

. 综 述 .

难治性垂体腺瘤的药物治疗进展

张 诚 王继超

【摘要】 垂体腺瘤是颅内常见的神经内分泌肿瘤,多数可通过手术、药物或放疗而治愈。然而,少部分垂体腺瘤呈侵袭性生长,生长速度较快,即使联合手术、药物及放疗等多种方法亦不能控制肿瘤进展,预后差,甚至导致病人死亡,称为难治性垂体腺瘤。其临床治疗是一大挑战,通常需要多模式治疗。随着对垂体腺瘤微环境研究的逐渐深入,化疗药物(如替莫唑胺、卡培他滨和依维莫司)的抗肿瘤作用、免疫治疗以及肽受体放射性核素治疗难治性垂体肿瘤的研究越来越多,此类病人的预后得到了极大的改善。本文就难治性垂体腺瘤的药物治疗进展进行综述,总结药物治疗及其疗效的全面信息,为临床提供参考。

【关键词】 垂体腺瘤;难治性垂体腺瘤;药物治疗

【文章编号】 1009-153X(2024)10-0616-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Progress of drug therapy for refractory pituitary adenomas

ZHANG Cheng, WANG Ji-chao. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

【Abstract】 Pituitary adenoma is a common neuroendocrine tumor in the brain. The majority can be cured via surgery, medication, or radiotherapy. Nevertheless, a small portion of pituitary adenomas exhibit invasive growth and a relatively rapid growth rate. Even when combined with multiple approaches such as surgery, medication, and radiotherapy, tumor progression cannot be controlled, leading to a poor prognosis and even patient mortality. These are referred to as refractory pituitary adenomas. The clinical treatment of such cases poses a significant challenge and typically requires multimodal therapy. Recently, as research on the microenvironment of pituitary adenomas has gradually deepened, an increasing number of studies have been conducted on the anti-tumor effects of chemotherapy drugs (such as temozolomide, capecitabine, and everolimus), immunotherapy, and peptide receptor radionuclide therapy for refractory pituitary tumors. The prognosis of these patients has been significantly improved. This article provides a review of the progress in drug treatment for refractory pituitary adenomas, summarizes comprehensive information regarding drug treatment and its efficacy, and offers a reference for clinical practice.

【Key words】 Pituitary adenoma; Refractory pituitary adenoma; Drug treatment

垂体腺瘤(pituitary adenoma, PA)是一种颅内常见良性肿瘤^[1],多数通过手术和(或)药物治疗可获得治愈。然而,少部分PA呈侵袭性生长,生长速度快,即使联合手术、药物及放疗等多种方法亦不能控制肿瘤进展,预后差,甚至导致病人死亡,称为难治性垂体腺瘤(refractory pituitary adenoma, RPA)。近年来,RPA日益增多,且预后较差,已经成为神经外科的一大难题^[2,3]。随着对垂体腺瘤微环境研究的逐渐深入,化疗药物[替莫唑胺(temo-zolomide TMZ)、卡培他滨和依维莫司)的抗肿瘤作用、免疫治疗以及肽受体放射性核素治疗RPA的研究越来越多,此类病

人的预后得到了极大的改善。本文就RPA的药物治疗进展进行综述,总结药物治疗及其疗效的全面信息,为临床提供参考。

1 多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DA)

DA是泌乳素(prolactin, PRL)型PA的首选治疗药物,对80%~90%的PRL腺瘤有一定的效果。DA抑制PRL的分泌主要是通过正常PRL和垂体腺瘤细胞表面的D2型多巴胺受体结合,使细胞内腺苷酸环化酶活性降低,抑制蛋白激酶A活性,使PRL基因表达降低,抑制PRL的合成和释放。DA分为两类:麦角衍生物类(如溴隐亭、培高利特、卡麦角林)和非麦角衍生物类(如喹高利特)。研究报道溴隐亭治疗巨大难治性PRL腺瘤,肿瘤体积缩小率达93.3%。目前,大多数研究显示长时间持续服用溴隐亭可能使PRL水平恢复至正常,甚至有望恢复生育能力及视力、视野,更有部分病人还出现骨密度增加。但并不是所有病人对溴隐亭的治疗都敏感,有部分病人

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.10.010

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2023D01C62);国家自然科学基金(82060316)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经外科(张 诚、王继超)

通信作者:王继超,Email:xsjwk@sina.com

存在多巴胺抵抗,出现恶心、呕吐、眩晕、疲乏等不适。对于出现药物不良反应者,可尝试使用卡麦角林等替代物,降低 PRL 水平和减少肿瘤大小方面比溴隐亭更有效,而且副作用更小、耐受性更好。但在国内尚未广泛应用,临床作用尚待验证。

2 TMZ

TMZ 是一种口服烷化剂,具有亲脂性,能够穿过血脑屏障。TMZ 的标准方案为 528 方案:口服 150~200 mg/m²,持续 5 d、休息 23 d。为提高 TMZ 疗效,又提出 Stupp 方案,但目前尚未证实其优越性。TMZ 为细胞周期非特异性药物,可以抑制各期肿瘤细胞生长,更适合 RPA,能显著缩小肿瘤体积,减少激素分泌,降低复发率^[1-3]。

2006 年,有文献报道 TMZ 成功治疗难治性 PRL 腺瘤,肿瘤缩小,激素水平下降^[4,5]。Losa 等^[6]研究显示 TMZ 对 RPA 的有效率为 29%~81%,差异性较大可能与缺乏标准化的评估方案有关。2016 年,欧洲内分泌学会发布了一项回顾性调查研究,纳入 157 例垂体腺瘤,均进行 TMZ 治疗,中位治疗期为 9 个月,93% 采用 528 方案,4% 采用 Stupp 方案,结果显示 9 例(6%)肿瘤完全消失,49 例(31%)肿瘤体积缩小,52 例(33%)肿瘤未进展,47 例(30%)肿瘤进展;与无功能性 PA 相比,功能性 PA 对 TMZ 的敏感性更高($P=0.01$),联合放疗后功能性 PA 对 TMZ 的敏感性明显增高($P=0.02$);停药 21 个月后完全缓解率、部分缓解或肿瘤未进展率分别为 25%、37%。

目前,临床面临的难题之一是何时可以停用 TMZ。TMZ 对 RPA 尚无标准的用药指南^[7],参照胶质母细胞瘤的标准治疗方案,TMZ 治疗一般为 6~12 个周期,然而,对 TMZ 敏感的 RPA,长疗程治疗似乎是有益的,5 年生存率可达到 90%。但是,复发垂体腺瘤再次使用 TMZ 敏感性明显下降,甚至无效。因此,有学者建议首次使用 TMZ 时足量足疗程,但需警惕长时间使用 TMZ 可引起血液毒性及骨髓增生异常综合征等问题^[8]。

3 TMZ 联合用药

TMZ 与其他治疗药物联用的报道较少。卡培他滨是 TMZ 的新型组合。卡培他滨是一种将 5-氟脱氧尿苷三磷酸融入基因组 DNA 的抗代谢物,通过抑制胸苷酸合酶,导致 6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 DNA 修复活性减弱和降低胸苷水平,从而增强 TMZ 的细胞凋亡作用^[9]。一项针对人类类癌细胞系

的研究显示卡培他滨联合 TMZ 可以产生协同细胞毒性,在降低肿瘤细胞活性同时,可以减少功能激素的释放^[10]。

4 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜受体,具有调节细胞增殖、迁移和存活的细胞内酪氨酸激酶结构域。迄今为止,三种针对 EGFR 的 TKI(吉非替尼、拉帕替尼和卡纳替尼)已在 PA 的治疗中进行临床试验。吉非替尼结合 EGFR 的 ATP 结合位点,选择性抑制 EGFR 活性,而拉帕替尼结合 EGFR/HER2 蛋白激酶结构域的 ATP 结合口袋并阻止其激活,卡纳替尼是一种实验性泛 ErbB 受体 TKI。

ErbB 通路在促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)腺瘤和 PRL 腺瘤中过度表达,临床前模型表明肿瘤生长和激素分泌的功能调节对 EGFR-TKI 治疗有效。虽然有学者认为 EGFR 表达与 PRL 腺瘤侵袭性行为有关^[4],靶向该途径是否会开辟新的治疗方法仍需进一步研究。研究发现,UPS8 突变可增加 ACTH 腺瘤中 EGFR 的活性^[15,16],这支持 EGFR 靶向治疗在库欣病中的作用,但这种方法尚未经过临床测试。目前,TKI 应用于侵袭性 PRL 腺瘤和侵袭性 ACTH 腺瘤的报道较少,其有效性及安全性仍有待进一步研究。

5 mTOR 抑制剂

PI3K/Akt/mTOR 通路是一种调节细胞周期的细胞内信号系统,其过度表达与多种癌症有关^[17]。与 PI3K/mTOR 相关的药物已进入临床试验阶段。在 PA 的发生方面,PI3K/mTOR 信号通路的异常也发挥重要作用,尤其是 PRL 腺瘤,PI3K/AKT/mTOR 通路被激活,以及发现 mTOR 抑制剂在体外研究对肿瘤增殖有抑制作用^[18,19]。Gorvin 等^[20]发现 PRL 受体的某些变体(如 Asn492Ile 变体)通过 PI3K/Akt/mTOR 途径可增加信号传导及肿瘤增殖,而依维莫司具有拮抗作用。因此,依维莫司被尝试用于治疗 RPA 和垂体瘤。但是,其在治疗难治性 ACTH 腺瘤中显示无效^[21]。

6 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor VEGF)靶向治疗

抗 VEGF 药物的抗血管生成作用是其抗肿瘤作

用机制的基础。研究发现 PA 有 VEGF 的表达^[22]。贝伐单抗是一种抗 VEGF 单克隆抗体,用于 ACTHPA,病情趋于稳定、肿瘤未进展^[23]。在欧洲内分泌学会调查中描述了一些接受贝伐单抗治疗的 RPA,显示部分缓解,但没有提供有关肿瘤类型的详细信息^[1]。最近,抗 VEGF-TKI 治疗与 DA 相结合,在诱导难治性 PRL 腺瘤的小鼠模型中明显减少了肿瘤的血管化,并限制了肿瘤的生长,具有诱导血管正常化的协同作用。这些结果表明 VEGF 可作为 PRL 腺瘤潜在靶点。

7 免疫疗法

免疫检查点抑制剂可上调机体的免疫反应以对抗恶性肿瘤,被用于治疗黑色素瘤、肺癌、肾癌和霍奇金淋巴瘤^[24]。派姆单抗(pembrolizumab, PEM)和纳武单抗(nivolumab, NIV)是抑制程序性细胞死亡 1(programmed cell death 1, PD-1)的检查点抑制剂。PD-1 是一种在免疫细胞上表达的跨膜蛋白,可抑制肿瘤细胞的 T 细胞破坏。易普利姆玛(ipilimumab, IPI)也是一种检查点抑制剂,可抑制细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)的作用,下调免疫回应^[25]。CTLA-4 和 PD-1 均在 PA 中表达,因此,免疫疗法可用于 RPA 治疗。然而,检查点抑制剂的使用会产生一些不良反应,包括垂体炎(1%~6%)^[26](CTLA-4 加 PD-1 的垂体炎发生率可高达 7.7%~11.7%)、甲状腺炎(1%~6%)^[27]、原发性肾上腺功能不全(0.7%)^[28]、皮炎(34%~39%)和肝毒性(5%~10%)^[29]。有文献报道,检查点抑制剂治疗 5 例 RPA,其中 3 例 ACTH 腺癌,1 例 ACTH 腺瘤,1 例 PRL 腺瘤;ACTH 腺癌采用 CTLA-4 加 PD-1 联合治疗,2 例缓解并出现肿瘤体积极缩小,其中 1 例 1 年后复发;另外 2 例 ACTH 腺瘤采用 PEM 治疗、PRL 腺瘤采用 IPI 联合 NIV 治疗,但病情仍进展^[30,31]。

8 肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclides therapy, PRRT)

PRRT 是一种靶向治疗方式,依据配体与受体特异性结合的特性,以放射性核素标记配体,借助配体的靶向作用将放射性核素导向受体表达的肿瘤组织,利用放射性核素发射的射线进行内照射治疗,相比较普通放疗,对其他健康组织影响更小、化疗副作用也较小^[11],对部分晚期无法手术的病人有很好的疗效。由于其高水平的生长抑素受体表达,PRRT 已

成功用于治疗神经内分泌肿瘤^[12]。目前,又将 PRRT 引入治疗 RPA。常用的放射性核素有⁹⁰钇(Y-90)、¹⁷⁷镱(Lu-177)和¹¹¹铟(In-111)。一般来说,PRRT 治疗的耐受性良好,没有严重的副作用。PRRT 是否有效治疗 RPA 或垂体癌的证据仍然有限,还需更大规模的前瞻性研究和毒性评估等来评价这个潜在治疗方法的有效性和安全性。

9 总结和展望

综上所述,RPA 有恶性倾向,常规治疗效果差,即使联合手术、药物及放疗等多种方法亦不能控制肿瘤进展,总体预后较差,甚至发生远处转移,化疗药物(如 TMZ、卡培他滨和依维莫司)、免疫治疗、TKI、mTOR 抑制剂以及肽受体放射性核素能抑制部分 RPA 的生长,使肿瘤体积缩小、激素水平下降,但仍有许多问题亟待解决,其疗效及安全性仍又有待进一步明确。随着对 RPA 微环境的不断深入研究,通过动物及临床实验对药物治疗探索及验证,必将获得更多可靠的用药指南来协同临床治疗。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:张诚负责检索文献、撰写文章;王继超负责文章修改、审校、经费支持。

【参考文献】

[1] 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.

[2] ASIOLI S, RIGHI A, IOMMI M, *et al.* Validation of a clinicopathological score for the prediction of post-surgical evolution of pituitary adenoma: retrospective analysis on 566 patients from a tertiary care centre [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(2): 127-134.

[3] GUARALDI F, ZOLI M, RIGHI A, *et al.* A practical algorithm to predict postsurgical recurrence and progression of pituitary neuroendocrine tumours (PitNET)s [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 93(1): 36-43.

[4] YAMAMOTO M, NAKAO T, OGAWA W, *et al.* Aggressive Cushing's disease: molecular pathology and its therapeutic approach [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 650791.

[5] DAI C, SUN B, GUAN S, *et al.* Evolution of a refractory prolactin-secreting pituitary adenoma into a pituitary carcinoma: report of a challenging case and literature review [J]. *BMC Endocr Disord*,

2021, 21(1): 217.

[6] LOSA M, BOGAZZI F, CANNAVO S, *et al.* Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas [J]. *J Neuro-Oncol*, 2016, 126: 519–525.

[7] LIN AL, JONSSON P, TABAR V, *et al.* Marked response of a hyper-mutated acth-secreting pituitary carcinoma to ipilimumab and nivolumab [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10): 3925–3930.

[8] DAI C, LIU X, FENG M, *et al.* From "aggressive" to "refractory": advances and controversies in the definition and classification of pituitary tumors [J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(11): 1384–1386.

[9] ALTINOZ MA, OZPINAR A. Oxamate targeting aggressive cancers with special emphasis to brain tumors [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147: 112686.

[10] WHITELAW BC. How and when to use temozolomide to treat aggressive pituitary tumours [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(9): R545–R552.

[11] TRIFILETTI DM, DUTTA SW, LEE CC, *et al.* Pituitary tumor radio-surgery [J]. *Prog Neurol Surg*, 2019, 34: 149–158.

[12] WANG R, ZHOU C, MCCORMACK AI, *et al.* Editorial: refractory pituitary adenoma—current challenges and emerging treatments [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 868174.

[13] NIE D, XUE Y, FANG Q, *et al.* Immune checkpoints: therapeutic targets for pituitary tumors [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 5300381.

[14] TADESSE S, CALDON EC, TILLEY W, *et al.* Cyclin-dependent kinase 2 inhibitors in cancer therapy: an update [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(9): 4233–4251.

[15] WEIGAND I, KNOBLOCH L, FLITSCH J, *et al.* Impact of USP8 gene mutations on protein deregulation in cushing disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2535–2546.

[16] WANICHI IQ, DE PAULA MARIANI BM, FRASSETTO FP, *et al.* Cushing's disease due to somatic USP8 mutations: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pituitary*, 2019, 22(4): 435–442.

[17] BUSSIES PL, RICHARDS EG, ROTZ SJ, *et al.* Targeted cancer treatment and fertility: effect of immunotherapy and small molecule inhibitors on female reproduction [J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 44(1): 81–92.

[18] ZHANG D, WAY JS, ZHANG X, *et al.* Effect of everolimus in treatment of aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 1929–1936.

[19] 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.

[20] GORVIN CM, NEWBY PJ, ROGERS A, *et al.* Association of prolactin receptor (PRLR) variants with prolactinomas [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(6): 1023–1037.

[21] ZHANG D, WAY JS, ZHANG X, *et al.* Effect of everolimus in treatment of aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 1929–1936.

[22] MARQUES P, SILVA AL, LOPEZ-PRESA D, *et al.* The microenvironment of pituitary adenomas: biological, clinical and therapeutical implications [J]. *Pituitary*, 2022, 25(3): 363–382.

[23] ROTMAN LE, VAUGHAN TB, HACKNEY JR, *et al.* Long-term survival after transformation of an adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary macroadenoma to a silent corticotroph pituitary carcinoma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 122: 417–423.

[24] DARVIN P, TOOR SM, SASIDHARAN NAIR V, *et al.* Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(12): 1–11.

[25] CARLINO MS, LARKIN J, LONG GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002–1014.

[26] SOL B, DE FILETTE JMK, AWADA G, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy for ACTH-secreting pituitary carcinoma: a new emerging treatment [J]? *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(1): K1–K5.

[27] FERRARI SM, FALLAHI P, GALETTA F, *et al.* Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(4): 325–333.

[28] BARROSO-SOUSA R, BARRY WT, GARRIDO-CASTRO AC, *et al.* Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2): 173–182.

[29] TIAN Y, ABU-SBEIH H, WANG Y. Immune checkpoint inhibitors-induced hepatitis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 995: 159–164.

[30] DUHAMEL C, ILIE MD, SALLE H, *et al.* Immunotherapy in corticotroph and lactotroph aggressive tumors and carcinomas: two case reports and a review of the literature [J]. *J Pers Med*, 2020, 10(3): 88.

[31] TAN MH, IYENGAR R, MIZOKAMI-STOUT K, *et al.* Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2019, 5: 1.

(2022-09-07 收稿, 2024-04-21 修回)