et al.* Null cell adenomas of the pituitary gland: An institutional review of their clinical imaging and behavioral characteristics. *Endocrine Pathol.* 2015, 26(1): 63-70.
  23. Bradley K, Wass J, Turner H. Non - functioning pituitary adenomas with positive immunoreactivity for acth behave more aggressively than acth immunonegative tumours but do not recur more frequently. *Clin Endocrinol.* 2003, 58(1): 59-64.
  24. 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. *Modern Pathol.* 2016, 29(2): 131.
  25. Brochier S, Galland F, Kujas M, *et al.* Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: A study of 142 patients. *Eur J Endocrinol.* 2010, 163(2): 193-200.
  26. Tateno T, Kato M, Tani Y, *et al.* Differential expression of somatostatin and dopamine receptor subtype genes in adrenocorticotropin (acth)-secreting pituitary tumors and silent corticotroph adenomas. *Endocrine J.* 2009, 56(4): 579-584.
  27. Petrossians P, Ronci N, Socin HV, *et al.* Acth silent adenoma shrinking under cabergoline. *Eur J Endocrinol.* 2001, 144(1): 51-57.
  28. Kanner AA, Corn BW, Greenman Y. Radiotherapy of nonfunctioning and gonadotroph adenomas. *Pituitary.* 2009, 12(1): 15-22.
  29. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary.* 2005, 8(3-4): 203-211.
  30. Minniti G, Traish D, Ashley S, *et al.* Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90(2): 800-804.
  31. Erfurth EM, Bülow B, Svahn-Tapper G, *et al.* Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87(11): 4892-4899.
  32. Minniti G, Jaffrain-Rea M-L, Osti M, *et al.* Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: From conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev.* 2007, 30(3): 167-176.
  33. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, *et al.* Gamma knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: A multicenter study. *J Neurosurg.* 2013, 119(2): 446-456.
  34. Minniti G, Scaringi C, Poggi M, *et al.* Fractionated stereotactic radiotherapy for large and invasive non-functioning pituitary adenomas: Long-term clinical outcomes and volumetric mri assessment of tumor response. *Eur J Endocrinol.* 2015, 172(4): 433-441.
  35. Honegger J, Prettin C, Feuerhake F, *et al.* Expression of ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: Correlation with growth

- velocity and invasiveness. *J Neurosurg.* 2003, 99(4): 674-679.
36. Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson I-L, *et al.* Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: A swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015, 100(7): 2651-2658.
37. Florio T, Barbieri F, Spaziante R, *et al.* Efficacy of a dopamine–somatostatin chimeric molecule, bim-23a760, in the control of cell growth from primary cultures of human non-functioning pituitary adenomas: A multi-center study. *Endocrine-Related Cancer.* 2008, 15(2): 583-596.
38. Greenman Y, Tordjman K, Osher E, *et al.* Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth. *Clin Endocrinol.* 2005, 63(1): 39-44.
39. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, *et al.* Treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists. *Eur J Endocrinol.* 2016, 175(1): 63-72.
40. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, *et al.* Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine-Related Cancer.* 2008, 15(4): 905-915.
41. Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: Evidence for preferential sstr5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 79(3): 724-729.
42. Taboada GF, Luque RM, Bastos W, *et al.* Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (sstr1–5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007, 156(1): 65-74.
43. Zatelli MC, Piccin D, Bottoni A, *et al.* Evidence for differential effects of selective somatostatin receptor subtype agonists on  $\alpha$ -subunit and chromogranin a secretion and on cell viability in human nonfunctioning pituitary adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89(10): 5181-5188.
44. Florio T, Thellung S, Arena S, *et al.* Somatostatin and its analog lanreotide inhibit the proliferation of dispersed human non-functioning pituitary adenoma cells in vitro. *Eur J Endocrinol.* 1999, 141(4): 396-408.
45. Luque RM, Ibáñez-Costa A, Neto LV, *et al.* Truncated somatostatin receptor variant sst5tmd4 confers aggressive features (proliferation, invasion and reduced octreotide response) to somatotropinomas. *Cancer Lett.* 2015, 359(2): 299-306.
46. Zatelli MC, Piccin D, Vignali C, *et al.* Pasireotide, a multiple somatostatin receptor subtypes ligand, reduces cell viability in non-functioning pituitary adenomas by inhibiting vascular endothelial growth factor secretion. *Endocrine-Related Cancer.* 2007, 14(1): 91-102.
47. Lee M, Lupp A, Mendoza N, *et al.* Sstr3 is a putative target for the medical treatment of gonadotroph adenomas of the pituitary. *Endocrine-Related Cancer.* 2015, 22(1): 111-119.
48. Sharma K, Patel YC, Srikant CB. Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3. *Mol Endocrinol.* 1996, 10(12): 1688-1696.
49. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: From signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol.* 2013, 34(3): 228-252.
50. Fleseriu M. Medical treatment of cushing disease: New targets, new hope. *Endocrinol Metab Clin.* 2015, 44(1): 51-70.
51. Schmid HA, Brue T, Colao A, *et al.* Effect of pasireotide on glucose-and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine.* 2016, 53(1): 210-219.
52. Raverot G, Sturm N, De Fraipont F, *et al.* Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: A french multicenter experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95(10): 4592-4599.
53. Hirohata T, Asano K, Ogawa Y, *et al.* DNA

- mismatch repair protein (msh6) correlated with the responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The national cooperative study by the japan society for hypothalamic and pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98(3): 1130-1136.
54. Zhao Y, Xiao Z, Chen W, *et al.* Disulfiram sensitizes pituitary adenoma cells to temozolomide by regulating o6-methylguanine-DNA methyltransferase expression. *Mol Med Rep.* 2015, 12(2): 2313-2322.
55. Dai C, Zhang B, Liu X, *et al.* Pyrimethamine sensitizes pituitary adenomas cells to temozolomide through cathepsin b - dependent and caspase - dependent apoptotic pathways. *Int J Cancer.* 2013, 133(8): 1982-1993.
56. Kun Z, Yuling Y, Dongchun W, *et al.* Hif-1 $\alpha$  inhibition sensitized pituitary adenoma cells to temozolomide by regulating presenilin 1 expression and autophagy. *Tech Cancer Res Treat.* 2016, 15(6): NP95-NP104.
57. Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJ, *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy (prrt) for gep-nets. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012, 26(6): 867-881.
58. Maclean J, Aldridge M, Bomanji J, *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy for aggressive atypical pituitary adenoma/ carcinoma: Variable clinical response in preliminary evaluation. *Pituitary.* 2014, 17(6): 530-538.
59. Komor J, Reubi JC, Christ ER. Peptide receptor radionuclide therapy in a patient with disabling non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2014, 17(3): 227-231.
60. Sun L-C, H Coy D. Somatostatin receptor-targeted anti-cancer therapy. *Curr Drug Delivery.* 2011, 8(1): 2-10.
61. Lelle M, Kaloyanova S, Freidel C, *et al.* Octreotide-mediated tumor-targeted drug delivery via a cleavable doxorubicin-peptide conjugate. *Mol Pharmaceutics.* 2015, 12(12): 4290-4300.
62. Ledermann J, Canevari S, Thigpen T. Targeting the folate receptor: Diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol.* 2015, 26(10): 2034-2043.
63. Evans C-O, Reddy P, Brat DJ, *et al.* Differential expression of folate receptor in pituitary adenomas. *Cancer Res.* 2003, 63(14): 4218-4224.
64. Liu X, Ma S, Yao Y, *et al.* Differential expression of folate receptor alpha in pituitary adenomas and its relationship to tumor behavior. *Neurosurg.* 2011, 70(5): 1274-1280.
65. Liu X, Ma S, Dai C, *et al.* Antiproliferative, antiinvasive, and proapoptotic activity of folate receptor  $\alpha$ -targeted liposomal doxorubicin in nonfunctional pituitary adenoma cells. *Endocrinol.* 2013, 154(4): 1414-1423.
66. Dworakowska D, Wlodek E, Leontiou C, *et al.* Activation of raf/mek/erk and pi3k/ akt/mTOR pathways in pituitary adenomas and their effects on downstream effectors. *Endocrine-Related Cancer.* 2009, 16(4): 1329-1338.
67. Noh T-W, Jeong HJ, Lee M-K, *et al.* Predicting recurrence of nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94(11): 4406-4413.
68. Jia W, Sanders AJ, Jia G, *et al.* Expression of the mTOR pathway regulators in human pituitary adenomas indicates the clinical course. *Anticancer Res.* 2013, 33(8): 3123-3131.
69. Rubinfeld H, Shimon I. Pi3k/akt/mTOR and raf/ mek/erk signaling pathways perturbations in non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine.* 2012, 42(2): 285-291.
70. Zatelli MC, Minoia M, Filieri C, *et al.* Effect of everolimus on cell viability in nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, 95(2): 968-976.
71. Lee M, Wiedemann T, Gross C, *et al.* Targeting pi3k/mTOR signaling displays potent antitumor efficacy against nonfunctioning pituitary adenomas. *Clin Cancer Res.* 2015, 21(14): 3204-3215.

72. Cerovac V, Monteserin-Garcia J, Rubinfeld H, *et al.* The somatostatin analogue octreotide confers sensitivity to rapamycin treatment on pituitary tumor cells. *Cancer Res.* 2010, 70(2): 666-674.
73. Jouanneau E, Wierinckx A, Ducray F, *et al.* New targeted therapies in pituitary carcinoma resistant to temozolomide. *Pituitary.* 2012, 15(1): 37-43.