



电子、语音版

·综述·

生长激素分泌型垂体神经内分泌肿瘤治疗的现状与新进展

贺诗涵, 刘志雄

中南大学湘雅医院神经肿瘤专科, 湖南长沙 410008

摘要:生长激素分泌型垂体神经内分泌肿瘤(GH-PitNET)是一类以生长激素过量分泌为特征的垂体前叶来源肿瘤。最新共识指出,这类肿瘤患者激素缓解标准需要满足随机生长激素水平 $<1\ \mu\text{g/L}$ 以及血清胰岛素生长因子1下降至与患者性别、年龄所匹配的范围。为达到上述治疗目标,近年来,新的手术、药物以及放射治疗方案的应用有效提高了肿瘤的控制率。神经内镜下的经鼻蝶手术由于具有近距离照明和广角视野的优势逐渐取代传统显微镜手术。术中的肿瘤假包膜外切除技术和选择性海绵窦内侧壁切除技术进一步提高了肿瘤的全切率。对于无法手术或术后激素未缓解的患者,口服生长抑素受体配体以及新型药物Paltusotine的出现提高了患者的依从性,多种药物的联合治疗也提高了激素的控制率。此外,贝伐珠单抗和免疫检查点抑制剂可能成为替莫唑胺外难治性垂体神经内分泌肿瘤的新选择。立体定向放射治疗具有精度高、剂量低的优点,是目前GH-PitNET的主要放疗手段,其有效性已被临床所证实。对于毗邻视神经的残余肿瘤组织,分次放疗技术可以有效减少视神经损伤风险的发生率,且不影响疗效。该文就GH-PitNET治疗的现状与新进展做一综述。

关键词:生长激素;肢端肥大症;垂体神经内分泌肿瘤;手术;药物治疗;放疗;伽玛刀;鞍区肿瘤;神经内镜

中图分类号:R736.4

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.02.012

Current status and new advances in treatment of growth hormone-secreting pituitary neuroendocrine tumors

HE Shihan, LIU Zhixiong

Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: LIU Zhixiong, Email: zhixiongliu@csu.edu.cn

Abstract: Growth hormone-secreting pituitary neuroendocrine tumor (GH-PitNET) are a group of anterior pituitary neoplasms characterized by excessive secretion of growth hormone (GH). The latest consensus statements point out that biochemical remission in such tumor patients is defined as a random GH level of $<1\ \mu\text{g/L}$ and the reduction in serum insulin-like growth factor-1 to the range adjusted for age and sex. In order to achieve the above treatment goals, the application of new surgeries, drugs, and radiotherapy regimens in recent years has effectively improved tumor control rate. Neuroendoscopic endonasal transsphenoidal surgery has gradually replaced traditional microscopic procedures due to its superior visualization and illumination capabilities, and intraoperative pseudocapsule-based extracapsular resection and selective resection of cavernous sinus medial wall have further improved the total resection rate of tumor. For patients who are unsuitable for surgery or fail to achieve hormonal remission after surgery, oral administration of somatostatin receptor ligands and the development of the new drug Paltusotine can improve the compliance of patients, and combined treatment with multiple drugs can improve hormone control rate. In addition, bevacizumab and immune checkpoint inhibitors may become new options for pituitary neuroendocrine tumors refractory to temozolomide. Stereotactic radiotherapy has the advantages of high accuracy and low dose and has become the main radiotherapy regimen for GH-PitNET at present, and its

收稿日期:2025-03-29;修回日期:2025-04-10

作者简介:贺诗涵(2000—),男,硕士研究生,主要从事神经肿瘤外科方向的临床研究。Email:371484513@qq.com。

通信作者:刘志雄(1969—),男,教授,医学博士,主任医师,博士生导师,主要从事中枢神经系统肿瘤的临床及基础研究。Email:zhixiongliu@csu.edu.cn。

efficacy has been confirmed in clinical practice. For residual tumor tissue near the optic nerves, fractionated radiotherapy can effectively reduce the incidence rate of optic nerve damage, without affecting treatment outcome. This article reviews the current status and new advances in the treatment of GH-PitNETs.

Keywords: growth hormone; acromegaly; pituitary neuroendocrine tumor; surgical treatment; pharmacotherapy; radiotherapy; gamma knife; sellar tumor; neuroendoscopy

生长激素分泌型垂体神经内分泌肿瘤(growth hormone-secreting pituitary neuroendocrine tumor, GH-PitNET)约占所有PitNET的10%^[1],该类型肿瘤会使得患者体内生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)升高,在成人中表现为肢端肥大症,儿童中表现为巨人症,给患者带来显著的躯体症状以及社会心理负担。GH-PitNET具有侵袭性强、激素缓解率低、复发率高等特点,往往需要神经外科、内分泌科、肿瘤科、影像科、病理科等科室的多学科合作共同制定治疗方案。本文章对GH-PitNET的临床治疗的现状与进展做如下综述。

1 治疗目标

GH-PitNET的治疗目标主要包括激素缓解和临床控制。2024年国际共识会议^[2]中提出,肢端肥大症患者激素的缓解应达到以下条件:①随机GH<1 μg/L;②血清IGF1下降至与性别、年龄匹配的正常范围。葡萄糖耐量试验(glucose tolerance test, GTT)后GH及IGF1的评估可用于提供疾病预测价值,但不再列入缓解标准。

临床控制包括肿瘤体积缩小和临床症状的缓解。手术、药物和放射治疗可以缩小肿瘤体积以解除对附近正常结构(如正常垂体、视神经、海绵窦等)的压迫,改善垂体功能减退、视力下降、视野缺损以及眼球活动障碍等症状。在肢端肥大症患者诊治的过程中,还应评估并治疗患者因长期高GH影响导致的心肌肥厚、气道狭窄、肠息肉、骨关节病变等并发症,追踪其转归情况。激素水平缓解后,大多数患者出现的并发症可得到改善。因此,激素缓解是影响GH-PitNET患者治疗效果及预后的重要因素。

2 GH-PitNET的手术治疗

手术治疗为GH-PitNET的首选治疗方案,可达到消除或缩小肿瘤,降低激素指标,改善症状的治疗目标^[3]。

2.1 内镜下经鼻蝶手术

GH-PitNET的主要治疗手段为经鼻蝶入路手术,包括传统显微镜手术和内镜手术。传统的显微镜手术存在视野受限和照明不足的问题,可能会导致视野盲区中的肿瘤残留,降低了肿瘤的全切率。而神经内镜通过广角视野与近距离照明弥补了这一缺陷。Chen等^[4]和Vassilyeva团队^[5]比较了传统显微镜技术和内镜技术在GH-PitNET中的手术效果及并发症,结果显示,内镜手术组患者的肿瘤全切率高于显微镜组(88.4% vs 67.5%),大

腺瘤在内镜手术后激素长期缓解率也优于显微镜手术(61.5% vs 40.2%),且两组术后并发症的发生率比较无统计学差异。不仅如此,内镜组在手术时间上也较显微镜组缩短了约20%(142 min vs 176 min)。以上数据表明,内镜技术可以提高GH-PitNET患者的肿瘤全切率以及激素长期缓解率,为内镜技术在该类型肿瘤中的推广应用提供了依据。近年来,有手术团队利用增强现实(augmented reality, AR)技术和虚拟现实(virtual reality, VR)技术实现了内镜手术术前的三维重建和手术预演以及术中的实时导航。研究表明,该技术能提高神经内镜下肿瘤的全切率,降低手术并发症的发生率^[6-7]。

2.2 PitNET假包膜外切除技术

手术中全切肿瘤组织是提高GH-PitNET术后激素缓解率并降低复发的关键因素。传统的假包膜内切除(intracapsular resection, IR)因操作局限于肿瘤内,可能导致肿瘤与正常结构边界处的病灶残留。而假包膜外切除(extracapsular resection, ER)通过沿肿瘤与正常垂体间的解剖界面(假包膜)作扩大切除,能显著提高肿瘤全切率。尽管仅约50%的GH-PitNET中存在明确的假包膜^[8],但针对此类患者,ER已被研究证实可以给患者带来明确的优势。Zhang等^[9]的1篇Meta分析中显示,ER可显著提高激素缓解率($RR=1.35$)。Seng等^[10]的系统综述中进一步证实,ER与肿瘤的完全切除($RR=1.31$)及激素缓解($RR=1.26$)均呈强相关。尽管ER可能增加术中脑脊液漏风险^[11],但在运用改良带蒂鼻中隔黏膜瓣、阔筋膜修补、脂肪填塞等现代颅底重建技术后,可以显著降低术后脑脊液漏的发生率^[12-13]。文献报道,ER与IR在术后脑脊液漏、尿崩症及垂体功能不全的发生率上趋于一致^[14]。综上,对于存在假包膜的GH-PitNET,推荐由经验丰富的外科医师实施ER,在精细分离包膜、减少鞍膈损伤的前提下,结合个体化颅底修复策略,可最大化肿瘤控制效益(提升激素缓解率、降低远期复发率),且不增加额外并发症风险。

2.3 选择性海绵窦内侧壁切除技术

海绵窦内侧壁(medial wall of cavernous sinus, MWCS)切除是处理侵袭性生长GH-PitNET的一种有效策略。海绵窦是GH-PitNET最常见的侵袭部位,尤其在大腺瘤中。既往手术策略难以完全切除附着于MWCS上的肿瘤,从而导致病灶残留。研究表明,GH-PitNET侵袭MWCS的比例高于促性腺激素腺瘤(69% vs 33%)^[15]。在

Knosp 分级 ≥ 2 级的 GH-PitNET 中,超过 90% 存在 MWCS 肿瘤细胞浸润^[16]。2023 年 1 项纳入了 447 例 GH-PitNET 的 Meta 分析^[17]显示,接受 MWCS 切除术的患者中,76.5% 实现了术后激素缓解(其中 Knosp < 3 级患者缓解率超过 90%^[16,18])。尽管存在术中颈内动脉损伤(0.5%)、动眼神经损伤(0.3%)、外展神经损伤(2.0%)、脑脊液漏(2.5%)^[17]等风险,但发生率整体可控。综上,术前影像学提示海绵窦侵犯(Knosp > 2 级)或术中探查明确肿瘤与 MWCS 粘连紧密、界面不清的 GH-PitNET,应考虑选择性行 MWCS 切除术以提升肿瘤的全切率。

2.4 术中 GH 监测与肿瘤探测

GH-PitNET 患者术后的血清 GH 水平虽能在一定程度上反映肿瘤的切除程度并预测患者的远期缓解率,但无法为术中的肿瘤切除提供实时指导。Zachariah 团队^[19]通过对术中肿瘤切除后即刻 GH 水平的测定及长期随访发现,术中 GH 水平处于最低四分位患者的长期激素缓解率是最高四分位患者的 27 倍。证实了术中 GH 监测在指导手术策略和预后评估中的作用。脑肿瘤领域广泛运用吲哚菁绿、荧光素钠等术中荧光标记物在 GH-PitNET 切除手术中的应用还处于探索阶段。Amano 团队^[20]报道在 9 例 GH-PitNET 中成功使用吲哚菁绿荧光区分了肿瘤和正常组织。但尚未有循证医学证据支持其能提高肿瘤全切率^[21]。术中磁共振成像(intraoperative magnetic resonance imaging, iMRI)作为另一种术中实时导航技术,在 GH-PitNET 手术中展现了潜力。Vergeer 等^[21]在 6 例 iMRI 引导下的 GH-PitNET 手术取得了 100% 切除率,受限于样本量小、设备普及率低等因素,目前尚无法得出 iMRI 能提升激素缓解率的结论。

3 药物治疗

药物治疗一般用于 GH-PitNET 患者手术后的辅助治疗,预期术中肿瘤不能手术完全切除且无视神经压迫症状的患者或存在相对手术禁忌(包括手术风险大、患者拒绝手术等)的患者也可选择药物治疗^[3]。未经手术治疗的 GH-PitNET 患者药物治疗的长期激素缓解率通常不超过 50%,低于手术治疗后的患者^[22]。近年来,治疗 GH-PitNET 新药物和新剂型的出现为这些患者提供了更加方便和有效的方案。目前,GH-PitNET 的主要治疗药物包括生长抑素受体配体(somatostatin receptor ligand, SRL)、多巴胺受体激动剂(dopamine receptor agonist, DA)和生长激素受体拮抗剂(growth hormone receptor antagonist, GHRA),这些药物可有效降低体内过量的 GH 和 IGF1,或减轻其生物学作用,达到控制临床症状的目的。此外,针对难治性 GH-PitNET,替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)、贝伐珠单抗(Bevacizumab, BVZ)和免疫治疗可能是新的治疗方法。

3.1 SRL

垂体的生长激素细胞主要通过促生长激素释放激素(GH releasing hormone, GHRH)受体、生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)进行 GH 分泌的调节。生长抑素可通过 SSTR(主要是 SSTR2)抑制垂体分泌 GH。SRL 是一类生长抑素类似物,通过结合 SSTR 抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)和钙离子通道活性,降低细胞内的环腺苷酸(cyclic adenylic acid, cAMP)和钙离子浓度,使得胞吐作用减弱,GH 分泌减少^[23-24]。

第一代 SRL 药物以奥曲肽和兰瑞肽为代表,两者均为多肽类药物,在胃肠道中易被分解,最初以注射制剂开发。研究表明,奥曲肽对 GH-PitNET 术后激素未缓解患者 GH 及 IGF1 的激素控制率在 50% 左右^[25],但在未手术患者中的激素缓解率仅有 20% 左右^[26],提示手术减瘤可以为后续药物治疗提供最佳的疗效。兰瑞肽的疗效与奥曲肽相似^[27],但两者均需要长期注射治疗维持疗效,存在给药不便的局限性。随着药物研发进展,奥曲肽缓释胶囊通过肠溶包衣和瞬时渗透增强技术实现了口服给药,与皮下注射的药代动力学参数相似,其疗效和安全性已获临床验证^[28]。第二代 SRL 药物帕瑞肽展现出了更强的激素调控作用。前瞻研究显示,帕瑞肽在未手术肢端肥大症患者中的激素控制率优于奥曲肽(31.3% vs 19.2%)^[29]。2024 年的 1 项 Meta 分析^[30]表明,26.5% 对第一代 SRL 耐药的患者可通过帕瑞肽达到激素的控制。但帕瑞肽会显著影响患者的血糖代谢,使得约一半的用药患者罹患糖尿病^[31],因此,帕瑞肽推荐作为治疗肢端肥大症的二线药物,适用于对第一代 SRL 治疗效果不佳的患者^[32]。值得注意的是,帕瑞肽在 41.2% 的库欣病 PitNET 患者中实现了肿瘤的部分缩小,这与帕瑞肽作用于 PitNET 上的 SSTR5 有关^[33]。帕瑞肽在促肾上腺皮质激素(corticotropin; adrenocorticotrophic hormone, ACTH)合并 GH 升高的 PitNET 患者中同时降低了这 2 种激素,这个发现为多激素腺瘤的治疗提供了新的思路^[34]。新型的非肽类高选择性 SSTR2 激动剂 Paltusotine 已于 2024 年完成一项 3 期临床试验^[35],研究表明,口服 Paltusotine 可以代替注射药物用于维持激素控制,标志着肢端肥大症药物治疗正朝着高效、便捷的方向持续发展。

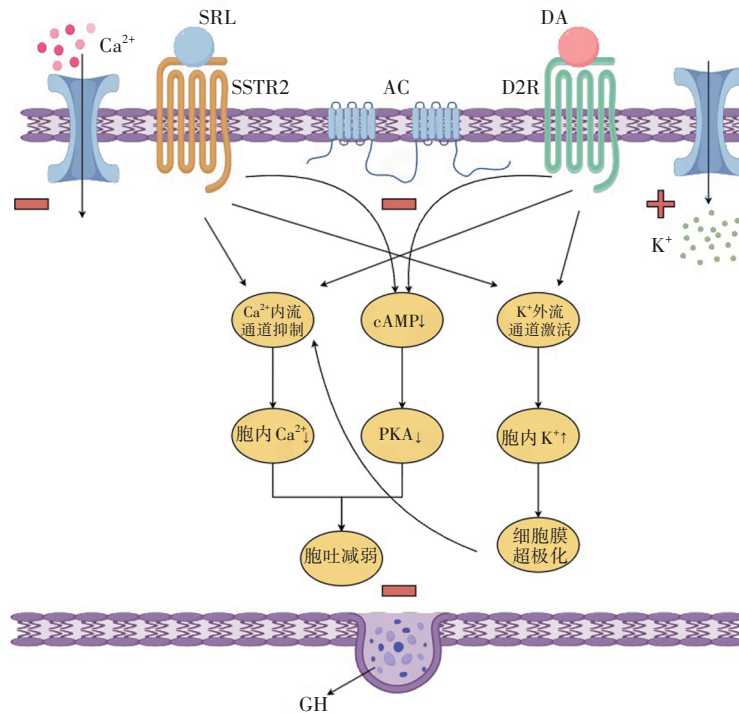
SRL 的疗效与肿瘤 SSTR 的表达密切相关。约 75% 的 GH-PitNET 患者肿瘤组织中存在 SSTR2 的高表达。其中致密颗粒型(densely granulated, DG)肿瘤中 SSTR2 的表达率高于稀疏颗粒型(sparsely granulated, SG)^[36],无症状 GH-PitNET 中 SSTR2 的表达水平更低^[37]。SSTR2 的表达强度是预测第一代 SRL 疗效的敏感标志物。通过多因素分析(如肿瘤侵袭程度、性别、年龄、SSTR5、多巴胺受体 D2 及生长素释放肽等),可将 SRL 疗效预测准确率提升至 90% 左右,为肢端肥大症患者精确和个性化的治疗提

供了途径^[38]。奥曲肽敏感试验也能够预测 SRL 在治疗 GH-PitNET 中的作用,通过测定患者注射短效奥曲肽后的 GH,以 GH 水平较注射前基线下降超过 50% 作为判定药物敏感的标准。该实验的敏感度为 81.8%,特异度为 66%^[39]。

3.2 DA

DA 不作为 GH-PitNET 的一线用药,也未获批用于肢端肥大症的常规治疗。然而,DA 在部分 GH-PitNET 患者中仍有治疗价值。DA 可以作用于肿瘤表面的多巴胺受体亚型 2(D2R)达到降低 AC 活性与细胞内钙离子浓度的作用。传统 DA 药物溴隐亭因生化缓解率低、胃肠道副作用明显及大剂量耐受性差等缺点,已在国外临床实践中

逐渐被淘汰。相比之下,高选择性 DA 卡麦角林展现出了更优的疗效。1 项 Meta 分析^[40]显示,34% 的术后激素未缓解的 GH-PitNET 患者在接受卡麦角林单药治疗后实现了 IGF1 的正常化。卡麦角林还用于与 SRL 的联合治疗。研究表明,在 SRL 基础上加用卡麦角林可使 40%~58% 激素未缓解患者的 IGF1 恢复正常^[40-42]。GH 和催乳素(Prolactin, PRL)共分泌的 GH-PitNET 患者在接受 SRL 单药治疗后的激素控制率低于单纯 GH-PitNET,但这类患者在联合 DA 治疗后,激素控制率的差异就消失了^[43]。这提示了在 GH 和 PRL 共分泌的 GH-PitNET 患者中,应常规采用 SRL 与 DA 联合治疗方案。



PKA:cAMP 依赖性蛋白激酶。
图 1 SRL 和 DA 作用机制示意图

3.3 GHRa

GHRa 通过阻断生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 发挥治疗作用。GHR 在细胞膜表面以二聚体的形式存在,当 GH 上的 2 个结合位点分别与 GHR 二聚体上的 2 个位点结合时,两者共同作用通过交叉磷酸化触发 Janus 激酶 2(JAK2)途径激活细胞内转导,产生生物学作用^[44]。培维索孟(Pegvisomant)是目前最常用的 GHRa,它是一种 GH 类似物,在第 2 个位点用精氨酸替代了甘氨酸,可以与 GH 竞争性结合 GHR,阻断 GH 的活性。

培维索孟的作用机制决定其疗效需以 IGF1 下降的水平作为评价指标。培维索孟单药可以使得 67.5% 的 GH-PitNET 患者 IGF1 正常化^[45]。在 SRL 或 SRL 联合 DA

治疗效果不佳的人群中加入培维索孟治疗后,IGF1 的正常率从基线的 11.4% 提升到了 53.7% (1 年随访时)和 63.3% (5 年随访时)^[46]。但需注意的是,IGF1 的下降可能会刺激 GH 释放,3%~7% 的患者在培维索孟治疗过程中出现肿瘤体积增大^[47-48]。近年来,SRL 与培维索孟联合方案的应用逐渐增多,2020 年的一项随机临床试验^[49]中显示,有 96% 患者在接受 SRL 联合培维索孟治疗后 IGF1 达到了正常水平。然而,该药物高昂的价格限制了其应用,患者终身使用培维索孟联合药物的治疗费用高达约 200 万元人民币^[50]。培维索孟是一个安全有效的药物,目前培维索孟的给药剂量、频次及联合用药模式仍需通过长期临床观察进一步优化,个性化治疗方案是实现最佳

疗效的关键^[51]。

3.4 难治性GH-PitNET的药物治疗进展

难治性GH-PitNET通常表现为以下特征^[52]:①生长迅速;②早期及高频复发(术后6个月内);③对常规的药物、放疗效果不佳。在GH-PitNET中,稀疏颗粒型生长激素腺瘤、催乳素生长激素细胞腺瘤、嗜酸干细胞催乳素细胞腺瘤、静默性生长激素细胞腺瘤以及多激素PIT-1阳性腺瘤具有难治性GH-PitNET的高风险^[53]。对于难治性GH-PitNET,指南仍推荐首选手术治疗。难治性GH-PitNET对传统药物的应答率普遍较低,目前探索性药物包括TMZ、BVZ和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)等。

当手术及常规药物联合治疗均无法控制肿瘤生长或抑制GH过量分泌时,可首选TMZ治疗。2022年,1项纳入156例TMZ治疗的难治性GH-PitNET/垂体腺瘤患者的研究^[54]中显示,约10%的患者完全缓解,30%患者部分缓解,28%患者病情稳定,仅有32%患者进一步进展。有研究表明,TMZ在O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)低表达的肿瘤中更有效^[55],而另一项研究表明,超过80%的GH-PitNET病例中MGMT染色阳性率低于10%^[56]。这提示了TMZ在GH-PitNET中可能具有更高的敏感性。

BVZ是一种针对血管内皮生长因子的单克隆抗体。14例TMZ治疗失败的难治性GH-PitNET患者使用了

BVZ单药治疗,其中1例患者部分缓解,8例患者病情稳定,5例患者病情进展^[57]。ICIs[包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)抑制剂、程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂和程序性死亡受体配体1(PD-L1)抑制剂]联合放疗的28例难治性GH-PitNET患者中,有1例患者完全缓解,9例患者部分缓解,3例患者病情稳定,15例患者病情进展^[57]。尽管BVZ与ICIs在难治性GH-PitNET中的总体有效率有限,但其在传统治疗无效的患者中仍展现出一定潜力,为多重治疗失败的患者提供了潜在的新治疗方向。

4 放射治疗

GH-PitNET的放射治疗以立体定向放射治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)为主。与传统放疗相比,SRS具有精度高、剂量低的优势,能够有效降低放疗后垂体功能减退和视神经损伤的风险。目前应用的SRS技术包括伽玛刀(gamma knife radiosurgery, GKRS)、射波刀(cyber knife, CK)和直线加速器(linear acceleration, LINAC)。由于SRS的疗效通常需要1~2年才能显现,且不适用于体积较大的肿瘤,因此,SRS不作为肢端肥大症患者的首选治疗,而主要用于术后肿瘤残留的补充治疗。

2024年的一篇系统综述^[58]中显示,肢端肥大症术后接受SRS治疗的患者5年激素缓解率平均为48%,10年缓解率为46%~86%,证实SRS在GH-PitNET患者中的长

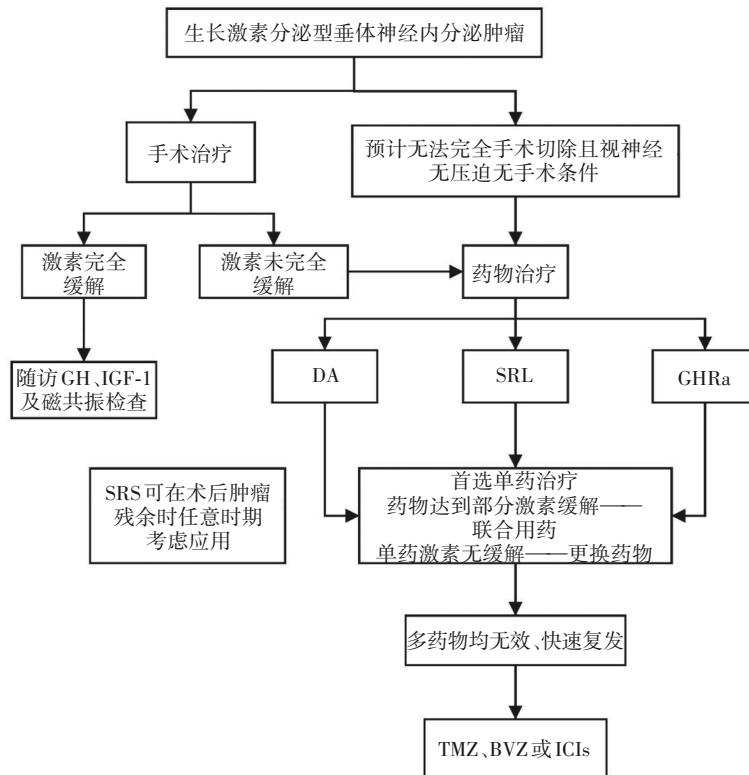


图2 GH-PitNET的治疗流程

期有效性。SRS后患者的垂体功能减退发生率约23%,但随着随访时间延长,发生率可能增高。在中位随访时长为166个月的队列研究中,观察到53%患者出现了垂体功能减退,其中最晚的垂体功能减退患者发生在治疗后20年^[59]。对于毗邻视神经的肿瘤,需要降低单次辐射剂量(<10 Gy)以保护视神经的功能。此时,分次放疗(fractionated radiotherapy, FRT)成为替代选择。FRT通过增加放疗次数,减少单次放疗剂量,以降低对周围神经的损伤。近年的研究认为,单次放疗剂量10 Gy,3次放疗总剂量20 Gy或5次放疗总剂量25 Gy时,可将视神经的

损伤风险控制1%以下^[60]。FRT和SRS在肢端肥大症患者中的10年激素控制率相当(48% vs 52%)^[61],但FRT的起效时间需相对延长。

伽玛刀治疗作为国际上最常用的SRS技术,在肢端肥大症患者中的疗效和安全性得到了广泛验证,但关于射波刀和线性加速器的研究则较少。一项对于肢端肥大症患者的CK治疗研究显示,有45.6%的患者在治疗后4年激素缓解^[62]。另一项对于肢端肥大症患者的LINAC研究显示,患者5年的激素缓解率为49.8%^[63]。这些数据与GKRS的缓解率均无明显差异。

表1 GH-PitNET治疗进展方案汇总

治疗方式	疗效及方案	新进展
手术治疗	首选治疗方案;有效减少肿瘤体积,降低激素分泌	内镜手术显示出优于显微镜手术的肿瘤切除率和激素缓解率;肿瘤的假包膜外切除技术;MWCS切除技术
药物治疗	有效治疗方案;SRL为首选药物;DA联合SRL用于SRL单药控制欠佳患者;GHRa效果显著,但价格限制应用;TMZ是难治性垂体神经内分泌肿瘤的首选药物	口服SRL通过肠溶包衣和瞬时渗透增强技术达到与注射制剂相同的药物代谢浓度;第二代SRL药物帕瑞肽在生化作用上优于第一代SRL;高效口服SSTR2激动剂Paltusotine通过三期临床试验证明其安全及有效性;DA联合SRL在GH与PRL共分泌肿瘤中取得显著成效;BVZ和ICIs在部分难治性垂体神经内分泌肿瘤中取得有效结果
放射治疗	补充治疗方案;GKRS、CK及LINAC均被证实可在GH-PitNET术后残余肿瘤的控制作用	FRT频次和剂量方案对视神经损伤风险的控制达成共识;FRT与SRS对肿瘤控制率方面无明显差异

表2 主要文献汇总表

治疗方式	作者	发表时间	病例数	方法	结果	结论
手术治疗	Chen, 等 ^[4]	2017年	4 375	系统综述	大腺瘤内镜下治疗缓解率高于显微镜下治疗(61.5% vs 40.2%)	内镜手术在肿瘤全切率及激素缓解率上优于传统显微镜手术
	Vassilyeva, 等 ^[5]	2023年	83	随机对照试验	内镜全切率高于显微镜(88.4% vs 67.5%);内镜手术时间短于显微镜(142 min vs 176 min)	
	Zhang, 等 ^[9]	2022年	1 768	Meta分析	ER生化缓解率优于IR	ER可以增加肿瘤的全切率、提高术后激素缓解率
	Seng, 等 ^[10]	2023年	1 588	系统综述	ER全切率高于IR;ER激素缓解率高于IR	
药物治疗	Pontes, 等 ^[17]	2023年	447	Meta分析	行MWCS切除术后76.5%患者实现了激素缓解	MWCS切除可有效减少肿瘤残留,增加术后激素缓解率
	Aliyeva, 等 ^[30]	2024年	590	Meta分析	一代SRL耐药患者26.5%通过帕瑞肽达到了生化缓解	帕瑞肽是一代SRL耐药患者的二线治疗选择
	Sandret, 等 ^[40]	2011年	237	Meta分析	卡麦角林单药可使34%肢端肥大症患者IGF1恢复正常	DA在部分肢端肥大症患者中有效,在PRL与GH共分泌PitNET中,应常规联合DA与SRL治疗
	Biagetti, 等 ^[43]	2024年	144	随机对照试验	SRL在治疗GH、PRL共分泌PitNET效果劣于单纯GH-PitNET,与DA联合治疗可消除差异	
	Freda, 等 ^[45]	2015年	345	队列研究	培维索孟使得67.5%肢端肥大症患者IGF1恢复正常	培维索孟是控制肢端肥大症IGF1水平有效的药物
	Bonert, 等 ^[49]	2020年	52	随机对照试验	培维索孟联合SRL使得96%肢端肥大症患者IGF1正常	
	Burman, 等 ^[54]	2022年	156	队列研究	难治性PitNET/垂体腺瘤患者在接受TMZ治疗后,约10%的患者完全缓解,30%患者部分缓解	TMZ是难治性PitNET首选药物, BVZ和ICIs是多种治疗途径失败后的药物选择
放射治疗	De Alcubierr, 等 ^[57]	2024年	42	综述	14例BVZ治疗患者1例缓解、8例稳定、5例进展;28例ICIs联合放疗患者1例完全缓解、9例部分缓解、3例病情稳定、15例进展	
	Albano, 等 ^[58]	2024年	2262	Meta分析	GH-PitNET术后激素未完全缓解患者中48%可通过SRS达到激素缓解	SRS是治疗肢端肥大症患者术后肿瘤残留有效的方案
	Knappe, 等 ^[61]	2020年	352	回顾性研究	FRT与SRS在肢端肥大症患者中控制率无统计学差异(48% vs 52%)	FRT在降低视神经损伤风险的同时达到与SRS相同的治疗效果

5 总结与讨论

GH-PitNET是一种侵袭性强、激素缓解率低且复发率高的肿瘤,其治疗目标主要包括激素水平的缓解和临床症状的控制。即使在丹麦、瑞典、美国这样的国家中,经过多种方案治疗后,仍有10%~20%左右的患者无法达到激素缓解^[64-66]。近年来,GH-PitNET的治疗策略取得了显著进展。手术治疗方面,内镜下经鼻蝶手术已成为GH-PitNET的首选治疗方案,相较于传统显微镜手术,内镜手术在肿瘤全切率和术后激素缓解率上展现出明显优势。ER技术和选择性MWCS切除技术的应用进一步提高了肿瘤的全切率。药物治疗方面,第二代SRL帕瑞肽在控制激素水平和缩小肿瘤体积方面表现出色。新型药物如Paltusotine的研发为患者提供了更多选择,且口服剂型的出现提高了患者的依从性。GHRa如培维索孟在控制IGF1水平方面效果显著。针对难治性GH-PitNET, TMZ、BVZ和ICIs等新型药物为患者提供了新的治疗希望。放射治疗方面,SRS作为GH-PitNET的辅助治疗手段,具有精度高、剂量低的优势,在长期激素控制方面的表现令人满意。FRT在保护视神经功能方面提供了另一种选择。在未来,GH-PitNET的治疗将继续朝着个体化、精准化的方向发展。随着内镜手术技术的不断进步,肿瘤全切率和术后激素缓解率有望进一步提高。新型药物的研发,尤其是针对难治性GH-PitNET的药物,将为患者提供更多治疗选择。放射治疗技术的改进,如FRT和新型放射设备的应用,将进一步降低并发症风险,提高治疗效果。总之,GH-PitNET的治疗已取得显著进展,未来随着技术的不断创新和研究的深入,患者的治疗效果和生活质量将得到进一步提升。

参 考 文 献

- [1] MELMED S. Pituitary-tumor endocrinopathies[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 937-950.
- [2] GIUSTINA A, BIERMASZ N, CASANUEVA FF, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission[J]. *Pituitary*, 2024, 27(1): 7-22.
- [3] 中国垂体腺瘤协作组. 中国肢端肥大症诊治共识(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(27): 2115-2126.
- [4] CHEN CJ, IRONSIDE N, POMERANIEC IJ, et al. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(11): 2193-2207.
- [5] VASSILYEVA N, MENA N, KIROV K, et al. Comparative effectiveness of endoscopic and microscopic adenoma removal in acromegaly[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1128345.
- [6] 龙潮新, 郭铭, 李平安, 等. 3D Slicer辅助神经内镜经鼻蝶入路鞍区肿瘤切除手术的应用研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(6): 29-34.
- [7] TORTOLERO LB, HAJTOVIC SA, GAUTREAUX J, et al. Intraoperative augmented reality visualization in endoscopic transsphenoidal tumor resection using the endoscopic surgical navigation advanced platform (EndoSNAP): a technical Note and retrospective cohort study[J]. *Cureus*, 2025, 17(2): e79714.
- [8] QU X, XU GM, QU YM, et al. The pseudocapsule surrounding a pituitary adenoma and its clinical significance[J]. *J Neurooncol*, 2011, 101(2): 171-178.
- [9] ZHANG X, WANG YG, TAN JH, et al. Comparison of outcomes between intracapsular resection and pseudocapsule-based extracapsular resection for pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 52.
- [10] SENG KS, MALLILAY ORM. Extracapsular resection of pituitary adenomas: a systematic review[J]. *Asian J Neurosurg*, 2023, 18(1): 5-11.
- [11] ZHOU YF, WEI JL, FENG F, et al. Pseudocapsule-based resection for pituitary adenomas via the endoscopic endonasal approach[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 812468.
- [12] 唐国强, 陈加贝, 李斌, 等. 经蝶垂体瘤手术后脑脊液漏多因素回归方程搭建及预测价值研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(4): 47-51.
- [13] ERKAN B, DEMIR S, AKPINAR E, et al. Effectiveness of a sellar reconstruction algorithm in transsphenoidal pituitary surgery: insights from 490 cases[J]. *World Neurosurg*, 2024, 189: e1098-e1108.
- [14] WANG XB, HAN TY, MA JG, et al. Pseudocapsule and pseudocapsule-based extracapsular resection in pituitary neuroendocrine tumors[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1056327.
- [15] MOHYELDIN A, KATZNELSON LJ, HOFFMAN AR, et al. Prospective intraoperative and histologic evaluation of cavernous sinus medial wall invasion by pituitary adenomas and its implications for acromegaly remission outcomes[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9919.
- [16] COHEN-COHEN S, GARDNER PA, ALVES-BELO JT, et al. The medial wall of the cavernous sinus. Part 2: selective medial wall resection in 50 pituitary adenoma patients[J]. *J Neurosurg*, 2019, 131(1): 131-140.
- [17] PONTES JPM, UDOMA-UDOF A OC, DE OLIVEIRA JS, et al. Efficacy and safety of cavernous sinus medial wall resection in pituitary adenoma surgery: a systematic review and a single-arm meta-analysis[J]. *Pituitary*, 2023, 26(4): 340-351.
- [18] NAGATA Y, TAKEUCHI K, YAMAMOTO T, et al. Removal of the medial wall of the cavernous sinus for functional pituitary adenomas: a technical report and pathologic significance[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: 53-58.
- [19] ZACHARIAH MA, BOZER JJ, CUA S, et al. Intraoperative prediction of Long-Term remission in acromegaly[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2023, 24(1): 74-79.
- [20] AMANO K, AIHARA Y, TSUZUKI S, et al. Application of indocyanine green fluorescence endoscopic system in transsphenoidal surgery for pituitary tumors[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(4): 695-706.

- [21] VERGEER RA, THEUNISSEN REP, VAN ELK T, et al. Fluorescence-guided detection of pituitary neuroendocrine tumor (PitNET) tissue during endoscopic transsphenoidal surgery available agents, their potential, and technical aspects[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(3): 647-657.
- [22] DABRH AMABU, MOHAMMED K, ASI N, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 4003-4014.
- [23] BOTELHO L, DEZONNE RS, WILDEMBERG LE, et al. Somatostatin receptors in pituitary somatotroph adenomas as predictors of response to somatostatin receptor ligands: a pathologist's perspective[J]. *Brain Pathol*, 2025, 35(1): e13313.
- [24] PERIFERAKIS A, TSIGAS G, PERIFERAKIS AT, et al. Agonists, antagonists and receptors of somatostatin: pathophysiological and therapeutical implications in neoplasias[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(9): 9721-9759.
- [25] FREDA PU, KATZNELSON L, VAN DER LELY AJ, et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4465-4473.
- [26] KARACA Z, TANRIVERDI F, ELBUKEN G, et al. Comparison of primary octreotide-lar and surgical treatment in newly diagnosed patients with acromegaly[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(5): 678-684.
- [27] COLAO A, AURIEMMA RS, PIVONELLO R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly[J]. *Pituitary*, 2016, 19(3): 235-247.
- [28] REMBA-SHAPIRO I, NACHTIGALL LB. Treatment of acromegaly with oral octreotide[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2024, 38(4): 101888.
- [29] COLAO A, BRONSTEIN MD, FREDA P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 791-799.
- [30] ALIYEVA T, MUNIZ J, SOARES GM, et al. Efficacy and safety of pasireotide treatment in acromegaly: a systematic review and single arm meta-analysis[J]. *Pituitary*, 2024, 27(5): 468-479.
- [31] CORICA G, PIRCHIO R, MILIOTO A, et al. Pasireotide effects on biochemical control and glycometabolic profile in acromegaly patients switched from combination therapies or unconventional dosages of somatostatin analogs[J]. *J Endocrinol Invest*, 2024, 47(3): 683-697.
- [32] FLESERIU M, BILLER BMK, FREDA PU, et al. A pituitary society update to acromegaly management guidelines[J]. *Pituitary*, 2021, 24(1): 1-13.
- [33] MONDIN A, MANARA R, VOLTAN G, et al. Pasireotide-Induced shrinkage in GH and ACTH secreting pituitary adenoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 935759.
- [34] FUKUNAGA K, IMACHI H, SATO S, et al. Successful therapy using pasireotide long-acting release for Cushing's disease merged with biochemical acromegaly[J]. *Intern Med*, 2021, 60(7): 1047-1053.
- [35] GADELHA MR, CASAGRANDE A, STRASBURGER CJ, et al. Acromegaly disease control maintained after switching from injected somatostatin receptor ligands to oral paltusotine[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 110(1): 228-237.
- [36] WILDEMBERG LE, SILVA CAMACHO AHDA, MIRANDA RL, et al. Machine learning-based prediction model for treatment of acromegaly with first-generation somatostatin receptor ligands[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): 2047-2056.
- [37] CHINEZU L, VASILJEVIC A, TROUILLAS J, et al. Silent somatotroph tumour revisited from a study of 80 patients with and without acromegaly and a review of the literature[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2): 195-201.
- [38] GIL J, MARQUES-PAMIES M, SAMPEDRO M, et al. Data mining analyses for precision medicine in acromegaly: a proof of concept[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8979.
- [39] 李冉, 段炼, 潘慧, 等. 奥曲肽敏感试验预测长效生长抑素受体配体治疗垂体GH腺瘤的疗效[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(4): 288-293.
- [40] SANDRET L, MAISON P, CHANSON P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5): 1327-1335.
- [41] VILAR L, AZEVEDO MF, NAVES LA, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR[J]. *Pituitary*, 2011, 14(2): 148-156.
- [42] KIZILGUL M, DUGER H, NASIROGLU NI, et al. Efficacy of cabergoline add-on therapy in patients with acromegaly resistance to somatostatin analogs treatment and the review of literature[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, 66(3): 278-285.
- [43] BIAGETTI B, ARAUJO-CASTRO M, TORRE EM, et al. Effectiveness of combined first-line medical treatment in acromegaly with prolactin cosecretion[J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 190(6): 458-466.
- [44] BROOKS AJ, DAI W, O'MARA ML, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor[J]. *Science*, 2014, 344(6185): 1249783.
- [45] FREDA PU, GORDON MB, KELEPOURIS N, et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(3): 264-274.
- [46] FLESERIU M, FÜHRER-SAKEL D, VAN DER LELY AJ, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4): 525-538.
- [47] SCHREIBER I, BUCHFELDER M, DROSTE M, et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study[J]. *Eur J*

- Endocrinol, 2007, 156(1): 75-82.
- [48] BUCHFELDER M, VAN DER LELY AJ, BILLER BMK, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(6): 419-427.
- [49] BONERT V, MIROCHA J, CARMICHAEL J, et al. Cost-effectiveness and efficacy of a novel combination regimen in acromegaly: a prospective, randomized trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(9): dgaa444.
- [50] LEONART LP, RIVEROS BS, KRAHN MD, et al. Pharmacological acromegaly treatment: cost-utility and value of information analysis[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(4): 388-402.
- [51] HABERBOSCH L, STRASBURGER CJ. Efficacy and safety of pegvisomant in the treatment of acromegaly[J]. *Arch Med Res*, 2023, 54(8): 102884.
- [52] DAI CX, FENG M, LIU XH, et al. Refractory pituitary adenoma: a novel classification for pituitary tumors[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83657-83668.
- [53] ASA SL, METE O, PERRY A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 6-26.
- [54] BURMAN P, TROUILLAS J, LOSA M, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(4): 593-605.
- [55] BENGTTSSON D, SCHRØDER HD, ANDERSEN M, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1689-1698.
- [56] ZUHUR SS, TANIK C, KARAMAN Ö, et al. MGMT immunoeexpression in growth hormone-secreting pituitary adenomas and its correlation with Ki-67 labeling index and cytokeratin distribution pattern[J]. *Endocrine*, 2011, 40(2): 222-227.
- [57] DE ALCUBIERRE D, CARRETTI AL, DUCRAY F, et al. Aggressive pituitary tumors and carcinomas: medical treatment beyond temozolomide[J]. *Minerva Endocrinol (Torino)*, 2024, 49(3): 321-334.
- [58] ALBANO L, LOSA M, GARBIN E, et al. Efficacy and safety of radiosurgery in acromegaly[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2024, 38(4): 101898.
- [59] SIMS-WILLIAMS HP, RAJAPAKSA K, SINHA S, et al. Radiosurgery as primary management for acromegaly[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(1): 114-121.
- [60] HINKER SM, MODLIN LA, CHOI CY, et al. Dose-response modeling of the visual pathway tolerance to single-fraction and hypofractionated stereotactic radiosurgery[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2016, 26(2): 97-104.
- [61] KNAPPE UJ, PETROFF D, QUINKLER M, et al. Fractionated radiotherapy and radiosurgery in acromegaly: analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(3): 275-284.
- [62] ROMERO-GAMEROS CA, GONZÁLEZ-VIRLA B, VARGAS-ORTEGA G, et al. Efficiency and safety of CyberKnife robotic radiosurgery in the multimodal management of patients with acromegaly[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5): 1438.
- [63] VOGES J, KOCHER M, RUNGE M, et al. Linear accelerator radiosurgery for pituitary macroadenomas: a 7-year follow-up study[J]. *Cancer*, 2006, 107(6): 1355-1364.
- [64] ROSENDAL C, ARLIEN-SØBORG MC, NIELSEN EH, et al. Changes in acromegaly comorbidities, treatment, and outcome over three decades: a nationwide cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1380436.
- [65] ARNARDÓTTIR S, JÄRÅS J, BURMAN P, et al. Long-term outcomes of patients with acromegaly: a report from the Swedish Pituitary Register[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 186(3): 329-339.
- [66] GHAJAR A, JONES PS, GUARDA FJ, et al. Biochemical control in acromegaly with multimodality therapies: outcomes from a pituitary center and changes over time[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): e532-e543.

责任编辑:王荣兵