

肿瘤内分泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002377

2018年欧洲内分泌学会侵袭性垂体瘤和垂体癌诊治指南解读

马金芳, 童南伟

(四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041)

ESE clinical practice guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas 2018: interpretation of the guidelines

Ma Jinfang, Tong Nanwei

(Department of Endocrinology, West China Hospital, Sichuan University)

【中图分类号】R584.1

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-06-28

垂体瘤约占所有原发性颅内肿瘤的 10%^[1], 多数的垂体瘤为良性肿瘤, 通过手术或药物治疗容易得到控制。有一小部分垂体瘤对标准治疗无效而且表现为局部多次复发, 定义为侵袭性垂体瘤 (aggressive pituitary adenomas); 而罕见伴随转移的则定义为垂体癌 (pituitary carcinoma)。侵袭性垂体瘤即使在没有转移的情况下也与并发症率和死亡率增加相关。目前, 国内外尚未明确定义侵袭性垂体瘤和垂体癌的发生率、诊断标准、治疗方法及随访等。为此, 欧洲内分泌学会 (European Society of Endocrinology, ESE) 在 2018 年发布了此指南^[2], 旨在为侵袭性垂体瘤和垂体癌诊断、治疗和随访提供临床指导。

依据证据质量分级和推荐强度系统 (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE), 该指南主要内容如下。

1 多学科协助

建议侵袭性垂体瘤和垂体癌的诊断、管理和治疗由多学科协助 (multi-disciplinary team, MDT) 完成, 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。

2 侵袭性评估

2.1 评估要点

侵袭性垂体瘤的定义: 经过正规的标准治疗 (手术、放疗

和常规药物治疗), 仍然不能控制肿瘤的快速生长或者复发。评估要点包含以下 2 个方面: 一是利用影像 (多次 MRI) 综合评估肿瘤的大小、侵袭性及生长率; 二是全面评估侵袭性垂体瘤患者内分泌激素水平以再次明确肿瘤活性。一旦确诊应每 3~6 个月进行影像和内分泌评估, 以监测肿瘤的变化及垂体功能。若其具有特定部位症状 (颈部/背部疼痛或神经系统疾病) 或生化检查和已知疾病程度不一致 (激素水平的增加与肿瘤大小不一致) 时, 建议进行结构性影像学检查 (MRI 和 CT) 和功能性影像学检查: 氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层显像 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) 和 (或) 生长抑素受体-正电子发射断层显像 (somatostatin receptor positron emission tomography, SSTR-PET), 以筛查转移性疾病。

2.2 潜在预测因子

2.2.1 组织病理学分析 当 Ki-67 指数 $\geq 3\%$ 时, 应该评估 p53 免疫检测和有丝分裂计数。其中, 免疫组化染色对肿瘤分型有帮助, 但对侵袭性垂体瘤诊断和增殖活性判断无帮助; Ki-67 $\geq 3\%$ 、有丝分裂计数 > 2 和 p53 (+) 提示较高风险的垂体瘤进展/复发。由于预测工具存在争议, 建议根据患者个体的临床背景解释组织病理学结果。

2.2.2 种系遗传检测 建议年轻、具有明确垂体瘤等内分泌肿瘤家族史的患者进行种系遗传检测, 寻找相关遗传学改变。侵袭性垂体瘤可能与多发性内分泌肿瘤 1 型综合征 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1) 基因和芳香烃受体相互作用蛋白 (aryl hydrocarbon receptor interacting protein, AIP) 基因等基因群有关^[3]。

3 治疗

3.1 手术

若能手术时, 手术是最佳的治疗手段。手术并发症率和死亡率的降低与外科医生的手术经验密切相关^[4]。对先前多次手术切除肿瘤仍不彻底的患者, 手术可能仍是改善如急性交叉压迫、急性视力丧失等局部问题的手段。故在考虑其他

作者介绍: 马金芳, Email: 731706587@qq.com,

研究方向: 糖尿病发病机制。

通信作者: 童南伟, 四川大学华西医院内分泌代谢科主任, 教授, 博士生导师。现任中华医学会内分泌学分会副主任委员。中华医学会内分泌学分会糖尿病学组组长, 肥胖学组副组长。国家卫计委合理用药专家委员会内分泌代谢专家组成员, 国家卫计委医师定期考核专家委员会内分泌代谢专家。Email: tongnw@scu.edu.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191223.1528.002.html>
(2019-12-24)

治疗方案之前,建议与神经外科专家讨论是否重复手术。

3.2 放疗

建议对所有提示肿瘤残余生长的患者(包括手术后的非功能性腺瘤患者及手术和标准治疗后的功能性腺瘤患者)均进行放射治疗。放疗分普通分割外照射放疗和立体定向放疗,两者在控制肿瘤生长方面均有效。目前并没有相关的随机对照研究比较两种放射治疗的疗效。有文献报道,对于常规放疗后残余增殖性较强的肿瘤,再次选择立体定向放疗有一定作用^[5]。而对于年龄大于 50 岁、肿瘤体积 $<5\text{ cm}^3$ 、先前没有接受过放射性治疗的患者来说,立体定向放疗效果更好^[45-6]。

3.3 药物治疗

3.3.1 泌乳素瘤 多巴胺激动剂是用于治疗泌乳素瘤的基础药物。多巴胺激动剂治疗(包括溴隐亭、卡麦角林等)可使 80% 的患者表现出正常泌乳素水平,伴全部或部分肿瘤缩小。其中,卡麦角林是目前最有效且最容易耐受的药物^[7],剂量可至 3.5 mg/周 ^[8]。部分患者治疗后泌乳素水平恢复正常而肿瘤大小未见改变的机制不清。

3.3.2 肢端肥大症 由于垂体生长激素腺瘤主要表达生长抑素受体-2(somatostatin receptor-2, SSTR2)和生长抑素受体-5(somatostatin receptor-5, SSTR5),故一代和二代的生长抑素类似物(兰瑞肽、奥曲肽、帕瑞肽)可用于治疗肢端肥大症。培维索孟可使 63%~93% 的肢端肥大症患者的胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)降低至正常,但其对改变肿瘤体积的效果不显著。当其生长抑素类似物合用时,可以使绝大多数肢端肥大症患者的 IGF-1 降至正常。单用多巴胺受体激动剂或与上述药物联用可能有效,但缺乏前瞻性数据。低于 10% 的肢端肥大症患者会出现治疗抵抗。

3.3.3 库欣病 促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)腺瘤表达 SSTR5、少量 SSTR2 及多巴胺受体。帕瑞肽是目前唯一一种针对垂体且被批准用于治疗库欣病的药物。

3.3.4 促甲状腺激素瘤 促甲状腺肿瘤与 SSTR2 的高表达有关^[9],对生长抑素类似物的反应敏感。

3.3.5 替莫唑胺 替莫唑胺被推荐为治疗侵袭性垂体瘤和垂体癌的一线药物,其整体有效率约为 47%(95%CI=36~58)^[10]。目前没有证实延长用药时间可以使患者获得持续缓解的证据。但总体来说,专家推荐敏感患者延长治疗,副反应严重者缩短治疗。而针对初始对替莫唑胺治疗有效但停药后肿瘤复发/进展的患者,第二轮用药经验很少,缺乏充分研究数据。

3.3.6 其他治疗 目前有报道放疗联合替莫唑胺具有协同作用,但因临床对照研究不足,联合放疗不足以作为临床首选,故指南建议替莫唑胺与放疗法联用适用于放疗剂量没有达到最大剂量而肿瘤增长迅速的患者。若替莫唑胺治疗无效,则考虑应用其他系统化疗药物。洛莫司汀(chlorethyl cyclohexyl nit rosoarea, CCNU)与 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)因其脑渗透性被最多地联合用于治疗侵袭性垂体瘤/癌。但各种细胞毒性药物被用于治疗侵袭性垂体瘤/癌的证据都是基于案例报道的,很多方案也仅在少部分患者中达到肿瘤控制的效果。此外,生物治疗(酪氨酸激酶抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂和免疫疗法)、肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)也被用于相关治疗^[11],部分患者可受益,无大量数据用以评估。

4 随访

一旦确诊为侵袭性垂体瘤,必须终生随访。随访问隔建议为 3~12 个月。每次随访均需完成 MRI 及垂体激素检测。

5 总结

尽管本指南在侵袭性垂体瘤及垂体癌诊治方面收集了不少循证医学证据,鉴于疾病的罕见性,在许多方面仍缺乏相关的高质量证据。多学科协作是侵袭性垂体瘤及垂体癌诊治的关键,要充分整合研究人员及临床医师的作用以建立该内分泌肿瘤的国际化研究网络及协作中心。

参考文献

- [1] Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review[J]. JAMA, 2017, 317(5): 516-524.
- [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): G1-24.
- [3] Shaïd M, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas[J]. Neurol India, 2017, 65(3): 577-587.
- [4] 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, 236-237.
- [5] Starke RM, Williams BJ, Jane JJ, 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.
- [6] Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, et al. Gamma knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study[J]. J Neurosurg, 2013, 119(2): 446-456.
- [7] Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(5): 267-278.
- [8] 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.
- [9] Chinez L, Vasiljevic A, Jouanneau E, et al. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies[J]. Hum Pathol, 2014, 45(1): 71-77.
- [10] 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): E280-290.
- [11] Alshaikh OM, Asa SL, Mete O, et al. An institutional experience of tumor progression to pituitary carcinoma in a 15-year cohort of 1055 consecutive pituitary neuroendocrine tumors[J]. Endocr Pathol, 2019, 30(2): 118-127.

(责任编辑:唐秋姗)