

替莫唑胺治疗垂体瘤的研究进展

宋焯 综述 彭玉平 审校

南方医科大学南方医院神经外科, 广东 广州 510515

摘要:替莫唑胺(TMZ)是一种新型的口服二代烷化剂,是目前国际上治疗恶性胶质瘤的一线化疗药物。最近有报道其被用于治疗经手术、放疗、药物治疗后复发的功能型、无功能型垂体腺瘤和垂体腺癌,其缓解率分别为75%、55%及72%。 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA 转移酶(MGMT)作为TMZ对胶质瘤疗效的预测指标,在与垂体瘤疗效的相关性研究中,目前仍存在争议。

关键词:替莫唑胺;垂体腺瘤;垂体腺癌;MGMT

临床上,垂体腺瘤的治疗非常棘手,尽管经过再次手术、药物治疗、放射治疗后,许多病人肿瘤仍旧复发。功能性垂体腺瘤,如PRL型、GH型肿瘤,分别用多巴胺受体激动剂及生长抑素类似物治疗有一定疗效,但目前均出现耐药性,常规放疗及化疗曾被尝试用于控制肿瘤生长,但结果仍不尽如人意^[1]。

垂体腺癌极少见,病理检查可见大量非典型的核分裂像,富侵袭性,但这些并不能作为垂体腺癌的诊断依据,因为类似的组织学特点在垂体腺瘤中也能看到^[2],应具有明确的脑、脊髓或其他系统转移,垂体腺癌才能做出诊断^[3]。治疗上常需要经过一次或多次手术切除、放疗及药物治疗,就目前治疗现状来看很少能达到控制肿瘤的目的^[4],这给神经外科医生带来了巨大挑战。最近有文献报道,用替莫唑胺治疗侵袭性垂体腺瘤和垂体腺癌,获得了良好疗效^[5,22]。现笔者对此做一综述。

1 替莫唑胺

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)是一种新型的口服二代烷化剂-咪唑四嗪类衍生物。其作用机制主要是通过对DNA中鸟嘌呤的 O^6 和 N^7 位置上的烷化作用而诱发细胞的凋亡^[23]。TMZ对肿瘤细胞的核酸、蛋白质及肽亲核区发生作用,作用于肿瘤细胞分裂的各个时期,为细胞周期非特异性药物,具有广谱抗肿瘤活性。TMZ可透过血脑屏障,其脑脊液/血浆药物浓度比接近30%~40%^[24]。TMZ的标准治疗周期为28天,最初剂量为每日150 mg/m²,连续服用5天,若病人能耐受,则在下一治疗周期将剂量升至每日200 mg/m²^[25]。

国外长期大样本的临床研究表明TMZ可延长患者的病情无进展生存期,提高生存率,改善生活质量,减少患病痛苦^[26],目前,TMZ已成为临床上治疗恶性胶质瘤的一线化疗药物。但是,在临床实践中,仍有相当一部分病人使用TMZ后化疗效果欠佳^[27]。目前已知多种机制参与胶质瘤对烷化类化疗药物的耐药机制,但以 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA 转移酶(MGMT)的研究最为深入和肯定^[28]。MGMT是一种DNA修复蛋白,其主要通过修复鸟嘌呤氧6位上的甲基化损伤来对抗TMZ。高表达的MGMT与烷化剂的耐药相关,而启动子区的甲基化导致MGMT沉默的恶性胶质瘤患者对TMZ较敏感^[29]。因此,MGMT表达水平被认为是判断胶质瘤患者使用TMZ化疗预后的指标之一^[30]。

2 功能型垂体腺瘤

根据肿瘤在体内的分泌活性,将垂体腺瘤大致分为功能型和无功能型两类。功能型垂体腺瘤分泌PRL、GH、TSH或ACTH,并导致相应的临床表型,如闭经-泌乳综合征、肢端肥大症或巨人症、继发性甲状腺功能亢进、Cushing氏病或Nelson氏综合征。

PRL分泌型垂体腺瘤最常见,占有垂体腺瘤的45%~50%,大多数PRL瘤较小且随着时间的推移不会明显的增大^[31],多巴胺受体激动剂治疗可使70%~90%病人的血清PRL水平迅速正常及肿瘤迅速减小,因此,大多数PRL瘤病人可首选多巴胺受体激动剂治疗。尽管如此,对常规剂量的多巴胺受体激动剂耐药时有发生,此时需要改变治疗方式,如加大剂量、手术、放疗等^[32]。长效的生长抑素类似物可用于治疗GH分泌型和TSH分泌型垂体

收稿日期:2010-12-13;修回日期:2011-3-12

作者简介:宋焯(1986-),男,南方医科大学2004级临床八年制学生,主要从事垂体腺瘤的基础研究。

通讯作者:彭玉平(1963-),男,教授、主任医师,硕士。主要从事神经内镜、垂体腺瘤、脑积水的基础与临床研究。

腺瘤,对降低血清激素水平及肿瘤大小有一定疗效。

但是,当多巴胺受体激动剂、经蝶手术、放疗、雌激素拮抗剂、芳香酶抑制剂、生长抑素治疗对肿瘤均无明显疗效时,需考虑用其他治疗手段,如 TMZ。目前文献报道共有 12 例用 TMZ 治疗经手术方法治疗无效的功能型垂体腺瘤^[8,10,11,13-16,19,20]。其中,ACTH 型 6 例,PRL 型 5 例,GH 型 1 例。有 2 例 ACTH 型病人分别联合卡培他滨和卡泊治疗^[16,19]。临床疗效方面,除 GH 型、ACTH 型和 PRL 型各 1 例

无效外,其余 9 例均出现激素水平下降、临床症状缓解和肿瘤缩小甚至消失, TMZ 治疗缓解率达 75%。McCormack 等^[13]报道的 GH 分泌型垂体腺瘤 MGMT 高表达, TMZ 治疗无效, Raverot 等^[19]报道的对 TMZ 治疗无反应的 1 例 ACTH 型和 1 例 PRL 型,其 MGMT 表达水平分别为低、中等。5 例病人 MGMT 低或中等表达,其对 TMZ 治疗反应好,提示 MGMT 低表达的功能型垂体腺瘤与 TMZ 疗效可能相关(详见表 1)。

表 1 TMZ 治疗功能型垂体腺瘤

肿瘤类型	用药前治疗情况	用药情况*	疗效评价	MGMT 表达水平	参考文献
PRL 型	放疗 + 手术	200 mg/m ² x7 月 + 再次手术 + 200 mg/m ² x24 月	PRL 水平降至正常,肿瘤出现出血、坏死,再次手术,肿瘤容易切除,病理显示更低的 Ki-67 表达。	低	Syro 2006 ^[8]
PRL 型	放疗 + γ 刀 + 手术	150 mg/m ² x26 月	临床症状改善, PRL 降至正常,随访 26 个月,肿瘤得到控制	无	Neff 2007 ^[10]
PRL 型	手术	150-200 mg/m ² x12 月	临床症状缓解,肿瘤明显缩小	低	Hagen 2009 ^[15]
PRL 型	放疗 + 手术	150-200 mg/m ²	ACTH 水平及肿瘤大小无变化	中	Raverot 2010 ^[19]
PRL 型	放疗 + 手术	75 mg/m ² x21 天,共 28 月	PRL 水平明显降低,肿瘤明显缩小,临床症状改善明显	低	Bush 2010 ^[20]
GH 型	放疗 + 手术	150 mg/m ² x3 月	未观察到临床疗效,病人死亡	高	McCormack 2009 ^[13]
ACTH 型	放疗 + 手术	150 mg/m ² x16 月	临床症状明显缓解,随访 16 个月,病人无复发	低	Mohammed 2009 ^[14]
ACTH 型	放疗 + 手术	265 mg/m ² x12 月	临床症状缓解,停止服药 4 个月后肿瘤转移	中	Mohammed 2009 ^[14]
ACTH 型	放疗 + 手术	替莫唑胺 + 卡培他滨	ACTH 水平明显下降,临床症状改善,肿瘤缩小明显,但 5 个月后肿瘤复发,病人不能耐受化疗药,最终死亡	无	Thearle 2009 ^[16]
ACTH 型	放疗 + 手术	150-200 mg/m ²	ACTH 水平下降,肿瘤明显缩小	无	Raverot 2010 ^[19]
ACTH 型	放疗 + 手术	替莫唑胺 + 卡铂	ACTH 水平及肿瘤大小无变化	低	Raverot 2010 ^[19]
ACTH 型	放疗 + γ 刀 + 手术	75 mg/m ² x21 天,共 11 月	ACTH 水平明显降低,肿瘤明显缩小,临床症状改善明显	高	Bush 2010 ^[20]

* 治疗剂量若无特别说明,均为 mg/(m²·day),共 5 天

3 无功能型垂体腺瘤

无功能型垂体腺瘤(Non-functioning pituitary adenomas, NFPAs),是一类不表现出高分泌状态的肿瘤,主要包括促性腺激素腺瘤、裸细胞腺瘤及嗜酸细胞瘤,同时还包括沉默型腺瘤,这类肿瘤不分泌激素也不引起激素相关的临床症状,但免疫组化能够检测出激素的表达,以沉默 ACTH 型最常见,而 GH、PRL、TSH 型少见^[33]。正因为 NFPAs 病人无激素高分泌的相关表现,当病人就诊时,肿瘤往往非常大,给治疗带来了困难。与 PRL、TSH、GH 型垂体腺瘤不同, NFPAs 对常规的药物通常无效^[34]。外科手术仍是首选,不仅能迅速解除压迫症

状、改善垂体功能及恢复视力,同时能获得病理类型。但是,术后肿瘤残留及复发仍是一个难题^[35],尽管术后放疗有一定疗效,但 NFPAs 病人,尤其是女性病人的标准化死亡率仍在上升^[36]。

因此,人们尝试用 TMZ 治疗经手术及放疗手段无效的 NFPAs,目前文献报道共有 9 例^[12,14,15,17,20],其中 2 例分别联合应用沙利度胺和奥曲肽治疗^[20]。从肿瘤类型看,裸细胞型约占 50%,1 例病人伴有胶质瘤且未经过手术及放疗^[14],其余 8 例均经过手术及放疗。药物疗效方面,共有 5 例出现肿瘤明显缩小,2 例肿瘤无进展,2 例无效及肿瘤进展, TMZ 缓解率为 55%,有效率(治疗后肿瘤未进展所占比

例)为77%。而MGMT的表达与TMZ疗效无明显相关性,既有TMZ对MGMT高表达的NFPAs有效,

也有其对MGMT低表达的NFPAs无效^[20]。(详见表2)

表2 TMZ治疗无功能型垂体腺瘤(NFPAs)

肿瘤类型	用药前治疗情况	用药情况*	疗效评价	MGMT表达水平	参考文献
沉默 ACTH 型	放疗+手术	无描述	未观察到临床疗效和肿瘤的缩小,随访出现复发和颅内转移	高	Kovacs 2008 ^[12]
NFPA + glioma	无	200 mg/m ² x10 月	肿瘤缩小	无	Mohammed 2009 ^[14]
NFPA 型	放疗+手术	150-200 mg/m ² x15 月	临床症状缓解,肿瘤明显缩小	中	Hagen 2009 ^[15]
LH 型	放疗+手术	200 mg/m ² x6 月	肿瘤缩小,坏死,但病人因肺栓塞死亡	中	Syro 2009 ^[17]
NFPA(裸细胞型)	放疗+手术	75 mg/m ² x21 天,共 10 月	肿瘤缩小,临床症状稳定	>50% 细胞阳性	Bush 2010 ^[20]
NFPA(FSH,TSH及α亚单位亚型)	放疗+手术	75 mg/m ² x21 天,共 12 月	肿瘤及临床症状稳定	10-50% 细胞阳性	Bush 2010 ^[20]
NFPA(裸细胞型)	放疗+手术	75 mg/m ² x21 天,共 10 月	肿瘤缩小,临床症状稳定	>50% 细胞阳性	Bush 2010 ^[20]
NFPA(裸细胞型)	放疗+手术	替莫唑胺+沙利度胺	肿瘤、临床症状稳定	>50% 细胞阳性	Bush 2010 ^[20]
NFPA(裸细胞型)	放疗+手术	替莫唑胺+奥曲肽	肿瘤进展,病人死亡	<10% 细胞阳性	Bush 2010 ^[20]

* 治疗剂量若无特别说明,均为 mg/(m². day),共 5 天

4 垂体腺瘤

垂体腺瘤非常罕见。它们的大小、侵袭性、颅内及全身转移给治疗带来极大的挑战^[3]。目前尚没有关于这种不常见恶性肿瘤的特殊处理原则,其预后很差^[4]。TMZ的应用,让神经外科医生找到了一种治疗垂体腺瘤的新方法^[5,6,9,13,15,18,19]。

早在2004年,Zhu等^[5]将TMZ用于1例PRL型垂体腺瘤,病人临床症状改善,肿瘤回缩,血清PRL水平下降。Fadul等^[6]描述了2例经多种方法治疗无效的侵袭性垂体腺瘤,病人的临床症状持续改善。目前文献共报道11例垂体腺瘤病人用TMZ

治疗。肿瘤类型中,有6例PRL型,3例ACTH型,1例PRL+GH型,1例LH型,其中有两例分别联合应用了SOM230^[18]和卡莫司汀^[19]。临床疗效方面,有3例病人临床症状及肿瘤大小无变化,其余8例病人均出现了激素水平明显下降,临床症状缓解,肿瘤体积缩小,甚至有的转移灶消失^[7,15,19]。TMZ缓解率为72%。肿瘤的MGMT表达方面,1例MGMT高表达的病人服用TMZ无效,MGMT低表达病人对TMZ反应好。由于部分病例未测肿瘤MGMT表达水平,因此,MGMT的表达与TMZ对垂体腺瘤疗效的关系暂不能评价。(详见表3)

表3 TMZ治疗垂体腺瘤

肿瘤类型	用药前治疗情况	用药情况*	疗效评价	MGMT表达水平	参考文献
PRL 型	放疗+手术	200 mg/m ² x18 月	PRL水平降至正常,肿瘤体积缩小,转移瘤消失	无	Lim 2006 ^[7]
PRL 型	放疗+手术	200 mg/m ² x10 月	PRL水平降至正常,临床症状缓解,随访15个月,疾病无复发	无	Fadul 2006 ^[9]
LH 型	放疗+手术	200 mg/m ² x12 月	临床症状缓解,随访16个月,肿瘤无复发	无	Fadul 2006 ^[9]
PRL 型	放疗+手术	200 mg/m ² x4 月	PRL水平明显下降,病人能够独立生活	低	McCormack 2009 ^[13]
PRL+GH 型	放疗+γ刀+手术	150-200 mg/m ² x23 月	临床症状缓解,肿瘤缩小,肿大的淋巴结消失,随访3年无复发	低	Hagen 2009 ^[15]
ACTH 型	放疗+手术+药物治疗	替莫唑胺+ SOM230	改善临床症状,控制了颅外的转移灶	无	Bode 2010 ^[18]
ACTH 型	放疗+手术	替莫唑胺+卡莫司汀	ACTH水平及肿瘤大小无变化	中	Raverot 2010 ^[19]
ACTH 型	放疗+手术	150-200 mg/m ²	ACTH水平下降,肿瘤明显缩小	中	Raverot 2010 ^[19]
PRL 型	放疗+手术	150-200 mg/m ² x24 月	PRL水平降至正常,肿瘤明显缩小,转移灶消失,随访10月肿瘤稳定	无	Raverot 2010 ^[19]
PRL 型	放疗+手术	150-200 mg/m ²	ACTH水平及肿瘤大小无变化	无	Raverot 2010 ^[19]
PRL 型	放疗+手术	150-200 mg/m ²	ACTH水平及肿瘤大小无变化	高	Raverot 2010 ^[19]

* 治疗剂量若无特别说明,均为 mg/(m². day),共 5 天

5 讨论

通过分析目前已有的文献发现, TMZ 对功能型垂体腺瘤及垂体腺瘤的疗效要好于无功能型垂体腺瘤(缓解率分别为 75%、72%、55%), 所有 PRL 型的临床缓解率为 75%, 与 ACTH 型临床缓解率一样, 明显高于其他类型。体外实验研究也表明^[37], 用 MMQ、GH3 和 AtT20 三个垂体瘤细胞系进行体外培养, 在各自的 TMZ 浓度下培育 24h 后, 均出现了显著的细胞凋亡。证明 TMZ 抑制了细胞增殖和诱导细胞凋亡, 同时也能减少 PRL 瘤的激素分泌。

关于 TMZ 的适应症, Syro^[38] 带领的课题组共提出五点如下: ①对多巴胺受体激动剂耐药且经过手术及放疗后肿瘤仍继续生长的侵袭性 PRL 型垂体腺瘤病人; ②侵袭性 ACTH 型垂体腺瘤, 特别是 Nelson 氏综合征, 且经过手术及放疗未治愈; ③经过再次手术及放疗后仍继续生长的复发的无功能型垂体腺瘤; ④由于首次手术未达到全切除, 而进行再次手术和放疗后肿瘤复发、继续生长的垂体腺瘤; ⑤垂体腺瘤。这对今后垂体瘤的多元化治疗提供了有利的参考。

MGMT 的免疫表达与垂体瘤对 TMZ 的反应性的关系仍具有分歧。Kovacs 等^[12] 认为, 与胶质瘤类似, MGMT 在对 TMZ 有反应的垂体瘤中低表达, 而在耐药的垂体瘤中高表达, 因此提出 MGMT 的表达能预示 TMZ 的疗效。Mohammed 等^[13] 发现, 相比其他垂体腺瘤亚类, PRL 瘤大多数都存在 MGMT 低表达, 在侵袭性和非侵袭性垂体腺瘤中, MGMT 的表达无显著性差异, 在复发和非复发肿瘤中也无明显差异, MGMT 的表达与启动子甲基化存在显著的负相关性。Widhalm 等^[39] 发现, 在复发的 NFPAs 中, 再次手术与首次手术的标本 MGMT 的表达会发生改变。因此, 在 TMZ 治疗开始前, 需对复发的肿瘤进行再次评估。MGMT 的表达可作为肿瘤进展的预测因子, 其表达水平将影响不同病人术后的治疗方案, 如放射治疗的频次及是否需要进一步干预治疗。Raverot^[19] 则认为 MGMT 不能作为预测肿瘤对 TMZ 反应性的指标, 同样, MGMT 启动子甲基化也不能预测临床疗效, 并提出用 3 个疗程的 TMZ 治疗比检测 MGMT 的表达判断疗效更可靠。Bush^[20] 研究的 14 个病例标本中, MGMT 启动位点均未甲基化, 每个标本的 MGMT 表达都不相同, 因此, 他认为 MGMT 表达与临床结果无明显相关性。Dillard^[22] 也不认为 MGMT 表达与 TMZ 对垂体瘤的疗

效相关, 并提出除非肿瘤进展, 只要病人能耐受, 就应一直服药。因此, 对于 MGMT 及启动子的表达水平能否作为预测 TMZ 疗效的指标, 目前没有一致的证据, 也不能作为指导选择病人的标准。因病例数太少, 需大样本研究得出结论。

综上所述, 目前由于样本量少, 各个课题组研究的 TMZ 疗效不一, 许多方面仍需进一步研究, 如: 对 TMZ 治疗不敏感的病人, 是否可以通过调节 MGMT 的表达水平、改变给药方案或应用假底物^[40] 提高垂体瘤对 TMZ 的反应性? 是否像其他颅内肿瘤一样, TMZ 对垂体腺瘤的治疗, 潜在的增加了肿瘤放疗的有效性? TMZ 是否可作为补救性的治疗措施, 应用于所有经过常规治疗失败且威胁生命的垂体瘤病人? TMZ 对垂体瘤的最合适治疗周期及准确的给药方案是什么? 这些问题尚需多中心、随机、对照研究和长期的随访观察。

参 考 文 献

- [1] Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non functioning pituitary adenomas. *Horm Res*, 2009, 71(2): 123-130.
- [2] Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery*, 2006, 59(2): 341-353.
- [3] Lopes MB, Scheithauer BW, Schiff D. Pituitary carcinoma: diagnosis and treatment. *Endocrine*, 2005, 28(4): 115-121.
- [4] Katsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, et al. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3089-3099.
- [5] Zhu Y, Shaninian H, Hakimian B, et al. Temodar: novel treatment for pituitary adenoma. *US Endocr Soc*, 2004, 138(3): 43-45.
- [6] Fadul CE, Kominsky AL, Meyer LP, et al. Pituitary carcinomas respond to temozolomide. *Neuro-Oncol*, 2004, 24(6): 374.
- [7] Lim S, Shahinian H, Maya M, et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma. *Lancet Oncol*, 2006, 7(6): 518-520.
- [8] Syro LV, Uribe H, Penagos L C, et al. Antitumour effects of temozolomide in a man with a large, invasive prolactin-producing pituitary neoplasm. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(4): 552-553.
- [9] Fadul CE, Kominsky AL, Meyer LP, et al. Long-term response of pituitary carcinoma to temozolomide. Report of two cases. *J Neurosurg*, 2006, 105(4): 621-626.
- [10] Neff LM, Weil M, Cole A, et al. Temozolomide in the treatment of an invasive prolactinoma resistant to dopamine agonists. *Pituitary*, 2007, 10(1): 81-86.

- [11] Kovacs K, Horvath E, Syro LV, et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: Morphological findings. *Hum Pathol*, 2007, 38 (1): 185-189.
- [12] Kovacs K, Scheithauer BW, Lombardero M, et al. MGMT immunoexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy. *Acta Neuropathol*, 2008, 115 (2): 261-262.
- [13] McCormack AI, McDonald KL, Gill AJ, et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71 (2): 226-233.
- [14] Mohammed S, Kovacs K, Mason W, et al. Use of temozolomide in aggressive pituitary tumors: case report. *Neurosurgery*, 2009, 64 (4): 773-774.
- [15] Hagen C, Schroeder HD, Hansen S, et al. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161 (4): 631-637.
- [16] Thearle MS, Freda PU, Bruce JN, et al. Temozolomide (Temodar (R)) and capecitabine (Xeloda (R)) treatment of an aggressive corticotroph pituitary tumor. *Pituitary*, 2009, 10 (4) [Epub ahead of print].
- [17] Syro LV, Scheithauer BW, Ortiz LD, et al. Effect of temozolomide in a patient with recurring oncocytic gonadotrophic pituitary adenoma. *Hormones (Athens)*, 2009, 8 (4): 303-306.
- [18] Bode H, Seiz M, Lammert A, et al. SOM230 (Pasireotide) and Temozolomide Achieve Sustained Control of Tumour Progression and ACTH Secretion in Pituitary Carcinoma with Widespread Metastases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118 (10): 760-763.
- [19] 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.
- [20] Bush ZM, Longtine JA, Cunningham T, et al. Temozolomide Treatment for Aggressive Pituitary Tumors: Correlation of Clinical Outcome with O6-Methylguanine Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation and Expression. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (11): 280-290.
- [21] Losa M, Mazza E, Terreni MR, et al. Salvage therapy with Temozolomide in patients with aggressive or metastatic pituitary adenomas: experience in six cases. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163 (6): 843-851.
- [22] Dillard TH, Gultekin SH, Delashaw JJ, et al. Temozolomide for corticotroph pituitary adenomas refractory to standard therapy. *Pituitary*, 2010, 14 (1): 80-91.
- [23] Brandes AA, Basso U, Reni M, et al. First-line chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiforme: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (9): 1598-1604.
- [24] Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, et al. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (8): 1253-1265.
- [25] Mulholland PJ, Thirlwell C, Brock CS, et al. Emerging targeted treatments for malignant glioma. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2005, 10 (4): 845-854.
- [26] Brade M, Hoang Auan K, Rampling A, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol*, 2001, 12 (2): 159-166.
- [27] Chhifbaro S, Benvenuti L, Caprio A, et al. Temozolomide as first line agent in treating high grade gliomas: phase II study. *Neurooncol*, 2004, 67 (1): 77-81.
- [28] Sharma S, Salehi F, Scheithauer BW, et al. Role of MGMT in tumor development, progression, diagnosis, treatment and prognosis. *Anticancer Res*, 2009, 29 (10): 3759-3768.
- [29] Hegi ME, Diserem AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352 (10): 997-1003.
- [30] Chinot OL, Barrie M, Fuentes S, et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in inoperable newly diagnosed glioblastoma patients treated with neoadjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (12): 1470-1475.
- [31] Gillam M, Molitch M, Lombardi G, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine Rev*, 2006, 27 (5): 485-534.
- [32] Molitch M. Pharmacologic resistance in prolactinoma patients. *Pituitary*, 2005, 8 (1): 43-52.
- [33] Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, et al. A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*, 2007, 61 (5): 580-585.
- [34] Gruszka A, Kunert-Radek J, Radek A, et al. The effect of selective sst1, sst2, sst5 somatostatin receptors agonists, a somatostatin/dopamine (SST/DA) chimera and bromocriptine on the " clinically non-functioning pituitary " adenomas in vitro. *Life Sci*, 2006, 78 (7): 689-693.
- [35] Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23 (5): 625-638.
- [36] Lindholm J, Nielsen H, Bjerre P, et al. Hypopituitarism and mortality in pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*, 2006, 65 (5): 51-58.
- [37] Sheehan J, Rainey J, Nguyen J, et al. Temozolomide-induced inhibition of pituitary adenoma cells. *J Neurosurg*, 2011, 114 (2): 354-358.
- [38] Syro LV, Ortiz LD, Scheithauer BW, et al. Treatment of pituitary neoplasms with temozolomide: a review. *Cancer*, 2011, 117 (3): 454-462.
- [39] Widhalm G, Wolfsberger S, Preusser M, et al. O (6) -methylguanine DNA methyltransferase immunoexpression in

nonfunctioning pituitary adenomas: are progressive tumors potential candidates for temozolomide treatment. *Cancer*, 2009, 115(5):1070-1080.

[40] Khan OA, Ranson M, Michael M, et al. A phase II trial of lomeguatrib and temozolomide in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2008, 98(10):1614-1618.

第九届全国立体定向和功能神经外科学术会议 中国医师协会神经外科分会第二届全国功能神经外科学术会议通知

由中国医师协会神经外科分会、立体定向和功能神经外科杂志编辑部、中国医师协会神经调控委员会、北京市王忠诚医学基金会主办,中国人民解放军总医院(解放军301医院)、首都医科大学附属天坛医院、安徽省立医院、中日友好医院承办的第九届全国立体定向和功能神经外科学术会议、中国医师协会神经外科分会第二届全国功能神经外科学术会议,于2011年9月16~18日在北京会议中心召开。

1. 征稿内容:

①功能性神经外科如帕金森病、肌张力障碍、精神疾病、药物成瘾、疼痛、脑瘫的研究与外科治疗;②立体定向放射外科;③立体定向肿瘤神经外科;④修复神经外科、锁孔外科、内镜神经外科;⑤神经导航的应用;⑥癫痫的基础研究与临床治疗;⑦颅神经疾病的外科治疗及相关研究;⑧脑出血的微创外科治疗;⑨神经干细胞移植;⑩立体定向和功能神经外科有关基础、临床研究,以及护理论文。

2. 征稿要求:

全文或500~800字摘要一份。摘要格式包括目的、方法、结果、结论。文稿写明作者地址、邮编和联系电话并注明“会议”字样。全文用小4号宋体字,word排版。全文及摘要的电子文档通过e-mail发来。

3. 截稿日期:2011年8月15日。

4. 投稿邮箱:安徽省合肥市庐江路17号,安徽省立医院内《立体定向和功能神经外科杂志》编辑部收,邮编:230001。Email: gnsjwk@163.com(接收会议稿件)

5. 会议地址:北京会议中心(北京朝阳区北五环来广营西街88号,电话010-84901668)

6. 会议筹备组:牛朝诗教授(Tel:13855186208, FAX:0551-2283497)王庆龄编辑(Tel:0551-2282374)