

中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识(2019)

中国垂体腺瘤协作组 中华医学会神经外科学分会

通信作者:王任直,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科垂体腺瘤

诊治中心,北京100730, Email: wangrz@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.19.005

垂体腺瘤(PA)是颅内最常见的肿瘤之一,多数表现为良性肿瘤的生长特性,通过手术和(或)药物治疗,大部分患者可获得治愈。然而,少部分垂体腺瘤在影像学上呈侵袭性生长,较一般肿瘤生长快速,对手术、药物治疗及放射治疗等常规治疗有抵抗性,常在术后早期复发或再生长,此类肿瘤被称为难治性垂体腺瘤(aggressive PA或refractory PA)^[1-2]。垂体腺瘤出现颅脑椎管内转移或全身其他系统转移,即为垂体腺癌(PC)^[3]。难治性垂体腺瘤及垂体腺癌的诊断治疗均十分困难,肿瘤可严重影响患者生活质量,甚至危及患者生存,患者预后差,亟待规范化的诊疗措施。2018年1月欧洲内分泌学会颁布了《难治性垂体腺瘤/垂体腺癌诊治指南》^[4],旨在为难治性垂体腺瘤和垂体腺癌的诊断、治疗和随访,提供规范的临床指导。但其存在诊断标准不甚清晰等不足之处,该病治疗仍是一个世界性的难题,故本协作组制定《中国难治性垂体腺瘤诊治专家共识》(以下简称本共识),以规范难治性垂体腺瘤的诊疗。

1. 定义:2004年世界卫生组织(WHO)垂体腺瘤的分类中^[5],当垂体腺瘤Ki-67标记指数>3%、有丝分裂计数增加和p53免疫反应活性升高时,可定义为非典型性垂体腺瘤(atypical pituitary adenoma),约占所有垂体腺瘤总数的2.7%~15%。但在随后的许多研究中发现^[6]:非典型性垂体腺瘤并不能协助提示肿瘤的生物学行为和疾病预后。2017年WHO垂体腺瘤新分类中,取消非典型性垂体腺瘤的定义,同时正式提出“难治性垂体腺瘤”的概念^[1]。2017版的WHO垂体腺瘤分类强调:难治性垂体腺瘤的特点是,呈侵袭性生长,且生长快速,虽经手术、药物治疗及放疗等多模式标准化治疗,肿瘤继续生长和(或)激素超量分泌;肿瘤增大和(或)激素分泌高水平严重影响患者生活质量,甚至危及生

命;患者预后差,但肿瘤尚未出现颅脑椎管内转移或远处转移。“难治性”垂体腺瘤,更多是从肿瘤的生物学行为及患者临床转归角度,对肿瘤进行的定义。目前,尚无明确辅助诊断难治性垂体腺瘤的分子标志物。

本共识将难治性垂体腺瘤定义为:影像学上呈侵袭性生长的垂体腺瘤,生长速度较一般垂体腺瘤快速,对手术、药物治疗及放射治疗等常规治疗有抵抗性,常在术后早期复发或再生长^[1-2]。这部分肿瘤具有恶性行为倾向的生物学特征,临床难以控制,最终导致患者的不良预后,应充分引起神经外科、内分泌科等专业临床医师的重视。虽然大多数难治性垂体腺瘤具有侵袭性,但仅凭侵袭性还不足以定义难治性垂体腺瘤^[7]。侵袭性垂体腺瘤是通过影像、术中所见及术后病理组织学结果来判定,具备一定的主观性。而且,部分侵袭性垂体腺瘤通过手术可以达到全切,取得良好的预后;部分侵袭性的泌乳素瘤对多巴胺受体激动剂敏感,亦可以获得治愈。但是,肿瘤的侵袭性是难治性垂体腺瘤的生物特点和不良预后的关键因素,侵袭性垂体腺瘤具备更高的肿瘤进展风险,是手术难以全切的最主要原因。因此,侵袭性垂体腺瘤并非都是难治性垂体腺瘤,而肿瘤侵袭性是难治性垂体腺瘤的主要临床特征之一。

2. 流行病学:难治性垂体腺瘤的诊断标准尚未统一,尚缺乏大规模的流行病学调查,其准确的发病率和患病率尚未确定。但是难治性垂体腺瘤并不罕见。根据诊断标准不同,可能占垂体腺瘤的18%^[8]。难治性垂体腺瘤以促肾上腺皮质激素细胞腺瘤和泌乳素细胞腺瘤为主。某些垂体腺瘤亚型有发生难治性垂体腺瘤的高风险,包括静默性促肾上腺皮质激素细胞垂体腺瘤、Crook细胞垂体腺瘤、多激素Pit1阳性垂体腺瘤(以前被称为“静默性

亚型 3 垂体瘤”)、稀疏颗粒型生长激素细胞垂体腺瘤和男性泌乳素细胞垂体腺瘤^[1]。文献中也有提及泌乳素生长激素细胞腺瘤、嗜酸性干细胞泌乳素细胞腺瘤、静默性生长激素细胞腺瘤、零细胞腺瘤等亚型也是具有潜在的难治性垂体腺瘤。临床医师应高度重视垂体腺瘤亚型的具体分类^[9]。

3. 病理生理学:基因或表观遗传学的异常、旁分泌生长因子的紊乱以及垂体内微环境的改变可造成垂体特异性的肿瘤基因激活或肿瘤抑制基因的失活,从而导致持续的细胞增殖^[10]。然而,目前尚不清楚造成这一系列分子水平改变的根本原因。但是,发生在垂体细胞分子通路上的多次异常的累积,会导致正常细胞转变为垂体腺瘤细胞,并进而从良性腺瘤进展为难治性垂体腺瘤,甚至进一步恶变为垂体腺癌;但也有少部分垂体腺瘤,一旦发生即是具备恶性生物学行为的难治性垂体腺瘤或垂体腺癌,伴随颅脑椎管内转移或全身远处转移病灶^[11]。

难治性垂体腺瘤细胞的病理组织学结构与垂体腺瘤细胞并无明显差异,但细胞分化不良,胞核大小、形状、染色均不一致,有更多的核分裂象。难治性垂体腺瘤可能为良性垂体腺瘤到垂体腺癌之间的过渡阶段^[11-12],因此,除了无颅脑椎管内或远处转移,难治性垂体腺瘤细胞的病理组织学结构与垂体腺癌亦无明显差异。

4. 诊断及诊断后评估:(1)诊断:难治性垂体腺瘤的诊断标准尚未得到统一。2017 年 WHO 垂体腺瘤分类中,难治性垂体腺瘤的概念更多是从肿瘤生物学行为及临床转归角度对肿瘤进行定义,主观性强,缺乏可量化的诊断指标或标志物,因此,共识建议难治性垂体腺瘤应包括以下 4 个特点^[2,4]:①肿瘤影像学上呈侵袭性生长,且生长快速,Ki-67 标记指数 $\geq 3\%$;②即使手术全切,肿瘤短期(6 个月)内复发;③手术、药物治疗和放射治疗等常规治疗后肿瘤继续生长;④全身检查未见颅脑椎管内或全身其他系统的转移灶。实现难治性垂体腺瘤的早期诊断,并早期开展干预治疗,对改善患者预后有很大帮助。放射影像学上侵袭性垂体腺瘤异常快速的生长速度,是难治性垂体腺瘤的重要标志。激素水平的生化评估也是功能性垂体肿瘤进展的标志物。虽然到目前为止,尚无明确的分子标志物可提示难治性垂体腺瘤。但是,除了对提示具有高难治性垂体腺瘤风险病理分类亚型和垂体腺瘤细胞谱系的评估,组织学上增殖性的评估对于预测难治性垂体

腺瘤尤为重要。难治性垂体腺瘤和垂体腺癌的 Ki-67 标记指数远高于一般垂体腺瘤^[7]。Ki-67 标记指数仍是目前相较其他组织学和临床标志物的唯一的难治性垂体腺瘤的预测标志物。当某些垂体腺瘤的 Ki-67 标记指数 $\geq 3\%$,且 p53 广泛阳性及有丝分裂计数 $>2/10$ 高倍视野下,可认为垂体腺瘤具有难治性特点。(2)难治性垂体腺瘤的诊断后评估:一旦确诊难治性垂体腺瘤,仍需要完成系统性评估,包括常规评估和特殊评估。对所有难治性垂体腺瘤患者,应每隔 3~6 个月进行 1 次常规(MRI 及全面内分泌)评估,以明确垂体腺瘤大小及功能变化,常规评估包括: MRI 综合评估肿瘤大小、形态、侵袭性以及生长速率[与前次和(或)以前多次 MRI 相比较];内分泌激素检测包括肾上腺、甲状腺和性腺等靶腺功能评估,再次明确肿瘤的活性及垂体功能状态。特殊评估包括:①垂体腺癌的排除诊断:所有考虑难治性垂体腺瘤的患者,应行头颅、全脊髓 MRI 及全身 PET 等检查,排除颅脑椎管内转移或全身其他部位的转移灶。②常规病理学及肿瘤活性评估:需要对肿瘤进行二次组织病理学分析,包括垂体激素染色、转录因子和增殖标志物检测,例如 Ki-67、p53 和有丝分裂计数。激素及转录因子的免疫组化染色,有利于明确肿瘤细胞谱系和病理学亚型。目前,用于肿瘤增殖活性评估的分子标志物仍然十分缺乏,Ki-67、p53 和有丝分裂计数常被用于初步判断肿瘤的增殖性和侵袭性活力。肿瘤 Ki-67 $\geq 3\%$ 、p53(+)及有丝分裂计数升高,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 $\geq 3\%$ 合并有丝分裂计数升高,则提示预后较差^[13]。

对于年轻、具有明确垂体瘤和内分泌肿瘤家族史的患者,建议行种系遗传基因检测,寻找相关遗传学改变证据。与多发内分泌肿瘤综合征 1 型(MEN1)和芳烃受体相互作用蛋白(AIP)基因突变患者相关的垂体腺瘤可能更具难治性。与垂体腺瘤易感性相关的其他基因还包括 GPR101(X 染色体连锁性肢端肥大性巨人症,XLAG)、细胞周期蛋白激酶抑制因子 p27Kip1(多内分泌肿瘤 4 型, MEN4)、PRKAR1A(Carney 综合征)、GNAS(McCune-Albright 综合征)、神经纤维瘤病 1 型(neurofibromatosis type 1)、SDHx 突变和 DICER1 综合征^[2]。

5. 治疗:(1)多学科协作诊治的重要性:难治性垂体腺瘤诊断和治疗需要多学科团队(MDT)协作

才能取得最佳效果。因此,一旦疑诊难治性垂体腺瘤和垂体腺癌,在诊治上需要依赖MDT的协作。MDT一般由神经外科、内分泌科、放疗科、放射影像科、病理科、肿瘤科、神经眼科等专业的富有垂体腺瘤诊治经验的有专长的医生所组成。MDT的任务涵盖患者的诊断、影像和全面内分泌评估、最佳的治疗模式的选择、各种治疗之间的合理组合衔接配合,以及终身随访。因此,MDT的诊治应贯穿难治性垂体腺瘤患者的终身。(2)手术:所有难治性垂体腺瘤患者选择放疗、药物治疗前,需经MDT讨论是否具备手术的可能性及确定手术的方式,术前对患者进行全身系统性评估非常重要。难治性垂体腺瘤的病灶常广泛侵袭鞍底、斜坡或海绵窦等重要结构,因此,手术常难以完全切除原发鞍区病灶,常常需要反复多次手术,包括分期经蝶窦和开颅手术。在考虑手术指征的同时,要综合评估患者全身状态和发生手术并发症的可能,对手术的风险和获益作出明智的权衡^[14]。如果手术能达到近全切或能达到减压的目的,或能解除肿瘤对视神经、视交叉、下丘脑及脑干等重要结构的压迫,或解决脑积水及缓解剧烈头痛等,则建议手术。多项研究提示,手术经验丰富的垂体外科医师能降低手术并发症发生率和死亡率^[15],故建议由鞍区肿瘤手术经验的丰富的神经外科医师主刀。内镜下广泛暴露有助于侵袭海绵窦及其他部位的肿瘤的切除,但需注意,内镜下扩大切除可能会出现重要动脉损伤、颅神经损害和术后脑脊液漏。使用中导航、血管超声多普勒、神经电生理监测和合理的脑脊液漏修补方法等辅助技术,可提高内镜下经鼻蝶手术的切除率和安全性。开颅手术适用于主要向鞍上生长的肿瘤。肿瘤巨大,造成脑积水、下丘脑受压症状时,可先行脑室分流手术,待患者症状好转后,再进一步治疗。(3)放射治疗:影像学提示有肿瘤残留的所有难治性垂体腺瘤患者,应考虑进行放射治疗。但是大部分患者已接受过一次甚至多次放射治疗。因此,在考虑放疗前,多学科团队需要综合评估患者的全身状态及放疗耐受性。目前有关难治性垂体腺瘤的放疗资料极其有限,但包括普通分割外照射放疗和立体定向放射(外科)治疗,均为有效控制肿瘤生长的治疗手段。由于难治性垂体瘤的放射治疗剂量缺乏前瞻性研究的支持,目前所使用的剂量,可能难以达到长期控制肿瘤生长的目的,需要作进一步的研究。目前,普通外放疗的通常总剂量为45~54 Gy,分割成25~30次照射,主要用于肿瘤

形状不规则的患者,特别是当肿瘤侵犯累及视觉通路、垂体柄及脑干等重要结构时,可选择立体定向放射治疗。有不同的模式可供选择进行立体定向放射外科治疗的照射,包括直线加速器(例如LINAC和射波刀Cyberknife)、多源的钴60治疗设备(如伽玛刀)和质子束加速器。对无功能性肿瘤的常规剂量为12~16 Gy。对于功能性的或增殖性强的难治性垂体腺瘤,建议肿瘤边缘剂量 ≥ 25 Gy,或采取大分割立体定向放射外科治疗。当肿瘤邻近视觉通路时,立体定向放射外科治疗可以分割为3~5次^[16],既保护邻近器官,又提高照射剂量,控制肿瘤生长。立体定向放射外科治疗一般要求肿瘤边缘距离视觉通路至少3~5 mm,且肿瘤最大径不超过3 cm^[17]。目前并无随机对照试验(RCT)研究对比。但是有文献报道,对于常规放疗后的增殖性较强的残留难治性垂体腺瘤,再次选择立体定向放射外科治疗具有一定效果^[18]。只要随访时间足够长,几乎每例接受放射治疗后的患者,都可能会发生一项或多项垂体激素缺乏。垂体功能低下本身是导致过早死亡的危险因素。需要教育指导患者终身定期全面内分泌检测,评估垂体功能状态,及时开展激素替代治疗。(4)药物治疗:替莫唑胺是难治性垂体腺瘤的一线化疗药物。但是目前国内药品说明书的适应证中未列入难治性垂体腺瘤,临床使用前应先向医院伦理委员会申请,经审核通过,并向患者充分交代病情及药物可能的不良反应,在患者签署知情同意书后方可开始使用。在开始替莫唑胺治疗前,MDT应综合评估原治疗药物的使用规范程度和疗效。在足程足量使用溴隐亭、卡麦角林、生长抑素等常规药物仍不能控制肿瘤生长及激素超量分泌后,应考虑尽早开展替莫唑胺治疗。替莫唑胺是难治性垂体腺瘤和垂体腺癌的一线治疗药物。作为一种口服的化疗药物,替莫唑胺是细胞周期非特异性药物,可以抑制各期的肿瘤细胞生长,更适合垂体腺瘤这种缓慢生长的肿瘤。替莫唑胺治疗难治性垂体腺瘤和垂体腺癌时,常用的是5/28方案^[19-20],即:第1周期,替莫唑胺150 mg/m²,1次/d,连续用药5 d,休息23 d(28 d为1个周期);若耐受性良好,从第2个周期以后剂量可增至200 mg/m²。亦有报道建议小剂量持续使用的方案(50 mg·m⁻²·d⁻¹,28 d为1个疗程)和隔周方案(50 mg·m⁻²·d⁻¹,使用1周,休息1周,2周为1个疗程)等。本共识建议使用常用的5/28方案。药物使用3个周期后可进行疗效评价。判定标准确定为:

完全有效(CR):肿瘤消失,激素下降至正常,临床症状消失。部分有效(PR):肿瘤缩小>20%,激素下降>20%,临床症状缓解。肿瘤进展(PD):肿瘤继续生长,高激素水平继续升高,临床症状继续进展。肿瘤稳定(SD):介于部分有效与肿瘤进展之间。药物敏感的患者中,建议持续治疗至少6个月,标准治疗时间为6~12个月^[19-20]。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的状况。但是,随着随访观察时间延长,出现肿瘤再次进展的患者就会越多。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%)^[20]。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。最严重的并发症是骨髓抑制及肝功能损伤。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,要停药中止治疗。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,应考虑进行同步放化疗,有报道提示同步放化疗具有协同作用^[21]。但是因临床对照研究不足,同步放化疗尚不足以作为临床首选。替莫唑胺的作用是将一个甲基基团插入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)可以移除该甲基基团,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^[22]。但MGMT表达水平作为难治性垂体腺瘤替莫唑胺反应的预测指标的价值尚不清楚。据报道,MGMT低表达似乎提示对替莫唑胺敏感,而MGMT高表达提示对替莫唑胺耐药。但部分病例尽管MGMT表达较低,也可能对替莫唑胺没有反应^[23]。因此,应对难治性垂体肿瘤的组织标本,进行MGMT的免疫组化染色,染色阳性程度高,提示预后不佳。当替莫唑胺治疗有效,但停药后观察到肿瘤发生再进展,建议进行第2轮的替莫唑胺化疗,用药3个疗程后评估疗效。目前仅有的几项研究提示,替莫唑胺仅在少部分发生再进展的病例中有效。(5)其他治疗:替莫唑胺治疗无效的患者,考虑应用其他全身细胞毒性药物。目前最为常用的是洛莫司汀(CCNU)与5-氟尿嘧啶

(5-Fu)联合用于治疗难治性垂体腺瘤及垂体腺癌,但仅仅在短暂的时间内起肿瘤控制的效果^[24]。靶向治疗研究中发现,RAF/MEK/ERK、PI3K/Akt/mTOR及EGFR通路是垂体腺瘤的上调通路,与肿瘤发生和进展有关。但所有尝试使用依维莫司(everolimus)治疗的8例难治性垂体腺瘤或垂体腺癌患者,都未能控制肿瘤的进展^[25]。络氨酸激酶抑制剂拉帕替尼(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^[26]。血管内皮生长因子(VEGF)的靶向治疗(贝伐单抗,bevacizumab),在一些患者中尝试并获得成功^[27]。难治性垂体腺瘤中,存在表达程序性死亡配体1(PD-L1),有报道使用免疫检查点抑制剂伊匹单抗(ipilimumab)和纳武单抗(nivolumab)治疗促肾上腺皮质激素细胞垂体腺瘤,肿瘤显著缩小和有激素水平的应答反应。在神经内分泌肿瘤治疗中开展的肽受体放射性核素治疗(PRRT)在垂体神经内分泌肿瘤中的临床研究还有待开展。

6. 随访和预后:难治性垂体腺瘤生存周期尚无准确数据,但因肿瘤无法控制,预后较差。因此,一旦确诊难治性垂体腺瘤/垂体腺癌,必须终身随访,原则如下:(1)强调健康宣教,嘱咐长期随访对其病情控制及提高生存质量的重要性,并给予随访卡,告知随访流程。(2)常规随访间隔建议为3~6个月,且每次随访均需完成MRI及垂体激素检测。随访间隔需要结合既往肿瘤的大小、生长速度以及与视神经等重要结构的密切程度等因素。(3)对于功能性腺瘤,作为激素分泌功能的变化标志,血液激素水平同样具备治疗指导意义且更容易实施,可每3个月复查相应激素的具体数值,结合激素水平及症状等,每6~12个月复查MRI。(4)对于有垂体功能低下及激素超量分泌所致的并发症的患者,每次随访时应进行相关并发症的评估和诊治,并指导垂体功能低下患者的激素替代治疗。(5)根据治疗方案及时进行随访:因难治性垂体腺瘤/垂体腺癌往往需要多种模式联合治疗,随访问隔和随访内容需要结合相应治疗方式进行更为密切的随访和评估。如患者处于替莫唑胺以及其他化疗药物相关治疗过程中,需提高随访密集程度;接受放射治疗的患者,需密切随访全面的垂体功能情况,针对垂体激素缺乏症等放疗并发症及时开展激素替代治疗。

7. 垂体腺癌:垂体腺瘤出现了颅脑椎管内转移或全身其他系统转移,即为垂体腺癌。垂体腺癌极其罕见,仅占垂体腺瘤的0.1%左右,多发生于30~

50 岁^[12]。除了需要具备原发于鞍区的垂体腺瘤病灶,垂体腺瘤的诊断需要在鞍区以外的颅脑椎管内或全身其他器官出现转移灶时才能确立。垂体腺瘤可由原发的垂体腺瘤恶性变而来,亦可能起病即是恶性的。针对垂体腺瘤,为了控制转移灶引起的症状,需要切除转移灶。同时尽快开展放疗和替莫唑胺治疗。为了早期诊断垂体腺瘤,当术后肿瘤 Ki-67 \geq 10%,即使尚未发现转移的证据,应高度怀疑垂体原位癌(carcinoma in situ)的诊断,此时通常预示着患者有类似垂体腺瘤的预后,应密切关注肿瘤变化,及早考虑再次手术干预、或加强药物治疗,补充放射治疗,甚至早期进行替莫唑胺治疗。

8. 总结:难治性垂体腺瘤的生物学特性不同于普通良性的垂体腺瘤,常常会导致患者预后不佳。MDT 协作是难治性垂体腺瘤诊治的基石。第 14 届世界垂体协会年会提出了垂体卓越中心(PTCOE)的概念,垂体腺瘤患者将从由经验丰富的内分泌学专家、垂体外科医生等组成的 PTCOE 获得最好的医疗。这种中心具备最优的成本效益,有利于患者诊治,并促进垂体科学发展。PTCOE 应建立完备的难治性垂体腺瘤患者的资料库及生物样本库,这是今后探索相关病因、发病机制以及临床研究的方向之一。

本共识编写组成员名单(按姓氏笔画排名):王任直(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、王海军(中山大学附属第一医院)、王茂德(西安交通大学医学院第一附属医院)、毛志钢(中山大学附属第一医院)、卞留贯(上海交通大学附属瑞金医院)、王毓斐(复旦大学附属华山医院)、冯铭(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、包新杰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、代从新(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、刘小海(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、刘志雄(中南大学湘雅医院)、孙青芳(上海交通大学附属瑞金医院)、李士其(复旦大学附属华山医院)、李松(第三军医大学新桥医院)、寿雪飞(复旦大学附属华山医院)、吴群(浙江大学附属第二医院)、吴安华(中国医科大学附属第一医院)、张南(复旦大学附属华山医院)、张承能(台湾林口长庚医院)、杨辉(第三军医大学新桥医院)、姚勇(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、赵刚(吉林大学附属第一医院)、赵曜(复旦大学附属华山医院)、雷霆(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、蔡博文(四川大学华西医院)、潘力(复旦大学附属华山医院)、章翔(空军军医大学西京医院)

本共识执笔者名单:刘小海(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、张南(复旦大学附属华山医院)、王任直(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lloyd RV, Osamura YO, Kloepfel G, et al. World health organization classification of tumours of endocrine organs[M]. 4th edn. Lyon:IARC,2017:11-63.
- [2] 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.
- [3] Melmed S. Pituitary Medicine From Discovery to Patient-Focused Outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3):769-777. DOI: 10.1210/jc.2015-3653.
- [4] 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.
- [5] Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4):521-535.DOI: 10.1007/s00401-017-1769-8.
- [6] Kovacs K. The 2004 WHO classification of pituitary tumors: comments[J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 111(1):62-63.
- [7] Sav A, Rotondo F, Syro LV, et al. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(1):99-104. DOI: 10.1016/J.ECL.2014.10.008.
- [8] Ceccato F, Regazzo D, Barbot M, et al. Early recognition of aggressive pituitary adenomas: a single-centre experience[J]. *Acta Neurochir*, 2018, 160(1):49-55.DOI: 10.1007/S00701-017-3396-5.
- [9] Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Pituitary*, 2018, 21(2):119-129. DOI: 10.1007/S11102-017-0855-1.
- [10] Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(5): 257-266.
- [11] Di Ieva A, Rotondo F, Syro LV, et al. Aggressive pituitary adenomas--diagnosis and emerging treatments[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(7):423-435. DOI: 10.1038/NRENDO.2014.64.
- [12] Hansen TM, Batra S, Lim M, et al. Invasive adenoma and pituitary carcinoma: a SEER database analysis[J]. *Neurosurg Rev*, 2014, 37(2):279-285. DOI: 10.1007/S10143-014-0525-Y.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, et al. Complications of transphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience[J]. *Neurosurgery*, 1997, 40(2):225-236.
- [16] Minniti G, Clarke E, Scaringi C, et al. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*,

- 2016,21(4): 370-378. DOI: 10.1016/J.RPOR.2014.09.004.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Raverot G, Sturm N, de Fraipont F, et al. Temozolomide treatment in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a French multicenter experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(10): 4592-4599. DOI: 10.1210/JC.2010-0644.
- [20] Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitaryadenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015,100(4):1689-1698. DOI: 10.1210/JC.2014-4350.
- [21] McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(3):265-276. DOI: 10.1530/EJE-17-0933.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Plowman PN, et al. The role of cytotoxic chemotherapy in the management of aggressive and malignant pituitary tumors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(12):4233-4238.
- [25] Donovan LE, Arnal AV, Wang SH, et al. Widely metastatic atypical pituitary adenoma with mTOR pathway STK11 (F298L) mutation treated with everolimus therapy[J]. CNS Oncol, 2016,5(4):203-209. DOI: 10.2217/CNS-2016-0011.
- [26] Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, et al. ProlactinomaErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors [J]. Endocrine, 2014, 46(2): 318-327. DOI: 10.1007 / S12020-013-0093-X.
- [27] Ortiz LD, Syro LV, Scheithauer BW, et al. Anti-VEGF therapy in pituitary carcinoma[J]. Pituitary, 2012,15(3):445-449. DOI: 10.1007/S11102-011-0346-8.

(收稿日期:2019-03-10)

(本文编辑:刘小梅)

·消息·

关于开展克洛己新干混悬剂有奖征文的通知

征文背景:克洛己新干混悬剂是2005年获得国家药监局批准的新药,适用于治疗因敏感菌引起的呼吸道感染伴有黏稠痰液不易咳出的患者,江苏正大清江制药有限公司特向全国征集克洛己新干混悬剂相关的临床应用典型案例、临床观察、综述、基础研究、不良反应等文章。欢迎全国从事儿科、呼吸科、耳鼻喉科、急诊等领域的同道踊跃投稿。

征文目的:促进我国医学学科繁荣发展,搭建不同学术思想融合,产学研结合转化,为医学发展服务,为医、患服务的综合交流平台,不断推动医学进步与创新,提高医务工作者的诊治水平,最终保障人民健康和生命安全。

现将征文有关事项通知如下:

一、交流内容包括:(1)药物的有效性;(2)药物相关机理探索;(3)药物的安全性;(4)药物的剂量相关;(5)其他与药品相关的学术内容。

二、征文要求:(1)未在国内公开刊物上发表的论文;

(2)全文一份,5 000字以内,编排顺序为:题目、姓名、单位、邮编、正文;(3)摘要一份,1 000字以内,编排顺序为:题目、姓名、单位、邮编、正文。摘要正文格式必须包括:目的、方法、结果和结论四部分;(4)文章内容应符合本次征文专业范围要求,要体现先进性、科学性;文章撰写格式要求,请登陆《中华医学杂志》官方网站(<http://www.nmjcn.net.cn/>)查阅稿约。

三、格式和时间:本次征文只接受Email和投稿,投稿时间为:即日起至2019年9月30日。请作者自留底稿,文责自负。投稿接收邮箱:kljxg_zw@126.com,请注明克洛己新干混悬剂征文。

四、论文评奖及发表:主办方将组织专家对投稿论文进行评审,评选出优秀论文一等奖、二等奖、三等奖,并将颁发获奖证书及奖金,一等奖5 000元,二等奖3 000元,三等奖1 000元。对于优秀论文将推荐给《中华医学杂志》编辑部,审核通过后的征文,将在《中华医学杂志》增刊发表。